BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **BỘ Y TẾ**

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

TRẦN THÙY ANH

NGHIÊN CỨU CÁC YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG ĐÁP ỨNG CỦA BUỒNG TRỨNG TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2017

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Trần Thị Phương Mai

Phản biện 1: GS.TS. Cao Ngọc Thành

Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Duy Ánh

Phản biện 3: TS. Nguyễn Mạnh Hà

Luận án sẽ được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án Tiến sỹ cấp Trường họp tại Trường Đại học Y Hà Nội.

Vào hồi giờ ngày tháng năm 2017.

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Trường Đại học Y Hà Nội

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Trần Thuỳ Anh, Trần Thị Phương Mai (2016). Giá trị của đếm nang thứ cấp và Anti –Mullerian Hormone trong dự báo đáp ứng cao và nguy cơ quá kích buồng trứng. *Tạp chí Y học thực hành*, số 9 (1021), tr 49-51.
2. Trần Thuỳ Anh, Trần Thị Phương Mai (2016). Giá trị của đếm nang thứ cấp và Anti –Mullerian Hormone trong dự báo đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. *Tạp chí Y học thực hành*, số 8 (1020), tr 115-118.
3. Trần Thuỳ Anh, Trần Thị Phương Mai, Nguyễn Thị Liên Hương (2017). Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Y học thực hành*, số 6 (1045), tr 171-173.

A. GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng - một trong những tiến bộ chính trong điều trị vô sinh ở nửa sau thế kỷ 20, là quy trình cơ bản và đóng vai trò quan trọng mang tính quyết định đến sự thành công của thụ tinh trong ống nghiệm

Để kích thích buồng trứng thành công đạt được số lượng noãn phù hợp, tránh được các bất lợi và biến chứng của kích thích buồng trứng thì việc tiên lượng đáp ứng buồng trứng của một người phụ nữ trước khi kích thích buồng trứng có ý nghĩa rất lớn. Đánh giá dự trữ buồng trứng, tạo cơ sở cho việc xác định liều FSH phù hợp để kích thích buồng trứng thành công.

Mục tiêu nghiên cứu:

1. Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia trong thời gian từ 1/2014 -6/2015.

2. Phân tích giá trị tiên lượng của 4 yếu tố: Tuổi, FSH, AFC, AMH đối với sự đáp ứng của buồng trứng.

TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI

Tại Việt Nam các nghiên cứu về đánh giá dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng chưa nhiều. Và chưa có nghiên cứu đánh giá vai trò dự báo của cả 4 yếu tố tuổi, nồng độ FSH, AFC và AMH đối với sự đáp ứng của buồng trứng. Vì thế việc tiên lượng đáp ứng của buồng trứng và định liều thuốc vẫn chưa có sự phối hợp của các yếu tố dự báo mà chủ yếu vẫn là từng yếu tố riêng rẽ, còn phụ thuộc phần lớn vào kinh nghiệm của người chỉ định liều. Vì vậy vẫn còn một tỉ lệ quá kích buồng trứng bệnh nhân phải nằm viện và trì hoãn chuyển phôi, giảm cơ hội mang thai, hay vẫn có một tỉ lệ bệnh nhân phải ngừng điều trị do buồng trứng không đáp ứng với thuốc mà nếu tiên lượng trước khi điều trị sẽ giảm được thời gian và chi phí điều trị.

Hơn nữa, giá trị AMH và đáp ứng buồng trứng được ghi nhận khác nhau giữa các chủng tộc, nên việc sử dụng kết quả nghiên cứu thực hiện trên người phương tây cho người Việt Nam có thể không phù hợp.

Ý NGHĨA THỰC TIỄN VÀ ĐÓNG GÓP MỚI

1.Mô tả được đặc điểm của bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại một trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia.

2.Đánh giá được kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm.

3. Phân tích được giá trị tiên lượng của 4 yếu tố: AMH, FSH, AFC và tuổi đối với sự đáp ứng của buồng trứng.

4 Tìm ra được các giá trị ngưỡng của các yếu tố với độ nhạy và độ đặc hiệu phù hợp giúp dự báo sự đáp ứng của buồng trứng.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Ngoài phần đặt vấn đề và kết luận, luận án gồm 4 chương: Chương 1: Tổng quan vấn đề nghiên cứu, 36 trang; Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu, 12 trang; Chương 3: Kết quả nghiên cứu, 36 trang; Chương 4: Bàn luận, 40 trang. Luận án có 24 bảng, 9 biểu đồ, 179 tài liệu tham khảo (13 tiếng Việt, 166 tiếng Anh).

B. NỘI DUNG LUẬN ÁN

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Sinh lí sinh sản và vai trò của trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng

Chức năng của buồng trứng, có liên quan mật thiết với hoạt động của trục vùng dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng. Trong mối liên quan của các hormon được chế tiết tại mỗi tầng, sự đồng bộ nhịp điệu chế tiết được thực hiện hài hoà nhờ cơ chế hồi tác.

1.2. Thụ tinh trong ống nghiệm

Hỗ trợ sinh sản là các phương pháp điều trị bao gồm các thao tác trên noãn, tinh trùng và phôi ở ngoài cơ thể nhằm giúp các cặp vợ chồng vô sinh mang thai.

1.2.1. Qui trình thụ tinh trong ống nghiệm

Kích thích buồng trứng - Theo dõi sự phát triển của nang noãn- Hút noãn- Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn- Chuyển phôi vào buồng tử cung

1.3.2. Các phác đồ kích thích buồng trứng

Cơ chế của các phác đồ KTBT chủ yếu là sử dụng FSH để kích thích và duy trì sự phát triển nang noãn, đồng thời phối hợp với GnRHa hay GnRHant để ngăn ngừa đỉnh LH sớm, có 3 phác đồ KTBT hiện đang được sử dụng phổ biến nhất tại các trung tâm TTTON trên thế giới.

Phác đồ dài: Trong phác đồ này GnRH đồng vận được sử dụng từ ngày 21 hoặc từ ngày đầu của chu kỳ kinh trong thời gian 12-14 ngày. khi tuyến yên đã bị ức chế hoàn toàn sẽ bắt đầu sử dụng FSH để kích thích buồng trứng.

Phác đồ đối vận: FSH được sử dụng ngay từ đầu chu kỳ kinh. Chất đối vận có thể dùng cố định vào ngày 5, hoặc 6, hoặc dùng khi có nang noãn vượt trội đạt kích thước 14mm, với mục đích ngăn ngừa đỉnh LH sớm

Phác đồ ngắn: Trong phác đồ này, GnRH đồng vận được bắt đầu từ ngày thứ 2 của chu kỳ kinh. FSH được bắt đầu sử dụng từ ngày 3 của chu kỳ. Cả 2 loại thuốc được tiếp tục đến khi nang noãn đạt kích thước trưởng thành.

1.4. Đáp ứng buồng trứng

Đáp ứng buồng trứng bình thường: Đa số các bác sĩ đặt mục tiêu thu được 5 -15 noãn để đạt kết quả cao nhất mà giảm được biến chứng và các tác động bất lợi của KTBT**.**

Đáp ứng buồng trứng kém: Chẩn đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng được xác nhận khi số lượng noãn thu được dưới 4 noãn.

Đáp ứng buồng trứng cao: khi số lượng noãn thu được trên 15 noãn.

1.5. Các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng

Tuổi: Tuổi càng cao thì dự trữ buồng trứng càng giảm và khả năng sinh sản càng giảm. Trong hỗ trợ sinh sản, tuổi vợ cao là yếu tố tiên lượng rất kém về kết quả điều trị.

Nồng độ FSH: Nồng độ FSH cơ bản định lượng vào ngày 2, 3 của chu kỳ kinh là một xét nghiệm được sử dụng rộng rãi nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng hiện nay và được thấy là tăng cao trong các trường hợp giảm dự trữ buồng trứng, suy buồng trứng, đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Tuy nhiên do độ tin cậy và tính thuận tiện của FSH thấp làm cho vai trò của xét nghiệm FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng ngày càng hạn chế**.**

AFC: Nang thứ cấp là các nang nhỏ của buồng trứng đường kính từ 2 -10 mm có thể đo và đếm được bằng siêu âm. Đếm số nang noãn thứ cấp được xem là phương tiện khảo sát đơn giản, không xâm nhập. Tuy nhiên, kỹ thuật đếm nang thứ cấp có thể bị

ảnh hưởng bởi người siêu âm có khuynh hướng sai số nhiều hơn khi số nang thứ cấp cao.

Anti-Mullerian Hormone: AMH là một glycoprotein của buồng trứng được sản xuất từ các tế bào hạt của nang noãn sơ cấp, tiền hốc và có hốc ở giai đoạn sớm nhưng không có ở các nang noãn thoái hóa hay đang phát triển. Nồng độ AMH được đề cập đến như là một chỉ điểm của dự trữ buồng trứng với độ chính xác cao hơn các yếu tố dự đoán đáp ứng buồng trứng hiện sử dụng.

CHƯƠNG 2
ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân điều trị TTTON tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 1/2014 – 6/2015.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân điều trị TTTON lần đầu với các nguyên nhân sau: Do vòi tử cung, do chồng, vô sinh không rõ nguyên nhân, do tuổi cao. Phối hợp các nguyên nhân trên.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân có một trong các bệnh lý sau không được lựa chọn vào nghiên cứu: Tiền sử có phẫu thuật ở buồng trứng, bệnh lý lạc nội mạc tử cung. Các bệnh lý suy tuyến yên, tăng prolactin máu. Có các bệnh lý nội khoa, các bệnh lý nội tiết như rối loạn tuyến giáp, tự miễn, phụ nữ cho noãn.

2.2. Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành tại trung tâm HTSS, Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ 1/2014 – 6/2015

2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu: Cỡ mẫu nghiên cứu được tính theo công thức.

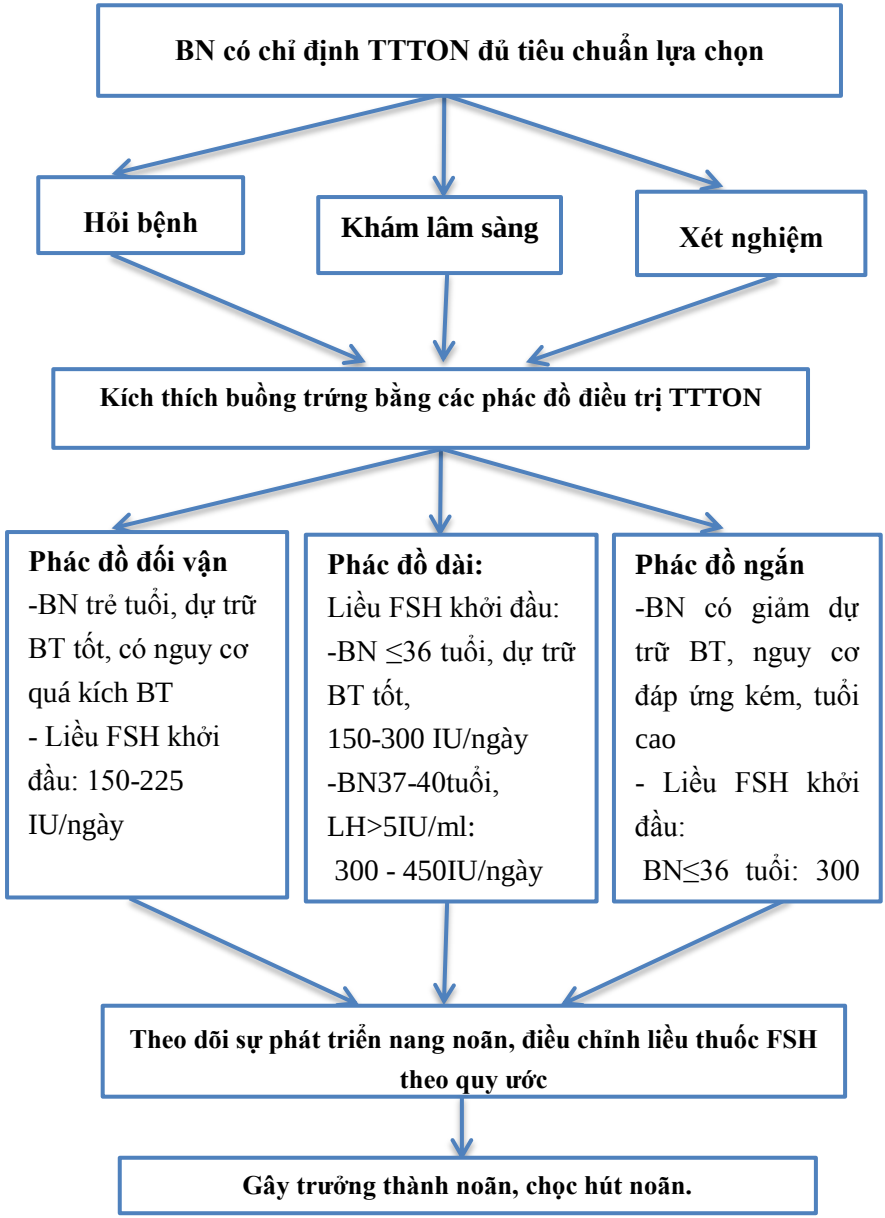
$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{P(1-P)}{d^2}$$

P: Tỉ lệ đáp ứng buồng trứng bình thường. Theo Beverley Vollenhoven nghiên cứu trên 8489 chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tỉ lệ đáp ứng buồng trứng bình thường là 60,39%. d = 0,05, $Z_{\alpha/2}$ = 0,5 n = 386 như vậy cỡ mẫu nghiên cứu tối thiểu là 386 bệnh nhân. Chúng tôi thu thập được 419 cặp vợ chồng tham gia nghiên cứu.

2.4. Phương pháp nghiên cứu

2.4.1. Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc.

2.4.2. Quy trình nghiên cứu được thực hiện theo sơ đồ nghiên cứu sau:



2.4.3. Các thăm khám, xét nghiệm và kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu

2.4.3.1 Thăm khám lâm sàng, hoàn thành hồ sơ thụ tinh ống nghiệm

- Đối với người vợ: Khám phụ khoa tổng quát,xét nghiệm (HbsAg, TPHA, HIV, Chlamydia, công thức máu, sinh hóa máu, nội tiết cơ bản FSH, E2, LH vào ngày 2, 3 của chu kỳ kinh, prolactin, AMH). Siêu âm tử cung và hai buồng trứng, đếm nang thứ cấp.

- Đối với người chồng: Khám nam khoa tổng quát,xét nghiệm (HbsAg, TPHA, HIV, tinh dịch đồ).

2.4.3.2 Thực hiện các thăm dò cận lâm sàng

Định lượng AMH được thực hiện bằng phương pháp AMH gen II Elisa đơn vị đo lường của AMH là ng/ml. Định lượng FSH được thực hiện bằng phương pháp miễn dịch điện hóa phát quang. Đơn vị đo lường của FSH là IU/L.

Chỉ số AFC đươc thực hiện bằng siêu âm 2D đầu dò âm đạo vào ngày 2 - 4 của chu kỳ kinh. AFC được thực hiện bởi 1 bác sĩ theo quy trình kỹ thuật được khuyến cáo bởi nhóm chuyên gia của hiệp hội sinh sản người và Phôi học Châu Âu đưa ra vào năm 2010

2.4.3.3. Theo dõi sự phát triển của nang noãn, gây trưởng thành noãn trong thụ tinh trong ống nghiệm

Kích thích buồng trứng bằng phác đồ ngắn, dài hoặc phác đồ đối vận. Trong nghiên cứu này các bệnh nhân được dùng thuốc theo quy ước sau:

- Bệnh nhân trẻ dưới 35 tuổi, dự trữ BT tốt, có nguy cơ quá kích buồng trứng, dùng phác đồ đối vận với liều FSH khởi đầu: BN dưới 30 tuổi hoặc có tiền sử quá kích BT liều 150 IU/ngày. BN 30 - 35 tuổi liều 200 IU/ngày
- Bệnh nhân ở độ tuổi dưới 40 dự trữ buồng trứng tốt được dùng phác đồ dài liều FSH khởi đầu BN ≤ 30 tuổi liều 200 IU/ngày, BN 31 - 36 tuổi liều 200 -250 IU/ngày, BN 37- 40 tuổi liều 300 – 350 IU/ngày
- Bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng được dùng phác đồ ngắn liều FSH khởi đầu:BN ≤ 36 tuổi: 300 IU/ngày, BN 37- 40 tuổi: 350 IU/ngày BN 41- 42tuổi: 400 IU/ngày, BN > 42 tuổi: 450 IU/ngày

- Theo dõi sự phát triển nang noãn bắt đầu được thực hiện từ ngày thứ 6 tiêm thuốc FSH, kết hợp với định lượng nội tiết tố LH,

estradiol và progesterone để kiểm soát sự xuất hiện của đỉnh LH sớm, tăng progesterone sớm và chất lượng của nang noãn. Kết hợp theo dõi sự phát triển nang noãn và điều chỉnh liều thuốc FSH.Khi có ít nhất hai nang noãn kích thước từ 18 mm trở lên sẽ tiêm bắp 10.000 IU hCG. Chọc hút noãn dưới hướng dẫn siêu âm đường âm đạo 36 giờ sau mũi tiêm hCG.Tìm và nhặt noãn trong dịch nang chọc hút dưới kính hiển vi soi nổi, cho noãn vào đĩa và ủ trong tủ cấy trong thời gian 2 -6 giờ. Sau khi kết thúc quá trình tìm noãn, tổng số noãn thu được của mỗi bệnh nhân được ghi trong hồ sơ bệnh án.

2.5. Các tiêu chuẩn đánh giá liên quan đến nghiên cứu

2.5.1 Đánh giá BMI: *BMI = cân nặng (kg) /chiều cao² (m). BMI: < 18,5: thấp cân,18,5 - 22,9: bình thường, ≥ 23: dư cân.*

2.5.2Tiêu chuẩn xác định đạt được sự ức chế tuyến yên sau khi tiêm GnRHa

E2 ≤ 50 pg/ml, LH ≤ 5 IU/1.

2.5.3. Tiêu chuẩn xác định độ dày NMTC: *Siêu âm đầu dò âm đạo để xác định NMTC ở mặt cắt dọc giữa của tử cung. đo độ dày NMTC ở khoảng cách lớn nhất tính từ ranh giới giữa NMTC và cơ tử cung.*

2.5.4. Tiêu chuẩn để chẩn đoán đáp ứng buồng trứng: Đáp ứng kém khi số noãn thu được < 4 noãn Đáp ứng bình thường khi số noãn thu được từ 4 – 15 noãn. Đáp ứng cao khi số noãn thu được trên 15 noãn

2.6. Xử lý và phân tích số liệu: Số liệu được thu thập theo mẫu nghiên cứu. Số liệu được nhập bằng phầm mềm EpiData 3.1, được quản lý và xử lý bằng phần mềm Stata 12.0.

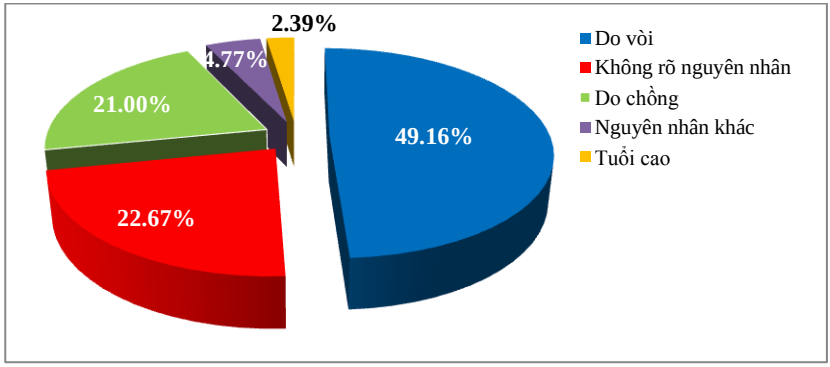
Phân tích đường cong ROC, được thực hiện để khảo sát mối tương quan giữa AMH, FSH, AFC với tình trạng đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng cao. So sánh gía trị dự đoán của AMH, FSH, AFC để dự đoán đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng cao được thực hiện bằng cách so sánh các diện tích dưới đường cong ROC của AMH, FSH, AFC theo phương pháp Hanley và Mc Neil.Hồi quy Logistic đơn biến và đa biến được sử dụng để xác định ảnh hưởng của các biến độc lập lên biến phụ thuộc (đáp ứng buồng trứng kém hoặc đáp ứng cao).

2.7. Đạo đức nghiên cứu: Nghiên cứu đã được hội đồng xét duyệt đề cương và hội đồng đạo đức của bệnh viện thông qua. Các đối tượng nghiên cứu đều tự nguyện tham gia nghiên cứu.

CHƯƠNG 3
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Các đặc điểm lâm sàng Trong thời gian từ tháng 1/2014 đến 6/2015 chúng tôi thu nhận được 419 BN phù hợp với các tiêu chuẩn



Biểu đồ 3.1: Nguyên nhân vô sinh

Nhận xét: Ba nguyên nhân chủ yếu gây vô sinh là do vòi (49,16%), không nguyên nhân (22,67%) và do chồng (21%).

3.1.2. Các đặc điểm cận lâm sàng

Bảng 3.1: đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu theo nhóm tuổi

Thông số cận lâm sàng	Nhóm tuổi (năm)					P
	≤ 25 (n=16)	26-30 (n=121)	31-35 (n=164)	36-40 (n=90)	>40 (n=28)	
AMH [ng/ml]	5,98±3,8	5,68±4,4	4,88±4,1	3,74±3,6	2,75±2,1	**<0,05**
FSH [IU/L]	6,31±1,4	6,41±1,8	6,50±1,9	6,37±1,9	7,03±1,9	>0,05
AFC [nang]	15,13±5,9	15,97±6,9	13,51±6,6	11,6±7,0	8,82±4,8	**<0,05**

Có sự liên quan nghịch chiều giữa kết quả xét nghiệm AMH và AFC với nhóm tuổi. Khi nhóm tuổi tăng lên thì các chỉ số AMH và AFC có xu hướng giảm dần một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$), không thấy có mối liên quan giữa nồng độ FSH với nhóm tuổi ($p > 0,05$).

3.2. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm

3.2.1 Đặc điểm và kết quả KTBT của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3.2: Đặc điểm và kết quả KTBT của đối tượng nghiên cứu.

Các chỉ số	Trung bình ± SD	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
Liều FSH [IU/ngày]	228,73±79,3	150	450
Số ngày dùng FSH	9,75±1,0	8	12
Tổng liều FSH [IU]	2213,36±797,8	1300	4950
Số nang noãn ≥ 14mm ngày hCG	11,37±6,6	1	39
Độ dày NMTC ngày hCG [mm]	11,31±2,2	5	18
E2 ngày hCG [pg/ml]	5108,62 ±4429,3	245	18904
Progesteron ngày hCG [mmol/L]	2,93±1,9	1	11,2
Số noãn thu được [noãn]	12,22±7,4	0	42

Liều FSH trung bình mà các đối tượng sử dụng là 228,73 IU/ngày**.** Số noãn thu được trung bình là 12 noãn, số noãn thu được nhiều nhất là 42 noãn. Có 2 bệnh nhân chọc hút không thu được noãn.

Bảng 3.3: Sự thay đổi liều thuốc FSH trong kích thích buồng trứng.

Mức độ đáp ứng	Thay đổi liều thuốc		Tổng
	Tăng liều	Giảm liều	
Đáp ứng kém	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
Đáp ứng bình thường	1 (0,35%)	3 (1,09%)	4(1,44%)
Đáp ứng cao	0 (0%)	2 (1,81%)	2 (1,81%)
Tổng	2 (3,35%)	5 (2,9%)	7(6,25%)

Chỉ có 7 trường hợp phải thay đổi liều thuốc ở ngày thứ 6 tiêm FSH chiếm tỉ lệ chỉ 6,25%. Ở các nhóm sự thay đổi liều thuốc chủ yếu làm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng chứ không làm thay đổi mức độ đáp ứng của buồng trứng. Như vậy liều khởi đầu phần lớn đã phù hợp với từng bệnh nhân để lấy được số noãn phù hợp.

3.2.2. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo nhóm tuổi

Bảng 3.4: Đặc điểm KTBT theo nhóm tuổi

Thông số / Tuổi (năm)	Liều FSH	Số ngày dùng FSH	Tổng liều FSH	E2 ngày hCG
≤ 25 (n=16)	156,25±40,3	9,75±1,8	1535,9±436,4	4675,4±2829,0
26 – 30 (n=121)	188,84±57,2	9,81±0,8	1855,6±602,8	5587,5±4071,9
31 – 35 (n=164)	219,41±65,9	9,62±1,2	2114,1±690,9	5196,4±5431,2
36 – 40 (n=90)	335,56±73,8	9,66±0,9	3228,3±759,1	4745,6±3455,8
> 40 (n= 28)	385,61±73,6	9,54±0,9	3659,86±752,3	3939,11±2257,7
P	**<0,05**	>0,05	**<0,05**	>0,05

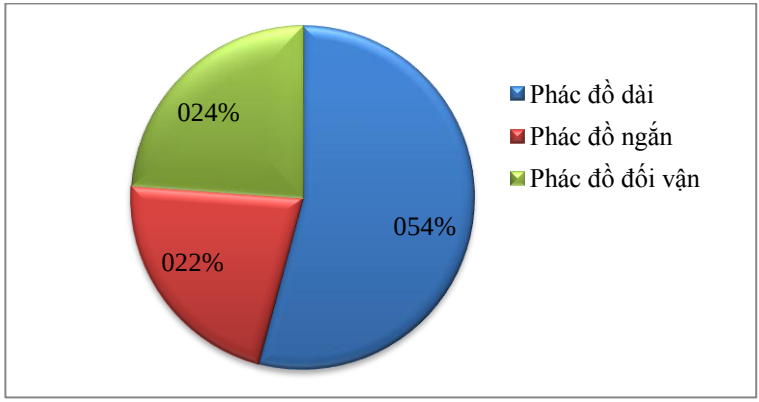
Bảng 3.5: Kết quả KTBT theo nhóm tuổi

Thông số / Tuổi (năm)	Số nang noãn ≥14mm	Progesterone ngày hCG	Độ dày NMTC	Số noãn
≤ 25 (n=16)	13,07±5,3	2,52±1,1	11,72±2,1	15,06±6,5
26 – 30 (n=121)	13,72±7,4	3,78±2,3	11,70±1,9	13,84±7,5
31 – 35 (n=164)	11,33±6,2	3,30±2,9	11,27±2,1	12,60±7,2
36 – 40 (n=90)	9,45±6,8	3,02±1,7	11,05±2,5	10,52±7,5
> 40 (n= 28)	6,74±3,7	2,51±1,6	10,48±2,4	6,75±3,7
P	**<0,05**	>0,05	**<0,05**	**<0,05**

Khi nhóm tuổi tăng lên thì liều FSH trung bình và tổng liều FSH càng tăng một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Ngược lại khi nhóm tuổi càng tăng thì số nang noãn ≥14mm, số noãn thu được giảm dần một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Không

thấy có sự liên quan giữa số ngày dùng FSH, nồng độ E2 ngày tiêm hCG, nồng độ progesteron ngày tiêm hCG với nhóm tuổi (p > 0,05)

3.2.3. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng theo phác đồ điều trị



Biểu đồ 3.2: Phác đồ điều trị được sử dụng để kích thích buồng trứng

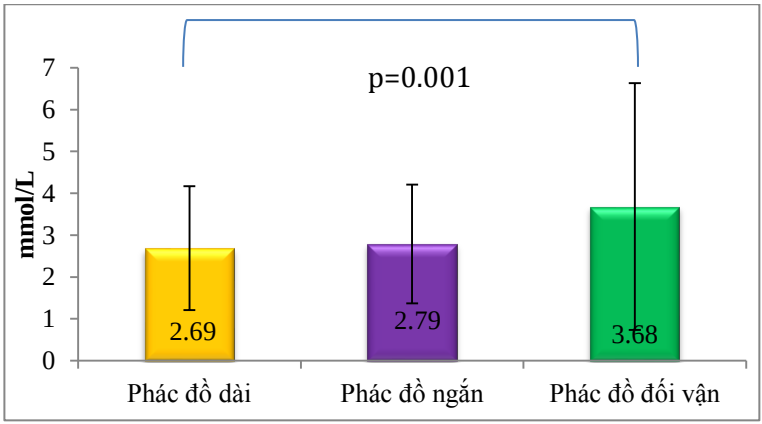
Trong tổng số 419 chu kỳ kích thích buồng trứng. Có 54,18% số đối tượng được điều trị phác đồ dài, số đối tượng điều trị phác đồ đối vận và phác đồ ngắn là tương tự nhau .

3.2.4 Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG

Bảng 3.6: Nồng độ progesterone ngày tiêm hCG

Phác đồ điều trị	Nồng độ progesterone		Tổng
	≤ 3,2nmol/L	> 3,2nmol/L	
Dài	167 (73,5%)	60 (26,5%)	227 (100%)
Ngắn	51 (55,9%)	41 (44,1%)	92 (100%)
Đối vận	59 (59,0%)	41 (41,00%)	100 (100%)
Tổng	277 (66,1%)	142 (33,9%)	419 (100%)

26,5% chu kỳ KTBT bằng phác đồ dài có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG > 3,2 nmol/L. 41% chu kỳ KTBT bằng phác đồ ngắn và 44,1% chu kỳ KTBT bằng phác đồ đối vận có nồng độ progesterone ngày tiêm hCG trên 3,2 nmol/L. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $\chi^2 = 11,02$ với $p = 0,004$ ($p<0,05$).

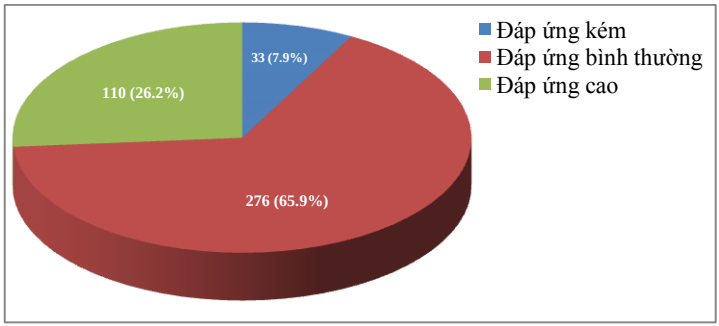


Biểu đồ 3.3: Nồng độ progesterone ngày hCG trung bình theo phác đồ KTBT.

Nồng độ progesterone trung bình nhóm phác đồ dài thấp hơn nhóm phác đồ đối vận có ý nghĩa thống kê với p < 0,001. Sự khác biệt nồng độ progesterone trung bình nhóm phác đồ ngắn với phác đồ đối vận không có ý nghĩa thống kê với p > 0,05.

3.3. Đáp ứng buồng trứng

3.3.1. Mức độ đáp ứng buồng trứng



Biểu đồ 3.4: Mức độ đáp ứng buồng trứng

có 65,9% bệnh nhân đáp ứng bình thường,

3.3.2 Giá trị trung bình của tuổi, AMH, FSH, AFC theo mức độ đáp ứng

Bảng 3.7: Giá trị trung bình của tuổi, AMH, FSH, AFC theo mức độ đáp ứng

Các chỉ số (trung bình ± SD)	**Mức độ đáp ứng**			**p**
	Kém (n=33)	**Bình thường** (n=276)	**Cao** (n=110)	
Tuổi [năm]	36,2 ± 5,3	33,3 ± 4,5	31,6 ± 4,2	**< 0,05**
AMH [ng/ml]	1,62 ± 0,9	3,78 ± 3,1	8,16 ± 4,7	**< 0,05**
FSH [IU/L]	7,64 ± 2,0	6,55 ± 1,9	5,93 ± 1,5	**< 0,05**
AFC [nang]	6,84 ± 3,4	11,89 ± 5,3	19,75 ± 7,1	**< 0,05**

Có sự liên quan thuận chiều giữa giá trị trung bình của AMH, AFC và nghịch chiều giữa tuổi, FSH với mức độ đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$)

3.3.3 Một số đặc điểm và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng buồng trứng.

Bảng 3.8: Đặc điểm và kết quả KTBT theo mức độ đáp ứng

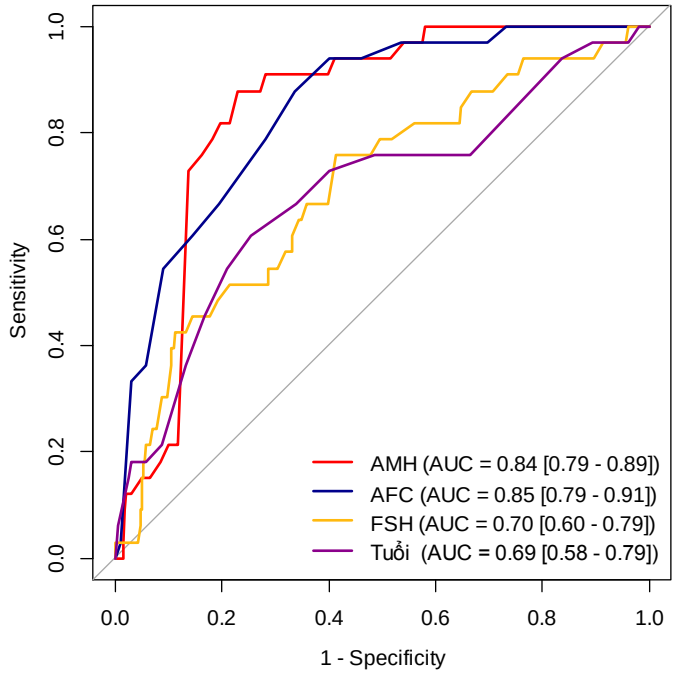
Các chỉ số (trung bình ± SD)	**Mức độ đáp ứng**			**p**
	Kém (n=33)	**Bình thường** (n=276)	**Cao** (n=110)	
Liều FSH [IU/L]	308,3± 78,7	237,2 ± 77	184,7 ± 57,3	**<0,05**
Số ngày dùng FSH	9,45 ± 1,3	9,74 ± 0,8	9,6 ± 1,3	>0,05
Tổng liều FSH [IU]	2902,3 ± 805	2310 ± 771	1764,4 ± 616	**<0,05**
Số nang noãn ≥14 mm ngày hCG [nang]	3,47 ± 1,7	9,64 ± 4,8	18,0 ± 6,6	**<0,05**
Nồng độ progesteron ngày hCG [pg/ml]	2.46±1,5	2.62±1,4	3.84±2,7	**<0.05**
Nồng độ E2 ngày hCG [pg/ml]	2095 ± 1384	4023 ± 2018	8737 ± 6031	**<0,05**
NMTC ngày hCG [mm]	10,88 ± 2,1	11,26 ± 2,3	11,57 ± 2,0	>0,05
Số noãn	2,18 ± 1,0	9,52 ± 3,2	22,0 ± 6,1	**<0,05**

Có sự liên quan thuận chiều giữa nồng độ E2 ngày tiêm hCG trung bình, số noãn trung bình, số noãn trung bình trên 14 mm và kết

hợp nghịch chiều giữa liều và tổng liều FSH trung bình với mức độ đáp ứng một cách có ý nghĩa thống kê (p < 0,05)

3.4. Phân tích giá trị tiên lượng của các yếu tố dự báo đối với sự đáp ứng buồng trứng

3.4.1. Giá trị của các yếu tố dự báo trong nhóm đáp ứng kém với kích thích buồng trứng



Biểu đồ 3.5: Đường cong ROC của AMH, AFC, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém

Kết quả kiểm định theo phương pháp Delong cho thấy AMH, AFC đều có giá trị dự báo tốt tương đương nhau đối với đáp ứng buồng trứng kém . Tuy nhiên khi so sánh AUC của 2 thông số này với FSH và tuổi thì cho thấy AMH và AFC có giá trị dự báo tốt hơn có ý nghĩa thống kê (z > 1,96; p < 0,05).

Bảng 3.9: Xác định điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng kém

Xét nghiệm	Điểm cắt tối ưu	Độ nhạy (%) [95% CI]	Độ đặc hiệu (%) [95% CI]
AMH [ng/ml]	1,2	84,8 [72 - 95]	86,5 [72 - 91]
AFC [nang]	4	81,8 [72 - 87]	87,2 [61 - 91]
FSH [IU/L]	9,1	61,6 [56-69]	90,9 [85-95]
Tuổi [năm]	37	69,6 [67-75]	78,6 [75-87]

Ở điểm cắt 1,2 ng/ml, nồng độ AMH có giá trị dự đoán đáp ứng kém với độ đặc hiệu là 84,8%, độ nhạy là 86,5%. Tại điểm cắt 4 nang thứ cấp, AFC có giá trị dự đoán đáp ứng kém, khá tốt với độ nhạy là 81,82%, độ đặc hiệu là 87, 2%. Ở điểm cắt 9,1 IU/L, nồng độ FSH có giá trị dự đoán đáp ứng kém với độ đặc hiệu là 90,9%, độ nhạy là 61,6%. Nếu dựa vào tuổi để dự đoán đáp ứng kém, có thể chọn điểm cắt là trên 37 tuổi, với độ nhạy là 69,6% và độ đặc hiệu là 78,6%.

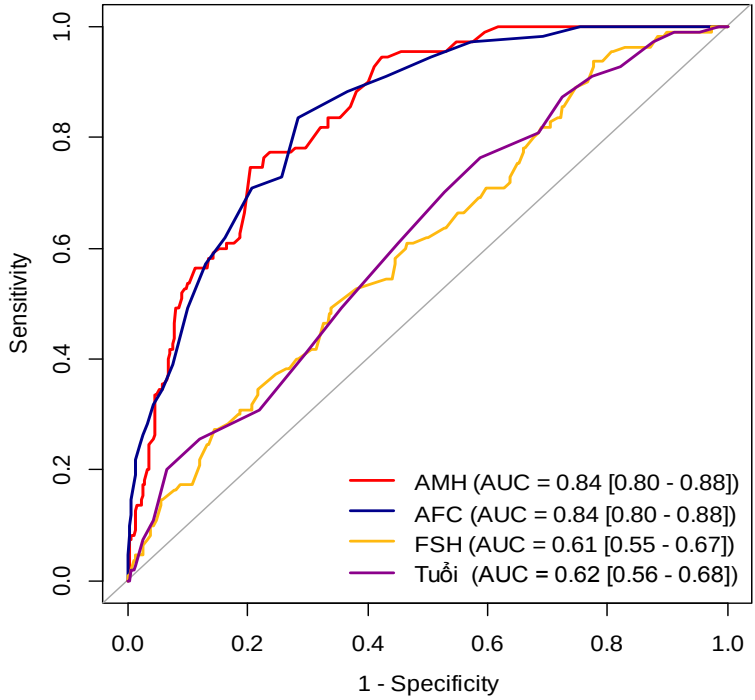
3.4.1.3 Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng kém

Bảng 3.10: ***Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng kém***

Thông số / Yếu tố	Đáp ứng kém (n=33)	Không đáp ứng kém (n=386)	OR hiệu chỉnh	95% CI	P
Tuổi [năm]	36,18±5,3	32,80±4,5	1,06	0,94-1,15	>0,05
BMI [kg / m^2]	21,35±2,6	20,74±2,0	1,25	0,04-37,03	>0,05
Thời gian VS [năm]	6,7±3,9	5,13±3,3	1,05	0,95-1,18	>0,05
Số ngày dùng FSH	9,45±1,3	9,93±1,0	0,71	0,54-1,23	>0,05
Tổng liều FSH [UI]	2902,27±140,2	2154,46±39,2	1,00	0,99-1,00	>0,05
AMH [ng/ml]	1,62±0,9	5,03±4,1	0,70	0,41-0,91	**<0,05**
FSH [IU/L]	7,64±2,0	6,37±1,8	1,10	0,93-1,39	>0,05
AFC [nang]	6,84±3,4	14,13±6,8	0,82	0,70-0,92	**<0,05**
E2 ngày hCG [pg/ml]	2095,4±1384,3	5366,2±4505,1	0,83	0,78-0,91	**<0.05**

Phân tích đa biến cho thấy có 3 yếu tố ảnh hưởng đến mức độ đáp ứng buồng trứng kém là kết quả xét nghiệm AMH, AFC và E2 ngày hCG.

3.4.2. Giá trị của các yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng cao.



Biểu đồ 3.6: Đường cong ROC của AMH, AFC, E2, FSH và tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Kết quả kiểm định theo phương pháp Delong cho thấy AMH, AFC đều có giá trị dự báo tốt tương đương nhau đối với đáp ứng buồng trứng cao. Tuy nhiên khi so sánh AUC của 2 thông số này với FSH và tuổi thì cho thấy AMH và AFC có giá trị dự báo tốt hơn có ý nghĩa thống kê ($z > 1,96$; $p < 0,05$).

Bảng 3.11: Xác định điểm cắt tối ưu của các yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Xét nghiệm	Điểm cắt tối ưu	Độ nhạy (%) [95%CI]	Độ đặc hiệu (%) [95%CI]
AMH [ng/ml]	3,5	88,2 [65 - 82]	81,8 [75 - 84]
AFC [nang]	14	83,6 [75 - 90]	91,5 [86 - 97]
FSH [IU/L]	≤ 7,2	82 [77 - 87]	54 [48 - 59]
Tuổi	34	76 [67 - 84]	41 [36 - 47]

Ở điểm cắt 3,5 ng/ml, nồng độ AMH có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng cao với độ nhạy khá tốt (88,2%). Ở điểm cắt 14, AFC có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng cao khá tốt với độ nhạy là 83.6% và độ đặc hiệu là 91.5%.

3.4.2.3 Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng trong nhóm đáp ứng cao

Bảng 3.12: ***Phân tích đa biến các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng cao.***

Thông số / Yếu tố	Đáp ứng cao (n=110)	Không đáp ứng cao (n=309)	OR hiệu chỉnh	95% CI	P
Tuổi [năm]	31,55±4,2	33,60±4,7	1,00	0,92-1,10	>0,05
BMI [kg / m^2]	20,68±2,1	20,84±2,0	3,23	0,7-15,7	>0,05
Thời gian VS [năm]	5,03±3,0	5,34±3,5	1,07	0,97-1,18	>0,05
Số ngày dùng FSH	9,60±1,3	9,71±0,9	1,11	0,82-1,51	>0,05
Tổng liều FSH [UI]	1764,3±615,9	2373,2±794,9	0,99	0,9-1	>0,05
AMH [ng/ml]	8,16±4,7	3,55±3,0	1,20	1,11-1,32	**<0,05**
FSH [IU/L]	5,93±1,5	6,67±1,9	1,14	0,94-1,38	>0,05
AFC [nang]	19,75±7,1	11,35±5,3	1,18	1,06-1,27	**<0,05**
E2 hCG [pg/ml]	8737,8±6031,2	3816,7±2715,3	1,00	1,00-1,00	**<0,05**

Sau khi đưa vào mô hình hôi quy đa biến, nhận thấy đều có sự thay đổi về OR ở tất cả các yếu tố. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng cao là AMH, AFC.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Trong 419 BN có 2 trường hợp chọc hút không thu được noãn chiếm tỉ lệ 0,48%, có 21 bệnh nhân chọc hút được nhiều noãn có chỉ định đông phôi toàn bộ vì QKBT chiếm tỉ lệ 5%, 3 trường hợp đông phôi toàn bộ vì lý do khác.

4.1.1. Nguyên nhân vô sinh

Ở Việt Nam chỉ định TTTON do vòi và do chồng là 2 chỉ định phổ biến nhất, tiếp đến các cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân. Những cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân ở nước ta khi vòi trứng thông, tinh dịch đồ bình thường sẽ được điều trị bằng phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung trước vì giá thành điều trị thấp hơn phù hợp với điều kiện kinh tế của nhiều cặp vợ chồng trẻ. Trong khi các nghiên cứu trên thế giới, chỉ định TTTON do vô sinh không rõ nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất tiếp đến là nguyên nhân do chồng và sau đó là các nguyên nhân khác.

4.1.2 Các đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu.

4.1.2.1. Nồng độ AMH: AMH là xét nghiệm mới nhất được đưa vào, để đánh giá dự trữ buồng trứng. Ưu điểm của AMH so với các xét nghiệm hormon hướng sinh dục là có thể thực hiện vào bất kỳ thời điểm nào của chu kỳ kinh nên người bệnh không phải chờ đến đầu kỳ kinh mới làm xét nghiệm.

Nồng độ AMH trung bình của nhóm nghiên cứu là 4,76 ± 4,05 ng/ml, cao hơn trong nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2016) là 3,09 ± 2,52 ng/ml. Theo Malek Mansour Aghssa (2015) AMH trung bình là 4,2 ng/ml.

Trong nghiên cứu này giá trị AMH có xu hướng giảm rõ rệt qua các độ tuổi, có ý nghĩa thống kê ($p< 0,05$). Nồng độ AMH của các nhóm đáp ứng cao là 8,16 ± 4,7 ng/ml, nhóm bình thường là 3,78 ± 3,1 ng/ml, nhóm đáp ứng kém là 1,62 ± 0,9 ng/ml, khác nhau có ý nghĩa thống kê ($p< 0,05$). Như vậy, AMH là xét nghiệm có sự thay đổi qua các nhóm tuổi và khác nhau có ý nghĩa thống kê ở các nhóm đáp ứng.

4.1.2.2. Nang thứ cấp: Số nang thứ cấp trung bình của nhóm nghiên cứu là 13,56 ± 6,9 nang, kết quả phù hợp với nghiên cứu của Sonal Panchal (2012) và Tingfang (2015). Phân tích theo độ tuổi thấy số nang thứ cấp có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các độ tuổi ($p < 0,05$). Các tác giả đều nhận thấy AFC thay đổi có xu hướng

giảm khi tuổi tăng lên và AFC trung bình của nhóm đáp ứng là khác nhau có ý nghĩa thống kê (p<0,001).

4.1.2.3. Nồng độ FSH: Nồng độ FSH trung bình của nghiên cứu là 6,48 ± 1,8 IU/L. Tương tự La Marca (2013), Vương Thị Ngọc Lan (2016) Tingfang (2015). Chúng tôi chia các nhóm tuổi để đánh giá AMH, AFC, FSH ở các nhóm tuổi khác nhau: Nồng độ AMH và AFC là khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa các độ tuổi trong khi FSH các nhóm tuổi là khác nhau không có ý nghĩa thống kê.

4.2. Kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm

4.2.1. Các phác đồ điều trị trong thụ tinh trong ống nghiệm

Phác đồ dài chiếm tỷ lệ 53,94%, phác đồ đối vận chiếm 21,48% và phác đồ ngắn chiếm 23,15%.Những nghiên cứu sử dụng 1 phác đồ điều trị sẽ tạo được tính đồng nhất về phác đồ điều trị tuy nhiên một nghiên cứu đánh giá các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng thì việc sử dụng một phác đồ điều trị hay dùng đơn liều FSH tỏ ra không phù hợp với tất cả bệnh nhân.Nghiên cứu của chúng tôi và nhiều nghiên cứu trên thế giới sử dụng cả 3 phác đồ và nhiều liều FSH khi KTBTvì không phải tất cả BN có dự trữ buồng trứng giống nhau và mức độ đáp ứng với KTBTcũng khác nhau.

4.2.2. Liều FSH khởi đầu

Kết quả nghiên cứu cho thấy liều FSH trung bình là 228,73 ± 79,3 IU/ngày, phù hợp Mutlu (2013). Tổng liều FSH sử dụng là 2250,55 ±765 IU phù hợp với La Marca (2012) tổng liều FSH sử dụng là 2475 ±750 IU, La Marca (2013) là 2500 ± 1050 IU. Việc điều chỉnh liều thuốc KTBT cũng là yếu tố gây nhiễu lên kết quả đáp ứng buồng trứng, mặc dù tác động của điều chỉnh liều FSH không quan trọng như liều đầu FSH. Tuy nhiên, nếu không cho phép điều chỉnh liều FSH trong quá trình theo dõi phát triển nang noãn, nghiên cứu có thể làm ảnh hưởng đến kết quả điều trị của người bệnh.Trong nghiên cứu của chúng tôi 419 bệnh nhân nhưng chỉ có 7 trường hợp phải thay đổi liều thuốc ở ngày thứ 6 tiêm FSH chiếm tỉ lệ chỉ 1,67%,, đã cho thấy ở các nhóm sự thay đổi liều thuốc chủ yếu làm giảm nguy cơ QKBT chứ không làm thay đổi mức độ đáp ứng của buồng trứng, như vậy liều khởi đầu phần lớn đã phù hợp với từng bệnh nhân để lấy được số noãn phù hợp mà không sợ không đủ liều FSH hay quá liều thuốc.

4.2.3. Kết quả kích thích buồng trứng

4.2.3.1 Phân loại đáp ứng của buồng trứng: Tỷ lệ đáp ứng cao là 26,2%, đáp ứng bình thường là 65,9% và đáp ứng kém là 7,9%. Các

nghiên cứu trên thế giới, đề cập nhiều đến đáp ứng kém với tỷ lệ dao động từ 6-17%.

4.2.3.2 Số noãn thu được: số noãn thu được trung bình là 12,22 ± 7,37 noãn, nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan số noãn trung bình là 10,5 noãn. Nghiên cứu của Arce, La Marca, Gleicher và cs số noãn trung bình thu được trong khoảng 8,5 đến 9,4 noãn. Đánh giá về số noãn thu được theo tuổi chúng tôi thấy ở nhóm độ tuổi dưới 35 số noãn thu được cao hơn có ý nghĩa thống kê so với số noãn thu được của nhóm từ trên 35 tuổi.

4.2.3.3 Hiện tượng hoàng thể hoá sớm trong chu kỳ kích thích buồng trứng

Hầu hết các nghiên cứu đều dựa vào nồng độ progesterone vào ngày tiêm hCG là chỉ số để xác định xem đã có hiện tượng hoàng thể hoá hay chưa. Chúng tôi lấy giá trị progesterone bằng 3,2 pmol/l là ngưỡng xác định có hiện tượng hoàng thể hoá sớm, ngưỡng này được nhiều tác giả sử dụng,26,5% chu kỳ KTBT bằng phác đồ dài có nồng độ progesterone ngày hCG > 3,2nmol/L. Trong khi có 41% chu kỳ KTBT bằng phác đồ ngắn và 44,1% chu kỳ KTBT bằng phác đồ đối vận có nồng độ progesterone ngày hCG trên 3,2nmol/l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $\chi^2 = 11,02$ với $p = 0,004$ ($p<0.05$). Đặc biệt, ở nhóm phác đồ đối vận nồng độ progesterone có độ lệch lớn chứng tỏ có một số trường hợp progesterone tăng cao là những trường hợp đã xảy ra hiện tượng hoàng thể hóa sớm.

4.3 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng trong TTTON

4.3.1 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng buồng trứng kém

4.3.1.1. Tuổi trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém: Tuổi trung bình của nhóm đáp ứng kém là 36,18 ± 5,25 tuổi cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$) với nhóm đáp ứng không kém là 32,80 ± 4,52 tuổi, phù hợp Mutlu (2013) Khi phân tích hồi qui đa biến cho tuổi dự báo đáp ứng kém, cho thấy điểm cắt 37 tuổi, có giá trị dự báo với độ nhạy là 69,6% độ đặc hiệu là 78,6%. Tuy nhiên đường cong ROC về giá trị của tuổi trong tiên lượng đáp ứng kém chỉ có diện tích dưới đường cong là 0.69. Kết quả của các nghiên cứu trên cũng phù hợp với nhận xét của Mohammad (2009). Phụ nữ dưới tuổi 37, tổng liều gonadotropin tăng có liên quan đến sự gia tăng của nồng độ FSH ngày 3. Nhưng với nhóm phụ nữ tuổi ≥37 tổng liều gonadotropin không liên quan với nồng độ FSH ngày 3, nghĩa là phụ nữ tuổi cao

từ trên 37 tuổi, giảm dự trữ buồng trứng cả về số lượng và chất lượng noãn, buồng trứng không còn đáp ứng kể cả khi liều gonadotropin tăng cao. Những bệnh nhân dưới 37 tuổi mà nồng độ FSH cơ bản lớn hơn 10 IU/ml, có sự giảm dự trữ buồng trứng nhưng chất lượng noãn không giảm, vẫn có cơ hội thành công trong TTTON.

4.3.1.2. AMH trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém: phân tích mô hình hồi qui đa biến đánh giá các yếu tố liên quan đến sự đáp ứng của buồng trứng cho thấy nồng độ AMH trung bình của nhóm đáp ứng kém là 1,62 ± 0,86 ng/ml thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm không đáp ứng kém là 5,03 ± 4,1 ng/ml. Điểm cắt AMH < 1,2 ng/ml có giá trị dự báo đáp ứng kém với độ nhạy 84,8% và độ đặc hiệu 86,5%. Kết quả phù hợp với Vương Thị Ngọc Lan (2016) La Marca (2014)

4.3.1.3. FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém

Trong nghiên cứu này nồng độ FSH trung bình ở nhóm đáp ứng kém là 7,64 ±0,2,04 IU/ml. Phù hợp với Jayaprakasan (2010), thấp hơn nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2015) Nghiên cứu của chúng tôi điểm cắt FSH > 9,1 IU/L cho độ nhạy là 61,6% độ đặc hiệu là 90,9% Theo Wiweko, xét nghiệm AMH dự báo giảm dự trữ buồng trứng tốt hơn FSH ngày đầu kỳ kinh, theo ông nồng độ FSH tăng cùng với tuổi nhưng sự thay đổi của FSH xuất hiện muộn hơn AMH và AFC.Độ nhạy của FSH thay đổi khá lớn giữa các nghiên cứu, từ 10 – 80%, khi dự doán đáp ứng buồng trứng kém. Các giá trị ngưỡng được sử dụng trong các nghiên cứu đa phần có độ đặc hiệu cao (80-100%) nhưng độ nhạy thấp (10 – 30%) [64] đưa đến việc đa số bệnh nhân được xét nghiệm FSH, kể cả những bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém sẽ không có giá trị FSH bất thường.

4.3.1.4. AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém: Trong nhóm đáp ứng kém số nang thứ cấp trung bình là 6,84 ± 3,41 nang thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p < 0.05$) so với nhóm đáp ứng bình thường, đáp ứng cao phù hợp với Vương Thị Ngọc Lan và *Muttukrishna*. Chúng tôi chọn AFC ≤ 4 với độ nhạy và độ đặc hiệu khá cân đối để với điểm cắt này, những trường hợp AFC ≤ 4 với độ nhạy tương đối cao (0,82) sẽ không bỏ sót các trường hợp dự trữ buồng trứng giảm, đáp ứng kém mà bác sĩ lâm sàng không được dự báo trước để điều chỉnh liều thuốc gonadotropin phù hợp và người bệnh không được tư vấn giải thích trước khi điều trị. Ngược lại ở ngưỡng AFC ≤ 4 nghiên cứu của chúng tôi cũng cho độ đặc hiệu cao hơn các nghiên cứu khác, độ đặc

hiệu trong các ngưỡng AFC để tiên lượng đáp ứng kém cũng rất quan trọng, khi ngưỡng của xét nghiệm có độ đặc hiệu cao thì sẽ tránh được các trường hợp chẩn đoán đáp ứng kém trong khi dự trữ buồng trứng bình thường,

4.3.1.5. So sánh giá trị các yếu tố tiên lượng trong đáp ứng buồng trứng kém

Đường cong ROC cho thấy AFC, AMH có giá trị dự báo tốt đối với đáp ứng buồng trứng kém với diện tích dưới đường cong tương ứng là 0,85; 0,84. Trong khi đó FSH và tuổi có giá trị dự báo tương đối tốt với AUC tương ứng là 0,70; 0,69.

Theo Mutlu (2013), AFC dự báo tốt nhất cho đáp ứng kém tiếp đến là AMH dự báo tốt hơn FSH, tuổi và ông đã kết luận sự phối hợp của AFC và AMH với tuổi không làm tăng khả năng dự báo của AFC.

Theo Muttukrishna (2005), AFC liên quan đến số noãn thu được cũng như tỷ lệ thai lâm sàng, AFC kết hợp với tuổi dự báo tốt nhất cho đáp ứng kém.

Nghiên cứu của Panchal (2012), AFC và AMH là như nhau trong dự báo đáp ứng buồng trứng và AFC có thể là 1 yếu tố dự báo tốt cho đáp ứng kém mà không cần đến các yếu tố khác. Kết quả của chúng tôi phù hợp với Muttukrishna (2005) và Fang (2015) cho thấy AMH và AFC là như nhau trong dự báo đáp ứng kém.

Điều này có thể được giải thích trong nhóm đáp ứng kém AFC với số lượng ít, khi siêu âm sẽ dễ dàng chính xác ở 2 buồng trứng và ít có sự sai số giữa các người làm siêu âm. Còn khi dự trữ buồng trứng tốt AFC cao sẽ có sai số lớn giữa các lần làm siêu âm và giữa các người làm siêu âm.

4.3.2 Phân tích giá trị của các yếu tố tiên lượng đối với đáp ứng buồng trứng cao

4.3.2.1 AMH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Nhiều nghiên cứu về AMH đã cho thấy AMH có độ chính xác và độ tin cậy cao vừa tiện lợi cho người bệnh nên được sử dụng trong dự báo đáp ứng buồng trứng, đặc biệt trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao và nguy cơ quá kích buồng trứng. Khi mà kỹ thuật đếm nang thứ cấp, có thể gặp nhiều sai số và nồng độ FSH ngày 3 ít có giá trị trong nhóm có dự trữ buồng trứng cao.

Nghiên cứu của chúng tôi nồng độ AMH trung bình của nhóm đáp ứng cao là 8,16 ± 4,66 ng/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$) với nhóm đáp ứng không cao là 3,55 ±3,0 ng/ml.Giá trị

ngưỡng AMH trong dự báo đáp ứng cao trong nghiên cứu của chúng tôi là 3,5 mg/ml với độ nhạy là 88,2% và độ đặc hiệu là 81,8%.Theo Knez (2015), nồng độ AMH > 4,5 ng/ml dự báo nguy cơ cao quá kích buồng trứng [80]. Theo Ficicioglu (2014) AMH > 6,95 ng/ml nguy cơ quá kích buồng trứng cao

4.3.2.2 AFC trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

Khi phân tích đa biến và vẽ đường cong ROC cho thấy số nang thứ cấp trung bình của nhóm đáp ứng cao là 19,75 ±7,1 nang, cao hơn có ý nghĩa với nhóm không đáp ứng cao là 11,35 ± 5,32 nang. Điểm cắt AFC ≥14 nang, cho độ nhạy 83,6% và độ đặc hiệu là 91,5%. Mô hình phân tích hồi quy đa biến cho thấy AFC có giá trị tiên lượng đáp ứng cao phù hợp với nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan (2016), La Marca (2014).

4.3.2.3. FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao: Nồng độ FSH ở nhóm đáp ứng cao là 6,67±1,9 IU/L khác nhau không có ý nghĩa thống kê (p > 0,05) với nhóm đáp ứng không cao là 5,93 ± 1,54 IU/L. Kết quả cho thấy FSH ít có giá trị tiên lượng đáp ứng cao với diện tích dưới đường cong 0,60 phù hợp Broekmans và cs (2006), Vương Thị Ngọc Lan (2016)

4.3.2.4 So sánh giá trị của các yếu tố tiên lượng trong đáp ứng buồng trứng cao

Kết quả phân tích đa biến các yếu tố liên quan đến đáp ứng cao thấy chỉ có AMH và AFC là liên quan đến đáp ứng buồng trứng cao. Hầu hết các nghiên cứu khác đều thấy AMH rất có giá trị trong dự báo đáp ứng cao, tiếp đến là AFC và FSH, tuổi. Điều này được giải thích, bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng cao với dự trữ buồng trứng tốt khi số nang thứ cấp > 10 nang ở mỗi buồng trứng sẽ làm tăng sai số giữa các người làm siêu âm và giữa các lần siêu âm khác nhau.

4.3.3 Sử dụng giá trị ngưỡng của các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm

Theo La Marca và cs (2014), một yếu tố quan trọng trong khi sử dụng các yếu tố dự báo đáp ứng buồng trứng là điểm cắt nào với độ nhạy và độ đặc hiệu tốt nhất được sử dụng. Giá trị AMH, AFC là đáng tin cậy, tuy nhiên việc lựa chọn 1 điểm cắt với mức độ thích hợp đòi hỏi phải đánh giá lợi ích cuối cùng so với tác hại của việc phân loại sai có thể có của từng bệnh nhân. Các kết quả này cần được diễn giải một cách thận trọng. Ngưỡng đáp ứng kém không nên sử dụng như là tiêu chí để từ chối điều trị cho một phụ nữ vì xét nghiệm

có thể dương tính giả làm cho người bệnh mất cơ hội điều trị thành công bằng noãn của mình. Do đó các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng không bình thường chỉ nên sử dụng như là một công cụ hỗ trợ bác sĩ lâm sàng trong việc tư vấn cho bệnh nhân về khả năng thành công của chu kỳ điều trị và lựa chọn kế hoạch điều trị tối ưu.

KẾT LUẬN

1. Đánh giá kết quả kích thích buồng trứng của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm: *Số ngày dùng FSH trung bình là 9,75 ± 1,00 ngày. Số noãn thu được trung bình là 12,22 ± 7,37 noãn.*

2. Phân tích giá trị tiên lượng của 4 yếu tố: AMH, FSH, AFC và tuổi đối với sự đáp ứng của buồng trứng.

❖ ***Giá trị của AMH, FSH, AFC và tuổi trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém:*** AMH ≤ 1,2 ng/ml với độ nhạy 84,8% và độ đặc hiệu 86,5%**,** AFC ≤ 4 nang với độ nhạy 81,8% và độ đặc hiệu 87,2%**,** FSH ≥ 9,1 IU/L với độ nhạy 61,6% và độ đặc hiệu 90,9%**,** Tuổi ≥ 37 với độ nhạy 69,6% và độ đặc hiệu 78,6%. AFC, AMH đều có giá trị dự báo tốt như nhau và cao hơn tuổi, FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng kém

❖ ***Giá trị của AMH, FSH, AFC và tuổi trong dự đoán đáp ứng buồng trứng cao:*** AMH ≥ 3,5 ng/ml với độ nhạy 88,2% và độ đặc hiệu 81,8%, AFC ≥ 14 với độ nhạy 83,6% và độ đặc hiệu 91,5%. FSH ≤ 7,2 IU/L với độ nhạy 82% và độ đặc hiệu 54%**,**tuổi ≤ 34 với độ nhạy 76% và độ đặc hiệu 41%. AMH, AFC, có giá trị dự báo tốt và cao hơn tuổi và FSH trong dự báo đáp ứng buồng trứng cao

KIẾN NGHỊ

1. Sử dụng thường quy xét nghiệm AMH và chỉ số AFC, cân nhắc giảm xét nghiệm nồng độ FSH ngày đầu kỳ kinh trong đánh giá dự trữ buồng trứng nhằm giảm chi phí và hạn chế sự bất tiện cho người bệnh.

2. Phối hợp kết quả AMH và AFC trong dự đoán đáp ứng buồng trứng của từng bệnh nhân. Đối với chỉ số AFC nên siêu âm đếm nang thứ cấp lúc bắt đầu kích thích buồng trứng đặc biệt là những phụ nữ tiên lượng đáp ứng kém hoặc cao, để định liều gonadotropin và tư vấn cho người bệnh về nguy cơ đáp ứng buồng trứng bất thường.

MINISTRY OF EDUCATION AND TRAINING

MINISTRY OF HEALTH

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

TRAN THUY ANH

A STUDY OF PREDICTOR FACTORS OF OVANRIAN RESPONDN IN IVF

Specialization: Obstetrics and gynecology

No : 62720131

SUMMARY OF MEDICAL DOCTORAL THESIS

HANOI - 2017

THIS DISSERTATION WAS COMPLETED AT

HANOI MEDICAL UNIVERSITY

UNDER THE PREGTIGIOUS SUPERVISION OF:

Prof. PhD.Tran Thi Phuong Mai

Defendant 1: Prof. PhD. Cao Ngoc Thanh

Defendant 2: Prof. PhD. Nguyen Duy Anh

Defendant 3: PhD.Nguyen Manh Ha

This dissertation was defensed against the Committee of Evaluation at Hanoi Medical University

At on (DD) (MM) (YYYY)

This dissertation is available at:

- National Library of Vietnam.
- Library, Hanoi Medical University.

LIST OF PUBLICIZED RESEARCHES BY THE AUTHORS

1. Tran Thuy Anh, Tran Thi Phuong Mai (2016). The value of Antral Follicle Counts and Anti – Mullerian hormone in predicting high ovarian response and risk of ovarian over response, *The Journal of Practical medicine*, vol 9 (1021), p 85-86.

2. Tran Thuy Anh, Tran Thi Phuong Mai (2016). The value of Antral Follicle Counts and Anti – Mullerian hormone in predicting poor ovarian response. *The Journal of Practical medicine*, vol 8 (1020), p 115-118.

3. Tran Thuy Anh, Tran Thi Phuong Mai, Nguyen Thi Lien Huong (2017). Evaluation of ovarian stimulating results of IVF patients in National Hospital of Obstetrics and Gynecology, *The Journal of Practical medicine*, vol 6 (1045), p 171-173.

A. INTRODUCTION

Ovarian stimulation- one of the major advances in the treatment of infertility in the second half of the 20th century, is the basic process and plays a critical role in the success of in vitro fertilization.

The prognosis of a woman's ovaries response prior to ovarian stimulation is very important to have a successful ovarian stimulation and to reach the appropriate number of oocytes, avoiding the disadvantages and complications of ovarian stimulation. Evaluation of ovarian reserve is the basis for determining the appropriate dose of FSH to stimulate ovaries successfully

Objectives of the study:

1. To evaluate the results of ovarian stimulation of patients undergoing IVF in the National Center for Reproductive Medicine during the period from January 2014 to June 2015.

2. To analyse the prognostic value of 4 factors: Age, FSH, AFC, AMH with ovarians response.

THE NECESSARY OF THE STUDY

In Vietnam, studies about the evaluation of ovarian reserve and ovarian response are limited. There have not any study evaluating the predictive role of all four factors: age, FSH, AFC and AMH levels with ovarian response. Therefore, the prognosis of ovarian response and the determination of dosage are not coordinated with predictive factors. They are based primarily on single factors and largely depended on the experience of the doctor. So that there is still a high prevalence of patients who have ovarian overresponse hospitalized and delayed embryo transfer, leading to reduce chance of pregnancy. And there is still a high rate of discontinued treatment due to non-response ovaries to treatment, which might be prognosed before treatment to reduce the time and cost of treatment.

In addition, the values of AMH and ovarian response were recorded variously according to races so using the results of other research on Westerners may not be appropriate for Vietnameses.

MEANING AND CONTRIBUTION:

1. Describing the characteristics of IVF patients in a National reproductive-assisted Center

2. Evaluation of ovarian stimulation results in IVF patients.

3. Analysing of prognostic value of 4 factors: AMH, FSH, AFC and age for ovarian response

4 Finding out the cut-off points with appropriate sensitivity and specificity to predict the response of the ovaries

STRUCTURE OF THE THESIS

In addition to the introduction and conclusion sections, the thesis consists of 4 chapters: Chapter 1: Overview, 36 pages; Chapter 2: Material and Methodology, 12 pages; Chapter 3: Results, 36 pages; Chapter 4: Discussions, 40 pages. The thesis has 24 tables, 9 figures, 179 references (13 in Vietnamese, 166 in English).

B. CONTENT OF THE THESIS

CHAPTER 1: OVERVIEW

1.1. Reproductive physiology and the role of hypothalamic-pituitary-ovary axis

The function of ovaries is closely related to the activity of the hypothalamic-pituitary-ovary axis. In the relation of hormones secreted in each level, synchronized rhythms of the secretion are harmonized by the mechanism of "feed back".

1.2. In Vitro Fertilisation (IVF)

Reproductive support is a treatment that involves the procedure with ovaries, sperms and embryo out of the body to help infertile couples get pregnant.

1.2.1. IVF process

Stimulating the ovaies - Watching the growth of the follicle – retrieve oocytes - Injecting the sperm into the oocyte - Moving the embryo into the uterus

1.2.2. The regimens of stimulating the ovaries

The mechanisim of regimens of ovarian stimulation is primarily to use FSH to stimulate and maintain follicles development, as well as to combine with GnRHa or GnRHant to prevent early reaching LH peak. There are three most popular regimens of ovarian stimulation that are available currently in IVF centers in the world:

Long regimen: In this regimen, GnRH agonist is used from day 21st or from the first day of the menstrual period for 12-14 days. When the pituitary has been completely suppressed, it will start using FSH to stimulate the ovaries.

Antagonist regimen: FSH is used from the beginning of the menstrual cycle. The antagonist can be fixed on day 5th, or 6th, or when the follicle reaches 14mm in size, to prevent early reaching LH peak.

Short regimen: In this regimen, GnRH agonists are used from day 2nd of the menstrual cycle. FSH is started from day 3rd of the cycle. Both drugs are continued until the follicles reach maturity.

1.4. Ovaries response

Normal ovaries response: Most physicians set a goal of obtaining 5 to 15 oocytes to achieve the highest result that reduces the complications and adverse effects of ovaries stimulation

Poor ovarian response: Diagnosis of poor response to ovarian stimulation is confirmed when the number of oocytes obtained is below 4 ovules

High ovarian response: when the number of oocytes obtained is more than 15 ovules.

1.5. The predictive factors for ovarian response

Age: The older age, the lower the ovarian reserve and reduced fertility. In supportive reproduction, old wife is a very poor predictor of outcome.

FSH Level: Basic FSH level measured on day 2nd or 3rd of the menstrual cycle is the most widely used in current ovarian reserve assessment test and it is found to elevated in cases of decreased ovarian reserve, ovarian failure, poor response to ovarian stimulation. However, due to the low reliability and convenience of FSH, the role of FSH level testing in predicting ovarian response is becoming increasingly limited.

AFC: Secondary cysts are small cysts with the diameter of 2 to 10 mm that can be measured and counted by ultrasonography. Counting secondary follicular cysts is considered a simple, non-invasive means of screening. However, secondary cystic counting techniques may be affected by person who does the ultrasonography tends to be more prone to error\ when secondary cyst numbers were high.

*Anti-Mullerian Hormone***:** AMH is a glycoprotein of ovaries produced from granular cells of the primary follicle, premolars and niches in the early stages but not in the degenerated or developing follicles. AMH level is referred to as an indicator of ovarian reserve with greater accuracy than the predictors of ovarian response now using.

CHAPTER 2
MATERIAL AND METHODOLOGY

2.1. Study population:

Patients who are undergoing IVF at Reproductive-assisted Center in National Obstetric and Gynecology from January, 2014 to June, 2015.

2.1.1. Inclusion criteria:

Patients who are undergoing IVF for the first time with the reasons below: due to uterus tubes, due to husband, unexplained infertility, due to high age. Coordinate the causes above.

2.1.2. Exclusion criteria:

Patients with one of the following conditions were not selected into the study: having history of ovarian surgery, endometriosis, having the disease of pituitary hypopituitarism, increasing blood prolactin, having internal medical problems such as thyroid disorders, autoimmune diseases, or women giving ovule.

2.2. Study setting and time of study:

The study was carried out at Reproductive – assited Center, National Obstetric and Gynecology from January, 2014 to June, 2015.

2.3. Sample size:

Sample size was calculated according to formula:

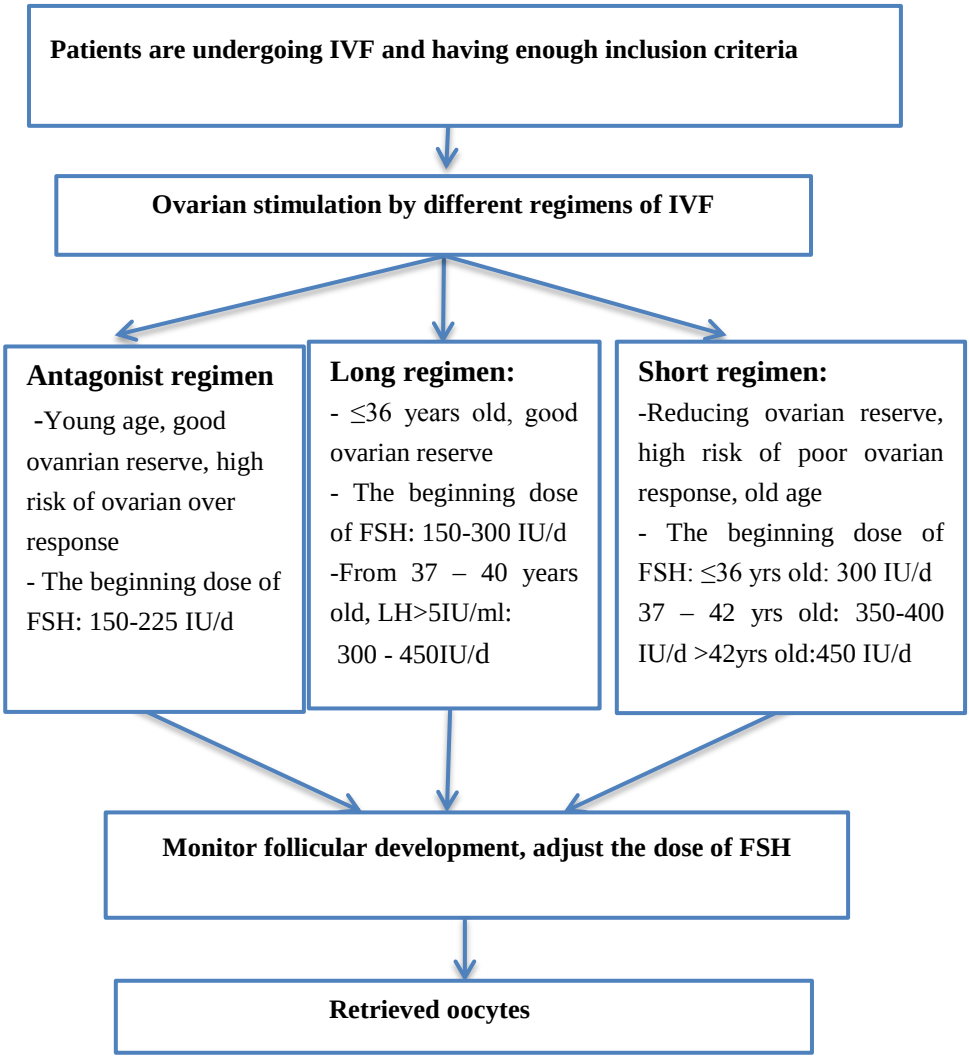
$$n = Z^2_{(1-\alpha/2)} \frac{P(1-P)}{d^2}$$

P: The percentage of normal ovarian response. Acording to Beverley Vollenhoven who had a study of 8489 IVF cycle, the percentage of normal ovarian response is 60,39%. d = 0,05, $Z_{\alpha/2}$ = 0,5, n = 386. Therefore, the minimum sample size is 386 patients. In our study, there were 419 couples involved in.

2.4. Methodology

2.4.1. Study design: A follow up study

2.4.2. The research process is showed in the following chart:



2.4.3. Exams, tests and techniques performed in the study

2.4.3.1. Clinical examination, completion of IVF records

- For woman: general gynecological examinations, HbsAg tests, TPHA tests, HIV tests, Chlamydia tests, blood counts tests, blood chemistry tests, endocrine hormone FSH tests, E2 tests, LH tests on days 2nd and 3rd of the menstrual cycle, Prolactin tests, AMH tests. Ultrasound of the uterus and two ovaries, counting secondary cysts

- For men: general medical examination. Testing (HBsAg, TPHA, HIV, semen).

2.4.3.2 Conducting subclinical examination

Measurement of AMH are made by the AMH gene II ELISA.The unit of measurement for AMH is ng / ml. Measurement of FSH is done by electrochemical luminescent immunity. The unit of measurement for FSH is IU / L.

The AFC index is performed by ultrasound 2D vaginal probes on 2nd-4th of the menstrual cycle. The AFC is performed by a physician according to a technical procedure recommended by the team of experts from the European Union for Human and Embryonic Fertility in 2010.

2.4.3.3. Monitor the development of ovarian follicles, ovulatory maturation in IVF

+ Stimulate ovaries with short, long or antagonist regimens. In this study, patients were given the following regimen:

+ Patients under 35 years old, good ovarian reserve, at risk of ovarian over response, using antagonist regimen with the initial FSH dose: patients younger than 30 years or with a history of ovarian over response 150 IU/day. 30 -35-year-old dose 200 IU / day

+ Patients under the age of 40, with good ovarian reserve were given a long-term regimen of FSH starting with: ≤ 30 years of age at 200 IU / day, 31-36 years of age at 200-250 IU / d, age 37-40 years at 300 - 350 IU / day

Patients with reduced ovarian reserve who received a short regiment with the initial FSH dose: ≤ 36 years of age: 300 IU / day, 37 -40 years of age: 350 IU / day, 41-42 years of age: 400 IU / day, 42 years old: 450 IU / day

+ Follicular development monitoring started on day 6th of FSH injection, in combination with measurement of LH, estradiol and progesterone hormone to control the occurrence of early LH peak, increased progesterone early and the quality of follicle. Combined ovarian follicle development and FSH dose adjustment. When there were at least two

follicles of 18 mm or greater, hCG will be injected with the dose of 10,000 IU retrieved oocytes under vaginal ultrasound guidance was carried out 36hrs after hCG injection. Seeking and collecting the ovum in the fluid of follicle under the microscope, placing the ovule in a disk and incubating in the incubator for 2 to 6 hours.

After finishing the oocyte seeking, the total number of oocytes collected per patient was recorded in the medical record.

2.5. Evaluation criteria related to research

2.5.1. BMI evaluation:

BMI = weight (kg) /height² (m). BMI: < 18,5: underweight,18,5 - 22,9: normal, ≥ 23: overweight**.**

2.5.2. Criteria for achieving pituitary suppression after GnRHa injection

E2 ≤ 50 pg/ml, LH ≤ 5 IU/1.

2.5.3. Standard for determining endometrial thickness:

Ultrasound of the vaginal probe to determine the endometrium in the midsection of the uterus. Measuring the thickness of the uterus at the maximum distance from the endometrium border and uterus muscle

2.5.4. Criteria for diagnosis of ovarian response :

Poor response when oocyte obtained < 4 oocytes. Normal response when the number of oocyte are from 4 to 15 oocytes. High response is when the number of oocytes obtainđe greater than 15 oocytes

2.6. Data entering and analysing:

Data were collected from the sample size. The data is entered using EpiData 3.1 software, managed and analysed by Stata 12.0 software.

ROC curve analysis was performed to investigate the correlations between AMH, FSH, AFC with poor or high ovarian response. Comparison of the predictive value of AMH, FSH, AFC for predicting poor or high ovarian response was performed by comparing the area under the ROC curve of AMH, FSH, AFC by Hanley and Mc method. Neil. Simple and multiple logistic regression were used to determine the effect of independent variables on the dependent variable (low or high response).

2.7. Ethical consideration :

Research had been approved by the and ethics committee. The study population participate in the study voluntarily**.**

CHAPTER 3
RESULTS

3.1. Characteristics of study subjects

3.1.1. Clinical characteristics :

From January, 2014 to June, 2015, there were 419 couples having enough inclusion criteria

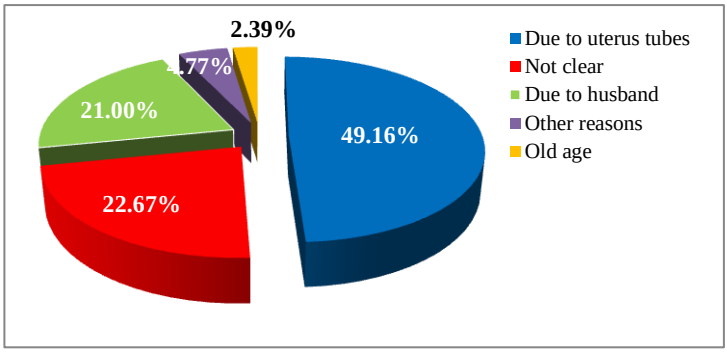


Figure 3.1: The infertility reasons

The three main causes of infertility were due to uterus tubes (49,16%), unclear reasons (22,67%) and due to husbands (21%).

3.1.2. Subclinical characteristics

Table 3.1: Subclinical characteristics of study subjects by age groups

Subclinical indicators	**Age groups (years)**					**P**
	≤ 25 (n=16)	**26-30** (n=121)	**31-35** (n=164)	**36-40** (n=90)	**>40** (n=28)	
AMH [ng/ml]	5,98±3,8	5,68±4,4	4,88±4,1	3,74±3,6	2,75±2,1	**<0,05**
FSH [IU/L]	6,31±1,4	6,41±1,8	6,50±1,9	6,37±1,9	7,03±1,9	>0,05
AFC [Follicles]	15,13±5,9	15,97±6,9	13,51±6,6	11,6±7,0	8,82±4,8	**<0,05**

There was a negative association between AMH and AFC levels to age groups. As the age increased, the AMH and AFC levels tended to decrease statistically ($p < 0.05$). There was no correlation between FSH level and age groups ($p > 0,05$).

3.2. Ovarian stimulation in IVF

3.2.1 Characteristics and results of ovarian stimulation of the study population.

Table 3.2: Characteristics and results of ovarian stimulation of the study population

Index	Mean ± SD	Min	Max
FSH dose [IU/day]	228,73±79,3	150	450
The day using FSH	9,75±1,0	8	12
Total dose of FSH [IU]	2213,36±797,8	1300	4950
The number of follicles ≥ 14mm in the day hCG	11,37±6,6	1	39
The endometrial thickness in the day hCG [mm]	11,31±2,2	5	18
E2 in the day hCG [pg/ml]	5108,62 ±4429,3	245	18904
Progesteron in the day hCG [mmol/L]	2,93±1,9	1	11,2
Number of oocytes	12,22±7,4	0	42

The average FSH dose used is 228.73 IU / day. The average number of oocytes was 12 oocytes, the maximum number of oocytes was 42 oocytes. Two patients failed to retrieved oocytes

Table 3.3: The FSH dose adjustment in ovarian stimulation

Level of response	Dose adjusment		Total
	Increase	Decrease	
Poor response	1 (3%)	0 (0%)	1 (3%)
Normal response	1 (0,35%)	3 (1,09%)	4 (1,44 %)
High response	0 (0%)	2 (1,81%)	2 (1,81%)
Total	2 (3,35%)	5 (2,9%)	7 (6,25%)

Only seven cases need to change doses on the 6th day of FSH injection, accounted for only 6.25%. By groups, the dose change primarily reduced the risk of ovarian over response rather than altering the level of ovarian response. Thus, the initial dose was appropriate for the most patients to obtain the appropriate number of oocytes.

3.2.2. Characteristics and results of ovarian stimulation by age groups

Table 3.4: Characteristics of ovarian stimulation by age groups

Indicators / Age (years)	FSH dose	The day using FSH	The total dose of FSH	E2 in the day hCG
≤ 25 (n=16)	156,25±40,3	9,75±1,8	1535,9±436,4	4675,4±2829,0
26 – 30 (n=121)	188,84±57,2	9,81±0,8	1855,6±602,8	5587,5±4071,9
31 – 35 (n=164)	219,41±65,9	9,62±1,2	2114,1±690,9	5196,4±5431,2
36 – 40 (n=90)	335,56±73,8	9,66±0,9	3228,3±759,1	4745,6±3455,8
> 40 (n= 28)	385,61±73,6	9,54±0,9	3659,86±752,3	3939,11±2257,7
P	**<0,05**	>0,05	**<0,05**	>0,05

Table 3.5: Ovarian stimulation results by age groups

Indicators / Age (years)	Number of follicles ≥14mm	Progesteron in the day hCG	The endometrial thickness	Number of follicles
≤ 25 (n=16)	13,07±5,3	2,52±1,1	11,72±2,1	15,06±6,5
26 – 30 (n=121)	13,72±7,4	3,78±2,3	11,70±1,9	13,84±7,5
31 – 35 (n=164)	11,33±6,2	3,30±2,9	11,27±2,1	12,60±7,2
36 – 40 (n=90)	9,45±6,8	3,02±1,7	11,05±2,5	10,52±7,5
> 40 (n= 28)	6,74±3,7	2,51±1,6	10,48±2,4	6,75±3,7
P	**<0,05**	>0,05	**<0,05**	**<0,05**

As the age increased, the mean FSH dose and total FSH dose increased significantly ($p < 0.05$). In contrast, when the age increased, the number of follicles ≥14 mm and the number of oocytes decreased statistically ($p < 0.05$). There was no correlation between the number of days using FSH, E2 concentration in the day hCG injection, progesterone concentration on the day hCG injection with age group ($p > 0.05$)

3.2.3. Characteristics and results of ovarian stimulation by regimens.

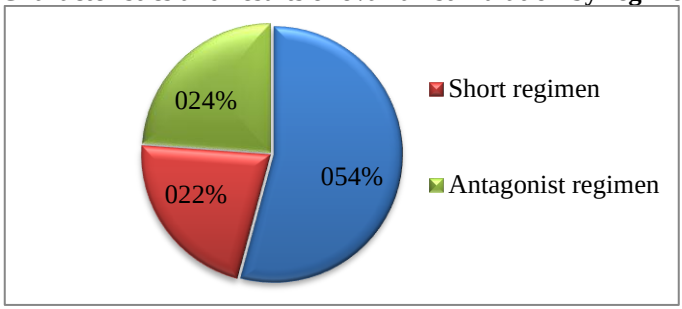


Figure 3.2: Regimens used to ovarian stimulation

Among 419 cycles of ovary stimulation, there were 54.18% of them treated with long regimens, the number of subjects treated for antagonist regimen and short regimen were similar.

3.2.4 Progesterone level in the day hCG injection

Table 3.6: Progesterone level in the day hCG injection

Regimens	Progesterone level		Total
	≤ 3,2nmol/L	> 3,2nmol/L	
Long	167 (73,5%)	60 (26,5%)	227 (100%)
Short	51 (55,9%)	41 (44,1%)	92 (100%)
Antagonist	59 (59,0%)	41 (41,00%)	100 (100%)
Total	277 (66,1%)	142 (33,9%)	419 (100%)

26.5% of the ovarian stimulation cycles with progesterone regimen on hCG injection> 3.2 nmol / L. These figures for short regimens and antagonist regimen were 41% and 44.1%, respectively. The difference was statistically significant with $\chi^2 = 11.02$ with $p = 0.004$ ($p < 0.05$).

3.3. Ovarian response

3.3.1. Levels of ovarian response

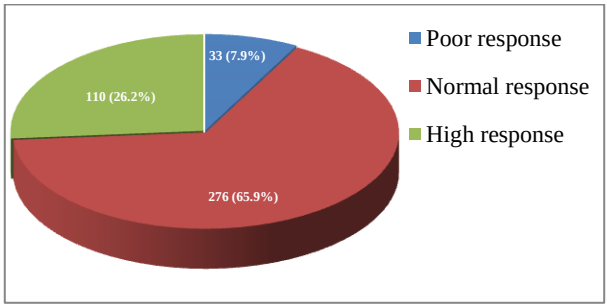


Figure 3.3: Ovarian response levels

Figure 3.5 showed that there were 65,9% of the patients haing normal ovarian response.

3.3.2 Mean values of age, AMH, FSH, AFC by levels of response

Table 3.7: Mean values of age, AMH, FSH, AFC by levels of response

Indicators (Mean ± SD)	**Mức độ đáp ứng**			**p**
	Poor (n=33)	**Normal** (n=276)	**Hight** (n=110)	
Age [years]	36,2 ± 5,3	33,3 ± 4,5	31,6 ± 4,2	**< 0,05**
AMH [ng/ml]	1,62 ± 0,9	3,78 ± 3,1	8,16 ± 4,7	**< 0,05**
FSH [IU/L]	7,64 ± 2,0	6,55 ± 1,9	5,93 ± 1,5	**< 0,05**
AFC [Follicles]	6,84 ± 3,4	11,89 ± 5,3	19,75 ± 7,1	**< 0,05**

There was a positive correlation between mean values of AMH, AFC with age groups and a negative correlation between age, FSH with levels of response. The correlation was statistically significant with P <0.05

3.3.3 Characteristics and results of ovarian stimulation by levels of ovarian response.

Table 3.8: Characteristics and results of ovarian stimulation by levels of ovarian response.

Indicators (Mean ± SD)	***Levels of ovarian response***			**p**
	Poor (n=33)	**Normal** (n=276)	**High** (n=110)	
FSH dose [IU/L]	308,3± 78,7	237,2 ± 77	184,7 ± 57,3	**<0,05**
The day using FSH	9,45 ± 1,3	9,74 ± 0,8	9,6 ± 1,3	>0,05
Total dose of FSH [IU]	2902,3 ± 805	2310 ± 771	1764,4 ± 616	**<0,05**
The number of follicles ≥ 14mm in the day hCG	3,47 ± 1,7	9,64 ± 4,8	18,0 ± 6,6	**<0,05**
Progesteron in the day hCG [mmol/L]	2.46±1,5	2.62±1,4	3.84±2,7	**<0.05**
E2 in the day hCG [pg/ml]	2095 ± 1384	4023 ± 2018	8737 ± 6031	**<0,05**
The endometrial thickness in the day hCG [mm]	10,88 ± 2,1	11,26 ± 2,3	11,57 ± 2,0	>0,05
Number of oocytes	2,18 ± 1,0	9,52 ± 3,2	22,0 ± 6,1	**<0,05**

There was a positive correlation between the mean of E2 concentration in the day hCG injection with the mean of oocyte count, the mean number of oocytes≥ 14 mm, and the mean of total FSH dose. The correlation was statistical significance (p <0.05)

3.4. The value of prognostic factors of ovarian response

3.4.1. The value of predictive factors in the poor response with ovarian stimulation

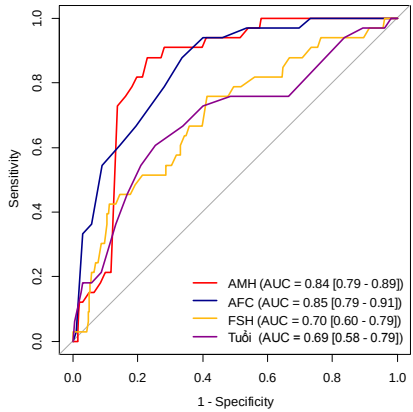


Figure 3.4: The ROC curve for AMH, AFC, FSH and age in predicting poor ovarian response

Delong test results showed that AMH, AFC had equally good predictive values for poor ovarian response. However, when comparing AUC of these parameters with FSH and age, it was found that AMH and AFC had significantly better predictive value (z> 1,96; p <0,05).

Table 3.9: Determine the optimum cut-off point of the predictors of poor ovarian response

Test	The optimal cut – off point	Sensitivity (%) [95% CI]	Specificity(%) [95% CI]
AMH [ng/ml]	1,2	84,8 [72 - 95]	86,5 [72 - 91]
AFC [Follicles]	4	81,8 [72 - 87]	87,2 [61 - 91]
FSH [IU/L]	9,1	61,6 [56-69]	90,9 [85-95]
Age [years]	37	69,6 [67-75]	78,6 [75-87]

At the cut point of 1.2 ng/ml, the AMH concentration had a poorly predicted value with the specificity of 84.8% and the sensitivity of 86.5%. At the cut point of 4 secondary focilles, the AFC had a poorly predicted response value, with a good sensitivity of 81.82%, a specificity of 87.2%. At the cut point of 9.1 IU / L, the concentration FSH has a poor predictive value with a specificity of 90.9%, a sensitivity of 61.6%. If based on age to predict a poor response, the cut may be chosen to be over 37 years of age, with Sensitivity is 69.6% and specificity is 78.6%.

3.4.1.3 Multi variables analysis of influencing factors in the poor responsive

Table 3.10: Multi variables analysis of influencing factors in the poor responsive

Indicators / **Factors**	**Poor response** (n=33)	**Non-poor response** (n=386)	**aOR**	**95% CI**	**P**
Age [years]	36,18±5,3	32,80±4,5	1,06	0,94-1,15	>0,05
BMI [kg / m^2]	21,35±2,6	20,74±2,0	1,25	0,04-37,03	>0,05
Number of infertility years [years]	6,7±3,9	5,13±3,3	1,05	0,95-1,18	>0,05
The number of day using FSH	9,45±1,3	9,93±1,0	0,71	0,54-1,23	>0,05
Total dose of FSH [UI]	2902,27±140,2	2154,46±39,2	1,00	0,99-1,00	>0,05
AMH [ng/ml]	1,62±0,9	5,03±4,1	0,70	0,41-0,91	**<0,05**
FSH [IU/L]	7,64±2,0	6,37±1,8	1,10	0,93-1,39	>0,05
AFC [follicles]	6,84±3,4	14,13±6,8	0,82	0,70-0,92	**<0,05**
E2 ngày hCG [pg/ml]	2095,4±1384,3	5366,2±4505,1	0,83	0,78-0,91	**<0.05**

Multi variables analysis showed that 3 factors affecting the level of poor ovarian response were the level of AMH, AFC and E2 in the day hCG.

3.4.2. The value of predictive factors in the high response with ovarian stimulation

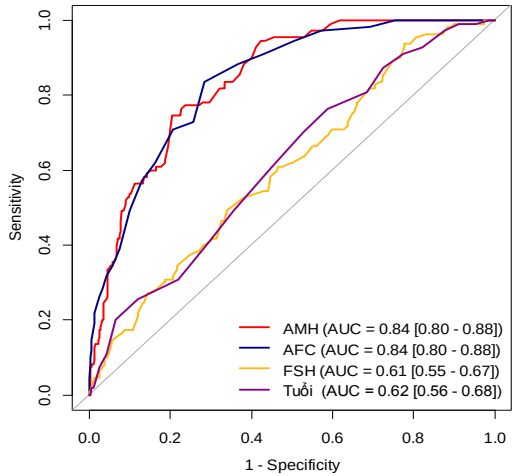


Figure 3.5: The ROC curve of AMH, AFC, E2, FSH and age in predicting high ovarian response

Delong test results showed that AMH, AFC both had equally good predictive values for high ovarian response. However, when comparing AUC of these parameters with FSH and age, it was found that AMH and AFC had significantly better predictive value ($z > 1.96$; $p < 0.05$).

Table 3.11: Determine the optimum cut-off point of the predictors of high ovarian response

Test	**The optimum cut-off point**	**Sensitivity (%) [95%CI]**	**Specificity (%) [95%CI]**
AMH [ng/ml]	3,5	88,2 [65 - 82]	81,8 [75 - 84]
AFC [focilles]	14	83,6 [75 - 90]	91,5 [86 - 97]
FSH [IU/L]	≤ 7,2	82 [77 - 87]	54 [48 - 59]
Age [years]	34	76 [67 - 84]	41 [36 - 47]

At the cut-off point of 3.5 ng / ml, AMH levels were predictive of high ovarian response with good sensitivity (88.2%). At cut-off point 14, the AFC had a high predictive value for ovarian responsiveness with a sensitivity of 83.6% and a specificity of 91.5%.

3.4.2.3 Multi variable analysis of influencing factors in the high response group

Table 3.12: Multi variables analysis of influencing factors in the high responsive

Indicators / **Factors**	**High response** (n=110)	**Non-high response** (n=309)	**aOR**	**95% CI**	**P**
Age [years]	31,55±4,2	33,60±4,7	1,00	0,92-1,10	>0,05
BMI [kg / m^2]	20,68±2,1	20,84±2,0	3,23	0,7-15,7	>0,05
Number of infertility years [years]	5,03±3,0	5,34±3,5	1,07	0,97-1,18	>0,05
The number of day using FSH	9,60±1,3	9,71±0,9	1,11	0,82-1,51	>0,05
Total dose of FSH [UI]	1764,3±615,9	2373,2±794,9	0,99	0,9-1	>0,05
AMH [ng/ml]	8,16±4,7	3,55±3,0	1,20	1,11-1,32	**<0,05**
FSH [IU/L]	5,93±1,5	6,67±1,9	1,14	0,94-1,38	>0,05
AFC [focilles]	19,75±7,1	11,35±5,3	1,18	1,06-1,27	**<0,05**
E2 hCG [pg/ml]	8737,8±6031,2	3816,7±2715,3	1,00	1,00-1,00	**<0,05**

After putting into the multi variables regression model, it was found that there was a change of OR in all the factors. Factors affecting high ovarian responsiveness are AMH and AFC.

CHAPTER 4 : DISCUSSIONS

4.1. Characteristics of study subjects

Among 419 patients, there were 2 cases of, accounted for 0.48%, 21 patients ovarian hyperstimilation syndrome, due to ovarian over response, accounted for 5%, 3 cases whole embryo freezing due to another reasons

4.1.1. The reasons of infertility

In Viet Nam, the most commonly prescribed IVF are due to uterus tubes and due to husband, followed by due to unexplained infertility. The unexplaied infertile couples in our country, and having normal sperm morphology will be treated by sperm injection into uterus first because of lower treatment costs which is suitable with the economic condition of many young couples. In the world, IVF for unexplained infertility accounted for the highest proportion, followed by due to husband and then other causes.

4.1.2. Subclinical characteristics of study subjects.

4.1.2.1. AMH level: AMH is the latest test to evaluate ovarian reserve. The advantage of AMH test in compared with genital hormone tests is that it can be done at any point of the menstrual cycle so patients do not have to wait until the start of their menstrual period to get tested.

The average AMH level of the study population was 4.76 ± 4.05 ng/ml, higher than 3.09 ± 2.52 ng/ml in Vuong Thi Ngoc Lan's study. According to Malek Mansour Aghssa (2015) the average AMH level was 4.2 ng/ml

In this study, the AMH value tended to decrease significantly over ages, statistically significant ($p < 0.05$). The AMH levels of the high-response group was 8.16 ± 4.7 ng/mL, the figures for the normal group and the low response group were 3.78 ± 3.1 ng/mL and 1.62 ± 0.9 ng/mL, respectively, the differences was significantly ($p < 0.05$). Thus, AMH is a test changing by age groups and changing significantly in response groups.

4.1.2.2. Secondary oocytes: The average number of secondary oocytes in the study group was 13.56 ± 6.9 cysts, consistent with those of Sonal Panchal (2012) and Tingfang (2015). There was a statistically significant difference between age groups ($p < 0.05$). The authors found that AFC changes tended to decrease in older age and the mean AFC of different responding groups was statistically different ($p < 0.001$).

4.1.2.3. FSH level : The mean FSH level of the study population was 6.48 ± 1.8 IU / L which was similar to results of La Marca (2013), Vuong Thi Ngoc Lan (2016) and Tingfang (2015). We divided age groups to evaluate AMH, AFC, and FSH in different age groups : AMH and AFC levels was statistically different between age groups while FSH age groups was not different.

4.2. Ovarian stimulation in IVF

4.2.1. Regimens in IVF

Long-term regimens accounted for 53.94%, the antagonist regimen accounted for 21.48% and the short regimen accounted for 23.15%. The studies using only one treatment regimen would create uniformity in regimen. However, with a study evaluating the prognostic factors for ovarian response, the use of only one regimen, or using a single dose of FSH was unsuitable for all patients. Our study and many studies used all three regimens and multiple doses of FSH during ovarian sitmulation because not all patients had the same ovarian reserve and the level of response to ovarian sitmulation varied.

4.2.2. The beginning dose of FSH

Results showed that the average FSH dose was 228.73 ± 79.3 IU/day, consistent with results of Mutlu (2013). The total FSH dose used was 2250.55 ± 765 IU, in accordance with this of La Marca (2012) with the total FSH dose used was 2475 ± 750 IU, La Marca (2013) was 2500 ± 1050 IU. Adjustment of the ovarian sitmulation dose is also a confounding factor for ovarian response, although the effect of FSH dose adjustment is not as important as the FSH dose. However, if the adjustment of FSH doses was not allowed in the monitoring of follicular development, the study could affect the outcome of the patient's treatment. In our study, there were only 7 cases (among 419 cases) needed to change the dose on day 6th of FSH injection, accounted only for 1.67%. It showed that in different groups, the dose changes mainly reduced the risk of ovarian over response but did not change the level of response. Thus, most of the initial dosages was appropriate for each patient to obtain the appropriate number of oocytes without fear of insufficient FSH dosage or FSH overdose.

4.2.3. The results of ovarian stimulation

4.2.4.1 Classification of the response of the ovaries: The high response rate was 26.2%, the normal response was 65.9% and the response was only 7.9%. Studies in the world showed that the poor response rate of 6-17%

4.2.4.2 Number of oocytes obtained: The average number of obtained oocytes was 12.22 ± 7.37 oocytes, in compared with the results of Vuong Thi Ngoc Lan, whose had the average oocyte was 10.5 oocytes. The studies of Arce, La Marca, Gleicher et.al showed that the average number of oocytes obtained in the range of 8.5 to 9.4 oocytes. Evaluation of the number of oocytes obtained by age, we found that in the age group below 35 years old, the oocytes was statistically significantly higher than the number of oocytes obtained from the age group over 35 years old.

4.2.4.3 The luteinisation early in the ovarian-stimulating cycle

Most studies were based on progesterone concentrations on the hCG injection day as an indicator to determine whether or not there has been luteinisation. We used a progesterone value of 3.2 pmol/l as the threshold for early luteinisation which was used by many authors. About 26.5% of the ovarian stimulating cycle using long regimens had progesterone concentrations on the day HCG injection >3.2 nmol/L, while these figures for short-term regimen and antagonist regimens were 41% and 44%, respectiveliy. The differences were statistically significant with $\chi^2 = 11.02$ and $p = 0.004$ ($p < 0.05$). In particular, in the antagonist regimen, there was a large deviation of the progesterone level, suggesting that some cases of progesterone elevation were associated with early luteinisation.

4.3 Analyzing the value of prognostic factors for ovarian respons in IVF

4.3.1 Analyzing the value of prognostic factors for poor ovarian respons

4.3.1.1. Age in the prognosis of poor ovarian response

The average age of the poor responsive group was 36.18 ± 5.25 years, significantly higher ($p < 0.05$) than the non- poor responsive group (32.80 ± 4.52 years), which was similar to the results of Mutlu (2013). Multivariable regression analysis showed that the cut off point at 37-year-old with a

sensitivity of 69.6% and a specificity of 78.6% had high value to predict poor ovarian response. However, the area under the ROC curve for the value of age in the poor response predicted was only 0.69. These results were consistent with results of Mohammad (2009). For women under the age of 37, increased total dose of gonadotropin was associated with an increase in FSH level on day 3rd. But for women age ≥37 years old, the total dose of gonadotropin was not associated with FSH level on the 3rd day, which meaned that for women age ≥37 years old decreased ovarian reserve occurred in both ovary quality and quantity, ovaries no longer responded even to high doses of gonadotropin. Patients under 37 years of age whose basal FSH levels were greater than 10 IU / ml, had a decrease in ovarian reserve, but the oocytes' quality was not reduced, so there was still a chance of success in IVF.

4.3.1.2. AMH in the prognosis of poor ovarian respone

Analysis of the multivariable regression model to evaluate factors related to ovarian respons showed that the average AMH level of the poor respons group was 1.62 ± 0.86 ng/ml, significantly lower with 5.03 ± 4.1 ng/ml of non- poor respons group. The cut off point of AMH was <1.2 ng/ml which was a high value of predition of poor response with 84.8% sensitivity and 86.5% specificity. This results were similar with the results of Vuong Thi Ngoc Lan (2015) and La Marca (2014)

4.3.1.3. FSH in the prognosis of poor ovarian response

In this study, the average FSH levels in the poor response group was 7.64 ± 0.2.04 IU/ml, which was consisten with Jayaprakasan (2010), and lower than the resultsby Vuong Thi Ngoc Lan (2016). The cut off point of FSH level in our study was > 9.1 IU/L with the sensitivity was 61.6% and the specificity was 90.9. According to Wiweko, the AMH test predicts reduced ovarian reserve better than FSH on the first day of menstrual cycle. He thought that FSH levels rises with age, but changes in FSH appear later than AMH and AFC. The sensitivity of FSH varied from studies, ranging from 10 to 80%, when predicting poor ovarian

response. The threshold values used in most studies with high specificity (80-100%) but low sensitivity (10-30%) [64], leading to the majority of patients receiving FSH, even patients with poor ovarian response would not hve an abnormal FSH value.

4.3.1.4. AFC in the prognostic of poor ovarian response:

In the poor response group, the average of secondary follicle was 6.84 ± 3.41, significantly lower than the normal response group ($p < 0.05$), which was consistent with Vuong Thi Ngoc Lan and Muttukrishna. We chose AFC ≤ 4 with a fairly well-defined sensitivity and specificity. With this cut-off point, cases of AFC ≤ 4 with relatively high sensitivity (0.82) would not be missed the decreased ovarian reserve cases, poorly response case that clinicians cannot anticipate to adjust gonadotropin dose appropriately and patients were not advised to explain before treatment. In contrast to the AFC threshold of ≤ 4, our study also showed higher specificity than other studies, the specificity in AFC thresholds for the prognosis of poor response is also important, as the threshold of the test has high specificity, poorly diagnosed cases while normal ovarian reserve could be avoided.

4.3.1.5. Comparison the value of prognostic factors in poor ovarian response

The ROC curve showed that AFC, AMH had a good predictive value for poor ovarian response with the area under the curve (AUC) of 0.85 and 0.84, respectively. While FSH and age had relatively good predictive values with AUC of 0.70; 0.69.

According to Mutlu (2013), the factor having the best predictive value for poor response was AFC, followed by AMH, FSH and age. He concluded that the AFC and AMH combination with age did not increase the AFC's predictability.

According to Muttukrishna (2005), AFC was associated with the number of oocytes collected as well as clinical pregnancy rates, combined with age for the best predictive of poor response.

Research by Panchal (2012), AFC and AMH were the same in predicting ovarian response and AFC might be a good predictor of poor response without other factors.

Our results were consistent with Mutlu (2013), Muttukrishna (2005) and Fang (2015), which showed that AMH and AFC were equal in predicting poor ovarian response.

This can be explained in the poor responsive group with lose AFC level, where ultrasonography was easy and accurate in the two ovaries and there was less error between the ultrasonographers. And when ovarian reserve was good and high AFC level, there would be a large error between ultrasound turns and ultra sonographers.

4.3.2 Analysis of the value of prognostic factors for high ovarian response

4.3.2.1 AMH in the prognostic of high ovarian response

Many studies on AMH have shown that AMH was accurate, reliable and convenient for patients to predict ovarian response, particularly in predicting high ovarian response and risk of ovarian over response, when secondary follicles counting techniques may have multiple errors and levels of FSH on 3rd day had poor value in the high ovarian reserve group.

Our study showed that the average AMH concentration of the high response group was 8.16 ± 4.66 ng/ml, significantly higher ($p < 0.05$) than that of the non-high response group of 3.55 ± 3,0 ng/ml. The value of AMH threshold in prediction the high response group in our study was 3.5 mg/ml with the sensitivity of 88.2% and the specificity of 81.8%. According to Knez (2015), AMH concentration>4.5 ng/ml predicted high risk of overresponse of the ovary [1]. According to Ficicioglu (2014), AMH> 6.95 ng/ml predicted the high risk of ovarian over response

4.3.2.2 AFC in the prognosis of high ovarian response

Analysis multivariable and ROC curves showed that the average number of secondary oocytes of the high-response group was 19.75 ± 7.1,

significantly higher for the non-high responsive group (11.35 ± 5,32). AFC cut off point at ≥14 oocytes had the sensitivity of 83.6% and the specificity of 91.5%. Multivariate regression analysis showed that the AFC had the value of predicting high response accordance with results of Vuong Thi Ngoc Lan (2016), La Marca (2014).

4.3.2.3. FSH in the prognostic of high ovarian response:

FSH levels in the high-response group were 6.67 ± 1.9 IU/L, which was not statistically significant (p> 0.05 with the non-high response group (5.93 ± 1.54 IU/L). Results showed that FSH had low prognostic value with the AUC of 0.60, similar to Broekmans et al (2006 and Vuong Thi Ngoc Lan (2016)

4.3.2.4 Comparison the value of prognostic factors in high ovarian response

Results of multivariate analysis of factors associated with high-responsive found that only AMH and AFC were associated with high ovarian response. Most other studies have found AMH was very valuable in predicting high response, followed by AFC and FSH, age. This was explained by the fact that the patients had high ovarian response with good ovary reserve when the secondary oocytes > 10 in each ovary increased the error between the ultrasonographers and different ultrasound turn.

4.3.3 Using the threshold value of the prognostic ovarian responsive factors in IVF

According to La Marca et al. (2014), an important factor when using ovarian responsive predictors was the cut-off point with the best sensitivity and specificity used. AMH and AFC values were reliable, however, selecting a cut off point with the appropriate level required an assessment of the final benefit and the possible harm of misclassification of each patient. These results should be interpreted with caution. A poor response threshold should not be used as a criterion for refusing treatment for a woman because the test may be positive false, making patients lose the chance of successful treatment with her oocytes. Therefore, abnormal ovarian reserve tests should only be used as a tool to assist the clinicians in advising the patients on the success of the treatment cycle and selecting the optimal treatment plan.

CONCLUSIONS

1. Evaluation of ovarian stimulation results in IVF patients: The average days using FSH were 9.75 ± 1.00 days. The average number of oocytes was 12.22 ± 7.37 oocytes

2. Analysis of prognostic value of 4 factors: AMH, FSH, AFC and age for ovarian response.

❖ ***The value of AMH, FSH, AFC and age in predicting poor ovarian response:*** AMH ≤ 1.2 ng/ml with the sensitivity of 84.8% and the specificity of 86.5%, AFC ≤ 4 caoocytes with the sensitivity of 81.8% and the specificity of 87.2%, FSH ≥ 9.1 IU/L with the sensitivity of 61.6% and the specificity of 90.9%, Age ≥ 37 with the sensitivity 69.6% and the specificity of 78.6%. AFC, AMH had the equally good predictive value which were higher than age, FSH in predicting poor ovarian response

❖ ***The value of AMH, FSH, AFC and age in predicting high ovarian response:*** AMH ≥ 3.5 ng/ml with the sensitivity of 88.2% and the specificity of 81.8%, AFC ≥ 14 with the sensitivity of 83.6% and the specificity of 91.5%. FSH ≤ 7.2 IU/L with the sensitivity of 82% and the specificity of 54%**,** age ≤ 34 with the sensitivity of 76% and the specificity of 41%. AFC, AMH had higher predictive value than age and FSH in predicting high

RECOMMENDATIONS

1. Using AMH test and the AFC index routine, considering of reducing the FSH level test in the 1st day of menstrual cycle in ovarian reserve assessment to reduce costs and minimize inconvenience to the patient.

2. Coordinating AMH and AFC results in predicting individual ovary response. For the AFC index, secondary oocytes ultrasonography should be carried out at the beginning of ovarian stimulation, especially with those having poor or high responsive prognosis, to determine the dose of gonadotropin and to advise the patient on the risk of abnormal ovarian response.