

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA HP-HMG VỚI FSH TÁI TỔ HỢP SỬ DỤNG TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG THỤ TINH ỒNG NGHIỆM

Vương Thị Ngọc Lan⁽¹⁾, Đặng Quang Vinh⁽²⁾, Phùng Huy Tuân⁽³⁾, Hồ Mạnh Tường⁽²⁾

Mục tiêu: So sánh hiệu quả của HP-hMG (Menopur, Ferring), follitropin alfa (Gonal F, Merck Serono), và follitropin beta (Puregon, MSD) trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm. **Phương pháp:** 450 bệnh nhân TTTON được chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm sử dụng HP-hMG (150 chu kỳ), follitropin alfa (150 chu kỳ) và follitropin beta (150 chu kỳ). Tất cả bệnh nhân được sử dụng phác đồ down-regulation. Bệnh nhân được cho định lượng LH, Estradiol, Progesterone và siêu âm kiểm tra trong quá trình kích thích buồng trứng. Khi có ít nhất 2 nang trên 17mm, bệnh nhân được tiêm hCG. Chọc hút được tiến hành 34 tiếng sau hCG và chuyển phôi 2 ngày sau chọc hút. Yếu tố đánh giá kết quả bao gồm số noãn chọc hút được, số phôi, số phôi tốt, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ đa thai, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ sảy thai. Các chu kỳ chuyển phôi trữ lạnh sau đó của bệnh nhân thuộc ba nhóm cũng được so sánh các chỉ số trên. **Kết quả:** Các đặc điểm chung của bệnh nhân ở ba nhóm là tương đương nhau. Thời gian kích thích buồng trứng ở ba nhóm không khác biệt. Tổng liều FSH sử dụng tương đương nhau ở hai nhóm HP-hMG và follitropin alpha, nhưng cao hơn có ý nghĩa so với nhóm sử dụng follitropin beta (lần lượt là 2991 IU vs 3057 IU, $p > 0,05$ và 2432 IU, $p < 0,05$). Số noãn, số phôi, số phôi tốt là tương đương ở ba nhóm. Tỷ lệ tăng progesterone sớm ở nhóm sử dụng HP-hMG thấp hơn so với nhóm sử dụng recFSH (2,7% ở nhóm HP-hMG, 8,7% ở follitropin alfa, và 10,7% ở follitropin beta, $p = 0,02$). Trong các chu kỳ chuyển phôi tươi, tỷ lệ làm tổ của phôi từ nhóm sử dụng HP-hMG cao hơn so với nhóm sử dụng recFSH (28,6% ở HP-hMG vs. 19,7% ở recFSH, $p = 0,01$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ thai lâm sàng giữa ba nhóm (35,3% ở HP-hMG, 34,7% ở follitropin alfa, và 36,7% ở follitropin beta, $p = 0,3$). 64 bệnh nhân có chuyển phôi trữ sau khi thất bại với chuyển phôi tươi. Tỷ lệ thai lâm sàng thu được là 27,8% ở nhóm sử dụng HP-hMG, 25% ở nhóm sử dụng follitropin alpha và 19,2% ở nhóm sử dụng follitropin beta. Không có sự khác biệt về tỷ lệ làm tổ cũng như tỷ lệ thai lâm sàng của ba nhóm bệnh nhân trong các chu kỳ chuyển phôi trữ. **Kết luận:** Kết quả nghiên cứu cho thấy HP-hMG có hiệu

quả tương đương với các recFSH trong kích thích buồng trứng. HP-hMG cho tỷ lệ làm tổ của phôi cao hơn so với rec FSH trong các chu kỳ chuyển phôi tươi. Tình trạng này có thể là kết quả của việc cải thiện khả năng chấp nhận của niêm mạc tử cung. HP-hMG có thể là một lựa chọn thay thế trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm.

Từ khóa: HP-hMG, FSH tái tổ hợp, kích thích buồng trứng.

Abstract

Comparison of the efficacy of HP-hMG and recombinant FSH in Controlled Ovarian Hyperstimulation for IVF/ICSI

Objective: To compare three groups of patients using HP-hMG (Menopur, Ferring), follitropin alfa (Gonal F, Merck Serono), and follitropin beta (Puregon, MSD) for ovarian stimulation. **Methods:** Four hundred fifty patients undergoing IVF-ET were randomly assigned to three groups, receiving either HP-hMG (150 cycles) or follitropin alfa (150 cycles) or follitropin beta (150 cycles) for ovarian stimulation. Down-regulation protocol was employed for ovarian stimulation in all patients. Patients were monitored with LH, estradiol, progesterone and ultrasound during the stimulation. hCG was given when there were at least 2 follicles ≥ 17 mm. Ovum pick-up was performed 34 hours after hCG administration and embryo transfer was on day 2. Three groups of patients were compared with regard to baseline characteristics, number of oocytes recovered, number of embryos, good quality embryos, rates of clinical pregnancies, multiple pregnancies, embryo implantation, and miscarriage. The consecutive frozen embryo transfer cycles of patients who were not pregnant in the fresh embryo transfer in three study groups were then analyzed with the above mentioned parameters. **Results:** The baseline characteristics of patients were similar among 3 groups of patients. Duration of stimulation was similar among 3 groups. Total dose of FSH used was similar between HP-hMG group and follitropin alfa group and significantly higher than follitropin beta group (2991 IU vs 3057 IU, $p > 0.05$, and 2432 IU, $p < 0.05$, respectively). Mean number of oocytes recovered, number of embryos, number of good quality embryos were similar among 3 groups of patients. The mean level of LH, estradiol, and progesterone on the day of hCG administration were not significantly different among 3 groups of patients. The rate of premature elevation of progesterone in the late follicular phase was significantly different among groups (2.7% in HP-hMG, 8.7% in follitropin alfa, and 10.7% in follitropin beta, $p = 0.02$). The implantation rate in fresh transfer was significantly higher in HP-hMG group compared to the other two groups using rec FSH (28.6% in HP-hMG group vs. 19.7% in recFSH groups, $p = 0.01$). However, the clinical pregnancy rate was not significantly different among 3 groups (35.3% in HP-hMG group, 34.7% in follitropin alfa group, and 36.7% in follitropin beta group, $p = 0.3$).

Sixty-four patients had frozen embryo transfer after non-pregnant fresh cycles, amongst them, 18 cycles were in HP-hMG group, 20 cycles in follitropin alfa group and 26 cycles in follitropin beta group. The clinical pregnancy rates were 27.8% in HP-hMG group, 25% in follitropin alfa group, and 19.2% in follitropin beta group. The implantation rate in frozen embryo transfer cycles of three groups were 10.6%, 7.1%, and 7.7%, respectively. The differences between three groups, regarding clinical pregnancy rate and implantation rate in frozen cycles were not statistically significant. **Conclusions:** Data from the study shows

that HP-hMG is as efficient as recombinant FSH (follitropin alfa and beta) for controlled ovarian stimulation. The higher implantation rate in HP-hMG group in fresh transfers might associate with better uterine receptivity. HP-hMG could be an alternative for ovarian stimulation in IVF

Keywords: HP-FSH, rec FSH, controlled ovarian hyperstimulation.

(¹) Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TPHCM, (²) Trung tâm Nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản, Khoa Y, Đại học Quốc gia, TPHCM, (³) IVF Vạn Hạnh.

Đặt vấn đề

Kích thích buồng trứng (KTBT) là khâu quan trọng trong thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Kích thích buồng trứng giúp gia tăng số lượng noãn thu được, là tiền đề cho việc tạo phôi và chọn lựa phôi chuyển vào buồng tử cung, giúp gia tăng cơ hội có thai. Trong KTBT, FSH là loại nội tiết chính được sử dụng để kích thích sự phát triển nang noãn buồng trứng. Hai dạng thuốc có chứa FSH được sử dụng rộng rãi hiện nay là FSH tái tổ hợp (Follicle Stimulating Hormone) và human menopausal gonadotropin (hMG).

FSH tái tổ hợp được sản xuất bởi tế bào buồng trứng của chuột hamster được cấy một đoạn plasmid có chứa gen qui ước FSH, có 2 loại FSH tái tổ hợp là follitropin alpha (Gonal-F, Merck Serono) và follitropin beta (Puregon, MSD). hMG được chiết xuất từ nước tiểu của phụ nữ mãn kinh, trong thành phần ống thuốc hMG, ngoài FSH còn có LH và một ít hCG. Menopur (Ferring) là một dạng hMG tinh khiết (HP-hMG) hiện đang được sử dụng khá rộng rãi trong KTBT. Có rất nhiều tranh luận về tác động của các dạng thuốc khác nhau trên đáp ứng của buồng trứng, chủ yếu liên quan đến vai trò kết hợp của LH và hCG với FSH trong KTBT.

Thụ tinh trong ống nghiệm ở Việt Nam được thực hiện từ 1997. Ban đầu, KTBT được thực hiện chủ yếu bằng FSH tái tổ hợp. Sau đó, nhiều dạng hMG có mặt tại thị

trường Việt Nam và nhất là hMG tinh khiết được đưa vào sử dụng trong KTBT từ 2008. Tại Việt Nam, qua 15 năm thực hiện TTTON có KTBT, chưa có nghiên cứu nào được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của các dạng thuốc khác nhau được sử dụng. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm so sánh hiệu quả của 3 dạng thuốc follitropin alpha, follitropin beta và HP-hMG trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu

Đây là một nghiên cứu ngẫu nhiên, có nhóm chứng, được thực hiện trong thời gian từ 10/2008 đến 3/2010 tại IVF Vạn Hạnh và IVFAS, bệnh viện An Sinh. Tổng cộng 450 bệnh nhân có chỉ định TTTON được ngẫu nhiên chia vào 3 nhóm. Tiêu chuẩn nhận là bệnh nhân dưới 40 tuổi, chỉ số khối cơ thể (BMI) bình thường và các xét nghiệm nội tiết trong giới hạn bình thường. Những bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang, tăng prolactin máu, TTTON thất bại 3 chu kỳ trước, tiền căn đáp ứng kém với kích thích buồng trứng hay có bất thường lòng tử cung đều không được nhận vào nghiên cứu.

Tất cả bệnh nhân được KTBT bằng phác đồ dài (down-regulation) vào ngày 21 vòng kinh. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên vào ba nhóm ngay khi bắt đầu down-regulation, nhóm 1 gồm những bệnh nhân sử dụng

HP-hMG (Menopur, Ferring), nhóm 2 là những bệnh nhân sử dụng follitropin alpha (Gonal F, Merck Serono) và nhóm 3 là những bệnh nhân sử dụng follitropin beta (Puregon, MSD). Liều khởi đầu FSH được xác định dựa vào các đặc điểm của bệnh nhân như tuổi, số nang thứ cấp đầu chu kỳ, tiền căn đáp ứng với KTB.T trước đây. Trong quá trình KTB.T, bệnh nhân sẽ được siêu âm, định lượng LH, E2 và Progesterone vào ngày 6, 9 của KTB.T và vào ngày cho hCG. Khi có ít nhất hai nang noãn đạt kích thước 17mm, bệnh nhân được cho sử dụng hCG 5000IU để khởi động trưởng thành noãn (Pregnyl, MSD).

Chọc hút trứng được tiến hành 36 tiếng sau tiêm hCG, dưới hướng dẫn của siêu âm đầu dò âm đạo. Noãn sau chọc hút được nuôi trong tủ cấy CO₂ trong khoảng 3-4 tiếng trước khi được tách bỏ lớp tế bào xung quanh. Noãn của tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được thụ tinh bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI). Phôi hình thành được nuôi cấy trong hai ngày. Chuyển phôi diễn ra vào ngày thứ hai sau chọc hút dưới hướng dẫn của siêu âm ngả bụng. Hai tuần sau chuyển phôi, bệnh nhân được hẹn thử máu (beta-hCG). Nếu

đương tính, bệnh nhân được siêu âm vào 3 tuần sau đó.

Hỗ trợ hoàng thể bằng estradiol (Progynova 2mg, Schering) và progesterone đường âm đạo (Crinone 8%, Merck Serono), được bắt đầu ngay sau chọc hút và kéo dài đến ngày thử thai. Nếu thử thai dương tính, tiếp tục hỗ trợ hoàng thể đến ít nhất khi thai 7 tuần.

Yếu tố đánh giá kết quả bao gồm thời gian KTB.T, tổng liều FSH sử dụng, tỷ lệ chu kỳ có tăng Progesterone sớm, số noãn chọc hút được, số phôi và số phôi tốt, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ đa thai, tỷ lệ làm tổ của phôi, tỷ lệ quá kích buồng trứng cũng như tỷ lệ sảy thai.

Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 17.0. One-way ANOVA test và chi bình phương test được sử dụng để so sánh số liệu của 3 nhóm. $p < 0,05$ được xem là sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết quả

Trong thời gian từ 10/2008 đến 3/2010, có 450 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu (150 bệnh nhân mỗi nhóm). Không có sự khác biệt giữa ba nhóm về tuổi trung bình, chỉ số khối cơ thể, thời gian vô sinh cũng như nguyên nhân vô sinh (bảng 1).

Bảng 1. Đặc điểm chung của bệnh nhân

	Nhóm 1 (HP-hMG)	Nhóm 2 (Follitropin Alpha)	Nhóm 3 (Follitropin Beta)	P
Tuổi vợ	32.9 ± 4.4	32.9 ± 4.4	32.6 ± 4.2	0,66
BMI	20.7 ± 2.3	20.4 ± 2.1	21 ± 2.1	0,17
Thời gian vô sinh	5.4 ± 0.7	5.2 ± 0.7	3.8 ± 0.4	0,12
Nguyên nhân vô sinh				0,14
Vòi trứng	60 (40%)	61 (40,7%)	52 (34,7%)	
Lạc nội mạc tử cung	10 (6,7%)	15 (10%)	14 (9,3%)	
Chưa rõ nguyên nhân	17 (11,3%)	19 (12,7%)	14 (9,3%)	
Bất thường tinh trùng	63 (42,2%)	17 (36,7%)	70 (46,7%)	

Không có sự khác biệt giữa ba nhóm về thời gian kích thích buồng trứng cũng như độ dày niêm mạc tử cung trung bình. Tuy nhiên, bệnh nhân ở nhóm sử dụng follitropin beta có tổng liều FSH sử dụng thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng follitropin alpha và HP-HMG (lần lượt là 2432 ± 946 so với 3057 ± 740 và 2991

± 1175 IU, $p = 0,001$).

Kết quả nghiên cứu cho thấy vào ngày cho hCG, tỷ lệ chu kỳ có tăng nồng độ progesterone sớm (được định nghĩa là khi nồng độ progesterone $> 1,2\text{ng/ml}$) ở nhóm sử dụng HP-hMG thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng rec FSH (2,7% so với 9,5%, $p = 0,02$) (bảng 2).

Bảng 2. Đặc điểm chu kỳ điều trị

	Nhóm 1 (HP-hMG)	Nhóm 2 (Follitropin Alpha)	Nhóm 3 (Follitropin Beta)	p
Thời gian KTBT (ngày)	11.7 ± 2.6	11.6 ± 1.5	11.3 ± 1.5	0.11
Tổng liều FSH (IU)	2991 ± 1175	3057 ± 740	2432 ± 946	0.001
Độ dày NMTC (mm)	10.8 ± 2.1	10.6 ± 2.1	10.7 ± 1.9	0.57
Tăng progesterone sớm ở ngày hCG (%)	2,7	8,7	10,7	0,02

Số noãn chọc hút được ở nhóm sử dụng HP-hMG là $12,5 \pm 7,7$ và không khác biệt so với hai nhóm còn lại (lần lượt là $12,7 \pm 6,5$ và $13,6 \pm 7$). Ngoài ra, số phôi hình thành, số

phôi có chất lượng tốt và số phôi chuyển vào buồng tử cung là tương đương nhau ở cả ba nhóm (bảng 3).

Bảng 3. Kết quả điều trị (các chỉ số trong labo)

	Nhóm 1 (HP-hMG)	Nhóm 2 (Follitropin Alpha)	Nhóm 3 (Follitropin Beta)	P
Số trứng chọc hút	12.5 ± 7.7	12.7 ± 6.5	13.6 ± 7.0	0.33
Số phôi hình thành	7.1 ± 5.2	7.8 ± 4.6	7.8 ± 4.9	0.32
Số phôi chất lượng tốt	3.9 ± 3.6	4.2 ± 3.3	4.6 ± 3.8	0.20
Số phôi chuyển	3.1 ± 1.2	3.4 ± 1.2	3.5 ± 1.2	0.07

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa ba nhóm nghiên cứu về tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ đa thai và tỷ lệ sảy thai. Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân sử dụng HP-hMG có tỷ lệ làm tổ cao hơn hai nhóm còn lại, lần lượt là 28,6%, 20,4% và 19% ($p < 0,01$), (bảng 4).

Bảng 4. Kết quả điều trị (các chỉ số lâm sàng)

	Nhóm 1 (HP-hMG)	Nhóm 2 (Follitropin Alpha)	Nhóm 3 (Follitropin Beta)	P
Tỷ lệ thai lâm sàng	35,3	34,7	36,7	0,12
Tỷ lệ làm tổ	28,6	20,4	19	< 0,01
Tỷ lệ đa thai	10	4,7	4	0,07
Tỷ lệ sảy thai	0	1,4	1,4	0,06

Bàn luận

Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng đầu tiên được thực hiện nhằm so sánh hiệu quả của 3 loại gonadotropin trong KTBT: HP-hMG, follitropin alpha và follitropin beta. Tỷ lệ thai lâm sàng thu được là khá cao ở ba nhóm, lần lượt là 35,3%, 34,7% và 36,7%. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu của Andersen năm 2006 hay của EISG năm 2002. Tình trạng này có thể do sự khác nhau về đối tượng nghiên cứu (các bệnh nhân trong nghiên cứu chúng tôi thuộc nhóm tiên lượng tốt) và sự khác nhau về số phôi chuyển...

Kết quả nghiên cứu cho thấy tổng liều FSH ở nhóm sử dụng follitropin beta thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng HP-hMG và follitropin beta (bảng 2). Điều này có thể là kết quả của việc đóng gói khác nhau của các sản phẩm. Với follitropin beta, liều khởi đầu có thể được chỉnh ở mức 150 – 200 IU, trong khi với follitropin alpha và HP-hMG, con số này là 150 – 225IU. Ngoài ra, việc điều chỉnh tăng liều FSH có thể bắt đầu bằng 50IU khi sử dụng follitropin beta, trong khi đó, ở hai nhóm còn lại, việc tăng liều phải bắt đầu bằng 75IU.

Trong những năm gần đây, việc tăng nồng độ progesterone sớm trong pha nang noãn được cho là có thể tác động xấu đến kết

quả điều trị của TTTON, thông qua việc ảnh hưởng đến sự chấp nhận của niêm mạc tử cung. Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có tăng progesterone sớm ở nhóm sử dụng HP-hMG thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với hai nhóm follitropin alpha và follitropin beta (lần lượt là 2,7%, 8,7% và 10,7% với $p = 0,02$). Kết quả này cũng phù hợp với các nghiên cứu khác (Smitz và cs, 2007). Trong HP-hMG, bên cạnh FSH, LH, còn có một tỷ lệ nhỏ hCG. Theo lý thuyết của 2 gonadotropin – 2 tế bào, progesterone được tiết ra từ các tế bào hạt và sẽ được chuyển hóa thành androgen tại tế bào vỏ, để làm tiền chất cho quá trình tổng hợp estradiol. Quá trình chuyển hóa thành androgen được diễn ra dưới tác động của LH. Do đó, bất kỳ sự thiếu hụt LH nào sẽ dẫn đến tình trạng giảm chuyển hóa của progesterone, làm tăng nồng độ progesterone trong máu. Đây có thể là lý do nhóm sử dụng HP-hMG có tỷ lệ tăng nồng độ progesterone sớm thấp hơn nhóm sử dụng recFSH.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ làm tổ của phôi, trong đó, nhóm bệnh nhân sử dụng HP-hMG có tỷ lệ làm tổ cao hơn so với hai nhóm còn lại. Khả năng làm tổ của phôi phụ thuộc vào hai yếu tố chính là (1) chất lượng phôi và (2) khả năng chấp nhận của niêm mạc tử cung. Để tìm hiểu lý do

của việc cải thiện tỷ lệ làm tổ của phôi khi sử dụng HP-hMG so với rec FSH, chúng tôi tiến hành phân tích kết quả của các chu kỳ rã đông phôi của những bệnh nhân có phôi trữ trong ba nhóm nghiên cứu. Trong thời gian nghiên cứu, có tổng cộng 64 bệnh nhân quay lại để chuyển phôi trữ lạnh. Chúng tôi ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thai lâm sàng cũng như tỷ lệ làm tổ của phôi giữa ba nhóm nghiên cứu (bảng 5). Toàn bộ 64 bệnh nhân được chuẩn bị niêm mạc tử cung theo cùng một phác đồ và tỷ lệ thai sau chuyển phôi trữ không khác biệt, điều này cho thấy có thể không

có sự khác biệt về chất lượng phôi thu được từ ba nhóm nghiên cứu. Do đó, tỷ lệ làm tổ cao ở nhóm sử dụng HP-hMG so với nhóm sử dụng recFSH trong các chu kỳ chuyển phôi tươi có thể là kết quả của việc cải thiện khả năng chấp nhận của niêm mạc tử cung. Giả thuyết này cũng được chứng minh trong nghiên cứu thực hiện vào năm 2006 trên 731 bệnh nhân TTTON của Andersen và cs. Andersen và cs. ghi nhận tỷ lệ bệnh nhân có tình trạng tăng sáng niêm mạc tử cung vào ngày tiêm hCG ở nhóm sử dụng rec FSH cao hơn so với những bệnh nhân sử dụng HP-hMG.

Bảng 5. Kết quả chuyển phôi trữ lạnh

	Nhóm 1 (HP-hMG)	Nhóm 2 (Follitropin Alpha)	Nhóm 3 (Follitropin Beta)	P
Số chu kỳ	18	20	26	
Độ dày NMTC	10.8 ± 1.4	10.6 ± 1.5	9.9 ± 1.1	0.07
Số phôi chuyển	3.4 ± 0.7	3.6 ± 0.9	3.5 ± 0.8	0.7
Số phôi chuyển có chất lượng tốt	2.7 ± 0.7	2.9 ± 1.0	2.9 ± 1.0	0.8
Tỷ lệ thai lâm sàng	5 (27.8%)	5 (25%)	5 (19.2%)	0.4
Tỷ lệ làm tổ	10.6%	7.1%	7.7%	0.7

Kết luận

Nghiên cứu cho thấy HP-hMG có hiệu quả tương đương so với follitropin alpha và follitropin beta trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm. Những bệnh nhân sử dụng HP-hMG có tỷ lệ làm tổ của phôi cao hơn so với nhóm rec FSH trong các

chu kỳ chuyển phôi tươi, tình trạng này có thể do có sự cải thiện về khả năng chấp nhận của niêm mạc tử cung. Các kết quả của nghiên cứu chúng tôi cho thấy HP-hMG có thể là một thay thế hiệu quả trong kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Andersen AN, Devroey P and for the MERIT Group (2006), Clinical outcome following stimulation with highly purified hMG or recombinant FSH in patients undergoing IVF: a randomized assessor-blind controlled trial, *Hum Reprod*, 21, pp.3217–3227.
2. Fleming R, Jenkins J (2010), The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted

- reproduction cycles, *Reprod BioMed Online*, 21, pp.446– 449.
3. Smitz J, Andersen A, Devroey P (2007), Endocrine profile in serum and follicular fluid differs after ovarian stimulation with HP-hMG or recombinant FSH in IVF patients, *Hum Reprod*, 22, pp.676–687.
 4. The European and Israeli Study Group on Highly Purified Menotropin versus Recombinant Follicle-Stimulating Hormone (2002), Efficacy and safety of highly purified menotropin versus recombinant folliclestimulating hormone in in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized, comparative trial, *Fertil Steril*, 78, pp.520–8.