

EVALUATION OF THE RESULTS OF IN VITRO FERTILIZATION IN PATIENTS' OVARIAN STIMULATION BY USING CORIFOLLITROPIN ALFA

Nguyen Xuan Thanh*, Nguyen Xuan Hoi

National Hospital of Obstetrics and Gynecology

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 09/11/2023 Revised: 25/3/2024 Published: 03/4/2024	The study evaluates the results of in vitro fertilization in patients with ovarian stimulation by using Corifollitropin alfa. Using the cross-sectional descriptive research method, we studied 121 patients indicated for IVF who received egg stimulation with corifollitropin alfa at the National Obstetrics and Gynecology Hospital from 2016 to 2018. Research results show that mean age was 29.63 ± 3.93 , with a period of infertility of nearly four years. Embryogenesis results when ovarian stimulation with Corifollitropin alfa was high: the number of embryos was 9.75 ± 4.63 embryos; the average number of good embryos was 7.38 ± 4.37 ; the average number of frozen embryos was 5.91 ± 4.10 embryos; the average number of embryos transferred was 3.12 ± 0.65 embryos. The proportion of clinical pregnancy and live birth in the first embryo transfer were 31.4% and 19.0%, respectively. In vitro fertilization with Corifollitropin alfa was effective and gave good results in terms of fertilization rate, clinical pregnancy rate, and live birth rate.
KEYWORDS	
In vitro fertilization	
Ovarian stimulation	
Corifollitropin alfa	
Infertility	
Embryo transfer	

ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ THỤ TINH ỒNG NGHIỆM CÁC BỆNH NHÂN ĐƯỢC KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG BẰNG CORIFOLLITROPIN ALFA

Nguyễn Xuân Thành*, Nguyễn Xuân Hoi

Bệnh viện Phụ sản Trung ương

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 09/11/2023 Ngày hoàn thiện: 25/3/2024 Ngày đăng: 03/4/2024	Nghiên cứu nhằm đánh giá kết quả thụ tinh ồng nghiệm các bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa. Bằng việc sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu trên 121 bệnh nhân có chỉ định làm IVF được kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 2016 đến 2018. Kết quả nghiên cứu cho thấy tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu $29,63 \pm 3,93$ với thời gian vô sinh gần 4 năm. Kết quả tạo phôi khi kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa cao: số phôi thu $9,75 \pm 4,63$ phôi; số phôi tốt trung bình $7,38 \pm 4,37$; số phôi trữ đông trung bình là $5,91 \pm 4,10$ phôi; số phôi chuyển trung bình là $3,12 \pm 0,65$ phôi. Tỷ lệ có thai lâm sàng và thai sinh sống khi kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa lần lượt là 31,4% và 19,0% trong lần chuyển phôi đầu tiên. Thụ tinh trong ống nghiệm bằng phác đồ Corifollitropin alfa hiệu quả, cho kết quả tốt về tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai sinh sống.
TỪ KHÓA	
Thụ tinh trong ống nghiệm	
Kích thích buồng trứng	
Corifollitropin alfa	
Vô sinh	
Chuyển phôi	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.9175>

* Corresponding author. Email: nxthanhdhytn@gmail.com

1. Đặt vấn đề

Theo Tổ chức Y tế thế giới, năm 2015 có khoảng 186 triệu cặp vợ chồng vô sinh hiếm muộn, chiếm khoảng 9-18% dân số chung [1], [2]. Tại Việt Nam, tỉ lệ vô sinh ở các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản chiếm 7,7% và có xu hướng ngày càng tăng. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến vô sinh, trong đó vô sinh nam chiếm 25-40%, vô sinh nữ chiếm 40-55% và 5-10% không rõ nguyên nhân [3].

Đối với phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm, kích thích buồng trứng là quy trình cơ bản và đóng vai trò quan trọng quyết định thành công của hỗ trợ sinh sản. Mục đích của kích thích buồng trứng là làm tăng số lượng nang noãn phát triển ở cả hai buồng trứng và số noãn cần thiết, từ đó tăng tỉ lệ thụ tinh và có nhiều phôi tốt để chuyển phôi với mong muốn làm tăng tỷ lệ có thai. Tuy nhiên, sự xuất hiện đỉnh LH, khi các nang noãn chưa trưởng thành thì sẽ bước qua giai đoạn thoái triển, hoàng thể hóa sớm, làm giảm chất lượng noãn và giảm tỷ lệ có thai [4]. Do đó, việc ức chế sự xuất hiện đỉnh LH trong kích thích buồng trứng là một trong những bước quan trọng của các phác đồ kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm.

Hiện nay, có nhiều phác đồ kích thích buồng trứng, nhưng ba phác đồ hay áp dụng nhất là phác đồ dài, phác đồ ngắn và phác đồ antagonist. Trong đó, phác đồ Antagonist hiện nay đang được ưu tiên lựa chọn hàng đầu bởi những ưu điểm như: thời gian kích thích buồng trứng ngắn, có thể không chế được đỉnh LH, hạn chế được quá kích buồng trứng. Gần đây, FSH tác dụng kéo dài (corifollitropin alpha – Elonva) đã được sản xuất và sử dụng thành công trong hỗ trợ sinh sản ở nhiều quốc gia, trong đó có Việt Nam. Elonva bắt đầu được sử dụng ở châu Âu từ tháng 01 - 2010. Tại châu Á, elonva được sử dụng đầu tiên từ năm 2011 tại Hàn Quốc, Đài Loan. Việt Nam bắt đầu sử dụng elonva từ tháng 7 – 2012. Nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan cho thấy kết quả bước đầu về sự tiện lợi, về số noãn, số phôi, chất lượng phôi, tỷ lệ có thai khá tốt [5]. Corifollitropin alfa (Elonva) là một loại FSH tái tổ hợp nhưng có thời gian bán hủy khoảng 69 giờ, dài hơn nhiều so với FSH tái tổ hợp thông thường có thời gian bán hủy là 30 giờ. Vì vậy, một mũi tiêm corifollitropin alfa sẽ có tác dụng thay thế 7 mũi tiêm của rFSH hàng ngày [6]. Bên cạnh đó, FSH tác dụng kéo dài tạo ra nồng độ ổn định cao hơn FSH tiêm hàng ngày [7]. Với mong muốn có thể hiểu được một cách rõ ràng, cụ thể những ưu điểm và hạn chế của việc sử dụng Corifollitrophin alfa, đánh giá kết quả Kích thích buồng trứng (KTBT) đến thai sinh sống, từ đó xác định đối tượng bệnh nhân nào phù hợp để sử dụng FSH tác dụng kéo dài nhằm giảm thiểu những tình trạng đáp ứng kém hoặc quá kích buồng trứng, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu: *Đánh giá kết quả thụ tinh ống nghiệm các bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 2016 – 2018.*

2. Phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bệnh nhân có chỉ định làm IVF được kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ năm 2016 – 2018.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Bệnh nhân dưới 40 tuổi. Bệnh nhân có chỉ định điều trị IVF bằng phác đồ antagonist. Kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa.

Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân được KTBT bằng phác đồ ngắn, phác đồ dài, phác đồ Antagonist sử dụng FSH tiêm hàng ngày. Những bệnh nhân cho nhận noãn.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Sử dụng phương pháp nghiên cứu mô tả cắt ngang, có hồi cứu.

Cỡ mẫu: Thu thập tất cả bệnh nhân có chỉ định IVF được kích thích buồng trứng bằng GnRH đối vận và corifollitropin alfa phù hợp tiêu chuẩn lựa chọn. Trong nghiên cứu, chúng tôi chọn được 121 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu.

Phương pháp chọn mẫu: Chọn mẫu thuận tiện.

Phác đồ antagonist kích thích buồng trứng bằng corifollitropin ALFA (ELONVA):

1. FSH tác dụng kéo dài được tiêm vào ngày 2 của chu kỳ kinh.
2. Liều FSH: 100 mcg với bệnh nhân <60 kg, 150 mcg với bệnh nhân ≥ 60 kg.
3. Bổ sung GnRHant (Orgalutran) 0,25 mg/ngày thứ 6. Thời gian bổ sung GnRHant kéo dài đến ngày hCG.
4. Bổ sung rFSH (Puregon) vào ngày 8 nếu nang noãn chưa đủ tiêu chuẩn.
5. Theo dõi sự phát triển của nang noãn trên siêu âm đầu dò âm đạo và định lượng nội tiết E2, progesteron.
6. Tiêm hCG khi có ít nhất 2 nang có đường kính ≥ 18 mm hoặc 3 nang ≥ 17 mm.
7. Chọc hút noãn được thực hiện 36-38 giờ sau tiêm hCG.

2.3. Nội dung nghiên cứu

Đặc điểm chung: Tuổi, thời gian vô sinh, loại vô sinh, nồng độ AMH, số nang thức cấp AFC, nồng độ E2 ngày tiêm hCG, nồng độ progesterone ngày tiêm hCG, độ dày niêm mạc vào ngày tiêm hCG.

Kết quả kích thích buồng trứng: Số noãn thu được sau chọc hút, số noãn MII, số noãn thụ tinh, số phôi thu được, chất lượng phôi, số phôi chuyển, số phôi đông; tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ có thai sinh sống.

2.4. Tiêu chuẩn đánh giá

Tiêu chuẩn đánh giá có thai:

Tỷ lệ thai lâm sàng là số trường hợp có thai lâm sàng trên 100 chu kỳ kích thích buồng trứng, chu kỳ chọc hút noãn hoặc chu kỳ chuyển phôi.

Thai sinh sống được xác định bằng tổng số trường hợp có ít nhất 01 trẻ sinh sống/100 chu kỳ chuyển phôi.

2.5. Phương pháp xử lý số liệu

Các số liệu được thu thập và xử lý theo phương pháp thống kê y học trên phần mềm Excel và SPSS 20.0. Thống kê mô tả: tần số và tỷ lệ của các biến số, đối với biến định lượng $\pm$ SD. So sánh sự khác biệt giữa các tỷ lệ bằng Chi-square Test. T – Test; $p < 0,05$ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

2.6. Đạo đức nghiên cứu

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi hội đồng đạo đức trong y sinh học Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Đây là nghiên cứu hồi cứu trên các bệnh án của người bệnh đã được điều trị tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ sản Trung ương nên không có bất cứ can thiệp nào vào đối tượng nghiên cứu. Nghiên cứu thu thập số liệu một cách chính xác và đảm bảo bí mật các thông tin cá nhân của đối tượng nghiên cứu.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Kết quả

Kết quả nghiên cứu về đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu được thể hiện qua Bảng 1. Kết quả tại bảng 1 cho thấy, trong tổng số 121 đối tượng nghiên cứu, phần lớn đối tượng có tuổi dưới 35 (87,0%); 13,0% có tuổi từ 35 trở lên. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $29,63 \pm 3,93$ tuổi. Tỷ lệ đối tượng vô sinh thứ phát (57,9%) cao hơn so với vô sinh nguyên phát (42,2%).

Hầu hết đối tượng tham gia nghiên cứu có thời gian vô sinh trên 2 năm (90,1%), trong đó thời gian vô sinh thường gặp nhất là 2-5 năm (69,4%). Thời gian vô sinh trung bình $3,92 \pm 2,39$ năm, với thời gian vô sinh ngắn nhất 1 năm, dài nhất 13 năm.

Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=121)

Đặc điểm chung		Số lượng	Tỷ lệ %
Nhóm tuổi	<35	107	88,4
	≥35	14	11,6
Tuổi trung bình (±SD)		29,63±3,93 (19-39)	
Phân loại vô sinh	Nguyên phát	70	57,9
	Thứ phát	51	42,1
	<2 năm	12	9,9
Thời gian vô sinh	2 đến dưới 5 năm	84	69,4
	5-10 năm	22	18,2
	≥ 10 năm	3	2,5
Thời gian vô sinh trung bình		3,92±2,39 (1-13 năm)	
Tổng		121	100

Bảng 2. Đặc điểm dự trữ buồng trứng, kích thích buồng trứng, ngày tiêm hCG của đối tượng nghiên cứu (n=121)

Đặc điểm lâm sàng		Trung bình ± SD	
Đặc điểm dự trữ buồng trứng	AMH (ng/ml)	4,36±1,77	
	AFC (nang)	11,20±3,05	
Số ngày KTBT (ngày)		10,31 ± 1,508	
Nồng độ E2 (pg/ml)		3737,82±3,05	
Nồng độ Progesterone (mmol/l)		3,55±1,74	
Chuyển phôi:		n	%
Độ dày Niêm mạc tử cung (NMTC) ngày tiêm hCG (mm)	< 8mm	2	1,7
	8 - 14mm	107	88,4
	> 14mm	12	9,9

Bảng 2 thể hiện đặc điểm dự trữ buồng trứng, kích thích buồng trứng, ngày tiêm hCG của đối tượng nghiên cứu. Kết quả cho thấy giá trị trung bình của các xét nghiệm AMH và AFC tương ứng là $4,36 \pm 1,77$ ng/ml và $11,20 \pm 3,05$ nang. Các giá trị này đều nằm trong khoảng giới hạn bình thường.

Liều FSH trung bình ngoại sinh khởi đầu trong quá trình kích thích buồng trứng ở các bệnh nhân tham gia điều trị IVF/ICSI là $201,67 \pm 52,83$ IU. Số ngày kích thích buồng trứng trung bình là $10,31 \pm 1,08$. Kết quả xét nghiệm nồng độ E2 ngày tiêm hCG trung bình là $3737,82 \pm 3,05$ pg/ml. Nồng độ Progesterone ngày tiêm hCG trung bình là $3,55 \pm 1,74$ (mmol/l). Nồng độ Progesterone ngày tiêm hCG trung bình là $3,55 \pm 1,74$ (mmol/l). Phần lớn đối tượng nghiên cứu có độ dày niêm mạc tử cung 8-14mm (88,4%). Thấp nhất là nhóm có độ dày <8 mm (1,7%).

Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm của 121 trường hợp được thể hiện trong bảng 3.

Bảng 3. Kết quả thụ tinh (n=121)

Đặc điểm		TB±SD
Số noãn		14,12±6,21
Số noãn trưởng thành MII		11,98±5,26
Số noãn thụ tinh		10,58±4,89
Tỉ lệ quá kích buồng trứng (n, %)		9 (7,4%)
Kết quả thụ tinh	Số phôi thu được	9,75±4,63
	Số phôi tốt	7,38±4,37
	Số phôi chuyển	3,12±0,65
	Số phôi trữ đông	5,91±4,10

Theo kết quả tại bảng 3 cho thấy, số noãn thu được trung bình là 14,12 (±6,21) noãn, số noãn thu được nhiều nhất là 38 noãn. Số noãn trưởng thành MII trung bình là 11,98±5,26 (với số noãn trưởng thành MII nhỏ nhất 2, nhiều nhất 28 noãn). Số noãn thụ tinh trung bình là 10,58±4,89 (với số noãn thụ tinh nhỏ nhất 1, nhiều nhất 28 noãn). Số phôi thu được trung bình là 9,75±4,63. Số

phôi chuyển vào buồng tử cung trung bình $3,12 \pm 0,65$. Số phôi đông trung bình $5,91 \pm 4,10$, với số phôi đông nhiều nhất 20 phôi.

Bảng 4. Kết quả lâm sàng ($n=121$)

Đặc điểm chung	Số lượng	Tỷ lệ %
Thai lâm sàng	38	31,4
Thai sinh sống	23	19,0

Số liệu tại Bảng 4 cho thấy, tỷ lệ có thai lâm sàng là 31,4% (38 bệnh nhân). Tỷ lệ có thai sinh sống là 19,0% (23 bệnh nhân).

3.2. Bàn luận

Nghiên cứu được thực hiện trên 121 bệnh nhân thực hiện kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm được kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa từ năm 2016 đến hết năm 2018 tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Phần lớn các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi đều trong độ tuổi dưới 35 tuổi. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là $29,63 \pm 3,93$ tuổi. Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu ENSURE là $30,9 \pm 3,2$ tuổi [4]. Tuổi là một trong những yếu tố quan trọng giúp thầy thuốc đánh giá khả năng sinh sản của người phụ nữ, giúp tiên lượng về tình trạng dự trữ buồng trứng, mức độ đáp ứng của buồng trứng khi được kích thích.

Mục đích của kích thích buồng trứng là tăng số noãn thu được. Tiêm hCG gây trưởng thành noãn được chỉ định khi có ít nhất 2 nang kích thước ≥ 18 mm hoặc có 3 nang ≥ 17 mm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tổng số noãn trung bình thu được của nhóm bệnh nhân nghiên cứu là $14,12 (\pm 6,21)$ noãn. Kết quả này thấp hơn nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự là $16,2 \pm 8,7$ [6]; cao hơn không nhiều so với nghiên cứu ENSURE với số noãn trung bình của nhóm FSH tác dụng kéo dài là $13,3 \pm 7,3$ noãn [4]. Theo nghiên cứu của Sesh Kamal Sunkara cho thấy có mối liên quan chặt chẽ giữa số lượng noãn chọc hút được với tỷ lệ sinh sống, trong đó tỷ lệ sinh sống cao nhất ở nhóm bệnh nhân chọc hút được 15 noãn [8]. Số noãn trưởng thành MII trung bình của nhóm nghiên cứu là $11,98 \pm 5,26$ noãn. Kết quả này tương tự kết quả nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự là $11,7 \pm 7,4$ noãn [6]. Tỷ lệ noãn trưởng thành MII cao rất có ý nghĩa trong lâm sàng, chỉ noãn trưởng thành mới có khả năng thụ tinh, phát triển thành phôi. Do đó, quá trình này ảnh hưởng đến kết quả thụ tinh, số phôi thu được và chất lượng phôi. Từ những kết quả trên, ta thấy rằng sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng bằng FSH tác dụng kéo dài cho kết quả kích thích buồng trứng không thua kém so với các phác đồ kích thích buồng trứng khác. Một số ưu điểm thấy rõ là số mũi tiêm hàng ngày, số ngày kích thích buồng trứng giảm, số noãn thu được tăng.

Trong thụ tinh trong ống nghiệm, mục đích cuối cùng là bệnh nhân có thai và làm thế nào để tăng tỉ lệ thai lâm sàng, thai sinh sống. Tỷ lệ có thai trong thụ tinh ống nghiệm phụ thuộc vào nhiều yếu tố. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỉ lệ thai lâm sàng của nhóm nghiên cứu là 31,4%. Tỷ lệ này thấp hơn tỉ lệ có thai lâm sàng trong nghiên cứu của ENGAGE là 42,6% [9], tương đương với tỉ lệ thai lâm sàng trong nghiên cứu ENSURE là 29,1% với nhóm FSH kéo dài [4]. Có sự khác biệt này là do tỉ lệ có thai phụ thuộc nhiều yếu tố, không tương đồng giữa các nghiên cứu.

Tỉ lệ thai sinh sống trong nghiên cứu của chúng tôi là 19%. Tỷ lệ này thấp hơn tỉ lệ thai sinh sống trong nghiên cứu của Phùng Huy Tuấn là 23,9% [7]. Có sự khác biệt này là do tỉ lệ có thai phụ thuộc nhiều yếu tố, không tương đồng giữa các nghiên cứu. Trên thực tế, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tỉ lệ thai sinh sống của các bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng Elonva.

Nghiên cứu được thiết kế là nghiên cứu hồi cứu – mô tả, các thông tin về đối tượng nghiên cứu hầu hết đều dựa vào hồ sơ lưu trữ, do đó một số thông tin không đầy đủ. Cỡ mẫu còn dừng ở mức khiêm tốn có thể chưa đánh giá được toàn diện ưu nhược điểm của phác đồ kích thích buồng trứng bằng Elonva. Nhiều bệnh nhân không được đưa vào trong nghiên cứu do khó khăn trong việc thu thập thông tin, không thể liên lạc. Nghiên cứu này chúng tôi thực hiện theo phương pháp

hồi cứu cũng chỉ đánh giá được tỉ lệ thai sinh sống của lần chuyển phôi đầu tiên, chưa thể đánh giá được tỉ lệ thai lâm sàng và thai sinh sống cộng dồn.

4. Kết luận

Tuổi trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $29,63 \pm 3,93$ với thời gian vô sinh gần 4 năm. Kết quả tạo phôi khi kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa cao: số phôi thu $9,75 \pm 4,63$ phôi; số phôi tốt trung bình $7,38 \pm 4,37$; số phôi trữ đông trung bình là $5,91 \pm 4,10$ phôi; số phôi chuyển trung bình là $3,12 \pm 0,65$ phôi. Tỷ lệ có thai lâm sàng và thai sinh sống khi kích thích buồng trứng bằng corifollitropin alfa lần lượt là 31,4% và 19,0% trong lần chuyển phôi đầu tiên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] B. Al Omrani, N. Al Eisa, M. Javed, M. Al Ghedan, H. Al Matrafi, and H. Al Sufyan, "Associations of sperm DNA fragmentation with lifestyle factors and semen parameters of Saudi men and its impact on ICSI outcome," *Reproductive Biology Endocrinology*, vol. 16, pp. 1-6, 2018.
- [2] M.C. Inhorn and P. Patrizio, "Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century," *Human reproduction update*, vol. 21, no. 4, pp. 411-426, 2015.
- [3] V.T. Nguyen *et al.*, *Infertility epidemiology and treatment methods*. Medical Publishing House, 2010.
- [4] Corifollitropin alfa Ensure Study Group, "Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower-body-weight women," *Reproductive biomedicine online*, vol. 21, no. 1, pp. 66-76, 2010.
- [5] T. N. L. Vuong, R. Norman, G. Nhu, H. T. Phung, and M. T. Ho, "Ovulation induction using low-dose step-up rFSH in Vietnamese women with polycystic ovary syndrome," *Reproductive biomedicine online*, vol. 18, no. 4, pp. 516-521, 2009.
- [6] T. N. L. Vuong, R. Norman, G. Nhu, H. T. Phung, and M. T. Ho, "Using long-acting FSH (Corifollitropin Alfa) in in vitro fertilization," *Vietnam Journal of Obstetrics and Gynecology*, vol. 11, no. 3, pp. 88-92, 2013.
- [7] H.T. Phung, "Efficacy of long-acting FSH compared to daily FSH," in *IVF expert*, 30 Oct 2020.
- [8] S. K. Sunkara, V. Rittenberg, N. Raine-Fenning, S. Bhattacharya, J. Zamora, and A. Coomarasamy, "Association between the number of eggs and live birth in IVF treatment: an analysis of 400 135 treatment cycles," *Human reproduction*, vol. 26, no. 7, pp. 1768-1774, 2011.
- [9] A. Leader, P. Devroey, H. Witjes *et al.*, "Corifollitropin alfa or rFSH treatment flexibility options for controlled ovarian stimulation: a post hoc analysis of the Engage trial," *Reproductive Biology and Endocrinology*, vol. 11, 2013, doi: 10.1186/1477-7827-11-52.