

Đặc điểm kiểu hình và kết quả điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm buồng trứng đa nang bằng thụ tinh trong ống nghiệm

Đoàn Xuân Kiên¹, Đoàn Thị Hằng², Nguyễn Thanh Tùng²

¹ Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và nam học, Bệnh viện Sản Nhi tỉnh Phú Thọ

² Viện Mô phôi lâm sàng quân đội, Học viện Quân y

doi:10.46755/vjog.2022.1.792

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Đoàn Xuân Kiên, email: doanxuankien@gmail.com

Nhận bài (received): 30/8/2020 - Chấp nhận đăng (accepted): 5/1/2022

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát đặc điểm kiểu hình và kết quả điều trị vô sinh bằng thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN).

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu mô tả tiến cứu thực hiện trên 140 bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang được chẩn đoán và phân loại kiểu hình theo Rotterdam. Đánh giá đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị vô sinh bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) theo kiểu hình.

Kết quả: Kiểu hình D thường gặp nhất chiếm 44,3%, kiểu hình B ít gặp nhất chiếm 8,6%, kiểu hình C và kiểu hình A có tần suất lần lượt là 30,0% và 17,1%. Không có sự khác biệt về nồng độ AMH, LH, tỉ lệ LH/FSH giữa các nhóm kiểu hình. Không có sự khác biệt về chất lượng phôi ngày 3 giữa các nhóm kiểu hình. Tỉ lệ thai lâm sàng trung bình khi thực hiện TTTON là 44,3%, trong đó tỉ lệ có thai lâm sàng ở nhóm A là 54,2%, nhóm B là 50,0%, nhóm C và nhóm D lần lượt là 40,5%, và 41,9%. Tỉ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng, thai diễn tiến không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình.

Kết luận: Bệnh nhân HCBTĐN có kiểu hình D gồm rối loạn phóng noãn và hình ảnh buồng trứng đa nang là thường gặp nhất, kiểu hình B gồm cường androgen và rối loạn phóng noãn ít gặp nhất. Không có sự khác biệt về chất lượng phôi ngày 3 và tỉ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng và thai diễn tiến giữa các nhóm kiểu hình.

Từ khóa: Hội chứng buồng trứng đa nang, kiểu hình, hình ảnh buồng trứng đa nang.

Characteristics and outcomes of in vitro fertilization in different phenotypes of polycystic ovary syndrome

Doan Xuan Kien¹, Doan Thi Hang², Nguyen Thanh Tung²

¹ Center for Fertility and Andrology, Phu Tho Obstetrics and Pediatrics Hospital

² Army Clinical Embryology Institute, Military Medical University

Abstract

Objectives: To investigate the phenotypic characteristics and outcomes of IVF treatment in patients with PCOS.

Subjects and methods: A prospective, descriptive study was conducted in 140 PCOS patients who were diagnosed and classified according to Rotterdam criteria. Clinical, paraclinical characteristics and quality of cleavage-stage embryos, pregnancy rates were evaluated.

Results: The most common phenotype was D (44.3%), the least common was phenotype B (8.6%), phenotype C and phenotype A accounted for 30.0% and 17.1%, respectively. The average concentration of AMH, LH, LH/FSH was not statistically significant difference amongst phenotypic groups. The average clinical pregnancy rate after IVF treatment was 44.3% and this rate in phenotype A, B, C, D was 54.2%, 50.0%, 40.5%, 41.9% respectively. The biochemical pregnancy rates, clinical pregnancy rates, and ongoing pregnancy rates were similar between groups.

Conclusion: Phenotype D characterized by ovulation dysfunction and polycystic ovarian morphology was the most common, phenotype B characterized by hyperandrogenism and ovulation dysfunction was the least common. Quality of cleavage-stage embryos and biochemical pregnancy rates, clinical pregnancy rates, ongoing pregnancy rates were similar between groups.

Key words: Polycystic Ovary Syndrome, phenotype, polycystic ovarian morphology.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN) là một rối loạn nội tiết phổ biến, gặp ở 4% đến 21% phụ nữ ở độ tuổi sinh sản [1], ảnh hưởng đến nhiều khía cạnh của sức khỏe tổng thể của phụ nữ, với các tác động lâu dài không dừng lại ở độ tuổi sinh sản [2]. Việc sử dụng các tiêu chí khác nhau trong chẩn đoán HCBTĐN đã gây ra các vấn đề không tương thích cho các nghiên cứu HCBTĐN trên toàn thế giới. Điều này dẫn đến sự nhầm lẫn trong thực hành lâm sàng và sự chậm trễ trong tiến trình tìm hiểu về hội chứng. Năm 2012 cuộc họp nhằm tìm kiếm sự đồng thuận dựa trên các bằng chứng có sẵn đã được các chuyên gia HCBTĐN từ các quốc gia khác nhau đưa ra khuyến nghị sử dụng các tiêu chí ESHRE/ASRM 2003, nhưng kèm theo một mô tả chi tiết về kiểu hình HCBTĐN [3]. HCBTĐN có biểu hiện lâm sàng khác nhau giữa các khu vực và chủng tộc. Ở Châu Á có sự đa dạng giữa các dân tộc, nên việc tìm kiếm các dữ liệu về đặc điểm lâm sàng, sự phân bố các kiểu hình HCBTĐN còn rất hạn chế. Do đó, việc tìm hiểu về sự phân bố kiểu hình, các đặc điểm điểm lâm, sàng cận lâm sàng của bệnh nhân có HCBTĐN ở Việt Nam từ đó tìm hiểu mối liên quan với kết quả điều trị vô sinh bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) ở nhóm bệnh nhân này có ý nghĩa rất quan trọng. Vì vậy chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: *Khảo sát đặc điểm kiểu hình và kết quả điều trị vô sinh của bệnh nhân HCBTĐN bằng thụ tinh trong ống nghiệm.*

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

- Đối tượng nghiên cứu là các bệnh nhân đến khám và điều trị hiếm muộn tại Viện Mô Phôi lâm sàng quân đội – Học viện Quân Y, được chẩn đoán HCBTĐN theo tiêu chuẩn Rotterdam [4] và được điều trị vô sinh bằng phương pháp TTTON. Bệnh nhân đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

- Tiêu chuẩn loại trừ: trường hợp cho nhận noãn, di dạng tử cung, tiền sử phẫu thuật vùng chậu, lạc nội mạc tử cung, dính tiểu khung, lao ổ bụng, các trường hợp có bệnh lý toàn thân.

Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

- Thời gian từ tháng

Từ tháng 07/2017 đến 9/2019.

- Cỡ mẫu nghiên cứu

Sử dụng cỡ mẫu thuận lợi, lấy tất cả những bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu vào cỡ mẫu nghiên cứu.

Các bước tiến hành

140 bệnh nhân được chẩn đoán HCBTĐN theo tiêu chuẩn Rotterdam có hai trong ba đặc điểm sau:

- (1) Dấu hiệu cường androgen lâm sàng hoặc sinh hóa (Hyperandrogenism - HA);
- (2) Rối loạn phóng noãn (Ovulation dysfunction - OD);
- (3) Hình ảnh buồng trứng đa nang (Polycystic Ovarian

Morphology - PCOM).

Kiểu hình được phân loại gồm 4 loại kiểu hình [3]:

Kiểu hình A: HA + OD + PCOM;

Kiểu hình B: HA + OD;

Kiểu hình C: HA + PCOM;

Kiểu hình D: OD + PCOM.

Bệnh nhân được khám, đánh giá các đặc điểm: tuổi, thời gian vô sinh, phân loại vô sinh, các dấu hiệu cường androgen trên lâm sàng (rậm lông, mụn trứng cá, rụng tóc, hói đầu), về đặc điểm rậm lông chúng tôi sử dụng thang điểm Ferriman – Gallway cải tiến, xác định có rậm lông khi điểm mFG ≥ 5 theo tác giả Huang Z. (2016) [5]. Nồng độ testosterone được gọi là tăng khi testosterone toàn phần $> 0,88\text{ng/mL}$ (theo NIH 1990). Hỏi về đặc kinh nguyệt, gọi là có rối loạn kinh nguyệt khi chu kỳ kinh < 21 hoặc > 35 ngày hoặc có dưới 8 chu kỳ trong 1 năm. Đánh giá chỉ số khối cơ thể, siêu âm đến tất cả các nang có kích thước từ 2 - 9mm trên toàn bộ buồng trứng vào ngày thứ 2-3 của chu kỳ kinh, thể tích buồng trứng được tính theo công thức: (đài x rộng x cao) x 0,52 cm^3 , có hình ảnh buồng trứng đa nang (PCOM) khi có ≥ 12 nang trên một buồng trứng, hoặc thể tích buồng trứng $> 10 \text{cm}^3$.

Các bệnh nhân được chẩn đoán mắc HCBTĐN có chỉ định làm IVF được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân được định lượng FSH, LH, E2, P4 vào ngày 2 chu kỳ kinh và định lượng nồng độ AMH. Sử dụng phác đồ GnRH antagonist để kích thích buồng trứng. Liều FSH đầu dựa vào tuổi bệnh nhân, số lượng nang thứ cấp buồng trứng, BMI, nồng độ AMH, tiền sử đáp ứng với kích thích buồng trứng. GnRH antagonist được cho vào ngày thứ 5 của kích thích buồng trứng. Khi có ít nhất 2 nang noãn đạt kích thước $\geq 18\text{mm}$ sẽ tiến hành tiêm trưởng thành noãn bằng GnRH agonist (thường dùng Diphereline liều 0,2mg tiêm dưới da) hoặc hCG (Ovitrelle 250mcg tiêm dưới da) chọc hút noãn sau 36 giờ. Đánh giá chất lượng phôi ngày 3 được chia thành 3 mức độ tốt, trung bình và xấu, dựa vào các tiêu chí như số lượng và kích thước các phôi bào, tỉ lệ mảnh vỡ bào tương và tình trạng đa nhân của phôi bào theo đồng thuận Alpha (2011) [6]. Sau khi tạo phôi sẽ tiến hành đông phôi toàn bộ ở ngày 3 hoặc nuôi một phần hay toàn bộ số phôi lên ngày 5 sau đó trữ đông. Đánh giá kết quả điều trị bằng tỉ lệ có thai ở chu kỳ chuyển phôi trữ đầu tiên, số phôi chuyển dựa vào tài liệu hướng dẫn của ASRM và hiệp hội kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (SART) [7], tuổi, tiền sử của bệnh nhân. Xác định có thai sinh hóa khi xét nghiệm $\beta\text{hCG} > 25 \text{IU/l}$ ở ngày 14 sau chuyển phôi. Thai lâm sàng được xác định khi siêu âm đường âm đạo thấy hình ảnh túi ối sau 4 tuần chuyển phôi. Thai diễn tiến được xác định khi thai phát triển đến ≥ 12 tuần.

Phân tích và sử lý số liệu: Sử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Các biến nghiên cứu được kiểm định phân phối chuẩn, sử dụng kiểm định One-Way ANOVA để đánh giá sự khác biệt về giá trị trung bình giữa các nhóm kiểu hình. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

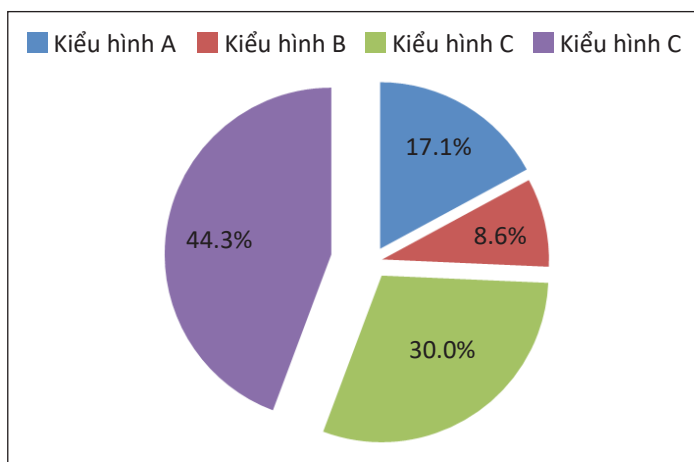
3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. Phân loại vô sinh, thời gian, tiền sử

Đặc điểm	Số lượng	Tỉ lệ (%)
Phân loại vô sinh		
Nguyên phát	87	62,1
Thứ phát	53	37,9
Thời gian vô sinh		
< 2 năm	20	14,3
2 – 5 năm	82	58,6
> 5 năm	38	27,1
Thời gian vô sinh (năm)		
Trung vị (Q ₁ – Q ₃)		3 (2 – 6)
Số lần TTON		
Lần 1	120	85,7
Lần 2	12	8,6
Lần ≥ 3	8	5,7

Vô sinh nguyên phát chiếm đa số (62,1%), nhóm vô sinh thứ phát chiếm 37,9%.

Thời gian vô sinh thường gặp nhất là từ 2 – 5 năm (58,6%), thời gian vô sinh > 5 năm chiếm 27,1%, nhóm có thời gian vô sinh dưới 2 năm chiếm 14,3%.



Biểu đồ 1. Phân loại kiểu hình

Có 140 bệnh nhân HCBTĐN đáp ứng được tiêu chuẩn chọn mẫu được phân thành 4 nhóm kiểu hình được mô tả theo biểu đồ 1.

Nhóm kiểu hình D thường gặp nhất có 62/140 bệnh nhân chiếm 44,3%, tiếp đến là nhóm có kiểu hình C 30%, kiểu hình A là 17,1%, kiểu hình B ít gặp nhất chiếm 8,6%.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

Đặc điểm	Kiểu hình				Giá trị p*
	A ($\bar{X} \pm SD$)	B ($\bar{X} \pm SD$)	C ($\bar{X} \pm SD$)	D ($\bar{X} \pm SD$)	
Tuổi	29,67 ± 4,99	29,92 ± 4,36	28,40 ± 4,14	29,85 ± 4,47	0,39
Tuổi TB			29,39 ± 4,45		
BMI(kg/m²)	22,11 ± 3,27	20,67 ± 1,79	21,58 ± 2,52	21,22 ± 2,20	0,32
BMI TB(kg/m²)			21,43 ± 2,49		
mFG (điểm)	5,63 ± 1,06	5,08 ± 1,68	5,0 ± 2,13	1,9 ± 3,34	0,00
mFG TB (điểm)			3,74 ± 2,29		
FSH(mIU/mL)	7,56 ± 3,19	6,78 ± 1,29	7,61 ± 2,67	8,25 ± 2,30	0,03
LH(mIU/mL)	11,43 ± 7,48	8,65 ± 5,24	9,59 ± 6,30	12,16 ± 6,59	0,14

LH/FSH		1,58 ± 0,88	1,25 ± 0,64	1,36 ± 0,88	1,52 ± 0,73	0,48
Testosterone (nmol/L)		0,61 ± 0,29	0,42 ± 0,21	0,38 ± 0,26	0,35 ± 0,19	0,00
AMH (ng/ml)		12,29 ± 4,95	9,28 ± 6,34	9,24 ± 4,29	11,05 ± 6,41	0,07
AMH (ng/ml)				10,57 ± 5,66		
Số AFC (nang)	Phải	16,25 ± 5,19	8,08 ± 2,97	15,36 ± 4,08	17,29 ± 4,44	0,00
	Trái	17,88 ± 3,26	8,17 ± 2,29	16,88 ± 3,08	17,00 ± 4,02	0,00
Thể tích Buồng trứng (cm ³)	Phải	10,56 ± 2,52	9,83 ± 2,22	11,03 ± 3,33	11,00 ± 2,41	0,04
	Trái	10,28 ± 2,49	9,08 ± 2,35	10,38 ± 2,39	10,75 ± 2,55	0,20

* Được kiểm định bằng One-Way ANOVA test.

Nhóm kiểu hình B không có dấu hiệu PCOM nên số nang AFC và thể tích buồng trứng có sự khác biệt so với các nhóm kiểu hình còn lại. Nồng độ AMH ở nhóm kiểu hình A có xu hướng cao hơn các nhóm kiểu hình còn lại, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Không có sự khác biệt về tuổi, BMI, LH, LH/FSH giữa các nhóm kiểu hình.

Bảng 3. Kết quả điều trị vô sinh bằng thụ tinh ống nghiệm

Đặc điểm	Kiểu hình				Tổng n(%)	Giá trị P*
	A(24) n(%)	B(12) n(%)	C(42) n(%)	D(62) n(%)		
Phân loại phôi						
Tốt	84(41,6)	50(45,5)	141(46,2)	276(51,9)	551(48,0)	0,18
Trung bình	53(26,2)	28(25,4)	89(29,2)	129(24,2)	299(26,0)	0,98
Xấu	65(32,2)	32(29,1)	75(24,6)	127(23,9)	299(26,0)	0,32
Tổng	202	110	305	532	1149	
Tỉ lệ thai sinh hóa						
Thai sinh hóa	13(54,2)	7(58,3)	18(42,9)	30(48,4)	68(48,6)	0,73
Tỉ lệ thai lâm sàng						
Thai lâm sàng	13(54,2)	6(50,0)	17(40,5)	26(41,9)	62(44,3)	0,69
Tỉ lệ thai diễn tiến						
Thai diễn tiến	13(54,2)	6(50,0)	16(38,1)	24(38,7)	59(42,1)	0,50

* Được kiểm định bằng One-Way ANOVA Test.

Tỉ lệ phôi tốt trung bình chiếm tỉ lệ cao nhất là 48%. Tỉ lệ có thai sinh hóa trung bình của đối tượng nghiên cứu là 48,6%, tỉ lệ thai lâm sàng và thai tiến triển trung bình lần lượt là 44,3% và 42,1%. Không có sự khác biệt về chất lượng phôi ngày 3 giữa các nhóm kiểu hình. Tỉ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng, thai diễn tiến không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình.

4. BÀN LUẬN

Đã có nhiều báo cáo về tỉ lệ phân bố kiểu hình trên thế giới, tỉ lệ phân bố kiểu hình cũng rất khác nhau giữa các nghiên cứu khác.

Bảng 4. Tỉ lệ phân bố kiểu hình hội chứng buồng trứng đa nang

Tác giả (Năm), Quốc gia	Bệnh nhân vô sinh (PCOS)	Phân bố kiểu hình (%)			
		A	B	C	D
Ma Y. (2010) Trung Quốc [8]	2111 (129)	31,0	16,3	27,1	25,6
Tehrani FR (2011) Iran, [9]	929(136)	8,8	39,7	31,6	19,9
Yildiz BO (2012) Thổ Nhĩ Kỳ [2]	392 (78)	25,6	5,1	46,2	23,1
Li R (2013) Trung Quốc [10]	15924(886)	28,7	19,0	37,3	15,0

Rauritsen MP (2014) Đan Mạch [11]	447(86)	4,7	4,7	72,1	18,6
Tehrani FR (2014) Iran [12]	602(85)	12,9	22,4	49,4	15,3
Cao Ngọc Thành (2019) Việt Nam [13]	901(479)	16,5	3,1	12,7	67,6
Trong nghiên cứu này	(140)	17,1	8,6	30,0	44,3

Nghiên cứu của chúng tôi thấy rằng kiểu hình D là thường gặp nhất (44,3%), kiểu hình B là ít gặp nhất (8,6%). Kết quả của chúng tôi cũng tương đương với nghiên cứu trong nước của Cao Ngọc Thành [13]. Qua bảng trên cho thấy tỉ lệ phân bố kiểu hình của người Việt Nam tương đối khác so với nghiên cứu của các nước khác [2], [8], [11].

Các đặc điểm về tuổi trung bình, chỉ số BMI, LH, tỉ lệ LH/FSH, AMH không thấy có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình. Nghiên cứu của tác giả Eftekhar M (2017) cho thấy có sự khác biệt về nồng độ LH, tỉ lệ LH/FSH và AMH giữa các nhóm kiểu hình [14]. Đặc điểm rậm lông đánh giá bằng thang điểm mFG thấy nhóm kiểu hình D (OD + PCOM) có điểm mFG trung bình thấp hơn ($1,9 \pm 1,34$). Phần lớn các nghiên cứu chỉ ra rằng bệnh nhân mắc HCBTĐN không tăng androgen có mức độ rối loạn nội tiết và chuyển hóa nhẹ nhất và tỉ lệ mắc hội chứng chuyển hóa nhẹ nhất so với nhóm chứng khỏe mạnh [15]. Nồng độ testosterone trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là $0,41 \pm 0,27$ nmol/L, kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Cao Ngọc Thành là $0,36 \pm 0,25$ nmol/L [13]. Nồng độ testosterone có sự khác nhau giữa các nhóm kiểu hình. Điểm yếu của nghiên cứu này là chưa đánh giá được chỉ số FTI (Free Testosterone Index) để đánh giá tình trạng cường androgen sinh hóa.

Tỉ lệ phôi tốt trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi là 48,0%, không có sự khác biệt về chất lượng phôi giữa các nhóm kiểu hình. Một số nghiên cứu trước đây chỉ ra rằng ở bệnh nhân HCBTĐN có rất nhiều yếu tố tác động trực tiếp và gián tiếp làm ảnh hưởng đến khả năng trưởng thành của noãn, làm giảm chất lượng noãn và phôi [16]. Tuy nhiên tỉ lệ phôi tốt trong nghiên cứu của chúng tôi lại cao hơn kết quả trong nghiên cứu của Dương Đình Hiếu được thực hiện cùng trung tâm từ 2011 đến 2014 trên nhóm bệnh nhân chung đến điều trị có tỉ lệ phôi tốt là 28,4% [17] có thể do kỹ thuật thực hiện trong và môi trường nuôi cấy trong phòng thí nghiệm ngày càng được cải thiện làm tăng tỉ lệ tạo phôi tốt. Mới đây nghiên cứu của Audrey UK (2022) trên 1496 noãn trưởng thành chia theo các nhóm kiểu hình thấy rằng tỉ lệ noãn trưởng thành, hình thái noãn và kết quả sau tiêm tinh trùng vào bào tương noãn không có sự khác biệt giữa các nhóm kiểu hình [18]. Nghiên cứu của Cela V (2017) trên 71 bệnh nhân HCBTĐN chia thành các nhóm kiểu hình thấy rằng không có sự khác biệt về số lượng noãn thu được, tỉ lệ noãn trưởng thành, tổng số phôi, chất lượng phôi ngày 3 và ngày 5 giữa các nhóm kiểu hình [19].

Tỉ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng và thai diễn tiến trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương đương với

nghiên cứu của một số tác giả khác thực hiện trên bệnh nhân HCBTĐ và cùng phác đồ kích thích buồng trứng [20], [21]. Chúng tôi thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ thai lâm sàng và thai diễn tiến giữa các nhóm kiểu hình, kết quả này cũng tương đương với nghiên cứu của Eftekhar M. không thấy có sự khác biệt về tỉ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng giữa các nhóm kiểu hình [14].

5. KẾT LUẬN

Trong các bệnh nhân mắc hội chứng buồng trứng đa nang, nhóm kiểu hình D thường gặp nhất, kiểu hình B ít gặp nhất. Giữa các nhóm kiểu hình, không có sự khác biệt về số lượng, chất lượng phôi, tỉ lệ có thai sinh hóa, tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ thai tiến triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lizneva D, Suturina L, Walker W, et al. Criteria, prevalence, and phenotypes of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2016;106(1): 6–15.
- Yildiz BO, Bozdogan G, Yapici Z, Esinler I, Yarali H. Prevalence, phenotype and cardiometabolic risk of polycystic ovary syndrome under different diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2012;27:3067–73.
- National Institutes of Health. Evidence-based methodology workshop on polycystic ovary syndrome. Executive summary. 2012.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod*. 2004;19(1): 41–47.
- Huang Z, Yong E.-L. Ethnic differences. Is there an Asian phenotype for polycystic ovarian syndrome?. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016;37: 46–55.
- Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online*. 2011;22(6): 632–646.
- ASRM and SART. Criteria for number of embryos to transfer: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(1): 44–46.
- Ma Y, Li R, Qiao J, et al. Characteristics of abnormal menstrual cycle and polycystic ovary syndrome in community and hospital populations. *Chin Med J (Engl)*. 2010;123(16): 2185–2189.
- Tehrani F.R, Simbar M, Tohidi M, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2011; 9(1): 39-46.

10. Li R, Zhang Q, Yang D, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome in women in China: a large community-based study. *Hum Reprod*. 2013;28(9): 2562–2569.
11. Lauritsen M.P, Bentzen J.G, Pinborg A, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a normal population according to the Rotterdam criteria versus revised criteria including anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod*. 2014;29(4): 791–801.
12. Tehrani F.R, Rashidi H, Bahri Khomami M, et al. The prevalence of metabolic disorders in various phenotypes of polycystic ovary syndrome: a community based study in Southwest of Iran. *Reprod Biol Endocrinol*. 2014;12(1): 89-103.
13. Cao N.T, Le M.T, Nguyen V.Q.H, et al. Defining polycystic ovary syndrome phenotype in Vietnamese women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(11): 2209–2219.
14. Eftekhari M, Mirhashemi ES, Tabibnejad N. Assisted reproductive outcomes in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Int J Gynecol Obstet*. 2019 Feb;144(2):147–52.
15. Yilmaz M, Isaoglu U, Delibas I.B, et al. Anthropometric, clinical and laboratory comparison of four phenotypes of polycystic ovary syndrome based on Rotterdam criteria. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011;37(8): 1020–1026.
16. Qiao J, Feng H.L. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update*. 2011;17(1): 17–33.
17. Dương Đình Hiếu. Nghiên cứu hình thái và đánh giá liên tục phôi 3 và 5 ngày tuổi của bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm, Luận án Tiến sĩ Y học, Học viện Quân Y. 2016.
18. Audrey UK, Decanter C, Grysole C et al. Polycystic ovary syndrome phenotype does not have impact on oocyte morphology. *Reprod Biol Endocrinol RBE*. 2022 Jan 5;20:7.
19. Cela V, Obino M, Alberga Y, Pinelli S, et al. Ovarian response to controlled ovarian stimulation in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes. *Gynecol Endocrinol*. 2018 Jun 3;34(6):518–23.
20. Tehraninejad E.S, Nasiri R, Rashidi B, et al. Comparison of GnRH antagonist with long GnRH agonist protocol after OCP pretreatment in PCOs patients. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(3): 319–325.
21. Singh N, Naha M, Malhotra N, et al. Comparison of gonadotropin-releasing hormone agonist with GnRH antagonist in polycystic ovary syndrome patients undergoing in vitro fertilization cycle: Retrospective analysis from a tertiary center and review of literature. *J Hum Reprod Sci*. 2014;7(1): 52–57.