

# CHẤT LƯỢNG NOÃN, PHÔI VÀ KẾT QUẢ CÓ THAI CỦA PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG NHẸ SO VỚI PHÁC ĐỒ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG LIỀU CAO Ở BỆNH NHÂN GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG

Trịnh Thị Ngọc Yến<sup>1,✉</sup>, Dương Tiến Tùng<sup>2</sup>, Hồ Nguyệt Minh<sup>3</sup>,  
Nguyễn Mạnh Hà<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và CNMG, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bộ môn Mô - Phôi, Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Khoa Sinh học, Trường Đại học KHTN, Đại học Quốc Gia Hà Nội

Nghiên cứu hồi cứu trên nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng được kích thích buồng trứng bằng phác đồ nhẹ và phác đồ liều cao nhằm so sánh chất lượng noãn và phôi thu được ở hai phác đồ này. Kết quả cho thấy, tổng số noãn và số noãn trưởng thành MII trung bình thu được của nhóm phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ ( $3,92 \pm 2,33$  noãn, với  $2,86 \pm 2,17$  noãn MII) ít hơn đáng kể so với nhóm kích thích buồng trứng liều cao ( $5,90 \pm 2,29$  noãn, với  $4,26 \pm 2,14$  noãn MII). Số lượng phôi ngày 2 của nhóm phác đồ nhẹ cũng ít hơn so với phác đồ liều cao ( $3,38 \pm 1,99$  so với  $4,08 \pm 1,76$  phôi), tuy nhiên không có sự khác biệt về số lượng phôi độ I giữa hai nhóm này. Tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai diễn tiến không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Như vậy, kích thích buồng trứng nhẹ là cách tiếp cận tiềm năng dành cho bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng.

**Từ khóa:** Giảm dự trữ buồng trứng, kích thích buồng trứng nhẹ, chất lượng noãn, chất lượng phôi.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dự trữ buồng trứng là khái niệm mô tả số lượng và chất lượng các nang noãn còn lại ở buồng trứng. Giảm dự trữ buồng trứng là tình trạng suy giảm số lượng và/hoặc chất lượng noãn, thường gặp ở phụ nữ trên 35 tuổi. Đây là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến vô sinh ở phụ nữ lớn tuổi.<sup>1</sup>

Đã có nhiều phác đồ khác nhau được đưa ra khi tiếp cận nhóm bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng, trong đó phổ biến là sử dụng phác đồ antagonist với liều cao FSH (300 - 450 IU/ngày).<sup>2</sup> Các nghiên cứu ban đầu cho thấy điều này là hiệu quả khi giúp giảm tỷ lệ hủy chu kỳ, tăng số noãn chọc hút được, từ đó giúp

tăng tỷ lệ có thai.<sup>3</sup> Tuy nhiên, các nghiên cứu đa trung tâm gần đây với một quần thể lớn hơn lại chỉ ra rằng tỷ lệ có thai và tỷ lệ trẻ sinh sống không cải thiện khi sử dụng liều cao ở nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng.<sup>4</sup> Việc sử dụng liều cao này chỉ giúp “giải cứu” một số nang trứng khỏi thoái hoá, nhưng những tế bào trứng trong đó có chất lượng kém và thường không tạo ra phôi tốt.<sup>5</sup> Chính vì vậy, trong những năm gần đây phác đồ sử dụng liều thấp FSH hay kích thích buồng trứng nhẹ đã được lựa chọn thay thế cho phác đồ sử dụng liều cao ở những phụ nữ có giảm dự trữ buồng trứng dựa trên hai lý do chính: một là liều cao đã được chứng minh là không mang lại lợi thế đặc biệt gì cho bệnh nhân có giảm dự trữ buồng trứng và thứ hai là tăng liều sử dụng dẫn tới tăng chi phí thụ tinh ống nghiệm song lại không cải thiện được kết quả.<sup>6,7</sup>

Tác giả liên hệ: Trịnh Thị Ngọc Yến

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: [Trinhngocyen.hmu@gmail.com](mailto:Trinhngocyen.hmu@gmail.com)

Ngày nhận: 27/09/2022

Ngày được chấp nhận: 25/10/2022

Tại Việt Nam, phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ vẫn chưa được phổ biến. Và cũng chưa rõ liệu phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ có hiệu quả trên đối tượng người Việt Nam hay không? Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm so sánh hai phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và phác đồ sử dụng liều cao với mục tiêu:

1) So sánh chất lượng noãn, chất lượng phôi ngày 2 khi kích thích buồng trứng bằng phác đồ nhẹ so với kích thích buồng trứng bằng phác đồ liều cao.

2) Xác định tỷ lệ có thai, tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ có thai diễn tiến của phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và kích thích buồng trứng liều cao.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Toàn bộ bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng làm thụ tinh ống nghiệm trong khoảng thời gian từ tháng 1/2021 tới tháng 1/2022 tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ Mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

#### **Tiêu chuẩn lựa chọn**

- Bệnh nhân có chỉ số AMH (Anti-Müllerian hormone) < 1,2 ng/ml được kích thích buồng trứng bằng một trong hai phác đồ: phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ (liều FSH ≤ 150 IU/ngày) hoặc phác đồ kích thích buồng trứng liều cao (liều FSH 300 - 450 IU/ngày).

- Hồ sơ bệnh án đầy đủ thông tin.

#### **Tiêu chuẩn loại trừ**

- Bệnh nhân bị dính buồng tử cung, dị dạng buồng tử cung, ứ dịch sẹo mổ lấy thai.

- U xơ tử cung, lạc nội mạc tử cung.

- Tiền sử sảy thai, thai lưu liên tiếp.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hồi cứu.

### **Quy trình nghiên cứu**

- Tất cả bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu sẽ được thu thập số liệu theo 2 nhóm: nhóm 1 là nhóm giảm dự trữ buồng trứng sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và nhóm 2 là nhóm giảm dự trữ buồng trứng sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng liều cao.

+ Phác đồ nhẹ: liều FSH ≤ 150 IU/ngày (Gonal-F 300IU/0,5ML), có/không kèm theo thuốc kích trứng đường uống (100mg Clomiphene Citrate/ngày (CC) trong 5 ngày đầu).

+ Phác đồ liều cao: liều FSH 300 - 450 IU/ngày (Gonal-F 300IU/0,5ML), có thể kèm thuốc kích trứng đường uống.

Với cả 2 phác đồ, GnRH antagonist (Cetrotide 0,25mg) được bổ sung khi xuất hiện nang trứng có kích thước > 12mm. Trường thành trứng cuối cùng bằng dual trigger (Ovitrell 250mcg + 0,2mg Diphereline). Chọc hút noãn được tiến hành sau mũi tiêm rụng trứng từ 34 - 36 giờ, sau đó được tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI).

Quá trình nuôi cấy, đánh giá chất lượng phôi được thực hiện theo quy trình thường quy tại Lab IVF Đại học Y Hà Nội. Chất lượng phôi ngày 2 đánh giá dựa trên đồng thuận Alpha (2010). Đông phôi toàn bộ ngày 2 hoặc ngày 3.

Bệnh nhân được chuẩn bị niêm mạc tử cung để chuyển phôi trữ bằng phác đồ ngoại sinh với valiera 6 - 16 mg/ngày. Chuyển phôi khi độ dày niêm mạc tử cung ≥ 8mm. Sau chuyển phôi, bệnh nhân được hỗ trợ hoàng thể bằng dydrogesterone 20 mg/ngày và progesterone vi hạt dạng đặt âm đạo hoặc hậu môn với liều 600 - 800 mg/ngày.

Test thử thai bằng xét nghiệm βHCG máu sau chuyển phôi 10 - 12 ngày. Siêu âm kiểm tra lần đầu sau chuyển phôi 21 ngày để xác định số túi thai, vị trí túi thai. Siêu âm đánh giá thai 6 tuần, 8 tuần và 12 tuần.

**Biến số và chỉ số nghiên cứu**

- Tuổi, AMH, AFC, FSH, LH người phụ nữ.
- Tổng số noãn chọc hút, tỷ lệ noãn MII, MI, GV, bất thường, thoái hóa.
- Số phôi ngày 2, chất lượng phôi ngày 2 theo đồng thuận Alpha (2010).

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính các tỷ lệ có thai trên chu kỳ chuyển phôi, với mỗi bệnh nhân đều đã được chuyển phôi một lần. Tuổi phôi chuyển thường là phôi ngày 3 hoặc ngày 4.

- Tỷ lệ có thai tính bằng số chu kỳ có  $\beta$ HCG > 25 IU/L tại ngày 10 - 12 sau chuyển phôi trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

- Tỷ lệ thai lâm sàng tính bằng số chu kỳ có tìm thai tại thời điểm 28 - 35 ngày sau chuyển phôi trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

- Tỷ lệ thai diễn tiến tính bằng số chu kỳ có tìm thai tại thời điểm tuần 12 thai kỳ trên tổng số chu kỳ chuyển phôi.

**3. Xử lý số liệu**

Số liệu được thu thập và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0, dùng phép toán thống kê mô tả cho các biến định tính và định lượng. Sử dụng các test t-test, Fisher, Mann-Whitney U.

**4. Đạo đức nghiên cứu**

Nghiên cứu thuộc loại mô tả hồi cứu, không can thiệp trên bệnh nhân và được sự cho phép của lãnh đạo Trung tâm HTSS&CNMG, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thông tin bệnh nhân được mã hoá, giữ bí mật và chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

**III. KẾT QUẢ****1. Đặc điểm đối tượng nghiên cứu**

Trong thời gian từ tháng 1/2021 tới tháng 1/2022, tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép có 111 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn được đưa vào nghiên cứu, trong đó có 50 trường hợp được kích thích buồng trứng bằng phác đồ nhẹ (chiếm 45%) và 61 bệnh nhân được kích thích bằng phác đồ liều cao (chiếm 55%).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm cơ bản về tuổi, thời gian vô sinh, BMI cũng như các chỉ số xét nghiệm nội tiết (AMH, FSH, LH) và số lượng nang thứ cấp (AFC) ở cả 2 nhóm bệnh nhân sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và kích thích buồng trứng liều cao.

**Bảng 1. Đặc điểm chung đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Phác đồ nhẹ (n = 50)	Phác đồ liều cao (n = 61)	p
Tuổi	36,3 ± 5,44	35,3 ± 5,52	0,44
Thời gian vô sinh	5,7 ± 4,5	4,87 ± 4,17	0,23
BMI	21,10 ± 3,31	21,39 ± 2,63	0,39
AFC	4,66 ± 1,60	4,95 ± 1,16	0,503
AMH (ng/ml)	0,81 ± 0,34	0,94 ± 0,19	0,076
FSH (mIU/ml)	8,86 ± 2,65	8,33 ± 2,47	0,59
LH (mIU/ml)	5,21 ± 2,20	5,87 ± 2,32	0,28

## 2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng và kết quả noãn, phôi

**Bảng 2. Đặc điểm chu kỳ kích thích buồng trứng**

Biến số	Phác đồ nhẹ (n = 50)	Phác đồ liều cao (n = 61)	p
Số ngày sử dụng FSH (ngày)	10,02 ± 1,57	9,92 ± 0,12	0,65
Liều trung bình FSH (IU/ngày)	141,5 ± 23,80	327,46 ± 46,03	< 0,01
Tổng liều FSH (IU)	1425,5 ± 343,5	3245,5 ± 534,9	< 0,01
Số ngày sử dụng GnRH antagonist	3,32 ± 1,17	3,93 ± 1,00	0,014
Số chu kỳ sử dụng thuốc uống (CC)	40 (75,5%)	13 (24,5%)	< 0,01

Số ngày tiêm thuốc kích thích buồng trứng là không có sự khác biệt giữa hai phác đồ. Trong khi đó, tổng liều thuốc sử dụng lại thấp hơn đáng kể ở nhóm phác đồ nhẹ (1425,5 ± 343,5 IU) so với nhóm phác đồ liều cao (3245,5 ± 534,9 IU),  $p < 0,01$ .

Số ngày bổ sung GnRH antagonist của nhóm phác đồ nhẹ cũng ít hơn nhóm phác đồ liều cao

(3,32 ± 1,17 ngày so với 3,93 ± 1,00 ngày), và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p = 0,014$ ). Và phác đồ nhẹ có xu hướng phối hợp cùng thuốc uống nhiều hơn phác đồ liều cao, trong 50 chu kỳ kích thích buồng trứng nhẹ có 40 chu kỳ được bổ sung clomiphen citrate (CC) chiếm 75,5% so với 13 chu kỳ, chiếm 24,5% ở nhóm sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng liều cao.

**Bảng 3. Chất lượng trứng và phôi của hai phác đồ kích thích buồng trứng**

	Phác đồ nhẹ	Phác đồ liều cao	p
Số chu kỳ chọc hút không có noãn	3/50 (6%)	0/61 (0%)	0,09
Số chu kỳ trữ noãn	8 (16%)	1 (1,6%)	0,01
Tổng số trứng	3,92 ± 2,33	5,90 ± 2,29	< 0,01
Noãn MII	2,86 ± 2,17	4,26 ± 2,14	< 0,01
Tỷ lệ noãn MII	71,97 ± 27,91	74,27 ± 21,73	0,79
Tổng số phôi ngày 2	3,38 ± 1,99	4,08 ± 1,76	0,054
Số phôi độ I ngày 2	1,14 ± 1,14	1,28 ± 1,21	0,576

Có 3 chu kỳ phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ không thu được noãn (chiếm 6%), trong khi không có chu kỳ nào như vậy ở nhóm phác đồ liều cao. Tỷ lệ chu kỳ trữ noãn lựa chọn phác đồ nhẹ cao hơn đáng kể so với nhóm phác đồ liều cao (16,0% so với 1,6%).

Tổng số noãn trung bình và số noãn MII trung

bình thu được trong một chu kỳ của nhóm phác đồ nhẹ thấp hơn đáng kể so với nhóm phác đồ liều cao (3,92 ± 2,33 so với 5,90 ± 2,29 và 2,86 ± 2,17 so với 4,26 ± 2,14), sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,01$ ). Tuy nhiên, tỷ lệ noãn MII và các nhóm trứng bất thường khác là không có sự khác biệt giữa hai nhóm ( $p = 0,79$ ).

Tổng số phôi ngày 2 của nhóm phác đồ nhẹ nhỏ hơn nhóm phác đồ liều cao ( $3,38 \pm 1,99$  so với  $4,08 \pm 1,76$ ),  $p < 0,05$ . Tuy nhiên, không

có sự khác biệt về số phôi độ I thu được giữa 2 phác đồ này  $1,14 \pm 1,14$  của phác đồ nhẹ và  $1,28 \pm 1,21$  của phác đồ liều cao.

### 3. Kết quả chu kỳ IVF của hai phác đồ kích thích buồng trứng

**Bảng 4. Kết quả chuyển phôi của 2 phác đồ kích thích buồng trứng**

Đặc điểm	Phác đồ nhẹ (n = 31)	Phác đồ liều cao (n = 38)	p
Số phôi chuyển trung bình	$1,84 \pm 0,69$	$1,92 \pm 0,59$	0,44
Beta hCG dương tính	18 (58,1%)	21 (55,3%)	0,505
Có tim thai	15 (48,4%)	17 (44,7)	0,476
Thai diễn tiến	12 (38,7%)	14 (36,8%)	0,535

Có tổng số 69/111 chu kỳ đã chuyển phôi lần đầu, với 31 chu kỳ thuộc nhóm phác đồ nhẹ và 38 chu kỳ của nhóm phác đồ liều cao.

Không có sự khác biệt về số lượng phôi ở các lần chuyển phôi giữa hai phác đồ kích thích buồng trứng. Không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai, tỷ lệ có tim thai và tỷ lệ thai diễn tiến giữa hai phác đồ kích thích buồng trứng.

## IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về các đặc điểm cơ bản như tuổi, BMI, AMH và AFC giữa hai nhóm phác đồ kích thích buồng trứng. Điều này giúp đồng nhất đối tượng nghiên cứu giữa hai nhóm và giúp cho sự so sánh hai phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ và liều cao có thêm ý nghĩa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, kích thích buồng trứng bằng phác đồ nhẹ không làm giảm số ngày dùng thuốc, nhưng giúp giảm hơn một nửa tổng liều thuốc FSH sử dụng so với nhóm phác đồ liều cao ( $1425,5 \pm 343,5$  IU so với  $3245,5 \pm 534,9$  IU). Cùng với số ngày bổ sung GnRH antagonist của nhóm phác đồ nhẹ ít hơn đáng kể so với nhóm phác đồ liều cao đã giúp giảm số mũi tiêm, giảm chi phí thuốc, từ đó giảm đáng kể đau đớn từ các mũi tiêm và chi

phí cho một chu kỳ IVF. Việc chi phí giảm giúp phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ tiếp cận được điều đối tượng hơn nhất là những người có thu nhập thấp.<sup>8</sup> Tuy nhiên, trong nghiên cứu của mình, chúng tôi cũng ghi nhận tỷ lệ chu kỳ không thu được noãn ở nhóm phác đồ nhẹ (3/50 chu kỳ), cao hơn nhóm phác đồ liều cao (0/61 chu kỳ). Việc này có thể làm tổng chi phí cho tới khi có thai của nhóm phác đồ nhẹ tăng lên do phải tiến hành nhiều chu kỳ hơn.

Theo kết quả nghiên cứu này, tổng số noãn trung bình và số noãn trưởng thành (MII) trung bình thu được khi sử dụng phác đồ nhẹ nhỏ hơn so với phác đồ liều cao. Khi tính tỷ lệ noãn MII thu được thì không có sự khác biệt đáng kể giữa hai nhóm phác đồ. Điều này tương đồng với kết quả của Youssef và cộng sự (2018).<sup>7</sup> Noãn MII là những noãn đã trưởng thành, có khả năng thụ tinh với tinh trùng. Các noãn còn lại như noãn GV, noãn MI là những noãn chưa trưởng thành, và không có khả năng thụ tinh để tạo phôi. Việc tỷ lệ noãn MII của phác đồ nhẹ trên tổng số noãn tương đương với phác đồ liều cao dẫn tới giả thuyết đưa ra là việc sử dụng liều cao gonadotropin làm tăng số noãn MII nhưng đồng thời cũng đã chiêu mộ cả những nang trứng ít tiềm năng, những nang

trứng này cho những noãn chưa trưởng thành. Số phôi ngày 2 trung bình của nhóm phác đồ nhẹ tuy có ít hơn nhóm phác đồ liều cao ( $3,38 \pm 1,99$  so với  $4,08 \pm 1,76$  phôi), nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Đặc biệt là số lượng phôi độ I, là những phôi tiềm năng, giữa hai nhóm là tương đương ( $1,14 \pm 1,14$  so với  $1,28 \pm 1,21$ ). Như vậy, tuy phác đồ liều cao cho số lượng phôi lớn hơn nhưng số phôi độ I lại không cải thiện đáng kể so với phác đồ nhẹ. Giải thích điều này có thể là do tuy số lượng noãn MII ở phác đồ liều cao có tăng, nhưng những noãn MII có chất lượng tốt lại không tăng, dẫn tới không làm thay đổi số phôi tiềm năng. Điều này là phù hợp khi những trứng chất lượng kém sẽ cho những phôi chất lượng kém. Một số giả thuyết khác cho rằng liều cao gonadotropin tác động không tốt tới chất lượng trứng và phôi, tuy nhiên những nghiên cứu gần đây của Irani và cộng sự (2020) dựa trên kết quả PGT-A của 2230 chu kỳ IVF đã chỉ ra rằng không có sự liên quan giữa liều kích thích buồng trứng và tỷ lệ phôi đa bội.<sup>9,10</sup>

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tính các tỷ lệ có thai trên chu kỳ chuyển phôi, với mỗi bệnh nhân đều đã được chuyển phôi một lần. Tuổi phôi chuyển thường là phôi ngày 3 hoặc ngày 4 và số phôi chuyển trung bình của hai nhóm phác đồ nhẹ và phác đồ liều cao là tương đương nhau. Tỷ lệ có thai (58,1% so với 55,3%), tỷ lệ thai lâm sàng có tim thai (48,4% so với 44,7%) và tỷ lệ thai diễn tiến (38,7% so với 36,8%) là tương đương giữa hai nhóm phác đồ nhẹ và phác đồ liều cao. Điều này tương đồng với kết quả nghiên cứu của nhiều tác giả khác.<sup>13,14</sup> Việc chênh lệch giữa các tỷ lệ trên, xu hướng giảm dần theo tuổi thai cũng phản ánh chính xác khó khăn của nhóm đối tượng này, khi mà đối tượng thường là những phụ nữ lớn tuổi, những bất thường về DNA nhân, sự lão hóa của tế bào chất của noãn sẽ bộc lộ trong

giai đoạn đầu của quá trình mang thai. Cần có những theo dõi dài hơi hơn để đánh giá kết quả trẻ sinh sống để làm rõ hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ.

## V. KẾT LUẬN

Phác đồ kích thích buồng trứng với liều nhẹ bước đầu cho thấy rằng tuy thu được số lượng noãn, số lượng phôi ít hơn so với phác đồ liều cao nhưng khả năng có được phôi độ I (phôi tiềm năng), cũng như các tỷ lệ có thai, có thai lâm sàng và có thai diễn tiến là tương đương với phác đồ liều cao trên đối tượng bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng.

## VI. KHUYẾN NGHỊ

Phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ có thể xem xét như là một hướng đi tiềm năng cho nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng, khi giúp giảm chi phí, giảm đau đớn cho bệnh nhân và là bước đầu cho thấy vẫn duy trì được hiệu quả điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jirge PR. Poor ovarian reserve. *J Hum Reprod Sci.* 2016; 9(2): 63-69. doi: 10.4103/0974-1208.183514.
2. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, et al. Different ovarian stimulation protocols for women with diminished ovarian reserve. *J Assist Reprod Genet.* 2007; 24(12): 597-611. doi: 10.1007/s10815-007-9181-2.
3. Hofmann GE, Toner JP, Muasher SJ, et al. High-dose follicle-stimulating hormone (FSH) ovarian stimulation in low-responder patients for in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 1989; 6(5): 285-9. doi: 10.1007/BF01139183.
4. Klinkert ER, Broekmans FJM, Looman CWN, et al. Expected poor responders on the basis of an antral follicle count do not benefit

- from a higher starting dose of gonadotrophins in IVF treatment: a randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2005; 20(3): 611-5. doi: 10.1093/humrep/deh663.
5. Land JA, Yarmolinskaya MI, Dumoulin JCM, et al. High-dose human menopausal gonadotropin stimulation in poor responders does not improve in vitro fertilization outcome. *Fertil Steril.* 1996; 65(5): 961-5. doi: 10.1016/s0015-0282(16)58269-7.
6. Kim CH, Kim SR, Cheon YP, et al. Minimal stimulation using gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and recombinant human follicle-stimulating hormone versus GnRH antagonist multiple-dose protocol in low responders undergoing in vitro fertilization/ intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril.* 2009; 92(6): 2082-4. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.005.
7. Youssef MA, van Wely M, Mochtar M, et al. Low dosing of gonadotropins in in vitro fertilization cycles for women with poor ovarian reserve: Systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril.* 2018; 109(2): 289-301. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.10.033.
8. Polinder S, Heijnen EM, Macklon NS, Habbema JD, Fauser BJ, Eijkemans MJ. Cost-effectiveness of a mild compared with a standard strategy for IVF: A randomized comparison using cumulative term live birth as the primary endpoint. *Hum Reprod.* 2008; 23(2): 316-23. doi: 10.1093/humrep/dem372.
9. Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, Van Opstal D, Beckers NG, Verhoeff A, Macklon NS, Fauser BC. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: A randomized controlled trial. *Hum Reprod.* 2007; 22(4): 980-8. doi: 10.1093/humrep/del484.
10. Irani M, Canon C, Robles A, et al. No effect of ovarian stimulation and oocyte yield on euploidy and live birth rates: An analysis of 12298 trophoctoderm biopsies. *Hum Reprod.* 2020; 35(5): 1082-1089. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa028>.
11. Montoya-Botero P, Rodriguez-Purata J, Polyzos NP. Androgen supplementation in assisted reproduction: Where are we in 2019?. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2019; 31(3): 188-194. doi: 10.1097/GCO.0000000000000532.
12. Kawamura K, Cheng Y, Suzuki N, et al. Hippo signaling disruption and Akt stimulation of ovarian follicles for infertility treatment. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2013; 110(43): 17474-9. doi: 10.1073/pnas.1312830110.
13. Youssef MA, van Wely M, Al-Inany H, et al. A mild ovarian stimulation strategy in women with poor ovarian reserve undergoing IVF: A multicenter randomized non-inferiority trial. *Hum Reprod.* 2017; 32(1): 112-118. doi: 10.1093/humrep/dew282.
14. Alviggi C, Conforti A. Mild/moderate versus full stimulation. *Fertil Steril.* 2022; 117(4): 664-668. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.02.022.

## Summary

### COMPARING OOCYTE AND EMBRYO QUALITY BETWEEN LOW DOSE AND HIGH DOSE CONVENTIONAL OVARIAN STIMULATION

This study assessed the effectiveness of low dose and high dose conventional GnRH - antagonist protocols for ovarian stimulation in a group of patients with diminished ovarian reserve. Total oocyte and MII obtained in the low dose regimen of ovarian stimulation group was significantly lower than that in high dose regimen group ( $3.92 \pm 2.33$  and  $2.86 \pm 2.17$  versus  $5.90 \pm 2.29$  and  $4.26 \pm 2.14$ ). Similarly, the number of day 2 embryos in the low dose regimen was also less than that of the high dose regimen ( $3.38 \pm 1.99$  versus  $4.08 \pm 1.76$  embryos), but there was no difference in number of type 1 embryos between these two regimens. There was no significant difference in pregnancy, clinical pregnancy and on-going pregnancy rate between two regimens. Low dose regimen of ovarian stimulation showed similar results to high dose regimen and is a viable option for patients with diminished ovarian reserve.

**Keywords:** Diminished ovarian reserve, mild stimulation, oocyte quality, embryo quality.