

# KẾT QUẢ KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG NHẸ BẰNG CLOMIPHENE CITRATE KẾT HỢP FSH TRÊN BỆNH NHÂN THỤ TINH TRONG ỚNG NGHIỆM GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG

Nguyễn Thị Cúc<sup>1</sup>, Hoàng Quốc Huy<sup>2</sup>, Trần Thị Thu Hằng<sup>3</sup> và Hồ Sỹ Hùng<sup>1,✉</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

<sup>3</sup>Bệnh Viện Phụ sản Trung ương

Nghiên cứu hồi cứu trên nhóm bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng, được kích thích buồng trứng bằng phác đồ nhẹ, từ tháng 8/2020 đến tháng 8/2022 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương nhằm khảo sát kết quả thu noãn và tạo phôi ở 2 nhóm (nhóm I: liều Clomiphene Citrate 100 mg/ngày kết hợp FSH 150UI – 225UI; nhóm II: liều Clomiphene Citrate 150 mg/ngày kết hợp FSH 150UI – 225UI). Kết quả cho thấy: Liều FSH trung bình của nhóm I là  $168,6 \pm 28,9$  UI/ngày; nhóm II là  $164,7 \pm 22,1$  UI/ngày. Tổng số noãn thu được và số noãn MII của nhóm I ( $5,8 \pm 4,9$  và  $4,7 \pm 3,9$ ); nhóm II ( $5,0 \pm 2,6$  và  $3,8 \pm 2,1$ ). Tổng số phôi thu được của nhóm I là  $3,8 \pm 3,1$ ; nhóm II là  $2,95 \pm 1,6$ . Sự khác biệt về số phôi thu được giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ). Như vậy, kích thích buồng trứng nhẹ là cách tiếp cận tiềm năng dành cho bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. Trong đó, sử dụng liều Clomiphene Citrate 100 mg/ngày và 150 mg/ngày kết hợp FSH liều thấp cho kết quả noãn và phôi tạo thành tương tự nhau.

**Từ khóa:** Giảm dự trữ buồng trứng, kích thích buồng trứng nhẹ.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Dự trữ buồng trứng là khái niệm mô tả số lượng các nang noãn còn lại ở buồng trứng. Giảm dự trữ buồng trứng là tình trạng suy giảm số 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 kích thích buồng trứng 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). Tuy nhiên, dùng 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>2</sup> Hiện nay, một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng giảm chi phí và kết quả cũng không kém so với phác đồ kích thích liều thông thường. Clomiphene Citrate có tác dụng cạnh tranh với hormone estrogen, kích thích tuyến yên bài tiết LH và FSH, hiệp đồng tác động làm phát triển nang noãn. Liều Clomiphene Citrate thường được dùng là 100mg đến 150 mg mỗi ngày trong 5 ngày đầu kết hợp với FSH liều thấp. Để đánh giá hiệu quả của phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ cũng như so sánh hiệu quả giữa 2 liều Clomiphene Citrate 100mg và 150mg chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài “Kết quả kích thích buồng trứng nhẹ bằng Clomiphene Citrate kết hợp FSH trên bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm giảm dự trữ buồng trứng tại Bệnh viện Phụ sản trung ương”. Với mục tiêu:

Tác giả liên hệ: Hồ Sỹ Hùng

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hohungsy@gmail.com

Ngày nhận: 10/07/2023

Ngày được chấp nhận: 24/07/2023

Đánh giá kết quả thu noãn và tạo phôi ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm được kích thích buồng trứng nhẹ bằng Clomiphene Citrate phối hợp FSH.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

#### Tiêu chuẩn lựa chọn

Bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng theo tiêu chí POSEIDON nhóm 3,4:

- Số nang thứ cấp  $\leq 5$  nang và/hoặc AMH  $\leq 1,2$  ng/ml.
- Được kích thích buồng trứng bằng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ.
- Hồ sơ có đầy đủ thông tin nghiên cứu.

#### Cỡ mẫu

$$n_2 \geq \frac{[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_1 - \beta \sqrt{p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)}]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$n_1 = r \times n_2$$

$$N_{\text{tổng}} \geq n_1 + n_2$$

Trong đó:

- Chọn  $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{\alpha/2} = 1,96$ ;  
 $\beta = 0,2 \rightarrow Z_{1-\beta} = 0,84$
- $p = (p_1 + p_2)/2$  với  $p_1$  là tỷ lệ thụ tinh/bệnh nhân dùng CC 100mg kết hợp FSH 150IU;  $p_2$  là tỷ lệ thụ tinh/bệnh nhân dùng CC 150mg kết hợp FSH 150IU (căn cứ vào kết quả về tỉ lệ thụ tinh trong nghiên cứu của Vũ Văn Tâm và Cs (2017).<sup>3</sup>

Chọn  $p_1 = 0,304$  và  $p_2 = 0,298 \rightarrow n_1 + n_2 \geq 52$ .  
Ta có cỡ mẫu của cả 2 nhóm là 104.

- Chúng tôi chọn 104 bệnh nhân.

#### Phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ

- Bệnh nhân được đánh giá dự trữ buồng trứng vào ngày 2 - 4 chu kỳ.
- Bệnh nhân lựa chọn ngẫu nhiên uống 100

#### Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp hiến noãn.
- Bệnh lý mãn tính, bệnh gan, thận.

### 2. Phương pháp

#### Thời gian lấy số liệu

Từ tháng 8/2020 đến 8/2022.

#### Địa điểm nghiên cứu

Trung tâm hỗ trợ sinh sản Quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

#### Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả hồi cứu, khảo sát bệnh án của các bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm kích thích buồng trứng bằng Clomiphene Citrate (CC) 100 hoặc 150mg kết hợp FSH tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- 150mg Clomiphene Citrate từ ngày 2 - 4 của chu kỳ. Đồng thời tiêm dưới da FSH liều từ 150 - 225 IU/ngày.

- Ngày thứ 6 kích thích buồng trứng, siêu âm đường âm đạo đánh giá nang noãn, và dùng GnRH antagonist (Orgalutran hoặc Cetrotide).

- Siêu âm tiếp theo vào ngày 8 kích thích buồng trứng, đồng thời xét nghiệm LH và E2.

- Tiêm trưởng thành noãn rhCG (Ovitrell) khi có ít nhất 2 nang đạt kích thước 17mm

- Chọc hút noãn sau mũi tiêm rhCG 34 - 36 giờ.

- Noãn được thụ tinh với tinh trùng bằng phương pháp ICSI.

- Đánh giá thụ tinh sau ICSI 18 giờ, phôi tạo thành được đánh giá chất lượng theo tiêu chuẩn đồng thuận Alpha 2011.<sup>4</sup>

- Đông phối ngày 3.

### **Các tiêu chuẩn đánh giá liên quan tới nghiên cứu**

Đánh giá noãn, phối theo tiêu chuẩn đồng thuận Alpha 2011.<sup>4</sup> Theo đó, chất lượng phối giai đoạn phân chia được chia làm 3 cấp độ: Tốt (độ 1), trung bình (độ 2) và xấu (độ 3) dựa vào các tiêu chí số lượng và độ đồng đều của các phối bào; tỷ lệ phân mảnh bào tương; tình trạng đa nhân của các phối bào.

Chúng tôi chia những bệnh nhân dùng kích thích buồng trứng nhẹ làm 2 nhóm: Nhóm I: sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ với liều Clomiphen Citrate 100 mg/ngày kết hợp FSH 150 - 225 IU/ngày và nhóm II liều Clomiphen Citrate 150 mg/ngày kết hợp với FSH 150 - 225IU/ngày.

### **Xử lý số liệu**

Các số liệu và kết quả thu được được xử lý bằng máy vi tính, sử dụng phần mềm thống kê

SPSS 20.0. Tính tỷ lệ, trị số trung bình, áp dụng test khi bình phương để so sánh 2 tỷ lệ, tính giá trị p. Những phép so sánh có  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê.

### **3. Đạo đức nghiên cứu**

- Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Nghiên cứu được sự cho phép của Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản - Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Nghiên cứu quan sát trên các bệnh án của bệnh nhân đã được điều trị tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương nên không có can thiệp điều trị.

- Các thông tin về bệnh nhân sẽ được giữ bí mật chỉ phục vụ cho nghiên cứu.

- Danh sách bệnh nhân sẽ không được công bố tên đầy đủ, đảm bảo bí mật theo đúng qui định của pháp luật hiện hành.

## **III. KẾT QUẢ**

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

	<b>Nhóm I (n = 44)</b>	<b>Nhóm II (n = 60)</b>	<b>Chung (n = 104)</b>	<b>p</b>
<b>Tuổi (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	35,2 $\pm$ 5,4	35,6 $\pm$ 4,5	35,4 $\pm$ 4,9	0,684
<b>BMI (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	21,5 $\pm$ 1,97	21,6 $\pm$ 2,6	21,5 $\pm$ 2,1	0,875
<b>FSH (IU/l)</b>	7,6 $\pm$ 2,6	8,8 $\pm$ 3,3	8,3 $\pm$ 3,1	0,046
<b>E2 (pg/ml)</b>	53,1 $\pm$ 91,8	40,5 $\pm$ 46,7	45,8 $\pm$ 69,4	0,365
<b>AMH (ng/ml)</b>	1,02 $\pm$ 0,6	0,9 $\pm$ 0,4	0,9 $\pm$ 0,5	0,264
<b>AFC ( nang)</b>	6,32 $\pm$ 3,3	7,0 $\pm$ 3,1	6,7 $\pm$ 3,2	0,280

Tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu nhóm I,II lần lượt là: 35,2  $\pm$  5,4 và 35,6  $\pm$  4,5 tuổi. Chỉ số BMI nhóm I là 21,5  $\pm$  1,97; nhóm II là 21,6  $\pm$  2,6. Nồng độ hormone FSH nhóm I

7,6  $\pm$  2,6 (IU/l) thấp hơn nhóm II 8,8  $\pm$  3,3 (IU/l). Nồng độ E2 nhóm I 53,1  $\pm$  91,8 pg/ml cao hơn so với nhóm II 40,5  $\pm$  46,7 pg/ml. Nồng độ AMH nhóm I, II lần lượt là 1,02  $\pm$  0,6 và 0,9  $\pm$  0,4 ng/

ml. Số nang thứ cấp nhóm I là  $6,32 \pm 3,3$  nang; FSH có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).  
nhóm II  $7,0 \pm 3,1$  nang. Sự khác biệt nồng độ

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

Chỉ tiêu	Nhóm 1 (n = 44)	Nhóm 2 (n = 60)	Chung (n = 104)	p
Thời gian tiêm FSH (ngày)	$9,6 \pm 1,3$	$9,8 \pm 1,3$	$9,7 \pm 1,3$	0,440
Tổng liều FSH (IU)	$1626,7 \pm 387,1$	$1624,6 \pm 349,0$	$1625,5 \pm 363,8$	0,977
Liều FSH trung bình (IU/ ngày)	$168,6 \pm 28,9$	$164,7 \pm 22,1$	$166,7 \pm 24,1$	0,442

Thời gian tiêm FSH nhóm II cao hơn nhóm I không đáng kể ( $9,8 \pm 1,3$  ngày và  $9,6 \pm 1,3$  ngày). Tổng liều FSH nhóm I là  $1626,7 \pm 387,1$  IU nhóm II là  $1624,6 \pm 349,0$  IU. Liều FSH trung bình nhóm I nhóm II ( $168,6 \pm 28,9$  IU/ngày và  $164,7 \pm 22,1$  IU/ngày). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3. Số noãn thu được và tỷ lệ noãn trưởng thành**

Kết quả chọc hút noãn	Nhóm I (n = 44)	Nhóm II (n = 60)	Chung (n = 104)	p
Số noãn	$5,8 \pm 4,9$	$5,0 \pm 2,6$	$5,9 \pm 4,3$	0,281
Số noãn MII	$4,7 \pm 3,9$	$3,8 \pm 2,1$	$4,1 \pm 3,0$	0,152
Tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình (%)	$78,3 \pm 20,6$	$76,7 \pm 23,3$	$77,8 \pm 21,3$	0,7

Tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình ở nhóm I là  $78,3 \pm 20,6\%$ ; nhóm II là  $76,7 \pm 23,3\%$ . Sự khác biệt về tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 4. Chất lượng phôi của 2 nhóm**

Kết quả phôi	Nhóm I (n = 44)	Nhóm II (n = 60)	Chung (n = 104)	p
Số phôi độ 1 (tốt)	$2,92 \pm 2,4$	$2,2 \pm 1,2$	$2,6 \pm 2,0$	0,054
Số phôi độ 2 (trung bình)	$1,85 \pm 0,8$	$1,58 \pm 0,8$	$1,68 \pm 0,8$	0,205
Số phôi độ 3 (kém)	$2,2 \pm 1,6$	$1,3 \pm 0,7$	$1,8 \pm 1,3$	0,187
Tổng số phôi thu được	$3,8 \pm 3,1$	$2,95 \pm 1,6$	$3,31 \pm 2,4$	0,072

Tổng số phôi thu được của nhóm I là  $3,8 \pm 3,1$ , nhóm II là  $2,95 \pm 1,6$ . Tuy nhiên, chưa tìm thấy sự khác biệt giữa số phôi giữa 2 nhóm nghiên cứu.

#### IV. BÀN LUẬN

Trong tổng số 104 bệnh nhân được lựa chọn tham gia nghiên cứu của chúng tôi, không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu như: tuổi, BMI, số nang noãn thứ cấp (AFC), nồng độ AMH. Điều này giúp đồng nhất các đối tượng nghiên cứu và sự so sánh giữa 2 nhóm thêm ý nghĩa. Kết quả bảng 1 chỉ ra, tuổi trung bình của 2 nhóm lần lượt là  $35,2 \pm 5,4$  tuổi và  $35,6 \pm 4,5$  tuổi; tương đương với kết quả của tác giả Trịnh Thị Ngọc Yến tuổi trung bình là  $36,3 \pm 5,44$  ở nhóm có giảm dự trữ buồng trứng.<sup>5</sup> Tuổi là yếu tố quan trọng để đánh giá khả năng sinh sản, bởi tuổi là một trong những yếu tố tiên lượng dự trữ của buồng trứng. Tuy nhiên, tuổi không là nguyên nhân của vô sinh bởi tuổi thể hiện tình trạng sinh lý hơn là tình trạng bệnh lý, do đó tuổi không cho phép kết luận về khả năng sinh sản hay dự trữ của buồng trứng trên từng bệnh nhân cụ thể.<sup>6</sup>

Bảng 2, chỉ ra sự khác biệt số ngày tiêm FSH, tổng liều thuốc FSH giữa 2 nhóm I và II. Với tổng liều FSH trung bình là  $1625,5 \pm 363,8$ UI; nhóm I là  $1626,7 \pm 387,1$ UI, nhóm II là  $1624,6 \pm 349,0$ UI. Kết quả này tương tự nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc Yến, tổng liều FSH là  $1425,5 \pm 343,5$ UI.<sup>5</sup> Kết quả cao hơn trong nghiên cứu của Vũ Văn Tâm, tổng liều FSH trong phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ là  $1351 \pm 399$ UI, tuy nhiên, nhóm đối tượng trong nghiên cứu đáp ứng buồng trứng tốt, có thể làm giảm liều FSH cần sử dụng trong phác đồ kích thích buồng trứng.<sup>3</sup> Đồng thời, số ngày dùng GnRH antagonist ít hơn nhiều so với phác đồ liều cao đã 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 giảm chi phí giúp phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ tiếp cận được nhiều đối tượng hơn, nhất là những cặp vợ chồng vô sinh có thu nhập thấp.<sup>7</sup> Như vậy, với việc giảm tổng liều FSH,

phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ đã giảm được gánh nặng về kinh tế cho một chu kỳ kích thích buồng trứng. Đây là một trong những mặt mạnh của phác đồ này so với các phác đồ kích thích buồng trứng hiện nay. Ở bảng 1, nồng độ hormone FSH nhóm I  $7,6 \pm 2,6$  (IU/l); nhóm II  $8,8 \pm 3,3$  (IU/l); sự khác biệt nồng độ FSH đầu chu kỳ của đối tượng nghiên cứu có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, không tìm thấy sự ảnh hưởng của nồng độ FSH đầu chu kỳ với số noãn thu được và khả năng tạo phôi của đối tượng nghiên cứu.

Theo kết quả nghiên cứu này, tổng số noãn thu được, số noãn MII, tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình ở nhóm I (sử dụng liều CC 100 mg/ngày) cao hơn không đáng kể so với nhóm II (liều CC 150 mg/ngày). Trong đó, tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình ở nhóm I là  $78,3 \pm 20,6\%$ ; nhóm II là  $76,7 \pm 23,3\%$ . Kết quả này tương tự trong nghiên cứu của Vũ Văn Tâm, Trịnh Thị Ngọc Yến, tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình khi sử dụng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ là  $72,57\%$ ;  $71,97 \pm 27,91\%$ .<sup>3,5</sup> Số noãn MII thu được ở mỗi nhóm tương tự trong nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc Yến ( $3,92 \pm 2,33$  noãn).<sup>5</sup> Tuy nhiên, trong thiết kế nghiên cứu của tác giả Trịnh Thị Ngọc Yến, Youssef và CS (2018) so sánh giữa 2 nhóm kích thích buồng trứng nhẹ và kích thích buồng trứng liều cao thì số noãn MII thu được ở nhóm kích thích buồng trứng nhẹ thấp hơn đáng kể so với nhóm kích thích buồng trứng liều cao.<sup>5,8</sup> Noãn MII là những noãn đã trưởng thành, có khả năng thụ tinh với tinh trùng. Các noãn còn lại là những noãn chưa trưởng thành, và không có khả năng thụ tinh để tạo phôi. Việc sử dụng liều cao gonadotropin làm tăng số noãn MII nhưng đồng thời chiêu mộ cả những nang trứng ít tiềm năng, những nang trứng này cho những noãn chưa trưởng thành.

Số noãn và tổng số phôi thu được ở nhóm I cao hơn không đáng kể so với nhóm II. Số phôi thu được trung bình ở nhóm I là  $3,8 \pm 3,1$  phôi; nhóm II là  $2,95 \pm 1,6$  phôi. Tuy nhiên, số phôi độ 1 (phôi có chất lượng tốt) ở 2 nhóm tương đương nhau ( $2,92 \pm 2,4$  ở nhóm I và  $2,2 \pm 1,2$  ở nhóm II). Như vậy, tuy số lượng noãn MII ở nhóm I cao hơn ở nhóm II, nhưng số phôi độ 1 không được cải thiện đáng kể. Điều này có thể giải thích là số noãn MII thu được ở nhóm I có tăng, nhưng số noãn MII có chất lượng tốt không lớn hơn ở nhóm II, nên số phôi tiềm năng không tăng. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự nghiên cứu của Trịnh Thị Ngọc Yến, số phôi thu được là  $3,38 \pm 1,99$  phôi.<sup>5</sup> Trong nghiên cứu của tác giả này, tổng số phôi thu được của nhóm kích thích buồng trứng nhẹ nhỏ hơn nhóm phác đồ liều cao ( $3,38 \pm 1,99$  phôi so với  $4,08 \pm 1,76$  phôi;  $p < 0,05$ ); nhưng không có sự khác biệt về số phôi tốt thu được giữa 2 phác đồ kích thích buồng trứng này. Những nghiên cứu gần đây cũng chỉ ra rằng không có mối liên quan giữa liều kích thích buồng trứng và tỷ lệ phôi đa bội.<sup>9,10</sup> Một trong những hạn chế của nghiên cứu chính là thiết kế nghiên cứu hồi cứu trên các đối tượng giảm dự trữ buồng trứng, do đó khó có thể tránh khỏi những hạn chế bởi chính thiết kế nghiên cứu nêu trên. Đồng thời cỡ mẫu nghiên cứu còn nhỏ, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn trong tương lai.

## V. KẾT LUẬN

Kích thích buồng trứng nhẹ là cách tiếp cận tiềm năng dành cho bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. Trong đó, sử dụng liều Clomiphen Citrate 100 mg/ngày và 150 mg/ngày kết hợp FSH liều thấp cho kết quả số noãn và phôi thu được tương tự nhau.

## VI. KHUYẾN NGHỊ

Với các bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng

có thể kích thích buồng trứng bằng phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ với liều thấp FSH, để giảm chi phí điều trị và vẫn đảm bảo kết quả thu noãn và tạo phôi.

## 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. 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.
3. Vũ Văn Tâm, Đỗ Diễm Hương. Nghiên cứu hiệu quả của phác đồ kích thích nhẹ buồng trứng trên bệnh nhân làm thụ tinh trong ống tại bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng, *Tạp chí Phụ Sản.* 2017; 16(01), 169-172.
4. Alpha Scientists In Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reprod Biomed Online.* 2011; 22(6): 632-646. doi:10.1016/j.rbmo.2011.02.001
5. Trịnh Thị Ngọc Yến, Dương Tiến Tùng, Hồ Nguyệt Minh. 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. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2022; 159(11), 132-139.
6. Vương Thị Ngọc Lan. Giá trị các xét nghiệm AMH, FSH và AFC dự đoán đáp ứng buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm, *Đại Học Y Dược TP Hồ Chí Minh: TP Hồ Chí Minh.* 2016; doi.org/10.46755/vjog.2014.1.810.
7. Polinder S, Heijnen EM, Macklon NS, Habbema JD. 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

8. 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.* 2017; 109(2): 289-301.

9. Baart, Esther B., et al. Milder ovarian

stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: a randomized controlled trial. *Human Reproduction.* 2007; 22(4): 980-988.

10. Irani, M., et al. No effect of ovarian stimulation and oocyte yield on euploidy and live birth rates: an analysis of 12 298 trophectoderm biopsies. *Human Reproduction.* 2020; 35(5): 1082-1089.

## Summary

### RESULT OF MILD OVARIAN STIMULATION BY CLOMIPHENE CITRATE COMBINED WITH FOLLICLE STIMULATING HORMONE IN -VITRO AT THE NATIONAL HOSPITAL OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

This is a retrospective study on diminished ovarian reserve patients, undergoing mild ovarian stimulation, from August 2020 to August 2022 at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology to investigate the oocytes and embryos in 2 groups (group I: Clomiphene Citrate at 100 mg/day combined with 150UI - 225UI FSH; group II: Clomiphene Citrate at 150 mg/day combined with 150UI - 225UI FSH). Results showed that the average FSH dose in group I was  $168.6 \pm 28.9$  UI/day; group II was  $164.7 \pm 22.1$  UI/day. The number of obtained oocytes and MII oocytes of group I ( $5.8 \pm 4.9$  and  $4.7 \pm 3.9$ ) were higher than group II ( $5.0 \pm 2.6$  and  $3.8 \pm 2.1$ ). Total number of embryos obtained from group I was  $3.8 \pm 3.1$ , which was higher than group II,  $2.95 \pm 1.6$ . However, the difference in the number of obtained embryos between the 2 groups was not statistically significant ( $p > 0.05$ ). Thus, mild ovarian stimulation is a potential approach for patients with diminished ovarian reserve where Clomiphene Citrate at 100 mg/day or 150 mg/day gave similar results.

**Keywords:** Diminished ovarian reserve, mild stimulation.