Vietnam Journal of Community Medicine, Vol 62, No 5 (2021) 37-44

EVALUATION OF IVF OUTCOME BETWEEN FLARE-UP VERSUS ANTAGONIST PROTOCOL AND RELATED FACTORS AMONG POOR RESPONDERS' PROGNOSIS PATIENTS AT NATIONAL CENTER FOR ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Nguyen Anh Tho[1,*], Ngo Toan Anh[2], Nguyen Xuan Hoi[2], Nguyen Viet Tien[3]

[1]*Ha Tinh Provincial Medical college*
[2]*National Hospital of Obstetrics and Gynecology*
[3]*Hanoi Medical University*

Received 17/03/2021
Revised 15/05/2021; Accepted 31/06/2021

ABSTRACT

Objectives: To assess the outcome of Flare-up versus Antagonist protocol and to determine factors related to poor responders.

Methodology: this is a random control trial among 834 patients who were predicted to ovarian poor response from 2014 to 2018.

Results: The rate of biochemical pregnancy was 4.5% with Flare-up versus 8,1% with Antagonist ($p<0.05$). The rate of fertilization, implantation and clinical pregnancy were not significant different between the 2 protocols. Age and number of AFC were significant factors to predict poor ovarian response. However, with Flare-up, there were 2 more factors could be used for the purpose which was basal FSH and E2 day 7.

Conclusion: The outcome of treatment between Flare-up and Antagonist among predicted poor ovarian response was comparable. Age and AFC were valuable factors in prediction of poor ovarian response.

Keywords: Ovarian poor response, Flare-up, Antagonist, related factors.

*Corressponding author
Email address: drthohtss@gmail.com
Phone number: (+84) 886 106 888
https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i5.159

ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PHÁC ĐỒ FLARE-UP VỚI PHÁC ĐỒ ANTAGONIST VÀ NHỮNG YẾU TỐ LIÊN QUAN TRÊN ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN CÓ TIÊN LƯỢNG ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG KÉM TẠI TRUNG TÂM HỖ TRỢ SINH SẢN QUỐC GIA

Nguyễn Anh Thơ[1,*], Ngô Toàn Anh[2], Nguyễn Xuân Hợi[2], Nguyễn Viết Tiến[3]

[1]*Trường Cao đẳng Y tế Hà Tĩnh*
[2]*Bệnh viện Phụ sản Trung ương*
[3]*Trường Đại học Y Hà Nội*

Ngày nhận bài: 17 tháng 03 năm 2021
Chỉnh sửa ngày: 15 tháng 05 năm 2021; Ngày duyệt đăng: 31 tháng 06 năm 2021

TÓM TẮT

Mục tiêu: Đánh giá kết quả điều trị của 2 phác đồ Flare-up và Antagonist và nhận xét các yếu tố liên quan đến mức độ đáp ứng buồng trứng.

Phương pháp nghiên cứu: Sử dụng thiết kế nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên lâm sàng. Cỡ mẫu nghiên cứu là 834 bệnh nhân trong thời gian từ năm 2014-2018.

Kết quả: Tỷ lệ có thai sinh hóa ở phác đồ Flare-up là 4,5% và ở phác đồ Antagonist là 8,1% (p<0,05). Tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng tương đương nhau giữa 2 phác đồ. Ở cả 2 phác đồ, tuổi và AFC có giá trị tiên lượng đáp ứng buồng trứng kém. Ở phác đồ Flare-up, FSH ngày 2 và E2 ngày 7 cũng có giá trị tiên lượng đáp ứng kém nhưng ở phác đồ Antagonist lại không có giá trị.

Kết luận: Hiệu quả điều trị đối với nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém của 2 phác đồ tương đương nhau. Tuổi và AFC là yếu tố có giá trị trong tiên lượng đáp ứng buồng trứng kém.

Từ khoá: Đáp ứng buồng trứng kém, Flare-up, Antagonist, yếu tố liên quan.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiện nay việc điều trị đối tượng bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) đang là thách thức lớn với lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Một số nhà nghiên cứu đã đưa ra các phác đồ điều trị và bước đầu đạt được những thành tựu khi điều trị nhóm đối tượng này. Phác đồ short-down-regulation (flare-up) đã ghi nhận được những hiệu quả trong điều trị nhóm đối tượng đáp ứng kém với KTBT [4] mặc dù vậy tỷ lệ có thai lâm sàng vẫn thấp hơn đáng kể so với nhóm đáp ứng bình thường. Bên cạnh đó, phác đồ Antagonist đã đạt được những

*Tác giả liên hệ
Email: drthohtss@gmail.com
Điện thoại: (+84) 886 106 888
https://doi.org/10.52163/yhcd.v62i5.159

thành công trong điều trị nhóm đáp ứng bình thường đã khuyến khích nhóm nghiên cứu của tác giả Akman thực hiện so sánh hiệu quả giữa 2 phác đồ Flare-up và Antagonist [5]. Trong nghiên cứu đó, tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ Antagonist cao hơn rõ ràng tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu nhỏ. Đáp ứng kém với KTBT chiếm khoảng 10% trong tổng số bệnh nhân điều trị IVF ở phần lớn các trung tâm hỗ trợ sinh sản và điều này gây khó khăn khi thực hiện một nghiên cứu tiến cứu do thiếu nguồn lực. Ở Việt Nam, nhiều tác giả cũng đã nghiên cứu về nhóm bệnh nhân đáp ứng kém tuy nhiên việc đưa ra phác đồ thực sự hiệu quả với nhóm bệnh nhân này vẫn là một câu hỏi chưa có câu trả lời. Do đó, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục đích đánh giá hiệu quả của phác đồ Flare-up và Antagonist trên nhóm bệnh nhân có tiên lượng đáp ứng kém với KTBT.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Là các bệnh nhân TTTON đã được tiên lượng và xác định đáp ứng kém với kích thích buồng trứng tại Trung tâm Hỗ trợ Sinh sản Quốc gia - Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Bệnh nhân có chỉ định làm TTTON được tiên lượng đáp ứng kém:

+ Bệnh nhân có nồng độ AMH ≤ 1,25ng/ml

+ Số nang noãn thứ cấp (AFC) ít hơn 5 nang.

- Các bệnh nhân đã được khám, chẩn đoán vô sinh và hồ sơ có đầy đủ thông tin trong bệnh án.

- Mỗi bệnh nhân chỉ kích thích buồng trứng 1 lần trong nghiên cứu này.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xin noãn

- Bệnh nhân suy buồng trứng.

- Không đủ thông tin cá nhân, hồ sơ.

- Các bệnh nhân không đủ tiêu chuẩn lựa chọn trên đều bị loại ra khỏi nghiên cứu này.

2.4. Thiết kế nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi dọc.

2.5. Cỡ mẫu nghiên cứu:

$$N = \frac{\left\{Z_{1-\alpha/2}\sqrt{2\bar{P}(1-\bar{P})} + z_{1-\beta}\sqrt{P_1(1-P_1)+P_2(1-P_2)}\right\}^2}{(P_1-P_2)^2}$$

Trong đó

Mức ý nghĩa:$\alpha = 5\%$, $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$

Độ mạnh: $1-\beta=80\%$, $Z_{1-\beta} = 0,84$

p_1 =45,2%: Tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ flare-up.

p_2 = 40,0%: Tỷ lệ có thai lâm sàng của phác đồ Antagonist.

p_1 và p_2 được lấy theo nghiên cứu của Inna Berin và cộng sự năm 2010 tại New York, Hoa Kỳ [6].

Thay vào công thức tính cỡ mẫu ở trên tính được cỡ mẫu nghiên cứu cho mỗi phác đồ điều trị là 370 bệnh nhân. Số bệnh nhân cuối cùng tham gia vào mỗi nhóm nghiên cứu là 417 bệnh nhân.

2.6. Xử lý số liệu

- Dùng phương pháp tính giá trị trung bình và độ lệch chuẩn.

- Tất cả số liệu được xử lý theo chương trình phần mềm SPSS 16.0 và Epi 6.0.

2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Tất cả các hoạt động nghiên cứu này đều được tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và đều tuân thủ nghiêm ngặt các quy định, nguyên tắc, chuẩn mực về đạo đức nghiên cứu y sinh học của Việt Nam, phù hợp với các chuẩn mực chung của quốc tế. Tất cả người bệnh đều tự nguyện tham gia nghiên cứu và họ có thể dừng không tham gia bất cứ lúc nào vì một lý do nào đó.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm cá nhân của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Flare-up (n= 417)	Antagonist (n= 417)	p
Tuổi	37,5±5,3	36,5±5,2	>0,05
Thời gian vô sinh	5,9±4,3	5,5±4,0	>0,05
Vô sinh nguyên phát	37,9%	42,9%	>0,05
Tiền sử phẫu thuật buồng trứng	27,6%	23,5%	>0,05
Nồng độ FSH ngày 3 VK (IU/L)	7,9±3,3	7,7±2,2	>0,05
Số lượng AFC	4,0±1,9	4,2±1,8	>0,05

Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu ở 2 phác đồ Flare-up và Antagonist như tuổi trung bình, thời gian vô sinh, loại vô sinh và xét nghiệm nội tiết ngày 3 vòng kinh tương đồng với nhau (p>0,05).

Bảng 2. Đánh giá kết quả chu kỳ KTBT – TTON của hai phác đồ

Kết quả của chu kỳ KTBT - TTON	Flare-up (n=375)	Antagonist (n=367)	p
Số noãn sau chọc hút	4,3±1,2	4,6±1,4	>0,05
Số phôi thu được	2,2±1,0	2,4±0,9	>0,05
Số phôi chuyển	1,9±0,3	1,8±0,2	>0,05
Số phôi đông	0,5±0,1	0,4±0,1	>0,05

Số noãn sau chọc hút trung bình của phác đồ Flare-up là 4,3±2,1 noãn và ở nhóm Antagonist là 4,6±1,4 noãn (p<0,05). Số phôi thu được trung bình ở phác đồ Flare-up cũng cao hơn đáng kể ở phác đồ Antagonist (2,2±1,0 so với 2,4±0,9, p>0,05).

Bảng 3: Kết quả điều trị TTTON

Kết quả	Flare-up (n=375)	Antagonist (n=367)	P
Tỷ lệ hủy chu kỳ	20,1%	21,6%	>0,05
Tỷ lệ thụ tinh	69,3%	71,1%	>0,05
Tỷ lệ làm tổ	13,1%	15,5%	>0,05
Tỷ lệ có thai LS	26,1%	31,6%	>0,05
Tỷ lệ có thai SH	**4,5%**	**8,1%**	**<0,05**

Số bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng ở phác đồ Flare-up là 84/417 (20,1%) và ở phác đồ Antagonist là 90/417 (21,6%). Trong số những bệnh nhân đáp ứng kém này, có 42 bệnh nhân ở phác đồ Flare-up và 50 bệnh nhân ở phác đồ Antagonist phải huỷ chu kỳ do không đáp ứng với thuốc kích thích buồng trứng.

Bảng 4. Mô hình hồi quy đa biến của các yếu tố đặc trưng cá nhân liên quan với mức độ đáp ứng buồng trứng ở 2 phác đồ KTBT

Các yếu tố đặc trưng cá nhân			**Đáp ứng kém với KTBT**	
			OR	**95% CI**
Flare-up (n=375)	**Tuổi**	**≥ 35**	**3,5**	**1,2-13,4**
		< 35		
	BMI	≥ 23	2,1	0,6-5,9
		<23		
	FSH ngày 2	**≥ 10**	**2,5**	**1,1-6,2**
		< 10		
	AFC	**≤ 5**	**6,1**	**4,2-10,9**
		> 5		
	E2 ngày 7	**≤ 300**	**23,2**	**6,8-76,9**
		> 300		
	E2 ngày hCG	≤ 1000	1,6	0,1-3,8
		> 1000		
	LH ngày 7	≤ 1,2	0,7	0,1-1,9
		> 1,2		
	LH ngày hCG	≤ 1,2	2,5	0,8-5,5
		> 1,2		
	P4 ngày 7	> 1	0,9	0,2-1,7
		≤ 1		
Antagonist (n=367)	**Tuổi**	**≥ 35**	**1,3**	**1,0-3,7**
		< 35		
	BMI	≥ 23	0,9	0,4-1,0
		<23		
	FSH ngày 2	≥ 10	1,2	0,5-5,6
		< 10		
	AFC	**≤ 5**	**4,5**	**2,3-9,8**
		> 5		
	E2 ngày 7	≤ 300	1,5	0,6-3,5
		> 300		
	E2 ngày hCG	≤ 1000	0,8	0,3-1,4
		> 1000		
	LH ngày 7	≤ 1,2	0,9	0,4-2,8
		> 1,2		
	LH ngày hCG	≤ 1,2	1,7	0,2-4,4
		> 1,2		
	P4 ngày 7	> 1	1,7	0,5-7,9
		≤ 1		

Ở phác đồ Flare-up, khi yếu tố liên quan đến tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng kém vào mô hình hồi quy đa biến, bệnh nhân trên 35 tuổi có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 3,5 lần so với nhóm bệnh nhân dưới 35 tuổi (95%CI: 1,2-13,4). Nồng độ FSH ngày 2 chu kỳ trên 10 IU/l có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 2,5 lần so với nhóm có nồng độ FSH dưới 10 IU/l (95%CI: 1,1-6,2). Bệnh nhân có số nang thứ cấp AFC dưới 5 thì có nguy cơ đáp ứng kém cao gấp 6,1 lần so với bệnh nhân có AFC trên 5 nang (95%CI: 4,2-10,9).

4. BÀN LUẬN

Mức độ tương đồng của đối tượng nghiên cứu của 2 phác đồ Flare-up và Antagonist

Tuổi là yếu tố tiên lượng khả năng sinh sản trong chu kỳ tự nhiên và các chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Trong nghiên cứu này, tuổi trung bình của phác đồ Flare-up là 37,5±5,3 tuổi và phác đồ Antagonist là 36,5±5,2 tuổi (p>0,05). Nhiều nghiên cứu trên thế giới về nhóm bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém cũng ghi nhận độ tuổi trung bình cao [7]. Nghiên cứu của chúng tôi, về nhóm tuổi và độ tuổi trung bình đều không có khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm nghiên cứu (p>0,05).

Trong nghiên cứu của chúng tôi, FSH ngày 2 vòng kinh của nhóm Flare-up là 9,9±3,3 IU/l còn ở nhóm Antagonist là 9,7±2,2 (p>0,05). Nồng độ FSH ngày 2 vòng kinh giao động không lớn trên dưới 10 IU/l. Ngưỡng FSH 10 IU/l có độ đặc hiệu cao (>80%) để tiên lượng đáp ứng kém nhưng có độ nhạy thấp (10% đến 30%) [8].

Đánh giá kết quả chu kỳ KTBT của 2 phác đồ

Bảng 3 cho thấy tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ Flare-up là 10,1% và ở phác đồ Antagonist là 12,0%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Tỷ lệ huỷ chu kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Xuân Hợi (2011) là 1,4%, của Vũ Minh Ngọc là 2,6% [1, 2]. Tỷ lệ huỷ chu kỳ của chúng tôi thấp hơn tác giả Zakia và cộng sự trong nghiên cứu tại Ai Cập vào năm 2011 với tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ Flare-up là 20% và phác đồ Antagonist là 17,2% (p>0,05) [9]. Tỷ lệ huỷ chu kỳ ở phác đồ Antagonist thấp hơn ở đa số các nghiên cứu tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nguyên nhân có thể do thời gian kích trứng ngắn hơn và liều FSH thấp hơn. Mặc dù vậy nhưng không có sự khác biệt trong tỷ lệ có thai lâm sàng cũng như tỷ lệ thụ tinh giữa 2 phác đồ. Nghiên cứu của chúng tôi đưa ra gợi ý khác rằng phác đồ Flare-up và Antagonist đều cải thiện đáp ứng của buồng trứng cho những đối tượng theo tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên cứu này.

Tỷ lệ làm tổ của phác đồ Flare-up là 13,1% cao hơn so với phác đồ Antagonist là 15,5% với p>0,05 (Bảng 3). Tỷ lệ làm tổ của chúng tôi tương đương với tỷ lệ làm tổ của tác giả Kamel và cộng sự trong nghiên cứu tại Vương quốc Anh với tỷ lệ là 12,8% cho cả 2 phác đồ [10].

Tỷ lệ có thai lâm sàng ở phác đồ Flare-up là 26,1% và phác đồ Antagonist là 31,6% (p>0,05) (bảng 3). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Fasouliotis S. và cộng sự [11] và tác giả Nguyễn Xuân Hợi [3]. Trong một nghiên cứu phân tích gộp được thực hiện năm 2013, tác giả tổng hợp được 12 trong số 169 nghiên cứu so sánh phác đồ Flare-up với phác đồ Antagonist [12]. Tác giả đưa ra kết luận được coi là cụ thể nhất về chỉ định với từng phác đồ như sau: (1) phác đồ Flare-up nên được chỉ định cho bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém trong chu kỳ IVF trước (E2 thấp, số noãn ít, niêm mạc mỏng); (2) Để tối ưu thời gian dùng thuốc và liều FSH thì có thể cân nhắc phác đồ Antagonist cho bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém.

Ở phác đồ Flare-up, tỷ lệ thai sinh hoá là 4,5% thấp hơn đáng kể so với 8,1% ở phác đồ Antagonist (p<0,05). Nghiên cứu gần đây của tác giả Zanetti B. và cộng sự cho rằng tỷ lệ có thai sinh hoá tăng lên trong điều trị TTTON do trục trặc trong quá trình giao tiếp giữa phôi và buồng tử cung của người mẹ [13]. Cụ thể là kết hợp của nhiều yếu tố như niêm mạc tử cung mỏng, dùng liều FSH cao và cuối cùng là chất lượng tinh trùng kém. Chúng tôi cho rằng tỷ lệ có thai sinh hoá ở phác đồ Antagonist cao hơn đáng kể so với phác đồ Flare-up là do chất lượng noãn khi chọc hút và chất lượng phôi.

Một số yếu tố liên quan đến đáp ứng buồng trứng

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trên mô hình hồi quy đa biến, ngưỡng tuổi 35 là ngưỡng phân biệt mức độ đáp ứng buồng trứng ở cả 2 phác đồ (bảng 4). Ở cả 2 phác đồ đều cho thấy nguy cơ đáp ứng kém ở nhóm tuổi trên 35 so với nhóm dưới 35 tuổi. Khi đưa vào mối tương quan giữa nhiều biến khác nhau thì ảnh hưởng của tuổi mới trở nên rõ ràng hơn. Nghiên cứu của tác giả Freour và cộng sự đưa ra ngưỡng tuổi thấp hơn trong nghiên

cứu của chúng tôi rất nhiều là 29 tuổi [14]. Tác giả kết luận rằng có thể sử dụng tuổi sinh học để phân loại mức độ đáp ứng với KTBT tuy nhiên với phụ nữ trên 35 tuổi thì nên sử dụng thêm AMH.

Tác giả Freour và cộng sự trong nghiên cứu của mình đã cho thấy rằng để phân loại mức độ đáp ứng của buồng trứng thì tuổi có giá trị nhất (95%) sau đó là đến AMH (85%), AFC (84%) cuối cùng là FSH (37%). Kết quả của chúng tôi phù hợp với nghiên cứu của tác giả Gordon và cộng sự [15]. Tuy nhiên để kết luận rằng yếu tố nào có ưu điểm vượt trội trong việc tiên lượng mức độ đáp ứng thì cần nghiên cứu sâu hơn trên cỡ mẫu lớn hơn hoặc đưa ra các chỉ số đặc hiệu hơn [14].

5. KẾT LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hiệu quả điều trị của phác đồ Flare-up và Antagonist là tương đương nhau. Bác sỹ lâm sàng có thể sử dụng tuổi (35 tuổi), AFC (5 nang) làm công cụ để tiên lượng mức độ đáp ứng buồng trứng ở cả 2 phác đồ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

[1] Ngoc VM, Study on effectiveness of down regulation protocol in in-vitro-fertilization at National hospital of Obstetrics and Gynecology, Department of Obstetrics and Gynecology, Hanoi Medical University, 2006. (in Vietnamese)

[2] Hoi NX, Study on effectiveness of GnRH Agonist single mini dose in combination with recombinant FSH in ovarian stimulation in IVF, Department of Obstetrics and Gynecology, Nanoi Medical University, 2010. (in Vietnamese)

[3] Hoi NX, To evaluate impact of antagonist and agonist on predictive poor response patients to ovarian stimulation, Journal of Obstetrics and Gynecology, special edition ,2007; 3: 215-219. (in Vietnamese)

[4] Padilla SL, Dugan K, Maruschak V et al., Use of the flare-up protocol with high dose human follicle stimulating hormone and human menopausal gonadotropins for in vitro fertilization in poor responders, Fertil Steril, 1996; 65(4): 796-799.

[5] Akman MA, Erden HF, Tosun SB, et al., Comparison of agonistic flare-up-protocol and antagonistic multiple dose protocol in ovarian stimulation of poor responders: results of a prospective randomized trial, Hum Reprod, 2001; 16(5): 868-870.

[6] Berin I, Stein DE, Keltz MD, A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization, Fertil Steril, 2010; 93(2): 360-363.

[7] Şahin D, Selçuk S, Devranoğlu B et al., Comparison of long GnRH agonist versus GnRH antagonist protocol in poor responders, Turkish journal of obstetrics and gynecology, 2014; 11(4): 203-206.

[8] Scott RT, Elkind-Hirsch KE, Styne-Gross A et al., The predictive value for in vitro fertility delivery rates is greatly impacted by the method used to select the threshold between normal and elevated basal follicle-stimulating hormone., Fertil Steril, 2008; 89(4): 868-878.

[9] Ibrahim ZM, Youssef HYM, Elbialy MM et al., Micro-dose flare-up gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) agonist vs. flexible gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) antagonist protocol in patient with poor ovarian reserve, Middle East Fertility Society Journal, 2011; 16(4): 272-277.

[10] Mohamed KA, Davies WA, Allsopp J et al., Agonist flare-up versus antagonist in the management of poor responders undergoing in vitro fertilization treatment, Fertil Steril, 2011; 83(2): 331-335.

[11] Fasouliotis SJ, Laufer N, Sabbagh-Ehrlich S et al., Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)-antagonist versus GnRH-agonist in ovarian stimulation of poor responders undergoing IVF, J Assist Reprod Genet, 2003; 20(11): 455-460.

[12] Xiao J, Chang S, Chen S, The effectiveness of gonadotropin-releasing hormone antagonist in poor ovarian responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis, Fertil Steril, 2013; 100(6): 1594-1601.

[13] Zanetti BF, Braga D, Setti AS et al., Predictive factors for biochemical pregnancy in intracytoplasmic sperm injection cycles, Reprod Biol., 2019; 19(1): 55-60.

[14] Freour T, Menez C, Allaoua D et al., Respective performance of age, AFC, AMH and FSH in poor responders identification, Fertility and Sterility, 2008; 90:104.

[15] Gordon K, Verweij K, Does the Antral Follicle Count (AFC) Component of the Bologna Poor Responder Criteria (AF≤7) Predict Outcome in Corifollitropin Alfa Cycles?, Fertility and Sterility, 2013; 99(3): 28.