

HIỆU QUẢ CỦA DUAL TRIGGER (GNRH AGONIST + HCG LIỀU THẤP) TRÊN KẾT CỤC IVF VÀ DỰ PHÒNG QUÁ KÍCH BUỒNG TRỨNG Ở BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG CAO VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG SỬ DỤNG PHÁC ĐỒ GnRH ANTAGONIST

Lê Việt Nguyễn Sa, Lê Việt Hùng, Phan Cảnh Quang Thông, Nguyễn Phạm Quỳnh Phương
Bệnh viện Trung Ương Huế

DOI: 10.46755/vjog.2018.2.519

Tóm tắt

Giới thiệu: Sử dụng hCG truyền thống để khởi động trưởng thành noãn ở những bệnh nhân đáp ứng cao với kích thích buồng trứng tiềm ẩn nguy cơ quá kích buồng trứng. GnRHa trigger có thể gây ra một đỉnh LH đủ để gây trưởng thành noãn và dự phòng được nguy cơ quá kích buồng trứng nhưng lại gây suy hoàng thể bất thường dẫn đến giảm tỉ lệ có thai, từ đó đòi hỏi phải có một phác đồ hỗ trợ hoàng thể thích hợp. Một cách tiếp cận mới là sử dụng dual trigger bao gồm GnRHa phối hợp với hCG liều thấp để gây trưởng thành nang noãn, hạn chế quá kích buồng trứng nhưng vẫn duy trì được hoạt động hoàng thể để đảm bảo tỉ lệ có thai. Mục đích của nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả của dual trigger lên kết cục IVF và khả năng dự phòng quá kích buồng trứng của phác đồ dual trigger trên nhóm bệnh nhân đáp ứng cao với kích thích buồng trứng.

Phương pháp nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng trên 124 bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist (10-18 nang noãn đường kính từ 14mm, E2 < 5000 pg/mL). 62 bệnh nhân được khởi động trưởng thành noãn với dual trigger và 62 bệnh nhân được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG. Các bệnh nhân có nguy cơ cao với QKBT sẽ loại ra khỏi nhóm nghiên cứu.

Kết quả: Số MII, số phôi tốt, tỉ lệ thai lâm sàng, tỉ lệ thai diễn tiến đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm dual trigger so với nhóm hCG. Không một trường hợp QKBT nào ghi nhận ở nhóm dual trigger trong khi 1 trường hợp QKBT vừa cần phải nhập viện ở nhóm hCG. 1 trường hợp trữ phôi toàn bộ (%) ở nhóm hCG do nguy cơ QKBT.

Kết luận: Dual trigger mang lại kết cục IVF tốt hơn so với hCG ở nhóm bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT, đồng thời có khả năng dự phòng HCQKBT.

Abstract

EVALUATION OF DUAL TRIGGER WITH GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST AND LOW-DOSE HCG IN IVF OUTCOME AND

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Lê Việt Nguyễn Sa,
email: drlevietnguyensa@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 08/06/2018
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
25/06/2018
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 29/06/2018

IN PREVENTING OHSS FOR HIGH OVARIAN RESPONDER IN GnRH ANTAGONIST PROTOCOLS

Introduction: The traditional hCG trigger for initiating final oocyte maturation may increase the risk of OHSS in the patients with high response of hyperstimulation for IVF cycles using GnRH antagonist protocol. In contrast, GnRHa trigger alone can produce a short duration endogenous LH surge which is adequate to initiate oocyte maturation and can eliminate OHSS in these patients, however, it also decreases early corpora lutea which may decline the pregnancy rates. Therefore, an adequate luteal phase support is required to improve the IVF outcome. An another approach is dual trigger protocol which is a combination of GnRHa with low-dose hCG, is used to induce final oocyte maturation and minimize risk of OHSS while maintain functional corpus luteum. The aim of this study is to evaluate effects of dual trigger in IVF outcomes and in preventing OHSS in high responders to ovarian stimulation.

Methods: This RCT included 124 patients who were high responders to ovarian stimulation using GnRH antagonist protocol (had 10-18 follicles >14mm and E2 <5000 pg/mL on trigger day). 62 patients received a dual trigger (group A) and the others were given a dose of 5000 IU hCG for final oocyte maturation (group B). All patients at high risk of OHSS were excluded from the study.

Results: Number of MII, number of high quality embryo, clinical pregnancy rate and ongoing pregnancy rate were higher significantly in group A in comparison with group B ($p < 0.05$). None of patients in group A developed OHSS while one patient was hospitalized with moderate OHSS in group B. One fresh transfer cycle was cancelled in group B due to high risk of developing OHSS.

Conclusion: Dual trigger may improve the IVF outcomes and be able to limit risk of OHSS in patients with high response of ovarian stimulation using GnRH antagonist protocol.

Key word: dual trigger/ OHSS/ low dose hCG/ GnRH agonist/ GnRH antagonist/ high responders.

1. Giới thiệu

Trong 2 thập kỷ qua, phác đồ GnRH antagonist được chứng minh là phác đồ kích thích buồng trứng an toàn và hiệu quả hơn so với phác đồ dài, do đó, được sử dụng ngày càng phổ biến và rộng rãi [1]. Phác đồ GnRH antagonist mang lại nhiều ưu điểm, bao gồm sự giảm nhanh nồng độ LH và FSH, không có tác dụng flare-up, giảm liều Gonadotropin sử dụng để kích thích buồng trứng, thời gian điều trị ngắn hơn [2], và đặc biệt là làm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng [3].

Khởi động trưởng thành noãn là một giai đoạn quan trọng trong các chu kỳ IVF nhằm thu thập các noãn trưởng thành từ các nang noãn tiền phóng noãn thu được trong quá trình kích thích buồng trứng [4]. hCG thường được sử dụng thường quy

trong bước cuối cùng của kích thích buồng trứng nhằm khởi động sự trưởng thành noãn và kết thúc phân bào giảm nhiễm của noãn từ vài thập kỷ nay và được xem như là tiêu chuẩn vàng của các chu kỳ IVF [4,5]. Mặc dù vậy, sử dụng hCG có tác động lên hoàng thể bền vững và mạnh mẽ nên việc sử dụng hCG để gây trưởng thành noãn có khả năng dẫn đến hội chứng quá kích buồng trứng, đặc biệt ở những bệnh nhân có nguy cơ cao [6].

Gần đây, GnRH agonist được sử dụng để gây trưởng thành noãn trong kích thích buồng trứng trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Nhiều nghiên cứu đề nghị thay thế hCG bằng GnRHa để tạo đỉnh LH cho khởi động trưởng thành noãn và đồng thời loại trừ hội chứng quá kích buồng trứng [7,8]. Sử dụng GnRH agonist cho phép tạo ra cả hai đỉnh FSH và LH nội sinh sinh lý hơn tương tự với

đỉnh FSH và LH ở giữa các chu kỳ tự nhiên [9,10]. Tuy nhiên, do thời gian tiết LH bị rút ngắn và tình trạng trở hóa tuyến yên, hiện tượng suy hoàng thể xảy ra rất sớm trong các chu kỳ kích thích buồng trứng khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH agonist. Nếu so sánh các chu kỳ GnRH agonist trigger và hỗ trợ hoàng thể thông thường với các chu kỳ gây trưởng thành noãn bằng hCG, các nhà nghiên cứu nhận thấy rằng tỉ lệ sảy thai cao, tỉ lệ làm tổ thấp, tỉ lệ thai diễn tiến và tỉ lệ trẻ sinh ra sống thấp hơn ở nhóm GnRH agonist trigger [11,12]. Ngày càng có nhiều chứng cứ từ các tổng quan Cochrane củng cố tác dụng ngăn ngừa hội chứng quá kích buồng trứng của gây trưởng thành noãn bằng GnRH agonist [8, 12], nhưng đồng thời dẫn đến tỉ lệ thai diễn tiến và tỉ lệ sống trẻ sinh ra thấp [12,13,14], nguyên nhân chủ yếu từ suy chức năng hoàng thể [15,16]. Vì thế, việc hỗ trợ hoàng thể đầy đủ và phù hợp rất quan trọng để duy trì sự thành công của các chu kỳ IVF khi sử dụng GnRH agonist để kết thúc sự trưởng thành của nang noãn [17]. Các nghiên cứu sau này kết luận rằng gây trưởng thành noãn bằng GnRH agonist với phác đồ hỗ trợ hoàng thể thích hợp mang lại số lượng noãn, tỉ lệ trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ có thai tương đương với khởi động trưởng thành noãn bằng hCG trong các chu kỳ kích thích buồng trứng sử dụng phác đồ GnRH antagonist [18-20].

Nhiều phác đồ hỗ trợ hoàng thể tăng cường trong các chu kỳ gây trưởng thành noãn bằng GnRH agonist đã được sử dụng nhưng hai phác đồ phổ biến nhất là phương pháp Mỹ và phương pháp châu Âu. Hỗ trợ hoàng thể theo phương pháp Mỹ sử dụng phối hợp Estrogen qua da và Progesterone tiêm bắp. Trường phái Châu Âu hỗ trợ hoàng thể tăng cường bằng liều thấp hCG tiêm bắp ngày chọc hút trứng và xen kẽ trong pha hoàng thể, được đưa ra bởi Humaidan và cộng sự [21]. Gần đây, một phương pháp mới có tên là "Dual trigger" bao gồm GnRH agonist và liều thấp hCG dùng để gây trưởng thành noãn ở nhóm bệnh nhân nguy cơ cao với quá kích buồng trứng đã được sử dụng. Bên cạnh lợi ích dự phòng quá kích buồng trứng, phương pháp mới này còn có tác dụng hỗ trợ hoàng thể mà không cần thêm một phác đồ hỗ trợ hoàng thể tăng cường nào tiếp theo [20-22].

Thông qua một loạt các nghiên cứu, Alysia và cộng sự kết luận rằng sử dụng GnRH agonist để trưởng thành noãn và theo sau đó một liều nhỏ hCG và chuyển phôi tươi có thể dự phòng phát triển hội chứng quá kích buồng trứng ở những bệnh nhân nguy cơ cao (số nang noãn trung bình dưới 25 nang noãn có đường kính từ 11mm). Đối với những bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT (trung bình 17-18 noãn), sử dụng phác đồ này làm giảm sự xuất hiện của hội chứng quá kích buồng trứng [23,24]. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá hiệu quả của trưởng thành nang noãn và hiệu quả dự phòng quá kích buồng trứng của khởi động trưởng thành noãn bằng dual trigger (GnRH_a và hCG liều thấp) ở nhóm bệnh nhân đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng, cũng như số nang noãn tối đa có thể sử dụng phác đồ này. Từ những ý tưởng trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm mục đích so sánh hiệu quả của dual trigger với hCG trigger trên sự trưởng thành nang noãn, kết cục IVF bao gồm cả sự phát triển hội chứng quá kích buồng trứng trên nhóm bệnh nhân đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng khi sử dụng phác đồ GnRH antagonist.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên được thực hiện tại khoa Hỗ trợ sinh sản, bệnh viện Trung Ương Huế. Từ tháng 1 năm 2016 đến tháng 12 năm 2017, chúng tôi chọn lọc các bệnh nhân có đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng. Định nghĩa đáp ứng tốt với kích thích buồng trứng được quy định khi bệnh nhân có (1) từ 10 đến 18 nang noãn đường kính 14mm ngày khởi động trưởng thành noãn, E2 < 5000 pg/ml. Các bệnh nhân này được chia ngẫu nhiên làm 2 nhóm, 1 nhóm được khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH_a phối hợp với 1500 IU hCG, nhóm còn lại được sử dụng hCG 5000 IU để khởi động gây trưởng thành noãn. Các bệnh nhân có một trong các điều kiện sau bị loại khỏi nhóm nghiên cứu gồm: (1) phụ nữ lớn hơn 40 tuổi, (2) lạc nội mạc tử cung, (3) các khối u buồng trứng, (4) tiền sử phẫu thuật vùng chậu, (5) bất thường đường sinh dục và tử cung, (6) PCOS, (7) nguy cơ cao với hội chứng quá kích buồng trứng

vào ngày khởi động trưởng thành noãn (>20 nang noãn đường kính từ 11mm), (8) hủy chu kỳ chuyển phối tươi do tăng Progesterone sớm (Progesterone >1,5 ng/mL ngày khởi động trưởng thành noãn) hoặc nội mạc mỏng <8mm.

Phác đồ kích thích buồng trứng

Kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist với FSH tái tổ hợp (Follitrope, Hướng Việt Pharma) bắt đầu từ ngày 2 chu kỳ kinh nguyệt. Liều khởi đầu của FSH được xác định dựa trên tuổi, AFC và AMH của bệnh nhân, dao động từ 150 IU đến 225 IU. Trong quá trình kích thích buồng trứng, bổ sung liều FSH nếu cần được thực hiện vào ngày 4 của kích thích buồng trứng, sau khi đánh giá bằng siêu âm nang noãn và định lượng Estradiol. GnRH antagonist (Orgalutran 0,25mg, MSD) được cho cố định vào ngày thứ 5 kích thích buồng trứng. Khởi động trưởng thành noãn khi có ít nhất 2 nang noãn đạt đường kính từ 17mm trở lên và hơn 50% đoàn hệ nang noãn có đường kính từ 14mm. Vào ngày này, các bệnh nhân có từ 10 đến 18 nang noãn đường kính từ 14mm trở lên và dưới 25 nang noãn có đường kính từ 11mm sẽ được lựa chọn vào nghiên cứu. Nhóm nghiên cứu gồm các bệnh nhân khởi động trưởng thành noãn bằng GnRHagonist (Fertipeptil 0,2 mg, Ferring), phối hợp với hCG 1500 IU (Pregnyl 1500 IU, Organon). Nhóm chứng gồm các bệnh nhân khởi động trưởng thành noãn bằng hCG 5000 (Choragon 5000 IU, Ferring). Chọc hút trứng được thực hiện tại thời điểm 36h sau khởi phát trưởng thành noãn dưới siêu âm đầu dò âm đạo.

Chọc hút trứng được tiến hành dưới siêu âm đầu dò âm đạo 36 giờ sau trigger. Tiến hành siêu âm theo dõi nang noãn và siêu âm để chọc hút trứng bằng đầu dò âm đạo tần số 7,5 MHz (Máy Aloska, Nhật). Tách trứng thực hiện 2 giờ và ICSI thực hiện 4 giờ sau chọc hút trứng với tất cả các trường hợp để hạn chế yếu tố nhiễu. Đánh giá thụ tinh 16-18h sau ICSI. Đánh giá phôi ngày 3 dựa trên hình thái. Chuyển phôi ngày 3 sau chọc hút trứng khi nội mạc dày từ 8mm trở lên, chuyển 2-3 phôi tùy theo chất lượng phôi.

Không chuyển phôi khi có bệnh nhân có dấu hiệu quá kích buồng trứng. Đánh giá quá kích buồng trứng dựa trên dấu hiệu lâm sàng và siêu âm. Phân độ HCQKBT theo Golan 1989.

Phác đồ hỗ trợ hoàng thể được sử dụng giống nhau giữa 2 nhóm, bao gồm Valiera 2mgx2 viên/ ngày và Cyclogest 400mgx2 viên/ngày trong 14 ngày.

Định lượng BhCG 14 ngày sau chuyển phôi. Siêu âm thai sau 3 tuần kể từ ngày BhCG dương tính.

Thai sinh hóa khi nồng độ BhCG >50 IU, thai lâm sàng khi có hoạt động tim thai ở thời điểm thai 7 tuần. Thai diễn tiến khi thai phát triển hơn 12 tuần. Sảy thai sớm được định nghĩa nếu sảy thai trước 12 tuần.

Kết cục đầu ra

Nghiên cứu phân tích các đặc điểm của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng gồm tuổi, nồng độ FSH và LH cơ bản, AMH, chỉ số AFC. Các thông số liên quan đến kích thích buồng trứng, trứng và phôi bao gồm nồng độ đỉnh E2, số ngày kích thích buồng trứng, số nang noãn trưởng thành ngày khởi động trưởng thành noãn, số noãn chọc hút được, số MII, số phôi tốt, số phôi chuyển, số phôi trữ. Trường hợp quá kích buồng trứng, hủy chu kỳ chuyển phối tươi do nguy cơ quá kích buồng trứng cũng được ghi nhận.

Xử lý số liệu

Biến liên tục được thể hiện bằng giá trị trung bình và độ lệch chuẩn, biến phân loại thể hiện bằng số lượng và tỉ lệ %. Sử dụng test χ^2 để so sánh biến phân loại giữa 2 nhóm. So sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm sử dụng t-test. Phần mềm thống kê được sử dụng trong nghiên cứu là SPSS 20.0, với giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

3. Kết quả

Sau 2 năm thực hiện nghiên cứu, tổng cộng có 124 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, trong đó 62 bệnh nhân được khởi động trưởng thành noãn bằng dual trigger và 62 bệnh nhân được khởi động

Bảng 1. Đặc điểm 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân	Nhóm A (GnRHa + hCG 1500 IU) n= 62	Nhóm B (hCG 5000 IU) n= 62	P
Tuổi	31,8 ± 4,1	31,9 ± 4,2	0,47
Thời gian vô sinh (năm)	5,1 ± 3,7	4,7 ± 2,9	0,27
FSH cơ bản (mIU/mL)	4,87 ± 1,11	4,98 ± 1,04	0,33
LH cơ bản (mIU/mL)	4,94 ± 0,91	4,85 ± 1,03	0,23
AFC	15,3 ± 2,2	13,9 ± 2,8	0,07
AMH (ng/mL)	3,77 ± 0,65	3,41 ± 0,55	0,19
Tỉ lệ vô sinh nguyên phát (%)	74,2	67,7	0,43

Bảng 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng và dữ liệu noãn và phôi của 2 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm A (GnRHa + hCG 1500 IU) n=62	Nhóm B (hCG 5000 IU) n=62	p
Số ngày KGBT	9,2 ± 1,1	9,1 ± 1,0	0,54
E2 đỉnh (pg/ml)	3845,8 ± 551,6	3668,8 ± 673,0	0,11
Số nang noãn ngày trigger	15,8 ± 1,7	14,4 ± 2,0	0,00
Số noãn chọc hút được	14,7 ± 2,9	13,5 ± 2,3	0,01
Số noãn trưởng thành	13,8 ± 2,7	12,4 ± 2,1	0,003
Tỉ lệ thụ tinh (%)	81,9 ± 14,4	79,1 ± 18,5	0,345
Số phôi tốt	9,6 ± 3,1	8,3 ± 2,7	0,017
Số phôi chuyển	2,6 ± 0,7	2,7 ± 0,5*	0,09

*: n = 61

Bảng 3. Kết cục IVF và HCQKBT ở 2 nhóm

Đặc điểm	Nhóm A (GnRHa + hCG 1500 IU) n = 62	Nhóm B (hCG 5000 IU) n = 62	p
QKBT vừa	0	1	
QKBT nặng	0	0	
Hủy chu kỳ chuyển phôi tươi do nguy cơ QKBT	0	1	
Tỉ lệ thai sinh hóa (%)	48,4	39,3	0,36
Tỉ lệ thai lâm sàng (%)	46,8	38,4	0,14
Tỉ lệ thai diễn tiến (%)	45,2	32,8	0,14
Tỉ lệ làm tổ (%)	18,1 ± 2,1	15,9 ± 1,9	0,09

trưởng thành noãn bằng hCG. Đặc điểm nhóm nghiên cứu và nhóm chứng được thể hiện ở bảng 1. Các thông số về tuổi, nồng độ FSH, LH cơ bản, AFC và AMH được so sánh giữa 2 nhóm. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê nào quan sát thấy giữa 2 nhóm về các thông số trên ($p > 0,05$)

Bảng 2 thể hiện đặc điểm quá trình kích thích buồng trứng, đáp ứng kích thích buồng trứng và dữ liệu về noãn và phôi thu được của 2 nhóm. Số ngày kích thích buồng trứng và nồng độ E2 đỉnh tương đồng giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, số nang noãn trưởng thành, số noãn chọc hút được, số MII, số phôi tốt tạo thành đều cao hơn ở nhóm GnRHa trigger so với nhóm hCG, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tỉ lệ thụ tinh cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm A so với nhóm B.

Bảng 3 thể hiện tỉ lệ có thai và hội chứng quá kích buồng trứng của nhóm nghiên cứu và nhóm chứng. Tỉ lệ có thai diễn tiến ở nhóm nghiên cứu là 45,2% cao hơn so với ở nhóm chứng là 32,8%. Sự khác biệt này tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê ($p =$). Tương tự với tỉ lệ thai diễn tiến và tỉ lệ làm tổ khi so sánh giữa 2 nhóm. Tuy nhiên, khi quan sát hội chứng quá kích buồng trứng trên 2 nhóm bệnh nhân này, không một bệnh nhân nào bị hội chứng quá kích buồng trứng từ vừa đến nặng ở nhóm dual

trigger, trong khi đó có 1 bệnh nhân có QKBT vừa cần nhập viện theo dõi, 1 bệnh nhân hủy chu kỳ chuyển phôi tươi vì HCQKBT hoặc vì nguy cơ phát triển HCQKBT ở nhóm hCG trigger.

4. Bàn luận

Nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy rằng, số noãn chọc hút được, số MII, tỉ lệ thai lâm sàng, thai diễn tiến đều cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm dual trigger khi so sánh với nhóm hCG trigger.

Nhiều nghiên cứu trước đã chứng minh rằng sử dụng GnRHa mang lại kết quả gây trưởng thành noãn bằng hoặc tốt hơn so với hCG [23]. Không giống hCG, khởi động trưởng thành noãn bằng GnRHa tạo ra một đỉnh FSH nội sinh bên cạnh đỉnh LH. Đỉnh FSH, ở giữa chu kỳ, có tác động đặc hiệu trên sự trưởng thành của noãn, đồng thời dẫn đến sự mở rộng thêm các tế bào cumulus bao quanh các tế bào trứng và giải phóng các enzyme tiêu protein ảnh hưởng đến quá trình phóng noãn [23,25-27]. Một lợi ích khác của phương pháp khởi động trưởng thành noãn bằng GnRHa là làm gia tăng trưởng thành của nhân và tiếp tục sự phân bào giảm nhiễm, cuối cùng gia tăng số lượng noãn trưởng thành MII [12, 23].

Trong những năm đầu sử dụng phác đồ khởi động trưởng thành noãn bằng GnRHa, nhiều nghiên cứu ghi nhận tỉ lệ có thai lâm sàng và tỉ lệ có thai diễn tiến giảm ở nhóm sử dụng GnRHa so với nhóm sử dụng hCG. Review Cochrane thực hiện bởi Yousself và cộng sự vào năm 2014, dựa trên 17 RCTs, kết luận rằng trong nhóm bệnh nhân dùng trứng tự thân, ở các chu kỳ chuyển phôi tươi, tỉ lệ có thai diễn tiến thấp và tỉ lệ sẩy thai cao ở nhóm trigger bằng GnRHa so với nhóm trigger bằng hCG. Tuy nhiên, chỉ có 3 nghiên cứu RCT trong số 17 nghiên cứu được đưa vào review có HTHT bằng hCG bổ sung ngày chọc hút trứng hoặc bổ sung LH trong pha hoàng thể. Mặt khác, Yousself cũng bổ sung, hậu quả giảm tỉ lệ có thai và gia tăng tỉ lệ sẩy thai còn phụ thuộc vào phác đồ hỗ trợ hoàng thể sử dụng sau đó (có hay không có hoạt động của LH), tỉ lệ có thai cao hơn ở nhóm hCG chỉ áp dụng khi so sánh với nhóm sử dụng GnRHa và được HTHT không có hoạt động của LH [13]. Nhiều phác đồ

HTHT tăng cường như sử dụng Progesterone tiêm bắp, bổ sung LH, hoặc bổ sung hCG để “cứu” hoàng thể trong các chu kỳ sử dụng GnRHα gây khởi động trưởng thành noãn đã được thực hiện trong các nghiên cứu RCTs và chứng minh được với phác đồ HTHT phù hợp, tỉ lệ có thai diễn tiến được cải thiện, tương đương hoặc cao hơn so với nhóm trigger bằng hCG [28]. Thử nghiệm lâm sàng đầu tiên của Humaidan (chủ yếu trên nhóm bệnh nhân đáp ứng bình thường với KTBT) gợi ý rằng kết cục IVF có thể được cải thiện trên nhóm bệnh nhân bằng 1 liều hCG 1500IU vào ngày chọc hút trứng mà không làm gia tăng nguy cơ QKBT [29]. Kết quả này sau đó được củng cố trong nghiên cứu hồi cứu của nhóm tác giả Úc (Redesic và Tramellen, 2011) [30].

Một cách tiếp cận khác cũng nhằm mục đích duy trì chức năng hoàng thể và dự phòng HCQKBT là Dual trigger được đề nghị bởi Shapiro và cộng sự vào năm 2008. Khái niệm Dual trigger đầu tiên được giới thiệu là một sự kết hợp giữa GnRH agonist và hCG liều thấp để khởi động sự trưởng thành nang noãn cuối cùng [31], trước hết dành cho nhóm đáp ứng cao với KTBT để dự phòng HCQKBT. LH và FSH nội sinh phóng thích nhờ GnRHα phối hợp với liều thấp hCG duy trì chức năng hoàng thể có thể cho kết quả có nhiều nang noãn trưởng thành hơn, tối ưu hóa tỉ lệ trẻ sinh ra sống ở nhóm bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT so với phác đồ hCG thông thường [32]. Giffirin và cộng sự sau đó sử dụng dual trigger (GnRHα + 1000 IU hCG) cho bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT nhưng có nồng độ E2 đỉnh <4000pg/ml, ghi nhận tỉ lệ trẻ sinh ra sống, tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ cao hơn nhiều ở nhóm dual trigger so với nhóm GnRHα trigger [20]. Gần đây nhất, Saijao Li và cộng sự nghiên cứu trên 226 phụ nữ có đáp ứng cao với KTBT sử dụng phác đồ GnRH antagonist. Những bệnh nhân này được chia thành 3 nhóm khởi động trưởng thành noãn khác nhau: hCG tái tổ hợp 10.000 IU, dual trigger (GnRHα + 2000 UI rhCG), và hCG liều thấp (8000 IU rhCG). Nghiên cứu chứng minh rằng dual trigger có khả năng dự phòng quá QKBT mà vẫn đảm bảo tỉ lệ phôi tốt cao ở những bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT khi sử dụng phác đồ GnRH antagonist [32].

Liên quan đến HCQKBT, nghiên cứu của chúng tôi không ghi nhận một trường hợp QKBT nào trong nhóm dual trigger, trong khi HCQKBT vừa xuất hiện trên 1 trường hợp ở nhóm chúng. Tương tự, chúng tôi nhận thấy không có trường hợp hủy chu kỳ chuyển phôi tươi nào trong nhóm nghiên cứu so với 1 trường hợp trữ phôi toàn bộ do nguy cơ quá kích buồng trứng ở nhóm khởi động trưởng thành noãn bằng hCG. Tuy nhiên, điểm yếu của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ, đồng thời không so sánh nguy cơ quá kích buồng trứng giữa nhóm dual trigger so với nhóm GnRHα trigger, do đó không thể kết luận được rằng dual trigger có khả năng loại trừ hội chứng quá kích buồng trứng ở những bệnh nhân đáp ứng cao với KTBT. Tham chiếu các nghiên cứu khác, Shapiro và cộng sự báo cáo rằng tỉ lệ QKBT là rất thấp (<1%) ở nhóm sử dụng dual trigger ở những bệnh nhân nguy cơ cao với QKBT (nồng độ E2>4700 pg/ml và ≥27 nang noãn ngày khởi động trưởng thành noãn) [33]. Griffin và cộng sự giới hạn sử dụng dual trigger ở những cá thể có nồng độ E2<4000 pg/mL và báo cáo rằng tỉ lệ phát triển thành QKBT vừa chỉ bằng 1/102 chu kỳ [20]. Ngược lại, trong nghiên cứu của mình, mặc dù nhóm bệnh nhân sử dụng dual trigger có nguy cơ phát triển hội chứng QKBT thấp hơn (ít bệnh nhân PCOS, AFC thấp hơn, E2 thấp hơn và số lượng nang noãn từ 15 mm ít hơn so với nhóm GnRHα), O’Neill và cộng sự vẫn nhận thấy rằng dual trigger liên quan đến sự gia tăng có ý nghĩa nguy cơ phát triển hội chứng QKBT, nhất là QKBT nặng và trung bình, so với khởi động trưởng thành noãn bằng GnRHα đơn độc [34]. Đối tượng nghiên cứu của O’Neill bao gồm tất cả các bệnh nhân thực hiện kích thích buồng trứng, nghĩa là bao gồm cả đáp ứng buồng trứng thấp, bình thường, cao và thậm chí nguy cơ cao với hội chứng quá kích buồng trứng. Tương tự, Li và cộng sự cũng ghi nhận có tỉ lệ hội chứng quá kích buồng trứng vừa và nặng khi sử dụng dual trigger ở nhóm bệnh nhân đáp ứng cao với kích thích buồng trứng, mặc dù tỉ lệ này là thấp hơn, mức độ nặng của bệnh cảnh QKBT cũng thấp hơn, thời gian điều trị ngắn ngày hơn so với khởi động trưởng thành noãn bằng hCG phác đồ chuẩn hay bằng hCG liều thấp [32]. Tiêu chuẩn

chọn bệnh trong nghiên cứu của Li bao gồm các bệnh nhân có nồng độ Estradiol >4000 pg/ml hoặc số noãn chọc hút được ≥ 20 noãn. Có thể nhận thấy rằng sự khác biệt rất lớn trong tiêu chuẩn chọn bệnh nhân, bao gồm lựa chọn cut-off của nồng độ E2, số nang noãn trưởng thành hoặc số nang noãn từ 11-12mm, số noãn chọc hút được, cũng như liều hCG dao động từ 1000-2500 IU trong các nghiên cứu trên dẫn đến sự bất đồng về kết quả nghiên cứu. Cần nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng với cỡ mẫu lớn, đồng nhất về phương pháp và đối tượng nghiên cứu để kết luận hiệu quả dự phòng hội chứng quá kích buồng trứng của phác đồ dual trigger cũng như lựa chọn liều hCG thấp nhất đủ duy trì chức năng hoàng thể và hạn chế tối đa nguy cơ quá kích buồng trứng. Gần đây Chen Yu Huang và cộng sự đề xuất cá thể hóa liều hCG (500-1000) tiêm bổ sung có kèm hoặc không 300 IU sau đó (tùy thuộc nồng độ E2 pha hoàng thể) như là một cách tiếp cận an toàn và mang lại tỉ lệ có thai tốt

trong các chu kỳ KTBT ở bệnh nhân có nguy cơ cao khi sử dụng phác đồ GnRH antagonist [17].

5. Kết luận

Nghiên cứu này nhận thấy rằng việc sử dụng dual trigger bao gồm GnRH agonist phối hợp với hCG liều thấp mang lại số nang noãn trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ thai diễn tiến và tỉ lệ thai làm tổ bằng hoặc tốt hơn so với khối động trưởng thành noãn bằng hCG liều tiêu chuẩn ở nhóm đối tượng đáp ứng cao với kích thích buồng trứng trong các chu kỳ chuyển phôi tươi trong khi giảm nguy cơ phát triển HCQKBT ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, thiết kế chặt chẽ, đồng nhất trong phương pháp nghiên cứu cần được thực hiện trong tương lai để khẳng định nhận định trên, đồng thời xác định ngưỡng cut-off của số nang noãn trưởng thành, nồng độ E2 tối đa có thể sử dụng phác đồ dual trigger để tối ưu hóa tỉ lệ có thai và hạn chế tối thiểu nguy cơ QKBT.

Tài liệu tham khảo

1. Garcia-Velasco JA, Fatemi HM. To pill or not to pill in GnRH antagonists cycles: that is a question! *Reprod Biomed Online*, 2015; 30:39-42.
2. Devroey P, Aboulghar M, Garcia-Velasco J, Griesinger G, Humaidan P et al. Improving the patient's experience of IVF/ICSI: a proposal for an ovarian stimulation protocol with GnRH antagonist co-treatment. *Hum Reprod*. 2009; 24:764-74.
3. Al-lany HG, Abou-Sttea AM, Aboulghar M. Gonadotrophin-releasing hormone antagonist for assisted conception: a Cochrane review. *Reprod Biomed online*. 2007; 14:640-9.
4. Haas J., Zilberberg ., Kedem A., Machtinger R, Orvieto R. Co-administration of GnRH-agonist and hCG for final oocyte maturation (double trigger) in patients with low number of oocytes retrieved per number of preovulatory follicles- a preliminary report. 2014. *Journal of ovarian research* 2014, 7:77.
5. Shapiro B.S, Andersen C.Y. Major drawbacks and additional benefits of agonist trigger- not ovarian hyperstimulation syndrome related. *Fertility and Sterility* 2015, 103 (4) :874-878.
6. Humaidan P., Quartarolo J., Papanikolaou EG. Preventing ovarian hyperstimulation syndrome: a guidance for the clinician. *Fertil Steril* 2010; 94: 389-400.
7. Gonen Y., Balakier H, Powell W., Casper RF. Use of gonadotropin releasing hormone agonist to trigger follicular maturation in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71:918-22.
8. Itskovitz J., Boldes R., Levron J., Erlik Y., Kahana L., Brandes JM. Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. *Fertil Steril* 1991;56;21-20.
9. Kasum M., Oreskovic S., Framulic D et al. Current medical strategies in the prevention of ovarian hyperstimulation syndrome. *Acta Clin Croat* 2017; 56:133-142.
10. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. Copenhagen GnRH agonist triggering workshop group. GnRH agonist for final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011; 17:510-24.
11. Griffin D., Feinn R., Engmann L., Nulsen J et al. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril* 2104. 102 (2):405-409.
12. Humaidan P., Bredkjaer HE., Bungum L. et al. GnRH agonist (Buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Hum reprod* 2005; 20:1213-20.
13. Youssef MA, Van der Veen F., Al- Itany HG et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist vs hCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Sys Rev* 2014.
14. Griesinger G., Diedrich K., Devroey P, Kolibianakis EM. GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist

ovarian hyperstimulation protocol: a systemic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2006; 12:159-68.

15. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F et al. Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with GnRH antagonist ganirelix during ovarian hyper-stimulation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:709-15.

16. Nevo O., Eldar-Geva T, Kol S, Itskovitz-Eldor J. Lower levels of inhibin A and pro-alphaC during luteal phase after triggering of final oocyte maturation with a gonadotropin-releasing hormone agonist vs human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2003;79:1123-8.

17. Huang C.Y, Shieh M.L, Li H-Y. The benefit of individualized low-dose hCG support for high responders in GnRHa-triggered IVF/ICSI cycles. *Journal of the Chinese Medical Association* 79 (2016) 387-393.

18. Engmann L., Benadiva C. Ovarian hyperstimulation syndrome prevention strategies: Luteal support strategies to optimize pregnancy success in cycles with gonadotropin-releasing hormone agonist ovulatory trigger, in: *Seminars in reproductive medicine*, 2010, pp. 506–512.

19. Shapiro B.C., Daneshmand S.T, Garner F.C, Aguirre M., Thomas S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil. Steril.*, 90 (1) (2008), pp. 231-233.

20. Griffin D., Benadiva C., Kummer N., Budinetz T., Nulsen J., Engmann L. Dual trigger of oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist and low-dose human chorionic gonadotropin to optimize live birth rates in high responders. *Fertil. Steril.*, 97 (6) (2012), pp. 1316-1320.

21. Alleyassin A., Ghasemi M., Aghahosseini M. et al. Final oocyte maturation with a dual trigger compared to human chorionic gonadotropin trigger in antagonist co-treated cycles: A randomized clinical trial. *Middle East Fertility Society Journal* 2018 <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2018.01.001>

22. M.H. Lin, F.S. Wu, R.K. Lee, S.H. Li, S.Y. Lin, Y.M. Hwu Dual trigger with combination of gonadotropin-releasing hormone agonist and human chorionic gonadotropin significantly improves the live-birth rate for normal responders in GnRH-antagonist cycles. *Fertil. Steril.*, 100 (5) (2013), pp. 1296-1302.

23. Alyasin A., Mehdinejadiani S., Ghasemi M. GnRH agonist trigger versus hCG trigger in GnRH antagonist in IVF/ICSI cycles : a review article. *Int J Reprod Biomed* 2016. 14 (9) : 557-566.

24. Humaidan P., Alsbjert B. GnRHa trigger for oocyte maturation: is hCG trigger history? *Reprod Biomed online* 2014; 29: 274-280.

25. Andersen CY. Effect of FSH and its different isoforms on maturation of oocytes from pre-ovulatory follicles. *Reprod Biomed Online*. 2002;5:232–239.

26. Karakji EG, Tsang BK. Regulation of rat granulosa cell plasminogen activator system: influence of interleukin-1 beta and ovarian follicular development. *Biol Reprod*. 1995;53:1302–1310

27. Richards JS, Hernandez-Gonzalez I, Gonzalez-Robayna I, Teuling E, Lo Y, Boerboom D, et al. Regulated expression of ADAMTS family members in follicles and cumulus oocyte complexes: evidence for specific and redundant patterns during ovulation. *Biol Reprod*. 2005;72:1241–1255.

28. Daniel Bodri. Low-dose hCG supplementation after GnRH agonist triggering : don't be too quick on the trigger. *Hum Reprod* 2013, 28 (9): 2315-2317.

29. Humaidan P., Bredkjaer H.E., Westergaard LG, Andersen C. 1500 IU human chorionic gonadotropin administered at oocyte retrieval rescues the luteal phase when gonadotropin-releasing hormone agonist is used for ovulation induction: a prospective, randomized, controlled study. *Fertil Steril* 2010; 93: 847-854.

30. Radesic B., Tremellen K. Oocyte maturation employing a GnRH agonist in combination with low-dose hCG luteal rescues minimizes the severity of ovarian hyperstimulation syndrome while maintaining excellent pregnancy rates. *Hum Reprod* 2011; 26:3437-3442.

31. Shapiro BS, Danesmand ST, Garner FC, Aguirre M, Thomas S. Gonadotropin-releasing hormone agonist combined with a reduced dose of human chorionic gonadotropin for final oocyte maturation in fresh autologous cycles of in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2008; 90:231-3.

32. Li S., Zhou D., Yin T, Xu W, Xie Q, Cheng D, Yang J. Dual trigger of triptorelin and hCG optimizes linical outcome for high ovarian responder in GnRH antagonist protocols. *Oncotarget* 2018, 9 (4): 5337-5343.

33. Shapiro BS, Danesmadn ST, Garner FC, Aguirre M, Hudson C. Comparison of “triggers” using leuprolide acetate alone or in combination with low-dose human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 2011; 95 (8): 2715-7.

34. O'Neill K.E., Senapati S., Maina I., Gracia C., Dokras A. GnRH agonist with low-dose hCG (dual trigger) is associated with higher risk of severe ovarian hyperstimulation syndrome compared to GnRH agonist alone. *J Assist Reprod Genet* 2016, 33:1175-1184.