

KẾT QUẢ TỶ LỆ MANG THAI CỘNG ĐỒN BẰNG KHỞI ĐỘNG TRƯỞNG THÀNH NOÃN BẰNG GnRH AGONIST KẾT HỢP PREGNYL LIỀU THẤP TRONG PHÁC ĐỒ GnRH ANTAGONIST TẠI KHOA VÔ SINH, BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

Phan Cảnh Quang Thông, Lê Việt Hùng, Nguyễn Phạm Quỳnh Phương, Nguyễn Thị Thu Thúy, Nguyễn Phước Bảo Minh
Bệnh viện Trung Ương Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: đánh giá tỷ lệ có thai cộng đồn (chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ) bằng khởi động trưởng thành noãn với GnRH-agonist kết hợp với hCG liều thấp trên kết cục của các chu kỳ antagonist- thụ tinh trong ống nghiệm.

Phương pháp nghiên cứu: gồm 110 phụ nữ thực hiện chu kỳ GnRH-antagonist để thụ tinh trong ống nghiệm tại đơn vị HTSS-TTTON, bệnh viện Trung Ương Huế được đưa vào nghiên cứu. Bệnh nhân được chia làm hai nhóm: nhóm A (nhóm nghiên cứu, n=60) được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG 1500 IU + triptorelin và nhóm B (nhóm chứng, n= 50) được khởi động trưởng thành noãn bằng duy nhất hCG 5000IU.

Kết quả: Các thông số về phôi học bao gồm số lượng noãn trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh và tỉ lệ phân cắt, số phôi chất lượng tốt và số trường hợp có phôi trữ đều cao hơn không có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu. Tỉ lệ có thai sinh hóa, tỉ lệ có thai lâm sàng và tỉ lệ làm tổ được cải thiện ở nhóm nghiên cứu nhưng không có ý nghĩa thống kê. Không có một trường hợp nào bị quá kích buồng trứng nặng ở nhóm nghiên cứu so với 2 cas (4%) phải nhập viện điều trị vì quá kích buồng trứng ở nhóm chứng.

Kết luận: Khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH-agonist phối hợp với hCG liều thấp trong các chu kỳ kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist dường như cải thiện tỉ lệ có thai và giảm nguy cơ quá kích buồng trứng nặng nhưng cần phải được kiểm chứng qua nhiều thử nghiệm với cỡ mẫu lớn hơn.

Abstract

ACCUMULATED RESULTS OF CO-ADMINISTRATION OF GnRH-AGONIST AND hCG LOW DOSE FOR FINAL OOCYTE MATURATION ON IVF OUTCOMES IN GnRH ANTAGONIST CYCLES IN HUE CENTRAL HOSPITAL

Objectives: to evaluate the accumulated results (fresh and frozen embryos transfer) of dual trigger with GnRH-agonist and hCG low-dose on IVF outcomes in GnRH antagonist cycles.

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Phan Cảnh Quang Thông,
email: homme682005@yahoo.com
Ngày nhận bài (received): 10/06/2016
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised):
24/06/2016
Ngày bài báo được chấp nhận đăng
(accepted): 30/06/2016

Materials and Methods: In this prospective study we recruited 110 infertility women undergoing IVF cycles with GnRH antagonists at IVF clinic- Hue Center Hospital. The patients were assigned into two groups: Group A (the study group, n = 60) were assigned for receiving hCG 1500IU+ triptorelin for the final oocyte maturation and group B (the control group, n = 50) were assigned for only hCG 5000IU.

Results: All embryological parameters including the number of mature oocytes, fertilization and cleavage rates, number of high quality embryos and number of cases whose embryos were frozen were non-significantly higher in the study group. There were small but non-significant improvements in the biochemical pregnancy, clinical pregnancy, and implantation rates in the study group. There were no cases of severe OHSS reported in the study group compared with 2 cases (4%) in the control group.

Conclusion: Dual trigger with GnRH-agonist and hCG low-dose in antagonist cycles may be helpful in improving the pregnancy rate and reducing the risk of severe OHSS but the results need to be verified in a larger trials.

1. Đặt vấn đề

Kích thích buồng trứng bằng Gonadotropin trong thụ tinh trong ống nghiệm-IVF để trưởng thành noãn nhằm gia tăng tỷ lệ thụ tinh. Trưởng thành noãn trong cơ thể người xảy ra sau khi xuất hiện đỉnh LH-luteinizing hormone trong chu kỳ kinh nguyệt. Trưởng thành noãn trong IVF thường sử dụng hCG-human chorionic hormone, được xem là chất thay thế đỉnh LH trong cơ thể.[8]

Kích thích phóng noãn bằng hCG cho bệnh nhân điều trị vô sinh vẫn được xem là phương pháp phổ biến nhất. Một nghiên cứu cho thấy hCG vẫn được sử dụng rộng rãi ở nhiều trung tâm với liều lượng khác nhau (5.000-25.000) dựa vào số lượng nang noãn trên siêu âm, nồng độ Estradiol. Tuy nhiên, sự hiện diện hCG vẫn được xem là nguyên nhân gây ra hội chứng quá kích buồng trứng, một kết quả không mong muốn và nếu không được xử lý kịp thời có thể gây nguy hiểm đến tính mạng bệnh nhân điều trị IVF.[14]

Quá kích buồng trứng luôn gây ra nhiều biến chứng nghiêm trọng cho bệnh nhân trong điều trị hỗ trợ sinh sản, đặc biệt là quá kích buồng trứng do kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm. Do đó cần thiết phải đề ra một số phương pháp loại trừ những hậu quả không mong muốn này, trong đó có sử dụng phương pháp liều thấp. Một số nghiên cứu cho thấy, trước hết nên áp dụng đối với những bệnh nhân có tiền sử quá kích buồng trứng hoặc bệnh nhân thuộc hội chứng buồng trứng đa nang. Thêm vào đó, nên điều trị đối với bệnh nhân có

một số đặc điểm tiên lượng nguy cơ quá kích buồng trứng như: nồng độ oestradiol cao, có nhiều nang noãn trên siêu âm, thể tích buồng trứng lớn. Một số phương pháp khác vẫn được sử dụng để ngăn ngừa nguy cơ quá kích buồng trứng như: hủy chu kỳ trước khi sử dụng hCG, trữ toàn bộ phôi có được, tạm dừng sử dụng FSH (coasting).[7],[14],[15]

Phác đồ sử dụng GnRH agonist thay thế hCG để trưởng thành noãn đã được Gonen và cộng sự đề xuất áp dụng trong thực hành lâm sàng đầu tiên cách đây 20 năm, nhằm tạo ra đỉnh LH ngoại sinh, đồng thời ngăn ngừa nguy cơ quá kích buồng trứng. Tuy nhiên, phương pháp này không tạo ra nhiều quan tâm cho đến khi GnRH được áp dụng vào kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. Mục đích đầu tiên của trưởng thành noãn bằng GnRH agonist là loại bỏ nguy cơ quá kích buồng trứng trong chu kỳ kích thích buồng trứng bằng GnRH antagonist. Đáng chú ý, không có trường hợp quá kích buồng trứng nào được ghi nhận đối với bệnh nhân đáp ứng cao hoặc bình thường trong nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng khi sử dụng trưởng thành noãn bằng GnRH agonist trong chu kỳ IVF kết hợp chuyển phôi tươi. Từ kết quả của những nghiên cứu đó, mặc dù nhiều phác đồ đã được đề xuất, trưởng thành noãn bằng GnRH agonist được xem là phương pháp hiệu quả nhất để loại bỏ quá kích buồng trứng trong chu kỳ IVF. [5],[6],[11]

Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng trưởng thành noãn bằng GnRH agonist có thể gây ra sự suy giảm tỷ lệ mang thai và gia tăng tỷ lệ sẩy thai khi so

sánh với trưởng thành noãn bằng hCG. Hậu quả này có thể do sự tổn thương chức năng hoàng thể sau khi trưởng thành noãn bằng GnRH agonist, dẫn đến suy giảm khả năng làm tổ của nội mạc tử cung.[12]

Theo những dữ liệu gần đây trên Cochrane, việc sử dụng GnRH đơn độc để trưởng thành noãn trong chu kỳ IVF không được khuyến khích, vì sự suy giảm đáng kể tỷ lệ sinh sống và tỷ lệ thai tiến triển khi so sánh với hCG truyền thống. Vì vậy, hỗ trợ chủ động cho pha hoàng thể được đề nghị sử dụng trong trường hợp trưởng thành noãn bằng GnRH agonist.[19]

Gần đây, khái niệm trưởng thành noãn bằng GnRH kết hợp cùng lúc với một liều hCG nhất định được nghiên cứu đối với những bệnh nhân đáp ứng cao. Một số nghiên cứu tập trung vào đối tượng bệnh nhân này cho thấy nguy cơ quá kích buồng trứng được tối thiểu hóa đáng kể, đồng thời vẫn cải thiện tỷ lệ thai tiến triển và sinh sống. [7],[17],[18]

Shapiro và cộng sự báo cáo tỷ lệ thai tiến triển là 53.3% khi sử dụng GnRH agonist kết hợp với hCG liều thấp để trưởng thành noãn. Liều hCG được sử dụng trong nghiên cứu này dựa vào cân nặng của bệnh nhân và nguy cơ quá kích buồng trứng, dao động từ 1.000 đến 2.500.[18]

Kết quả khả quan của nghiên cứu này được củng cố thêm bằng nghiên cứu của Griffin và cộng sự.[7] Gần đây, Castillo và cộng sự báo cáo trường hợp thành công bằng phương pháp trưởng thành noãn kết hợp điều trị cho bệnh nhân có tỷ lệ trứng trưởng thành thấp và tỷ lệ nang noãn trống cao ở những chu kỳ điều trị trước đó.[3]

Dựa vào một số nghiên cứu trên cũng như khả năng nguy cơ quá kích buồng trứng, chúng tôi lựa chọn phương pháp trưởng thành noãn cho bệnh nhân kích thích buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm theo phác đồ antagonist bằng GnRH agonist kết hợp với hCG liều thấp (1.500 IU) nhằm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng, nhưng vẫn duy trì tỷ lệ mang thai.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu tiến cứu này được thực hiện trên 110 phụ nữ được kích thích buồng trứng- thụ tinh trong ống nghiệm với phác đồ GnRH antagonist tại đơn vị hỗ trợ sinh sản- bệnh viện trung ương Huế trong khoảng thời gian từ 02/2016 đến tháng 05/2016.

Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn nhận bệnh: tất cả các phụ nữ trong độ tuổi từ 20-40 tuổi, với BMI từ 18-30. FSH cơ bản từ 2-10 IU/L và AFC từ 5-15 vào ngày 2 hoặc 3 của chu kỳ kinh dưới siêu âm đầu dò âm đạo và có buồng tử cung bình thường trên siêu âm bom buồng hoặc HSG

Tiêu chuẩn loại trừ: dị dạng tử cung; ứ nước vòi trứng trên siêu âm; lạc nội mạc tử cung; đáp ứng kém, quá mức hoặc dưới mong đợi với kích thích buồng trứng.

Phương pháp nghiên cứu

Tất cả các bệnh nhân được thực hiện siêu âm đường âm đạo vào ngày 2 hoặc 3 chu kỳ kinh để đếm AFC, đo độ dày nội mạc tử cung và loại trừ các nang cơ năng buồng trứng. Các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn nhận bệnh được chia làm hai nhóm ngẫu nhiên vào ngày 2 chu kỳ kinh

Kích thích buồng trứng bằng FSH tái tổ hợp (Follitrope, LG Life Sciences Ltd, Korea) phối hợp với FSH chiết xuất từ nước tiểu tinh khiết cao (Menopur, FERRING Pharmaceutical Pvt.Ltd) với liều thích hợp vào ngày 2 hoặc ngày 3 vòng kinh. Theo dõi sự phát triển nang noãn bằng siêu âm đầu dò âm đạo phối hợp với định lượng nồng độ Estradiol. Điều chỉnh liều dựa trên sự phát triển nang noãn và nồng độ Estradiol trong máu. GnRH đối vận Ganirelix 0,25mg (Orgalutran, Merck Sharp & Dohme Ltd) được cho cố định vào ngày 6 kích thích buồng trứng hoặc khi có nang noãn đạt kích thước từ 14mm và được duy trì hàng ngày cho đến khi khởi động trưởng thành noãn (khi có ít nhất 3 nang noãn đạt kích thước ≥ 17 mm).

Nhóm A (nhóm nghiên cứu, n=60) được khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận triptorellin, 0,2mg SC (Diphereline 0,1mg, Ipsen Pharma Biotech, Pháp) và hCG, 1500 IU IM (Pregnyl 1500, Organon Ltd, Hà Lan). Nhóm B (nhóm chứng, n= 50) được khởi động trưởng thành noãn chỉ bằng hCG 5000 IU (Choragon 5000IU, FERRING Pharmaceutical Pvt.Ltd).

Chọc hút trứng được tiến hành dưới siêu âm đường âm đạo và gây mê tĩnh mạch 36 giờ sau tiêm hCG. Sau 2 giờ tế bào hạt và tế bào vành tia được tách khỏi trứng bằng pipette Pasteur đường kính 130-140 μ m trong môi trường Hyaluronidase có đầu phủ trong thời gian dưới 1 phút 30 giây. Trứng được đánh giá dưới kính hiển vi đảo ngược (Nikon Eclipse TE 2000-S) kết hợp với thấu kính phản pha Hoffman HMC 0.4 ở độ phóng đại x200.

Trứng được đánh giá sự trưởng thành dựa vào sự xuất hiện của thể cực. Trứng MII được xác định bằng sự hiện diện của thể cực thứ nhất (polar body 1 - PB1). Trứng MII được tiêm tinh trùng vào bào tương trứng sau 2 giờ nuôi cấy. Trứng MI (không có PB1) và GV (không có PB1 và có khoang túi mầm) bị loại bỏ.

Sau khi tiêm tinh trùng vào bào tương, trứng được nuôi cấy trong môi trường ISM 1 (Medicult, Đan Mạch) có phủ dầu. Sự thụ tinh được đánh giá sau 16-18 giờ với sự hiện diện của các thể cực và 2 tiền nhân (Pronucleus). Đánh giá sự phân cắt được thực hiện sau 24 giờ và phôi được đánh giá bằng tiêu chuẩn hình thái 42 giờ sau ICSI. Phôi độ I gồm các phôi bào có kích thước đều nhau, không có mảnh vỡ (fragment); phôi độ II gồm các phôi bào có kích thước không đều nhau, thể tích mảnh vỡ dưới 20%; phôi độ III là các phôi có thể tích mảnh vỡ trên 20%. Phôi được chuyển vào buồng tử cung khoảng 48 giờ sau khi chọc hút trứng.

Chuyển phôi tươi được thực hiện 2 ngày sau khi chọc hút trứng. Số phôi còn lại được trữ lạnh.

Tuy nhiên, chu kỳ chuyển phôi tươi sẽ được đình chỉ, trữ lạnh toàn bộ phôi thu được, bệnh nhân được kích thích nội mạc tử cung chuẩn bị cho chu kỳ chuyển phôi tươi nếu bệnh nhân sau chọc hút trứng có một trong các đặc điểm gây quá kích buồng trứng như: nồng độ E2 và Progesteron huyết thanh cao, thể tích buồng trứng lớn, số lượng trứng chọc hút nhiều (>15).

Đo lường kết quả

Kết cục chính bao gồm tỉ lệ có thai chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ.

Thai sinh hóa được định nghĩa khi nồng độ β -hCG > 50 IU/L ở thời điểm 2 tuần sau chuyển phôi.

Tỉ lệ có thai lâm sàng được định nghĩa khi hiện diện một hoặc nhiều túi thai trên siêu âm đường âm đạo lúc thai 5 tuần.

Kết cục phụ bao gồm các thông số về phôi và đặc điểm hormone ngày cho hCG.

Các thông số về phôi học bao gồm số trứng trưởng thành chọc hút được trên một bệnh nhân, tỉ lệ thụ tinh, số phôi tốt ở ngày 3, độ dày nội mạc tử cung ngày chuyển phôi, số trường hợp có phôi trữ, chuyển phôi trữ.

Đặc điểm nội tiết bao gồm định lượng nồng độ Estradiol và Progesterone ngày cho hCG.

3. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu, có 110 bệnh nhân thỏa

mãn tiêu chuẩn chọn bệnh được đưa vào nghiên cứu. Trong đó, nhóm nghiên cứu A (n=60) được khởi động trưởng thành noãn bằng triptorelin 0,2mg phối hợp với hCG 1500 IU, nhóm chứng B (n=50) khởi động trưởng thành noãn chỉ bằng hCG 5000 IU (nhóm chứng).

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm về tuổi, nội tiết cơ bản hay AFC ngày 2 (Bảng 1). Các chỉ định chính thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm trong cả hai nhóm này đều là do nguyên nhân nam giới, bệnh lý tai vôi ở nữ giới và vô sinh không rõ nguyên nhân.

Cả hai nhóm đều tương đương nhau về số ngày kích thích buồng trứng, tổng liều gonadotropins và số ngày sử dụng GnRH antagonist, cũng như các chỉ số về E2 và Progesteron, độ dày nội mạc tử cung chọc hút trứng (Bảng 2)

Tất cả các thông số phôi học bao gồm số trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phân cắt, số phôi chất lượng tốt và số trường hợp có phôi trữ đều cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê ở nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng (Bảng 3)

Trong nhóm nghiên cứu, có 29 trường hợp được chuyển phôi tươi, kết quả có 11/29 (37.93%) trường

Bảng 1: Đặc điểm cơ bản bệnh nhân ngày 2 chu kỳ kinh

Đặc điểm	hCG	hCG + GnRH agonist	p
Tuổi	31,5 ± 4,3	33,3 ± 4,3	>0,05
Thời gian vô sinh	5,2 ± 2,9	5,4 ± 1,8	>0,05
FSH	9,7 ± 8,9	8,4 ± 6,5	>0,05
AFC	9,9 ± 5,2	10,8 ± 2,6	>0,05
AMH	3,4 ± 2,7	4,5 ± 1,3	>0,05
Phân loại vô sinh			
- nguyên phát	61.5%	58.2%	
- thứ phát	38.5%	41.8%	

Bảng 2: Đặc điểm kích thích buồng trứng của 2 nhóm

Đặc điểm	hCG	hCG + GnRH agonist	p
Số ngày kích thích	8,6 ± 1,1	8,8 ± 0,9	>0,05
Tổng liều FSH	2010 ± 350	2314 ± 498	>0,05
Progesteron ngày hCG	1 ± 0,5	1,1 ± 0,4	>0,05
E2 ngày hCG	3025 ± 872	3170 ± 809	>0,05
Nội mạc tử cung ngày chọc hút	9,6 ± 2,1	10,1 ± 2,3	>0,05

Bảng 3: Các thông số về phôi học giữa 2 nhóm

Đặc điểm	hCG	hCG + GnRH agonist	p
Tổng số trứng	12,2 ± 8,6	14 ± 6,6	>0,05
Số trứng MII	10,1 ± 6,2	12 ± 5,8	>0,05
Trứng thụ tinh	8,7 ± 3,8	10,3 ± 3,3	>0,05
Tỷ lệ thụ tinh	86.13%	85.83%	>0,05
Tỷ lệ phân cắt	94.25%	96%	>0,05
Số phôi tốt	8,2 ± 2,9	8,5 ± 3,1	>0,05
Số phôi chuyển TB	3,0 ± 0,9	3,3 ± 1,2	>0,05
Số phôi TB/chuyển phôi trữ	5,3 ± 2,6	5,5 ± 2,4	>0,05

Bảng 4: Kết quả có thai của 2 nhóm

Đặc điểm	hCG	hCG + GnRH agonist	p
Thai sinh hoá (phôi tươi) (tỷ lệ %)	10/31 (32.25%)	11/29 (37.93%)	>0,05
Thai sinh hoá (phôi trữ) (tỷ lệ %)	7/19 (36.84%)	12/31 (38.7%)	>0,05
Thai lâm sàng (phôi tươi) (tỷ lệ %)	8/31 (25.8%)	8/29 (27.58%)	>0,05
Thai lâm sàng (phôi trữ) (tỷ lệ %)	6/19 (31.57%)	10/31 (32.25)	>0,05
Quá kích buồng trứng (tỷ lệ %)	2 cas (4%)	0 (0%)	>0,05

hợp dương tính với kết quả xét nghiệm β hCG sinh hóa, cao hơn nhóm chứng (32.25%) nhưng không có ý nghĩa thống kê; 31 trường hợp còn lại được trữ phôi toàn bộ, chuẩn bị nội mạc tử cung để chuyển phôi trữ vào chu kỳ sau. Tỷ lệ có thai chuyển phôi trữ ở nhóm nghiên cứu là 38.7%, tương đương với tỷ lệ chuyển phôi trữ ở nhóm chứng (36.84%).

Tỷ lệ có thai cộng dồn ở nhóm nghiên cứu (38.33%) cao hơn ở nhóm chứng (34%), nhưng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ quá kích buồng trứng ở nhóm nghiên cứu thấp hơn ở nhóm chứng, khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

4. Bàn luận

Kết quả của nghiên cứu này đã cho thấy kết quả có thai cộng dồn tương đương ở chu kỳ chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ của phương pháp trưởng thành noãn bằng GnRH agonist kết hợp với hCG liều thấp đối với bệnh nhân kích thích buồng trứng thụ tinh trong ống nghiệm theo phác đồ Antagonist và trưởng thành noãn bằng hCG liều cao. Đáng chú ý, nghiên cứu này không ghi nhận bất kỳ trường hợp quá kích buồng trứng nào khi so sánh với phương pháp trưởng thành noãn bằng hCG truyền thống (4%), khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

hCG có tính chất tương tự LH trong kích thích trưởng thành noãn, tuy nhiên hCG có nhiều ưu điểm về tính chất dược động học hơn do hCG có chu kỳ bán rã dài hơn. Sự tồn tại lâu hơn trong chu kỳ của hCG được xem là hỗ trợ tốt hơn cho sự phát triển toàn diện của thể vàng, tạo điều kiện cho sự làm tổ và phát triển bình thường của phôi. Do đó, sử dụng hCG để kích thích trưởng thành noãn vẫn luôn được sử dụng trong phác đồ IVF truyền thống và các phác đồ mới hơn sau này.[1]

Một điểm cần nhấn mạnh là nguy cơ quá kích buồng trứng do trưởng thành noãn bằng hCG. Một

số nghiên cứu trước đây cho thấy quá kích buồng trứng nặng vẫn có thể xảy ra ở bệnh nhân đáp ứng bình thường. Thậm chí, một số tác giả còn đề nghị sử dụng phương pháp GnRH antagonist kết hợp với GnRH agonist cho tất cả bệnh nhân ở chu kỳ điều trị IVF đầu tiên. Do đó, các nhà lâm sàng nên nhận thức rõ về sự nguy hiểm của quá kích buồng trứng khi sử dụng hCG để kích thích trưởng thành noãn.[15]

Đặc điểm tối ưu nhất của trưởng thành noãn bằng GnRH agonist là tối thiểu hóa nguy cơ quá kích buồng trứng. Phương pháp này thường được dùng để ngăn ngừa nguy cơ quá kích buồng trứng ở người cho trứng, nhưng vẫn duy trì tỷ lệ có thai cao ở người nhận trứng. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu trước đây cho thấy tỷ lệ có thai thấp và tỷ lệ sẩy thai cao khi so sánh với trưởng thành noãn bằng hCG truyền thống. Nguyên nhân của kết quả này có thể do sự suy chức năng hoàng thể và khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung. GnRH có thể gây bất thường đến đỉnh LH nội sinh, dẫn đến bất thường chức năng hoàng thể, và làm tỷ lệ có thai thấp. Do đó, điều quan trọng trong phương pháp này là hỗ trợ hoàng thể.[7]

Đã có rất nhiều nghiên cứu trước đây đề xuất nhiều phương pháp nhằm mục đích tối ưu hóa chức năng hoàng thể và cải thiện tỷ lệ có thai. Hỗ trợ hoàng thể chủ động hướng đến mục tiêu thay thế hoàng thể nội sinh bất thường, nhờ đó vẫn duy trì được tỷ lệ có thai nhưng không làm gia tăng nguy cơ quá kích buồng trứng.[10]

Kết quả này chỉ ra rằng trưởng thành noãn bằng GnRH kết hợp với hCG liều thấp (1500 IU) có thể được xem là một phương pháp điều trị để tối ưu hóa tỷ lệ có thai đối với bệnh nhân đáp ứng bình thường với kích thích buồng trứng. So sánh với nhóm đối chứng chỉ sử dụng hCG, nhóm nghiên cứu cho thấy các thông số về phôi học tương ứng giữa 2 nhóm như tỷ lệ trứng trưởng thành, tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ phân cắt, tỷ lệ phôi tốt, tỷ lệ trường hợp có phôi trữ. Kết quả về tỷ lệ có thai cộng dồn của chu kỳ chuyển phôi tươi và chuyển phôi trữ của nhóm tương đương nhau, khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, nghiên cứu này cho thấy khả năng cải thiện rõ rệt số trường hợp quá kích buồng trứng trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm (4% so với 0%), khác biệt này có ý nghĩa thống kê.

GnRH được cho là đóng nhiều vai trò trong việc quy định khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung và khả năng làm tổ của phôi. Do đó, nhiều mối quan tâm tập trung vào việc đánh giá tác động của GnRH

antagonist trong giai đoạn tiền làm tổ của phôi. [13] Tổng quan của Devroey và cộng sự chỉ ra sự suy giảm tỷ lệ làm tổ trong chu kỳ GnRH antagonist có thể do khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung.[4] Nghiên cứu của Bukulmez và cộng sự cho thấy tỷ lệ có thai tổng thể của chu kỳ kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist thấp hơn so với phác đồ GnRH agonist, trong khi các thông số về tỷ lệ phôi nang tiến triển và tỷ lệ phôi tốt tương đương giữa hai nhóm. Những nghiên cứu sau đó thực hiện bằng chuyển phôi trữ không tìm thấy sự khác biệt về các thông số của phôi từ các phác đồ GnRH antagonist và GnRH agonist. Từ những nghiên cứu đó có thể suy luận khả năng chấp nhận của nội mạc tử cung (không phải chất lượng phôi) là nguyên nhân gây ra kết quả thấp ở GnRH antagonist.[2] Kết quả cùng với kết quả của chúng tôi một lần nữa củng cố thêm lợi ích của GnRH agonist lên tỷ lệ làm tổ của phôi và kết quả có thai trong chu kỳ điều trị bằng GnRH antagonist.

Nghiên cứu của Shapiro và cộng sự cho thấy tỷ lệ thai tiến triển cao sau khi sử dụng phác đồ kết hợp GnRH và hCG liều thấp, so với phương pháp chỉ sử dụng GnRH mà không hỗ trợ hoàng thể (57.7% và 25.3%, $P < 0.001$). Tuy nhiên, nghiên cứu này cũng cho thấy không có bất kỳ sự khác biệt nào về tỷ lệ thai kỳ tiến triển khi sử dụng trường thành noãn kết hợp so với trường thành noãn bằng GnRH kết hợp với hỗ trợ hoàng thể. Một số nghiên cứu gần đây đưa ra kết quả khác với Shapiro, bởi vì nhóm tác giả sử dụng

liều hCG dao động từ 1.000 đến 2.500 IU phụ thuộc vào tuổi bệnh nhân và nguy cơ quá kích buồng trứng. Liều hCG cao hơn có thể gia tăng nguy cơ quá kích buồng trứng, thực tế đã có một bệnh nhân bị quá kích buồng trứng nặng giai đoạn muộn.[17]

Nhìn chung, những nghiên cứu giữa sự tiếp xúc với GnRH antagonist và khả năng chấp nhận nội mạc tử cung đưa ra những kết quả rất khác nhau, và nhiều nỗ lực vẫn được tiếp tục nhằm tối đa hóa kết quả trong chu kỳ GnRH antagonist. Một nghiên cứu của Schacter và cộng sự cũng sử dụng trường thành noãn kết hợp. Giả thuyết của nghiên cứu này là sự gắn kết của GnRH antagonist đối với thụ cảm GnRH của nội mạc tử cung có thể là yếu tố quyết định cho sự làm tổ. Trong nghiên cứu này, nhóm tác giả sử dụng trường thành noãn bằng 0.2mg triptorelin kết hợp với liều tiêu chuẩn hCG (5.000 IU) cho thấy có sự cải thiện rõ rệt tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai tiến triển so với nhóm đối chứng chỉ dùng hCG liều tiêu chuẩn.[16]

Trường thành noãn bằng GnRH agonist kết hợp hCG liều thấp (1.500 IU) là một lựa chọn tối ưu để cải thiện tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống đồng thời không làm gia tăng nguy cơ quá kích buồng trứng so với phương pháp dùng hCG truyền thống. Điểm hạn chế của nghiên cứu này là thiết kế nghiên cứu hồi cứu và cỡ mẫu nhỏ. Vì vậy, cần thiết phải thiết kế một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng kết hợp với cỡ mẫu thích hợp để củng cố kết quả của nghiên cứu này.

Tài liệu tham khảo

- Balash J, Fabregues F 2006 LH in the follicular phase: neither too high nor too low. *Reproductive BioMedicine Online* 12, 406-415.
- Bukulmez O, Carr BR, Doody KM, Doody KJ. Serum cetorelix concentrations do not affect clinical pregnancy outcome in assisted reproduction. *Fertil Steril* 2008;89:74-83
- Castillo JC, Moreno J, Dolz M, Bonilla-Musoles F. Successful pregnancy following dual triggering concept (rhCG þ GnRH agonist) in a patient showing repetitive immature oocytes and empty follicle syndrome: case report. *J Med Cases* 2013;5:221-6.
- Devroey P, Bourgain C, Macklon NS, Fauser BCJM. Reproductive biology and IVF: ovarian stimulation and endometrial receptivity. *Trends Endocrinol Metabol* 2004;15:84-90.
- Engmann L, DiLuigi A, Schmidt D, Nulsen J, Maier D, Benadiva C. The use of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) agonist to induce oocyte maturation after cotreatment with GnRH antagonist in high-risk patients undergoing in vitro fertilization prevents the risk of ovarian hyperstimulation syndrome: a prospective randomized controlled study. *Fertil Steril* 2008; 89:84-91
- Gonen Y, Balakier H, Powell W, Casper FF. Use of gonadotropin-releasing hormone agonist to trigger follicular maturation for in vitro fertilization. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:918-22.
- 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* 2012;97:1316-20.
- Griffin D. et al. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates, Fertility and Sterility, 2014, 409-409.
- Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard 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.
- Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG. GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for a change of practice? *Hum Reprod Update* 2011;17:510-24
- Kollihanakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P,

Diedrich K, Griesinger G. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of hCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005;20:2887-92.

- Kollihanakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, et al. A lower ongoing pregnancy rate can be expected when GnRH agonist is used for triggering final oocyte maturation instead of HCG in patients undergoing IVF with GnRH antagonists. *Hum Reprod* 2005;20:2887-92.

- Ming-Huei Lin et al, 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, *Fertility and Sterility*, 2013, 1296-1302.

- Nargund G. et al., Low-dose HCG is useful in preventing OHSS in high-risk women without adversely affecting the outcome of IVF cycles, *Reproductive BioMedicine Online*, 2007, 682-685

- Orvieto R. Can we eliminate severe ovarian hyperstimulation syndrome? *Hum Reprod* 2005;20:320-2.

- Schachter M, Friedler S, Ron-El R, Zimmerman AL, Strassburger D, Bern O, et al. Can pregnancy rate be improved in gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist cycles by administering GnRH agonist before oocyte retrieval? A prospective, randomized study. *Fertil Steril* 2008;90:1087-93.

- Shapiro BS, Daneshmand 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;95:2715-7.

- Shapiro BS, Daneshmand 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.

- Youssef MA, Van der Veen F, Al-Inany HG, Griesinger G, Mochtar MH, Aboulfotouh I, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist assisted reproductive technology cycles. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;1:CD008046.