LIỆU GnRH AGONIST CÓ THỂ THAY THẾ hCG ĐỂ GÂY PHÓNG NOÃN TRONG CHU KỲ THỤ TINH NHÂN TẠO?

Nguyễn Đắc Nguyên, Lê Minh Tâm, Cao Ngọc Thành
Trường Đại học Y Dược Huế

Từ khóa: GnRH đồng vận, bơm tinh trùng vào buồng tử cung, kích thích buồng trứng.
Keyword: GnRH agonist, hCG, trigger, Intrauterine insemination.

Tóm tắt

Mục tiêu: *Đánh giá tính hiệu quả của GnRHa so với hCG để gây phóng noãn về các chỉ số nồng độ đỉnh LH, tỉ lệ phóng noãn và tỉ lệ có thai trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo.*

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: *Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên so sánh hai loại thuốc gây phóng noãn ở những cặp vợ chồng vô sinh được chỉ định điều trị bơm tinh trùng vào buồng tử cung tại Trung tâm Nội tiết – Sinh sản – Vô sinh thuộc khoa Phụ Sản Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế trong khoảng thời gian 4/2016 – 6/2017.*

Kết quả nghiên cứu: *218 chu kỳ thụ tinh nhân tạo được đưa vào nghiên cứu. Kết quả phóng noãn sau khi tiêm GnRHa là 87.2% so với hCG là 89.0%. Nồng độ đỉnh LH trung bình là 70.6 ± 44.4 mIU/mL. Tỉ lệ có thai sinh hóa và thai lâm sang trong nhóm dùng GnRHa lần lượt là 12.8% và 11.9% so với 26.6% và 22.2% ở nhóm hCG. BMI >23, độ tuổi >35, thời gian vô sinh >2 năm là những yếu tố ảnh hưởng bất lợi đến tỉ lệ phóng noãn và có thai khi sử dụng GnRHa.*

Kết luận: *Đồng vận GnRH được nhận thấy có hiệu quả tương tự hCG trong kích thích phóng noãn tuy vậy kết quả có thai sau sử dụng GnRHa vẫn còn hạn chế. BMI, thời gian vô sinh và độ tuổi ảnh hưởng đến tỉ lệ phóng noãn và có thai.*

Từ khóa: *GnRH đồng vận, bơm tinh trùng vào buồng tử cung, kích thích buồng trứng.*

Abstract

CAN GnRH AGONIST BE ANOTHER CHOICE FOR OVULATION TRIGGERING IN WOMEN WITH INTRAUTERINE INSEMINATON

Objective: *GnRHa can be used for ovulation triggering. This study is performed to compare triggering of ovulation by inducing endogenous LH surge (GnRHa) or using hCG in intrauterine insemination (IUI) cycles.*

Methods: *This was a prospective randomized study, conducted*

Tác giả liên hệ (Corresponding author):
Nguyễn Đắc Nguyên,
email: onpianist@gmail.com
Ngày nhận bài (received): 10/7/2017
Ngày phản biện đánh giá bài báo (revised): 15/8/2017
Ngày bài báo được chấp nhận đăng (accepted): 31/8/2017

on patients undergoing intrauterine insemination who were assigned for triggering of ovulation by GnRHa (study group) or by hCG (control group) in the Center for Reproductive Endocrinology and Infertility, Hue University hospital from 4/2016 to 4/2017.

Results: *Total of 218 IUI cycles were recruited in the study. The ovulation rate after triggering by GnRHa was 87.2% compared with 89.0% in hCG group. LH concentration 24 hours after triggering by GnRHa was 70.6 ± 44.4. Biochemical pregnancy rate was 12.8% and clinical pregnancy rate was 11.9% compared with 26.6% and 22.2% in hCG group, respectively. BMI > 25, age >23 years, time of infertility > 3 years were factors related to the low pregnancy rate and ovulation rate.*

Conclusions: *GnRH agonist is as effective as by hCG in triggering ovulation, however, the pregnancy rate after being triggered by GnRH agonist is lower significantly. BMI, infertility time and maternal age are factors related to the poor outcome in ovulation and pregnancy rate.*

Keywords: *GnRH agonist, hCG, trigger, Intrauterine insemination*

1. Đặt vấn đề

Sử dụng hCG là phương pháp được sử dụng hàng đầu và phổ biến nhằm gây phóng noãn. Tuy nhiên chính hCG có vai trò then chốt trong việc phát sinh hội chứng quá kích buồng trứng và làm xuất hiện đỉnh LH sớm đặc biệt trong chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRHa) là một giải pháp thay thế cho hCG nhằm hạn chế các nhược điểm trên nhưng tỉ lệ có thai thành công thấp hơn [8]. Tuy nhiên trong những năm gần đây, với sự hỗ trợ hoàng thể tích cực trong những trường hợp sử dụng GnRHa thay thế cho hCG trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm, nhiều nghiên cứu đã nhận thấy tỉ lệ có thai đã cải thiện rất nhiều, hầu như không có sự khác biệt so với khi sử dụng hCG và ngoài ra, các nhược điểm như hội chứng quá kích buồng trứng hay đỉnh LH sớm hầu như không xuất hiện [1], [7]

Phương pháp điều trị vô sinh bằng gây phóng noãn kết hợp bơm tinh trùng vào buồng tử cung (intrauterine insemination – IUI) là phương pháp phổ biến, đơn giản, ít nguy hiểm, chi phí thấp và đạt hiệu quả cao, thường được lựa chọn đầu tiên cho các cặp vợ chồng vô sinh đủ điều kiện. Các báo cáo về tỷ lệ có thai lâm sàng của phương pháp IUI dao động từ 7.5% - 20% [8], [13], [4]. Sự kết hợp giữa kích thích buồng trứng, đặc biệt với gonadotropin ngoại sinh và IUI giúp cải thiện rõ tỷ lệ có thai lâm sàng. Một trong những yếu tố quyết định đến cơ hội thành công của việc bơm tinh trùng là khả năng gây phóng noãn vào thời điểm phù hợp. Ngoài hCG là lựa chọn kinh điển, chưa có nhiều nghiên cứu trên thế giới thử nghiệm GnRHa thay thế hCG để gây phóng noãn trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo.

Đề tài này nhằm mục đích nghiên cứu xác định liệu GnRHa có thể thay thế hCG nhằm gây phóng noãn ở những cặp vợ chồng được chỉ định hỗ trợ sinh sản bằng IUI ở chu kỳ tự nhiên hoặc có kích thích buồng trứng hay không, dựa vào tỉ lệ phóng noãn và tỉ lệ có thai cũng như xác định một số yếu tố ảnh hưởng đến tỉ lệ phóng noãn và tỉ lệ có thai.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên hai loại thuốc gây phóng noãn GnRHa và hCG.

Trong thời gian 4/2016 – 6/2017, chúng tôi đã sử dụng đồng vận GnRH nhằm gây phóng noãn ở 109 chu kỳ tự nhiên hoặc có kích thích buồng trứng của những bệnh nhân được chỉ định hỗ trợ sinh sản bằng IUI và so sánh với kết quả của 109 chu kỳ khác sử dụng hCG.

Tiêu chuẩn nhận bệnh:

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối với vợ: Còn ít nhất một vòi tử cung thông; buồng trứng còn hoạt động; không mắc các bệnh lý viêm âm đạo, cổ tử cung, có nang trưởng thành trong chu kỳ tự nhiên hoặc sau kích thích buồng trứng.

- Tiêu chuẩn lựa chọn đối với chồng: Tất cả những người chồng có số lượng tinh trùng bình thường di động tiến tới sau lọc rửa trên 1 triệu [14].

Phương pháp tiến hành:

- Đối với phụ nữ kinh nguyệt đều, chu kỳ từ 25 đến dưới 35 ngày và ngày thứ 8-10 của vòng kinh có nang vượt trội thì tiếp tục theo dõi đến khi có ít nhất 1 nang ≥ 18mm.

- Đối với phụ nữ kinh không đều hoặc kinh thưa trên 35 ngày hoặc ngày thứ 8 của vòng kinh không có nang trội thì tiến hành kích thích buồng trứng bằng hMG 75UI/l mỗi ngày. Đánh giá sự phát triển của nang noãn bằng siêu âm đầu dò âm đạo mỗi 3 ngày. Tiếp tục quan sát đến khi có ít nhất 1 nang ≥ 18mm và không quá 3 nang ≥ 18mm thì tiếp tục quá trình gây trưởng thành noãn.

- Lựa chọn ngẫu nhiên xen kẽ gây phóng noãn bằng hCG (Pregnyl 5000UI tiêm bắp) hoặc GnRHa (Fertipeptil 0.1mg x 3 ống tiêm dưới da).

- Sau khi gây phóng noãn 36 giờ, tiến hành lấy tinh dịch, lọc rửa, và bơm tinh trùng vào buồng tử cung.

- Đánh giá phóng noãn bằng siêu âm đầu dò âm đạo vào thời điểm sau khi thực hiện IUI 24 giờ. Đánh giá kết quả có thai sinh hóa bằng định lượng beta hCG 14 ngày sau IUI. Nếu dương tính xác định kết quả có thai lâm sàng bằng siêu âm đầu dò âm đạo sau 2 tuần.

Bảng 1 Đặc điểm bệnh nhân

	GnRHa (n=109)	hCG (n=109)	
Đặc điểm chung			
Tuổi trung bình (năm)	31.50±5.38	31.29±4.71	p>0.05
Thời gian vô sinh trung bình (năm)	2.68±1.66	2.42±2.10	p>0.05
BMI	20.02±2.18	20.26±2.71	p>0.05
Loại vô sinh			
Vô sinh nguyên phát	63.3%	68.8%	p>0.05
Vô sinh thứ phát	36.7%	31.2%	p>0.05
Nguyên nhân vô sinh			
Bất thường tinh trùng	80.7%	82.6%	p>0.05
Buồng trứng đa nang	35.8%	33.0%	p>0.05
Giảm dự trữ buồng trứng	20.2%	12.8%	p>0.05
Bệnh lí vòi tử cung	5.5%	5.5%	p>0.05
Lạc nội mạc tử cung	3.7%	4.6%	p>0.05
Xét nghiệm cơ bản			
FSH ngày 2(IU/L)	7.14±2.55	7.35±3.96	p>0.05
LH ngày 2(IU/L)	6.38±4.00	7.29±5.09	p>0.05
AMH	5.28±6.27	6.70±6.74	p>0.05

Bảng 2 Kết quả điều trị

		GnRHa (n=109)	hCG (n=109)	p
Tỉ lệ phóng noãn				
Chu kỳ tự nhiên		88.3%	89.9%	p>0.05
Chu kỳ kích thích buồng trứng		84.4%	85%	p>0.05
Tỉ lệ chung		87.2%	89.0%	p>0.05
Tỉ lệ có thai				
Tỉ lệ thai sinh hóa	Tỉ lệ chung	12.8%	26.6%	p<0.05
	Tự nhiên	13.0%	28.1%	p<0.05
	Kích thích BT	12.5%	20.0%	p>0.05
Tỉ lệ thai lâm sàng	Tỉ lệ chung	11.9%	22.2%	p<0.05
	Tự nhiên	13.0%	23.6%	p>0.05
	Kích thích BT	9.4%	15.0%	p>0.05
Nồng độ LH				
LH trung bình		70.63±44.38		
Có phóng noãn		74.36±45.64		p<0.05
Không phóng noãn		48.51±28.34		

Bảng 3 Một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả phóng noãn phác đồ đồng vận GnRH

Các yếu tố liên quan (các biến độc lập)		Tỉ lệ phóng noãn nhóm GnRHa	
		OR	Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	<35	1.02	0.86 – 1.20
	≥35		P>0.05
BMI	<23	1.79	0.80 – 3.99
	≥23		P<0.05
Loại vô sinh	Nguyên phát	0.99	0.86 – 1.15
	Thứ phát		P>0.05
Thời gian vô sinh	<2 năm	0.90	0.75 – 1.09
	≥2 năm		P>0.05
Kích thích buồng trứng	Có	1.05	0.88 – 1.24
	Không		P>0.05
Tổng số ngày sử dụng hMG	≤ 3 ngày	1.12	0.76 – 1.64
	>3 ngày		P>0.05

3. Kết quả

Từ tháng 4/2016 – 4/2017, có 109 chu kỳ

Bảng 4 Một số yếu tố ảnh hưởng kết quả có thai của phác đồ đồng vận GnRH

Các yếu tố liên quan (các biến độc lập)		Tỉ lệ có thai nhóm GnRHa	
		OR	Khoảng tin cậy 95% (CI)
Tuổi	<35	4.71	0.65 – 34.44
	≥35		P>0.05
BMI	<23	1.407	0.38 – 5.22
	≥23		p>0.05
Loại vô sinh	Nguyên phát	1.04	0.38 – 2.90
	Thứ phát		p>0.05
Thời gian vô sinh	< 2 năm	1.89	0.71 – 5.00
	≥ 2 năm		P<0.05
Kích thích buồng trứng	không	1.04	0.35 – 3.07
	có		P>0.05
Tổng số ngày sử dụng hMG	≤ 3 ngày	0.39	0.07 – 2.37
	>3 ngày		p>0.05
Độ dày niêm mạc tử cung ngày trigger	< 8mm	1.14	0.39 – 3.35
	≥8mm		P>0.05

được gây trưởng thành noãn bằng đồng vận GnRH và so sánh với 109 chu kỳ sử dụng hCG.

Nhận xét: Bảng 1 - Sự khác biệt về đặc điểm chung, phân loại vô sinh, chỉ định hỗ trợ sinh sản và các xét nghiệm cơ bản giữa hai nhóm nghiên không có ý nghĩa thống kê.

Nhận xét: Bảng 2 - Khả năng gây phóng noãn của GnRHa và hCG không có sự khác biệt. Tuy nhiên, tỷ lệ thai sinh hóa cũng như thai lâm sàng ở nhóm GnRHa thấp hơn có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$). Nồng độ LH trung bình sau gây phóng noãn bằng GnRHa đạt 70.63±44.38 mIU/mL.

Nhận xét: Bảng 3 - BMI≥23 làm giảm khả năng phóng noãn bằng GnRHa, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$).

Nhận xét: Bảng 4 - Độ tuổi dưới 35, BMI<23, tổng số ngày sử dụng hMG>3 ngày làm tăng khả năng có thai mặc dù chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0.05$). Thời gian vô sinh<2 năm làm tăng tỉ lệ có thai với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$).

4. Bàn luận

Trong khoảng thời gian từ tháng 4/2016 – 6/2017, chúng tôi đã thực hiện gây trưởng thành noãn bằng đồng vận GnRH trên 109 chu kỳ những bệnh nhân được chỉ định hỗ trợ sinh sản bằng phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung so sánh với 109 chu kỳ sử dụng hCG.

Độ tuổi trung bình, thời gian vô sinh và chỉ số BMI ở hai nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt đáng kể và tương tự với một nghiên cứu khác về GnRHa của Vương Thị Ngọc Lan, với độ tuổi trung bình là 33,76 ± 3,35, chỉ số BMI là 20,54 ± 1,34 [2]. Đối với phân loại vô sinh, vô sinh nguyên phát chiếm tỉ lệ ưu thế ở 2 nhóm nghiên cứu với tỉ lệ lần lượt là 63.3% ở nhóm GnRHa và 68.8% ở nhóm hCG. So sánh với một nghiên cứu khác của Cao Ngọc Thành năm 2011, tỉ lệ vô sinh nguyên phát là 72.3% và vô sinh thứ phát là 27.7% [3]. Điều này cho thấy khả năng tiếp cận sớm dịch vụ y tế và điều trị vô sinh ngày càng phổ biến.

Các xét nghiệm cơ bản như FSH. LH, AMH giữa 2 nhóm đều có sự tương đồng. Bên cạnh đó, chỉ định hỗ trợ sinh sản của các bệnh nhân thuộc 2 nhóm nghiên cứu không có sự khác biệt lớn. Với tỉ lệ các chỉ định của nhóm GnRHa và hCG lần lượt là: bất thường tinh trùng (80.7% so với 82.6%), buồng trứng đa nang (35.8% so với 33.0%), giảm dự trữ buồng trứng (20.2% so với 12.8%) , bệnh lí vòi tử cung (5.5% so với 5.5%), lạc nội mạc tử cung (3.7% so với 4.6%). Có thể nhận thấy tỉ lệ bất thường tinh trùng chiếm tỉ lệ khá cao khi so với tỉ lệ 42.4% bất thường tinh trùng ở một nghiên cứu của Vương Thị Ngọc Lan [2]. Có thể giải thích do trong nghiên cứu của chúng tôi, những trường hợp tinh dịch đồ có ít nhất một yếu tố bất thường đều được xếp vào bất thường tinh trùng. Bên cạnh đó, một số yếu tố ảnh hưởng lớn đến chất lượng tinh trùng theo thời gian như: lối sống, hút thuốc lá, bia rượu [10] đã làm thay đổi đáng kể hình thái và chức năng của tinh trùng.

Về hiệu quả tác động gây trưởng thành noãn của GnRHa, những ưu điểm hạn chế nguy cơ quá kích buồng trứng trong chu kỳ hỗ trợ sinh sản đã được nhiều nghiên cứu chứng minh. Theo Mouzon, tỉ lệ OHSS trong 2470 chu kỳ IVF sau trưởng thành noãn bằng GnRHa chỉ chiếm 0.7% [9]. Theo Cao Ngọc Thành, tỉ lệ OHSS ở những chu kỳ IVF được kích thích bằng antagonist và trưởng thành noãn bằng agonist là 0% [1]. Thời gian hoạt động ngắn và hợp sinh lý của LH nội sinh sau kích thích bằng GnRHa (24- 36 giờ) khi so với thời gian hoạt động kéo dài của hCG (48 giờ) là lí giải vì sao GnRHa lại có được ưu điểm này [5]

Trong nghiên cứu này, chúng tôi tập trung đánh giá hiệu quả phóng noãn sau khi sử dụng đồng vận GnRH và tỉ lệ có thai trên sinh hóa cũng như lâm sàng và chủ yếu ở những chu kỳ được hỗ trợ sinh sản bằng bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Điều quan trọng là tác dụng kích hoạt (flare – up) của đồng vận GnRH có đủ tạo đỉnh LH để gây phóng noãn hay không? [6]. Nồng độ đỉnh trung bình LH sau 24 tiếng gây trưởng thành bằng đồng vận GnRH trong nghiên cứu chúng tôi đạt mức 70.63±44.38 mIU/ml. Tương tự một nghiên cứu khác của Badeea, nồng độ đỉnh LH đạt 75.9±8.8 mIU/ml [12]. Những kết quả trên đều phù hợp với mức sinh lý gây phóng noãn của đỉnh LH. Bên cạnh đó, tỉ lệ phóng noãn trong nghiên cứu chúng tôi ở chu kỳ tự nhiên của 2 nhóm GnRHa và hCG lần lượt là 88.3% và 89.9%, ở chu kỳ kích thích buồng trứng là 84.4% và 85%. Có thể khẳng định rằng tác dụng gây phóng noãn của GnRHa là tương tự hCG.

Tuy nhiên, điều chúng tôi quan tâm đến giai đoạn hoàng thể với tác dụng tạo đỉnh LH 2 pha

của đồng vận GnRH khi so với 3 pha của hCG kèm theo thời gian hoạt động ngắn như đã phân tích ở trên, việc sử dụng GnRHa có thể gây ảnh hưởng đến hoạt động nội tiết từ đó có thể làm giảm tỉ lệ có thai cũng như những bất thường thai nghén nếu có thai. Tỉ lệ có thai sinh hóa ở hai nhóm GnRHa và hCG lần lượt là 12.8% và 26.6% với p<0.05, trong khi tỉ lệ thai lâm sàng lần lượt là 11.9% và 22.2% với p<0.05. Những kết quả về khả năng có thai sau sử dụng đồng vận GnRH trong nghiên cứu chúng tôi hiện khá khiêm tốn khi so sánh với một nghiên cứu tương tự của Badeea, tỉ lệ có thai sinh hóa đạt đến 19.88% ở nhóm GnRHa so với 14.77% ở nhóm hCG, và có thai lâm sàng lần lượt là 17.61% và 13.06% [12]. Chúng tôi giải thích có sự khác biệt lớn giữa hai nghiên cứu có thể do phác đồ hỗ trợ hoàng thể khác nhau. Badeea đã chỉ định tiêm hCG 1500IU 12 giờ sau khi kích thích trưởng thành noãn bằng GnRHa kèm theo hỗ trợ bằng Estradiol và Progesterone ngoại sinh trong khi chúng tôi chỉ sử dụng Utrogestan 200mg đặt âm đạo 1 viên/ngày. Cochrane đã khuyến cáo không nên sử dụng GnRHa đơn độc để trưởng thành noãn bởi vì khả năng tỉ lệ có thai thấp [15]. Điều này càng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc hỗ trợ trong giai đoạn hoàng thể.

Tuy vậy, một số nghiên cứu khác lại có kết quả ngược lại: Romeu đã nghiên cứu trên 364 phụ nữ được chỉ định IUI với 2 phác đồ FSH/GnRHa (345 chu kỳ) và FSH/hCG (416 chu kỳ). Tỉ lệ có thai nhóm GnRHa đạt đến 27.25% trong khi hCG chỉ đạt 17.32% với p=0,007 [11]. Sự ưu thế của GnRHa ở đây được giải thích bởi chất lượng của nang noãn cũng như nội mạc tử cung tốt hơn và sự cân bằng của đỉnh FSH và LH trong giai đoạn hoàng thể sau khi sử dụng GnRHa.

Tóm lại, để hiểu rõ sự ảnh hưởng của giai đoạn hoàng thể lên tỉ lệ có thai ở chu kỳ kích thích trưởng thành noãn bằng GnRHa, chúng tôi mong muốn thực hiện thêm những nghiên cứu về hoạt động nội tiết trong pha hoàng thể ở các phác đồ hỗ trợ khác nhau trên bệnh nhân được chỉ định GnRHa gây phóng noãn kết hợp bơm tinh trùng.

Tóm lại, sử dụng đồng vận GnRH nhằm khởi động trưởng thành nang noãn trong chu kỳ thụ tinh nhân tạo bằng bơm tinh trùng vào buồng tử cung là một giải pháp an toàn, tránh nguy cơ quá kích buồng trứng, có thể gây phóng noãn tương đương sử dụng hCG. Tuy nhiên, kết quả có thai giảm. Độ tuổi, chỉ số BMI, thời gian vô sinh được nhận thấy có sự ảnh hưởng đến tỉ lệ phóng noãn và có thai ở những chu kỳ được hỗ trợ bằng đồng vận GnRH.

Tài liệu tham khảo

1. Lê Việt Hùng, Cao Ngọc Thành (2013). Khởi động trưởng thành nang noãn trong thụ tinh trong ống nghiệm bằng GnRH đồng vận thay thế hCG ở đơn vị vô sinh hiếm muộn bệnh viện Trung Ương Huế. Tạp chí Y dược học 3, 2013, tr.40.

2. Giang Huỳnh Như, Vương Thị Ngọc Lan (2012). Sử dụng GnRH đồng vận thay thế hCG trong khởi động trưởng thành noãn ở các chu kỳ kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH đối vận. Nghiên Cứu Học 16(1), tr.176–185.

3. Cao Ngọc Thành, Lê Quốc Anh (2011). Nghiên cứu các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả có thai của phương pháp bơm tinh trùng vào buồng tử cung. Tạp chí Phụ Sản, 2011, tr.91–97.

4. Demir B., Dilbaz B., Cinar O., et al. (2011). Factors affecting pregnancy outcome of intrauterine insemination cycles in couples with favourable female characteristics. J. Obstet. Gynaecol. 31(5), pp.420–423.

5. Humaidan P., Papanikolaou E.G., Tarlatzis B.C. (2009). GnRHa to trigger final oocyte maturation: a time to reconsider. Hum. Reprod. 24(10), pp.2389–2394.

6. Itskovitz J., Boldes R., Levron J., et al. (1991). Induction of preovulatory luteinizing hormone surge and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome by gonadotropin-releasing hormone agonist. Fertil. Steril. 56(2), pp.213–220.

7. Lawrence E., Andrea D., David S., et al. (2008). 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. Fertility and Sterility 89, 2008, pp.84–91.

8. Luco S.M., Agbo C., Behr B., et al. (2014). The evaluation of pre and post processing semen analysis parameters at the time of intrauterine insemination in couples diagnosed with male factor infertility and pregnancy rates based on stimulation agent. A retrospective cohort study. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 179, pp.159–162.

9. Nyboe Andersen A., Goossens V., Bhattacharya S., et al. (2009). Assisted reproductive technology and intrauterine inseminations in Europe, 2005: results generated from European registers by ESHRE. Hum. Reprod. 24(6), pp.1267–1287.

10. Pacey A.A., Povey A.C., Clyma J.-A., et al. (2014). Modifiable and non-modifiable risk factors for poor sperm morphology. Hum. Reprod. 29(8), pp.1629–1636.

11. Romeu A., Monzo A., Peiro T., et al. (1997). Endogenous LH Surge Versus hCG as Ovulation Trigger After Low-Dose Highly Purified FSH in IUI: A Comparison of 761 Cycles. Journal of Assisted Reproduction and Genetics 14, 1997, pp.518–524.

12. Soliman B.S., Siam S. (2014). Pregnancy rate after ovulation triggering with gonadotrophin releasing hormone agonist versus human chorionic gonadotrophin in women undergoing controlled ovarian stimulation/intrauterine insemination. Middle East Fertil. Soc. J. 19(4), pp.262–267.

13. Souter I., Dimitriadis I., Baltagi L.M., et al. (2014). Elevated day 3 follicle-stimulating hormone in younger women: is gonadotropin stimulation/intrauterine insemination a good option?. Am. J. Obstet. Gynecol. 211(1),pp. 62.e1-62.e8.

14. WHO (2010), Laboratory manual for the examination of Human semen and semen-cervical mucus Interaction, .

15. Youssef M.A., Van der Veen F., Al-Inany H.G., et al. (2014). Gonadotropin-releasing hormone agonist versus HCG for oocyte triggering in antagonist-assisted reproductive technology. Cochrane Libr.