

# KHỞI ĐỘNG TRƯỜNG THÀNH NANG NOÃN TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM BẰNG GnRH ĐỒNG VẬN THAY THẾ hCG Ở ĐƠN VỊ VÔ SINH HIỂM MUỘN BỆNH VIỆN TRUNG ƯƠNG HUẾ

*Lê Việt Hùng<sup>1</sup>, Cao Ngọc Thành<sup>2</sup>*

*(1) Nghiên cứu sinh Trường Đại học Y Dược Huế*

*(2) Trường Đại học Y Dược Huế*

## **Tóm tắt**

**Đặt vấn đề:** Hội chứng quá kích buồng trứng là một biến chứng của kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản. QKBT nếu ở thể nặng đe dọa mạng sống bệnh nhân, cần nhập viện điều trị 0,5-5% các trường hợp. hCG là yếu tố khởi phát QKBT. GnRH đồng vận thay thế hCG trong khởi động trường thành noãn để dự phòng QKBT đã được sử dụng hơn 20 năm nay, tuy vậy, ban đầu, kết quả điều trị thấp được báo cáo do hỗ trợ hoàng thể không thích hợp. Vài nghiên cứu gần đây báo cáo với các phương pháp hỗ trợ hoàng thể cải tiến, kết quả thai lâm sàng là tương đương khi so sánh với khởi động trường thành noãn bằng hCG.

**Đối tượng và phương pháp:** Từ 5/2011-5/2012, chúng tôi sử dụng GnRH đồng vận khởi động trường thành noãn để dự phòng tiến triển của QKBT ở 15 bệnh nhân TTTON có nguy cơ cao (phác đồ GnRH đối vận) và phân tích tần suất xuất hiện của HCQKBT và kết quả lâm sàng trên các chu kỳ chuyển phôi tươi.

**Kết quả:** Không có trường hợp nào bị QKBT trong số 15 bệnh nhân nguy cơ cao, tỉ lệ làm tổ 15,38%, tỉ lệ có thai 40%. **Kết luận:** GnRH đồng vận khởi động trường thành noãn ở bệnh nhân nguy cơ cao với QKBT (phác đồ GnRH đối vận) hiệu quả trong dự phòng QKBT. Tỉ lệ có thai trong các chu kỳ chuyển phôi tươi được cải thiện khi sử dụng phác đồ hỗ trợ hoàng thể thích hợp. Phác đồ KTBT sử dụng GnRH đối vận nên xem là lựa chọn đầu tiên đối với các trường hợp tiên lượng đáp ứng quá mức với KTBT.

**Từ khóa:** *Quá kích buồng trứng, GnRH, hCG.*

## **Abstract**

### **GONADOTROPIN-RELEASING HORMONE AGONIST INSTEAD OF HUMAN CHORIONIC GONADOTROPIN TO INDUCE FINAL OOCYTE MATURATION IN IN VITRO FERTILIZATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNIC UNIT HUE CENTRAL HOSPITAL**

*Le Viet Hung<sup>1</sup>, Cao Ngọc Thành<sup>2</sup>*

*(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy*

*(2) Hue University of Medicine and Pharmacy*

**Background:** Ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS) is the iatrogenic complication of ovarian stimulation for assisted reproductive technology (ART). It is a potentially life-threatening condition in its severe form, resulting in hospitalization in 0.5-5% of cases, and human chorionic gonadotrophin (hCG) is the triggering factor of the syndrome. Gonadotropin-releasing hormone (GnRHa) trigger instead of hCG in the context of OHSS prevention has been used for over 20 years; however, initially a poor reproductive outcome was reported after GnRH triggering, due to improper luteal support phase. Recently several studies report a luteal phase rescue after modified luteal phase support, resulting in a reproductive outcome comparable to that seen after hCG triggering. **Material & method:** From 5/2011-5/2012 we used GnRHa

- Địa chỉ liên hệ: Lê Việt Hùng, email: [leviethung67@yahoo.com](mailto:leviethung67@yahoo.com)

- Ngày nhận bài: 03/4/2013 \* Ngày đồng ý đăng: 20/4/2013 \* Ngày xuất bản: 17/5/2013

for triggering of final oocyte maturation to prevent the development of hyperstimulation syndrome in 15 high-risk patients IVF (GnRH antagonist protocol) and analyzed the incidence of OHSS and clinical outcome in the fresh embryo transfer cycle. **Results:** OHSS did not develop in the 15 high-risk patients, implantation rate: 15.38% pregnancy rate: 40%. **Conclusion:** GnRH agonist trigger in OHSS high-risk patient (GnRH antagonist protocol) is effective in preventing OHSS. Pregnancy rate can be improved in fresh embryo transfer cycle by using proper luteal phase support. A GnRH antagonist protocol should be considered as a first-line protocol for predicted high responders.

**Key words:** Ovarian hyperstimulation syndrome, GnRH, hCG.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kích thích buồng trứng (KTBT) là một bước quan trọng trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) nhằm tạo ra nhiều nang noãn, tăng tỷ lệ có thai.

hCG (human Chorionic Gonadotropin) là thuốc chủ yếu được sử dụng để làm trưởng thành noãn trong TTTON trong những thập niên gần đây. Tuy nhiên, hCG đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh hội chứng quá kích buồng trứng (HCQKBT).

Hội chứng quá kích buồng trứng là biến chứng nghiêm trọng nhất của kích thích buồng trứng trong điều trị vô sinh. HCQKBT nặng gặp trong 0,5-5% chu kỳ TTTON và có thể dẫn đến tử vong (Delvigne A và Rozenberg S, 2002).

Nghiên cứu của Itskovitz và cs. (1988) lần đầu tiên gợi ý rằng có thể dùng GnRH agonist để trưởng thành noãn sau kích thích buồng trứng đồng thời tránh được HCQKBT. Tuy nhiên, kể từ khi GnRH-antagonist được đưa vào sử dụng trong các phác đồ TTTON, nhiều nghiên cứu chứng minh rằng có thể sử dụng 1 liều GnRH agonist thay thế hCG làm trưởng thành noãn và giảm nguy cơ QKBT (Albano và cs., 1997; Itskovitz-Eldor và cs., 1998; Borm và Mannaerts, 2000).

Trong giai đoạn đầu ứng dụng, nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) đã báo cáo một tỷ lệ thai lâm sàng thấp và tỷ lệ sảy thai sớm cao khi dùng GnRH-agonist kích thích trưởng thành noãn (Fauser và cs., 2002; Humaidan và cs., 2005; Kolibianakis và cs., 2005) khi phối hợp với phác đồ hỗ trợ hoàng thể cổ điển. Điều này có thể được giải thích do thời gian bán hủy của LH nội sinh ngắn, làm giảm đáng kể lượng Gonadotrophins phóng thích từ tuyến yên từ đó làm giảm hoạt động của hoàng thể và tiêu hủy hoàng thể sớm. Tuy nhiên, tiếp theo những nghiên cứu đáng thất vọng đầu tiên, một vài nghiên cứu sau này sử dụng phác đồ hỗ trợ hoàng thể mới đã

cải thiện tỷ lệ có thai gần tương đương với phác đồ sử dụng hCG kích thích trưởng thành noãn (Humaidan và cs., 2006,2010; Pirard và cs., 2006; Engman và cs., 2008; Papanikolaou và cs., 2011).

Ở Việt Nam, tác giả Phùng Huy Tuấn đã báo cáo việc sử dụng GnRH agonist gây trưởng thành noãn trên 33 bệnh nhân có nguy cơ QKBT cao, ghi nhận tỷ lệ có thai lâm sàng 45,45%, không có trường hợp QKBT.

Chúng tôi tiến hành nghiên cứu sử dụng GnRH agonist thay hCG khởi động trưởng thành noãn ở những chu kỳ TTTON có KTBT bằng GnRH antagonist có nguy cơ QKBT cao nhằm đánh giá hiệu quả dự phòng QKBT cũng như tỷ lệ có thai trên những chu kỳ chuyển phôi tươi.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Phương pháp nghiên cứu:** Báo cáo loạt ca.

Từ 05/2011-05/2012, chúng tôi khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH antagonist cho 15 trường hợp có nguy cơ QKBT khi được kích thích bằng phác đồ GnRH antagonist.

Bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist. FSH được cho vào ngày 2,3 của vòng kinh. Liều FSH tái tổ hợp khởi đầu được chỉ định dựa vào tuổi, nồng độ hormone cơ bản và tổng số nang noãn thứ cấp đầu chu kỳ. GnRH-antagonist đa liều 0,25mg được cho theo phác đồ linh hoạt khi có ít nhất 1 nang  $\geq 14$ mm. Bệnh nhân được chẩn đoán nguy cơ quá kích buồng trứng khi có  $>20$  nang 14mm và nồng độ E2 trên 4000 pg/ml vào ngày cho Diphereline. Thay thế hCG bằng GnRH agonist gây trưởng thành noãn. Bệnh nhân được tiêm Diphereline 0,2mg khi có  $\geq 3$  nang  $\geq 17$ mm siêu âm. Bệnh nhân được chọc hút trứng 36 giờ sau. Chuyển phôi được thực hiện vào ngày 2 sau chọc hút trứng.

Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể, bệnh nhân được sử

dụng 6mg estradiol/ngày (Valiera) phối hợp với Progesterone 50mg tiêm bắp/ngày, Cyclogest 400mg x 2 viên đặt âm đạo/ngày. Thời gian sử dụng thuốc kéo dài 14 ngày sau chuyển phôi. Nếu bệnh nhân có thai ( $\beta$ hCG dương tính), bệnh nhân sẽ được tiếp tục sử dụng liều thuốc trên kéo dài đến 7 tuần.

Thử thai tiến hành ngày 14 sau chuyển phôi (định lượng  $\beta$ hCG trong máu). Thai lâm sàng được chẩn đoán khi túi thai trong tử cung có phôi thai và hoạt động tim thai vào thời điểm sau chuyển phôi 5 tuần.

## 2.2. Các yếu tố đánh giá kết quả

Số trứng chọc hút trung bình, tỷ lệ trứng trưởng thành, tỷ lệ phôi tốt, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ QKBT.

## 3. KẾT QUẢ

Từ 05/2011 đến 05/2012 có 15 trường hợp KTBT bằng phác đồ GnRH antagonist có nguy cơ quá kích buồng trứng được khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH agonist.

**Bảng 1.** Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi trung bình	31,73 ± 3,58
FSH cơ bản	4,85 ± 1,13
AFC	15,53 ± 3,14
Nguyên nhân vô sinh	
BTĐN	40 %
Tai vòi	13,3%
Bất thường tinh trùng	20%
Phối hợp	20%
Khác	6,7%

**Bảng 2.** Đặc điểm chu kỳ điều trị

Thời gian KTBT	8,87 ± 1,25
Liều FSH ban đầu	163,33 ± 84,97
Tổng liều FSH	1415 ± 544,10
Số lượng NN > 14mm	17,67 ± 4,43
Nồng độ đỉnh E2	10687,47 ± 4238,40
Nội mạc tử cung	10,47 ± 1,54

**Bảng 3.** Kết quả điều trị

Tổng trứng chọc hút	20,73 ± 6,84
Số trứng trưởng thành	17,33 ± 6,94
Tổng phôi	12,40 ± 6,16
Tổng phôi tốt	7,67 ± 3,68
Phôi chuyển	3,47 ± 0,24
Phôi trữ	4,20 ± 3,99
Thai lâm sàng	40%
Tỷ lệ làm tổ	15,38%
QKBT	0%

## 4. BÀN LUẬN

Mặc dù các giả thuyết ban đầu cho rằng với thời gian hoạt động ngắn của LH nội sinh khi sử dụng GnRH agonist gây trưởng thành noãn có thể sẽ làm giảm chất lượng của trứng và sự phát triển của phôi. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu sau đó đã chứng minh rằng tỷ lệ trứng MII thu được, tỷ lệ thụ tinh, chất lượng phôi đều như nhau giữa 2 nhóm (Humaidan và cs., 2005). Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên nhóm có nguy cơ cao QKBT vẫn thu được kết quả khả quan về số lượng trứng MII thu được, số lượng phôi tạo thành, số lượng phôi tốt và tỷ lệ làm tổ. Các kết quả này của chúng tôi nhìn chung khá tương đồng với kết quả của tác giả Phùng Huy Tuấn (2010). Nghiên cứu của Eldar-Geva và cs. (2007); Griesinger và cs. (2007) chứng minh rằng sự giảm tỷ lệ có thai ở nhóm bệnh nhân sử dụng kích thích trưởng thành noãn bằng GnRH agonist là do phác đồ hỗ trợ hoàng thể chưa đầy đủ chứ không phải do chất lượng noãn và phôi bởi vì tỷ lệ có thai ở những chu kỳ phôi trữ là tương đương nhau giữa 2 nhóm này.

Lượng progesterone và estradiol trong pha hoàng thể khi sử dụng GnRH đồng vận để khởi động trưởng thành noãn sau cùng thấp hơn đáng kể so với các chu kỳ sử dụng hCG. Với các đặc điểm trên của pha hoàng thể, người ta ghi nhận tỉ lệ sảy thai sớm rất cao trong những nghiên cứu đầu tiên về sử dụng GnRH đồng vận để khởi động trưởng thành noãn sau cùng dù các tác giả đã sử dụng các phác đồ hỗ trợ giai đoạn hoàng thể hiện dùng: progesterone và estradiol (Fauser và cs. 2002; Humaidan và cs., 2005; Kolibianakis và cs., 2005).

Trong nghiên cứu, chúng tôi sử dụng phác đồ hỗ trợ hoàng thể bằng Progesterone và Estradiol liều cao, kết quả thu được tỷ lệ có thai lâm sàng tương đối khả quan là 40% so với tỷ lệ có thai lâm sàng chung của trung tâm chúng tôi là 30,1% (Lê Việt Hùng, 2009). Kết quả này cũng tương đương với tác giả Phùng Huy Tuấn (2010) là 45,45%. Tỷ lệ này của các tác giả nước ngoài cũng dao động từ 22,2% (Papanikolaou và cs., 2011) đến 48,5% (Engman và cs., 2008). Mặc dù với đối tượng nghiên cứu là nhóm bệnh nhân có nguy cơ QKBT cao, nhưng chúng tôi không ghi nhận một trường hợp QKBT nào. Điều này chứng tỏ rằng dùng GnRH agonist gây trưởng thành noãn có thể mang lại tỷ lệ có thai tương đương so với dùng hCG mà

loại bỏ được HCQKBT nặng khi sử dụng phác đồ hỗ trợ hoàng thể thích hợp.

## 5. KẾT LUẬN

Trong những chu kỳ KTBT TTTON bằng

phác đồ GnRH antagonist có nguy cơ QKBT cao, việc sử dụng GnRH agonist để khởi động trưởng thành noãn thay thế hCG là một biện pháp an toàn, tránh nguy cơ QKBT nặng mà vẫn duy trì hiệu quả điều trị.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Albano C., Smits J, Camus M, Riethmuller-Winzen H, Van Steirteghem A, Devroey P (1997), Comparison of different doses of gonadotropin-releasing hormone antagonist Cetrorelix during controlled ovarian hyperstimulation, *Fertil Steril* 1997; 767:917-922.
2. Borm G., Mannaerts B. (2000), Treatment with the gonadotropin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, safe and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial, The European Orgalutran Study Group, *Hum Reprod* 2000; 15:1490-1498.
3. Delvigne A, Rozenberg S (2002), Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): a review. *Hum Reprod Update* 2002; 8 :559-577.
4. Engmann L, DiLugi A, Schmidt D, Benadiva C, Maier D, Nulsen J, The effect of luteal phase vaginal estradiol supplementation on the success of in vitro fertilization treatment: a prospective randomized study, *Fertil Steril* 2008; 89: 554-561.
5. Fauser BC, de Jong D, Olivennes F, Wrambsy, Tay C, Itsovitz-Eldor J, van Hooren HG (2002), Endocrine profiles after triggering of final oocyte maturation with GnRH agonist after cotreatment with GnRH antagonist Ganirelix during ovarian hyperstimulation for in vitro fertilization, *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 709-715.
6. Humaidan P, Bredkjaer HE, Bungum L, Bungum M, Grondahl ML, Westergaard L, Andersen CY (2005), GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study, *Hum Reprod* 2005; 20: 1213-1220.
7. Humaidan P, Bungum L, Bungum M, Yding Andersen C (2006). Rescue of corpus luteum function with peri-ovulatory HCG supplementation in IVF/ICSI GnRH antagonist cycles in which ovulation was triggered with a GnRH agonist: a pilot study. *Reprod Biomed Online* 2006;13:173-178.
8. Humaidan P, Ejdrup Bredkjaer H, Westergaard LG, Yding Andersen C (2010). 1,500 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.
9. Humaidan P, Kol S, Papanikolaou EG (2011), GnRH agonist for triggering of final oocyte maturation: time for change of practice?, *Hum Reprod Update* 2011;0: 1-15.
10. Itskovitz J, Boldes R, Barlev A, Erlik Y, Kahana L, Brandes JM (1988). The induction of LH surge and oocyte maturation by GnRH analogue (Buserelin) in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Gynecol Endocrinol* 1988; 2 (supplement 1):165.
11. Itskovitz-Eldor J, Kol S, Mannaerts B, Coelingh Bennink H (1998). First established pregnancy after controlled ovarian hyperstimulation with recombinant follicle stimulating hormone and the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix (Org 37462). *Hum Reprod* 1998;13:294-295.
12. Kolibianakis EM, Schultze-Mosgau A, Schroer A, van Steirteghem A, Devroey P, Diedrich K, Griesinger G (2005). 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; 20:2887-2892.
13. Lê Việt Hùng, Phan Cảnh Quang Thông, Vương Đình Hoàng Dũng, Phan Thanh Sơn, Bạch Cẩm An (2009), Đánh giá kết quả thụ tinh trong ống nghiệm tại bệnh viện Trung Ương Huế, *Tạp chí y học thực hành* 2009, số 690+691, trang 477-482.
14. Papanikolaou EG, Verpoest W, Fatemi H, Tarlatzis B, Devroey P, Tournaye H (2011). A novel method of luteal supplementation with recombinant LH, when a GnRH-Agonist is used instead of HCG for ovulation triggering. A randomized prospective proof of concept study. *Fertil Steril* 2011;3:1174-1177.
15. Phùng Huy Tuân (2010), GnRH Agonist thay thế hCG để khởi động trưởng thành noãn trong chu kỳ GnRH antagonist có nguy cơ cao quá kích buồng trứng, IVF Expert meeting 2010, *HOSREM*, pp 7-13.
16. Pirard C, Donnez J, Loumaye E (2006). GnRH agonist as luteal phase support in assisted reproduction technique cycles: results of a pilot study. *Hum Reprod* 2006; 21:1894-1900.
17. Shahar Kol, Joseph Itskovitz-Eldor (2010), Gonadotropin-releasing hormone agonist trigger: the way to eliminate ovarian hyperstimulation syndrome- A 20 year experience, *Seminars in reproductive medicine* 2010; 28 (6) : 500-505.