

SỬ DỤNG HCG LIỀU THẤP THAY THẾ FSH TRONG KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Phùng Huy Tuấn
Bệnh viện Vạn Hạnh

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá hiệu quả của việc sử dụng hCG liều thấp thay thế FSH trong kích thích buồng trứng TTTON.

Phương pháp: Thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng. 70 bệnh nhân kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist được phân chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm. Nhóm A (nhóm chứng) được kích thích bằng FSH phối hợp GnRH antagonist. Nhóm B (nhóm nghiên cứu) được kích thích bằng FSH phối hợp GnRH antagonist và liều FSH được giảm đi một nửa để thay thế bằng 200 IU hCG (IVF C) khi có 6 nang noãn $\geq 12\text{mm}$ trên siêu âm.

Kết quả: Không có sự khác biệt về số trứng thu được ($13,95 \pm 4,86$ so với $14,25 \pm 5,23$, $p > 0,05$), số trứng trưởng thành ($12,84 \pm 3,68$ so với $12,13 \pm 4,16$, $p > 0,05$), và số phôi ($7,68 \pm 3,12$ so với $8,88 \pm 2,42$, $p > 0,05$) giữa 2 nhóm. Tỷ lệ làm tổ ($11,04\%$ so với $10,71\%$, $p > 0,05$), tỷ lệ thai lâm sàng ($37,1\%$ so với $40,0\%$, $p > 0,05$) cũng tương tự giữa 2 nhóm. Không có trường hợp quá kích buồng trứng nào xảy ra ở cả hai nhóm. Tổng liều FSH giảm đáng kể trong nhóm nghiên cứu ($1617,35 \pm 678,46$ so với $1293,75 \pm 456,26$, $p < 0,001$).

Kết luận: Giảm liều FSH và thay thế bằng hCG liều thấp trong giai đoạn cuối của pha nang noãn trong kích thích buồng trứng có thể giúp giảm liều FSH sử dụng mà không ảnh hưởng tới số trứng chọc hút và kết quả có thai.

Abstract

Low dose hCG supplementation and lower FSH dose

in the late follicular phase in IVF cycles

Objectives: To evaluate the effect of low dose hCG supplementation on IVF cycle outcomes in a GnRH antagonist cycle.

Method: This was a randomised controlled trial study involving the patients who underwent IVF treatment at IVF VanHanh. Patients undergoing controlled ovarian stimulation in GnRH antagonist protocol was randomised into two groups. The control group received a standard treatment with rFSH (Puregon) plus a GnRH antagonist (Orgalutran), daily from day 5 of stimulation. In the study group, rFSH was decreased a half dose when six follicles $\geq 12\text{mm}$ were observed and rFSH was subsequently replaced by low dose hCG 200IU/day.

Results: Seventy IVF/ICSI patients were recruited in two groups. The numbers of oocytes retrieved (13.95 ± 4.86 vs 14.25 ± 5.23 , $p > 0.05$), mature oocytes (12.84 ± 3.68 vs 12.13 ± 4.16 , $p > 0.05$), and the embryos (7.68 ± 3.12 vs 8.88 ± 2.42 , $p > 0.05$) were comparable in two groups. Implantation rate (11.04% vs 10.71% , $p > 0.05$), clinical pregnancy rate (37.1% vs 40.0% , $p > 0.05$) were also comparable. No OHSS was found in both group. The total dose of rFSH was significantly lower in study group (1617.35 ± 678.46 vs 1293.75 ± 456.26 , $p < 0.001$).

Conclusions: Substitution of rFSH by low dose hCG in the final days of controlled ovarian stimulation leads to a reduction of FSH consumption whereas ICSI outcome, in terms of oocyte yield and clinical pregnancy rate, remains comparable to the traditional regimen.

Đặt vấn đề

Kích thích buồng trứng (KTBT) là một công đoạn quan trọng trong hỗ trợ sinh sản, đặc biệt là trong thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Mục tiêu của KTBT trong TTTON là tạo được nhiều nang noãn phát triển từ đó tăng tỷ lệ thành công cho một chu kỳ điều trị. KTBT liên quan đến gia tăng chi phí thụ tinh trong ống nghiệm. Do đó, gần đây, kích thích buồng trứng nhẹ như các phác đồ kích thích buồng trứng nhẹ trong IVF (mild IVF), kỹ thuật nuôi trưởng thành trứng non (IVM) ngày càng được quan tâm nhiều hơn. Bên cạnh việc giảm chi phí cho một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm,

kích thích buồng trứng nhẹ còn giảm hoặc tránh được biến chứng quá kích buồng trứng. Một trong những phương cách là thay thế FSH bằng hCG liều thấp.

FSH là thành phần gonadotropin chính yếu giúp cho sự phát triển của nang noãn. Trong khi FSH được xem là yếu tố cơ bản trong sự phát triển nang noãn, vai trò của LH vẫn còn nhiều tranh cãi. Trước đây, người ta chỉ chú ý vai trò LH trong kích thích tế bào kẽ sản xuất androgen, gây rụng trứng và hỗ trợ hoàng thể. Trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường, FSH tăng sớm trong pha nang noãn kích thích sự chiều mộ và phát triển của các nang thứ cấp. Tuy nhiên nồng độ FSH sẽ giảm trong

giai đoạn giữa và cuối của pha nang noãn kèm với sự gia tăng nồng độ LH được cho là có liên quan với sự chọn lọc và vượt trội của một nang noãn duy nhất để tiếp tục phát triển trưởng thành và phóng noãn. Cơ chế tác dụng này liên quan tới sự hiện diện của thụ thể LH trên tế bào hạt của nang noãn vượt trội ($> 12 - 14\text{mm}$) làm cho nang có thể tiếp tục phát triển trong điều kiện FSH giảm dưới tác động của LH [1]. Những nang trưởng thành ít phụ thuộc vào FSH, có thể tiếp tục phát triển do sự hiện diện của thụ thể LH trên tế bào hạt, trong khi những nang nhỏ hơn do chưa có thụ thể LH trên tế bào hạt sẽ bị thoái triển trong môi trường thiếu FSH [2].

Dựa vào những lý luận trên, nghiên cứu đầu tiên cho thấy những nang trưởng thành có thể tiếp tục phát triển trong môi trường thiếu FSH dưới tác động của LH tái tổ hợp [3]. Sau đó nhiều tác giả đã thực hiện các nghiên cứu khác và cũng cho kết quả khả quan [4, 6]. Bên cạnh đó việc sử dụng LH hay hCG liều thấp thay thế FSH còn có tác dụng giảm nguy cơ quá kích buồng trứng do một số nang nhỏ $< 10\text{mm}$ sẽ bị thoái triển sau khi ngưng FSH [7].

Trong đa số các nghiên cứu, tác giả thường sử dụng hCG liều thấp thay vì LH tái tổ hợp để thay thế FSH trong giai đoạn cuối pha nang noãn do khả năng gắn kết với thụ thể cao và thời gian bán hủy kéo dài của hCG giúp sự gắn kết với thụ thể LH trên tế bào hạt được bền chặt, ổn định hơn và chi phí thấp hơn so với LH tái tổ hợp.

Để tài này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả của việc sử dụng hCG liều thấp thay thế FSH trong kích thích buồng trứng TTTON.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng

Tiêu chuẩn nhận bệnh

- Bệnh nhân dưới 35 tuổi
- TTTON lần đầu hoặc lần 2

Tiêu chuẩn loại bệnh

- Giảm dự trữ buồng trứng
- Buồng trứng đa nang
- Lạc nội mạc tử cung
- Chống không có tình trùng

Phương pháp nghiên cứu

Bệnh nhân kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist được phân chia ngẫu nhiên vào 2 nhóm. Nhóm A (nhóm chứng) được kích thích bằng FSH. Nhóm B (nhóm nghiên cứu) được kích thích bằng FSH và liều FSH được giảm đi một nửa để thay thế bằng 200 IU hCG (IVF C) khi có 6 nang noãn $\geq 12\text{mm}$ trên siêu âm.

Phác đồ KTBT ở nhóm chứng: FSH (Puregon) được

cho vào ngày 2 của vòng kinh. Liều FSH tái tổ hợp được chỉ định tùy theo tuổi, nồng độ FSH cơ bản, số nang noãn thứ cấp đầu chu kỳ và BMI. GnRH antagonist 0,25 mg (Orgalutran) được cho vào ngày 5 của kích thích buồng trứng.

Phác đồ KTBT ở nhóm nghiên cứu: FSH (Puregon) được cho vào ngày 2 của vòng kinh. Liều FSH tái tổ hợp được chỉ định tùy theo tuổi, nồng độ FSH cơ bản, số nang noãn thứ cấp đầu chu kỳ và BMI. GnRH antagonist 0,25 mg (Orgalutran) được cho vào ngày 5 của kích thích buồng trứng. Giảm nửa liều FSH và thay thế bằng 200 IU hCG khi siêu âm có 6 nang noãn $\geq 12\text{mm}$.

Bệnh nhân được siêu âm theo dõi nang noãn, định lượng LH, estradiol, progesterone mỗi ngày từ ngày cho hCG liều thấp. hCG gây trưởng thành noãn khi có ≥ 3 nang $\geq 17\text{mm}$ trên siêu âm. Bệnh nhân được chọc hút trứng 36 giờ sau. Chuyển phôi được thực hiện vào 2 ngày sau chọc hút trứng.

Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể, bệnh nhân được sử dụng progesterone (crinone 8%) 2 ống/ngày phối hợp với hCG 1000 IU vào ngày 5 sau chuyển phôi. Thời gian sử dụng thuốc kéo dài 14 ngày sau chuyển phôi. Nếu bệnh nhân có thai (βhCG dương tính), bệnh nhân sẽ được tiếp tục sử dụng liều thuốc trên kéo dài đến 7 tuần.

Thử thai được tiến hành 14 ngày 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 3 tuần sau thử thai. Thai kỳ diễn tiến sẽ được tiếp tục theo dõi đến trên 12 tuần.

Các yếu tố đánh giá kết quả

Tổng liều FSH sử dụng, tổng liều hCG sử dụng, số ngày bổ sung hCG, số trứng chọc hút trung bình, tỉ lệ trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ phôi tốt, tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ thai lâm sàng.

Kết quả

Từ tháng 02/2011 – 02/2012 có 70 bệnh nhân được nhận vào nghiên cứu, mỗi nhóm có 35 bệnh nhân.

Bảng 1: Đặc điểm bệnh nhân

	Nhóm A (FSH đơn thuần) 35 bệnh nhân	Nhóm B (hCG liều thấp) 35 bệnh nhân
Tuổi trung bình	$28,54 \pm 2,43$	$29,38 \pm 2,39$
BMI	$19,46 \pm 1,54$	$19,38 \pm 1,24$
FSH cơ bản	$5,84 \pm 0,74$	$5,11 \pm 0,59$
AFC	$7,93 \pm 1,66$	$8,52 \pm 1,84$
Progesterone đầu chu kỳ	$0,7 \pm 0,2$	$0,6 \pm 0,3$
Chỉ định TTTON		
Tai vòi	12	10
Tình trùng yếu	18	19
Không rõ nguyên nhân	5	6

Bảng 2: Đặc điểm chu kỳ điều trị

	Nhóm A (FSH đơn thuần)	Nhóm B (hCG liều thấp)	P
Liều FSH đầu	210 ± 50,38	200 ± 73,95	>0,05
Tổng liều FSH	1617,35 ± 678,46	1293,75 ± 456,26	<0,001
Số ngày sử dụng FSH	8,2 ± 1,6	8,4 ± 1,4	>0,05
Số ngày hCG liều thấp	0	3,87 ± 0,92	<0,001

Bảng 3: Nồng độ nội tiết vào ngày cuối của kích thích buồng trứng

	Nhóm A (FSH đơn thuần)	Nhóm B (hCG liều thấp)	P
LH	3,2 ± 0,4	2,5 ± 0,3	>0,05
Estradiol	4987,23 ± 1012,38	5319,45 ± 1412,45	>0,05
Progesterone	1,1 ± 0,2	1,2 ± 0,4	>0,05
Độ dày NMTC	11,47 ± 1,42	10,56 ± 1,74	>0,05

Bảng 4: Kết quả điều trị

	Nhóm A (FSH đơn thuần)	Nhóm B (hCG liều thấp)	P
Số trứng CH trung bình	13,95 ± 4,86	14,25 ± 5,23	>0,05
Số trứng trưởng thành	12,84 ± 3,68	12,13 ± 4,16	>0,05
Số phôi	7,68 ± 3,12	8,88 ± 2,42	>0,05
Số phôi tốt	5,02 ± 2,94	5,25 ± 3,24	>0,05
Số phôi chuyển	3,31 ± 1,34	3,50 ± 1,60	>0,05
Số phôi trữ	3,86 ± 2,12	4,25 ± 2,87	>0,05
Thai lâm sàng	37,1%	40%	>0,05
Tỉ lệ lâm tỏ	11,04%	10,71%	>0,05
QKBT	0	0	

Bàn luận

Thời điểm giảm liều FSH và thay thế bằng hCG liều thấp

Thụ thể LH sẽ hiện diện trên tế bào hạt ở những nang noãn vượt trội ($\geq 12 - 14\text{mm}$). Việc thay thế FSH trong kích thích buồng trứng bằng hCG liều thấp khi nang noãn đạt kích thước $\geq 12\text{mm}$ có thể giúp (1) những nang vượt trội này tiếp tục phát triển, (2) những nang noãn $< 10\text{mm}$ giảm đáng kể trong môi trường thiếu FSH [5]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, khi có > 6 nang noãn vượt trội $\geq 12\text{mm}$, chúng tôi cho 200IU hCG và giảm một nửa liều FSH. Số ngày sử dụng hCG trung bình trong nghiên cứu là 3,87 ngày. Giảm liều FSH từ 3 đến 5 ngày giúp giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân. Chúng tôi sử dụng liều 200 IU hCG dựa trên một số nghiên cứu trước đây cho thấy với liều 200 IU hCG có thể thay thế toàn bộ hoặc giảm một phần FSH trong kích thích buồng trứng [7, 9].

Ảnh hưởng lên kết quả nội tiết

Nồng độ progesterone không tăng khi sử dụng hCG liều thấp thay thế FSH trong kích thích buồng trứng, cho thấy không có hiện tượng hoàng thể hóa sớm khi sử dụng liều thấp hCG [7; 9]. Trong nghiên cứu chúng tôi, không có sự khác biệt về nồng độ LH, E2 và progesterone giữa nhóm chúng và nhóm nghiên cứu. Nồng độ progesterone vào ngày gây trưởng thành noãn là 1,2 pg/mL.

Ảnh hưởng lên số lượng trứng thu được

Số trứng thu được, số trứng trưởng thành, tỉ lệ thụ tinh, số phôi trong nhóm nghiên cứu và nhóm chứng tương tự nhau. Kết quả này cũng tương tự với một số nghiên cứu khác [8, 9]. Filicori ghi nhận số lượng nang nhỏ $< 10\text{mm}$ giảm đáng kể trong nhóm hCG so với nhóm chứng từ đó có thể làm giảm nguy cơ quá kích buồng trứng [7], tuy nhiên nghiên cứu chúng tôi không ghi nhận khác biệt này.

Ảnh hưởng thế nào lên tỉ lệ có thai

Không thấy có khác biệt về tỉ lệ có thai giữa 2 nhóm, tuy nhiên do những nghiên cứu chưa đủ mạnh về thiết kế và cỡ mẫu nên chưa có thể khẳng định về kết quả trên [8, 9]. Trong nghiên cứu chúng tôi, 14/35 (40%) trường hợp có thai trong nhóm nghiên cứu và 13/35 (37,1%) trong nhóm chứng. Việc sử dụng hCG liều thấp trong kích thích buồng trứng giúp giảm chi phí điều trị nhưng vẫn duy trì tỉ lệ có thai cao.

Kết luận

Sử dụng hCG liều thấp (200IU/ngày) thay thế FSH trong giai đoạn cuối của pha nang noãn (nang $\geq 12\text{mm}$) trong kích thích buồng trứng có thể giúp giảm liều FSH sử dụng mà không ảnh hưởng tới số trứng chọc hút và kết quả có thai, từ đó giúp giảm chi phí điều trị. Bên cạnh đó việc giảm số lượng nang noãn $< 10\text{mm}$ khi sử dụng hCG liều thấp có thể tránh được quá kích buồng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Hillier SG, Whitelaw PF, Smyth CD. Follicular oestrogen synthesis (the 'two-cell, two-gonadotrophin' model revisited). *Mol Cell Endocrinol*. 1994; 100:51–54.
- Zelevnik AJ, Hillier SG. The role of gonadotropins in the selection of the preovulatory follicle. *Clin Obstet Gynecol*. 1984; 27:927–940.
- Sullivan MW, Stewart-Akers A, Krasnow JS, Berga SL, Zelevnik AJ. Ovarian responses in women to recombinant follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone (LH) (a role for LH in the final stages of follicular maturation). *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:228–232.
- Filicori M, Cognigni GE, Samara A, Melappioni S, Perri T, Cantelli B, et al. The use of LH activity to drive folliculogenesis (exploring uncharted territories in ovulation induction). *Hum Reprod Update*. 2002; 8:543–557.
- Filicori M, Cognigni GE, Tabarelli C, Pocognoli P, Taraborrelli S, Spettoli D, et al. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1156–1161.
- Filicori M, Cognigni GE, Taraborrelli S, Parmegiani L, Bernardi S, Ciampaglia W. Intracytoplasmic sperm injection pregnancy after low-dose human chorionic gonadotropin alone to support ovarian folliculogenesis. *Fertil Steril*. 2002; 78:414–416.
- Filicori M, Cognigni GE, Gamberini E, Parmegiani L, Troilo E, Roset B. Efficacy of low-dose human chorionic gonadotropin alone to complete controlled ovarian stimulation. *Fertil Steril*. 2005; 84:394–401.
- Serafini PC, Yadid I, Motta EL, Alegratti JR, Fioravanti J, Coslovsky M. An alternate approach to ovulation induction (OI) for IVF (daily late follicular phase administration of 200 IU hCG—results of prospective, randomized trial). *Fertil Steril*. 2004; 82:S3–S4.
- Blockeel C, De Vos M, Verpoest W, Stoop D, Haentjens P, Devroey P. Can 200 IU of hCG replace recombinant FSH in the late follicular phase in a GnRH-antagonist cycle? A pilot study. *Hum Reprod*. 2009; 24:2910–2916.