

# SO SÁNH KẾT QUẢ TRƯỜNG THÀNH NOÃN GIỮA HCG TRIGGER VÀ DUAL TRIGGER TRÊN NHỮNG TRƯỜNG HỢP ĐÁP ỨNG BUỒNG TRỨNG KÉM

Dương Hoàng Long✉, Hồ Sỹ Hùng

Trường Đại học Y Hà Nội

*So sánh kết quả trường thành noãn và kết quả tạo phôi giữa hai nhóm trường thành noãn bằng Human Chorionic Gonadotropin (hCG) và hCG kết hợp GnRH agonist (GnRHa) ở nhóm bệnh nhân đáp ứng kém tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna điều trị tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản (HTSS) quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung Ương được chia thành hai nhóm. Nhóm chứng được trường thành noãn bằng hCG (10000UI) và nhóm can thiệp được trường thành noãn bằng hCG kết hợp GnRHa (6500UI + 0,2mg Triptoreline). Số lượng noãn thu được, số lượng noãn trường thành, số phôi trung bình ở nhóm trường thành noãn bằng hCG kết hợp GnRHa (dual trigger) cao hơn nhóm trường thành noãn bằng hCG ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi giữa hai nhóm. Trường thành noãn bằng dual trigger làm tăng số lượng noãn thu được, số lượng noãn trường thành, số lượng phôi trung bình, cải thiện kết quả IVF (In vitro fertilization) trên các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.*

**Từ khóa:** trường thành noãn, hCG kết hợp GnRHa, đáp ứng buồng trứng kém.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong nhiều thập kỷ, hCG được sử dụng như là sự thay thế cho đỉnh Luteinizing Hormone (LH) tự nhiên để trường thành noãn. Tuy nhiên vì thời gian bán hủy dài, tác động kéo dài trên hoàng thể đã góp phần gây ra hội chứng quá kích buồng trứng (QKBT).

Trái ngược với tác dụng kéo dài của hCG, thời gian bán thải ngắn của LH nội sinh dưới sự kích thích của GnRHa gần như loại bỏ hoàn toàn nguy cơ QKBT. Không những thế, đã có những báo cáo chỉ ra số lượng noãn trường thành cao hơn ở nhóm trường thành noãn bằng GnRH agonist so với nhóm trường thành noãn bằng hCG.<sup>1</sup> Điều này là do sự giải phóng đỉnh các hormone LH và Follicle Stimulating Hormone (FSH) sinh lý hơn dưới tác động của

GnRH agonist.

Mặc dù những lợi ích của GnRH agonist trên trường thành noãn, nghiên cứu của Humaidan và Kolibianakis (2005) lại cho thấy kết quả có thai không khả quan ở nhóm trường thành noãn bằng GnRHa.<sup>1</sup> Điều này là do sự suy hoàng thể do tác dụng của GnRH agonist. Hai nghiên cứu tương tự trên các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng bình thường, cho thấy sự cải thiện đáng kể ở số lượng noãn thu được, số noãn trường thành, tỷ lệ làm tổ của phôi, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai tiến triển, tỷ lệ trẻ sinh sống ở nhóm được trường thành noãn bằng dual trigger so với nhóm chỉ được dùng hCG để trường thành noãn.<sup>2,3</sup> Đáng chú ý là nghiên cứu của Griffin và cộng sự (2014) cho thấy dual trigger làm tăng số lượng noãn và noãn trường thành ở những bệnh nhân với tiền sử các lần chọc hút noãn có trên 25% noãn không trường thành.<sup>4</sup> Trường thành noãn bằng dual trigger cũng đã được xem như là giải pháp mới trong điều trị các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng

Tác giả liên hệ: Dương Hoàng Long

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: duonghoanglong2006@gmail.com

Ngày nhận: 19/10/2021

Ngày được chấp nhận: 04/11/2021

kém trong nghiên cứu của Hass và cộng sự (2014) và trong nghiên cứu của Meyer và cộng sự (2015) do làm tăng số lượng noãn trưởng thành.<sup>5</sup>

Các nghiên cứu hiệu quả của dual trigger trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém cho tới hiện tại là không nhiều. Mặt khác điều trị bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém hiện vẫn là thách thức đối với các bác sĩ lâm sàng. Các nghiên cứu đã ước tính trong các trường hợp làm thụ tinh trong ống nghiệm, 10% - 24% là bệnh nhân đáp ứng kém.<sup>6</sup> Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài với mục tiêu so sánh số lượng noãn thu được, số lượng noãn trưởng thành, chất lượng noãn và tỷ lệ thụ tinh, số lượng phôi, chất lượng phôi giữa hai nhóm trưởng thành noãn bằng hCG trigger và dual trigger trên các bệnh nhân đáp ứng kém tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân điều trị tại trung tâm HTSS, Bệnh viện Phụ sản Trung Ương, đáp ứng buồng trứng kém từ tháng 8/2020 đến tháng 8/2021.

**Tiêu chuẩn lựa chọn:** Bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng theo tiêu chuẩn Bologna năm 2011: ít nhất hai trong 3 điều kiện sau (i, Tuổi  $\geq 40$  hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ nào khác của đáp ứng buồng trứng kém; ii, Tiền sử 1 lần trước đây có đáp ứng buồng trứng kém: số noãn thu được  $\leq 3$  khi sử dụng phác đồ KTBT thông thường; iii, Xét nghiệm dự trữ buồng trứng thấp: AFC (antral follicle count)  $< 5 - 7$  nang hoặc AMH (Anti-mullerian Hormone)  $< 0,5 - 1,1$  ng/ml).

**Tiêu chuẩn loại trừ:** Các trường hợp bất thường tinh trùng hoặc bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu.

### 2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Tiến cứu, can thiệp lâm sàng có đối chứng.

\* **Cỡ mẫu:**

$$N = n_1 + n_2 \geq \frac{\left[ Z_{\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1)p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:  $\alpha = 0,05 \rightarrow Z_{\alpha/2} = 1,96$ ;  $\beta = 0,2 \rightarrow Z_{1-\beta} = 0,84$ .  $p = \frac{p_1 + p_2}{2}$  với  $p_1$  là tỷ lệ thụ tinh/bệnh nhân trưởng thành noãn bằng hCG;<sup>7</sup>  $p_2$  là tỷ lệ thụ tinh/bệnh nhân trưởng thành noãn bằng hCG kết hợp với GnRHa.<sup>8</sup> Với  $p_1 = 0,586$  và  $p_2 = 0,88 \rightarrow N \geq 22$ . Chúng tôi lấy 62 bệnh nhân với hệ số  $r = n_1/n_2 = 1 \rightarrow n_1 = n_2 = 31$ . Cỡ mẫu của mỗi nhóm là 31.

**Các bước tiến hành nghiên cứu:** Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu được kích thích buồng trứng (KTBT) bằng phác đồ Antagonist, sử dụng recombinant Follicle Stimulating Hormone (rFSH) (Follitrope<sup>®</sup> với liều 150 - 225IU) bắt đầu tiêm từ ngày 2 của kì kinh. GnRHa (Cetrotide<sup>®</sup>, 250 $\mu$ g) được tiêm từ ngày 6 và duy trì tới ngày trigger. Bệnh nhân được trưởng thành noãn khi có 2 nang kích thước từ 18mm hoặc 3 nang kích thước từ 17mm trở lên. hCG 10000IU (IVF-C<sup>®</sup>, 5000IU), hCG 6500IU (Ovitrelle<sup>®</sup>, 250 $\mu$ g) và Triptorelin (Diphereline<sup>®</sup>, 0,2mg) là các thuốc được sử dụng để gây trưởng thành noãn. Bệnh nhân tới khám, đủ tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ được bốc thăm ngẫu nhiên để phân nhóm. Nhóm nghiên cứu đã chuẩn bị sẵn 31 phiếu ghi số 1 và 31 phiếu ghi số 2, sau đó trộn đều và cho vào một phong bì. Bệnh nhân bốc số 1 sẽ được phân vào nhóm chứng và được trưởng thành noãn bằng hCG 10000IU. Bệnh nhân bốc số 2 sẽ được phân vào nhóm can thiệp và được trưởng thành noãn bằng hCG kết hợp GnRHa (Ovitrelle + Diphereline). Quy luật phân nhóm cứ tiếp tục cho tới hết 31 bệnh nhân mỗi nhóm. Chọc hút noãn sau trigger 36 giờ đối với tất cả bệnh nhân dưới hướng dẫn của siêu âm. Noãn được đánh giá và phân loại theo độ trưởng thành: noãn trưởng thành (MII), noãn chưa trưởng thành (MI, GV), noãn thoái

hóa (TH) và tính tỷ lệ noãn trưởng thành = số noãn MII/tổng số noãn. Các noãn MII sẽ được thụ tinh bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). 18 - 20 giờ sau khi cho tinh trùng thụ tinh với noãn, noãn đã thụ tinh khi có 2 tiền nhân quan sát dưới kính hiển vi đảo ngược. Xác định tỷ lệ thụ tinh = số noãn thụ tinh/tổng số noãn. Phôi sẽ được phân loại chất lượng tiêu chuẩn của ngày 3 để đánh giá số lượng tế bào, tính đối xứng, sự phân mảnh và chỉ định ở mức độ loại 1, 2, 3 theo đồng thuận Istanbul (2011).<sup>9</sup>

### 3. Xử lý số liệu

Sử dụng phần mềm SPSS 16.0. Fisher's exact test được sử dụng để so sánh tỷ lệ giữa 2 nhóm của biến định tính. T-test được sử dụng để so sánh giá trị trung bình giữa 2 nhóm của biến định lượng. Kiểm định giả thuyết với

khoảng tin cậy 95%.

### 4. Đạo đức nghiên cứu

Trên thế giới có rất nhiều nghiên cứu về trưởng thành noãn bằng hCG kết hợp với GnRHa, có một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng chất lượng noãn và phôi tốt hơn khi trưởng thành noãn bằng dual trigger. Các phác đồ kích thích buồng trứng, cũng như trưởng thành noãn sử dụng trong nghiên cứu đều đang được thực hiện thường quy tại trung tâm HTSS quốc gia. Đề tài được sự đồng ý của Ban lãnh đạo Trung tâm hỗ trợ sinh sản quốc gia và được thông qua bởi hội đồng đạo đức Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

## III. KẾT QUẢ

### 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 1. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm	Nhóm chứng (N = 31) n (%)	Nhóm can thiệp (N = 31) n (%)	p
Tuổi (năm)		38,35 ± 6,15	38 ± 5,60	0,81
Loại vô sinh				
Nguyên phát		10 (32,26%)	7 (22,58%)	0,39
Thứ phát		21 (67,74%)	24 (77,42%)	
Thời gian vô sinh (năm)		4,94 ± 4,30	3,71 ± 2,41	0,17
Nguyên nhân vô sinh				
Do vòi tử cung		2 (6,45%)	5 (16,13%)	0,38
Do chồng		2 (6,45%)	3 (9,68%)	
Do tuổi cao		2 (6,45%)	0 (0,00%)	
Chưa rõ nguyên nhân		25 (80,65%)	23 (74,19%)	
BMI (Body Mass Index)		21,75 ± 2,41	21,58 ± 2,58	0,79
AFC ( nang)		5,10 ± 2,64	6,68 ± 4,13	0,08
FSH (IU/l)		9,04 ± 3,31	8,46 ± 3,77	0,53
LH (IU/l)		4,25 ± 1,60	4,52 ± 1,97	0,55
Estradiol (E2) (pg/ml)		35,47 ± 18,75	34,95 ± 17,40	0,91

Sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và dự trữ buồng trứng giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê.

## 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng

**Bảng 2. Đặc điểm kích thích buồng trứng của đối tượng nghiên cứu**

Đặc điểm	Nhóm	Nhóm chứng (N = 31)	Nhóm can thiệp (N = 31)	p
Liều đầu FSH (IU)		157,26 ± 52,52	168,55 ± 60,54	0,44
Số ngày KTBT (ngày)		8,97 ± 1,82	9,32 ± 2,02	0,47
Tổng liều FSH (IU)		1437,10 ± 511,28	1737,10 ± 845,67	0,10
Số nang kích thước ≥ 10mm ngày trigger (nang)		5,52 ± 4,03	6,94 ± 3,24	0,13
Số nang kích thước ≥ 14mm ngày trigger (nang)		3,81 ± 2,69	4,32 ± 2,30	0,42
Nồng độ Estradiol (E2) ngày trigger (pg/ml)		1216,39 ± 831,61	1797,84 ± 1712,42	0,09
Độ dày niêm mạc tử cung (NMTC) ngày trigger (mm)		7,76 ± 2,59	8,44 ± 3,18	0,36

Sự khác biệt về liều FSH, tổng liều cũng như số nang noãn thu được giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

## 3. Đặc điểm về số lượng noãn, chất lượng noãn

**Bảng 3. Đặc điểm về số lượng noãn và chất lượng noãn**

Kết quả chọc hút noãn	Nhóm chứng (N = 31)	Nhóm can thiệp (N = 31)	p
Số noãn (noãn)	4,29 ± 2,65	5,90 ± 3,30	0,02
Số noãn MII (noãn)	3,16 ± 2,13	4,45 ± 2,81	0,02
Tỷ lệ noãn trưởng thành trung bình (%)	74,51 ± 26,81	77,16 ± 24,44	0,69

Số noãn trung bình thu được, số noãn MII ở nhóm trưởng thành noãn bằng dual trigger nhiều hơn ở nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần. Sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ noãn trưởng thành giữa 2 nhóm nghiên cứu khác biệt không có ý nghĩa thống kê  $p > 0,05$ .

#### 4. Đặc điểm về tỷ lệ thụ tinh, chất lượng phôi

**Bảng 4. Đặc điểm về tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi**

Kết quả thụ tinh	Nhóm chứng (N = 31)	Nhóm can thiệp (N = 31)	p
Số noãn thụ tinh trung bình (noãn)	2,81 ± 1,68	3,77 ± 2,55	0,04
Tỷ lệ thụ tinh trung bình (%)	85,62 ± 21,85	80,43 ± 24,09	0,38
Tổng số phôi ngày 3 trung bình (phôi)	2,67 ± 1,79	3,74 ± 2,54	0,03
Số phôi độ 1 (phôi)	1,71 ± 1,47	2,19 ± 2,26	0,16
Số phôi độ 2 (phôi)	0,71 ± 0,90	0,90 ± 0,94	0,41
Số phôi độ 3 (phôi)	0,35 ± 0,75	0,65 ± 1,25	0,27

Số noãn thụ tinh, số phôi trung bình thu được ở nhóm trưởng thành noãn bằng dual trigger nhiều hơn ở nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Tỷ lệ thụ tinh, chất lượng phôi giữa hai nhóm khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi được thiết kế nhằm so sánh số lượng noãn thu được, số lượng noãn trưởng thành, chất lượng noãn và tỷ lệ thụ tinh, số lượng phôi, chất lượng phôi giữa hai nhóm trưởng thành noãn bằng hCG trigger và dual trigger trên những trường hợp đáp ứng buồng trứng kém.

Về tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân, tiêu chuẩn đáp ứng kém rất khác nhau giữa các trung tâm, có nơi dựa trên số noãn thu được, có nơi chọn số nang phát triển hay tỉ lệ hủy chu kì điều trị. Do đó, việc sử dụng kết quả của các nghiên cứu vào thực hành lâm sàng còn nhiều khó khăn. Năm 2011, Hiệp hội Sinh sản và Phôi học Châu Âu đã đưa ra đồng thuận về tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng kém (tiêu chuẩn Bologna). Trong nghiên cứu này, chúng tôi chọn tiêu chuẩn đáp ứng buồng trứng kém theo Bologna để thống nhất các trung tâm khác

về tiêu chuẩn chẩn đoán và có thể so sánh kết quả giữa các nghiên cứu.

Về thiết kế nghiên cứu, nghiên cứu của chúng tôi là can thiệp lâm sàng, có đối chứng. Điều này đảm bảo tính đồng nhất của nghiên cứu và hạn chế tối đa các yếu tố nhiễu ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu. Trong nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng cũng như những đặc điểm về kích thích buồng trứng là như nhau giữa nhóm trưởng thành noãn bằng hCG trigger và dual trigger.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy trưởng thành noãn bằng dual trigger làm tăng số lượng noãn thu được, số lượng noãn trưởng thành, số lượng phôi ở những bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém (Bảng 3). Để giải thích cho điều này, chúng tôi cho rằng hiệu quả của dual trigger trong trưởng thành noãn là do sự giải phóng của các đỉnh FSH và LH sinh lý dưới tác động của GnRH $\alpha$ .

Mặc dù vai trò của đỉnh FSH trong chu kỳ tự nhiên vẫn chưa hoàn toàn sáng tỏ, nhưng những nghiên cứu đã cho thấy đỉnh FSH có ý nghĩa quan trọng trong quá trình phóng noãn và trưởng thành noãn. Đỉnh FSH kích thích hình thành các receptor LH trong giai đoạn hoàng thể hóa tế bào hạt,

thúc đẩy sự trưởng thành nhân noãn, và sự giãn rộng của khối cumulus.<sup>10</sup> Thêm vào đó, FSH có khả năng kích thích hoạt động hoạt hóa plasminogen trong tế bào hạt. Hoạt động hoạt hóa plasminogen chuyển plasminogen thành plasmin (một enzyme tiêu protein), có vai trò làm yếu vỏ nang noãn, tạo điều kiện để quá trình vỡ vỏ nang và phóng noãn được dễ dàng. Nghiên cứu của Lamb và cộng sự (2011) cho thấy việc bổ sung FSH vào thời điểm trigger trưởng thành noãn bằng hCG làm tăng số lượng noãn thu được và tỷ lệ thụ tinh.<sup>11</sup>

Trên các bệnh nhân đáp ứng kém thường sự phát triển của các nang noãn không đều mặc dù các nang ở ngày 2 là đều nhau, chính vì vậy nên đến giai đoạn trưởng thành noãn, có những nang kích thước đủ tiêu chuẩn nhưng cũng có những nang còn nhỏ. Dựa vào giả thuyết ở trên việc chúng tôi kết hợp cả hCG và GnRHa để trưởng thành noãn sẽ giúp vừa tạo đỉnh LH ngoại sinh và đỉnh LH nội sinh, sinh lí hơn với hy vọng các nang nhỏ nhờ vào đỉnh LH nội sinh sẽ trưởng thành noãn tốt hơn.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả nghiên cứu của một số tác giả trên thế giới. Nghiên cứu của Haas Jigal và cộng sự (2019) trên nhóm bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém theo tiêu chuẩn Bologna, cho thấy số lượng noãn thu được ở nhóm trưởng thành noãn bằng hCG kết hợp với GnRHa cao hơn ở nhóm trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần.<sup>12</sup> Tuy nhiên, nghiên cứu của Hass Jigal và cộng sự thực hiện trên cỡ mẫu nhỏ chỉ 30 bệnh nhân. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện có ưu điểm là thực hiện trên cỡ mẫu lớn hơn là 62 bệnh nhân. Trong nghiên cứu của Zhang và cộng sự (2017), khi nghiên cứu trên 1350 bệnh nhân, cũng cho thấy trưởng thành noãn bằng dual trigger làm tăng số lượng noãn thu được, số lượng noãn trưởng thành, thậm chí là cả tỷ

lệ noãn trưởng thành. Nghiên cứu của Zhang mặc dù được thực hiện với cỡ mẫu lớn 1350, tuy nhiên nhược điểm của thiết kế nghiên cứu là nghiên cứu đoàn hệ có so sánh.<sup>13</sup>

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khác với kết quả nghiên cứu của Eftekhar và cộng sự (2018). Trong nghiên cứu của Eftekhar, không có sự khác biệt về số lượng noãn thu được, số lượng noãn trưởng thành, số lượng phôi, chất lượng phôi giữa nhóm trưởng thành noãn bằng hCG trigger và dual trigger.<sup>8</sup> Sự khác nhau này có thể là do sự khác nhau về thiết kế nghiên cứu do nghiên cứu của Eftekhar và cộng sự là nghiên cứu bệnh chứng.

Các nghiên cứu về dual trigger trên các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém cho tới hiện tại là không nhiều. Ưu điểm của nghiên cứu này được thể hiện ở thiết kế nghiên cứu. Chúng tôi thực hiện nghiên cứu can thiệp có đối chứng, điều này để đảm bảo được tính đồng nhất, cũng như loại bỏ được các yếu tố nhiễu giữa hai nhóm so sánh. Chính vì thế kết quả nghiên cứu sẽ mang tính khách quan và có ý nghĩa hơn. Bên cạnh đó, nghiên cứu cũng tồn tại một số hạn chế đó là chúng tôi thực hiện ở cỡ mẫu nhỏ 62 bệnh nhân do đó chưa có tính đại diện và khái quát cao. Đồng thời, nghiên cứu mới dừng lại ở đánh giá kết quả trưởng thành noãn và kết quả tạo phôi, chưa đánh giá tới tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai trên các bệnh nhân trưởng thành noãn bằng dual trigger. Chính vì thế các nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn hơn cần được tiến hành để đánh giá hiệu quả của dual trigger đối với kết quả IVF trên những bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

## V. KẾT LUẬN

Trưởng thành noãn bằng dual trigger bước đầu cho thấy làm tăng số lượng noãn thu được, số lượng noãn trưởng thành, và số lượng phôi thu được so với trưởng thành noãn bằng hCG đơn thuần, qua đó cải thiện kết quả IVF trên

các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. 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 Oxf Engl*. 2005;20(5):1213-1220. doi: 10.1093/humrep/deh765.

2. Lin MH, Wu FSY, Lee RKK, Li SH, Lin SY, Hwu YM. 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*. 2013;100(5):1296-1302. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.1976.

3. Schachter M, Friedler S, Ron-El R, 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(4):1087-1093. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.07.1316.

4. Griffin D, Feinn R, Engmann L, Nulsen J, Budinetz T, Benadiva C. Dual trigger with gonadotropin-releasing hormone agonist and standard dose human chorionic gonadotropin to improve oocyte maturity rates. *Fertil Steril*. 2014;102(2):405-409. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.04.028.

5. Haas J, Zilberberg E, Dar S, 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. *J Ovarian Res*. 2014;7:77. doi: 10.1186/1757-2215-7-77.

6. Keay SD, Liversedge NH, Mathur RS, Jenkins JM. Assisted conception following poor ovarian response to gonadotrophin stimulation.

*Br J Obstet Gynaecol*. 1997;104(5):521-527. doi: 10.1111/j.1471-0528.1997.tb11525.x.

7. Gonen Y, Balakier H, Powell W, et al. Use of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist to Trigger Follicular Maturation for in Vitro Fertilization. *J ClinEndocrinolMetab*. 1990;71:918-922.

8. Eftekhar M, Naghshineh E, Neghab N, Hosseini-sadat R. A comparison of dual triggering (by administration of GnRH agonist plus HCG) versus HCG alone in poor ovarian responders in ART outcomes. *Middle East Fertil Soc J*. 2018;23(4):350-353. doi: 10.1016/j.mefs.2018.04.011.

9. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2011;26(6):1270-1283. doi: 10.1093/humrep/deq037.

10. Zeleznik AJ, Midgley AR, Reichert LE. Granulosa Cell Maturation in the Rat: Increased Binding of Human Chorionic Gonadotropin Following Treatment with Follicle-Stimulating Hormone in Vivo<sup>1</sup>. *Endocrinology*. 1974;95(3):818-825. doi: 10.1210/endo-95-3-818.

11. Lamb JD, Shen S, McCulloch C, Jalalian L, Cedars MI, Rosen MP. Follicle-stimulating hormone administered at the time of human chorionic gonadotropin trigger improves oocyte developmental competence in in vitro fertilization cycles: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Fertil Steril*. 2011;95(5):1655-1660. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.019.

12. Haas J, Zilberberg E, Nahum R, et al. Does double trigger (GnRH-agonist+hCG) improve outcome in poor responders undergoing IVF-ET cycle? A

pilot study. *Gynecol Endocrinol Off J Int Soc Gynecol Endocrinol*. 2019;35(7):628-630. doi: 10.1080/09513590.2019.1576621.

13. Zhang J, Wang Y, Mao X, et al. Dual

trigger of final oocyte maturation in poor ovarian responders undergoing IVF/ICSI cycles. *Reprod Biomed Online*. 2017;35(6):701-707. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.09.002.

## Summary

### A COMPARISON OF hCG TRIGGER VERSUS DUAL TRIGGER FOR FINAL OOCYTE MATURATION IN POOR OVARIAN RESPONDERS

This study compared the final oocyte maturation and the embryo formation between two groups, one group in which follicular maturation was triggered by hCG alone versus the other group triggered by a combination of hCG and GnRHa. This study was conducted at National Hospital of Obstetric and Gynaecology. Patients who were poor ovarian responders as defined by the Bologna criteria were randomized into two groups: the control group received the hCG trigger (10000IU) and the investigation group received the dual trigger (0.2mg of Triptoreline plus 6500IU of hCG). The number of retrieved oocytes, number of mature oocytes (MII), number of embryos formation were all significantly higher in the investigation group compared to control group ( $p < 0.05$ ). The fertilization rate and the number of top embryos were not significantly different between the two groups. Dual trigger for final oocyte maturation can improve IVF outcome in poor ovarian responders.

**Keywords:** oocyte maturation, hCG trigger, dual trigger, poor ovarian responder.