



HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ SUNG TESTOSTERON DẠNG GEL TRÊN BỆNH NHÂN ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Hoàng Quốc Huy^{1,*}, Hồ Sỹ Hùng², Nguyễn Thu Thủy¹,
Nguyễn Thị Hồng¹

1 Trường Đại học Y Dược, Đại học Thái Nguyên

2 Trường Đại học Y Hà Nội

* Tác giả liên hệ: huyquochoang@gmail.com

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Các giải pháp điều trị bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng còn ít hiệu quả và chưa đạt được đồng thuận. Trong đó, sử dụng testosterone dưới dạng gel đã được một số nghiên cứu chứng minh làm tăng số noãn thu được, tăng tỷ lệ có thai lâm sàng và tăng tỷ lệ trẻ sơ sinh sống ở các phụ nữ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. **Mục tiêu:** So sánh kết quả thụ tinh trong ống nghiệm giữa nhóm có sử dụng testosterone gel với nhóm không sử dụng testosterone gel trên bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. **Phương pháp:** Nghiên cứu can thiệp có đối chứng. Bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng tham gia nghiên cứu được lựa chọn theo tiêu chuẩn có 2 trong 3 tiêu chuẩn: (1) Tuổi phụ nữ ≥ 40 hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ khác của đáp ứng buồng trứng kém. (2) Có tiền sử đáp ứng kém (Số noãn chọc hút được nhỏ hơn 3 với phác đồ kích thích buồng trứng tiêu chuẩn). (3) Xét nghiệm dự trữ buồng trứng giảm ($AFC < 5 - 7$ hoặc $AMH < 0,5 - 1,1$ ng/ml). Phân ngẫu nhiên vào 2 nhóm, nhóm nghiên cứu ($n=62$) bệnh nhân được sử dụng 12,5mg testosterone gel bôi ngoài da trong 4 tuần trước khi kích thích buồng trứng, nhóm chứng ($n=60$) không sử dụng testosterone. Cả hai nhóm, bệnh nhân được kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist với FSH tái tổ hợp và được chuyển phôi tươi vào ngày 3. So sánh tổng số noãn thu được, số noãn trưởng thành, số phôi thu được, tỷ lệ thai lâm sàng giữa hai nhóm. **Kết quả:** Tổng số noãn thu được giữa nhóm chứng và nhóm can thiệp ($5,10 \pm 2,27$ so với $5,74 \pm 2,88$; $p=0,18$) và số noãn trưởng thành ($4,23 \pm 1,89$ so với $4,65 \pm 2,57$; $p=0,96$) có xu hướng cao hơn ở nhóm can thiệp, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Niêm mạc tử cung ở nhóm can thiệp dày hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($10,39 \pm 1,69$ so với $11,45 \pm 2,03$; $p=0,00$). Tỷ lệ làm tổ ở nhóm can thiệp

Tổng Biên tập:

TS. Nguyễn Phương Sinh

Ngày nhận bài:

12/9/2023

Ngày chấp nhận đăng bài:

18/10/2023

Ngày xuất bản:

27/3/2024

Bản quyền: @ 2024

Thuộc Tập chí Khoa học
và Công nghệ Y Dược

Xung đột quyền tác giả: Tác giả
tuyên bố không có bất kỳ xung đột
nào về quyền tác giả

Địa chỉ liên hệ: Số 284,
đường Lương Ngọc Quyến,
TP. Thái Nguyên,
tỉnh Thái Nguyên

Email:

tapchi@tnmc.edu.vn

cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (15,38% so với 4,03%; $p=0,00$). Tỷ lệ có thai, có thai lâm sàng, có thai tiến triển ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê lần lượt như sau (33,33% so với 13,56%, $p=0,01$); (31,67% so với 10,17%, $p=0,00$); (28,33% so với 8,47%, $p=0,01$). **Kết luận:** Sử dụng testosterone gel trước khi kích thích buồng trứng có xu hướng cải thiện số noãn thu được và tăng kết quả thụ tinh ống nghiệm của bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

Từ khóa: Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng; Testosterone gel; Thụ tinh trong ống nghiệm

EFFECTIVENESS OF SUPPLEMENTARY TREATMENT OF TESTOSTERONE GEL IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESPONSE

Hoang Quoc Huy^{1*}, Ho Sy Hung², Nguyen Thu Thuy¹,
Nguyen Thi Hong¹

1 Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

2 Ha Noi Medical University

* Author contact: huyquochoang@gmail.com

ABSTRACT

Background: Treatment solutions for patients who respond poorly to ovarian stimulation are still less effective and have not reached consensus. Using testosterone gel has been proven by several studies to increase the number of oocytes retrieved, increase the clinical pregnancy rate and increase the live births rate in women who respond poorly to ovarian stimulation. **Objectives:** comparing the results of in vitro fertilization between the group using testosterone gel and the group not using testosterone gel on patients who had poor ovarian response. **Methods:** A randomized control trial. Women who met at least two of the criteria: (1) advanced maternal age (40 years) or any other POR risk factor; (2) A previous incident of POR (cycles cancelled or 3 oocytes with a conventional ovarian stimulation protocol); (3) A low ovarian reserve test ($AFC \leq 5-7$ or $AMH \leq 0.5-1.1$ ng/mL) were enrolled randomly in two groups of this study. Study group ($n=62$) prescribed to apply 12.5mg Androgel 1% transdermal daily for 4 weeks prior to ovarian stimulation. Control group ($n=60$) did not use any treatment. Both groups were undergoing controlled

ovarian stimulation with GnRH antagonist protocol, using rFSH. Embryo transfer was conducted on the third day after oocytes retrieval. Number of oocytes retrieved, mature oocytes, embryos retrieved, and clinical pregnancy rate (CPR) were compared between two groups. **Results:** Total number of oocytes retrieved (5.10 ± 2.27 vs. 5.74 ± 2.88 ; $p=0.18$) and number of mature oocytes (4.23 ± 1.89 vs. 4.65 ± 2.57 ; $p=0.96$) tends to be higher in the intervention group, but the difference is not statistically significant. The endometrium in the treatment group was statistically significantly thicker than the control group (10.39 ± 1.69 vs. 11.45 ± 2.03 ; $p=0.00$). The implantation rate in the treatment group was statistically significantly higher than the control group (15.38% vs. 4.03% ; $p=0.00$). The rates of pregnancy, clinical pregnancy, and ongoing pregnancy in the treatment group were higher than the control group, the differences were statistically significant as follows (33.33% vs. 13.56% , $p=0.01$); (31.67% vs. 10.17% , $p=0.00$); (28.33% vs. 8.47% , $p=0.01$). **Conclusions:** Using testosterone gel before ovarian stimulation tends to improve the number of oocytes retrieved and increase the IVF results of patients with poor ovarian response.

Keywords: Poor ovarian response; Testosterone gel; IVF

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng là một thách thức đối với các nhà thực hành lâm sàng trong thụ tinh trong ống nghiệm nói riêng và đối với cả công tác chăm sóc sức khỏe sinh sản của cộng đồng nói chung. Không chỉ ở Việt Nam mà trên toàn Thế giới vì nó ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng sinh sản của người phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ và hạnh phúc gia đình cũng như toàn xã hội.

Kích thích buồng trứng có kiểm soát (COS) đã góp phần nâng cao tỷ lệ mang thai của phụ nữ được thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) bằng cách tăng số lượng các nang noãn phát triển. Tuy nhiên, những người có đặc điểm dự trữ trứng giảm là những người đáp ứng kém, đáp ứng không tương ứng, mặc dù đã được dùng tối đa liều gonadotropin. Các phác đồ kích thích buồng trứng khác nhau đã được sử dụng cho việc quản lý những người đáp ứng kém. Hiện nay các phác đồ phổ biến nhất để điều trị cho họ là: Phác đồ ngắn GnRH agonist, và phác đồ GnRH antagonist. Thật không may, không phác đồ nào trong các phác đồ này có hiệu quả, đặc biệt trong cái

thiện việc đáp ứng buồng trứng trên những người người đáp ứng kém.

Dự trữ buồng trứng là thuật ngữ dùng để đánh giá khả năng của buồng trứng tạo ra nang noãn và chất lượng của noãn. Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng thường gặp ở những phụ nữ trên 35 tuổi và trên một số bệnh nhân vô sinh. Đánh giá dự trữ buồng trứng dựa vào tuổi của phụ nữ, xét nghiệm hormon hướng sinh dục đầu chu kỳ kinh, AMH, siêu âm số lượng nang thứ cấp (AFC) và một số thăm dò khác. Trong sự phát triển nang noãn, testosterone là tiền chất của estrogen, được tạo ra nhờ enzym vòng thơm xúc tác dưới sự kích thích của FSH. Ở mức độ phân tử, testosterone còn có tác dụng làm tăng tác dụng của FSH, kích thích phát triển nang noãn¹.

Các giải pháp điều trị bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng còn ít hiệu quả và chưa đạt được đồng thuận. Trong đó, sử dụng testosterone dưới dạng gel bôi ngoài da đã được một số nghiên cứu ở nước ngoài chứng minh làm tăng số noãn thu được, tăng tỷ lệ có thai lâm sàng và tăng tỷ lệ trẻ sơ sinh sống ở các phụ nữ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng²⁻⁴. Mặt khác, các nghiên cứu này cho thấy sử dụng testosterone an toàn và không có tác dụng phụ đáng kể ở liều điều trị⁵. Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về sử dụng testosterone dạng gel ở bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng, do đó nghiên cứu này tiến hành với mục tiêu: *So sánh kết quả thụ tinh trong ống nghiệm giữa nhóm có sử dụng testosterone dạng gel 4 tuần trước khi kích thích buồng trứng với nhóm không sử dụng testosterone dạng gel trên bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.*

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng, thời gian, địa điểm nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân thực hiện chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia – Bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 12 năm 2020.

Tiêu chuẩn lựa chọn:

Các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:

- Tuổi phụ nữ ≥ 40 hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ khác của đáp ứng buồng trứng kém.
- Có tiền sử đáp ứng kém (Số noãn chọc hút được nhỏ hơn

3 với phác đồ kích thích buồng trứng tiêu chuẩn).

- Xét nghiệm dự trữ buồng trứng giảm ($AFC < 5 - 7$ hoặc $AMH < 0,5 - 1,1$ ng/ml)⁶.

- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại khỏi nghiên cứu các trường hợp có một trong các vấn đề sau:

- Các trường hợp xin hoãn.

- Bệnh lý tuyến giáp.

- Suy giảm chức năng gan, thận.

- Bất thường cơ quan sinh dục.

- Nguyên nhân vô sinh do chồng.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu:

Nghiên cứu can thiệp có đối chứng. Đối tượng nghiên cứu được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: Nhóm can thiệp và nhóm chứng. Nhóm can thiệp được đánh số 1 và nhóm chứng đánh số 2, các bệnh nhân tham gia nghiên cứu bốc thăm lần lượt từ 1 cho đến hết số phiếu trong túi phong bì đựng.

- *Nhóm can thiệp (Nhóm 1):* Bệnh nhân được bôi testosterone gel vào da bụng vùng quanh rốn 12,5mg mỗi ngày trong 4 tuần trước khi tiêm FSH bắt đầu chu kỳ IVF. Loại testosterone gel được dùng trong nghiên cứu là Androgel hàm lượng 50mg mỗi gói của hãng Besin Healthcare.

- *Nhóm chứng (Nhóm 2):* Bệnh nhân sẽ nhận FSH để bắt đầu chu kỳ IVF luôn mà không bôi testosterone gel trước đó.

Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:

Trong nghiên cứu này, nhóm chứng là những bệnh nhân không sử dụng testosterone bôi da trước khi kích thích buồng trứng. Nhóm can thiệp là những bệnh nhân có sử dụng testosterone bôi da trong thời gian 4 tuần và 6 tuần trước khi kích thích buồng trứng.

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu kiểm định 2 trung bình:

$$n = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} + Z_{1-\beta} \right) (SD_1^2 + SD_2^2)}{(m_1 - m_2)^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm

$Z_{1-\frac{\alpha}{2}}$: Hệ số tin cậy, ứng với độ tin cậy 95% ($\alpha = 0,05$) thì $Z_{1-\frac{\alpha}{2}} = 1,96$

$Z_{1-\beta}$: Hệ số lực mẫu, ứng với lực mẫu 90% ($\beta = 0,1$) thì $Z_{1-\beta} = 1,28$

SD_1 : Độ lệch chuẩn của trung bình số noãn ở nhóm dùng androgel.

SD_2 : Độ lệch chuẩn của trung bình số noãn ở nhóm chứng.

m_1 : Số noãn trung bình của một bệnh nhân ở nhóm dùng androgel.

m_1 : Số noãn trung bình của một bệnh nhân ở nhóm chứng.

Căn cứ vào kết quả về số noãn trung bình của một số nghiên cứu: Fábregues (2011), Kim (2011)^{2,3}.

Chúng tôi chọn $= 4,3$; $= 3,6$; $SD_1 = 2,1$; $SD_2 = 1,9$

Thay số vào công thức tính được $n = 53$. Tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ khoảng 10%, vì vậy, chúng tôi chọn cỡ mẫu tối thiểu 60 bệnh nhân mỗi nhóm.

Các bước tiến hành nghiên cứu

Nhóm can thiệp (Nhóm 1): Bệnh nhân bắt đầu bôi Androgel vào ngày 2 chu kỳ kinh. Cách bôi như sau: Hút toàn bộ gel trong gói thuốc vào bơm tiêm 3ml. Mỗi ngày lấy đúng $\frac{1}{4}$ gói thuốc bôi vào vùng bụng quanh rốn. Mỗi gói thuốc chỉ sử dụng trong 2 ngày. Bảo quản thuốc trong bơm tiêm kín để ngăn mát tủ lạnh sau khi đã mở gói thuốc. Thời gian bôi liên tục trong 4 tuần. Bệnh nhân được kích thích buồng trứng vào ngày 2 chu kỳ kinh ngay sau khi đã sử dụng đủ testosterone trong 4 tuần. Định lượng testosterone trước và sau khi dùng thuốc 4 tuần.

Nhóm chứng (Nhóm 2): Bệnh nhân sẽ được kích thích buồng trứng ngày thứ 2 chu kỳ kinh mà không bôi testosterone trước đó.

- Bệnh nhân 2 nhóm được siêu âm đếm nang cơ sở vào ngày 2 chu kỳ và được kích thích buồng trứng bằng phác đồ Antagonist với FSH tái tổ hợp với liều khởi đầu từ 300 đến 450 IU/ngày (Gonal-F hoặc Puregon). Antagonist

(Orgalutran, 250 µg, Merck Serono, German) được sử dụng từ ngày 6 tiêm FSH.

- Siêu âm lại được thực hiện vào ngày 6 và ngày 8 tiêm FSH. Lịch siêu âm tiếp theo là ngày 9 hoặc ngày 10 tiêm FSH phụ thuộc kết quả siêu âm kích thước nang noãn trước đó.

- Bệnh nhân được chỉ định tiêm hCG (Ovitrelle®, 250 µg, Merck Serono, Italia) khi có ít nhất 1 nang đường kính $\geq 18\text{mm}$, hoặc 2 nang đường kính $\geq 17\text{mm}$.

- Vào nêu âm đo niêm mạc tử cung, định lượng nồng độ estradiol (E_2) và progesterone.

- Chọc hút noãn được tiến hành 36h sau tiêm hCG.

- Chuyển phôi tươi ngày 3.

- Hỗ trợ hoàng thể: 800 mg progesterone vi hạt (Utrogestan 200 mg, Besin Healthcare, France) từ ngày chọc noãn duy trì đến khi thai 12 tuần.

Đánh giá kết quả chuyển phôi:

- Thử nồng độ βhCG huyết thanh vào ngày 14 sau chuyển phôi. Nếu $\beta\text{hCG} \geq 25 \text{ mIU/ml}$ xác định là có thai.

- Siêu âm đầu dò âm đạo 2 tuần sau thử βhCG : Nếu quan sát thấy túi ối trong buồng tử cung xác định là có thai lâm sàng.

Biến số, chỉ số nghiên cứu

- Tuổi, BMI, thời gian vô sinh.

- Dự trữ buồng trứng (FSH, LH, E_2 , AMH và Testosteron), AFC.

- Liều FSH khởi đầu, tổng liều FSH, số ngày dùng FSH, nồng độ E_2 , độ dày niêm mạc tử cung, số lượng noãn chọc hút, số noãn trưởng thành (M II), tỷ lệ hủy chu kỳ.

- Tổng số phôi thu được, số lượng phôi chuyển, số phôi đông lạnh, tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai sinh hóa, tỷ lệ thai lâm sàng.

Phương pháp thu thập và xử lý số liệu

- Các biến định tính được mô tả bằng tần xuất và tỷ lệ %. Kiểm định Chi bình phương được sử dụng nhằm kiểm định sự khác biệt giữa các tỷ lệ.

- Các biến định lượng được mô tả bằng trung bình và độ lệch chuẩn, giá trị nhỏ nhất và giá trị lớn nhất. Kiểm định t được sử dụng nhằm kiểm định sự khác biệt giữa 2 nhóm

với dữ liệu có phân phối chuẩn.
- $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng y đức của Bệnh viện phụ sản Trung ương theo Quyết định số: 343/CN-PSTW ngày 15/05/2019 và Hội đồng Y đức của Trường đại học Y Hà Nội theo quyết định số: 26NCS17/HMU IRB ngày 08/02/2018. Đăng ký trên website: clinicaltrials.gov số: NCT04602143.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tổng số có 122 bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu, trong đó có 62 bệnh nhân thuộc nhóm can thiệp được sử dụng testosterone gel 4 tuần trước kích thích buồng trứng và 60 bệnh nhân nhóm chứng không được dùng thuốc.

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

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

Đặc điểm	Nhóm chứng (n=62)	Nhóm can thiệp (n=60)	p
Tuổi	36,78 ± 4,95	35,79 ± 5,39	
≤ 35 tuổi	16 (27,67 %)	25 (40,32%)	0,22
35 – 40 tuổi	28 (46,67%)	22 (35,48%)	
> 40 tuổi	16 (26,67%)	15 (24,19%)	
Thời gian vô sinh	5,00 ± 2,87	5,4 ± 2,74	
≤ 5 năm	39 (65,00%)	33 (52,23%)	0,26
5-10 năm	15 (25,00%)	14 (38,71%)	
> 10 năm	6 (10,00%)	5 (8,06 %)	
BMI	21,32 ± 2,16	21,11 ± 2,10	
≤ 18,5	6 (10%)	6 (9,68%)	0,67
18,5-22,9	40 (66,67%)	39 (62,90%)	
23- 24,9	11 (18,33%)	16 (25,81%)	
≥ 25	3 (5,00%)	1 (1,61%)	
Nồng độ FSH (IU/l)	8,23±2,25	7,48±2,59	0,09
Nồng độ LH (IU/l)	4,15±1,74	3,89±1,78	0,43

Nồng độ E2 ngày 2 chu kỳ (pg/ml)	34,00±9,57	35,55±15,2	0,50
Nồng độ AMH (ng/ml)	1,04±0,82	1,14±0,82	0,49
AFC (nang)	5,57±1,48	5,24±1,73	0,27

Kết quả Bảng 1 cho thấy: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng về độ tuổi, thời gian mong con, chỉ số khối cơ thể trong chu kỳ kích thích buồng trứng lần này.

Tuổi trung bình cả hai nhóm khoảng 36 tuổi, trong đó độ tuổi chiếm tỷ lệ nhiều nhất là từ 35-40 tuổi (Từ 43-47%), bệnh nhân ở độ tuổi ≤ 35 tuổi chiếm khoảng 1/3 tổng số bệnh nhân.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm cận lâm sàng giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng trong chu kỳ kích thích buồng trứng lần này. Xét nghiệm nội tiết đầu chu kỳ các chỉ số FSH, LH, E2 trong ngưỡng giới hạn bình thường.

Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng

Bảng 2. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm

Biến số	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp (n=62)	p
Liều FSH khởi đầu (IU/ngày)	382,08±56,58	353,63±61,21	> 0,05
Số ngày dùng FSH (ngày)	9,88±0,88	9,79±0,96	> 0,05
Tổng liều FSH (IU)	3561,25±1086,99	3461,29±668,72	> 0,05
Nồng độ E2 ngày tiêm hCG (pg/ml)	1773,15 ± 739,18	1740 ± 849,05	> 0,05
Độ dày NMTC ngày chuyển phôi (mm)	10,39 ± 1,69	11,45 ± 2,03	0,00
Tổng số noãn thu được	5,10 ± 2,27	5,74 ± 2,88	> 0,05
Số noãn trưởng thành	4,23 ± 1,89	4,65 ± 2,57	> 0,05
Tổng số phôi tạo được	3,55 ± 1,77	4,06 ± 2,49	> 0,05
Số phôi chuyển	2,48 ± 0,91	2,30 ± 0,93	> 0,05
Số phôi đông lạnh	2,46 ± 0,83	3,50 ± 1,63	0,01
Tỷ lệ thụ tinh	221/254(87,01%)	258/288(89,58%)	0,35
Tỷ lệ làm tổ	6/149(4,03%)	22/143(15,38%)	0,00

Tỷ lệ có thai	8/59 (13,56%)	20/60 (33,33%)	0,01
Tỷ lệ thai lâm sàng	6/59 (10,17%)	19/60 (31,67%)	0,00
Tỷ lệ thai tiến triển	5/59 (8,47%)	17/60 (28,33%)	0,01
Thai lưu	1/6 (16,67%)	2/19 (10,53%)	> 0,05
Thai sinh hóa	2/59 (3,39%)	1/60 (1,61%)	> 0,05
Đa thai	0/6 (0%)	2/19 (10,53%)	> 0,05

Kết quả Bảng 2 cho thấy: Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng về liều khởi đầu FSH, số ngày sử dụng và tổng liều FSH trong chu kỳ kích thích buồng trứng.

Độ dày niêm mạc tử cung ngày chuyển phôi ở nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Kết quả nghiên cứu về tổng số noãn thu được và số noãn trưởng thành thu được ở nhóm can thiệp có xu hướng cao hơn, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng.

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thụ tinh giữa hai nhóm, tuy nhiên tỷ lệ làm tổ cao hơn ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai tiến triển ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

BÀN LUẬN

Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Tuổi là yếu tố tiên lượng khả năng sinh sản trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Khi tuổi tăng lên đồng nghĩa với giảm đáp ứng với gonadotropin, giảm số lượng noãn, chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi. Tuổi trung bình của 2 nhóm bệnh nhân lần lượt là: Nhóm chứng: $36,78 \pm 4,95$, nhóm sử dụng testosterone 4 tuần là $35,79 \pm 5,39$. Sự khác biệt về tuổi trung bình của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 36. Kết quả này tương tự với tác giả Kim và cộng sự (2014)³. Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) nghiên cứu về hiệu quả của 74 testosterone dạng gel đối với bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng cho thấy nhóm dùng testosterone có tuổi trung bình là $38,70 \pm$

3,42, cao hơn nghiên cứu của chúng tôi ($35,79 \pm 5,39$)⁶. Độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu của các tác giả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi có thể là do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân khác nhau. Nhìn chung đối tượng nghiên cứu của các tác giả đều là bệnh nhân có độ tuổi trung bình trên 35 tuổi. Chỉ số BMI không cho phép đánh giá dự trữ buồng trứng nhưng là một chỉ số khá quan trọng trong việc quyết định liều FSH ban đầu và tiên lượng đáp ứng của buồng trứng cùng với các yếu tố như tuổi, số nang thứ cấp hay Anti Mullerian Hormon. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng BMI tăng sẽ phải dùng liều FSH cao lên, tăng số ngày kích thích buồng trứng, số noãn thu được ít hơn và là thông số có giá trị để dự báo số nang noãn $\geq 14\text{mm}$ ngày tiêm hCG. BMI từ 18-22,9 chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 2 nhóm (66,67%) và 62,90%). Sự khác biệt về BMI giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Mặc dù xét nghiệm định lượng nội tiết AMH (Có vai trò đánh giá dự trữ buồng trứng tốt hơn, nhưng việc định lượng nội tiết FSH, LH, E2 ngày thứ 2 và thứ 3 chu kỳ kinh vẫn có giá trị trong việc đánh giá dự trữ buồng trứng cũng như quyết định liều FSH sử dụng trong chu kỳ KTBT. Khi so sánh nồng độ FSH, LH, E2 ở Bảng 1 trung bình trong huyết thanh của 122 bệnh nhân ở 2 nhóm nghiên cứu thấy không khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Nồng độ FSH trung bình đầu chu kỳ ở nhóm can thiệp là $7,48 \pm 2,59$ thấp hơn so với kết quả của tác giả Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) là $10,5 \pm 7,1$ ⁶. Nguyên nhân có thể do tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả cao hơn so với của chúng tôi.

Kết quả AMH của nhóm can thiệp trong nghiên cứu của chúng tôi là $1,14 \pm 0,82$ không có sự khác biệt với tác giả Bosdou và cộng sự (2016) là 0,97 (0,65, 0,54-1,19) ng/ml⁸. Bên cạnh đó tác giả Kara và cộng sự (2014), có tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân có nồng độ AMH < 1 ng/ml cho nên giá trị AMH trung bình là $0,51 \pm 0,26$ ng/ml, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi⁹.

Số nang thứ cấp trung bình nhóm dùng testosterone 4 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi là $5,24 \pm 1,73$ và kết quả ở nhóm chứng là $5,57 \pm 1,48$. Số nang thứ cấp trung bình của nhóm sử dụng testosterone trong nghiên cứu của Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) có kết quả tương tự với nghiên cứu của chúng tôi là $5,6 \pm 2,9$ với $p > 0,05$ ². Theo nghiên cứu của Kim và cộng sự (2014) nhóm bệnh nhân đáp

ứng kém sử dụng testosterone 4 tuần có số nang thứ cấp trung bình là $4,8 \pm 1,0^4$. Theo nghiên cứu của tác giả Xu và cộng sự (2014) có kết quả là $4,36 \pm 1,34^7$. Như vậy số nang thứ cấp đầu chu kỳ kinh đều khá thấp ở những bệnh nhân đáp ứng kém.

Như vậy, Bảng 1 đã thể hiện sự đồng nhất của hai nhóm bệnh nhân về các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng. Có sự đồng nhất này là do các bệnh nhân được phân nhóm nghiên cứu ngẫu nhiên ban đầu.

Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng

Theo Bảng 2, kết quả tổng liều FSH trung bình ở nhóm can thiệp testosterone là $3461,29 \pm 668,72$ IU không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng $3561,25 \pm 1086,99$ IU. Nghiên cứu của tác giả Đoàn Thị Hằng (2017) cho thấy tổng liều FSH trung bình của các bệnh nhân sử dụng testosterone là $2897 \pm 341,6$ IU⁶. Liều FSH trung bình ở đối tượng sử dụng testosterone trong nghiên cứu của Kim và cộng sự là $2552,3 \pm 397$ IU³. Qua các số liệu này có thể sự khác biệt về tổng liều FSH giữa các nghiên cứu là do kinh nghiệm của các trung tâm IVF đối với các bệnh nhân đáp ứng kém. Xu hướng dùng liều cao khởi đầu ở những bệnh nhân này làm cho tổng liều FSH trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với đa số các tác giả khác khi sử dụng testosterone trước khi kích thích buồng trứng. Bên cạnh đó, số ngày kích thích buồng trứng trung bình của 2 nhóm đều dưới 10 ngày và không có sự khác biệt. Nhìn chung thời gian kích thích buồng trứng trung bình trong khoảng thời gian 10 ngày là phù hợp cho các phác đồ điều trị.

Độ dày niêm mạc tử cung được theo dõi trong quá trình kích thích buồng trứng và được ghi nhận vào ngày tiêm hCG. Trong nghiên cứu của chúng tôi độ dày trung bình của niêm mạc tử cung nhóm sử dụng testosterone 4 tuần là $11,45 \pm 2,03$ mm, nhóm chứng là $10,39 \pm 1,69$, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,00$. Qua đây có thể bước đầu ghi nhận kết quả ảnh hưởng của testosterone đối với niêm mạc tử cung ở nhóm 4 tuần tốt hơn so với nhóm chứng. Đồng thời một số nghiên cứu cũng có kết quả tương đương với nghiên cứu của chúng tôi như: Bosdou và cộng sự (2016), cho kết quả độ dày niêm mạc tử cung của nhóm sử dụng testosterone là 10,7 (2,5, 9,8-11,8) và nhóm chứng là 9,0 (3,0, 81-97), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,018^8$.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng việc sử dụng testosterone gel với liều 12,5mg trong 4 tuần trước khi kích trứng giúp làm gia tăng số lượng noãn thu được ($5,74 \pm 2,88$ so với $5,10 \pm 2,27$), số noãn trưởng thành ($4,65 \pm 2,57$ so với $4,23 \pm 1,89$) cũng như tỷ lệ noãn thụ tinh (89,58% so với 87,01%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Số phôi đông lạnh trung bình ở nhóm sử dụng testosterone là $3,50 \pm 1,63$ cao hơn so với nhóm chứng là $2,46 \pm 0,83$ có ý nghĩa thống kê với $p = 0,01$. Điều này cũng có thể lý giải do số phôi thu được ở nhóm can thiệp là $4,06 \pm 2,49$ có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng là $3,55 \pm 1,77$. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như tác giả Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) khi nghiên cứu trên 110 bệnh nhân đáp ứng kém có bổ sung testosterone, kết quả số phôi đông lạnh của nhóm nghiên cứu là $1,1 \pm 0,3$ phôi so với nhóm chứng là $0,5 \pm 0,3$ phôi, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05^6$.

Có 22 túi thai trong 143 phôi chuyển ở nhóm sử dụng testosterone, tỷ lệ làm tổ là 15,38%. Ở nhóm chứng có 6 túi thai trong tổng số 149 phôi chuyển, tỷ lệ làm tổ là 4,03%. Tỷ lệ làm tổ giữa nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p = 0,00$. Theo nghiên cứu của Kim và cộng sự (2011), tỷ lệ làm tổ của nhóm nghiên cứu sử dụng testosterone là 14,3% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng 7,2% với $p < 0,05^3$. Nghiên cứu này tương đồng về kết quả tỷ lệ làm tổ ở nhóm bổ sung testosterone so với nghiên cứu của chúng tôi có thể là do tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu giống nhau.

Cũng từ Bảng 2, ta thấy tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai tiến triển ở nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p lần lượt là 0,01; 0,00; 0,01. Kết quả có thai lâm sàng của chúng tôi tương đương với Kim và cộng sự (2014) với 9/30 trường hợp (30,00%) ở nhóm sử dụng testosterone 3 tuần và 11/30 trường hợp (36,7%) ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần, đồng thời ở nhóm chứng có 3/30 trường hợp (10,0%), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,03^4$. Bên cạnh đó tác giả Saharkhiz và cộng sự (2018), nghiên cứu trên 48 bệnh nhân cho kết quả có thai lâm sàng của nhóm nghiên cứu là 16% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng 0,0% $p = 0,04^{10}$.

KẾT LUẬN

Sử dụng 4 tuần testosterone bôi da trước khi kích thích buồng trứng cải thiện các kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm ở nhóm bệnh nhân có đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Thể hiện trên số noãn thu được, số noãn trưởng thành, số phôi thu được, số phôi đông lạnh, tỷ lệ thai lâm sàng, thai tiến triển là cao hơn ở nhóm có sử dụng testosterone trước khi kích thích buồng trứng so với nhóm không được sử dụng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Weil SJ et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary: cellular localization, regulation, and functional correlations. 83, 2479–2485 (1998).
2. Fabreque F et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotropins in low-responder IVF patients: a randomized. *clinicaltrial*. 22, 1380–1383 (2009).
3. Kim C-H, Howles Cm & Lee H-A. The effects of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. 95, 679–683 (2011).
4. Kim, C.-H. et al. Ovarian Features after 2 Weeks, 3 Weeks and 4 Weeks Transdermal Testosterone Gel Treatment and Their Associated Effect on IVF Outcomes in Poor Responders. *Dev. Reprod.* **18**, 145–152 (2014).
5. Goldstat, R., Briganti, E., Tran, J., Wolfe, R. & Davis, S. R. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women: *Menopause* 10, 390–398 (2003).
6. Doan, H. T., Quan, L. H. & Nguyen, T. T. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecol. Endocrinol* 33, 977–979 (2017).
7. Xu B, Li Z, Yue J, et al. Effect of Dehydroepiandrosterone Administration in Patients with Poor Ovarian Response According to the Bologna Criteria. Kim S, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(6):e99858. doi:10.1371/journal.pone.0099858
8. Bosdou, J. K. et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Hum. Reprod.* 31, 977–985 (2016).
9. Kara M, Aydin T, Aran T, Turktekin N, Ozdemir B. Does dehydroepiandrosterone supplementation really affect IVF-ICSI outcome in women with poor ovarian

reserve? *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2014;173:63- 65. doi:10.1016/j.ejogrb.2013.11.008

10. Saharkhiz, N. et al. The effect of testosterone gel on fertility outcomes in women with a poor response in in vitro fertilization cycles: A pilot randomized clinical trial. *J. Res. Med. Sci.* 23, 3 (2018).