

HIỆU QUẢ ĐIỀU TRỊ BỔ SUNG TESTOSTERON DẠNG GEL TRÊN BỆNH NHÂN GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG

Hoàng Quốc Huy^{1,✉}, Hồ Sỹ Hùng^{1,2}, Nguyễn Thu Thủy³, Nguyễn Viêt Tiến^{1,2}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia - Bệnh viện Phụ sản Trung ương

³Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

Nghiên cứu được thực hiện trên 100 phụ nữ có tiền lượng đáp ứng kém với kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) từ tháng 02 năm 2018 đến tháng 7 năm 2019 tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia - Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Mục đích của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả của androgel trước khi sử dụng kích thích buồng trứng có kiểm soát trên bệnh nhân thực hiện IVF có tiền lượng đáp ứng kém. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng đã được thực hiện để so sánh giữa nhóm bệnh nhân sử dụng gel testosterone và nhóm những người không sử dụng về các chỉ số sau: số lượng noãn thu được, Số noãn MII, số lượng phôi, tỷ lệ có thai và tỷ lệ có thai lâm sàng. số lượng noãn thu được, Số noãn MII, số lượng phôi, tỷ lệ có thai và tỷ lệ có thai lâm sàng của nhóm bệnh nhân sử dụng androgel bôi da trước khi kích thích buồng trứng có kiểm soát (COS) được tìm thấy không có sự khác biệt so với nhóm đối chứng. Việc sử dụng androgel trước khi kích thích buồng trứng 6 tuần không cải thiện khả năng đáp ứng của người đáp ứng kém khi thực hiện IVF.

Từ khóa: Giảm dự trữ buồng trứng, testosterone dạng gel, thụ tinh trong ống nghiệm.

I. 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 ngán 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 cải 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. Giảm dự trữ buồng trứng thường gặp ở những phụ nữ trên 35 tuổi và trên một số bệnh nhân vô sinh. Đánh

Tác giả liên hệ: Hoàng Quốc Huy, Nghiên cứu sinh
khóa 36, chuyên ngành Sản phụ khoa, Trường Đại
học Y Hà Nội

Email: huyquochoang@gmail.com

Ngày nhận: 03/06/2020

Ngày được chấp nhận: 25/06/2020

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 noãn.¹

Các giải pháp điều trị bệnh nhân giảm dự trữ 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 trứng.²⁻⁴ Mặt khác, các nghiên cứu này cho thấy sử dụng testosterone an toàn và không có tác dụng phụ đáng kể ở liều điều trị.⁵ Ở Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu về sử dụng testosterone dạng gel ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng, do đó chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu là: so sánh kết quả thụ tinh trong ống nghiệm giữa nhóm có sử dụng testosterone dạng gel với nhóm không sử dụng testosterone dạng gel trên bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Bệnh nhân thực hiện chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Để phù hợp và đảm bảo tính đồng nhất của nghiên cứu, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên các bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu và có ít nhất 2 trong 3 tiêu chuẩn sau chủ yếu dựa theo tiêu chuẩn Bologna 2011):

+ Tiền sử có ít nhất một chu kỳ kích thích buồng trứng chọc hút thu được dưới 3 noãn

+ Số lượng nang thứ cấp ≤ 7 nang

+ AMH $< 1,5$ ng/ml.

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

+ Các trường hợp xin noãn

+ Bệnh lý tuyến giáp

+ Suy giảm chức năng gan, thận

+ Bất thường cơ quan sinh dục.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu can thiệp có đối chứng.

Thời gian nghiên cứu: Từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 9 năm 2019.

Địa điểm nghiên cứu: tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia – Bệnh viện Phụ sản Trung Ương.

Chọn mẫu và cỡ mẫu: Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n = \frac{(\sigma_1^2 + \sigma_2^2) \times (Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Với $\mu_1 \pm \sigma_1 = 5,4 \pm 1,9$ là số noãn chọc hút ở nhóm dùng testosterone;

$\mu_2 \pm \sigma_2 = 3,8 \pm 1,4$ là số noãn chọc hút ở nhóm chứng trong nghiên cứu của Kim C.H.³

$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ tương ứng với độ tin cậy 95%;

$Z_{1-\beta} = 1,64$ tương ứng với độ mạnh 95% thì $n = 28,19$ là số bệnh nhân tối thiểu mỗi nhóm.

Nghiên cứu của chúng tôi có 50 bệnh nhân ở mỗi nhóm, tổng số là 100 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn. Trong tiến trình nghiên cứu bị mất theo dõi 18 bệnh nhân. Khi phân tích số liệu có 38 bệnh nhân ở nhóm can thiệp và 44 bệnh nhân ở nhóm chứng.

Đối tượng nghiên cứu được phân ngẫu nhiên thành 2 nhóm: nhóm can thiệp và nhóm chứng bằng kỹ thuật bốc thăm ngẫu nhiên.

Nhóm can thiệp (nhóm 1): bệnh nhân được bôi testosterone dạng gel vào da bụng vùng quanh rốn 12,5 mg mỗi ngày trong 6 tuần trước khi tiêm FSH bắt đầu chu kỳ IVF. Loại testosterone dạng 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 dạng gel trước đó.

Các bước tiến hành nghiên cứu:

- Nhóm can thiệp (nhóm 1): Bệnh nhân bắt đầu bôi Androgel vào bất kỳ thời điểm trong chu kỳ kinh. Cách bôi như sau: hút toàn bộ gel trong gói thuốc vào bơm tiêm 3 ml. 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 6 tuần. Bệnh nhân được kích thích buồng trứng vào ngày 2 chu kỳ kinh ngay sau khi đã sử dụng đủ testosterone trong 6 tuần. Định lượng testosterone trước và sau khi dùng thuốc 6 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 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 khi có ít nhất 1 nang đường kính ≥ 18 mm, hoặc 2 nang đường kính ≥ 17 mm.

- Vào ngày tiêm hCG, bệnh nhân được siêu âm đo niêm mạc tử cung, định lượng nồng độ estradiol (E2) 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 duy trì đến khi thai 12 tuần.

- Đánh giá kết quả chuyển phôi:

+ Thử nồng độ β hCG huyết thanh vào ngày 14 sau chuyển phôi. Nếu β hCG ≥ 25 mIU/ml xác định là có thai.

+ Siêu âm đầu dò âm đạo 2 tuần sau thử β hCG: nếu quan sát thấy túi ối trong buồng tử cung xác định là có thai lâm sàng.

Các biến số nghiên cứu

- Tuổi, BMI, thời gian vô sinh

- Dự trữ buồng trứng (FSH, LH, E2, AMH và Testosteron), AFC.

- Liều FSH khởi đầu, tổng liều FSH, số ngày dùng FSH, nồng độ E2, 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.

4. Đạo đức nghiên cứu

Đề tài được chấp thuận Đạo đức nghiên cứu y sinh học của Hội đồng đạo đức Đại học Y Hà Nội số 26NCS17/HĐĐĐHYHN ký ngày 08 tháng 02 năm 2018. Bệnh nhân hoàn toàn tự nguyện tham gia vào nghiên cứu. Các thông tin cá nhân được bảo mật.

III. KẾT QUẢ

Tổng số có 82 bệnh nhân được tuyển chọn vào nghiên cứu, trong đó có 38 bệnh nhân thuộc nhóm can thiệp được sử dụng testosterone gel 6 tuần trước kích thích buồng trứng và 44 bệnh nhân nhóm chứng không được dùng thuốc.

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của các bệnh nhân

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

Đặc điểm	Nhóm can thiệp (n = 38)	Nhóm chứng (n = 44)	p
Tuổi	34,9 ± 7,3	36,9 ± 4,9	
≤ 35 tuổi	15 (39,4 %)	14 (31,8 %)	0,138
35 - 40 tuổi	18 (47,4 %)	19 (43,2 %)	
> 40 tuổi	5 (13,2 %)	11(25,0 %)	
Thời gian vô sinh	5,1 ± 3,1	4,7 ± 3,3	
≤ 5 năm	17 (44,7 %)	28 (62,7 %)	0,53
5 - 10 năm	18 (47,4%)	14 (32,6 %)	
> 10 năm	3 (7,9%)	2 (4,7 %)	
BMI	20,9 ± 4,1	21,1 ± 3,5	
≤ 18,5	0 (0,0 %)	1 (2,3 %)	0,863
18,5 - 22,9	26 (68,4 %)	32 (72,7 %)	
23 - 24,9	10 (26,3 %)	11 (25,0 %)	
≥ 25	2 (5,3%)	0 (0,0 %)	
Nồng độ FSH (IU/l)	8,4 ± 3,8	8,2 ± 2,5	0,79
Nồng độ LH (IU/l)	4,4 ± 1,9	4,5 ± 1,9	0,878
Nồng độ E2 ngày 2 chu kỳ (pg/ml)	35,9 ± 16,9	40,6 ± 16,7	0,214
Nồng độ AMH (ng/ml)	1,0 ± 0,3	0,9 ± 0,4	0,166
AFC (nang)	6,2 ± 3,2	5,9 ± 2,5	0,48

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 của 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.

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

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng về liều khởi đầu FSH và tổng liều FSH trong chu kỳ kích thích buồng trứng. Tuy nhiên, số ngày sử dụng FSH ở nhóm can thiệp ngắn hơn rõ rệt so với nhóm chứng (9,4 ngày so với 9,8 ngày; $p = 0,02$).

Nồng độ E2 ngày tiêm hCG và độ dày niêm mạc tử cung ngày chuyển phôi ở nhóm can thiệp không có sự khác biệt so với nhóm chứng.

Kết quả nghiên cứu về tổng số noãn thu được và số noãn trưởng thành cũng không thấy

sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng.

Bảng 2. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm

Biến số	Nhóm can thiệp (n = 38)	Nhóm chứng (n = 44)	p
Liều FSH khởi đầu (IU/ngày)	384,2 ± 69,6	377,8 ± 59,8	0,657
Số ngày dùng FSH (ngày)	9,4 ± 0,9	9,8 ± 0,9	0,02
Tổng liều FSH (IU)	3507,9 ± 862,1	3603,5 ± 822,3	0,609
Nồng độ E2 ngày tiêm hCG (pg/ml)	1592,9 ± 995,9	1960,5 ± 1018,7	0,104
Độ dày NMTC ngày chuyển phôi (mm)	9,9 ± 2,5	10,6 ± 1,6	0,098
Tổng số noãn thu được	5,6 ± 3,8	5,4 ± 2,6	0,815
Số noãn trưởng thành	4,5 ± 3,2	4,5 ± 2,1	0,96
Tổng số phôi tạo được	3,4 ± 2,3	3,6 ± 1,7	0,636
Số phôi chuyển	2,2 ± 0,8	2,3 ± 1,1	0,835
Số phôi đông lạnh	1,0 ± 1,6	1,2 ± 1,6	0,58
Tỷ lệ có thai	10 (26,3 %)	7(15,9 %)	0,246
Tỷ lệ thai sinh hóa	3(7,9)	0(0,0)	0,058
Tỷ lệ thai lâm sàng	7(18,4 %)	7(15,9 %)	0,763

Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tổng số phôi, số phôi chuyển và số phôi đông lạnh trong chu kỳ IVF lần này giữa hai nhóm.

Tỷ lệ có thai, tỷ lệ thai sinh hóa và tỷ lệ thai lâm sàng cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng.

Bảng 3. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm theo nhóm tuổi

Biến số	Nhóm can thiệp		P	Nhóm chứng		P	P ₁	P ₂
	≥ 35 tuổi	< 35 tuổi		≥ 35 tuổi	< 35 tuổi			
	(A) (n = 23)	(B) (n = 15)		(C) (n = 23)	(D) (n = 15)			
Liều FSH khởi đầu (IU)	397,83 ± 62,1	363,3 ± 77,3	0,137	400,8 ± 52,3	328,6 ± 43,7	0,00	0,849	0,151
Số ngày dùng FSH (ngày)	9,2 ± 0,9	9,6 ± 0,7	0,179	9,6 ± 1,0	10,3 ± 0,7	0,21	0,196	0,018
Tổng liều FSH (IU)	3633,7 ± 612,4	3315,0 ± 1144,23	0,334	3841,8 ± 674,6	3092,9 ± 899,6	0,004	0,252	0,568
Nồng độ E2 ngày tiêm hCG (pg/ml)	1660,8 ± 1115,4	1488,9 ± 804,5	0,610	1874,8 ± 988,3	2144,2 ± 1095,5	0,42	0,463	0,076

Độ dày NMTC ngày chuyển phôi (mm)	9,9 ± 2,4	9,9 ± 2,7	0,954	10,7 ± 1,7	10,5 ± 1,3	0,75	0,145	0,449
Tổng số noãn thu được	5,1 ± 3,3	6,2 ± 4,6	0,406	5,4 ± 2,9	5,4 ± 1,7	0,94	0,782	0,559
Số noãn trưởng thành	4,3 ± 2,5	4,8 ± 4,2	0,623	4,4 ± 2,2	4,7 ± 1,9	0,658	0,814	0,945
Tổng số phôi	3,4 ± 2,3	3,3 ± 2,5	0,941	3,5 ± 1,7	3,9 ± 1,7	0,465	0,918	0,511
Số phôi chuyển	2,3 ± 0,8	2,1 ± 0,8	0,627	1,9 ± 1,1	3,0 ± 0,8	0,001	0,176	0,008
Số phôi đông	0,9 ± 1,4	1,1 ± 2,0	0,692	1,4 ± 1,7	0,9 ± 1,6	0,304	0,254	0,686
Tỷ lệ có thai	7 (30,4 %)	3 (20,0 %)	0,475	7 (23,3 %)	0 (0,0 %)	0,049	0,561	0,077
Tỷ lệ thai sinh hóa	2 (8,7 %)	1 (6,7 %)	0,821	0 (0,0 %)	0(0,0 %)	-	0,1	0,326
Tỷ lệ thai lâm sàng	5 (21,7 %)	2(13,3 %)	0,514	7 (23,3 %)	0 (0,0 %)	0,049	0,891	0,157

P_1 : So sánh A với C

P_2 : So sánh B với D

IV. BÀN LUẬN

Tiêu chuẩn chẩn đoán giảm dự trữ buồng trứng trong nghiên cứu của chúng tôi bao gồm 2 trên 3 tiêu chuẩn: (1) Có ít nhất một chu kỳ kích thích buồng trứng chọc hút được < 3 noãn, (2) Số lượng nang thứ cấp ≤ 7 nang và AMH < 1,5 ng/ml. Các tiêu chuẩn này tương tự với tiêu chuẩn của đồng thuận Bologna năm 2011 về giảm dự trữ buồng trứng.³ Các tiêu chuẩn của chúng tôi có sự khác biệt với tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu của tác giả Kim và cộng sự,⁶ Fabregues và cộng sự.² Các tác giả này lựa chọn đối tượng nghiên cứu dựa vào số noãn chọc hút được ở chu kỳ trước < 3 noãn. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu của tác giả Đoàn Thị Hằng và cộng sự¹ bao gồm AFC < 5 - 7 nang hoặc AMH $\leq 1,26$ ng/ml.

Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng việc sử dụng testosterone gel với liều 12,5 mg/42 ngày trước khi kích trứng không làm gia tăng số lượng nang noãn thu được, số noãn trưởng

thành cũng như tỷ lệ có thai lâm sàng, ngoại trừ số ngày sử dụng FSH giảm ở nhóm can thiệp có ý nghĩa thống kê

Kết quả của nghiên cứu về số lượng nang noãn thu được không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu và nhóm chứng ($4,5 \pm 3,2$ và $4,5 \pm 2,1$, $p = 0,815$). Kết quả trên cũng tương tự như tác giả Bosdou và cộng sự năm 2016 khi nghiên cứu trên 50 bệnh nhân có sử dụng testosterone bôi da liều 10 mg/21 ngày cũng không làm gia tăng số lượng nang noãn thu được.⁶ Massin và cộng sự năm 2006 nghiên cứu trên 49 bệnh nhân khi sử dụng testosterone gel với liều 10mg/ngày trong khoảng thời gian từ 15 - 21 ngày. Kết quả cũng chỉ ra rằng không có sự khác biệt về số lượng nang noãn thu được.⁷ Saharkhiz và cộng sự năm 2016 nghiên cứu trên 26 bệnh nhân sử dụng testosterone gel với liều 25 mg/ngày trong khoảng thời gian $4,4 \pm 1,2$ ngày cho kết quả không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số noãn thu được.⁸

Tuy nhiên, ngược lại với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Kim và cộng sự năm 2011 khi

ngiên cứu can thiệp có đối chứng 110 bệnh nhân sử dụng testosterone bôi da liều 12,5 mg/ngày trong 21 ngày cho kết quả có sự gia tăng rõ rệt có ý nghĩa thống kê số lượng nang noãn thu được ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng ($5,4 \pm 1,9$ và $3,8 \pm 1,4$, $p < 0,001$).³ Cùng tác giả này năm 2014 khi nghiên cứu trên 120 bệnh nhân chia thành 3 nhóm can thiệp sử dụng testosterone bôi 2,3,4 tuần và nhóm chứng. Kết quả cho thấy số noãn thu được cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê đặc biệt ở nhóm 4 tuần ($5,8 \pm 1,9$ và $3,9 \pm 1,3$, $p < 0,001$).⁴ Đoàn Thị Hằng và cộng sự năm 2017 nghiên cứu trên 110 bệnh nhân có sử dụng testosterone gel liều 12,5 mg/ngày trong 21 ngày cũng cho kết quả số lượng noãn thu được cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm can thiệp so với nhóm chứng.⁹

Theo một số tác giả trước đây khi nghiên cứu về vai trò của việc bổ sung testosterone bôi da trước khi kích thích buồng trứng có kiểm soát chỉ ra rằng: testosterone có thể cải thiện tác dụng của FSH đối với buồng trứng,^{10,11} cũng chính vì lẽ đó sẽ làm gia tăng số lượng noãn thu được và do đó sẽ làm gia tăng tỷ lệ có thai lâm sàng.

Tuy nhiên ở nghiên cứu của chúng tôi, kết quả cho thấy tỷ lệ có thai và tỷ lệ có thai lâm sàng có xu hướng tăng lên tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm sử dụng testosterone bôi 6 tuần so với nhóm chứng tương ứng (26,3% và 15,9%, $p = 0,246$), (18,4% và 15,9%, $p = 0,763$). Cùng kết quả với nghiên cứu của chúng tôi Massin và cộng sự năm 2006 chỉ ra rằng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu.⁷ Bosdou và cộng sự năm 2016 cũng cho kết quả tương tự (7,7% và 8,3%, không khác biệt có ý nghĩa thống kê).⁸ Ngược lại với kết quả nghiên cứu của chúng tôi thì tác giả Kim và cộng sự năm 2011 chứng minh có sự khác biệt về tỷ lệ có thai lâm sàng giữa nhóm can thiệp và nhóm

chứng (30,9% và 14,5%, $p = 0,041$).³ Năm 2014 Kim và cộng sự khi nghiên cứu trên 120 bệnh nhân chia 4 nhóm thì kết quả thu được khác biệt rõ rệt nhất ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần (36,7% và 10%, $p < 0,03$).⁴ Đoàn Thị Hằng năm 2017 cũng báo cáo trên 110 bệnh nhân sử dụng testosterone 12,5 mg/ngày trong 21 ngày cho kết quả như sau (21,8% và 7,7%, $p = 0,04$).⁹

V. KẾT LUẬN

Sử dụng 6 tuần testosterone bôi da trước khi kích thích buồng trứng không làm cải thiện các kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm ở nhóm bệnh nhân có dự trữ buồng trứng giảm. Thể hiện trên số noãn thu được, số noãn trưởng thành, số phôi thu được, số phôi đông lạnh, tỷ lệ thai lâm sàng là tương đương giữa nhóm có sử dụng testosterone trước khi kích thích buồng trứng và nhóm không được sử dụng.

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự hỗ trợ, giúp đỡ của lãnh đạo Bệnh viện Phụ sản Trung Ương, Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia và các bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém trong IVF đã tham gia nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen receptor gene expression in the primate ovary : cellular localization, regulation, and functional correlations. 1998; 83: 2479 - 2485.
2. Fabreques F, Penarurubia J, Creus M, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotropins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. 2009; 22: 1380 - 1383.
3. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effects of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome

in low responders. 2011; 95: 679 - 683.

4. Kim CH, Ahn JW, Moon JW, Kim SH, Chae HD, Kang BM. Ovarian Features after 2 Weeks, 3 Weeks and 4 Weeks Transdermal Testosterone Gel Treatment and Their Associated Effect on IVF Outcomes in Poor Responders. *Development & Reproduction*. 2014; 18(3): 145 - 152. doi:10.12717/DR.2014.18.3.145

5. Goldstat R, Briganti E, Tran J, Wolfe R, Davis SR. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women: *Menopause*. 2003; 10(5): 390 - 398. doi:10.1097/01.GME.0000060256.03945.20

6. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Human Reproduction*. 2016; 31(5): 977 - 985. doi:10.1093/humrep/dew028

7. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf JP, Hugues J-N. Effects of transdermal testosterone application on the ovarian response to FSH in poor responders undergoing assisted reproduction technique - a prospective, randomized, double-blind study. *Human Reproduction*. 2006; 21(5): 1204 - 1211. doi:10.1093/humrep/dei481

8. Saharkhiz N, Zademodares S, Salehpour S, Hosseini S, Nazari L, Tehrani H. 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*. 2018; 23(1): 3. doi:10.4103/jrms.JRMS_864_17

9. Doan HT, Quan LH, Nguyen TT. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*. 2017; 33(12): 977 - 979. doi:10.1080/09513590.2017.1332586

10. Humaidan P, Ejdrup Bredkjær H, Bungum L, et al. GnRH agonist (buserelin) or hCG for ovulation induction in GnRH antagonist IVF/ICSI cycles: a prospective randomized study. *Human Reproduction*. 2005; 20(5): 1213 - 1220. doi:10.1093/humrep/deh765

11. Walters KA. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. *Reproduction*. 2015; 149(4): R193 - R218. doi:10.1530/rep-14-0517.

Summary

EFFECTS OF TRANSDERMAL TESTOSTERONE GEL PRE-TREATMENT ON INVITRO FERTILIZATION IN PATIENTS WITH POOR OVARIAN RESERVE

The study was conducted on 100 poor responders undergoing in vitro fertilization (IVF) from February 2018 to July 2019 at the National Center for Assisted Reproductive Technology. The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of Androgel before using controlled ovarian stimulation in patients on IVF who had a poor response prognosis. A clinical trial study was conducted to compare patients using testosterone gel with patients without gel for the following indicators: number of oocytes collected, number of oocytes, number of embryos, pregnancy rate percentage and clinical pregnancy rate. There was no difference in the number of oocytes collected, MII oocytes, number of embryos, pregnancy rates, and clinical pregnancy rates. The use of Androgel 6 weeks before ovulation stimulation did not improve the responsiveness of the poor responders during IVF.

Key words: Testosterone, IVF, poor ovarian reserve