

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI**



**HOÀNG QUỐC HUY**

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA  
ANDROGEL BÔI DA TRONG KÍCH  
THÍCH BUỒNG TRỨNG Ở NGƯỜI BỆNH  
ĐÁP ỨNG KÉM BUỒNG TRỨNG**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**HÀ NỘI - 2021**

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



HOÀNG QUỐC HUY

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ CỦA  
ANDROGEL BÔI DA TRONG KÍCH  
THÍCH BUỒNG TRỨNG Ở NGƯỜI BỆNH  
ĐÁP ỨNG KÉM BUỒNG TRỨNG**

**Chuyên ngành : Sản phụ khoa**

**Mã số : 9720105**

**LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**Người hướng dẫn khoa học**

1. GS.TS. Nguyễn Việt Tiên
2. PGS.TS. Hồ Sỹ Hùng

**HÀ NỘI - 2021**

## LỜI CẢM ƠN

Lời đầu tiên cho tôi xin được cảm ơn ban Giám hiệu, Phòng Quản lý Đào tạo Sau Đại học, bộ môn Phụ Sản trường Đại học Y Hà Nội đã trao cho tôi niềm vinh dự, tự hào khi được là học viên và nghiên cứu sinh của trường ĐHYHN.

Xin cảm ơn Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia - bệnh viện Phụ Sản Trung Ương và các cặp vợ chồng vô sinh, hiếm muộn đã giúp đỡ tôi hoàn thành nghiên cứu này.

Tôi xin cảm ơn Đảng ủy, BGH, Bộ môn Phụ Sản Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên đã tạo điều kiện hết sức cho tôi được tập trung học tập và nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin nói lời cảm ơn sâu sắc đến GS.TS Nguyễn Viết Tiến, PGS.TS Hồ Sỹ Hùng- người thầy không những truyền cho tôi niềm đam mê lĩnh vực Hỗ trợ sinh sản cũng như nghiên cứu khoa học mà còn truyền cảm hứng cho tôi tạo nên những giá trị tốt đẹp trong cuộc sống.

***Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn tới:***

PGS.TS Lê Minh Tâm, TS Nguyễn Hồng Phương, ThS Hoàng Thanh Thủy, ThS Đỗ Thùy Hương người đã nhiệt tình chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình thu thập, xử lý số liệu và hoàn thành luận án.

Các Thầy, Cô trong hội đồng chấm đề cương, hội đồng chấm luận án cấp cơ sở và cấp trường đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi hoàn thiện luận án này. Khoảng thời gian được làm học trò của các thầy cô sẽ mãi khắc ghi trong cuộc đời của tôi.

Cảm ơn bạn bè đã luôn bên tôi, chia sẻ và hỗ trợ tôi.

***Cuối cùng***, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới bố, mẹ, vợ, các con, các anh chị em và những người thân trong gia đình đã luôn động viên khích lệ, tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp tôi trong cuộc sống cũng như trong học tập và nghiên cứu khoa học.

*Hà Nội, ngày 27 tháng 12 năm 2021*

***Hoàng Quốc Huy***

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Hoàng Quốc Huy, nghiên cứu sinh khóa 36, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, xin cam đoan:

Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của **GS.TS. Nguyễn Viết Tiến và PGS.TS. Hồ Sỹ Hùng**.

- Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.
- Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi thực hiện nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

*Hà Nội, ngày 27 tháng 12 năm 2021*

**Người viết cam đoan**

**Hoàng Quốc Huy**

## DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

<b>Phần viết tắt</b>	<b>Phần viết đầy đủ</b>
AFC	Antral follicle count ( <i>Số lượng nang thứ cấp buồng trứng</i> )
AMH	Anti – Mullerian Hormon
ASRM	American Society for Reproductive Medicine ( <i>Hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ</i> )
BMI	Body Mass Index ( <i>Chỉ số khối cơ thể</i> )
COS	Controlled ovarian stimulation ( <i>kích thích buồng trứng</i> )
DHEA	Dehydroepiandrosterone
DOR	Diminished Ovarian Resever ( <i>giảm dự trữ buồng trứng</i> )
E <sub>2</sub>	Estradiol
ESHRE	European Society of Human Reproduction and Embryology ( <i>Hiệp hội sinh sản người và phôi học châu Âu</i> )
FSH	Folicle stimulating hormon
GH	Growth hormon ( <i>Hormon tăng trưởng</i> )
GnRH	Gonadotropin Releasing hormon
GV	Germinal Vesicle
hCG	human Chorionic Gonadotropin
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection ( <i>Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn</i> )
ICMART	International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technologies ( <i>Ủy ban giám sát các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản</i> )
IVF	In – vitro Fertilization ( <i>Thụ tinh trong ống nghiệm</i> )
KTBT	Kích thích buồng trứng
LH	Luteinezing Hormon
MI	Metaphase I ( <i>Pha trung kỳ của giảm phân I</i> )
MII	Metaphase II ( <i>Pha trung kỳ của giảm phân II</i> )
POR	Poor Ovarian Response ( <i>Đáp ứng kém buồng trứng</i> )
PCOS	Polycystic ovary syndrome ( <i>Hội chứng buồng trứng đa nang</i> )
TTON	Thụ tinh ống nghiệm

## MỤC LỤC

<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....</b>	<b>3</b>
1.1. Đáp ứng buồng trứng .....	3
1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng.....	10
1.3. Đáp ứng buồng trứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm.....	18
1.4. Vai trò của androgen trên các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém ...	24
1.5. Các nghiên cứu ứng dụng liệu pháp androgen bôi da trước kích thích buồng trứng trong nước và nước ngoài.....	31
<b>CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....</b>	<b>37</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	37
2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu .....	38
2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu .....	38
2.4. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu.....	40
2.6. Biến số, chỉ số và cách đánh giá .....	43
2.7. Phương pháp xử lý số liệu .....	46
2.8. Đạo đức trong nghiên cứu.....	46
<b>CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>48</b>
3.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu. ....	48
3.2. Hiệu quả của bổ sung testosterone bôi da trên bệnh nhân đáp ứng kém	56
3.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả bổ sung testosterone trên bệnh nhân đáp ứng kém. ....	66
<b>CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN .....</b>	<b>73</b>
4.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu .....	73
4.2. Bàn luận về hiệu quả bổ sung testosterone trước khi kích thích buồng trứng .....	80

4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả thu được của 3 nhóm nghiên cứu	91
4.4. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu .....	94
<b>KẾT LUẬN</b> .....	<b>95</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ</b> .....	<b>97</b>
<b>MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN</b>	
<b>ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ</b>	
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO</b>	
<b>PHỤ LỤC</b>	

## DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1:	Một số giá trị ngưỡng tiên lượng đáp ứng kém của AMH.....	7
Bảng 3.1.	So sánh phân bố tuổi của ba nhóm nghiên cứu. ....	48
Bảng 3.2.	So sánh phân bố BMI của ba nhóm nghiên cứu. ....	49
Bảng 3.3.	So sánh phân bố thời gian vô sinh của ba nhóm nghiên cứu.....	50
Bảng 3.4.	So sánh số chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm đã thực hiện của ba nhóm nghiên cứu.....	51
Bảng 3.5.	So sánh xét nghiệm hormon đầu kỳ kinh của ba nhóm nghiên cứu..	52
Bảng 3.6.	So sánh phân bố nồng độ FSH đầu chu kỳ kinh của ba nhóm nghiên cứu.....	53
Bảng 3.7.	So sánh số nang thứ cấp của ba nhóm nghiên cứu. ....	54
Bảng 3.8.	So sánh nồng độ AMH của ba nhóm nghiên cứu. ....	55
Bảng 3.9.	So sánh liều FSH khởi đầu và tổng liều FSH của ba nhóm nghiên cứu.....	56
Bảng 3.10.	So sánh thời gian kích thích buồng trứng của ba nhóm nghiên cứu.....	57
Bảng 3.11.	So sánh kết quả kích thích buồng trứng của ba nhóm nghiên cứu. ...	58
Bảng 3.12.	So sánh đặc điểm noãn chọc hút trung bình cho mỗi bệnh nhân của ba nhóm nghiên cứu. ....	59
Bảng 3.13.	So sánh kết quả thụ tinh và tạo phôi của ba nhóm nghiên cứu. .	60
Bảng 3.14.	So sánh kết quả phôi tạo thành trên mỗi bệnh nhân và chất lượng phôi của ba nhóm nghiên cứu. ....	61
Bảng 3.15.	So sánh kết quả chuyển phôi của ba nhóm nghiên cứu. ....	62
Bảng 3.16.	So sánh kết quả có thai của ba nhóm nghiên cứu. ....	63
Bảng 3.17.	Kết quả mô hình hồi quy tuyến tính đa biến một số yếu tố liên quan với số noãn thu được. ....	66



Bảng 3.18. Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ hCG dương tính. ....	68
Bảng 3.19. Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng. ....	69
Bảng 3.20. Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ thai tiến triển. ....	71

## DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. So sánh AMH và số lượng NGF và tốc độ chiêu mộ NGF .	6
Hình 1.2. FSH dự đoán đáp ứng kém và không có thai	8
Hình 1.3. Phân nhóm đáp ứng kém theo Posseidon	21
Hình 1.4. Con đường sinh tổng hợp testosterone tại tinh hoàn.	27
Hình 1.5. Chuyển hóa testosterone.	29
Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu.	39
Hình 2.2. Lược đồ sử dụng testosterone.	41
Hình 2.3. Gói Androgel 50mg.	41
Sơ đồ 1.1. Thuyết hai tế bào - hai gonadotropin	29

## DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 1.1. Sự giảm số noãn từ khi sinh ra đến khi mãn kinh	11
Biểu đồ 1.2. Giá trị AFC theo tuổi ở bách phân vị thứ 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97...	13
Biểu đồ 1.3. Nồng độ AMH theo tuổi.	15

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) được thực hiện thành công lần đầu tiên trên thế giới vào năm 1978 với sự chào đời của Louise Brown đã mang lại hy vọng rất lớn cho các cặp vợ chồng hiếm muộn. Trải qua hơn 40 năm phát triển, hiện nay tỷ lệ thành công trong TTTON đã được cải thiện rất nhiều nhờ những tiến bộ kỹ thuật labo và các phác đồ điều trị kích thích buồng trứng. Mặc dù vậy, vẫn còn một số vấn đề khó chưa có giải pháp hiệu quả và đang nhận được nhiều sự quan tâm các nhà khoa học để tìm hướng giải quyết. Một trong số các trường hợp khó đó là đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (KTBT) trong TTTON.

Đáp ứng kém với KTBT chiếm từ 9%-24% các chu kỳ TTTON<sup>1,2</sup>, được định nghĩa là số lượng noãn thu được ít trong chu kỳ TTTON, mặc dù bệnh nhân được KTBT với phác đồ chuẩn. Trường hợp này hay gặp ở những phụ nữ lớn tuổi (trên 35 tuổi), có dự trữ buồng trứng giảm, nồng độ FSH đầu chu kỳ kinh thường tăng trên 10 UI/L và số nang thứ cấp ít. Những bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật bóc u buồng trứng làm giảm mô lành, những người dính tiểu khung nặng hoặc bị lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng cũng là những bệnh nhân có nguy cơ đáp ứng kém.

Một số giải pháp đã được đề xuất áp dụng làm tăng tỷ lệ có thai cho nhóm đáp ứng kém như: tăng liều FSH, sử dụng phác đồ ngắn (Flare – up), hoặc bổ sung thêm hormon GH hoặc LH<sup>1</sup> trong quá trình KTBT. Tuy nhiên, kết quả số noãn thu được cũng như tỷ lệ có thai chưa được cải thiện nhiều. Gần đây, liệu pháp bổ sung testosterone trước chu kỳ KTBT đang được đề cập đến như một giải pháp hứa hẹn để cải thiện tình trạng đáp ứng kém của buồng trứng. Cơ sở khoa học của liệu pháp này dựa trên một số nghiên cứu cho thấy tình trạng đáp ứng kém của buồng trứng phản ánh sự sụt giảm nồng độ testosterone liên quan đến tuổi của phụ nữ<sup>3,4,5</sup>. Nồng độ testosterone cao làm cho buồng trứng đáp ứng tốt hơn với KTBT so với

những trường hợp có nồng độ testosterone thấp, thể hiện như: liều tiêm FSH thấp hơn, số ngày dùng FSH ngắn hơn và tăng tỷ lệ có thai. Việc bổ sung testosterone trong các trường hợp buồng trứng đáp ứng kém có thể giúp tạo điều kiện thuận lợi cho sự phát triển nang noãn trong giai đoạn đầu và giữa của quá trình phát triển nang noãn<sup>6</sup>. Testosterone có thể làm tăng số lượng nang tiền hóc, nang có hóc và làm tăng sự hiện diện các receptor FSH tại tế bào hạt của nang noãn từ đó có khả năng làm tăng sự nhạy cảm của buồng trứng với FSH<sup>1</sup>.

Đã có một số nghiên cứu về hiệu quả việc bổ sung testosterone trước KTBT trong TTTON ở Việt Nam và thế giới, tuy nhiên chưa đủ bằng chứng chỉ ra thời gian sử dụng testosterone bao lâu là tối ưu. Sử dụng testosterone dưới 21 ngày hầu như không cho kết quả cải thiện kết quả TTTON<sup>7-9</sup>. Kéo dài thời gian sử dụng lên 3-4 tuần có khả năng làm tăng số nang cơ sở và tăng lưu lượng máu, do đó tăng số lượng noãn thu được và tăng số noãn trưởng thành. Tuy nhiên, nhóm sử dụng 4 tuần có kết quả tốt hơn đáng kể về tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ trẻ sinh sống<sup>10</sup>. Và, cho đến nay chưa có nghiên cứu nào dùng testosterone dài hơn 4 tuần. Từ thực tế là quá trình phát triển của nang noãn từ giai đoạn tiền hóc đến nang trưởng thành ở người là khoảng 70 ngày<sup>11</sup>, chúng tôi đặt câu hỏi nghiên cứu là kéo dài thời gian sử dụng testosterone liều 12,5 mg trong 6 tuần thì kết quả đáp ứng kích thích buồng trứng có tốt hơn so với nhóm 4 tuần và nhóm không sử dụng hay không? Do vậy, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu **“Nghiên cứu hiệu quả của androgel bôi da trong kích thích buồng trứng ở người bệnh đáp ứng kém với kích thích buồng trứng”** này nhằm hai mục tiêu sau:

1. Khảo sát đặc điểm các bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.
2. Đánh giá hiệu quả và một số yếu tố liên quan của testosterone (androgel) trước kích thích buồng trứng có kiểm soát trên các bệnh nhân đáp ứng kém.

## CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

### 1.1. Đáp ứng buồng trứng

#### 1.1.1. Khái niệm đáp ứng buồng trứng

Đáp ứng buồng trứng là thuật ngữ chỉ sự phản ứng của buồng trứng đối với kích thích FSH mà kết quả là sự phát triển của nang noãn và chế tiết nội tiết tại buồng trứng. Mặc dù đáp ứng ban đầu của buồng trứng với KTBT là sự phát triển các nang noãn, tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng số noãn chọc hút được để đánh giá đáp ứng buồng trứng.

Đáp ứng buồng trứng cần được phân biệt với dự trữ buồng trứng. Dự trữ buồng trứng là khái niệm dùng để chỉ quần thể nang noãn nguyên thủy còn lại và khả năng sinh sản của chúng trong buồng trứng của người phụ nữ ở một thời điểm bất kỳ. Dự trữ buồng trứng phản ánh tuổi sinh sản của từng phụ nữ. Dự trữ buồng trứng có liên quan chặt chẽ với đáp ứng buồng trứng khi KTBT. Cả dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng đều dao động rất lớn giữa các cá thể và giữa các thời điểm khác nhau trong cùng một cá thể. Cần phân biệt hai khái niệm dự trữ buồng trứng toàn phần (TOR- total ovarian reserve) và dự trữ buồng trứng chức năng (FOR-functional ovarian reserve). Dự trữ buồng trứng toàn phần bao gồm tất cả các nang noãn ở trạng thái chưa phát triển (non-growing follicles, là các nang noãn nguyên thủy) và các nang noãn đang phát triển (growing follicles, là các nang noãn sau khi được chiêu mộ). Hầu hết các nang noãn đang phát triển sẽ tiến tới thoái hóa và chết theo chương trình, do vậy chỉ những nang noãn nguyên thủy chưa được chiêu mộ mới đại diện thực sự cho TOR còn lại<sup>12</sup>. Tuy nhiên, trong buồng trứng của người phụ nữ ở một độ tuổi nhất định còn bao nhiêu nang noãn thì chỉ được

đánh giá trên buồng trứng sau khi cắt buồng trứng ra, không có biện pháp nào có thể đánh giá trực tiếp được, chính vì vậy mà không thể đánh giá được TOR của người đó. Các nang noãn phát triển trong buồng trứng của người phụ nữ có thể đánh giá được bằng các xét nghiệm khác nhau như nồng độ AMH (Anti-Mullerian Hormon), số lượng nang thứ cấp đầu chu kỳ kinh trên siêu âm (AFC - Antral Follicle Count), nồng độ FSH đầu chu kỳ kinh và được gọi là dự trữ buồng trứng nhưng thực chất chỉ là FOR và nó chỉ phản ánh một phần của các nang noãn còn lại trong buồng trứng. Chính vì vậy, các xét nghiệm đánh giá về dự trữ buồng trứng được dùng hiện nay chỉ có giá trị về dự trữ buồng trứng chức năng<sup>13</sup> và chỉ là một phần của dự trữ buồng trứng.

Trong TTTON, đáp ứng buồng trứng của bệnh nhân thường được chia thành 4 nhóm, dựa trên số lượng noãn thu được: đáp ứng quá mức (>15 noãn), đáp ứng tối ưu (10-15 noãn), đáp ứng dưới tối ưu (4-9 noãn) và đáp ứng kém (< 4 noãn)<sup>14</sup>. Đáp ứng quá mức là yếu tố nguy cơ của quá kích buồng trứng, là một biến chứng trầm trọng khi KTBT. Đáp ứng buồng trứng tối ưu đưa đến kết quả có thai cao nhất mà tránh được các biến chứng của KTBT. Đáp ứng kém thường liên quan với kết quả thai lâm sàng thấp và tỉ lệ hủy chu kỳ cao. Dự trữ buồng trứng giảm có thể dự báo đáp ứng buồng trứng kém, tuy nhiên đáp ứng buồng trứng kém không đồng nghĩa với dự trữ buồng trứng giảm.

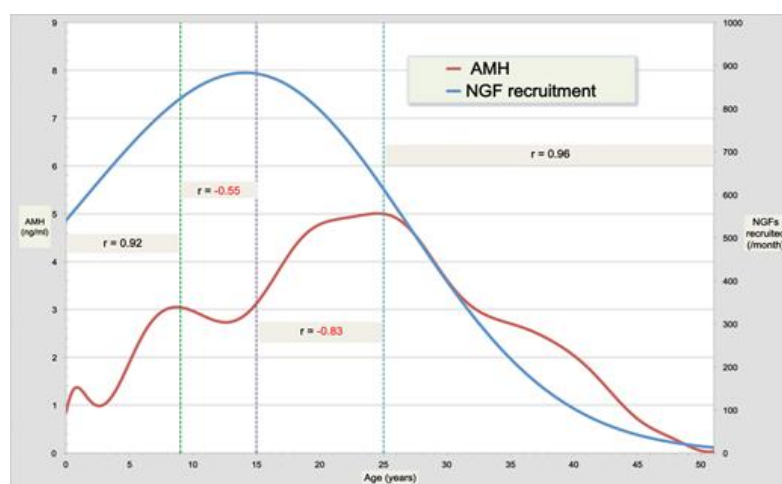
### ***1.1.2 Một số xét nghiệm dự đoán dự trữ buồng trứng***

#### ***1.1.2.1. AMH (Anti-Mullerian Hormon)***

AMH là một dimer glycoprotein gồm hai monomer có trọng lượng phân tử 72 KDa liên kết với nhau bằng cầu nối disulfit. AMH được các nang noãn nhỏ đang phát triển bài tiết ra. Hoạt động của AMH được khởi động

ngay sau khi nang noãn nguyên thủy được chiêu mộ vào nhóm phát triển và AMH có nhiều nhất ở các nang tiền hóc và có hóc nhỏ. Các nang noãn thoái hóa và nang noãn đã bước vào giai đoạn phát triển phụ thuộc FSH sẽ không còn chế tiết AMH nữa<sup>15,16</sup>. AMH được chế tiết từ tế bào hạt diễn ra từ giai đoạn bào thai cho tới sau dậy thì, đạt đỉnh ở độ tuổi 25 và giảm dần dưới ngưỡng phát hiện ở tuổi mãn kinh. AMH được tiết ra từ các nang sơ cấp, nang thứ cấp và các nang có hóc nhưng chủ yếu do nang tiền hóc và nang có hóc nhỏ tiết ra vì vậy nồng độ AMH trong máu liên quan đến số nang noãn tiền hóc và nang noãn có hóc dưới 10 mm, nồng độ AMH phản ánh đoàn hệ nang noãn đang phát triển bao gồm cả nang noãn nguyên thủy ở giai đoạn không phụ thuộc FSH<sup>17</sup>, do đó AMH được coi là chất chỉ điểm sớm của giảm dự trữ buồng trứng (DTBT).

Cùng với giảm tốc độ chiêu mộ nang noãn theo tuổi ở người phụ nữ trưởng thành nồng độ AMH cũng giảm dần theo tuổi, đến ngưỡng không thể phát hiện được vào khoảng 5 năm trước khi mãn kinh<sup>18</sup>. Nồng độ AMH tương quan chặt chẽ với tốc độ chiêu mộ nang noãn<sup>17</sup>. Trước 25 tuổi, mối liên hệ giữa nồng độ AMH và dự trữ buồng trứng phức tạp nhưng đều có đặc điểm chung là gia tăng nồng độ AMH tương quan với sự gia tăng kích hoạt sự phát triển của các nang noãn. Sau 25 tuổi, nồng độ AMH giảm song song với giảm số nang noãn được chiêu mộ. Sự chiêu mộ của các nang noãn tối đa ở độ tuổi 15, tuy nhiên, đỉnh nồng độ AMH lại xảy ra ở độ tuổi 25. Vì vậy, việc sử dụng nồng độ AMH để giải thích tình trạng dự trữ buồng trứng của một phụ nữ trước 25 tuổi cần thận trọng<sup>19</sup>.



**Hình 1.1: So sánh AMH và số lượng NGF và tốc độ chiêu mộ NGF<sup>17</sup>.**

*Giảm AMH song song với giảm số nang noãn được chiêu mộ từ sau 25 tuổi.*

Cho tới nay, AMH là một xét nghiệm có giá trị nhất trong đánh giá dự trữ buồng trứng và có giá trị tiên lượng đáp ứng buồng trứng với kích thích bao gồm cả đáp ứng kém và đáp ứng quá mức. Giá trị ngưỡng của AMH khá thay đổi để dự đoán đáp ứng kém<sup>20</sup> nhưng nhìn chung với giá trị  $< 1,0$  ng/ml thì xét nghiệm AMH có độ nhạy và độ đặc hiệu là phù hợp nhất trong dự đoán dự trữ buồng trứng giảm<sup>21</sup>. Nghiên cứu của Arce và cộng sự năm 2013 công bố ngưỡng AMH  $\leq 1,68$  ng/ml có độ nhạy cao (92%) và độ đặc hiệu cao (83%) trong dự đoán đáp ứng kém với tiêu chuẩn số noãn thu được là  $\leq 4$ <sup>22</sup>. Tại Việt Nam, nghiên cứu của nhóm tác giả Vương Thị Ngọc Lan và cộng sự năm 2014 cho thấy giá trị AMH tiên trọng đáp ứng kém là 1,25 ng/ml (độ nhạy 87% và độ đặc hiệu 85%)<sup>23</sup>. Mặc dù AMH có tương quan mạnh với đáp ứng buồng trứng nhưng lại không có giá trị nhiều trong tiên lượng khả năng có thai. Hai phân tích cộng gộp gần đây cho thấy độ nhạy và độ đặc hiệu của AMH trong dự đoán thai lâm sàng và thai sinh sống trong khoảng 34,4 – 86,2% và 26 – 78,5% khi điểm ngưỡng từ 1,0 – 3,22 ng/ml<sup>24</sup>. Đáng lưu ý gần đây theo dữ liệu của SART (Society for Assisted Reproductive Technology) cho thấy phụ nữ có AMH thấp dưới 0,16 ng/ml có tỷ lệ hủy chu kỳ lên tới



54% nhưng tỷ lệ trẻ sinh sống mỗi chu kỳ khoảng 9,5%, chính vì vậy người ta không dựa vào nồng độ AMH để khuyến cáo trì hoãn điều trị vô sinh<sup>25</sup>.

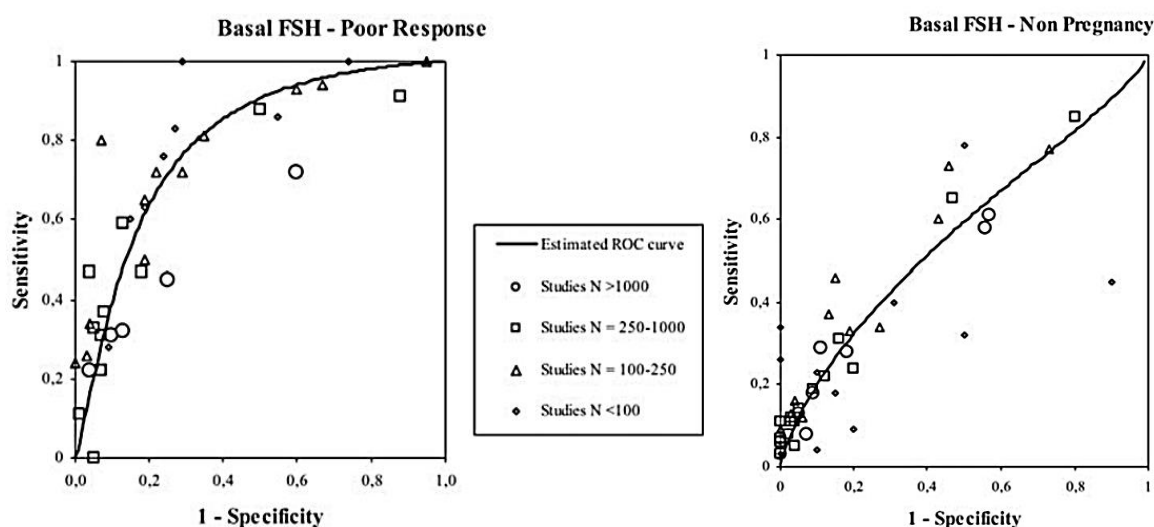
**Bảng 1.1: Một số giá trị ngưỡng tiên lượng đáp ứng kém của AMH**

Tác giả	Nghiên cứu	Cỡ mẫu	Giá trị ngưỡng
<b>Nardo và cs, 2009</b>	Tiền cứu	165	1,0
<b>Arce và cs, 2013</b>	Hồi cứu	749	1,68
<b>Vương Thị Ngọc Lan và cs, 2013</b>	Tiền cứu	348	1,38
<b>Vural và cs, 2014</b>	Tiền cứu	689	0,62
<b>Vương Thị Ngọc Lan và cs, 2016</b>	Tiền cứu	820	1,25

#### 1.1.2.2. Nồng độ FSH đầu kỳ kinh

FSH là một glycoprotein được chế tiết từ thùy trước tuyến yên, hoạt động thông qua trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng. FSH được điều hòa bởi nhiều yếu tố gồm inhibin, activin, estradiol và follistatin<sup>26</sup>. Khi dự trữ buồng trứng bình thường, FSH chịu sự điều hòa của trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng nên nồng độ trong giới hạn bình thường. Khi buồng trứng giảm hay cạn kiệt số noãn dự trữ, nồng độ estrogen được sản xuất từ buồng trứng giảm, do đó không phản hồi âm lên vùng dưới đồi và tuyến yên sẽ làm cho tuyến yên tăng chế tiết FSH. Nồng độ FSH được định lượng vào ngày 2 - 4 của chu kỳ kinh là một xét nghiệm đã được sử dụng từ lâu và phổ biến trong đánh giá dự trữ buồng trứng. Đa số các nghiên cứu sử dụng giá trị ngưỡng FSH > 10 IU/L (dao động từ 10 – 20 IU/L) để dự đoán dự trữ buồng trứng giảm. Độ nhạy của FSH thay đổi khá lớn giữa các nghiên cứu, từ 10 – 80%, khi dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và giảm dần khi tuổi bệnh nhân tăng

lên<sup>27</sup>. Các giá trị ngưỡng được sử dụng trong các nghiên cứu đa phần có độ đặc hiệu cao (80-100%) nhưng độ nhạy thấp (10 – 30%) đưa đến việc đa số bệnh nhân được xét nghiệm FSH, kể cả những bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng sẽ không có giá trị FSH bất thường<sup>13</sup>. Mặc dù được sử dụng rộng rãi nhưng FSH có nhiều nhược điểm là nồng độ FSH dao động giữa các chu kỳ kinh và giữa các ngày khác nhau của chu kỳ kinh vì vậy định lượng FSH phải được thực hiện từ ngày 2 – 4 của chu kỳ kinh. Trong phân tích gộp của Broekmans gồm 37 nghiên cứu về giá trị của FSH trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém ghi nhận chỉ khi nồng độ FSH rất cao thì mới có độ chính xác tương đối trong dự đoán đáp ứng buồng trứng kém và kết quả không có thai. FSH ở nồng độ thấp không có giá trị lâm sàng trong dự đoán đáp ứng buồng trứng và FSH không có giá trị dự đoán đáp ứng buồng trứng nhiều.



**Hình 1.2: FSH dự đoán đáp ứng kém và không có thai<sup>28</sup>.**

*Đường cong ROC cho thấy FSH có khả năng tiên lượng đáp ứng kém nhưng không có khả năng tiên lượng không có thai.*

### 1.1.2.3. AFC (Antral Follicle Count)

AFC là tổng số các nang có kích thước từ 2 – 9 mm ở cả hai buồng trứng được quan sát bằng siêu âm đầu dò âm đạo vào đầu chu kỳ kinh. Hầu hết các nghiên cứu lấy kích thước nang thứ cấp khi có đường kính từ 2 – 9 mm, một vài nghiên cứu lấy kích thước 3 – 8 mm hoặc 2- 5 mm<sup>29</sup>. AFC phản ánh số nang thứ cấp có khả năng đáp ứng với kích thích của FSH. AFC được ghi nhận giảm dần theo tuổi<sup>30</sup> và có tương quan với số lượng nang nguyên thủy dự trữ trong buồng trứng<sup>31</sup>. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận AFC có giá trị dự đoán đáp ứng với kích thích buồng trứng với ngưỡng trong khoảng từ 5 đến 7 có giá trị dự đoán đáp ứng kém<sup>32</sup>. Một nghiên cứu mới đây cho thấy giá trị ngưỡng AFC dưới 5 có độ nhạy cao (91%) và độ đặc hiệu cao (91%) trong dự đoán đáp ứng kém theo tiêu chuẩn dưới 3 noãn thu được với KTBT liều tối đa<sup>33</sup>. Ngưỡng của AFC có thể tham khảo để dự đoán đáp ứng kém ở phụ nữ Việt Nam là  $AFC < 5$ <sup>23</sup>. Theo nghiên cứu tổng quan của Gibreel và cộng sự năm 2009 từ 17 nghiên cứu trước đó về sử dụng AFC để đánh giá dự trữ buồng trứng, kết quả công bố khi AFC dưới 4 nguy cơ thất bại cao gấp 7-8 lần so với người phụ nữ có AFC từ 4 trở lên. Ngưỡng AFC này có độ nhạy là 66,7% và độ đặc hiệu là 94,7%. AFC có mối liên quan tuyến tính với số noãn chọc hút được và có giá trị trong việc đánh giá với đáp ứng KTBT nhưng không có giá trị tiên lượng chất lượng phôi, tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ trẻ sinh sống<sup>17</sup>.

Đếm AFC phụ thuộc vào tay nghề của bác sĩ siêu âm, ngay cả khi cùng một người siêu âm thì kết quả giữa hai lần đếm cũng có sự chênh lệch. AFC có giá trị khác nhau giữa các chu kỳ kinh và giữa các ngày của chu kỳ kinh<sup>34</sup>. Sự dao động này chủ yếu do thay đổi của số nang thứ cấp có kích thước lớn (6 – 10 mm).

## 1.2. Các yếu tố ảnh hưởng đến đáp ứng buồng trứng

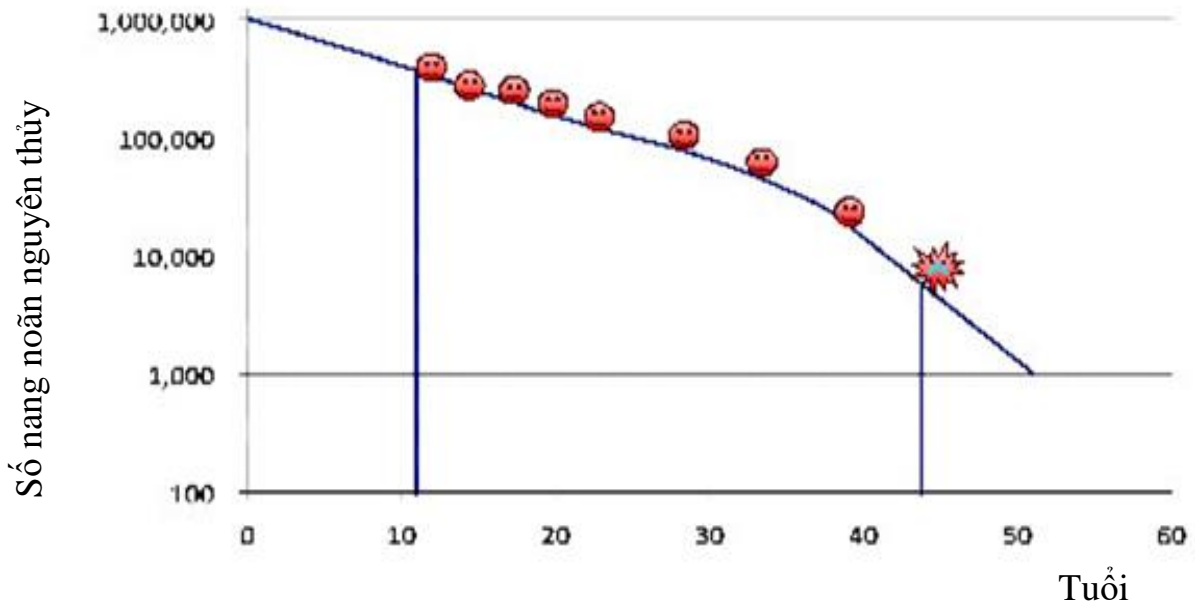
Mục đích cuối cùng của kích thích buồng trứng đó là thu được nhiều noãn chất lượng tốt nhất. Tuy nhiên điều này phụ thuộc vào một số yếu tố sau đây:

### 1.2.1. Tuổi

Phụ nữ sinh ra với số nang noãn sơ cấp xác định. Số nang noãn không tăng lên thêm mà chỉ giảm đi theo thời gian. Tuổi càng cao số nang này càng giảm. Những thống kê về dân số cho thấy khả năng sinh sản của người phụ nữ giảm đi rõ rệt sau 35 tuổi và hầu như có rất ít phụ nữ sinh con sau 40 tuổi mặc dù kinh nguyệt chỉ thực sự chấm dứt khoảng tuổi 45 – 50<sup>35</sup>.

Trong xã hội phát triển, độ tuổi lập gia đình và có con xu hướng tăng dần, phụ nữ trên 30 tuổi có nhu cầu sinh con và điều trị vô sinh ngày càng tăng lên<sup>36</sup>. Tuổi là yếu tố xác định khả năng sinh sản tự nhiên và các chu kỳ hỗ trợ sinh sản, vì tuổi là một trong những yếu tố tiên lượng dự trữ buồng trứng. Tuy nhiên, tuổi không coi là nguyên nhân của vô sinh bởi vì tuổi thể hiện tình trạng sinh lý hơn là tình trạng bệnh lý<sup>36</sup>.

Tuổi cao làm giảm đáp ứng buồng trứng với gonadotropin, giảm số noãn, chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh và chất lượng phôi. Tỷ lệ sinh trẻ sống sau thụ tinh trong ống nghiệm là 17% ở phụ nữ tuổi 30, giảm còn 7% ở phụ nữ tuổi 40 và 2% ở phụ nữ tuổi 45<sup>37</sup>. Tuổi của người phụ nữ ảnh hưởng đến tỷ lệ sinh trẻ sống cũng là do tuổi càng cao thì tỷ lệ sảy thai càng tăng lên. Nguy cơ sảy thai tăng lên từ 10% ở phụ nữ dưới 30 tuổi, 18% ở phụ nữ gần 30 tuổi và 34% ở phụ nữ 40 tuổi<sup>37</sup>.



**Biểu đồ 1.1. Sự giảm số noãn từ khi sinh ra đến khi mãn kinh<sup>38</sup>**

### **1.2.2. Chỉ số khối cơ thể**

BMI là một trong những yếu tố quan trọng để đánh giá đáp ứng buồng trứng khi kích thích buồng trứng, được tính theo công thức:  $BMI = \text{Cân nặng (kg)} / \text{chiều cao} \times \text{chiều cao (m}^2\text{)}$ . Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra BMI tăng thì cần tăng liều FSH, tăng số ngày kích thích buồng trứng, thu được ít noãn và là thông số có giá trị để dự báo số nang  $\geq 14$  mm ngày tiêm hCG<sup>39</sup>.

### **1.2.3. Tiền sử phẫu thuật ở tiểu khung**

Những can thiệp vào vùng tiểu khung có thể gây dính vùng tiểu khung, đặc biệt là phẫu thuật trên buồng trứng làm mất phần mô lành của buồng trứng, do đó làm giảm dự trữ của buồng trứng, là nguyên nhân làm cho buồng trứng đáp ứng kém, thu được ít noãn<sup>40</sup>. Tiền sử phẫu thuật tiểu khung đặc biệt là phẫu thuật ở buồng trứng là yếu tố ảnh hưởng đến kết quả kích thích buồng trứng.

#### 1.2.4. Các thăm dò về dự trữ buồng trứng

- **Nồng độ FSH đầu kỳ kinh:** là yếu tố tiên lượng hữu ích và quan trọng. Bởi vì nồng độ FSH tăng lên cùng với tuổi, nếu nồng độ FSH trên 12 IU/l nhưng đặc biệt là trên 20 IU/l thì đáp ứng kém với thụ tinh trong ống nghiệm. Theo nghiên cứu của Pearlstore và cộng sự, nếu nồng độ FSH trên 25 IU/l hoặc người phụ nữ trên 44 tuổi thì cơ hội có thai gần như bằng không khi kích thích buồng trứng hoặc hỗ trợ sinh sản<sup>41</sup>.

Nồng độ FSH dưới 10 mIU/l là bình thường, từ 10-15 mIU/l là giá trị giới hạn, còn gọi là vùng xám. Khi nồng độ FSH trên 15 mIU/l là bất thường và giảm dự trữ của buồng trứng<sup>41</sup>.

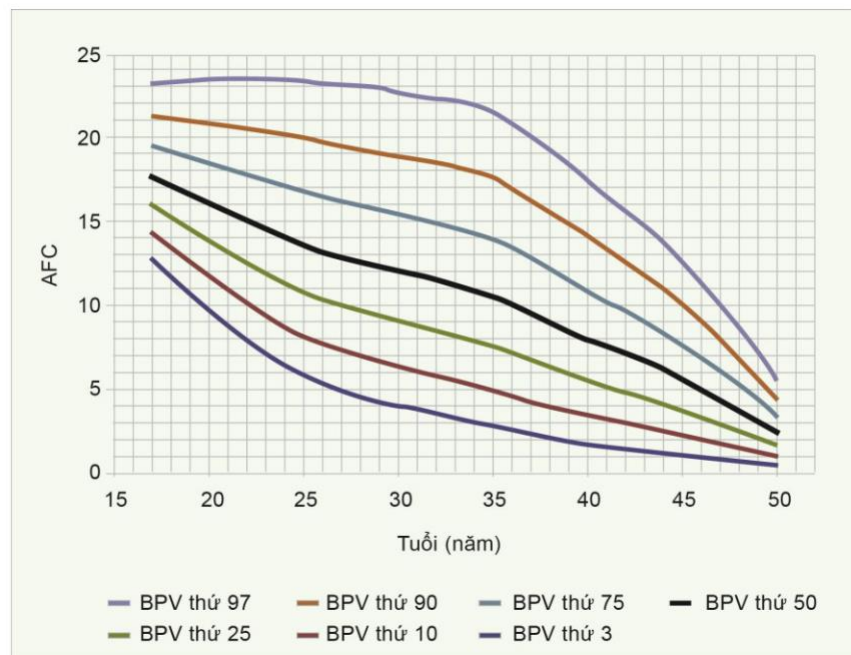
Theo các nghiên cứu của Scott (2001), Marcus và Brinsden (2004), Ron-EL (2000) tuổi và nồng độ FSH là hai yếu tố thường được sử dụng để tiên lượng sự đáp ứng của thích buồng trứng. Những bệnh nhân lớn tuổi và hàm lượng FSH tăng cao có nguy cơ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng<sup>42-44</sup>. Tuy nhiên các nghiên cứu gần đây của Nahum (2001), Ng EHY (2000), Hsieh (2001) cho thấy số nang thứ cấp có giá trị tiên lượng đáp ứng kém của buồng trứng tốt hơn so với tuổi và nồng độ FSH và số nang thứ cấp có mối liên quan với số noãn hút được<sup>45-47</sup>.

- **Nồng độ Estradiol (E<sub>2</sub>) đầu kỳ kinh:** nồng độ E<sub>2</sub> đầu kỳ kinh tăng có thể tiên lượng buồng trứng đáp ứng kém mặc dù nồng độ FSH bình thường. Phần lớn E<sub>2</sub> được sản xuất các tế bào hạt của buồng trứng, ngoài ra, còn có sự chuyển hóa E<sub>2</sub> từ testosterone. E<sub>2</sub> cũng được sản xuất một phần nhỏ từ vỏ thượng thận, não...<sup>48</sup>.

Khi bước vào tuổi 40-45 pha nang noãn của người phụ nữ bị rút ngắn lại còn khoảng 10,4 ngày so với 16,9 ngày của phụ nữ độ tuổi 18-20<sup>49</sup>. Khảo sát cho thấy nhiều nang noãn hơn được chiêu mộ trong giai đoạn gần tuổi mãn kinh. Chính sự gia tăng nồng độ E<sub>2</sub> chế tiết vào máu, góp phần rút ngắn pha nang noãn<sup>50</sup>.

Để đánh giá dự trữ buồng trứng, xét nghiệm nồng độ E<sub>2</sub> được thực hiện vào những ngày đầu của chu kỳ kinh cùng với thời điểm làm xét nghiệm nồng độ FSH. Dự trữ buồng trứng được coi là giảm khi: FSH > 12-15 mIU/ml; E<sub>2</sub> > 75-80 pg/ml<sup>51</sup>.

• **Số nang thứ cấp (AFC):** đánh giá bằng siêu âm đầu dò âm đạo trong giai đoạn đầu của pha nang noãn. Bệnh nhân có dưới 4 nang thứ cấp thì liên quan đến buồng trứng đáp ứng kém và có tỷ lệ hủy bỏ chu kỳ cao hơn so với những bệnh nhân có trên 4 nang thứ cấp (41% so với 6,4%), tỷ lệ có thai thấp hơn (24% so với 58%) trong thụ tinh trong ống nghiệm<sup>52</sup>.



**Biểu đồ 1.2. Giá trị AFC theo tuổi ở bách phân vị thứ 3, 10, 25, 50, 75, 90, 97<sup>30</sup>.**

Theo Muttukishna và cộng sự ở Anh (2005) số nang thứ cấp ngày 3 của chu kỳ liên quan đồng biến có ý nghĩa thống kê với số noãn thu được và tỷ lệ có thai lâm sàng. Tuy nhiên số nang thứ cấp không tiên lượng số noãn thu được, trong khi đó khả năng có thai phụ thuộc vào cả số lượng noãn và chất lượng noãn<sup>53</sup>.

- **Nồng độ Inhibin B:** inhibin B do tế bào hạt sản xuất trong quá trình phát triển nang noãn và là xét nghiệm đánh giá trực tiếp hơn so với các xét nghiệm khác về hoạt động của buồng trứng<sup>54</sup>. Theo Fried (2003) nồng độ inhibin B thấp vào 3 ngày của chu kỳ thì tiên lượng buồng trứng đáp ứng kém trước khi có sự tăng lên của nồng độ FSH ngày 3 của chu kỳ. Nghiên cứu trên 292 bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm có nồng độ FSH ngày 3 của chu kỳ bình thường cho thấy: nồng độ inhibin B có liên quan đến đáp ứng của buồng trứng gồm số nang noãn, số noãn, số phôi. Tuy nhiên nồng độ inhibin B không có liên quan với tỷ lệ có thai<sup>54</sup>. Một lý do có thể là nồng độ inhibin B chỉ phản ánh chức năng của tế bào hạt và vì vậy chỉ dự đoán về đáp ứng của buồng trứng. Nồng độ Inhibin B < 40 mg/ml tiên lượng buồng trứng đáp ứng kém với độ nhạy là 87% và độ đặc hiệu là 49%<sup>54,55</sup>.

- **Nồng độ Anti-Mullerian hormon (AMH):**

AMH là một glycoprotein do tế bào hạt của nang noãn tiết ra. Nồng độ AMH cho biết số nang noãn hiện có trong buồng trứng, hay còn gọi là dự trữ buồng trứng. Dự trữ buồng trứng càng tốt có nghĩa là khả năng sinh noãn của buồng trứng càng cao và ngược lại<sup>56</sup>.

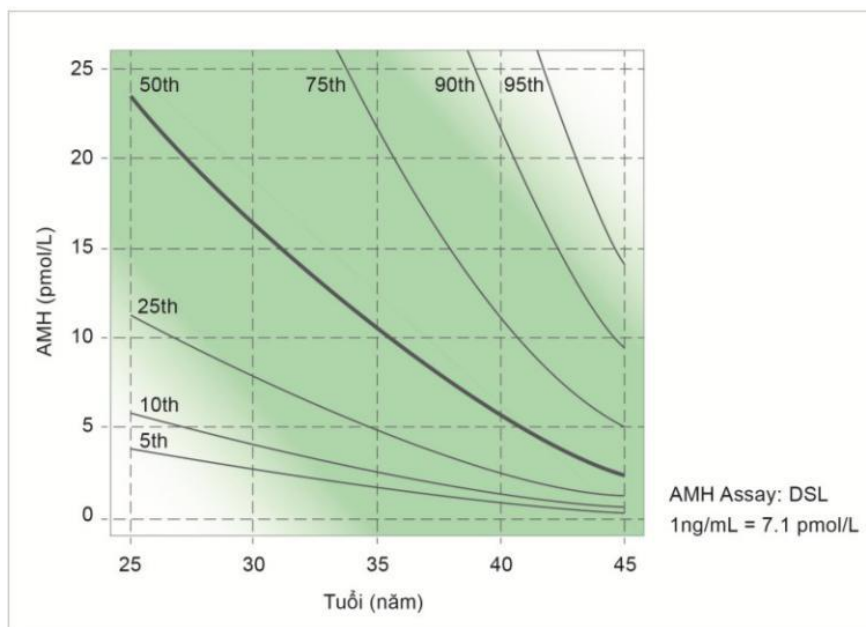


Có thể làm xét nghiệm AMH vào bất kỳ ngày nào của chu kỳ kinh. Đây là một trong những ưu điểm của xét nghiệm này vì trước đây các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng phải thực hiện vào đầu chu kỳ kinh<sup>56</sup>.

Nồng độ AMH ở các lứa tuổi khác nhau có ý nghĩa khác nhau. Dựa vào biểu đồ về mối tương quan giữa nồng độ AMH và tuổi sẽ cho biết giá trị AMH của bệnh nhân ở mức bình thường hay không bình thường<sup>57</sup>.

**Giá trị của AMH:**

- AMH bình thường: 5 - <15pmol/l
- AMH cao >15pmol/l
- AMH thấp <5pmol/l
- Hội chứng buồng trứng đa nang có nồng độ AMH tăng gấp 2-3 lần so với người bình thường



**Biểu đồ 1.3. Nồng độ AMH theo tuổi (sau tuổi 25)<sup>17</sup>**

Phụ nữ có nồng độ AMH cao sẽ có xu hướng đáp ứng với kích thích buồng trứng tốt, số noãn chọc hút được nhiều hơn và tăng tỷ lệ thành công trong thụ tinh ống nghiệm<sup>56,57</sup>.

Nồng độ AMH có thể giúp đánh giá dự trữ của buồng trứng qua đó giúp tiên lượng được khả năng có con của phụ nữ<sup>56</sup>. Hiện tại nồng độ AMH là xét nghiệm thường quy cho bệnh nhân tại các trung tâm điều trị hiếm muộn ở Việt Nam.

- **Thể tích buồng trứng:** nếu thể tích của buồng trứng dưới 3 cm<sup>3</sup> thì tỷ lệ hủy chu kỳ cao hơn và liên quan đến số nang noãn phát triển, tuy nhiên thể tích của buồng trứng không liên quan đến số noãn thu được<sup>13,57</sup>. Giảm thể tích buồng trứng, giảm số nang noãn thứ cấp ngày 2 hay 3 của chu kỳ kinh, giảm lưu lượng máu tới mô đệm buồng trứng.

Theo nghiên cứu của Speroff (1999) thể tích buồng trứng càng lớn và lưu lượng máu đến buồng trứng nhiều tiên lượng sẽ thu được nhiều nang noãn và noãn khi kích thích buồng trứng<sup>58</sup>.

Cho tới nay các xét nghiệm về dự trữ buồng trứng chỉ tiên lượng được số noãn mà chưa tiên lượng được chất lượng của noãn và cũng chưa có xét nghiệm nào tiên lượng được chính xác và đầy đủ khả năng có thai và khả năng sinh sống<sup>28</sup>.

- **Tiền sử đáp ứng ở chu kỳ kích thích buồng trứng trước:** việc đánh giá đáp ứng của buồng trứng trong những chu kỳ kích thích cũng có giá trị đặc biệt quan trọng, trong đó buồng trứng được kích thích và theo dõi trong toàn bộ pha nang noãn. Nếu những thông tin của chu kỳ kích thích buồng trứng được ghi nhận đầy đủ thì đây có thể xem như một loại nghiệm pháp động được khảo sát trong toàn pha nang noãn.

Các thông tin có được từ chu kỳ thụ tinh ồng nghiệm trước đó rất có giá trị cho kế hoạch điều trị ở chu kỳ tiếp theo. Toàn bộ các thông tin như số ngày sử dụng FSH, liều lượng FSH, số nang noãn thu được, số noãn thụ tinh... đều có giá trị cho việc dự báo đáp ứng với chu kỳ điều trị tiếp theo. Những thông tin này giúp lựa chọn phác đồ cũng như liều lượng thuốc sử dụng phù hợp nhất cho bệnh nhân. Tuy nhiên cũng cần nêu rõ rằng các thông tin trong quá khứ này không thể hoàn toàn thay thế các biện pháp đánh giá tình trạng hiện tại của buồng trứng<sup>13,59,60</sup>.

### **1.2.5. Liều FSH khởi đầu**

Đáp ứng buồng trứng chịu tác động trực tiếp của liều thuốc FSH sử dụng để KTBT gồm tác động của liều đầu FSH và của việc điều chỉnh liều FSH tạo nên tổng liều FSH sử dụng cho một chu kỳ KTBT. Liều khởi đầu thuốc KTBT có ảnh hưởng chính đến số lượng nang noãn được chiêu mộ để phát triển trong chu kỳ vì liều khởi đầu FSH được tiêm ở đầu chu kỳ kinh sẽ nâng nồng độ FSH trong máu lên trên “giá trị ngưỡng” gây ra hoạt động chiêu mộ nang noãn<sup>61,62</sup>. Các liều thuốc tiếp theo chỉ giúp duy trì sự phát triển của các nang đã được chiêu mộ mà không còn làm tăng thêm số nang nữa.

Liều FSH khởi đầu là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kết quả đáp ứng kết quả của kích thích buồng trứng. Với liều FSH phù hợp buồng trứng sẽ có được kết quả đáp ứng tối ưu, thu được nhiều nang noãn mà không bị quá kích buồng trứng. Đã có nhiều nghiên cứu tiến hành xác định liều FSH khởi đầu, liều FSH trung bình và kết quả liều FSH thông thường được cho từ 150 -250 IU/ngày tùy theo từng phác đồ. Liều FSH khởi đầu dựa vào tuổi, cân nặng, xét nghiệm nội tiết, AFC, AMH và tiền sử đáp ứng của buồng trứng đối với lần kích thích buồng trứng trước<sup>63</sup>.

### **1.3. Đáp ứng buồng trứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm**

Đáp ứng buồng trứng kém lần đầu tiên được mô tả vào năm 1983<sup>64</sup>. Đó là một bệnh nhân giảm đáp ứng của buồng trứng với thuốc tiêm FSH/hMG, dẫn đến chọc hút được ít noãn và rất ít phôi được tạo thành. Cho đến nay, đã có rất nhiều báo cáo mô tả đáp ứng buồng trứng kém về bệnh học, đặc điểm lâm sàng và các chiến lược điều trị<sup>2,65</sup>. Đáp ứng buồng trứng kém được ghi nhận xảy ra trong khoảng 9%-24% các chu kỳ TTTON<sup>2,66</sup>. Đáp ứng buồng trứng kém liên quan với tỉ lệ có thai và trẻ sinh sống thấp<sup>67</sup>. Tuy nhiên, các tiêu chuẩn chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém được sử dụng trong các nghiên cứu rất khác nhau, dẫn đến khó khăn trong việc so sánh kết quả các phác đồ điều trị nhằm cải thiện tình trạng này.

#### ***1.3.1. Tiêu chuẩn đáp ứng buồng trứng kém với kích thích buồng trứng***

Đáp ứng buồng trứng có thể được biểu hiện dưới nhiều hình thức khác nhau như số nang noãn phát triển trên buồng trứng hay nồng độ estradiol (được các nang noãn phát triển chế tiết) hay số noãn chọc hút được. Đối với đáp ứng buồng trứng kém, Nardo và cộng sự (2009) sử dụng tiêu chuẩn dưới 4 nang noãn phát triển vào ngày 8 của KTBT<sup>68</sup>, Broer và cộng sự (2013) sử dụng tiêu chuẩn hủy chu kỳ do không có nang phát triển<sup>20</sup> nhưng đa số các nghiên cứu sử dụng số noãn nhỏ hơn từ 4 đến 6 để chẩn đoán đáp ứng kém<sup>22,69,70</sup>.

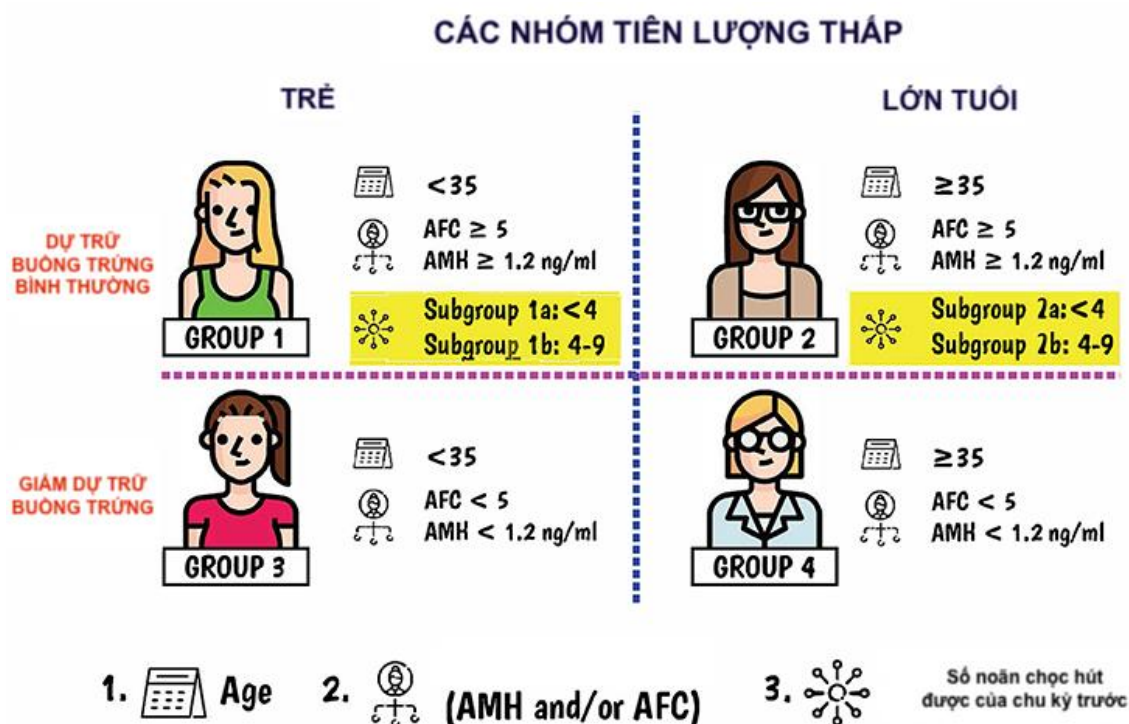
Khái niệm đáp ứng kém với kích thích buồng trứng đã hình thành hơn 30 năm nay. Polyzos đã nhấn mạnh có nhiều sự khác biệt trong các định nghĩa đáp ứng kém với kích thích buồng trứng (47 nghiên cứu có 41 định nghĩa khác nhau). Điều này gây khó khăn trong việc xác định tỷ lệ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng cũng như so sánh kết quả các nghiên cứu với nhau để hướng đến biện pháp điều trị hiệu quả nhất.

Khoảng 10 năm trước, các chuyên gia hỗ trợ sinh sản đã họp tại Bologna (2011) lần đầu tiên đưa ra đồng thuận về chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém dựa trên các xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng và các yếu tố tiên lượng đáp ứng buồng trứng<sup>67</sup>. Tiêu chuẩn Bologna chẩn đoán đáp ứng buồng trứng kém được xác nhận khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: (i) tuổi người phụ nữ lớn ( $\geq 40$  tuổi) hay có bất kỳ nguy cơ nào khác của đáp ứng kém, (ii) tiền sử có đáp ứng kém ( $\leq 3$  noãn với phác đồ kích thích buồng trứng cổ điển), (iii) bất thường xét nghiệm khảo sát dự trữ buồng trứng ( $AFC < 5 - 7$  hay  $AMH < 0,5 - 1,1$  ng/ml). Ngoài ra, tiền sử có 2 chu kỳ đáp ứng kém (dưới 3 noãn thu được) với phác đồ KTBT tối đa cũng được chẩn đoán là đáp ứng kém dù không có tiêu chuẩn về tuổi hay bất thường xét nghiệm dự trữ buồng trứng. Phụ nữ trên 40 tuổi, có bất thường xét nghiệm dự trữ buồng trứng nhưng chưa KTBT được gọi là có khả năng đáp ứng kém.

Tiêu chuẩn Bologna đã được cộng đồng khoa học chấp nhận và hiện đang được sử dụng phổ biến nhất để làm tiêu chí xác định đáp ứng buồng trứng kém. Mặc dù vậy, cũng có ý kiến cho rằng quần thể đáp ứng buồng trứng kém được xác định bằng tiêu chuẩn Bologna không đồng nhất và quan trọng là tiêu chuẩn này không xem xét đến ảnh hưởng của tuổi của phụ nữ lên chất lượng của noãn. Vì vậy, ít nhiều cũng ảnh hưởng đến tỷ lệ thành công. Hơn nữa, tiêu chuẩn Bologna không đưa ra bất kỳ khuyến nghị nào cho việc ra quyết định lâm sàng, tư vấn hoặc quản lý bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Do đó năm 2016, một phân loại đáp ứng kém mới được đề xuất bởi một nhóm các chuyên gia hỗ trợ sinh sản được gọi là nhóm POSEIDON (Patient-Oriented Strategies Encompassing Individualized Oocyte Number) đã đưa ra tiêu chuẩn phân loại chi tiết hơn để khắc phục tính

không đồng nhất của tiêu chuẩn Bologna. Phân loại này hướng tới cá thể hóa trong điều trị với từng đối tượng. Phân loại Poseidon chia bệnh nhân thành 4 nhóm phụ dựa trên sự kết hợp của các yếu tố: (i) tuổi, (ii) đánh giá dự trữ buồng trứng, (iii) đáp ứng buồng trứng ở chu kỳ KTBT trước đó. Trên thực tế, tiêu chuẩn Poseidon phân loại bệnh nhân thành hai nhóm chính là, nhóm “đáp ứng kém ngoài dự kiến” (nhóm 1 và nhóm 2), nhóm “tiên lượng đáp ứng kém” (nhóm 3 và nhóm 4). Nhóm Poseidon 1 và 2 mặc dù có dự trữ buồng trứng tốt nhưng đáp ứng kém với KTBT. Sự khác biệt chính giữa hai nhóm bệnh nhân này là tuổi của người phụ nữ, từ đó dẫn đến sự khác biệt về số lượng noãn thu được và tỷ lệ thai sinh sống. Nhóm 1 được coi là có tiên lượng tốt hơn do tỷ lệ dị bội của noãn thấp hơn theo tuổi. Nhóm Poseidon 3 và 4 là những bệnh nhân được dự đoán đáp ứng buồng trứng kém do giảm dự trữ buồng trứng. Nhóm 3 là những bệnh nhân  $< 35$  tuổi và nhóm 4  $\geq 35$  tuổi. Nhóm 4 là nhóm có tiên lượng kém hơn đáng kể so với các nhóm còn lại vì nguy cơ chất lượng noãn kém do tăng tỷ lệ dị bội của noãn theo tuổi, dẫn đến phôi dị bội và tỷ lệ thành công trong IVF thấp.



Poseidon Group; Alviggi et al. Fertil Steril. 2016; Humaidan et al. F1000Research 2016

**Hình 1.3. Phân nhóm đáp ứng kém theo Posseidon<sup>71</sup>**

Tuy nhiên, sự đồng thuận ESHRE được thừa nhận là bước quan trọng nhất hướng tới định nghĩa đồng nhất về POR và các tiêu chí này được sử dụng trong bất kỳ thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng nào liên quan đến các chiến lược can thiệp cho đáp ứng buồng trứng kém.

### **1.3.2. Chiến lược điều trị với các trường hợp đáp ứng buồng trứng kém** **Tăng liều FSH**

Tăng liều gonadotropin đã được nhiều tác giả áp dụng cho các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Các nghiên cứu cho thấy biện pháp này không cải thiện nhiều đáp ứng buồng trứng cũng như tỷ lệ có thai khi liều FSH khởi đầu tăng đến 450 UI/ngày<sup>72-74</sup>. Berkkanoglu đã chứng minh tăng liều FSH khởi đầu không làm tăng tỷ lệ có thai và không có sự khác biệt giữa liều FSH khởi đầu giữa các nhóm 300 UI, 450 UI và 600 UI/ngày về số noãn thu được, số phôi và tỷ lệ có thai.

### ***Kích thích buồng trứng với phác đồ Flare-up***

Phác đồ flare-up được sử dụng rộng rãi trong 20 năm qua. Dựa vào tác dụng flare-up của chất đồng vận nên hiệp đồng với FSH nội sinh. Tuy nhiên cũng còn nhiều tranh cãi về vấn đề này. Một số nghiên cứu chưa thấy lợi ích rõ ràng về lâm sàng ở nhóm bệnh nhân này<sup>75,76</sup>. Tương tự, một nghiên cứu phân tích gộp gần đây cho thấy tỷ lệ có thai lâm sàng và thời gian kích thích buồng trứng không khác biệt rõ ràng giữa nhóm bệnh nhân KTBT bằng phác đồ flare-up so với phác đồ dài và phác đồ antagonist<sup>77</sup>.

### ***TTTON với chu kỳ kích thích nhẹ buồng trứng (Mild stimulation cycle in vitro fertilization)***

IVF chu kỳ tự nhiên được sử dụng như là một lựa chọn thay thế cho các phác đồ FSH liều cao trong đáp ứng buồng trứng kém để giảm liều FSH, với sự cải thiện có thể về chất lượng noãn và giảm gánh nặng tài chính của các phác đồ liều cao. Thay đổi chu kỳ tự nhiên IVF với việc bổ sung các thuốc đối vận và liều FSH nhỏ, hoặc kích thích nhẹ với việc kết hợp letrozole hoặc clomiphene citrate cùng với liều nhỏ gonadotropin<sup>78</sup> để cải thiện số lượng nang và thu hồi noãn thành công là lựa chọn thay thế cho các phác đồ liều cao ở phụ nữ có đáp ứng buồng trứng kém. Tỷ lệ hủy trong chu kỳ tự nhiên có thể cao tới 50%. Tỷ lệ mang thai đã được báo cáo là 8-18% cho mỗi bệnh nhân và các định hướng này cung cấp một giải pháp thay thế cho những người đáp ứng kém khi các phác đồ FSH liều cao được sử dụng rộng rãi và thường không thành công<sup>79,80</sup>.



### ***Bổ sung hormon GH***

Một số nghiên cứu gợi ý bổ sung GH có thể điều hòa tác dụng của FSH lên tế bào hạt bằng cách kích thích tổng hợp yếu tố tăng trưởng giống insulin I (IGF-I)<sup>81,82</sup>. IGF-I làm tăng tác dụng của FSH lên tế bào hạt và tế bào vỏ nang noãn<sup>83</sup>.

Hai nghiên cứu phân tích gộp gần đây<sup>84,85</sup> gợi ý rằng bổ sung GH làm tăng rõ rệt tỷ lệ trẻ sinh sống ở phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém. Tuy nhiên, do số lượng bệnh nhân còn ít và liều GH chưa thống nhất nên kết quả này cần được nghiên cứu kỹ hơn.

### ***Bổ sung hormon LH***

Một số tác giả ủng hộ bổ sung rLH cùng với gonadotropin khi kích thích buồng trứng<sup>86</sup>. Tuy nhiên, hai nghiên cứu cộng gộp cho thấy rLH không cải thiện số noãn thu được, tổng liều FSH, tỷ lệ hủy chu kỳ và tỷ lệ có thai<sup>87</sup>. Một nghiên cứu gần đây cho kết quả số noãn chọc hút và tỷ lệ có thai lâm sàng tăng rõ rệt khi bổ sung rLH kết hợp với rFSH so với rFSH đơn thuần ở phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém<sup>88</sup>.

### ***Sử dụng testosterone trước chu kỳ KTBT***

Androgen được sản xuất chủ yếu ở tế bào vỏ nang noãn, đóng vai trò quan trọng trong quá trình tổng hợp steroid sinh dục nữ<sup>89</sup> vì là nguyên liệu để tổng hợp ra estradiol tại tế bào hạt nhờ enzyme aromatase. Ngoài ra, nó cũng có vai trò trong quá trình phát triển noãn và tế bào hạt<sup>90</sup>. Androgen làm tăng hiện diện receptor FSH ở tế bào hạt, làm tăng tác dụng của FSH nên cải thiện đáp ứng buồng trứng với FSH<sup>91,92</sup>. Giảm nồng độ androgen nội sinh có liên quan đến giảm đáp ứng buồng trứng với FSH và giảm tỷ lệ có thai trong IVF<sup>74</sup>.

Casson và cộng sự<sup>93</sup> cho rằng bổ sung dehydroepiandrosteron trước khi kích thích buồng trứng có thể cải thiện đáp ứng buồng trứng. Nhiều nghiên cứu khác cho thấy bổ sung DHEA cải thiện kết quả lâm sàng của kích thích buồng trứng. Một phân tích gộp 4 nghiên cứu bổ sung androgen (DHEA và testosterone) ở phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém cho thấy tỷ lệ có thai cao hơn ở nhóm bệnh nhân được bổ sung androgen trước kích thích buồng trứng<sup>94</sup>. Tuy nhiên, các nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ và kết luận còn chưa đồng nhất nên chưa thay đổi được thực hành lâm sàng.

### ***Thụ tinh ống nghiệm hiển, nhận noãn***

Mặc dù nhiều phương pháp nhằm làm tăng đáp ứng buồng trứng cho các trường hợp giảm dự trữ buồng trứng nhưng cũng chỉ có thể cải thiện phần nào, do vậy nếu không còn lựa chọn nào khác thì cách cuối cùng và cũng là cách hiệu quả nhất vẫn là xin noãn<sup>95</sup>.

## **1.4. Vai trò của androgen trên các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém**

### ***1.4.1. Sinh tổng hợp, vận chuyển và chuyển hóa androgen***

Androgen là những hormon steroid chủ yếu liên quan đến sự phát triển của kiểu hình nam trong giai đoạn tạo phôi, hình thành các đặc tính sinh dục nam ở tuổi dậy thì, và duy trì chức năng sinh sản nam, hoạt động sinh tinh và hành vi tình dục khi trưởng thành. Androgen còn ảnh hưởng đến chức năng của nhiều mô và cơ quan khác trong cơ thể như cơ và xương, trên cả nam và nữ. Androgen cũng chính là những steroid đồng hóa gốc và là tiền thân của tất cả các estrogen<sup>96,97</sup>. Các androgen quan trọng trong cơ thể là testosterone, dihydrotestosterone (DHT), dehydroepiandrosteron (DHEA) và androstenedion, trong đó testosterone là androgen chính lưu hành trong hệ tuần hoàn<sup>97,98</sup>.

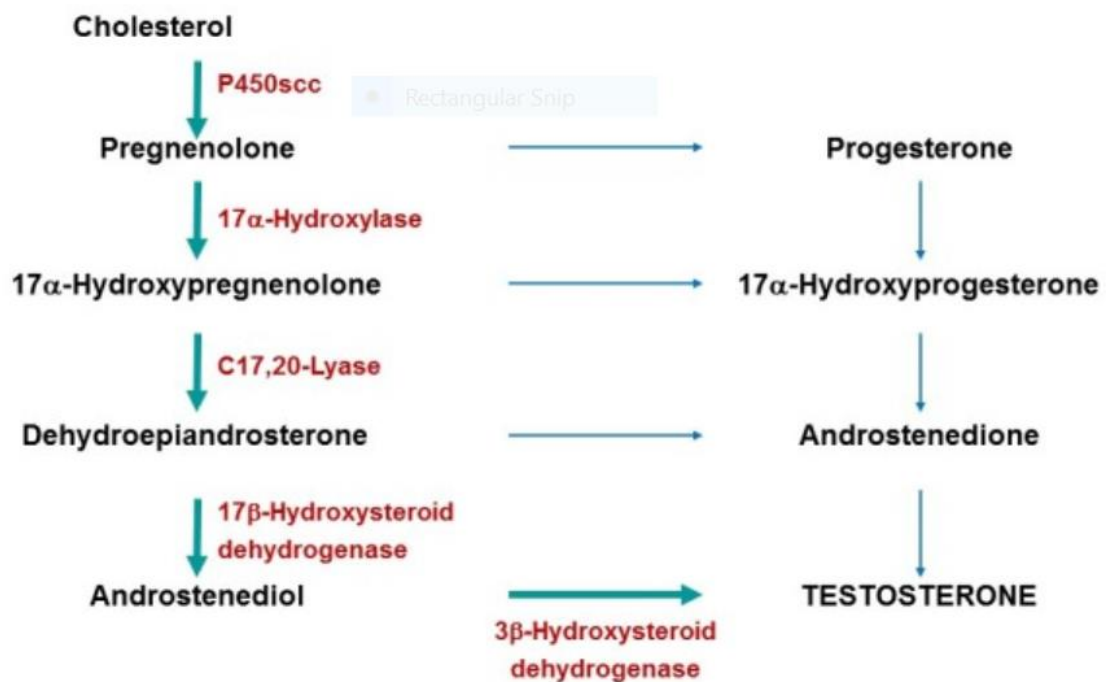
**Bảng 1.2. Các Androgen chính trong cơ thể<sup>99</sup>**

Androgen	Mô sản xuất	Chức năng
Testosteron	Tinh hoàn	Điều hòa gonadotropin Sản xuất tinh trùng Nam hóa ống Wolf
Dihydrotestosteron	Mô ngoại vi	Nam hóa cơ quan sinh dục ngoài và xoang niệu sinh dục Đặc điểm sinh dục thứ phát
Dehydrotestosteron	Thượng thận	Tiền chất của testosteron
Androstenedion	Thượng thận	Tiền chất của testosteron

Ở nam giới, có khoảng 8 mg testosteron được sản xuất hàng ngày, trong đó 95% testosteron do tế bào Leydig bài tiết, và chỉ có 5% là được sản xuất bởi tuyến thượng thận. Những tế bào này nằm ở khoảng kẽ giữa các ống sinh tinh và chiếm 20% tổng khối lượng tinh hoàn<sup>96,97</sup>. Tế bào Leydig hầu như không có mặt ở tinh hoàn trẻ em nam, do đó ở thời kỳ này tinh hoàn không bài tiết testosteron. Nhưng trong thời kỳ bào thai, vài tháng đầu ở trẻ trai mới sinh và nam giới kể từ tuổi dậy thì thì tinh hoàn bài tiết nhiều testostero<sup>98</sup>.

Tại tinh hoàn và tuyến thượng thận, các androgen được tổng hợp chủ yếu từ cholesterol hoặc trực tiếp từ acetyl coenzyme A<sup>98</sup>. Quá trình sinh tổng hợp testosteron từ cholesterol bao gồm nhiều bước, trong đó bước đầu tiên là quá trình chuyển cholesterol từ bên ngoài vào bên trong màng ty thể nhờ protein điều hòa sản xuất steroid cấp tính (steroidogenic acute regulatory protein –

StAR), và sau đó là sự phân cắt chuỗi bên của cholesterol bởi enzym P450scc (CYP11A1). Sự phân cắt này tạo ra pregnenolon, là bước giới hạn tốc độ trong sinh tổng hợp testosterone. Các bước tiếp theo đòi hỏi sự xúc tác của một số enzym, bao gồm  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase,  $17\alpha$ -hydroxylase/C17-20-lyase và  $17\alpha$ -hydroxysteroid dehydrogenase typ 3<sup>100</sup>. Các tiền chất của testosterone là androstenedion và dehydroepiandrosteron là các androgen yếu và có thể bị biến đổi ở ngoại vi thành testosterone<sup>97</sup>.



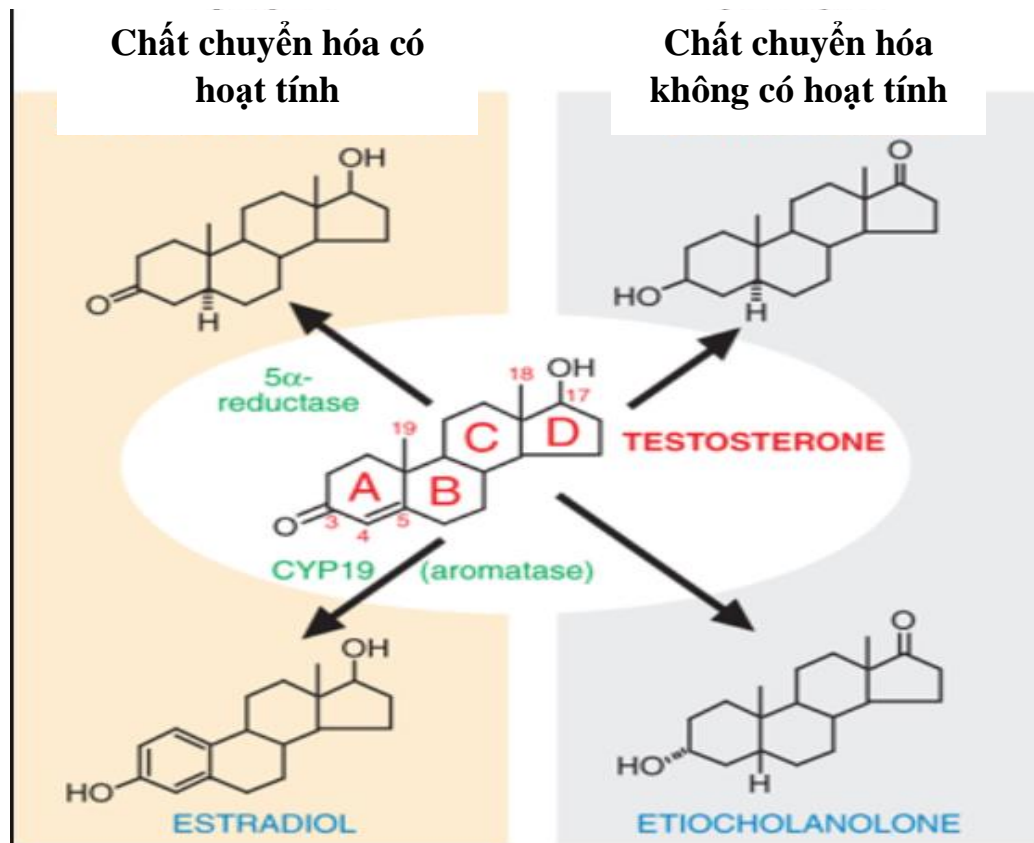
**Hình 1.4. Con đường sinh tổng hợp testosterone tại tinh hoàn<sup>100</sup>**

Sau khi được bài tiết từ tinh hoàn, khoảng 97% testosterone sẽ liên kết với protein huyết tương, hoặc liên kết lỏng lẻo với albumin, hoặc liên kết chặt chẽ hơn với một beta globulin được gọi là globulin liên kết với hormon sinh dục (sex hormone-binding globulin – SHBG). Phần testosterone liên kết với SHBG chiếm khoảng 40% và là phần không có tác dụng sinh học. Phần testosterone liên kết với albumin và lượng testosterone tự do là phần hormon thể hiện hoạt tính sinh học [6]. Dạng liên kết với protein huyết tương của testosterone sẽ lưu

hành trong máu từ 30 phút đến vài giờ, và trong thời gian này, testosterone hoặc sẽ được chuyển vào các mô đích, hoặc sẽ bị giáng hóa thành các sản phẩm không có hoạt tính và bị bài xuất ra khỏi cơ thể<sup>100</sup>.

Tại các mô, testosterone có thể được chuyển hóa thành 2 steroid có hoạt tính khác, DHT và estradiol. Quá trình chuyển testosterone thành DHT diễn ra mạnh ở một số cơ quan đích như tuyến tiền liệt ở người trưởng thành và bộ phận sinh dục ngoài của thai nhi nam<sup>98</sup>. Cả testosterone và DHT đều tác động thông qua androgen receptor, tuy nhiên DHT có ái lực với receptor cao hơn và hoạt hóa sự biểu hiện gen hiệu quả hơn. Enzym chịu trách nhiệm cho quá trình chuyển hóa testosterone thành DHT là 5 $\alpha$ -reductase. Hai typ của 5 $\alpha$ -reductase đã được xác định: typ I phân bố chủ yếu trên da không phụ thuộc bộ phận sinh dục, gan và xương; typ 2 được tìm thấy trong nhiều mô niệu sinh dục ở nam giới và da bộ phận sinh dục ở cả nam và nữ<sup>97</sup>. Phức hợp enzym aromatase có mặt ở nhiều mô, đặc biệt là tại gan và mô mỡ, xúc tác cho quá trình chuyển testosterone thành estradiol. Lượng estradiol lưu hành trong vòng tuần hoàn của nam giới, phần còn lại được bài tiết từ tinh hoàn, có thể là từ tế bào Leydig<sup>97</sup>.

Phần testosterone không gắn vào các mô sẽ nhanh chóng bị chuyển dạng, chủ yếu tại gan, thành các hợp chất không có hoạt tính sinh học là androsteron và eticholanolon và bị đào thải ra ngoài qua nước tiểu. Dihydrotestosteron bị chuyển hóa thành androsteron, androstanedion, và androstanediol<sup>97,98</sup>.



Hình 1.5. Chuyển hóa testosterone<sup>97</sup>

#### 1.4.2. Cơ chế tác dụng của androgen

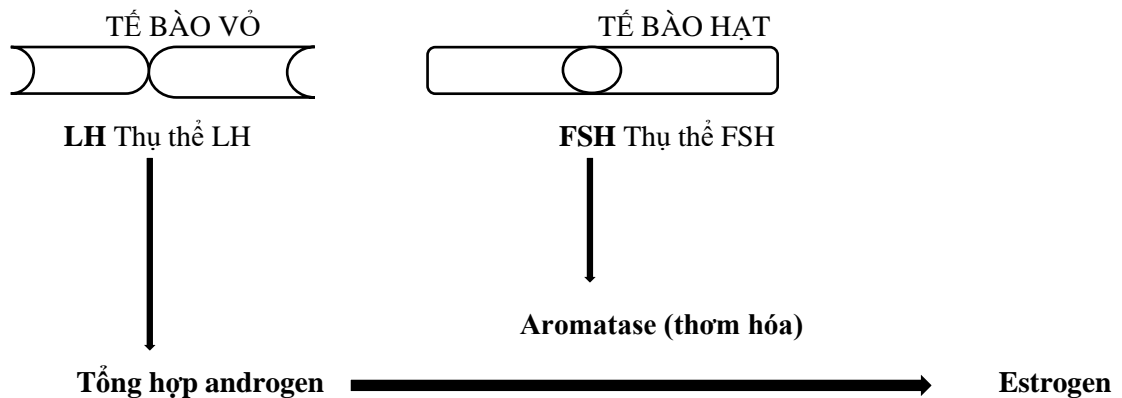
Các androgen như testosterone và dihydrotestosterone có tác dụng thông qua các androgen receptor (AR), một yếu tố phiên mã phụ thuộc chất gắn trong nhân tế bào và là thành viên của họ receptor nhân của hormon steroid. Do sự có mặt rộng rãi ở nhiều tế bào và mô trong cơ thể, AR liên quan đến một loạt các tác dụng sinh học bao gồm các vai trò quan trọng trong sự phát triển và duy trì hoạt động của hệ sinh dục, cơ xương, tim mạch, miễn dịch, thần kinh và hệ tạo máu. Các androgen tác dụng thông qua AR có thể theo cơ chế phụ thuộc gắn DNA (tác dụng thông qua hệ gen) để điều hòa sự phiên mã của các gen đích, hoặc theo cơ chế không phụ thuộc gắn DNA (tác dụng

không thông qua hệ gen) để khởi động một loạt các hoạt động trong tế bào như sự phosphoryl hóa chuỗi tín hiệu truyền tin thứ 2.

### 1.4.3. Tác dụng của androgen với buồng trứng

Những nghiên cứu cho thấy rằng sự xuất hiện của androgen đóng vai trò như một yếu tố tích cực cho sự phát triển nang noãn, gia tăng sự phát triển của các nang thứ cấp và các nang nhỏ.

Như đã biết, FSH chủ yếu tác động trên tế bào hạt, trong khi LH chủ yếu tác động trên tế bào vỏ và một phần tế bào hạt. Vào đầu chu kỳ kinh, nồng độ FSH tăng dần sẽ khởi động quá trình chọn lọc và phát triển nang thứ cấp. Trong quá trình phát triển, LH do tuyến yên tiết ra sẽ kích thích tế bào vỏ của nang sản xuất ra androgen. Androgen được vận chuyển qua tế bào hạt, và được men aromatase của tế bào hạt thơm hóa thành estrogen dưới tác động của FSH. Đây là thuyết hai tế bào - hai gonadotropin để tổng hợp estrogen (sơ đồ 1.1)<sup>101,102</sup>.



Sơ đồ 1.1. Thuyết hai tế bào - hai gonadotropin<sup>102</sup>.

Các nghiên cứu cũng chỉ ra rằng chỉ có nang thứ cấp nào có số lượng receptor với FSH nhiều nhất mới có thể tiếp tục phát triển, trở thành nang vượt trội để phóng noãn, các nang thứ cấp còn lại sẽ thoái hóa.

Bổ sung androgen trước khi kích thích buồng trứng làm tăng hiệu quả tác động của FSH trên buồng trứng<sup>102,103</sup>. Từ đó, gia tăng số lượng các nang thứ cấp vượt qua sự chọn lọc FSH, gia tăng số lượng nang vượt trội có thể phóng noãn, tăng tỷ lệ có thai.

#### ***1.4.4. Vai trò của androgen trong phát triển nang noãn***

Futterweit W. (1986) đã quan sát buồng trứng của các phụ nữ chuyển giới tính thành nam đã cắt bỏ buồng trứng và vòi tử cung sau khi sử dụng testosterone, nhận thấy các biểu hiện của hội chứng buồng trứng đa nang, nhất là tăng số nang noãn<sup>104</sup>. Nghiên cứu của Spinder T. cũng cho kết quả tương tự<sup>105</sup>. Nghiên cứu của Frattarelli đã cho thấy nồng độ testosterone máu giảm có liên quan đến giảm đáp ứng buồng trứng với FSH và giảm tỷ lệ có thai sau IVF<sup>3</sup>. Các bằng chứng lâm sàng này gợi ý testosterone có vai trò kích thích sự phát triển của các nang noãn.

Ở mức độ phân tử, Weil và cộng sự<sup>106</sup> nghiên cứu trên khỉ rhesus đã thấy gene của receptor với androgen xuất hiện nhiều nhất ở tế bào hạt của nang noãn đang phát triển (giai đoạn chưa có hóc và có hóc). Sự xuất hiện này tăng lên ở các tế bào hạt khi được bổ sung testosterone. Testosterone làm tăng sinh và làm giảm sự thoái hóa của các tế bào hạt. Vendola và cộng sự<sup>107</sup> đã so sánh buồng trứng của khỉ được sử dụng testosterone với nhóm placebo nhận thấy số lượng các nang noãn có hóc và nang noãn có hóc nhỏ tăng từ 2,5 – 4,5 lần, trong khi số nang noãn có hóc lớn không thay đổi. Trong một nghiên cứu khác<sup>108</sup>, Weil và cộng sự đã nghiên cứu sự tương tác giữa androgen và FSH trong quá trình phát triển noãn ở linh trưởng và thấy rằng testosterone làm tăng sự xuất hiện receptor FSH và ngược lại, FSH làm tăng xuất hiện của receptor androgen. Như vậy, testosterone có vai trò kích thích sự phát triển của nang noãn gián tiếp thông qua việc làm tăng tác dụng của FSH.



#### ***1.4.5. Tính an toàn của bổ sung testosterone ngoài da***

Tất cả các nghiên cứu đều không ghi nhận tác dụng phụ đáng kể khi sử dụng testosterone liều thấp. Nghiên cứu của Goldstat và cộng sự năm 2003 sử dụng testosterone gel 10mg cho phụ nữ chưa mãn kinh trong 3 tháng để điều trị rối loạn tình dục, và không có trường hợp nào bị tác dụng phụ<sup>109</sup>. Một báo cáo tổng quan năm 1997 về tính an toàn khi dùng liệu pháp bổ sung androgen hay estrogen kết hợp với androgen khuyến cáo tác dụng phụ nam tính hóa có thể xảy ra khi dùng testosterone liều 10mg/ngày với thời gian kéo dài trên 6 tháng. Nếu thời gian sử dụng ngắn hơn thì có thể ít bị tác dụng phụ<sup>110</sup>.

### **1.5. Các nghiên cứu ứng dụng liệu pháp androgen bôi da trước kích thích buồng trứng trong nước và nước ngoài**

#### ***1.5.1. Các nghiên cứu trên thế giới***

Balasz J. và cộng sự<sup>111</sup> nghiên cứu bổ sung testosterone qua da cho phụ nữ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Tác giả đã sử dụng testosterone với liều 20 µg/kg mỗi ngày trong 5 ngày trước khi kích thích buồng trứng. Trong số 25 bệnh nhân, 20% phải hủy chu kỳ và 80% đã chọc hút noãn. Số noãn thu được là  $5,8 \pm 0,4$  so với  $4,6 \pm 0,4$  noãn trưởng thành. Số phôi trung bình là  $3,5 \pm 0,3$ . Có 6 trường hợp có thai lâm sàng, chiếm tỷ lệ 24% trên số chu kỳ kích thích buồng trứng và 30% trên số chu kỳ chọc hút noãn, tỷ lệ làm tổ là 16,6%. không có trường hợp nào quá kích buồng trứng và không phát hiện tác dụng phụ tại chỗ cũng như toàn thân liên quan đến miếng dán testosterone.

Massin và cộng sự (2006)<sup>7</sup> so sánh kết quả bổ sung testosterone qua da 15 ngày trước kích thích buồng trứng với nhóm chứng. Kết quả cho thấy nồng độ testosterone tăng lên ở nhóm có sử dụng testosterone qua da là  $1,55 \pm 0,89$  ng/ml so với nhóm chứng là  $0,58 \pm 0,16$  ng/ml. Không có sự khác biệt về số

nang noãn thứ cấp và đáp ứng buồng trứng. Tuy nhiên, có khuynh hướng tăng số noãn, số phôi và tỷ lệ có thai ở nhóm sử dụng testosterone. Không phát hiện tác dụng phụ tại chỗ cũng như toàn thân ở nhóm sử dụng testosterone.

Fabregues F. và cộng sự (2009)<sup>9</sup> nghiên cứu 62 phụ nữ ngừng chu kỳ trước do đáp ứng buồng trứng kém, được chia làm 2 nhóm. Nhóm sử dụng miếng dán testosterone 2,5mg mỗi ngày trong 5 ngày trước kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài. Nhóm chứng sử dụng phác đồ agonist FSH liều cao. Kết quả cho thấy số ngày kích thích buồng trứng giảm, tổng liều FSH giảm, tỷ lệ ngừng chu kỳ giảm ở nhóm điều trị với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Số noãn thu được không có sự khác biệt.

Kim và cộng sự (2011)<sup>94</sup> nghiên cứu 110 bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Nhóm điều trị sử dụng testosterone dạng gel bôi trên da với liều 12,5mg mỗi ngày trong 21 ngày trước khi kích thích buồng trứng bằng phác đồ GnRH antagonist. Kết quả cho thấy nhóm điều trị có sự cải thiện số noãn, số phôi tốt, tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai lâm sàng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, không có tác dụng phụ của testosterone.

Kim và cộng sự<sup>10</sup> nghiên cứu 120 bệnh nhân đáp ứng kém được chia làm 3 nhóm ngẫu nhiên sử dụng testosterone gel 12,5 mg/ngày trong thời gian khác nhau: nhóm 1 trong 2 tuần, nhóm 2 trong 3 tuần, nhóm 3 trong 4 tuần. Kết quả là nhóm sử dụng trong 3 và 4 tuần có tăng AFC, tăng tước máu buồng trứng, tăng số noãn với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ có thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống tăng ở nhóm sử dụng testosterone trong 4 tuần. Như vậy thời gian điều trị testosterone trong 3 hoặc 4 tuần làm tăng AFC và tước máu buồng trứng, giúp cải thiện đáp ứng buồng trứng và kết quả IVF ở bệnh nhân.

Yeung và cộng sự (2015)<sup>112</sup> nghiên cứu trên 72 bệnh nhân đáp ứng kém được chia làm 2 nhóm có sử dụng DHEA 12 tuần trước khi kích thích buồng trứng và nhóm không có sử dụng kết quả cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về số nang thứ cấp, nồng độ AMH và FSH. Đồng thời cũng ghi nhận không có tác dụng phụ nào khi sử dụng thuốc trong 12 tuần.

Helen E. Nagels và cộng sự (2012), nghiên cứu sử dụng androgen (DHEA hoặc testosterone) cho phụ nữ hỗ trợ sinh sản với 1496 phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém tham gia nghiên cứu chia ngẫu nhiên thành ba nhóm bệnh nhân: dùng DHEA, testosterone hoặc giả dược/không điều trị. Sau đó sẽ phân tích số liệu so sánh nhóm dùng DHEA với nhóm dùng giả dược, tương tự so sánh giữa nhóm dùng testosterone với nhóm dùng giả dược. Kết quả cho thấy phụ nữ được xác định là đáp ứng kém, dùng DHEA hoặc testosterone trước thực hiện IVF có cải thiện tỷ lệ mang thai và sinh sống<sup>113</sup>.

Helen E. Nagels (2015) nghiên cứu sâu hơn về androgen, tác giả đưa ra kết luận chắc chắn tác dụng cải thiện của androgen với phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém<sup>114</sup>.

Zhang H.H. và cộng sự (2014) nghiên cứu đánh giá hiệu quả của dehydroepiandrosterone (DHEA) cộng climen (estradiol) trên bệnh nhân vô sinh có dự trữ buồng trứng bị suy giảm và để xác định xem sự kết hợp của DHEA kết hợp climen liệu có đem lại hiệu quả hơn bổ sung đơn thuần DHEA trong việc cải thiện đáp ứng buồng trứng. Tổng cộng có 124 phụ nữ được chọn ngẫu nhiên vào nhóm DHEA (n = 64) và DHEA kết hợp climen (n = 60) trong 12 tuần trước khi thực hiện KTBT để làm IVF. Các tác giả kết luận: các bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng được bổ sung DHEA kết hợp climen có kết quả KTBT tốt hơn bổ sung DHEA đơn thuần<sup>115</sup>.

González- Comadran M. và cộng sự (2012) nghiên cứu ảnh hưởng của testosterone gel đối với phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém làm IVF. Thử nghiệm bao gồm 113 bệnh nhân được bôi testosterone qua da, 112 bệnh nhân ở nhóm đối chứng. Phân tích cho thấy nhóm phụ nữ dùng testosterone có tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ sinh sống cao hơn, và tổng liều FSH thấp hơn đáng kể. Không có sự khác biệt về số lượng và chất lượng noãn thu được. Nhóm tác giả kết luận, testosterone tăng đáng kể tỷ lệ sinh sống và làm giảm liều FSH cần thiết. Kết quả này hỗ trợ vai trò hiệp đồng lý thuyết của androgen và FSH trên nang noãn<sup>116</sup>.

Bosdou và cộng sự (2016), nghiên cứu can thiệp trên 50 bệnh nhân sử dụng testosterone (gel 2%) liều 10mg/ngày trong khoảng thời gian 3 tuần trước khi kích thích buồng trứng. Kết quả thu được không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng về số noãn thu được, số nang noãn trưởng thành, số phôi thu được, tỷ lệ có thai lâm sàng cũng như tỷ lệ thai sinh sống<sup>8</sup>.

Gần đây tác giả Saharkhiz và cộng sự (2018), nghiên cứu can thiệp trên 48 bệnh nhân sử dụng testosterone gel liều 25 mg/ngày, trong khoảng thời gian là 12 ngày (từ ngày thứ 2 chu kỳ đến ngày tiêm hCG). Kết quả thu được như sau: số nang noãn chọc hút được nhóm can thiệp cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ( $2,48 \pm 1,6$  so với  $1,2 \pm 1,3$ ,  $p = 0,004$ ); tỷ lệ thụ tinh ở nhóm can thiệp cũng cao hơn nhóm chứng ( $1,6 \pm 1,6$  so với  $0,3 \pm 0,6$ ); tỷ lệ thai lâm sàng ở nhóm can thiệp cao hơn có ý nghĩa thống kê (16% so với 0%, với  $p = 0,04$ )<sup>117</sup>.

Noventa và cộng sự (2019), tiến hành nghiên cứu phân tích gộp các thử nghiệm lâm sàng nhằm đánh giá hiệu quả của việc bổ sung testosterone trước/trong quá trình kích thích buồng trứng trên những bệnh nhân được xác

định là đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Kết quả thu được như sau: nhóm bệnh nhân được sử dụng testosterone có tỷ lệ trẻ đẻ sống cao hơn có ý nghĩa thống kê với (RR 2,29, 95% CI 1,31-4,01,  $p = 0,004$ ); tỷ lệ có thai lâm sàng (2,32, 95% CI 1,47-3,64,  $p = 0,0003$ ); số noãn thu được (MD = 1,28 [95% CI 0,83, 1,73],  $p < 0,00001$ ); số noãn trưởng thành (MD = 0,96 [95% CI 0,28, 1,65],  $p = 0,006$ ); số phôi thu được (MD = 1,17 [95% CI 0,67, 1,67],  $p < 0,00001$ ). Từ đó có thể nói rằng việc bổ sung testosterone trước khi kích thích buồng trứng làm cải thiện kết quả của IVF đối với những trường hợp đáp ứng buồng trứng kém<sup>118</sup>.

### ***1.5.2. Các nghiên cứu trong nước***

Nghiên cứu của Đoàn Thị Hằng và cộng sự<sup>119</sup> tại Học viện Quân Y trên 110 bệnh nhân có đáp ứng buồng trứng kém cho thấy số lượng noãn chọc hút, số lượng noãn MII, tỷ lệ thụ tinh, số phôi, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ làm tổ ở nhóm bệnh nhân có dùng testosterone dạng gel bôi da 3 tuần trước khi kích thích buồng trứng cao hơn so với ở nhóm chứng với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Tác giả lập luận sử dụng Androgel trước khi kích thích buồng trứng giúp cải thiện kết quả TTON ở nhóm bệnh nhân này.

Nghiên cứu của Nguyễn Việt Hà và cộng sự (2017)<sup>120</sup> tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương trên 102 bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng cho kết quả làm tăng số noãn thu được  $4,75 \pm 2,35$  so với  $3,66 \pm 1,80$ , số lượng noãn trưởng thành  $3,88 \pm 2,32$  so với  $2,98 \pm 1,79$  cũng như số phôi thu được  $3,46 \pm 1,86$  so với  $2,50 \pm 1,64$  có ý nghĩa thống kê ở nhóm sử dụng testosterone bôi da 3 tuần trước khi kích thích buồng trứng. Tỷ lệ noãn trưởng thành và tỷ lệ có thai lâm sàng có xu hướng tăng lên nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Như vậy có thể thấy rằng phần lớn các nghiên cứu trên thế giới cũng như trong nước về hiệu quả của testosterone liều 12,5 mg/ngày đối với các

trường hợp đáp ứng kém trong thụ tinh trong ống nghiệm với khoảng thời gian bổ sung testosterone dao động khá lớn từ 5 ngày cho đến 4 tuần. Hiện tại chưa có nghiên cứu nào đánh giá thời gian bổ sung kéo dài hơn 4 tuần và cũng chưa xác định được thời gian bổ sung bao lâu là tối ưu. Do vậy kết quả của nghiên cứu này cũng sẽ góp phần trả lời được câu hỏi về thời gian bổ sung testosterone liều 12,5 mg/ngày trên các bệnh nhân đáp ứng kém bao lâu là tối ưu?

## CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Bao gồm những bệnh nhân được điều trị vô sinh bằng phương pháp TTTON tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc gia - Bệnh viện phụ sản trung ương từ 01/2018 đến 6/2020 phù hợp với tiêu chuẩn lựa chọn, tiêu chuẩn loại trừ dưới đây và đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau:
  - + Tuổi phụ nữ  $\geq 40$  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)<sup>2</sup>.
- Đồng ý tham gia vào nghiên cứu.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Các trường hợp cho nhận noãn
- Bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp.
- Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, thận.
- Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng.
- Nguyên nhân vô sinh do chồng

## 2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia – Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 01/2018 đến tháng 6/2020.

## 2.3. Cỡ mẫu nghiên cứu

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

$m_2$ : 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).

Chúng tôi chọn  $m_1 = 4,3$ ;  $m_2 = 3,6$ ;  $SD_1 = 2,1$ ;  $SD_2 = 1,9$

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.

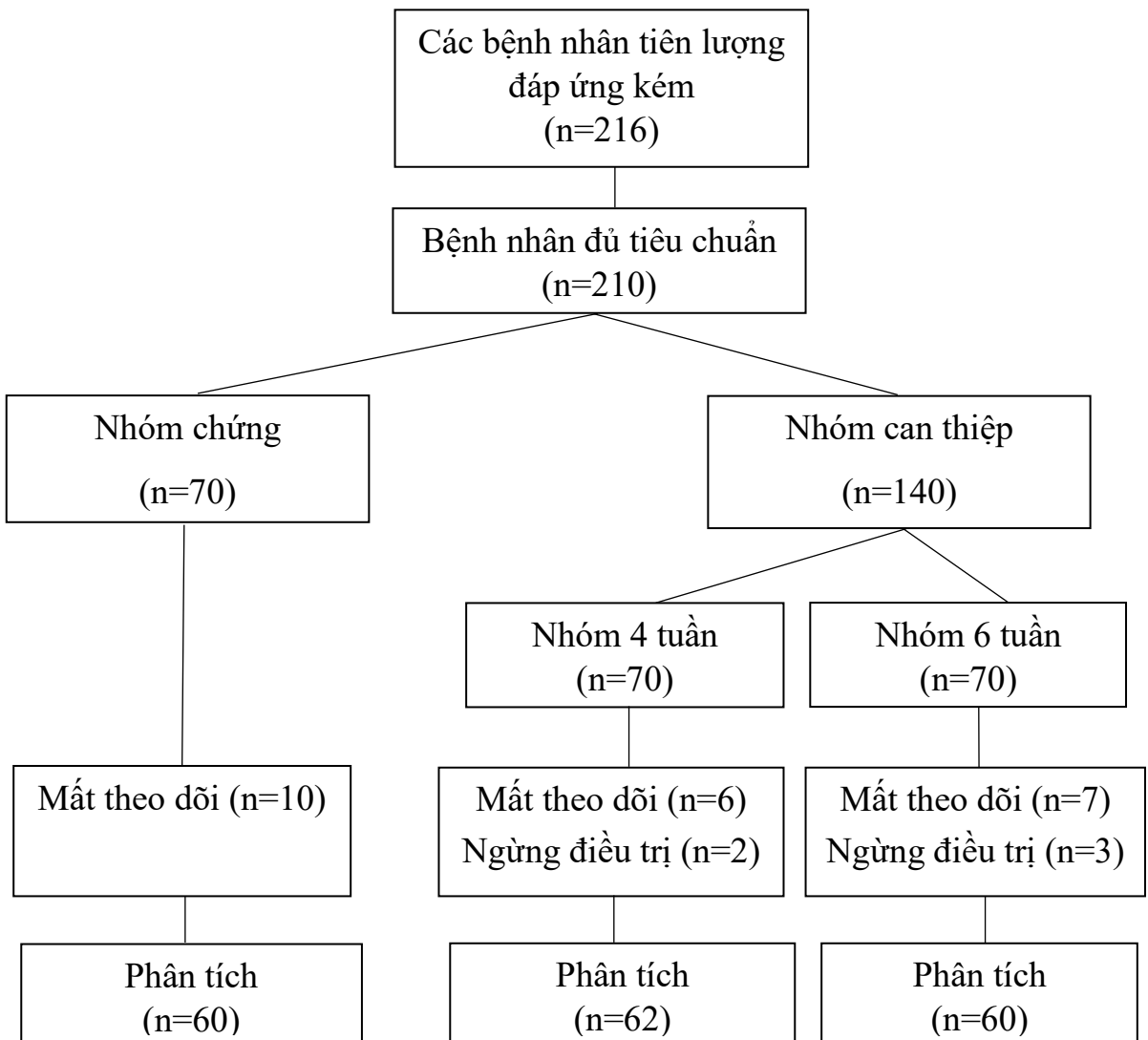


## 2.4. Thiết kế nghiên cứu

+ Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng nhằm đánh giá tác dụng của testosterone bôi da đối với đáp ứng của buồng trứng trong chu kỳ KTBT có kiểm soát.

+ Đối tượng nghiên cứu được ngẫu nhiên chia thành 3 nhóm:

- Nhóm 1: không sử dụng testosterone
- Nhóm 2: sử dụng testosterone bôi da 4 tuần trước khi KTBT
- Nhóm 3: sử dụng testosterone bôi da 6 tuần trước khi KTBT



**Hình 2.1: Sơ đồ nghiên cứu**

## **2.5. Các bước tiến hành nghiên cứu**

Sau khi hoàn thành hồ sơ điều trị vô sinh, các đối tượng nghiên cứu đủ điều kiện về tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ sẽ được thực hiện theo các bước sau đây:

### **2.5.1. Phân nhóm ngẫu nhiên**

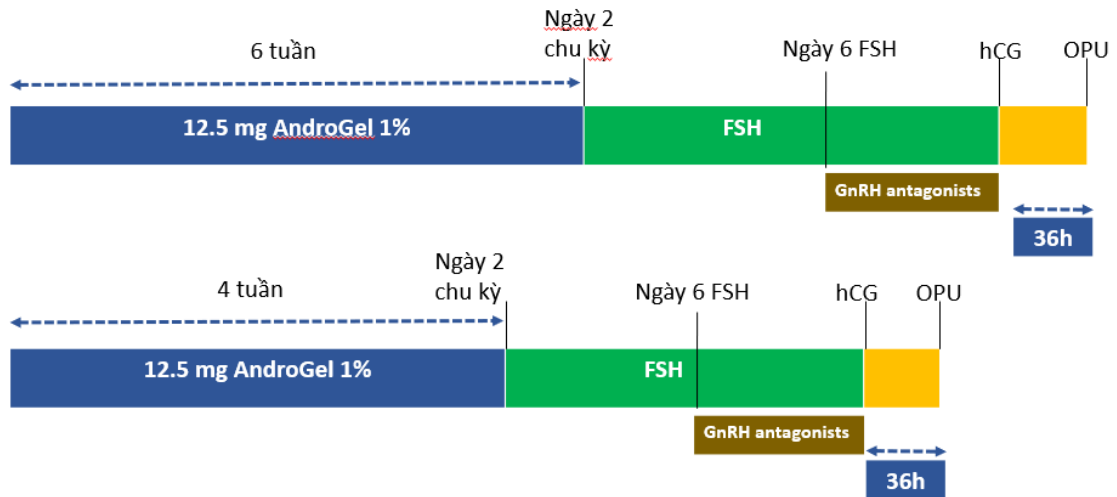
Phân nhóm nghiên cứu theo cách chọn mẫu ngẫu nhiên: Các bệnh nhân nhận vào nghiên cứu được phân nhóm ngẫu nhiên vào ba nhóm bằng kỹ thuật bốc thăm, các phiếu bốc thăm đã được đánh số thứ tự 1 (70 phiếu), 2 (70 phiếu), 3 (70 phiếu) tương ứng với ba nhóm nghiên cứu đồng thời được đặt trong một phong bì niêm phong. Tất cả bệnh nhân tham gia đều không được biết về việc phân nhóm, tuy nhiên các nhà nghiên cứu không bị làm mù.

- Nhóm 1 (nhóm không sử dụng TTG): không sử dụng testosterone qua da trước khi KTBT.
- Nhóm 2 (nhóm sử dụng TTG 4 tuần): được bổ sung testosterone bôi da 4 tuần trước khi bắt đầu KTBT.
- Nhóm 3 (nhóm sử dụng TTG 6 tuần): được bổ sung testosterone bôi da 6 tuần trước khi bắt đầu KTBT.

### **2.5.2. Bổ sung testosterone qua da**

Với nhóm 2, bệnh nhân được chỉ định bôi testosterone qua da 4 tuần từ ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt và kết thúc khi đến ngày đầu tiên của chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo. Bệnh nhân ở nhóm 3, thời gian bôi testosterone qua da là 6 tuần nên được chỉ định bắt đầu bôi sớm hơn 2 tuần so với nhóm 1. Nhóm 1 không sử dụng testosterone qua da. Bệnh nhân cả 3 nhóm được yêu cầu khám khi có kinh để bắt đầu chu kỳ TTON. Các bệnh nhân thuộc nhóm 1, nhóm 2 sẽ được tư vấn về các phản ứng phụ và sự tuân thủ điều trị.

Liều testosterone qua da được chỉ định cho bệnh nhân nhóm 2, nhóm 3 là 12,5 mg bôi ngoài da bụng mỗi ngày tương đương  $\frac{1}{4}$  gói thuốc (Androgel 1% 50mg, Besins Healthcare, Bỉ).



**Hình 2.2: Lược đồ dùng thuốc testosterone**

Cách thức lấy thuốc: bệnh nhân dùng bơm tiêm 5ml hút toàn bộ thuốc trong gói vào bơm. Mỗi gói thuốc tương đương 5ml thể tích gel, 12,5mg testosterone tương đương 1,25ml gel. Bôi thuốc một lần mỗi ngày vào buổi tối trước khi đi ngủ vào da bụng, để khô tự nhiên. Đóng kín nắp kim bơm tiêm thuốc đang dùng dở bảo quản trong ngăn mát tủ lạnh. Mỗi gói thuốc chỉ sử dụng trong 2 ngày liên tiếp để tránh thuốc bay hơi, phần còn lại của thuốc trong bơm tiêm bỏ đi. Những ngày tiếp theo lập lại quy trình như trên cho đến hết thời gian dùng thuốc.



**Hình 2.3. Gói Androgel 50mg**

### 2.5.3. Quy trình điều trị TTON

Sau khi kết thúc liệu trình bôi testosterone, tất cả bệnh nhân của 3 nhóm được điều trị TTON theo các quy trình điều trị của bệnh viện:

- Kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist sử dụng FSH tái tổ hợp (rFSH, Gonal F 300IU, Merck Serono, Italy).
- Tiêm thuốc bắt đầu vào ngày 2 chu kỳ kinh.
- Antagonist (Orgalutran, 250 µg, Merck Serono, German) được bắt đầu bổ sung từ ngày 6 tiêm FSH và duy trì hàng ngày cho đến ngày tiêm hCG.
- Theo dõi sự phát triển của nang noãn bằng siêu âm.
- Tiêm hCG 6500 IU (Ovitrelle®, 250 µg, Merck Serono, Italia) khi có 3 nang kích thước 17mm hoặc ít nhất 2 nang noãn đạt kích thước  $\geq 18$  mm.
- Chọc hút noãn sẽ được thực hiện 36-37 giờ sau khi tiêm hCG.
- Thực hiện kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn (ICSI).
- Nuôi cấy phôi trong môi trường chuyển tiếp G1-PLUS™/G2-PLUS™ (Vitrolife®, Västra Frölunda, Sweden). Phôi được đánh giá chất lượng: phôi tốt, phôi trung bình, phôi xấu.
- Bệnh nhân được chuyển phôi tươi ngày 3 và được hỗ trợ hoàng thể với progesterone vi hạt đặt âm đạo liều 800mg mỗi ngày chia 2 lần (Utrogestan 200 mg, Besin Healthcare, France) từ ngày chọc hút noãn đến khi thai đủ 12 tuần tuổi.

### 2.5.4. Đánh giá phân độ phôi

Theo đồng thuận Istanbul 2011<sup>121</sup>.

- Phôi tốt: 4 phôi bào (phôi ngày 2), 8 phôi bào (Phôi ngày 3), các phôi bào đều nhau. Tỷ lệ mảnh vỡ <10%.
- Phôi trung bình: 4 phôi bào (phôi ngày 2), 8 phôi bào (Phôi ngày 3),

các phôi bào đều nhau. Tỷ lệ mảnh vỡ 10-25%.

- Phôi kém: Phôi bào không đều và/hoặc có từ >25% mảnh vỡ tế bào.

#### **2.5.5. Đánh giá kết quả chuyển phôi**

- Xác định là có thai khi xét nghiệm nồng độ  $\beta$ hCG huyết thanh vào ngày 14 sau chuyển phôi  $\geq 25$  mIU/ml.
- Xác định thai sinh hóa khi nồng độ  $\beta$ hCG  $\geq 25$  mIU/ml nhưng không phát triển thành thai lâm sàng.
- Xác định là có thai lâm sàng khi thai nghén được chẩn đoán trên siêu âm có một hoặc trên 1 túi thai hoặc dấu hiệu lâm sàng chắc chắn có thai, bao gồm cả thai ngoài tử cung. Nhiều túi thai cũng chỉ được tính là một lần có thai lâm sàng.  
Xác định thai tiến triển khi siêu âm ở tuổi thai trên 12 tuần có dấu hiệu sống trong buồng tử cung.

### **2.6. Biến số, chỉ số và cách đánh giá**

Các thuật ngữ và tiêu chuẩn đánh giá trong nghiên cứu này được áp dụng theo Ủy ban quốc tế về theo dõi kỹ thuật hỗ trợ sinh sản và tổ chức y tế thế giới (The International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and WHO)<sup>122</sup>.

#### **2.6.1. Thông tin chung**

- Tuổi: tính bằng năm (theo ngày tháng năm sinh dương lịch)
- Địa chỉ: Hà Nội, tỉnh khác
- Trọng lượng cơ thể: tính bằng kilogram (kg)
- Chiều cao: tính bằng centimet (cm)
- BMI: tính bằng cân nặng (kg)/chiều cao<sup>2</sup> (m), được phân thành các nhóm: < 18,5 (thấp cân); 18,5 – 22,9 (bình thường); 23 – 24,9 (thừa cân);  $\geq 25$  (béo phì).

- Tiền sử phẫu thuật tiểu khung: phẫu thuật tại buồng trứng, phẫu thuật chữa ngoài tử cung, phẫu thuật khác, không có tiền sử phẫu thuật.
- Thời gian vô sinh: tính bằng năm và được phân thành các nhóm: 1 – 5 năm, 6 – 10 năm, > 10 năm.

### **2.6.2. Dự trữ buồng trứng**

- Nồng độ FSH đầu kỳ kinh: nồng độ FSH trong máu xét nghiệm vào ngày 2 – ngày 4 của chu kỳ kinh, tính bằng IU/L.
- Nồng độ LH đầu kỳ kinh: nồng độ LH trong máu xét nghiệm vào ngày 2 – ngày 4 của chu kỳ kinh, tính bằng IU/L.
- Nồng độ estradiol đầu kỳ kinh: nồng độ estradiol trong máu xét nghiệm vào ngày 2 – ngày 4 của chu kỳ kinh, tính bằng pg/mL.
- Nồng độ AMH: nồng độ AMH trong máu xét nghiệm vào ngày bất kỳ của chu kỳ kinh, tính bằng ng/mL.
- Số nang thứ cấp: tổng số nang có đường kính từ 2 – 9mm ở hai buồng trứng đếm vào ngày 2 của chu kỳ kinh trên siêu âm qua đường âm đạo.

### **2.6.3. Biến số liên quan đến chu kỳ KTBT**

- Thời gian kích thích buồng trứng: số ngày tiêm FSH.
- Tổng liều FSH: tổng số đơn vị thuốc FSH tiêm để kích thích buồng trứng.
- Nồng độ E<sub>2</sub> huyết thanh vào ngày tiêm hCG gây phóng noãn: tính bằng pg/mL.
- Độ dày niêm mạc tử cung ngày tiêm hCG: được đo trên mặt phẳng siêu âm theo trục dọc giữa của tử cung, đo từ chỗ tiếp giáp của lớp niêm mạc tử cung với cơ tử cung của 1 bên đối xứng qua bên kia, tính bằng mm.

#### **2.6.4. Biến số liên quan đến kết quả chu kỳ TTTON**

- Tổng số noãn chọc hút được: số noãn sau chọc hút dưới hướng dẫn siêu âm đầu dò âm đạo.
- Số noãn MII, số noãn MI, số noãn GV, số noãn thoái hóa
- Số noãn thụ tinh
- Số phôi thu được
- Chất lượng phôi: số phôi tốt, số phôi trung bình, số phôi xấu
- Số phôi chuyển
- Số phôi đông lạnh
- Tỷ lệ thụ tinh: tính bằng tổng số noãn thụ tinh/tổng số noãn được làm ICSI.
- Tỷ lệ có thai: tính bằng số trường hợp có thai/tổng số chu kỳ chuyển phôi.
- Tỷ lệ làm tổ: tính bằng tổng số túi thai/tổng số phôi chuyển vào buồng tử cung.
- Tỷ lệ thai lâm sàng: tính bằng số trường hợp có thai lâm sàng/tổng số chu kỳ chuyển phôi.
- Tỷ lệ đa thai: tính bằng số trường hợp  $\geq 2$  thai có hoạt động tim thai/số trường hợp có thai lâm sàng có hoạt động tim thai.
- Thai lưu: được xác định bằng siêu âm khi có túi thai nhưng không có hoạt động tim thai ở tuổi thai 8 tuần hoặc đã có hoạt động của tim thai sau đó không còn hoạt động của tim thai nữa.
- Tỷ lệ thai tiến triển: tính bằng số trường hợp có thai tiến triển/tổng số chu kỳ chuyển phôi.

- Tỷ lệ hủy chu kỳ: số chu kỳ kích buồng trứng phải hủy/tổng số chu kỳ KTBT.

## **2.7. Phương pháp xử lý số liệu**

- Số liệu được phân tích và xử lý theo phương pháp toán thống kê y học bằng máy tính với phần mềm STATA 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA).
- 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.
- Sử dụng test ANOVA khi so sánh trung bình của 3 nhóm nghiên cứu (có kiểm định Bonferoni).
- Sử dụng hồi quy logistic đa biến để định lượng các ảnh hưởng của nhóm điều trị, được điều chỉnh cho tất cả các yếu tố tiềm ẩn bao gồm tuổi, BMI, niêm mạc tử cung, số noãn thu được, số phôi độ 1.
- $P < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

## **2.8. Đạo đức trong nghiên cứu**

- Đề cương 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](http://clinicaltrials.gov) số: NCT04602143.
- Nghiên cứu có sự đồng ý của lãnh đạo cơ sở và sự chấp thuận tự nguyện của đối tượng nghiên cứu, có cam kết.



- Các thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật chỉ phục vụ cho nghiên cứu.
- Danh sách bệnh nhân sẽ không công bố tên tuổi đầy đủ để đảm bảo bí mật theo quy định của pháp luật.
- Nghiên cứu chỉ phục vụ cho sức khỏe bệnh nhân, ngoài ra không có mục đích nào khác.

### CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm và tính đồng nhất của ba nhóm nghiên cứu.

##### 3.1.1. Tuổi bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.1.** So sánh phân bố tuổi của ba nhóm nghiên cứu.

Nhóm tuổi (năm)	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)		
≤ 35	16 (26,67%)	25 (40,32%)	22 (36,67%)	63 (34,62%)	0,37
35 - 40	28 (46,67%)	22 (35,48%)	19 (31,67%)	69 (37,91%)	
≥ 40	16 (26,67%)	15 (24,19%)	19 (31,67%)	50 (27,47%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	
<b>Trung bình</b>	36,78 ± 4,95	35,79 ± 5,39	36,23 ± 4,96	36,26 ± 5,10	0,51

P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA

*Nhận xét:*

Trong 182 bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng tham gia nghiên cứu của chúng tôi, nhóm 35 - 40 tuổi có tỷ lệ cao nhất, chiếm 37,91% bệnh nhân. Nhóm dưới 35 tuổi có 63 bệnh nhân, có tỷ lệ cao thứ 2 (34,62%). Nhóm trên 40 tuổi thấp nhất, có 50 bệnh nhân (27,47%). Tuổi trung bình của 3 nhóm bệnh nhân lần lượt là  $36,78 \pm 4,95$ ;  $35,79 \pm 5,39$ ;  $36,23 \pm 4,96$ . Sự khác biệt về nhóm tuổi và tuổi trung bình của 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.1.2. Chỉ số khối cơ thể

**Bảng 3.2.** So sánh phân bố BMI của ba nhóm nghiên cứu.

Nhóm BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)		
≤ 18,5	6 (10%)	6 (9,68%)	5 (8,33%)	17 (9,34%)	0,35
18,5 – 22,9	40 (66,67%)	39 (62,90%)	41 (68,33%)	120 (65,93%)	
23 – 24,9	11 (18,33%)	16 (25,81%)	8 (13,33%)	35 (19,23%)	
≥ 25	3 (5,00%)	1 (1,61%)	6 (10%)	10 (5,49%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	
<b>Trung bình</b>	21,32 ± 2,16	21,11 ± 2,10	21,34 ± 2,67	21,24 ± 2,31	0,83

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Chỉ số BMI của bệnh nhân nghiên cứu chủ yếu ở mức bình thường (18,5 – 22,9 kg/m<sup>2</sup>) với tỷ lệ 65,93%. Tỷ lệ bệnh nhân thừa cân (23 – 24,9 kg/m<sup>2</sup>) chiếm tỷ lệ 19,23%. Tỷ lệ béo phì (≥ 25 kg/m<sup>2</sup>) là 5,49%. Giá trị trung bình BMI là 21,24 ± 2,31 kg/m<sup>2</sup>.

Sự khác biệt về phân bố BMI và BMI trung bình ở nhóm chứng và các nhóm can thiệp không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2. Thời gian vô sinh

**Bảng 3.3.** So sánh phân bố thời gian vô sinh của ba nhóm nghiên cứu.

Thời gian vô sinh (năm)	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)		
≤ 5	39 (65,00%)	33 (52,23%)	25 (41,67%)	97 (53,30%)	0,09
6 – 10	15 (25,00%)	24 (38,71%)	25 (41,67%)	64 (35,16%)	
≥ 10	6 (10,00%)	5 (8,06%)	10 (16,67%)	21 (11,54%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	
<b>Trung bình</b>	5,00 ± 2,87	5,40 ± 2,74	5,83 ± 2,87	5,41 ± 2,83	0,27

*P*: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA

*Nhận xét:*

Thời gian vô sinh trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là 5,41 ± 2,83 năm. Trong đó thời gian vô sinh từ 1 – 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 53,30%. Thời gian vô sinh 6 – 10 năm là 35,16%. Thời gian vô sinh trên 10 năm là thấp nhất, chỉ 11,54%.

Sự khác biệt về phân bố thời gian vô sinh trung bình ở nhóm chứng và các nhóm can thiệp không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.1. Số chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm đã thực hiện

**Bảng 3.4.** So sánh số chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm đã thực hiện của ba nhóm nghiên cứu.

Số chu kỳ IVF đã thực hiện	Nhóm chứng	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần	Nhóm 6 tuần		
<b>Chưa thực hiện</b>	53 (88,33%)	53 (85,48%)	46 (76,67%)	152 (83,52%)	0,27
<b>1 chu kỳ</b>	5 (8,33%)	7 (11,29%)	13 (21,67%)	25 (13,74%)	
<b>2 chu kỳ</b>	2 (3,33%)	2 (3,23%)	1 (1,67%)	5 (2,75%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Trong 182 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, có 152 bệnh nhân tham gia thụ tinh trong ống nghiệm lần đầu, chiếm tỷ lệ cao nhất là 83,52%. Có 5 bệnh nhân đã thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm ít nhất 2 chu kỳ chiếm tỷ lệ 2,75%.

Sự khác biệt về số chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm đã thực hiện giữa 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.2.2. Đặc điểm dự trữ buồng trứng của đối tượng nghiên cứu

**Bảng 3.5.** So sánh xét nghiệm hormon đầu kỳ kinh của ba nhóm nghiên cứu.

Hormon	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		P
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)	
<b>FSH</b>	8,23 ± 2,25	7,48 ± 2,59	7,46 ± 2,97	0,19
<b>LH</b>	4,15 ± 1,74	3,89 ± 1,78	3,92 ± 1,73	0,68
<b>E2</b>	34,00 ± 9,57	35,55 ± 15,20	34,56 ± 20,72	0,86

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Sự khác biệt về nồng độ FSH, LH, E2 trung bình đầu chu kỳ kinh của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.6.** So sánh phân bố nồng độ FSH đầu chu kỳ kinh của ba nhóm nghiên cứu.

Nồng độ FSH (IU/L)	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	P
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)		
≤ 10	47 (78,33%)	51 (82,26%)	50 (83,33%)	148 (81,32)	0,58
11 – 15	13 (21,67%)	11 (17,74%)	9 (15,00%)	33 (18,13%)	
≥ 15	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,67%)	1 (0,55%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Trong 182 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, 148 bệnh nhân có nồng độ FSH ngày đầu chu kỳ ≤ 10, chiếm tỷ lệ 81,32%. Tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ FSH từ 11 – 15 là 18,13% và tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ FSH trên 15 U/L chiếm 0,55%.

Sự khác biệt về phân bố nồng độ FSH ở 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.7.** So sánh số nang thứ cấp của ba nhóm nghiên cứu.

Số nang thứ cấp	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)		
< 3	3 (5,77%)	6 (12,00%)	3 (5,45%)	12 (7,64%)	0,72
3 – 5	12 (23,08%)	11 (22,00%)	14 (25,45%)	37 (23,57%)	
6 - 7	37 (71,15%)	33 (66,00%)	38 (69,09%)	108 (68,79%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	
<b>Trung bình</b>	5,57 ± 1,48	5,24 ± 1,73	5,37 ± 1,57	5,39 ± 1,59	0,53

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Tỷ lệ bệnh nhân có 6-7 nang thứ cấp trong nghiên cứu cao nhất, chiếm 68,79%. Có 7,64% bệnh nhân có dưới 3 nang nang thứ cấp. Số nang thứ cấp trung bình của bệnh nhân là  $5,39 \pm 1,59$ .

Sự khác biệt về phân bố số nang thứ cấp và số nang thứ cấp trung bình giữa 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



**Bảng 3.8.** So sánh nồng độ AMH của ba nhóm nghiên cứu.

AMH (ng/ml)	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)		
≤ 0,5	7 (11,67%)	2 (3,23)	1 (1,67%)	10 (5,49%)	0,11
0,5 – 1,1	31 (51,67%)	34 (54,84%)	38 (63,33%)	103 (56,59%)	
≥ 1,1	22 (36,67%)	26 (41,94%)	21 (35,00%)	69 (37,91%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	
<b>Trung bình</b>	1,04 ± 0,82	1,14 ± 0,82	0,98 ± 0,32	1,05 ± 0,7	0,44

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Nồng độ AMH trung bình của bệnh nhân nghiên cứu là  $1,05 \pm 0,7$  ng/ml với mức 0,5 – 1,1 ng/ml chiếm tỷ lệ cao nhất là 56,59%. Có 5,49% bệnh nhân có nồng độ AMH ở ngưỡng dưới 0,5 ng/ml.

Sự khác biệt giữa các nhóm nghiên cứu và nhóm chứng về nồng độ AMH và sự phân bố nồng độ AMH không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3. Hiệu quả của bổ sung testosterone gel trên bệnh nhân đáp ứng kém

#### 3.3.1. Đặc điểm kích thích buồng trứng

**Bảng 3.9.** So sánh liều FSH khởi đầu và tổng liều FSH của ba nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 60)	Nhóm can thiệp		p
		Nhóm 4 tuần (n = 62)	Nhóm 6 tuần (n = 60)	
Liều FSH khởi đầu (IU)	382,08 ± 56,58	353,63 ± 61,21	366,42 ± 84,50	0,07
Số ngày dùng FSH (ngày)	9,88 ± 0,88	9,79 ± 0,96	9,97 ± 0,88	0,66
Tổng liều FSH trung bình (IU)	3561,25 ± 1086,99	3461,29 ± 668,72	3510,42 ± 969,09	0,84
Số ngày dùng antagonist (ngày)	3,88 ± 0,88	3,79 ± 0,96	3,73 ± 0,88	0,66

P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA

*Nhận xét:*

Liều FSH khởi đầu của 3 nhóm nghiên cứu lần lượt là 382,08 ± 56,58; 353,63 ± 61,21; 366,42 ± 84,50. Sự khác biệt về liều FSH khởi đầu của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Sự khác biệt về số ngày dùng FSH trung bình của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tổng liều FSH trung bình của 3 nhóm nghiên cứu lần lượt là 3561,25 ± 1086,99; 3461,29 ± 668,72; 3510,42 ± 969,09. Sự khác biệt tổng liều FSH trung bình của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Sự khác biệt về số ngày dùng antagonist giữa 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.10.** So sánh thời gian kích thích buồng trứng của ba nhóm nghiên cứu.

Thời gian KTBT	Nhóm chứng (n = 60)	Nhóm can thiệp		Tổng số	p
		Nhóm 4 tuần (n = 62)	Nhóm 6 tuần (n = 60)		
< 8 ngày	3 (5,00%)	5 (8,06%)	4 (6,67%)	10 (5,49%)	0,59
8 – 10 ngày	40 (66,67%)	46 (74,19%)	45 (75,00%)	103 (56,59%)	
>10 ngày	17 (28,33%)	11 (17,74%)	11 (18,33%)	69 (37,91%)	
<b>Tổng số</b>	60 (100%)	62 (100%)	60 (100%)	182 (100%)	

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

*Nhận xét:*

Ở hai nhóm can thiệp, tỷ lệ bệnh nhân có thời gian kích thích buồng trứng dưới 8 ngày lần lượt là 8,06% và 6,67% cao hơn so với nhóm chứng là 5,00%. Tuy nhiên 28,33% bệnh nhân ở nhóm chứng có thời gian KTBT trên 10 ngày cao hơn so với nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là 17,74% và 18,33%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.2. Kết quả kích thích buồng trứng.

**Bảng 3.11.** So sánh kết quả kích thích buồng trứng của ba nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 60)	Nhóm can thiệp		P
		Nhóm 4 tuần (n = 62)	Nhóm 6 tuần (n = 60)	
<b>Số noãn</b>	5,10 ± 2,27	5,74 ± 2,88	5,87 ± 3,52	$P_{b/c} = 0,83$ $P_{a/b} = 0,18$ $P_{a/c} = 0,16$
<b>Nồng độ E2 (pg/ml)</b>	1773,15 ± 739,18	1740 ± 849,05	1570 ± 1001,71	$P_{b/c} = 0,31$ $P_{a/b} = 0,82$ $P_{a/c} = 0,21$
<b>Niêm mạc tử cung (mm)</b>	10,39 ± 1,69	11,45 ± 2,03	10,61 ± 1,94	$P_{b/c} = 0,02$ $P_{a/b} = 0,00$ $P_{a/c} = 0,49$

Ghi chú:  $p_{a/b}$ : so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 4 tuần;  $p_{a/c}$ : so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 6 tuần;  $p_{b/c}$ : so sánh giữa nhóm 4 tuần và nhóm 6 tuần (a,b,c là 3 nhóm nghiên cứu).

*Nhận xét:*

- Số noãn chọc hút được của 2 nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là: 5,74 ± 2,88; 5,87 ± 3,52 cao hơn số noãn chọc hút được của nhóm chứng 5,10 ± 2,27. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

- Độ dày niêm mạc tử cung của nhóm sử dụng testosterone 4 tuần là 11,45 ± 2,03 mm cao hơn so với nhóm sử dụng testosterone 6 tuần và nhóm chứng lần lượt là 10,61 ± 1,94 mm; 10,39 ± 1,69 mm. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$  và  $p = 0,00$ .

- Sự khác biệt về nồng độ E2 ngày tiêm hCG của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.12.** So sánh đặc điểm noãn chọc hút trung bình cho mỗi bệnh nhân của ba nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 60)	Nhóm can thiệp		P
		Nhóm 4 tuần (n = 62)	Nhóm 6 tuần (n = 60)	
<b>Số noãn MII</b>	4,23 ± 1,89	4,65 ± 2,57	4,45 ± 2,62	0,64
<b>Số noãn MI</b>	0,47 ± 0,91	0,44 ± 0,78	0,57 ± 1,12	0,74
<b>Số noãn GV</b>	0,08 ± 0,33	0,11 ± 0,66	0,02 ± 0,13	0,46
<b>Số noãn thoái hóa</b>	0,32 ± 0,65	0,52 ± 0,92	0,40 ± 0,64	0,34

*P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA*

Nhận xét:

Sự khác biệt các giá trị trung bình số noãn trưởng thành của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.3. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm và chuyển phôi.

**Bảng 3.13.** So sánh kết quả thụ tinh và tạo phôi của ba nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 60)	Nhóm can thiệp		p
		Nhóm 4 tuần (n = 62)	Nhóm 6 tuần (n = 60)	
Tổng số noãn làm ICSI	254	288	267	
Tổng số noãn thụ tinh	221	258	232	$P_{b/c} = 0,32$
Tổng số phôi tạo thành	203	252	226	$P_{ab} = 0,35$ $P_{ac} = 0,97$
Tỷ lệ thụ tinh (%)	87,01	89,58	86,89	

Ghi chú:  $pa/b$ : so sánh tỷ lệ thụ tinh giữa nhóm chứng và nhóm 4 tuần;  $pa/c$ : so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 6 tuần;  $pb/c$ : so sánh giữa nhóm 4 tuần và nhóm 6 tuần (a-nhóm chứng, b-nhóm 4 tuần, c-nhóm 6 tuần).

Nhận xét:

Trong 254 noãn làm ICSI ở nhóm chứng có 221 noãn thụ tinh, tỷ lệ thụ tinh là 87,01%. Ở nhóm bệnh nhân sử dụng testosterone 4 tuần, có 258 noãn thụ tinh trong 288 noãn làm ICSI, tỷ lệ thụ tinh là 89,58%. Ở nhóm bệnh nhân sử dụng testosterone 6 tuần, có 232 noãn thụ tinh trong 267 noãn làm ICSI, tỷ lệ thụ tinh là 86,89%. Sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.14.** So sánh kết quả phôi tạo thành trên mỗi bệnh nhân và chất lượng phôi của ba nhóm nghiên cứu.

Chất lượng phôi	Nhóm chứng (n= 60)	Nhóm nghiên cứu		P
		Nhóm 4 tuần (n= 62)	Nhóm 6 tuần (n= 60)	
Số phôi tạo thành	3,55 ± 1,77	4,06 ± 2,49	3,77 ± 2,47	0,45
Số phôi tốt (độ 1)	0,53 ± 0,83	0,79 ± 1,75	0,68 ± 0,96	0,58
Số phôi trung bình (độ 2)	3,05 ± 3,14	3,06 ± 2,18	2,83 ± 2,16	0,56
Số phôi kém (độ 3)	0,42 ± 0,85	0,21 ± 0,60	0,25 ± 0,65	0,72

P: so sánh giữa ba nhóm sử dụng test ANOVA

Nhận xét:

Sự khác biệt giữa số phôi tạo thành của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Số phôi tốt ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần  $0,79 \pm 1,75$  và nhóm sử dụng testosterone 6 tuần  $0,68 \pm 0,96$  có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng  $0,53 \pm 0,83$ . Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Số phôi trung bình của 3 nhóm nghiên cứu là tương đương nhau đồng thời cũng chiếm tỷ lệ cao nhất so với số phôi tốt và số phôi kém. Sự khác biệt về số phôi trung bình ở 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Số phôi kém ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là  $0,21 \pm 0,60$  và  $0,25 \pm 0,65$  có xu hướng thấp hơn so với nhóm chứng  $0,42 \pm 0,85$ , tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.4. Kết quả chuyển phôi.

**Bảng 3.15.** So sánh kết quả chuyển phôi của ba nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n = 60)	Nhóm nghiên cứu		P
		Nhóm 4 tuần (n = 62)	Nhóm 6 tuần (n = 60)	
Tổng số phôi chuyển	149	143	134	$P_{b/c}=0,41$
Số túi thai	6	22	16	$P_{a/b}=0,00$ $P_{a/c}=0,01$
Tỷ lệ làm tổ (%)	4,03	15,38	11,94	
Số phôi chuyển trung bình	$2,48 \pm 0,91$	$2,30 \pm 0,93$	$2,23 \pm 0,83$	$P_{b/c}=0,65$ $P_{a/b}=0,29$ $P_{a/c}=0,12$
Số phôi đông lạnh trung bình	$2,46 \pm 0,83$	$3,50 \pm 1,63$	$3,63 \pm 2,29$	$P_{b/c}=0,81$ $P_{a/b}=0,01$ $P_{a/c}=0,02$

Ghi chú:  $pa/b$ : so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 4 tuần;  $pa/c$ : so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 6 tuần;  $pb/c$ : so sánh giữa nhóm 4 tuần và nhóm 6 tuần (a-nhóm chứng, b-nhóm 4 tuần, c-nhóm 6 tuần).

Nhận xét:

Tỷ lệ làm tổ ở 2 nhóm bổ sung testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là 15,38% và 11,94% cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,00$  và  $p = 0,01$ . Sự khác biệt tỷ lệ làm tổ giữa 2 nhóm can thiệp không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .



Sự khác biệt về số phôi chuyển trung bình ở 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Số phôi đông lạnh ở 2 nhóm bổ sung testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là  $3,50 \pm 1,63$  và  $3,63 \pm 2,29$  cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$  và  $p = 0,02$ . Sự khác biệt số phôi đông lạnh giữa 2 nhóm can thiệp không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.3.5. Kết quả có thai.

**Bảng 3.16.** So sánh kết quả có thai của ba nhóm nghiên cứu.

Chỉ số	Nhóm chứng (n=60)	Nhóm nghiên cứu		P
		Nhóm 4 tuần (n=62)	Nhóm 6 tuần (n=60)	
Tỷ lệ hủy chu kỳ	1/60 (1,67%)	2/62 (3,23%)	1/60 (1,67%)	$> 0,05$
Tỷ lệ chu kỳ có phôi chuyển	59/60 (98,33%)	60/62 (96,77%)	59/60 (98,33%)	$> 0,05$
hCG dương tính	8/59 (13,56%)	20/60 (33,33%)	19/59 (32,20%)	$P_{b/c}=0,90$ $P_{a/b}=0,01$ $P_{a/c}=0,02$
Thai lâm sàng	6/59 (10,17%)	19/60 (31,67%)	15/59 (25,42%)	$P_{b/c}=0,45$ $P_{a/b}=0,00$ $P_{a/c}=0,03$
Thai tiến triển	5/59 (8,47%)	17/60 (28,33%)	15/59 (25,42%)	$P_{b/c}=0,72$ $P_{a/b}=0,01$ $P_{a/c}=0,01$
Thai lưu	1/6 (16,67%)	2/19 (10,53%)	0/15 (0%)	$> 0,05$
Thai sinh hóa	2/59 (3,39%)	1/60 (1,61%)	4/59 (6,78%)	$> 0,05$

<b>Đa thai</b>	0/6 (0%)	2/19 (10,53%)	1/15 (6,67%)	> 0,05
----------------	-------------	------------------	-----------------	--------

*Ghi chú: pa/b: so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 4 tuần; pa/c: so sánh giữa nhóm chứng và nhóm 6 tuần; pb/c: so sánh giữa nhóm 4 tuần và nhóm 6 tuần (a-nhóm chứng, b-nhóm 4 tuần, c-nhóm 6 tuần).*

**Nhận xét:**

Nhóm sử dụng testosterone 4 tuần có 2 bệnh nhân hủy chu kỳ, chiếm tỷ lệ (3,23%). Nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 1 bệnh nhân hủy chu kỳ, chiếm tỷ lệ (1,67%). Nhóm không sử dụng testosterone, có 1 bệnh nhân hủy chu kỳ, chiếm tỷ lệ (1,67%). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ bệnh nhân xét nghiệm hCG dương tính ở 2 nhóm sử dụng testosterone 4 tuần (33,33%) và nhóm sử dụng testosterone 6 tuần (32,20%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (13,56%), với  $p = 0,01$  và  $p = 0,02$ . Tuy nhiên sự khác biệt tỷ lệ hCG dương tính không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm can thiệp.

Tỷ lệ thai lâm sàng ở 2 nhóm sử dụng testosterone 4 tuần (31,67%) và nhóm sử dụng testosterone 6 tuần (25,42%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (10,17%), với  $p = 0,00$  và  $p = 0,03$ . Bên cạnh đó, tỷ lệ thai lâm sàng của nhóm sử dụng testosterone 4 tuần cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng testosterone 6 tuần.

Tỷ lệ thai tiến triển của 2 nhóm sử dụng testosterone 4 tuần (28,33%) và nhóm sử dụng testosterone 6 tuần (25,42%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (8,47%) với  $p = 0,01$  và  $p = 0,01$ . Đồng thời tỷ lệ thai tiến triển của

nhóm bổ sung testosterone 4 tuần cao hơn so với nhóm bổ sung testosterone 6 tuần nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Tỷ lệ thai lưu: nhóm chứng có 1 trường hợp thai lưu chiếm (1,67%), nhóm sử dụng testosterone 4 tuần có 2 trường hợp thai lưu chiếm (3,23%), nhóm sử dụng testosterone 6 tuần không có trường hợp nào thai lưu. Sự khác biệt về tỷ lệ thai lưu giữa ba nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ thai sinh hóa: nhóm chứng có 1 trường hợp thai sinh hóa chiếm (1,67%), nhóm sử dụng testosterone 4 tuần có 2 trường hợp thai sinh hóa chiếm (3,23%), nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 4 trường hợp thai sinh hóa chiếm (6,67%). Sự khác biệt về tỷ lệ thai sinh hóa giữa ba nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Tỷ lệ đa thai: nhóm chứng không có trường hợp đa thai, nhóm bổ sung testosterone 4 tuần có 2 trường hợp đa thai trong tổng số 19 trường hợp có thai lâm sàng chiếm (10,53%), nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 1 trường hợp đa thai trong tổng số 15 trường hợp có thai lâm sàng chiếm (6,67%). Sự khác biệt về tỷ lệ đa thai giữa ba nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

### 3.4. Một số yếu tố liên quan đến kết quả bổ sung testosterone trên bệnh nhân đáp ứng kém.

#### 3.4.1. Các yếu tố liên quan đến số noãn

**Bảng 3.17.** Kết quả mô hình hồi quy tuyến tính đa biến một số yếu tố liên quan với số noãn thu được.

Số noãn (Y)	Coefficient	Std Err	p	95% CI
Nhóm nghiên cứu				
Nhóm chứng				
Nhóm 4 tuần	0,747	0,464	0,110	-0,169; 1,663
Nhóm 6 tuần	0,834	0,460	0,072	-0,075; 1,743
Nhóm tuổi 35 (năm)				
< 35				
≥ 35	-0,853	0,393	<b>0,032</b>	-1,629; -0,077
FSH ngày 3 (IU/L)				
< 10				
≥ 10	-0,817	0,446	0,069	-1,698; 0,064
AFC (nang)				
< 3				
3 ≤ AFC < 5	0,988	0,782	0,209	-0,558; 2,534
AFC ≥ 5	2,199	0,739	<b>0,003</b>	0,738; 3,660
E2 ngày hCG (pg/ml)				
E2 ngày hCG < 1000				
1000 < E2 ngày hCG ≤ 2500	1,978	0,495	<b>0,000</b>	0,999; 2,957
2500 < E2 ngày hCG ≤ 3500	3,116	0,721	<b>0,000</b>	1,691; 4,539
E2 ngày hCG > 3500	3,762	0,978	<b>0,000</b>	1,829; 5,694
Constant	2,955	1,103	<b>0,008</b>	0,776; 5,134

Ghi chú: Constant: hằng số; Coefficient: hệ số; Std Err: sai số chuẩn; CI, confidence interval;  $R^2 = 35,18\%$

Nhận xét:

- Ở những bệnh nhân từ 35 tuổi trở lên số noãn thu được thấp hơn so với bệnh nhân dưới 35 tuổi và cứ mỗi một tuổi tăng lên thì số noãn thu được giảm đi 0,853 lần.

- Ở những bệnh nhân có AFC trong khoảng từ 3 – 5 nang sẽ chọc hút được số noãn gấp 0,988 lần so với bệnh nhân có AFC dưới 3 nang, còn nếu bệnh nhân có AFC từ 5 nang trở lên sẽ chọc hút được số noãn gấp 2,199 lần so với bệnh nhân có AFC dưới 3.

- Ở những bệnh nhân có nồng độ E<sub>2</sub> ngày tiêm hCG nằm trong khoảng 1000 - 2500 pg/ml sẽ chọc hút được số noãn gấp 1,978 lần so với bệnh nhân có nồng độ E<sub>2</sub> ngày hCG < 1000 pg/ml, nếu bệnh nhân có nồng độ E<sub>2</sub> ngày hCG nằm trong khoảng 2500 - 3500 pg/ml sẽ chọc hút được số noãn gấp 3,116 lần so với bệnh nhân có nồng độ E<sub>2</sub> ngày hCG < 1000 pg/ml, còn nếu bệnh nhân có nồng độ E<sub>2</sub> ngày tiêm hCG trên 3500 pg/ml thì sẽ chọc hút được số noãn gấp 3,762 lần so với bệnh nhân có nồng độ E<sub>2</sub> ngày hCG < 1000 pg/ml.

### 3.4.2. Các yếu tố liên quan đến các tỷ lệ hCG dương tính

**Bảng 3.18.** Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ hCG dương tính.

Yếu tố	hCG dương tính		
	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Nhóm nghiên cứu			
Nhóm chứng			
4 tuần	2,69	(1,03-7,02)	<b>0,04</b>
6 tuần	2,94	(1,13-7,69)	<b>0,03</b>
Tuổi (năm)			
< 35			
≥ 35	0,89	(0,41-1,94)	0,78
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Bình thường			
Thấp cân	0,58	(0,15-2,35)	0,45
Thừa cân	1,12	(0,46-3,01)	0,74
Béo phì	1,49	(0,36-6,17)	0,59
Niêm mạc tử cung (mm)			
< 8			
≥ 8	2,63	0,29-23,75	0,39
Số noãn thu được			
< 5			
≥ 5	2,51	1,19-5,26	<b>0,02</b>
Phôi độ 1			
< 1			
≥ 1	2,16	0,78-5,98	0,14

*Ghi chú: CI, confidence interval; OR, odd ratio*

*Nhận xét:*

Ở nhóm bổ sung testosterone 4 tuần có tỷ lệ  $\beta$ hCG dương tính gấp 2,69 lần so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,04$ . Ở nhóm bổ sung testosterone 6 tuần thì tỷ lệ hCG dương tính gấp 2,94 lần so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,03$ .

Tỷ lệ hCG dương tính ở bệnh nhân có từ 5 noãn trở lên cao hơn so với bệnh nhân có dưới 5 noãn có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$  và với mỗi một noãn tăng lên thì tỷ lệ hCG dương tính tăng gấp 2,51 lần.

### 3.4.3. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng

**Bảng 3.19.** Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng.

Yếu tố	Tỷ lệ thai lâm sàng		
	OR	(95% CI)	<i>p</i>
<b>Nhóm nghiên cứu</b>			
Nhóm chứng			
4 tuần	3,45	(1,20-9,92)	<b>0,02</b>
6 tuần	2,76	(0,95-8,06)	0,06
<b>Tuổi (năm)</b>			
< 35			
≥ 35	0,69	(0,31-1,57)	0,34
<b>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
Bình thường			
Thấp cân	0,42	(0,08-2,14)	0,29
Thừa cân	1,31	(0,48-3,56)	0,59
Béo phì	2,21	(0,51-9,58)	0,29
<b>Niêm mạc tử cung (mm)</b>			
< 8			
≥ 8	1,67	0,18-15,36	0,65
<b>Số noãn thu được</b>			
< 5			
≥ 5	3,09	1,37-6,97	<b>0,01</b>
<b>Phôi độ 3</b>			
< 1			
≥ 1	2,04	0,67-6,16	0,21

*Ghi chú: CI, confidence interval; OR, odd ratio*

Nhận xét:

Ở nhóm bổ sung testosterone 4 tuần có tỷ lệ thai lâm sàng gấp 3,45 lần so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Ở nhóm bổ sung testosterone 6 tuần thì tỷ lệ thai lâm sàng gấp 2,94 lần so với nhóm chứng, tiệm cận mức có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,06$ .

Tỷ lệ thai lâm sàng ở bệnh nhân có từ 5 noãn trở lên cao hơn so với bệnh nhân có dưới 5 noãn có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$  và với mỗi một noãn tăng lên thì tỷ lệ thai lâm sàng tăng gấp 2,51 lần.



### 3.4.4. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai tiến triển

**Bảng 3.20.** Kết quả mô hình hồi quy logistic đa biến liên quan đến tỷ lệ thai tiến triển.

Yếu tố	Tỷ lệ thai tiến triển		
	OR	(95% CI)	<i>p</i>
Nhóm nghiên cứu			
Nhóm chứng			
4 tuần	3,52	(1,16-10,71)	<b>0,03</b>
6 tuần	3,51	(1,15-10,76)	<b>0,03</b>
Tuổi (năm)			
< 35			
≥ 35	0,79	(0,34-1,82)	0,59
BMI (kg/m <sup>2</sup> )			
Bình thường			
Thấp cân	0,49	(0,09-2,52)	0,40
Thừa cân	1,45	(0,53-3,92)	0,47
Béo phì	1,42	(0,31-6,60)	0,66
Niêm mạc tử cung (mm)			
< 8			
≥ 8	1,67	0,18-15,41	0,65
Số noãn thu được			
< 5			
≥ 5	2,69	1,18-6,13	<b>0,02</b>
Phôi độ 3			
< 1			
≥ 1	1,94	0,64-5,87	0,24

*Ghi chú: CI, confidence interval; OR, odd ratio*

Nhận xét:

Ở nhóm bổ sung testosterone 4 tuần có tỷ lệ thai tiến triển gấp 3,45 lần so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,03$ . Ở nhóm bổ sung testosterone 6 tuần thì tỷ lệ thai tiến triển gấp 2,94 lần so với nhóm chứng, tiệm cận mức có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,03$ .

Tỷ lệ thai tiến triển ở bệnh nhân có từ 5 noãn trở lên cao hơn so với bệnh nhân có dưới 5 noãn có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$  và với mỗi một noãn tăng lên thì tỷ lệ thai tiến triển tăng gấp 2,69 lần.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

### 4.1. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

#### 4.1.1. Đặc điểm và tính đồng nhất

\* *Sự đồng nhất của 3 nhóm nghiên cứu* thể hiện qua các biến số như: tuổi, thời gian vô sinh, đặc điểm tiền sử đáp ứng kém, đặc điểm BMI, đặc điểm siêu âm và xét nghiệm nội tiết, cụ thể:

##### 4.1.1.1. Tuổi

Tuổi là yếu tố tiên lượng khả năng sinh sản trong các chu kỳ hỗ trợ sinh sản. Tuổi là một trong những yếu tố đánh giá dự trữ của buồng trứng, nhưng tuổi không phải là nguyên nhân gây vô sinh bởi vì tuổi thể hiện tình trạng sinh lý hơn là tình trạng bệnh lý<sup>102</sup>. 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. Tỷ lệ sinh trẻ sinh sống sau thụ tinh trong ống nghiệm là 17% ở phụ nữ tuổi 30, giảm còn 7% ở phụ nữ tuổi 40 và 2% ở phụ nữ tuổi 45<sup>37</sup>.

Tuổi trung bình của 3 nhóm bệnh nhân lần lượt là: nhóm chứng:  $36,78 \pm 4,95$ , nhóm sử dụng testosterone 4 tuần là  $35,79 \pm 5,39$  và nhóm sử dụng testosterone 6 tuần là  $36,23 \pm 4,96$  (bảng 3.1). Sự khác biệt về tuổi trung bình của 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Tuổi của 3 nhóm bệnh nhân cao hơn so với các bệnh nhân tham gia HTSS khác là điều dễ hiểu do 3 nhóm nghiên cứu thuộc phân loại đáp ứng buồng trứng kém, xu hướng nằm trong nhóm bệnh nhân tuổi lớn. Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là  $36,26 \pm 5,10$ . Kết quả này tương tự với tác giả Kim và cộng sự (2014)<sup>10</sup>, tác giả Nguyễn Việt Hà và cộng sự (2017) với  $p > 0,05$ <sup>120</sup>. Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) nghiên cứu về hiệu quả của

testosteron dạng gel đối với bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng cho thấy nhóm dùng testosteron có tuổi trung bình là  $38,70 \pm 3,42$ <sup>119</sup>. Kim và cộng sự (2014)<sup>10</sup>, tuổi trung bình của nhóm sử dụng testosteron 4 tuần là  $38,10 \pm 3,00$ . Xu và cộng sự (2014) tại Trung Quốc có tuổi trung bình của bệnh nhân sử dụng DHEA là  $37,67 \pm 4,67$ <sup>123</sup>. Nhìn chung đối tượng nghiên cứu của các tác giả đều là bệnh nhân có độ tuổi trung bình trên 35 tuổi. 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.

Phân bố độ tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi chủ yếu là bệnh nhân trên 35 tuổi (65,38%), đặc biệt số bệnh nhân trên 40 tuổi chiếm 27,47%, được phân bố khá đồng đều ở cả 3 nhóm nghiên cứu. Sự phân bố này cũng tương tự như tác giả Trương Văn Tuyên và cộng sự (2014) với  $p > 0,05$ <sup>124</sup>, tác giả Nguyễn Việt Hà và cộng sự (2017)<sup>120</sup>. Điều này phù hợp với sinh lý tuổi càng cao thì dự trữ buồng trứng càng giảm, đồng thời nồng độ FSH ngày 3 chu kỳ tăng lên, số nang thứ cấp giảm và nồng độ AMH giảm.

#### *4.1.1.2. Chỉ số khối cơ thể*

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<sup>125</sup>. BMI từ 18-22,9 chiếm tỷ lệ cao nhất ở cả 3 nhóm (65,93%). Sự khác biệt về BMI giữa 3 nhóm không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.2).

#### 4.1.1.3. Thời gian vô sinh

Thời gian vô sinh của các bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi như sau: 53,30% bệnh nhân có thời gian vô sinh  $\leq 5$  năm và 46,70% bệnh nhân có thời gian vô sinh  $> 5$  năm. Tỷ lệ này tương tự với nghiên cứu của tác giả Bùi Quốc Hùng (2009), tác giả Trương Văn Tuyên (2014) và tác giả Nguyễn Việt Hà (2017), tại Bệnh viện phụ sản trung ương<sup>120,124,126</sup>. Bệnh nhân có thời gian vô sinh trên 5 năm chiếm tỷ lệ khá cao (bảng 3.3), nguyên nhân có thể do tỷ lệ bệnh nhân trên 35 tuổi chiếm phần lớn (65,30%) và dự trữ buồng trứng giảm, cho nên điều trị vô sinh gặp nhiều khó khăn, hay thất bại nhiều lần liên tiếp.

Thời gian vô sinh trung bình của 3 nhóm nghiên cứu là  $5,41 \pm 2,83$  năm. Kết quả này tương tự với kết quả của tác giả Đoàn Thị Hằng (2017) là  $6,80 \pm 3,91$  năm [135] và Xu B và cộng sự (2014) là  $7,32 \pm 4,82$  năm<sup>123</sup>. Tuy nhiên cao hơn so với kết quả của tác giả Kara M. và cộng sự ở Thổ Nhĩ Kỳ (2014) là  $5,31 \pm 1,23$  năm<sup>127</sup>. Có sự khác nhau về thời gian vô sinh giữa 2 nghiên cứu có thể do sự tiếp cận dịch vụ khám và điều trị hỗ trợ sinh sản cũng như sự quan tâm của người dân ở mỗi nước là khác nhau.

#### 4.1.1.4. Số chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm đã thực hiện

Kết quả ở bảng 3.4 cho thấy chủ yếu bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm lần đầu, chiếm 83,52%, tỷ lệ bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm từ lần thứ 2 là 13,74%. Đặc biệt có 2,75% bệnh nhân làm thụ tinh ống nghiệm lần thứ 3. Kết quả này tương tự như tác giả Bùi Quốc Hùng<sup>126</sup>, Trương Văn Tuyên<sup>124</sup> và Nguyễn Việt Hà<sup>120</sup> ở Bệnh viện phụ sản trung ương. Như vậy ở những bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng có một tỷ lệ nhất định bệnh nhân thực hiện IVF nhiều lần, nguyên nhân có thể do tiền sử đáp ứng kém với kích thích buồng trứng hoặc giảm dự trữ buồng trứng làm chu kỳ IVF của bệnh nhân bị hủy hoặc không có thai. Nhóm đối tượng này

cần có thêm nhiều biện pháp can thiệp, thậm chí cuối cùng phải xin hoãn để giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân.

#### 4.1.1.5. Đặc điểm dự trữ buồng trứng

##### \* **Đặc điểm về các chỉ số xét nghiệm và siêu âm ngày đầu chu kỳ kinh:**

Các xét nghiệm định lượng nội tiết và siêu âm đầu chu kỳ kinh có vai trò rất quan trọng trong việc đánh giá dự trữ buồng trứng của người phụ nữ. Từ đó góp phần tiên lượng liều FSH cần sử dụng kích thích buồng trứng. Kết quả định lượng nội tiết AMH, FSH, LH, E2, và siêu âm đếm nang AFC của 3 nhóm nghiên cứu được tổng hợp và thể hiện ở các bảng (3.5, 3.7, 3.8) cho thấy các chỉ số xét nghiệm và siêu âm của 3 nhóm là tương đồng nhau.

**Xét nghiệm hormon đầu chu kỳ kinh:** 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 3.5 trung bình trong huyết thanh của 182 bệnh nhân ở 3 nhóm nghiên cứu thấy không khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

Trong hai nhóm can thiệp, nồng độ FSH trung bình đầu chu kỳ lần lượt là  $7,48 \pm 2,59$  và  $7,46 \pm 2,97$  thấp hơn so với kết quả của tác giả Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) là  $10,5 \pm 7,1$ . Nguyên nhân có thể do tuổi trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của tác giả cao hơn so với của chúng tôi<sup>119</sup>. Đồng thời tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ FSH trong giới hạn bình thường (nhỏ hơn 10 IU/L) chiếm tỷ lệ cao nhất là 81,32% (bảng 3.6). Sự khác biệt về phân bố nồng độ FSH đầu kỳ kinh giữa các nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ .

**Số nang thứ cấp** thường được xác định bằng siêu âm đầu dò âm đạo vào ngày 2 hoặc ngày 3 của chu kỳ kinh. Đó là các nang có kích thước từ 2 – 9 mm, đếm số nang ở cả 2 buồng trứng, cần phân biệt với nang tồn dư, nang cạnh vòi hoặc nang lạc nội mạc tử cung. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng, số AFC có liên quan đồng biến với số noãn thu được. Tuy nhiên, AFC không tiên lượng được khả năng có thai bởi vì AFC chỉ xác định được số nang noãn trong khi đó khả năng có thai phụ thuộc vào cả số lượng và chất lượng noãn<sup>128</sup>.

Số nang thứ cấp trung bình của các đối tượng tham gia nghiên cứu của chúng tôi là  $5,39 \pm 1,59$ . Nhóm dùng testosterone 4 tuần và 6 tuần có số nang thứ cấp trung bình lần lượt là  $5,24 \pm 1,73$  và  $5,37 \pm 1,57$  và kết quả ở nhóm chứng là  $5,57 \pm 1,48$ . Sự khác biệt giữa 3 nhóm bệnh nhân không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$  (bảng 3.7). 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, số nang thứ cấp trung bình là  $5,6 \pm 2,9$  với  $p > 0,05$ <sup>119</sup>. 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  $4,8 \pm 1,0$ <sup>10</sup>. Theo nghiên cứu của tác giả Xu và cộng sự (2014) có kết quả là  $4,36 \pm 1,34$ <sup>123</sup>. Như vậy số nang thứ cấp đầu chu kỳ kinh đều khá thấp ở những bệnh nhân đáp ứng kém.

**AMH** có ưu điểm so với các xét nghiệm dự trữ buồng trứng khác là ít dao động trong 1 chu kỳ kinh và giữa các chu kỳ kinh nguyệt. AMH là hormon được các tế bào hạt sản xuất trong quá trình tuyển chọn các nang noãn cho đến khi các nang nhạy cảm với FSH. AMH được sản xuất nhiều nhất ở các nang tiền hóc và các nang có hóc nhỏ  $< 4$  mm, sau đó giảm sản xuất và dừng lại ở giai đoạn nang trứng phát triển. Do đó AMH có giá trị khá cao để dự đoán đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. Nồng độ

AMH huyết thanh trung bình của bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi là  $1,05 \pm 0,7$  ng/ml, với nồng độ ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là  $1,14 \pm 0,82$  ng/ml và  $0,98 \pm 0,32$  ng/ml, nồng độ ở nhóm chúng là  $1,04 \pm 0,82$  ng/ml (bảng 3.8).

Kết quả AMH của 2 nhóm sử dụng testosterone trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt với tác giả Đoàn thị Hằng và cộng sự (2017) là  $0,82 \pm 0,46$  ng/ml với  $p > 0,05^{119}$  và tác giả Bosdou và cộng sự (2016) là 0.97 (0.65, 0.54-1.19) ng/ml<sup>8</sup>. bên cạnh đó tác giả Kara và cộng sự (2014)<sup>127</sup>, 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 tôi.

Như vậy, bảng 3.1 đến bảng 3.8 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.

#### ***4.1.2. Phương pháp nghiên cứu.***

##### ***Thiết kế nghiên cứu***

Thiết kế nghiên cứu được sử dụng trong nghiên cứu của chúng tôi là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng. Thiết kế này phù hợp để trả lời cho câu hỏi nghiên cứu của chúng tôi là “kéo dài thời gian sử dụng testosterone liều 12,5 mg trên 4 tuần thì hiệu quả đáp ứng kích thích buồng trứng có tốt hơn không?”. Đồng thời có các ưu điểm của loại thiết kế nghiên cứu này như trực quan, ít gây ra sai lệch do lựa chọn, kết quả trung thực, có tính tin cậy và thuyết phục cao.

##### ***Cách thức chọn mẫu cho nhóm nghiên cứu***

Mục đích của nghiên cứu là đánh giá hiệu quả của androgel đối với số lượng noãn, phôi và kết quả thụ tinh ống nghiệm cho các bệnh nhân có đáp



ứng bùồng trứng kém. Trong công thức tính cỡ mẫu của nghiên cứu, giá trị  $m_1$  là số noãn trung bình của một bệnh nhân ở nhóm dùng androgel, giá trị  $m_2$  là số noãn trung bình của một bệnh nhân ở nhóm chứng. Căn cứ vào kết quả về số noãn trung bình theo nghiên cứu của Kim và cộng sự (2011)<sup>94</sup>, chúng tôi chọn  $m_1 = 4,3$ ;  $m_2 = 3,6$ ;  $SD_1 = 2,1$ ;  $SD_2 = 1,9$ , từ đó tính được  $n = 53$ . Thực tế lấy 62 bệnh nhân cho nhóm dùng androgel 4 tuần, 60 bệnh nhân cho nhóm dùng androgel 6 tuần và 60 bệnh nhân cho nhóm chứng.

Nghiên cứu sử dụng cách chọn mẫu ngẫu nhiên, trong thời gian từ tháng 01 năm 2018 đến cuối tháng 6 năm 2020, các bệnh nhân đủ điều kiện nghiên cứu được lựa chọn và phân chia ngẫu nhiên vào 3 nhóm nghiên cứu. Sau đó tại mỗi nhóm nghiên cứu các thông số và các chỉ tiêu nghiên cứu được tập hợp lại để phân tích, xử lý số liệu, và so sánh 3 nhóm với nhau. Phương pháp chọn mẫu như vậy đảm bảo các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả sẽ đồng đều ở cả ba nhóm nghiên cứu.

### ***Kỹ thuật thu thập số liệu***

Các số liệu về thông tin hành chính, đặc điểm lâm sàng, số liệu xét nghiệm sẽ được thu thập ngay thời điểm bệnh nhân được chọn nghiên cứu. Sau đó phân loại bệnh nhân ngẫu nhiên vào 3 nhóm nghiên cứu. Các thông tin tiếp tục được thu thập vào ngày 2, ngày 6, ngày 8, ngày tiêm hCG, ngày chọc hút noãn, ngày chuyển phôi, sau chuyển phôi 14 ngày và tiếp tục theo dõi sau đó với những bệnh nhân có thai.

Các số liệu về số lượng, chất lượng noãn, phôi sẽ được thu thập trực tiếp vào ngày chọc noãn và ngày chuyển phôi.



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.

#### **4.2.2. Kết quả kích thích buồng trứng**

##### **4.2.2.1. Số lượng noãn chọc hút được**

Một trong những mục đích của KTBT là tăng số noãn thu được. Chỉ định tiêm thuốc hCG gây trưởng thành noãn khi có ít nhất 2 nang kích thước  $\geq 18$  mm hoặc có 3 nang  $\geq 17$  mm. Kết quả nghiên cứu cho thấy số noãn trung bình thu được của nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và nhóm sử dụng testosterone 6 tuần cao hơn so với nhóm chứng ( $5,74 \pm 2,88$ ;  $5,87 \pm 3,52$  so với  $5,10 \pm 2,27$ ), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,18$  và  $p = 0,16$ ), (bảng 3.11).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Balasch và cộng sự (2006) với số noãn thu được ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone là  $5,8 \pm 0,4$  noãn, cao hơn nhưng không có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không dùng testosterone trước khi kích thích buồng trứng với  $p > 0,05$ <sup>11</sup>. Kim và cộng sự (2011) khi nghiên cứu ảnh hưởng của testosterone đối với các trường hợp đáp ứng kém, với số noãn thu được ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone là  $5,4 \pm 1,9$  noãn, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không dùng testosterone trước khi kích thích buồng trứng  $3,8 \pm 1,4$  noãn với  $p < 0,001$ <sup>10</sup>. Kim và cộng sự (2014) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân đáp ứng kém phân nhóm ngẫu nhiên thành bốn nhóm gồm: nhóm chứng và ba nhóm sử dụng testosterone liều 12,5 mg/ngày nhóm 2, 3, 4 (tuần). Kết quả số noãn thu được ở nhóm sử dụng testosterone 3 tuần và 4 tuần lần lượt là  $5,3 \pm 2,0$  noãn và  $5,8 \pm 1,9$  noãn cao hơn so với nhóm chứng  $3,9 \pm 1,3$  noãn, sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ <sup>10</sup>. Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017), khi nghiên cứu trên 110 bệnh nhân đáp ứng kém, với số noãn thu

được ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone là  $4,5 \pm 1,7$  noãn, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không dùng testosterone trước khi kích thích buồng trứng với  $p < 0,05$ <sup>119</sup>. Gần đây nhất tác giả Saharkhiz và cộng sự (2018), khi nghiên cứu trên 48 bệnh nhân đáp ứng kém với liều testosterone gấp đôi (25mg/ngày) so với nghiên cứu của chúng tôi và các nghiên cứu trước đó, thời gian bồi testosterone khoảng 12 ngày (từ ngày thứ 2 của chu kỳ đến ngày tiêm hCG), số noãn thu được ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone là  $2,48 \pm 1,6$  noãn, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với bệnh nhân không dùng testosterone trước khi kích thích buồng trứng là  $1,2 \pm 1,3$  noãn với  $p = 0,004$ <sup>117</sup>. Sự khác biệt này có thể là do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân nghiên cứu hoặc liều lượng thuốc sử dụng khác nhau, tổng hợp các nghiên cứu trên cho ta thấy thời gian bổ sung testosterone càng dài thì số noãn thu được càng cao, từ đó cơ hội thu được số phôi cao hơn, đồng nghĩa với cơ hội có thai cao hơn đáng kể.

#### 4.2.2.2. Đặc điểm noãn chọc hút

Đánh giá noãn trưởng thành theo mức độ trưởng thành nhân, noãn được chia thành 3 giai đoạn:

- Giai đoạn GV (đang ở kỳ đầu I): quan sát thấy nhân vẫn còn ở dạng túi hình cầu có chứa 1 hạt nhân to, không có thể cực ở khoang quanh noãn.
- Giai đoạn MI (đang ở kỳ giữa I): không có sự hiện diện của túi nhân và chưa xuất hiện thể cực thứ nhất
- Giai đoạn MII (đang ở kỳ giữa II): có sự hiện diện của thể cực thứ nhất ở khoang quanh noãn.

Theo bảng 3.11, số noãn MII trung bình của hai nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là  $4,65 \pm 2,57$  noãn và  $4,45 \pm 2,62$  noãn cao hơn so với nhóm chứng  $4,23 \pm 1,89$  noãn sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như

tác giả Balasch và cộng sự (2006), kết quả số noãn MII thu được  $4,6 \pm 0,4$  noãn [137]. Kim và cộng sự (2014) cũng thu được kết quả là số noãn MII của nhóm can thiệp  $4,6 \pm 1,7$  noãn cao hơn nhóm chứng  $3,2 \pm 1,2$  noãn có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ <sup>10</sup>. Bên cạnh đó một số tác giả tiến hành nghiên cứu kết quả thu được đều không làm gia tăng đến số noãn trưởng thành của các nhóm nghiên cứu như Fabregues và cộng sự (2009), Bosdou (2016), Saharkhiz (2018)<sup>8,9,117</sup>.

#### 4.2.2.3. Đặc điểm niêm mạc tử cung

Niêm mạc tử cung là nơi phôi làm tổ và phát triển. Sự chấp nhận của niêm mạc tử cung với phôi chuyên phụ thuộc chủ yếu vào đặc điểm của niêm mạc tử cung. Khi sử dụng Androgel trước kích thích buồng trứng, chúng tôi luôn đặt ra câu hỏi liệu Androgel có làm ảnh hưởng đến niêm mạc tử cung hay không? đặc điểm niêm mạc tử cung thể hiện bằng độ dày và hình dạng niêm mạc tử cung.

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 2 nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là  $11,45 \pm 2,03$  mm và  $10,61 \pm 1,94$  mm, độ dày niêm mạc tử cung của nhóm nghiên cứu là  $10,39 \pm 1,69$  mm, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh độ dày niêm mạc tử cung giữa nhóm sử dụng testosterone 4 tuần với nhóm chứng với  $p = 0,00$  và nhóm 4 tuần so với nhóm sử dụng testosterone 6 tuần với  $p = 0,02$ . Đồng thời không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm 6 tuần về độ dày niêm mạc tử cung so với nhóm chứng  $p = 0,49$ . Qua đó 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, và khi kéo dài thời gian sử dụng testosterone lên 6 tuần thì kết

quả về độ dày niêm mạc tử cung cũng không khả quan hơn. 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  $p = 0,01^8$ .

Một số tác giả khi nghiên cứu về ảnh hưởng của testosterone không ghi nhận sự khác biệt về độ dày niêm mạc tử cung giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng như: Kim C.H. (nhóm can thiệp là  $9,8 \pm 1,2$  mm; nhóm chứng là  $9,9 \pm 1,4$  mm)<sup>94</sup>, đồng thời cũng tương đương kết quả nghiên cứu của Đoàn Thị Hằng khi kết quả niêm mạc tử cung của nhóm sử dụng testosterone  $11,2 \pm 2,1$  mm<sup>119</sup> không khác biệt so với nhóm chứng và của Vương Thị Ngọc Lan  $10,9 \pm 2,2$  mm<sup>129</sup>.

### ***4.2.3. Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm và chuyển phôi.***

#### ***4.2.3.1. Tỷ lệ thụ tinh***

Theo bảng 3.14, tỷ lệ thụ tinh của 2 nhóm can thiệp testosterone lần lượt là 71,39% và 67,46% và ở nhóm chứng là 71,96%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này cũng tương tự như tác giả Nguyễn Việt Hà (2017) nghiên cứu trên 110 bệnh nhân đáp ứng kém cho kết quả tỷ lệ thụ tinh ở nhóm nghiên cứu là 72,81% và nhóm nghiên cứu là 68,31%, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê<sup>120</sup>. Nghiên cứu của tác giả Xu và cộng sự (2014) ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng dùng DHEA cho thấy, tỷ lệ thụ tinh là  $77,2 \pm 22,3\%$  ở nhóm DHEA và  $73,8 \pm 25,5\%$  ở nhóm chứng<sup>123</sup>.

Như vậy có thể thấy việc sử dụng testosterone cũng như DHEA không cải thiện được tỷ lệ thụ tinh ở bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng, ở những bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng bên cạnh số lượng noãn thu được thấp hơn thì cũng có một tỷ lệ nhất định các nang thoái hóa (Bảng 3.12) làm

giảm tỷ lệ thụ tinh. Bên cạnh yếu tố chất lượng noãn, tỷ lệ thụ tinh còn phụ thuộc vào kỹ thuật lọc rửa, lựa chọn tinh trùng và kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn.

#### 4.2.3.2. Kết quả tạo phôi

Theo bảng 3.14, số phôi thu được trung bình của hai nhóm can thiệp testosterone lần lượt là  $4,06 \pm 2,49$  phôi và  $3,77 \pm 2,47$  phôi cao hơn so với nhóm chứng  $3,55 \pm 1,77$  phôi, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với  $p > 0,05$ . Kết quả này trong nghiên cứu của chúng tôi tương đương với tác giả Nguyễn Việt Hà (2017) khi số phôi trung bình của nhóm nghiên cứu là  $3,46 \pm 1,86$  phôi [136]. Tác giả Đoàn Thị Hằng (2017), số phôi thu được ở nhóm dùng testosterone là  $3,6 \pm 1,6$  phôi và ở nhóm chứng là  $2,5 \pm 1,1$  phôi, với  $p < 0,05$ <sup>119</sup> sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê. Kim và cộng sự (2011) cũng cho thấy cải thiện số phôi thu được ở nhóm bệnh nhân có dùng testosterone so với nhóm chứng, với kết quả lần lượt là  $4,3 \pm 1,7$  phôi và  $3,0 \pm 1,2$  phôi [95] với  $p < 0,01$ . Kim (2014) nghiên cứu trên 120 bệnh nhân đáp ứng kém phân nhóm ngẫu nhiên thành bốn nhóm gồm: nhóm chứng và ba nhóm can thiệp sử dụng testosterone liều 12,5mg/ngày từ 2, 3, 4 (tuần). Kết quả số phôi thu được ở nhóm sử dụng testosterone 3 tuần và 4 tuần lần lượt là  $4,2 \pm 1,7$  và  $4,6 \pm 1,6$  cao hơn so với nhóm chứng  $3,1 \pm 1,1$ , sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ <sup>10</sup>. Điều này cũng có thể hiểu rằng vì số noãn chọc hút được ở nhóm dùng testosterone tăng lên đã làm số phôi thu được ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone cũng cao hơn.

So sánh với tác giả Xu và cộng sự (2014) trên bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng có sử dụng DHEA, số phôi thu được là  $1,97 \pm 1,35$  phôi, thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng<sup>123</sup>.

Về chất lượng phôi, theo bảng 3.14, số phôi tốt trung bình ở hai nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là  $0,79 \pm 1,75$  phôi và  $0,68 \pm 0,96$  phôi có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng  $0,53 \pm 0,83$  phôi, tuy nhiên sự khác biệt này chưa có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Đồng thời số phôi xấu của hai nhóm can thiệp lần lượt là  $0,21 \pm 0,06$  phôi và  $0,25 \pm 0,65$  phôi có xu hướng thấp hơn so với nhóm chứng  $0,42 \pm 0,85$  phôi, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nghiên cứu của Kim và cộng sự (2011) cho thấy số phôi tốt ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone là  $1,9 \pm 1,0$  phôi cao hơn nhóm chứng là  $1,3 \pm 0,8$  phôi với  $p < 0,05$ <sup>94</sup>. Như vậy việc sử dụng testosterone trước khi kích thích buồng trứng có xu hướng làm cải thiện chất lượng phôi. Tuy nhiên để khẳng định sự khác biệt có ý nghĩa hay không, cần thử nghiệm với cỡ mẫu lớn hơn và nghiên cứu dài hơi hơn.

#### 4.2.3.3. *Kết quả chuyển phôi*

Sự làm tổ của phôi là một quá trình trong đó phôi gắn vào niêm mạc tử cung rồi xâm nhập vào lớp niêm mạc, sau đó là thiết lập sự trao đổi với tuần hoàn của người mẹ. Tỷ lệ làm tổ được tính bằng số túi thai trên số phôi chuyển vào buồng tử cung. Tỷ lệ làm tổ vừa phản ánh được chất lượng phôi, đặc điểm niêm mạc tử cung tiếp nhận sự phát triển của phôi<sup>131</sup>.

Theo bảng 3.16, có 22 túi thai trong 143 phôi chuyển ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần, tỷ lệ làm tổ là 15,38%. Ở nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 16 túi thai trong tổng số 134 phôi chuyển, tỷ lệ làm tổ là 11,94%. 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 2 nhóm can thiệp cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,00$  và  $p = 0,01$  tương ứng. 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  $p < 0,05^{94}$ . Tác giả Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017), tỷ lệ làm tổ ở nhóm sử dụng testosterone là 14,1% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 6,1% với  $p < 0,05^{119}$ . Hai nghiên cứu trên 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.

Theo bảng 3.16, số phôi đông lạnh trung bình ở hai nhóm sử dụng testosterone lần lượt là  $3,50 \pm 1,63$  và  $3,63 \pm 2,29$  cao hơn so với nhóm chứng là  $2,46 \pm 0,83$  có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$  và  $p = 0,03$ . Điều này cũng có thể lý giải do số phôi thu được ở 2 nhóm can thiệp là  $4,06 \pm 2,49$  và  $3,77 \pm 2,47$  có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng là  $3,55 \pm 1,77$  (bảng 3.14). 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  $p < 0,05^{119}$ . Qua bảng kết quả cũng không ghi nhận sự khác biệt về số phôi đông lạnh còn lại sau chuyển phôi tươi giữa hai nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần. Bệnh nhân còn phôi đông lạnh sau chuyển phôi có nghĩa là bệnh nhân vẫn còn có cơ hội có thai trong chu kỳ phôi đông lạnh sau, giúp tăng tỷ lệ có thai cộng dồn của chu kỳ kích thích buồng trứng.

#### **4.2.4. Kết quả có thai**

**Hủy chu kỳ**, bảng 3.16 cho thấy có 2 bệnh nhân ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần (3,23%) và 1 bệnh nhân ở nhóm sử dụng testosterone 6 tuần (1,67%), ở nhóm chứng có 1 bệnh nhân (1,67%) phải hủy chu kỳ. Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Hằng (2017) cho thấy ở nhóm bệnh nhân có dùng testosterone,

không có trường hợp nào hủy chu kỳ, còn ở nhóm chứng có 3 trường hợp (5,5%), tuy nhiên sự khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ <sup>19</sup>. Kim và cộng sự (2014), kết quả nghiên cứu cho thấy có 3 bệnh nhân ở nhóm chứng (10%) và 2 bệnh nhân ở nhóm sử dụng testosterone 2 tuần (6,7%) hủy chu kỳ, tuy nhiên không ghi nhận trường hợp nào ở các nhóm nghiên cứu sử dụng testosterone 3 tuần và 4 tuần<sup>10</sup>. Sự khác biệt này là do sự lựa chọn đối tượng nghiên cứu khác nhau giữa các nghiên cứu.

**hCG dương tính** được xác định khi xét nghiệm có nồng độ  $\beta$ hCG  $\geq 25$  IU/l vào ngày thứ 14 sau khi chuyển phôi. Theo bảng 3.16, ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần có 20 trường hợp có hCG dương tính chiếm tỷ lệ (33,33%), ở nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 19 trường hợp có hCG dương tính chiếm tỷ lệ (32,20%) cao hơn so với nhóm chứng, tỷ lệ có hCG dương tính là (13,56%) có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$  và  $p = 0,02$ . Bên cạnh đó không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có hCG dương tính của 2 nhóm sử dụng testosterone với  $p > 0,05$ .

**Thai lâm sàng** được xác định là những trường hợp có túi thai trong buồng tử cung trên siêu âm đầu dò âm đạo sau chuyển phôi 4 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm sử dụng testosterone 4 tuần có 19 trường hợp thai lâm sàng (31,67%), nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 15 trường hợp thai lâm sàng (25,42%) cao hơn so với nhóm chứng chỉ có 6 trường hợp (10,17%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,00$  và  $p = 0,03$ . 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  $p = 0,03$ <sup>10</sup>. Sự tương đồng này có thể được lý giải là do tiêu chuẩn lựa

chọn đối tượng nghiên cứu giống nhau đều là tiêu chuẩn Bologna (2011). Theo Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017) khi nghiên cứu trên 110 bệnh nhân đáp ứng kém, kết quả có thai lâm sàng ở nhóm nghiên cứu là 21,8% so với nhóm chứng là 7,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,04^{119}$ . Nguyên nhân của sự khác nhau này có thể là do tác giả chọn ngưỡng AMH  $\leq 1,26$  ng/ml cao hơn so với chúng tôi. 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%  $p = 0,04^{117}$ . Sự khác biệt này có thể là do liều dùng testosterone của nghiên cứu trên là 25mg/ngày, cao gấp đôi so với nghiên cứu của chúng tôi. Mặc dù nghiên cứu có cỡ mẫu nhỏ và thời gian bổ sung testosterone ngắn, tuy nhiên đây cũng là nghiên cứu đầu tiên về tăng liều bổ sung testosterone trước khi kích thích buồng trứng ở bệnh nhân đáp ứng kém. Do đó cần nhiều nghiên cứu hơn nữa với cỡ mẫu lớn hơn cũng như thời gian bổ sung testosterone dài hơn để có thể có thêm chứng cứ về liều và thời gian bổ sung testosterone tối ưu.

***Thai tiến triển*** được xác định là những trường hợp có thai phát triển trong buồng tử cung sau 12 tuần. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm sử dụng testosterone 4 tuần có 17 trường hợp thai tiến triển (28,33%), nhóm sử dụng testosterone 6 tuần có 15 trường hợp thai tiến triển (25,42%), tuy nhiên ở nhóm chứng chỉ có 5 trường hợp (8,47%) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,01$ . Với mong muốn theo dõi các trường hợp có thai tiến triển đến khi những đứa trẻ được sinh ra đời, nhằm mục đích đánh giá tỷ lệ trẻ sinh sống để có thể so sánh với các nghiên cứu khác. Tuy nhiên trong thời gian nghiên cứu của chúng tôi có 2 đợt giãn cách xã hội do ảnh hưởng của đại dịch COVID\_19 trong năm 2020, do đó có nhiều bệnh nhân được chỉ

định bôi thuốc nhưng không thể thực hiện IVF theo hẹn sau khi bôi xong thuốc testosterone, hoặc đã được chọc trứng tuy nhiên chưa chuẩn bị được niêm mạc để chuyển phôi.

**Thai sinh hóa** được xác định là các trường hợp có nồng độ  $\beta$ hCG  $\geq$  25IU/L sau chuyển phôi 14 ngày nhưng sau đó không phát triển thành thai lâm sàng và nồng độ  $\beta$ hCG giảm dần. Bảng 3.16 cho thấy tỷ lệ thai sinh hóa ở 2 nhóm sử dụng testosterone 4 tuần và 6 tuần lần lượt là 1,61% và 6,78% so với nhóm chứng là 3,39%. Sự khác biệt về tỷ lệ thai sinh hóa của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Theo nghiên cứu của Đoàn Thị Hằng và cộng sự (2017)<sup>119</sup>, tỷ lệ thai sinh hóa giữa nhóm sử dụng testosterone 3 tuần là 21,8% so với nhóm chứng là 9,6%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,09$ . Sự khác biệt về kết quả thai sinh hóa giữa các nghiên cứu có thể là do tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân khác nhau.

**Thai lưu** được xác định bằng siêu âm khi có túi thai nhưng không có hoạt động của tim thai ở tuổi thai 8 tuần hoặc đã có hoạt động của tim thai sau đó không còn hoạt động của tim thai nữa. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ thai lưu ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần là 3,23%, ở nhóm sử dụng testosterone 6 tuần không có trường hợp thai lưu so với nhóm chứng là 3,33% (bảng 3.16). Sự khác biệt về tỷ lệ thai lưu của 3 nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ .

**Đa thai** được xác định khi có từ 2 túi thai trở lên. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ đa thai ở nhóm sử dụng testosterone 4 tuần là 10,53%, ở nhóm sử dụng testosterone 6 tuần là 6,67%, ở nhóm chứng không có trường hợp đa thai nào (bảng 3.16). Sự khác biệt về tỷ lệ đa thai của 3

nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Kết quả nghiên cứu của Kim và cộng sự (2014) cũng tương đồng với kết quả nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ đa thai ở nhóm sử dụng testosterone 3 tuần và 4 tuần lần lượt là 22,2% và 18,2%, đồng thời cũng không ghi nhận trường hợp đa thai nào ở nhóm chứng. Sự khác biệt về tỷ lệ đa thai giữa các nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê<sup>10</sup>. Kết quả thu được như trên có thể thấy lý giải rằng ở những nhóm bổ sung testosterone có xu hướng thu được số noãn nhiều hơn đồng thời sẽ có cơ hội tỷ lệ có thai, tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ có thai tiến triển cũng như tỷ lệ đa thai thu được cao hơn so với nhóm không được bổ sung testosterone.

### **4.3. Một số yếu tố liên quan đến kết quả thu được của 3 nhóm nghiên cứu**

#### **4.3.1. Các yếu tố liên quan đến số noãn**

Bảng 3.17 phân tích hồi quy đa biến để đánh giá sự tác động của các yếu tố như tuổi, FSH ngày 3, số nang thứ cấp, E<sub>2</sub> ngày tiêm hCG đối với số noãn chọc hút được. Mối liên quan này được thể hiện như sau:

Số noãn thu được của những bệnh nhân từ 35 tuổi trở lên thấp hơn so với bệnh nhân dưới 35 tuổi và cứ mỗi một tuổi tăng lên thì số noãn thu được giảm đi 0,853 lần. Thực tế thì tuổi phụ nữ càng lớn thì khả năng sinh sản càng giảm, chủ yếu do giảm số lượng và chất lượng noãn ở buồng trứng<sup>132</sup>. Tuy nhiên, theo nghiên cứu của Hasen và cộng sự (2008)<sup>31</sup>, cùng một độ tuổi nhưng số lượng noãn dự trữ trong buồng trứng người phụ nữ có thể khác biệt đến 100 lần, do đó nếu chỉ dựa vào tuổi phụ nữ đơn thuần không thể dự đoán chính xác đáp ứng buồng trứng<sup>29</sup>. Ngược lại tuổi phụ nữ có ý nghĩa khi dự đoán khả năng có thai của điều trị thụ tinh trong ống nghiệm vì tuổi phụ nữ có liên quan đến chất lượng noãn<sup>20</sup>.

Do số noãn thu được không chỉ phụ thuộc vào tuổi của phụ nữ mà còn phụ thuộc vào số nang thứ cấp của chính người phụ nữ ấy khi đánh giá vào thời điểm đầu chu kỳ kinh. Kết quả bảng 3.17 cho chúng ta thấy ở những bệnh nhân có số nang thứ cấp lớn hơn 5 có số noãn thu được cao hơn so với bệnh nhân có số nang thứ cấp dưới 3 và khi số nang thứ cấp tăng lên một đơn vị thì số noãn thu được tăng 2,199 lần.

Kết quả bảng 3.17 cho thấy nồng độ E<sub>2</sub> ngày hCG càng cao thì số noãn thu được càng nhiều, sự tăng lên khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,000$ . Kết quả này cũng tương đương với kết quả của tác giả Đào Lan Hương và cộng sự (2014), khi nghiên cứu về các trường hợp đáp ứng kém. Kết quả cho thấy nồng độ E<sub>2</sub> ngày hCG càng tăng thì số noãn thu được càng nhiều, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ <sup>133</sup>.

#### **4.3.2. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ hCG dương tính**

Hiệu quả bổ sung testosterone đã được kiểm tra trong mô hình hồi quy logistic đa biến, bao gồm tất cả các yếu tố gây nhiễu tiềm ẩn như: tuổi, FSH ngày 3 chu kỳ kinh, AFC, E<sub>2</sub> ngày hCG cũng đã được xét tới. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê được quan sát thấy ở các nhóm điều trị bổ sung testosterone trước khi kích thích buồng trứng như sau:

Ở nhóm bổ sung testosterone 4 tuần và 6 tuần có tỷ lệ  $\beta$ hCG dương tính cao gấp 2,69 lần và 2,94 lần so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,04$  và  $p = 0,03$  (bảng 3.18). Kết quả trên cho thấy hiệu quả của việc bổ sung testosterone lên tỷ lệ  $\beta$ hCG dương tính, do đó cơ hội có thai lâm sàng và thai tiến triển cũng sẽ cao hơn ở những nhóm can thiệp so với nhóm chứng. Ở những bệnh nhân có số noãn thu được từ 5 noãn trở lên có tỷ lệ hCG dương tính cao gấp 2,51 lần so với những bệnh nhân có số noãn thu được dưới 5, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ .

### **4.3.3. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng**

Ở nhóm bổ sung testosterone 4 tuần có tỷ lệ thai lâm sàng cao gấp 3,45 lần so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Ở nhóm bổ sung testosterone 6 tuần tỷ lệ có thai lâm sàng cao gấp 2,76 lần so với nhóm chứng tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,06$  (bảng 3.19). Như vậy hiệu quả của việc bổ sung testosterone liều 12,5 mg/ngày trong thời gian 4 tuần, một lần nữa xác nhận làm tăng tỉ lệ có thai lâm sàng của các bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng như một số tác giả đã tiến hành nghiên cứu Kim (2011), Kim (2014), Đoàn Thị Hằng (2017), Saharkhiz (2018)<sup>10,94,117,119</sup>. Kết quả trên đây cho thấy thời gian bổ sung testosterone 4 tuần có hiệu quả tốt hơn ở tỷ lệ có thai lâm sàng so với thời gian bổ sung testosterone 6 tuần, dữ liệu này góp phần định hướng cho các bác sĩ thực hành lâm sàng có thêm cơ sở về thời gian sử dụng testosterone liều 12,5 mg/ngày để thu được hiệu quả tối ưu trên các bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.

Ở những bệnh nhân có số noãn thu được từ 5 noãn trở lên có tỷ lệ thai lâm sàng cao gấp 3,09 lần so với những bệnh nhân có số noãn thu được dưới 5, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ . Từ kết quả thu được như trên có thể thấy, đối với những trường hợp đáp ứng kém, số nang thứ cấp ít cơ hội thu được nhiều noãn sẽ không cao, tuy nhiên việc bổ sung testosterone trước khi KTBT có xu hướng làm tăng số noãn thu được từ đó làm tăng cơ hội có phôi nhiều hơn và cuối cùng là làm tăng tỷ lệ có thai lâm sàng lên đáng kể, đặc biệt ở những trường hợp có số noãn thu được lớn hơn 5.

### **4.3.4. Các yếu tố liên quan đến tỷ lệ thai tiến triển**

Ở nhóm bổ sung testosterone 4 tuần và 6 tuần có tỷ lệ thai tiến triển cao gấp 3,52 lần và 3,51 lần so với nhóm chứng, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,03$  và  $p = 0,03$  (bảng 3.20). Ở những bệnh nhân có số noãn thu được

từ 5 noãn trở lên có tỷ lệ thai tiền triển cao gấp 2,69 lần so với những bệnh nhân có số noãn thu được dưới 5, có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,02$ .

Qua đó cũng có thêm cơ sở để đánh giá tổng quan hiệu quả của việc bổ sung testosterone 4 tuần trước khi kích thích buồng trứng so với nhóm chứng, đồng thời việc kéo dài thời gian sử dụng testosterone với liều 12,5 mg/ngày không làm tăng hiệu quả mong muốn thông qua các chỉ số như: các yếu tố như đáp ứng với kích thích buồng trứng và kết quả có thai của các nhóm nghiên cứu.

#### **4.4. Điểm mạnh và hạn chế của nghiên cứu**

Điểm mạnh của nghiên cứu này là thiết kế nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng với cỡ mẫu khá lớn 182 bệnh nhân đem lại tính khách quan và trung thực cho kết quả nghiên cứu. Nghiên cứu được thực hiện chỉ tại một Trung tâm hỗ trợ sinh sản Quốc Gia – Bệnh viện Phụ sản Trung ương. Đây là một trong những đơn vị hỗ trợ sinh sản lớn của Việt Nam với số chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm thực hiện hàng năm khoảng 3.500 chu kỳ và tỉ lệ thai lâm sàng trung bình là 40% - 45%. Bên cạnh đó các bác sĩ có tay nghề cao cũng như có nhiều kinh nghiệm trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm nên dễ dàng trong việc kiểm soát quy trình thực hiện nghiên cứu. Do đó, việc thu nhận bệnh nhân tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản Quốc Gia là thuận lợi và nghiên cứu đã kết thúc trong thời gian không quá dài, phù hợp với quỹ thời gian của đề tài nghiên cứu sinh.

Hạn chế của nghiên cứu các nhóm nghiên cứu được làm mù, tuy nhiên các nhân viên y tế tham gia nghiên cứu không được làm mù. Thiết kế nghiên cứu là thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng cho nên sẽ sử dụng nhiều nguồn lực để thực hiện nghiên cứu như tốn kém về thời gian, kinh phí và khả năng theo dõi bệnh nhân vì kết quả nghiên cứu có thể bị ảnh hưởng do mất dấu các đối tượng nghiên cứu trong quá trình theo dõi. Chúng tôi đã chuẩn bị đầy đủ nguồn lực để thực hiện nghiên cứu này.



## KẾT LUẬN

Nghiên cứu hiệu quả của Androgel bôi da trong kích thích buồng trứng ở 182 bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng trong thời gian từ tháng 01/2018 đến tháng 06/2020 tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, chúng tôi rút ra kết luận sau:

### **1. Đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng.**

- Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng chủ yếu ở bệnh nhân lớn tuổi với tuổi trung bình  $36,23 \pm 4,96$  năm và thời gian vô sinh khá dài  $5,41 \pm 2,83$  năm.

- Các bệnh nhân đáp ứng kém kích thích buồng trứng thể hiện các chỉ số AMH trung bình thấp  $1,05 \pm 0,7$  ng/ml và số nang thứ cấp ít  $5,24 \pm 1,73$  nang.

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

### **2. Hiệu quả và một số yếu tố liên quan của testosterone trước kích thích buồng trứng ở bệnh nhân đáp ứng kém.**

Số lượng noãn, số phôi thu được có xu hướng cao hơn ở các nhóm sử dụng testosterone so với nhóm chứng, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê.

Số phôi đông lạnh còn lại sau chuyển phôi ở 2 nhóm can thiệp cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Niêm mạc tử cung của nhóm sử dụng testosterone 4 tuần dày hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm 6 tuần và nhóm chứng.

Tỷ lệ thụ tinh không có sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu.

Tỷ lệ làm tổ cao hơn có ý nghĩa thống kê ở 2 nhóm can thiệp so với nhóm chứng.

Tỷ lệ hCG dương tính, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ có thai tiến triển ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone 4 tuần và 6 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Tỷ lệ hCG dương tính, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ có thai tiến triển ở nhóm bệnh nhân dùng testosterone 4 tuần cao hơn nhóm 6 tuần nhưng không có ý nghĩa thống kê.

Phân tích hồi quy đa biến cho thấy:

- Bệnh nhân có AFC từ 5 nang trở lên sẽ chọc hút được số noãn gấp 2,199 lần so với bệnh nhân có AFC dưới 3.

- Tỷ lệ hCG dương tính, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ thai tiến triển ở bệnh nhân có từ 5 noãn trở lên cao hơn so với bệnh nhân có dưới 5 noãn có ý nghĩa thống kê và với mỗi một noãn tăng lên thì tỷ lệ thai hCG dương tính tăng gấp 2,51 lần, tỷ lệ thai lâm sàng tăng gấp 3,09 lần, tỷ lệ thai tiến triển tăng gấp 2,69 lần.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Từ kết quả nghiên cứu của luận án này, chúng tôi xin đưa ra một số khuyến nghị như sau:

1. Nên sử dụng testosterone 12,5 mg/ngày bôi da cho nhóm bệnh nhân có tiền sử đáp ứng kém hoặc có nguy cơ buồng trứng đáp ứng kém trước khi thực hiện TTON trong khoảng thời gian 4 tuần trước khi kích thích buồng trứng vì kéo dài tới 6 tuần thì hiệu quả của kích thích buồng trứng cũng như kết quả IVF thu được cũng không khả quan hơn so với thời gian bổ sung testosterone 4 tuần.

2. Kết quả nghiên cứu đã góp phần bổ sung vào cơ sở dữ liệu chung về hiệu quả của testosterone bôi da liều 12,5 mg/ngày trước khi thực hiện IVF khoảng 4 tuần cải thiện số nang noãn thu được cũng như tỷ lệ có thai lâm sàng và thai tiến triển. Cần có thêm nghiên cứu về testosterone ở liều cao hơn trên các bệnh nhân đáp ứng kém để đánh giá hiệu quả liều testosterone tối ưu.

**MỘT SỐ CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ LIÊN QUAN  
ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN ĐÃ ĐƯỢC CÔNG BỐ**

1. Hoàng Quốc Huy, Hồ Sỹ Hùng, Nguyễn Việt Tiến (2020). Hiệu quả điều trị bổ sung testosterone dạng gel trên bệnh nhân giảm dự trữ buồng trứng. *Tạp chí Nghiên Cứu Y Học*, tập 128, số 4 – tháng 6 năm 2020, tr 52-59.
  
2. Hoang Quoc Huy, Ho Sy Hung, Nguyen Viet Tien et al (2021). Therapeutic effect of prolonged testosterone pretreatment in women with poor ovarian response: A randomized control trial. *Reprod Med Biol.* 2021;00:1-8. <http://doi.org/10.1002/rmb2.12383>.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jevé YB, Bhandari HM. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci.* 2016;9(2):70-81. doi:10.4103/0974-1208.183515
2. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Human Reproduction.* 2011;26(7):1616-1624. doi:10.1093/humrep/der092
3. Frattarelli JL, Peterson EH. Effect of androgen levels on in vitro fertilization cycles. *Fertility and Sterility.* 2004;81(6):1713-1714. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.11.032
4. Barbieri RL, Sluss PM, Powers RD, et al. Association of body mass index, age, and cigarette smoking with serum testosterone levels in cycling women undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility.* 2005;83(2):302-308. doi:10.1016/j.fertnstert.2004.07.956
5. Davison SL, Bell R, Donath S, Montalto JG, Davis SR. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause, and Oophorectomy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2005;90(7):3847-3853. doi:10.1210/jc.2005-0212
6. Gervásio CG, Bernuci MP, Silva-de-Sá MF, Rosa-e-Silva ACJ de S. The Role of Androgen Hormones in Early Follicular Development. *ISRN Obstetrics and Gynecology.* 2014;2014:1-11. doi:10.1155/2014/818010
7. Massin N, Cedrin-Durnerin I, Coussieu C, Galey-Fontaine J, Wolf JP, Hugues JN. 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. Bosdou JK, Venetis CA, Dafopoulos K, et al. Transdermal testosterone pretreatment in poor responders undergoing ICSI: a randomized clinical trial. *Hum Reprod.* 2016;31(5):977-985. doi:10.1093/humrep/dew028
9. Fabregues F, Penarrubia J, Creus M, et al. Transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in low-responder IVF patients: a randomized, clinical trial. *Human Reproduction.* 2009;24(2):349-359. doi:10.1093/humrep/den428
10. 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. *Dev Reprod.* 2014;18(3):145-152. doi:10.12717/DR.2014.18.3.145
11. Gougeon A. Dynamics of Follicle Development in the Human Ovary. In: Chang RJ, ed. *Polycystic Ovary Syndrome.* Springer New York; 1996:21-36. doi:10.1007/978-1-4613-8483-0\_2
12. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging. 2011;9:23.
13. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update.* 2006;12(6):685-718. doi:10.1093/humupd/dml034
14. Vaiarelli A, Cimadomo D, Ubaldi N, Rienzi L, Ubaldi FM. What is new in the management of poor ovarian response in IVF? *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology.* 2018;30(3):155-162. doi:10.1097/GCO.0000000000000452
15. Jeppesen JV, Anderson RA, Kelsey TW, et al. Which follicles make the most anti-Mullerian hormone in humans? Evidence for an abrupt decline in AMH production at the time of follicle selection. *Molecular Human Reproduction.* 2013;19(8):519-527. doi:10.1093/molehr/gat024

16. Weenen C. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment. *Molecular Human Reproduction*. 2004;10(2):77-83. doi:10.1093/molehr/gah015
17. Fleming R, Nelson SM. Reproducibility of AMH. *Human Reproduction*. 2012;27(12):3639-3641. doi:10.1093/humrep/des343
18. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Gracia CR. Anti-Mullerian hormone as a predictor of time to menopause in late reproductive age women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(5):1673-1680. doi:10.1210/jc.2011-3032
19. Dewailly D, Andersen CY, Balen A, et al. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. *Human Reproduction Update*. 2014;20(3):370-385. doi:10.1093/humupd/dmt062
20. Broer SL, van Disseldorp J, Broeze KA, et al. Added value of ovarian reserve testing on patient characteristics in the prediction of ovarian response and ongoing pregnancy: an individual patient data approach. *Human Reproduction Update*. 2013;19(1):26-36. doi:10.1093/humupd/dms041
21. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2009;92(5):1586-1593. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.127
22. Arce JC, La Marca A, Mirner Klein B, Nyboe Andersen A, Fleming R. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients. *Fertility and Sterility*. 2013;99(6):1644-1653.e1. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.12.048

23. Vương Thị Ngọc Lan. So sánh giá trị dự đoán và độ tin cậy của các xét nghiệm AMH, FSH và AFC đối với đáp ứng nhiều ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm. *Y học Thành phố Hồ Chí Minh*. 2014;18(2):16-21.
24. Tal R, Seifer DB, Wantman E, Baker V, Tal O. Antimüllerian hormone as a predictor of live birth following assisted reproduction: an analysis of 85,062 fresh and thawed cycles from the Society for Assisted Reproductive Technology Clinic Outcome Reporting System database for 2012–2013. *Fertility and Sterility*. 2018; 109(2): 258-265. doi:10.1016/j.fertnstert.2017.10.021
25. Seifer DB, Tal O, Wantman E, Edul P, Baker VL. Prognostic indicators of assisted reproduction technology outcomes of cycles with ultralow serum antimüllerian hormone: a multivariate analysis of over 5,000 autologous cycles from the society for assisted reproductive technology clinic outcome reporting system database for 2012–2013. *Fertility and Sterility*. 2016;105(2):385-393.e3. doi:10.1016/j.fertnstert.2015.10.004
26. Te Velde ER. The variability of female reproductive ageing. *Human Reproduction Update*. 2002;8(2):141-154. doi:10.1093/humupd/8.2.141
27. Testing and interpreting measures of ovarian reserve: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2015;103(3):e9-e17. doi:10.1016/j.fertnstert.2014.12.093
28. Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Human Reproduction Update*. 2006;12(6): 685-718. doi:10.1093/humupd/dml034
29. Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: current and future applications. *Fertility and Sterility*. 2013; 99(4):963-969. doi:10.1016/j.fertnstert.2012.11.051



30. Almog B, Shehata F, Shalom-Paz E, Tan SL, Tulandi T. Age-related normogram for antral follicle count: McGill reference guide. *Fertility and Sterility*. 2011;95(2):663-666. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.08.047
31. Hansen KR, Knowlton NS, Thyer AC, Charleston JS, Soules MR, Klein NA. A new model of reproductive aging: the decline in ovarian non-growing follicle number from birth to menopause. *Human Reproduction*. 2008;23(3):699-708. doi:10.1093/humrep/dem408
32. Hussein MR. Apoptosis in the ovary: molecular mechanisms. *Human Reproduction Update*. 2005;11(2):162-178. doi:10.1093/humupd/dmi001
33. Mutlu MF, Erdem M, Erdem A, et al. Antral follicle count determines poor ovarian response better than anti-müllerian hormone but age is the only predictor for live birth in in vitro fertilization cycles. *J Assist Reprod Genet*. 2013;30(5):657-665. doi:10.1007/s10815-013-9975-3
34. Van Disseldorp J, Lambalk CB, Kwee J, et al. Comparison of inter- and intra-cycle variability of anti-Mullerian hormone and antral follicle counts. *Human Reproduction*. 2010;25(1):221-227. doi:10.1093/humrep/dep366
35. Cha KY, Han SY, Chung HM, et al. Pregnancies and deliveries after in vitro maturation culture followed by in vitro fertilization and embryo transfer without stimulation in women with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility*. 2000;73(5):978-983. doi:10.1016/S0015-0282(00)00422-2
36. Gardner DavidK, Weissman A, Howles CM, Shoham Z. *Textbook of Assisted Reproductive Techniques*. 0 ed. CRC Press; 2001. doi:10.1201/9781439813942
37. Watt AH, Legedza ATR, Ginsburg ES, Barbieri RL, Clarke RN, Hornstein MD. The prognostic value of age and follicle-stimulation hormone levels in women over forty year of age undergoing in vitro fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2000;17(5):264-268. doi:10.1023/A:1009458332567

38. Scott R. Evaluation and Treatment of Low Responders. *Semin Reprod Med.* 1996;14(04):317-337. doi:10.1055/s-2008-1067977
39. Shoham Z. The clinical therapeutic window for luteinizing hormone in controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility.* 2002;77(6):1170-1177. doi:10.1016/S0015-0282(02)03157-6
40. Gelbaya TA, Nardo LG, Fitzgerald CT, Horne G, Brison DR, Lieberman BA. Ovarian response to gonadotropins after laparoscopic salpingectomy or the division of fallopian tubes for hydrosalpinges. *Fertility and Sterility.* 2006;85(5):1464-1468. doi:10.1016/j.fertnstert.2005.10.036
41. Pearlstone AC, Fournet N, Gambone JC, Pang SC, Buyalos RP. Ovulation induction in women age 40 and older: the importance of basal follicle-stimulating hormone level and chronological age\*\*Presented in part at the 47th Annual Meeting of The American Fertility Society, Orlando, Florida, October 21 to 24, 1991. *Fertility and Sterility.* 1992;58(4):674-679. doi:10.1016/S0015-0282(16)55310-2
42. Scott RT, Toner JP, Muasher SJ, Oehninger Sergio, Robinson Shirley, Rosenwaks Zev. Follicle-stimulating hormone levels on cycle day 3 are predictive of in vitro fertilization outcome. *Fertility and Sterility.* 1989;51(4):651-654. doi:10.1016/S0015-0282(16)60615-5
43. Marcus S. In-vitro fertilization and embryo transfer in women aged 40 years and over. *Human Reproduction Update.* 1996;2(6):459-468. doi:10.1093/humupd/2.6.459
44. Ron-El R, Raziel A, Strassburger D, Schachter M, Kasterstein E, Friedler S. Outcome of assisted reproductive technology in women over the age of 41. *Fertility and Sterility.* 2000;74(3):471-475. doi:10.1016/S0015-0282(00)00697-X

45. Nahum R, Shifren JL, Chang Y, Leykin L, Isaacson K, Toth TL. Antral follicle assessment as a tool for predicting outcome in IVF--is it a better predictor than age and FSH? *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2001;18(3):151-155. doi:10.1023/A:1009424407082
46. Ng EHY, Tang OS, Ho PC. The significance of the number of antral follicles prior to stimulation in predicting ovarian responses in an IVF programme. *Human Reproduction*. 2000;15(9):1937-1942. doi:10.1093/humrep/15.9.1937
47. Hsieh YY, Chang CC, Tsai HD. Antral follicle counting in predicting the retrieved oocyte number after ovarian hyperstimulation. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2001;18(6):320-324. doi:10.1023/A:1016688806431
48. Phạm Thị Minh Đức. “*Sinh Lý Nội Tiết*”, “*Sinh Lý Sinh Sản*.” Sinh lý học tập II. NXB Y học; 2001.
49. Coccia ME, Rizzello F. *Ovarian Reserve*. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1127(1):27-30. doi:10.1196/annals.1434.011
50. Shrim A, Elizur S, Seidman D, Rabinovici J, Wisner A, Dor J. Elevated day 3 FSH/LH ratio due to low LH concentrations predicts reduced ovarian response. *Reproductive BioMedicine Online*. 2006;12(4):418-422. doi:10.1016/S1472-6483(10)61993-1
51. Nasser A, Mukherjee T, Grifo JA, Noyes N, Krey L, Copperman AB. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol may predict fetal aneuploidy. *Fertility and Sterility*. 1999;71(4):715-718. doi:10.1016/S0015-0282(98)00525-1
52. Avril C. [Antral follicle count and oocyte quality]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2006;35(5 Pt 2):2S42-42S43.

53. Muttukrishna S, McGarrigle H, Wakim R, Khadum I, Ranieri DM, Serhal P. Antral follicle count, anti-mullerian hormone and inhibin B: predictors of ovarian response in assisted reproductive technology? *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2005;112(10):1384-1390. doi:10.1111/j.1471-0528.2005.00670.x
54. Fried G. Inhibin B Predicts Oocyte Number and the Ratio IGF-I/IGFBP-1 May Indicate Oocyte Quality During Ovarian Hyperstimulation for In Vitro Fertilization. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. 2003;20(5):167-176. doi:10.1023/A:1023656225053
55. Cook CL, Siow Y, Taylor S, Fallat ME. Serum müllerian-inhibiting substance levels during normal menstrual cycles. *Fertility and Sterility*. 2000;73(4):859-861. doi:10.1016/S0015-0282(99)00639-1
56. La Marca A, Sighinolfi G, Radi D, et al. Anti-Mullerian hormone (AMH) as a predictive marker in assisted reproductive technology (ART). *Human Reproduction Update*. 2010;16(2):113-130. doi:10.1093/humupd/dmp036
57. Broer SL, Mol BWJ, Hendriks D, Broekmans FJM. The role of antimullerian hormone in prediction of outcome after IVF: comparison with the antral follicle count. *Fertility and Sterility*. 2009;91(3):705-714. doi:10.1016/j.fertnstert.2007.12.013
58. Speroff L. The ovary-embryology and development. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Lippincott Williams&Wilkins. ; 1999:119.
59. Vương Thị Ngọc Lan. Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng. *Sức khỏe sinh sản*. 2003:8-9.
60. Sills ES, Alper MM, Walsh APH. Ovarian reserve screening in infertility: Practical applications and theoretical directions for research. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;146(1):30-36. doi:10.1016/j.ejogrb.2009.05.008

61. Long WQ, Ranchin V, Pautier P, et al. Detection of Minimal Levels of Serum Anti-Müllerian Hormone during Follow-Up of Patients with Ovarian Granulosa Cell Tumor by Means of a Highly Sensitive Enzyme-Linked Immunosorbent Assay. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(2):540-544. doi:10.1210/jcem.85.2.6378
62. Messinis IE, Templeton AA. The importance of follicle-stimulating hormone increase for folliculogenesis. *Human Reproduction*. 1990;5(2):153-156. doi:10.1093/oxfordjournals.humrep.a137060
63. Wald TV TK. Assisted reproductive technology. In: *Reproductive Endocrinology and Infertility*. Landes Bioscience; 2007:178-187.
64. Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, Wright G. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981. *Fertility and Sterility*. 1983;39(2):174-179. doi:10.1016/S0015-0282(16)46815-9
65. Pandian Z, McTavish AR, Aucott L, Hamilton MP, Bhattacharya S. Interventions for “poor responders” to controlled ovarian hyper stimulation (COH) in in-vitro fertilisation (IVF). Cochrane Gynaecology and Fertility Group, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online January 20, 2010. doi:10.1002/14651858.CD004379.pub3
66. Jevic Y, Bhandari H. Effective treatment protocol for poor ovarian response: A systematic review and meta-analysis. *J Hum Reprod Sci*. 2016;9(2):70. doi:10.4103/0974-1208.183515
67. Jayaprakasan K, Campbell B, Hopkisson J, Johnson I, Raine-Fenning N. A prospective, comparative analysis of anti-Müllerian hormone, inhibin-B, and three-dimensional ultrasound determinants of ovarian reserve in the prediction of poor response to controlled ovarian stimulation. *Fertility and Sterility*. 2010;93(3):855-864. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.10.042

68. Nardo LG, Gelbaya TA, Wilkinson H, et al. Circulating basal anti-Müllerian hormone levels as predictor of ovarian response in women undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2009;92(5):1586-1593. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.08.127
69. Lê Việt Nguyên Sa. Đánh giá mối liên quan giữa nồng độ FSH, E2, AMH huyết thanh và chỉ số AFC với đáp ứng kích thích buồng trứng ở bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí Phụ Sản*. 2013; 11(4):20-25. doi:10.46755/vjog.2013.4.1053
70. Vương Thị Ngọc Lan. Tương quan giữa nồng độ anti-mullerian hormone và đáp ứng buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm. *Tạp chí Y học TP HCM*. 2012; 16(1):201-210.
71. Alviggi C, Andersen CY, Buehler K, et al. A new more detailed stratification of low responders to ovarian stimulation: from a poor ovarian response to a low prognosis concept. *Fertility and Sterility*. 2016;105(6):1452-1453. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.02.005
72. Haadsma ML, Groen H, Fidler V, et al. The predictive value of ovarian reserve tests for miscarriage in a population of subfertile ovulatory women. *Human Reproduction*. 2008; 24(3): 546-552. doi:10.1093/humrep/den384
73. Haadsma ML, Groen H, Mooij TM, et al. Miscarriage risk for IVF pregnancies in poor responders to ovarian hyperstimulation. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010;20(2):191-200. doi:10.1016/j.rbmo.2009.11.005
74. Hoesli IM, Walter-Göbel I, Tercanli S, Holzgreve W. Spontaneous fetal loss rates in a non-selected population. *Am J Med Genet*. 2001;100(2):106-109.
75. Fu YH, Kuhl DPA, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability: Resolution of the Sherman paradox. *Cell*. 1991;67(6):1047-1058. doi:10.1016/0092-8674(91)90283-5

76. Reddy P, Liu L, Adhikari D, et al. Oocyte-Specific Deletion of Pten Causes Premature Activation of the Primordial Follicle Pool. *Science*. 2008;319(5863):611-613. doi:10.1126/science.1152257
77. Gleicher N, Barad D. Unexplained infertility: Does it really exist? *Human Reproduction*. 2006;21(8):1951-1955. doi:10.1093/humrep/del135
78. Jovanovic VP, Kort DH, Guarnaccia MM, Sauer MV, Lobo RA. Does the addition of clomiphene citrate or letrozole to gonadotropin treatment enhance the oocyte yield in poor responders undergoing IVF. 2011;28:1067-1072.
79. Loutradis D, Drakakis P, Vomvolaki E, Antsaklis A. J Assist Reprod Genet. 2007;24:597-611.
80. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L (2014). Is there anything new?....
81. Gleicher N, Weghofer A, Oktay K, Barad DH. Can the FMR1 (Fragile X) Gene Serve As Predictor of Response to Ovarian Stimulation? *Reprod Sci*. 2009;16(5):462-467. doi:10.1177/1933719108328617
82. Gleicher N, Barad DH. The FMR1 Gene as Regulator of Ovarian Recruitment and Ovarian Reserve. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 2010;65(8):523-530. doi:10.1097/OGX.0b013e3181f8bdda
83. Brouwer JR, Willemsen R, Oostra BA. The *FMR1* gene and fragile X-associated tremor/ataxia syndrome. *Am J Med Genet*. 2009;150B(6):782-798. doi:10.1002/ajmg.b.30910
84. Singer T, Barad DH, Weghofer A, Gleicher N. Correlation of antimüllerian hormone and baseline follicle-stimulating hormone levels. *Fertility and Sterility*. 2009;91(6):2616-2619. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.03.034
85. Bassell GJ, Warren ST. Fragile X Syndrome: Loss of Local mRNA Regulation Alters Synaptic Development and Function. *Neuron*. 2008;60(2):201-214. doi:10.1016/j.neuron.2008.10.004

86. Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Age-specific ovarian function. *Expert Review of Obstetrics & Gynecology*. 2008;3(5):595-600. doi:10.1586/17474108.3.5.595
87. Durlinger ALL, Gruijters MJG, Kramer P, et al. Anti-Müllerian Hormone Attenuates the Effects of FSH on Follicle Development in the Mouse Ovary. *Endocrinology*. 2001;142(11):4891-4899. doi:10.1210/endo.142.11.8486
88. McGee EA, Hsueh AJW. Initial and Cyclic Recruitment of Ovarian Follicles\*. *Endocrine Reviews*. 2000;21(2):200-214. doi:10.1210/edrv.21.2.0394
89. Henderson SA, Edwards RG. Chiasma Frequency and Maternal Age in Mammals. *Nature*. 1968;218(5136):22-28. doi:10.1038/218022a0
90. Weghofer A, Barad D, Li J, Gleicher N. Aneuploidy rates in embryos from women with prematurely declining ovarian function: a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2007;88(1):90-94. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.081
91. Weghofer A, Barad D, Li J, Gleicher N. Aneuploidy rates in embryos from women with prematurely declining ovarian function: a pilot study. *Fertility and Sterility*. 2007;88(1):90-94. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.081
92. Check JH, Cohen R. Evidence that oocyte quality in younger women with diminished oocyte reserve is superior to those of women of advanced reproductive age. *Medical Hypotheses*. 2010;74(2):264-267. doi:10.1016/j.mehy.2009.09.018
93. Casson PR. Dehydroepiandrosterone supplementation augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Human Reproduction*. 2000;15(10):2129-2132. doi:10.1093/humrep/15.10.2129
94. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. *Fertility and Sterility*. 2011;95(2):679-683. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1077



95. Liu K, Case A, Cheung AP, et al. Advanced Reproductive Age and Fertility. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*. 2011;33(11):1165-1175. doi:10.1016/s1701-2163(16)35087-3
96. Bộ Y tế. *Sinh Lý Học*. Nhà xuất bản y học
97. Brunton LL CB Knollmann BC. *Chapter 41: Androgens*. *Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basic of Therapeutics*. 12th ed. McGraw-Hill.; 2011.
98. Guyton AC HJ. *Chapter 80: Reproductive and Hormonal Functions of the Male (and Function of the Pineal Gland)*. 11th ed. Elsevier Inc; 2006.
99. Chung BC HM. Androgen Biosynthesis And Degradation. Androgens and androgen receptor: mechanisms, functions and clinical applications. *Kluwer Academic Publishers*. Published online 2002:1-15.
100. Kandeel FR, Koussa VKT, Swerdloff RS. Male Sexual Function and Its Disorders: Physiology, Pathophysiology, Clinical Investigation, and Treatment. *Endocrine Reviews*. 2001;22(3):342-388. doi:10.1210/edrv.22.3.0430
101. Surrey ES, Schoolcraft WB. Evaluating strategies for improving ovarian response of the poor responder undergoing assisted reproductive techniques. *Fertility and Sterility*. 2000;73(4):667-676. doi:10.1016/S0015-0282(99)00630-5
102. Nguyễn Thị Ngọc Phượng. Nội tiết sinh sản nữ: cơ chế tác động và điều hòa. *Nội Tiết Sinh Sản*; 2011: 27-34.
103. Walters KA. Role of androgens in normal and pathological ovarian function. *Reproduction*. 2015;149(4):R193-R218. doi:10.1530/rep-14-0517

104. Futterweit W, Deligdisch L. Histopathological Effects of Exogenously Administered Testosterone in 19 Female to Male Transsexuals. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;62(1):16-21. doi:10.1210/jcem-62-1-16
105. Spinder T, Spijkstra JJ, Van Den Tweel JG, et al. The Effects of Long Term Testosterone Administration on Pulsatile Luteinizing Hormone Secretion and on Ovarian Histology in Eugonadal Female to Male Transsexual Subjects. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1989;69(1):151-157. doi:10.1210/jcem-69-1-151
106. Weil SJ, Vendola K, Zhou J, et al. Androgen Receptor Gene Expression in the Primate Ovary: Cellular Localization, Regulation, and Functional Correlations. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1998;83(7):2479-2485. doi:10.1210/jcem.83.7.4917
107. Vendola KA, Zhou J, Adesanya OO, Weil SJ, Bondy CA. Androgens stimulate early stages of follicular growth in the primate ovary. *J Clin Invest*. 1998;101(12):2622-2629. doi:10.1172/JCI2081
108. Weil S, Vendola K, Zhou J, Bondy CA. Androgen and Follicle-Stimulating Hormone Interactions in Primate Ovarian Follicle Development. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(8):2951-2956. doi:10.1210/jcem.84.8.5929
109. Berin I, Stein DE, Keltz MD. A comparison of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) antagonist and GnRH agonist flare protocols for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Fertility and Sterility*. 2010;93(2):360-363. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.11.007

110. Devesa M, Martínez F, Coroleu B, et al. Poor prognosis for ovarian response to stimulation: results of a randomised trial comparing the flare-up GnRH agonist protocol vs. The antagonist protocol. *Gynecological Endocrinology*. 2010;26(7):509-515. doi:10.3109/09513591003632191
111. Balasch J, Fábregues F, Peñarrubia J, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Human Reproduction*. 2006;21(7):1884-1893. doi:10.1093/humrep/del052
112. Yeung T, Chai J, Li R, Lee V, Ho P, Ng E. A double-blind randomised controlled trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian reserve markers, ovarian response and number of oocytes in anticipated normal ovarian responders. *BJOG: Int J Obstet Gy*. 2016;123(7):1097-1105. doi:10.1111/1471-0528.13808
113. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) in women undergoing assisted reproduction. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2012. doi:10.1002/14651858.cd009749
114. Nagels HE, Rishworth JR, Siristatidis CS, Kroon B. Androgens (dehydroepiandrosterone or testosterone) for women undergoing assisted reproduction. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Published online November 26, 2015. doi:10.1002/14651858.cd009749.pub2
115. Zhang HH, Xu PY, Wu J, et al. Dehydroepiandrosterone improves follicular fluid bone morphogenetic protein-15 and accumulated embryo score of infertility patients with diminished ovarian reserve undergoing in vitro fertilization: a randomized controlled trial. *J Ovarian Res*. 2014;7(1):93. doi:10.1186/s13048-014-0093-3

116. González-Comadran M, Durán M, Solà I, Fábregues F, Carreras R, Checa MA. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*. 2012;25(5):450-459. doi:10.1016/j.rbmo.2012.07.011
117. 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
118. Noventa M, Vitagliano A, Andrisani A, et al. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36(4):673-683. doi:10.1007/s10815-018-1383-2
119. 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
120. Nguyễn Việt Hà. Hiệu quả của testosterone dạng gel trên các bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm giảm dự trữ buồng trứng. Trường Đại học Y Hà Nội, 2017.
121. Alpha Scientists in Reproductive Medicine, ESHRE Special Interest Group Embryology. Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Reproductive BioMedicine Online*. 2011;22(6):632-646. doi:10.1016/j.rbmo.2011.02.001
122. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, et al. International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology, 2009\*. *Fertility and Sterility*. 2009;92(5):1520-1524. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.09.009

123. 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
124. Trương Văn Tuyên. Nghiên cứu kết quả thụ tinh trong ống nghiệm trên bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng bằng phác đồ antagonist tại bệnh viện phụ sản trung ương. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội. 2014.
125. Vương Thị Ngọc Lan. Kích thích buồng trứng và các tác động lên kết quả kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. In: *Thụ Tinh Trong Ống Nghiệm*. NXB Giáo Dục Việt Nam; 2011:343-372.
126. Bùi Quốc Hùng. Tìm hiểu đặc điểm bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng tại trung tâm hỗ trợ sinh sản-bệnh viện phụ sản trung ương. Trường Đại học Y Hà Nội, Hà Nội, 2009.
127. 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
128. Nguyễn Đình Tào. *Một Số Chuyên Đề Trong Điều Trị vô Sinh*. Nhà xuất bản Y học; 2012.
129. Vuong LN, Ho TM, Ha AN, et al. The effect of intra-ovarian androgen priming on ovarian reserve parameters in Bologna poor responders. *Reproductive BioMedicine Online*. 2020;40(2):223-228. doi:10.1016/j.rbmo.2019.11.005

130. Vlahos N, Papalouka M, Triantafyllidou O, et al. Dehydroepiandrosterone administration before IVF in poor responders: a prospective cohort study. *Reproductive BioMedicine Online*. 2015; 30(2): 191-196. doi:10.1016/j.rbmo.2014.10.005
131. Hồ Mạnh Tường. Sự phát triển và làm tổ của phôi. In: *Thụ Tinh Trong Ống Nghiệm*. NXB Giáo Dục Việt Nam; 2011:85-99.
132. Schmidt L, Sobotka T, Bentzen JG, Nyboe Andersen A, on behalf of the ESHRE Reproduction and Society Task Force. Demographic and medical consequences of the postponement of parenthood. *Human Reproduction Update*. 2012;18(1):29-43. doi:10.1093/humupd/dmr040
133. Đào Lan Hương. So sánh hMG và rFSH trong xử trí đáp ứng kém với kích thích buồng trứng trong thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí thông tin y dược*. 2013;2:27-32.

**PHỤ LỤC**  
**PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU**

**Đề tài: Hiệu quả của Androgel trên các bệnh nhân thụ tinh trong ống nghiệm giảm dự trữ buồng trứng.**

Nhóm:.....; Số hồ sơ .....

1. Họ tên người bệnh:.....

2. Địa chỉ.....Số ĐT.....

3. Tuổi: .....năm; 1: < 35 2: 35 – 40 3: > 40

4. Cân nặng:.....Kg; Chiều cao:.....m

5. Số lần IVF: 1. lần 1; 2. Lần 2; 3. lần  $\geq$  3

6. Số noãn lần chọc hút trước (nếu ivf lần 2 trở lên):.....

7. Thời gian vô sinh:.....tháng; Tiền sử phẫu thuật buồng trứng:.....

1. 1-5 năm 2. 5 -10 năm 3. > 10 năm

**8. Dự trữ buồng trứng**

FSH:.....ui/l; LH :.....ui/l; E2 :.....pg/ml; Prolactin:.....;

AMH:.....ng/ml; AFC ..... nang.

9. Liều FSH: .....đv; Số ngày dùng.....ngày; Tổng liều.....đv

10. Ngày tiêm hCG: E2 :.....pg/ml; Niêm mạc tử cung.....mm

**11. Kết quả TTON**

Số noãn chọc hút.....; Số noãn M II.....; Số noãn M I.....

Số noãn GV.....; Số noãn thoái hóa.....

Số phôi thu được.....; Số phôi độ I.....; Số phôi độ II.....

Số phôi độ III.....; Số phôi độ IV.....

Số phôi chuyển.....; Số phôi đông.....

BhCG (ngày 14).....

Thai sinh hóa: 1. Có; 2. Không

Thai lưu: 1. Có; 2. Không

Thai lâm sàng: 1. Có; 2. Không

Hủy chu kỳ: 1. Có; 2. Không

Thai tiến triển: 1. Có; 2. Không

## BẢN CUNG CẤP THÔNG TIN VỀ NGHIÊN CỨU

Tên nghiên cứu: Nghiên cứu hiệu quả của Androgel bôi da trong kích thích buồng trứng ở người bệnh đáp ứng kém buồng trứng.

Phiên bản: ICF

Ngày...../...../.....

Tên nhà tài trợ: Không có

Mã đối tượng: .....

Tài liệu này được thông báo đầy đủ đến các đối tượng tham gia nghiên cứu, không có trang hay phần nào trong tài liệu này được bỏ qua. Những nội dung trong tài liệu này cần phải được giải thích rõ bằng miệng với các đối tượng tham gia nghiên cứu.

### 1. Trình bày các vấn đề liên quan đến nghiên cứu

Mục đích của nghiên cứu: Nhằm đánh giá hiệu quả của Androgel bôi ngoài da trên những bệnh nhân đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Khoảng thời gian dự kiến: từ tháng 01 năm 2018 đến tháng 6 năm 2020

Phương pháp tiến hành (nêu cụ thể những gì được thử nghiệm):

Các bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu được phân nhóm ngẫu nhiên vào ba nhóm nghiên cứu. Nhóm nghiên cứu 1(nhóm 1) bệnh nhân được sử dụng testosterone gel bôi ngoài da bụng 12,5mg mỗi ngày trong 4 tuần (thuốc có biệt dược Androgel đóng gói 50mg dưới dạng del bôi ngoài da, mỗi lần bệnh nhân lấy ¼ gói bôi vào vùng trên cánh tay và chờ cho thuốc khô hết sau 3-5 phút). Nhóm nghiên cứu 2(nhóm 2) bệnh nhân được sử dụng testosterone gel bôi ngoài da bụng 12,5mg mỗi ngày trong 6 tuần (thuốc có biệt dược Androgel đóng gói 50mg dưới dạng del bôi ngoài da, mỗi lần bệnh nhân lấy ¼ gói bôi vào vùng trên cánh tay và chờ cho thuốc khô hết sau 3-5 phút). Nhóm đối chứng (nhóm 3) không sử dụng thuốc. Bệnh nhân nhóm 1 và 2 được KTBT khi có kinh sau khi đã sử dụng đủ testosterone trong 4 tuần và 6 tuần. Bệnh nhân nhóm 1 và 2 được định lượng testosterone trước và sau khi dùng thuốc 4 tuần và 6 tuần. Bệnh nhân (nhóm 3) sẽ được KTBT ngay khi có kinh. Các bệnh nhân được sẽ được theo dõi đến sau khi chuyển phôi 2 tuần hoặc 7 tuần nếu có thai, sau đó tiếp tục theo dõi cho đến khi trẻ được sinh ra.



## 2. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng vào nghiên cứu:

Các bệnh nhân được lựa chọn có ít nhất hai trong 3 tiêu chuẩn đầu tiên trong những tiêu chuẩn dưới đây.

- Tuổi  $\geq 40$  tuổi hoặc có bất kỳ yếu tố nguy cơ đáp ứng kém.
- Có một hoặc hai chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm thất bại sử dụng liều Gonadotropin cao ( $\geq 300$ <sup>UI</sup> trong một chu kỳ IVF/ICSI) và số nang noãn chọc hút được  $\leq 3$ .
- Nang thứ cấp (AFC)  $< 5 - 7$  nang hoặc Anti – Mullerian Hormon (AMH)  $< 0,5 - 1,1$ ng/ml.

Hai tiêu chuẩn sau đây là bắt buộc:

- Tình dục đều của chồng bình thường.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

## 3. Tiêu chuẩn loại trừ khỏi nghiên cứu:

- Các trường hợp cho nhận noãn.
- Bệnh nhân có bệnh lý tuyến giáp.
- Bệnh nhân có rối loạn chức năng gan, thận.
- Bệnh nhân có tiền sử phẫu thuật ở buồng trứng.

4. Ai sẽ là người đánh giá các thông tin cá nhân và y khoa để chọn lọc bạn tham gia vào nghiên cứu này?

- Chủ nhiệm đề tài
- Các thành viên của nhóm nghiên cứu

## 5. Số người sẽ tham gia vào nghiên cứu: Tối thiểu 210 bệnh nhân

6. Miêu tả những rủi ro hoặc bất lợi: Việc tham gia vào nghiên cứu này là dựa trên tinh thần hoàn toàn tự nguyện của các cặp vợ chồng. Cho đến thời điểm hiện tại thì với thời gian sử dụng Androgel dưới 6 tháng chưa có ghi nhận tác dụng phụ. Do đó nghiên cứu này không gây những rủi ro hoặc bất lợi cho bệnh nhân. Bởi vậy việc đồng ý tham gia vào nghiên cứu hầu như không có rủi ro hay bất lợi gì.

## 7. Miêu tả lợi ích của đối tượng hoặc những người khác:

Kết quả nghiên cứu của đề tài nhằm tìm ra một cách trợ giúp mới cho các bệnh nhân dự trữ buồng trứng kém, giúp làm tăng số lượng noãn và tăng

tỷ lệ có thai cho các bệnh nhân dự trữ buồng trứng kém. Kết quả của đề tài cũng góp phần vào cơ sở dữ liệu trong số các giải pháp đã được ghi nhận cho đến thời điểm hiện tại trên những trường hợp dự trữ buồng trứng giảm.

Đối với kinh tế - xã hội:

Hiệu quả của phương pháp sẽ giúp cho tăng cơ hội điều trị cho bệnh nhân, có thể làm giảm được chi phí dùng các thuốc KTBĐT, do vậy có thể làm giảm chi phí điều trị cũng như đem lại kết quả điều trị cao hơn cho bệnh nhân.

8. Những khoản nào được chi trả trong nghiên cứu

- Tiền thuốc Androgel bôi ngoài da trước khi kích thích buồng trứng làm IVF.

9. Công bố phương pháp hoặc cách điều trị thay thế

- Trong thời gian tham gia nghiên cứu nếu các cặp vợ chồng gặp khó khăn hay vướng mắc thì chủ nhiệm đề tài sẽ gọi điện nói chuyện trực tiếp, giải đáp và tháo gỡ những khó khăn.

10. Trình bày lưu giữ mật các hồ sơ nhưng có thể nhận dạng được chủ thể

- Thông tin thu thập được giữ bí mật và thông tin chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, không vì mục đích khác.

- Các số liệu được mã hóa để đảm bảo tính bí mật của thông tin.

- Trung thực trong xử lý số liệu, khách quan trong thăm khám và đánh giá kết quả nghiên cứu.

11. Chỉ rõ rằng cơ quan quản lý có thể kiểm tra hồ sơ của đối tượng

Hồ sơ của đối tượng nghiên cứu sẽ được lưu giữ tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia và cơ quan quản lý có thể kiểm tra lại hồ sơ bất kỳ lúc nào trong và sau khi nghiên cứu hoàn thiện.

12. Vấn đề bồi thường/ hoặc điều trị y tế nếu có thương tích xảy ra (Ở đâu có thể có các thông tin khác)

Tất cả các nội dung, mục tiêu của nghiên cứu đã được thông qua hội đồng đạo đức, được giải thích chi tiết, rõ ràng cho các cặp vợ chồng trước khi đồng ý tham gia nghiên cứu. Trong quá trình tham gia nếu có thương tích xảy ra sẽ được bồi thường theo thỏa thuận của 2 bên và theo qui định của pháp luật.

### 13. Người đề liên hệ khi có câu hỏi

Các cặp vợ chồng có quyền liên hệ và đặt câu hỏi trước khi đồng ý cung cấp thông tin phục vụ nghiên cứu

- Về nghiên cứu: Trực tiếp liên hệ với chủ nhiệm đề tài
- Về quyền của đối tượng nghiên cứu: Trực tiếp liên hệ với chủ nhiệm đề tài.

- Trong trường hợp có thương tích liên quan đến nghiên cứu: Các cặp vợ chồng có thể liên hệ với Hội đồng Đạo đức trường Đại học Y Hà Nội hoặc Ban giám đốc Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia, bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.

Các cặp vợ chồng được mời tham gia vào nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, đã được nhà nghiên cứu giải thích rõ mục đích của nghiên cứu, những nguy cơ và lợi ích có thể có. Cũng được giải thích rõ những quy tắc mà Các cặp vợ chồng tuân thủ nhằm bảo vệ sự an toàn cho đối tượng nghiên cứu. Các cặp vợ chồng được giải thích bất kỳ câu hỏi nào liên quan đến nghiên cứu. Sau khi hiểu rõ về ý nghĩa, mục tiêu của nghiên cứu Các cặp vợ chồng đồng ý tham gia nghiên cứu bằng cách ký tên vào bản cam kết. Tuy nhiên Các cặp vợ chồng có thể thay đổi quyết định bất cứ lúc nào, vì bất kỳ lý do gì, ngay cả sau khi đã ký tên vào bản cam kết đều không bị phạt và không bị mất quyền lợi.

....., ngày..... tháng ..... năm 20

Họ tên và chữ ký của đối tượng tình nguyện

## ĐƠN TÌNH NGUYỆN THAM GIA NGHIÊN CỨU

Tôi,

*Xác nhận rằng*

- 
- Tôi đã đọc các thông tin đưa ra cho nghiên cứu thực địa lâm sàng về Nghiên cứu hiệu quả của Androgel bôi da trong kích thích buồng trứng ở người bệnh đáp ứng kém buồng trứng tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Quốc Gia, phiên bản ICF ....., ngày ...../...../....., .... trang), và tôi đã được các cán bộ nghiên cứu giải thích về nghiên cứu này và các thủ tục đăng ký tình nguyện tham gia vào nghiên cứu.
  - Tôi đã có cơ hội được hỏi các câu hỏi về nghiên cứu này và tôi hài lòng với các câu trả lời và giải thích đưa ra.
  - Tôi đã có thời gian và cơ hội để cân nhắc tham gia vào nghiên cứu này.
  - Tôi đã hiểu được rằng tôi có quyền được tiếp cận với các dữ liệu mà những người có trách nhiệm mô tả trong tờ thông tin.
  - Tôi hiểu rằng tôi có quyền rút khỏi nghiên cứu vào bất cứ thời điểm nào vì bất cứ lý do gì.

Tôi đồng ý rằng các bác sỹ chăm sóc sức khỏe chính sẽ được thông báo về việc tôi tham gia trong nghiên cứu này.

Đánh dấu vào ô thích hợp (quyết định này sẽ không ảnh hưởng khả năng bạn tham gia vào nghiên cứu):

**Có**

**Không**

Tôi đồng ý tham gia trong nghiên cứu này.

Ký tên của người tham gia .....	Ngày/tháng/năm .....
Nếu cần,	
* Ký tên của người làm chứng .....	Ngày/tháng/năm .....
* Viết tên của người làm chứng .....	
Ký tên của người hướng dẫn .....	Ngày/tháng/năm .....
Viết tên của người hướng dẫn .....	

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

<b>TT</b>	<b>Họ và tên</b>	<b>Tuổi</b>	<b>Mã hồ sơ</b>
1.	Nguyễn Thị Ng	41	2370.18
2.	Nguyễn Thị Th	39	451.18
3.	Hoàng Thanh V	25	448.18
4.	Nguyễn Thị Thu H	42	1791.18
5.	Nguyễn Thị Ph	35	286.18
6.	Lục Thị H	37	2207.18
7.	Nguyễn Thị Quỳnh Ng	30	461.18
8.	Đinh Thị Th	43	1924.18
9.	Bùi Thị S	39	566.18
10.	Lê Thị Phương Th	33	394.18
11.	Phạm Thị Ninh Th	37	1839.18
12.	Nguyễn Thị Ng	39	650.18
13.	Phan Thị Th	34	759.18
14.	Đặng Thị Thanh H	33	1142.18
15.	Trịnh Thị H	37	438.19
16.	Phạm Thu H	30	991.18
17.	Trần Thị D	40	274.19
18.	Nguyễn Thị Ng	30	765.18
19.	Trần Thị H	40	574.18
20.	Nguyễn Thị H	36	740.18
21.	Nguyễn Thị Thanh Nh	35	1076.18
22.	Nguyễn Thu H	42	1452.18
23.	Nguyễn Thị Tr	37	457.18
24.	Nguyễn Thị Th	43	156.18
25.	Nguyễn Thị L	20	358.18
26.	Đàm Thị Thu Th	37	2005.18

27.	Phan Thị Thu H	40	2286.18
28.	Hoàng Thị Kim Q	43	1491.18
29.	Dương Thị L	38	397.18
30.	Nguyễn Thị Th	38	836.18
31.	Hoàng Ai D	37	346.19
32.	Trần Thị H	32	869.18
33.	Võ Thị Ân	38	2290.18
34.	Nguyễn Thị Hồng C	24	886.18
35.	Nguyễn Thị Bích Ng	33	724.18
36.	Nguyễn Thị S	36	2083.18
37.	Lều Khánh V	38	371.18
38.	Đỗ Thị H	43	631.18
39.	Nguyễn Thị L	42	629.18
40.	Nguyễn Thị Thu H	37	117.19
41.	Nguyễn Thị H	38	278.18
42.	Phạm Thị Thúy L	38	1069.18
43.	Nguyễn Thanh Th	30	151.18
44.	Bùi Thị Ph	41	2014.18
45.	Chu Thị Lan A	37	1580.18
46.	Lương Thị Th	34	938.18
47.	Nguyễn Thị Thu H	35	670.18
48.	Phan Thị Cúc Ph	37	2242.18
49.	Nguyễn Thị Mai L	45	1256.18
50.	Vũ Thị Th	46	1922.18
51.	Cù Thị Thanh Th	34	663.18
52.	Lê Thị Thanh Nh	43	1155.18
53.	Nguyễn Thị M	34	1132.18
54.	Nguyễn Thị Thu H	38	437.18

55.	Phan Thị H	37	131.18
56.	Nguyễn Thúy A	32	440.18
57.	Nguyễn Thị T	37	297.18
58.	Phạm Thị Oa	42	328.1
59.	Nguyễn Thái H	38	311.18
60.	Vũ Thị Th	38	443.18
61.	Lê Thị V	41	1656.18
62.	Mân Thị H	35	1899.18
63.	Nguyễn Thị B	37	513.19
64.	Trần Thị Hồng Nh	32	334.20
65.	Nguyễn Thị Thu H	45	1017.19
66.	Đỗ Thị Thanh H	39	1766.19
67.	Phạm Thị H	26	1851.18
68.	Đinh Thị Th	37	1268.19
69.	Đoàn Thị Đ	29	1955.19
70.	Vương Thị H	36	928.19
71.	Nguyễn Thị M	41	1220.19
72.	Vũ Thị Lê Th	36	1603.18
73.	Nguyễn Thị Anh Ng	32	1328.18
74.	Vũ Thị Ng	34	1269.18
75.	Trịnh Thị H	32	1869.19
76.	Đông Thị L	38	452.18
77.	Đỗ Thị Đ	34	703.19
78.	Lam Thị Thu H	37	2234.18
79.	Nguyễn Thị Th	32	511.19
80.	Vũ Thị Thanh Ng	35	2135.16
81.	Hoàng Thị D	33	257.18
82.	Hoàng Phương L	40	603.18



83.	Nguyễn Thị Ph	25	2151.17
84.	Nguyễn Thị H	28	42.19
85.	Nguyễn Thị X	35	1254.18
86.	Đào Thị M	28	1761.18
87.	Phạm Trung Ph	47	1882.18
88.	Nguyễn Thị L	39	911.19
89.	Vũ Trần Bảo L	36	1969.18
90.	Nguyễn Thị Nh	44	2194.18
91.	Lê Thị Ch	39	859.18
92.	Trần Thanh Th	43	1801.19
93.	Vũ Hương G	38	864.19
94.	Phạm Lê G	45	912.18
95.	Trần Thị Đ	37	754.18
96.	Vũ Thị Hồng H	35	1564.18
97.	Pho Việt H	40	430.20
98.	Dương Thị Cẩm T	32	1871.18
99.	Phan Thị N	36	2505.16
100.	Nguyễn Thị V	47	1947.18
101.	Nguyễn Thị Ngọc A	31	1060.19
102.	Đinh Thị Q	38	845.18
103.	Phạm Thị Thu H	31	250.18
104.	Đỗ Thị H	29	1203.15
105.	Hoàng Thị Vân A	29	951.18
106.	Nguyễn Lê Ph	36	1282.19
107.	Trần Thị Kim C	31	2044.18
108.	Nguyễn Thị H	32	356.19
109.	Lê Thị Oa	40	841.19
110.	Đào Thị Bích H	39	377.14

111.	Ngô Thị H	29	557.19
112.	Nguyễn Thị T	38	780.19
113.	Nguyễn Thị Th	46	914.18
114.	Vương Thị Hoài Th	40	1590.18
115.	Vương Thị Thúy H	41	1546.18
116.	Lê Thị Thu Th	31	1786.19
117.	Lương Thị D	26	63.20
118.	Phùng Thị T	32	211.16
119.	H À Thị Đ	34	535.19
120.	Vũ Thị L	39	1248.18
121.	Lê Thị H	46	963.19
122.	Đỗ Thị H	30	309.18
123.	Hoàng Thị Thanh H	37	2012.19
124.	Nguyễn Thị Oa	38	1422.18
125.	Trịnh Thị L	44	951.19
126.	Trần Minh Ng	28	2187.18
127.	Phạm Thị Th	39	426.18
128.	Trần Thị Thanh H	31	2489.17
129.	Vương Thị H	32	521.19
130.	Nguyễn Ngọc M	28	1567.18
131.	Nguyễn Thị Hương Th	34	1301.18
132.	Nguyễn Thị L	32	26.19
133.	Đào Thị Thu Th	35	29.19
134.	Đỗ Thị Thu Tr	38	2091.19
135.	Phạm Thị Mai H	42	2343.18
136.	Đặng Thị H	35	2043.18
137.	Phạm Thị L	40	1489.18
138.	Nguyễn Thái H	41	674.18

139.	Phạm Thị Bích Ph	36	831.18
140.	Phạm Thị B	43	986.18
141.	Phạm Thị Ân	30	344.20
142.	Nguyễn Thị Th	30	1987.18
143.	Lê Tú Q	39	2128.18
144.	Đinh Thị T	43	2292.16
145.	Nguyễn Thị H	42	807.18
146.	Nguyễn Thị Ng	38	242.12
147.	Nguyễn Thị Đ	40	1888.19
148.	Vũ Thanh M	32	1758.19
149.	Hà Thị Th	40	603.18
150.	Dẫu Thị D	34	1065.18
151.	Bùi Thị Thanh H	33	90.18
152.	Dương Thị Phương Th	40	768.19
153.	Thân Thị Th	36	2109.19
154.	Phạm Thị Thanh Q	32	798.18
155.	Nguyễn Thị Kim T	39	760.18
156.	Nguyễn Thị H	40	1797.19
157.	Hà Thị L	41	2043.19
158.	Lê Thị B	30	803.19
159.	Đỗ Thị T	36	231.13
160.	Nguyễn Thị Th	30	139.19
161.	Hoàng Thị Mỹ H	32	2953.14
162.	Nguyễn Thị Th	39	1620.16
163.	Nguyễn Thị Ng	40	30.19
164.	Bùi Thanh M	27	431.20
165.	Mai Thị H	37	1176.18
166.	Phùng Thị Ng	34	1474.18

167.	Lưu Thị Th	29	1071.18
168.	Nguyễn Thị Thu H	38	927.15
169.	Vũ Thu H	35	1088.16
170.	Đàm Thị Bích H	33	1884.18
171.	Đinh Hoài L	40	1253.19
172.	Đoai Mai Ch	48	1036.19
173.	Lưu Thị D	39	1837.17
174.	Âu Thị Thanh H	41	141.18
175.	Nguyễn Thị H	36	2256.19
176.	Đào Thị Đ	27	824.18
177.	Nguyễn Thị Ng	35	1850.18
178.	Bùi Thị D	40	1880.19
179.	Phan Thị Nh	44	305.20
180.	Nguyễn Thị D	28	1028.19
181.	Trần Thị Ch	31	205.18
182.	Ngô Thị V	42	2005.16

Hướng dẫn khoa học

Hà Nội, ngày tháng năm 2021  
 Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương  
 T/L GIÁM ĐỐC  
 Trưởng phòng NCKH&PTCN