

Tác dụng phụ của que cấy tránh thai Implanon NXT và một số yếu tố liên quan tại Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng

Thái Thị Huyền^{1*}, Nguyễn Thị Thủy¹, Dương Văn Cường¹

¹ Trường Đại học Y Dược Hải Phòng

*Tác giả liên hệ

Thái Thị Huyền
Trường Đại học Y Dược Hải Phòng
Điện thoại: 0943692558
Email: thaihuyenhp@gmail.com

Thông tin bài đăng

Ngày nhận bài: 07/08/2025
Ngày phân biện: 10/08/2025
Ngày duyệt bài: 28/09/2025

TÓM TẮT

Mục tiêu: mô tả tác dụng phụ của phụ nữ khi sử dụng Implanon NXT® và nhận xét một số yếu tố liên quan đến tác dụng phụ. **Phương pháp:** Tất cả phụ nữ cấy que tránh thai tại khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ 01/01/2021 đến hết ngày 31/12/2023. **Kết quả:** tác dụng phụ chiếm tỷ lệ cao nhất là thay đổi về kinh nguyệt: hay gặp nhất là rong kinh (38,33% trong 6 tháng đầu), giảm còn 20% trong 6 tháng tiếp theo, tỷ lệ vô kinh là 26,67%, giảm dần đến cuối năm thứ 2 còn 6,67%. Các tác dụng phụ khác thường gặp là thay đổi cân nặng (30%), khô âm đạo (35,83%) và giảm ham muốn tình dục (17,5%), nổi mụn (15%), đau tức vú (10,83%), đau đầu (9,17%), mất ngủ (4,17%). Tỷ lệ tháo que cấy tránh thai do tác dụng phụ là 83,85%, trong đó do rong kinh rong huyết là 45,45%. Không tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố liên quan và tác dụng phụ. **Kết luận:** tỷ lệ gặp tác dụng phụ sau cấy que tránh thai là khá cao và có xu hướng giảm dần theo thời gian. Rối loạn kinh nguyệt là tác dụng phụ hay gặp nhất. Tác dụng phụ ngoài kinh nguyệt chiếm tỷ lệ cao nhất là tăng cân. Tỷ lệ tháo que cấy tránh thai do rối loạn kinh nguyệt chiếm nhiều nhất. Không tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố liên quan và tác dụng phụ.

Từ khóa: thuốc cấy tránh thai, Implanon NXT®, tác dụng phụ

Side effect of subdermal contraceptive Implanon NXT® and associated factors with side effect

ABSTRACT: Objective: To describe the side effects experienced by women using Implanon NXT® and to examine associated factors. **Methods:** A cross-sectional study using retrospective data from women who inserted Implanon NXT® at Hai Phong University Hospital from to December 2023. **Results:** The most common menstrual change was irregular bleeding (38.33% within the first 6 months), which decreased to 20% in the following 6 months. Amenorrhea was reported in 26.67%, declining to 6.67% by the end of the second year. Other commonly reported side effects included weight changes (30%), vaginal dryness (35.83%), decreased libido (17.5%), acne (15%), breast tenderness (10.83%), headache (9.17%), and insomnia (4.17%). The implant removal rate due to side effects was 83.85%, with menorrhagia or prolonged bleeding accounting for 45.45% of removals. No statistically significant associations were found between user characteristics and the occurrence of side effects. **Conclusion:** The incidence of side effects following Implanon NXT® insertion is relatively high but tends to decrease over time. Menstrual disturbances were the most common adverse effect, with weight gain being the most frequent non-menstrual side effect. Menstrual disorders were the leading cause

of implant removal. No significant correlations were identified between user characteristics and the occurrence of side effects.

Keywords: *contraceptive implant, Implanon NXT®, side effects.*

ĐẶT VẤN ĐỀ

Kế hoạch hóa gia đình đóng vai trò quan trọng trong việc giảm tỷ lệ mang thai ngoài ý muốn và tử vong do phá thai không an toàn. Việc tăng cường sử dụng biện pháp tránh thai hiện đại, đặc biệt là các phương pháp hiệu quả cao như que cấy tránh thai, là cần thiết.

Que cấy Implanon NXT® có dạng một nang mềm hình trụ, là một biện pháp tránh thai tạm thời chứa progestin, có hiệu quả tránh thai cao, thời gian tác dụng kéo dài lên đến 3 năm và khả năng hồi phục nhanh sau tháo. Tuy nhiên, khi sử dụng que cấy tránh thai này có thể gặp một số tác dụng phụ như rối loạn kinh nguyệt, thay đổi cân nặng, đau đầu, khô âm đạo, giảm ham muốn tình dục, nổi mụn,... ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và có thể là nguyên nhân dẫn đến tháo que trước thời hạn. Nghiên cứu tại Việt Nam cho thấy khoảng 15% phụ nữ ngừng sử dụng que cấy do các tác dụng không mong muốn [1].

Các nghiên cứu trước đó về que cấy tránh thai đã chỉ ra những tác dụng phụ có thể gặp và tỷ lệ gặp phải tác dụng phụ đó khi sử dụng que cấy tránh thai Implanon NXT®. Với mong muốn tìm ra những yếu tố có thể ảnh hưởng tới sự xuất hiện và mức độ của tác dụng phụ nhằm giảm tỷ lệ gặp tác dụng phụ cũng như tỷ lệ tháo que trước thời hạn, Vì vậy chúng tôi đã thực hiện nghiên cứu đề tài: “Tác dụng phụ của que cấy tránh thai Implanon NXT® và một số yếu tố liên quan tại bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ ngày 01/01/2021 đến hết ngày 31/12/2023”.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đối tượng nghiên cứu

Tất cả phụ nữ cấy que tránh thai Implanon NXT® tại khoa Phụ Sản bệnh viện Đại học Y

Hải Phòng từ ngày 01/01/2021 đến hết ngày 31/12/2023.

Tiêu chuẩn chọn mẫu

- Phụ nữ cấy que tránh thai Implanon NXT® tại bệnh viện Đại học Y Hải Phòng nhằm mục đích tránh thai.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phụ nữ cấy que tránh thai Implanon NXT® vì mục đích khác, như: điều trị lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung, cường kinh.

- Thông tin thu thập được từ đối tượng không đầy đủ.

Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang có sử dụng dữ liệu hồi cứu.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu: Khoa Phụ Sản bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ tháng 01/2025 đến tháng 06/2025.

Cỡ mẫu: mẫu thuận tiện.

Biến số nghiên cứu

- Thông tin chung: Tuổi, cân nặng, chiều cao, BMI, tiền sử phụ khoa, tiền sử sản khoa.

- Tháo que: Tháo que trước thời hạn, lý do tháo que.

- Tác dụng phụ: Rối loạn kinh nguyệt (rong kinh rong huyết, vô kinh, kinh ít, kinh thừa, ra máu thâm giọt), thay đổi cân nặng (tăng cân hoặc giảm cân so với trước khi cấy), khô âm đạo, giảm ham muốn tình dục, nổi mụn, đau đầu, đau tức vú, đau mỏi lưng, mất ngủ.

Phương pháp thu thập số liệu: Phỏng vấn các triệu chứng lâm sàng qua phiếu câu hỏi.

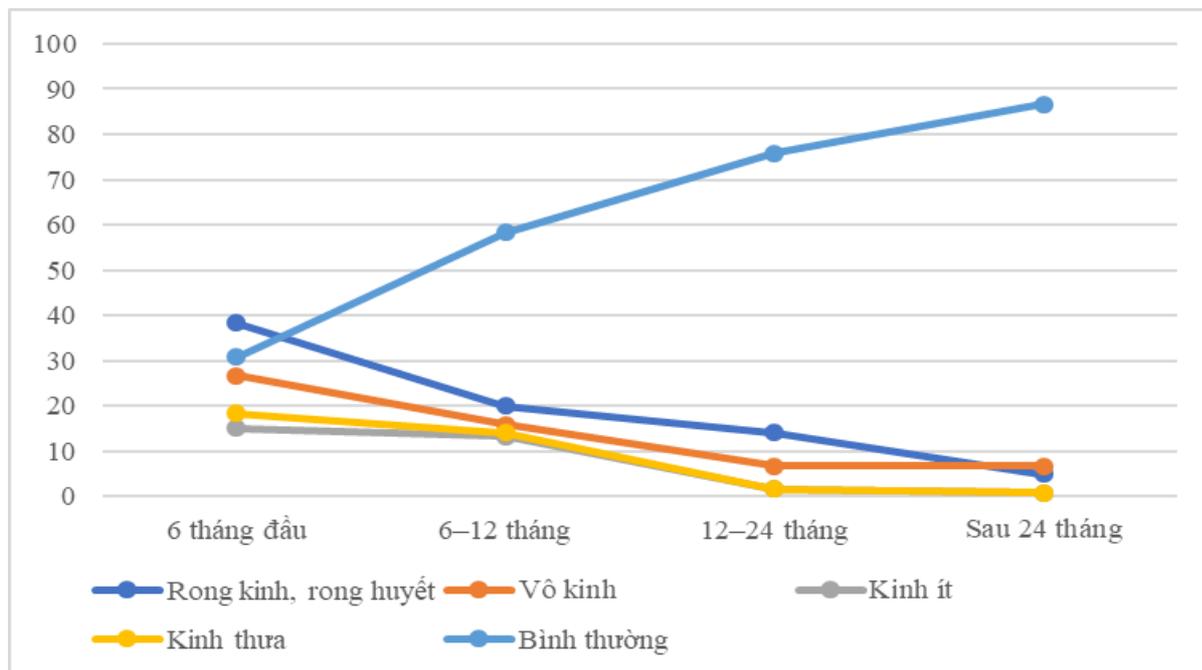
Xử lý số liệu: Xử lý và phân tích số liệu thu thập được bằng phần mềm SPSS 20.0.

Đạo đức trong nghiên cứu

Các đối tượng được tư vấn và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Mọi thông tin cá nhân của đối tượng được giữ bí mật. Mọi số liệu thu thập được chỉ phục vụ cho nghiên cứu, không dùng cho mục đích khác. Các đối tượng được từ chối tham gia nghiên cứu hoặc rút khỏi nghiên cứu bất cứ lúc nào.

KẾT QUẢ

Tác dụng phụ



Hình 1. Kinh nguyệt của đối tượng sau cấy que tránh thai.

Nhận xét: Tỷ lệ rong kinh rong huyết là cao nhất với 38,33%, tỷ lệ vô kinh là 26,67%, tỷ lệ kinh thưa là 18,33%. Các tỷ lệ này giảm dần theo thời gian.

Thay đổi về cân nặng

Bảng 1. Thay đổi về cân nặng sau cấy que

Thời gian	6 tháng đầu		6 tháng- 1 năm		Sau 1 năm		Sau 2 năm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Thay đổi								
Tăng cân	23	19,17	5	4,17	1	0,83	0	0
Giảm cân	3	2,5	4	3,33	0	0	0	0
Không thay đổi	94	78,33	111	92,5	119	99,17	120	100
Tổng	120	100	120	100	120	100	120	100

Nhận xét: Đa số phụ nữ có sự thay đổi cân nặng sau cấy que là tăng cân, với 19,17% trong 6 tháng đầu, tỷ lệ này giảm dần theo thời gian.

Một số tác dụng phụ khác

Bảng 2. Các tác dụng khác gặp phải khi cấy que

Tác dụng phụ	6 tháng đầu		6 tháng - 1 năm		Sau 1 năm		Sau 2 năm	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Giảm ham muốn tình dục	18	15	2	1,66	1	0,83	1	0,83
Khô âm đạo	27	22,5	14	11,66	14	11,66	10	8,33
Nổi mụn	8	6,67	9	7,5	1	0,83	0	0

Đau đầu	3	2,5	8	6,66	1	0,83	0	0
Mất ngủ	3	2,5	5	4,16	0	0	0	0
Đau tức vú	13	10,83	13	10,83	0	0	0	0
Đau mỗi lưng	11	9,16	16	13,33	2	1,67	0	0
Không gặp TDP nào ở trên	76	63,33	94	78,33	101	84,16	109	90,83

Nhận xét: Tác dụng phụ thường gặp là giảm ham muốn tình dục và khô âm đạo với tỷ lệ lần lượt là 15% và 22,5% trong 6 tháng đầu. Tác dụng phụ ít gặp nhất là đau đầu và mất ngủ với tỷ lệ là 2,5%. Đa số các tỷ lệ này giảm dần theo thời gian.

Tháo que trước thời hạn và lý do tháo que

Bảng 3. Tình trạng sử dụng que cấy

Tình trạng que		n	%
Chưa tháo		58	48,33
Đã tháo	Trước thời hạn	55	45,84
	Đúng thời hạn	7	5,83
Tổng		120	100

Nhận xét: Tỷ lệ đối tượng tháo que cấy tránh thai trước thời hạn là 45,84%.

Bảng 4. Lý do tháo que cấy tránh thai trước thời hạn

Lý do tháo que	n	%
Rong kinh kéo dài	25	45,45
Tăng cân	16	29,1
Muốn sinh con	9	16,35
Vô kinh	5	9,1
Tổng	55	100

Nhận xét: Có 55/120 trường hợp tháo que cấy trước thời hạn, trong đó tỷ lệ tháo que do tác dụng phụ chiếm 83,65%, cao nhất là do rong kinh kéo dài chiếm tỷ lệ 45,45%, do tăng cân 29,1%.

Mối liên quan giữa một số yếu tố liên quan với tác dụng phụ hay gặp

Bảng 5. Mối liên quan giữa một số yếu tố liên quan với tác dụng phụ hay gặp

YTLQ	TDP	Rối loạn kinh nguyệt		Thay đổi cân nặng		Khô âm đạo	
		p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)	p	OR (95%CI)
BMI	<18,5	0,78	1,35 (0,16 - 11,5)	0,79	1,67 (0,5 - 5,54)	0,98	1,09 (0,33 - 3,59)
	18,5 - 23	-	-	-	-	-	-
	>23	0,6	1,99 (0,11 - 37)	0,6	2,67 (0,62 - 11,42)	0,71	0,58 (0,11 - 3,04)
Tuổi	<40	-	-	-	-	-	-

	≥ 40	0,596	0,41 (0,13 - 44,1)	0,27	4,2 (0,51 - 34,46)	0,97	0,82 (0,22 - 3,1)
	Thường	-	-	-	-	-	-
Phương thức sinh	Mổ	0,62	2,64 (0,28 - 24,6)	-	-	0,29	0,61 (0,26 - 1,46)
TS bệnh lý phụ khoa	Lạc nội mạc	0,65	1,76 (0,11- 28,82)	-	-	-	-
	U buồng trứng	0,65	1,76 (0,11- 28,82)	-	-	-	-
Tiền sử kinh nguyệt	Đều	-	-	-	-	-	-
	Không đều	0,69	2,46 (0,30 - 20,17)	-	-	-	-
	Tùng bị rong kinh	0,41	0,39 (0,04 - 4,07)	-	-	-	-

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố liên quan và tác dụng phụ hay gặp khi sử dụng que cấy tránh thai trong nghiên cứu này.

BÀN LUẬN

Tác dụng phụ

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ tháo que trước thời hạn là 45,84%, trong đó tỷ lệ tháo que vì tác dụng phụ chiếm 83,65%, cao nhất là do rong kinh rong huyết kéo dài chiếm 45,45%. Kết quả này có sự tương đồng với nghiên cứu của Phan Thành Nam và CS với tỷ lệ tháo que do RLKN là 44,4% trong tổng số đối tượng tháo que vì tác dụng phụ. Các tác dụng phụ thường gặp khi sử dụng que cấy tránh thai Implanon (etonogestrel) chủ yếu bắt nguồn từ sự thay đổi nội tiết tố toàn thân do progestin gây ra mà chúng ta sẽ bàn luận kĩ hơn dưới đây [1].

Thay đổi về kinh nguyệt sau cấy que

Que cấy tránh thai Implanon NXT chứa etonogestrel, một progestin tổng hợp có tác dụng chính là ức chế rụng trứng thông qua cơ chế ức chế sự bài tiết gonadotropin (LH và FSH) từ tuyến yên. Việc ức chế rụng trứng

kéo dài dẫn đến sự giảm sản xuất estradiol nội sinh từ buồng trứng, làm thay đổi chu kỳ kinh nguyệt bình thường. Đồng thời, etonogestrel gây teo nội mạc tử cung, làm giảm độ dày và sự phát triển của lớp niêm mạc tử cung, từ đó gây ra các bất thường về chảy máu, biểu hiện dưới dạng vô kinh, ra máu thấm giọt kéo dài hoặc rong kinh [2]. Sự mất cân bằng nội tiết tố do progestin chiếm ưu thế, cùng với sự thay đổi cấu trúc nội mạc tử cung là nguyên nhân chính dẫn đến rối loạn chu kỳ kinh nguyệt ở người sử dụng que cấy tránh thai Implanon NXT. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tình trạng rối loạn kinh nguyệt hay gặp nhất là rong kinh với 38,33% ở 6 tháng đầu và giảm còn 20% ở 6 tháng tiếp theo. Điều này tương đồng với nghiên cứu của Arribas và CS với tỉ lệ rong kinh là 17,3% trong 3 năm [3]. Tỷ lệ vô kinh trong nghiên cứu của chúng tôi là 26,67% ở 6 tháng đầu sau cấy và 15,83% ở 6 tháng tiếp theo. Nghiên cứu K. Gezgin và CS về các tác dụng phụ cho kết

Bản quyền © 2025 Tạp chí Khoa học sức khỏe

quả cao hơn hẳn chúng tôi (41,25%), Sự khác biệt này có thể do sự khác nhau về cỡ mẫu và chủng tộc [4]. Tỷ lệ phụ nữ gặp tình trạng kinh thưa trong nghiên cứu của chúng tôi là 18,33% trong 6 tháng đầu, chỉ còn 2 phụ nữ (1,67%) gặp vấn đề này sau 1 năm sử dụng. Điều này cũng tương đồng với nghiên cứu của K.Gezginc và CS (23,75%) [4]. Tỷ lệ phụ nữ ra kinh ít trong nghiên cứu của chúng tôi là 15% trong 6 tháng đầu sau cấy que, điều này thấp hơn so với nghiên cứu của Hà Duy Tiến và CS (29,17%) [5]. Tình trạng này giảm dần theo thời gian. Tỷ lệ phụ nữ không gặp rối loạn kinh nguyệt trong 6 tháng đầu sau cấy que 30,83%, tỷ lệ này tăng dần theo thời gian sử dụng. Nghiên cứu của Arribas và CS cũng cho kết quả tương đồng với nghiên cứu của chúng tôi (34%) [3]. Nhìn chung, các tác dụng phụ về rối loạn kinh nguyệt là thường gặp trong 6 tháng đầu sau cấy que, tuy nhiên sự rối loạn này thường giảm dần theo thời gian.

Thay đổi cân nặng sau cấy que

Thay đổi cân nặng là một trong những tác dụng phụ thường được ghi nhận ở người sử dụng que cấy tránh thai Implanon NXT và thay đổi thường gặp nhất là tăng cân. Cơ chế của hiện tượng này có liên quan đến ảnh hưởng của Etonogestrel – hoạt chất trong que cấy tránh thai Implanon – có thể gây tăng cân thông qua nhiều cơ chế nội tiết và chuyển hóa. Progestin tác động lên vùng dưới đồi (hypothalamus), điều hòa cảm giác thèm ăn, làm tăng khẩu phần ăn. Đồng thời, etonogestrel có thể làm giảm độ nhạy insulin và ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose, dẫn đến tăng tích trữ mỡ cơ thể [6]. Tuy nhiên, mức độ thay đổi cân nặng và cơ chế cụ thể còn phụ thuộc vào yếu tố cá nhân và chưa được xác định một cách rõ ràng trong các nghiên cứu hiện tại. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phụ nữ gặp thay đổi về cân nặng khi cấy que tránh thai là 21,67% trong 6 tháng đầu, trong đó có 3 trường hợp giảm

cân chiếm 2,5%. Điều này tương đồng với nghiên cứu của Hà Duy Tiến và CS với tỷ lệ thay đổi cân nặng là 32,6%, giảm cân là 2,5% [5].

Một số tác dụng phụ khác

Tác dụng phụ thường gặp là khô âm đạo và giảm ham muốn tình dục. Cơ chế chính gây khô âm đạo liên quan đến sự thay đổi nội tiết tố sinh dục, đặc biệt là sự giảm tương đối nồng độ estrogen nội sinh. Etonogestrel là một progestin tổng hợp có tác dụng tránh thai chủ yếu thông qua việc ức chế trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng, làm giảm tiết gonadotropin (LH và FSH), từ đó ức chế rụng trứng và giảm sản xuất estradiol tại buồng trứng [2]. Estrogen là hormone thiết yếu giúp duy trì độ ẩm, độ dày và tính toàn vẹn của biểu mô âm đạo; khi estrogen giảm, biểu mô âm đạo trở nên mỏng hơn, giảm tiết dịch nhầy, giảm đàn hồi, dễ bị kích ứng và gây cảm giác khô rát, đặc biệt khi quan hệ tình dục. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ phụ nữ bị khô âm đạo sau cấy que là 22,5% ở sau 6 tháng đầu sau cấy, giảm còn 11,6% trong 6 tháng tiếp theo. Nghiên cứu của Hà Duy Tiến và CS cũng cho kết quả tương đồng với tỷ lệ 25,8% trong 6 tháng đầu sau cấy [5]. Giảm ham muốn tình dục được cho là hậu quả của việc ức chế sản xuất estrogen và thay đổi nồng độ androgen nội sinh. Estrogen đóng vai trò quan trọng trong điều hòa hoạt động tình dục ở phụ nữ, và khi nồng độ này giảm kéo dài, có thể dẫn đến giảm ham muốn, giảm đáp ứng tình dục và khô âm đạo. Đồng thời, sự thay đổi mức testosterone tự do – do etonogestrel làm tăng globulin gắn hormone sinh dục (SHBG) – cũng có thể góp phần vào tình trạng này [7]. Tỷ lệ phụ nữ giảm ham muốn tình dục ở nghiên cứu của chúng tôi là 15%, tỷ lệ này giảm dần theo thời gian. Nghiên cứu của Phan Thành Nam và cộng sự cho kết quả 32,6% [1]. Sự khác biệt này có thể do khác nhau về cỡ mẫu. Ngoài ra, một số tác dụng phụ khác có thể gặp như: nổi mụn,

đau mỗi lưng, đau tức vú, đau đầu, mất ngủ. Một số phụ nữ gặp vài tác dụng phụ cùng xuất hiện, gây khó chịu khi sử dụng.

Một số yếu tố liên quan với tác dụng phụ hay gặp

Nghiên cứu không tìm thấy được bất kỳ một mối liên quan có ý nghĩa thống kê nào giữa các đặc điểm của nhóm phụ nữ tham gia nghiên cứu với các tác dụng phụ hay gặp của que cấy tránh thai Implanon NXT® được trình bày ở trên. Điều này phù hợp với một số nghiên cứu trước đây cho thấy rằng phản ứng với que cấy tránh thai có tính chất cá thể hóa cao, phụ thuộc vào đáp ứng nội tiết và cơ địa mỗi người hơn là các đặc điểm nhân khẩu học rõ ràng của nhóm đối tượng nghiên cứu mà trong nghiên cứu của chúng tôi, các đặc điểm đó là độ tuổi, tình trạng BMI trước cấy, phương thức sinh đẻ ở nhóm phụ nữ đã lập gia đình và có con, tiền sử bệnh lý phụ khoa, tiền sử kinh nguyệt trước cấy que và tiền sử sử dụng biện pháp tránh thai trước đó.

KẾT LUẬN

Tác dụng phụ

Nghiên cứu 120 trường hợp cấy que cấy tránh thai Implanon NXT® tại bệnh viện Đại học Y Hải Phòng từ tháng 01/2021 đến hết tháng 12/2023, tác dụng phụ của que cấy là:

- Thay đổi về kinh nguyệt: Rong kinh rong huyết chiếm tỷ lệ cao nhất (38,33%), vô kinh (26,67%), tỷ lệ này giảm dần theo thời gian.
- Thay đổi cân nặng: thường gặp nhất là tăng cân (19,17%)
- Các tác dụng phụ khác: thường gặp nhất là khô âm đạo (22,5%) và giảm ham muốn tình dục (15%), các tác dụng phụ ít gặp hơn là: đau đầu, đau mỗi lưng, đau tức vú, mất ngủ, nổi mụn.

- Tỷ lệ tháo que cấy tránh thai vì tác dụng phụ là 83,65%. Trong đó cao nhất do rong kinh kéo dài (45,45%).

Một số yếu tố liên quan với tác dụng phụ hay gặp

Chưa tìm thấy mối liên quan giữa các yếu tố liên quan với những tác dụng phụ hay gặp khi sử dụng que cấy tránh thai trong nghiên cứu

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thành Nam, P., et al., Tác dụng phụ của thuốc cấy tránh thai Implanon NXT. Tạp chí Y học Việt Nam, 2021. 506(2).
2. Croxatt, H.B., Progestin implants for female contraception. Contraception, 2002. 65(1): p. 15-9.
3. Arribas-Mir, L., et al., Insertion and 3-year follow-up experience of 372 etonogestrel subdermal contraceptive implants by family physicians in Granada, Spain. Contraception, 2009. 80(5): p. 457-462.
4. Gezginc, K., et al., Contraceptive efficacy and side effects of Implanon®. The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care, 2007. 12(4): p. 362-365.
5. Tiên, H.D., Đ.V. Thụ, and P.T. Nam, Bước đầu đánh giá một số tác dụng phụ của thuốc cấy tránh thai sau cấy 6 tháng đầu. Tạp chí Phụ sản, 2018. 16(1): p. 117-121.
6. (FDA), C.Q.I.T.p.v.D.p.H.K., NEXPLANON (etonogestrel implant) labeling information. 5.5 Carbohydrate and Lipid Metabolism. 2015, Silver Spring, Maryland, Hoa Kỳ: U.S. Food and Drug Administration (FDA). 8.
7. Zimmerman, Y., et al., The effect of combined oral contraception on testosterone levels in healthy women: a systematic review and meta-analysis. Human reproduction update, 2014. 20(1): p. 76-105.