

ĐIỀU TRỊ KẾT HỢP ANDROGEN CHO CÁC TRƯỜNG HỢP ĐÁP ỨNG KÉM VỚI KÍCH THÍCH BUỒNG TRỨNG

Trần Phương Linh⁽¹⁾, Hồ Mạnh Tường⁽²⁾

(1) Bệnh viện đa khoa Vạn Hạnh, (2) Đại học Quốc gia TP.HCM

Tóm tắt

Đáp ứng buồng trứng kém là một vấn đề lớn trong hỗ trợ sinh sản. Nguyên nhân chính của tình trạng này là giảm dự trữ buồng trứng do tuổi. Ngoài ra, đáp ứng kém còn có thể do bệnh của buồng trứng hay các bệnh lý toàn thân khác như: sau xạ trị, hóa trị ung thư phụ khoa, bệnh miễn dịch, di truyền... Khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm những phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém thường giảm cơ hội thành công vì có ít noãn và ít phôi.

Ngày nay những trường hợp đáp ứng buồng trứng kém ngày càng trở nên phổ biến. Rất nhiều phương pháp điều trị đã được thử nghiệm nhằm cải thiện đáp ứng buồng trứng. Mặc dù không có phương pháp nào được chứng minh có hiệu quả rõ rệt, nhưng liệu pháp bổ sung testosterone qua da cho thấy có thể có cải thiện kết cục có thai trên những bệnh nhân này.

Abstract

ANDROGEN SUPPLEMENTATION FOR POOR OVARIAN RESPONDERS

Poor ovarian response nowadays is an important issue in assisted reproduction. Age related low ovarian reserve is the main cause. In addition, poor ovarian response might be due to ovarian diseases and other causes, such as radiotherapy, chemotherapy for some gynecological cancers, immune diseases or genetic diseases. Poor ovarian responders often have lower successful rate even with in vitro fertilization because only few oocytes are picked up and few embryos are transferred.

Poor ovarian responders become even more popular, recently. Several treatment strategies have been introduced for the purpose of enhancing the ovarian response. Although no treatment is proven effectively, transdermal testosterone supplementation has been shown a promising role to improve the pregnancy outcome in these patients.

1. Mở đầu

Từ lúc còn trong bào thai, tổng số các noãn bào đã được xác định do di truyền và sau đó bắt đầu giảm dần theo tuổi. Lúc sanh ra người phụ nữ có khoảng 1-2 triệu noãn bào, sau đó còn 300.000 noãn ở độ tuổi dậy thì, khoảng 25.000 noãn ở tuổi 40 và chỉ còn dưới 1000 noãn vào thời kỳ mãn kinh. Người ta dùng khái niệm dự trữ buồng trứng để thể hiện số nang noãn còn lại ở hai buồng trứng. Như vậy người phụ nữ càng lớn tuổi thì dự trữ buồng trứng càng giảm dần.

Trong một số trường hợp buồng trứng có thể bị suy sớm dù người phụ nữ vẫn còn trẻ tuổi như do phẫu thuật trên buồng trứng, hóa trị hay xạ trị buồng trứng. Phẫu thuật trên buồng trứng có thể làm tổn thương lớp vỏ buồng trứng và giảm đáng kể số nang noãn trên buồng trứng. Khi bệnh nhân ung thư phải điều trị xạ trị có hơn 95% sẽ bị suy buồng trứng do tổn thương của tia xạ. Tương tự thuốc dùng để hóa trị sẽ làm ngăn quá trình phát triển, tăng sinh hay có thể gây đột biến trên tế bào

sinh dục (1). Ngoài ra một số bệnh lý tự miễn và di truyền cũng có thể nguyên nhân làm giảm dự trữ buồng trứng (2), (3).

Khái niệm đáp ứng buồng trứng bắt đầu xuất hiện khi các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ra đời. Trong những chu kỳ kinh nguyệt bình thường, vào đầu chu kỳ có một số nang noãn phát triển đến giai đoạn nang có hốc. Sau đó, chỉ có một nang noãn phát triển vượt trội và khi có sự rụng trứng xảy ra nang sẽ vỡ để phóng ra một noãn trưởng thành. Mục tiêu của việc kích thích buồng trứng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản là để vượt qua sự chọn lọc nang vượt trội và tạo điều kiện cho nhiều nang noãn hơn phát triển. Nhờ sử dụng thuốc kích thích buồng trứng là hormon gonadotropin làm tăng số lượng noãn nên sẽ tạo được nhiều phôi và cơ hội có thai cũng cao hơn. Ban đầu người ta dựa vào số nang noãn quan sát trên siêu âm khi bệnh nhân đang được kích thích buồng trứng để đánh giá đáp ứng buồng trứng. Tuy nhiên do hình ảnh quán sát trên siêu âm mang tính chủ quan nên người ta

chọn số noãn chọc hút được làm tiêu chuẩn. Bệnh nhân được gọi là đáp ứng buồng trứng kém nếu đã được kích thích buồng trứng và chọc hút ra từ dưới 3 đến dưới 6 noãn, tùy tác giả (4).

Gần đây, hiệp hội sinh sản và phôi thai học người Châu Âu (ESHRE) đưa ra đồng thuận về đáp ứng buồng trứng kém còn gọi là đồng thuận Bologna(4).

Cần hai trong ba tiêu chuẩn sau thì gọi là đáp ứng buồng trứng kém:

1. Tuổi ≥ 40 hay có các yếu tố nguy cơ làm giảm dự trữ buồng trứng.
2. Đã điều trị một chu kỳ bằng phác đồ kinh điển với số noãn thu được ≤ 3 noãn
3. Test dự trữ buồng trứng bất thường AFC $< 5-7$ hay AMH $< 0,5-1,1$ ng/ml

Ngoài ra, hai chu kỳ kích thích buồng trứng không đáp ứng với liều tối đa có thể xem là đáp ứng buồng trứng kém.

Vì có mối liên quan giữa dự trữ buồng trứng và đáp ứng buồng trứng nên đồng thuận này giúp tiên lượng bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém dù họ chưa được kích thích buồng trứng trước đây. Số này bao gồm những bệnh nhân lớn tuổi ≥ 40 tuổi và các bệnh nhân có kết quả xét nghiệm nội tiết dự báo giảm dự trữ buồng trứng.

Khi bệnh nhân đã giảm dự trữ buồng trứng thì việc kích thích buồng trứng để làm thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) gặp rất nhiều khó khăn do đáp ứng kém. Bệnh nhân thường phải dùng liều thuốc tối đa, kích thích buồng trứng kéo dài nhiều ngày hơn, số nang noãn phát triển ít, chọc hút được ít trứng, tạo ít phôi dẫn đến tỉ lệ thành công giảm (5). Tỉ lệ đáp ứng kém khi kích thích buồng trứng chiếm khoảng 9-24% các phụ nữ điều trị TTTON (6).

Có nhiều phương án điều trị kết hợp đã được nghiên cứu để cải thiện tình trạng đáp ứng kém của buồng trứng từ việc sử dụng thuốc để tăng đáp ứng buồng trứng với kích thích bằng hormone ngoại sinh, tối ưu hóa điều kiện nội tiết cho chu kỳ điều trị.

2. Các phương pháp điều trị kết hợp cho phụ nữ đáp ứng kém với kích thích buồng trứng

Dùng liều cao Gonadotropin

Có một số quan niệm rằng sử dụng liều gonadotropin cao sẽ giúp vượt qua ngưỡng FSH của buồng trứng đáp ứng kém. Người ta cho rằng với liều cao hơn có thể thu được nhiều noãn hơn tạo ra nhiều phôi hơn đồng thời làm tăng tỉ lệ có

thai cũng như tỉ lệ sinh con sống. Nhưng một số nghiên cứu cho thấy những mong đợi trên có thể không đạt được dù tăng cao liều FSH.

Theo tổng quan của Christoph Dorn năm 2005, ông phân tích 23 nghiên cứu trước đó và đi đến kết luận rằng việc tăng liều FSH không giúp tăng tỉ lệ có thai hay tỉ lệ làm tổ (7). Một nghiên cứu tổng hợp sau đó của Siristatidis năm 2007 khảo sát 29 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng dùng liều FSH lên đến 300 -450 IU/ ngày. Kết quả của nghiên cứu là liều cao FSH hầu như không mang lại hiệu quả lâm sàng thực sự(8).

Có nghiên cứu về tăng liều FSH trong phác đồ microdose flare. Nghiên cứu đầu được công bố 2010 của Murat Berkkanoglu và cộng sự(19) phụ nữ được phân chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm A, B, C sử dụng liều FSH lần lượt là 300, 450, 600 IU. Tỉ lệ thai lâm sàng tương ứng là 13.1%, 15.3%, và 16.1% không khác biệt có ý nghĩa. Kết luận của nghiên cứu là dùng liều trên 300 đơn vị không cần thiết mà còn làm tăng chi phí điều trị (9).

Bổ sung LH

Sự phát triển của nang noãn cần hoạt động của LH để tổng hợp androstenedione là tiền chất của estrogen. LH thấp sẽ gây thiếu hụt estrogen làm nang noãn và nội mạc tử cung không phát triển được cũng như bất thường chức năng của hoàng thể. Vì vậy để các nang noãn đủ nội tiết để phát triển cần phải có nồng độ LH vượt ngưỡng. Những nghiên cứu về giá trị của LH trong kích thích buồng trứng vẫn còn nhiều tranh cãi.

Trong bài tổng quan của các tác giả Linli Hu năm 2014 (10) và Wei Fan năm 2013 (11) về hiệu quả của việc bổ sung LH trong chu kỳ kích thích buồng trứng, kết quả cho thấy số noãn chọc hút và số phôi không có sự khác biệt so với nhóm chỉ sử dụng rFSH.

Ngược lại trong phân tích của Lehert và cộng sự 2014 thì việc bổ sung rLH giúp tăng tỉ lệ thai lâm sàng 9% ở nhóm đáp ứng bình thường và 30% ở nhóm đáp ứng kém. Phân tích của Lehert có giới hạn là sử dụng tất cả các nghiên cứu đã có nên dễ gặp phải sai số nhất là khi tiêu chuẩn chọn đối tượng đáp ứng buồng trứng kém không đồng nhất giữa các nghiên cứu(12).

Bổ sung estrogen

Từ giả thuyết rằng ở người mãn kinh hay giảm dự trữ buồng trứng có nồng độ FSH đầu chu kỳ tăng cao nên việc sử dụng estrogen ở chu kỳ trước góp phần ức chế FSH từ pha hoàng thể muộn làm

chậm sự chiều mộ nang noãn sớm. Qua đó, việc bổ sung estrogen có thể giúp tạo sự đồng bộ của các nang noãn, tránh sự chọn lọc quá sớm.

Phân tích gộp của Reynolds và cộng sự năm 2013, bao gồm 8 nghiên cứu. Kết quả của phân tích cho thấy dùng estrogen giúp giảm tỉ lệ hủy chu kỳ, nhưng không làm tăng số lượng noãn chọc hút được cũng như không làm tăng cơ hội có thai của bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém(13).

Phân tích gộp thứ hai của Chang và Wu năm 2013 gồm 7 nghiên cứu. Kết quả phân tích gộp không có sự khác biệt có ý nghĩa về tỉ lệ thai lâm sàng nhưng có sự khác biệt về số lượng noãn trưởng thành và giảm tỉ lệ hủy chu kỳ(14).

Bổ sung hormone tăng trưởng

Hormon tăng trưởng (GH) đã được sử dụng trong điều trị hiếm muộn từ những năm 1990. Cho đến nay vẫn còn rất nhiều tranh cãi xung quanh lợi ích của việc sử dụng hormone này. Một số giả thuyết và dữ liệu cho thấy vai trò quan trọng của các yếu tố tăng trưởng như IGF-I, IGF-II đối với sự phát triển của nang noãn. Đặc biệt IGF-I một chất phụ thuộc vào GH và góp phần tăng đáp ứng của FSH đối với nang noãn. Receptor của GH có trên noãn của người và tham gia sự phát triển phôi tiền làm tổ.

Trong bài tổng quan của Venetis và cộng sự năm 2010 về các cách điều trị đáp ứng buồng trứng có đề cập phương án bổ sung hormone tăng trưởng. Ông đưa phân tích gộp 6 nghiên cứu RCT trước đó. Kết quả làm tăng tỉ lệ sinh con sống 17 % với độ tin cậy 95% CI: 5%-30%, và tăng tỉ lệ thai lâm sàng 16 % với độ tin cậy 95 % CI: 4%-28%. Mặc dù vậy không có sự khác biệt về số lượng noãn chọc hút (15).

Năm 2011, Ziegler (35) đăng bài tổng quan về hiệu quả của hormone tăng trưởng đối với những phụ nữ có đáp ứng kém. Mặc dù bổ sung GH không giúp cải thiện đáp ứng buồng trứng với kích thích và số lượng noãn chọc hút, nhưng nó giúp cải thiện tỉ lệ có thai và sinh con sống vì vậy có thể nói GH góp phần cải thiện chất lượng noãn(16).

GH cho thấy có thể có hiệu quả cải thiện kết quả điều trị, tuy nhiên, giá thành đắt là một trở ngại cho việc áp dụng rộng rãi cho các đối tượng.

Bổ sung androgen

Việc sử dụng phương pháp bổ sung androgen được đề cập đến lần đầu tiên qua nghiên cứu của Casson và cộng sự năm 2000. Tác giả cho bệnh nhân sử dụng 80 mg DHEA một ngày trong hai

tháng trước khi bắt đầu kích thích buồng trứng. Kết quả buồng trứng tăng nhạy cảm với FSH, nồng độ đỉnh của estradiol và số noãn trưởng thành chọc hút được cũng tăng lên (17).

Sau đó trong nghiên cứu của Balasch năm 2006 đề cập đến việc sử dụng miếng dán bổ sung testosterone. Miếng dán sẽ tiết ra khoảng 2,5 mg testosterone mỗi ngày. Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 2 tới 3 chu kỳ kích thích buồng trứng sau đó thì nồng độ đỉnh estradiol và số noãn chọc hút được tăng lên, ngay cả số nang noãn có hóc đầu chu kỳ cũng cải thiện (18).

Tác giả Massin năm 2006 sử dụng phương pháp bổ sung testosterone ở dạng gel thoa trên da 10 mg hằng ngày trong 15 ngày trước khi kích thích buồng trứng (19). Kim và cộng sự năm 2010 cũng dùng phương pháp tương tự thoa 12,5 mg testosterone ở dạng gel trong 21 ngày trước khi bệnh nhân bắt đầu làm thụ tinh (20).

Vi androgen là tiền chất để tổng hợp estrogen nên ngoài việc bổ sung trực tiếp androgen bằng cách bổ sung DHEA hay testosterone, một số tác giả còn sử dụng chất ức chế aromatase. Bằng cách ngăn hoạt động thơm hóa của aromatase cách dẫn xuất của androgen không thể biến đổi thành estrogen dẫn đến tăng nồng độ androgen tích tụ tại buồng trứng. Vì vậy nhiều nang noãn được chiều mộ và phát triển hơn. Chất ức chế men aromatase thường sử dụng là letrozole và người ta kết hợp sử dụng letrozole và FSH để kích thích buồng trứng (21).

Quá trình sản xuất androgen chủ yếu được điều hòa bởi LH. LH tác động lên tế bào vỏ, kích thích hoạt động enzym P450c17 chuyển hóa pregnenolone và progesterone thành androstenedione. Bằng cách bổ sung LH trong chu kỳ kích thích buồng trứng người ta gián tiếp bổ sung androgen và tăng nồng độ estrogen tại buồng trứng (21).

Như vậy có rất nhiều cách để bổ sung androgen và hiệu quả của những phương pháp này đã được bàn luận trong nhiều nghiên cứu phân tích gộp.

Nghiên cứu của Sunkara nói về phương pháp bổ sung androgen cho buồng trứng bằng testosterone, DHEA, và chất ức chế men aromatase. Phân tích này tổng hợp 9 nghiên cứu với khoảng 2481 chu kỳ thụ tinh của bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém. Kết quả phân tích cho thấy phân nhóm có sử dụng testosterone hay DHEA thì kết quả cho thấy tỉ lệ thai lâm sàng cao hơn. Trong khi đó phân nhóm bổ sung letrozole không làm thay đổi tỉ lệ có thai(22).

Phân tích của Bosdou cũng đề cập tất cả những phương pháp bổ sung androgen như testosterone, DHEA, aromatase inhibitor, hCG tổng hợp và LH tổng hợp. Các nghiên cứu (Massinet và cs, 2006; Kim và cs, 2011) sử dụng testosterone dạng gel có tỉ lệ thai lâm sàng tăng 15% so với nhóm chứng, tỉ lệ sinh con sống 11% so với nhóm chứng, có sự khác biệt ý nghĩa. Các phương pháp bổ sung androgen khác tỉ lệ thai lâm sàng không có khác biệt ý nghĩa giữa nhóm can thiệp và nhóm chứng (23).

Phân tích gộp của Narkwichean tập trung vào nhóm bổ sung DHEA trong 3 nghiên cứu (Barad và cs, 2007, Wiser và cs, 2010, Gleicher và cs, 2010). Không có sự khác biệt về tỉ lệ thai lâm sàng và tỉ lệ sẩy thai giữa hai nhóm. Nhưng xét về số lượng noãn chọc hút được thì nhóm sử dụng DHEA có số noãn chọc hút thấp hơn có ý nghĩa. Theo kết luận từ phân tích này thì DHEA không mang lại lợi ích cho phụ nữ đáp ứng buồng trứng kém (24).

Phân tích của Gonzalez bao gồm 3 nghiên cứu về hiệu quả của phương pháp bổ sung androgen bằng testosterone qua da (Massin và cs, 2006; Fabregues và cs, 2009; Kim và cs, 2011) với cỡ mẫu là 113 phụ nữ trong nhóm có can thiệp và 112 người ở nhóm chứng. Kết cục chính là tỉ lệ sinh con sống (RR, 1,91; 95% CI 1,01-3,63), tỉ lệ thai lâm sàng (RR 2,07; 95% CI 1,13 – 3,78) cao hơn có ý nghĩa ở nhóm sử dụng testosterone. Ngoài ra liều FSH cần dùng để kích thích buồng trứng cũng thấp hơn (RR -46196; 95% CI -611,82 đến -312,09). Tuy nhiên không có sự khác biệt về số lượng và chất lượng trứng chọc hút (25).

Dựa trên các phân tích gộp này cho thấy dù có rất nhiều phương pháp bổ sung androgen, ta chỉ chứng minh được hiệu quả của việc sử dụng testosterone đường qua da giúp tăng tỉ lệ có thai và tỉ lệ sinh con sống. Những phương pháp khác như sử dụng DHEA, aromatase inhibitor đều chưa đủ bằng chứng có hiệu quả trên lâm sàng. So với GH, bổ sung androgen có chi phí thấp hơn, phù hợp với nhiều đối tượng, đặc biệt là trong điều kiện Việt Nam.

3. Kết luận

Trong tất cả những phương pháp điều trị kết hợp đã được nghiên cứu để cải thiện tình trạng đáp ứng kém chưa có biện pháp nào được chứng minh rõ ràng làm tăng hiệu quả đáp ứng kích thích buồng trứng. Xét về phương diện giúp cải thiện kết cục có thai thì ngoài phương pháp bổ sung testosterone qua da, bổ sung hormone tăng trưởng cũng được chứng minh có hiệu quả. Mặc dù vậy, so với sử dụng hormon tăng trưởng, liệu pháp sử dụng testosterone gel có ưu điểm là đơn giản, rẻ tiền, ít tác dụng phụ hơn nên đây là một hướng đi hứa hẹn trong thời gian tới.

Tuy nhiên các nghiên cứu bổ sung testosterone gel vẫn chưa đồng nhất về đối tượng bệnh nhân, đường dùng, liều lượng và thời gian sử dụng. Vì vậy trong tương lai cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá hiệu quả cũng như cách ứng dụng phương pháp này cho bệnh nhân đáp ứng buồng trứng kém.

Tài liệu tham khảo

1. Chhabra S, Kutchi I. Fertility preservation in gynecological cancers. Clin Med insights Reprod Heal [Internet]. 2013 Mar 21 [cited 2015 Mar 1];7:49–59. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3888069&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Silva CA, Yamakami LYS, Aikawa NE, Araujo DB, Carvalho JF, Bonfá E. Autoimmune primary ovarian insufficiency. Autoimmun Rev [Internet]. Jan [cited 2015 Mar 1];13(4-5):427–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24418305>
3. Lledo B, Ortiz JA, Llacer J, Bernabeu R. Pharmacogenetics of ovarian response. Pharmacogenomics [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Feb 9];15(6):885–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24897293>
4. Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BC, Tarlatzis B, Nargund G, Gianaroli L. ESHRE consensus on the definition of "poor response" to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. Hum Reprod. 2011/04/21 ed. 2011;26(7):1616–24.
5. Fouany MR, Sharara FI. Is there a role for DHEA

supplementation in women with diminished ovarian reserve? J Assist Reprod Genet. 2013/06/06 ed. 2013;30(9):1239–44.

6. Ubaldi F, Vaiarelli A, D'Anna R, Rienzi L. Management of poor responders in IVF: is there anything new? Biomed Res Int [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Feb 13];2014:352098. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4127291&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

7. Dorn C. FSH: what is the highest dose for ovarian stimulation that makes sense on an evidence-based level? Reprod Biomed Online [Internet]. 2005 Nov [cited 2015 Feb 13];11(5):555–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16409703>

8. Siristatidis CS, Hamilton MP. What should be the maximum FSH dose in IVF/ICSI in poor responders? J Obstet Gynaecol [Internet]. 2007 May [cited 2015 Feb 13];27(4):401–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17654194>

9. Berkkanoglu M, Ozgur K. What is the optimum maximal gonadotropin dosage used in microdose flare-up cycles in poor responders? Fertil Steril [Internet]. 2010 Jul [cited 2015 Feb

13];94(2):662–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19368912>

10. Hu L, Bu Z, Wang K, Sun Y. Recombinant luteinizing hormone priming in early follicular phase for women undergoing in vitro fertilization: systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* [Internet]. 2014 Apr [cited 2015 Feb 13];42(2):261–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24595152>

11. Fan W, Li S, Chen Q, Huang Z, Ma Q, Wang Y. Recombinant Luteinizing Hormone supplementation in poor responders undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Apr [cited 2015 Jan 28];29(4):278–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23347045>

12. Leherter P, Kolibianakis EM, Venetis CA, Schertz J, Saunders H, Arriagada P, et al. Recombinant human follicle-stimulating hormone (r-hFSH) plus recombinant luteinizing hormone versus r-hFSH alone for ovarian stimulation during assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Feb 13];12:17. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4015269&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Reynolds KA, Omurtag KR, Jimenez PT, Rhee JS, Tuuli MG, Jungheim ES. Cycle cancellation and pregnancy after luteal estradiol priming in women defined as poor responders: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 2013 Nov [cited 2015 Feb 13];28(11):2981–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3795468&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

14. Chang X, Wu J. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. *Gynecol Endocrinol* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Feb 13];29(3):196–200. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23194136>

15. Venetis CA, Kolibianakis EM, Tarlatzi TB, Tarlatzis BC. Evidence-based management of poor ovarian response. *Ann N Y Acad Sci*. 2010/09/16 ed. 2010;1205:199–206.

16. De Ziegler D, Streuli I, Meldrum DR, Chapron C. The value of growth hormone supplements in ART for poor ovarian responders. *Fertil Steril* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Jan 12];96(5):1069–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22036051>

17. Casson PR, Lindsay MS, Pisarska MD, Carson SA, Buster JE. Dehydroepiandrosterone supplementation

augments ovarian stimulation in poor responders: a case series. *Hum Reprod* [Internet]. 2000 Oct [cited 2015 Mar 1];15(10):2129–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11006185>

18. Balasch J, Fabregues F, Penarrubia J, Carmona F, Casamitjana R, Creus M, et al. Pretreatment with transdermal testosterone may improve ovarian response to gonadotrophins in poor-responder IVF patients with normal basal concentrations of FSH. *Hum Reprod*. 2006/03/07 ed. 2006;21(7):1884–93.

19. 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. *Hum Reprod*. 2006/02/16 ed. 2006;21(5):1204–11.

20. Kim CH, Howles CM, Lee HA. The effect of transdermal testosterone gel pretreatment on controlled ovarian stimulation and IVF outcome in low responders. *Fertil Steril*. 2010/08/31 ed. 2011;95(2):679–83.

21. Feigenberg T, Simon A, Ben-Meir A, Gielchinsky Y, Laufer N. Role of androgens in the treatment of patients with low ovarian response. *Reprod Biomed Online*. 2009/12/25 ed. 2009;19(6):888–98.

22. Sunkara SK, Pundir J, Khalaf Y. Effect of androgen supplementation or modulation on ovarian stimulation outcome in poor responders: a meta-analysis. *Reprod Biomed Online* [Internet]. Elsevier; 2011;22(6):545–55. Available from: [http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483\(11\)00115-5/abstract](http://www.rbmojournal.com/article/S1472-6483(11)00115-5/abstract)

23. Bosdou JK, Venetis CA, Kolibianakis EM, Toulis KA, Goulis DG, Zepiridis L, et al. The use of androgens or androgen-modulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Updat*. 2012/02/07 ed. 2012;18(2):127–45.

24. Narkwichean A, Maalouf W, Campbell BK, Jayaprakasan K. Efficacy of dehydroepiandrosterone to improve ovarian response in women with diminished ovarian reserve: a meta-analysis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2013/05/18 ed. 2013;11:44.

25. Gonzalez-Comadran M, Duran M, Sola I, Fabregues F, Carreras R, Checa MA. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*. 2012/09/25 ed. 2012;25(5):450–9