

VAI TRÒ CỦA BỔ SUNG TESTOSTERONE QUA DA TRÊN CÁC TRƯỜNG HỢP GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG – CẬP NHẬT CÁC CHỨNG CỨ LÂM SÀNG MỚI

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

CÁC NHÓM TIÊN LƯỢNG KÉM TRONG THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM VÀ GIẢM DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG





Kích thích buồng trứng đóng vai trò quan trọng trong kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm. Mục đích của kích thích buồng trứng là tạo được sự phát triển của số lượng nang noãn phù hợp để có thể thu được số noãn cần thiết và tạo được nhiều phôi chất lượng tốt, tối ưu tỷ lệ có thai cộng dồn cho sau một lần thụ tinh trong ống nghiệm. Số noãn được xem là tối ưu để đạt tỷ lệ có thai dồn cao nhất mà vẫn giảm thiểu nguy cơ hội chứng quá kích buồng trứng là khoảng 14 noãn.

Tuy nhiên, nhiều tỷ lệ phụ nữ giảm dự trữ buồng trứng hoặc đáp ứng kém với kích thích buồng trứng dẫn đến số noãn thu được thấp, ảnh hưởng nhiều đến khả năng có thai và tỷ lệ có thai cộng dồn sau thụ tinh trong ống nghiệm. Tỷ lệ giảm dự trữ buồng trứng và đáp ứng kém với kích thích buồng trứng có thể lên tới gần 20 – 30% các trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm hiện nay. Đây là một trong những vấn đề khó khăn nhất và ảnh hưởng nhiều nhất đến khả năng thành công của thụ tinh trong ống nghiệm.

Trước đây, năm 2011, Đồng thuận Bologna của ESHRE đã đưa ra tiêu chuẩn đáp ứng buồng trứng kém để làm cơ sở cho các nhà lâm sàng tập trung nghiên cứu cải thiện kết quả ở nhóm bệnh nhân này. Tuy nhiên, định nghĩa đáp ứng kém của Bologna không tập trung, thiếu cụ thể,

nó bao gồm nhiều nhóm bệnh nhân với các tiên lượng khác nhau. Đồng thuận POSEIDON về nhóm bệnh nhân tiên lượng kém trong IVF được đưa ra vào năm 2016, tập trung mô tả nhóm bệnh nhân tiên lượng kém, được ít noãn sau kích thích buồng trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm. Các trường hợp này được chia làm 4 nhóm với các tiêu chí và tiên lượng khác nhau và chiến lược kích thích buồng trứng cũng khác nhau. Phân loại POSEIDON đang được áp dụng ngày càng phổ biến trên thế giới vì cụ thể và có tính ứng dụng cao (Hình 1).

Theo phân loại POSEIDON, nhóm 3 và 4 được xem là hai nhóm thuộc loại khó nhất do

 <p>Nhóm 1</p> <ul style="list-style-type: none"> Tuổi < 35 AFC ≥ 5 AMH ≥ 1,2 ng/ml Phân nhóm 1a: < 4 Phân nhóm 1b: 4 - 9 	 <p>Nhóm 2</p> <ul style="list-style-type: none"> Tuổi ≥ 35 AFC ≥ 5 AMH ≥ 1,2 ng/ml Phân nhóm 2a: < 4 Phân nhóm 2b: 4 - 9
 <p>Nhóm 3</p> <ul style="list-style-type: none"> Tuổi < 35 AFC < 5 AMH < 1,2 ng/ml 	 <p>Nhóm 4</p> <ul style="list-style-type: none"> Tuổi ≥ 35 AFC < 5 AMH < 1,2 ng/ml

Tuổi Các chỉ số sinh học (AMH và/hoặc AFC) Số trứng chọc hút được nếu có kích thích trước đó

Hình 1. Phân loại POSEIDON chia các bệnh nhân tiên lượng kém thành 4 nhóm.

giảm dự trữ buồng trứng và số noãn thu được rất thấp (<4) dù áp dụng phác đồ kích thích buồng trứng với liều FSH cao nhất (Hình 1).

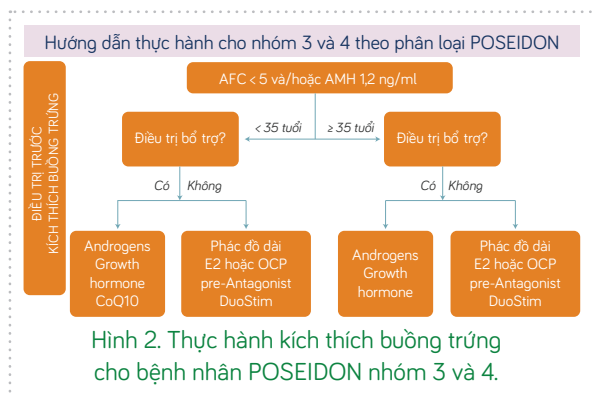
Có nhiều biện pháp đã được giới thiệu để tăng số noãn thu được và cải thiện kết quả thụ tinh trong ống nghiệm ở các nhóm này. Nhiều biện pháp được nghiên cứu, tuy nhiên nhóm phương pháp làm tăng nồng độ androgen trong cơ thể và tại mô buồng trứng trước khi kích thích buồng trứng là một trong những biện pháp cho hiệu quả khả quan nhất. Dựa trên các chứng cứ lâm sàng hiện có, nhóm chuyên gia POSEIDON đề nghị sử dụng bổ sung androgen trước khi kích thích buồng trứng cho các bệnh nhân thuộc nhóm 3 và 4 trong phân loại POSEIDON (Hình 2).

CƠ SỞ LÝ LUẬN CHO VIỆC BỔ SUNG TESTOSTERONE TRÊN ĐỐI TƯỢNG ĐÁP ỨNG KÉM

Các nghiên cứu cơ bản cho thấy sự tích tụ

androgen tại mô buồng trứng đóng vai trò quan trọng trong sự phát triển của các nang noãn ở giai đoạn sớm và sự tăng sinh của các tế bào hạt quanh nang noãn. Sự gia tăng nồng độ androgen tại mô buồng trứng có tác dụng kích thích các nang noãn ở giai đoạn sớm phát triển và tăng số nang noãn ở giai đoạn tiền hốc và có hốc (Hình 3).

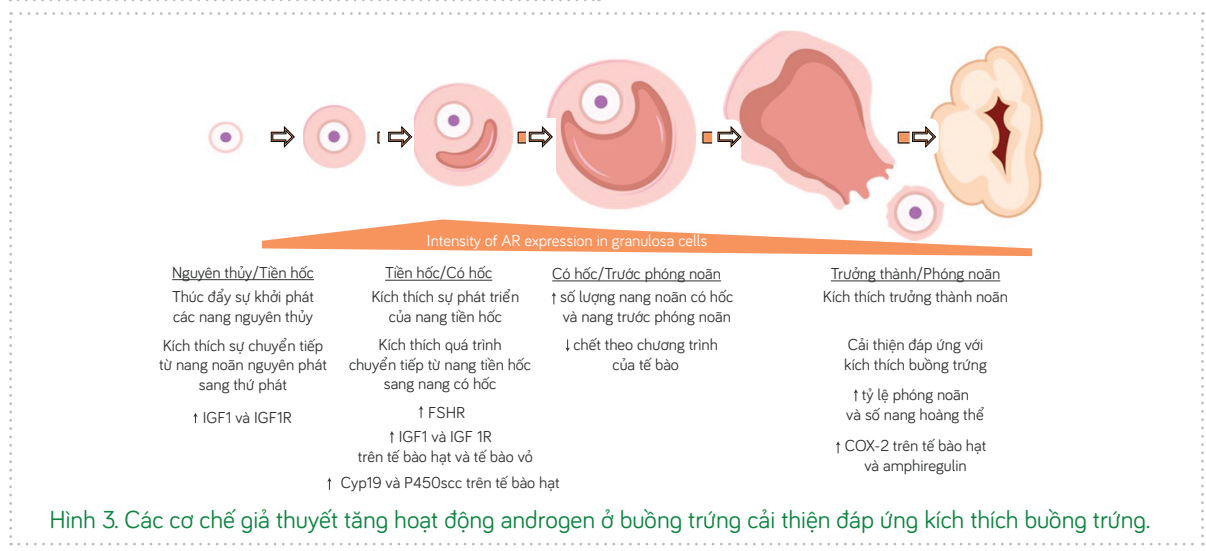
Ngoài ra, các nghiên cứu còn cho thấy tăng nồng độ androgen tại mô buồng trứng có thể làm tăng biểu hiện của thụ thể FSH trên tế bào hạt, qua đó tăng đáp ứng của các nang noãn với FSH, giúp đáp ứng với kích thích buồng trứng tốt hơn. Các dữ liệu trên người và trên thực tế lâm sàng cũng ủng hộ cho tác động của androgen lên đáp ứng buồng trứng. Các trường hợp hợp hội chứng buồng trứng đa nang có hiện tượng tăng androgen và đồng thời là tăng chiều mộ nang noãn, tăng số nang noãn phát triển, số nang noãn tiền hốc và có hốc, tăng nhạy cảm



Vai trò của testosterone đối với sự chiêu mộ và phát triển nang noãn

- Testosterone giảm dần theo tuổi phụ nữ.
- Testosterone có vai trò quan trọng trong đáp ứng của các nang noãn với FSH. Điều trị với testosterone có thể làm tăng thụ thể FSH trên tế bào hạt của nang noãn.
- Testosterone có thể làm tăng chiều mộ các nang noãn nguyên thủy.
- Testosterone có thể làm gia tăng số lượng và chất lượng các tế bào hạt trong nang noãn.

Meldrum và cs., 2013.



với FSH... Khi nồng độ androgen tăng, số nang noãn phát triển tăng, dù chưa sử dụng FSH để kích thích buồng trứng.

Một số nghiên cứu cho thấy phụ nữ làm thụ tinh trong ống nghiệm, nếu có nồng độ androgen nội sinh thấp thì đáp ứng buồng trứng kém hơn và tỷ lệ có thai khi điều trị thụ tinh trong ống nghiệm cũng thấp hơn.

Dựa trên các dữ liệu thực nghiệm và lâm sàng, nhiều tác giả đề nghị áp dụng các biện pháp tăng nồng độ androgen tại chỗ cho các trường hợp giảm dự trữ buồng trứng, với hy vọng sẽ giúp tăng số noãn chọc hút được, tăng số noãn trưởng thành, số phôi tốt và tỷ lệ có thai sau thụ tinh trong ống nghiệm.

BẰNG CHỨNG LÂM SÀNG CHO VIỆC BỔ SUNG TESTOSTERONE QUA DA

Có nhiều hoạt chất và nhiều phác đồ đã được giới thiệu và sử dụng như: bổ sung testosterone qua da, bổ sung DHEA, ức chế men thơm hóa (aromatase inhibitors), LH, hCG... Một bài tổng quan và phân tích gộp đánh giá hiệu quả cải thiện đáp ứng buồng trứng và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm của các biện pháp trên, công bố trên tạp chí Human Reproduction Update năm 2012. Tổng số các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng (Randomized Clinical Trial – RCT) và số lượng mẫu cho đến nay là chưa nhiều, phác đồ sử dụng chưa thống nhất. Tuy nhiên, trong các biện pháp trên, chỉ có biện pháp bổ sung testosterone qua da trước khi kích thích buồng trứng là có nhiều dữ liệu cho thấy cải thiện đáp ứng buồng trứng và kết quả có thai sau thụ tinh ống nghiệm, có ý nghĩa thống kê. Các nghiên cứu RCT về testosterone cũng như các phân tích gộp ngày càng nhiều hơn theo mỗi năm.

Một phân tích gộp mới năm 2019, với 7 RCT và 573 phụ nữ đáp ứng kém, cho thấy, nhóm phụ nữ có bổ sung testosterone qua da trước kích thích buồng trứng có:

– Tỷ lệ sinh sống cao hơn nhóm chứng (RR

2,29; KTC 95%, 1,31 – 4,01, $p = 0,004$).

– Tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn nhóm chứng (RR 2,32; KTC 95%, 1,47 – 3,64, $p = 0,0003$).

– Tổng số noãn tăng hơn so với nhóm chứng (MD = 1,28; KTC 95%, 0,83 – 1,73, $p < 0,00001$).

– Tăng số noãn trưởng thành (MII) cao hơn nhóm chứng (MD = 0,96; KTC 95%, 0,28 – 1,65, $p = 0,006$).

– Tổng số phôi cao hơn nhóm chứng (MD = 1,17; KTC 95%, 0,67 – 1,67, $p < 0,00001$).

Phân tích gộp mới nhất, công bố trên AJOG năm 2022, của nhóm tác giả Ana Raquel và cộng sự. Trên các RCT với nhóm sử dụng testosterone qua da trước kích thích buồng trứng ghi nhận:

– Số lượng noãn thu được cao hơn nhóm chứng (MD = 0,94; KTC 95%, 0,46 – 1,42).

– Tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn nhóm chứng (RR 2,07; KTC 95%, 1,33 – 3,20).

– Tỷ lệ thai sinh sống cao hơn nhóm chứng (RR 2,09; KTC 95%, 1,11 – 3,95).

Hai phân tích gộp mới nhất đều cho thấy bổ sung androgen trước kích thích buồng trứng đều làm tăng số noãn thu nhận được, tăng tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống. Một số RCT khác cũng đang được thực hiện với liều testosterone qua da và thời gian sử dụng khác nhau. Cần có thêm các RCT cỡ mẫu lớn, thiết kế mạnh hơn, đa trung tâm, để có thể khẳng định hiệu quả của bổ sung testosterone qua da với các trường hợp giảm dự trữ buồng trứng trong thụ tinh ống nghiệm.

Nghiên cứu đang tiến hành T-TRANSPORT mù đôi ngẫu nhiên với 400 phụ nữ tại 10 trung tâm IVF ở châu Âu – hứa hẹn mang lại nhiều dữ liệu lâm sàng trong việc ứng dụng testosterone qua da trên đối tượng đáp ứng kém với buồng trứng.

LIỀU TESTOSTERONE VÀ THỜI GIAN SỬ DỤNG

Trong các nghiên cứu cho đến thời điểm hiện nay, liều testosterone và thời gian sử dụng không thống nhất (Bảng 1). Trong nghiên cứu của Kim

Bảng 1. Liều và thời gian sử dụng testosterone qua da trước kích thích buồng trứng trong các nghiên cứu.

Tác giả	Liều dùng testosterone	Thời gian
Massin và cộng sự, 2006	10 mg/ngày	15 - 20 ngày
Fabregues và cộng sự, 2009	2,5 mg/ngày	5 ngày
Kim và cộng sự, 2011 và 2014	12,5 mg/ngày	2 - 4 tuần
Bosdou và cộng sự, 2016	10 mg/ngày	21 ngày
Doan và cộng sự, 2017	12,5 mg/ngày	21 ngày
Hoang và cộng sự, 2021	12,5 mg/ngày	4 - 6 tuần
Polyzos và cộng sự (đề cương)	5,5 mg/ngày	> 60 ngày

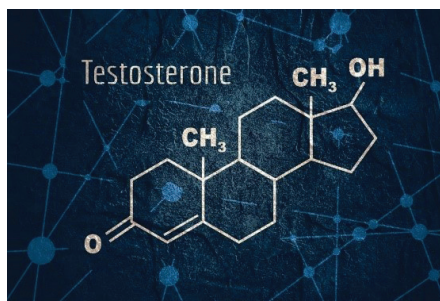
và cộng sự năm 2014, kết quả cho thấy chỉ có nhóm sử dụng testosterone qua da từ 3 tuần trở lên mới cho kết quả cải thiện có ý nghĩa thống kê.

Theo nghiên cứu Doan và cộng sự 2017, liều dùng áp dụng tại Viện Mô phôi lâm sàng quân đội Hà Nội là 12,5 mg/ngày sử dụng trước 3 tuần trước phác đồ kích thích buồng trứng. Với nghiên cứu Hoang và cộng sự 2021 tại Việt Nam thì liều dùng 12,5mg với thời gian kéo dài hơn, từ 4 – 6 tuần.

Hiện nay, tại IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức, chúng tôi sử dụng liều là 10 mg/ngày, bôi da, trong thời gian 6 – 8 tuần. Một nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu trên 400 phụ nữ đang được tiến hành trên thế giới đang sử dụng liều 5,5 mg/ngày với thời gian sử dụng ít nhất là 60 ngày. Theo các nhà nghiên cứu lâm sàng về vấn đề này, thì thời gian sử dụng có thể cần phải kéo dài hơn, ít nhất là trên 4 tuần (Nghiên cứu T-TRANSPORT, dự kiến báo cáo kết quả 2024).

KẾT LUẬN

Giảm dự trữ buồng trứng, giảm số lượng noãn thu nhận được sau kích thích buồng trứng, là một vấn đề phổ biến trong thụ tinh trong ống nghiệm. Tỷ lệ phụ nữ giảm dự trữ buồng trứng có xu hướng tăng dần do phụ nữ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm có tuổi ngày càng tăng và có thể kèm nhiều nguyên nhân đi kèm khác ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng.



Giả thuyết bổ sung, tăng androgen trước kích thích buồng trứng có thể giúp cải thiện đáp ứng buồng trứng, tăng số noãn, số phôi và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm hiện đang được quan tâm và áp dụng phổ biến. Trong các giải pháp của hướng tiếp cận này, việc bổ sung testosterone qua da hiện có nhiều dữ liệu cho kết quả khả quan nhất, dựa trên các công bố gần đây. Hiện nay, đa số các phác đồ sử dụng liều dùng 10 – 12,5 mg/ngày, kéo dài nhiều tuần (2 – 8 tuần) trước khi bắt đầu kích thích buồng trứng.

Cần thêm nghiên cứu có cỡ mẫu lớn, liều sử dụng phù hợp – thống nhất và thời gian sử dụng để khẳng định hiệu quả của bổ sung androgen qua da trước kích thích buồng trứng nhằm cải thiện kết quả thụ tinh trong ống nghiệm ở những trường hợp giảm dự trữ buồng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

- Bosdou, J.K. et al., 2012. The use of androgens or androgenmodulating agents in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 18(2), 127–145.
- Doan et al., 2017. The effectiveness of transdermal testosterone gel 1% (androgel) for poor responders undergoing in vitro fertilization. *Gynecological Endocrinology*, 33(12), 977–979.
- Gonzalez-Comadran, M. et al., 2012. Effects of transdermal testosterone in poor responders undergoing IVF: systematic review and meta-analysis. *Reprod Biomed Online*, 25(5), 450–459.
- Hoang et al., 2021. Therapeutic effect of prolonged testosterone pretreatment in women with poor ovarian response: A randomized control trial. *Reprod Med Biol*, 20(3), 305–312.
- Humaidan et al. 2019. Future Perspectives of POSEIDON Stratification for Clinical Practice and Research. *Frontiers in Endocrinology*, 10:439.
- Kristine et al., 2020. Biological and Clinical Rationale for Androgen Priming in Ovarian Stimulation. *Frontiers in Endocrinology*, 11:627.
- Meldrum et al., 2013. Role of decreased androgens in the ovarian response to stimulation in older women. *Fertility and Sterility*, 99(1), 5–11.
- Noventa et al., 2019. Testosterone therapy for women with poor ovarian response undergoing IVF: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 36(4), 673–683.
- Polyzos et al., 2016. Testosterone TRANSdermal gel for Poor Ovarian Responders Trial: Study Protocol. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02418572>.
- Raquel et al., 2021. The Role of Androgen Supplementation in Women With Diminished Ovarian Reserve: Time to Randomize, Not Meta-Analyze. *Frontiers in Endocrinology*, 12: 653857.
- Raquel et al., 2022. Androgens and diminished ovarian reserve: the long road from basic science to clinical implementation. A comprehensive and systematic review with meta-analysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, 227(3), 401–413.
- Walters et al. 2019. Androgens and ovarian function: translation from basic discovery research to clinical impact. *Journal of Endocrinology*, 242(2), R23–R50.