

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA ESTROGEN DẠNG UỐNG
VÀ DẠNG BÔI NGOÀI DA TRONG QUÁ TRÌNH CHUẨN BỊ
NIÊM MẠC TỬ CUNG CỦA CHU KỲ CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH
TẠI VIỆN MÔ PHÔI LÂM SÀNG QUÂN ĐỘI**

*Phạm Thị Nguyệt¹, Trịnh Quốc Thành²
Trịnh Thế Sơn², Đinh Trọng Hà²*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của estrogen dạng uống và bôi ngoài da trong chuẩn bị niêm mạc tử cung (NMTC) cho chuyển phôi đông lạnh. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả, tiến cứu trên 49 cặp vợ chồng có chỉ định chuyển phôi đông lạnh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 10/2021 - 7/2022. Tất cả bệnh nhân (BN) thỏa mãn tiêu chuẩn và đồng ý tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm 1 sử dụng phác đồ chuẩn bị NMTC bằng estradiol đường uống dưới dạng estradiol valerate, trong khi nhóm 2 sử dụng estradiol đường bôi ngoài da dưới dạng 17 β -Estradiol. **Kết quả:** Liều lượng 17 β -Estradiol ngày “mở cửa sổ” trung bình là $5,91 \pm 0,76$ mg/ngày, quy đổi tương đương với $7,88 \pm 1,01$ mg estradiol valerate, cao hơn có ý nghĩa so với liều estradiol valerate sử dụng ở nhóm uống $7,25 \pm 1,15$ mg/ngày ($p < 0,05$). Độ dày NMTC ở nhóm dùng estrogen đường uống và đường bôi ngoài da lần lượt là $9,52 \pm 0,94$ mm và $9,66 \pm 0,89$ mm ($p > 0,05$). Tỷ lệ có thai (β -hCG dương tính) tương đương nhau giữa nhóm dùng estradiol đường uống và nhóm dùng estradiol đường bôi ngoài da, lần lượt là 58,8% và 55,6% ($p > 0,05$). **Kết luận:** Bổ sung estrogen dạng bôi ngoài da có tác dụng phát triển NMTC và cho hiệu quả làm tổ tương đương estrogen dạng uống trong các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh.

* *Từ khóa:* Estrogen; Estradiol; 17 β -Estradiol; Oestrogel; Chuyển phôi đông lạnh.

¹Viện Pháp y Quân đội

²Học viện Quân y

Người phản hồi: Phạm Thị Nguyệt (phamnguyet301289@gmail.com)

Ngày nhận bài: 12/12/2022

Ngày bài báo được đăng: 26/12/2022

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i1.245>

**ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF ORAL ESTROGEN AND
TRANSDERMAL ESTROGEN IN ENDOMETRIAL PREPARATION OF
FROZEN EMBRYO TRANSFER CYCLES AT MILITARY INSTITUTE
OF CLINICAL EMBRYOLOGY AND HISTOLOGY**

Summary

Objectives: To assess the effects of oral estrogen and transdermal estrogen in endometrial preparation of frozen embryo transfer cycles. **Subjects and methods:** A prospective descriptive study on 49 couples with indications for frozen embryo transfer at Military Institute of Clinical Embryology and Histology from October 2021 to July 2022. All patients who met the criteria and agreed to participate in the study, were randomly divided into two groups. Group 1 used oral estradiol as estradiol valerate for endometrial preparation, while transdermal estradiol as 17 β -Estradiol was used in group 2. **Results:** The average dose of 17 β -Estradiol on the day of "window implantation" was 5.91 ± 0.76 mg/day, equivalent to 7.88 ± 1.01 mg of estradiol valerate, which was significantly higher than the dose of estradiol valerate used in the oral group (7.25 ± 1.15 mg/day, $p < 0.05$). The thickness of the uterine endometrium in the oral and transdermal estrogen groups was 9.52 ± 0.94 mm and 9.66 ± 0.89 mm, respectively ($p > 0.05$). The pregnancy rate (positive β -hCG) was similar between the oral estradiol group and the topical estradiol group, 58.8% and 55.6%, respectively ($p > 0.05$). **Conclusion:** Transdermal estrogen supplementation has endometrial growth and implantation efficacy comparable to oral estrogen in frozen embryo transfer cycles.

* **Keywords:** Estrogen; Estradiol; 17 β -Estradiol; Oestrogel; Frozen embryo transfer.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong thập kỷ qua, sự ra đời của kỹ thuật thụ tinh hóa mang lại hiệu quả và an toàn trong đông lạnh phôi, cùng với chiến lược “đông phôi toàn bộ” góp phần làm tăng đáng kể các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh trên toàn cầu [1]. Song song với cải thiện chất lượng phôi trước - sau rã đông, chuẩn bị NMTC

trong chuyển phôi đông lạnh cũng đóng vai trò hết sức quan trọng trong quá trình làm tổ của phôi. Các phác đồ chuẩn bị niêm mạc thường được sử dụng như liệu pháp hormone thay thế, kích thích buồng trứng nhẹ hoặc chuẩn bị bằng chu kỳ tự nhiên. Mỗi phác đồ có ưu, nhược điểm riêng, tuy vậy trong thực hành lâm sàng chuẩn bị niêm mạc bằng hormone thay thế vẫn là phương

pháp phổ biến nhất bởi không đòi hỏi theo dõi thường xuyên, thuận tiện cho cả bác sĩ và BN [2]. Trong phác đồ hormone thay thế có thể sử dụng estrogen cố định liều hoặc tăng dần liều bắt trước sự tăng estrogen nội sinh trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt [3]. Ngoài ra, có thể dùng estrogen theo nhiều đường khác nhau như uống, bôi ngoài da, đặt âm đạo. Nhiều báo cáo cho thấy tỷ lệ sinh sống không khác nhau giữa các đường dùng thuốc, tuy nhiên mức độ bằng chứng còn yếu. Theo đường uống, sau quá trình hấp thu ở ruột và chuyển hóa ở gan, nồng độ estradiol trong huyết thanh sẽ giảm khoảng 30%. Chống chỉ định đường uống với những BN suy chức năng gan hoặc có nguy cơ thuyên tắc mạch. Trong khi đó, sử dụng estrogen dạng thẩm thấu qua da không chuyển hóa qua gan mà lưu hành ngay trong huyết thanh. Do vậy, có giả thuyết cho rằng, estrogen dạng thẩm thấu qua da ít ảnh hưởng đến chuyển hóa lipoprotein và quá trình đông máu [4]. Trên thế giới, estrogen dạng bôi ngoài da đã và đang được nghiên cứu trong chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi đông lạnh [5]. Hiện nay, tại Việt Nam, chưa có nhiều nghiên cứu so sánh sự khác nhau của estrogen dạng uống và dạng gel bôi thẩm thấu qua da đối với kết quả chuẩn bị NMTC cho chuyển phôi đông lạnh. Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu

này nhằm: *Đánh giá tác dụng của estrogen dạng uống và bôi ngoài da trong chuẩn bị NMTC cho chuyển phôi đông lạnh.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu trên 49 cặp vợ chồng có chỉ định chuyển phôi đông lạnh tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ tháng 10/2021 - 7/2022.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Đối tượng được chỉ định chuẩn bị NMTC bằng phác đồ sử dụng nội tiết ngoại sinh, có ít nhất 1 phôi chất lượng tốt, NMTC vào ngày “mở cửa sổ” ≥ 7 mm.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Dị dạng tử cung. Bệnh lý thực thể tử cung: Nhân sơ dưới niêm mạc, polyp buồng tử cung, dính buồng tử cung, lạc NMTC... BN có dịch trong buồng tử cung. Tiền sử rối loạn đông, cầm máu; huyết khối động - tĩnh mạch tiến triển (như nhồi máu cơ tim, đột quy). Hiện tại hoặc có tiền sử u gan (lành hoặc ác tính), các bệnh gan nặng. Tăng triglyceride máu nặng.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả, tiến cứu.

* *Các bước tiến hành:*

- Thu thập thông tin bệnh sử, đặc điểm lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng theo mẫu bệnh án.

- Nếu không phát hiện bất thường trên siêu âm ngày 2 của chu kỳ kinh, bắt đầu chuẩn bị niêm mạc bằng estrogen ngoại sinh phác đồ liều linh động:

+ Nhóm uống: Viên nén Progynova 2 mg khởi đầu bằng liều 3 viên/ngày. Mỗi viên nén Progynova 2 mg chứa 2 mg estradiol valerate.

+ Nhóm bôi ngoài da: Oestrogel 0,06% khởi đầu bằng liều 3 thanh/ngày. Mỗi thanh 2,5g gel Oestrogel chứa 1,5 mg 17 β -Estradiol.

- Theo dõi sự phát triển của độ dày NMTC, sau 10 - 12 ngày khi độ dày NMTC ≥ 7 mm, tiến hành “mở cửa sổ” bằng progesterone.

- Đánh giá kết quả có thai sau chuyển phôi 14 ngày.

* *Các chỉ tiêu nghiên cứu:* Đặc điểm đối tượng nghiên cứu, liều lượng và thời gian dùng estrogen ngoại sinh, đáp ứng phát triển NMTC, tỷ lệ có thai.

Xử lý số liệu: Số liệu thu thập vào bệnh án nghiên cứu và được nhập vào phần mềm Excel, phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS 20.0. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm. Các test thống kê thích hợp được sử dụng để kiểm định sự khác biệt giữa hai nhóm. Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

Bảng 1: Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SD$)	p
Chiều cao (cm)	156,33 \pm 5,67	156,76 \pm 5,82	> 0,05
Cân nặng (kg)	53,67 \pm 7,87	52,88 \pm 8,43	
Chỉ số khối cơ thể - BMI (kg/m ²)	21,94 \pm 2,9	21,44 \pm 2,7	
Thời gian vô sinh (năm)	4,58 \pm 3,61	4,16 \pm 3,55	
Độ dài vòng kinh (ngày)	35,50 \pm 6,53	32,52 \pm 6,60	
Số ngày có kinh (ngày)	5,50 \pm 1,06	4,84 \pm 1,28	

Không có sự khác biệt về chỉ số BMI ở nhóm 1 ($21,94 \pm 2,90 \text{ kg/m}^2$) so với nhóm 2 ($21,44 \pm 2,70 \text{ kg/m}^2$) ($p > 0,05$). Chiều cao, cân nặng, thời gian vô sinh của các đối tượng thuộc nhóm uống và bôi da E2 cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sự khác biệt về độ dài vòng kinh, cũng như số ngày có kinh trung bình giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Bảng 2: Liều estradiol ngày “mở cửa sổ” trong chuẩn bị NMTC.

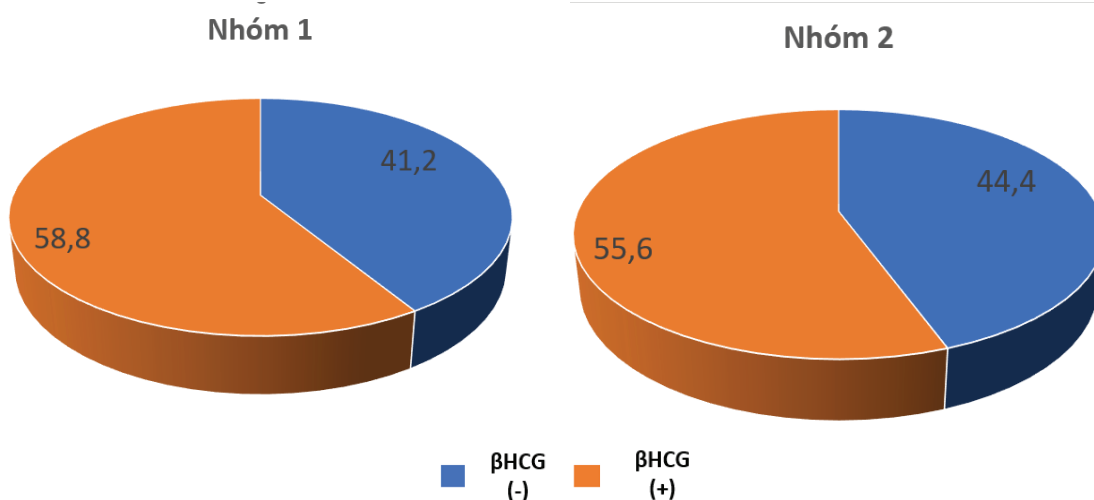
Nhóm	Loại estradiol	$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Nhóm 1	Estradiol valerate (mg/ngày)	$7,25 \pm 1,15$	6,0	10,0
Nhóm 2	17 β -Estradiol (mg/ngày)	$5,91 \pm 0,76$	4,5	7,5

Trong nhóm bôi da, liều lượng 17 β -Estradiol ngày “mở cửa sổ” trung bình là $5,91 \pm 0,76 \text{ mg/ngày}$, quy đổi tương đương với $7,88 \pm 1,01 \text{ mg estradiol valerate}$, cao hơn có ý nghĩa so với liều estradiol valerate sử dụng ở nhóm uống ($7,25 \pm 1,15 \text{ mg/ngày}$, $p < 0,05$).

Bảng 3: Số ngày chuẩn bị NMTC trước khi chuyển dạng bằng bổ sung progesteron giữa hai nhóm.

Đặc điểm	Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SD$)	p
Số ngày	$12,79 \pm 0,72$	$12,88 \pm 0,73$	$> 0,05$

Số ngày chuẩn bị NMTC trước khi chuyển dạng bằng bổ sung progesteron giữa hai nhóm lần lượt là $12,79 \pm 0,72$ ngày và $12,88 \pm 0,73$ ngày. Kiểm định thống kê cho thấy sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).



Biểu đồ 1: Tỷ lệ làm tổ ở hai nhóm.

Dựa trên kết quả xét nghiệm β -hCG sau 14 ngày chuyển phôi, xác định được tỷ lệ có thai của đối tượng ở nhóm 1 là 58,8%, cao hơn so với nhóm 2 (55,6%). Tuy nhiên, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, đối tượng được chuẩn bị NMTC bằng phác đồ sử dụng nội tiết tố ngoại sinh, nhóm 1 gồm 24 đối tượng sử dụng estrogen dạng uống. Dược chất được sử dụng là estradiol valerate - một loại este của estradiol. Quá trình este hóa estradiol nhằm cải thiện sự hấp thu và sinh khả dụng sau khi uống do estradiol nội sinh tự sinh khả dụng đường uống rất thấp (2 - 10%). Theo Davies và CS, estradiol valerate là dạng estrogen được sử dụng phổ biến nhất trong quá trình chuẩn bị NMTC [5]. Tuy vậy, quá trình hấp thu tại ruột và sau đó là chuyển hóa tại gan làm sinh khả dụng của estradiol theo

đường uống (estradiol valerate) giảm khoảng 30% [4].

Một số cách sử dụng estrogen ngoại sinh trong chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi đông lạnh đã được nghiên cứu và áp dụng bao gồm viên uống, miếng dán thẩm thấu qua da và gần đây nhất là dạng gel thẩm thấu qua da. Trong nghiên cứu này, dạng gel Oestrogel 0,06% bôi ngoài da chứa 17β -Estradiol được sử dụng ở 25 đối tượng nghiên cứu thuộc nhóm 2. Oestrogel 0,06% tít 80g chứa hoạt chất 17β -estradiol, được sử dụng cho liệu pháp hormone thay thế để làm giảm các triệu chứng thiếu hụt estrogen ở phụ nữ mãn kinh, sau đó bắt đầu được nghiên cứu áp dụng

trong chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi đông lạnh. Đây là một loại gel trong suốt, không màu, 17 β -Estradiol, ethanol, pushamine và carborner. Mỗi thanh 2,5g Oestrogel chứa 1,5mg 17 β -Estradiol, mỗi thanh tương đương 2 mg estradiol valerate chứa trong một viên nén Progynova 2 mg. 17 β -Estradiol trong gel Oestrogel đi vào máu, trực tiếp qua da mà không qua hệ tiêu hóa, nghĩa là không bị chuyển hóa ở gan như khi uống estradiol valerate. Điều này dẫn đến nhiều hormone theo máu tới mô đích NMTC với sinh khả dụng cao. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu tương đối thuần nhất, số ngày bổ sung estradiol ngoại sinh tính đến ngày “mở cửa sổ” giữa hai nhóm không có sự khác biệt. Liều lượng 17 β -Estradiol ngày “mở cửa sổ” trung bình là $5,91 \pm 0,76$ mg/ngày, quy đổi tương đương với $7,88 \pm 1,01$ mg estradiol valerate, cao hơn có ý nghĩa so với liều estradiol valerate sử dụng ở nhóm uống $7,25 \pm 1,15$ mg/ngày ($p < 0,05$). Đường bôi ngoài da có liều lượng khi quy đổi ra estradiol valerate cao hơn có ý nghĩa thống kê so với đường uống, cho thấy sinh khả dụng cao hơn về mặt lý thuyết.

Đánh giá độ dày NMTC ở nhóm dùng estrogen đường uống và đường bôi ngoài da lần lượt là $9,52 \pm 0,94$ mm và $9,66 \pm 0,89$ mm, khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Kết quả này phù hợp với kết luận của nhiều nghiên cứu khác khi độ dày NMTC không có sự khác biệt giữa hai nhóm sử dụng estradiol chuẩn bị NMTC với đường dùng khác nhau [6]. Ngoài ra, cũng nhận thấy tỷ lệ có thai (β -hCG dương tính) tương đương nhau giữa nhóm dùng estradiol đường uống và nhóm dùng estradiol đường bôi ngoài da, lần lượt là 58,8% và 55,6% ($p > 0,05$). Kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự nghiên cứu của Sita Garimella (2020). Nghiên cứu đánh giá tác động của estradiol đường uống và estradiol đường bôi ngoài da trong quá trình chuẩn bị NMTC cho chuyển phôi đông lạnh cho thấy, tỷ lệ có thai ở hai nhóm lần lượt là 68,5% và 70,2%, sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa ($p = 0,752$) [7].

KẾT LUẬN

Bổ sung estrogen dạng bôi ngoài da có tác dụng phát triển NMTC và cho hiệu quả làm tổ tương đương estrogen dạng uống trong các chu kỳ chuyển phôi đông lạnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Singh B., Reschke L., Segars J., et al. (2020). Frozen-thawed embryo transfer: the potential importance of the corpus luteum in preventing obstetrical complications. *Fertil Steril*; 113(2):252-257.

2. Ghobara T., Gelbaya T.A., Ayeleke R.O. (2017). Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev*; 7, CD003414.

3. Navot D., Laufer N., Kopolovic J., et al. (1986). Artificially induced endometrial cycles and establishment of pregnancies in the absence of ovaries. *N Engl J Med*; 314(13):806-811.

4. Shahrokh Tehraninejad E., Kabodmehri R., Hosein Rashidi B., et al. (2018). Trans dermal estrogen (oestrogel) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *Int J Reprod Biomed*; 16(1):51-56.

5. Davies M.C., Anderson M.C., Mason B.A., et al. (1990). Oocyte donation: the role of endometrial receptivity. *Hum Reprod*; 5(7):862-869.

6. Madero S., Rodriguez A., Vassena R., et al. (2016). Endometrial preparation: effect of estrogen dose and administration route on reproductive outcomes in oocyte donation cycles with fresh embryo transfer. *Hum Reprod*; 31(8):1755-1764.

7. Garimella S., Karunakaran S., Gedela D.R. (2021). A prospective study of oral estrogen versus transdermal estrogen (gel) for hormone replacement frozen embryo transfer cycles. *Gynecol Endocrinol*; 37(6):515-518.