

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG ĐẾN CHUYỂN HÓA LIPID MÁU VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA ESTROGEN DẠNG UỐNG VÀ DẠNG BÔI NGOÀI DA TRONG CHU KỲ CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH

Đinh Trọng Hà^{1}, Phạm Thị Nguyệt², Trịnh Thế Sơn¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi một số chỉ số lipid máu và tác dụng phụ khi sử dụng estrogen dạng uống và dạng bôi ngoài da trong chuẩn bị niêm mạc tử cung (NMTC) cho chu kỳ chuyển phôi đông lạnh (CPĐL). **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, so sánh trên 48 bệnh nhân (BN) thực hiện CPĐL tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội từ năm 2022 - 2023. BN được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: Nhóm sử dụng estradiol valerate dạng uống (Progynova) và nhóm sử dụng 17 β -estradiol dạng gel bôi ngoài da (Oestrogel). Các chỉ số lipid máu như cholesterol toàn phần (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) và triglyceride (TG) được đo trước và sau 10 - 12 ngày dùng thuốc; đồng thời, ghi nhận tác dụng phụ và kết quả lâm sàng. **Kết quả:** Nhóm sử dụng estrogen dạng uống có tăng TC (từ $5,02 \pm 0,71$ lên $5,26 \pm 0,74$ mmol/L; $p < 0,05$) và TG (từ $1,38 \pm 0,35$ lên $1,52 \pm 0,41$ mmol/L; $p < 0,05$), trong khi nhóm sử dụng estrogen dạng bôi ngoài da không thay đổi có ý nghĩa ($p > 0,05$). Tác dụng phụ nhẹ gặp ở 16,6% nhóm estrogen dạng uống và 8,3% nhóm estrogen dạng bôi ngoài da. Độ dày NMTC ($9,7 \pm 0,9$ và $9,6 \pm 0,8$ mm) và tỷ lệ β -hCG dương tính (59,1% và 56,0%) tương đương giữa hai nhóm ($p > 0,05$). **Kết luận:** Dạng estrogen bôi ngoài da đạt hiệu quả chuẩn bị NMTC tương đương dạng estrogen uống nhưng ít ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid máu và gây ít tác dụng phụ hơn.

Từ khóa: Estrogen; Estradiol; Chuyển phôi đông lạnh; Lipid máu; Tác dụng phụ.

EVALUATION OF THE IMPACT ON BLOOD LIPID METABOLISM AND ADVERSE EFFECTS OF ORAL AND TRANSDERMAL ESTROGEN IN FROZEN EMBRYO TRANSFER CYCLES

Abstract

Objectives: To evaluate changes in blood lipid parameters and adverse effects of oral and transdermal estrogen administration during endometrial preparation for

¹Học viện Quân y

²Viện Y học Phóng xạ và U bướu Quân đội

*Tác giả liên hệ: Đinh Trọng Hà (hadtqx@yahoo.com)

Ngày nhận bài: 04/11/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 29/01/2026

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v51i3.1761>

frozen embryo transfer (FET) cycles. **Methods:** A retrospective, descriptive, comparative study was conducted on 48 patients undergoing FET at the Military Institute of Clinical Embryology and Histology from 2022 - 2023. Participants were randomly assigned into two groups: Oral estradiol valerate (6 - 8 mg/day) and transdermal 17 β -estradiol gel (4.5 - 6 mg/day). Blood lipid parameters, including serum total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), were measured before and after 10 - 12 days of estrogen administration; adverse effects and clinical outcomes were also observed. **Results:** The oral estradiol group showed mild increases in TC (from 5.02 ± 0.71 to 5.26 ± 0.74 mmol/L; $p < 0.05$) and TG (from 1.38 ± 0.35 to 1.52 ± 0.41 mmol/L; $p < 0.05$), whereas the transdermal group showed no significant lipid changes ($p > 0.05$). Mild adverse effects were reported in 16.6% of oral users and 8.3% of transdermal users, Endometrial thickness (9.7 ± 0.9 mm vs. 9.6 ± 0.8 mm) and β -hCG positivity rates (59.1% vs. 56.0%) were comparable ($p > 0.05$). **Conclusion:** Transdermal estrogen achieved equivalent endometrial preparation efficacy compared to oral estrogen, while exerting minimal effects on lipid metabolism and causing fewer adverse effects.

Keywords: Estrogen; Estradiol; Frozen embryo transfer; Blood lipid; Adverse effects.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong các chu kỳ CPĐL, việc chuẩn bị NMTC đóng vai trò quan trọng, quyết định khả năng làm tổ của phôi và tỷ lệ có thai lâm sàng. Estrogen ngoại sinh là thành phần chính trong phác đồ này, giúp kích thích tăng sinh và hoàn thiện NMTC, tạo điều kiện thuận lợi cho quá trình tiếp nhận phôi. Hiện nay, có nhiều đường dùng estrogen khác nhau như dạng uống, bôi ngoài da, đặt âm đạo hoặc tiêm, trong đó hai dạng phổ biến nhất là estradiol valerate dạng uống và 17 β -estradiol dạng bôi ngoài da. Mặc dù cả hai dạng đều cho hiệu quả làm dày NMTC tương đương nhưng estrogen dạng uống phải trải qua chuyển hóa bước một tại

gan dẫn đến tăng tổng hợp protein mang hormone, lipoprotein và yếu tố đông máu, từ đó có thể làm tăng nhẹ TC và TG, cũng như nguy cơ huyết khối ở một số nhóm BN [1]. Trong khi đó, estrogen dạng bôi ngoài da hấp thu trực tiếp qua mao mạch da vào hệ tuần hoàn, bỏ qua gan, giúp duy trì nồng độ estradiol ổn định hơn và ít ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid máu cũng như chức năng gan [2]. Một số nghiên cứu trên thế giới cho thấy estrogen dạng uống làm tăng đáng kể nồng độ TG so với dạng bôi ngoài da, đồng thời liên quan đến nguy cơ huyết khối tĩnh mạch cao hơn gấp 2 - 3 lần, trong khi estrogen dạng bôi ngoài da không làm thay đổi đáng kể nồng độ HDL-C và LDL-C [3, 4].

Tại Việt Nam, các dữ liệu chủ yếu tập trung vào hiệu quả làm dày NMTC và tỷ lệ có thai khi sử dụng estrogen dạng uống và dạng bôi ngoài da, chưa có nhiều nghiên cứu đánh giá tác động của estrogen lên chuyển hóa lipid máu và tính an toàn toàn thân trong CPĐL. Vì vậy, nghiên cứu được thực hiện nhằm: *Đánh giá sự thay đổi một số chỉ số lipid máu và tác dụng phụ khi sử dụng estrogen dạng uống và bôi ngoài da trong chuẩn bị NMTC cho chu kỳ CPĐL.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 48 BN có chỉ định CPĐL tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y từ năm 2022 - 2023.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* BN trong độ tuổi sinh sản (từ 20 - 40 tuổi); có chỉ định thực hiện chu kỳ CPĐL tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội; có ít nhất một phôi đông lạnh chất lượng tốt theo tiêu chuẩn của Gardner và Schoolcraft (1999) [5]; không có rối loạn nội tiết nặng (FSH \leq 10 IU/L, prolactin và TSH trong giới hạn bình thường); không mắc bệnh lý tim mạch, gan, thận, huyết khối tĩnh mạch hoặc rối loạn lipid máu nặng trước khi nghiên cứu; không sử dụng thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid hoặc hormone sinh dục trong vòng 3 tháng trước nghiên cứu; tự nguyện tham gia và ký cam kết đồng ý sau khi được giải thích rõ mục đích, quy trình, lợi ích và nguy cơ của nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* BN bị dị dạng hoặc tổn thương tử cung ảnh hưởng làm tổ phôi; có bệnh lý nội tiết hoặc chuyển hóa (đái tháo đường, rối loạn tuyến giáp, buồng trứng đa nang); rối loạn lipid máu trung bình hoặc nặng, bệnh gan - thận mạn tính hoặc tim mạch; BMI \geq 30 kg/m², hút thuốc, uống rượu hoặc dùng chất kích thích; đang dùng thuốc ảnh hưởng đến lipid máu hoặc hormone sinh dục; không tuân thủ điều trị hoặc rút khỏi nghiên cứu trước khi hoàn thành chu kỳ.

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, so sánh song song hai nhóm.

* *Các bước tiến hành:*

Chọn mẫu nghiên cứu: Tuyển chọn 48 BN đủ tiêu chuẩn tham gia, chia ngẫu nhiên thành hai nhóm: Nhóm 1 (dạng uống) sử dụng estradiol valerate (Progynova) liều 6 - 8 mg/ngày, chia 2 - 3 lần/ngày. Nhóm 2 (dạng bôi ngoài da) sử dụng 17 β -estradiol dạng gel (Oestrogel) liều 4,5 - 6 mg/ngày, bôi 1 lần/ngày vào buổi sáng lên vùng da khô (bụng, đùi hoặc cánh tay).

Chuẩn bị NMTC: Estrogen được sử dụng liên tục trong 10 - 12 ngày. Siêu âm đo độ dày NMTC vào ngày bắt đầu và ngày 10 - 12 của chu kỳ điều trị.

Xét nghiệm cận lâm sàng: Các chỉ tiêu lipid máu (TC, HDL-C, LDL-C, TG) trước và sau điều trị được lấy từ máu tĩnh mạch vào ống chứa chất chống đông,

sau đó ly tâm để tách huyết thanh. Xét nghiệm lipid máu sau ly tâm được thực hiện theo nguyên lý enzyme - quang trên máy sinh hóa tự động AU 5800 (Beckman Coulter).

Theo dõi lâm sàng: Ghi nhận các biểu hiện toàn thân và tác dụng phụ mỗi ngày trong quá trình sử dụng thuốc.

Chuyển phôi: Thực hiện khi NMTC đạt $\geq 8\text{mm}$ và điều kiện nội tiết phù hợp.

Đánh giá kết quả: So sánh sự thay đổi chỉ số lipid máu, độ dày NMTC, tỷ lệ β -hCG dương tính và tỷ lệ xuất hiện tác dụng phụ giữa hai nhóm.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu*: Độ dày NMTC (mm) trước chuyển phôi; các chỉ số lipid máu (TC, HDL-C, LDL-C, TG); biểu hiện lâm sàng và tác dụng phụ.

* *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. Các biến định lượng được trình bày dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$). So sánh sự khác biệt số liệu giữa các nhóm bằng kiểm định T độc lập (independent T-test), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 6223/QĐ-HVQY ngày 28/12/2021 của Học viện Quân y. Đối tượng nghiên cứu được cung cấp đầy đủ chi tiết về những nội dung cần biết về nghiên cứu trước khi tự nguyện tham gia nghiên cứu. Số liệu nghiên cứu được Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1. So sánh đặc điểm một số chỉ tiêu nghiên cứu giữa hai nhóm.

Chỉ tiêu nghiên cứu	Nhóm estrogen uống (n = 24)	Nhóm estrogen bôi ngoài da (n = 24)	p
Tuổi trung bình (năm)	31,8 \pm 4,2	32,1 \pm 4,0	> 0,05
BMI (kg/m ²)	21,9 \pm 2,1	22,2 \pm 2,3	> 0,05
Độ dày NMTC (mm)	9,7 \pm 0,9	9,6 \pm 0,8	> 0,05
Tỷ lệ β -hCG dương tính (%)	59,1	56,0	> 0,05

Hai nhóm không có khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi, chỉ số BMI, độ dày NMTC cũng như tỷ lệ β -hCG dương tính sau chuyển phôi ($p > 0,05$).

Bảng 2. Các chỉ số lipid máu trước và sau của hai nhóm nghiên cứu.

Chỉ số nghiên cứu	Nhóm estrogen uống (n = 24)	Nhóm estrogen BND (n = 24)	p
Cholesterol TP (mmol/L)			
Trước điều trị	5,02 ± 0,71	5,11 ± 0,68	> 0,05
Sau điều trị	5,26 ± 0,74	5,15 ± 0,67	< 0,05*
Triglycerid (mmol/L)			
Trước điều trị	1,38 ± 0,35	1,36 ± 0,33	> 0,05
Sau điều trị	1,52 ± 0,41	1,39 ± 0,35	< 0,05*
HDL-C (mmol/L)			
Trước điều trị	1,40 ± 0,27	1,42 ± 0,29	> 0,05
Sau điều trị	1,39 ± 0,28	1,43 ± 0,30	> 0,05
LDL-C (mmol/L)			
Trước điều trị	3,15 ± 0,51	3,08 ± 0,54	> 0,05
Sau điều trị	3,19 ± 0,52	3,10 ± 0,55	> 0,05

(TP: Toàn phần; *: $p < 0,05$; BND: Bôi ngoài da)

Nhóm estrogen dạng uống có xu hướng tăng nhẹ TC và TG, trong khi HDL-C và LDL-C hầu như không thay đổi. Nhóm estrogen dạng bôi ngoài da duy trì ổn định tất cả các chỉ số lipid máu, không ghi nhận biến động có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3. Các tác dụng phụ của hai nhóm nghiên cứu.

Tác dụng phụ	Nhóm estrogen uống n = 24 (%)	Nhóm estrogen BND n = 24 (%)	p
Buồn nôn, chán ăn	3 (12)	1 (4,2)	> 0,05
Căng tức ngực	2 (8,3)	1 (4,2)	> 0,05
Đau đầu, mệt nhẹ	2 (8,3)	0 (0)	> 0,05
Rối loạn tiêu hóa nhẹ	1 (4,2)	0 (0)	> 0,05
Mẩn đỏ hoặc ngứa tại vị trí bôi	-	1 (4,2)	-
Tổng số có tác dụng phụ	4 (16,6)	2 (8,3)	> 0,05
Tác dụng phụ nặng	0 (0)	0 (0)	-

(BND: Bôi ngoài da)

Cả hai nhóm đều không xuất hiện tác dụng phụ nghiêm trọng. Tác dụng phụ chủ yếu là buồn nôn nhẹ, căng ngực hoặc đau đầu thoáng qua, tự hết sau 1 - 2 ngày. Nhóm estrogen dạng uống ghi nhận tỷ lệ tác dụng phụ cao hơn (16,6%) so với nhóm estrogen dạng bôi ngoài da (8,3%), nhưng không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu cho thấy độ dày NMTC và tỷ lệ β -hCG dương tính sau CPĐL tương đương giữa hai nhóm dùng estrogen dạng uống và dạng bôi ngoài da ($p > 0,05$). Điều này khẳng định cả hai dạng đều có hiệu quả tương đương trong chuẩn bị NMTC cho chu kỳ CPĐL. Kết quả này phù hợp với nhận định của Peter và CS cho thấy hiệu quả tăng sinh niêm mạc của estrogen không phụ thuộc vào đường dùng, miễn là nồng độ estradiol huyết thanh đạt ngưỡng sinh lý [4]. Một số nghiên cứu trước đây tại Việt Nam cũng cho thấy estrogen dạng bôi ngoài da đạt độ dày NMTC tương tự estrogen dạng uống [6, 7]. Nghiên cứu này cũng cho thấy estrogen dạng uống làm tăng nhẹ TC và TG ($p < 0,05$), trong khi nhóm estrogen bôi ngoài da không có thay đổi đáng kể ($p > 0,05$). Điều này phù hợp với cơ chế dược động học của estrogen dạng uống phải trải qua chuyển hóa bước một tại gan, kích thích tổng hợp protein vận chuyển lipid và lipoprotein [1].

Ngược lại, estrogen qua da hấp thu trực tiếp vào tuần hoàn, tránh gan, giúp duy trì nồng độ estradiol ổn định và ít ảnh hưởng đến chuyển hóa lipid [2, 4]. Nghiên cứu của Peter và CS (1989) cũng cho thấy nguy cơ tăng TG máu và biến cố huyết khối tĩnh mạch cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng estrogen dạng uống so với nhóm estrogen bôi ngoài da [3]. Do đó, kết quả của chúng tôi chứng minh estrogen đường bôi an toàn hơn về chuyển hóa, đặc biệt ở BN có yếu tố nguy cơ tim mạch hoặc rối loạn lipid máu. Nghiên cứu của Vehkavaara và CS (2020) đã chứng minh sử dụng estrogen dạng bôi ngoài da không làm thay đổi đáng kể nồng độ HDL-C và LDL-C, trong khi dạng uống có thể làm giảm nhẹ HDL-C và tăng TG [9]. Nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với kết quả này khi HDL-C và LDL-C gần như không thay đổi ở cả hai nhóm nhưng TC và TG chỉ tăng ở nhóm uống. Đáng chú ý, sự khác biệt về nồng độ lipid trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ở mức nhẹ và chưa có ý nghĩa lâm sàng, do thời gian điều trị tương đối ngắn (10 - 12 ngày). Tuy nhiên, với các chu kỳ CPĐL lặp lại nhiều lần, tác động tích lũy có thể đáng kể hơn, cần được theo dõi trong nghiên cứu tiếp theo.

Cả hai nhóm đều không ghi nhận biến chứng nặng, chỉ có các tác dụng phụ nhẹ như buồn nôn, căng ngực, đau đầu thoáng qua, với tỷ lệ thấp hơn ở nhóm bôi ngoài da (8,3% so với 16,6%). Điều

này phù hợp với nhận định của Kopper và CS (2009) cho thấy estrogen qua da có tính dung nạp tốt hơn, tránh được dao động nồng độ hormone và giảm kích thích gan phải hoạt động [10]. Ngoài ra, estrogen bôi ngoài da không gây mẫn ngứa đáng kể, cho thấy khả năng dung nạp da tốt trong điều kiện khí hậu Việt Nam. Từ kết quả trên, có thể thấy estrogen bôi ngoài da (17 β -estradiol) là lựa chọn an toàn, hiệu quả trong chuẩn bị NMTC cho chu kỳ CPĐL, đặc biệt ở nhóm BN có nguy cơ tim mạch, béo phì, hoặc rối loạn lipid máu. Sử dụng estrogen dạng bôi ngoài da giúp giảm gánh nặng chuyển hóa gan và hạn chế nguy cơ tăng lipid máu, đồng thời duy trì hiệu quả làm dày NMTC và tỷ lệ có thai tương đương.

KẾT LUẬN

Sử dụng estrogen dạng bôi ngoài da trong chu kỳ CPĐL cho hiệu quả chuẩn bị NMTC tương đương với sử dụng estrogen dạng uống (độ dày NMTC trung bình là $9,1 \pm 1,3\text{mm}$ so với $9,3 \pm 1,4\text{mm}$; $p > 0,05$). Tuy nhiên, estrogen dạng uống làm tăng nhẹ TC (từ $5,02 \pm 0,71$ lên $5,26 \pm 0,74$ mmol/L; $p < 0,05$) và TG (từ $1,38 \pm 0,35$ lên $1,52 \pm 0,41$ mmol/L; $p < 0,05$), trong khi dạng bôi ngoài da không làm thay đổi đáng kể các chỉ số lipid máu. Tỷ lệ tác dụng phụ buồn nôn, căng ngực, nhức đầu, rối loạn tiêu hóa nhẹ ở nhóm bôi ngoài da đều có xu hướng thấp hơn ở nhóm uống. Kết quả này bước đầu cho

thấy estrogen bôi ngoài da có xu hướng an toàn chuyển hóa cao hơn và là một gợi ý lựa chọn thích hợp cho BN có rối loạn lipid máu hoặc nguy cơ tim mạch.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berg G, Mesch V, Boero L. Lipoprotein(a) in postmenopausal women: Assessment of cardiovascular risk and therapeutic options. *International Journal of Clinical Practice*. 2016; 97(3):450-457.
2. Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Risk of venous thrombosis with oral versus transdermal estrogen therapy among postmenopausal women. *Current Opinion in Hematology*. 2010; 17(5):457-463.
3. Canonico M, Oger E, Plu-Bureau G. Hormone therapy and venous thromboembolism. *BMJ*. 2016; 332(7538):841-845.
4. Peter LS, MCGarrigle HG, Munro P. Comparison of the effects of oral and transdermal oestradiol administration on oestrogen metabolism, protein synthesis, gonadotrophin release, bone turnover and climacteric symptoms in postmenopausal women. *Clinical Endocrinology*. 1989; 30:241-249.
5. Gardner DK, Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocysts. In: Jansen R, Mortimer D, eds. Towards reproductive certainty: Infertility and genetics beyond 1999. London: Parthenon Publishing. 1999:378-388.
6. Phạm Thị Nguyệt. 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 phối đông lạnh tại Viện Mô phối Lâm sàng Quân đội. *Tạp chí Y Dược học Quân sự*. 2023; 48(1):27-34.

7. Phạm Thị Hằng. So sánh hiệu quả của estradiol thoa da với estradiol uống trong chuẩn bị nội mạc tử cung ở bệnh nhân chuyển phối trứng: Thử nghiệm lâm sàng. *Tạp chí Phụ sản Việt Nam*. 2019; 16(3): 92-97.

8. Vehkavaara S, Rutanen EM, Uotila P. Differential effects of oral and

transdermal estrogen replacement therapy on endothelial function in postmenopausal women. *Circulation*. 2000; 102(22):2687-2693.

9. Santen RJ. Comparative safety of estrogen routes. *Menopause*. 2020; 27(8):950-957.

10. Kopper NW, Gudeman J, Thompson DJ. Transdermal hormone therapy in postmenopausal women: A review of metabolic effects and drug delivery technologies. *Drug Des Devel Ther*. 2009; 2:193-202.