

**ĐÁNH GIÁ TÁC DỤNG CỦA ESTROGEN DẠNG UỐNG
VÀ DẠNG BÔI NGOÀI DA LÊN MỘT SỐ YẾU TỐ ĐÔNG MÁU
TRONG QUÁ TRÌNH CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH
TẠI VIỆN MÔ PHÔI LÂM SÀNG QUÂN ĐỘI**

Đinh Trọng Hà^{1}, Phạm Thị Nguyệt²
Trịnh Quốc Thành¹, Trịnh Thế Sơn¹*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá tác dụng của estrogen dạng uống và bôi ngoài da lên một số yếu tố đông máu trong chuẩn bị niêm mạc tử cung (CBNMTC) cho chuyển phôi đông lạnh. **Phương pháp nghiên cứu:** Mô tả tiền 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. Đối tượng được chia ngẫu nhiên thành hai nhóm. Nhóm 1 sử dụng phác đồ estradiol đường uống, nhóm 2 sử dụng estradiol đường bôi ngoài da. Đánh giá chỉ số PT(s), APTT (giây), AT III (%) trước và sau CBNMTC ở 2 nhóm. **Kết quả:** Trước khi CBNMTC, PT, APTT, AT III không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$); Nhóm 1, APTT sau quá trình CBNMTC ($29,35 \pm 1,72$) thấp hơn so với trước quá trình CBNMTC ($30,63 \pm 1,52$) với $p < 0,05$, các chỉ số PT, AT III không có sự khác biệt ($p > 0,05$); Nhóm 2, APTT sau CBNMTC ($30,24 \pm 1,72$) thấp hơn so với trước CBNMTC ($31,03 \pm 2,26$) với $p < 0,05$, PT, AT III không có sự khác biệt ($p > 0,05$); Trong giai đoạn CBNMTC, PT, APTT, AT III không có sự khác biệt giữa hai nhóm ($p > 0,05$). **Kết luận:** APTT sau CBNMTC thấp hơn so với trước CBNMTC có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm. Các chỉ số PT, APTT, AT III không có sự khác biệt giữa hai nhóm.

Từ khóa: Estrogen; Estradiol; 17β -Estradiol; Chuyển phôi đông lạnh; Yếu tố đông máu.

¹Học viện Quân y

²Viện Pháy y Quân đội

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

Ngày nhận bài: 23/5/2023

Ngày được chấp nhận đăng: 10/7/2023

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v48i6.377>

**ASSESSMENT OF THE EFFECTS OF ORAL ESTROGEN
AND TRANSDERMAL ESTROGEN ON SEVERAL COAGULATION
FACTORS OF FROZEN EMBRYO TRANSFER CYCLES
IN THE MILITARY INSTITUTE OF CLINICAL EMBRYOLOGY
AND HISTOLOGY**

Abstract

Objectives: To assess the effects of oral estrogen and transdermal estrogen on several coagulation factors in endometrial preparation (EP) of frozen embryo transfer cycles. **Methods:** A prospective descriptive study on 49 couples with indications for frozen embryo transfer at the Military Institute of Clinical Embryology and Histology from October 2021 to July 2022. Subjects were randomly divided into two groups. Group one used oral estradiol, and group two used transdermal estradiol. PT(s), aPTT(s), and Antithrombin III(%) index were assessed before and after EP with exogenous estradiol in 2 groups. **Results:** Before EP, the PT, APTT, and AT III were not different between the two groups ($p > 0.05$); in group one, APTT after EP (29.35 ± 1.72) was lower than before EP (30.63 ± 1.52) with statistical significance ($p < 0.05$), while PT, AT III, has no difference ($p > 0.05$); in group two, APTT post-EP (30.24 ± 1.72) was lower than pre-EP (31.03 ± 2.26) with statistical significance ($p < 0.05$), while PT, AT III has no difference ($p > 0.05$); in the uterine EP stage, PT, APTT, AT III had no difference between two groups ($p > 0.05$). **Conclusion:** APTT after EP was significantly lower than before EP, which was statistically significant in the two groups. There was no difference between the two groups in coagulation indices such as PT, APTT, and AT III.

Keywords: Estrogen; Estradiol; 17β -Estradiol; Frozen embryo transfer; Coagulation factors.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Estrogen đã được sử dụng cho phụ nữ với nhiều mục đích khác nhau, nhiều nhất là dùng trong biện pháp tránh thai, có khoảng hơn 100 triệu phụ nữ trên toàn thế giới sử dụng thuốc tránh thai có thành phần estrogen [1].

Trong những năm gần đây, có nhiều nghiên cứu cho thấy việc sử dụng estrogen làm tăng nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch [2, 3]. Sử dụng estrogen cũng làm thay đổi trong con đường đông máu ngoại sinh, cụ thể là liên quan đến tăng mức độ của các yếu

tổ đông máu trong huyết tương như yếu tố I (fibrinogen), yếu tố II (prothrombin), yếu tố VII, VIII và X cũng như giảm nhẹ yếu tố đông máu V (FV) làm tăng nguy cơ huyết khối [4]. Việc khảo sát con đường đông máu ngoại sinh có thể được thực hiện bằng xét nghiệm đánh giá thời gian prothrombin (Prothrombin time - PT) và thời gian thromboplastin từng phần (Activated Partial Thromboplastin time - APTT) thông qua xét nghiệm này chúng ta có thể sơ bộ đánh giá được hoạt tính đông máu của các yếu tố tham gia trong con đường đông máu ngoại sinh (II, V, VII, X, fibrinogen...). Mặt khác, antithrombin III (ATIII), protein C và protein S chính là 3 protein ức chế sinh lý tự nhiên đối với quá trình đông máu. Anti thrombin III là một globulin miễn dịch có chức năng ức chế làm ngừng hoạt động của các yếu tố đông máu như thrombin hay các yếu tố khác. Do đó, anti thrombin III ức chế quá trình đông máu, giúp duy trì quá trình này diễn ra bình thường. Theo nghiên cứu của Beller và CS (1985), những phụ nữ sử dụng estrogen bị ảnh hưởng đến mức ATIII [5]. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, việc thay thế estradiol valerate bằng oestrogel dạng bôi da được tiến hành, qua đó đưa ra kết luận: Oestrogel cho kết quả tốt hơn

estradiol valerate, nhất là ở những BN chống chỉ định estradiol valerate như nguy cơ cao huyết khối tĩnh mạch sâu, tăng lipid máu và rối loạn đông máu [6]. Hiện nay tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu so sánh sự khác nhau của dạng estrogen uống và dạng gel bôi thẩm thấu qua da lên một số yếu tố đông máu trong quá trình 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 lên một số yếu tố đông máu trong chuẩn bị niêm mạc tử cung cho chuyển phôi đông lạnh.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

* *Đối tượng nghiên cứu:* 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:*

- BN 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.

- BN đồng ý tham gia nghiên cứu.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- BN 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);

- BN hiện tại hoặc có tiền sử bị 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 kết quả cận lâm sàng theo một mẫu bệnh án.

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

+ Nhóm uống (nhóm 1, n = 24): Viên nén Progynova 2mg khởi đầu bằng liều 3 viên/ngày. Mỗi viên nén Progynova 2mg chứa 2mg estradiol valerate.

+ Nhóm bôi ngoài da (nhóm 2, n = 25): Oestrogel 0,06% khởi đầu bằng liều 3 thanh/ngày. Mỗi thanh 2,5g gel Oestrogel chứa 1,5mg 17 β -Estradiol.

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

- Xét nghiệm chức năng đông máu lần 1: Định lượng các yếu tố đông máu ngoại sinh: PT (giây), APTT (giây), AT III (%) tại thời điểm ngày 2 chu kỳ kinh trước khi sử dụng E2 để chuẩn bị NMTC.

- Xét nghiệm chức năng đông máu lần 2: Định lượng các yếu tố đông máu ngoại sinh: PT (giây), APTT (giây), AT III (%) vào “ngày mở cửa sổ” trước khi sử dụng progesterone.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:* Các chỉ số PT, APPT, AT III trước và sau chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng estradiol ngoại sinh.

* *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.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng Y đức trong nghiên cứu Y Sinh học - 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. Các nguyên tắc về y đức được đảm bảo thực hiện nghiêm túc.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Đặc điểm các yếu tố đông máu trước khi chuẩn bị niêm mạc bằng estradiol ngoại sinh

Bảng 1. Các yếu tố đông máu ngay trước khi sử dụng estradiol.

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm 1 ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm 2 ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,72 ± 0,67	12,96 ± 0,63	> 0,05
APTT (giây)	30,63 ± 1,52	31,08 ± 2,23	> 0,05
AT III (%)	101,16 ± 18,83	99,88 ± 21,32	> 0,05

Các chỉ số đánh giá chức năng đông máu được đánh giá gồm PT, APTT, AT III vào ngày 2 chỵ kỳ kinh nguyệt, ngay trước khi bổ sung estradiol ngoại sinh. Kết quả cho thấy trước khi bước vào giai đoạn chuẩn bị NMTC, sự khác biệt các chỉ số này giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

2. Đặc điểm các yếu tố đông máu sau so với trước khi chuẩn bị niêm mạc bằng estradiol ngoại sinh

Bảng 2. Biến đổi các chỉ số đánh giá yếu tố đông máu trước và sau bổ sung estradiol đường uống.

Chỉ số xét nghiệm	Trước quá trình chuẩn bị NMTC (n = 24) ($\bar{X} \pm SD$)	Sau quá trình chuẩn bị NMTC (n = 24) ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,72 ± 0,67	12,67 ± 0,81	> 0,05
APTT (giây)	30,63 ± 1,52	29,35 ± 1,72	< 0,05
AT III (%)	101,16 ± 18,83	94,54 ± 15,75	> 0,05

Chỉ số PT, APTT, AT III sau quá trình chuẩn bị NMTC lần lượt là 12,67 giây, 29,35 giây và 94,54% thấp hơn so với trước quá trình chuẩn bị NMTC với giá trị lần lượt là 12,72 giây, 30,63 giây và 101,11%. Sự khác biệt ở chỉ số APTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Đặc điểm sự thay đổi chỉ số đánh giá chức năng đông máu ở nhóm đối tượng sử dụng estradiol đường bôi ngoài da.

Chỉ số xét nghiệm	Trước quá trình chuẩn bị NMTC (n = 25) ($\bar{X} \pm SD$)	Sau quá trình chuẩn bị NMTC (n = 25) ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,96 ± 0,63	12,80 ± 0,75	> 0,05
APTT (giây)	31,03 ± 2,26	30,24 ± 1,72	< 0,05
AT III (%)	100,83 ± 21,23	98,20 ± 20,50	> 0,05

Chỉ số PT, APTT, AT III sau quá trình chuẩn bị NMTC lần lượt là 12,80 giây, 30,24 giây và 98,20% thấp hơn so với trước quá trình chuẩn bị NMTC với giá trị lần lượt là 12,96 giây, 31,03 giây và 100,83%. Sự khác biệt ở chỉ số APTT có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 4. Đặc điểm chỉ số đánh giá chức năng đông máu giữa hai nhóm sau quá trình chuẩn bị NMTC.

Chỉ số xét nghiệm	Nhóm 1 (n = 24) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm 2 (n = 25) ($\bar{X} \pm SD$)	p
PT (giây)	12,67 ± 0,81	12,80 ± 0,75	> 0,05
APTT (giây)	29,35 ± 1,72	30,24 ± 1,72	> 0,05
AT III (%)	94,54 ± 15,75	98,20 ± 20,50	> 0,05

Sau quá trình chuẩn bị NMTC, các chỉ số đánh giá chức năng đông máu bao gồm PT, APTT, AT III ở đối tượng thuộc nhóm 1 lần lượt là 12,67 giây, 29,35 giây và 94,54% thấp hơn ở nhóm 2 với chỉ số PT, APTT, AT III lần lượt là 12,80 giây, 30,24 giây và 98,20%. Các chỉ số đánh giá đông máu ngoại sinh ở cả 2 nhóm đều nằm trong giới hạn bình thường và sự khác biệt giữa hai nhóm không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng chỉ số thời gian prothrombin-PT (giây), thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa-APTT (giây) và chỉ số anti thrombin III-AT III (%) để đánh giá chức năng đông máu của đối tượng nghiên cứu.

Thời gian prothrombin-PT là chỉ số khảo sát con đường đông máu ngoại sinh, PT biểu hiện hoạt tính đông máu của các yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh như II, V, VII, X. PT tính theo thời gian đông bình thường từ 12 - 14 giây. Trong nghiên cứu của chúng tôi, PT của cả hai nhóm sau quá trình chuẩn bị NMTC là $12,74 \pm 0,78$ (giây), giảm so với trước quá trình dùng estradiol $12,84 \pm 0,66$ (giây), tuy nhiên, chỉ số này vẫn trong giới hạn bình thường, sự khác biệt so với thời điểm trước sử dụng estradiol không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Khi so sánh chỉ số PT giữa hai nhóm sau quá trình chuẩn bị NMTC, cho thấy nhóm sử dụng estradiol đường uống có PT là $12,67 \pm 0,81$ (giây) thấp hơn so với nhóm bôi ngoài da là $12,80 \pm 0,75$ (giây). Điều này cho thấy, mặc dù sau khi chuẩn bị NMTC cho chuyển phôi đông lạnh bằng phác đồ sử dụng estrogen, PT có xu hướng ngắn lại, thể hiện tình trạng tăng đông máu, tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi,

sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Tương tự như vậy, mặc dù chỉ số PT ở nhóm estradiol đường uống thấp hơn nhóm estradiol gel bôi ngoài da không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa-APTT là chỉ số nhằm khảo sát thời gian hồi phục calci của huyết tương citrat hóa sau khi ủ với lượng vừa kaolin (hoạt hóa yếu tố tiếp xúc) và cephalin (thay thế yếu tố 3 tiểu cầu) giúp đánh giá chính xác các yếu tố tham gia con đường đông máu nội sinh như yếu tố VIII, IX, XI, XII, II, IX có giá trị bình thường là 30 - 40 giây. Trong nghiên cứu của chúng tôi, APTT sau quá trình chuẩn bị NMTC bằng estradiol ở cả hai nhóm có giá trị trung bình là $29,80 \pm 1,76$ (giây), thấp hơn có ý nghĩa so với trước khi dùng thuốc là $30,83 \pm 1,92$ (giây) ($p < 0,05$). Ở nhóm sử dụng estradiol đường uống, APTT sau quá trình chuẩn bị NMTC thấp hơn có ý nghĩa ở thời điểm trước dùng thuốc (là $29,35 \pm 1,72$ (giây) so với sau khi dùng thuốc là $30,63 \pm 1,52$ (giây); $p < 0,05$). Tương tự như vậy, ở nhóm sử dụng estradiol dạng bôi ngoài da, APTT sau quá trình chuẩn bị NMTC thấp hơn có ý nghĩa ở thời điểm trước khi dùng thuốc ($30,24 \pm 1,72$ (giây) so với sau dùng thuốc $31,03 \pm 2,26$ (giây); $p < 0,05$). Chỉ số APTT giảm ở cả hai nhóm sau quá

trình sử dụng estradiol thể hiện tình trạng tăng đông, và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê cho thấy tác dụng đáng kể của estradiol trong phác đồ chuẩn bị NMTC đối với APTT, sự tăng đông cũng có sự thay đổi ở nhóm sử dụng estradiol đường uống với chỉ số APTT thấp hơn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu này sự khác biệt chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê.

Anti thrombin III-AT III, III là một protein có vai trò ức chế quá trình đông máu tự nhiên, bảo đảm quá trình đông máu diễn ra bình thường, ngăn ngừa hình thành cục máu đông trong lòng mạch. Giá trị AT III bình thường 80 - 120%. Trong nghiên cứu của chúng tôi AT III có xu hướng giảm sau quá trình sử dụng estrogen bao gồm cả dạng uống và dạng bôi ngoài da nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($96,37 \pm 18,18$ so với $101,00 \pm 19,95$, $p > 0,05$), ở nhóm sử dụng estradiol dạng uống AT III giảm đáng kể ($94,54 \pm 15,75$ so với $101,16 \pm 18,83$; $p > 0,05$), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sau quá trình chuẩn bị NMTC, AT III ở nhóm 2 có xu hướng cao hơn nhóm 1 ($98,20 \pm 20,50$ so với $94,54 \pm 15,75$; $p > 0,05$), sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Sự giảm AT III cho thấy tình trạng tăng đông máu sau quá trình dùng thuốc, nồng độ AT III thấp hơn ở nhóm dùng estrogen đường uống gợi ý

rằng tình trạng tăng đông cũng có sự thay đổi so với nhóm dùng estradiol dạng bôi ngoài da. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, chưa đạt được mức khác biệt có ý nghĩa thống kê.

Mặc dù chưa đạt được mức ý nghĩa thống kê, kết quả của chúng tôi cũng cho thấy, sự biến đổi của các chỉ số đông máu toàn phần có xu hướng rõ hơn ở nhóm sử dụng estrogen đường uống ở cả ba chỉ số PT, APTT và AT III. Nghiên cứu của tác giả Catherine Bagot (2010) chỉ ra rằng các chỉ số xét nghiệm đông máu liên quan thrombin ở nhóm phụ nữ dùng estrogen đường uống thay đổi đáng kể so với nhóm đối chứng ($p < 0,001$ cho tất cả các so sánh). Trong khi đó, sự khác biệt có ý nghĩa không được tìm thấy ở nhóm dùng estrogen qua da, điều này được giải thích bởi chuyển hóa của estrone, chất chuyển hóa chính của estrogen đường uống nhưng lại không có khi dùng estrogen qua da [7]. Tác giả Vesna Antovska (2004), khi nghiên cứu tác động của estrogen qua da đối với các chỉ số đông máu, PT, APTT cũng cho thấy PT và APTT không có sự thay đổi đáng kể so với trước điều trị [8]. Từ các kết quả trên thấy rằng, có thể dùng ba chỉ số: PT, APTT và AT III để đánh giá biến đổi của chức năng đông máu đối với các đối tượng sử dụng liệu pháp thay thế hormone.

KẾT LUẬN

Không có sự khác biệt về tác động của estradiol giữa dạng uống và dạng bôi ngoài da trong phác đồ chuẩn bị NMTC trên các chỉ số đông máu như PT (giây), APTT (giây) AT III (%) trong nghiên cứu này. Tuy nhiên, chỉ số APTT (giây) sau quá trình chuẩn bị NMTC thấp hơn so với trước quá trình chuẩn bị NMTC có ý nghĩa thống kê ở cả 2 nhóm nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. WHO. Scientific group meeting on cardiovascular disease and steroid hormone contraceptives. *Wkly Epidemiol Rec.* 1997; 72(48):361-363.
2. Todd J., Lawrenson R., Farmer R.D., et al. Venous thromboembolic disease and combined oral contraceptives: A re-analysis of the MediPlus database. *Hum Reprod.* 1999; 14(6):1500-1505.
3. Jick H., Jick S.S., Gurewich V., et al. Risk of idiopathic cardiovascular death and nonfatal venous thromboembolism in women using oral contraceptives with differing progestagen components. *Lancet.* 1995; 346(8990):1589-1593.
4. Middeldorp S., Meijers J.C., van den Ende A.E., et al. Effects on coagulation of levonorgestrel- and desogestrel-containing low dose oral contraceptives: A cross-over study. *Thromb Haemost.* 2000; 84(1):4-8.
5. Beller F.K. và Ebert C. Effects of oral contraceptives on blood coagulation. A review. *Obstet Gynecol Surv.* 1985; 40(7):425-436.
6. Shahrokh Tehraninejad E., Kabodmehri R., Hosein Rashidi B., et al. Trans dermal estrogen (oestrogen) for endometrial preparation in freeze embryo transfer cycle: An RCT. *Int J Reprod Biomed.* 2018; 16(1):51-56.
7. Bagot C.N., Marsh M.S., Whitehead M., et al. The effect of estrone on thrombin generation may explain the different thrombotic risk between oral and transdermal hormone replacement therapy. *J Thromb Haemost.* 2010; 8(8):1736-1744.
8. Antovska V., Dimitrov G., Jovanovska V., et al. The influence on coagulation of transdermal estrogen hormone replacement therapy as a preoperative preparation of the tissue before vaginal hysterectomy. *Prilozi.* 2004; 25(1-2):95-102.