

VAI TRÒ CỦA ESTROGEN ĐƯỜNG DA TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

TS BS. NGUYỄN XUÂN HỘI

BV PHỤ SẢN TW

NỘI DUNG

- Cập nhật y học bằng chứng về các phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung trong chuyển phôi đông lạnh
- So sánh estrogen đường uống và đường da trong chuyển phôi đông lạnh:

CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH (FET)

- Trường hợp chuyển phôi trở thành công lần đầu năm 1983
- FET trở thành một kỹ thuật không thể thiếu trong HTSS
- Do có nhiều phôi dư từ chu kỳ trước
- Do quá kích buồng trứng
- Do gây trưởng thành nang noãn bằng GnRH α
- FREEZE-ALL
- Do bất thường BTC: polyp, ứ dịch lòng TC do hở sụn cũ
- Do ứ dịch VT
- Cho nhận noãn
- PGS, PGD
- P₄ tăng

Tỷ lệ thành công của FET phụ thuộc vào:

1. Tuổi phụ nữ khi đông phôi
2. Nguyên nhân vô sinh
3. Kỹ thuật thụ tinh
4. Giai đoạn phôi khi đông
5. Chất lượng phôi trước đông
6. Estradiol và độ dày nmtc khi chuyển phôi
7. Mức độ tổn thương phôi sau rã
8. Sự phân chia phôi bào sau rã đông

CỬA SỔ LÀM TỔ

- Sự làm tổ là một trong những giai đoạn quan trọng của thành công trong HTSS
- Sự thành công phụ thuộc vào 3 yếu tố chính:
 - chất lượng phôi
 - sự tiếp nhận của mntc
 - sự đồng bộ hoá giữa phôi và nmtc

- E₂ kích thích nmtc tăng sinh và tạo nên thụ thể Progesterone
- Sự khởi phát các thụ thể P₄ đầy đủ sẽ tạo nên sự tiếp nhận của nmtc

E2 đường uống

- Đơn giản và dung nạp tốt
- Sau khi uống thì E2 sẽ được chuyển hoá ở niêm mạc ruột sau đó ở gan
- E2 dễ dàng chuyển thành estrone E1 và estrone sulfate E1s mới nồng độ E1 ổn định gấp 3-6 lần E2
- E2 còn dùng các đường khác: tiêm bắp, đặt âm đạo và đường da

E2 đường da

- Dễ dàng và tránh được các tác dụng phụ và tránh chuyển hoá qua gan

FET với chu kỳ tự nhiên

- Chỉ định: áp dụng cho PN có chu kỳ kinh đều
- Là phương pháp đơn giản
- Nội tiết nội sinh được tạo nên do sự phát triển của nang noãn

Chu kỳ tự nhiên

- Thời điểm chuyển phôi được xác định bởi đỉnh LH tự nhiên
- N₁₀-N₁₂ theo dõi nang noãn, định lượng LH, P₄
- Siêu âm xác định phóng noãn?
- Chuyển phôi sau khi phóng noãn 3-5 ngày tùy theo tuổi phôi
- Nhược điểm: Phải theo dõi đỉnh LH hàng ngày tốt nhất 2 lần/ngày. Nếu theo dõi bằng nước tiểu thì âm tính giả cao tới 30% ([Miller and Soules, 1996](#); [Guermendi et al., 2001](#); [O'Connor et al., 2006](#)).

Chu kỳ tự nhiên cải tiến

- Khắc phục những bất lợi của chu kỳ tự nhiên khi theo dõi đỉnh LH
- Tiêm hCG để gây đỉnh LH
- Theo dõi siêu âm: khi có nang noãn trội >17 mm thì tiêm 5000 IU hCG. Phóng noãn sau 36-38h

Chu kỳ chuẩn bị nhân tạo

- Chỉ định với chu kỳ kinh nguyệt không đều
- Mục tiêu : bắt chước sự tác động của nội tiết với nmtc trong chu kỳ bình thường
- Estrogene và progesterone được sử dụng kế tiếp nhau giống như chu kỳ sinh lý

Thời điểm

- E₂:N-N₃ không quá N₄
- P₄: khi nmtc.8mm
- Độ dày của nmtc là tiêu chuẩn để dùng P₄ chứ không phải thời gian dùng E₂

- Lợi ích của chu kỳ nhân tạo kiểm soát tốt hơn
- Mềm dẻo về thời điểm chuyển phôi
- Thời gian sử dụng E2 trong pha nang noãn không ảnh hưởng đến tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai
- Tỷ lệ huỷ chu kỳ thấp
- (Leeton 1991; Navot 1989)

Đường dùng progesterone

- Hỗ trợ hoàng thể không sử dụng progesterone vi hạt dạng uống
- Đường đặt âm đạo để tạo nên pha chế tiết phù hợp với chu kỳ tự nhiên
- Đường tiêm bắp : 43 % NMTC phù hợp, còn lại NMTC trưởng thành không đồng bộ

Khi nào bắt đầu sử dụng progesterone

- Progesterone bắt đầu sử dụng theo độ dày NMTC không phụ thuộc vào thời gian sử dụng estrogene.
- Progesterone chỉ bắt đầu khi NMTC trên 8 mm

- Sử dụng E2 và P4 không đảm bảo ức chế tuyến yên hoàn toàn và nang noãn trội có thể xảy ra
- Khi có nang phóng noãn thì sẽ có hiện tượng hoàng thể hoá sớm làm NMTC tiếp xúc sớm với Progesterone ảnh hưởng đến kết quả có thai.
- Do vậy kết hợp với GnRH agonist để ức chế tuyến yên và ngăn ngừa nang noãn phát triển
- Tuy nhiên kết quả phối hợp với GnRH α khác biệt không có ý nghĩa so với không kết hợp GnRH α .

Phác đồ nào tốt hơn?

- 8 nghiên cứu bao gồm 8152 cycles, và 1 RCT
- Không có sự khác biệt giữa phác đồ tự nhiên hay chuẩn bị NM nhân tạo về tỷ lệ có thai (OR 1.2, 95% CI 0.86–1.6), thai tiến triển (OR 1.2, 95% CI 0.95–1.5), or live births (OR 1.2, 95% CI 0.93–1.6)
- Groenewoud ER, Cantineau AE, Kollen BJ, Macklon NS, Cohlen BJ.. Hum Reprod Update. 2013
- 4 nghiên cứu về so sánh chu kỳ tự nhiên và chu kỳ nhân tạo có bổ sung GnRH agonist: không khác biệt về clinical pregnancy và live births
- HumanReprod. 2004;19:874. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deh183>. [PubMed] [Ref list]

What is the optimal means of preparing the endometrium in frozen-thawed embryo transfer cycles? A systematic review and meta-analysis

Hum Reprod Update (2017) 23 (2): 255-261.

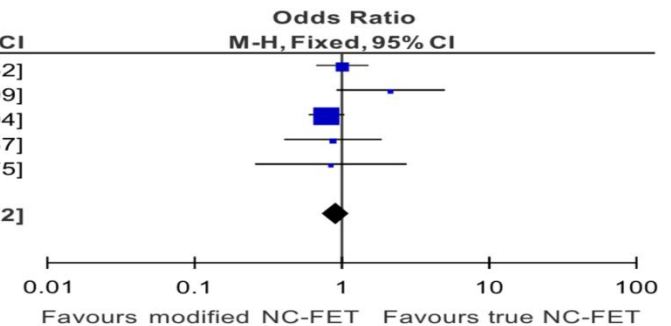
- Eva R. Groenewoud
- Astrid E.P. Cantineau
- Boudewijn J. Kollen
- Nick S. Macklon
- Ben J. Cohlen

So sánh phác đồ chu kỳ tự nhiên và cải tiến

THAI LS

Clinical pregnancy

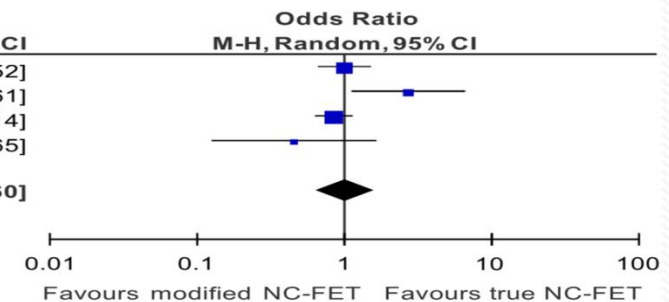
Study or Subgroup	true NC-FET		modified NC-FET		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Chang 2011	130	310	56	134	25.0%	1.01 [0.67, 1.52]
Fatemi 2010	19	61	11	63	4.1%	2.14 [0.92, 4.99]
Tomas 2012	248	1019	95	327	59.9%	0.79 [0.59, 1.04]
Weissman 2009	21	62	20	54	7.8%	0.87 [0.41, 1.87]
Weissman 2011	8	27	8	24	3.3%	0.84 [0.26, 2.75]
Total (95% CI)		1479		602	100.0%	0.90 [0.73, 1.12]
Total events	426		190			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 5.24$, $\text{df} = 4$ ($P = 0.26$); $I^2 = 24\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.94$ ($P = 0.35$)						



Ongoing pregnancy

THAI tiến triển

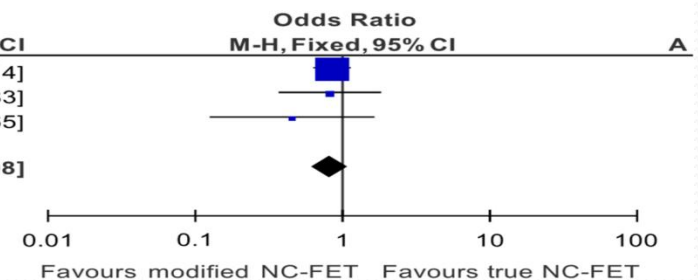
Study or Subgroup	true NC-FET		modified NC-FET		Weight	Odds Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Chang 2011	118	310	51	134	34.0%	1.00 [0.66, 1.52]
Fatemi 2010	19	61	9	63	16.5%	2.71 [1.11, 6.61]
Tomas 2012	211	1019	77	327	39.9%	0.85 [0.63, 1.14]
Weissman 2011	5	27	8	24	9.6%	0.45 [0.13, 1.65]
Total (95% CI)		1417		548	100.0%	1.02 [0.66, 1.60]
Total events	353		145			
Heterogeneity: $\text{Tau}^2 = 0.11$; $\text{Chi}^2 = 7.23$, $\text{df} = 3$ ($P = 0.07$); $I^2 = 58\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.10$ ($P = 0.92$)						



Live birth

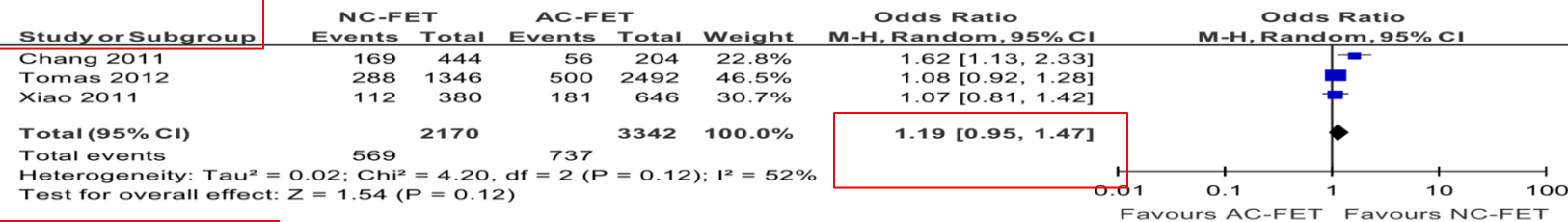
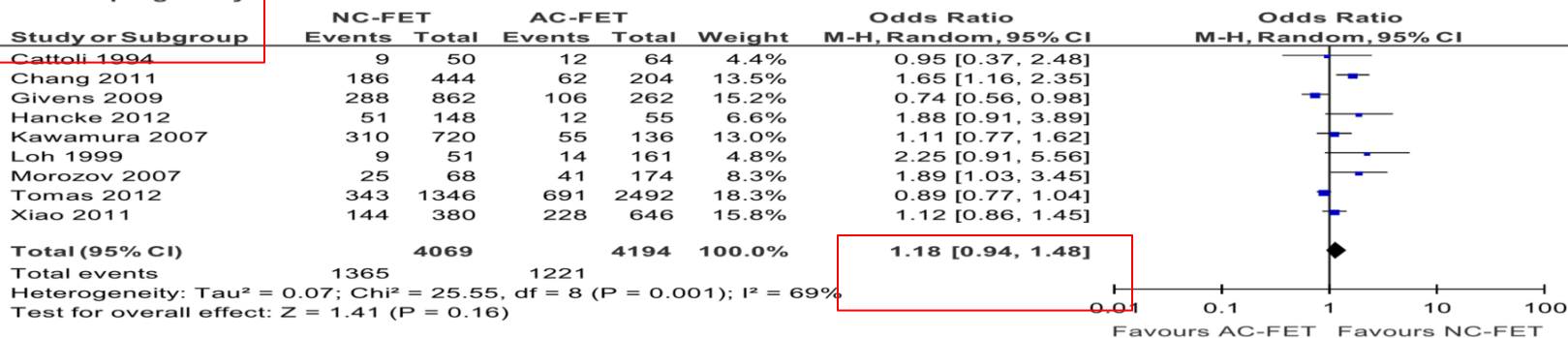
Sinh sống

Study or Subgroup	true NC-FET		modified NC-FET		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
Tomas 2012	211	1019	77	327	82.1%	0.85 [0.63, 1.14]
Weissman 2009	17	62	17	54	11.7%	0.82 [0.37, 1.83]
Weissman 2011	5	27	8	24	6.1%	0.45 [0.13, 1.65]
Total (95% CI)		1108		405	100.0%	0.82 [0.63, 1.08]
Total events	233		102			
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.85$, $\text{df} = 2$ ($P = 0.65$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.43$ ($P = 0.15$)						

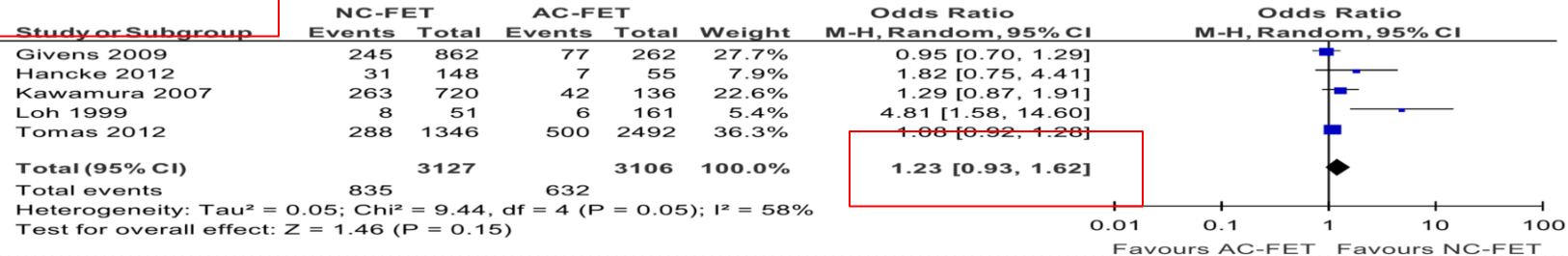


Chu kỳ tự nhiên và nhân tạo

Clinical pregnancy

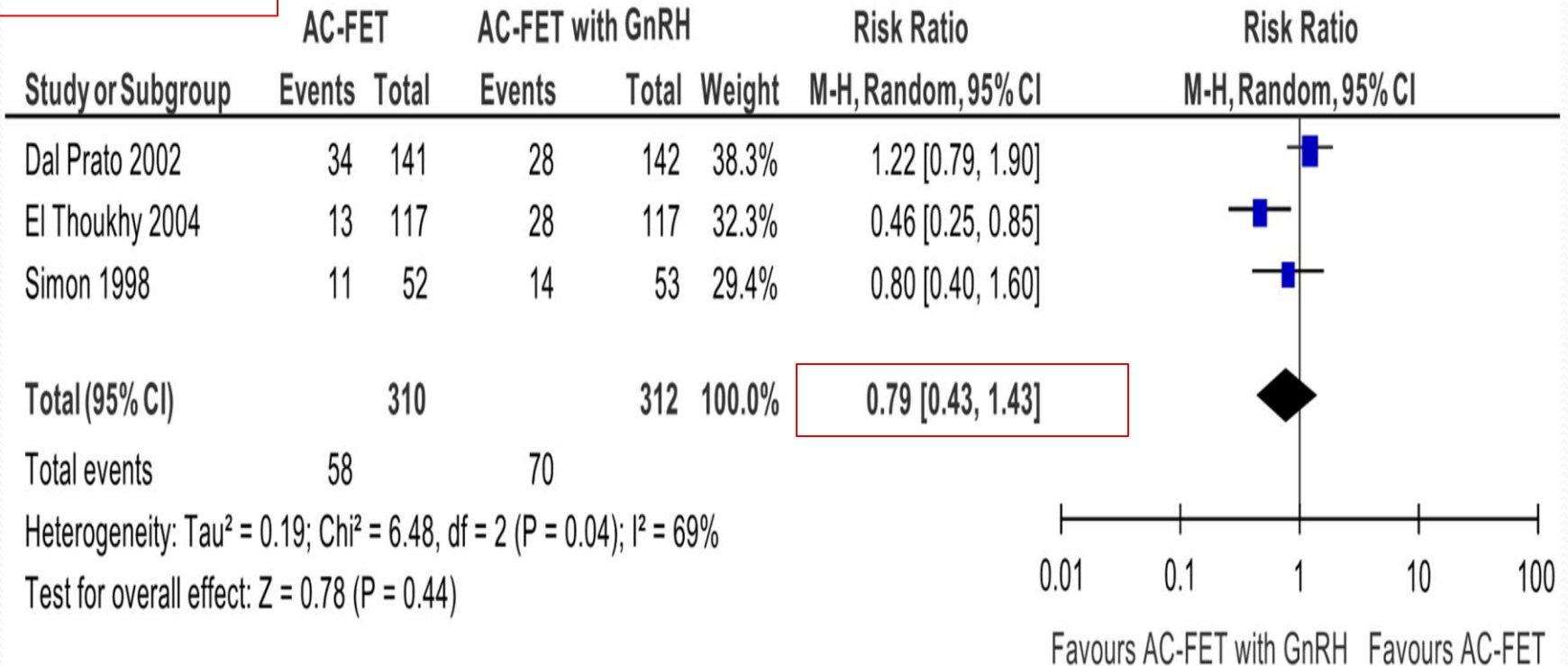


Live birth



Chu kỳ nhân tạo có và không kết hợp với GnRH

Clinical pregnancy



Frozen-thawed embryo transfer in a natural or mildly hormonally stimulated cycle in women with regular ovulatory cycles: a RCT. [Hum Reprod.](#) 2015 Nov;30(11):2552-6

- 410 Bn RCT 579 chu kỳ FET
- Chu kỳ tự nhiên n = 291)
- Chu kỳ kích thích bằng hMG 37.5-75 IU/ngày n = 288.

- Tỷ lệ làm tổ khác biệt không có ý nghĩa TK
- NC FET group (41/332 (12.35%)) and in the hMG FET group (55/340 (16.18%)) (RR 1.3 (95% confidence interval (CI) 0.9– 2.0), P $\frac{1}{4}$ 0.19).
- Tỷ lệ sinh sống tương đương
- NC FET group and 45/340 (13.24%) in the hMG FET group (RR 1.4 (95% CI 0.9–2.2), P $\frac{1}{4}$ 0.17).
- Độ dày NMTC tương đương
- [8.9 (95% CI 8.7 –9.1) in the NC FET group and 8.9 (95% CI 8.7– 9.1) in the hMG FET group].
- Thời gian pha nang noãn ngắn hơn có ý nghĩa ở nhóm hMG
- (P , 0.001) in the hMG FET group [13.7 days (95% CI 13.2 –14.2)] than in the NC FET group [15.4 days (95% CI 14.8– 15.9)].

Preparation of endometrium for frozen embryo replacement cycles: a systematic review and meta-analysis

Hakan Yarali [Journal of Assisted Reproduction and Genetics](#)

October 2016, Volume 33, [Issue 10](#), pp 1287–1304

- Không có phác đồ nào ưu thế trong chuẩn bị NMTC FETr
-

- Như vậy chọn phác đồ nào tùy theo thầy thuốc, bệnh nhân và cá thể hoá từng trường hợp



Đường dùng estradiol

So sánh E2 đường uống và đường da đối với tiếp nhận NMTC

- **Comparison of transdermal versus oral estradiol on endometrial receptivity**
- Fertil Steril. 1996 Feb;65(2):332-6.
- **Bn nhận noãn: nhóm uống và nhóm dùng đường da E2**
- **NMTC sinh thiết vào N22:**
- **Mô học tuyến Nmtc nhóm uống chậm hơn so với đường da 1,6 ngày**
- E2: 1,194 +/- 108.8 pg/mL nhóm uống E2 và 117.4 +/- 14.0 pg/mL nhóm đường da E2.

Methods for endometrial preparation in frozen-thawed embryo transfer cycles

- [J Turk Ger Gynecol Assoc](#) 2016
- Nồng độ E₂ và độ dày NMTC không khác biệt giữa 2 đường uống và đường da
- Estradiol valerate chuyển thành estrone ở ruột. Estradiol và estrone sau đó chuyển tới gan qua hệ thống cửa và chuyển thành estriol.
- Trong quá trình này thì hoạt tính estrogen tuần hoàn giảm đi 30%

- E2 đường da không bị chuyển hoá qua gan và tỷ số nồng độ estradiol/estrone bằng 1 và sinh lý hơn. E2 đường uống thì tỷ lệ là 0.2 và không phù hợp với sinh lý
- Tuy nhiên E2 đường da có thể dao động về nồng độ estrogen và có thể khó duy trì sự ổn định về nồng độ steroid.
- Một lý do khác mà đường da được ưa thích hơn đường uống là do không thay đổi Lipid levels, coagulation factors, and renin substrate

Different estrogen route administration does not influence clinical pregnancy rates in frozen embryo transfer

- Volume 106, Issue 3, Supplement, Pages e330–e331 Fertil and Steril 2016
- Nc gồm 280 Bn FET chuyển phôi blastocysts
- Estradiol valerate N2: 3 nhóm theo đường dùng estrogene để chuẩn bị NMTC
- Đường uống hàng ngày n=111
- Đường uống + dán da cách 48 hours n=132
- Tiêm bắp 2 lần/tuần n=37.
- Không khác biệt về tỷ lệ có thai giữa 3 nhóm
- $p=0.141$,

Kết luận

1. Dựa trên y học thực chứng cập nhật đến nay: chưa có phác đồ chuẩn bị niêm mạc tử cung nào là có ưu việt nhất trong chuyển phôi đông lạnh
2. Ngoài estrogene đường uống hiện nay để chuẩn bị niêm mạc tử cung, thì estrogene đường da được chứng minh cho hiệu quả trong chuyển phôi đông lạnh
3. Estrogene đường da: miếng dán (patch) hoặc dạng Gel (estrogel) là một lựa chọn trong hỗ trợ sinh sản



Thank you