

Nghiên cứu nồng độ hormone estradiol, progesterone và testosterone huyết thanh ở bệnh nhân nữ mắc trứng cá thể thông thường

Assessment of serum estradiol, progesterone, and testosterone levels in women with acne vulgaris

Nguyễn Phú Cường*, Nguyễn Thị Nga**,
Vũ Văn Tiến*, Trần Đăng Quyết*

*Bệnh viện Quân y 103,
**Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát nồng độ hormone estradiol, progesterone và testosterone huyết thanh và mối liên quan với mức độ nặng của bệnh ở bệnh nhân nữ trứng cá thể thông thường. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu mô tả cắt ngang 175 bệnh nhân nữ mắc trứng cá thể thông thường khám và điều trị tại Phòng khám Da liễu - Bệnh viện Quân y 103. Định lượng hormone estradiol, progesterone và testosterone huyết thanh bằng phương pháp hóa miễn dịch phát quang vào ngày thứ 4 - 6 của chu kỳ kinh nguyệt và so sánh kết quả với nhóm đối chứng gồm 35 đối tượng khỏe mạnh. **Kết quả:** Tỷ lệ thay đổi nồng độ hormone ở bệnh nhân nữ mắc trứng cá là 29,14%, trong đó tăng testosterone chiếm 16,0%. Nồng độ hormone testosterone huyết thanh ở nhóm mắc bệnh trứng cá là $55,67 \pm 25,56$ ng/dl, cao hơn ở nhóm chứng $38,37 \pm 10,16$ ng/dl, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Bên cạnh đó, nồng độ hormone estradiol huyết thanh trong nhóm bệnh là $323,15 \pm 93,30$ pmol/l, thấp hơn có ý nghĩa thống kê khi so nhóm chứng với giá trị estradiol trung bình $370 \pm 58,88$ pmol/l. Tuy nhiên, hormone progesterone ở 2 nhóm không khác biệt có ý nghĩa thống kê ($0,60 \pm 0,38$ và $0,50 \pm 0,15$ ng/ml với $p > 0,05$). Khi khảo sát sự tương quan giữa nồng độ hormone huyết thanh và mức độ nặng của bệnh, chúng tôi không thấy mối liên quan giữa nồng độ estradiol, progesterone và testosterone huyết thanh với mức độ bệnh. **Kết luận:** Nồng độ testosterone ở bệnh nhân nữ trứng cá thông thường cao hơn so với nhóm chứng. Trong khi đó, nồng độ estradiol huyết thanh ở nhóm bệnh trứng cá thấp hơn nhóm chứng. Nồng độ progesterone huyết thanh không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ testosterone, estradiol và progesterone huyết thanh không có mối liên quan đến mức độ nặng của bệnh trứng cá.

Từ khóa: Trứng cá thông thường, hormone, nữ giới.

Summary

Objective: Evaluation of the serum testosterone, estradiol, and progesterone levels and the correlation of hormonal alterations with the severity of acne in women with acne vulgaris. **Subject and method:** Analysed 175 women with acne vulgaris examined at the Dermal Clinic - the 103 Military Hospital. Assessment of serum estradiol, progesterone, and testosterone by chemiluminescence technique and compared with the healthy control group. **Result:** Increased

Ngày nhận bài: 12/11/2019, ngày chấp nhận đăng: 19/11/2019

Người phản hồi: Nguyễn Thị Nga, Email: ntngadr108@gmail.com - Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

serum hormone levels in women with acne vulgaris were accounted for 29.14%, and hyperandrogenism was accounted for 16.0% of cases. We found that the identified significant differences for testosterone levels (mean value, $55.67 \pm 25.56\text{ng/dL}$ vs. 38.37 ± 10.16 , $p < 0.05$) were higher in group acne patients, compared with hormone levels in controls. And estradiol levels (323.15 ± 93.30 vs. $370 \pm 58.88\text{pmol/l}$, $p < 0.05$) were lower in group patients with acne vulgaris. No statistically significant differences were found for progesterone (0.60 ± 0.38 vs $0.50 \pm 0.15\text{ng/ml}$, $p > 0.05$) levels. Moreover, we did not find the relationship between serum hormone levels and the severity of acne vulgaris. **Conclusion:** Women acne vulgaris had serum testosterone levels significantly higher than the controls and have the estradiol levels significantly lower than the healthy women. Progesterone levels were no significant difference between two groups. However, hormonal alterations were no correlation with the severity of acne.

Keywords: Acne vulgaris, hormonal profile, women.

1. Đặt vấn đề

Bệnh trứng cá là bệnh lý da liễu thường gặp ở lứa tuổi thanh thiếu niên, thuộc nhóm bệnh lý viêm nang lông. Cơ chế bệnh sinh thường phức tạp và chưa được hiểu biết hoàn toàn. Người ta cho rằng có 04 yếu tố chính trong cơ chế bệnh là tăng sừng cổ hóa nang nông, sự bài tiết chất bã, vai trò của vi khuẩn *Cutibacterium acnes* và phản ứng viêm. Hormone có vai trò quan trọng trong sự phát triển trứng cá nhưng cơ chế tác động của hormone thì chưa được hiểu rõ. Các androgen như dihydrotestosterone (DHT), testosterone, estrogen như estradiol và nhiều loại hormone khác có vai trò quan trọng trong cơ chế bệnh sinh bệnh trứng cá. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Khảo sát nồng độ estradiol, progesterone và testosterone huyết thanh ở bệnh nhân nữ trứng cá thông thường khám và điều trị tại Khoa Da liễu, Bệnh viện Quân y 103. Khảo sát mối tương quan giữa nồng độ hormone huyết thanh và mức độ bệnh trứng cá thể thông thường.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Bệnh nhân nữ mắc trứng cá thể thông thường đến khám và điều trị tại Phòng khám Da liễu, Bệnh viện Quân y 103, Học viện Quân y từ tháng 8/2018 đến tháng 6/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm bệnh

Bệnh nhân từ 16 - 30 tuổi.

Chẩn đoán trứng cá thể thông thường.

Tiêu chuẩn loại trừ nhóm bệnh

Những bệnh nhân được chẩn đoán các loại trứng cá khác. Bệnh nhân đã và đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến nội tiết. Bệnh nhân mắc hội chứng buồng trứng đa nang; đã phẫu thuật cắt buồng trứng; phụ nữ có thai và cho con bú.

Tiêu chuẩn lựa chọn nhóm chứng

Nữ giới khỏe mạnh phù hợp về lứa tuổi, không mang thai và cho con bú.

2.2. Phương pháp

Phương pháp tiến cứu mô tả cắt ngang có đối chứng so sánh.

2.3. Các tính mẫu

Sử dụng công thức tính cỡ mẫu nghiên cứu mô tả để xác định một tỷ lệ:

$$n = \frac{Z_{1-\alpha/2}^2 (1-p)p}{d^2}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu tối thiểu cần nghiên cứu.

$Z_{1-\alpha/2}$: Hệ số tin cậy (ứng với độ tin cậy 95%, $\alpha = 0,05$ thì $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$).

p: Tỷ lệ tăng testosterone, lấy $p = 10,77\%$ theo Cunha năm 2013 [1].

d: Độ chính xác tuyệt đối mong muốn. Lấy $d = 0,05$.

Dựa trên công thức, tính được $n = 147,67$. Lấy tròn $n = 148$.

2.4. Vật liệu sử dụng trong nghiên cứu

Máy xét nghiệm Unicel® DXI800 hãng Backman Coulter, Mỹ; cân bàn SMIC Trung Quốc có gắn thước đo chiều cao.

Dụng cụ tiêu hao: Ống xét nghiệm, bơm tiêm, cồn 70°, băng dính cá nhân...

2.5. Một số kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Phân loại mức độ nặng của bệnh theo Karen McCoy (2008)

Mức độ nhẹ: Có ít hơn 20 tổn thương không viêm hoặc ít hơn 15 tổn thương viêm, hoặc tổng số lượng tổn thương dưới 30. Mức độ trung bình: Có từ 20 - 100 tổn thương không viêm hoặc 15 - 50 tổn thương viêm, hoặc tổng số lượng tổn thương từ 30 - 125. Mức độ nặng: Nhiều hơn 05 tổn thương nốt/cục hoặc trên 100 tổn thương không viêm hoặc tổn thương viêm trên 50, hoặc tổng số tổn thương trên 125.

Phương pháp định lượng hormone huyết thanh

Cách lấy: Lấy 4ml máu tĩnh mạch vào buổi sáng lúc 8 giờ. Mẫu máu được chống đông bằng dung dịch EDTA có sẵn trong ống nghiệm. Sau đó, ủ ở nhiệt độ phòng khoảng 10 - 20 phút, các ống nghiệm được đưa đi ly tâm khoảng 20 phút ở tốc độ 2000 - 3000 vòng/phút. Sau khi ly tâm, lấy phần huyết tương phía trên đưa đi xét nghiệm. Thời điểm lấy mẫu vào buổi sáng lúc 8 giờ, tại thời điểm ngày thứ 4 - 6 của chu kỳ kinh nguyệt. Định lượng hormone theo phương pháp hóa miễn dịch phát quang trên máy Unicel® DXI800 tại Khoa Sinh hóa - Bệnh viện Quân y 103. Đơn vị tính: Testosterone (ng/dl); estradiol (pmol/dl) progesterone (ng/ml).

2.6. Xử lý và phân tích số liệu

Kết quả các biến được thể hiện bằng trị số trung bình và các biến thể hiện bằng số và tỷ lệ %. Sử dụng t-test student hoặc Chi-square (χ^2) để so sánh các biến. Các test có giá trị thống kê khi $p < 0,05$.

3. Kết quả

Bảng 1. Tuổi, BMI và nồng độ hormone huyết thanh

Đặc điểm	Nhóm bệnh (n = 175)	Nhóm chứng (n = 35)	p
Tuổi (năm)	20,82 ± 2,53	19,91 ± 2,57	>0,05
BMI	19,33 ± 1,51	18,90 ± 1,62	>0,05
Testosterone (ng/dl)	55,67 ± 25,56	38,37 ± 10,16	<0,05
Estradiol (pmol/l)	323,15 ± 93,30	370,94 ± 58,88	<0,05
Progesterone (ng/ml)	0,60 ± 0,38	0,50 ± 0,15	>0,05

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy tuổi trung bình ở nhóm bệnh và nhóm chứng lần lượt là 20,82 ± 2,53 năm và 19,91 ± 2,57 năm. Và không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tuổi giữa hai nhóm với $p > 0,05$. BMI của nhóm mắc trứng cá là 19,33 ± 1,51. Nồng độ trung bình testosterone, estradiol và progesterone huyết thanh ở nhóm bệnh lần lượt là 55,67 ± 25,56ng/dl, 323,15 ± 93,30pmol/l và 0,60 ± 0,38ng/ml. Trong đó, nồng độ testosterone và estradiol giữa nhóm bệnh và nhóm chứng khác nhau có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 2. Thay đổi nồng độ hormone testosterone theo mức độ bệnh

Mức độ Hormone	Nhẹ (n = 35)	Vừa (n = 70)	Nặng (n = 70)	Chứng (n = 35)	p*
-------------------	-----------------	-----------------	------------------	-------------------	----

Testosterone	43,06 ± 14,76	56,92 ± 27,64	60,58 ± 25,85	38,37 ± 10,16	>0,05
p**	>0,05	<0,05	<0,05		
Estradiol	354,97 ± 108,46	325,13 ± 91,79	305,26 ± 83,0	370,94 ± 58,88	>0,05
p**	>0,05	<0,05	<0,05		
Progesterone	0,52 ± 0,32	0,59 ± 0,39	0,65 ± 0,40	0,50 ± 0,15	>0,05
p**	>0,05	>0,05	<0,05		

p*: So sánh giữa 3 nhóm bệnh, p**: So sánh giữa từng nhóm bệnh và nhóm chứng.

Nhận xét: Testosterone: Trong nhóm trứng cá mức độ vừa và nặng có nồng độ hormone trung bình cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Giá trị nồng độ hormone trung bình lần lượt là $56,92 \pm 27,64$ và $60,58 \pm 25,85$ ng/dl. Estradiol: Nồng độ trung bình

hormone ở nhóm vừa và nặng thấp hơn nhóm chứng với $p < 0,05$. Giá trị nồng độ hormone trung bình lần lượt là $325,13 \pm 91,79$ và $305,26 \pm 83,0$ pmol/l. Hormone progesterone: Ở nhóm nặng, nồng độ progesterone cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Bảng 3. Tỷ lệ thay đổi hormone huyết thanh theo mức độ bệnh (n = 175)

Hormone	Mức độ bệnh			Tổng	p
	Nhẹ	Vừa	Nặng		
Bình thường	29 (82,86%)	49 (70%)	46 (65,71%)	124 (70,86%)	>0,05
Thay đổi	6 (17,14%)	21 (30,0%)	24 (34,29%)	51 (29,14%)	
Tăng testosterone	01 (2,86%)	11 (15,71%)	16 (22,86%)	28 (16,0%)	
Tổng	35	70	70	175	

Nhận xét: 29,14% bệnh nhân nữ trứng cá thể thông thường có sự thay đổi nồng độ ít nhất một hormone trong huyết thanh. Trong đó, ở nhóm nặng: 34,29%; nhóm vừa: 30%, nhóm nhẹ: 17,14%. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ hormone huyết thanh không có sự khác biệt giữa các nhóm với $p > 0,05$. Hơn nữa, tỷ lệ tăng testosterone ở nhóm bệnh là 16,0%.

4. Bàn luận

Có nhiều yếu tố tham gia trong bệnh sinh bệnh trứng cá thông thường. Trong đó, sự thay đổi nồng độ hormone huyết thanh có vai trò quan trọng. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy tỷ lệ bệnh nhân nữ trứng cá thông thường có sự thay đổi nồng độ hormone là 29,14%. Trong đó, tăng nồng độ testosterone huyết thanh gặp trong 16,0% trường hợp: Mức độ nhẹ: 2,86%; vừa:

15,71% và nặng: 22,86%. Tỷ lệ thay đổi testosterone huyết thanh giữa ba nhóm không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả của tác giả da Cunha. Năm 2013, tác giả da Cunha và cộng sự khảo sát nồng độ hormone androgen trên 835 bệnh nhân nữ trứng cá thông thường. Kết quả cho thấy 56,52% trường hợp thay đổi ít nhất một loại hormone androgen. Trong đó, 10,77% bệnh nhân trứng cá tăng nồng độ androgen huyết thanh [1].

Hormone androgen đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh trứng cá. Androgen gây tăng sản xuất bã nhờn, tăng quá trình sừng hóa tế bào sừng quanh cổ nang lông, từ đó làm thuận lợi cho việc hình thành trứng cá. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nồng độ hormone testosterone ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$ với nồng độ trung bình là $55,67 \pm$

25,56ng/dl. Trong đó, bệnh nhân mắc trứng cá ở nhóm vừa và nặng có nồng độ hormone testosterone lần lượt là $56,92 \pm 27,64$ và $60,58 \pm 25,85$ ng/dl. Nồng độ testosterone ở nhóm vừa và nặng cao hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, nghiên cứu không thấy mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ testosterone và mức độ nặng của bệnh. Kết quả của chúng tôi phù hợp với kết quả nghiên cứu của Wei (2014). Wei và cộng sự khảo sát hormone huyết thanh trên 242 bệnh nhân trứng cá và thấy nồng độ testosterone ở nhóm bệnh cao hơn nhóm

chứng với $p < 0,001$ [2]. Tuy nhiên, tác giả Akdogan và cộng sự (2018) nghiên cứu 47 bệnh nhân trứng cá thông thường, tác giả không thấy sự thay đổi có ý nghĩa nồng độ testosterone ở nhóm bệnh khi so với nhóm chứng với $p > 0,05$ [3]. Do số lượng mẫu nghiên cứu của các tác giả chưa đủ lớn và phương pháp phân loại mức độ nặng của bệnh giữa các nghiên cứu dựa trên các thang điểm phân độ khác nhau dẫn tới sự khác nhau về kết quả giữa các nghiên cứu.

Bảng 4. Nồng độ testosterone huyết thanh

Testosterone \ Nhóm	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	p
Nghiên cứu (ng/dl)	$38,37 \pm 10,16$	$55,67 \pm 25,56$	$<0,05$
Wei và cộng sự (nmol/l)	$1,41 \pm 0,08$	$1,94 \pm 0,67$	$<0,001$
Akdogan và cộng sự (ng/ml)	$53,1 \pm 267,4$	$40,65 \pm 261,7$	$>0,05$

Estradiol là hormone estrogen có nồng độ và hoạt tính mạnh nhất. Khi hormone estrogen được bài tiết đủ số lượng sẽ ức chế việc hình thành trứng cá thông qua ức chế bài tiết chất bã. Estrogen tác động trên 3 cơ chế chính: Ức chế cạnh tranh với androgen trên tuyến tiết bã, ức chế sản xuất androgen tại tuyến sinh dục thông qua ức chế tuyến yên, và tác động lên gen điều hòa sự phát triển tuyến bã và sản xuất lipid [4]. Trong nghiên cứu, chúng tôi thấy nồng độ trung bình

estradiol ở nhóm bệnh nữ là $323,15 \pm 93,30$ pmol/L, thấp hơn nhóm chứng khỏe mạnh với $p < 0,05$. Hơn nữa, nồng độ trung bình estradiol ở nhóm trứng cá mức độ vừa và nặng lần lượt là $325,13 \pm 91,79$ và $305,26 \pm 83,0$ pmol/l, thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$. Tuy nhiên, nghiên cứu không thấy mối liên quan giữa sự thay đổi nồng độ estradiol và mức độ nặng của bệnh. Kết quả này cũng phù hợp với kết quả của Wei [2] và Akdogan [3].

Bảng 5. Hormone estradiol huyết thanh

Estradiol \ Nhóm	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	p
Nghiên cứu (pmol/l)	$370,94 \pm 58,88$	$323,15 \pm 93,30$	$<0,05$
Wei và cộng sự (pmol/l)	$398,71 \pm 26,24$	$263,81 \pm 14,83$	$<0,001$
Akdogan và cộng sự (pg/ml)	$43,3 \pm 17,23$	$33,6 \pm 16,62$	$<0,05$

Ở mô ngoại vi, testosterone được chuyển thành DHT có hoạt tính mạnh hơn nhờ enzyme 5-aromatase, từ đó kích thích tăng sản xuất bã nhờn. Trong khi đó, progesterone ức chế enzyme này và ngăn quá trình chuyển testosterone sang DHT [5]. Vì vậy, progesterone được giả thiết có khả năng làm giảm bài tiết bã nhờn của tuyến bã. Ở nghiên cứu của chúng tôi

không thấy sự khác biệt về nồng độ hormone progesterone ở nhóm chứng và nhóm bệnh với nồng độ trung bình lần lượt là $0,50 \pm 0,15$ và $0,60 \pm 0,38$ ng/ml và không có sự khác biệt nồng độ progesterone và mức độ bệnh. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của tác giả Akdogan [3].

Tuy nhiên vào năm 2014, Bakry và cộng sự nghiên cứu nồng độ hormone huyết thanh trên 60

nữ giới mắc trứng cá thể thông thường và không có biểu hiện béo phì và chứng rậm lông. Tác giả thấy nồng độ hormone progesterone ở nhóm bệnh cao hơn nhóm chứng với $p < 0,001$. Tuy nhiên, tác giả cũng không thấy mối liên quan progesterone và mức độ nặng của bệnh trứng cá [6]. Sự khác nhau về kết quả giữa các nghiên cứu có thể được giải

thích là do thời điểm định lượng hormone trong chu kỳ kinh nguyệt và ở các nhóm nghiên cứu khác nhau. Các tác giả Arora và Bakry xét nghiệm hormone vào pha hoàng thể của chu kỳ kinh nguyệt (sau khi rụng trứng). Trong khi đó, chúng tôi thực hiện vào pha nang noãn (trước khi rụng trứng).

Bảng 6. Nồng độ progesterone huyết thanh

Progesterone	Nhóm	Nhóm chứng	Nhóm bệnh	p
Nghiên cứu (ng/ml)		$0,50 \pm 0,15$	$0,60 \pm 0,38$	$>0,05$
Akdogan và cộng sự (ng/ml)		$0,53 \pm 0,33$	$0,54 \pm 0,42$	$>0,05$
Bakry và cộng sự (ng/dl)		$8,14 \pm 0,77$	$12,57 \pm 1,52$	$<0,001$

5. Kết luận

Nồng độ testosterone ở bệnh nhân nữ trứng cá thông thường cao hơn so với nhóm chứng. Trong khi đó, nồng độ estradiol huyết thanh ở nhóm bệnh trứng cá thấp hơn nhóm chứng. Nồng độ progesterone huyết thanh không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Tuy nhiên, sự thay đổi nồng độ các hormone này không có mối liên quan đến mức độ nặng của bệnh trứng cá.

Tài liệu tham khảo

1. Cunha MG, Fonseca FL, and Machado CD (2013) *Androgenic hormone profile of adult women with acne*. *Dermatology* 226(2): 167-171.
2. Wei B, Qu L, Zhu H et al (2014) *Higher 17alpha-hydroxyprogesterone levels aggravated the severity of male adolescent acne in Northeast China*. *Dermatology* 229(4): 359-362.
3. Akdogan, Neslihan, Dogan G et al (2018) *Association of serum hormone levels with acne vulgaris: Low estradiol level can be a pathogenetic factor in female acne*. *Our Dermatology Online* 9(3): 249-256.
4. George R, Clarke S, Thiboutot D (2008) *Hormonal therapy for acne*. *Semin Cutan Med Surg* 27(3): 188-196.
5. Rabe T, Kowald A, Ortmann J et al (2000) *Inhibition of skin 5 alpha-reductase by oral contraceptive progestins in vitro*. *Gynecol Endocrinol* 14(4): 223-230.
6. Bakry OA, El Shazly RM, El Farargy SM et al (2014) *Role of hormones and blood lipids in the pathogenesis of acne vulgaris in non-obese, non-hirsute females*. *Indian Dermatol Online J* 5(1): 9-16.