HOSREM
Knowledge for Better Healthcare

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN
& VÔ SINH TP. HỒ CHÍ MINH

Y HỌC SINH SẢN

RỐI LOẠN CHU KỲ KINH NGUYỆT VÀ CÁC BỆNH LÝ LIÊN QUAN

NHÀ XUẤT BẢN VĂN HÓA - VĂN NGHỆ

https://tieulun.hopto.org

FERRING
PHARMACEUTICALS

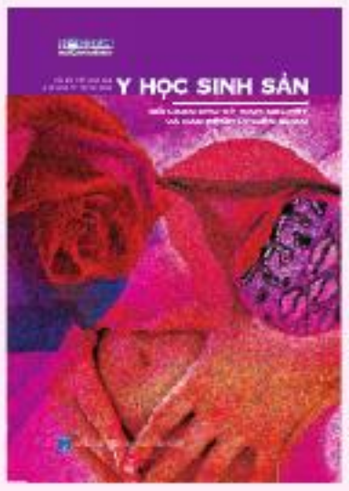
Bên bạn trong suốt hành trình. . .



Thông tin chi tiết xin vui lòng liên hệ:
VPĐD Ferring Pharmaceuticals Ltd.
Tầng 20, Flemington Tower, 182 Lê Đại Hành, TP. Hồ Chí Minh, Việt Nam.
Tel: +84 839 621 214

https://tieulun.hopto.org

MỤC LỤC



Ban Biên tập

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng *(Chủ biên)*

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

ThS. Hồ Mạnh Tường

Ban Thư ký

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. Nguyễn Khánh Linh

Âu Thụy Kiều Chinh

Vũ Thị Hà

Phạm Thị Thu Hiền

Văn phòng HOSREM

Lầu 7, Số 90 Trần Đình Xu, P. Cô Giang, Q.1, TPHCM

ĐT: (08) 3507 9308 - (08) 3920 9559

DĐ: 0933 456 650 I Fax: (08) 3920 8788

hosrem@hosrem.vn

www.hosrem.org.vn

"Y học sinh sản" là tài liệu chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) dành cho hội viên và nhân viên y tế có quan tâm.

Các thông tin của "Y học sinh sản" mang tính cập nhật và tham khảo. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tìm thêm thông tin trên y văn có liên quan.

"Y học sinh sản" xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi, những góp ý của hội viên và độc giả cho tài liệu.

Mọi sao chép, trích dẫn phải được sự đồng ý của HOSREM hoặc của các tác giả.

HOSREM® 2015

MSD MERCK FERRING PHARMACEUTICALS

HƯỚNG VIỆT Bayer Abbott

Nhà xuất bản Văn hóa - Văn nghệ

Thành phố Hồ Chí Minh - 2015

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN & VÔ SINH TP. HỒ CHÍ MINH

Y HỌC SINH SẢN

RỐI LOẠN CHU KỲ KINH NGUYỆT VÀ CÁC BỆNH LÝ LIÊN QUAN

05 XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG Ở PHỤ NỮ TUỔI SINH SẢN: PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN
BS. CKII. Nguyễn Duy Linh

11 VÔ KINH THỨ PHÁT
TS. Lê Thị Thu Hà

19 CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VÔ KINH TUỔI VỊ THÀNH NIÊN
TS. Phạm Chí Kông

31 ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG Ở TUỔI THANH THIẾU NIÊN
BS. Mai Đức Tiến

37 XỬ TRÍ TÌNH TRẠNG XUẤT HUYẾT BẤT THƯỜNG KHI SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP TRÁNH THAI
BS. Nguyễn Quốc Tuấn

43 TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG
BS. Hà Nhật Anh

49 SUY BUỒNG TRỨNG SỚM: VẤN ĐỀ CŨ - CẦN CÁI NHÌN MỚI
BS. CKII. Nguyễn Thị Ngọc Trang

53 QUẢN LÝ CHỨNG THỐNG KINH CƠ NĂNG: LIỆU PHÁP THUỐC GIẢM ĐAU
BS. Nguyễn Thị Thủy

57 POLYP NỘI MẠC TỬ CUNG
BS. Lê Tiểu My

61 PARTOSURE™ – TIME TO DELIVERY (TTD) TEST: MỘT XÉT NGHIỆM DỰ ĐOÁN THỜI GIAN SINH
BS. CKII. Phan Thị Mai Hoa

65 TẦM SOÁT NHIỄM LIÊN CẦU KHUẨN NHÓM B TRONG THAI KỲ
BS. Bùi Thị Phương Loan

69 HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID THỂ SẢN KHOA: TỪ BỆNH HỌC ĐẾN LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ
BS. Nguyễn An Nghĩa, BS. CKI. Vương Tú Như

79 TRẺ SƠ SINH CỦA BÀ MẸ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG: KHÔNG CHỈ VẤN ĐỀ ĐƯỜNG HUYẾT
BS. CKI. Nguyễn Khôi

87 BẢO VỆ HỆ THẦN KINH Ở TRẺ SINH NON
BS. Nguyễn An Nghĩa

95 DỰ PHÒNG BẠI NÃO Ở TRẺ SƠ SINH NON THÁNG BẰNG $MgSO_4$
ThS. Nguyễn Khánh Linh

101 GIỚI THIỆU HỆ THỐNG ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SOI CỔ TỬ CUNG
BS. CKI. Bùi Quang Trung

107 GIÁ TRỊ CỦA NHỮNG HÌNH ẢNH MỚI TRONG DỰ ĐOÁN TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG MỨC ĐỘ CAO
BS. CKI. Bùi Quang Trung

113 MỘT SỐ HIỂU BIẾT VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH TOXOPLASMOSIS VỚI PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ BỊ VÔ SINH
GS. TS. Nguyễn Đình Tảo, BS. Đỗ Bình

119 VAI TRÒ CỦA NỘI SOI TRONG KHẢO SÁT VÔ SINH
TS. Bùi Chí Thương

125 CHIA TRỨNG – SẺ CHIA HẠNH PHÚC, NHÂN ĐÔI CƠ HỘI
TS. Vũ Minh Ngọc

129 SINH THIẾT TINH HOÀN TRÊN BỆNH NHÂN VÔ TINH
ThS. Lê Đăng Khoa

133 AN TOÀN NGƯỜI BỆNH: CÁC VẤN ĐỀ THIẾT YẾU
BS. Phan Thị Ngọc Linh

137 JOURNAL CLUB

- Tiếp cận xử trí xuất huyết tử cung bất thường ở phụ nữ tuổi sinh sản - tóm lược khuyến cáo mới của Hội Sản Phụ khoa Canada
- So sánh giá trị tiên lượng của xét nghiệm mới PAMG-1 với fetal Fibronectin và chiều dài cổ tử cung trong dự đoán sinh non tự phát
- Khuyến cáo của Hội Sản Phụ khoa Thế giới trong thực hành lâm sàng sản khoa

144 THÔNG TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC

https://tieulun.hopto.org

Sâm ANGELA

Sức khỏe, Sắc đẹp & Sinh lý nữ

Hoạt động nhịp nhàng của **hệ trục Não Bộ - Tuyến Yên - Buồng Trứng** làm nên sức quyến rũ diệu kỳ của phái đẹp. Khi hệ trục suy yếu, sức khỏe bị giảm sút, ảnh hưởng đến làn da, vóc dáng và sinh lý nữ.

Sâm Angela được tinh chiết từ Lepidium Meyenii và các thảo dược quý cung cấp dưỡng chất giúp **Não Bộ - Tuyến Yên - Buồng Trứng** duy trì tốt hoạt động.

Sâm Angela - Sức khỏe, Sắc đẹp & Sinh lý nữ

TRUNG TÂM TƯ VẤN Y KHOA :
1900 545404 · (08) 38 112 777

www.angela.com.vn

Ecogreen
Chất lượng cuộc sống

Số tiếp nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo: 12/2012/TNQC-ATTP

https://tieulun.hopto.org



XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG Ở PHỤ NỮ TUỔI SINH SẢN: PHÂN LOẠI VÀ CHẨN ĐOÁN

BS. CKII. Nguyễn Duy Linh

Khoa Phẫu thuật nội soi, Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

TỔNG QUAN

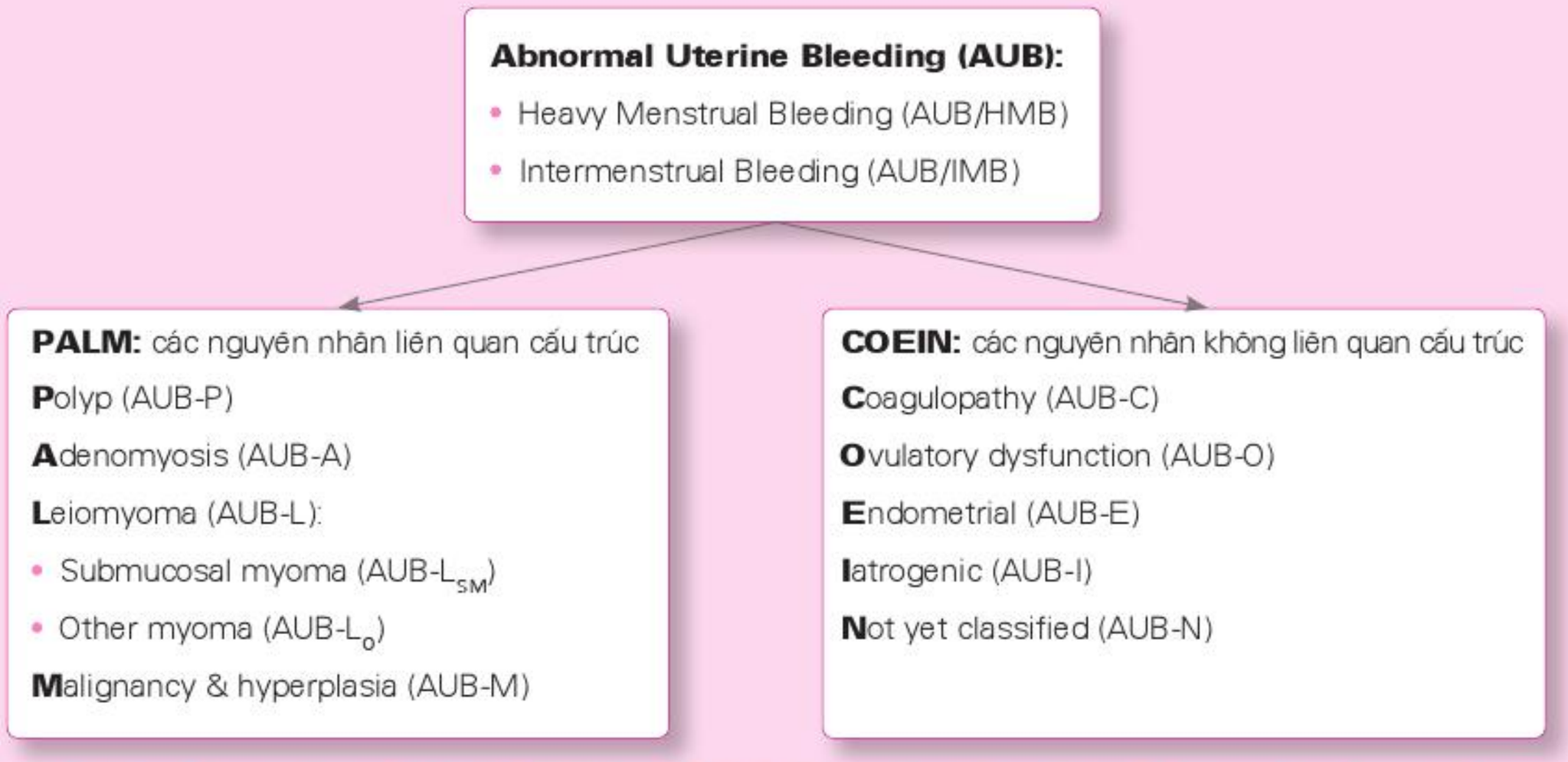
Định nghĩa và danh pháp

Bình thường, chu kỳ kinh nguyệt phụ nữ trong khoảng 21-35 ngày và thời gian hành kinh khoảng 5 ngày. Cường kinh (menorrhagia) được định nghĩa khi lượng máu kinh trong chu kỳ kinh nguyệt nhiều hơn 80mL. Tuy nhiên, định nghĩa này khi được sử dụng với mục đích nghiên cứu và thực hành lâm sàng, lượng máu kinh ra nhiều hay ít lại dựa chủ yếu vào nhận định chủ quan của bệnh nhân. Rong huyết (metrorrhagia) khi ra huyết bất thường giữa chu kỳ (Hill, 2012).

Nhằm tạo nên một hệ thống những thuật ngữ được chấp nhận rộng rãi để mô tả tình trạng chảy máu tử cung bất thường (AUB – Abnormal Uterine Bleeding) ở phụ nữ tuổi sinh sản. Năm 2011, FIGO đưa ra một hệ thống phân loại mới gọi tắt là: **PALM-COEIN**, xuất phát từ việc ghép các chữ đầu tiên (**P**olyp, **A**denomyosis, **L**eiomyoma, **M**alignancy and hyperplasia; **C**oagulopathy, **O**vulatory dysfunction, **E**ndometrial, **I**atrogenic and **N**ot yet classified) (Munro, 2011).

Hệ thống **PALM-COEIN** phân loại AUB theo nguyên nhân gây bệnh. Trong phân loại này, thuật ngữ ra kinh nhiều (HMB – Heavy Menstrual Bleeding) được sử dụng thay thế cho cường kinh và ra huyết giữa chu kỳ (IMB – Intermenstrual Bleeding) thay thế cho rong huyết. Thuật ngữ chảy máu tử cung do rối loạn chức năng (DUB – Dysfunctional Uterine Bleeding) được sử dụng trong y văn trước đây, không còn được sử dụng trong hệ thống phân loại **PALM-COEIN** (Hill, 2012) *(Sơ đồ 1)*.

https://tieulun.hopto.org



Sơ đồ 1. Hệ thống phân loại PALM-COEIN của FIGO về nguyên nhân gây AUB ở phụ nữ tuổi sinh sản, được chỉnh sửa bởi Munro MG

(Nguồn: FIGO Working Group on Menstrual Disorders (2011). Int J Gynaecol Obstet; 113:3-13)

Chẩn đoán

Đánh giá bệnh nhân bị AUB bao gồm: hỏi bệnh sử, khám lâm sàng, xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh. Đồng thời cũng phải cân nhắc đến các yếu tố có liên quan đến tuổi của bệnh nhân.

Tiền sử và khám lâm sàng

Tiền sử y khoa bao gồm những câu hỏi về tính chất khi hành kinh, mức độ đau khi hành kinh, tiền sử gia đình bị AUB hoặc những bệnh lý chảy máu khác vì có đến 20% phụ nữ bị cường kinh có liên quan đến rối loạn đông máu (RLĐM). Ra huyết nhiều lúc mới bắt đầu có kinh thường là dấu hiệu lâm sàng đầu tiên của bệnh von Willebrand (vW). Cũng nên hỏi về những thuốc hoặc thảo dược đang sử dụng có thể gây AUB như: warfarin, heparin, kháng viêm non-steroid, thuốc ngừa thai, cây bạch quả, sâm và cây ích mẫu... (Hill, 2012; ACOG, 2013).

Những dấu hiệu lâm sàng nên được chú ý như: tình trạng thừa cân, dấu hiệu của hội chứng buồng trứng đa nang (rậm lông, mụn), dấu hiệu bệnh lý tuyến giáp, dấu hiệu gợi ý tình trạng rối loạn chảy máu (đốm xuất huyết, những vết bầm, da xanh, sưng các khớp)... Kể cả khi không có những dấu hiệu trên thì cũng không được loại trừ khả năng bệnh nhân có thể mắc các bệnh lý gây chảy máu. Khám vùng chậu cũng được thực hiện khi khám lâm sàng. Khám bằng mỏ vịt nên được thực hiện để đánh giá những tổn thương ở cổ tử cung hay âm đạo. Khám bằng 2 tay nên được thực hiện để đánh giá kích thước và hình dạng của tử cung (Hill, 2012) *(Bảng 1)*.

Xét nghiệm cận lâm sàng

Xét nghiệm cận lâm sàng trong AUB bao gồm: xét nghiệm thai, tổng phân tích tế bào máu (CBC – Complete Blood Count), hormone tuyến giáp và tầm soát ung thư cổ tử cung. Xét nghiệm *Chlamydia trachomatis* cũng nên thực hiện trên những bệnh nhân có nguy cơ viêm nhiễm cao. CBC thể hiện được tình trạng thiếu máu hay xuất huyết giảm tiểu cầu. Trong một phân tích tổng hợp với 998 phụ nữ bị cường kinh, có 131 người được chẩn đoán bệnh vW, với tần suất bệnh trong các nghiên cứu dao động 5-24% (Shankar, 2004). Tất cả nữ thiếu niên với triệu chứng cường kinh và phụ nữ có tiền sử RLĐM, xét nghiệm cận lâm sàng nên được chỉ định. Những xét nghiệm ban đầu nên gồm: CBC với xét nghiệm tiểu cầu, PT và PTT. Một bệnh nhân có tiền sử y khoa gợi ý tình trạng chảy máu, những xét nghiệm chuyên biệt cho bệnh vW sẽ được chỉ định: yếu tố kháng nguyên vW, hoạt động đồng yếu tố von Willebrand-ristocetin

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Các bước đánh giá để chẩn đoán AUB (Hill, 2012)

Tiền sử y khoa:

- Tuổi bắt đầu có kinh và mãn kinh
- Tính chất máu kinh
- Mức độ nặng chảy máu (máu cục hay ra máu đầm đìa)
- Đau (dữ dội, phải điều trị)
- Bệnh lý nội khoa
- Tiền sử phẫu thuật
- Sử dụng thuốc
- Những triệu chứng có thể liên quan đến tình trạng đông máu

Khám lâm sàng:

- Dấu hiệu tổng quát
- Khám vùng chậu:
  - Hình dạng bên ngoài
  - Khám bằng mỏ vịt (làm Pap test nếu cần thiết)
  - Khám bằng 2 tay

Cận lâm sàng:

- Xét nghiệm thai (máu hay nước tiểu)
- Đông máu toàn bộ
- Sàng lọc có chủ đích những RLĐM (khi được chỉ định)
- Hormone tuyến giáp
- Chlamydia trachomatis

Chẩn đoán hình ảnh (khi được chỉ định):

- Siêu âm bơm nước vào buồng tử cung (SIS)
- Siêu âm ngả âm đạo (TVUS)
- Chụp cộng hưởng từ (MRI)
- Nội soi buồng tử cung (hysteroscopy)

Những phương pháp sinh thiết mô có thể được thực hiện:

- Sinh thiết nội mạc tử cung (NMTC)
- Sinh thiết NMTC với soi buồng tử cung

hay yếu tố VIII... (Hill, 2012).

Nhược giáp hay cường giáp cũng liên quan đến AUB. Nhược giáp dưới lâm sàng có thể liên quan đến AUB. Trong một nghiên cứu trên những phụ nữ bình giáp, những người bị cường kinh có dấu hiệu giảm TSH và tăng mức T3 toàn phần, FT3, FT4 và T4 toàn phần. Tầm soát bệnh lý tuyến giáp bằng cách xét nghiệm TSH ở phụ nữ bị AUB là hợp lý và không quá mắc tiền (Hill, 2012).

Sinh thiết NMTC nên được cân nhắc trên những phụ nữ trên 40 tuổi bị AUB hay có nguy cơ cao bị ung thư NMTC như: chưa sinh lần nào với tiền sử bị hiếm muộn, béo phì (≥90kg), hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), tiền sử gia đình có người bị ung thư NMTC hay đại tràng... (Vilos, 2001).

Kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh

TVUS là phương tiện chẩn đoán hình ảnh được sử dụng đầu tiên để đánh giá AUB. Nếu TVUS không thể xác định rõ được tổn thương hoặc cần thiết phải đánh giá lòng tử cung, SIS hay nội soi buồng tử cung sẽ được khuyến cáo. MRI không phải là phương tiện chẩn đoán hình ảnh được

https://tieulun.hopto.org



sử dụng đầu tiên để đánh giá AUB (Hill, 2012).

Chẩn đoán phân biệt theo lứa tuổi

13-18 tuổi

AUB thường xảy ra là kết quả của tình trạng không phóng noãn do trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng chưa trưởng thành hay bị rối loạn điều hòa – đây là hiện tượng sinh lý bình thường. AUB ở tuổi thanh thiếu niên cũng có thể do sử dụng thuốc ngừa thai, do có thai, viêm nhiễm vùng chậu, bệnh lý đông máu hay bị các khối u. Khoảng 19% bé gái tuổi thanh thiếu niên bị AUB phải nhập viện do mắc các bệnh lý về đông máu, hơn 50% các bé này bị các bệnh lý về RLĐM như: xuất huyết giảm tiểu cầu, vW và bệnh bạch cầu (Creatsas, 2014). Việc tầm soát các RLĐM ở lứa tuổi này là vô cùng quan trọng.

19-39 tuổi

AUB thường xảy ra nhất ở lứa tuổi 19-39. Đây là kết quả của tình trạng có thai, những tổn thương thực thể như u xơ tử cung hay polyp, chu kỳ không rụng trứng (PCOS), sử dụng thuốc ngừa thai hay tăng sinh NMTC. Ung thư NMTC ít xảy ra ở lứa tuổi này.

40 tuổi - mãn kinh

AUB có thể do tình trạng không phóng noãn (đây là hiện tượng sinh lý bình thường do chức năng buồng trứng bị suy giảm), do tăng sinh NMTC hay ung thư NMTC, teo NMTC hay u xơ tử cung.

NHỮNG CÂN NHẮC VÀ KHUYẾN CÁO LÂM SÀNG

So sánh TVUS, SIS và MRI trong đánh giá bất thường của tử cung?

Mặc dù, TVUS có thể hữu ích trong việc đánh giá cơ tử cung, tuy nhiên, độ nhạy và độ chuyên biệt để đánh giá các tổn thương trong lòng tử cung chỉ là 56% và 73%. Có những bằng chứng tin cậy cho thấy SIS tốt hơn TVUS trong việc xác định các tổn thương trong lòng tử cung như: polyp và u xơ tử cung dưới niêm. Chỉ SIS mới có thể phân biệt được giữa NMTC dày khu trú hay dày toàn bộ và những bất thường về cấu trúc trong lòng tử cung (Hill, 2012).

So với TVUS, SIS cho biết thông tin tốt hơn về kích thước, vị trí của những bất thường trong lòng tử cung. Trong một nghiên cứu so sánh giữa các phương tiện chẩn đoán, SIS hiệu quả tương đương hysteroscopy trong việc phát hiện các bất thường về cấu trúc và mô bệnh học (De Kroon, 2003).

Sử dụng MRI thường qui để đánh giá AUB không được khuyến cáo. Tuy vậy, MRI có thể hữu ích trong việc hướng dẫn điều trị u xơ tử cung, đặc biệt khi tử cung lớn hay đa nhân xơ. Tuy nhiên, phải cân nhắc giữa lợi ích mà MRI đem lại với chi phí mà bệnh nhân phải trả (Hill, 2012).

Khi nào thì nên sinh thiết nội mạc tử cung ở bệnh nhân bị AUB?

Vai trò chính yếu của sinh thiết NMTC ở bệnh nhân AUB là nhằm xác định bệnh nhân có bị ung thư hay tổn thương tiền ung thư hay không (mặc dù những tổn thương khác cũng có thể được tìm thấy). Sinh thiết NMTC nên được thực hiện ở bệnh nhân AUB ≥45 tuổi và được xem như xét nghiệm nên làm đầu tiên (first-line

https://tieulun.hopto.org

test). Sinh thiết NMTC nên được thực hiện ở bệnh nhân trẻ hơn 45 tuổi với tiền sử bị phơi nhiễm estrogen không đối kháng như: bệnh nhân béo phì hay PCOS, thất bại với điều trị nội khoa và AUB dai dẳng (Hill, 2012).

Tỉ lệ xác định ung thư NMTC khi sinh thiết NMTC là 91%, tỉ lệ dương tính giả là 2% ở phụ nữ tiền mãn kinh. Độ nhạy có thể đạt được đến 97% và giá trị tiên đoán âm là 94% khi kết hợp sinh thiết NMTC với SIS (Apgar, 2007).

Sinh thiết NMTC có thể được thực hiện bằng những bộ hút, hysteroscopy ngoại trú / nội trú hoặc nong và nạo. Theo một tổng quan hệ thống, sinh thiết NMTC có độ chính xác cao trong việc chẩn đoán ung thư NMTC khi mẫu mô được thu thập đủ lớn và lấy được toàn bộ vị trí NMTC. Nếu K xảy ra dưới 50% diện tích bề mặt NMTC, ung thư có thể bị bỏ sót khi thực hiện bằng sinh thiết mù (Hill, 2012).

Hysteroscopy cho phép quan sát trực tiếp những bất thường trong lòng tử cung đồng thời cũng có thể sử dụng để sinh thiết NMTC. Hysteroscopy có độ chính xác cao trong việc chẩn đoán ung thư NMTC nhưng ít có giá trị trong việc phát hiện tăng sinh NMTC. Hysteroscopy ngoại trú ít tốn kém hơn, thuận tiện hơn cho bệnh nhân và bác sĩ, đồng thời bệnh nhân hồi phục nhanh hơn. Hysteroscopy tại phòng mổ thuận lợi do bệnh nhân được vô cảm toàn thân và có thể kết hợp với nội soi ổ bụng. Một phân tích gộp đánh giá độ chính xác của hysteroscopy chẩn đoán so với mô bệnh học được lấy từ hysteroscopy sinh thiết, phẫu thuật hysteroscopy hay cắt tử cung. Hysteroscopy chẩn đoán có tỉ lệ chính xác là 96,6% (SD: 5,2%; 83-100%). Trong một phân tích gộp, hysteroscopy phát hiện những bất thường trong lòng tử cung ở phụ nữ tiền mãn kinh và hậu mãn kinh bị AUB lên đến 46,6%; trong đó, độ nhạy và độ chuyên biệt khi chẩn đoán polyp NMTC là 94% và 92%; u xơ tử cung dưới niêm là 87% và 95% (Van Dongen, 2007).

Xét nghiệm nào hữu ích cho việc chẩn đoán adenomyosis?

Adenomyosis có thể được chẩn đoán bằng TVUS hay MRI, chẩn đoán xác định sẽ bằng mô bệnh học. Những dấu hiệu trên siêu âm giúp hỗ trợ cho chẩn đoán, bao gồm: *cơ tử cung không đồng nhất, có nhiều nang trong cơ tử cung, cơ tử cung dày không đối xứng và những đường phản âm dạng kẻ sọc dưới niêm mạc.* Adenomyosis được quan sát tốt nhất trên MRI khi sử dụng hình ảnh T2W (hình T2 đã xử lý). Trong 1 nghiên cứu so sánh hiệu quả của TVUS so với MRI trong việc chẩn đoán adenomyosis, MRI cho thấy trong một chừng mực nào đó có vẻ bằng hoặc tốt hơn TVUS. Sự khác nhau trong những nghiên cứu so sánh giữa 2 phương pháp này có lẽ là do sử dụng tiêu chuẩn chẩn đoán adenomyosis khác nhau, chất lượng của máy siêu âm và kinh nghiệm của các nhà X-quang học. TVUS ít hiệu quả khi tử cung quá lớn hoặc khi có nhân xơ tử cung đi kèm. Chính những yếu tố này cộng thêm với chi phí của chụp MRI cao dẫn đến việc các chuyên gia khuyến cáo thực hiện TVUS như là phương tiện tầm soát ban đầu của AUB. MRI được xem là phương tiện chẩn đoán đứng hàng thứ 2, chỉ được thực hiện khi khó chẩn đoán xác định, khi mà những hình ảnh mô tả ảnh hưởng đến việc điều trị của bệnh nhân hoặc khi nghi ngờ có u xơ tử cung kèm theo (Hill, 2012).

TÓM TẮT KHUYẾN CÁO VÀ KẾT LUẬN (Hill, 2012)

Khuyến cáo và kết luận (mức độ A)

- Có những bằng chứng tin cậy cho thấy SIS tốt hơn TVUS trong việc xác định các tổn thương trong lòng tử cung như: polyp và u xơ tử cung dạng dưới niêm.
- Tất cả nữ thanh thiếu niên ra kinh nhiều và những bệnh nhân trưởng thành có tiền sử bị RLĐM, các xét nghiệm cận lâm sàng nên được chỉ định gồm: CBC với tiểu cầu, PT, PTT...

Khuyến cáo và kết luận (mức độ B)

- Xét nghiệm *Chlamydia trachomatis* nên được thực hiện trên những bệnh nhân có nguy cơ viêm nhiễm cao.
- Nhược giáp và cường giáp cũng có liên quan đến

https://tieulun.hopto.org

AUB. Tầm soát bệnh lý tuyến giáp với đo TSH ở bệnh nhân bị AUB là hợp lý và không tốn kém.

Khuyến cáo và kết luận (mức độ C)

- Sinh thiết NMTC nên được thực hiện ở bệnh nhân AUB ≥45 tuổi như là một xét nghiệm ban đầu.
- ACOG ủng hộ làm theo hệ thống danh pháp **PALM-COEIN** của FIGO trong việc chuẩn hóa các thuật ngữ dùng để mô tả AUB.
- Theo một vài chuyên gia, TVUS là phương tiện tầm soát ban đầu của AUB và MRI như là phương tiện đứng hàng thứ 2 khi mà chẩn đoán không được xác định hoặc khi nghi ngờ có u xơ tử cung kèm theo.
- MRI có thể hữu ích để hướng dẫn điều trị u xơ tử cung, đặc biệt khi tử cung quá to, đa nhân xơ hoặc cần biết chính xác vị trí của các nhân xơ tử cung. Tuy nhiên, cần cân nhắc giữa lợi ích và giá thành.
- Chảy máu dai dẳng với bệnh lý lành tính trước đây như tăng sinh NMTC, đòi hỏi phải làm thêm các xét nghiệm để loại trừ các bệnh lý NMTC không khu trú (nonfocal endometrial pathology) hay bệnh lý về cấu trúc như: polyp hoặc u xơ tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACOG (2013). Management of acute abnormal uterine bleeding in nonpregnant reproductive-aged women. Obstet Gynecol; Vol.121, No.4,891-896.
2. Apgar BS (2007). Treatment of menorrhagia. Am Fam Physician; Vol.75, No.12,1813-1819.
3. Creatsas M (2014). Dysfunctional Uterine Bleeding During Adolescence. Front Gynecol Endocrinol; Vol.1,9-15.
4. De Kroon CD (2003). Saline contrast hysterosonography in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG: An Int J Obstet Gynaecol; Vol.110, No.10,938-947.
5. Hill Micah J (2012). Diagnosis of Abnormal Uterine Bleeding in Reproductive-Aged Women. Pract Bull Obstet Gynecol; Vol.120, No.1,197-206.
6. Munro MG (2011). FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet; Vol.113, No.1,3-13.
7. Shankar M (2004). von Willebrand disease in women with menorrhagia: a systematic review. BJOG: An Int J Obstet Gynaecol; Vol.111, No. July, 734-740.
8. Van Dongen H (2007). Diagnostic hysteroscopy in abnormal uterine bleeding: a systematic review and meta-analysis. BJOG An Int J Obstet Gynaecol; Vol.114, No.6,664-675.
9. Vilos George A (2001). Guidelines for the management of abnormal uterine bleeding. SOGC; Vol.106, No. August, 1-17.



https://tieulun.hopto.org



VÔ KINH THỨ PHÁT

TS. Lê Thị Thu Hà

Bệnh viện Từ Dũ

MỞ ĐẦU

Vô kinh là tình trạng không có kinh nguyệt có thể tạm thời, gián đoạn hoặc lâu dài do rối loạn chức năng ở vùng hạ đồi, tuyến yên, buồng trứng hoặc do bất thường của tử cung / âm đạo.

Phân loại:

- Vô kinh nguyên phát: đến 15 tuổi vẫn không có kinh.
- Vô kinh thứ phát: mất kinh trên 3 tháng nếu có chu kỳ kinh đều trước đó hoặc 6 tháng nếu có chu kỳ kinh không đều trước đó.

Chu kỳ kinh dễ bị ảnh hưởng bởi các yếu tố bên ngoài, do đó nếu mất một chu kỳ kinh nguyệt thì ít quan trọng.

Ngược lại, vô kinh kéo dài có thể là biểu hiện sớm của suy giảm sức khỏe chung hay báo hiệu một thay đổi cơ bản như suy giáp.

NGUYÊN NHÂN

Mang thai

Mang thai là nguyên nhân thường gặp nhất của tình trạng vô kinh thứ phát. Vì vậy, xét nghiệm để xác định tình trạng có thai (thử Quick stick / nước tiểu hoặc beta-hCG trong máu) được khuyến cáo là bước đầu tiên trong đánh giá bất kỳ một phụ nữ vô kinh. Ngay cả ở những phụ nữ khai rằng chưa từng quan hệ tình dục hoặc giao hợp trong thời kỳ "an toàn".

Khi đã loại trừ có thai, bước tiếp cận tiếp theo đối với

https://tieulun.hopto.org



phụ nữ vô kinh nguyên phát hay thứ phát là xem xét rối loạn của vùng hạ đồi, tuyến yên, buồng trứng hay tử cung. Các nguyên nhân thường gặp nhất gây vô kinh thứ phát là rối loạn của:

- Buồng trứng: 40%.
- Hạ đồi: 35%.
- Tuyến yên: 19%.
- Tử cung: 5%.
- Các nguyên nhân khác: 1%.

Rối loạn buồng trứng

Rối loạn chính bao gồm hội chứng buồng chứng đa nang (BTĐN) và suy buồng trứng sớm. Trong đó, hội chứng BTĐN không là một rối loạn ở buồng trứng đơn giản mà rất phức tạp.

Hội chứng buồng chứng đa nang

Hội chứng BTĐN là rối loạn nội tiết hay gặp ở phụ nữ chiếm khoảng 20% trường hợp vô kinh. Đặc điểm chính của BTĐN là cường androgen, rối loạn phóng noãn và/hoặc có hình ảnh BTĐN. Ngoài ra, nhiều phụ nữ với BTĐN có hiện tượng quá cân hay béo phì và kháng insulin. Phụ nữ BTĐN có thể vô kinh nhưng thường nhất là rối loạn kinh nguyệt (thiểu kinh, kinh thưa).

Tiêu chuẩn chẩn đoán BTĐN là 2/3 tiêu chí sau:

- Cường androgen. Cường androgen biểu hiện lâm sàng là tình trạng mụn trứng cá, rậm lông và đôi khi có tối thiểu một loại androgen tăng cao.
- Thiểu hoặc vô kinh.
- Hình ảnh BTĐN trên siêu âm.

Suy buồng trứng sớm

Suy chức năng buồng trứng trước 40 tuổi được gọi là mãn kinh sớm hay suy buồng trứng sớm, nhưng thuật ngữ đúng hơn là sự suy buồng trứng nguyên phát, vì rối loạn này đặc trưng điển hình bởi sự suy yếu lâm sàng. Kết quả là, sự phát triển nang noãn không liên tục, sản xuất estradiol, chảy máu kinh, đỉnh LH và phóng noãn có thể xảy ra giữa những tháng có sự giảm estrogen trong máu.

Khi suy buồng trứng nguyên phát hoàn toàn, thiếu chức năng buồng trứng dẫn đến thiếu hụt estrogen, teo nội mạc tử cung và không còn hiện tượng hành kinh. Khi chức năng buồng trứng suy giảm, thụ thai hiếm xảy ra.

Suy buồng trứng nguyên phát có thể do mất 1 nhiễm sắc thể X (hội chứng Turner), tiền đột biến gãy đoạn nhiễm sắc thể X, bệnh tự miễn ở buồng trứng hoặc thường gặp nhất là vô căn. Xạ trị và hóa trị với loại thuốc ankyl hóa như cyclophosphomide có thể dẫn đến suy buồng trứng sớm.

Khác

Nguyên nhân hiếm của u buồng trứng gây vô kinh thứ phát là u tiết inhibin. Ở một bệnh nhân bị u tế bào sợi vỏ buồng trứng, tiết inhibin B làm ức chế tiết FSH, giảm nồng độ estrogen trong máu, vô kinh và con bừng bốc hỏa.

Rối loạn vùng hạ đồi

Rối loạn chức năng vùng hạ đồi là nguyên nhân thường gặp nhất của vô kinh thứ phát. Rối loạn chức năng được xác định bằng cách loại trừ tình trạng bệnh lý thực thể. Tuy hiếm gặp, bệnh lý thực thể vùng hạ đồi có thể gây vô kinh thứ phát.

https://tieulun.hopto.org

Thiếu GnRH bẩm sinh

Thiếu GnRH bẩm sinh có biểu hiện đặc trưng là vô kinh nguyên phát, đôi khi nhầm lẫn với vô kinh thứ phát. Đã có một vài báo cáo xuất hiện kinh nguyệt ở vài trường hợp (do đột biến thụ thể GnRH không gây rối loạn chức năng thụ thể GnRH hoàn toàn). Nó được gọi là suy hạ đồi tự phát hoặc nếu kèm với tình trạng mất khứu giác, thì gọi là hội chứng Kallmann.

Thiếu GnRH chức năng

Do vùng hạ đồi giảm chế tiết GnRH chức năng, được xác định bằng cách loại trừ các trường hợp bệnh lý thực thể. Sự giảm tiết GnRH đặc trưng bởi vô kinh chức năng vùng hạ đồi dẫn đến giảm xung chế tiết gonadotropin, mất đỉnh LH giữa chu kỳ, không có sự phát triển nang noãn bình thường, không phóng noãn, giảm nồng độ estradiol huyết thanh. Mô hình biến thiên nồng độ nội tiết thần kinh của sự chế tiết LH có thể quan sát được. Nồng độ FSH huyết thanh có thể vượt quá nồng độ LH huyết thanh, tương tự như bé gái trước tuổi dậy thì.

Yếu tố nguy cơ

Nhiều yếu tố có thể góp phần trong sinh bệnh học của vô kinh chức năng vùng hạ đồi bao gồm rối loạn ăn (chán ăn thần kinh), tập thể dục hoặc căng thẳng quá mức. Tuy nhiên, một vài phụ nữ với tình trạng vô kinh chức năng vùng hạ đồi không thể xác định rõ ràng yếu tố nguy cơ, khi đó, có thể dùng thuật ngữ vô kinh vùng hạ đồi (Hypothalamic Amenorrhea – HA) để thay thế vô kinh chức năng vùng hạ đồi (functional hypothalamic amenorrhea).

- Việc sụt cân dưới mức chuẩn (thấp hơn 10% so với cân nặng lý tưởng) và tập thể dục quá mức liên quan đến tình trạng vô kinh.
- Vô kinh vùng hạ đồi có thể gây ra do suy dinh dưỡng mà không liên quan đến tình trạng sụt cân hay hoạt động thể lực quá mức.
- Căng thẳng về cảm xúc và căng thẳng gây ra bởi bệnh tật (ví dụ như: nhồi máu cơ tim, bỏng nặng) cũng là nguyên nhân của vô kinh vùng hạ đồi.
- Thiếu leptin: phụ nữ vô kinh do rối loạn chức năng vùng hạ đồi có nồng độ leptin trong máu thấp. Leptin là protein có nguồn gốc từ mô mỡ, leptin thấp góp phần làm giảm chế tiết gonadotropin so với phụ nữ có cùng cân nặng mà chu kỳ kinh bình thường. Thiếu năng lượng và leptin mạn trong những trường hợp vô kinh vùng hạ đồi cũng liên quan với sự mất xương và rối loạn chức năng thần kinh nội tiết, trong đó, có sự bất thường của tuyến giáp, hormone tăng trưởng và các trục tuyến thượng thận. Một khảo sát ở 8 phụ nữ với vô kinh chức năng vùng hạ đồi, bổ sung leptin tái tổ hợp giúp cải thiện trục sinh sản (tăng nồng độ LH trung bình trong huyết thanh và tăng xung), tăng estradiol huyết thanh và phóng noãn ở 3 trên 8 phụ nữ. Ngoài ra, còn ảnh hưởng khác là tăng fT3, fT4, IGF-1 và tăng canxi ở xương. Khảo sát này chỉ ra rằng bổ sung leptin ở phụ nữ vô kinh vùng hạ đồi giúp cải thiện trục nội tiết sinh dục, tuyến giáp, tăng trưởng và cải thiện các dấu chỉ của tạo xương.

Yếu tố di truyền

Cùng với mức độ giảm cân và tập thể dục quá sức nhưng có người vô kinh, có người lại không vô kinh. Điều này có thể liên quan đến yếu tố di truyền ở những người vô kinh. Một số đột biến gen đã được xác định ở những bệnh nhân thiếu GnRH bẩm sinh; đột biến dị hợp tử ở những gen như KAL1, FGFR1, PROKR2, GNRHR hiện nay đã được xác định ở phụ nữ vô kinh do rối loạn chức năng vùng hạ đồi.

Tổn thương thâm nhiễm vùng hạ đồi

Bệnh thâm nhiễm của vùng hạ đồi như ung thư tế bào lympho, ung thư tế bào Langerhans, sarcodosis... có thể làm giảm sự chế tiết GnRH, giảm nồng độ gonadotropin máu và dẫn đến vô kinh. Tuy nhiên, các tổn thương này hiếm so với vô kinh chức năng vùng hạ đồi. Hầu hết mọi phụ nữ có tổn thương thâm nhiễm vùng hạ đồi có tình trạng vô kinh sẽ có một hoặc nhiều triệu chứng thần

https://tieulun.hopto.org



kinh, chẳng hạn như: nhức đầu dữ dội, sự thay đổi trong tính cách hay thay đổi tâm trạng rõ rệt.

Bệnh tuyến yên

Lactotroph adenoma

Lactotroph adenoma (u chế tiết prolactin) chiếm 20% các trường hợp vô kinh thứ phát và là nguyên nhân thường gặp nhất (90%) của bệnh lý tuyến yên. Những khối u vùng bướm tuyến yên, loại bệnh lý khác của tuyến yên chiếm phần lớn các ca còn lại của bệnh lý xuất nguồn từ tuyến yên.

Tăng prolactin máu: có biểu hiện tương tự như vô kinh chức năng vùng hạ đồi, ngoại trừ có tiết sữa ở một vài phụ nữ. Nồng độ prolactin máu nên được đo cho mọi phụ nữ vô kinh. Giới hạn bình thường prolactin máu tùy vào phòng xét nghiệm. Giới hạn trên của phụ nữ ở độ tuổi sinh sản có thể 20-27 ng/mL (20-27 mcg/L). Căng thẳng, ngủ, giao hợp, bữa ăn và kích thích vú có thể làm tăng prolactin huyết thanh. Vì vậy, khuyến cáo đo lường prolactin ít nhất 2 lần trước khi chỉ định chẩn đoán hình ảnh vùng bướm tuyến yên, đặc biệt ở những bệnh nhân có giá trị prolactin huyết thanh ở mức giáp biên cao (<50 ng/mL hay <50 mcg/L). Prolactin gây vô kinh do ức chế tiết GnRH của vùng hạ đồi dẫn đến nồng độ gonadotropin và estradiol thấp. Không giống như các hormone tuyến yên khác, sự tiết prolactin được kiểm soát bởi sự ức chế, chủ yếu bởi dopamin vùng hạ đồi. Điều hòa âm bởi dopamine là rất mạnh, đủ để phá vỡ trục cuống tuyến yên, do chấn thương hoặc một khối u to dẫn đến tăng prolactin. Một số loại thuốc, estrogen và gia tăng TRH (Thyrotropin-Releasing Hormone) do suy giáp cũng có thể kích thích tiết prolactin.

MRI khảo sát vùng tuyến yên nên được chỉ định với bất kỳ phụ nữ nào có tình trạng tăng prolactin máu kéo dài. Nguyên lý chung, nồng độ prolactin tỉ lệ thuận với kích thước khối u tuyến yên. Vì vậy, sự tăng nhẹ nồng độ prolactin với một khối u to thì có thể khẳng định khối đó không phải là khối u tiết prolactin.

Những khối u vùng bướm tuyến yên

Bất kỳ loại u nào vùng bướm tuyến yên như: u tuyến yên, u sọ hầu, u màng não, nang... đều có thể gây giảm tiết gonadotropin, dẫn đến vô kinh kèm theo có hoặc không có tình trạng tăng prolactin máu.

Bệnh lý khác vùng tuyến yên

Hội chứng Sheehan, bức xạ, nhồi máu hoặc những tổn thương thâm nhiễm vùng tuyến yên như nhiễm sắc tố sắt và viêm tế bào lympho tuyến yên là các nguyên nhân không thường gặp gây thiếu hụt gonadotropin. Xét nghiệm kiểm tra sắt để xác định bệnh nhiễm sắc tố sắt nếu bệnh nhân có biểu hiện của tình trạng quá tải sắt như: da sạm, đái tháo đường, bệnh tim hoặc bệnh gan không giải thích được.

Rối loạn ở tử cung

Hội chứng Asherman là một nguyên nhân từ tử cung gây vô kinh thứ phát. Hội chứng này là do tổn thương nội mạc tử cung gây dính buồng tử cung, thường thứ phát sau băng huyết sau sinh hoặc sau thủ thuật nong nạo. Bất thường này ngăn quá trình phát triển bình thường và bong tróc của tế bào lớp nội mạc tử cung dẫn đến ra ít hoặc không có kinh.

Hội chứng Asherman được nghĩ đến khi một người phụ nữ có vô kinh thứ phát với bệnh sử nhiễm trùng hoặc

https://tieulun.hopto.org

nong-nạo tử cung cho một biến chứng sản phụ khoa. Chẩn đoán được gợi ý khi mất hình ảnh những dải sọc bình thường của nội mạc tử cung, thấy trên siêu âm vùng chậu và có thể xác định nếu không ra máu kinh một vài tuần sau khi kích thích với estrogen ngoại sinh và tiếp tục với progestin. Hội chứng Asherman có thể được quan sát bằng nội soi buồng tử cung đánh giá lớp nội mạc tử cung.

Bệnh hệ thống

Bệnh hệ thống có thể kết hợp với rối loạn chu kỳ kinh nguyệt khi đủ nặng, gây giảm tiết GnRH vùng hạ đồi và/hoặc kèm với suy dinh dưỡng.

Đái tháo đường type 1

Những thiếu nữ với bệnh đái tháo đường type 1 có tăng tỉ lệ thiểu kinh hoặc vô kinh. Ở một khảo sát, 39/56 (70%) thiếu nữ bị đái tháo đường type 1 có vô kinh hoặc thiểu kinh so với 12/56 (26%) bình thường. Thiếu nữ bị đái tháo đường type 1 với HbA1c >7,6% hầu như có bất thường về kinh nguyệt.

Bệnh tuyến giáp

Vô kinh thứ phát có thể do suy giáp nguyên phát, mặc dù không thường gặp như rong kinh. Điều quan trọng để nhận ra tình trạng suy giáp là tuyến yên phình to, tăng prolactin máu và không nên nhầm lẫn với u tuyến yên.

Rối loạn kinh nguyệt thường xảy ra ở phụ nữ với bệnh lý tuyến giáp. Tình trạng này được báo cáo ở hơn 1.000 phụ nữ có rối loạn tuyến giáp. Ở phụ nữ cường giáp nặng, vô kinh hoặc thiểu kinh chiếm 2,5-3,7%. Tỉ lệ sẽ giảm xuống với cường giáp nhẹ và trung bình (0,2-0,9%). Rối loạn kinh nguyệt thường gặp hơn ở phụ nữ suy giáp, 35% với suy giáp nặng, 10% với suy giáp nhẹ và trung bình.

CHẨN ĐOÁN

Khi thai kỳ và hội chứng Asherman đã được loại trừ thì các nguyên nhân còn lại gây vô kinh kèm với không phóng noãn là do rối loạn vùng hạ đồi, tuyến yên, buồng trứng. Xác định vị trí của vùng rối loạn là quan trọng vì nó giúp xác định được phương thức điều trị thích hợp.

Bước 1: loại trừ mang thai bằng xét nghiệm beta-hCG trong máu.

Bước 2: khai thác bệnh sử: bệnh nhân vô kinh thứ phát sẽ được hỏi tiền căn bệnh lý, các yếu tố nguy cơ hoặc triệu chứng được nghĩ tới để xác định nguyên nhân chính dẫn tới tình trạng vô kinh thứ phát hay thiểu kinh:

- Bệnh nhân có tình trạng căng thẳng, thay đổi trọng lượng, thói quen ăn kiêng hay tập thể dục quá mức hoặc bệnh lý có thể dẫn đến vô kinh do vùng hạ đồi hay không?
- Bệnh nhân có dùng thuốc có thể dẫn đến tình trạng vô kinh hay không? Thuốc điều trị bệnh hệ thống có thể dẫn đến vô kinh vùng hạ đồi. Mới dùng hoặc dùng không liên tục thuốc ngừa thai dạng uống có thể gây vô kinh vài tháng, tương tự cho thuốc androgen như danazol hoặc progestin liều cao. Một vài loại thuốc khác làm tăng prolactin máu có thể dẫn đến vô kinh như metoclopramide và loại thuốc an thần khác.



https://tieulun.hopto.org



- Bệnh nhân có mụn trứng cá, rậm lông hay giọng nói trầm như nam giới? (nghĩ đến BTĐN).

- Bệnh nhân có các triệu chứng của bệnh vùng hạ đồi, tuyến yên khác như: đau đầu, khiếm khuyết thị trường, mệt mỏi, đa niệu, khát nhiều?

- Bệnh nhân có các triệu chứng biểu hiện tình trạng thiếu hụt estrogen bao gồm: cơn bừng bốc hỏa, khô âm đạo, mất ngủ hay giảm ham muốn tình dục? Các triệu chứng này là dấu hiệu đặc trưng ở giai đoạn sớm của suy buồng trứng. Ngược lại, những phụ nữ vô kinh do rối loạn chức năng vùng hạ đồi thường không có các triệu chứng này, mặc dù nồng độ estrogen trong máu cũng thấp tương tự như suy buồng trứng.

- Xuất hiện dấu hiệu tiết sữa bất thường (nghĩ đến tăng prolactin trong máu).

- Có tiền căn băng huyết sau sinh, nong nạo buồng tử cung hoặc viêm nội mạc tử cung, nghĩ đến hội chứng Asherman.

Bước 3: thăm khám:

- Đo chiều cao và cân nặng để tính BMI, nếu BMI ≥30 kg/m², có khoảng 50% có hội chứng BTĐN; BMI ≤18,5 kg/m², có vô kinh thứ phát vì rối loạn chức năng vùng hạ đồi do rối loạn ăn, hoạt động thể lực quá mức hay bệnh hệ thống nặng kèm với sụt cân.

- Tìm các dấu hiệu như: rậm lông, mụn trứng cá, dấu rạn da, bạch biến, vết thâm da. Kiểm tra xem vú có tiết sữa? Khám âm hộ - âm đạo xem có khô teo do thiếu estrogen? Sưng tuyến mang tai và/hoặc mòn men răng gợi ý tình trạng rối loạn ăn uống (chứng ăn uống quá độ).

Bước 4: xét nghiệm cơ bản:

- Ngoài beta-hCG, các xét nghiệm cận lâm sàng tối thiểu cần có bao gồm: đo nồng độ prolactin máu, FSH, TSH để đánh giá tình trạng tăng prolactin máu, suy buồng trứng, bệnh tuyến giáp. Nếu có bằng chứng lâm sàng của cường androgen, nên đo nồng độ testosterone toàn phần trong huyết thanh; ngoài ra, các nhà lâm sàng cũng nên đo 17-hydroxyprogesterone vào lúc sáng sớm khi bắt đầu thăm khám để loại trừ thiếu hụt 21-hydroxylase và đo Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S) để tìm nguồn gốc androgen từ thượng thận.

Bước 5: xét nghiệm chuyên biệt. Các đánh giá tiếp theo phụ thuộc vào kết quả của các đánh giá ban đầu:

- *Đánh giá tình trạng estrogen:* một số trường hợp được thực hiện để giải thích giá trị của FSH, một số giúp hướng dẫn điều trị (ví dụ: giảm estrogen thì cần phải bổ sung để ngăn chặn mất xương, tăng estrogen thì cần phải dùng progesterone để bảo vệ nội mạc tử cung).

  Tình trạng estrogen có thể được đánh giá bởi thử nghiệm progestin, đo độ dày nội mạc tử cung hoặc đo nồng độ estrogen huyết thanh. Không có nhiều dữ liệu để có hướng tiếp cận tốt nhất. Tuy nhiên, ở phụ nữ suy buồng trứng sớm hoặc vô kinh do vùng hạ đồi (trong giai đoạn phục hồi), nồng độ estradiol huyết thanh có thể thay đổi và không thể phản ánh sự tiếp xúc với estradiol trong vài tuần.

- *Nồng độ prolactin huyết thanh cao:* tiết prolactin có thể tăng thoáng qua do tình trạng căng thẳng hoặc ăn uống. Do vậy, nên đo prolactin huyết thanh ít nhất

https://tieulun.hopto.org

2 lần trước khi thực hiện MRI tuyến yên, đặc biệt ở phụ nữ có giá trị tăng nhẹ <50 ng/mL [<50 mcg/L]. Tất cả phụ nữ này nên được sàng lọc bệnh tuyến giáp, bởi vì suy giáp có thể gây tăng prolactin.

Tất cả phụ nữ có prolactin huyết thanh cao nên được làm MRI vùng tuyến yên, trừ khi có lý do rõ ràng gây nên sự tăng này (ví dụ: suy giáp, dùng thuốc an thần). Mục đích của hình ảnh học là xác định thương tổn ở vùng hạ đồi, tuyến yên. Trong trường hợp xác định u tuyến yên tiết prolactin, hình ảnh giúp xác định u tuyến yên nhỏ (<1cm) và u tuyến yên lớn (>1cm).

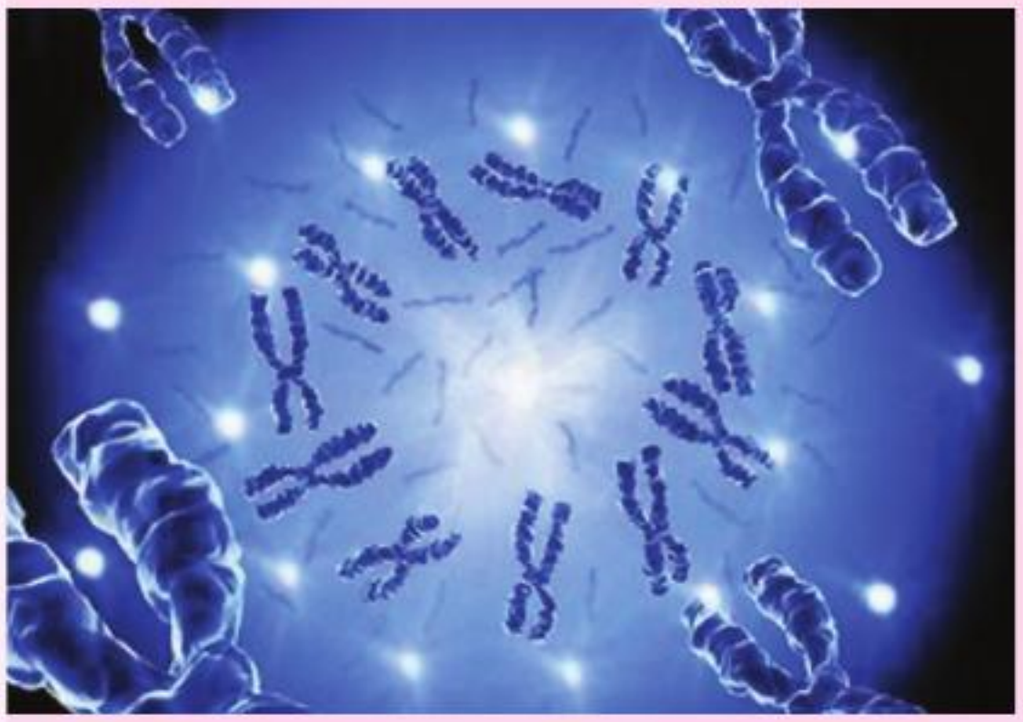
- *Nồng độ FSH huyết thanh cao:* thể hiện suy buồng trứng sớm. FSH cao thường hằng định, tuy nhiên do sự phát triển nang noãn, có thể diễn ra gián đoạn nên nồng độ FSH bình thường có thể thoáng qua.

  Làm nhiễm sắc đồ có thể tìm hội chứng Turner (bao gồm thể khảm). Nhiễm sắc đồ có thể xác định mất đoạn toàn phần hay bán phần nhiễm sắc thể X, cung cấp thông tin chẩn đoán chính xác cho nhiều phụ nữ. Quan trọng hơn, nhiễm sắc đồ giúp loại trừ sự hiện diện của nhiễm sắc thể Y – điều mà đưa đến quyết định cắt bỏ cơ quan sinh dục.

  Tìm kháng thể kháng thượng thận và tiền đột biến NST X dễ gãy được khuyến cáo thực hiện.

- *Nồng độ FSH bình thường hay thấp:* nồng độ FSH huyết thanh thấp hoặc "bình thường" là không phù hợp trong sự hiện diện của nồng độ estrogen huyết thanh thấp, chỉ ra suy sinh dục thứ phát. Đây là một trong những kết quả thường gặp ở phụ nữ vô kinh. Phụ nữ vô kinh do chức năng vùng hạ đồi có FSH bình thường hoặc thấp, với FSH cao hơn LH (nếu LH được đo).

- *MRI vùng tuyến yên:* được chỉ định cho tất cả phụ nữ không có giải thích rõ ràng đối với tình trạng suy sinh dục do suy vùng hạ đồi và hầu hết, các phụ nữ có giá trị các xét nghiệm bình thường nhưng có các triệu



chứng như: khiếm khuyết thị trường, đau đầu hay các dấu hiệu khác của rối loạn vùng hạ đồi, tuyến yên. Ngược lại, không làm thêm các xét nghiệm hình ảnh MRI nếu tình trạng vô kinh mới xảy ra hoặc dễ dàng giải thích lý do và không có các triệu chứng nào gợi ý bệnh lý vùng hạ đồi, tuyến yên.

Những xét nghiệm chuyên biệt khác được chỉ định phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng. Ví dụ: độ bão hòa transferin huyết thanh tăng cao chỉ tình trạng nhiễm sắc tố sắt mô, giá trị men chuyển angiotensin tăng cao do sarcoidosis, đường huyết và HbA1c tăng cao trong bệnh đái tháo đường.

- *Kết quả xét nghiệm bình thường và có tiền sử can thiệp buồng tử cung:* đánh giá hội chứng Asherman (dính trong buồng tử cung) nên được thực hiện khảo sát. Nhiều nhà lâm sàng bắt đầu với thử nghiệm progestin (medroxyprogesterone acetate 10mg cho 10 ngày). Nếu có ra huyết, rối loạn ở đường sinh dục được loại trừ.

  Nếu không ra huyết, estrogen và progestin được bổ sung. Nội mạc tử cung sẽ được chuẩn bị với estrogen liên hợp uống 0,625 mg/ngày hoặc dạng tương đương (estradiol uống 1 mg/ngày hoặc estradiol dán da 0,05mg) trong 35 ngày. Dùng tiếp progestin (thường là medroxyprogesterone 10 mg/ngày) từ ngày 26 đến ngày 35. Nếu vẫn không ra huyết sau phác đồ này thì nghĩ nhiều tới tình trạng dính buồng tử cung. Khi đó, chụp buồng tử cung-vòi trứng (HSG) hay nội soi

https://tieulun.hopto.org

buồng tử cung để quan sát trực tiếp nhằm chẩn đoán xác định dính buồng tử cung.

- *Nồng độ androgen huyết thanh cao:* phụ thuộc vào bệnh cảnh lâm sàng, có thể là trong hội chứng BTĐN hay nghi ngờ một khối u tiết androgen của buồng trứng hay tuyến thượng thận. Khối u đặc trưng liên quan đến khởi phát các triệu chứng nam hóa nhanh chóng, một số trường hợp có cường glucocorticoid. Hầu hết các nhà lâm sàng nghi ngờ có khối u khi nồng độ testosterone lớn hơn 150-200 ng/dL (5,2-6,9 nmol/L) hoặc nồng độ DHEA-S trên 700 mcg/dL (18,9 µmol/L).

NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

Nguyên tắc điều trị phụ nữ vô kinh thứ phát:

- Điều trị các bệnh lý gây nên.
- Giúp đỡ những người phụ nữ đạt được khả năng sinh sản, nếu họ mong muốn.
- Điều trị nội khoa để ngăn ngừa các biến chứng của tiến trình bệnh (ví dụ: dùng estrogen thay thế để ngăn ngừa loãng xương).

KẾT LUẬN

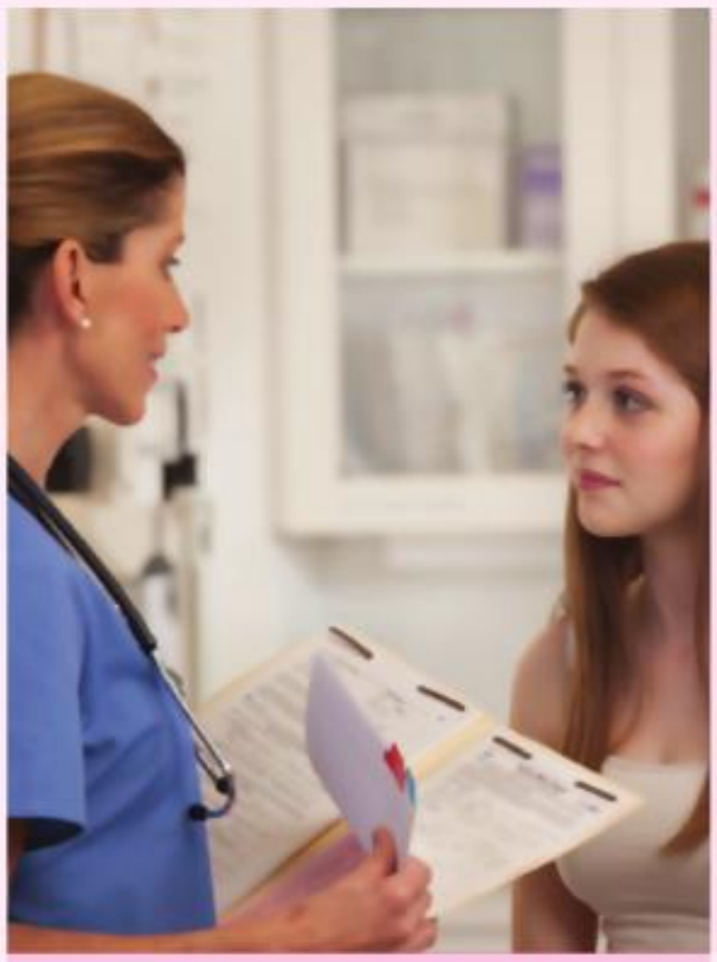
Vô kinh thứ phát là sự mất kinh 3 tháng ở phụ nữ có chu kỳ kinh đều trước đó hay 6 tháng nếu có chu kỳ kinh không đều trước đó. Để chẩn đoán chuyên biệt, cần phải khai thác bệnh sử, thăm khám lâm sàng và thực hiện những xét nghiệm cần thiết.

- Thai kỳ là nguyên nhân thường gặp nhất gây vô kinh thứ phát và được loại trừ dễ dàng bằng xét nghiệm chẩn đoán thai (beta-hCG).
- Nguyên nhân ở vùng hạ đồi gây vô kinh thứ phát thường là vô kinh chức năng vùng hạ đồi. Tình trạng này có liên quan đến tập thể dục - hoạt động thể lực quá mức, rối loạn ăn uống, bệnh hệ thống và căng thẳng tâm lý.
- Nguyên nhân thường gặp nhất của vùng tuyến yên gây vô kinh thứ phát là tăng prolactin máu có thể gây ra bởi u tuyến yên, thuốc hoặc tình trạng suy giáp.
- Hội chứng BTĐN và suy buồng trứng sớm là nguyên nhân thông thường ở buồng trứng gây vô kinh thứ phát.
- Nguyên nhân thường nhất ở vùng tử cung gây vô kinh thứ phát là tình trạng dính buồng tử cung (hội chứng Asherman) có thể sau một thủ thuật ở buồng tử cung như nạo thai và nạo sinh thiết.
- Điều trị phụ thuộc vào nguyên nhân gây vô kinh và mong muốn của bệnh nhân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burgers JA, Fong SL, Louwers YV et al. (2010). Oligoovulatory and anovulatory cycles in women with polycystic ovary syndrome (PCOS): what's the difference? J Clin Endocrinol Metab; 95:E485.
2. Caronia LM, Martin C, Welt CK et al. (2011). A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med; 364:215.
3. Chou SH, Chamberland JP, Liu X et al. (2011). Leptin is an effective treatment for hypothalamic amenorrhea. Proc Natl Acad Sci USA; 108:6585.
4. Falsetti L, Gambera A, Barbetti L, Specchia C (2002). Long-term follow-up of functional hypothalamic amenorrhea and prognostic factors. J Clin Endocrinol Metab; 87:500.
5. Gordon CM (2010). Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med; 363:365.
6. Groff TR, Shulkin BL, Utiger RD, Talbert LM (1984). Amenorrhea-galactorrhea, hyperprolactinemia and suprasellar pituitary enlargement as presenting features of primary hypothyroidism. Obstet Gynecol; 63:86S.
7. Kakuno Y, Amino N, Kanoh M et al. (2010). Menstrual disturbances in various thyroid diseases. Endocr J; 57:1017.
8. Miller KK, Grinspoon S, Gleysteen S et al. (2004). Preservation of neuroendocrine control of reproductive function despite severe undernutrition. J Clin Endocrinol Metab; 89:4434.
9. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2006). Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril; 86:S148.
10. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group (2004). Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod; 19:41.
11. Warren MP, Voussoughian F, Geer EB et al. (1999). Functional hypothalamic amenorrhea: hypoleptinemia 1 and disordered eating. J Clin Endocrinol Metab; 84:873.
12. Welt CK, Chan JL, Bullen J et al. (2004). Recombinant human leptin in women with hypothalamic amenorrhea. N Engl J Med; 351:987.

https://tieulun.hopto.org



CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ VÔ KINH TUỔI VỊ THÀNH NIÊN

TS. Phạm Chí Kông

Bệnh viện Phụ Sản-Nhi Đà Nẵng

ĐẠI CƯƠNG

Tuổi vị thành niên là lứa tuổi 13-19 tuổi, có nhiều thay đổi lớn về tinh thần và thể chất. Ở nữ giới, việc có kinh lần đầu là thay đổi đáng kể nhất ở độ tuổi này. Tại các quốc gia phát triển, tuổi hành kinh lần đầu thường là 12-13 tuổi. Tuổi hành kinh lần đầu tiên có khuynh hướng giảm từ những năm đầu của thế kỷ 19, nhưng bắt đầu từ năm 1950, tuổi hành kinh lần đầu tiên vẫn còn tương đối ổn định. Ngày nay, tuổi trung bình hành kinh lần đầu tiên là 12,43 tuổi. Sự phát triển tuyến vú đánh dấu giai đoạn bắt đầu có những thay đổi về mặt thể chất và thường xảy ra trước hành kinh lần đầu trung bình 2,7 năm ở trẻ da đen và 2,5 năm ở trẻ da trắng. Sự phát triển của vú vào thời điểm có kinh lần đầu tiên phần lớn ở giai đoạn Tanner IV và hiếm khi ở giai đoạn III (Deligeoroglou và cs., 2010).

Vô kinh là lý do thường gặp khiến các trẻ vị thành niên đến gặp các bác sĩ chăm sóc sức khỏe ban đầu hay bác sĩ phụ khoa. Vô kinh thường được phân thành vô kinh nguyên phát và vô kinh thứ phát. Vô kinh nguyên phát là tình trạng (1) không có kinh nguyệt ở độ tuổi 16 dù các đặc điểm sinh dục thứ phát phát triển bình thường hoặc (2) không có kinh và không có sự phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát ở độ tuổi 13. Đối với nhóm (2), thuật ngữ "dậy thì muộn" là phù hợp hơn. Vô kinh thứ phát được xác định khi bệnh nhân đã từng có kinh nhưng vòng kinh không đều và sau đó mất kinh từ 6 tháng trở lên. Nếu bệnh nhân có các chu kỳ kinh trước đó đều, vô kinh thứ phát được xác định khi bệnh nhân không có kinh trong vòng 3 tháng liên tiếp (Gray, 2013). Các nghiên cứu cho thấy 3-8% phụ nữ trẻ ở lứa tuổi 13-24 bị vô kinh thứ phát (Miller và cs., 2009).

https://tieulun.hopto.org



Lưu đồ 1. Cách tiếp cận trong chẩn đoán vô kinh nguyên phát (Master-Hunter và cs., 2006; Klein và cs., 2013)

ĐÁNH GIÁ BỆNH NHÂN TUỔI VỊ THÀNH NIÊN BỊ VÔ KINH

Ủy ban thực hành của Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ cho rằng do tuổi có kinh lần đầu có khuynh hướng sớm hơn nên cần phải có sự thăm khám cho các bệnh nhân tuổi vị thành niên bị vô kinh nguyên phát mà các đặc tính sinh dục thứ phát phát triển bình thường vào lứa tuổi 15 (trên độ tuổi trung bình 13 hai độ lệch chuẩn). Ngoài ra, cũng cần bắt đầu thăm khám cho những trẻ có sự phát triển tuyến vú lúc 10 tuổi nhưng 5 năm sau vẫn chưa có kinh lần đầu và những trẻ vô kinh không có sự phát triển đặc tính sinh dục phụ vào lứa tuổi 13 (trên độ tuổi trung bình hai độ lệch chuẩn) (ASRM, 2008).

https://tieulun.hopto.org

Có rất nhiều lưu đồ hướng dẫn đánh giá và chẩn đoán vô kinh. Lưu đồ 1 và 2 là một trong số các lưu đồ hướng dẫn đánh giá bệnh nhân vô kinh nguyên phát và thứ phát (Master-Hunter và cs., 2006; Klein và cs., 2013).

Hỏi bệnh sử một cách chi tiết đóng vai trò quan trọng trong quá trình thăm khám, bao gồm tiền sử bệnh lý nội khoa của gia đình, tuổi có kinh lần đầu của mẹ bệnh nhân. Ngoài các thông tin về tiền sử bệnh lý nội ngoại khoa, cần khai thác thêm về các bệnh lý toàn thân có thể gây vô kinh. Cần ghi nhận các thời điểm quan trọng liên quan đến dậy thì như: tuổi bắt đầu phát triển tuyến vú, tuổi có lông mu, tuổi có kinh lần đầu tiên; các thông tin về tiền sử kinh nguyệt như: thời gian trung bình của chu kỳ kinh, thời gian của chu kỳ dài nhất, số ngày hành kinh và ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối. Cần hỏi bệnh nhân đã có quan hệ tình dục hay chưa và thời gian của lần quan hệ cuối. Cũng cần hỏi thêm về tiền sử thai nghén như: sẩy thai tự nhiên, phá thai nội khoa, ngoại khoa. Hỏi về việc sử dụng các thuốc được kê đơn và các thực phẩm bổ sung không kê đơn. Ngoài ra, cần ghi nhận các thông tin về việc sử dụng hay lạm dụng các chất hay thuốc trái phép. Bên cạnh đó, cần chú ý đến các hoạt động và thói quen thể dục của bệnh nhân và tầm soát các hành vi rối loạn ăn uống như ăn kiêng, ăn uống quá độ (Nathan và cs., 2013).

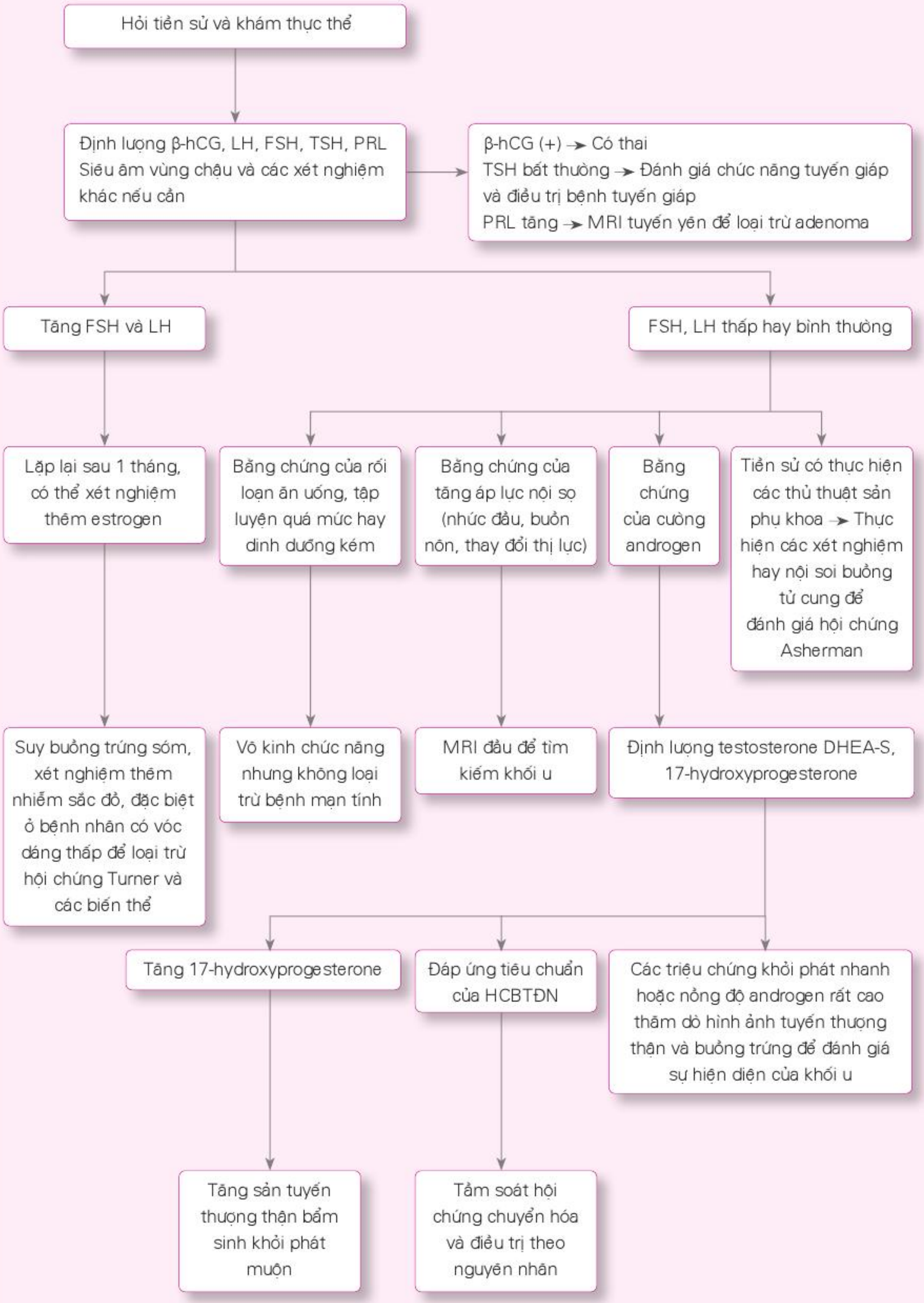
Ở các bệnh nhân vô kinh nguyên phát, sự hiện diện của các đặc tính sinh dục phụ là dấu hiệu quan trọng, chứng tỏ các steroid sinh dục đã được thành lập và lưu hành trong tuần hoàn. Trong quá trình khám thực thể, cần tìm kiếm các dấu hiệu hay các triệu chứng của các bệnh toàn thân.

Ở các bệnh nhân vô kinh nguyên phát và không có đặc tính sinh dục thứ phát, nên định lượng FSH và LH. Sự gia tăng nồng độ gonadotropin cho thấy nguyên nhân của dậy thì trễ nằm ở tuyến sinh dục, trong khi đó, nồng độ FSH và LH thấp hay bình thường cho thấy dậy thì trễ bản chất, rối loạn chức năng tuyến yên hay rối loạn ở vùng dưới đồi (thường do rối loạn ăn uống hay bệnh toàn thân mạn tính). Bước tiếp theo trong việc đánh giá bệnh nhân dậy thì muộn có nồng độ gonadotropin tăng bao gồm: siêu âm vùng chậu (có hay không có nang noãn ở buồng trứng, độ dày nội mạc tử cung), phân tích nhiễm sắc đồ góp phần chẩn đoán phân biệt giữa suy buồng trứng, bất sản tuyến sinh dục, hội chứng Turner và hội chứng không nhạy cảm androgen, bởi vì đây là những nguyên nhân thường gặp nhất của vô kinh nguyên phát có bất thường nhiễm sắc thể.

Tất cả các bệnh nhân vô kinh có quá trình phát triển dậy thì bình thường và vô kinh nguyên phát nên được khám phụ khoa qua đường trực tràng-bụng và siêu âm vùng chậu để loại trừ bất thường bẩm sinh của đường thoát kinh nguyệt. Dấu hiệu đau bụng có tính chu kỳ và ngày càng tăng ở bệnh nhân vô kinh nguyên phát cũng là một chỉ định cho việc đánh giá sự tắc nghẽn đường thoát kinh. Sau khi loại trừ khả năng dị dạng bẩm sinh đường sinh dục ở các bé gái vị thành niên bị vô kinh mà có quá trình phát triển dậy thì bình thường, cần phải đánh giá thêm theo lưu đồ đánh giá một bệnh nhân vô kinh thứ phát.

Đối với bệnh nhân vô kinh thứ phát, cần loại trừ khả năng có thai và tiếp theo là tìm các dấu hiệu của cường androgen trên lâm sàng như: mụn trứng cá, rậm lông, giọng nói trầm, âm vật to. Trong trường hợp có dấu hiệu cường androgen trên lâm sàng, nên định lượng FSH, LH, testosterone và Dehydroepiandrosterone Sulfate (DHEA-S). Sự gia tăng mức độ nhẹ đến trung bình nồng độ testosterone và tỉ lệ LH/FSH thường gợi ý đến hội chứng buồng trứng đa nang (HCBTĐN). Nếu nồng độ DHEA-S 5-700 mg/dL, cần phải đánh giá thêm chức năng tuyến thượng thận bằng cách định lượng 17-hydroxyprogesterone. Nếu nồng độ DHEA-S >700 mg/dL, nguyên nhân của tình trạng tăng androgen là tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh dạng khởi phát muộn. Ở các bệnh nhân vô kinh thứ phát có nồng độ androgen bình thường, mặc dù có các dấu hiệu cường androgen trên lâm sàng, cũng nên thực hiện chứng nghiệm progesterone để đánh giá nồng độ estrogen trong tuần hoàn và tác động của chúng lên chức năng nội mạc tử cung.

https://tieulun.hopto.org



Lưu đồ 2. Cách tiếp cận trong chẩn đoán vô kinh thứ phát (Klein và cs., 2013)

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Các rối loạn nội tiết khác gây vô kinh

Tuyến thượng thận:

- Tăng sản tuyến thượng thận khởi phát ở tuổi trưởng thành
- Hội chứng Cushing

Tuyến giáp:

- Suy giáp
- Cường giáp

Khối u buồng trứng:

- Khối u tế bào vỏ-hạt
- U thanh dịch

Trong trường hợp vô kinh thứ phát và không có dấu hiệu của cường androgen trên lâm sàng, cần định lượng FSH, LH, TSH và PRL bởi vì vô kinh có thể do rối loạn chức năng tuyến giáp hay tăng PRL máu. Nếu nồng độ TSH cao hay thấp hơn giá trị bình thường thì vô kinh thứ phát là do bệnh lý tuyến giáp. Nếu nồng độ PRL cao, cần phải đánh giá thêm. Nếu nồng độ FSH và LH tăng cao trong nhiều lần định lượng liên tiếp và nồng độ TSH, PRL bình thường thì nguyên nhân của vô kinh thứ phát có thể là suy buồng trứng. Trong trường hợp nồng độ của tất cả các hormone trên bình thường, nên thực hiện chứng nghiệm progesterone và nếu bệnh nhân không có kinh sau xét nghiệm, cần thực hiện chứng nghiệm estrogen-progesterone để đảm bảo chức năng nội mạc tử cung bình thường (Deligeoroglou và cs., 2010).

CÁC NGUYÊN NHÂN CỦA VÔ KINH

Mặc dù có rất nhiều nguyên nhân gây ra vô kinh, nhưng đa số các trường hợp thuộc 4 nhóm: buồng trứng đa nang, vô kinh do vùng dưới đồi, tăng PRL máu và suy buồng trứng. Tổ chức Y tế Thế giới đã tóm tắt các nguyên nhân của vô kinh: (1) nhóm 1 không có bằng chứng của sự sản xuất estrogen nội sinh, nồng độ FSH thấp hay bình thường, nồng độ PRL bình thường và không có bằng chứng của tổn thương vùng dưới đồi-tuyến yên; (2) nhóm 2 liên quan với tăng sản xuất estrogen, nồng độ FSH và PRL bình thường và (3) nhóm 3 liên quan với tăng nồng độ FSH, cho thấy tình trạng suy tuyến sinh dục (ASRM, 2008).

Theo Ủy ban thực hành của Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ, các nguyên nhân của vô kinh gồm (không bao gồm các rối loạn mơ hồ giới tính bẩm sinh): (1) các khiếm khuyết giải phẫu của đường thoát kinh, (2) suy tuyến sinh dục nguyên phát, (3) nguyên nhân ở vùng dưới đồi, (4) nguyên nhân ở tuyến yên, (5) các rối loạn tuyến nội tiết khác và (6) nguyên nhân kết hợp (Deligeoroglou và cs., 2010) *(Bảng 1)*.

CÁC NGUYÊN NHÂN VÔ KINH THƯỜNG GẶP NHẤT Ở TUỔI VỊ THÀNH NIÊN

Bất thường giải phẫu

Các bất thường giải phẫu đường thoát kinh bao gồm: bất sản ống Müller (hội chứng Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser), kháng androgen hoàn toàn (tinh hoàn nữ hóa), dính buồng tử cung (hội chứng Asherman – cực kỳ hiếm gặp ở tuổi vị thành niên), màng trinh không thủng, vách ngăn âm đạo, bất sản cổ tử cung, hẹp cổ tử cung (cũng hiếm gặp ở tuổi vị thành niên), bất sản âm đạo và giảm sản hay bất sản nội mạc tử cung bẩm sinh.

Hội chứng Mayer-Rokitanski-Kuster-Hauser

Hội chứng này chiếm tỉ lệ 1/4.000-1/10.000 trẻ sơ sinh nữ. Đặc trưng của hội chứng bao gồm không có hay giảm sản các thành phần được biệt hóa từ ống Müller (tử cung, cổ tử cung và 2/3 trên âm đạo) ở các trẻ gái có nhiễm sắc đồ XX bình thường, chức năng buồng trứng bình thường và có sự phát triển của dậy thì.

https://tieulun.hopto.org

Trong trường hợp điển hình, các bệnh nhân này bị vô kinh nguyên phát ở tuổi dậy thì. Trong một số ít trường hợp, bệnh nhân có thể có tử cung sơ khai (rudimentary uterus) với nội mạc tử cung có chức năng và dấu hiệu chính của bệnh nhân lúc đi khám là đau bụng có tính chu kỳ ngày càng tăng. Ngoài ra, đôi khi có thể gặp bệnh nhân đi khám vì lý do không thể giao hợp được. Hội chứng này thường đi kèm bất thường hệ tiết niệu (ví dụ: bất sản thận một bên, thận nằm ở vùng chậu, thận hình móng ngựa, thận đôi...), bất thường hệ xương và dị dạng tai giữa và tim (Hayden và cs., 2007).

Ngày nay, không có biện pháp điều trị nào có thể gây ra kinh nguyệt ở các bệnh nhân bị hội chứng này. Việc điều trị bao gồm hỗ trợ tâm lý và tạo hình âm đạo để bệnh nhân có cuộc sống tình dục bình thường. Nếu bệnh nhân có tử cung sơ khai, nội mạc tử cung có chức năng và có triệu chứng đau vùng bụng có chu kỳ hoặc lạc nội mạc tử cung do kinh ngược dòng, có thể chỉ định phẫu thuật cắt bỏ tử cung sơ khai. Hiện nay, biện pháp điều trị duy nhất để các bệnh nhân bị hội chứng này có thể có con là kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm bằng trứng của bệnh nhân.

Đề kháng androgen hoàn toàn

Đề kháng androgen hoàn toàn hay hội chứng không nhạy cảm androgen là một hội chứng hiếm gặp (1/60.000), chiếm 5% trẻ vị thành niên bị vô kinh nguyên phát (Hayden và cs., 2007). Đây là một rối loạn di truyền lặn liên kết nhiễm sắc thể X. Bệnh nhân có nhiễm sắc đồ là 46,XY và kiểu hình nữ. Nguyên nhân của rối loạn này là do bất thường ở thụ thể androgen, dẫn đến đề kháng với tác động của testosterone. Sự đề kháng này có thể một phần (bệnh nhân có ít lông nách hay lông mu) hay hoàn toàn (không có lông nách hay lông mu). Cơ quan sinh dục ngoài là nữ với sự phát triển quá mức của mõi bé. Bệnh nhân có tinh hoàn do có nhiễm sắc thể Y. Trong quá trình phát triển, tinh hoàn tiết ra chất ức chế ống Müller, vì thế, bệnh nhân không có 1/3 trên âm đạo, tử cung và vòi tử cung. Tinh hoàn nằm trong ổ bụng hay ống bẹn. Trong giai đoạn dậy thì, có sự phát triển của tuyến vú do có sự chuyển đổi androgen ngoại vi thành estrogen (Nathan và cs., 2013).

Việc hỗ trợ tâm lý có vai trò rất quan trọng đối với bệnh nhân bị hội chứng không nhạy cảm androgen vì việc xác định chẩn đoán đã có tác động rất lớn đối với tâm lý của "cô gái". Do nguy cơ ác tính của tinh hoàn lạc chỗ (22%), nên việc cắt bỏ tuyến sinh dục là cần thiết. Thời điểm phù hợp là ở lứa tuổi 20, khi tuyến vú và dáng vóc của bệnh nhân đạt được sự phát triển tối đa. Có thể tạo hình âm đạo như trong trường hợp hội chứng Rokitanski.

Màng trinh không thủng

Đây là nguyên nhân thường gặp nhất của bất thường bẩm sinh đường thoát kinh, chiếm tỉ lệ 1/1.000 bé gái (Miller và cs., 2009). Có thể chẩn đoán bất thường này từ rất sớm, trong những giờ đầu sau sinh bằng khám phụ khoa cẩn thận. Tuy nhiên, điều này hiếm khi thực hiện được. Trong trường hợp điển hình, các bệnh nhân tuổi vị thành niên sẽ có triệu chứng đau bụng có chu kỳ và ngày càng tăng. Khi khám thực thể, có thể phát hiện ứ máu kinh trong âm đạo, trong tử cung hay trong ổ phúc mạc, màng trinh phồng căng. Điều trị bằng cách mở màng trinh (Deligeoroglou và cs., 2010).

Vách ngăn âm đạo

Bất thường này chiếm tỉ lệ 1/80.000 trẻ gái. Vách ngăn âm đạo có thể hoàn toàn hay không hoàn toàn và có thể nằm ở 1/3 trên, giữa hoặc dưới của âm đạo. Thường gặp vách ngăn âm đạo ở 1/3 trên và giữa (46% và 40%), ít gặp hơn là ở 1/3 dưới (14%). Các bệnh nhân có vách ngăn âm đạo hoàn toàn thường biểu hiện vô kinh hay đau bụng có chu kỳ sau giai đoạn dậy thì. Vách ngăn sẽ ngăn cản dòng chảy ra ngoài của kinh nguyệt, dẫn đến tích tụ máu trong âm đạo, tử cung. Các trường hợp vách ngăn ở cao thì biểu hiện triệu chứng càng sớm bởi vì khoảng âm đạo tích tụ máu nhỏ. Chụp cộng hưởng từ sẽ giúp phân biệt các loại bất thường của ống Müller, giúp xác định vị trí và độ dày của vách ngăn (Miller và cs., 2009; Deligeoroglou và cs., 2010).

https://tieulun.hopto.org

Bảng 2. Các nguyên nhân của suy tuyến sinh dục nguyên phát

Giảm sản tuyến sinh dục:

- Bất thường nhiễm sắc đồ:
  - Hội chứng Turner 45,XO
  - Thể khảm
- Nhiễm sắc đồ bình thường:
  - Giảm sản đơn thuần tuyến sinh dục
  - 46,XY (hội chứng Swyer)
  - 46,XX

Bất sản tuyến sinh dục

Thiếu hụt enzyme:

- Thiếu men 17-hydroxylase
- Thiếu men 17,20-lyase
- Thiếu men thơm hóa

Suy buồng trứng sớm:

- Vô căn
- Mắc phải:
  - Hóa trị
  - Xạ trị

Tăng galactose máu

Hội chứng glycoprotein type 1

Bất sản / giảm sản cổ tử cung

Bất sản cổ tử cung có thể kèm theo có âm đạo bình thường hay không có âm đạo. Bệnh nhân có biểu hiện vô kinh nguyên phát và đau vùng chậu có chu kỳ tái diễn ở giai đoạn đầu của tuổi vị thành niên. Giảm sản cổ tử cung khi một phần cổ tử cung đã phát triển. Không có đồng thuận trong việc điều trị các bất thường này. Các phương pháp thường được đưa ra là cắt tử cung và tạo hình cổ tử cung. Việc tạo hình cổ tử cung có thể có lợi ở các bệnh nhân bị giảm sản cổ tử cung và có âm đạo bình thường. Đối với những trường hợp bất sản cổ tử cung hoàn toàn, thường chỉ định cắt tử cung (Deligeoroglou và cs., 2010).

Suy tuyến sinh dục nguyên phát

Suy tuyến sinh dục nguyên phát (hay suy tuyến sinh dục tăng nồng độ hormone hướng sinh dục) là do tuyến sinh dục không sản xuất đủ nồng độ hormone sinh dục để ức chế tiết FSH và LH ở mức bình thường. Suy tuyến sinh dục xảy ra trước dậy thì thường dẫn đến vô kinh nguyên phát và không có đặc tính sinh dục phụ. Trong trường hợp xảy ra sau dậy thì, bệnh nhân thường bị vô kinh thứ phát. Các nguyên nhân thường gặp nhất của suy tuyến sinh dục là giảm sản tuyến sinh dục và suy buồng trứng sớm, trong khi đó, đột biến thụ thể FSH, LH, bất thường enzyme (17-α-hydroxylase; 17,20-lyase và bất thường men thơm hóa) là những nguyên nhân ít gặp hơn. Các nguyên nhân của suy tuyến sinh dục nguyên phát được trình bày trong bảng 2.

Giảm sản tuyến sinh dục

Giảm sản tuyến sinh dục là tình trạng tuyến sinh dục chỉ còn lại một dải nhỏ do bất thường trong quá trình phát triển. Nghiên cứu nhiễm sắc đồ cho thấy bộ nhiễm sắc thể có thể bình thường hay bất thường. Bất thường hay gặp nhất là 45,XO (hội chứng Turner).

https://tieulun.hopto.org

Các trường hợp có kiểu gen là XY và suy tuyến sinh dục (hội chứng Swyer) có cơ quan sinh dục ngoài là nữ, tử cung và âm đạo bình thường do không có sự sản xuất của hormone kháng ống Müller và testosterone. Các khối u tuyến sinh dục chiếm 25% bệnh nhân bị hội chứng Swyer. Không giống như hội chứng không nhạy cảm androgen, các tuyến sinh dục này không tiết ra hormone và cần được phẫu thuật cắt bỏ vào thời điểm chẩn đoán (Deligeoroglou và cs., 2010).

Suy buồng trứng sớm

Đặc trưng của suy buồng trứng sớm bao gồm: vô kinh, tăng nồng độ hormone hướng sinh dục và giảm nồng độ estrogen ở các phụ nữ dưới 40 tuổi. Tỉ lệ ước tính là 0,9-1,2% ở tất cả phụ nữ, 10-28% ở bệnh nhân vô kinh nguyên phát và 4-18% ở các trường hợp vô kinh thứ phát. Đa số (90%) các trường hợp không rõ nguyên nhân. Trong những năm qua, thuật ngữ giảm hoạt động buồng trứng sớm (premature ovarian insufficiency) đã được đề nghị thay thế thuật ngữ suy buồng trứng sớm (premature ovarian failure) bởi vì người ta nhận thấy rằng sự phóng noãn và thậm chí là thai kỳ tự nhiên xảy ra ở một số bệnh nhân sau khi đã được chẩn đoán là suy buồng trứng sớm.

Ở tuổi vị thành niên, nguyên nhân của suy buồng trứng sớm bao gồm do phẫu thuật, hóa trị liệu hay xạ trị, các rối loạn nhiễm sắc thể, chủ yếu liên quan đến nhiễm sắc thể X. Có thể xác định hội chứng Turner bằng phân tích nhiễm sắc đồ. Một số bệnh tự miễn cũng liên quan đến suy buồng trứng sớm. Trên 20% bệnh nhân có liên quan với bệnh tự miễn và hay gặp nhất là viêm tuyến giáp tự miễn. Các rối loạn khác bao gồm đái tháo đường type 1, suy tuyến thượng thận và suy tuyến cận giáp.



Điều trị suy buồng trứng sớm ở tuổi vị thành niên tập trung vào 3 vấn đề gồm: (1) hỗ trợ tâm lý cho bệnh nhân và gia đình, (2) giải quyết các hậu quả do thiếu hụt estrogen và (3) điều trị vô sinh.

Việc chẩn đoán hội chứng này rõ ràng đã gây ra chấn thương tâm lý lớn cho các trẻ vị thành niên. Các cô gái trẻ có thể chưa bao giờ được chuẩn bị về mặt tình cảm để tiếp nhận chẩn đoán như thế, vì vậy cần phải có chuyên gia giàu kinh nghiệm để tư vấn cho các bệnh nhân này. Cảm giác giận dữ, thất vọng, buồn chán, mất cảm giác nữ tính, buồn rầu và trầm cảm thường xuất hiện sau khi bệnh nhân biết được mình bị mắc hội chứng này, vì vậy, việc đánh giá các vấn đề tâm lý là điều hoàn toàn cần thiết.

Bước tiếp theo là điều trị các triệu chứng liên quan đến thiếu hụt estrogen như các triệu chứng vận mạch, viêm âm đạo do thiểu dưỡng và giao hợp đau. Các bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm cũng có nguy cơ cao bị loãng xương và bệnh tim mạch. Quá trình điều trị bao gồm đưa ra các lời khuyên về dinh dưỡng khỏe mạnh, ngừng hút thuốc lá, tập thể dục hàng ngày. Bổ sung thêm canxi và vitamin là điều cần thiết và liều khuyến cáo là 1.200mg canxi phối hợp với ít nhất 800IU vitamin D. Liệu pháp thay thế estrogen nên phụ thuộc vào từng cá nhân. Các bệnh nhân trẻ thường cần liều estrogen cao hơn các phụ nữ hậu mãn kinh. Sử dụng miếng dán chứa 100µg 17β-estradiol phối hợp với 10mg medroxyprogesterone acetate trong 12-14 ngày mỗi tháng là liệu trình phù hợp với hầu hết bệnh nhân và cũng sẽ tạo ra chu kỳ kinh nguyệt bình thường.

Ở các trường hợp vị thành niên bị suy buồng trứng sớm, 5-10% có thể có thai tự nhiên sau khi đã được chẩn

https://tieulun.hopto.org

Bảng 3. Các nguyên nhân gây vô kinh do vùng dưới đồi

Chức năng: • Liên quan đến stress • Liên quan đến dinh dưỡng • Liên quan đến tập luyện
Các rối loạn khác
• Thiếu hụt hormone hướng sinh dục đơn thuần: ▪ Hội chứng Kallmann ▪ Suy tuyến sinh dục giảm gonadotropin vô căn • Nhiễm trùng (lao, giang mai) • Khối u não • Các bệnh mạn tính

đoán, vì vậy cần phải tư vấn cho họ biết để sử dụng biện pháp ngừa thai phù hợp. Thụ tinh trong ống nghiệm xin trứng là biện pháp điều trị duy nhất hiện nay trong việc điều trị vô sinh cho các bệnh nhân này. Trữ mô buồng trứng trước khi có sự thoái triển hoàn toàn các nang noãn hay trước khi hóa trị liệu có thể là một biện pháp thay thế để điều trị vô sinh ở các bệnh nhân bị suy buồng trứng sớm (Deligeoroglou và cs., 2010).

Nguyên nhân vô kinh do vùng dưới đồi

Các rối loạn vùng dưới đồi có thể gây vô kinh, điều này thường liên quan đến giảm tiết GnRH và là loại vô kinh thường gặp nhất ở tuổi vị thành niên. Các nguyên nhân khác của vô kinh do vùng dưới đồi được tóm tắt trong bảng 3.

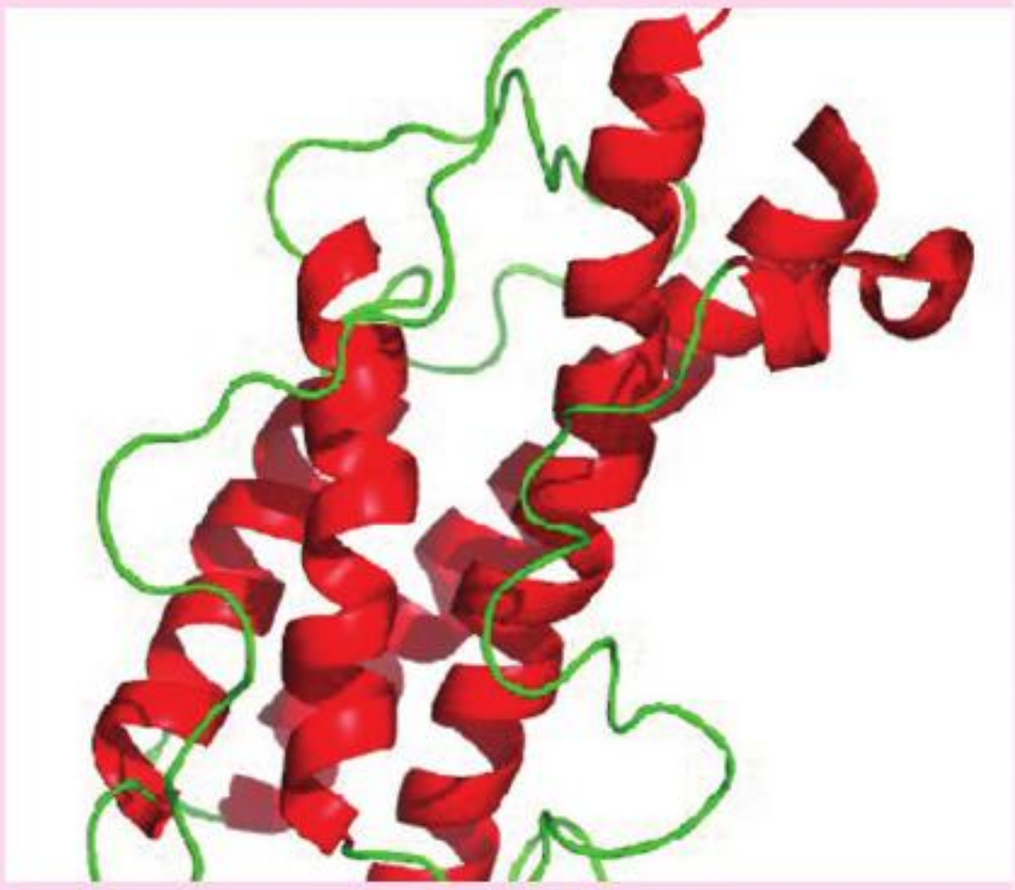
Vô kinh chức năng do vùng dưới đồi

Đây là một rối loạn cơ năng, trong đó, việc tiết GnRH và LH theo dạng xung bị ảnh hưởng. Nồng độ estrogen, LH và FSH thấp đáng kể nhưng sự đáp ứng của FSH và LH đối với kích thích của GnRH vẫn còn được bảo tồn. Vô kinh chức năng do vùng dưới đồi có thể liên quan đến stress, dinh dưỡng và luyện tập. Các rối loạn tiết LH bao gồm hoàn toàn không có xung tiết, tần suất trung bình của xung LH thấp, kiểu xung hình dạng bình thường hay thậm chí tần suất xung cao hơn do sự tương tác giữa tiết GnRH và LH bị phá vỡ. Một số lượng lớn steroid thần kinh và peptide thần kinh như: leptin, ghrelin, allopregnanolone và neuropeptide-Y liên quan đến bệnh sinh của vô kinh chức năng do vùng dưới đồi nhưng vẫn chưa rõ ràng về cơ chế phân tử.

Người ta nhận thấy ở các bệnh nhân vô kinh kèm chứng chán ăn, nồng độ leptin giảm một cách đáng kể. Tuy nhiên, nồng độ này có khuynh hướng tăng lên sau khi điều trị và chỉ số khối cơ thể của bệnh nhân trở về bình thường. Ngoài ra, mặc dù có sự tăng cân sau điều trị nhưng nồng độ leptin ở các bệnh nhân vẫn còn vô kinh thấp hơn so với các trường hợp có chu kỳ kinh đều. Ở các trường hợp vô kinh chức năng liên quan đến stress, nồng độ CRH tăng cao và ức chế tiết GnRH theo nhịp xung. Ở các vận động viên, đặc biệt là vận động viên ở các môn thể thao sử dụng cơ bắp, việc mất cân bằng kéo dài giữa nguồn năng lượng đưa vào và năng lượng được tiêu thụ, cũng như stress do việc tập luyện có thể dẫn đến rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Các bệnh nhân này có tỉ trọng xương thấp hơn so với nhóm chứng, có thể bị loãng xương sau này và tăng nguy cơ gãy xương trong giai đoạn hậu mãn kinh.

Mục tiêu của điều trị vô kinh chức năng do vùng dưới đồi là phục hồi mật độ xương cũng như phục hồi kinh nguyệt bình thường. Điều trị vô kinh chức năng do vùng dưới đồi liên quan đến việc phục hồi dinh dưỡng cũng như giảm

https://tieulun.hopto.org



cường độ stress và tập luyện. Liệu pháp hormone thay thế không khôi phục được tỉ trọng xương như trong nhóm chứng mà chỉ có thể ngăn ngừa mất xương trong tương lai. Bởi vì mật độ xương thấp là kết quả của cơ chế sinh lý bệnh phức tạp, liên quan đến các yếu tố nội tiết và dinh dưỡng, do đó, việc bổ sung estrogen đơn thuần không đủ để khôi phục mật độ xương. Việc điều trị nên tập trung vào việc điều chỉnh các nguyên nhân gây rối loạn chức năng vùng dưới đồi. Thuốc ngừa thai phối hợp sẽ giúp phục hồi kinh nguyệt nhưng sẽ không điều chỉnh mật độ xương. Leptin được cho là giúp phục hồi tiết GnRH theo dạng xung và phóng noãn nhưng tác động của chúng lên sức khỏe của xương vẫn chưa rõ ràng.

Hội chứng Kallmann

Hội chứng Kallmann là một rối loạn di truyền hiếm gặp (1/50.000), liên quan đến sự phát triển bất thường của hành khứu giác và không có bẩm sinh các tế bào thần kinh của GnRH. Hội chứng này liên quan đến chứng mất mùi, mù màu và thiếu hụt GnRH. Ở giai đoạn vị thành niên, bệnh nhân không có sự phát triển dậy thì và vô kinh nguyên phát. Liệu pháp hormone thay thế là cần thiết để thúc đẩy sự trưởng thành giới tính, tạo vòng kinh nhân tạo và giảm nguy cơ loãng xương. Liệu pháp được bắt đầu ngay sau khi có chẩn đoán và bệnh nhân đạt đến tuổi dậy thì bình thường. Bổ sung canxi và vitamin D cũng có thể cần thiết. Có thể phục hồi khả năng sinh sản bằng cách cho GnRH theo dạng xung hay sử dụng liều cao FSH và LH. Cần theo dõi cẩn thận khi kích thích buồng trứng bằng gonadotropin để ngừa hiện tượng đa thai và quá kích buồng trứng (Hayden và cs., 2007).

Vô kinh do tuyến yên

Nguyên nhân vô kinh do tuyến yên thường gặp nhất là tăng PRL máu. Các nguyên nhân ít gặp hơn được trình bày trong bảng 4. PRL máu tăng ức chế tiết GnRH và cuối cùng gây vô kinh. Tăng PRL máu chiếm 1% và 15% trong số các nguyên nhân của vô kinh nguyên phát và thứ phát. Mức độ rối loạn kinh nguyệt tương quan với nồng độ PRL máu. Ở các trường hợp có tăng nồng độ PRL mức độ trung bình nhưng không có triệu chứng, có thể xem xét đến sự hiện diện của PRL đại phân tử. PRL đại phân tử là phân tử PRL gắn với kháng thể IgG, là dạng polymer của nhiều phân tử PRL và có thể nhận biết bởi các xét nghiệm miễn dịch. Chúng không tương tác với các thụ thể của PRL, không có hoạt tính sinh học. Do đó, nồng độ PRL có hoạt tính sinh học tương đối thấp và điều này giải thích cho việc không có sự xuất hiện của các triệu chứng.

Nồng độ PRL có thể tăng do stress, vì vậy, cần phải định lượng hơn một lần ở các trường hợp tăng PRL máu nhẹ bởi vì sự gia tăng này có thể thoáng qua. Nồng độ PRL tăng rất cao gợi ý cho các trường hợp u tiết PRL, trong khi đó, sự gia tăng mức độ trung bình thường là do rối loạn điều hòa trong cơ chế ức chế tiết. Suy giáp cũng có thể gây tăng PRL máu thông qua tác động kích thích của TRH ở tuyến yên cũng như thông qua việc giảm thải trừ PRL khỏi hệ tuần hoàn. Dopamine là chất ức chế tiết PRL ở tuyến yên. Các thuốc kháng tâm thần cũng gây tăng PRL máu bằng cách ức chế thụ thể dopamine. Áp lực lên cuống tuyến yên (ở các bệnh nhân bị u tuyến yên, hẹp cống sylvius bẩm sinh) có thể gây tắc nghẽn dòng vận chuyển dopamine thông qua tĩnh mạch cửa, dẫn đến tăng tiết PRL *(Bảng 4)*.

Nên chụp cộng hưởng từ hố yên ở các bệnh nhân có

https://tieulun.hopto.org

Bảng 4. Các nguyên nhân vô kinh do tuyến yên

Khối u
U tiết prolactin: • Các khối u tuyến yên tiết các loại hormone khác • Khối u không chức năng (u sọ hầu) • Các khối u di căn Các tổn thương choán chỗ: • Hội chứng hố yên rỗng • Phình động mạch Hoại tử tuyến yên: • Hoại tử tuyến yên sau sinh (hội chứng Sheehan) • Suy toàn bộ chức năng tuyến yên Các bệnh nhiễm trùng toàn thân: • Sarcoidosis • Bệnh nhiễm sắc tố sắt mô

tăng nồng độ PRL máu kéo dài hay quá mức (>100 ng/mL) mà không có liên quan với tình trạng suy giáp hay sử dụng các thuốc kháng tâm thần. Điều này có thể giúp phát hiện các tổn thương của tuyến yên.

Điều trị các bệnh nhân vô kinh do tăng PRL máu nhằm mục tiêu giảm nồng độ PRL và phục hồi kinh nguyệt. Các chất đồng vận thụ thể dopamine như bromocriptine và cabergoline là biện pháp được lựa chọn ở các bệnh nhân tăng PRL máu không phải do suy giáp hay do sử dụng các thuốc kháng tâm thần. Bromocriptine thường được bắt đầu với liều 1,25mg mỗi đêm trong 5 đêm và được tăng dần đến liều 7,5 mg/ngày, chia 2-3 lần trong 3 tuần. Các tác dụng phụ thường gặp là: buồn nôn, nôn, nhức đầu, hạ huyết áp tư thế, vì vậy thường bắt đầu cho uống vào ban đêm. Khi sử dụng bromocriptine, 80-90% trường hợp có giảm nồng độ PRL và 80% các trường hợp microadenoma có khối u nhỏ lại. Carbegoline (0,25-1mg, 2 lần/tuần cho đến liều 1 mg/ngày) có tác động dài hơn và được dung nạp tốt hơn, ít tác dụng phụ hơn. Ở các bệnh nhân vô kinh và tăng PRL máu do sử dụng các thuốc kháng tâm thần, liệu pháp hormone thay thế là biện pháp được lựa chọn vì chống chỉ định sử dụng các chất đồng vận dopamine trong những trường hợp này.

NGUYÊN NHÂN PHỐI HỢP

Hội chứng buồng trứng đa nang

HCBTĐN là một rối loạn nội tiết thường gặp nhất ở các phụ nữ độ tuổi sinh sản và cũng là nguyên nhân thường gặp nhất của vô kinh nguyên phát và thứ phát (Hayden và cs., 2007), đặc trưng bởi không phóng noãn, cường androgen và buồng trứng có dạng đa nang. Hội chứng này liên quan đến béo phì, đề kháng insulin và những bệnh nhân này có nguy cơ cao bị đái tháo đường type 2. Có 3 hội nghị quốc tế đã được tổ chức để đưa ra sự đồng thuận trong chẩn đoán HCBTĐN ở phụ nữ trưởng thành gồm: hội nghị của Viện Sức khỏe Quốc gia (1990), hội nghị đồng thuận giữa Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ và Hiệp hội Sinh sản người và Phôi học Châu Âu (2003) và hội nghị của Hiệp hội Thừa androgen và HCBTĐN (2006). Tiêu chuẩn đầu tiên được đưa ra vào năm 1990 tại một hội nghị được tổ chức bởi Viện Sức khỏe Quốc gia. Theo tiêu chuẩn này, không phóng noãn kéo dài và cường androgen không do các nguyên nhân khác (như bệnh Cushing, tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh và các khối u tiết androgen) là cần thiết để thiết lập chẩn đoán. Theo hội nghị đồng thuận giữa Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ và Hiệp hội Sinh sản người và

https://tieulun.hopto.org

Phôi học Châu Âu (2003), chẩn đoán HCBTĐN khi có 2 trong 3 tiêu chuẩn sau: (1) rối loạn phóng noãn (kinh thưa hay vô kinh), (2) cường androgen trên lâm sàng hay xét nghiệm và (3) hình ảnh buồng trứng đa nang trên siêu âm. Hiệp hội Thừa androgen và HCBTĐN (2006) xác định HCBTĐN khi có tình trạng cường androgen và rối loạn chức năng buồng trứng hay buồng trứng có dạng đa nang. Tuy nhiên cho đến ngày nay, người ta vẫn còn tranh cãi về tiêu chuẩn chẩn đoán HCBTĐN ở tuổi vị thành niên bởi vì các đặc điểm bệnh lý dùng để chẩn đoán ở phụ nữ trưởng thành như: mụn trứng cá, rối loạn kinh nguyệt, hình dạng buồng trứng đa nang là những thay đổi sinh lý bình thường trong giai đoạn dậy thì. Ngoài ra, không có nồng độ androgen chuẩn cho các giai đoạn khác nhau của quá trình phát triển dậy thì, vì vậy khó để xác định cường androgen về mặt sinh hóa ở tuổi vị thành niên. Bên cạnh đó, theo tiêu chuẩn năm 2003, siêu âm đường âm đạo được khuyến cáo sử dụng để đánh giá hình thái của buồng trứng và điều này không thể thực hiện được ở các trường hợp vị thành niên chưa quan hệ tình dục. Vì vậy, chẩn đoán HCBTĐN ở tuổi vị thành niên thường khó hơn so với phụ nữ trưởng thành và chưa có tiêu chuẩn rõ ràng (Agapova và cs., 2014).

Điều trị HCBTĐN nhằm mục tiêu cải thiện tình trạng cường androgen và đề kháng insulin. Điều quan trọng đối với các bé gái tuổi vị thành niên, đặc biệt là các bé bị béo phì, phải nhận thức được việc giảm cân, tập luyện thường xuyên, chấp nhận lối sống lành mạnh là điều cần thiết để giảm nguy cơ bị đái tháo đường type 2 trong tương lai. Ngoài ra, việc thay đổi lối sống có liên quan đến giảm nồng độ androgen. Sử dụng thuốc ngừa thai phối hợp và các progestin có tính kháng androgen giúp bình thường hóa nồng độ androgen và điều hòa chu kỳ kinh nguyệt. Các thuốc nhạy cảm insulin được chỉ định ở các bé gái vị thành niên có tăng insulin máu. Hiện nay, chưa có đủ dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên có nhóm chứng về việc sử dụng các thuốc nhạy cảm insulin ở các bệnh nhân bị HCBTĐN mà không có tăng insulin máu.

KẾT LUẬN

Vô kinh tuổi vị thành niên là một dạng rối loạn kinh nguyệt phức tạp, cần có sự đánh giá đặc biệt bởi các bác sĩ phụ khoa. Hỏi tiền sử gia đình một cách chi tiết và khám thực thể cẩn thận là điều cần thiết. Vấn đề quan trọng là phân biệt vô kinh nguyên phát, thứ phát và đánh giá giai đoạn phát triển của các đặc tính sinh dục thứ phát cũng như sự hiện diện của các bệnh toàn thân. Khám phụ khoa có thể phát hiện các bất thường giải phẫu của đường sinh dục. Nên loại trừ khả năng có thai ở lứa tuổi này. Định lượng FSH, LH, PRL và TSH là những xét nghiệm chính. Nên định lượng androgen ở những bệnh nhân vô kinh và có các triệu chứng của sự nam hóa. Sau khi có chẩn đoán, cần có biện pháp điều trị nội khoa, ngoại khoa phù hợp, theo dõi đều đặn và hỗ trợ tâm lý cho các cô gái trẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agapova SE, Cameo T, Sopher AB et al. (2014). Diagnosis and Challenges of Polycystic Ovary Syndrome in Adolescence. Semin Reprod Med; 32(3),194-201.
2. Deligeoroglou E, Athanasopoulos N, Tsimaris P et al. (2010). Evaluation and management of adolescent amenorrhea. Ann NY Acad Sci; 1205,23-32.
3. Gray SH (2013). Menstrual disorders. Pediatrics in Review; 34(1),6-18.
4. Heyden CJ (2007). Primary amenorrhea: investigation and treatment. Obstetrics, Gynecology and reproductive Medicine; 17(7),199-204.
5. Klein DA, Poth MA (2013). Amenorrhea: a approach to diagnosis and management. Am Fam Physician; 87(11),781-788.
6. Master-Hunter T, Heiman DL (2006). Amenorrhea: evaluation and treatment. Am Fam Physician; 87,1374-1382.
7. Miller RJ, Hillard PJ (2009). Primary and secondary amenorrhea. In: Pediatric, Adolescent and Young adult Gynecology. Blackwell Publishing Ltd; 150-158.
8. Nathan M, Zuckerman AL (2013). Amenorrhea. In: Practical Pediatric and Adolescent Gynecology; 1st edition, 269-274.
9. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine (2008). Current evaluation of amenorrhea. Fertil Steril; 90 (S2),19-25.

https://tieulun.hopto.org



ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG Ở TUỔI THANH THIẾU NIÊN

BS. Mai Đức Tiến

Cộng tác viên HOSREM

TỔNG QUAN

- Xuất huyết tử cung chức năng (XHTCCN) gây ra chu kỳ không phóng noãn do sự chậm trưởng thành của trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng chiếm 95% các nguyên nhân gây xuất huyết tử cung bất thường (XHTCBT) ở độ tuổi thanh thiếu niên.
- Điều trị XHTCBT do các nguyên nhân thực thể, bệnh lý như: rối loạn đông máu, liên quan thai kỳ, chấn thương, bệnh nội tiết... không được đề cập ở đây. Bài viết đi sâu vào điều trị XHTCCN ở lứa tuổi thanh thiếu niên.
- Sau khi loại trừ các nguyên nhân thực thể, bệnh lý gây XHTCBT, mới bắt đầu điều trị XHTCCN. Đa phần là điều trị ngoại trú, một số trường hợp cần nhập viện liên quan đến rối loạn huyết động.

Mục tiêu điều trị

- Thành lập và/hoặc duy trì sự ổn định huyết động.
- Điều trị thiếu máu cấp tính hoặc mạn tính.
- Phục hồi chu kỳ kinh nguyệt bình thường.
- Phòng ngừa tái phát.
- Ngăn ngừa những hậu quả lâu dài của tình trạng không phóng noãn.

Nguyên tắc chung

- Mang thai (bao gồm mang thai ngoài tử cung...) và

https://tieulun.hopto.org

nhiễm trùng vùng chậu nên được loại trừ trước khi bắt đầu điều trị.

- Tất cả thanh thiếu niên điều trị XHTCCN cần theo dõi chu kỳ kinh nguyệt sát sao, lịch trình thăm khám cũng như đáp ứng điều trị.
- Tất cả các bệnh nhân với XHTCCN có nguy cơ bị thiếu máu do thiếu sắt và cần được theo dõi và điều trị phù hợp.
- Giám sát dài hạn và theo dõi là cần thiết để ngăn ngừa các biến chứng của XHTCCN (ví dụ: thiếu máu, vô sinh, ung thư nội mạc tử cung).
- Trong trường hợp chảy máu không thể được kiểm soát mặc dù đã điều trị nội tiết đầy đủ, cần có đánh giá tham vấn cho người nhà và bệnh nhân về những biện pháp điều trị tiếp theo.

Gồm điều trị đợt cấp và kế hoạch điều trị quản lý theo dõi ít nhất trong 6 tháng.

ĐIỀU TRỊ ĐỢT CẤP

Điều trị đợt cấp phụ thuộc vào mức độ xuất huyết.

Xuất huyết tử cung chức năng nhẹ

Nồng độ hemoglobin (Hb) >12 mg/dL, không có triệu chứng thiếu máu. Điều trị ngoại trú, giải thích tình trạng bệnh, dặn dò dấu hiệu theo dõi cần nhập viện. Bổ sung 60mg sắt mỗi ngày, không cần điều trị nội tiết, nên được theo dõi từ 3 tháng đến 6 tháng.



Xuất huyết tử cung chức năng trung bình

Xuất huyết vừa phải kéo dài hoặc ra kinh thường xuyên mỗi 1 tuần đến 3 tuần, Hb 10-12 mg/dL, không có triệu chứng của rối loạn huyết động; thường được quản lý trong các cơ sở ngoại trú. Cung cấp sắt và vitamin cần thiết, cần bổ sung nội tiết để nội mạc tử cung phát triển, trở thành chế tiết và bong ra như một chu kỳ bình thường.

Xuất huyết tử cung chức năng trung bình, ổn định

Trong trường hợp xuất huyết ổn định, có thể dùng thuốc ngừa thai kết hợp hoặc thuốc ngừa thai chỉ có progesterone. Tối ưu là dùng progesterone vi hạt dạng uống vì nó giống progesterone nội sinh hơn.

Thuốc chỉ có progesterone:

- Progesterone vi hạt 200mg uống mỗi ngày trong 10 ngày đến 12 ngày đầu tiên mỗi tháng.
- (hoặc) Progesterone vi hạt 200mg uống mỗi ngày trong vòng 12 ngày bắt đầu từ ngày 14 của chu kỳ kinh, nếu ra huyết trước ngày 14 chu kỳ thì dùng từ ngày thứ 10 chu kỳ kinh hoặc chuyển qua phác đồ dùng những ngày đầu kể trên.
- Có thể dùng medroxyprogesterone (10mg mỗi ngày trong 10 ngày đến 12 ngày đầu tiên mỗi tháng) hoặc norethindrone acetate (5mg mỗi ngày trong 10 ngày đến 12 ngày đầu tiên mỗi tháng).

Nếu ra huyết trong quá trình điều trị progesterone, bệnh nhân nên ngưng progesterone và cho phép kinh nguyệt xảy ra. Ra kinh thường bắt đầu 2-3 ngày sau liều cuối cùng của progesterone, nhưng có thể bị trì hoãn cho đến một tuần. Nếu bệnh nhân không có kinh nguyệt trong vòng một tuần sau liều cuối cùng của progesterone, ngưng điều trị nội tiết và thực hiện các đánh giá nội tiết (xem phần theo dõi).

https://tieulun.hopto.org



- Bệnh nhân được điều trị bằng liệu pháp progestin hoặc thuốc ngừa thai kết hợp nên theo dõi trong mỗi ba tháng. Nếu chảy máu vẫn còn dù đã có ba tháng điều trị, làm các đánh giá nội tiết (xem phần theo dõi).
- Không giống như các thuốc thừa thai kết hợp, các dẫn xuất chỉ chứa progestin uống không đáng tin cậy ngăn chặn sự rụng trứng. Như vậy, thanh thiếu niên đang được điều trị bằng progesterone uống cần được hướng dẫn để sử dụng các phương pháp ngừa thai khác.

Xuất huyết tử cung chức năng trung bình, không ổn định

- Những bệnh nhân hiện có sự ra huyết âm đạo vừa đến nặng và không có chống chỉ định sử dụng estrogen, sử dụng thuốc uống ngừa thai kết hợp sẽ hiệu quả hơn dùng thuốc chỉ có progesterone, do estrogen có tác dụng cầm máu.
- Thuốc uống ngừa thai một pha (mỗi viên thuốc giống nhau chứa cùng một liều lượng estrogen và progestin) với tối thiểu là 30mcg ethinyl estradiol được sử dụng để đảm bảo đủ lượng estrogen được cung cấp nhằm ngăn ngừa chảy máu ồ ạt.
- Thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống được thực hiện ba lần (mỗi lần 1 viên) mỗi ngày cho đến khi chấm dứt chảy máu (thường là trong vòng 48 giờ) và sau đó giảm dần đến hai lần mỗi ngày trong năm ngày, tiếp theo giảm xuống mỗi ngày một lần để hoàn thành 21 ngày điều trị. Nếu chảy máu tái phát khi liều mỗi ngày một lần, tăng lên mỗi ngày 2 lần dùng thuốc, có thể cần thiết trong 21 ngày. Dùng estrogen liều cao có thể gây buồn nôn, có thể dẫn đến việc không tuân thủ điều trị. Điều trị chống nôn (ví dụ: promethazine hay ondansetron) thường được yêu cầu trước mỗi liều thuốc.
- Điều trị thuốc chỉ có progestin là một thay thế cho bệnh nhân với XHTCCN trung bình không dung nạp, không thích hoặc có chống chỉ định với liệu pháp estrogen (ví dụ: bệnh huyết khối động hoặc tĩnh mạch, khối u phụ thuộc estrogen, rối loạn chức năng gan).

Xuất huyết tử cung chức năng nặng

- Lượng máu mất nhiều, Hb giảm đến <10 mg/dL và có thể có/không gây ra rối loạn huyết động. Điều trị XHTCCN nặng cần phải nhập viện để ổn định tình trạng huyết động học, truyền máu, điều trị bằng thuốc và hiếm gặp – là điều trị phẫu thuật.
- Bổ sung sắt nên được bắt đầu ngay sau khi bệnh nhân ổn định và có thể uống thuốc bằng miệng hoặc đường truyền mạch. Tùy thuộc vào mức độ nghiêm trọng của tình trạng thiếu sắt, 60mg sắt nguyên tố nên được dùng 1 hoặc 2 lần/ngày.

Tiêu chuẩn nhập viện

- Hb <7 g/dL.
- Sinh hiệu không ổn định, mạch nhanh, huyết áp thấp.
- Ra huyết nhiều đang diễn tiến và Hb <10 g/dL.

Làm công thức máu, chức năng đông máu, truyền máu, truyền dịch để ổn định huyết động và các liệu pháp cầm máu.

Liệu pháp nội tiết

Có nhiều lựa chọn liệu pháp hormone cho bệnh nhân XHTCCN nặng. Thuốc ngừa thai kết hợp với liều cao estrogen thường là lựa chọn đầu tiên. Progestin chỉ là một sự thay thế cho những bệnh nhân mà có chống chỉ định với estrogen. Liệu pháp estrogen tĩnh mạch thường dành cho bệnh nhân huyết động không ổn định,

https://tieulun.hopto.org



những người không thể dùng thuốc uống.

Thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống:

- Thường dùng thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống một pha với 50mcg estradiol và 0,5mg norgestrel hoặc 50mcg estradiol và 1mg norethindrone.
- Phác đồ là một viên thuốc kết hợp liều cao mỗi 4 giờ cho đến khi thuyên giảm chảy máu (thường là trong vòng 24 giờ), sau đó bốn lần mỗi ngày trong bốn ngày, sau đó ba lần mỗi ngày trong ba ngày, sau đó hai lần một ngày cho 2 tuần.
- Thay thế: sử dụng estradiol (50mcg) / norgestrel (0,5mg) mỗi 4 giờ cho đến khi ngưng chảy máu (thường là trong vòng 24 giờ); tiếp theo, mỗi 6 giờ trong 24 giờ; kế đến, mỗi 8 giờ trong 48 giờ; sau đó, 2 lần/ngày để hoàn thành 21 ngày.
- Nếu chảy máu không cầm trong 24 giờ, dùng estrogen liên hợp đường tĩnh mạch và/hoặc acid aminocaproic.
- Nếu chảy máu tái phát, liều thuốc ngừa thai kết hợp nên được tăng lên đến liều thấp nhất mà không làm chảy máu.

Thuốc chỉ chứa progestin:

- Bệnh nhân có thể dùng thuốc uống nhưng liều cao estrogen có chống chỉ định (ví dụ: bệnh huyết khối động hoặc tĩnh mạch, khối u phụ thuộc estrogen và rối loạn chức năng gan).
- Dùng norethindrone acetate (5-10mg) hoặc progesterone dạng vi hạt 200mg.
- Bệnh nhân cần được hướng dẫn uống 1 viên mỗi 4 giờ cho đến khi chảy máu dừng lại. Sau khi dừng chảy máu, có thể uống 4 lần/ngày trong 4 ngày, tiếp theo là 3 lần/ngày trong 3 ngày, sau đó 2 lần/ngày trong 2 tuần.
- Những bệnh nhân có chống chỉ định estrogen và phác đồ chỉ chứa progestin không kiểm soát chảy máu, acid aminocaproic hoặc desmopressin có thể được bắt đầu. Nếu chảy máu không được kiểm soát sau khi bổ sung các thuốc cầm máu, can thiệp phẫu thuật được chỉ định.

Liên hợp estrogen:

- Dùng estrogen liên hợp (được chiết xuất từ estrogen ngựa) truyền mạch có thể cần thiết đối với một số bệnh nhân (ví dụ: những trường hợp huyết động và ra huyết không ổn định và/hoặc không thể dùng thuốc đường uống). Nó có thể được sử dụng thay cho thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống cho đến khi chảy máu dừng lại. Khi máu ngưng chảy, bệnh nhân sẽ được chuyển sang một thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống có chứa ít nhất 50mcg estradiol.
- Hiệu quả của estrogen tĩnh mạch đã được chứng minh trong một thử nghiệm mù đôi, trong đó, 34 bệnh nhân XHTCCN được phân ngẫu nhiên để điều trị tĩnh mạch estrogen liên hợp (25mg tiêm mạch mỗi 4 giờ cho đến 24 giờ) hoặc giả dược. Điều trị estrogen liên hợp tĩnh mạch khống chế thành công chảy máu ở 72% bệnh nhân so với 38% của những người dùng giả dược. Trong hầu hết các trường hợp, chảy máu giảm trong vòng 3 giờ bắt đầu điều trị.
- Liều tiêm tĩnh mạch estrogen liên hợp là 25mg mỗi 4-6 giờ cho đến khi ngưng chảy máu. Không được dùng quá 6 liều vì nguy cơ thuyên tắc phổi là một biến chứng khi dùng nhiều estrogen. Nên dùng thuốc chống nôn trước 1 giờ.
- Chảy máu thường giảm xuống trong vòng 4-24 giờ sau khi bắt đầu tiêm mạch estrogen. Nếu chảy máu kéo dài hơn 24-48 giờ sau khi bắt đầu của estrogen tiêm mạch, progesterone đường uống nên được thêm vào để ổn định nội mạc tử cung. Nếu chảy máu vẫn tồn tại sau 24 giờ, dùng thuốc điều trị cầm máu.

https://tieulun.hopto.org

Khi máu đã ngưng chảy, bệnh nhân sẽ được chuyển sang một thuốc ngừa thai kết hợp dạng uống có chứa ít nhất 50mcg của estradiol.

Điều trị cầm máu

Trong trường hợp rong kinh nặng không đáp ứng với sau 24 giờ điều trị bằng nội tiết hoặc ở những người có rối loạn chức năng tiểu cầu, thuốc cầm máu được sử dụng. Chúng bao gồm các hợp chất antifibrinolytic, acid aminocaproic, acid tranexamic và desmopressin là thuốc cổ điển được sử dụng để điều trị các bệnh von Willebrand. Có thể lựa chọn:

- Acid aminocaproic 5g uống (10 viên 500mg hoặc 4 muỗng (20mL) của siro (1,25g / 5mL)) trong những giờ đầu tiên, tiếp theo là một liều liên tục của 1-1,25g (2 viên 500mg hoặc 1 thìa cà phê (5mL) siro) mỗi giờ. Điều trị được tiếp tục trong khoảng 8 giờ hoặc cho đến khi chảy máu đã được kiểm soát.
- (hoặc) Acid aminocaproic 4-5g truyền mạch (16-20mL - 250 mg/mL dung dịch trong 250mL chất pha loãng) trong những giờ đầu tiên của điều trị, theo sau truyền liên tục với tốc độ 1g (4mL - 250 mg/mL trong 50mL chất pha loãng) mỗi giờ. Điều trị được tiếp tục trong khoảng 8 giờ hoặc cho đến khi chảy máu đã được kiểm soát.
- Desmopressin 0,3 mcg/kg tĩnh mạch trong 15-30 phút. Liều có thể lặp lại trong 48 giờ nếu không có đáp ứng.



Thủ thuật

Nong và nạo (D & C) hiếm khi được yêu cầu như là một công cụ chẩn đoán hoặc điều trị ở thanh thiếu niên. Nó nên được dùng cho các bệnh nhân tiếp tục bị chảy máu mặc dù điều trị nội tiết tố đầy đủ hoặc những bệnh nhân không thể dùng estrogen. Nếu D & C được thực hiện ở thanh thiếu niên, chăm sóc cẩn thận nhằm ngăn ngừa hội chứng Asherman.

Tiêu chuẩn xuất viện

Các bệnh nhân có thể xuất viện khi máu đã ngừng chảy và huyết động ổn định.

QUẢN LÝ THEO DÕI

Quản lý

Quản lý sau đợt cấp phụ thuộc vào tình trạng thiếu máu còn tồn tại và mong muốn tránh thai. Thuốc ngừa thai kết hợp liều thấp được sử dụng ở các bệnh nhân mong muốn ngừa thai và những bệnh nhân khởi phát điều trị đợt cấp với estrogen liên hợp. Điều trị progesterone vi hạt dạng uống với bệnh nhân XHTCCN trung bình hoặc nặng mà khởi phát điều trị đợt cấp với phác đồ chỉ progestin và không mong muốn ngừa thai. Thường liệu pháp nội tiết kéo dài từ 3 đến 6 tháng.

Thuốc ngừa thai phối hợp

- Ở những bệnh nhân thiếu máu nhẹ (Hb >10 mg/dL), dùng thuốc ngừa thai kết hợp một pha với ít nhất 30mcg ethinyl estradiol, dùng liên tục có 7 ngày, nghỉ dùng giả dược hoặc không để cho ra huyết, dùng trong 3 đến 6 tháng.
- Ở những bệnh nhân có triệu chứng thiếu máu (Hb <10 mg/dL), dùng thuốc ngừa thai kết hợp một pha với ít nhất 30mcg ethinyl estradiol, dùng liên tục không có ngày nghỉ cho đến khi Hb trở về bình thường, dùng liên tục trong 6 tháng. Ra huyết trở lại sau 2-4 ngày có thể

https://tieulun.hopto.org

nhiều hơn bình thường nhưng thường không quá 7 ngày.

Thuốc chỉ có progestin

- Dùng progesterone vi hạt dạng uống 200 mg/ngày, trong 12 ngày đầu của tháng dương lịch hoặc 12 ngày bắt đầu từ ngày 14 của chu kỳ kinh.
- Phác đồ thay thế dùng medroxyprogesterone 10 mg/ngày, trong 10-12 ngày đầu tiên của tháng.

Theo dõi

- XHTCCN nhẹ, theo dõi mỗi 3-6 tháng.
- XHTCCN trung bình đến nặng, theo dõi chặt chẽ hơn mỗi tháng/lần.
- Sau khi ngừng nội tiết, không ra kinh (loại trừ có thai) hơn 3 tháng, dùng progesterone vi hạt 200mg uống hàng đêm, 12 ngày mỗi tháng, ít nhất 3 tháng để kích thích ra kinh hoặc có thể dùng thuốc ngừa thai kết hợp.
- Thực hiện các đánh giá nội tiết như: FSH, LH, prolactin, dehydroepiandrosterone sulfate, 17-hydroxyprogesterone, testosterone tự do và toàn phần, TSH và glucose máu để tìm các rối loạn của trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng, hội chứng buồng trứng đa nang và hội chứng chuyển hóa trong những trường hợp điều trị nội khoa thất bại.
- Tình trạng không phóng noãn mạn tính (2-3 năm), béo phì có tiền sử gia đình ung thư nội mạc tử cung, buồng trứng, vú nên được làm sinh thiết buồng tử cung.

TIÊN LƯỢNG

XHTCCN được giải quyết khi có sự trưởng thành của trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng. Thời gian đạt được điều này phụ thuộc vào thời điểm hành kinh lần đầu tiên. Ở những bé gái bắt đầu có kinh nguyệt ở <12 tuổi, từ 12 tuổi đến 13 tuổi, và >13 tuổi; 50% có chu kỳ phóng noãn sau 1 năm, 3 năm, 4 năm và 5 năm tương ứng. Chu kỳ kinh nguyệt của người phụ nữ ổn định đều và có phóng noãn thường ở năm thứ 6 kể từ khi bắt đầu hành kinh, trung bình là 19 tuổi.

Tiên lượng xa còn phụ thuộc vào nguyên nhân cơ bản. Bệnh nhân XHTCCN với bệnh sử lâu dài không phóng noãn và đặc biệt, ở những người có hội chứng buồng trứng đa nang, tăng nguy cơ vô sinh và ung thư nội mạc tử cung sau này.

KẾT LUẬN

Mục tiêu cơ bản điều trị XHTCBT ở độ tuổi thanh thiếu thiếu niên là đưa về chu kỳ kinh nguyệt bình thường và phòng ngừa di chứng lâu dài. Tùy vào tình trạng huyết động, mức độ xuất huyết mà có các phác đồ khác nhau. Tiên lượng phụ thuộc thời gian trưởng thành của trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng và vào nguyên nhân cơ bản gây XHTCCN.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ACOG Committee on Adolescent Health Care (2006). ACOG Committee Opinion No.349, November 2006: Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. Obstet Gynecol; 108:1323.
2. ACOG Committee on Practice Bulletins-Gynecology (2001). American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin: management of anovulatory bleeding. Int J Gynaecol Obstet; 72:263.
3. ACOG Practice Bulletin (2004). Management of anovulatory bleeding, Number 14, March 2000 in Compendium of Selected Publications; 434.
4. Adams Hillard PJ, Deitch HR (2005). Menstrual disorders in the college age female. Pediatr Clin North Am; 52:179.
5. APGO educational series on women's health issues (2006). Clinical management of abnormal uterine bleeding. Association of Professors of Gynecology and Obstetrics.
6. Caufriez A (1991). Menstrual disorders in adolescence: pathophysiology and treatment. Horm Res; 36:156.
7. Gray SH, Emans SJ (2012). Abnormal vaginal bleeding in the adolescent. In: Emans, Laufer, Goldstein's Pediatric & Adolescent Gynecology, 6th, Emans SJ, Laufer MR (Eds). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia; 159.
8. Management of abnormal uterine bleeding in adolescents (2012). Uptodate.

https://tieulun.hopto.org



XỬ TRÍ TÌNH TRẠNG XUẤT HUYẾT BẤT THƯỜNG KHI SỬ DỤNG PHƯƠNG PHÁP TRÁNH THAI

BS. Nguyễn Quốc Tuấn

Đại học Y Dược Cần Thơ

ĐẠI CƯƠNG

- Xuất huyết bất thường khi dùng các phương pháp tránh thai có nội tiết (estrogen, progestin) là nguyên nhân thường gặp nhưng không gây nguy hiểm.
- Có thai (thai trong tử cung hoặc thai ngoài tử cung) và quên uống thuốc là 2 nguyên nhân thường gặp nhất gây xuất huyết bất thường.
- Xuất huyết bất thường ở những trường hợp dùng thuốc viên tránh thai loại phối hợp ít hơn viên thuốc tránh thai chỉ chứa progestin.
- Xuất huyết bất thường là nguyên nhân thường gặp làm cho người phụ nữ không thể tiếp tục sử dụng phương pháp tránh thai có nội tiết. Một nghiên cứu cho thấy rằng khoảng 32% trong 1.657 phụ nữ dùng thuốc viên tránh thai loại phối hợp sẽ không tiếp tục dùng thuốc trong vòng 6 tháng đầu và 46% sẽ bỏ thuốc do tác dụng phụ của nó.
- Tình trạng xuất huyết bất thường không những gặp trong những trường hợp người phụ nữ áp dụng các phương pháp tránh thai có nội tiết mà còn gặp trong những trường hợp người phụ nữ đặt dụng cụ tử cung có đồng.
- Dùng các phương pháp tránh thai có thời gian tác động ngắn như thuốc viên tránh thai, miếng dán tránh thai thì có thể bị xuất huyết bất thường nếu quên dùng thuốc.
- Tình trạng xuất huyết bất thường khi dùng phương pháp tránh thai thường xảy ra nhiều nhất trong những tháng đầu tiên sử dụng và sau đó giảm dần. Ngăn

https://tieulun.hopto.org

chặn tình trạng xuất huyết bất thường khi áp dụng các phương pháp tránh thai sẽ làm giảm tỉ lệ người phụ nữ không tiếp tục áp dụng các phương pháp tránh thai nội tiết và giúp giảm tỉ lệ có thai ngoài ý muốn.

- Trước khi áp dụng một phương pháp tránh thai, người phụ nữ nên được tư vấn để biết rằng các phương pháp tránh thai có thể gây xuất huyết bất thường, nhưng chưa có bằng chứng nào cho thấy hiệu quả ngừa thai sẽ giảm khi xuất hiện biến chứng này.
- Ngay cả khi phương pháp tránh thai có hiệu quả cao thì cũng cần lưu ý khi người phụ nữ có xuất huyết bất thường. Nếu có xuất huyết bất thường thì vấn đề đầu tiên phải nghĩ đến và loại trừ là tình trạng xuất huyết có liên quan đến thai kỳ hay không? (lâm sàng: căng ngực, nôn ói, tiểu nhiều, mệt mỏi...). Tuy nhiên, cần phải lưu ý rằng các dấu hiệu có thai (thai trong tử cung hay thai ngoài tử cung) có thể giống các dấu hiệu khi dùng các phương pháp tránh thai có nội tiết. Không có kinh hoặc xuất huyết bất thường không chỉ là dấu hiệu có thai sớm mà còn là nguyên nhân thường gặp khi dùng các phương pháp tránh thai có nội tiết (thuốc viên tránh thai loại phối hợp và thuốc viên tránh thai chỉ có progestin).
- Vô kinh khi đang dùng phương pháp tránh thai có nội tiết thì không cần điều trị. Tuy nhiên, cần phải tầm soát xem người phụ nữ có thai hay không khi người phụ nữ có dấu hiệu giống như có thai (nôn ói, căng ngực...) hoặc người phụ nữ quên thuốc hay dùng thuốc không đúng.
- Những trường hợp đang dùng phương pháp tránh thai có nội tiết bị xuất huyết bất thường mà người phụ nữ thuộc nhóm nguy cơ cao mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục thì nên được tầm soát *Chlamydia trachomatis*.



ĐÁNH GIÁ MỘT TRƯỜNG HỢP XUẤT HUYẾT BẤT THƯỜNG

Hỏi bệnh sử rõ ràng và đầy đủ có thể giúp người thầy thuốc đánh giá chính xác các yếu tố liên quan đến tình trạng xuất huyết bất thường:

- Chu kỳ kinh của người phụ nữ trước khi áp dụng các phương pháp tránh thai là như thế nào? Và hiện tại nó thay đổi ra sao?
- Người phụ nữ hành kinh bao nhiêu ngày, lượng máu mất có nhiều không?
- Xuất huyết có liên quan đến quan hệ tình dục hay không? (nếu có thì tình trạng xuất huyết này xuất hiện trong hay sau khi quan hệ tình dục?). Có triệu chứng nào đi kèm hay không? (đau bụng vùng hạ vị, tiểu gắt...).
- Người phụ nữ có đang dùng thuốc hay không? (một số thuốc có thể gây xuất huyết ở những người phụ nữ đang dùng phương pháp tránh thai).
- Người phụ nữ có quên dùng thuốc hay không?
- Người phụ nữ có hút thuốc hay không? (hút thuốc có thể ảnh hưởng đến tình trạng xuất huyết bất thường của người phụ nữ).
- Người phụ nữ có nguy cơ bị bệnh lý lây truyền qua đường tình dục hay không?
- Mối quan tâm chính của người phụ nữ hiện tại là gì?

THUỐC CHỈ CÓ PROGESTIN

Thuốc tiêm ngừa thai 3 tháng
(Depot Medroxyprogesterone Acetate)

Dạng xuất huyết thường gặp

- Khi dùng Depot Medroxyprogesterone Acetate – DMPA

https://tieulun.hopto.org



(tiêm dưới da hoặc tiêm trong cơ) thì đa số người phụ nữ sẽ thay đổi chu kỳ kinh. Trong vòng 3 tháng đầu sau khi tiêm thuốc, tỉ lệ vô kinh là 12%; sau 1 năm sử dụng, tỉ lệ vô kinh là 46%; nếu kéo dài thời gian sử dụng thì tỉ lệ vô kinh có thể lên đến 80%. Hiếm khi có tình trạng xuất huyết nặng. Có khoảng 25% trường hợp ngưng dùng thuốc trong năm đầu tiên.

- Nguyên nhân xuất huyết bất thường khi dùng DMPA chưa rõ ràng. Tuy nhiên, khi sinh thiết nội mạc tử cung trong những trường hợp dùng DMPA và bị xuất huyết bất thường, người ta nhận thấy có tình trạng teo nội mạc tử cung hoặc viêm nội mạc tử cung.

Xử trí

Vì khi dùng càng lâu thì tỉ lệ xuất huyết bất thường sẽ giảm nên thầy thuốc có thể tư vấn cho người phụ nữ và một số trường hợp người phụ nữ có thể chấp nhận chờ sự phục hồi tự nhiên. Tuy nhiên, một số trường hợp lại muốn điều trị thì có thể dùng các phương pháp sau (tuy nhiên, chưa có bằng chứng cho thấy các phương pháp này có hiệu quả tối ưu):

- Bổ sung estrogen:
  - Estrogen không làm giảm hiệu quả ngừa thai của DMPA nhưng có thể gây tác dụng không mong muốn nếu dùng liều cao và kéo dài. Hiệu quả điều trị xuất huyết bất thường chưa rõ ràng.
  - Thuốc có thể dùng là: 1,25mg estrogen loại tổng hợp hay 2mg loại estradiol hoặc loại dán dưới da (phóng thích 0,1mg estradiol / 24 giờ) nếu không có chống chỉ định. Thuốc uống có thể dùng trong 7-14 ngày.
  - Cơ quan Khuyến cáo áp dụng các phương pháp tránh thai Hoa Kỳ (United States Selected Practice Recommendations for Contraceptive use – US SPR) (2013) đề nghị điều trị tình trạng xuất huyết bất thường lượng nhiều và kéo dài có thể dùng viên thuốc tránh thai loại phối hợp liều thấp (20mcg) trong vòng 10-20 ngày. Mặc dù thuốc viên tránh thai loại phối hợp liều thấp chưa được nghiên cứu để điều trị xuất huyết bất thường khi dùng DMPA, tuy nhiên, nó được xem như là một biện pháp bổ sung estrogen cho những trường hợp xuất huyết bất thường khi sử dụng DMPA.
  - Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng bao gồm 278 trường hợp dùng DMPA bị xuất huyết bất thường chia làm 3 nhóm và được dùng lần lượt: (1) ethinyl estradiol 50mcg, (2) estrone 2,5mg và (3) giả dược trong vòng 14 ngày. Kết quả: ethinyl estradiol 50mcg có hiệu quả làm ngưng ra huyết, trong khi đó, estrone thì không có hiệu quả so với giả dược (tỉ lệ ngưng ra huyết lần lượt là 93%, 76% và 74%). Xuất huyết bất thường có thể bị tái phát khi ngưng estrogen.
  - Ngăn chặn tình trạng xuất huyết bất thường ở những trường hợp dùng DMPA lần đầu tiên: DMPA thường gây xuất huyết bất thường ở lần đầu tiên sử dụng và là nguyên nhân chính làm cho người phụ nữ không tiếp tục dùng phương pháp này. Một vài nghiên cứu bổ sung thêm estrogen để ngăn chặn tình trạng ra huyết bất thường ở những trường hợp dùng DMPA lần đầu tiên, tuy nhiên, chưa có bằng chứng rõ ràng là phương pháp này có hiệu quả và cần có những nghiên cứu rộng rãi hơn. Hiện tại, chưa có khuyến cáo dùng estrogen dự phòng ở những trường hợp sử dụng DMPA lần đầu tiên.
- Mefenamic acid:
  - US SPR (2013) đề nghị dùng thuốc kháng viêm non-steroid này 5-7 ngày để điều trị những trường hợp ra huyết nhỏ giọt hoặc ra huyết ít, mặc dù

https://tieulun.hopto.org



những nghiên cứu về thuốc này vẫn còn ít. Mefenamic acid 500mg 2 lần/ngày trong vòng 5 ngày có hiệu quả đối với những trường hợp xuất huyết ở tuần đầu tiên sau khi dùng DMPA, nhưng không có hiệu quả hơn giả dược nếu xuất huyết xảy ra ở tuần thứ 4 sau khi dùng DMPA.

- Tranexamic acid:
  - Một thử nghiệm lâm sàng bao gồm 100 trường hợp xuất huyết bất thường khi dùng DMPA cho thấy liều tranexamic acid 250mg uống 4 lần/ngày và trong vòng 5 ngày có hiệu quả làm giảm tình trạng xuất huyết. Một nghiên cứu cho thấy rằng nhóm dùng tranexamic acid có hiệu quả làm ngưng xuất huyết bất thường trong tuần đầu điều trị (88% so với 8,2% dùng giả dược) và thuốc có hiệu quả trong 4 tuần kế tiếp (68% so với 0% dùng giả dược). Thời gian trung bình của ra huyết cũng khác nhau rõ rệt giữa 2 nhóm (5,7 ngày so với 17,5 ngày).

- Mifepristone (kháng progestin):
  - Liều thấp mifepristone 50 mg/ngày uống trong 2 tuần sẽ làm giảm số ngày xuất huyết bất thường ở những trường hợp dùng DMPA lần đầu tiên. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng bao gồm 20 trường hợp dùng thuốc DMPA lần đầu tiên, 15% trường hợp xuất huyết bất thường trong vòng 3 tháng đầu tiên so với 36% dùng giả dược. Mifepristone không làm rụng trứng nên không làm giảm hiệu quả ngừa thai của DMPA.
  - Hiện tại, chưa có nghiên cứu hiệu quả của liều mifepristone 200mg đối với những trường hợp xuất huyết bất thường khi sử dụng DMPA.

- Rút ngắn khoảng cách giữa 2 lần tiêm thuốc:
  - Đây cũng là 1 phương pháp điều trị được khuyến cáo; mặc dù được sử dụng rộng rãi, tuy nhiên cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá hiệu quả của phương pháp này.

VIÊN THUỐC TRÁNH THAI CHỈ CÓ PROGESTIN

Dạng xuất huyết thường gặp

Viên thuốc tránh thai chỉ có progestin sẽ được uống hàng ngày, không có ngày ngưng thuốc. Có khoảng 40-50% sẽ có chu kỳ kinh bình thường, 40% có chu kỳ kinh không đều hoặc ra huyết nhỏ giọt và 10% vô kinh (Hickey và d'Arcangues, 2002).

Xử trí:

- Uống thuốc đều đặn, cùng 1 giờ, cố gắng không quên thuốc.
- Bổ sung estrogen: nếu không có chống chỉ định thì có thể dùng estrogen.
- Mifepristone: liều thấp mifepristone có thể làm giảm số lượng và thời gian xuất huyết bất thường, đặc biệt trong những trường hợp dùng thuốc ở chu kỳ đầu tiên. Tuy nhiên, mifepristone không có chỉ định dùng điều trị những trường hợp này.

DỤNG CỤ TỬ CUNG

Đại cương

Có 2 loại dụng cụ tử cung là loại chứa đồng (TCu 380A) và loại có levonorgestrel. Loại chứa levonorgestrel có 2 loại: LNG 20: chứa 53mg levonorgestrel và phóng thích 20 mcg/ngày. LNG 14: chứa 13,5mg levonorgestrel và phóng thích 14 mcg/ngày. Bài viết này chỉ nói về loại LNG 20.

https://tieulun.hopto.org

Dạng xuất huyết

- Loại dụng cụ tử cung có levonorgestrel thường gây xuất huyết bất thường và ra huyết nhỏ giọt trong vòng 3-6 tháng đầu khi sử dụng. Đối với loại dụng cụ tử cung có chứa đồng thì thường bị ra huyết kéo dài và ra huyết nhiều trong vài tháng đầu khi sử dụng. Trong 3 tháng đầu sau khi đặt dụng cụ tử cung có levonorgestrel, tỉ lệ ra huyết kéo dài và thường xuyên là 35%, sau 1 năm thì tỉ lệ này là 4%. Sau khi đặt dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel 2 năm, 30-50% sẽ không ra huyết (có thể vô kinh) hoặc xuất huyết nhỏ giọt. Khoảng 50-70% ra huyết bình thường và trong số đó có thể ra huyết nhỏ giọt.
- Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng kéo dài trong 7 năm về dùng dụng cụ tử cung có chứa đồng (TCu 380A) và loại dụng cụ tử cung có chứa levonorgestrel (LNG 20). Tỉ lệ bất thường chu kỳ kinh ở nhóm dùng LNG 20 là 5,9/100 trường hợp (đa số là vô kinh) và loại chỉ chứa đồng là 3/100 trường hợp. Tỉ lệ sử dụng dụng cụ tử cung sau 7 năm là 22,8/100 người dùng LNG 20 so với 27,2/100 người dùng TCu 380A.

Xử trí

- Giải thích cho người phụ nữ yên tâm là trong vòng 6 tháng đầu khi dùng, có thể xuất huyết bất thường và hoi đau bụng – điều này không ảnh hưởng đến hiệu quả ngừa thai. Nếu người phụ nữ muốn điều trị, có thể cho thuốc kháng viêm non-steroid (NSAIDs) 5-7 ngày có thể hiệu quả làm giảm lượng máu mất khi có kinh, nhưng không làm giảm đáng kể tình trạng xuất huyết bất thường và tỉ lệ ngưng dùng phương pháp tránh thai này.
- US SPR (2013) cho rằng có thể dùng thuốc kháng viêm non-steroid 5-7 ngày ở những trường hợp dùng TCu 380A có xuất huyết không đều, tuy nhiên, đối với người phụ nữ dùng dụng cụ tử cung LNG 20 thì ít có hiệu quả.

VIÊN THUỐC TRÁNH THAI LOẠI PHỐI HỢP

Đại cương

- Viên thuốc tránh thai kết hợp estrogen và progestin thường gây xuất huyết bất thường khoảng 30% khi dùng vỉ thuốc đầu tiên, sau đó, tỉ lệ xuất huyết bất thường giảm còn 10% sau 3 tháng sử dụng. Những thử nghiệm lâm sàng cho thấy rằng vỉ thuốc có estrogen hàm lượng 20mcg có tỉ lệ xuất huyết bất thường cao hơn vỉ thuốc có estrogen hàm lượng 30-35mcg. Tuy nhiên, không có bằng chứng nào cho thấy tình trạng xuất huyết bất thường sẽ làm giảm hiệu quả ngừa thai của thuốc, miễn là người phụ nữ dùng thuốc đúng (không quên ngày, uống cùng một giờ).
- Chưa có bằng chứng nào cho thấy thuốc viên tránh thai loại phối hợp 1 pha ít xuất huyết bất thường so với viên thuốc tránh thai loại 2 pha, hoặc người phụ nữ bỏ dùng thuốc do ra xuất huyết bất thường của 2 dạng này. Một vài nghiên cứu cho thấy rằng thuốc viên tránh thai loại phối hợp dạng 3 pha ít bị xuất huyết bất thường hơn loại 1 pha. Thống kê trên hệ thống Cochrane cho thấy chưa có bằng chứng nào cho thấy sử dụng thuốc viên tránh thai 2 pha hoặc 3 pha sẽ làm cải thiện tình trạng ra huyết.
- Người phụ nữ sử dụng viên tránh thai loại phối hợp có 21 viên thường ít ra huyết hơn người phụ nữ sử dụng viên thuốc tránh thai loại phối hợp có 24 viên. Đã



https://tieulun.hopto.org

có nghiên cứu so sánh 2 loại thuốc này. Một nghiên cứu cho thấy rằng tỉ lệ xuất huyết bất thường ở loại thuốc có 21 viên ít hơn loại 24 viên (4,6 ngày so với 6,1 ngày). Nghiên cứu còn lại cho thấy không có sự khác biệt tình trạng ra huyết bất thường ở cả 2 loại thuốc. Tuy nhiên, tổng ngày ra huyết (theo chu kỳ và không theo chu kỳ) ở vỉ thuốc có 21 viên nhiều hơn vỉ thuốc có 24 viên (thời gian trung bình 15,8 ngày so với 13,2 ngày).

- Một số trường hợp có thể gây xuất huyết bất thường là: (1) quên uống thuốc; (2) không uống thuốc một giờ cố định; (3) nôn sau khi uống thuốc; (4) uống thuốc chống co giật hoặc thuốc kháng lao (rifampicin).

Xử trí

- Những trường hợp này, nếu sử dụng đúng (giảm số lần quên thuốc, uống thuốc cùng một giờ) sẽ làm giảm nguy cơ xuất huyết bất thường. Sử dụng thuốc không đều sẽ làm tăng nguy cơ 60-70% xuất huyết bất thường.
- Những trường hợp hút thuốc sẽ dễ bị xuất huyết bất thường hoặc ra huyết nhỏ giọt hơn so với những trường hợp không hút thuốc ở những người phụ nữ đang dùng viên thuốc tránh thai loại phối hợp, đôi khi tình trạng ra huyết này có thể tồn tại đến chu kỳ sau. Ngưng hút thuốc sẽ cải thiện tình trạng này. Hút thuốc lá liên quan đến tình trạng kháng estrogen nên có thể làm giảm estrogen trong máu. Một nghiên cứu cho thấy rằng tỉ lệ xuất huyết bất thường ở nhóm hút thuốc lá là 47%, cao hơn so với nhóm không hút thuốc lá.
- Những phụ nữ nếu gặp phải xuất huyết bất thường >6 tháng, nên được khám để xem có viêm cổ tử cung hoặc bệnh lý phụ khoa nào gây xuất huyết bất thường hay không (polyp nội mạc tử cung, polyp cổ tử cung). Một nghiên cứu cho thấy rằng những trường hợp dùng thuốc viên tránh thai loại phối hợp có xuất huyết bất thường thì 29% có viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis* và viêm nội mạc tử cung.
- Hiện tại, chưa có bằng chứng nào cho thấy thuốc được sản xuất từ những công ty khác nhau hoặc chứa những thành phần khác nhau của estrogen và progestin sẽ cải thiện tình trạng ra huyết. Do đó, mặc dù có những nghiên cứu (không có đối chứng) cho thấy rằng tình trạng ra huyết sẽ giảm sau khi thay đổi thuốc, tình trạng ra huyết cũng có thể ngưng khi chúng ta tiếp tục dùng vỉ thuốc giống vỉ thuốc sử dụng ban đầu. Tuy nhiên, nếu người phụ nữ lo lắng hoặc người phụ nữ vẫn bị xuất huyết bất thường khi tiếp tục sử dụng loại thuốc cũ và đề nghị đổi thuốc thì thầy thuốc có thể thay dạng thuốc khác: hàm lượng estrogen từ 20mcg sang 30mcg hoặc thuốc có thành phần progestin khác.
- Mặc dù có thể có hiệu quả nhưng hiện tại, chưa có nghiên cứu nào về vấn đề này và do lo ngại tác dụng phụ khi dùng thuốc lâu dài nên việc dùng 2 viên/ngày hoặc 3 viên/ngày không được khuyến cáo.
- Nếu người phụ nữ xuất huyết bất thường kéo dài, bác sĩ phải khám và loại trừ bệnh lý phụ khoa.
- Dùng kháng viêm non-steroid ibuprofen 800 mg/ngày x 1-2 tuần.
- Bổ sung estrogen:
  - Premarin: 0,625mg hoặc 1,25mg mỗi ngày, trong vòng 1-2 tuần.
  - Ethinyl estradiol (Estinyl): 20mcg mỗi ngày, trong vòng 1-2 tuần.
  - Estradiol (Estrase): 0,5-1mg mỗi ngày, trong vòng 1-2 tuần.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hickey M, d'Arcangues C (2002). Vaginal bleeding disturbances and implantable contraceptives. Contraception; 65:75.
2. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V (1999). Efficacy, cycle control and side effects of low - and lower-dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 micrograms and 35 micrograms estrogen preparations. Contraception; 60:321.
3. Speroff L, Darney PD (2011). A Clinical Guide For Contraception. 54th ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
4. Steroids and endometrial breakthrough bleeding (2000). Proceedings of a meeting. Melbourne, Australia, 4-5 May 1999. Hum Reprod; 15 Suppl 3:i.
5. Thorneycroft IH (1999). Cycle control with oral contraceptives: a review of the literature. Am J Obstet Gynecol; 180:280.

https://tieulun.hopto.org



TĂNG SINH NỘI MẠC TỬ CUNG

BS. Hà Nhật Anh

Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

ĐỊNH NGHĨA

Tăng sinh nội mạc tử cung (TSNMTC) là chẩn đoán mô học đặc trưng bởi sự tăng sinh tuyến nội mạc tử cung (NMTC), có thể tiến triển thành ung thư NMTC. Hầu hết TSNMTC là hậu quả của sự kích thích lâu dài của estrogen mà không có tác dụng đối kháng của progesterone trên NMTC.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Xem bảng 1.

PHÂN LOẠI

Hiện tại, có hai hệ thống phân loại TSNMTC được sử dụng.

Phân loại theo Tổ chức Y tế Thế giới (WHO)

Là hệ thống phân loại được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay. WHO phân loại TSNMTC dựa vào hai đặc điểm sau:

- Tỉ lệ mô tuyến / mô đệm trong cấu trúc mô học của NMTC, được mô tả bằng đơn giản hay phức tạp.
- Sự hiện diện hay vắng mặt của tế bào có nhân không điển hình.

Phân loại TSNMTC theo WHO:

- Tăng sinh đơn giản điển hình.
- Tăng sinh phức tạp điển hình.
- Tăng sinh đơn giản không điển hình.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1

Yếu tố nguy cơ	
Tăng theo tuổi	50-70 tuổi: nguy cơ ung thư NMTC là 1,4%
Điều trị estrogen không đối kháng	2-10
Điều trị tamoxifen	2
Dậy thì sớm	-
Mãn kinh sau 55 tuổi	2
PARA: 0000	2
Hội chứng buồng trứng đa nang	3
Béo phì	2-4
Đái tháo đường	2
U chế tiết estrogen	-
Hội chứng Lynch	22-50% nguy cơ suốt đời
Hội chứng Cowden	13-19% nguy cơ suốt đời
Tiền căn gia đình ung thư NMTC, buồng trứng, vú, đại tràng	-

(Nguồn: Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R et al. (2001). American Cancer Society Guidelines for Early Endometrial Cancer Detection)

- Tăng sinh phức tạp không điển hình.

Nhìn chung, hệ thống phân loại của WHO liên quan chủ yếu đến quá trình diễn tiến thành ung thư. Tuy nhiên, hạn chế của hệ thống phân loại này là sự không đồng nhất giữa các nhà giải phẫu bệnh lý khi đọc cùng một lame kính. Ví dụ như hai nghiên cứu trên hơn 100 lame kính sinh thiết mô NMTC, sự thống nhất giữa các nhà giải phẫu bệnh khác nhau về tế bào nhân không điển hình chỉ có 38-47%.

Nội mạc tử cung bình thường

Trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường, NMTC ở giai đoạn tăng trưởng trong pha nang noãn và NMTC ở giai đoạn chế tiết trong pha hoàng thể. NMTC giai đoạn tăng trưởng bình thường có tỉ lệ mô tuyến / mô đệm <50%, các tuyến thẳng và dẹp nằm trong mô đệm. Dưới tác động của progesterone, NMTC chuyển sang giai đoạn chế tiết. NMTC giai đoạn chế tiết có thể có >50% tỉ lệ mô tuyến / mô đệm. Các tuyến xoắn lại, biểu mô tuyến thay đổi, nhưng sắp xếp theo một trật tự nhất định.

Phân loại về cấu trúc tuyến và mô đệm

Đơn giản: mất cân bằng giữa cấu trúc tuyến và mô đệm. Các ống tuyến đơn giản, tương đối ít phức tạp, không có hình ảnh các tuyến đấu lưng nhau, mô đệm còn nhiều. Thường có dạng nang tuyến hoặc polyp.

Phức tạp: các tuyến dày đặc, đặc trưng là hình ảnh các tuyến chen chúc với rất ít mô đệm xen kẽ. Sự phân tầng biểu mô và hoạt động phân bào thay đổi thường tỉ lệ với mức độ phức tạp của cấu trúc. Biểu mô phân tầng thành 2 đến 4 lớp, một số tuyến có thể ít hoặc không phân tầng. Hoạt động phân bào thường ít hơn 5 hình ảnh trên một quang trường.

https://tieulun.hopto.org

Về tế bào có nhân điển hình và không điển hình

Sự hiện diện của tế bào có nhân không điển hình là dấu chỉ quan trọng nhất của nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC ở phụ nữ bị TSNMTC.

Điển hình: không có sự hiện diện của tế bào dị dạng cũng như không có sự bất thường về cấu trúc tế bào.

Không điển hình: đặc trưng bởi sự hiện diện của các tế bào có nhân dị dạng, nhân to, kích thước và hình dạng thay đổi, tỉ lệ nhân / bào tương tăng, chất nhiễm sắc đậm nhạt không đều, phân bào bất thường.

Phân loại theo Hội Liên hiệp Nội mạc tử cung Quốc tế *(Bảng 2)*

Theo hệ thống phân loại này, TSNMTC (EH) là tổn thương lành tính, nguyên nhân do hormone. Tân sinh trong biểu mô NMTC (EIN) tổn thương tiền ác tính.

Hiệp hội Ung thư Phụ khoa (Society of Gynecologic Oncologists) khuyến cáo sử dụng hệ thống chẩn đoán dựa trên kết quả giải phẫu bệnh sử dụng các tiêu chuẩn và hệ thống thuật ngữ phân biệt giữa các thể bệnh học lâm sàng, từ đó đề ra chiến lược quản lý riêng biệt. Có vẻ như hệ thống phân loại EIN đáp ứng tốt hơn những yêu cầu này, nhưng phân loại theo WHO vẫn là hệ thống được sử dụng rộng rãi nhất (Trimble và cs., 2012).

DỊCH TỄ HỌC

Số liệu dịch tễ học về TSNMTC có giá trị nhất hiện nay được báo cáo từ một chương trình sức khỏe bao gồm phụ nữ từ lứa tuổi 18 đến 90 trong hơn 18 năm theo dõi (từ năm 1985 đến năm 2003) (Reed và cs., 2009). Nhìn chung, tỉ lệ TSNMTC là 133/100.000 phụ nữ, chủ yếu được chẩn đoán ở lứa tuổi 50-54 và hiếm khi tìm thấy ở phụ nữ dưới 30 tuổi.

Tỉ lệ TSNMTC điển hình cao nhất ở phụ nữ 50-54 tuổi (142 và 213/100.000), trong khi tỉ lệ TSNMTC không điển hình cao nhất ở phụ nữ 60-64 tuổi (56/100.000).

NGUY CƠ DIỄN TIẾN THÀNH UNG THƯ NỘI MẠC TỬ CUNG

Theo phân loại của WHO, sự hiện diện của tế bào có nhân không điển hình là dấu chỉ quan trọng nhất của nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC ở phụ nữ TSNMTC. Số liệu từ một nghiên cứu hồi cứu trên 170 phụ nữ về quá trình diễn tiến từ TSNMTC đến ung thư NMTC trong thời gian trung bình là 13 năm hiện là nghiên cứu có giá trị nhất (Kurman và cs., 1985). Tuy nhiên, giới hạn của nghiên cứu này là cỡ mẫu nhỏ và một số phụ nữ đã được can thiệp điều trị. Phụ nữ TSNMTC không điển hình có tỉ lệ ung thư NMTC cao hơn TSNMTC điển hình (23% so với 1,6%; P=0,001). Tỉ lệ diễn tiến thành ung thư NMTC

Bảng 2

Danh pháp EIN	Đặc điểm	Phân loại chức năng	Điều trị
TSNMTC (EH)	Lan tỏa	Ảnh hưởng của estrogen	Liệu pháp hormone
Tân sinh trong biểu mô NMTC (EIN)	Cục bộ, sau đó lan tỏa	Tiền ung thư	Liệu pháp hormone
Ung thư biểu mô Carcinoma	Cục bộ, sau đó lan tỏa	Ung thư	Phẫu thuật, tùy theo phân độ

(Nguồn: Baak JP, Mutter GL (2005). EIN and WHO 94. J Clin Pathol)

Ghi chú: EH: Endometrial Hyperplasia; EIN: Endometrial Intraepithelial Neoplasia; Carcinoma

https://tieulun.hopto.org

Bảng 3

Loại TSNMTC	Nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC (%)
Tăng sinh đơn giản điển hình	1
Tăng sinh phức tạp điển hình	3
Tăng sinh đơn giản không điển hình	8
Tăng sinh phức tạp không điển hình	29

(Nguồn: http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=see_link)

đối với từng loại kết quả như trên bảng 3.

Một nghiên cứu đoàn hệ bệnh chứng khác trên 7.947 phụ nữ được chẩn đoán TSNMTC cũng cho kết quả tương tự, nguy cơ diễn tiến thành ung thư NMTC cộng dồn sau 20 năm theo dõi kể từ khi chẩn đoán TSNMTC ở phụ nữ có tế bào không điển hình là 28%, cao hơn TSNMTC có tế bào điển hình là 5% (Lacey và cs., 2010). Thời gian diễn tiến từ lúc TSNMTC được chẩn đoán thành ung thư vẫn chưa được xác định rõ. Nghiên cứu này báo cáo thời gian trung bình diễn tiến thành ung thư NMTC là 6 năm với các loại TSNMTC (Lacey và cs., 2010).

Một số phụ nữ TSNMTC không điển hình có đi kèm với ung thư NMTC (Trimble và cs., 2006). Số liệu tổng hợp trên 2.572 phụ nữ cho kết quả: 37% phụ nữ được TSNMTC không điển hình trên kết quả sinh thiết NMTC có sự hiện diện của ung thư NMTC trên kết quả nạo sinh thiết tiếp theo sau đó hoặc sau khi phẫu thuật cắt tử cung (Rakha và cs., 2012). Do đó, phụ nữ được chẩn đoán TSNMTC không điển hình cần được theo dõi và đánh giá kỹ.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Biểu hiện lâm sàng thường gặp nhất của TSNMTC là xuất huyết tử cung bất thường, nhất là ở phụ nữ hậu mãn kinh. Một số trường hợp được tìm thấy trên kết quả tế bào học cổ tử cung bất thường.

ĐIỀU TRỊ

Lựa chọn phương pháp điều trị TSNMTC dựa vào nhiều yếu tố như: tuổi, triệu chứng lâm sàng, các yếu tố nguy cơ... Trong đó, chủ yếu dựa vào hai yếu tố:

- Sự hiện diện của các tế bào không điển hình.
- Mong muốn duy trì khả năng sinh sản của bệnh nhân.

Các phương pháp điều trị TSNMTC bao gồm:

- Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để.
- Liệu pháp hormone – thường sử dụng progestin.
- Theo dõi kết quả giải phẫu bệnh lý của mô nạo sinh thiết kiểm tra.

Nhiều nghiên cứu cho thấy progestin là phương pháp điều trị hiệu quả TSNMTC. Progestin làm thoái triển TSNMTC bằng cách hoạt hóa các thụ thể progesterone. Tiếp xúc với progestin cũng làm giảm thụ thể estrogen và progesterone và hoạt hóa các enzyme hydroxylase chuyển hóa estradiol thành chất chuyển hóa estrone (Casper, 1996). Lựa chọn phương pháp điều trị, loại progestin, liều lượng, thời gian điều trị phụ thuộc nhiều yếu tố.

Tăng sinh nội mạc tử cung điển hình

Đối với TSNMTC điển hình, điều trị progestin nên được lựa chọn hơn là phẫu thuật (khuyến cáo mức độ 2C).

Nguy cơ diễn tiến thành ung thu NMTC thấp (<1-3%) (Clark và cs., 2006).

Mục tiêu điều trị của TSNMTC điển hình là ngăn chặn quá trình diễn tiến thành ung thư NMTC và điều trị xuất huyết tử cung bất thường.

- Liệu pháp hormone:

https://tieulun.hopto.org

- Medroxyprogesterone Acetate (MPA): 10mg uống mỗi ngày x 3 tháng hoặc 10mg uống trong 12-14 ngày x 3 tháng.
- Depot Medroxyprogesterone (tiêm bắp) 150mg mỗi 3 tháng.
- Micronized progesterone (đặt âm đạo) 100-200mg x 14 ngày x 3 tháng.
- Dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel (LNG) / 1-5 năm (phóng thích 15-20mcg LNG mỗi ngày).
- Nạo sinh thiết kiểm tra mỗi 3 đến 6 tháng cho đến khi kết quả giải phẫu bệnh trở về bình thường.

Diễn tiến: một nghiên cứu cho kết quả TSNMTC điển hình thoái triển 80% sau điều trị với MPA (Ferenczy và Gelfand, 1989). Trong một nghiên cứu đoàn hệ khác trên 115 phụ nữ có TSNMTC phức tạp điển hình, tỉ lệ thoái triển là 71% sau điều trị với progestin (Reed và cs., 2009).

Nếu sau 3 hay 6 tháng điều trị, TSNMTC không thoái triển, có thể tăng liều progestin hoặc kết hợp đường dùng toàn thân và LNG 20.

Nếu bệnh diễn tiến thành TSNMTC không điển hình hoặc ung thư NMTC, bệnh nhân cần được điều trị thích hợp.

Tăng sinh không điển hình

Những nghiên cứu theo dõi sau nhiều năm cho thấy khả năng diễn tiến thành ung thư NMTC ở TSNMTC không điển hình lên đến 29% (Kurman và cs., 1985; Lacey và cs., 2010).

Một tổng quan dựa trên số liệu của 6 nghiên cứu bao gồm 511 phụ nữ báo cáo khả năng tìm thấy ung thư NMTC xuất hiện trong kết quả giải phẫu bệnh ở những phụ nữ cắt tử cung vì TSNMTC không điển hình là 17-52% (Trimble và cs., 2006).

Cắt tử cung

- Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để đối với các trường hợp TSNMTC không điển hình dựa trên nguy cơ cao diễn tiến thành ung thư NMTC ở phụ nữ bị TSNMTC không điển hình.
- Phụ nữ mãn kinh: cắt hoàn toàn tử cung và hai phần phụ (mức độ 2C).
- Phụ nữ đủ con: cắt hoàn toàn tử cung.

Liệu pháp hormone

Những phụ nữ mong muốn duy trì khả năng sinh sản hoặc không chịu đựng được cuộc phẫu thuật có thể điều trị bằng liệu pháp progestin (Trimble và cs., 2012).

Một nghiên cứu phân tích gộp từ 24 nghiên cứu cho thấy 32% bệnh nhân có khả năng mang thai sau điều trị (Koskas và cs., 2014).

- Megestrol acetate:
  - Là loại progestin uống đặc hiệu được sử dụng cho TSNMTC không điển hình vì cơ chế tác dụng mạnh hơn MPA.
  - Liều dùng: 80mg x 2 lần/ngày x 3 tháng (Wheeler và cs., 2007).
  - Sau 3 tháng điều trị, nạo sinh thiết NMTC.
  - Nếu TSNMTC không thoái triển: tăng liều 160mg x 2 lần/ngày.
- Progestin khác:
  - Medroxyprogesterone Acetate: 10-20mg uống mỗi ngày x 3 tháng.
  - Depot Medroxyprogesterone (tiêm bắp) 150mg mỗi 3 tháng.
  - Micronized progesterone (đặt âm đạo) 100-200mg mỗi ngày.
  - Dụng cụ tử cung chứa LNG / 1-5 năm (phóng thích 15-20mcg LNG mỗi ngày) có thể sử dụng kết hợp với progestin đường uống.

Diễn tiến:

Liệu pháp progestin điều trị hiệu quả các trường hợp TSNMTC phức tạp không điển hình. Một nghiên cứu phân tích tổng hợp bao gồm 16 nghiên cứu của Wheeler và cộng sự (2007) trên những phụ nữ TSNMTC phức

https://tieulun.hopto.org

tạp không điển hình điều trị với progestin cho kết quả bệnh tồn tại ở 14% và tái lại khoảng 23% trong thời gian theo dõi 6-98 tháng (Wheeler và cs., 2007).

Nghiên cứu phân tích tổng hợp khác của Gallos và cộng sự (2012) bao gồm 14 nghiên cứu trên 151 phụ nữ bị TSNMTC phức tạp không điển hình cho thấy tỉ lệ thoái triển đến 86%, tái phát 26% với thời gian theo dõi là 11-77 tháng (Gallos và cs., 2012).

Nạo sinh thiết NMTC sau 3-6 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị với liệu pháp progestin:

- Nếu bệnh vẫn tồn tại, có thể tăng liều progestin.
- Sinh thiết NMTC lặp lại lần nữa sau 3 tháng.

Thời gian trung bình để TSNMTC thoái triển khi điều trị liệu pháp progestin từ 6 tháng đến 9 tháng.

Khi kết quả sinh thiết NMTC đã thoái triển, không còn bằng chứng tăng sinh, bệnh nhân có thể bắt đầu mang thai lại.

Nếu chưa muốn mang thai, duy trì liệu pháp progestin để dự phòng tái phát, có thể sử dụng: megestrol acetate, MPA, Depot Medroxyprogesterone acetate, hoặc dụng cụ tử cung chứa LNG, lặp lại sinh thiết NMTC sau 6-12 tháng.

Ở những phụ nữ trong tuổi sinh sản dùng liệu pháp progestin duy trì, sau 1 hoặc 2 mẫu sinh thiết NMTC không có kết quả bất thường và chu kỳ kinh nguyệt trở lại bình thường, có thể kéo dài thời gian thực hiện sinh thiết NMTC lên 1 năm hoặc 2 năm.

Nếu bệnh tái phát hoặc khi đã có đủ con, phẫu thuật cắt tử cung hoàn toàn được đặt ra.

Ở phụ nữ mãn kinh, sinh thiết NMTC sau 6-12 tháng. Nếu bệnh nhân có khả năng chịu đựng phẫu thuật, nên tư vấn cắt tử cung.

KẾT LUẬN

- TSNMTC là chẩn đoán mô học đặc trưng bởi sự tăng sinh tuyến NMTC, có thể tiến triển thành ung thư NMTC.
- Chủ yếu được chẩn đoán ở lứa tuổi 50-54 và hiếm khi tìm thấy ở phụ nữ dưới 30 tuổi.
- Hệ thống phân loại theo WHO hiện được sử dụng rộng rãi.
- Đối với TSNMTC điển hình, điều trị progestin nên được lựa chọn hơn là phẫu thuật (khuyến cáo mức độ 2C).
- Liệu pháp progestin là lựa chọn cho phụ nữ với TSNMTC có tế bào không điển hình nhưng vẫn muốn duy trì khả năng sinh sản hoặc những người không thể chịu đựng phẫu thuật.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Casper RF (1996). Regulation of estrogen/progestogen receptors in the endometrium. Int J Fertil Menopausal Stud; 41(1):16-21.
2. Clark TJ, Neelakantan D and Gupta JK (2006). The management of endometrial hyperplasia: an evaluation of current practice. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol; 125(2):259-264.
3. Ferenczy A and Gelfand M (1989). The biologic significance of cytologic atypia in progestogen-treated endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol; 160(1):126-131.
4. Gallos ID et al. (2012). Regression, relapse and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol; 207(4):266 e1-e12.
5. Http://www.uptodate.com/contents/management-of-endometrial-hyperplasia?source=see_link.
6. Koskas M et al. (2014). Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril; 101(3):785-794.
7. Kurman RJ, Kaminski PF and Norris HJ (1985). The behavior of endometrial hyperplasia. A long-term study of "untreated" hyperplasia in 170 patients. Cancer; 56(2):403-412.
8. Lacey JV Jr et al. (2010). Absolute risk of endometrial carcinoma during 20-year follow-up among women with endometrial hyperplasia. J Clin Oncol; 28(5):788-792.
9. Rakha E et al. (2012). Clinical outcome of atypical endometrial hyperplasia diagnosed on an endometrial biopsy: institutional experience and review of literature. Am J Surg Pathol; 36(11):1683-1690.
10. Reed SD et al. (2009). Incidence of endometrial hyperplasia. Am J Obstet Gynecol; 200(6):678 e1-e6.
11. Reed SD et al. (2009). Progestin therapy of complex endometrial hyperplasia with and without atypia. Obstet Gynecol; 113(3):655-662.
12. Trimble CL et al. (2006). Concurrent endometrial carcinoma in women with a biopsy diagnosis of atypical endometrial hyperplasia: a Gynecologic Oncology Group study. Cancer; 106(4):812-819.
13. Trimble CL et al. (2012). Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol; 120(5):1160-1175.
14. Wheeler DT, Bristow RE and Kurman RJ (2007). Histologic alterations in endometrial hyperplasia and well-differentiated carcinoma treated with progestins. Am J Surg Pathol; 31(7):988-998.

https://tieulun.hopto.org



SUY BUỒNG TRỨNG SỚM: VẤN ĐỀ CŨ - CẦN CÁI NHÌN MỚI

BS. CKII. Nguyễn Thị Ngọc Trang

Bệnh viện Từ Dũ

Suy buồng trứng sớm (primary ovarian insufficiency) được định nghĩa là sự khởi phát tình trạng *thiểu năng sinh dục nguyên phát* trước 40 tuổi. Hiện nay, có nhiều thuật ngữ như "premature ovarian failure" và "premature menopause" đều không phản ánh chính xác bản chất của bệnh. "Premature menopause" (mãn kinh sớm) phản ánh tình trạng "chấm dứt thời kỳ kinh nguyệt vĩnh viễn" trước 40 tuổi (Nelson, 2015a). Thực tế, 5-10% phụ nữ được chẩn đoán suy buồng trứng sớm vẫn có thể thụ thai một cách tự nhiên sau khi được chẩn đoán suy buồng trứng sớm và 50% phụ nữ bị suy buồng trứng sớm vẫn có hoạt động buồng trứng (không liên tục và khó dự đoán trước) nhiều năm sau khi được chẩn đoán (Cowchock và cs., 1988; van Kasteren và cs., 1999).

Hiện nay, suy buồng trứng sớm chỉ được quan tâm khi bệnh nhân có vấn đề hiếm muộn, đây cũng là lý do làm bệnh nhân đến gặp bác sĩ để được điều trị với mong muốn có con. Tuy nhiên, vấn đề theo dõi điều trị trước và sau khi sinh là một vấn đề rất cần thiết để nâng cao chất lượng cuộc sống nhưng vẫn còn bỏ ngỏ.

TẦM QUAN TRỌNG CỦA VIỆC CHẨN ĐOÁN SỚM

Việc chẩn đoán sớm bệnh lý suy buồng trứng sớm là điều rất quan trọng để phòng ngừa loãng xương (và có thể ngăn ngừa bệnh lý mạch vành sau này) (Nelson, 2015b), tuy nhiên, rất nhiều phụ nữ được chẩn đoán rất trễ sau khi đã có những biểu hiện rối loạn của chu

https://tieulun.hopto.org

kỳ kinh nguyệt (trung bình trễ ít nhất là 5 năm ở 25% các trường hợp) (Alzubaidi và cs., 2002). Ngoài ra, theo kết quả nghiên cứu, hơn 50% phụ nữ trẻ với suy buồng trứng sớm nguyên phát bị bỏ sót không được làm xét nghiệm tầm soát suy buồng trứng; cho đến lần thăm khám thứ 3, bệnh nhân mới được làm các xét nghiệm này – đây là một điều chậm trễ trong chẩn đoán và điều trị (Alzubaidi và cs., 2002).

Các triệu chứng của bệnh lý suy buồng trứng sớm tương tự như triệu chứng của các phụ nữ mãn kinh.

Suy buồng trứng sớm có tỉ lệ mắc bệnh như sau (Coulam và cs., 1986):

- 5% ở phụ nữ dưới 45 tuổi.
- 1% ở phụ nữ dưới 40 tuổi.
- 0,1% ở phụ nữ dưới 30 tuổi.
- 0,01% ở phụ nữ dưới 20 tuổi.

Hiện nay, việc điều trị các dạng ung thư ở trẻ em và phụ nữ trẻ ngày càng được cải thiện, vì vậy, tỉ lệ "mãn kinh sớm" ở phụ nữ ngày càng gia tăng.

NGUYÊN NHÂN

Có nhiều nguyên nhân gây suy buồng trứng sớm, theo Savvas M và Hamoda H:

- Tự phát (không rõ nguyên nhân).
- Do thầy thuốc (phẫu thuật, xạ trị, hóa trị).
- Do nguyên nhân tự miễn:
  - Bất thường nhiễm sắc thể.
  - Bất thường về gen.
- Do nhiễm virus.



Nhưng trong đa số các trường hợp, nguyên nhân vẫn chưa được xác định rõ. Khi bệnh nhân suy buồng trứng sớm có biểu hiện vô kinh nguyên phát, có khoảng 50% là do bất thường karyotype (Rebar và cs., 1982).

TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA SUY BUỒNG TRỨNG SỚM

- Thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt bình thường (kinh thưa và hoặc vô kinh).
- Các triệu chứng thiếu hụt estrogen như cảm giác nóng bừng và khô âm đạo. Tuy nhiên, những bệnh nhân có chu kỳ kinh không đều vẫn có khả năng là do nguyên nhân suy buồng trứng sớm. Với sự tiến triển đến vô kinh và thiếu hụt estrogen trầm trọng, các triệu chứng của viêm teo âm đạo và đau khi giao hợp sẽ xuất hiện rõ rệt hơn (nếu bệnh nhân không được điều trị bằng liệu pháp thay thế hormone) (Nelson, 2015a).
- Nồng độ gonadotropin huyết thanh cao và nồng độ estradiol huyết thanh thấp.
- Một số phụ nữ chỉ biểu hiện bằng triệu chứng khó thụ thai.
- Ở một số phụ nữ, các triệu chứng vận mạch có thể bắt đầu trước khi có biểu hiện chu kỳ kinh nguyệt bất thường; các triệu chứng này có xu hướng xuất hiện ngay trước khi có kinh nguyệt khi nồng độ estrogen thấp nhất (Alzubaidi và cs., 2002).
- *Suy buồng trứng sớm đôi khi lần đầu tiên được biểu hiện rõ ràng khi mà bệnh nhân ngừng uống thuốc viên tránh thai phối hợp hoặc sau một thời kỳ mang thai một thời gian nhưng không có kinh lại.* Trong những trường hợp này, thuốc viên tránh thai phối hợp đã che giấu đi các triệu chứng đặc trưng của bệnh lý suy buồng trứng sớm bao gồm: các thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt, bốc hỏa và tăng gonadotropin

https://tieulun.hopto.org

huyết thanh; vì vậy, đa số những trường hợp này, bệnh nhân không hề có triệu chứng gì cho đến khi ngưng thuốc ngừa thai (Nelson, 2015a).

THĂM KHÁM LÂM SÀNG

Hầu hết phụ nữ bị suy buồng trứng sớm mà có nhiễm sắc thể 46,XX bình thường thì đa số đều phát triển bình thường lúc dậy thì, có kinh nguyệt và thường khó phát hiện được bất thường qua thăm khám lâm sàng, nhưng đôi khi có thể phát hiện các triệu chứng sau (Nelson, 2015a):

- Các triệu chứng của viêm teo âm đạo được phát hiện khi khám âm đạo qua xem xét chất nhầy cổ tử cung, niêm mạc âm đạo (thể hiện tình trạng thiếu hụt estrogen).
- Sụp mi: triệu chứng này có thể có liên quan đến một dạng hiếm gặp có tính chất gia đình của suy buồng trứng sớm tự phát.
- Bướu cổ do viêm tuyến giáp Hashimoto hoặc bệnh Graves.
- Tăng sắc tố da do suy thượng thận nguyên phát. Trong trường hợp này, có thể kèm theo hạ huyết áp do tư thế (tụt huyết áp do thay đổi tư thế đột ngột).

CHẨN ĐOÁN

Chẩn đoán suy buồng trứng được thiết lập với các tiêu chí sau (Nelson, 2015a):

- Phụ nữ <40 tuổi.
- Nồng độ FSH tăng >30-40 IU/L (tùy thuộc từng phòng xét nghiệm).
- Ở những trường hợp có chu kỳ kinh bất thường, có khả năng thụ thai giảm sút và đo FSH ở ngày thứ 3 của chu kỳ kinh >10-15 IU/L và nồng độ estradiol huyết thanh đo ở cùng thời điểm ≥80 pg/L.
- Vô kinh *không* bắt buộc phải có để chẩn đoán, vì có nhiều trường hợp chức năng buồng trứng vẫn còn hoạt động một cách không liên tục, thậm chí kinh nguyệt có thể xuất hiện trở lại 1 năm sau khi người bệnh xuất hiện các triệu chứng của suy buồng trứng sớm.



NGUYÊN TẮC ĐIỀU TRỊ

- Những phụ nữ trẻ bị suy buồng trứng sớm cần được điều trị hormone thay thế với *liều estrogen đúng mức*. Những chế phẩm có hàm lượng estrogen thấp *không* thể ngăn ngừa loãng xương ở phụ nữ trẻ chưa đạt được mật độ xương đỉnh (Nelson, 2015a).
- Hơn nữa, những phụ nữ trẻ cần được điều trị hormone thay thế bằng estrogen và progestin theo chu kỳ để tạo ra chu kỳ kinh đều đặn như bình thường. Tuy nhiên, khi điều trị với liệu pháp này, bệnh nhân vẫn có khả năng có thai không mong muốn (dù tỉ lệ rất thấp), vì vậy, khi bệnh nhân bị trễ kinh, cần được thử thai và ngưng liệu pháp điều trị (Nelson, 2015b).

NGUY CƠ NẾU SUY BUỒNG TRỨNG SỚM KHÔNG ĐƯỢC ĐIỀU TRỊ

Trong trường hợp không điều trị estrogen ngoại sinh với liều dùng phù hợp, phụ nữ bị suy buồng trứng có các nguy cơ sau đây (Anasty và cs., 1998; Gallagher, 2007; Nelson, 2015b):

- Các triệu chứng của thiếu hụt estrogen, bao gồm: nóng bừng mặt do vận mạch, khô âm đạo, ra mồ hôi đêm, mệt mỏi và thay đổi tâm lý. Tất cả triệu chứng này đều có thể đáp ứng điều trị bằng estrogen.

https://tieulun.hopto.org

- Loãng xương, thường gặp ở phụ nữ trẻ, vì những bệnh nhân này có các rối loạn chức năng buồng trứng trước khi họ đạt được đỉnh khối xương ở người trưởng thành (Anasty và cs., 1998). Phụ nữ có suy buồng trứng sớm có tỉ lệ gãy xương do loãng xương cao (Gallagher, 2007).
- Suy giảm chức năng nội mô, tăng tỉ lệ mắc bệnh tim mạch và tử vong, có thể liên quan đến rối loạn chức năng nội mô.
- Suy giảm nhu cầu tình dục.
- Suy giảm trí nhớ: một số nghiên cứu cho thấy rằng phụ nữ dưới 43 tuổi, đã được cắt cả 2 buồng trứng và không được điều trị thay thế estrogen có gia tăng nguy cơ mất trí nhớ và suy giảm nhận thức (Nelson, 2015b).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Alzubaidi NH et al. (2002). Meeting the needs of young women with secondary amenorrhea and spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol; 99(5 Pt 1):720-725.
2. Anasti JN et al. (1998). Bone loss in young women with karyotypically normal spontaneous premature ovarian failure. Obstet Gynecol; 91(1):12-15.
3. Coulam CB, Adamson SC and Annegers JF (1986). Incidence of premature ovarian failure. Obstet Gynecol; 67(4):604-606.
4. Cowchock FS, McCabe JL and Montgomery BB (1988). Pregnancy after corticosteroid administration in premature ovarian failure (polyglandular endocrinopathy syndrome). Am J Obstet Gynecol; 158(1):118-119.
5. Gallagher JC (2007). Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. Menopause; 14(3 Pt 2):567-571.
6. Nelson Lawrence M (2015b). Management of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). UpToDate Online.
7. Nelson LM (2015a). Clinical manifestations and evaluation of spontaneous primary ovarian insufficiency (premature ovarian failure). UpToDate Online.
8. Rebar RW, Erickson GF and Yen SS (1982). Idiopathic premature ovarian failure: clinical and endocrine characteristics. Fertil Steril; 37(1):35-41.
9. Savvas M (2014). Frontiers in Gynecological Endocrinology. ISGE Series. In Vol.1: From Symptoms to Therapies: Springer; 119-126.
10. van Kasteren YM and Schoemaker J (1999). Premature ovarian failure: a systematic review on therapeutic interventions to restore ovarian function and achieve pregnancy. Hum Reprod Update; 5(5):483-492.





QUẢN LÝ CHỨNG THỐNG KINH CƠ NĂNG: LIỆU PHÁP THUỐC GIẢM ĐAU

BS. Nguyễn Thị Thủy

Đại học Y Dược Cần Thơ

Thống kinh (dysmenorrhea) là hành kinh có đau bụng, đau xuyên ra cột sống, lan xuống hai đùi, lan ra toàn bộ bụng, kèm theo có thể đau đầu, căng vú, buồn nôn, thần kinh bất ổn định.

Tỉ lệ của chứng thống kinh trong nhóm tuổi thiếu niên và <20 tuổi có thể tăng lên đến 70%, với một nửa số phụ nữ này mất khả năng thực hiện các hoạt động hằng ngày. Tần suất chung thực tế của chứng thống kinh thì khó ước lượng được, nhưng hầu hết các tác giả nhận thấy rằng từ 50% đến 90% phụ nữ sẽ chịu đựng một cách bất lực (sự gián đoạn hoạt động hoặc chức năng bình thường) ít nhất một lần trong độ tuổi sinh sản của họ. Có hơn 40 triệu phụ nữ trong độ tuổi sinh sản ở Hoa Kỳ phải chịu đựng con đau này.

NGHIÊN CỨU SINH LÝ BỆNH HỌC

Về những hiện tượng xảy ra ở tử cung, cụ thể ở cổ tử cung, eo tử cung, những hiện tượng liên quan với nội tiết, thần kinh vận mạch và các quá trình sinh hóa, người ta cũng thấy có những nét đáng lưu ý. Cơ tử cung và eo tử cung thay đổi có chu kỳ. Trong giai đoạn estrogen, cơ tử cung có những con co mau và nhẹ. Trong giai đoạn progesterone, các con co thưa hơn nhưng mạnh hơn. Sự tăng cường độ co bóp tử cung không có tính chất quyết định gây đau bằng trương lực cơ bản của cơ tử cung.

https://tieulun.hopto.org



Mặc dù tăng trương lực và tăng co bóp tử cung thường gặp trong những trường hợp thống kinh cơ năng, nhưng ngược lại, cũng có nhiều trường hợp tăng trương lực và tăng con co tử cung mà không có thống kinh. Đối với eo tử cung, người ta cũng thấy estrogen có tác dụng làm mềm và đàn hồi. Dưới tác dụng của progesterone, eo tử cung tăng trương lực, đóng kín và rắn. Dưới tác dụng của progesterone, niêm mạc tử cung chế tiết prostaglandin F2α. Định lượng trong máu (huyết lượng) và trong huyết kinh của những người thống kinh cũng thấy prostaglandin F2α tăng so với những người không thống kinh. Tất cả những sự kiện kể trên đều gợi ý vai trò của progesterone trong cơ chế phát sinh thống kinh. Kinh nghiệm lâm sàng qua nhiều năm, người ta đã xác định những vòng kinh có phóng noãn (có hoàng thể, progesterone) mới có thống kinh (trừ những trường hợp có tổn thương thực thể).

Vai trò của thần kinh vận mạch và thần kinh thực vật cũng đã được nêu ra. Trong giai đoạn estrogen, thần kinh giao cảm tăng nhạy, adrenalin tác dụng làm giảm đau. Trong giai đoạn progesterone hoặc trong trường hợp dùng progesterone, acetylcholine tăng nhạy cảm và gây đau.

Sự thiếu máu dẫn tới hiện tượng co thắt và co thắt dẫn đến đau. Người ta đã từng ví sự thiếu máu gây co thắt và con đau này giống như con đau thắt ngực (angopectoris). Tuy nhiên, nguyên nhân thống kinh rất phức tạp và đôi khi mâu thuẫn. Có những trường hợp tưởng như nguyên nhân là rõ ràng nhưng khi điều trị giải quyết hết nguyên nhân mà vẫn không hết thống kinh. Ngược lại, có những trường hợp có nguyên nhân rõ ràng, đáng lẽ phải có thống kinh nhưng lại không có. Nhiều nghiên cứu đã đi đến thống nhất về phân loại thống kinh, bao gồm: thống kinh nguyên phát hay còn gọi là thống kinh cơ năng (sớm) và thống kinh thứ phát hay còn gọi là thống kinh thực thể (muộn).

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG

Khó có thể xác định tỉ lệ gặp thống kinh vì còn tùy thuộc vào yếu tố con người, yếu tố cá thể đối với nhạy cảm đau đớn. Tất cả các mức độ nặng nhẹ khác nhau đều có thể gặp từ mức hơi khó chịu, cảm giác nặng ở tiểu khung khi hành kinh đến mức đau đớn dữ dội phải nằm liệt giường trong 24-48 giờ liền, không làm được việc gì. Không có những con số thống kê cụ thể, nhưng người ta ước chừng khoảng 1/10 phụ nữ xếp vào loại thống kinh. Thống kinh nguyên phát trong vòng 5 năm sau tuổi dậy thì chiếm đến 20-25% thiếu nữ bị thống kinh; đa số là cơ năng, nguyên nhân thực thể rất ít gặp; có thể là do:

- Các mạch máu tử cung co thắt và gây thiếu máu.
- Tử cung co bóp quá mạnh.
- Ống cổ tử cung hẹp làm máu kinh khó thoát ra.
- Tử cung kém phát triển.
- Ngưỡng kích thích đau giảm thấp.
- Tình trạng dễ xúc động.

CHIẾN LƯỢC ĐIỀU TRỊ THEO KHUYẾN CÁO MỚI NHẤT

Điều trị thành công chứng thống kinh nguyên phát được khẳng định trên chẩn đoán ban đầu chính xác và dựa trên những hiểu biết cơ bản về sinh bệnh học. Trong khi chứng thống kinh thứ phát đã được thống nhất, các phương pháp điều trị tốt nhất là xác định

https://tieulun.hopto.org

các bệnh cảnh lâm sàng.

Thống kinh nguyên phát xảy ra sau tuổi dậy thì, hay nói đúng hơn là ngay vòng kinh đầu tiên có phóng noãn, thường cơ năng – nghĩa là không có tổn thương thực thể. Sự sản xuất quá nhiều (và có thể tăng nhạy cảm) của prostaglandin F2α được hiểu như nguyên nhân của cơn đau tử cung trong chứng thống kinh nguyên phát. Liệu pháp hiệu quả nhất cho cơn đau của thống kinh nguyên phát là hướng tới nguyên nhân ở chất hóa học này rằng: nếu prostaglandin giảm đi, đau bụng sẽ ít hơn. Điều trị thống kinh nguyên phát chủ yếu là thuốc giảm đau và chế phẩm kết hợp giữa estrogen-progestin (thuốc ngừa thai chu kỳ, dài ngày hoặc phối hợp), ngoài ra, liệu pháp không dùng thuốc cũng đang được khuyến cáo như: tập thể dục, yoga và chế độ ăn uống hợp lý.

- *Nhóm thuốc giảm đau*: kháng viêm non-steroid (NSAIDs) hiện nay đang được chấp nhận bởi hầu hết các bác sĩ lâm sàng trong điều trị cơn đau thống kinh. Bởi nhiều nghiên cứu đã chỉ rõ hiệu quả giảm đau của NSAIDs so với giả dược (OR=4,5; 95% CI 3,85-5,27) hoặc paracetamol (OR=1,9; 95% CI 1,05-3,44).
  - Thường sẽ bắt đầu với nhóm acid phenylpropionic. Liều dùng thường là ibuprofen 400-600mg mỗi 4-6 giờ hoặc 800mg mỗi 8 giờ, tối đa không quá 2.400mg mỗi ngày. Nếu như dẫn xuất acid phenylpropionic không cải thiện được triệu chứng của cơn đau thì fenamate có thể được thay thế (ví dụ: acid mefenamic khởi đầu 500mg, tiếp theo là 250mg mỗi 6 giờ, với liều dùng thường trong 3 ngày). Nhóm ức chế COX-2 được chấp thuận trong điều trị cơn đau từ trung bình đến nặng, các thuốc nhóm này đắt tiền hơn NSAIDs, nhưng chúng có thể hữu ích cho những phụ nữ có các tác dụng phụ về đường tiêu hóa do NSAIDs gây ra. Tuy nhiên, cần phải thận trọng vì nó cũng có nhiều tác dụng không mong muốn, đặc biệt là trong quá trình ức chế rụng trứng, vì cơ chế của COX-2 chủ yếu trên việc ngăn chặn hình thành prostaglandin – đây là cơ sở cho việc nghiên cứu COX-2 thành thuốc tránh thai khẩn cấp trong tương lai.
  - Một thử nghiệm ngẫu nhiên trên 84 phụ nữ thống kinh cơ năng thì chườm túi nhiệt kết hợp với ibuprofen (400mg) cho kết quả giảm đau nhiều hơn so với giả dược khác. Một thử nghiệm khác cũng trên 367 phụ nữ đau bụng kinh khi dùng túi chườm nóng (40°C) trong 8 giờ so với acetaminophen (1.000mg / 5 giờ x 4 lần/ngày) có kết luận túi chườm nhiệt cho hiệu quả giảm đau tốt hơn đáng kể.



- *Thuốc tránh thai estrogen-progestin:* sử dụng cho những phụ nữ thống kinh nguyên phát cần tránh thai. Thuốc tránh thai estrogen-progestin chứa progestin tổng hợp mạnh, ngăn cản sự rụng trứng và làm cho niêm mạc tử cung mỏng theo thời gian, ngăn chặn việc phóng thích ra các prostaglandin, đồng thời làm giảm lượng máu kinh và cơn co tử cung nên hiệu quả làm giảm đau bụng. Một tổng quan hệ thống cho thấy không có sự khác biệt về giảm đau giữa hàm lượng estrogen trung bình hoặc tương đối thấp (≤35mcg hoặc >35mcg estrogen) mà chỉ ghi nhận hàm lượng rất thấp estrogen (20mcg) có tác dụng giảm đau hiệu quả hơn.
  - Nhiều thử nghiệm đơn lẻ cho kết quả progestin thế hệ thứ ba (desogestrel và gestodene) hiệu quả hơn progestin thứ nhất và thế hệ thứ hai (norgestrel, levonorgestrel, norethisterone). Và thuốc tránh thai loại dài ngày được nghiên cứu cho hiệu quả giảm

https://tieulun.hopto.org



đau cao hơn loại ngắn ngày. Thuốc tránh thai chỉ chứa progestin có thể là một điều trị hiệu quả nhưng hiện vẫn chưa được nghiên cứu nhiều như loại kết hợp, chỉ sử dụng cho những phụ nữ mà có chống chỉ định sử dụng estrogen. Hiện nay, thuốc tránh thai dạng tiêm (DMPA) được chứng minh có hiệu quả trong giảm đau bụng kinh, nhưng do ức chế rụng trứng, tác dụng e ngại của nó là gây chậm có thai lại, vì thế những người phụ nữ mong muốn có thai xem đây không phải là lựa chọn. Ngoài ra, dụng cụ tử cung có chứa nội tiết tố cũng là một phương pháp đang được nghiên cứu là có hiệu quả trong giảm đau bụng kinh.

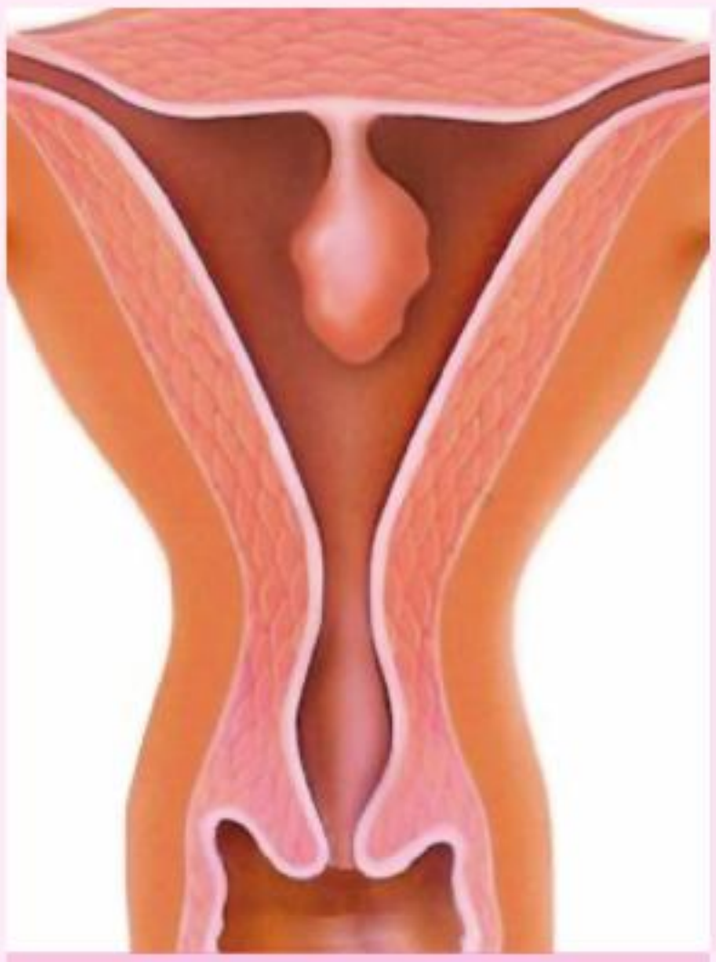
- Trong một vài nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng ghi nhận kết quả bổ sung vitamin E (500 mg/ngày hoặc 200mg x 2 lần/ngày, uống 2 ngày trước khi có kinh và kéo dài trong 3 ngày hành kinh) hoặc một tổng quan hệ thống cho thấy bổ sung vitamin nhóm B (B1 100 mg/ngày, B6 200 mg/ngày hoặc viên dầu cá – acid eicosapentaenoic 1.080mg + acid docosahexaenoic 720mg + 1,5mg vitamin E) làm giảm đáng kể cơn đau bụng kinh ở phụ nữ trong nhóm nghiên cứu. Việc bổ sung vitamin D vẫn còn đang tranh cãi.
- Ngoài các thuốc đầu tay được sử dụng như trên, còn có một số thuốc cũng đã được chứng minh có hiệu quả giảm đau bụng trong thống kinh nguyên phát, tuy nhiên có tác dụng không mong muốn nên được hạn chế sử dụng:
  - Nifedipne: liều duy nhất (20-40mg) đã được ghi nhận giảm cường độ cơn co tử cung và giảm đau ở những phụ nữ mới bị đau bụng kinh. Trong một nghiên cứu trên 12 phụ nữ có chứng thống kinh nặng dùng nifedipine liều duy nhất 30mg ghi nhận làm giảm đau bụng trong vòng 60 phút. Tuy nhiên, nó cũng được nhắc đến với những tác dụng không mong muốn như: đỏ bừng mặt, tim nhanh hoặc đau đầu và đặc biệt cẩn trọng với những phụ nữ có bệnh tăng huyết áp.
  - Một số thuốc khác như: glyceryl trinitrate, magie, phosphodiesterase inhibitor đều được chứng minh có hiệu quả giảm đau, tuy nhiên, những nghiên cứu còn nhỏ và chưa đủ thuyết phục.

Với những phụ nữ thống kinh cơ năng, nếu việc điều trị với NSAIDs hoặc thuốc ngừa thai estrogen-progestin trong 3 chu kỳ mà vẫn không đáp ứng thì có thể có một nguyên nhân nào khác chưa được tầm soát, đặc biệt là sự xuất hiện của lạc nội mạc tử cung (endometriosis). Điều trị khuyến cáo trên những bệnh nhân này là phẫu thuật nội soi chẩn đoán hoặc thực hiện một điều trị lâm sàng thử với đồng vận GnRH theo sau là estrogen-progestin, LNG-IUS hoặc DMPA.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jesam C, Salvatierra AM, Schwartz JL, Croxatto HB (2010). Suppression of follicular rupture with meloxicam, a cyclooxygenase-2 inhibitor: potential for emergency contraception. Hum Reprod; 25:368.
2. Lasco A, Catalano A, Benvenga S (2012). Improvement of primary dysmenorrhea caused by a single oral dose of vitamin D: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arch Intern Med; 172:366.
3. Machado RB, de Melo NR, Maia H Jr (2010). Bleeding patterns and menstrual-related symptoms with the continuous use of a contraceptive combination of ethinylestradiol and drospirenone: a randomized study. Contraception; 81:215.
4. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev: CD001751.
5. Milsom I, Minic M, Dawood MY et al. (2002). Comparison of the efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen and naproxen sodium with ibuprofen, acetaminophen, and placebo in the treatment of primary dysmenorrhea: a pooled analysis of five studies. Clin Ther; 24:1384.
6. Zahradnik HP, Hanjalic-Beck A, Groth K (2010). Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hormonal contraceptives for pain relief from dysmenorrhea: a review. Contraception; 81:185.

https://tieulun.hopto.org



POLYP NỘI MẠC TỬ CUNG

BS. Lê Tiểu My

Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

Polyp nội mạc tử cung (NMTC) là một trong những nguyên nhân thường gặp gây xuất huyết bất thường ở phụ nữ, kể cả phụ nữ mãn kinh. Hầu hết trường hợp polyp NMTC là lành tính, song cũng có vài trường hợp được ghi nhận là hóa ác tính (Lee và cs., 2010). Tần suất của polyp NMTC dao động ở những khảo sát khác nhau, trung bình 10-24% ở phụ nữ độ tuổi sinh sản (Epstein và cs., 2011).

Polyp NMTC hình thành do sự tăng sản quá mức của tuyến NMTC và mô đệm quanh một mạch máu, tạo nên một khối có thể có hoặc không có cuống trên bề mặt NMTC. Đôi khi, khối này chứa một ít mô cơ trơn. Giống như nhân xơ tử cung, polyp NMTC có sự tái sắp xếp các đặc tính di truyền tế bào, tăng sản đơn dòng tế bào của NMTC và sự tham gia của các men thơm hóa trong quá trình hình thành.

YẾU TỐ NGUY CƠ

Tamoxifen: polyp NMTC chịu tác động của cả estrogen và progesterone, tuy nhiên, yếu tố nguy cơ lớn nhất là tăng nồng độ hoặc hoạt động của estrogen (cả nội sinh và ngoại sinh). Nhóm bệnh nhân sử dụng tamoxifen được ghi nhận tăng tỉ lệ polyp NMTC 2-36 lần. Số lượng và kích thước của polyp ở nhóm bệnh nhân có sử dụng tamoxifen cũng tăng. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng so sánh tỉ lệ polyp NMTC

https://tieulun.hopto.org

khi sử dụng hóa trị liệu ung thư vú ở phụ nữ mãn kinh cho thấy nhóm bệnh nhân dùng tamoxipfen có polyp NMTC nhiều hơn nhóm raloxifen (2,1% so với 0,6%, RR=0,3; 95% CI 0,23-0,35).

Béo phì: dù chưa có nhiều chứng cứ nhưng béo phì cũng được cho là có liên quan đến nguy cơ polyp NMTC. Kết quả khảo sát của một nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu trên 223 bệnh nhân có BMI ≥30 chuẩn bị thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm có tỉ lệ polyp NMTC cao hơn nhóm khác (52% so với 15%).

Các yếu tố khác: một vài nghiên cứu khảo sát tỉ lệ polyp NMTC ở nhóm bệnh nhân hiếm muộn cho tỉ lệ khác nhau ở nhóm dân số này, tuy nhiên, hầu hết nghiên cứu đều kết luận tỉ lệ làm tổ của phôi gia tăng khi được cắt đốt polyp trước chuyển phôi. Những phụ nữ mắc hội chứng Lynch và Cowden cũng tăng tỉ lệ polyp NMTC so với dân số chung, song song đó cũng được ghi nhận tăng tỉ lệ ung thư NMTC.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG

Triệu chứng điển hình của polyp NMTC là xuất huyết âm đạo bất thường. Có khoảng 64-88% phụ nữ có polyp NMTC có dấu hiệu ra huyết bất thường và là triệu trứng được đề cập trong hướng dẫn tiếp cận - điều trị xuất huyết tử cung bất thường của Hiệp hội Sản Phụ khoa Quốc tế (FIGO). Lượng máu chảy thường ít, đôi khi chỉ là xuất huyết nhỏ giọt (spotting), giữa kỳ kinh. Ở phụ nữ mãn kinh, ra huyết khi sử dụng nội tiết thay thế cũng cần tầm soát polyp NMTC.



Tuy nhiên, có không ít trường hợp polyp NMTC tồn tại mà không có bất kỳ triệu chứng báo hiệu nào, thường được phát hiện tình cờ trong khảo sát vô sinh, sinh thiết NMTC, khảo sát hình ảnh vùng chậu qua siêu âm hay X-quang hoặc nội soi buồng tử cung.

Phết tế bào cổ tử cung thấy tế bào NMTC: phết tế bào cổ tử cung không là phương pháp để chẩn đoán polyp NMTC, tuy nhiên, khi thấy tế bào NMTC trong dịch phết cổ tử cung thì khả năng có polyp NMTC. Vì không thể phân biệt tăng sản ác tính hay lành tính của NMTC, nếu phát hiện tế bào NMTC khi thực hiện phết tế bào cổ tử cung, cần lưu ý polyp NMTC, tăng sản NMTC hay viêm NMTC (Christopher và cs., 2013).

Polyp sa xuống cổ tử cung: khi khám âm đạo bằng mỏ vịt, thấy polyp NMTC sa ngoài cổ tử cung, trường hợp này có thể có hoặc không có dấu hiệu ra huyết âm đạo.

CÁC PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN

Những phương pháp chẩn đoán bất thường lòng tử cung bao gồm siêu âm ngả âm đạo (TVUS), siêu âm bơm nước buồng tử cung (SIS), chụp buồng tử cung-vòi trứng cản quang (HSG) hoặc nội soi buồng tử cung. Theo nghiên cứu của Grigoris và cộng sự (2010), TVUS là kỹ thuật được sử dụng rộng rãi nhưng giá trị trong chẩn đoán bất thường lòng tử cung rất thấp. Tiêu chuẩn vàng chẩn đoán là nội soi buồng tử cung nhưng lại xâm lấn, chi phí cao và đi kèm các rủi ro tai biến gây mê và phẫu thuật khó thực hiện thường qui. Dựa trên những điều kiện đó, SIS đã thể hiện được ưu thế của mình, ít xâm lấn, giá trị chẩn đoán và chi phí chấp nhận được. Độ nhạy của TVUS - SIS - nội soi buồng tử cung lần lượt là 91% - 95% -

https://tieulun.hopto.org



Hình 1. Giải phẫu bệnh polyp nội mạc tử cung

90% và độ đặc hiệu lần lượt là 90% - 92% - 93%. Ưu điểm của SIS và nội soi buồng tử cung là có thể xác định hình ảnh chính xác, số lượng polyp NMTC so với TVUS đơn thuần.

Khám lâm sàng không giúp chẩn đoán polyp NMTC, trừ một số trường hợp có polyp sa ngoài cổ tử cung.

Điều quan trọng trong chẩn đoán là có thể tiên lượng polyp NMTC tiến triển hay không và có khả năng hóa ác hay không. Báo cáo loạt ca trên 64 bệnh nhân tuổi sinh sản có polyp NMTC không triệu chứng được theo dõi và thực hiện SIS sau 2,5 năm ghi nhận 4/64 trường hợp polyp tự thoái triển, 7/64 trường hợp xuất hiện thêm polyp, số bệnh nhân còn lại không thay đổi. Một tổng quan hệ thống của 17 khảo sát ghi nhận >95% polyp NMTC là lành tính. Nhóm hóa ác tính xảy ra nhiều nhất ở bệnh nhân sử dụng tamoxifen (11%). Tổng quan này cũng kết luận không có sự tương quan giữa kích thước polyp và khả năng hóa ác tính (Baiocchi và cs., 2009).

THEO DÕI VÀ ĐIỀU TRỊ

Nhóm phụ nữ còn hành kinh: nếu có biểu hiện rong huyết, nên cắt đốt polyp. Nếu không biểu hiện triệu chứng, cân nhắc điều trị khi có một hay những dấu hiệu: đường kính >1,5cm, đa polyp, sa ngoài cổ tử cung, mong con.

Nhóm phụ nữ mãn kinh: khuyến cáo cắt đốt polyp trong mọi trường hợp để loại trừ khả năng ác tính hoặc tăng sản NMTC.

Nhóm phụ nữ có polyp NMTC tái phát nhiều lần: tỉ lệ bệnh nhân không nhiều, tuy nhiên, ngoài cắt đốt sạch đa polyp, có thể lựa chọn dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel.

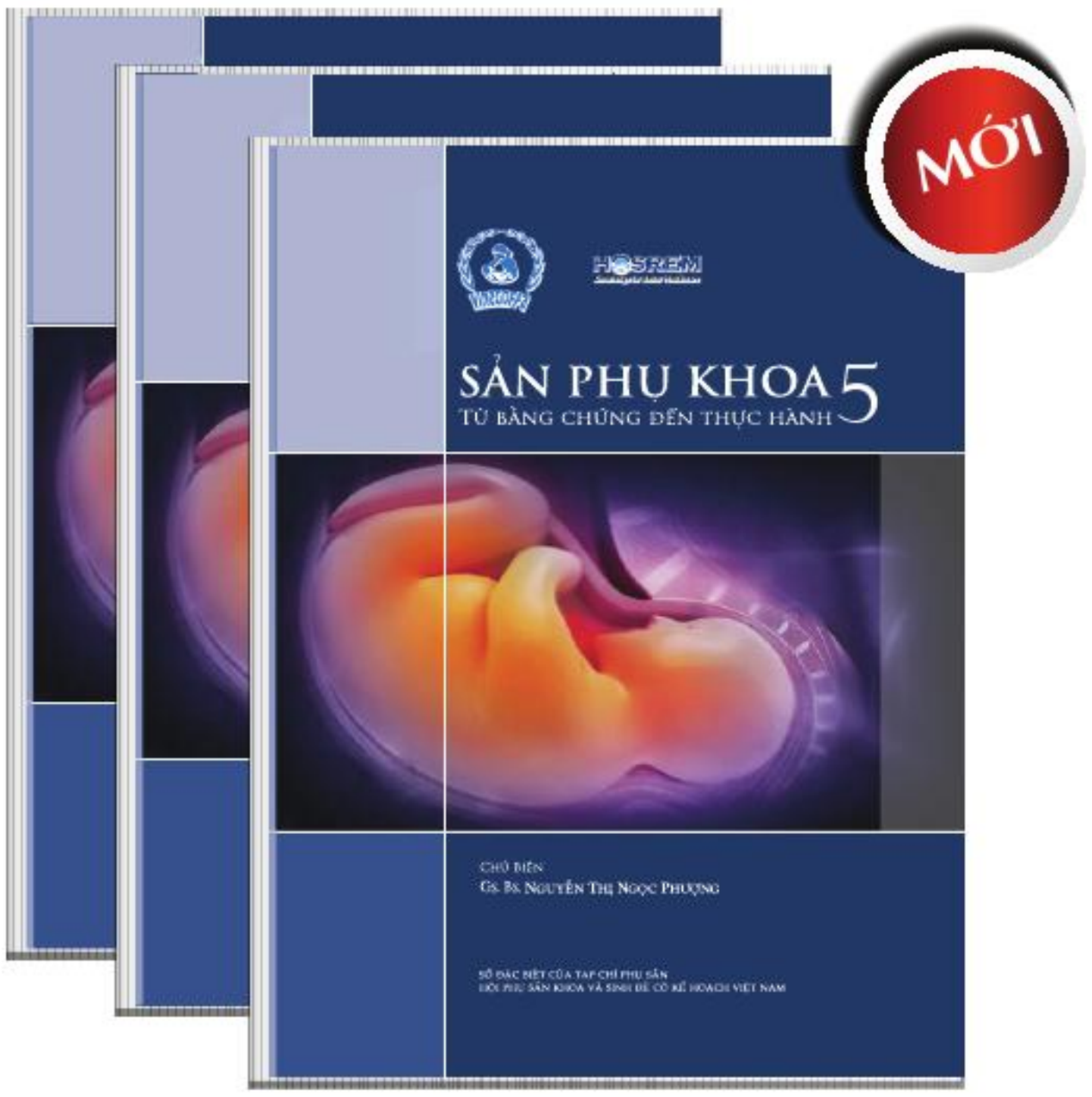
Nhóm phụ nữ có sử dụng tamoxifen: hiện nay, vẫn chưa có đồng thuận điều trị, dù nguy cơ polyp NMTC ở nhóm bệnh nhân này gia tăng. Nghiên cứu mới nhất về sử dụng dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel cho thấy giảm tỉ lệ polyp NMTC (2% ở nhóm có đặt vòng so với 16% nhóm không đặt vòng). Khuyến cáo theo dõi cho bệnh nhân ung thư vú có dùng tamoxifen là nội soi buồng tử cung và sinh thiết NMTC mỗi 12, 24, 45 và 60 tháng. Cắt đốt sạch polyp khi phát hiện qua nội soi buồng tử cung trong thời gian theo dõi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Baiocchi G, manci N, Pazzaglia M et al. (2009). Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience. Am J Obstet Gynecol; 201-462.
2. Epstein E, Ramizer A, Skoog L, Valentin L (2001). Dilation and currettage fails to detect most focal lessions in he uterine cavity in women with postmenopause bleeding. Acta Obstet Gynec Scand; 80-1103.
3. Lee SC, Kaunitz AM, Sancher-Ramos L (2010). The oncogenic potential of endometrial polyps: a systematic review and meta-analysis. Obster Gynecol; 116:1197.
4. Mc Gurgan P, Taylor LJ, Duffy SR, O`Donovan PJ (2006). Does tamoxifen therapy affect the hormone receptor expression and cell proliferation indicides of endometrial polyps? An immiunohistochemical comparison of endometrial polyps from postmenopausal women exposed and not exposed to tamoxifen. Maturias; 54:252.

https://tieulun.hopto.org

SẢN PHỤ KHOA 5
TỪ BẰNG CHỨNG ĐẾN THỰC HÀNH



- Sách được phát hành vào tháng 12/2014
- Hotline đặt mua sách: (08) 3507 9308
- Quí hội viên vui lòng liên hệ VP HOSREM để biết thêm các thông tin ưu đãi khi mua sách (giá bìa 250.000 VND)

https://tieulun.hopto.org



PARTOSURE™ – TIME TO DELIVERY (TTD) TEST: MỘT XÉT NGHIỆM DỰ ĐOÁN THỜI GIAN SINH

BS. CKII. Phan Thị Mai Hoa

Khoa Sản, Bệnh viện đa khoa Kiên Giang

Sinh non là một trong những nguyên nhân chính làm tăng bệnh suất và tử suất của trẻ sơ sinh ở các nước đã phát triển. Nguyên nhân thường không rõ ràng và tỉ lệ sinh non vẫn còn đang tăng tại các quốc gia đã phát triển.

Các dấu hiệu như: cơn co tử cung, đau trằn bụng dưới, đau lưng, sự thay đổi trong dịch tiết âm đạo, cổ tử cung xóa mở sớm trước tuần lễ thứ 37 của thai kỳ có thể là những dấu hiệu của tình trạng dọa sinh non.

Nếu nguy cơ sinh non cao, một số biện pháp điều trị nhằm kéo dài thai kỳ đến mức có thể được nhằm chuẩn bị tốt cho thai nhi như sử dụng corticoid khi tiên đoán thời gian sinh sẽ xảy ra trong vòng 24-48 giờ và thuốc sẽ tác dụng sau 24 giờ giúp trưởng thành phổi cho thai nhi. Do đó, việc xác định người phụ nữ mang thai thuộc nhóm nguy cơ hay không thuộc nhóm nguy cơ sinh non và tiên đoán chính xác thời gian sinh là một trong những thách thức hàng đầu của các nhà sản khoa.

Những phương pháp hiện nay nhằm đánh giá các dấu hiệu chuyển dạ sinh non bao gồm các đánh giá lâm sàng (như đo chiều dài cổ tử cung và độ mở cổ tử cung) và xét nghiệm cận lâm sàng nhằm phát hiện dấu ấn sinh học fibronectin của thai nhi (fFN). Khi xét nghiệm fFN dương tính thì không phải là một tiên đoán tốt cho sinh non, ngược lại nếu xét nghiệm này âm tính thì lại là một tiên đoán tốt rằng chuyển dạ sẽ không xảy ra trong vòng 14 ngày sắp tới.

https://tieulun.hopto.org

PartoSure™ TTD – một xét nghiệm thực hiện tại giường một cách nhanh chóng, đáng tin cậy giúp tiên đoán một cách chính xác thời gian sinh, được chỉ định cho các phụ nữ mang thai với tuổi thai 20-37 tuần với:

- Các dấu hiệu, triệu chứng hoặc than phiền gợi ý tình trạng chuyển dạ sinh non.
- Màng ối còn nguyên vẹn trên lâm sàng.

Với giá trị tiên đoán dương (positive predictive value) rất cao của PartoSure™ TTD giúp người thầy thuốc tự tin hơn trong việc đánh giá nguy cơ sinh trong vòng 7 ngày và cho cơ hội để thầy thuốc cho corticoid và/hoặc thuốc giảm gò tử cung.

Với giá trị tiên đoán âm (negative predictive value) cũng rất cao của PartoSure™ TTD đủ giúp cho các nhà lâm sàng tự tin chắc chắn người bệnh sẽ không sinh trong vòng 7-14 ngày. Điều này giúp giảm số lượng cần nhập viện và những can thiệp không cần thiết.

CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG

PartoSure™ TTD là một xét nghiệm phát hiện ra Placental Alpha-Microglobuline-1 (PAMG-1) – một protein được tiết ra từ các tế bào ở lớp nền của tử cung (cells from the lining of the uterus) vào trong khoang ối trong suốt thai kỳ. Sự hiện diện của PAMG-1 trong dịch tiết của cổ tử cung-âm đạo cho biết chuyển dạ sinh non sẽ xảy ra trong vòng 7 ngày và có thể kết hợp với khả năng tăng nguy cơ viêm hoặc nhiễm trùng ối. Nếu PAMG-1 không có mặt trong dịch tiết cổ tử cung-âm đạo thì chuyển dạ sẽ không xảy ra trong vòng 14 ngày tới.

Đây là một xét nghiệm sử dụng kháng thể đơn dòng (monoclonal antibodies) đủ nhạy để phát hiện 4 pg/µL của PAMG-1 trong dịch tiết cổ tử cung-âm đạo.

Lee và cộng sự (2012) giả định có 2 khả năng giải thích cho sự hiện diện của PAMG-1 trong những trường hợp đe dọa sinh non:

Bảng 1

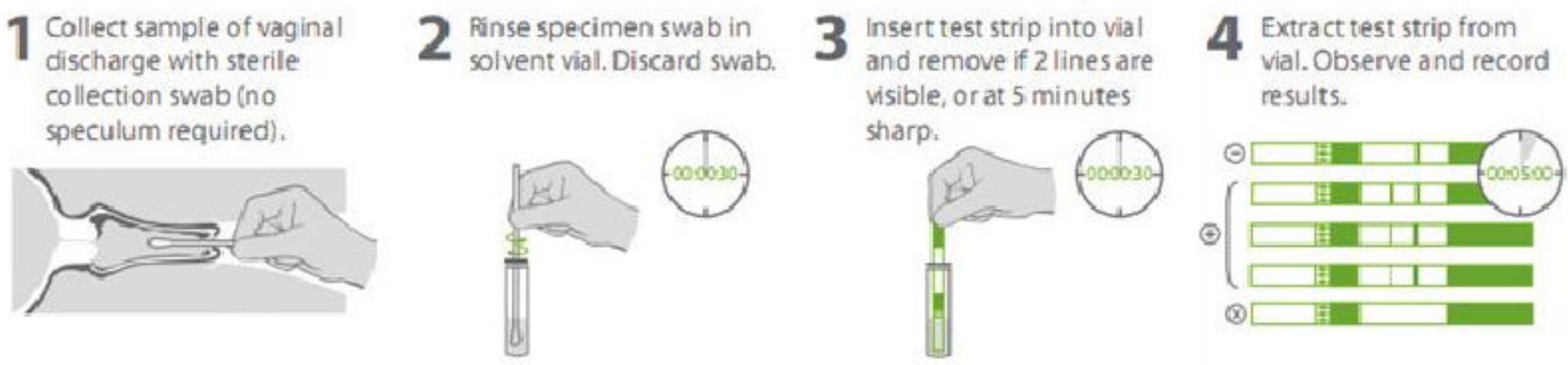
Dấu ấn sinh học	Sinh trong vòng 7 ngày		Sinh trong vòng 14 ngày	
	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
PAMG-1	78,3 (Nikolova và cs., 2012)	97,4 (Nikolova và cs., 2012)	87,0 (Nikolova và cs., 2012)	93,6 (Nikolova và cs., 2012)

Bảng 2

Dấu ấn sinh học	Sinh trong vòng 7 ngày		Sinh trong vòng 14 ngày	
	PPV (%)	NPV (%)	PPV (%)	NPV (%)
fFN	9,1 (Riboni và cs., 2011) 32 (Ting và cs., 2007)	97,6 (Riboni và cs., 2011) 89 (Ting và cs., 2007)	39 (Ting và cs., 2007)	89 (Ting và cs., 2007)
phIGFBP-1	10,8 (Riboni và cs., 2011) 39 (Ting và cs., 2007)	97,7 (Riboni và cs., 2011) 92 (Ting và cs., 2007)	46 (Ting và cs., 2007)	92 (Ting và cs., 2007)

Ghi chú: fFN: fetal Fibronectin, phIGFBP-1: phosphorylated insulin like Growth Factor Binding Protein-1, PPV: Positive Predictive Value, NPV: Negative Predictive Value

https://tieulun.hopto.org



Hình 1

Bảng 3

Hiệu quả của xét nghiệm	Sinh trong vòng	
	≤7 ngày (%)	≤14 ngày (%)
Giá trị tiên đoán (-)*	97,4 (91,0-99,7)	93,6 (85,7-97,9)
Giá trị tiên đoán (+)*	78,3 (5,63-92,0)	87,0 (66,4-97,2)

(*)Khoảng tin cậy 95% được phân tích bằng phương pháp Clopper-Pearson (Nikolova và cs., 2012)

- Sự rò rỉ của PAMG-1 qua lỗ nhỏ của màng ối trong lúc có con gò tử cung.
- Sự thoái hóa lớp ngoài tế bào tử cung của màng thai do quá trình viêm nhiễm của chuyển dạ hoặc nhiễm trùng.

SO SÁNH HIỆU QUẢ CỦA PARTOSURE™ TTD VỚI CÁC PHƯƠNG PHÁP TRƯỚC ĐÂY DÙNG DỰ ĐOÁN SINH NON

Để dự đoán sinh non ở những bệnh nhân có các dấu hiệu dọa sinh non, siêu âm ngả âm đạo để đo chiều dài cổ tử cung đã được chứng minh là hiệu quả hơn trong dự đoán sinh non so với sự hiện diện của hình phễu ở cổ tử cung trên siêu âm hoặc khám bằng tay (Crane và cs., 1997). Tuy nhiên, siêu âm qua ngả âm đạo đo chiều dài cổ tử cung bị phê phán là mang tính chủ quan, vả lại, giá trị tiên lượng (+) cũng thấp. Trong khi PartoSure™ TTD xác định thời gian sinh đã cho thấy giá trị tiên đoán âm và giá trị tiên đoán dương đều cao và ổn định *(Bảng 1, 2)*.

XÉT NGHIỆM THỰC HIỆN NHƯ THẾ NÀO?

PartoSure™ TTD là một xét nghiệm định tính nhằm phát hiện của PAMG-1. PAMG-1 là một glycoprotein được tổng hợp từ màng rụng. Bình thường, nồng độ PAMG-1 rất thấp trong dịch tiết âm đạo trước khi chuyển dạ. Khi chuyển dạ sắp xảy ra, sự thay đổi của màng đệm cho phép một lượng nhỏ PAMG-1 đi qua.

Xét nghiệm có thể được thực hiện bởi một nữ hộ sinh hoặc một y tá trong bệnh viện hoặc trong cộng đồng.

Cách thực hiện:

- Bước 1: lấy mẫu dịch trong âm đạo bằng que gòn vô trùng (có thể không cần dùng đến mỏ vịt).
- Bước 2: nhúng que gòn chứa mẫu vào trong dung môi đường (solvent via). Vứt bỏ que gòn.
- Bước 3: nhúng que thử vào trong dung môi trên cho đến khi thấy hiện lên 2 vạch hoặc trong 5 phút.
- Bước 4: lấy que thử ra và đọc kết quả.

https://tieulun.hopto.org

Khi PAMG-1 có mặt trong mẫu thử, xét nghiệm sẽ xuất hiện 2 vạch đồng nghĩa với test (+) và nếu không có mặt của PAMG-1 thì xét nghiệm chỉ có một vạch nói lên test (-) *(Hình 1)*.

ĐỘ CHÍNH XÁC CỦA XÉT NGHIỆM

Nghiên cứu của Nikolova và cộng sự cho thấy PartoSure™ TTD có cả giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm cao *(Bảng 3)*.

Cũng như với bất kỳ hệ thống thử nghiệm nào, kết quả của PartoSure™ TTD phụ thuộc vào chất lượng của mẫu xét nghiệm. Mẫu phải được lấy trước khi sử dụng các chất sát khuẩn, chất bôi trơn hoặc đặt thuốc vào âm đạo.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R (1997). Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. Obstet Gynecol; 90(3):357-363.
2. Lee MS, Romero R, Park JW et al. (2012). The clinical significance of a positive Amnisure (™) test in women with preterm labor. J Matern Fetal Neonatal Med; 25(9):1690-1698.
3. Nikolova T, Bayev O, Di Renzo GC (2012). Evaluation of a novel PAMG-1 test to predict time to delivery in patients with preterm labor. Presented at FIGO. (Ongoing study).
4. Riboni F, Vitulo A, Dellavanzo M et al. (2011). Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin like growth factor binding protein 1 and fetal fibronectin. Arch Gynecol Obstet; 284:1325-1329.
5. Ting HS, Chin PS, Yeo GSH, Kwek K (2007). Comparison of Bedside Test Kits for Prediction Preterm Delivery: phosphorylated insulin like growth factor binding protein 1 (pIGFBP-1) Test and Fetal Fibronectin Test (fFN). Ann Acad Med Singapore; 36:399-402.



https://tieulun.hopto.org



TẦM SOÁT NHIỄM LIÊN CẦU KHUẨN NHÓM B TRONG THAI KỲ

BS. Bùi Thị Phương Loan

Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

Liên cầu khuẩn nhóm B (Group B Streptococcus – GBS hay *Streptococcus agalactiae*) là vi khuẩn thường gặp ở âm đạo và trực tràng của phụ nữ, chiếm tỉ lệ khoảng 15-40%, nhưng lại là tác nhân quan trọng gây nhiễm trùng đe dọa tính mạng trẻ sơ sinh và cũng có thể ảnh hưởng đến người mẹ. Phụ nữ mang thai nhiễm GBS khoảng 10-30%, tỉ lệ này thay đổi tùy thuộc vào dân số nghiên cứu, khu vực, kỹ thuật lâm sàng xác định vi khuẩn. Ở các nước đang phát triển, tỉ lệ này khoảng 17,8%; ở khu vực Châu Á khoảng 19%; ở Hoa Kỳ khoảng 14%; ở các nước Bắc Phi khoảng 22%. Ở Việt Nam, theo tác giả Vĩnh Thành (2007), tỉ lệ này là 18,1%.

Nhiễm GBS có thể gây những ảnh hưởng lên mẹ và thai như:

- Khoảng 50% phụ nữ mang thai sẽ lây truyền cho trẻ sơ sinh qua quá trình chuyển dạ, ối vỡ.
- Với phụ nữ mang thai, GBS có thể gây ra: viêm bàng quang, viêm màng ối, thai chết lưu.
- Với phụ nữ sau sinh, GBS có thể gây viêm nội mạc tử cung, áp xe vùng chậu.
- Ở trẻ sơ sinh, GBS là một trong những nguyên nhân gây nhiễm trùng sơ sinh trong vài tuần đầu sau sinh dưới hai hình thức: nhiễm trùng sơ sinh sớm (trong 7 ngày đầu sau sinh) và nhiễm trùng sơ sinh muộn (sau 7 ngày).

Tỉ lệ nhiễm trùng sơ sinh sớm do GBS ở Hoa Kỳ khoảng 2/1.000 trẻ sinh sống ở năm 1970. Đến năm 2008, theo Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ

https://tieulun.hopto.org

(Centers for Disease Control and Prevention – CDC), tỉ lệ này khoảng 0,3/1.000 trẻ sinh sống, ước tính khoảng 1.200 trường hợp/năm. Tỉ lệ này giảm một cách ngoạn mục là nhờ chương trình tầm soát trước sinh và điều trị kháng sinh trong chuyển dạ.

LỊCH SỬ TẦM SOÁT NHIỄM GBS TRONG THAI KỲ

Năm 1992, Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists) và Viện hàn lâm Nhi khoa Hoa Kỳ (American Academy of Pediatrics – AAP) ban hành hướng dẫn tầm soát nhiễm GBS trong thai kỳ đầu tiên.

Năm 1996, CDC đưa ra hướng dẫn tầm soát đầu tiên:

- Hướng dẫn điều trị kháng sinh dự phòng dựa trên tầm soát dương tính với GBS trước sinh và điều trị dựa trên nguy cơ nền: tuổi thai <37 tuần, ối vỡ hơn 18 giờ và nhiệt độ ≥38°C).
- Thời điểm tầm soát: tuổi thai 35-37 tuần, bằng phương pháp cấy dịch âm đạo và hậu môn, phương pháp này có giá trị dự đoán âm 95-98%.

Năm 2002, CDC khuyến cáo tầm soát ở thời điểm 35-37 tuần trên diện rộng. Khuyến cáo này dựa trên một nghiên cứu 600.000 phụ nữ và cho thấy việc tầm soát ngăn chặn được hơn 54% trường hợp nhiễm trùng sơ sinh sớm do GBS.



Mặc dù thực hiện việc tầm soát nhưng nhiễm trùng sơ sinh sớm do GBS vẫn xảy ra. Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên 400.000 trẻ giai đoạn năm 2006-2009, có 160 trẻ sơ sinh chẩn đoán nhiễm trùng sơ sinh sớm do GBS, nhưng chỉ 63% thai phụ sinh đủ tháng và 44% thai phụ sinh non được tầm soát. Trong số trẻ sơ sinh mắc bệnh, có khoảng 81% thai phụ sinh đủ tháng có kết quả cấy âm tính, điều này cho thấy hoặc kỹ thuật lấy mẫu chưa đạt hoặc thay đổi thực sự tại môi trường âm đạo.

Năm 2010, CDC đưa ra khuyến cáo lần 3 và ACOG cũng đưa ra khuyến cáo vào năm 2011. Trong khuyến cáo mới của mình, CDC và ACOG chú trọng việc hướng dẫn lấy mẫu chuẩn nhằm giảm tỉ lệ âm tính giả.

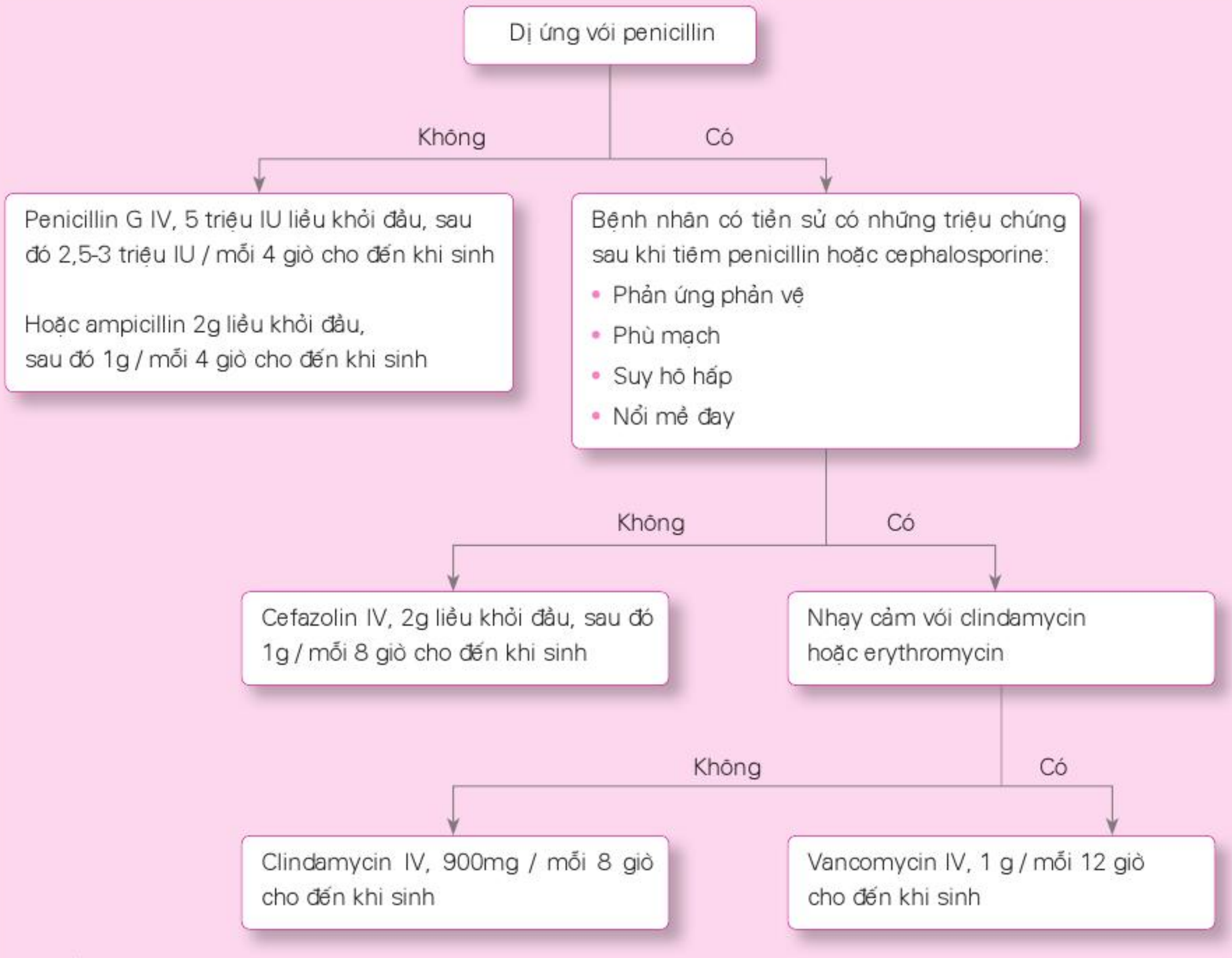
KHUYẾN CÁO TẦM SOÁT GBS TRONG THAI KỲ

1. Tất cả phụ nữ có thai 25-37 tuần nên được tầm soát nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B bằng xét nghiệm dịch âm đạo-trực tràng, kể cả những trường hợp có chỉ định mổ lấy thai vì có nguy cơ vỡ ối hoặc chuyển dạ trước thời điểm mổ lấy thai:

- Phân lập GBS từ bệnh phẩm âm đạo-trực tràng nhạy hơn so với mẫu phân lập từ cổ tử cung, do đó không cần đặt mỏ vịt. Dùng một tampon vô trùng lấy dịch ở vùng thấp âm đạo, sau đó lấy dịch ở hậu môn-trực tràng bằng cách đưa tampon qua khỏi cơ vòng hậu môn. Mẫu ở cổ tử cung cho tỉ lệ cấy thấp hơn 40% so với dịch âm đạo.
- Quinian và cộng sự đã phân lập vi khuẩn từ hai vị trí lấy bệnh phẩm khác nhau, tỉ lệ nhiễm GBS là 24,3% với mẫu cấy dịch trực tràng, nhưng chỉ có 18,5% mẫu cấy dương tính với dịch âm đạo. Như vậy, có khoảng 1/5 trường hợp sẽ không điều trị kháng sinh dự phòng nếu dựa vào mẫu cấy âm đạo đơn thuần.

2. Cấy bệnh phẩm được coi là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán nhiễm GBS, tuy nhiên, cần có thời gian 36-72 giờ. Phương pháp này có giá trị dự đoán âm 95-98%

https://tieulun.hopto.org



Sơ đồ 1

và giá trị tiên đoán dương 87-100%; giá trị dự đoán dương sẽ giảm 43% nếu thực hiện trước khi sinh 6 tuần, do đó, cần thực hiện lặp lại ở thời điểm 35-37 tuần, độ nhạy 84,3% (95% CI 71,4-93%) và độ đặc hiệu 93,2% (95% CI 86,5-97,2).

Với những sản phụ chuyển dạ hoặc ối vỡ, CDC khuyến cáo sử dụng xét nghiệm nhanh Real Time Polymerase Chain Reaction – RT PCR để chẩn đoán vì cho kết quả nhanh <60 phút. Theo Honest (2005), độ nhạy của RT PCR khoảng 96% (95% CI 0,88-0,99) và độ đặc hiệu khoảng 98% (95% CI 0,96-0,99), tuy nhiên với phương pháp này, chúng ta bị thiếu dữ liệu kháng sinh đồ.

3. Với bệnh nhân dọa sinh non:

Cấy dịch âm đạo-trực tràng và tiến hành điều trị dự phòng nếu sản phụ vào chuyển dạ. Nếu chuyển dạ không xảy ra, kết quả cấy âm tính sẽ cấy dịch âm đạo-trực tràng lúc 35-37 tuần.

4. Nếu không có kết quả cấy dịch âm đạo-trực tràng, điều trị kháng sinh tĩnh mạch dự phòng nhiễm GBS trong nhiễm trùng sơ sinh sớm ở những phụ nữ sau:

- Ối vỡ hơn 18 giờ.
- Mẹ sốt ≥38°C.
- Có tiền sử con lần trước nhiễm GBS.
- Cấy nước tiểu dương tính với GBS trong thai kỳ này với số lượng >10.000 CFU/mL.
- Tuổi thai nhỏ hơn 37 tuần trừ khi có kết quả cấy âm tính với GBS trong vòng 5 tuần qua.

5. Kháng sinh dự phòng được cho càng sớm càng tốt, tốt nhất phải hơn 4 giờ trước khi sinh, nhằm đạt nồng độ kháng sinh trong tuần hoàn thai nhi và trong dịch ối.

- Kháng sinh chọn lựa đầu tay là penicillin G *(Sơ đồ 1)*.

https://tieulun.hopto.org

KẾT LUẬN

- Nhiễm trùng sơ sinh do GBS là một trong những nguyên nhân gây tử vong ở trẻ sơ sinh, nguyên nhân phần lớn từ mẹ mang mầm bệnh trong thai kỳ lây truyền trong quá trình chuyển dạ.
- Tầm soát thường qui nhiễm GBS ở tất cả thai phụ 35-37 tuần và sử dụng kháng sinh dự phòng giúp giảm đáng kể tỉ lệ nhiễm trùng sơ sinh do GBS.
- Cấy dịch âm đạo-trực tràng là tiêu chuẩn vàng chẩn đoán. Phương pháp chẩn đoán dựa trên PCR có độ nhạy, độ đặc hiệu cao hơn, thời gian có kết quả nhanh hơn, tuy nhiên không có được kết quả kháng sinh đồ.
- Kháng sinh dự phòng nên sử dụng càng sớm, tốt nhất trước khi sinh khoảng 4 giờ. Kháng sinh chọn lựa đầu tay là penicillin.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. El Helali N, Giovangrandi Y, Guyot K, Chevet K, Gutmann L, Durand-Zaleski I (2012). Cost and effectiveness of intrapartum group B streptococcus polymerase chain reaction screening for term deliveries. Obstet Gynecol; 119(4):822-829.
2. Honest H (2006). Rapid tests for group B Streptococcus colonization in laboring women: a systematic review. Pediatrics; 117(4):1055-1066.
3. Ke D et al. (2000). Development of conventional and real-time PCR assays for the rapid detection of group B streptococci. Clin Chem; 46:324-331.
4. Money D (2013). The prevention of early-onset neonatal group B streptococcal disease. J Obstet Gynaecol Can. SOGC; 35(10):939-951.
5. Park Jeong Su (2013). Usefulness of a Rapid Real-time PCR Assay in Prenatal Screening for Group B Streptococcus Colonization. Ann Lab Med; 33(1):39-44.
6. Prevention of Early-Onset Group B Streptococcal Disease in Newborns (2013). American College of Obtetricians and Gynecologists.

MIG

Sứ mệnh

Nâng cao chất lượng các dịch vụ khám, chẩn đoán và điều trị vô sinh nam.

MIG gồm những ai?

MIG (Male Infertility Group) tập trung những chuyên gia đầu ngành, có tâm huyết về nghiên cứu và thực hành, lâm sàng và cận lâm sàng, các lãnh vực liên quan vô sinh nam.

Hoạt động

Cập nhật và cung cấp thông tin chuyên ngành

Huấn luyện kiến thức và kỹ năng chuyên môn

Thúc đẩy và thực hiện nghiên cứu khoa học

HOSREM
Knowledge for Better Healthcare



https://tieulun.hopto.org



HỘI CHỨNG KHÁNG PHOSPHOLIPID THỂ SẢN KHOA: TỪ BỆNH HỌC ĐẾN LÂM SÀNG VÀ ĐIỀU TRỊ

BS. Nguyễn An Nghĩa[1], BS. CKI. Vương Tú Như[2]

[1]Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TPHCM
[2]Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Hội chứng kháng phospholipid (Antiphospholipid Syndrome – APS) là một bệnh lý tự miễn đặc trưng bởi nguy cơ cao mắc những biến chứng sản khoa ảnh hưởng đến cả mẹ và bào thai. Tình trạng này có thể là huyết khối đơn thuần, phần sẽ không được bàn đến nhiều trong bài viết này hoặc liên quan sản khoa đơn thuần hay kết hợp cả hai thể. Tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán APS thể liên quan sản khoa đã được chỉnh sửa tại Sydney năm 2006 *(Bảng 1)*, bao gồm: tiền căn 3 lần sẩy thai sớm (<10 tuần tuổi thai), và/hoặc 1 lần thai chết lưu (>10 tuần tuổi thai), và/hoặc 1 lần thai chậm phát triển trong tử cung hay sinh non trước 34 tuần do tiền sản giật / sản giật hoặc thiểu năng bánh nhau. Hơn thế nữa, các sản phụ mắc APS sẽ gia tăng nguy cơ huyết khối, giảm tiểu cầu và hội chứng HELLP.

APS có thể xuất hiện như một bệnh lý đơn lẻ và được gọi là "nguyên phát". APS thứ phát có liên quan đến các bệnh lý tự miễn, chủ yếu là lupus đỏ hệ thống (Systemic Lupus Erymathossus – SLE). Tỉ lệ mắc APS ở nữ cao hơn ở nam trong cả thể nguyên phát (3,5:1) lẫn thứ phát (7:1). Các kháng thể kháng phospholipid (antiphospholipid antibodies – aPLs) hiện diện ở khoảng 5% dân số chung và tỉ lệ mắc APS khoảng 0,5%. Tuy nhiên, tỉ lệ hiện diện aPLs ở phụ nữ với tiền căn sẩy thai liên tiếp (Recurrent Pregnancy Losses – RPLs) lên đến khoảng 15%, gợi ý APS là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất gây RPLs.

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Tiêu chuẩn chẩn đoán APS thể sản khoa (APS được chẩn đoán khi hiện diện ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng kèm với ít nhất một tiêu chuẩn cận lâm sàng)

Tiêu chuẩn lâm sàng	**Tiêu chuẩn cận lâm sàng**
≥3 lần sẩy thai tự phát liên tiếp trước 10 tuần tuổi thai mà không do bất thường nội tiết tố hoặc giải phẫu ở mẹ, cũng không do bất thường nhiễm sắc thể ở bố và mẹ	Hiện diện kháng thể kháng đông lupus (LA) trong huyết tương qua ≥2 lần xét nghiệm cách nhau ít nhất 12 tuần, đo theo hướng dẫn của Hiệp hội Quốc tế về Cầm máu và Huyết khối
≥1 lần thai chết lưu không rõ nguyên nhân ở thời điểm thai ≥10 tuần tuổi với hình thái bào thai bình thường qua đánh giá bằng siêu âm hoặc trực tiếp khám bào thai	Hiện diện kháng thể kháng cardiolipin (aCL) dạng IgG và/hoặc IgM trong huyết thanh hoặc huyết tương với nồng độ trung bình hoặc cao, xác nhận qua ≥2 lần xét nghiệm cách nhau ít nhất 12 tuần, đo bằng phương pháp ELISA đã chuẩn hóa
≥1 lần sinh non trước 34 tuần tuổi thai với hình thái thai nhi bình thường do sản giật hoặc do tiền sản giật nặng hoặc có các dấu hiệu của thiểu năng bánh nhau*	Hiện diện kháng thể kháng β2-glycoprotein-1 dạng IgG và/hoặc IgM trong huyết thanh hoặc huyết tương (nồng độ > đường bách phân vị 99), xác nhận qua ≥ lần xét nghiệm cách nhau ít nhất 12 tuần, đo bằng phương pháp ELISA đã chuẩn hóa
(*)Các dấu hiệu thiểu năng bánh nhau bao gồm các xét nghiệm theo dõi gợi ý thiếu máu cục bộ bào thai, phân tích dạng sóng của tốc độ dòng chảy trong siêu âm Doppler cho thấy tình trạng thiếu oxy bào thai, thiểu ối, cân nặng lúc sinh thấp hơn đường bách phân vị thứ 10 so với tuổi thai	

aPL là một gia đình kháng thể không đồng nhất, bao gồm: kháng thể kháng đông lupus (Lupus Anticoagulant – LA), kháng thể kháng cardiolipin (anticardiolipin antibody – aCL), kháng thể kháng β2-glycoprotein-1 (antiβ2-glycoprotein-1 antibody, antiβ2GP1 Abs). Vì β2GP1 là kháng nguyên chính đối với aPL, kháng thể kháng β2GP1 hiện nay được xem như kháng thể chính trong hội chứng này.

Trong thai kỳ, kháng thể kháng β2GP1 trực tiếp ảnh hưởng lên các nguyên bào nuôi bằng cách gắn vào β2GP1 ở bề mặt các nguyên bào nuôi. aPL gây ra các thay đổi ở nguyên bào nuôi thông qua những cơ chế khác nhau. Sinh bệnh học của aPL trong thai kỳ bao gồm: các cơ chế gây huyết khối, viêm, chết tế bào theo chương trình và gây tổn thương những yếu tố điều hòa miễn dịch ở các nguyên bào nuôi.

Hơn thế nữa, đã có những bằng chứng cho thấy aPL còn gây ra các tổn thương ở những dạng tế bào khác như tế bào nội mạc tử cung trong thai kỳ.

Tuy nhiên cho đến hiện nay, các cơ chế sinh bệnh của APS vẫn chưa được hiểu biết tường tận. Một sự hiểu biết rõ hơn về tương tác giữa các tế bào với aPL sẽ có ý nghĩa rất quan trọng. Ở thời điểm hiện tại, những phương pháp điều trị chuyên biệt mới vẫn đang được cố gắng phát triển vì điều trị ban đầu với aspirin liều thấp (Low-Dose Aspirin – LDA) và heparin trọng lượng phân tử thấp (Low-Molecular Weight Heparin – LMWH) cho kết quả thất bại lên đến 30% các trường hợp. Việc sử dụng các thuốc điều trị khác cũng là một phương diện gây nhiều tranh cãi. Hydroxychloroquine (HCQ) một thuốc kháng sốt rét cũ vốn đã được dùng trong điều trị SLE, cho thấy khả năng làm giảm nồng độ aPL trong huyết tương của bệnh nhân có aPL cao kéo dài và giúp cải thiện tiên lượng bào thai ở những sản phụ được điều trị SLE.

Bài tổng quan này sẽ tập trung thảo luận về hình ảnh lâm sàng của APS thể liên quan sản khoa ở cả phương diện bà mẹ - thai nhi, sinh bệnh học của bệnh và các điều trị hiện tại cũng như các cơ hội điều trị tương lai. Vô sinh và các biến chứng trong quá trình phát triển ở trẻ nhũ nhi sẽ được mô tả chi tiết cùng với tác động của các kháng thể chống lại domain I (tạm dịch vùng I)

https://tieulun.hopto.org

của β2GP1 trong thai kỳ. Hơn thế nữa, bài viết còn tập trung chú ý vào xử trí APS thể tổn thương đa cơ quan (catastrophic APS, CAPS).

CÁC BIỂU HIỆN SẢN KHOA CỦA APS

Thông qua một nghiên cứu đoàn hệ trên 1.000 bệnh nhân tại Châu Âu bao gồm 82% phụ nữ mắc APS, Cervera và cộng sự đã mô tả các đặc điểm lâm sàng chính liên quan hội chứng này trong suốt 5 năm theo dõi (1999-2004). Kết quả cho thấy các biểu hiện liên quan sản khoa rất thường gặp; trong số đó, sinh non và sẩy thai sớm (như tiêu chuẩn Sydney) là các đặc điểm lâm sàng chính (28% và 18%, theo thứ tự).

Mặc dù phần lớn các nghiên cứu ghi nhận tuổi khởi bệnh trung bình khá thay đổi (khoảng 30-40 tuổi, tùy theo nghiên cứu), nhưng thường gặp nhất là ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Các biểu hiện bất thường trong thai kỳ APS, mức độ nặng của các biến chứng này và tiên lượng bà mẹ - bào thai thay đổi theo aPL.

Về phía bà mẹ

Các biểu hiện bất thường liên quan APS trong thai kỳ bao gồm các đợt huyết khối tái phát (Recurrent Thrombotic Events – RTEs) cũng như các biểu hiện bệnh lý sản khoa chuyên biệt. Tỉ lệ đồng hiện diện huyết khối và sẩy thai được đánh giá vào khoảng 2,5-5% trên tổng các thai kỳ APS.

RTEs là vấn đề quan trọng trong thai kỳ xuất phát từ việc điều trị cũng như các biến chứng liên quan, chẳng hạn như thuyên tắc phổi (Pulmonary Embolism – PE). Tuy nhiên, các đợt huyết khối thường xuất hiện với tỉ lệ thấp nếu sản phụ APS được điều trị phù hợp.

Hơn thế nữa, trong hơn 20% các trường hợp, sản phụ APS có thể biểu hiện những triệu chứng nhẹ như giảm tiểu cầu hoặc mảng xanh tím dạng lưới (livedo reticularis). Số lượng tiểu cầu thấp (<100 G/L) có thể khó xử trí, đặc biệt khi đang điều trị LMWH. Do đó, cần đặc biệt chú ý và theo dõi sát. Livedo reticularis là một biểu hiện tổn thương da kéo dài; không hồi phục với làm ấm; có màu tím, đỏ hoặc xanh; dạng lưới hoặc dạng nổi bông; thường xuất hiện ở da vùng thân, cánh tay hoặc chân. Tình trạng này được giải thích do sự giảm tưới máu ở các tĩnh mạch da nhỏ, một phần là do các vi huyết khối và tình trạng viêm thành mạch máu.

Các biểu hiện liên quan sản khoa khác bao gồm tiền sản giật nặng như được mô tả trong bảng 2. Tiền sản giật nhìn chung ảnh hưởng khoảng 2-8% tổng số thai kỳ. Biến chứng của tiền sản giật bao gồm các tình trạng hiếm gặp hơn như: sản giật và tán huyết, tăng men gan, giảm tiểu cầu (hội chứng HELLP). Tỉ lệ mắc hội chứng HELLP ở bệnh nhân APS khó có thể xác định; tuy nhiên, dường như hội chứng nặng hơn và xảy ra sớm hơn ở sản phụ APS khi so với bệnh nhân không bị APS.

Cuối cùng, các sản phụ APS còn có thể tiến triển đến CAPS. CAPS hiện diện ở khoảng 1% tổng ca APS và có thể xảy ra ngoài thai kỳ. CAPS được định nghĩa là một "cơn bão huyết khối" thứ phát sau huyết khối lan tỏa vi mạch đưa đến suy đa cơ quan. Khoảng 6% CAPS dường như có liên quan đến thai kỳ và hậu sản, tuy nhiên, con số này có thể thấp hơn thực tế.

Chẩn đoán phân biệt của CAPS có thể khá nhiều và khó khăn trong thai kỳ, bao gồm: hội chứng HELLP, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối, đông máu nội mạch lan tỏa. Do liên quan đến tiên lượng của cả mẹ và con, việc chẩn đoán sớm và xử trí CAPS là rất cấp thiết. CAPS có tỉ lệ tử vong lên đến khoảng 50% mặc cho các điều trị tích cực đã được bắt đầu.

Về phía bào thai

aPL chịu trách nhiệm cho những tổn thương trong tăng trưởng, phát triển của bào thai và có thể ảnh hưởng đến bất cứ giai đoạn nào trong thai kỳ.

Trong dân số chung, sẩy thai ảnh hưởng khoảng 1/4-5 thai kỳ; tuy nhiên, RPL chỉ hiện diện trong khoảng

https://tieulun.hopto.org

Bảng 2. Tiêu chuẩn chẩn đoán tiền sản giật theo Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ

Tiền sản giật nhẹ - trung bình	(i) Huyết áp tâm thu (HATT) 140-159mmHg và/hoặc huyết áp tâm trương (HATTr) 90-109mmHg kèm tiểu đạm 300mg / 24 giờ; hoặc ≥1+ (trong 2 mẫu nước tiểu lấy ngẫu nhiên, cách nhau ít nhất 4 giờ); hoặc tỉ lệ protein:creatinine ≥0,3 mg/dL (ii) HATT 140-159mmHg và/hoặc HATTr 90-109mmHg không kèm tiểu đạm và có bất kỳ biểu hiện nào được liệt kê sau đây: • Giảm tiểu cầu, số lượng tiểu cầu <100.000/µL • Creatinine huyết thanh ≥1,1 mg/L hoặc gấp đôi giá trị bình thường mà không kèm bệnh thận khác • Tổn thương chức năng gan, gia tăng nồng độ men gan ≥2 lần giá trị bình thường • Phù phổi • Rối loạn thị lực hoặc chức năng não
Tiền sản giật nặng	(i) HATT ≥160mmHg và/hoặc HATTr ≥110mmHg (qua hai lần đo cách nhau ít nhất 6 giờ, khi bệnh nhân đang nghỉ ngơi tại giường) kèm tiểu đạm 300mg / 24 giờ; hoặc ≥1+ (trong 2 mẫu nước tiểu lấy ngẫu nhiên, cách nhau ít nhất 4 giờ); hoặc tỉ lệ protein:creatinine ≥0,3 mg/dL. (ii) HATT ≥160mmHg và/hoặc HATTr ≥110mmHg (qua hai lần đo cách nhau ít nhất 6 giờ, khi bệnh nhân đang nghỉ ngơi tại giường) không kèm tiểu đạm và có bất kỳ biểu hiện nào được liệt kê sau đây: • Giảm tiểu cầu, số lượng tiểu cầu <100.000/µL • Creatinine huyết thanh ≥1,1 mg/L hoặc gấp đôi giá trị bình thường mà không kèm bệnh thận khác • Tổn thương chức năng gan, gia tăng nồng độ men gan ≥2 lần giá trị bình thường • Phù phổi • Rối loạn thị lực hoặc chức năng não
Hội chứng HELLP là một dạng tiền sản giật nặng đặc trưng bởi tán huyết (Haemolysis – H), tăng men gan (Elevated Liver enzymes – EL) và giảm tiểu cầu (Low Platelets – LP)	

1% thai kỳ. Mặc dù nguyên nhân chính thường do các bất thường nhiễm sắc thể bào thai, aPL được tìm thấy ở khoảng 15% các trường hợp RPL – cho thấy aPL là một trong những nguyên nhân mắc phải chính gây RPL.

Thai chết lưu thật sự là một tình trạng hiếm gặp trong thai kỳ ở các nước đã phát triển. Tuy nhiên, kết quả từ một nghiên cứu đã đề cập bên trên (trên 1.000 bệnh nhân ở Châu Âu) cho thấy thai chết lưu hiện diện ở khoảng 7% các sản phụ APS. Trong cùng nghiên cứu, tỉ lệ thai chậm phát triển trong tử cung do thiểu năng bánh nhau xuất hiện trong 11% thai kỳ và sinh non được tìm thấy trong 28% các thai kỳ.

Các biểu hiện khác

Các nghiên cứu trên khả năng làm tổ: vô sinh và APS đã và vẫn đang là một vấn đề gây tranh cãi trong nhiều năm qua. Một số nghiên cứu đã ghi nhận tỉ lệ xuất hiện aPL ở bệnh nhân nữ vô sinh không rõ nguyên nhân và thất bại thụ tinh ống nghiệm ở nhóm này dường như cao hơn đáng kể so với nhóm bệnh nhân chứng. Tuy nhiên, do thiết kế nghiên cứu kém, hiện vẫn còn thiếu

https://tieulun.hopto.org

bằng chứng cho thấy giá trị tiên đoán của aPL trên khả năng làm tổ và khả năng thành công của IVF. Hơn thế nữa, không có nghiên cứu nào chỉ ra rõ ràng liệu aPL có thể liên quan với vô sinh hay không, do đó, cần phải thật sự cẩn thận khi giải thích kết quả aPL dương tính.

Về phía trẻ nhũ nhi: trong một nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm tiến hành tại Châu Âu, 134 trẻ sinh ra từ mẹ bị APS được theo dõi trong 5 năm (2005-2010); các thông số lâm sàng và sinh hóa được thu thập và phân tích. Mặc dù không có trẻ nào có biểu hiện các đợt huyết khối, 3% trẻ (4/134 ca) có các rối loạn phát triển tâm thần-thần kinh, với một trẻ trong số này được chẩn đoán tự kỷ. Nghiên cứu kết luận rằng các rối loạn phát triển nêu trên thường xảy ra hơn ở những trẻ có mẹ APS và do đó, cần theo dõi sát và đặc biệt cho những đối tượng này.

Tuy nhiên, những kết quả trên cần được xem xét lại cẩn thận vì xuất độ tự kỷ trong dân số nghiên cứu chung chỉ khoảng 1% trẻ (có thể do những khó khăn trong chẩn đoán và những thay đổi thường xuyên trong định nghĩa hiện tại), cho thấy khó có thể tồn tại mối liên quan giữa mẹ APS và tự kỷ ở con. Mặt khác, aPL hiện diện ở khoảng 20% những trẻ trong nghiên cứu mà không kèm bất kỳ biểu hiện lâm sàng đặc biệt nào của APS hay SLE. Các hậu quả lâu dài nên được đánh giá trước khi có thêm kết luận khác. Hình 2 tổng kết các biểu hiện khác biệt trên lâm sàng của APS thể sản khoa đã mô tả bên trên.

Sinh bệnh học của aPL trong thai kỳ *(Bảng 3)*

Trong APS, aPL gắn vào tế bào nội mô, tiểu cầu, bạch cầu đơn nhân, tạo nên một trạng thái tiền viêm và tiền đông chịu trách nhiệm cho các biến chứng huyết khối. Trong thai kỳ, aPL sẽ hướng mục tiêu vào bánh nhau, đặc biệt là các nguyên bào nuôi. Khởi đầu, nguyên bào nuôi biệt hóa thành hai dạng tế bào. Mặt khác, nguyên bào nuôi nhung mao (villous trophoblast) sẽ hợp với nhau hình thành nên nguyên bào nuôi hợp bào, một hàng rào bảo vệ giữa mẹ và bào thai. Mặt khác, nguyên bào nuôi ngoài nhung mao (extravillous trophoblast) sẽ dần dần xâm chiếm và cư trú ở nội mạc tử cung người mẹ.

Kháng nguyên chính của aPL là β2GP1 – một protein mang điện tích dương bình thường ở dạng "cấu trúc đóng" khi di chuyển tự do trong huyết tương của bệnh nhân. Protein này bao gồm 5 vùng với khoảng 60 acid amin mỗi vùng. Vùng I và V là hai vùng tích điện dương. Trong thai kỳ và quá trình hình thành nguyên bào nuôi hợp bào bình thường, các phospholipid tích điện âm sẽ bám bên ngoài bề mặt các nguyên bào nuôi, dẫn đến sự gắn kết của β2GP1 tại vùng V. Liên kết này

Bảng 3. Sinh bệnh học của các kháng thể kháng phospholipid trong thai kỳ

1. Các cơ chế trên tế bào bánh nhau
(i) Huyết khối: (a) Cơ chế không điển hình (ii) Viêm: (a) Hoạt hóa bổ thể (iii) Điều hòa miễn dịch: (a) Hoạt hóa TLR 4 bởi aPL (iv) Bánh nhau kém chức năng: (a) Sự di trú: giảm IL-6 và STAT3 (b) Sự xâm nhập: giảm integrin (c) Sự biệt hóa: giảm tiết β-hCG và giảm hợp nhất tế bào
2. Các cơ chế trên tế bào nội mạc
(i) Ức chế sinh mạch máu (ii) Giảm tiết VRGF (iii) Ức chế hoạt hóa NF-κB

https://tieulun.hopto.org



Hình 1. Bệnh học của APS thể sản khoa. APS không chỉ là một bệnh đơn lẻ

cung cấp những vị trí tiềm năng cho hoạt động của aPL thông qua việc thay đổi hình dạng của β2GP1 từ dạng vòng sang dạng mở và trình diện vùng I và IV cho bề mặt nguyên bào nuôi. Năm 2009, một nghiên cứu đa trung tâm quốc tế đã xét nghiệm 477 mẫu huyết tương dương tính với kháng thể kháng β2GP1 để tìm kháng thể chuyên biệt cho vùng I của β2GP1. Kết quả cho thấy có một mối tương quan mạnh hơn giữa những kháng thể chuyên biệt này với tổn thương trong thai kỳ khi so với tổng kháng thể IgG kháng β2GP1. Tuy nhiên, vẫn cần thêm chứng cớ để có thể đưa xét nghiệm này vào tiêu chuẩn chẩn đoán APS.

Sinh bệnh học của aPL trên nguyên bào nuôi là một vấn đề được bàn cãi và một số giả thuyết đã được hình thành xoay quanh vấn đề này theo thời gian. Ban đầu, có giả thuyết cho rằng song song với APS thể huyết khối, APS thể sản khoa có mối liên quan mật thiết với hình thành huyết khối. Để chứng minh điều này, phân tích mô học bánh nhau thu thập từ các trường hợp sẩy thai tự phát (N=15), chết trong thời kỳ bào thai (N=13) và thai kỳ sinh sống (N=16) ở các bệnh nhân APS đã cho thấy có nhiều đặc điểm huyết khối hơn khi so sánh với bánh nhau bình thường. Tuy nhiên, những phát hiện này không đặc hiệu cho APS, vì bánh nhau thu thập từ những sản phụ có đặc điểm lâm sàng của APS nhưng aPL âm tính cũng cho những dấu hiệu mô học tương tự. Ngoài ra, tình trạng viêm, bao gồm lắng đọng fibrin, hiện diện nhiều hơn huyết khối trong phân tích mô học bánh nhau từ sản phụ APS đã gợi ý rằng có một cơ chế khác ở những thai kỳ bị ảnh hưởng bởi APS.

Gần đây, các nghiên cứu tập trung nhiều hơn vào tiến trình viêm gây ra bởi tác động của aPL trên nguyên bào nuôi và vai trò của viêm được xác nhận lại trong cả nghiên cứu in vitro lẫn in vivo. Sự kích hoạt dòng thác bổ thể bởi aPL và gia tăng lắng đọng bổ thể C4 ở bánh nhau của chuột được tiêm aPL có liên quan chặt chẽ với tiên lượng xấu ở bào thai chuột. Hơn thế nữa, chuột thiếu C4 lẫn C5 được bảo vệ tránh khỏi tổn thương bào thai khi bị tiêm IgG aPL.

Mặt khác, điều hòa miễn dịch cũng đã cho thấy vai trò quan trọng trong APS. Sự liên quan của các thụ thể giống Toll (Toll-Like Receptors – TLRs) trong một số bệnh lý miễn dịch đã đưa ra một cách nhìn mới để hiểu APS. TLR là một gia đình với hơn 10 loại thụ thể khác nhau được xác định ở người và chịu trách nhiệm cho đáp ứng miễn dịch bẩm sinh. Chúng sẽ nhận diện những trình tự chuyên biệt được bảo tồn của các kháng nguyên; TLR 2 và 4 được xem là những loại TLR chính yếu. Trong APS kiểu huyết khối, cả TLR 2 và 4 đều có liên quan trong hoạt hóa bất thường tế bào nội mô, bạch cầu đơn nhân và tiểu cầu. Thời gian gần đây, aPL đã được chứng tỏ có khả năng gây ra sự chuyển dịch vị trí của TLR7 và TLR8 bên trong thể nội bào của bạch cầu đơn nhân, làm tăng tính nhạy cảm của cả hai thụ thể TLR này với các chất gắn. Trong APS thể sản khoa, TLR4 còn cho thấy có liên quan với sự hoạt hóa bất thường tế bào HTR-8, bởi aPL, đưa đến tình trạng viêm không được kiểm soát và gây chết tế bào theo chương trình.

Điều hòa miễn dịch bởi TLR đã đưa ra một cách lý giải

https://tieulun.hopto.org

mới về những thay đổi bánh nhau do ảnh hưởng của aPL. Vì vậy, có thể nhận thấy rằng aPL có khả năng điều chỉnh sự điều hòa nguyên bào nuôi không liên quan viêm và không liên quan huyết khối, bằng cách thay đổi trực tiếp các đặc tính của chính nguyên bào nuôi. Các đặc tính của nguyên bào nuôi liên quan ba cơ chế khác nhau, bao gồm: (a) di trú, (b) xâm nhập và (c) biệt hóa.

Đầu tiên, đã có những nghiên cứu ghi nhận sự thay đổi về khả năng di trú trong tam cá nguyệt đầu của các nguyên bào nuôi gây ra bởi các kháng thể đơn dòng kháng β2GP1, thông qua sự giảm tiết IL-6 và mức biểu hiện của protein STAT3 (Signal Transducer Activator of Transcription 3).

Tổn thương khả năng xâm nhập và tăng sinh gây ra bởi aPL cũng đã được mô tả qua các nghiên cứu in vitro. aPL có khả năng ngăn cản sự xâm nhập của HTR-8 – một dòng nguyên bào nuôi, trong thí nghiệm với matrigel (tên thương mại của một hỗn hợp protein dạng gelatin được tiết ra từ tế bào sarcoma EHS ở chuột) và giảm lượng protein integrin.

Cuối cùng, một số nghiên cứu trước đây đã mô tả kháng thể kháng phosphatidylserine – một dạng aPL không nằm trong định nghĩa của APS, chịu trách nhiệm cho việc tổn thương khả năng hợp nhất của nguyên bào nuôi hợp bào. Giảm chế tiết β-hCG – một hormone thông thường được sản xuất bởi nguyên bào nuôi hợp bào, cũng đã được mô tả khi ủ bánh nhau với kháng thể kháng β2GP1 liều cao. Kháng thể kháng β2GP1 còn làm giảm khả năng biệt hóa của các tế bào BeWo – một dòng tế bào ung thư nguyên bào nuôi.

Nguyên bào nuôi dường như không phải là loại tế bào duy nhất bị ảnh hưởng bởi aPL. Tổn thương khả năng biệt hóa thành màng rụng của nội mạc tử cung cũng như ức chế sự sinh mạch máu nội mạc tử cung bởi aPL đã được ghi nhận. Các phát hiện cận lâm sàng trên tế bào nội mạc không giống với những phát hiện ở những dạng tế bào khác. Các kháng thể kháng β2GP1 ly trích từ bệnh nhân APS có khả năng ức chế sinh mạch máu, chế tiết VEGF và kích hoạt NF-κB ở các tế bào nội mạc theo kiểu phụ thuộc nồng độ. Điều này gợi ý các cơ chế bệnh sinh của aPL có thể khác nhau giữa các loại tế bào khác nhau, giúp giải thích những dao động trong đáp ứng điều trị.



Hình 2. Điều trị bước đầu APS thể sản khoa

DVT: huyết khối tĩnh mạch sâu; AVK: thuốc kháng vitamin K đường uống; LDA aspirine liều thấp, LMWH: heparin trọng lượng phân tử thấp

https://tieulun.hopto.org

Điều trị và viễn cảnh tương lai

Thai kỳ APS là những thách thức thực sự cho các bác sĩ lâm sàng và do đó, nên được lên kế hoạch kỹ lưỡng. Bệnh nhân cần được tư vấn cẩn thận và điều trị liên chuyên khoa là chìa khóa để đạt được một thai kỳ thành công. Bệnh nhân APS đang điều trị thuốc kháng đông đường uống nên được thông báo về những tác động có thể gây quái thai. Một khi đã xác định đang mang thai, thuốc kháng đông đường uống nên được ngưng ngay lập tức và chuyển sang LMWH trong khoảng thời gian còn lại của thai kỳ. Các hướng dẫn điều trị APS ban đầu trong thai kỳ thay đổi tùy theo quốc gia. Tuy nhiên, điều trị phối hợp LDA và tiêm LMWH thường được áp dụng hơn cả và cũng đã chứng minh khả năng cải thiện tiên lượng của cả mẹ và bào thai *(Hình 2)*. Nếu không điều trị, khả năng thai kỳ thành công chỉ đạt khoảng 30%, tỉ lệ này tăng lên đến 50% nếu chỉ điều trị bằng LDA, và lên đến 70% nếu điều trị phối hợp cả 2 thứ.

Điều trị bệnh nhân vô sinh với aPL dương tính là một vấn đề còn gây tranh cãi. Các nghiên cứu hiệu quả LMWH và LDA ở bệnh nhân vô sinh kèm sự hiện diện của aPL cho những kết quả trái ngược nhau. Thậm chí mặc dù heparin dường như cải thiện tỉ lệ làm tổ, vẫn chưa có bằng chứng cho thấy hai biện pháp điều trị trên thật sự hiệu quả trong chỉ định này.

Vai trò sinh hóa của cả aspirin và heparin khá rộng. Kết quả từ nghiên cứu của Nishino và cộng sự đã cho thấy aspirin có thể giảm sản xuất thromboxane A2 và giảm hình thành prostaglandin I2 – hai phân tử có liên quan đến cao huyết áp thai kỳ và tiền sản giật. Gần đây, aspirin cũng cho thấy làm tăng sản xuất interleukin-3. Phân tử này dường như cần thiết cho sự xâm nhập của nguyên bào nuôi và sự hình thành bánh nhau.

Hoạt động của heparin đã được tổng kết qua một số nghiên cứu. Heparin như LMWH là những phân tử kháng đông giúp ngăn ngừa sự hình thành cục máu đông và có thể được sử dụng một cách an toàn trong suốt thai kỳ. Tuy nhiên, vai trò của chúng không chỉ giới hạn ở khả năng kháng huyết khối. Chúng còn cho thấy khả năng kháng viêm và chống lại sự chết theo chương trình của các tế bào.

Cả hai loại phân tử trên đều có nhược điểm. Cả heparin lẫn LMWH đều không thể đảo chiều những tác động của kháng thể kháng β2GP1 trên sự di trú của nguyên bào nuôi. Điều này có thể một phần giải thích thất bại điều trị trong 30% các trường hợp thai kỳ APS.

Điều trị bước 2 bao gồm: steroid, Hydroxychloroquine (HCQ), immunoglobulin đường tĩnh mạch, lọc huyết tương. Trong số tất cả các phương pháp này, HCQ là điều trị an toàn nhất đối với thai kỳ. Thuốc kháng sốt rét này thường được sử dụng ở bệnh nhân SLE và đã chứng tỏ khả năng cải thiện tiên lượng bào thai cũng như giảm các đợt biểu hiện của lupus. Về mặt sinh hóa, HCQ giảm sự gắn kết kháng thể kháng β2GP1 lên bề mặt nguyên bào nuôi. Hơn thế nữa, sự biểu hiện annexin 5 – một phân tử kháng đông bình thường hiện diện ở bề mặt nguyên bào nuôi, bị giảm bởi kháng thể kháng β2GP1. HCQ có thể giúp hồi phục sự biểu hiện của annexin 5, ngăn ngừa sự hoạt hóa bất thường nguyên bào nuôi.

Các phân tử mới cũng đang được phát triển. Tương tự như TLRs có liên quan với sự hoạt hóa bất thường các dạng tế bào khác trong APS, các chất ức chế chuyên biệt men p38-MAPK và NF-kB – hai phân tử có liên quan với những tín hiệu nội bào và bị kích hoạt bởi aPL thông qua TLR, đang được phát triển. Tuy nhiên, ứng dụng của chúng trên thai kỳ vẫn còn hạn chế do ức chế miễn dịch bẩm sinh sẽ đưa đến tình trạng ức chế miễn dịch chung và gây tiên lượng xấu cho cả mẹ và bào thai.

Cuối cùng, cần lưu ý đặc biệt đến CAPS. Vì thể bệnh này tuy hiếm gặp nhưng lại có tỉ lệ tử vong lên đến 50%, bất chấp bệnh nhân đã điều trị tích cực. Asherson đã xác định một số tình huống đặc biệt mà bệnh nhân APS cần được theo dõi đặc biệt:

(1) Nhiễm trùng ở bệnh nhân APS luôn luôn cần điều trị cẩn thận.

(2) Khi cần phải phẫu thuật, bệnh nhân APS cần được nhận thuốc kháng đông đường tĩnh mạch.

(3) Trong thời kỳ hậu sản, bà mẹ cần được tiếp tục điều trị kháng đông trong 6 tuần.

https://tieulun.hopto.org

Các điểm quan trọng cần nhớ

(i) APS thể sản khoa là một thể với các biến chứng trong thai kỳ cao cho cả mẹ và bào thai.

(ii) Tư vấn, điều trị liên chuyên khoa và theo dõi sát là chìa khóa để đạt được một thai kỳ thành công.

(iii) Tầm soát những bệnh nhân APS có nguy cơ cao là điều cần thiết để cải thiện tiên lượng của thai kỳ.

(iv) Cần có một hiểu biết tốt hơn về cơ chế bệnh sinh nhằm giúp cải thiện hiệu quả điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cervera R, Piette J, Font J et al. (2002). Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1,000 patients. Arthritis and Rheumatism; 46(4):1019-1027.
2. Marchetti T, Cohen M, Moerloose P (2013). Obstetrical antiphospholipid syndrome: from the pathogenesis to the clinical and therapeutic implications. Clin Dev Immunol.
3. Nishino E, Takagi T, Mitsuda N et al. (1990). Effect of low-dose aspirin therapy on utero-placental blood flow and malondialdehyde (MDA) as an indicator of its therapeutic effect. Acta Obstetrica et Gynaecologica Japonica; 42(12):1641-1647.

THUẬT NGỮ - TỪ VIẾT TẮT

Thuật ngữ - Từ viết tắt	Tiếng Anh	Tiếng Việt
APS	Antiphospholipid Syndrome	Hội chứng kháng phospholipid
Obstetrical APS		APS thể sản khoa
Thrombotic APS		APS thể huyết khối
aPL	Antiphospholipid antibody	Kháng thể kháng phospholipid
TLR	Toll-Like Receptor	Thụ thể giống Toll
hCG	hormone Chorionic Gonadotrophin	
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor	Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu
NF-κB	Nuclear Factor-kappa B	Yếu tố nhân kappa B
SLE	Systemic Lupus Erymathossus	Lupus ban đỏ hệ thống
RPL	Recurrent Pregnancy Loss	Sẩy thai liên tiếp
LA	Lupus Anticoagulant	Kháng thể kháng đông lupus
aCL	Anticardiolipin antibody	Kháng thể kháng cardiolipin
β2GP1	β2-glycoprotein-1	
LDA	Low-Dose Aspirin	Aspirin liều thấp
LMWH	Low-Molecular Weight Heparin	Heparin trọng lượng phân tử thấp
HCQ	Hydroxychloroquine	
CAPS	Catastrophic APS	APS thể tổn thương đa cơ quan
RTEs	Recurrent Thrombotic Events	Các đợt huyết khối tái phát
STAT3	Signal Transducer Activator of Transcription 3	Yếu tố chuyển tín hiệu và hoạt hóa sao mã

https://tieulun.hopto.org

Viêm niệu đạo - Âm đạo
Viêm niệu đạo - Âm đạo
Viêm niệu đạo - Âm đạo
Viêm niệu đạo - Âm đạo



Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

Secnol

2g

Secnidazole



Thời gian bán hủy kéo dài: 24h



1 *gói* = *liều điều trị duy nhất*

VN-16394-13

THÀN PHẦN: Secnidazol khan 2g. Tá dược: vi hạt trung tính, Polyvidone, Polyethyleneglycol 4000, Polyme este của acid metacrylic (Eudragit NE30D), talc, sillic keo khan (Aerosiil 200) vừa đủ một gói 4,181g (Thành phần của vi hạt trung tính: Saccharose tinh bột.) **DẠNG BÀO CHẾ:** Thuốc cốm đóng trong gói. Hộp 1 gói. **CHỈ ĐỊNH:** Viêm niệu đạo, viêm âm đạo do Trichomonas Vaginalis; Nhiễm amip ở ruột; Nhiễm amip ở gan. **LIỀU DÙNG:** ***Viêm niệu đạo, viêm âm đạo do Trichomonas Vaginalis:*** Người lớn: liều duy nhất 1 gói (2g) dùng trước bữa ăn. ***Nhiễm amip ở ruột:*** *- Nhiễm amip cấp tính có triệu chứng (dạng histolytica):* Người lớn: liều duy nhất 1 gói (2g) dùng trước bữa ăn. Trẻ em: liều duy nhất 30mg/kg/ngày, chỉ dùng 1 ngày. *- Nhiễm amip không có triệu chứng (dạng minuta và dạng nang):* liều mỗi ngày tương tự như trên, dùng trong 3 ngày. ***Nhiễm amip ở gan.*** *Người lớn:* 1,5g/ ngày, dùng một lần hoặc chia làm nhiều lần, trong 5 ngày, dùng trước bữa ăn. *Trẻ em:* 30mg/kg/ ngày, dùng một lần hoặc chia làm nhiều lần, trong 5 ngày. *Lưu ý:* Nên kết hợp điều trị bằng secnidazole và dẫn lưu ổ mủ hoặc ápxe trong trường hợp bị amip gan ở giai đoạn mưng mủ. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** - Mẫn cảm với các dẫn xuất của imidazole hoặc một trong các thành phần của thuốc. - Phụ nữ cho con bú. **THẬN TRỌNG KHI DÙNG:** Tránh dùng các thức uống có chứa cồn trong thời gian điều trị bằng secnidazole. Tránh dùng thuốc trong trường hợp có tiền sử bị rối loạn đông máu. **PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** ***- Phụ nữ có thai:*** Kết quả nghiên cứu trên thú cho thấy không gây quái thai, do đó việc thuốc gây dị tật ở thai nhi ở người là không thể. Thực tế, cho đến nay, các thuốc gây dị tật trên thai người đều có tác động gây quái thai trên thú qua những nghiên cứu được theo dõi chặt chẽ trên 2 loài. Trên lâm sàng, hiện chưa có dữ liệu đủ tính thuyết phục để đánh giá tác dụng gây dị tật hoặc độc tính trên bào thai có thể xảy ra khi dùng Secnidazole trong thai kỳ. ***- Phụ nữ cho con bú:*** không có dữ liệu về việc thuốc vào sữa mẹ. Tuy nhiên, đã có tài liệu cho thấy các dẫn xuất của imidazole khác có vào sữa mẹ và gây ra các trường hợp nhiễm nấm Candida ở miệng-hậu môn cũng như các trường hợp tiêu chảy ở trẻ em bú sữa mẹ đang được điều trị bằng các dẫn xuất imidazole khác. Vì thế, cần theo dõi trên lâm sàng đối với trẻ sơ sinh hoặc thậm chí ngưng cho con bú trong thời gian điều trị. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** Tác dụng không mong muốn có thể xảy ra khi dùng các dẫn xuất imidazole. - Thường gặp nhất: rối loạn tiêu hóa kèm theo đau dạ dày, thay đổi vị giác (vị kim loại), viêm lưỡi, viêm dạ dày; - Giảm bạch cầu trung bình, có thể phục hồi khi ngưng điều trị. - Hiếm gặp: chóng mặt, mất phối hợp vận động và mất điều hòa, dị cảm, viêm đa dây thần kinh cảm giác vận động. *Ghi nhận với Secnidazole cho đến nay:* - Hiếm gặp rối loạn tiêu hóa (buồn nôn, nôn, đau dạ dày); - Hiếm gặp phản ứng quá mẫn xảy ra tức thì: sốt, phát ban, nổi mề đay, phù mạch. **Nên thận trọng khi dùng thuốc này cho người lái xe và sử dụng máy móc** vì có thể gây buồn ngủ, mất phối hợp vận động. THÔNG BÁO CHO BÁC SĨ NHỮNG TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN GẶP PHẢI KHI SỬ DỤNG THUỐC. **TƯƠNG TÁC THUỐC:** *Không nên kết hợp:* - Disulfiram: cơn hoang tưởng, trạng thái lú lẫn. - Cồn: tác động như hội chứng cai rượu (bốc hỏa, đỏ mặt, nôn mửa, tim đập nhanh). Nên tránh dùng thức uống có cồn và các loại thuốc có chứa cồn. *Thận trọng khi kết hợp:* Các thuốc uống chống đông máu (mô tả cho wafarin): gia tăng hiệu lực của thuốc uống chống đông và nguy cơ gây xuất huyết do giảm chuyển hóa thuốc ở gan. Kiểm tra thường xuyên nồng độ prothrombin và theo dõi giá trị I.N.R. Điều chỉnh liều dùng của thuốc uống chống đông trong thời gian điều trị bằng secnidazole và 8 ngày sau khi dừng điều trị.
NHÀ SẢN XUẤT: MACORS - Rue des Caillottes, ZI Plaine des Isles, 89000 Auxerre - Pháp

Số giấy tiếp nhận hồ sơ ĐK tài liệu thông tin thuốc của cục QLD-BYT: 0764/13 /QLD-TT, ngày 05/09/2013.

Laboratoires IPRAD
178, quai de Jemmapes - 75010 Paris

TEDIS

https://tieulun.hopto.org



TRẺ SƠ SINH CỦA BÀ MẸ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG: KHÔNG CHỈ VẤN ĐỀ ĐƯỜNG HUYẾT

BS. CKI. Nguyễn Khôi

Bệnh viện Từ Dũ

Lâu nay, chúng ta quen với việc xét nghiệm đường huyết đối với trẻ so sinh của bà mẹ đái tháo đường (Infant of Diabetic Mother – IDM) mà quên đi những tầm soát những bệnh lý khác như bất thường bẩm sinh, bệnh lý tim mạch... của những trẻ này. Mục tiêu của bài viết này là nhắc lại những kiến thức co bản để chăm sóc và điều trị tốt cho những trẻ IDM.

Hiện tại, có khoảng 3-10% thai kỳ biến chứng do không có sự kiểm soát tốt đường huyết trong thai kỳ. Trong đó, 80% gây ra bởi đái tháo đường trong thai kỳ nhưng không phải là đái tháo đường trước thai kỳ. Con số này sẽ gia tăng đáng kể khi dân số ngày càng có nhiều bạn trẻ béo phì bước vào thời kỳ sinh đẻ.

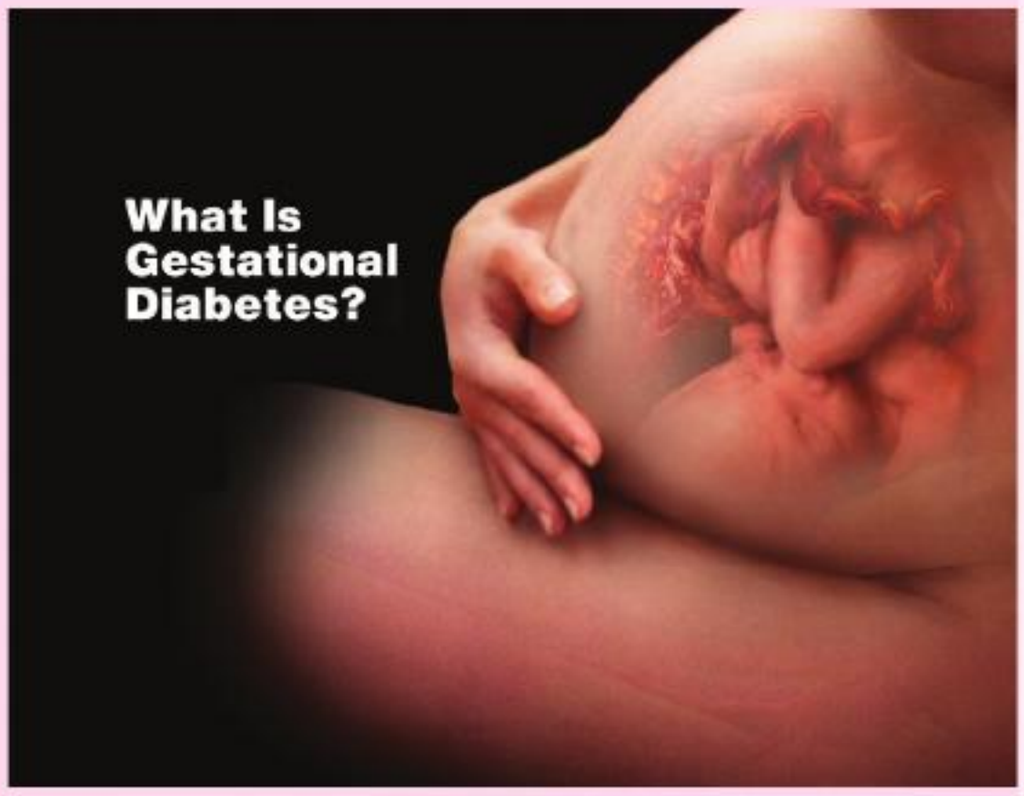
GIẢ THUYẾT PEDERSEN

Hầu hết những di chứng của thai nhi hay trẻ sơ sinh của bà mẹ bị đái tháo đường trong thai kỳ là do sự kiểm soát đường huyết không tốt. Theo tác giả Pedersen, sự tăng đường huyết của mẹ dẫn đến tăng đường huyết thai nhi do đường từ mẹ qua nhau thai. Trước 20 tuần tuổi thai, những tế bào đảo tụy không có khả năng đáp ứng với sự tiết ra insulin và tình trạng tăng đường huyết này tác động chủ yếu lên phôi thai hay thai nhi. Sau 20 tuần, tuyến tụy hoạt động và tiết insulin nhằm cân bằng nồng độ glucose nội mô. Vì nồng độ insulin của mẹ không qua nhau thai với số lượng đáng kể nên tăng đường huyết thai nhi không được kiểm soát dẫn đến phì đại tuyến tụy và tăng sản xuất insulin. Do vậy, sinh bệnh ở trẻ IDM là hệ lụy của tăng đường huyết thai nhi, tăng insulin hay kết hợp cả hai.

ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TRONG KHOẢNG ĐẦU THAI KỲ

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh mối liên hệ rõ rệt giữa

https://tieulun.hopto.org



sự kiểm soát đường huyết ở thời điểm đầu thai kỳ và tần suất những bất thường bẩm sinh. Nghiên cứu cho thấy tỉ lệ bất thường bẩm sinh cao hơn 4 lần tại: não, tim, thận, ruột, xương ở những trẻ IDM. Tỉ lệ bất thường bẩm sinh cũng có thể đoán được từ xét nghiệm HbA1c lúc 14 tuần tuổi thai. Mẹ có chỉ số HbA1c <7% sẽ có nguy cơ sinh con dị tật bẩm sinh như những bà mẹ không đái tháo đường; nếu bà mẹ có HbA1c 7-8,5%, nguy cơ tăng lên 5 lần; nếu bà mẹ có HbA1c >10%, nguy cơ dị tật tăng lên 22 lần.

Như đã nói, những bất thường về cấu trúc xảy ra trong giai đoạn đầu của thai kỳ – tức giai đoạn tạo lập cơ quan. Hơn 50% những bất thường bẩm sinh này xảy ra ở hệ thần kinh trung ương và hệ tim mạch. Bất thường cấu trúc hệ thần kinh thường gặp nhất là thất bại đóng ống thần kinh như: thoát vị màng tủy-tủy sống, thoát vị não và thai vô sọ. Những bất thường hệ tim mạch bao gồm: chuyển vị đại động mạch, thông liên thất, thông liên nhĩ, thiểu sản tim trái, hẹp van động mạch phổi, hẹp cung động mạch chủ. Ngoài ra, cũng gia tăng nguy cơ bất thường xương khớp như: hội chứng thoái hóa đuôi (caudal regression syndrome), bất thường cột sống, bệnh rỗng tủy sống. Bất thường bẩm sinh về thận như: thận ứ nước, bất sản thận, thận có nang. Bất thường bẩm sinh ruột bao gồm hẹp tá tràng và trực tràng.

Hầu hết những bất thường bẩm sinh có thể được phát hiện qua siêu âm tiền sản và khám lâm sàng sàng lọc sau sinh. Một khi có nghi ngờ, những trẻ sơ sinh này cần đánh giá toàn thể qua khám lâm sàng và xét nghiệm tầm soát. Những xét nghiệm tầm soát tất cả trẻ IDM về bất thường bẩm sinh là không cần thiết.

ẢNH HƯỞNG CỦA MẸ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG LÊN SỰ PHÁT TRIỂN CỦA THAI NHI

Sự phát triển

Trong thời gian nửa đầu của thai kỳ, thai nhi bị phơi nhiễm đầu tiên bởi sự gia tăng đường huyết, nhưng lúc này không có đáp ứng tụy nên không có sự tăng insulin dẫn đến thai nhi chậm phát triển.

Trong nửa sau của thai kỳ, sự phì đại tế bào đảo tụy đáp ứng với việc tăng đường huyết sẽ sản xuất nhiều insulin. Sự tăng đường huyết và tăng insulin sẽ dẫn đến hệ quả trong tam cá nguyệt III của thai kỳ có hiện tượng tích tụ mỡ quá mức và gia tăng một phần dự trữ protein. Phần lớn sự tăng cân xảy sau 32 tuần tuổi thai. Gan to, lách to và tim to là những đặc điểm nổi trội ở nhóm bệnh nhân này. Trong quá khứ, có đến 60% những trẻ IDM là con to, nhưng hiện tại, tỉ lệ này khoảng 20-30% nhờ vào việc chẩn đoán sớm và điều trị tích cực bà mẹ đái tháo đường trong thai kỳ.

Ngoài ra, con to làm cho trẻ IDM tăng nguy cơ sang chấn sản khoa vì bất xứng đầu chậu. Do đó, đánh giá trước sinh như: kiểm soát đường huyết của mẹ, ước lượng kích thước và cân nặng thai nhi, cũng như tiền sử thai kỳ làm giảm tần suất tai biến sản khoa.

Trẻ nhẹ cân so với tuổi thai đối với nhóm trẻ IDM (cân nặng thấp hơn 5% bách phân vị so với tuổi thai) chiếm khoảng 5%. Nhóm trẻ này thường xảy ra ở bà mẹ đái tháo đường mắc bệnh lý mạch máu trước đó. Bệnh lý mạch máu ở bánh nhau xảy ra đồng thời với bà mẹ bị tăng huyết áp sẽ dẫn đến dinh dưỡng kém (biểu hiện bởi chậm tăng trưởng trong tử cung) và cung cấp oxy có giới hạn (biểu hiện bởi đa hồng cầu). Với thể trạng như thế, những trẻ này sẽ đối mặt với tăng nguy cơ biến chứng lúc sinh. Mặc dù vậy, tình trạng bệnh lý này có

https://tieulun.hopto.org

thể độc lập đối với sự kiểm soát đường huyết của mẹ.

Chuyển hóa glucose

Đái tháo đường thai kỳ được đặc trưng bởi không dung nạp glucose, thiếu hay kháng insulin. Mẹ không dung nạp với glucose thường được điều trị với insulin ngoại sinh để giữ cho mức glucose về bình thường. Trong khi đó, glucose qua nhau thai một cách dễ dàng, còn insulin thì không. Thai nhi sẽ tăng đường huyết và kích thích tế bào đảo tụy sản xuất insulin, về lâu dài, đường huyết mẹ được kiểm soát và glucose qua nhau thai đều đặn hơn, glucose thai nhi sẽ dần ổn định. Tăng đường huyết mạn tính ở mẹ dẫn đến chậm phát triển thai nhi, trong khi sự giảm đột ngột nồng độ glucose ở mẹ làm cho thai nhi đang trạng thái tăng sản tế bào đảo tụy, tăng nguy cơ hạ đường huyết. Tăng tỉ lệ bệnh tật đồng nghĩa với tăng tỉ lệ tử vong.

Độ bão hòa oxy ở thai nhi

Tăng đường huyết và tăng insulin mạn tính ở thai nhi sẽ ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa cơ bản và ảnh hưởng thứ phát đến độ bão hòa oxy và sự tạo hồng cầu. Tăng đường huyết làm tăng tiêu thụ oxy lên đến 30%, trong khi môi trường thai nhi có giới hạn. Mặc dù thai nhi tăng tỉ lệ hấp thu các chất nhưng bánh nhau không có khả năng gia tăng sự cung cấp oxy cho thai. Sự cung cấp oxy có thể bị trầm trọng thêm bởi những bệnh lý mạch máu nhau thai, đặc biệt ở những bà mẹ mắc bệnh đái tháo đường trước đó. Sự giảm oxy máu ở thai nhi dễ góp phần làm gia tăng tỉ lệ tử vong, toan chuyển hóa, tạo hồng cầu và những thay đổi trong phân phối sắt. Thai nhi đáp ứng với sự giảm oxy máu bằng tăng khả năng mang hay gắn kết oxy. Trẻ IDM gia tăng nồng độ erythropoietin trong máu cuống rốn là dấu chỉ điểm giảm oxy máu thai nhi trước đó, cũng như mức độ nặng nhẹ của đa hồng cầu liên quan đến sự thiếu kiểm soát đường huyết ở mẹ.

Chuyển hóa sắt

Vì khối lượng hồng cầu thai nhi tiêu thụ đến 30%, nên nhu cầu sắt ở thai nhi cũng gia tăng song song. Mỗi gram hemoglobin cần 3,46mg sắt. Bánh nhau của bà mẹ đái tháo đường đáp ứng với tình trạng này bằng cách tăng sự vận chuyển sắt nhưng kết quả này chỉ gia tăng được 11% khả năng vận chuyển mà thôi. Điều này dẫn đến sự huy động sắt từ các cơ quan dự trữ như gan. Kết quả của sự tái phân phối này dẫn đến những cơ quan phát triển khác như não, tim sẽ bị thiếu sắt. Trong một nghiên cứu trên giải phẫu tử thi những trẻ IDM có tình trạng tăng sản tế bào đảo tụy nặng cho thấy 55% nồng độ sắt giảm ở tim và 40% nồng độ sắt giảm ở não. Điều đáng nói là sự thiếu sắt làm cho trẻ không khỏe mạnh và những trẻ này tăng nguy cơ bệnh tật và tử vong.

Bất thường tim mạch

Tần suất chung khoảng 8,5/100 trường hợp trẻ IDM sinh sống. Tăng đường huyết và tăng insulin huyết mạn tính có thể dẫn đến tăng dự trữ glycogen ở vách liên thất. Mặc dù được chẩn đoán ở giai đoạn sơ sinh nhưng bệnh lý tim mạch ở thai nhi có thể quan sát được qua siêu âm tiền sản và sự kiểm soát đường huyết tốt có thể làm đảo ngược tình trạng bệnh.

NHỮNG BIẾN CHỨNG Ở TRẺ SƠ SINH CÓ BÀ MẸ BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Phát triển

Kiểm soát đường huyết của mẹ kém có thể tiên đoán được trẻ sơ sinh sẽ nặng cân (cân nặng lúc sinh lớn hơn 90 bách phân vị hay >4.000g ở trẻ đủ tháng). Tần suất khoảng 15-45% thai kỳ đái tháo đường. Sau sinh, mỗi trẻ nên vẽ biểu đồ về cân nặng, chiều cao, vòng đầu trên đường cong phát triển. Tuy nhiên, nhiều trẻ sinh ra từ bà mẹ bình thường cũng có thể lớn cân hơn so với tuổi thai, nhưng trẻ IDM gia tăng khối lượng mỡ nên có cân nặng cao bách phân vị hơn so với chiều dài và vòng đầu so với tuổi thai. Trẻ IDM bị chậm tăng trưởng trong tử cung cũng nên vẽ lên biểu đồ tăng trưởng để đánh giá mức độ suy dinh dưỡng. Những dấu hiệu lâm sàng

https://tieulun.hopto.org



của những trẻ này bao gồm: thể trạng suy kiệt, khối lượng mỡ và protein cơ thể giảm. Trẻ có chỉ số chu vi cánh tay / vòng đầu bất thường có nguy cơ cao rối loạn chuyển hóa và diễn tiến nên được theo dõi sát.

Chuyển hóa glucose

Sau sinh, trẻ IDM trải qua một giai đoạn ngưng đột ngột sự cung cấp glucose từ mẹ, trong khi đó, mức insulin vẫn còn cao do sự tăng đường huyết trước đó, dẫn đến trẻ dễ dàng bị hạ đường huyết. Có đến 50% trẻ IDM gặp phải hạ đường huyết sau sinh. Hạ đường huyết thường gặp ở trẻ IDM lớn cân so với tuổi thai hay nhỏ cân so với tuổi thai hơn là những trẻ IDM nhưng có cân nặng phù hợp với tuổi thai. Ngưỡng thấp nhất của đường huyết trẻ IDM xảy ra khoảng từ 1 đến 3 giờ tuổi. Hiện tại, định nghĩa hạ đường huyết vẫn còn đang tranh cãi nhưng người ta vẫn khuyến cáo rằng với những trẻ có nguy cơ, phải được tầm soát và nên điều trị khi trẻ có mức đường huyết <40 mg/dL.

Phản ứng hạ đường huyết ở trẻ IDM có khuynh hướng xảy ra trong 2 giờ sau sinh và kéo dài đến 72 giờ tuổi, thậm chí đến 1 tuần. Hạ đường huyết ở trẻ IDM có chậm tăng trưởng trong tử cung là do giảm dự trữ glycogen ở gan hơn là sự tăng insulin máu.

Triệu chứng của hạ đường huyết bao gồm: run giật, đổ mồ hôi, ngưng thở hay thở nhanh, khóc yếu, giảm trương lực cơ, nặng có thể co giật, tăng động, suy hô hấp.

Mục tiêu đầu tiên là ngăn ngừa hạ đường huyết xảy ra bằng cách kiểm soát tốt nồng độ glucose trong suốt thai kỳ, do đó, giảm sự tăng sản insulin của tế bào đảo tụy. Trẻ IDM nên được theo dõi sát vấn đề hạ đường huyết, đặc biệt là những trẻ to cân và chậm tăng trưởng trong tử cung. Việc tầm soát tất cả các trẻ IDM, cũng như gửi tất cả các trẻ này đến khoa dưỡng nhi là không cần thiết. Cần đánh giá nguy cơ của chúng dựa trên tiền sử mẹ và tình trạng thai nhi trước và hiện tại để khu trú theo dõi. Đối với trẻ nguy cơ cao, theo dõi glucose máu hàng giờ trước cữ bú đầu tiên. Sau đó, kiểm tra đường huyết trước mỗi cữ bú trong nhiều cữ kế tiếp. Cho trẻ bú sớm là rất quan trọng, đối với những trẻ ổn định có đường huyết bình thường thì không cần xử trí.

Chuyển hóa canxi và magie

Hạ canxi huyết và magie huyết xảy ra trong vòng 72 giờ đầu sau sinh, chiếm đến 50% trẻ IDM. Những trẻ IDM có suy hô hấp và ngạt thì nguy cơ cao hơn. Trong giai đoạn chuyển tiếp, sự cung cấp canxi bị giảm trong khi mức hormone tuyến cận giáp thai nhi thấp ở cuối thai kỳ, mức calcitonin vẫn còn cao và sự thay đổi có thể có của chuyển hóa vitamin D làm xáo trộn tình trạng canxi nội mô. Những ảnh hưởng này có thể xảy ra trong 24-72 giờ đầu làm cho trẻ dễ rơi vào hạ canxi huyết sớm. Hệ thống hormone tuyến cận giáp trở nên hoạt động lại sau 72 giờ. Tuy nhiên, sự trì hoãn điều hòa của hormone tuyến cận giáp ở trẻ IDM hoàn toàn độc lập với có hay không có sự xuất hiện của ngạt chu sinh.

Hạ magie máu được định nghĩa khi nồng độ magie máu <1,5 mm/dL. Hạ magie máu có thể là biến chứng của hạ canxi máu ở trẻ IDM và làm cho việc điều trị hạ canxi máu gặp nhiều khó khăn.

Dấu hiệu và triệu chứng của hạ canxi máu và magie máu trẻ sơ sinh là tương tự với những dấu hiệu và triệu chứng của hạ đường huyết. Chúng xuất hiện lúc 24-72 giờ tuổi sau so với triệu chứng hạ đường huyết.

https://tieulun.hopto.org

Chỉ những trẻ IDM bị hạ canxi huyết có triệu chứng mới được điều trị với canxi gluconate 10% bơm thật chậm, đường thích hợp là qua catheter trung tâm. Điều trị hạ canxi hiếm khi thành công nếu không điều trị hạ magie đi kèm.

Hạ magie có triệu chứng được điều trị với magnesium sulfate 5% liều 0,5-2,5 mL/kg truyền hơn 1 giờ. Khi truyền, cần theo dõi sát nhịp tim và siêu âm tim vì nguy cơ block tim, chậm nhịp dai dẳng và hạ huyết áp.

Tình trạng huyết học

Đa hồng cầu được định nghĩa khi nồng độ hemoglobin >20 g/L và Hct >65%. Đa hồng cầu xuất hiện khoảng 20-30% trẻ IDM sau sinh. Khi đánh giá đa hồng cầu, dựa vào xét nghiệm lấy máu gót chân là không chính xác vì mẫu này sẽ cho kết quả giả tạo cao. Những triệu chứng của đa hồng cầu là những biểu hiện của tăng độ nhớt máu. Vì chúng ta không đo độ nhớt máu nên những chỉ số hồng cầu được coi như dấu hiệu của tăng độ nhớt máu và những nguy cơ liên quan. Sự tăng tạo hồng cầu mạn tính dẫn đến đa hồng cầu – chính điều này làm trẻ tăng nguy cơ đột quị, co giật, viêm ruột hoại tử, huyết khối thận ở trẻ IDM.

Trẻ IDM đa hồng cầu có sắc hồng sậm, phản xạ chậm chạp, lừ đừ. Sự quánh đặc của độ nhớt máu trong não có thể gây ra cho trẻ những triệu chứng như: bứt rứt, run giật, khóc the thé hay khóc yếu.

Sự quánh đặc ở giường mao mạch của thận, ruột, phổi có thể xảy ra rầm rộ hay âm thầm. Huyết khối tĩnh mạch thận là thường gặp hơn cả ở trẻ IDM và trẻ xuất hiện tiểu máu, có thể khám được 1 khối u vùng hông, giảm tiểu cầu và tăng huyết áp. Sự quánh đặc tại ruột có thể biểu hiện với ăn không tiêu, viêm ruột hoại tử diễn tiến nhanh, tại giường mao mạch phổi có thể biểu hiện bởi tình trạng cao áp phổi tồn tại và làm cho trẻ IDM suy hô hấp nặng nề.

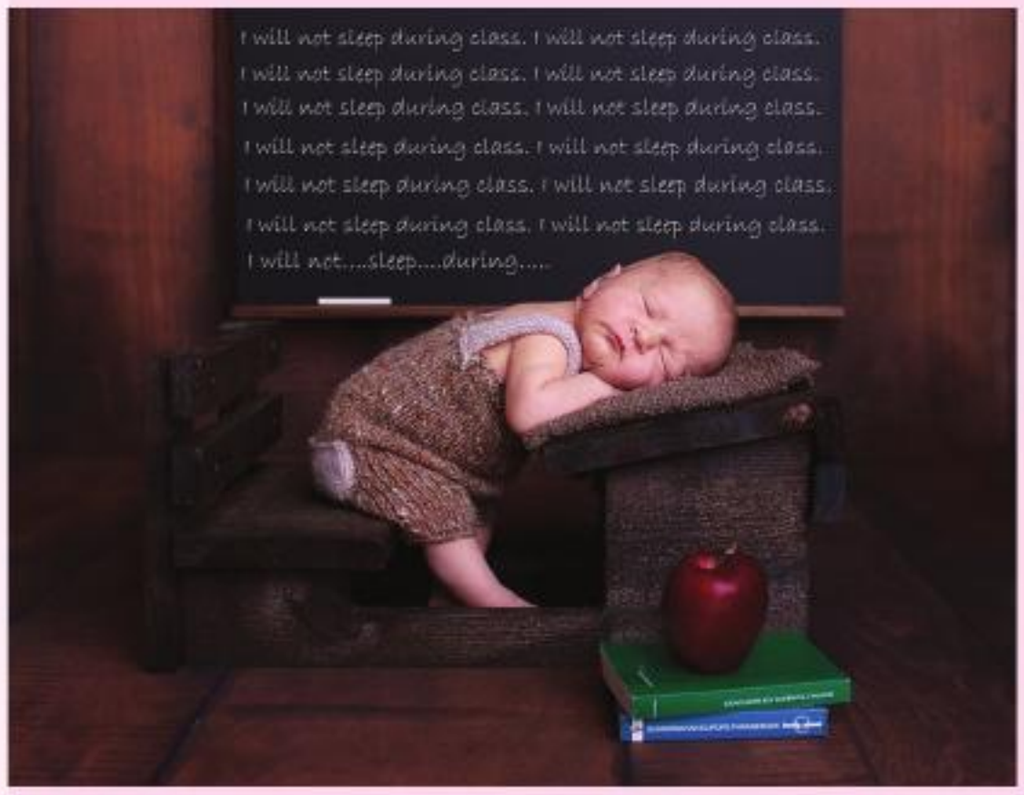
Xét nghiệm ban đầu nên có Hct và tiểu cầu đếm ngay sau sinh. Sau đó, Hct theo dõi mỗi ngày trong 3 ngày đầu bởi thường gặp sự gia tăng trong 3 ngày này. Giảm số lượng tiểu cầu ở trẻ IDM đa hồng cầu là dấu hiệu chỉ điểm của tình trạng sự đặc quánh rất nặng và huyết khối ở bất kỳ giường mao mạch nào ở trẻ đa hồng cầu.

Việc điều trị trẻ sơ sinh đa hồng cầu và tăng độ nhớt máu nên dựa trên triệu chứng lâm sàng hơn là chỉ số Hct. Giữa Hct và độ nhớt máu không có mối liên quan tất yếu ở từng cá thể. Do đó, những trẻ có Hct <65% có thể có triệu chứng lâm sàng, trong khi những trẻ có Hct >65% nhưng vẫn không có triệu chứng. Trẻ không có triệu chứng với Hct 65-70% nên thêm nước bằng truyền dịch ở tốc độ ít nhất 100 mg/kg/ngày và theo dõi Hct hằng ngày trong 3 ngày đầu. Trích máu một phần nên được làm nếu trẻ có triệu chứng hay Hct gia tăng mặc dù điều trị. Tất cả những trẻ có triệu chứng, không kể Hct, và tất cả trẻ IDM với Hct >70% cần được trích máu ngay lập tức để pha loãng độ nhớt máu.

Thiếu sắt

Những nghiên cứu cho thấy rằng 65% trẻ IDM và lên đến 90% những trẻ IDM lớn cân so với tuổi thai có bất thường trong chuyển hóa sắt sau sinh.

Trẻ thiếu sắt tăng nguy cơ bất thường về phát triển tâm thần vận động. Trên động vật, người ta đã chứng



https://tieulun.hopto.org

minh được thiếu máu trong giai đoạn thai kỳ và sớm sau sinh sẽ ảnh hưởng đến sự myelin hóa thần kinh; chuyển hóa năng lượng não và chuyển hóa chất trung gian thần kinh monoamine. Thiếu máu chu sinh dường như làm cho trẻ sơ sinh dễ bị tổn thương não như tăng nguy cơ bệnh lý não cấp tính hay mạn tính do thiếu oxy máu.

Điều trị sắt trong giai đoạn sơ sinh không bao giờ hiệu quả tối ưu bởi vì trẻ không thiếu máu và sự dư thừa của sắt cạn đi cũng từ từ. Sự tái phân bố tự nhiên của sắt xảy ra vì ở trẻ IDM có sự phá hủy các hồng cầu sau sinh và giải phóng sắt đến những cơ quan bị thiếu.

Chức năng tim phổi

Trẻ IDM rất dễ mắc phải triệu chứng hô hấp trong giai đoạn sơ sinh do hội chứng suy hô hấp thiếu surfactant hoặc chậm hấp thu dịch phổi sau sinh mổ. Những trẻ này dễ mắc hội chứng suy hô hấp (RDS) hơn những trẻ sinh ra có cùng tuổi nhưng bà mẹ không bị đái tháo đường. Nguy cơ này gia tăng và tồn tại cho đến khi trẻ xấp xỉ 38 tuần tuổi thai. RDS xảy ra thường ở trẻ IDM là bởi sự trưởng thành muộn của tế bào phế nang type 2. Insulin được cho là ức chế sự tác động trưởng thành của cortisol, dẫn đến sự sản xuất mù mờ của dipalmityl lecithin. RDS được biểu hiện bởi mất thể tích phổi đi kèm với xẹp phổi vi thể.

Bất thường chức năng tim có thể gặp đến 30% những trẻ IDM và tính luôn cả phì đại vách liên thất và bệnh lý cơ tim; 10% suy tim. Phì đại vách liên thất liên quan trực tiếp đến mức độ tăng đường huyết của mẹ, thai nhi và sự kết hợp của tăng insulin huyết gây tăng sự tích trữ glycogen. Phì đại vách liên thất thường thấy đi kèm với bệnh cơ tim, bởi nó dẫn đến hẹp dưới van động mạch chủ và có thể làm suy giảm sức co bóp cơ tim. Mặc dù phì đại vách liên thất và bệnh cơ tim có thể phát hiện cùng lúc nhưng điểm xuất phát của chúng không cùng lúc vì bệnh cơ tim có thể gây ra bởi những nguyên nhân khác như thiếu sắt.

Trong giai đoạn sơ sinh, trẻ IDM kèm phì đại vách liên thất thường biểu hiện lâm sàng với những triệu chứng của tắc nghẽn đường ra thất trái. Sự mất nước và tăng độ nhớt máu trong bệnh cảnh đa hồng cầu làm nặng nề thêm những triệu chứng trên. Dựa trên mức độ tổn thương mà việc điều trị thay đổi từ theo dõi sát cho đến những hỗ trợ đầy đủ về tim mạch và hô hấp cho trẻ bị suy tim. Thuốc vận mạch (inotrope) và giảm thể tích làm nặng nề thêm tình trạng này, trong khi ức chế beta làm giảm tắc nghẽn đường thoát. Nhìn chung, những tổn thương này có thể thoáng qua và giải quyết trong một vài tuần đến vài tháng.

Chuyển hóa bilirubin

Trẻ IDM có nguy cơ cao bị vàng da tăng bilirubin máu do bệnh đa hồng cầu, sự tạo máu không hiệu quả, non yếu trong kết hợp bilirubin tại gan và thải trừ kém. Trẻ IDM có khối lượng hồng cầu lớn hơn, tạo ra nguồn bilirubin cao hơn 30% so với bình thường nên đòi hỏi phải có sự gắn kết và thải trừ ở gan. Nồng độ bilirubin nên được theo dõi bắt đầu trong 24 giờ đầu và cần theo dõi sát đến 5 ngày.

Chức năng thần kinh

Trẻ IDM có thể xuất hiện những bất thường thần kinh



https://tieulun.hopto.org

cấp tính thứ phát từ những rối loạn hệ thần kinh trung ương. Những thay đổi này xảy ra là hậu quả của ngạt chu sinh, bất thường glucose - điện giải, độ quánh đặc của máu trong bệnh đa hồng cầu và chấn thương lúc sinh. Thời gian xuất hiện triệu chứng có thể cung cấp những gợi ý cho nguyên nhân bệnh. Những triệu chứng xuất phát từ suy thai chu sinh hay hạ đường huyết điển hình khởi đầu trong 24 giờ đầu sau sinh, trong khi những triệu chứng hạ canxi và magie xuất hiện trong khoảng 24-72 giờ. Nguy cơ co giật do ngạt lúc sinh thường đạt mức đỉnh điểm lúc 24 giờ tuổi.

Triệu chứng não có thể gồm: co giật, run chi, lừ đừ, thay đổi trương lực cơ và rối loạn vận động. Dây thần kinh tủy sống cũng dễ bị sang chấn lúc sinh biểu hiện bởi các triệu chứng như liệt đám rối thần kinh cánh tay.

Trẻ IDM lớn cân đặc biệt dễ bị ngạt lúc sinh là vì thai nhi quá to, dễ bị nguy cơ kẹt vai trong lúc sinh, do bản thân nội tại của trẻ IDM có giảm oxy máu, bệnh cơ tim và thiếu sắt ở mô. Ba yếu tố trên có thể làm giảm sự chịu đựng của trẻ IDM đối với stress lúc sinh và có thể hạn chế sự đáp ứng của trẻ đối với việc hồi sức.

Nhìn chung, việc điều trị bao gồm sửa chữa những rối loạn chuyển hóa và huyết học trước khi điều trị thuốc chống co giật. Điều trị những rối loạn tiềm ẩn thường đẩy lùi co giật và không tái phát.

NHỮNG DI CHỨNG LÂU DÀI CỦA TRẺ CÓ BÀ MẸ BỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Vấn đề chính cần giải quyết về nguy cơ lâu dài của trẻ IDM là béo phì, đái tháo đường, những di chứng thần kinh và tình trạng thiếu sắt. Không có bằng chứng đủ mạnh để chứng minh rằng những trẻ sơ sinh lớn cân so với tuổi thai sẽ phát triển thành những trẻ béo phì và người lớn béo phì. Hầu hết trong số đó, chúng dường như sẽ trở về đường cong tăng trưởng bình thường của chủng dân số chung. Đái tháo đường có yếu tố di truyền nên những trẻ IDM sẽ dễ mắc phải đái tháo đường trong cuộc sống sau này.

Trẻ IDM có nguy cơ cao chậm phát triển về nhận thức và vận động trong cuộc sống. Tiên lượng của trẻ IDM có co giật giai đoạn sơ sinh phụ thuộc vào nguyên nhân gây co giật. Những trẻ có co giật thứ phát do rối loạn chuyển hóa (hạ đường huyết, hạ canxi huyết) có khoảng 10-50% nguy cơ bất thường sự phát triển thần kinh sau này; 80% những trẻ co giật do bệnh não thiếu oxy sẽ chậm phát triển về thần kinh.

TÓM LẠI

Những tiến bộ trong điều trị bà mẹ đái tháo đường đã làm giảm tỉ lệ tử vong và bệnh tật cho trẻ sơ sinh. Vì hầu hết bệnh tật về mặt dịch tễ và bệnh sinh có liên quan chặt chẽ với tăng đường huyết và insulin ở thai nhi nên sự kiểm soát đường huyết tích cực phải được đảm bảo. Mặc dù tỉ lệ biến chứng đã thấp hơn những thập kỷ trước, nhưng lại có sự gia tăng mạnh mẽ của trẻ IDM vì ngày càng có nhiều thanh thiếu niên béo phì và chúng sẽ bước vào thời kỳ sinh đẻ. Điều này sẽ dẫn đến tần suất mắc hội chứng chuyển hóa X (kháng insulin và đái tháo đường type 2 ở người lớn) gia tăng. Biểu hiện sớm của hội chứng này có thể là bất dung nạp glucose trong thai kỳ ở phụ nữ béo phì không có đái tháo đường. Do đó, các nhà lâm sàng luôn phải cảnh giác cao độ khi có nghi ngờ chẩn đoán đái tháo đường thai kỳ và có những tầm soát cho các trẻ con của bà mẹ đái tháo đường thai kỳ về các bệnh tật trong giai đoạn sơ sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Kalhan SC, Parimi PS, Lindsay CA (2002). Pregnancy complicated by diabetes mellitus. In: Fanaroff AA, Martin RJ, editors. Neonatal-perinatal medicine: diseases of the fetus and infant. 7th edition. Philadelphia: Mosby; 1357-1362.
2. Mimouni FB, Mimouni G, Bental YA (2013). Neonatal Management of the Infant of Diabetic Mother. Pediat Therapeut; 4:186.
3. Nold Joan L, Georgieff Michael K (2004). Infants of diabetic mothers. Pediatr Clin N Am; 51:619-637.
4. Sehring S (2003). Infants of Diabetic Mothers. Intensive Care Nursery House Staff Manual. 8th edition.

https://tieulun.hopto.org

Gel rửa nhẹ dịu không xà phòng

Saforelle®

Soin Lavant Doux

Làm dịu da với chiết xuất Ngưu Bàng



Tự tin với cảm giác mềm mại nhẹ dịu

Laboratoires IPRAD

Công ty chịu trách nhiệm đưa sản phẩm mỹ phẩm ra thị trường:
CÔNG TY CỔ PHẦN DƯỢC PHẨM TEDIS - VIỆT HÀ
Lô F.2B, Đường số 2, Khu Công Nghiệp Long Hậu,
Xã Long Hậu, Huyện Cần Giuộc, Tỉnh Long An
Thông tin sản phẩm xin liên hệ: (08) 5413 5188 / 3873 4205

Số phiếu tiếp nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo mỹ phẩm của Sở Y Tế Long An: 01/15/QCMP-LA ngày 12/02/2015

https://tieulun.hopto.org



BẢO VỆ HỆ THẦN KINH Ở TRẺ SINH NON

BS. Nguyễn An Nghĩa

Bộ môn Nhi, Đại học Y Dược TPHCM

GIỚI THIỆU

Sinh non (trước 37 tuần tuổi thai) là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và di chứng ở trẻ sơ sinh. Đã có nhiều nỗ lực đáng kể nhằm cải thiện tỉ lệ sinh non nhưng bất chấp những cố gắng trên, tỉ lệ sinh non chỉ thay đổi không đáng kể. Tuy nhiên, qui trình chăm sóc trẻ sinh non trong thời gian gần đây lại đạt được những tiến bộ vượt bậc và nhờ đó, những trường hợp sinh non khoảng 23 tuần tuổi được nuôi sống đã trở nên khá thường gặp.

Do tỉ lệ sống ở trẻ sinh non được cải thiện nhanh hơn việc ngăn ngừa sinh non, tác động của các biến chứng lâu dài trên trẻ sinh non đã tăng lên thấy rõ, nhất là các di chứng về thần kinh. Ở trẻ sinh cực non, các di chứng thần kinh thay đổi khá đa dạng, từ khiếm khuyết nhận thức và hành vi mức độ nhẹ đến những khuyết tật nặng. Cũng vì thế, việc bảo vệ hệ thần kinh cho trẻ ở thời điểm chu sinh cần phải được chú trọng nhằm làm giảm các hậu quả này.

Bài viết sẽ tập trung vào các di chứng thần kinh liên quan sinh non và các điều trị hiện tại để ngăn ngừa tổn thương não ở trẻ sinh non.

SINH NON

Dịch tễ học

Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa sinh non là những trường hợp sinh trước 37 tuần tuổi thai. Theo thống kê,

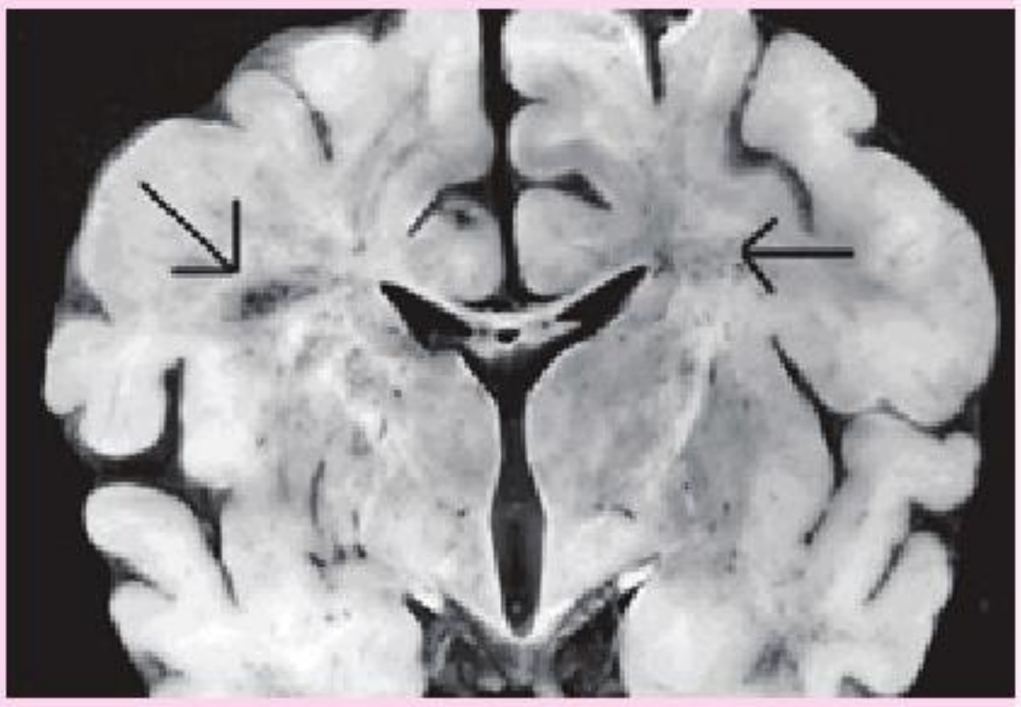
https://tieulun.hopto.org

trong năm 2010, có khoảng 14,9 triệu trẻ sinh non trên toàn thế giới, chiếm gần 11,1% tổng số cuộc sinh. Tùy theo từng quốc gia, tỉ lệ này sẽ thay đổi từ 5% đến 18%.

Các biến chứng xuất hiện ở trẻ sinh non chịu trách nhiệm cho khoảng 35% các trường hợp tử vong sơ sinh trên toàn cầu và là nguyên nhân đứng hàng thứ hai gây tử vong cho trẻ dưới 5 tuổi. Trẻ sinh non nói chung có 27,9% nguy cơ mắc ít nhất một di chứng và 8,1% nguy cơ bị nhiều di chứng. Những di chứng thường gặp nhất bao gồm: các vấn đề về khả năng học tập và nhận thức, chậm phát triển, bại não, tổn thương thị lực và thính lực.

Tỉ lệ sống ở trẻ sinh non

Mặc dù phần lớn các ca sinh non xảy ra sau tuần 32 của thai kỳ (12,5 triệu ca, chiếm 84% tổng số ca sinh non trên toàn thế giới, theo thống kê năm 2010), nhưng các ca sinh non trước 32 tuần tuổi thai mới là phần chịu trách nhiệm chính cho cả gánh nặng về lâm sàng lẫn tài chính. Chăm sóc sơ sinh được cải thiện đến nỗi ở những quốc gia đã phát triển, 90% trẻ sinh non trước tuần thứ 28 của thai kỳ giờ đây có thể được nuôi sống. Mặc dù thành tích trên đáng được khích lệ, nhưng những trẻ này lại có nguy cơ cao mắc các khuyết tật nặng và bại não.



Hình 1. Tổn thương xuất huyết trong não thất (mũi tên bên trái) và nhuyễn chất trắng quanh não thất (mũi tên bên phải)

Các di chứng liên quan đến phát triển hệ thần kinh ở trẻ sinh non

Các di chứng liên quan đến phát triển hệ thần kinh ở trẻ sinh non bao gồm: bại não, thiểu năng nặng, mất thính lực do tổn thương thần kinh dẫn truyền, mất thị lực, động kinh, các khiếm khuyết nhận thức và hành vi thể nhẹ hơn. Những di chứng này có ảnh hưởng rất lớn không chỉ bản thân trẻ mà cả gia đình trẻ, chẳng hạn như: gây ra những khó khăn về tài chính, làm giảm các hoạt động xã hội hay gây nên những cú sốc tinh thần cho cả gia đình. Do đó, việc ngăn ngừa sinh non cùng với các di chứng có ý nghĩa rất quan trọng trên cả phương diện cá nhân trẻ lẫn phương diện xã hội.

Bại não

Định nghĩa và yếu tố nguy cơ

Bại não được định nghĩa là "một nhóm các rối loạn phát triển về vận động và tư thế, gây nên các giới hạn hoạt động mặc dù các rối loạn này không tiến triển thêm, xảy ra trong não trẻ nhũ nhi hoặc bào thai đang phát triển". Thông thường, nhiều yếu tố (trước sinh, trong sinh và sau sinh) sẽ phối hợp với nhau đưa đến tình trạng bại não.

Sinh non, nhiễm trùng chu sinh, thiểu năng bánh nhau-tử cung mạn tính cũng là những yếu tố quan trọng khác góp phần hình thành bại não. Liệt co cứng đối xứng hai bên là dạng bại não thường gặp nhất ở trẻ sinh non *(Bảng 1)*.

Sinh lý bệnh

Bại não thường hiện diện trong các trường hợp tổn thương chất trắng lan tỏa hoặc nhuyễn chất trắng cạnh não thất (hoặc cả hai). Di chứng này cũng có thể xuất hiện ở những bệnh nhi có tổn thương xuất huyết trong

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Phân loại bại não

Phân nhóm	Đặc điểm	Tiên lượng tổn thương liên quan
Thể co cứng *tổn thương chất trắng lan tỏa kèm thương tổn bó tủy-vỏ*		
Liệt đối xứng: thường gặp nhất ở trẻ sinh non	• Co cứng ở chi dưới • Nguy cơ lé mắt • Thường gặp các vấn đề về học tập, khả năng tập trung, các rối loạn giao tiếp	• 30% có tổn thương khả năng nhận thức • 80-90% có thể di chuyển (cần / không cần trợ giúp) • Tự chăm sóc • Kiểm soát được cơ vòng
Liệt nửa người: liên quan với đột quị, dị dạng mạch máu, xuất huyết trong não thất một bên, nhuyễn chất trắng quanh não thất	• Co cứng một bên • Xuất hiện sớm tổn thương bất đối xứng trong vận động hoặc các khả năng về mặt chức năng (hoặc cả hai) • Nguy cơ tổn thương mất thị trường (visual field) cũng như các rối loạn nhận thức hay giao tiếp từ nhẹ đến trung bình • Tỉ lệ cao bị động kinh cục bộ	• 60% có trí thông minh bình thường và có thể di chuyển (cần / không cần trợ giúp), trước 36 tháng tuổi • Khó khăn khi mặc quần áo có khóa kéo, tự chăm sóc và kiểm soát được cơ vòng
Liệt tứ chi: liên quan với sinh ngạt nặng ở tất cả các trẻ, xuất huyết trong não thất thể nặng và nhuyễn chất trắng quanh não thất ở trẻ sinh non	Không chỉ tất cả các chi mà cả cơ thân và cơ miệng đều bị ảnh hưởng	• 50% đạt được một vài mức độ di chuyển cần hỗ trợ, 25% cần hỗ trợ tối thiểu, 25% tổn thương nặng và không thể di chuyển • Khoảng 50% có nguy cơ động kinh, chậm phát triển tâm thần, điếc, tổn thương thị lực nặng • Giới hạn khả năng giao tiếp và tiêu tiểu không tự chủ khá thường gặp
Liệt đơn chi và liệt ba chi	• **Liệt đơn chi**: chỉ 1 chi bị ảnh hưởng • **Liệt ba chi**: ba chi bị ảnh hưởng	Mức độ tàn tật tùy thuộc vào chi bị ảnh hưởng và mức độ tổn thương
Thể không co cứng *tổn thương các tế bào ngoại tháp*		
Rối loạn vận động: tổn thương hạch nền hoặc đồi thị	• **Dạng múa vờn**: trẻ nhũ nhi giảm trương lực với múa giật (kiểu vận động giật, nhanh, ngẫu nhiên) và múa vờn (kiểu vận động vờn, chậm) • **Rối loạn trương lực**: trẻ nhũ nhi có biểu hiện cứng ở vùng cổ và thân	• Các vấn đề về khả năng nói, chẳng hạn như chứng loạn vận ngôn khá thường gặp • 30-78% có trí thông minh bình thường • 50% đạt được một vài mức độ di chuyển
Thất điều: tổn thương tiểu não	Các vấn đề về vận động tự ý, thăng bằng và cảm nhận độ sâu (khả năng thị giác giúp cảm nhận thế giới trong không gian 3 chiều)	• Khó khăn trong vận động vùng miệng khá thường gặp, thường là run, kiểm soát đầu kém và khó khăn trong khả năng phối hợp nói chung • Trẻ di chuyển trên một biên độ rộng và có dáng đi loạng choạng

https://tieulun.hopto.org

não thất và xuất huyết trong nhu mô não *(Hình 1)*. Các tổn thương được ghi nhận trong bại não bao gồm: tổn thương bó tủy-vỏ (bó mang các sợi thần kinh từ vỏ não vận động đến tủy sống) và các nhánh từ đồi thị sau nối đồi thị với vỏ não vùng đỉnh-chẩm sau, mất tế bào thần kinh vùng tiểu não và hạch nền. Do đó, các dấu hiệu lâm sàng của bại não có thể xuất phát từ tổn thương đa vùng trong não.

Xuất độ

Tỉ lệ bại não vào khoảng 1,5-2,5/1.000 trẻ sinh sống và duy trì khá ổn định ở mức này. Một tổng quan hệ thống ghi nhận tỉ lệ hiện mắc của bại não trên toàn thế giới vào năm 2013 là 2,11/1.000 trẻ sinh sống và tỉ lệ này có tương quan nghịch với tuổi thai cũng như cân nặng lúc sinh. Tỉ lệ bại não cao nhất ở trẻ có cân nặng lúc sinh 1.000-1.499g (59,8/1.000 trẻ sinh sống) và thấp nhất ở trẻ có cân nặng trên 2.500g (1.33/1.000 trẻ sinh sống). Tương tự, tỉ lệ này cao hơn ở trẻ sinh non trước tuần 28 của thai kỳ (111,8/1.000) so với trẻ sinh sau tuần 36 của thai kỳ (1,35/1.000). Xuất độ mắc mới của bại não cũng gia tăng đáng kể khi có sự hiện diện của tình trạng chậm tăng trưởng. Trẻ nhũ nhi có cân nặng dưới bách phân vị thứ 3 sẽ gia tăng nguy cơ bị bại não. Tuổi thai là một yếu tố tiên đoán bại não mạnh hơn so với chậm tăng trưởng.

Các di chứng liên quan phát triển thần kinh khác ở trẻ sinh non

Rối loạn chức năng vận động

Mặc dù có nhiều trường hợp trẻ sinh non biểu hiện những bất thường vận động do thần kinh, phần lớn đều không bị bại não. Khoảng 40-60% trẻ sinh trước tuần 32 của thai kỳ mắc các tổn thương về kỹ năng vận động tinh vi. Các bất thường vận động khác liên quan đến sinh non bao gồm: chậm phát triển vận động thô mức độ nhẹ, các bất thường vận động kéo dài do thần kinh như các kiểu vận động không cân xứng và căng gân gót, và các tổn thương trong khả năng lên kế hoạch di chuyển hoặc hòa hợp vận động-cảm giác.

Mất thính lực do thần kinh dẫn truyền và mất thị lực

Tổn thương thính lực và thị lực cũng có tương quan nghịch với tuổi thai và cân nặng khi sinh. Tỉ lệ các tổn thương này gia tăng ở những trường hợp xuất huyết trong não thất hay nhuyễn chất trắng cạnh não thất (hoặc cả hai).

Ảnh hưởng khả năng học tập và nhận thức

Ảnh hưởng khả năng học tập và nhận thức là những di chứng phát triển thần kinh thường gặp nhất ở trẻ sinh non. Một nghiên cứu cho thấy ở mốc 2 tuổi, 54% trẻ sinh trước 27 tuần tuổi thai có thương số phát triển tâm thần Griffith thấp dưới mức trung bình đến hơn 2 độ lệch chuẩn và chỉ có 40% có khả năng nhận thức bình thường. Trẻ sinh trước 27 tuần tuổi thai cũng gia tăng nguy cơ mắc các rối loạn phổ tự kỷ.

Các nghiên cứu với mục tiêu bảo vệ hệ thần kinh cho bào thai thường gặp phải một số giới hạn bởi vì: (1) bại não thường là hậu quả lâm sàng duy nhất được nghiên cứu và (2) sự trùng lặp đáng kể giữa tất cả các hậu quả liên quan phát triển thần kinh.

SINH LÝ BỆNH CỦA SINH NON VÀ TỔN THƯƠNG NÃO CHU SINH

Từ năm 1950, đã có những báo cáo cho thấy sinh non có mối liên quan mạnh với nhiễm trùng ối với các mẫu cấy nước ối dương tính được ghi nhận ở 20-30% sản phụ sinh non. Mặt khác, tuổi thai và nhiễm trùng ối có tương quan nghịch. Hơn 85% các ca sinh non trước 28 tuần tuổi thai có dấu hiệu nhiễm trùng ối về mặt mô học. Tình trạng viêm ở mẹ, xác định bởi sự gia

https://tieulun.hopto.org

tăng interleukin 6 trong dịch ối, sẽ gây nên những tác động có hại trong thời kỳ chu sinh. Khi có nhiễm trùng ối, bào thai cũng có thể phát triển đáp ứng viêm dẫn đến những tổn thương thần kinh. Hội chứng đáp ứng viêm bào thai, đặc trưng bởi sự gia tăng interleukin 6 trong huyết tương bào thai, có liên quan với bệnh cảnh nhuyễn chất trắng quanh não thất.

Nhuyễn chất trắng quanh não thất có 2 dạng tổn thương: khu trú và lan tỏa. Dạng khu trú đặc trưng với tổn thương hoại tử gây mất tất cả các thành phần tế bào trong chất trắng quanh não thất lớp sâu, dẫn đến bệnh lý nang. Trong khi đó, dạng lan tỏa lại đặc trưng bằng tổn thương mất các oligodendrocyte (tế bào thần kinh đệm ít gai) đang phát triển, gia tăng bất thường số lượng astrocyte (sao bào) và microglia đưa đến những tổn thương chất trắng lan tỏa. Thiếu máu cục bộ hoặc tình trạng viêm có thể dẫn đến hoạt hóa microglia, gây độc tế bào do kích thích quá mức và stress oxy hóa.

Các tổn thương thần kinh trong giai đoạn chu sinh xảy ra không chỉ bởi tổn thương chất trắng mà còn do tổn thương chính các tế bào thần kinh, các bất thường tại vỏ não, đồi thị và hạch nền đã được ghi nhận. Tổn thương sợi trục và tế bào thần kinh lan rộng thường đi cùng với tổn thương chất trắng và là nguyên nhân tiềm ẩn đưa đến các di chứng thần kinh.

HIỆU QUẢ BẢO VỆ HỆ THẦN KINH CỦA PROGESTERONE

Đã có những chứng có chứng tỏ hiệu quả của progesterone trong việc ngăn ngừa sinh non. Thú vị hơn nữa, progesterone cũng cho thấy lợi ích trong việc bảo vệ hệ thần kinh cho trẻ.

Progesterone và đặc biệt là alloprenanolone (một dẫn xuất của progesterone) có vai trò quan trọng trong tăng trưởng não; tăng khả năng sống của tế bào thần kinh đệm, tế bào thần kinh và có khả năng sửa chữa các tế bào này sau tổn thương. Mặc dù chưa có nghiên cứu nào khảo sát hiệu quả của progesterone trong ngăn ngừa bại não, allopregnanolone đã cho thấy hiệu quả bảo vệ hệ thần kinh qua thực nghiệm trên mô hình động vật sinh ngạt đủ tháng. Thêm vào đó, các thử nghiệm trên động vật bị tổn thương chất trắng đã chứng tỏ progesterone có khả năng làm giảm viêm và tăng hình thành vỏ myelin. Chính vì mất các tế bào tiền thân của oligodendrocyte do viêm có thể đưa đến tổn thương chất trắng và bại não, progesterone có thể được sử dụng để bảo vệ thần kinh trong giai đoạn chu sinh thông qua tác dụng giảm viêm. Tuy nhiên, liệu tác động của progesterone trong việc ngăn ngừa sinh non có độc lập với vai trò trên bại não hay không vẫn chưa được biết rõ.

HIỆU QUẢ BẢO VỆ HỆ THẦN KINH CỦA CORTICOSTEROID

Điều trị corticosteroid trước sinh ban đầu nhằm làm giảm tình trạng suy hô hấp ở trẻ sinh non. Tuy nhiên, theo thời gian, các lợi điểm khác của corticosteroid dần dần được nhận ra. Vào năm 1995, Viện Sức khỏe Quốc gia (National Institutes of Health – NIH) và Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (American College of Obstetricians and Gynecologists – ACOG) đã thống nhất khuyến cáo dùng corticosteroid trong phòng ngừa hội chứng suy hô hấp, xuất huyết trong não thất và tử vong sơ sinh.

Một số nghiên cứu, thông qua đánh giá bằng siêu âm, đã chứng tỏ steroid làm giảm tỉ lệ xuất huyết trong não thất ở trẻ. Thêm vào đó, còn có những chứng có cho thấy corticosteroid làm giảm tỉ lệ nhuyễn chất trắng quanh não thất. Sự giảm tỉ lệ cả hai tình trạng trên đều dẫn đến sự cải thiện tiên lượng về phát triển thần kinh.

Hướng dẫn của NIH - ACOG ban đầu khuyến cáo sử dụng steroid trong khoảng 24-34 tuần tuổi thai với những sản phụ được dự đoán sẽ sinh non. Thế nhưng khi ngưỡng sống sót của trẻ sinh non được cải thiện, steroid được xem xét sử dụng ở cả những tuổi thai nhỏ

https://tieulun.hopto.org

hơn. Dựa vào các dữ liệu gần đây, việc sử dụng steroid để cải thiện tỉ lệ sống còn và bảo vệ hệ thần kinh được chấp nhận ở tuần thứ 23 của thai kỳ, song song với việc tham vấn cho sản phụ về khả năng cần hồi sức trẻ.

HIỆU QUẢ BẢO VỆ THẦN KINH CỦA MAGNESIUM SULFATE

Hiện nay, các thuốc có hiệu quả bảo vệ hệ thần kinh được sử dụng trên lâm sàng chỉ bao gồm corticosteroid và magnesium sulfate. Mặc dù hiệu quả của corticosteroid trước sinh đã được xác nhận một cách rõ ràng, hiệu quả của magnesium sulfate vẫn chưa được hiểu rõ. Một nghiên cứu ca-chứng công bố năm 1995 lần đầu tiên đã báo cáo rằng magnesium sulfate có thể giúp ngăn ngừa bại não. Nghiên cứu bao gồm 2 nhóm: nhóm đầu gồm các trẻ có cân nặng khi sinh rất thấp (<1.500g) với tuổi thai trung bình 28,9 tuần tuổi, bị bại não trung bình-nặng và sống hơn 3 năm; nhóm 2 là nhóm chứng bao gồm các trẻ có cân nặng lúc sinh rất thấp được lựa chọn ngẫu nhiên với tuổi thai trung bình 28,4 tuần. Cả hai nhóm được phân chia tùy thuộc vào sự tiếp xúc với magnesium sulfate trước sinh. Kết quả cho thấy trẻ có tiếp xúc với magnesium sulfate có tỉ lệ bại não thấp hơn nhóm chứng (tỉ số chênh 0,14).

Các quan điểm về sử dụng magnesium sulfate

Tuy lợi điểm magnesium sulfate trong bảo vệ thần kinh cho trẻ đã được chứng tỏ, mối quan tâm hàng đầu hiện nay chính là độ an toàn của magnesium sulfate, đặc biệt trong các trường hợp sinh non. Một số nghiên cứu cho thấy sử dụng magnesium sulfate ở tuổi thai sớm có thể làm tăng tỉ lệ tử vong cho trẻ. Tuy nhiên, các nghiên cứu này đều gặp một số hạn chế trong thiết kế nghiên cứu và lý giải kết quả. Mặt khác, có những nghiên cứu cũng đã chỉ ra magnesium sulfate có thể gây bất thường trong phát triển hệ xương của bào thai. Cũng chính vì điều này, Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã phải thay đổi phân loại magnesium sulfate từ nhóm A (bao gồm những thuốc đã được chứng tỏ không có nguy cơ gây hại cho bào thai) sang nhóm D (những thuốc có bằng chứng cho thấy khả năng gây hại cho bào thai, tuy nhiên, có thể cân nhắc sử dụng khi cần thiết).

Tóm lại, dựa trên các dữ liệu hiện có, FDA kết luận rằng nên tránh sử dụng liên tục magnesium sulfate kéo dài hơn 5-7 ngày. Liều và thời gian ngưỡng mà vượt qua mức đó có thể gây tổn thương cho bào thai hiện vẫn chưa được biết rõ.

Magnesium: cơ chế hoạt động

Hiệu quả bảo vệ thần kinh của magnesium sulfate liên quan khả năng hoạt động như một chất đối vận theo cơ chế không cạnh tranh với thụ thể NMDA. Sự hiện diện của thụ thể NMDA trên các tế bào tiền thân của oligodendrocyte làm tăng độ nhạy cảm của các tế bào này đối với tình trạng độc tế bào thần kinh do kích thích quá mức bởi glutamate. Do đó, magnesium sulfate có thể phần nào ngăn ngừa tình trạng gây độc tế bào thần kinh. Ngoài ra, magnesium sulfate cũng ngăn ngừa sự chết tế bào thần kinh.

Một số nghiên cứu ủng hộ sử dụng magnesium sulfate đã cho thấy điều trị magnesium sulfate giúp giảm tỉ lệ tử vong, bại não, rối loạn chức năng vận động thô, rối loạn chức năng nhận thức ở trẻ sinh non.

Phác đồ

Một số các hướng dẫn thực hành lâm sàng liên quan sử dụng magnesium sulfate với mục tiêu bảo vệ hệ thần kinh cho trẻ sinh non được tóm tắt trong bảng 2. Nhìn chung, mặc dù có sự thống nhất về liều dùng nhưng vẫn còn sự khác biệt về thời điểm điều trị giữa các hướng dẫn. ACOG không đưa ra một hướng dẫn chuyên biệt về liều cũng như tuổi thai bắt đầu điều trị magnesium sulfate.

https://tieulun.hopto.org

Vẫn cần thêm những nghiên cứu về hiệu quả cũng như độ an toàn của magnesium sulfate đối với trẻ sinh non, để có thể đi đến một hướng dẫn điều trị thống nhất. Trong các trường hợp sinh non theo kế hoạch tính trước, magnesium sulfate nên được khởi đầu ở pha hoạt động của chuyển dạ hoặc trước cuộc mổ bắt con ít nhất 2 giờ đồng hồ.

MỘT SỐ ĐIỀU TRỊ HỨA HẸN TRONG TƯƠNG LAI

N-acetylcysteine

N-acetylcysteine có đặc tính kháng viêm và kháng oxy hóa – đây là những đặc tính hữu dụng trong ngăn ngừa sinh non và tổn thương não chu sinh. Hiệu quả bảo vệ hệ thần kinh của N-acetylcysteine đã được chứng tỏ trên mô hình động vật sinh non có tổn thương não chu sinh.

Erythropoietin

Erythropoietin cũng là một thành tố bảo vệ thần kinh đầy hứa hẹn. Cytokine này có một số hoạt động giúp ngăn ngừa bảo vệ tổn thương não ở trẻ sinh non. Erythropoietin giúp giảm số tế bào chết, hoạt động như một thành tố kháng viêm, thúc đẩy quá trình tăng sinh tế bào thần kinh, bảo vệ các oligodendrocyte.

Melatonin

Melatonin được tổng hợp bên trong cơ thể từ chất dẫn truyền thần kinh serotonin. Thành tố này có khả năng kháng oxy hóa cao và lọc bỏ các gốc tự do, cũng như có khả năng giảm sự sản xuất các cytokine tiền viêm. Melatonin là một ứng viên sáng giá cho việc bảo vệ hệ thần kinh do có thể xuyên qua các hàng rào sinh lý khá tốt và đến các khoang dưới tế bào.

Tế bào gốc từ máu cuống rốn

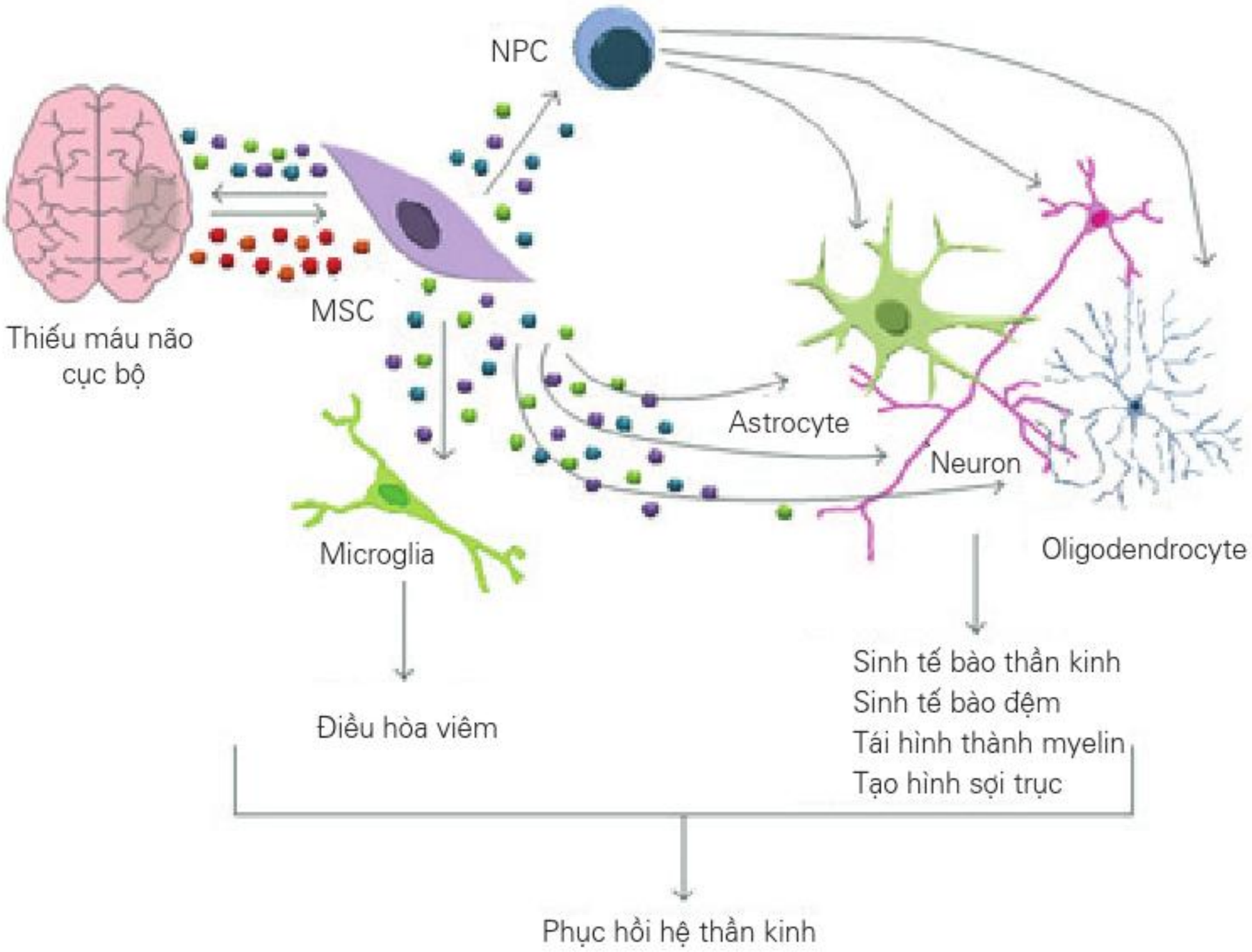
Đây cũng là một phương pháp điều trị đầy hứa hẹn. Máu cuống rốn bao gồm những nhóm tế bào gốc và tế bào đầu dòng khác nhau với khả năng bảo vệ thần kinh. Hai quần thể tế bào đặc biệt, tế bào đầu dòng nội mạc

Bảng 2. Các hướng dẫn sử dụng magnesium sulfate để bảo vệ hệ thần kinh trẻ sinh non đã được công bố

Khuyến cáo	Tuổi thai	Liều	Bình luận
SOGC	<32 tuần	4g liều bolus, sau đó 1 g/giờ cho đủ 24 giờ	Liều tương tự với các điều trị hiện tại trong phòng ngừa sản giật
RCOG	<30 tuần	4g liều bolus, sau đó 1 g/giờ cho đủ 24 giờ	Hướng dẫn của Úc đã được thông qua
ANCP	<30 tuần	4g liều bolus, sau đó 1 g/giờ cho đủ 24 giờ	Giới hạn <30 tuần tuổi thai vì giới hạn về chứng có và có hiệu quả cao nhất trong giai đoạn này
ACOG	Không có khuyến cáo chi tiết	Không có khuyến cáo chi tiết	Khuyến cáo điều trị bảo vệ hệ thần kinh cho trẻ dựa trên kết quả từ các nghiên cứu lớn đã công bố

Chú thích: ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists;
ANCP: Australian National Clinical Practice; RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynecologists;
SOGC: Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada

https://tieulun.hopto.org



Hình 2. Sơ đồ tế bào gốc trung mô giúp phục hồi tổn thương thần kinh sau tổn thương thiếu máu cục bộ-thiếu oxy ở trẻ sơ sinh

(MSC: Mesenchymal Stem Cell – tế bào gốc trung mô; NPC: Neural Stem Cell – tế bào gốc dòng tế bào thần kinh)

và tế bào gốc trung mô có vai trò hứa hẹn nhất. Các tế bào đầu dòng nội mạc giúp duy trì sự hợp nhất và ổn định mạch máu cũng như đóng vai trò trung gian trong đáp ứng với các tổn thương mạch máu. Trong khi đó, tế bào gốc trung mô là tế bào đa năng giúp đẩy mạnh hồi phục và sửa chữa mô cho cơ thể chủ. Chúng hỗ trợ cho quá trình tái lập myelin, ức chế hiện tượng tế bào chết theo chương trình và ức chế viêm *(Hình 2)*.

KẾT LUẬN

Ngăn ngừa sinh non vẫn là một thách thức mang tính toàn cầu của lĩnh vực sản khoa trong thế kỷ 21. Mặt khác, do tỉ lệ sinh non hiện khá ổn định trên toàn thế giới cùng với những cải thiện vượt bậc giúp tăng tỉ lệ nuôi sống trẻ sinh non, chúng ta cần phải tập trung vào việc ngăn ngừa các di chứng của sinh non. Để thành công, vai trò của tình trạng nhiễm trùng và viêm ở trẻ sinh non cùng với các tổn thương não cần được hiểu rõ. Thêm vào đó, vai trò của quá trình gây độc tế bào thần kinh do kích thích quá mức và tổn thương thần kinh cũng cần được hiểu tường tận, đặc biệt khi xem xét tiềm lực của magnesium sulfate và các thành tố khác trong điều trị bảo vệ hệ thần kinh cho trẻ sinh non.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Berger R, Söder S (2015). Neuroprotection in preterm infants. Biomed Res Int; 257139.
2. Blencowe J, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller A, Narwal R et al. (2012). National, regional and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systemic analysis and implications. Lancet; 379:2162-2172.
3. Chang E (2015). Preterm birth and the role of neuroprotection. BMJ; 20:350:g6661.

https://tieulun.hopto.org



DỰ PHÒNG BẠI NÃO Ở TRẺ SƠ SINH NON THÁNG BẰNG $MgSO_4$

ThS. Nguyễn Khánh Linh

IVF Mekong, Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

GIỚI THIỆU

Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ sơ sinh và trẻ dưới 1 tuổi. Với sự tiến bộ trong chăm sóc và hồi sức sơ sinh hiện nay, tỉ lệ tử vong sơ sinh đã giảm đáng kể, song sinh non vẫn còn để lại nhiều di chứng nặng nề cho trẻ sống sót, trong đó, bại não là di chứng thường gặp nhất. Bại não gồm các rối loạn phát triển tâm thần vận động, có thể gây động kinh, giảm thính giác - thị giác, rối loạn nhận thức, hành vi và giao tiếp. Một số thống kê cho thấy tỉ lệ bại não cũng giảm nhờ sự phát triển của y tế, song một số nghiên cứu khác lại cho thấy tỉ lệ bại não không hề thay đổi hoặc thậm chí đang gia tăng. Tần suất bại não dao động trong khoảng 1,5-3,6/1.000 trường hợp sinh sống mỗi năm (Conde và Romero, 2009).

Gần đây, $MgSO_4$ trong dự phòng sản giật được phát hiện là có liên quan đến giảm nguy cơ bại não cho trẻ sinh non. Đây là một phát hiện mới rất giá trị, giúp ngành y tế đạt được một bước tiến mới trong giảm di chứng lâu dài cho trẻ non tháng, đồng thời giảm gánh nặng cho gia đình, ngành y tế và toàn xã hội.

CƠ CHẾ GÂY BẠI NÃO Ở TRẺ SINH NON THÁNG

Nhiều con đường và cơ chế dẫn đến bại não đến nay vẫn chưa được hiểu rõ. Các hiện tượng gây tổn thương trong bại não có thể xảy ra trước sinh, chu sinh và sau sinh gồm: tổn thương não do thiếu oxy cục bộ, nhiễm trùng ở mẹ gây sản xuất các cytokine tiền viêm, sự phóng thích glutamate quá mức gây ra dòng thác tiêu

https://tieulun.hopto.org



Các nghiên cứu trên động vật cho thấy $MgSO_4$ có thể có tác dụng bảo vệ thần kinh (McDonald, 1990), phòng ngừa tổn thương não do thiếu oxy bằng cách ngăn chặn sự phóng thích quá mức glutamate vào kênh canxi. Não thai nhi và trẻ sơ sinh dường như dễ bị tổn thương từ sự phóng thích glutamate. Kết quả là sự ngăn chặn các thụ thể glutamate bằng các chất như $MgSO_4$, có thể giúp giảm nguy cơ tổn thương trong giai đoạn chu sinh (Espinoza, 1991).

hủy neuron thần kinh, stress oxy hóa, thiếu yếu tố tăng trưởng, một số loại thuốc đặc biệt và các stress ở mẹ. Người ta cho rằng thời điểm có thể xảy ra các tổn thương này là giai đoạn trước sinh và chu sinh trong 70% trường hợp sinh non và 85% trường hợp sinh đủ tháng, với chỉ 10% đến 28% trường hợp bại não do sinh ngạt (Costantine và Drever, 2011).

Sinh non, trẻ nhẹ cân, nhiễm trùng / viêm trong tử cung, đa thai, rối loạn đông máu mẹ hoặc thai, xuất huyết trước sinh và tiền sản giật đều có liên quan đến bại não. Ngoài ra, các nghiên cứu gần đây cũng ủng hộ khả năng liên quan di truyền. Gần 1/3 trường hợp bại não liên quan đến sinh non. Nguy cơ xuất huyết não thất gia tăng khi tuổi thai càng nhỏ (Crowther và cs., 2003).

Tổn thương thường gặp nhất trong bại não là tổn thương chất trắng quanh não thất, do các tiền tế bào thần kinh đệm chưa trưởng thành rất dễ bị tổn thương ở tuổi thai dưới 32 tuần (Conde và Romero, 2009).

CƠ CHẾ BẢO VỆ NÃO CỦA $MgSO_4$

Ở người, $MgSO_4$ cần thiết cho cơ thể thông qua các chu trình hoạt động chính của tế bào bao gồm: phân giải glucose, oxy phosphoryl hóa, tổng hợp protein, tổng hợp DNA và RNA và duy trì sự toàn vẹn màng bào tương (Mildvan, 1987; McIntosh và cs., 1989).

Cơ chế thực sự mà $MgSO_4$ giúp bảo vệ thần kinh chưa được xác định. Ngoài giả thuyết ức chế hoạt động của glutamate, một số cơ chế khác cũng được đưa ra:

- Giảm sản xuất cytokine viêm và các gốc tự do trong quá trình tái tưới máu các vùng thiếu oxy cục bộ.
- Ngăn ngừa tổn thương thần kinh qua kích hoạt kênh canxi.
- Ổn định màng tế bào thông qua ngăn chặn khử cực màng.
- Ổn định huyết áp, tăng tưới máu não.
- Chống hiện tượng chết tế bào theo chương trình, nhờ đó giảm tiêu hủy neuron thần kinh.

$MgSO_4$ dễ dàng đi qua nhau thai và có thể phát hiện trong huyết thanh thai nhi trong vòng 1 giờ sau khi sử dụng ở mẹ và trong nước ối trong vòng 3 giờ.

BẰNG CHỨNG Y HỌC VỀ VAI TRÒ BẢO VỆ NÃO CỦA $MgSO_4$

Kuban và cộng sự (1992) là những người đầu tiên báo cáo về khả năng giảm xuất huyết não thất của $MgSO_4$ đối với trẻ sơ sinh có cân nặng dưới 1.500g. Một nghiên cứu bệnh chứng từ dự án California Cerebral Palsy khảo sát liệu sự phơi nhiễm $MgSO_4$ trong tử cung có liên quan đến tần suất bị bại não thấp hơn ở trẻ dưới 1.500g hay không (Nelson, 1995). Nhóm bệnh gồm các trẻ sinh đơn thai dưới 1.500g bị bại não. Nhóm chứng được chọn

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Một số phác đồ sử dụng $MgSO_4$ và kết cục

Thử nghiệm	Trung tâm	Đối tượng	Tuổi thai	Phác đồ sử dụng $MgSO_4$	Hiệu quả bảo vệ tế bào não thai nhi
MagNET (Mitendoff và cs., 2002)	1 (Hoa Kỳ)	149 thai phụ	25-33 tuần	4g tấn công	Sử dụng $MgSO_4$ tiền sản kết hợp với kết cục xấu của trẻ chu sinh:
ACTO $MgSO_4$, (Crowther và cs., 2003)	16 (Úc và Tân Tây Lan)	1.062 thai phụ	<30 tuần	4g tấn công và duy trì 1 g/giờ	• Bại não RR=0,83; 95% CI 0,54-1,27 • Kết hợp kết cục tử vong hoặc bại não RR=0,83; 95% CI 0,66-1,03 • Khác biệt không có ý nghĩa thống kê
Thử nghiệm Magpie (Duley và cs., 2007)	125 (quốc tế)	3.283 trẻ	<37 tuần	4g tấn công và duy trì 1 g/giờ hoặc 4g tấn công kết hợp với 10g tiêm bắp, sau đó duy trì 5g / 4 giờ tiêm tĩnh mạch	• Kết hợp tử vong hoặc khuyết tật thần kinh RR=1,06; 95% CI 0,90-1,25 • Khuyết tật thần kinh ở trẻ 18 tháng RR=0,72; 95% CI 0,4-1,29
Thử nghiệm PreMAG + thử nghiệm theo dõi (Marret và cs., 2007; Marret và cs., 2008)	18 (Pháp)	537 thai phụ (nghiên cứu đầu tiên) 427 trẻ (nghiên cứu theo dõi)	<33 tuần	4g tấn công, không có liều duy trì	• Thử nghiệm đầu tiên: giảm không có ý nghĩa thống kê tổn thương chất trắng nặng ngắn hạn, tử vong trước khi xuất viện • Thử nghiệm theo dõi tiếp tục (trong vòng 2 năm): kết hợp tử vong hoặc bại não OR=0,65; 95% CI 0,42-1,03 • Kết hợp tử vong hoặc tổn thương hệ vận động thô **OR=0,62; 95% CI 0,41-0,93 (có ý nghĩa thống kê)**
BEAM (Rouse và cs., 2008)	20 (Hoa Kỳ)	2.241 bà mẹ	24-31 tuần	6g tấn công, 2 g/giờ duy trì	• Giảm có ý nghĩa thống kê nguy cơ bị bại não mức độ trung bình hoặc nặng ở những trẻ sinh sống thuộc nhóm có sử dụng $MgSO_4$ **(RR=0,55; 95% CI 0,32-0,92)** • Tử vong và bại não RR=0,97; 95% CI 0,77-1,23

https://tieulun.hopto.org

ngẫu nhiên từ những trường hợp sinh sống dưới 1.500g khỏe mạnh từ cùng nhóm dân số. Kết quả nghiên cứu cho thấy những thai phụ được sử dụng $MgSO_4$ trong quá trình sinh có tỉ lệ sinh con bại não thấp hơn có ý nghĩa đáng kể (OR=0,14; 95% CI 0,05-0,51).

Các nghiên cứu quan sát khác cũng ủng hộ kết quả giảm tỉ lệ bại não ở trẻ sinh non bằng cách tiêm $MgSO_4$ cho thai phụ (Hauth, 1995; Schendel, 1996; Wiswell, 1996) hoặc giảm nguy cơ xuất huyết não thất (Perlman, 1994; Wiswell, 1996; Finesmith, 1997) và tử vong chu sinh (Grether, 1998). Tuy nhiên, không phải tất cả các nghiên cứu quan sát đều báo cáo lợi ích của $MgSO_4$ trước sinh đối với nguy cơ xuất huyết não thất, bại não hoặc tử vong sơ sinh.

Năm 2009, Doyle thực hiện một tổng quan Cochrane so sánh $MgSO_4$ với giả dược hoặc không điều trị gì về khả năng bảo vệ não cho trẻ sinh non. Tổng quan này bao gồm 4 thử nghiệm với 4.446 thai nhi. Kết quả cho thấy tỉ lệ bại não hoặc bại não kết hợp với tử vong đều giảm có ý nghĩa ở những thai phụ có nguy cơ sinh non được sử dụng $MgSO_4$. Với kết cục tử vong kết hợp bại não, RR là 0,85 với cao 95% 0,74-0,98. Với kết cục bại não đơn độc, RR là 0,71 với 95% CI 0,55-0,91.

Tổng quan còn cho thấy số trường hợp cần điều trị (number needed to treat) để cứu được 1 trường hợp bại não là 63 trẻ (95% CI 44-155) và cứu 1 trường hợp tử vong hoặc bại não là 42 trẻ (95% CI 24-346). Đây là một số lượng thai phụ cần điều trị không lớn, với chi phí sử dụng $MgSO_4$ thấp, để có thể cứu được 1 trường hợp tử vong hoặc bại não.

PHÁC ĐỒ SỬ DỤNG $MgSO_4$

Chưa có phác đồ tiêu chuẩn về sử dụng $MgSO_4$ để bảo vệ não. Một số phác đồ được sử dụng trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về vai trò của $MgSO_4$ được trình bày trong bảng 1.

Theo khuyến cáo của University of Adelaide, Úc (2010), $MgSO_4$ được chỉ định sử dụng để phòng ngừa bại não trong các trường hợp sau:

1. Tuổi thai <30 tuần:

- Đang có triệu chứng dọa sinh non.
- Tiên lượng sinh non trong vòng 24 giờ.

2. Chủ động chấm dứt một thai kỳ rất non tháng (<30 tuần): trong trường hợp này, sử dụng $MgSO_4$ trong vòng 4 giờ ngay trước khi sinh.

$MgSO_4$ có thể được sử dụng cho trường hợp đơn thai lẫn đa thai, sinh thường hay sinh mổ, bất kể số lần sinh và phương pháp sinh của các thai kỳ trước. Sử dụng $MgSO_4$ độc lập với việc sử dụng corticoid.

Phác đồ (University of Adelaide, 2010)

- Đánh giá mạch, huyết áp, nhịp thở, phản xạ gân xương trước khi bolus $MgSO_4$, 10 phút sau khi bolus và sau khi bolus xong.
- Ngưng bolus nếu nhịp thở dưới 12 lần/phút hoặc giảm 4 nhịp/phút so với ban đầu hoặc huyết áp tâm trương giảm 15mmHg hoặc mất phản xạ gân xương.

- $MgSO_4$ 4mg bolus tĩnh mạch trong 20-30 phút
- Liều truyền tĩnh mạch duy trì: 1 g/giờ cho đến khi sinh hoặc trong vòng 24 giờ

- Ngưng truyền tĩnh mạch nếu nhịp thở dưới 12 lần/phút, tụt huyết áp hoặc nước tiểu dưới 100mL trong vòng 4 giờ.
- Có thể lặp lại thêm "một đợt" nếu thai phụ chưa sinh trong vòng 24 giờ, nhưng phải có chuyên gia theo dõi.
- Vì liều dùng $MgSO_4$ thấp hơn rất nhiều so với liều dùng trong phòng ngừa tiền sản giật, ngộ độc Mg rất hiếm xảy ra, RCOG (2006) khuyến cáo không cần định lượng nồng độ Mg máu, trừ trường hợp thai phụ bị suy thận.
- Xử trí ngộ độc $MgSO_4$ bằng calcium gluconate 1g

https://tieulun.hopto.org

(10mL dung dịch 10%) tiêm tĩnh mạch chậm trong 10 phút.

TÍNH AN TOÀN CỦA LIỀU $MgSO_4$ TRONG PHÒNG NGỪA BẠI NÃO

$MgSO_4$ có thể gây cho mẹ các cơn nóng bừng, đổ mồ hôi, cảm giác nóng do tác dụng giãn mạch ngoại vi khi truyền tĩnh mạch. Các tác dụng không mong muốn khác ở mẹ có liên quan đến liều dùng và tốc độ truyền, gồm: buồn nôn, nôn, nhức đầu, hồi hộp và phù phổi (hiếm gặp). Truyền $MgSO_4$ với nồng độ cao hơn khuyến cáo có thể dẫn đến suy hô hấp, ngưng tim, ngưng thở và tử vong.

Đối với trẻ sơ sinh, tăng Mg máu có thể dẫn đến giảm phản xạ, bú kém và hiếm gặp là suy hô hấp cần thở máy (Lipsitz, 1971; Levene, 1995).

Trong 4 tổng quan Cochrane (Crowther, 1998; Crowther, 2002; Duley, 2003; Doyle, 2009), không có sự gia tăng tác hại xấu nào xảy ra cho thai nhi, trẻ sơ sinh và lúc trẻ đã lớn khi sử dụng $MgSO_4$ trước sinh gồm: tử vong, xuất huyết não thất hoặc viêm ruột hoại tử.

Với liều sử dụng theo khuyến cáo của University of Adelaide, không cần theo dõi ngộ độc Mg bằng cách định lượng nồng độ Mg trong máu mỗi ngày. Tuy nhiên, ở những thai phụ bị suy thận, cần định lượng Mg máu mỗi ngày.

Mặc dù ngộ độc Mg hiếm xảy ra, không chỉ định sử dụng $MgSO_4$ trong quá trình chuyển thai phụ lên tuyến trên. Tuyến sử dụng $MgSO_4$ cũng phải có đầy đủ các phương tiện hồi sức và calcium gluconate. Trong trường hợp cần sử dụng $MgSO_4$ đợt 2, cần có chỉ định và sự theo dõi của chuyên gia có kinh nghiệm.

KẾT LUẬN

Nhìn chung, sử dụng $MgSO_4$ tỏ ra an toàn, kinh tế và hiệu quả trong phòng ngừa bại não cho trẻ non tháng, với số trường hợp cần điều trị là 42-63 trẻ. Cần thực hiện các nghiên cứu tại Việt Nam để có các bằng chứng xác định vai trò của $MgSO_4$ trên trẻ sinh non Việt Nam, nhằm sớm ứng dụng lợi ích này của $MgSO_4$ trong phòng ngừa bại não cho trẻ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Conde-Agudelo A, Romero R (2009). Antenatal magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy in preterm infants less than 34 weeks gestation: A systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol; 200(6):595-609.
2. Costantine MM, Drever N (2011). Antenatal exposure to magnesium sulfate and neuroprotection in preterm infants. Obstet Gynecol Clin North Am; 38(2):351-366.
3. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW et al. (2003). Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: A randomized controlled trial. JAMA; 290(20):2669-2676.
4. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW (2002). Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4.
5. Crowther CA, Moore V (1998). Magnesium maintenance therapy for preventing preterm birth after threatened preterm labour. Cochrane Database of Systematic Reviews. Issue 1.
6. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D (2009). Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 1.
7. Duley L, Gulmezoglu AM, Henderson-Smart DJ (2003). Magnesium sulphate and other anticonvulsants for women with preeclampsia. Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 2.
8. Kuban KCK, Leviton A, Pagano M, Fenton T, Strasfeld R, Wolff M (1992). Maternal toxemia is associated with reduced incidence of germinal matrix hemorrhage in premature babies. Journal of Child Neurology; 7:70-76.
9. Marret S, Marpeau L, Benichou J (2008). Benefit of magnesium sulfate given before very preterm birth to protect infant brain. Pediatrics; 121(1):225-226.
10. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V et al. (2007). Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: The randomized controlled PREMAG trial BJOG; 114(3):310-318.
11. McIntosh T, Vink R, Yamakami I, Faden A (1989). Magnesium protects against neurological deficit after brain injury. Brain Research; 482:252-260.
12. Mildvan AS (1987). Role of magnesium and other divalent cations in ATP-utilizing enzymes. Magnesium; 6(1):28-33.
13. Mittendorf R, Dambrosia J, Pryde PG, Lee KS, Gianopoulos JG, Besinger RE et al. (2002). Association between the use of antenatal magnesium sulfate in preterm labor and adverse health outcomes in infants. American Journal of Obstetrics and Gynecology; 186(6):1111-1118.
14. National Clinical Practice Guidelines (2010). Antenatal Magnesium Sulphate Prior to Preterm Birth for Neuroprotection of the Fetus, Infant and Child. The University of Adelaide.
15. RCOG (2006). The management of severe preeclampsia/ eclampsia. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Guideline No.10 (A). London, UK.
16. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E et al. (2008). A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. N Engl J Med; 359(9):895-905.

https://tieulun.hopto.org

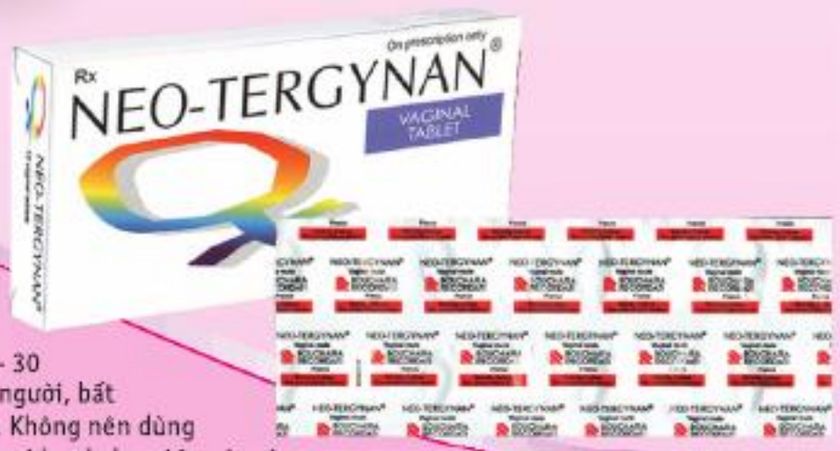
Tài liệu thông tin cho cán bộ y tế

ĐAU, NHIỄM TRÙNG, NGỨA DO VIÊM ÂM ĐẠO?

ĐIỀU TRỊ HIỆU QUẢ VỚI VIÊN ĐẶT BA THÀNH PHẦN

NEO-TERGYNAN®





THÀNH PHẦN : Metronidazol 500 mg; Neomycine sulfate 65.000 IU; Nystatine 100.000 IU. * Tá dược : tinh bột lúa mì, tinh bột natri carboxymethyl loại A, talc, cellulose vi tinh thể. **DẠNG BÀO CHẾ - QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Viên nén đặt âm đạo. Hộp 1 vỉ x 10 viên. **CHỈ ĐỊNH:** Điều trị viêm âm đạo do các mầm bệnh nhạy cảm và viêm âm đạo không đặc hiệu. **LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** Dành cho người lớn. Đường âm đạo. 1 viên nén đặt âm đạo 1 hoặc 2 lần/ngày trong 10 ngày liên tiếp, kết hợp với điều trị bằng đường uống nếu cần. Làm ẩm viên thuốc bằng cách nhúng vào nước 20 - 30 giây trước khi đặt. Bệnh nhân nên giữ tư thế nằm trong vòng 15 phút sau khi đặt. Nên điều trị cùng lúc cả 2 người, bất kể có hoặc không có dấu hiệu lâm sàng. **CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Dị ứng với một trong các thành phần của thuốc. Không nên dùng thuốc này đồng thời với disulfiram. **LƯU Ý ĐẶC BIỆT:** ***Liên quan đến metronidazol:*** Không điều trị bằng metronidazole hơn 10 ngày và không nên lập lại hơn 2 - 3 lần/năm. Ngưng điều trị nếu xảy ra không dung nạp tại chỗ hoặc phản ứng dị ứng hoặc những triệu chứng như lú lẫn tâm thần, chóng mặt, mất điều hòa vận động. Tình trạng thần kinh có thể xấu hơn ở những bệnh nhân có rối loạn thần kinh trung ương hay thần kinh ngoại biên, mạn tính hay đang tiến triển nặng. Nên giảm thức uống chứa cồn trong thời gian điều trị. ***Liên quan đến neomycin:*** Nhạy cảm với kháng sinh dùng tại chỗ có thể ảnh hưởng xấu đến việc dùng kháng sinh đó hoặc kháng sinh cùng nhóm bằng đường toàn thân sau này. **THẬN TRỌNG KHI DÙNG:** ***Liên quan đến metronidazol:*** kiểm tra số lượng bạch cầu các loại ở những bệnh nhân có tiền sử rối loạn máu hoặc bệnh nhân được điều trị với liều cao và/hoặc trong thời gian dài. Metronidazol có thể tạo phản ứng dương tính giả trong xét nghiệm cố định Treponema pallidum (xét nghiệm Nelson). ***Liên quan đến neomycin:*** nên giới hạn thời gian điều trị để giảm nguy cơ chọn lọc vi khuẩn đề kháng hoặc bội nhiễm bởi những vi khuẩn này. **TƯƠNG TÁC THUỐC VÀ CÁC DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC:** ***Không được phối hợp với:*** - Các chất diệt tinh trùng: bất kỳ thuốc điều trị âm đạo tại chỗ đều có thể làm bất hoạt biện pháp tránh thai tại chỗ bằng các chất diệt tinh trùng. - Rượu: do tác dụng giống hội chứng cai rượu (nóng bừng, đỏ mặt, nôn mửa, tim đập nhanh). Không nên dùng cùng lúc với các thức uống hay dược phẩm có chứa cồn. - Disulfiram: có thể gây cơn mê sảng hay tình trạng lú lẫn. ***Cần thận khi kết hợp với:*** Thuốc chống đông đường uống (đặc biệt warfarin): tăng tác dụng của các thuốc uống chống đông máu và nguy cơ chảy máu do giảm dị hóa của những thuốc này ở gan. Nên thường xuyên xét nghiệm thời gian prothrombin và theo dõi INR. Cần điều chỉnh liều thuốc chống đông máu trong thời gian điều trị với metronidazol và 8 ngày sau khi ngừng điều trị. ***Cần lưu ý khi kết hợp với:*** 5-Fluorouracil: tăng độc tính của 5-FU do làm giảm thanh thải của thuốc này. **PHỤ NỮ MANG THAI VÀ CHO CON BÚ:** ***Mang thai:*** vì có chứa neomycin, có thể gây độc tính ở tai hoặc đi vào máu, không nên dùng trong thời kỳ mang thai. ***Cho con bú:*** tránh sử dụng thuốc này trong thời gian cho con bú. **LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC:** Phải chú ý vì thuốc này có thể gây chóng mặt. **TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** *Hiếm gặp:* các rối loạn dạ dày-ruột lành tính: buồn nôn, miệng có vị kim loại, chán ăn, co rút vùng thượng vị, nôn mửa, tiêu chảy. *Ngoại lệ:* dị ứng (mề đay, ngứa), nóng bừng, viêm lưỡi với cảm giác khô miệng, đau đầu, chóng mặt, viêm tụy có thể phục hồi. *Ở liều cao và/hoặc trong trường hợp điều trị kéo dài:* giảm bạch cầu trung bình có thể phục hồi khi ngưng thuốc. Bệnh thần kinh cảm giác ngoại biên: thường khỏi khi ngưng điều trị. Nước tiểu của bệnh nhân có thể có màu nâu đỏ do sự hiện diện của những sắc tố tan trong nước tạo ra khi thuốc được chuyển hóa. **BẢO QUẢN:** Ở nhiệt độ phòng. Không dùng thuốc quá hạn ghi trên bao bì. Để xa tầm tay trẻ em. **HẠN DÙNG:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **NHÀ SẢN XUẤT:** SOPHARTEX - 21 rue de Pressoir, 28500 Vernouillet - PHÁP .

BOUCHARA RECORDATI

TEDIS

TP. HCM : Tòa nhà C, tầng 4, 150 Nguyễn Lương Bằng, P. Tân Phú, Q. 7
Tel: 84. 8. 5413 5188 - Fax: 84. 8. 5413 5185
HÀ NỘI : Tòa nhà Giảng Võ Lake View, Phòng 202, D10 Giảng Võ, Q. Ba Đình
Tel: 84. 4. 3772 3819 - Fax: 84. 4. 3772 3820

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục QLD-BYT: 0083/13/QLD-TT, ngày 6/03/2013

https://tieulun.hopto.org



GIỚI THIỆU HỆ THỐNG ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ SOI CỔ TỬ CUNG

BS. CKI. Bùi Quang Trung

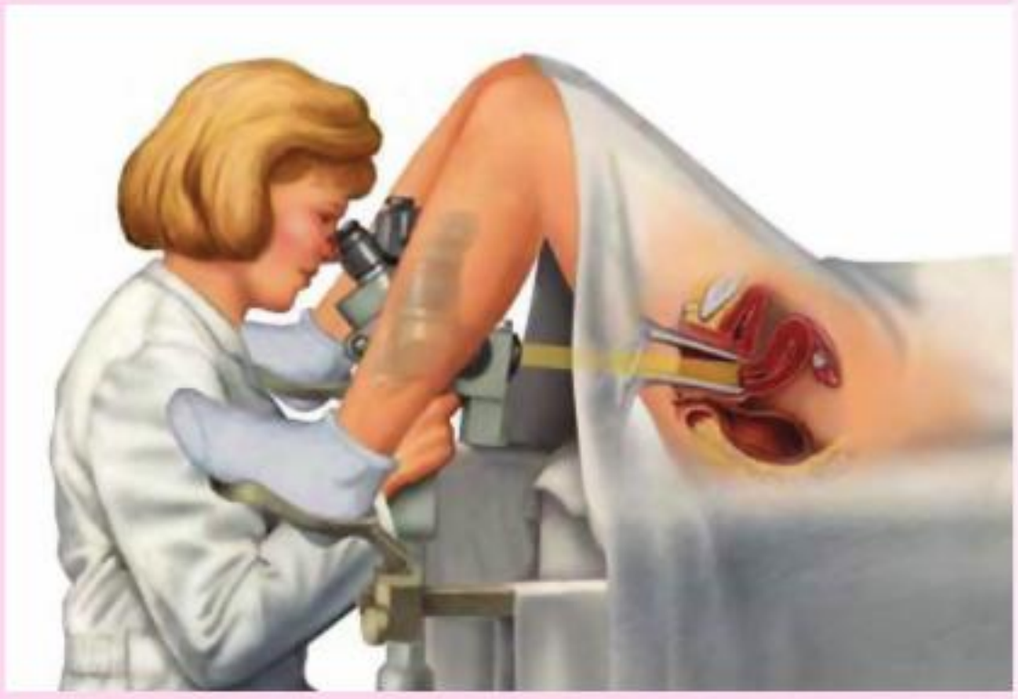
Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

Dù đã được cả thế giới tập trung nhiều nguồn lực, nhưng các bệnh ung thư ở phụ nữ vẫn là nguyên nhân gây ra hàng trăm nghìn lượt tử vong mỗi năm trên toàn cầu. Trong đó, ung thư cổ tử cung (CTC) vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ trên toàn thế giới (WHO, 2014).

Trong công tác phòng chống ung thư CTC hiện nay và cả sau này, dự phòng thứ cấp vẫn luôn là một bước quan trọng, bao gồm phát hiện các tổn thương tiền ung thư và điều trị chúng. Cùng với xét nghiệm tế bào học và HPV DNA, soi CTC cũng được Bộ Y tế xác định là một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư CTC (Bộ Y tế, 2011).

Mặc dù xác định được vai trò quan trọng của soi CTC, nhưng những bước đầu tư cải tiến để nâng cao hiệu quả của kỹ thuật này ở nước ta gần như còn thiếu. Chưa cần nói đến những đầu tư nâng cấp kỹ thuật máy móc, ngay cả những điều đơn giản như việc đánh giá kết quả soi CTC theo một tiêu chuẩn nhất định ở nước ta cũng chưa thấy nhắc tới. Việc đánh giá chủ yếu dựa vào kinh nghiệm mỗi cá nhân, dẫn đến có sự đánh giá không đúng mức và không đồng bộ kết quả soi CTC giữa các nhà lâm sàng, giữa các trung tâm khác nhau... đưa đến nhiều khó khăn trong thực tế lâm sàng, đôi khi là điều trị quá mức và thường gây nhiều lo lắng không đáng có cho bệnh nhân.

https://tieulun.hopto.org



Nhận thấy những khó khăn trong việc đánh giá hình ảnh trong soi CTC như đã phân tích ở trên, nhiều hệ thống phân chia mức độ và điểm số cho hình ảnh soi CTC đã ra đời nhằm gia tăng tính khách quan của việc đánh giá mức độ bất thường của hình ảnh soi CTC, cũng như giảm bớt đi phần nào những thay đổi có tính chủ quan lẫn khách quan. Từ đó, góp phần làm giảm đi những quyết định tiếp cận trong xử trí mang tính chủ quan cá nhân (Albert Singer, 2014).

Đến nay, đã có rất nhiều hệ thống đánh giá hình ảnh trong soi CTC khác nhau được sử dụng. Mỗi hệ thống dựa vào những tiêu chí khác nhau, cách phân loại, phân chia điểm số cũng khác nhau. Trong khuôn khổ bài viết này, chỉ xin giới thiệu hệ thống đánh giá Reid Colposcopic Index (RCI) và Reid Colposcopic Index sửa đổi (RCI sửa đổi) được sử dụng rộng rãi nhất, thường được giới thiệu trong các sách giáo khoa về soi CTC.

REID COLPOSCOPIC INDEX

RCI được BS. Richard Reid và BS. Patricia Scalzi giới thiệu vào năm 1985 (Reid và cs., 1985) và theo các số liệu sau này thì RCI là hệ thống được sử dụng rộng rãi nhất thời đó (Albert Singer, 2014).

Hệ thống RCI tổng hợp các hình ảnh bất thường thấy được trong quá trình soi CTC vào thành 4 nhóm đặc điểm: màu sắc (sau khi bôi acid acetic), bờ và hình dạng tổn thương, hình ảnh mạch máu, hình ảnh sau khi bôi Lugol để đánh giá (Reid và cs., 1985). Mỗi đặc điểm sẽ được cho điểm số từ 0 đến 2 tùy thuộc vào hình ảnh hiển thị trong quá trình soi CTC. Điểm 0 tương ứng với những thay đổi có giá trị tiên đoán phát triển thành tổn thương CIN thấp. Điểm 2 tương ứng với những đặc điểm gợi ý liên quan đến bất thường trong biểu mô mức độ cao. Điểm 1 tương ứng với những đặc điểm trung gian giữa những thay đổi bình thường và bệnh lý (Reid và cs., 1985).

RCI giúp chuẩn hóa kết quả soi CTC, đồng thời giúp cải thiện việc dự đoán kết quả mô học của hình ảnh tổn thương thấy được trên soi CTC (Albert Singer, 2014). Mức độ dự đoán chính xác đạt cao nhất khi tất cả các điểm số được tổng hợp lại. Điểm số tổng hợp 0-2 tương ứng với tổn thương mức độ thấp (nhiễm HPV hay CIN 1); điểm số 3-5 tương ứng với tổn thương mức độ trung bình (CIN 2); điểm số 6-8 tương ứng với CIN 2 đến CIN 3 (Reid và cs., 1985; Shakuntala, 2011). Những dữ liệu ngày đó cho thấy RCI giúp đạt được độ chính xác đến 97% trong việc dự đoán nhiễm HPV hay tổn thương trong biểu mô lát mức độ thấp (LSIL) và mức độ cao (HSIL) (Reid và cs., 1985; Apgar, 2008; Shakuntala, 2011).

Các kết quả nghiên cứu sau này cũng cho thấy áp dụng hệ thống RCI cho những kết quả khả quan. Một nghiên cứu tiến cứu được thực hiện ở Bệnh viện Đại học Tehran từ tháng 03/2004 đến tháng 10/2005 trên 344 phụ nữ soi CTC, được bấm sinh thiết dựa vào hệ thống RCI. Kết quả thu được sau đó được so sánh với kết quả của một nghiên cứu trước đó (với 353 phụ nữ) cũng được thực hiện tại đây bởi chính nhóm bác sĩ này, tuy nhiên không sử dụng hệ thống RCI trong đánh giá trước khi bấm sinh thiết (Mousavi và cs., 2007). Kết quả nghiên cứu được đăng trên Journal of Lower Genital Tract Disease cho thấy mặc dù có sự liên quan giữa ấn tượng về hình ảnh thấy được trong quá trình soi CTC và kết quả sinh thiết ($P<0,001$) ở cả 2 nhóm sử dụng và không sử dụng hệ thống RCI, tuy nhiên, ở nhóm sử dụng hệ thống RCI thì

https://tieulun.hopto.org

mức độ tương quan mạnh hơn (0,74 so với 0,45). Giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm, độ nhạy và độ đặc hiệu tương ứng khi sử dụng hệ thống RCI để tiên đoán bất kỳ tổn thương nào ở CTC lần lượt là 92%, 70,5%, 74% và 90,7% (Mousavi và cs., 2007).

Một nghiên cứu tiến cứu khác thực hiện ở Belgaum (Ấn Độ) từ tháng 01/2008 đến tháng 06/2009 với tổng số 268 phụ nữ đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Kết quả cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm khi áp dụng hệ thống RCI đối với kết quả mô học là CIN 1 lần lượt là 88,5%, 86,2%, 77% và 93,5%. Nếu lấy ngưỡng mô học là CIN 2 thì các giá trị tương ứng là 85,2%, 99,6%, 95,8% và 98,3%. Mức độ liên quan giữa ấn tượng về hình ảnh thấy được trong quá trình soi CTC có sử dụng hệ thống RCI và kết quả sinh thiết là cao (k=0,73) (Durdi và cs., 2009).

Tuy nhiên, theo kết quả được công bố trong nghiên cứu ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) – một nghiên cứu rất lớn của Viện Ung thư Quốc gia của Hoa Kỳ (NCI) thì sử dụng hệ thống RCI không chính xác trong việc giúp phát hiện tân sinh trong biểu mô CTC mức độ 2/3 (CIN 2/3) như mong đợi (Ferris và cs., 2006). Nghiên cứu phân tích tổng cộng 3.549 kết quả soi CTC từ 4 trung tâm khác nhau, kết quả cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm khi áp dụng hệ thống RCI với mức điểm >3/6 đối với kết quả mô học là CIN 3 trở lên lần lượt là 37,3% (95% CI 32,5-42,3%), 89,7% (88,6-90,8%), 30,8% (26,7-35,2%) và 92,1% (91,1-93,0%). Tuy nhiên, điểm hạn chế không thể chối cãi của nghiên cứu này chính là việc loại bỏ điểm số đánh giá cho đặc điểm thứ tư, tức là hình ảnh bắt màu của CTC sau khi bôi Lugol (Ferris và cs., 2006).



REID COLPOSCOPIC INDEX SỬA ĐỔI

Nhận thấy những điểm chưa phù hợp, hệ thống RCI sau đó được GS. Malcolm Coppleson cộng tác cùng BS. Richard Reid chỉnh sửa lại, gọi là RCI sửa đổi (Singer, 2014). Hệ thống RCI sửa đổi *(Bảng 1)* cũng được Tổ chức Y tế Thế giới đưa vào tài liệu giảng dạy và các đoàn hội lớn trên thế giới khuyến cáo sử dụng (Sellors, 2003).

Về cơ bản, hệ thống RCI sửa đổi cũng tương tự hệ thống RCI được sử dụng trước đó. Tuy nhiên, việc đánh giá về hình ảnh được chi tiết và rõ ràng hơn. Ngoài ra, việc phân chia mức điểm để dự đoán kết quả mô học của thương tổn cũng có chút thay đổi (Sellors, 2003). Cụ thể, với mức điểm số tổng hợp 0-2 tương ứng với CIN 1; điểm số 5-8 tương ứng với CIN 2 đến CIN 3; điểm số 3-4 tương ứng với tổn thương mức độ từ CIN 1 đến CIN 2 (Sellors, 2003; Shakuntala, 2011).

Đánh giá hiệu quả của hệ thống RCI sửa đổi, nhóm tác giả đến từ Hàn Quốc đã tiến hành một nghiên cứu lớn với kết quả được công bố trên tạp chí International Journal of Clinical Oncology vào năm 2010. Tổng số 300 phụ nữ có xét nghiệm tế bào học nghi ngờ hay bất thường hoặc có hình ảnh bất thường ở CTC được đưa vào nghiên cứu. Tất cả đều được soi CTC, được sinh thiết trực tiếp dưới hướng dẫn của soi CTC và được xét nghiệm HPV bằng phương pháp Hybrid Capture II có xác định các type HPV nguy cơ cao gây ung thư CTC. Kết quả nghiên cứu cho thấy độ nhạy của xét nghiệm HPV nguy cơ cao trong việc phát hiện HSIL là 94,4%. Tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ là 65%, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm lần lượt là 75,5% và 91%. Trong khi đó, nghiên cứu cho thấy việc sử dụng hệ thống RCI sửa đổi cho kết quả tốt hơn so

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1. Hệ thống RCI sửa đổi

Đặc điểm	0 điểm	1 điểm	2 điểm
Màu sắc vùng trắng	Trắng nhẹ (không đục hoàn toàn); như tuyết, sáng bóng; mờ; trong suốt; vượt quá vùng chuyển tiếp	Màu trắng xám và bề mặt sáng bóng	Trắng ngà, đục; xám
Bờ và hình dạng tổn thương	Răng cưa; góc cạnh, lởm chởm; tổn thương phẳng với bờ không rõ ràng; nhú condyloma nhỏ hoặc nhú biểu mô nhỏ ở bề mặt	Tổn thương đều với bờ trơn láng, phẳng bao quanh	Mô ở bờ cuộn tròn, bị bong ra; có phân chia ranh giới trong vùng tổn thương (vùng trung tâm tổn thương mức độ cao, vùng rìa tổn thương mức độ thấp)
Hình ảnh mạch máu	Các mạch máu nhỏ, đồng dạng; chấm đáy mịn hay lát đá mịn; những mạch máu vượt qua khỏi ranh giới vùng chuyển tiếp; những mạch máu nhỏ ở trong nhú condyloma nhỏ hoặc tổn thương dạng nhú nhỏ	Không có mạch máu ở bề mặt tổn thương	Lát đá thô hay chấm đáy thô có ranh giới rõ ràng
Nhuộm Lugol	Dương tính: bắt màu nâu gỗ đều; âm tính (không bắt màu) đối với tổn thương ≤3/6 điểm (theo 3 nhóm đặc điểm trên)	Bắt màu không đều, lốm đốm, loang lổ ở tổn thương ≥4/6 điểm (theo 3 nhóm đặc điểm trên)	Âm tính đối với tổn thương ≥4/6 điểm (theo 3 nhóm đặc điểm trên)

(Nguồn: IARC (2003). Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual)

với xét nghiệm HPV nguy cơ cao. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm lần lượt là 91,3%, 92,9%, 93,6% và 90,3% (Hong và cs., 2010). Các kết quả này cho thấy một cách mạnh mẽ việc sử dụng hệ thống RCI sửa đổi có thể giúp dự đoán chính xác các mức độ tổn thương mô học của biểu mô lát CTC. Việc áp dụng hệ thống này thuận tiện và khách quan hơn trong thực hành lâm sàng so với hệ thống RCI cũ.

Một nghiên cứu khác được tiến hành ở Ấn Độ với sự tham gia của tổng cộng 392 phụ nữ được khám phụ khoa ghi nhận thấy các hình ảnh bất thường ở CTC. Các phụ nữ này sau đó được thực hiện soi CTC, được đánh giá dựa vào hệ thống RCI sửa đổi và được bấm sinh thiết trực tiếp dưới hướng dẫn của soi CTC. Với những phụ nữ có kết quả soi CTC bình thường, sẽ được bấm sinh thiết tại vùng chuyển tiếp của cả 4 góc phần tư của CTC. Kết quả cho thấy độ nhạy của soi CTC với tất cả các mức độ của tổn thương ở quanh mức 90% và gần đến 100% với tổn thương mức độ cao. Độ đặc hiệu cũng cao, lên đến 96,74% với tổn thương tương ứng mức CIN 2 - CIN 3. Tuy nhiên, độ đặc hiệu chỉ ngang mức 76,66% ở nhóm

https://tieulun.hopto.org

tổn thương tương ứng mức CIN 1. Giá trị tiên đoán âm trong nghiên cứu này rất tốt, tuy nhiên, giá trị tiên đoán dương thấp, nhất là ở các nhóm tổn thương mức độ cao. Độ nhạy và độ đặc hiệu cao giúp soi CTC có thể trở thành một công cụ tốt trong việc sàng lọc ung thư CTC, nhất là ở nhóm có mức độ tổn thương cao. Tuy nhiên, độ đặc hiệu thấp ở nhóm có mức độ tổn thương thấp có thể dẫn đến việc chẩn đoán và điều trị quá mức. Qua đây, các nhà nghiên cứu khuyến cáo để việc sử dụng hệ thống RCI sửa đổi đạt được hiệu quả cao nhất trước hết cần tập trung vào yếu tố con người và cần thiết phải đưa hệ thống này vào chương trình đào tạo thống nhất (Sonali, 2014).

KẾT LUẬN

Trên thế giới hiện đang lưu hành rất nhiều hệ thống đánh giá khác nhau ngoài hai hệ thống đánh giá được giới thiệu trong bài viết ngắn này (Shakuntala, 2011). Mỗi hệ thống có những đặc điểm riêng biệt cũng như có những ưu-nhược điểm khác nhau và sẽ được giới thiệu trong những bài viết khác trong thời gian tới.

Việc sử dụng hệ thống đánh giá nào thì tùy theo yêu cầu và chọn lựa phù hợp với thực tế của mỗi trung tâm. Tuy nhiên, theo ý kiến chủ quan của tác giả bài viết này thì việc cần làm trước hết là các trung tâm đào tạo soi CTC lớn trong nước cần đưa hệ thống đánh giá được chọn lựa phù hợp với thực tế lâm sàng nước ta vào trong giáo trình giảng dạy. Từ đó, thói quen sử dụng một hệ thống đánh giá chung sẽ phổ biến hơn việc đánh giá chủ quan theo kinh nghiệm.

Gần đây, Liên đoàn Quốc tế về Soi cổ tử cung và Bệnh lý cổ tử cung (IFCPC) cũng đưa ra bảng danh pháp mới IFCPC (2011) thay thế cho các bảng danh pháp được sử dụng trước đó. Trong đó, có nhiều thay đổi khác so với các bảng danh pháp cũ, đặc biệt đưa thêm những dấu hiệu mới rất có giá trị trong việc tiên đoán tổn thương CTC mức độ cao là dấu hiệu "inner border" và dấu hiệu "ridge" (Bornstein và cs., 2012). Tuy nhiên, đến nay các hệ thống đánh giá đang lưu hành chưa cập nhật theo những thay đổi này. Do đó, đây có thể là một gợi ý nhỏ cho những nhà lâm sàng soi CTC ở nước ta tham gia nghiên cứu và cập nhật những hệ thống đánh giá này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Apgar Barbara S, Spitzer Mark (2008). Colposcopic assessment systems. In Reid RI (ed) Colposcopy: Principles and Practice. Saunders - Elsevier, Philadelphia.
2. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M et al. (2012). Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol; 120:166-172.
3. Durdi GS, Sherigar BY, Dalal AM, Desai BR and Malur PR (2009). Correlation of colposcopy using Reid colposcopic index with histopathology - a prospective study. Journal of the Turkish German Gynecological Association; 10:205-207.
4. Ferris DG and Litaker MS (2006). Prediction of cervical histologic results using an abbreviated Reid Colposcopic Index during ALTS. Am J Obstet Gynecol; 194:704-710.
5. Hong D, Seong W, Kim S, Lee Y and Cho Y (2010). Prediction of high-grade squamous intraepithelial lesions using the modified Reid index. Int J Clin Oncol; 15:65-69.
6. Hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung (2011). Bộ Y tế.
7. Mousavi AS, Fakour F, Gilani MM, Behtash N, Ghaemmaghami F and Karimi Zarchi M (2007). A prospective study to evaluate the correlation between Reid colposcopic index impression and biopsy histology. J Low Genit Tract Dis; 11:147-150.
8. Reid R and Scalzi P (1985). Genital warts and cervical cancer VII. An improved colposcopic index for differentiating benign papillomaviral infections from high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Am J Obstet Gynecol; 153:611-618.
9. Sellors JW RS (2003). Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Beginners' Manual. International Agency for Research on Cancer. WHO, Lyon, France.
10. Shakuntala B (2011). Assessment and Interpretation of Abnormal Colposcopic Appearances of the Cervix. In B. Shakuntala MDB (ed) Principles and Practice of Colposcopy. Jaypee Brothers Medical Pub, New Delhi; 75-92.
11. Singer Albert AK (2014). Diagnosis of Cervical Precancer: Use of colposcopy. In Albert Singer AK (ed) Singer & Monaghan's Cervical and Lower Genital Tract Precancer: Diagnosis and Treatment, 3rd edition. Wiley-Blackwell, UK; 76-135.
12. Sonali Deshpande YK, Smita Andurkar, Suvarna Dahitankar (2014). Role of Colposcopy using Modified Reids Index in Screening of Cervical Cancer in Women with Abnormal Cervix on Naked Eye Examination. Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences; 3:902-990.
13. WHO (2014). Comprehensive cervical cancer control: A guide to essential practice, 2nd edition.

https://tieulun.hopto.org

Mercilon®

Ngừa thai hiệu quả



Khi sẵn sàng để có bé yêu,
chỉ cần ngưng thuốc,
khả năng có thai của bạn sẽ trở lại

1. TÊN THUỐC: MERCILON®/viên nén. **2. HÀM LƯỢNG:** 0.15 mg Desogestrel và 0.02 mg Ethinylestradiol/viên. **3. CHỈ ĐỊNH:** tránh thai. **4. LIỀU LƯỢNG VÀ CÁCH DÙNG:** Mỗi vỉ Mercilon chứa 21 viên. Uống mỗi ngày một viên cùng 1 giờ với 1 ít nước theo thứ tự được chỉ trên vỉ thuốc trong 21 ngày liên tiếp, nghỉ uống thuốc 7 ngày rồi bắt đầu dùng vỉ kế tiếp vào ngày thứ 8 dù trong giai đoạn hành kinh. Kinh nguyệt sẽ xuất hiện trong 7 ngày nghỉ thuốc. Khi chưa dùng biện pháp tránh thai hormone nào trong tháng trước: Bắt đầu uống thuốc vào ngày có kinh đầu tiên. Đổi từ một biện pháp nội tiết phối hợp khác: bắt đầu dùng Mercilon vào ngày tiếp theo của viên thuốc cuối cùng có hoạt chất của vỉ thuốc tránh thai hiện dùng (không có giai đoạn tạm nghỉ không dùng thuốc). Đổi từ vòng đặt âm đạo hoặc que cấy dưới da/ thuốc tiêm: bắt đầu dùng Mercilon vào ngày tháo vòng hoặc miếng dán/ que cấy hoặc ngày tới hạn tiêm. Đổi từ viên thuốc tránh thai đơn chất: bắt đầu vào ngày ngưng dùng thuốc bất kì của vỉ thuốc đơn chất. **5. XỬ TRÍ KHI QUÊN THUỐC:** Nếu bạn lỡ quên uống 1 viên và nhớ ra trong vòng 12 giờ, uống bù ngay viên thuốc quên và tiếp tục uống những viên còn lại như bình thường. Nếu quá 12 giờ vào tuần thứ 1 và thứ 2, vẫn uống như trên và sử dụng thêm một biện pháp tránh thai che chắn (bao cao su) trong 7 ngày kế tiếp. Nếu quá 12 giờ vào tuần thứ 3: vẫn uống như trên và bắt đầu uống sang vỉ kế tiếp ngay khi dùng hết vỉ đang uống, hoặc có thể ngừng vỉ đang uống và bắt đầu vỉ mới sau 7 ngày nghỉ. Nếu quên từ 2 viên liên tiếp trở lên, hãy hỏi ý kiến bác sĩ. **6. TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN:** *Thường gặp (>1/100):* trên hệ tâm thần (trạng thái trầm cảm, thay đổi tâm trạng), hệ thần kinh (đau đầu), hệ tiêu hóa (buồn nôn, đau bụng), xét nghiệm (tăng cân). *Không thường gặp (>1/1000 và <1/100):* chuyển hóa (giữ nước), hệ tâm thần (giảm ham muốn tình dục), hệ thần kinh (đau nửa đầu), tiêu hóa (nôn, tiêu chảy), da (phát ban, mày đay). *Hiếm gặp (<1/1000):* hệ miễn dịch (quá mẫn), tâm thần (tăng ham muốn tình dục), mắt (không dung nạp kính áp tròng), da (ban đỏ nổi cục, ban đỏ đa hình), xét nghiệm (giảm cân). **7. CHỐNG CHỈ ĐỊNH:** Bệnh lý hoặc tiền sử có huyết khối tĩnh mạch (như huyết khối tĩnh mạch sâu, tắc mạch phổi) động mạch (nhồi máu cơ tim, tai biến mạch máu não, hoặc các cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, đau thắt ngực). Đã biết có bất cứ chất huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch, như đề kháng protein C hoạt hóa, thiếu chất antithrombin-III, thiếu protein C, thiếu protein S, tăng homocystein máu, và kháng thể kháng phospholipid. Tiền sử đau nửa đầu với các triệu chứng thần kinh đáng kể. Tiểu đường có tổn thương mạch máu. Có một hoặc nhiều yếu tố nguy cơ huyết khối tĩnh/ động mạch (tuổi cao, hút thuốc lá, tiền sử gia đình, béo phì, bất động lâu ngày, rối loạn lipoprotein, tăng huyết áp, đau nửa đầu, bệnh van tim, rung nhĩ). Viêm tụy hoặc tiền sử có liên quan đến tăng triglycerin máu nặng. Đang có hoặc tiền sử có bệnh gan nặng,u gan (lành tính hoặc ác tính). Đã biết hoặc nghi ngờ có u ác tính chịu ảnh hưởng của steroid sinh dục (như các cơ quan sinh dục hoặc vú). Xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân. Đã biết hoặc nghi ngờ có thai. Quá mẫn với các thành phần của thuốc. **8. CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ:** Không được dùng. **9. CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG:** ***1. Rối loạn tuần hoàn:*** Tăng nguy cơ bệnh huyết khối và thuyên tắc huyết khối động/ tĩnh mạch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ, huyết khối tĩnh mạch sâu, thuyên tắc phổi, những biến cố này hiếm xảy ra. Rất hiếm khi những người sử dụng COC báo cáo huyết khối tĩnh mạch xuất hiện ở các mạch máu khác như động/ tĩnh mạch gan, mạc treo, thận, não, võng mạc.Triệu chứng của các biến cố huyết khối/ tắc mạch do huyết khối tĩnh/ động mạch, tai biến mạch máu não bao gồm: đau và/hoặc sưng một chân, đau dữ dội đột ngột ở ngực, kèm hoặc không kèm đau lan ra tay trái, khó thở đột ngột, ho khởi phát đột ngột, đau đầu nhiều, khác thường và kéo dài, đột ngột mất hoàn toàn hoặc một phần thị lực, nhìn đôi, nói líu lưỡi hoặc không nói được, chóng mặt, ngất có hoặc không có co giật cục bộ, yếu cơ hoặc mất một phần cảm giác ở đột ngột ở một bên hoặc một phần cơ thể, rối loạn vận động, bụng cấp. Nguy cơ huyết khối tĩnh mạch tăng lên với: tuổi cao, tiền sử gia đình bị thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, béo phì, bất động lâu ngày, phẫu thuật lớn, phẫu thuật ở chân, chấn thương lớn, chứng huyết khối tĩnh mạch nông và chứng giãn tĩnh mạch. Nguy cơ biến chứng do huyết khối động mạch tăng lên với: tuổi cao, hút thuốc lá, rối loạn lipoprotein máu, béo phì, tăng huyết áp, đau nửa đầu, bệnh van tim, rung nhĩ, tiền sử gia đình bị huyết khối tĩnh mạch. Thận trọng dùng cho bệnh nhân bị: tiểu đường, lupus ban đỏ toàn thân, hội chứng tăng urê máu do tán huyết, viêm đại tràng mạn tính, tăng tần suất hoặc độ nặng của chứng đau nửa đầu khi dùng COC. ***2. Khối u:*** Một phân tích gộp gồm 54 nghiên cứu dịch tễ học báo cáo rằng nguy cơ tương đối được chuẩn đoán ung thư vú có tăng nhẹ (RR=1,24) trên phụ nữ đang dùng COC. Một số hiếm trường hợp u gan lành tính, hiếm hơn nữa là u gan ác tính, đã được báo cáo trên người dùng COC. Trong trường hợp cá biệt, những khối u này dẫn đến xuất huyết trong ổ bụng gây nguy hiểm tính mạng. Cần xét đến u gan trong chuẩn đoán phân biệt đau nhiều ở bụng trên, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng xảy ra trên phụ nữ đang dùng COC. ***3. Các tình trạng khác:*** Phụ nữ bị tăng triglycerid - máu, hoặc có tiền sử gia đình có thể tăng nguy cơ viêm tụy khi dùng COC. Huyết áp có thể tăng nhẹ trên nhiều phụ nữ dùng COC. Rối loạn chức năng gan cấp hoặc mạn tính cần ngừng dùng COC cho đến khi các xét nghiệm chức năng gan trở lại bình thường. Tái phát vàng da ứ mật xảy ra lần đầu trong khi có thai hoặc có sử dụng steroid sinh dục trước đây phải ngừng dùng COC. Phụ nữ bị tiểu đường cần theo dõi cẩn thận khi dùng COC. Bệnh Crohn và viêm loét đại tràng có liên quan đến dùng COC. Phụ nữ có xu hướng bị nám da nên tránh phơi nhiễm ánh sáng mặt trời hoặc tia cực tím khi dùng COC. Bệnh nhân không dung nạp galactose nên cân nhắc lượng lactose trong thuốc. **HÃNG SẢN XUẤT:** Organon (Ireland) LTD., Drynam Road, Swords, Co.Dublin, Ireland. **ĐĂNG KÍ BỞI:** Merck Sharp & Dohme (Asia) Ltd. HDSD số: RA 0111 OS 57 (Ref. 6.0). *Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng.*

Số Giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo thuốc của Cục Quản Lý Dược: 0067/15/QLD-TT, ngày 06 tháng 04 năm 2015.
Ngày tháng năm in tài liệu: 15/08/2015

MERO215

https://tieulun.hopto.org



GIÁ TRỊ CỦA NHỮNG HÌNH ẢNH MỚI TRONG DỰ ĐOÁN TỔN THƯƠNG CỔ TỬ CUNG MỨC ĐỘ CAO

BS. CKI. Bùi Quang Trung

Khoa Phụ Sản, Bệnh viện Mỹ Đức

Đến nay, dù đã có rất nhiều tiến bộ trong công tác phòng chống và điều trị ung thư cổ tử cung (CTC) nhưng đây vẫn còn là gánh nặng trong công tác chăm sóc sức khỏe phụ nữ ở Việt Nam cũng như trên toàn cầu (Bộ Y tế, 2011; WHO, 2014). Dù các số liệu thống kê ở nước ta vẫn còn chưa được đầy đủ, nhưng năm 2010, cả nước có 5.664 phụ nữ mắc ung thư CTC và tỉ lệ mắc mới là 13.6/100.000 phụ nữ (Bộ Y tế, 2011). Trên bản đồ ung thư CTC thế giới, tỉ lệ mắc bệnh và tử vong ở Việt Nam vẫn nằm trong mức cao (WHO, 2014). Lý do chính là vì ở nước ta còn thiếu các chương trình dự phòng, phát hiện và điều trị sớm ung thư CTC hiệu quả hay do thiếu sự đầu tư đồng bộ cho tất cả các chương trình này (WHO, 2013; WHO, 2014). Do đó, ung thư CTC thường chỉ được phát hiện khi đang tiến triển ở giai đoạn muộn và lúc đó, các biện pháp can thiệp điều trị thường không hiệu quả và tỉ lệ tử vong cao là điều tất yếu xảy ra (Bộ Y tế, 2011; WHO, 2014).

Hàng năm, trên thế giới có rất nhiều hướng dẫn, khuyến cáo được đưa ra, nhưng chỉ tập trung vào xét nghiệm tế bào học và xét nghiệm HPV, không có hướng dẫn nào đưa ra tập trung vào kỹ thuật soi CTC. Trong khi trên thực tế lâm sàng, soi CTC là một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư CTC (Bộ Y tế, 2011).

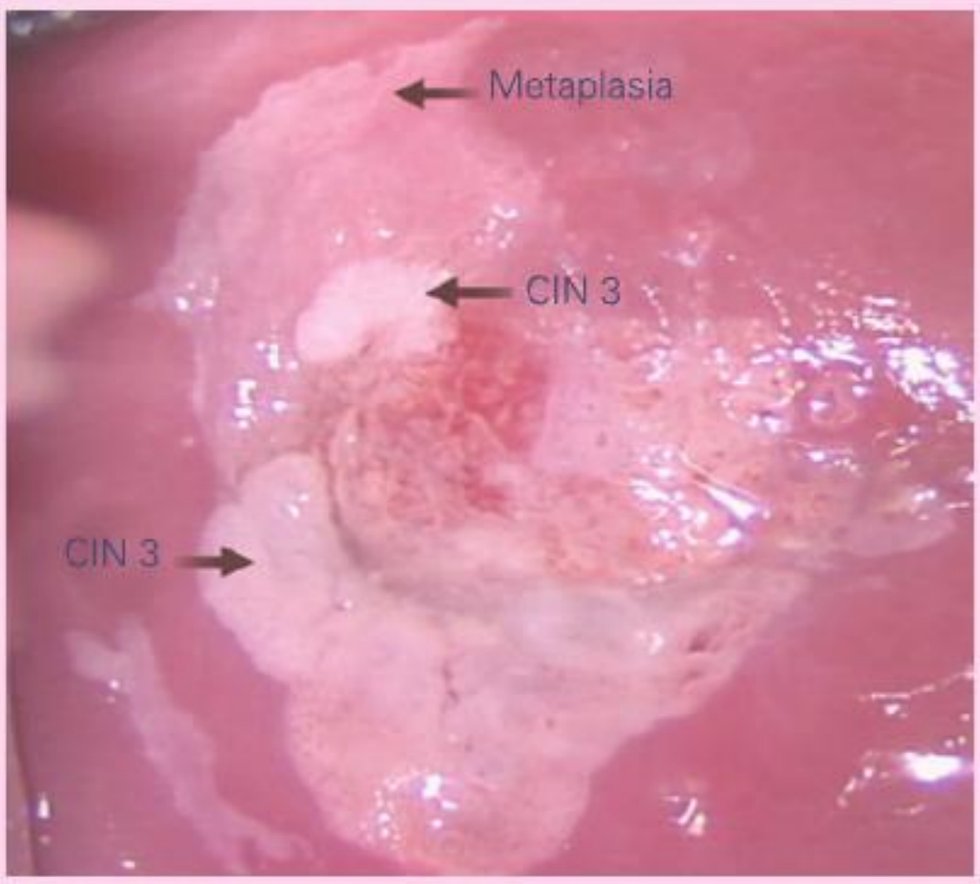
Thực hành lâm sàng soi CTC ở nước ta thường dựa vào

https://tieulun.hopto.org

các hình ảnh vết trắng (aceto white), chấm đáy, hay lát đá... để đánh giá mức độ của tổn thương ở CTC và cho thấy có nhiều giá trị (Trần Thị Phương Mai, 2007; Châu Khắc Tú, 2011). Tuy nhiên, theo thời gian, y văn thế giới còn giới thiệu thêm những hình ảnh mới có nhiều ý nghĩa trong việc đánh giá mức độ tổn thương CTC. Bài viết ngắn này xin được giới thiệu những hình ảnh đó.

DẤU HIỆU "INNER BORDER"

Dấu hiệu "inner border" là một đường ranh giới rõ rệt phân chia giữa vùng trắng dày và mỏng trong cùng một tổn thương *(Hình 1)*. Dấu hiệu này được bác sĩ phụ khoa người Đức Scheungraber và cộng sự nghiên cứu và đưa ra. Trong nghiên cứu hồi cứu được đăng trên Journal of Lower Genital Tract Disease, trong số 947 phụ nữ có các bất thường được tìm thấy ở CTC thì tỉ lệ xuất hiện của dấu hiệu "inner border" ở những phụ nữ có vùng chuyển tiếp không điển hình là 7,6% (53/695). Khoảng 70% trong số này có kết quả mô học của tổn thương ở CTC là CIN 2 hay CIN 3. Độ nhạy của dấu hiệu "inner border" trong việc phát hiện CIN 2 hay CIN 3 là 20% và độ đặc hiệu lên đến 97%. Với một bệnh nhân có dấu hiệu "inner border" thì khả năng CTC có tổn thương mức độ CIN 2 hay CIN 3 là OR=7,7 (95% CI 4,2-14,3). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy sự xuất hiện của dấu hiệu này không liên quan với bất cứ type HPV nguy cơ cao nào. Tuy nhiên, CIN 2 hay CIN 3 mà CTC có dấu hiệu "inner border" thường xuất hiện ở bệnh nhân dưới 35 tuổi (Scheungraber và cs., 2009a). Như vậy, dấu hiệu "inner border" tuy hiếm gặp nhưng lại rất đặc hiệu cho CIN 2 hay CIN 3 ở phụ nữ trẻ.



Hình 1. Trong vùng trắng có 2 vùng trắng dày hơn vùng xung quanh, có ranh giới rõ rệt (dấu hiệu "inner border"). Kết quả mô học vùng trắng dày là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border - a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis; 13:1-4)

Trong một nghiên cứu của Vercellino và cộng sự đến từ Đức, đăng trên Obstetrics & Gynecology số tháng 03/2013 phân tích kết quả soi CTC và kết quả giải phẫu bệnh lý của 335 bệnh nhân cho thấy độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của dấu hiệu "inner border" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 20%, 99%, 97,9% và 34,8%. Các tác giả còn phân tích về tỉ số khả dĩ dương (LR+) và tỉ số khả dĩ âm (LR-). LR+ cao (lớn hơn 10), là 20,3 – tức là khả năng cao bị CIN 2/3 khi CTC có dấu hiệu "inner border". Tuy nhiên, khi không có dấu hiệu này thì khả năng CTC bị CIN 2/3 chỉ giảm ở một mức độ không đáng kể, với LR- bằng 0,81 (lớn hơn 0,5) (Vercellino và cs., 2013).

Cũng trong một nghiên cứu tương tự được công bố sau đó với cỡ mẫu lớn hơn, Vercellino và cộng sự cũng cho thấy kết quả tương đương. Lần này, với cỡ mẫu 444 bệnh nhân, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của dấu hiệu "inner border" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 19,3%, 99,2%, 98,3% và 35,8%. LR- cũng là 0,81, tuy nhiên, LR+ thậm chí còn cao hơn là 26,7 (Vercellino và cs., 2015).

DẤU HIỆU "RIDGE"

Một dấu hiệu khác cũng được Scheungraber cùng cộng sự nghiên cứu và đưa ra là dấu hiệu "ridge" – một chỗ mô đục nhô lên tại vùng vết trắng bên trong vùng chuyển tiếp *(Hình 2)*. Trong kết quả của nghiên cứu được thiết kế tương tự nghiên cứu về dấu hiệu "inner border", các tác giả cho thấy có 83/592 bệnh nhân (14%) có dấu hiệu "ridge". Xem xét kết quả giải

https://tieulun.hopto.org

phẫu bệnh lý có 53/83 trường hợp bị CIN 2/3, chiếm 63,8%. Độ nhạy và độ đặc hiệu trong việc phát hiện CIN 2/3 là 33,1% và 93,1%. Đặc biệt, nghiên cứu còn cho thấy dấu hiệu "ridge" xuất hiện ở phụ nữ trẻ nhiều hơn ở phụ nữ lớn tuổi (P<0,001) và liên quan với việc nhiễm HPV 16 (P<0,001) (Scheungraber và cs., 2009b). Như vậy, dấu hiệu "ridge" là một chỉ điểm đặc biệt cho CIN 2/3 ở phụ nữ trẻ và liên quan với nhiễm HPV 16.

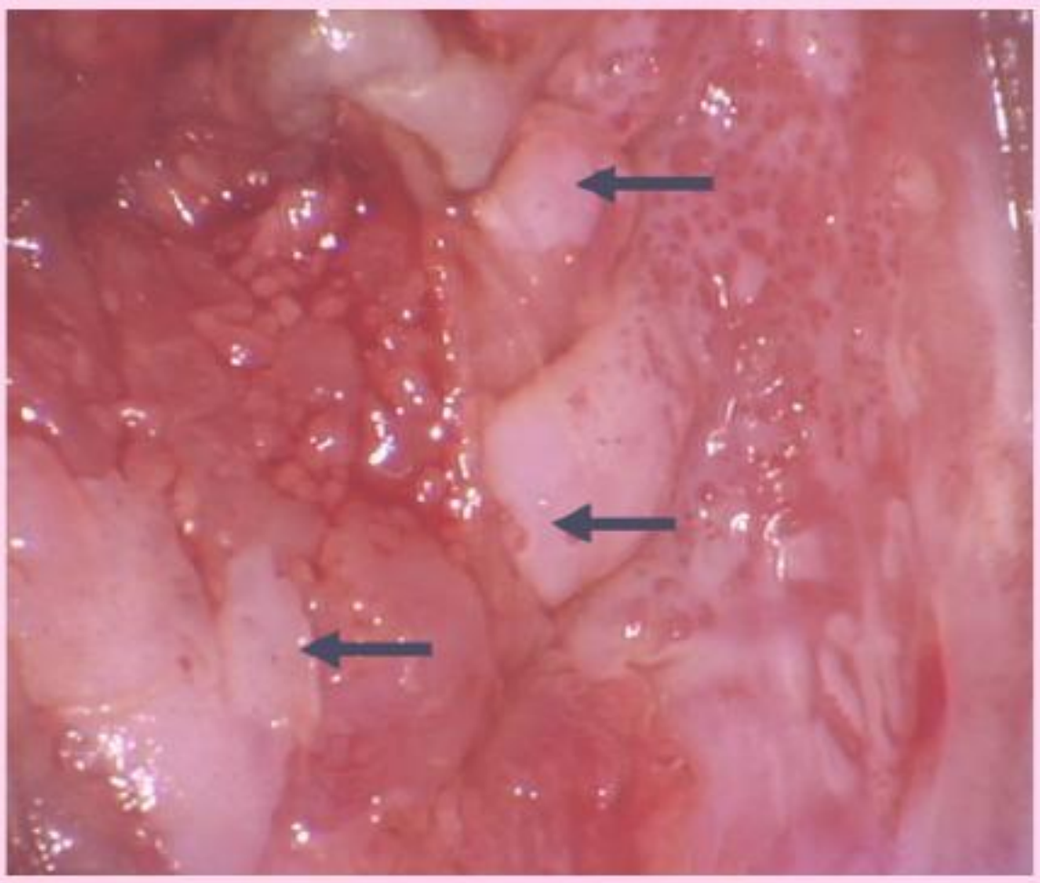
Trong nghiên cứu của Vercellino và cộng sự vào năm 2013, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm của dấu hiệu "ridge" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 52,5%, 96,4%, 96,8% và 46,6%. LR+ là 13,2, tương ứng khả năng cao bị CIN 2/3 khi có dấu hiệu "ridge". Trong khi đó, LR- là 0,49 – có nghĩa là khả năng CTC bị CIN 2/3 chỉ giảm ở mức nhẹ khi không có dấu hiệu "ridge". Đây cũng là dấu hiệu duy nhất trong nghiên cứu cho thấy có liên quan đến độ tuổi dưới 35 (P<0,05) (Vercellino và cs., 2013).

Trong nghiên cứu tương tự được công bố vào năm 2015, Vercellino và cộng sự cũng cho thấy kết quả tương đương. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và giá trị tiên đoán âm của dấu hiệu "ridge" trong việc phát hiện CIN 2/3 lần lượt là 53,1%, 93,5%, 94,7% và 47,6%. LR- là 0,5, trong khi đó, LR+ là 8,2 – nghĩa là khả năng bị CIN 2/3 khi CTC có dấu hiệu "ridge" chỉ ở mức trung bình (Vercellino và cs., 2015).

DẤU HIỆU "RAG"

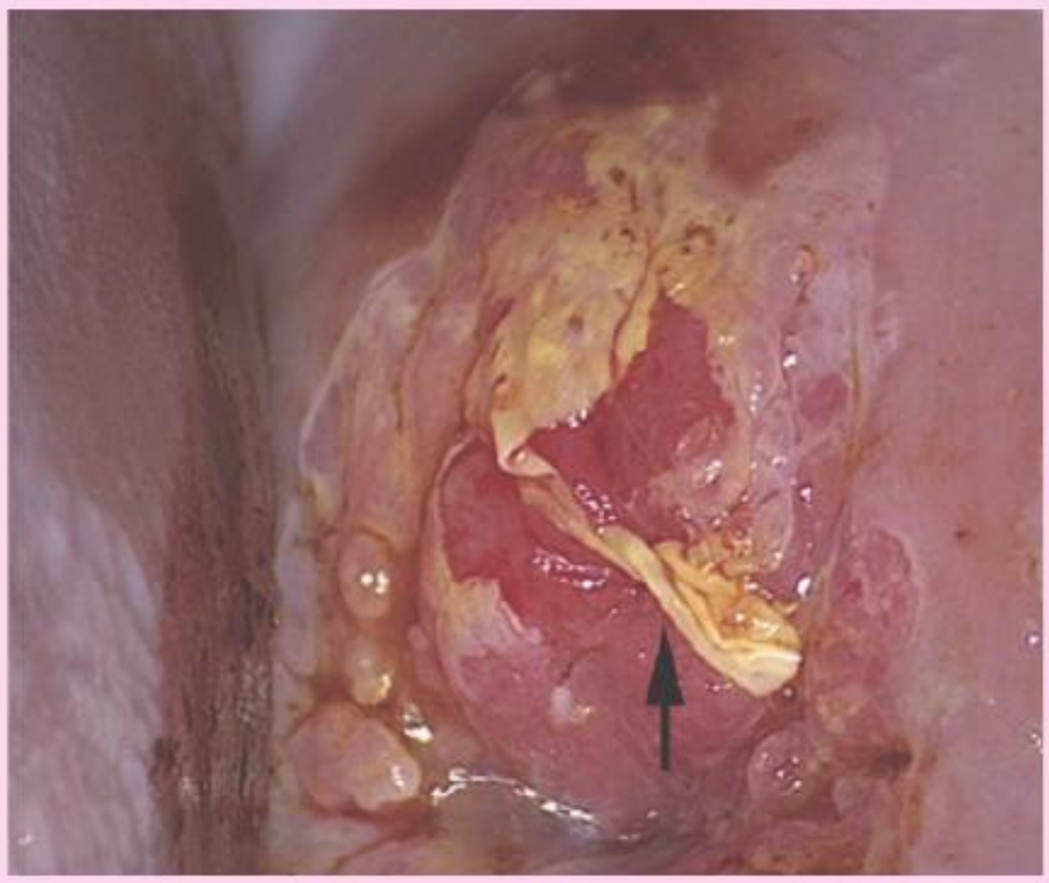
Bên cạnh việc nghiên cứu về giá trị của hai dấu hiệu trên, nhóm của Vercellino và cộng sự cũng phát hiện và tập trung nghiên cứu về một dấu hiệu khác được cho là cũng có liên quan đến CIN 2/3. Đó là dấu hiệu "rag" được mô tả là một mảnh biểu mô trắng nhỏ bị bong ra do tác động cơ học lên CTC (lúc lấy mẫu xét nghiệm tế bào học, HPV hay khi bôi dung dịch acid acetic, Lugol) *(Hình 3)* (Vercellino và cs., 2013).

Trong kết quả nghiên cứu của mình, Vercellino và cộng sự cho thấy giá trị cao của dấu hiệu "rag" trong việc phát hiện CIN 2/3. Độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm lần lượt là 38,4%, 96%, 95,7% và 40,2%. LR+ là 9,7, trong khi LR- là 0,6 – có nghĩa là khi



Hình 2. Vị trí các mũi tên là các vùng trắng đục, nhô cao hơn bề mặt xung quanh (dấu hiệu "inner border"). Kết quả mô học là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009b). The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. J Low Genit Tract Dis; 13:13-16)



Hình 3. Mảnh biểu mô lát trắng đục (mũi tên đen) bong ra trong lúc soi CTC. Kết quả mô học là CIN 3

(Nguồn: Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border - a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis; 13:1-4)

https://tieulun.hopto.org

có dấu hiệu "rag" thì khả năng bị CIN 2/3 chỉ ở mức trung bình, nhưng khi không có dấu hiệu này thì khả năng bị CIN 2/3 chỉ giảm không đáng kể (Vercellino và cs., 2013). Trong nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn sau đó, vai trò của dấu hiệu này biểu hiện rõ ràng hơn với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm đều cao hơn (40,7%, 96,4%, 96,1% và 42,5%), LR- tương tự, bằng 0,62. Tuy nhiên, LR+ cao hơn, là 11,3 – nghĩa là khi có dấu hiệu này thì khả năng bị CIN 2/3 cao (Vercellino và cs., 2015).

GIÁ TRỊ KẾT HỢP

Qua các kết quả ở trên, có thể thấy dù khả năng tiên đoán âm tính của cả ba dấu hiệu "inner border", "ridge" và "rag" đều không tốt với LR- thay đổi 0,49-0,81. Nhưng với LR+ cao, các dấu hiệu mới này đều có giá trị cao trong việc tiên đoán tổn thương CIN 2/3, mà "inner border" là dấu hiệu giá trị nhất với LR+ 20,3-26,7. Và thực tế thì chúng ta tập trung nhiều đến LR+ hơn LR-, vì LR+ có ý nghĩa quan trọng hơn đến việc chẩn đoán bệnh (Vercellino và cs., 2013, Vercellino và cs., 2015).

Khi phân tích kết hợp các dấu hiệu này với nhau, kết quả trong nghiên cứu của Vercellino và cộng sự (2013) cho thấy với sự xuất hiện của ít nhất một trong ba dấu hiệu kể trên thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương, giá trị tiên đoán âm đối với CIN 2/3 lần lượt là 77,8%, 93%, 96,2%, 63%. LR+ và LR- tương ứng là 11,2 và 0,2 – có nghĩa là khi xuất hiện ít nhất một trong số các dấu hiệu trên thì khả năng CTC bị tổn thương CIN 2/3 là cao, còn khi không có sự hiện diện của bất cứ dấu hiệu nào thì khả năng CTC bị tổn thương CIN 2/3 giảm ở mức trung bình (Vercellino và cs., 2013).

Các tác giả còn cho thấy một bệnh nhân nếu có hai trong ba dấu hiệu trên sẽ có khả năng cao hơn bị CIN 2/3 với độ đặc hiệu lên tới 98% (94,59-99,83). LR+ cũng cao hơn (14,6) – có nghĩa là khi xuất hiện hai trong ba dấu hiệu trên thì khả năng CTC bị tổn thương CIN 2/3 là cao hơn (Vercellino và cs., 2013).

Trong nghiên cứu vào năm 2015, Vercellino và cộng sự còn đánh giá giá trị của các dấu hiệu được coi là những dấu hiệu "cổ điển" trong việc tiên đoán khả năng bị CIN 2/3. Cụ thể, các hình ảnh lát đá thô (12,4%), chấm đáy thô (3,6%), vết trắng bắt màu nhanh (40/6%), vết trắng dày (83,9%), bờ tổn thương sắc nét (65,2%), không bắt màu Lugol (84,5%) và bạch sản (1,3%) xuất hiện với các tỉ lệ khác nhau ở bệnh nhân bị CIN 2/3. Tuy nhiên, trong các dấu hiệu này, chỉ có hình ảnh vết trắng dày (LR+ là 2,99 (2,3-3,9)) và không bắt màu Lugol (LR+ là 2,81 (2,2-3,6)) là có giá trị LR+ cao nhất. Nhưng giá trị LR+ dưới 5 cho thấy dù có sự hiện diện của hai dấu hiệu này thì khả năng bị CIN 2/3 là thấp và cũng khó phân biệt giữa CIN 2/3 với CIN 1 hay CTC bình thường (Vercellino và cs., 2015). Như vậy, có thể thấy các dấu hiệu mới có giá trị hơn những dấu hiệu "cổ điển" trong việc tiên đoán khả năng bị CIN 2/3.

KẾT LUẬN

Với những giá trị đã được chứng minh, dấu hiệu "inner border" và dấu hiệu "ridge" đã được Liên đoàn Quốc tế về Soi CTC và Bệnh lý CTC (IFCPC) đưa vào bảng danh pháp mới IFCPC (2011) thay thế cho các bảng danh pháp được sử dụng trước đó và khuyến cáo sử dụng rộng rãi trong chẩn đoán, điều trị cũng như nghiên cứu về bệnh lý CTC (Bornstein và cs., 2012).

Qua những thông tin được cung cấp qua bài viết này, chúng ta thấy sự cần thiết của công tác huấn luyện để nhanh chóng đưa việc áp dụng giá trị của những hình ảnh mới này trong thực hành soi CTC. Từ đó, sẽ giúp nâng cao hơn nữa hiệu quả của soi CTC – một công cụ quan trọng trong bước dự phòng thứ cấp ung thư CTC, ở việc phát hiện các tổn thương mức độ cao cần phải điều trị.

https://tieulun.hopto.org

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M et al. (2012). Colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. Obstet Gynecol; 120:166-172.
2. Châu Khắc Tú NVQH (2011). Soi cổ tử cung. In Châu Khắc Tú NVQH (ed) Ung thư cổ tử cung - Từ dự phòng đến can thiệp sớm. Nhà xuất bản Đại học Huế, Huế.
3. Hướng dẫn sàng lọc, điều trị tổn thương tiền ung thư để dự phòng thứ cấp ung thư cổ tử cung (2011). Bộ Y tế.
4. Scheungraber C, Glutig K, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009a). Inner border a specific and significant colposcopic sign for moderate or severe dysplasia (cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3). J Low Genit Tract Dis; 13:1-4.
5. Scheungraber C, Koenig U, Fechtel B, Kuehne-Heid R, Duerst M and Schneider A (2009b). The colposcopic feature ridge sign is associated with the presence of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and human papillomavirus 16 in young women. J Low Genit Tract Dis; 13:13-16.
6. Trần Thị Phương Mai DTC, Nguyễn Đức Vy, Đinh Xuân Tủu (2007). Soi cổ tử cung phát hiện sớm ung thư. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
7. Vercellino G, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Malak A-H, Schneider A and Böhmer G (2015). Clinical relevance of objectifying colposcopy. Arch Gynecol Obstet; 291:907-915.
8. Vercellino GF, Erdemoglu E, Chiantera V, Vasiljeva K, Drechsler I, Cichon G, Schneider A and Bohmer G (2013). Validity of the colposcopic criteria inner border sign, ridge sign and rag sign for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. Obstet Gynecol; 121:624-631.
9. WHO (2013). Comprehensive cervical cancer prevention and control - a healthier future for girls and women. WHO guidance note.
10. WHO (2014). Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. 2nd edition.



Kính gửi quí hội viên,

American Journal of Obstetrics and Gynecology và Obstetrics and Gynecology (green journal) là 2 tạp chí uy tín cập nhật nhiều bài viết, nghiên cứu trong lĩnh vực sản phụ khoa.

Nhằm đáp ứng nhu cầu tìm hiểu và cập nhật thông tin mới, kiến thức chuyên ngành của quí hội viên phục vụ mục đích học tập, làm việc, nghiên cứu qua các bài viết được xuất bản bởi 2 tạp chí trên, HOSREM sẽ triển khai Dịch vụ "Tra cứu tài liệu tham khảo chuyên ngành online".

Tuần đầu tiên mỗi tháng, chúng tôi sẽ gửi danh mục các bài báo mới của các tạp chí trên đến các hội viên qua e-mail. Bài tóm tắ t (abstract) của mỗi bài báo được đăng tải trên website HOSREM trong chuyên mục THƯ VIỆN.

Nếu có nhu cầu tra cứu bài toàn văn (fulltext), quí hội viên vui lòng đến trực tiếp Văn phòng HOSREM để xem online và có thể in ấn (tại chỗ) các tài liệu này.

Qui định khi sử dụng Dịch vụ "Tra cứu tài liệu tham khảo chuyên ngành online":

- Là hội viên HOSREM.
- Tham khảo tất cả các bài báo của 2 tạp chí trên trực tiếp tại Văn phòng HOSREM.
- In tối đa 5 bài báo/lần (nếu nhiều hơn thì tính phí 100.000đ/bài).
- Không lưu bài toàn văn trên USB hay gửi bài báo qua e-mail.

Chúng tôi tin rằng 2 tạp chí trên sẽ là những tài liệu hữu ích đến quí hội viên!

Trân trọng,

Văn phòng HOSREM

https://tieulun.hopto.org

HOSREM
Knowledge for Better Healthcare

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN và VÔ SINH TPHCM (HOSREM)

Sứ mệnh

HOSREM thúc đẩy và thực hiện các hoạt động đào tạo liên tục nhằm không ngừng nâng cao năng lực chuyên môn của nhân viên y tế trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản.

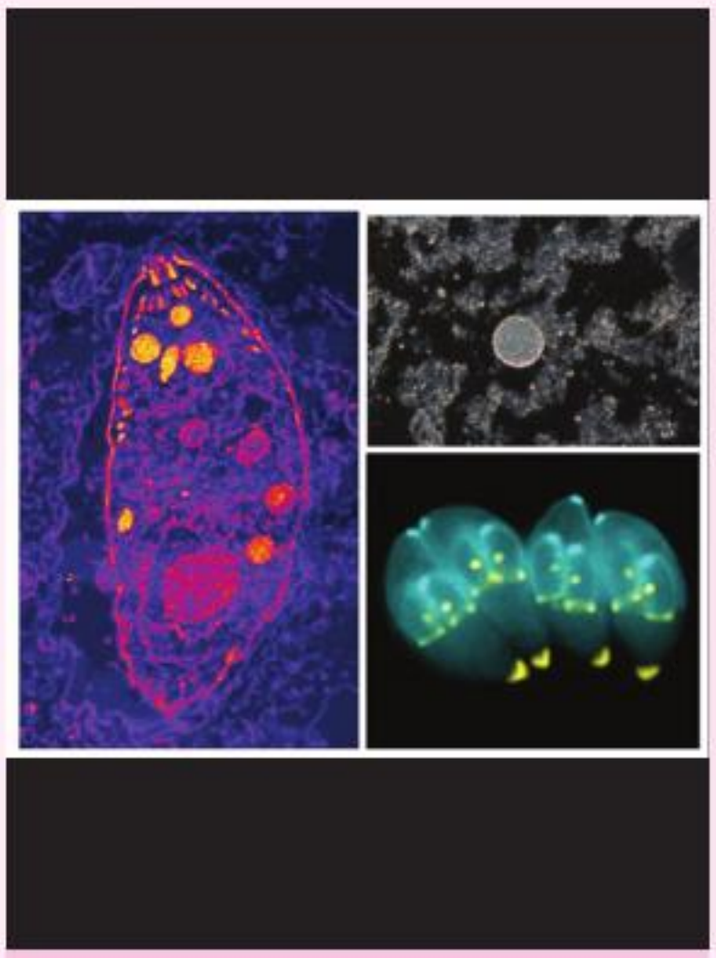
Tầm nhìn

Nỗ lực xây dựng HOSREM thành một tổ chức tin cậy, thân thiết, cùng chia sẻ kiến thức và kinh nghiệm, nâng cao năng lực chuyên môn nhằm chăm sóc sức khỏe sinh sản cho cộng đồng với chất lượng ngày càng cao.

Các giá trị cơ bản

Tri thức, sáng tạo, mẫu mực, tiên phong, trách nhiệm và nhân bản.

https://tieulun.hopto.org



MỘT SỐ HIỂU BIẾT VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH TOXOPLASMOSIS VỚI PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ PHỤ NỮ BỊ VÔ SINH

GS. TS. Nguyễn Đình Tảo, BS. Đỗ Bình

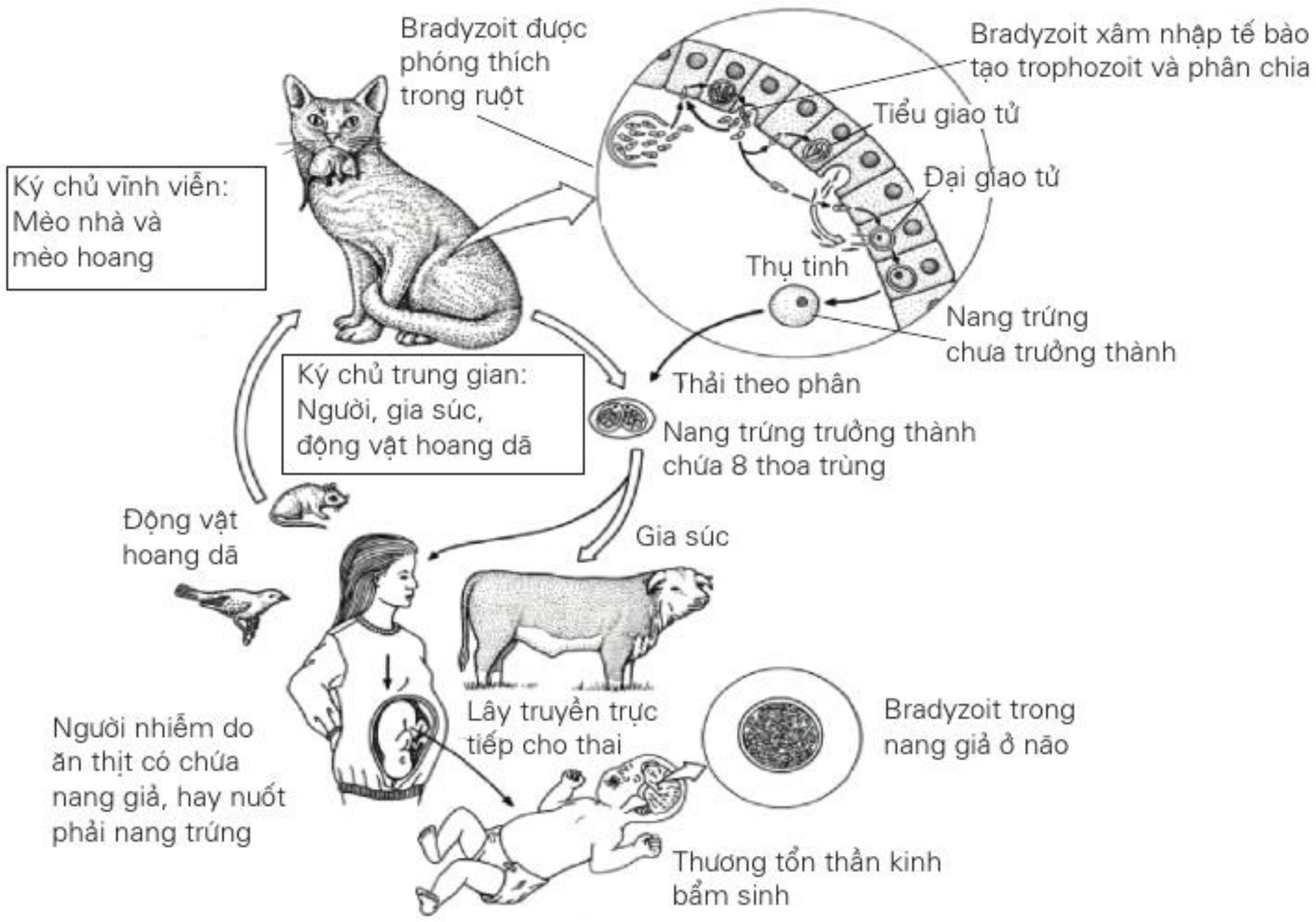
Học viện Quân y

ĐẶT VẤN ĐỀ

Bệnh Toxoplasmosis là một bệnh rất phổ biến trên thế giới, do ký sinh trùng đơn bào *Toxoplasma gondii (T. gondii)* gây nên. Đây là một trong bốn mặt bệnh truyền nhiễm hay gặp (TORCH: Toxoplasmosis, Rubella, Cytomegavirus, Herpes simplex virus) và được đưa vào xét nghiệm tầm soát ở các nước phát triển đối với phụ nữ mang thai. Bệnh lây truyền từ động vật sang người với vật chủ chính là mèo và động vật họ nhà mèo. Con người chỉ là vật chủ tình cờ của đơn bào này, bị nhiễm thông qua tiếp xúc trực tiếp với mèo hoặc ăn các thức ăn, nước uống bị nhiễm phân mèo có chứa ký sinh trùng. Tỉ lệ mắc gặp nhiều ở nữ giới và gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến quá trình phát triển của thai nhi ở phụ nữ có mang, thậm chí đơn bào này có thể là một trong những nguyên nhân gây vô sinh (Li và cs., 2011; El-Tantawy và cs., 2014).

Quá trình lây nhiễm bệnh có thể xảy ra trước khi người phụ nữ có thai hoặc trong suốt quá trình mang thai. Nếu người mẹ bị nhiễm ở giai đoạn ba tháng đầu của thai kỳ thì tỉ lệ thai nhi bị nhiễm là 15%, giai đoạn ba tháng thứ hai là 30% và giai đoạn ba tháng cuối là 60%, trong đó, những thai nhi bị nhiễm ở giai đoạn ba tháng đầu sẽ có triệu chứng nặng nhất. Mặc dù trẻ sinh ra có thể không có biểu hiện triệu chứng gì, tuy nhiên, các triệu chứng sẽ dần xuất hiện trong quá trình phát triển của trẻ như:

https://tieulun.hopto.org



Hình 1. Sơ đồ lây truyền đơn bào T. gondii

giảm thị lực, bệnh não úng thủy, động kinh, chậm phát triển trí tuệ... Người mẹ bị mắc bệnh Toxoplasmosis cũng có thể bị sẩy thai hoặc thai chết lưu (Nowakowska và cs., 2005; Pappas và cs., 2009).

Đặc điểm của đơn bào Toxoplasma gondii

T. gondii tồn tại về hình thể có 3 dạng (Montoya và Liesenfeld, 2004):

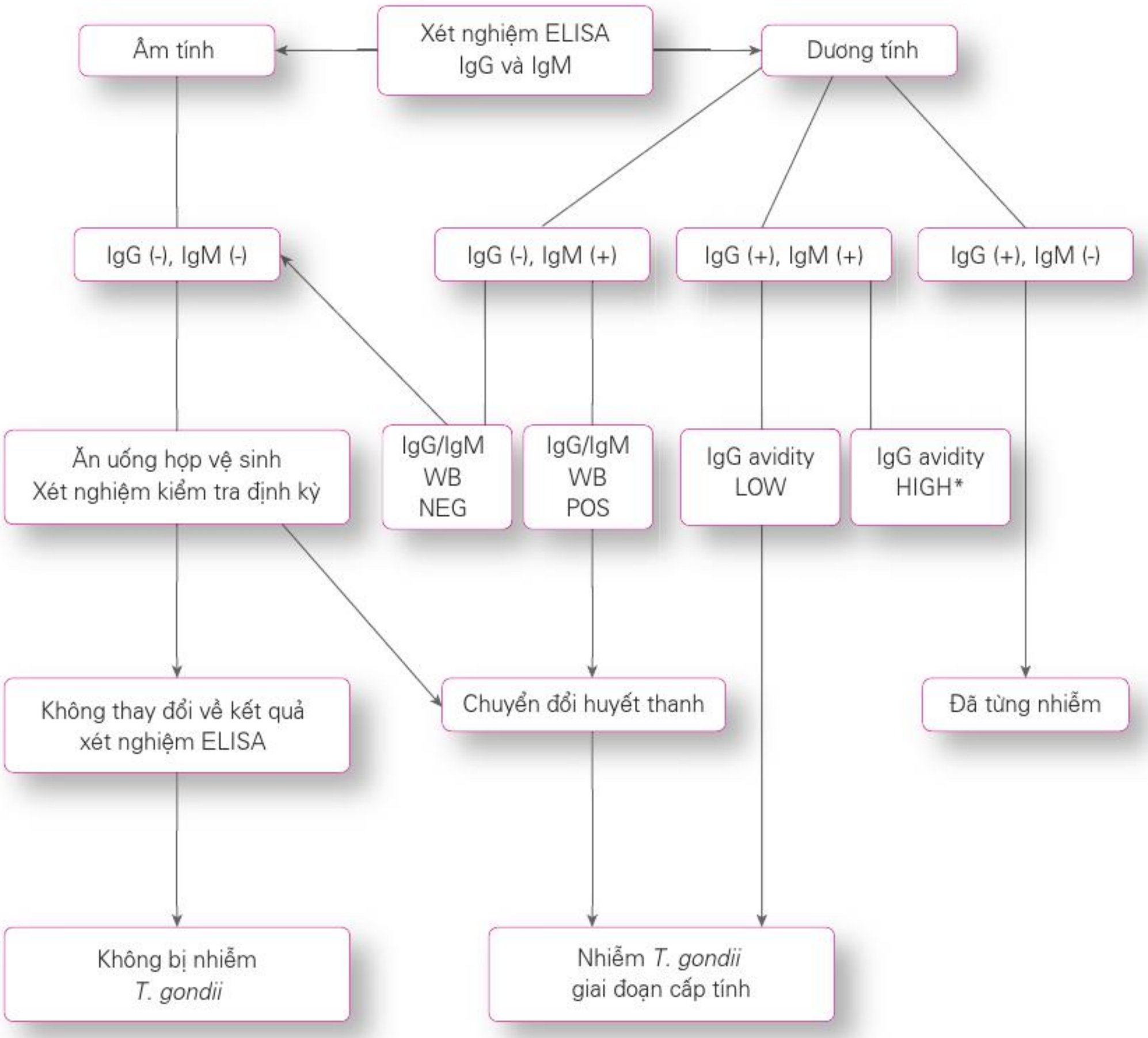
- Thể bradyzoit (đoản trùng) là những thể phát triển chậm, nằm trong những nang ở mô (còn gọi là nang giả pseudocyst), thường ở cơ xương, cơ tim và não. Một khi được nuốt vào, dịch tiêu hóa sẽ làm tan vách nang và các bradyzoit còn sống sẽ được phóng thích.
- Thể tachyzoit (thể hoạt động) là những thể sinh sản nhanh trong mô ở giai đoạn cấp tính. Tachyzoit là những thể phá hủy mô, chúng tiếp tục sinh sản cho đến khi nang giả được thành lập hoặc mô bị phá hủy. Sau khi các tế bào chết, các tachyzoit tự do xâm nhập các tế bào khác và tiếp tục sinh sản.
- Thể nang trứng (oocyst): nằm ở các tế bào biểu mô ruột của mèo và được thải ra ngoài môi trường qua phân. Các nang trứng này sau đó tiếp tục phát triển ở ngoại cảnh để chứa các sporozoit (thoa trùng).

Phương thức lây truyền

Toxoplasmosis là bệnh lây truyền qua thực phẩm đứng hàng thứ ba trên thế giới sau *Listeria sp.* và *Samonella sp.*, đặc biệt hay gặp ở những nước có thói quen ăn thịt sống và nuôi mèo nhiều trong gia đình. Khi nhiễm *T. gondii* từ những động vật hoang dã bị ăn thịt, mèo sẽ bắt đầu thải nang trứng qua phân trong thời gian từ 3 đến 10 ngày (Kijlstra và Jongert, 2008).

Các nang trứng có sức đề kháng cao với ngoại cảnh và

https://tieulun.hopto.org



Hình 2. Ý nghĩa của kết quả xét nghiệm ELISA T. gondii

(*)Nếu xét nghiệm IgG ái lực được làm ở thời kỳ ba tháng đầu: (+): dương tính; (-): âm tính; WB: xét nghiệm Western Blot

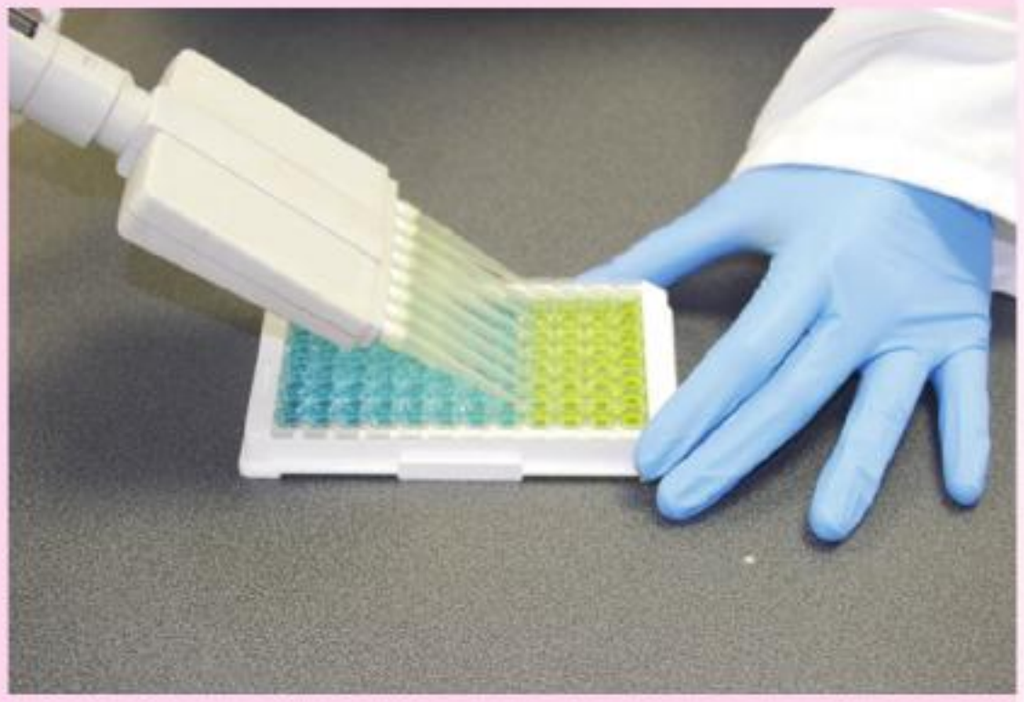
có thể tồn tại ngoài môi trường hàng năm trời; sau 1-5 ngày, nang trứng sẽ hóa bào tử cho ra nhiều thoa trùng nằm trong đó; trước giai đoạn này thì nang trứng không có khả năng gây nhiễm. Các nang trứng chứa thoa trùng bên trong nhiễm vào thức ăn, nước uống và lây nhiễm cho con người (Montoya và Liesenfield, 2004).

Ngoài phương thức lây nhiễm do ăn phải các nang trứng đã hóa bào tử hay các nang trong mô, còn có đường lây nhiễm qua nhau thai: khi còn trong tử cung, thai nhi có thể bị nhiễm nếu mẹ mắc bệnh trong lúc có thai, vì các thể hoạt động (tachyzoit) có thể đi xuyên qua nhau thai. Nếu người mẹ bị nhiễm bệnh trong vòng 6 tháng trước đó (tính đến lúc có thai) thì có thể lây bệnh cho con của mình và đây là nguyên nhân của bệnh Toxoplasmosis bẩm sinh.

Các thể bệnh và biểu hiện lâm sàng của bệnh Toxoplasmosis

Bệnh do đơn bào *T. gondii* gây ra được chia làm ba thể là: Toxoplasmosis bẩm sinh, Toxoplasmosis mắc

https://tieulun.hopto.org



phải và Toxoplasmosis tái nhiễm khi bệnh nhân bị suy giảm miễn dịch hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong thời gian dài. Chỉ có 10-20% bệnh Toxoplasmosis ở người lớn và trẻ em là có triệu chứng, nhưng đây sẽ là bệnh nặng, đe dọa đến tính mạng nếu bị suy giảm miễn dịch. Các biểu hiện thường thấy ở bệnh nhân nhiễm *T. gondii* giai đoạn cấp tính gần giống với triệu chứng bệnh cúm, do vậy, các nhà lâm sàng thường bỏ qua xét nghiệm mầm bệnh này.

Bệnh do Toxoplasma bẩm sinh có thể nhẹ hoặc nặng, khởi phát trong tháng đầu tiên sau khi sinh hoặc nếu không được chẩn đoán sẽ có di chứng hay tái phát bệnh vào bất kỳ thời điểm nào sau này. Bệnh biểu hiện với tam chứng kinh điển là viêm màng mạch - võng mạc, tràn dịch não và vôi hóa trong sọ. Bệnh sẽ rất nặng nếu người mẹ bị nhiễm trong giai đoạn đầu của thai kỳ, trong đó, có 5-10% sẩy thai, 8-10% trẻ sơ sinh bị tổn thương mắt, có thể kèm theo tổn thương não rất nghiêm trọng, 10-13% trẻ sơ sinh bị tổn thương thị giác (mắt nhìn mờ, đau nhức, sợ ánh sáng...), 15% bị viêm màng mạch - võng mạc, 10% bị vôi hóa trong sọ, tăng tế bào lympho và protein trong dịch não tủy, thiếu máu sau sinh, giảm tiểu cầu, vàng da, đầu nhỏ (microcephaly). Nếu sống sót, có thể bị chậm phát triển tâm thần, động kinh và một số di chứng thần kinh khác.

Xét nghiệm chẩn đoán Toxoplasmosis ở phụ nữ có thai

Xét nghiệm huyết thanh học sử dụng kỹ thuật miễn dịch hấp thụ men gián tiếp (ELISA) và kỹ thuật khuếch đại gen (PCR) – là hai kỹ thuật hiện nay được áp dụng nhiều trong chẩn đoán bệnh do *T. gondii* ở phụ nữ có thai. Việc ra chỉ định xét nghiệm miễn dịch đối với bệnh Toxoplasmosis không thể dựa trên biểu hiện lâm sàng (do bệnh diễn ra thầm lặng, ít có triệu chứng) mà phải đưa vào xét nghiệm tầm soát theo chu kỳ (tuần thứ 13, tuần thứ 26 và tuần thứ 36). Tuy nhiên, do vấn đề chi phí và tỉ lệ dương tính thấp nên một số bác sĩ lâm sàng và sản khoa thường bỏ qua xét nghiệm tầm soát này trong quản lý, theo dõi thai kỳ ở phụ nữ có thai.

Đối với xét nghiệm miễn dịch, ELISA thường dùng để phát hiện kháng thể IgG, IgM, IgA, IgE và IgG ái lực đối với *T. gondii*. Đặc biệt là xét nghiệm hai kháng thể IgM, IgG thường được tiến hành ở giai đoạn đầu của thai kỳ và có thể phân biệt được bệnh ở giai đoạn cấp tính hoặc mạn tính *(Hình 2)*. Dựa trên những kết quả này, các bác sĩ lâm sàng có thể đưa ra những lời khuyên chính xác và xác định được mức độ ảnh hưởng của bệnh đối với thai nhi, từ đó có thể có thái độ xử trí phù hợp.

- Nếu kết quả ELISA IgG (-) / IgM (-): không có bằng chứng về nhiễm *T. gondii* trước đây, tuy nhiên, người phụ nữ vẫn có khả năng mắc bệnh Toxoplasmosis mạn tính nếu bị nhiễm khi mới mang thai thông qua con đường ăn uống. Vai trò của bác sĩ lúc này là tư vấn cho bệnh nhân cách ăn uống hợp vệ sinh để phòng chống bệnh và xét nghiệm kiểm tra định kỳ để xác định sự chuyển đổi huyết thanh (seroconversion) trong quá trình mang thai. Nếu như các lần xét nghiệm sau có IgG (+) hoặc IgG (+) / IgM (+) thì chứng tỏ người phụ nữ đã bị nhiễm *T. gondii* trong quá trình mang thai.

- Nếu kết quả ELISA IgG (+) / IgM (-): bác sĩ phải căn cứ vào tuổi của thai nhi để có tư vấn chính xác:
  - Nếu thai nhi dưới 18 tuần: người mẹ đã bị nhiễm *T. gondii* trước khi có bầu, thai nhi sẽ ít bị ảnh hưởng bởi đơn bào này nếu như không bị suy giảm miễn

https://tieulun.hopto.org

dịch hoặc sử dụng thuốc ức chế miễn dịch trong thời kỳ mang thai.

- Nếu thai nhi lớn hơn 18 tuần: tiến hành lấy máu xét nghiệm lần hai tại một cơ sở khác để kiểm chứng lại hiện tượng chuyển đổi huyết thanh.

- Nếu kết quả ELISA IgG (-) / IgM (+): do kháng thể IgM có tính đặc hiệu kém nên phải tiến hành xét nghiệm lại IgG/IgM sau 1 đến 3 tuần:
  - Nếu ở lần 2 thử lại đều IgG (-) và IgM (+), kết quả IgM phải được xem là dương tính giả và kết luận là bệnh nhân không mắc bệnh.
  - Nếu IgG (+) / IgM (+): có xảy ra hiện tượng chuyển đổi huyết thanh và bệnh nhân bị nhiễm *T. gondii* trong quá trình mang thai và thai nhi sẽ bị ảnh hưởng, cần tiến hành điều trị. Ngoài ra, có thể tiến hành chọc ối vào tuần thứ 18 và làm xét nghiệm PCR để chẩn đoán.

- Nếu kết quả ELISA IgG (+) / IgM (+): lấy máu lại lần 2 và cả hai mẫu máu (lần đầu và lần hai) phải được gửi đến một phòng thí nghiệm chuẩn (reference laboratory) để kiểm tra với một kỹ thuật xác định IgM khác. Trước khi điều trị bệnh nhân thì tất cả các kết quả IgM dương tính phải được kiểm tra lại bởi một phòng thí nghiệm chuẩn.

Bệnh Toxoplasmosis và mối liên quan với phụ nữ bị vô sinh

Các nghiên cứu về sự lưu hành của đơn bào *T. gondii* ở phụ nữ bị vô sinh vẫn rất ít được đề cập mặc dù đã có nhiều nghiên cứu chứng minh rằng *T. gondii* có khả năng gây vô sinh trên động vật thực nghiệm, cùng các báo cáo với 21% phôi bất thường và 24,2% sẩy thai hoặc thai chết lưu ở người phụ nữ có liên quan đến đơn bào này (Stahl và cs., 1994; Terpsidis và cs., 2009). Năm 2011, Li và cộng sự tiến hành xét nghiệm kháng thể Toxoplasma IgG ở hai nhóm phụ nữ bị vô sinh (n=882) và nhóm phụ nữ có thai (n=107) ở Trung Quốc. Kết quả cho thấy tỉ lệ anti-Toxoplasma IgG dương tính ở nhóm phụ nữ bị vô sinh là 15,9% (140/882), trong khi đó, ở nhóm phụ nữ có thai, chỉ có 5,6% (6/107). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu với P<0,05. Kết quả nghiên cứu của Li và cộng sự đã chứng minh rằng có mối liên quan giữa bệnh Toxoplasmosis và phụ nữ bị vô sinh. Ngoài ra, tác giả cũng chia nhóm phụ nữ tham gia nghiên cứu thành 5 nhóm lứa tuổi khác nhau 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 và trên 40 tuổi. Kết quả xét nghiệm anti-Toxoplasma IgG dương tính ở nhóm phụ nữ bị vô sinh lần lượt là 15,5%, 15,2%, 17,9%, 19,4% và 15,4%; trong khi đó, ở nhóm phụ nữ có thai là 5,6%, 5,2%, 6,7%, 7,7% và 0% (Li và cs., 2011).

Năm 2013-2014, Nora và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu tương tự ở Ai Cập và kết quả công bố cũng rất bất ngờ với tỉ lệ huyết thanh dương tính ở nhóm phụ nữ bị vô sinh là 61,85% (193/312), còn nhóm phụ nữ có thai là 44% (44/100). Xét theo 4 nhóm tuổi 20-24, 25-29, 30-34, 35-39 thì tỉ lệ huyết thanh dương tính lần lượt là 57,57%, 62,28%, 63,15% và 73,91%; cao hơn nhiều so với nghiên cứu của tác giả Li và cộng sự đã công bố (Nowakowska và cs., 2005; Li và cs., 2011).



Về mặt cơ chế gây vô sinh, Nora và cộng sự đưa ra giả thuyết là khi người phụ nữ bị nhiễm bệnh Toxoplasmosis ở giai đoạn cấp tính, các đơn bào ở thể hoạt động sẽ xâm nhập vào các mô ở tử cung gây viêm màng trong tử cung và cản trở sự làm tổ của thai nhi. Nếu bị nhiễm *T. gondii* mạn tính thì đơn bào sẽ làm suy yếu hoặc ức

https://tieulun.hopto.org

chế sự phát triển của nang noãn trong buồng trứng, gây viêm teo tử cung và suy giảm chức năng sinh sản do rối loạn chức năng trục dưới đồi-tuyến yên (Nowakowska và cs., 2005).

Các kết quả nghiên cứu trên khi công bố đã làm dấy lên rất nhiều câu hỏi cho các nhà ký sinh trùng học cũng như những người làm công tác hỗ trợ sinh sản trên thế giới về sự lưu hành của Toxoplasma ở quốc gia mình và cơ chế gây vô sinh của đơn bào này, đồng thời thúc đẩy một loạt các nghiên cứu khác để làm sáng tỏ vấn đề này, khuyến cáo cần thiết phải xét nghiệm ELISA IgG và IgM đối với phụ nữ hiếm muộn để góp phần nâng cao chất lượng tư vấn và điều trị vô sinh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. El-Tantawy Nora, Taman Amira and Shalaby Hend (2014). Toxoplasmosis and Female Infertility: Is there a Co-Relation? American Journal of Epidemiology and Infectious Disease; Vol.2, No.1:29-32. Doi: 10.12691/ajeid-2-1-6.
2. Kijlstra A, Jongert E (2008). Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat. International Journal for Parasitology; 38,1359-1370.
3. Li S, Cui L, Zhao J, Dai P, Zong S, Zuo W, Chen C, Jin H, Gao H, Liu Q (2011). Seroprevalence of Toxoplasma gondii infection in female sterility patients in China. The Journal of Parasitology; 97,529-530.
4. Montoya JG, Liesenfeld O (2004). Toxoplasmosis. The Lancet; 363,1965-1976.
5. Nowakowska D, Respondek-Liberska M, Gola E, Stray Pedersen B, Szaflik K, Dzbenski T, Wilczynski J (2005). Too late prenatal diagnosis of fetal toxoplasmosis: a case report. Fetal diagnosis and therapy; 20,190-193.
6. Pappas G, Roussos N, Falagas ME (2009). Toxoplasmosis snapshots: Global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. International Journal for Parasitology; 39,1385-1394.
7. Stahl W, Kaneda Y, Noguchi T (1994). Reproductive failure in mice chronically infected with Toxoplasma gondii. Parasitology research; 22-28.
8. Terpsidis K, Papazahariadou M, Taitzoglou I, Papaioannou N, Georgiadis M, Theodoridis I (2009). Toxoplasma gondii: reproductive parameters in experimentally infected male rats. Experimental Parasitology; 121,238-241.

HOSREM
Knowledge for Better Healthcare

Study Group for Endometriosis

SỨ MỆNH

Nâng cao kiến thức và cải thiện thực hành lâm sàng của cán bộ y tế về bệnh học, chẩn đoán và điều trị lạc nội mạc tử cung.

HOẠT ĐỘNG

SGE mong muốn thực hiện sứ mệnh thông qua các hoạt động liên quan bệnh lạc nội mạc tử cung:

- Cập nhật và cung cấp thông tin chuyên ngành
- Huấn luyện các kỹ năng chuyên môn
- Thúc đẩy và thực hiện các nghiên cứu khoa học

https://tieulun.hopto.org



VAI TRÒ CỦA NỘI SOI TRONG KHẢO SÁT VÔ SINH

TS. Bùi Chí Thương

Đại học Y Dược TPHCM

MỞ ĐẦU

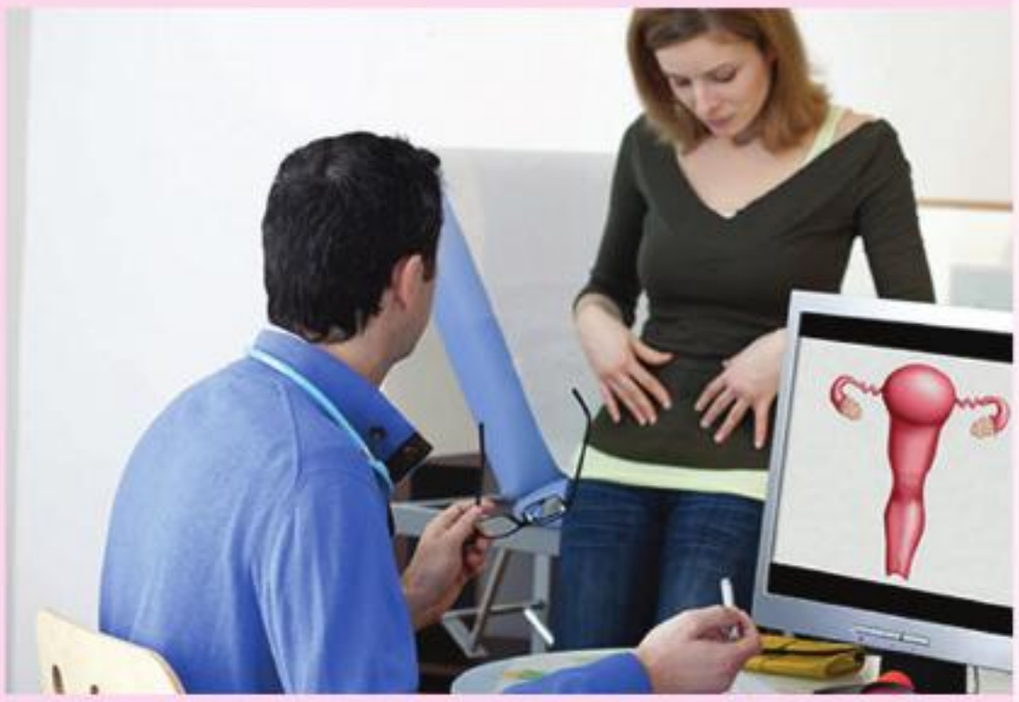
Trước đây, nội soi là một bước trong quá trình khảo sát vô sinh nữ, nhưng sự tiến bộ của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (Assisted Reproductive Technology – ART) đã làm cho tiến trình này thay đổi. Về điều trị vô sinh, người ta chuyển từ cách điều chỉnh mỗi yếu tố riêng lẻ sang áp dụng một cách điều trị có tính bao trùm và hiệu quả hơn, trong đó, ART đã được chứng minh có ưu thế vượt trội. Khi ART thất bại, nội soi là phương pháp xâm lấn thường được khuyến cáo sử dụng.

Việc dùng nội soi trong bilan chẩn đoán vô sinh hoặc ở những bệnh nhân không đáp ứng với điều trị vô sinh đang là vấn đề còn tranh luận. Do đó, mục đích của bài tổng quan này nhằm đánh giá hiệu quả và ứng dụng của nội soi trong khảo sát vô sinh dựa trên những chứng cứ y học hiện tại (Hassa và Aydin, 2014).

Nội soi có nhiều vai trò trong khảo sát vô sinh nữ:

- Chẩn đoán độ thông vòi trứng.
- Quyết định hướng điều trị trước khi thực hiện IUI hay sau khi IUI thất bại.
- Lạc nội mạc tử cung (LNMTC).
- Sau IVF thất bại.
- Dính nhiều vùng chậu.
- Ứ dịch vòi trứng.

https://tieulun.hopto.org



- Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS).

KHẢO SÁT ĐỘ THÔNG VÒI TRỨNG

Chụp cản quang tử cung-vòi trứng (HSG) có độ nhạy khá thấp (65%) và độ chuyên trung bình (83%) khi khảo sát độ thông vòi trứng. Trong thực hành lâm sàng, khi phát hiện vòi trứng tắc trên HSG thì khả năng vòi trứng đó không tắc là khá cao (khoảng 60%) và khi HSG cho thấy vòi trứng thông thì khả năng tắc vòi trứng là rất thấp (khoảng 5%).

Nội soi ngoài chức năng như HSG còn có ưu điểm hơn là cung cấp cái nhìn tổng thể về các cơ quan trong vùng chậu, dính phúc mạc hay ruột ở vùng chậu. Vì vậy, nội soi có vai trò phát hiện những bệnh lý tắc nhẹ đoạn xa vòi trứng như chít hẹp hay dính loa vòi. Hơn nữa, nội soi còn có ưu điểm là phát hiện những trường hợp LNMTC nhẹ hoặc rất nhẹ, đồng thời điều trị các sang thương này mà siêu âm hay HSG không thể chẩn đoán được. Trong những trường hợp dính vùng chậu do LNMTC hay nhiễm trùng, HSG có thể cho thấy vòi trứng thông nhưng không thể đánh giá được chức năng các tua vòi, trong khi sự cử động của các tua vòi có tác dụng quan trọng trong quá trình bắt noãn và giúp cho sự thụ tinh dễ dàng hơn.

Khi khảo sát độ thông vòi trứng, kết quả âm tính giả ở HSG thường gặp hơn nội soi, ví dụ: nếu HSG cho thấy vòi trứng tắc thì thường là tắc giả tạo, nhưng khi nội soi cho rằng tắc vòi trứng thì đó là tắc thật sự. Nội soi chẩn đoán khi HSG cho thấy tắc cả 2 vòi trứng và có thể trì hoãn phẫu thuật này nếu vòi trứng bình thường hay chỉ tắc 1 bên trên HSG, đặc biệt nếu bệnh nhân <36 tuổi có dự trữ buồng trứng bình thường. Ngược lại, ở bệnh nhân có tiền sử viêm vùng chậu, thai ngoài tử cung, phẫu thuật trên vòi trứng hay LNMTC; nên được khuyến cáo nội soi chẩn đoán, mặc dù HSG ghi nhận vòi trứng thông 1 bên hoặc 2 bên. Ngoài ra, nên xem nội soi là bước tiếp cận đầu tiên đối với bệnh nhân có tiền sử lao hay viêm vùng chậu nặng; vì đối với các bệnh nhân này, hình dáng vòi trứng và chức năng loa vòi quan trọng hơn là độ thông vòi trứng (Hassa và Aydin, 2014).

VAI TRÒ NỘI SOI Ở BỆNH NHÂN THỰC HIỆN IUI

IUI được xem là điều trị ban đầu cho những trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân hay do tinh trùng yếu mức độ nhẹ. Sau khi kích thích noãn có kiểm soát và IUI thất bại thì đối diện 2 khả năng: hoặc tiếp tục chẩn đoán thêm (bằng nội soi) hoặc chuyển ART.

Một số nghiên cứu ghi nhận: nội soi trước IUI không làm tăng tỉ lệ mang thai, tỉ lệ bất thường trong vùng chậu cần can thiệp ở nhóm nội soi trước IUI không cao hơn so với nhóm thực hiện nội soi IUI thất bại và tỉ lệ bất thường trong vùng chậu cần can thiệp cao hơn so các báo cáo trước đây.

Khi kết hợp tỉ lệ sinh con sống và tỉ lệ đang mang thai sau 20 tuần, một phân tích gộp năm 2010 cho thấy nội soi phá hủy sang thương LNMTC nhẹ hoặc rất nhẹ tốt hơn so với chỉ nội soi chẩn đoán (OR=1,64; 95% CI 1,05-2,27) (Jacobson và cs., 2010). Vì vậy, chúng ta nên nội soi chẩn đoán trước IUI đối với những bệnh nhân có tiền sử thai ngoài tử cung, viêm vùng chậu, phẫu thuật trên vòi trứng hay có triệu chứng LNMTC.

https://tieulun.hopto.org

VAI TRÒ NỘI SOI Ở BỆNH NHÂN VÔ SINH CÓ LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

LNMTC thường phối hợp vô sinh và tỉ lệ này là 48% so với chỉ khoảng 5% ở những người có triệt sản. Các nghiên cứu RCT cho thấy tỉ lệ có thai lâm sàng sau khi kích thích noãn hoặc kích thích noãn + IUI ở những bệnh nhân có LNMTC nhẹ và rất nhẹ thấp hơn nhiều so với những bệnh nhân vô sinh không rõ nguyên nhân. Một phân tích gộp gần đây ghi nhận nhóm được phá hủy sang thương LNMTC (nội soi phẫu thuật) có tỉ lệ đang mang thai sau 20 tuần, tỉ lệ sinh con sống (OR=1,64; 95% CI 1,05-2,57) và tỉ lệ có thai lâm sàng (OR=1,66; 95% CI 1,09-2,51) cao hơn so với nhóm chỉ theo dõi mà không can thiệp gì thêm (nội soi chẩn đoán) (Jacobson và cs., 2010). Vì vậy, nhiều tác giả cho rằng việc nội soi phẫu thuật lấy đi những sang thương LNMTC nhẹ và rất nhẹ làm tăng tỉ lệ có thai cộng dồn và rút ngắn thời gian mang thai.

Các nghiên cứu cho thấy số lượng noãn khi kích thích noãn trong các chu kỳ IVF/ICSI ở buồng trứng có u LNMTC giảm 25% so với buồng trứng bên kia. Sự sụt giảm noãn còn nặng nề hơn nếu u LNMTC to hơn và có nhiều hơn 1 u. Sự hiện diện của u LNMTC khi thực hiện IVF làm cho chất lượng phôi xấu hơn và tỉ lệ làm tổ cũng thấp hơn, nhưng tỉ lệ có thai không bị thay đổi.

Một vấn đề còn đang tranh luận là việc bóc u LNMTC có tác dụng tốt hay xấu trên các chu kỳ IVF/ICSI? Một nghiên cứu năm 2006 nhận thấy không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tỉ lệ thụ tinh, tỉ lệ làm tổ và tỉ lệ có thai khi so sánh: bệnh nhân bóc u LNMTC trước khi ICSI và bệnh nhân chỉ làm ICSI. Do bóc nang LNMTC ở buồng trứng có nguy cơ làm giảm dự trữ buồng trứng, vì vậy, có nên bóc nang để cải thiện kết quả điều trị vô sinh? Do đó, tác giả khuyến cáo nên nội soi bóc nang để làm giải phẫu bệnh, giảm nguy cơ nhiễm trùng, giúp chọc hút noãn dễ và cải thiện đáp ứng kích thích noãn khi u LNMTC >4cm. Đối với bệnh nhân bị LNMTC giai đoạn III/IV và có tiền sử mổ trước đó, chúng ta nên chuyển ngay sang IVF và không nên mổ lại nữa.

NỘI SOI SAU KHI HỖ TRỢ SINH SẢN THẤT BẠI

Hiện tại, chưa có RCT nào đánh giá vai trò của nội soi sau những trường hợp ART thất bại. Littman (2005) đánh giá vai trò của nội soi sau các chu kỳ IVF thất bại tương đối rõ ràng, trong nghiên cứu này, có 29 bệnh nhân có trung bình 2,2 chu kỳ IVF thất bại được nội soi; những bệnh nhân không đồng ý nội soi đưa vào nhóm chứng (35 người). Kết quả được ghi nhận sau nội soi là 76% trường hợp có thai, trong đó, có thai tự nhiên là 45%, những bệnh nhân có LNMTC độ 1 thì tỉ lệ có thai là 100%, độ 2 là 83%, độ 3 là 83% và độ 4 là 62%.

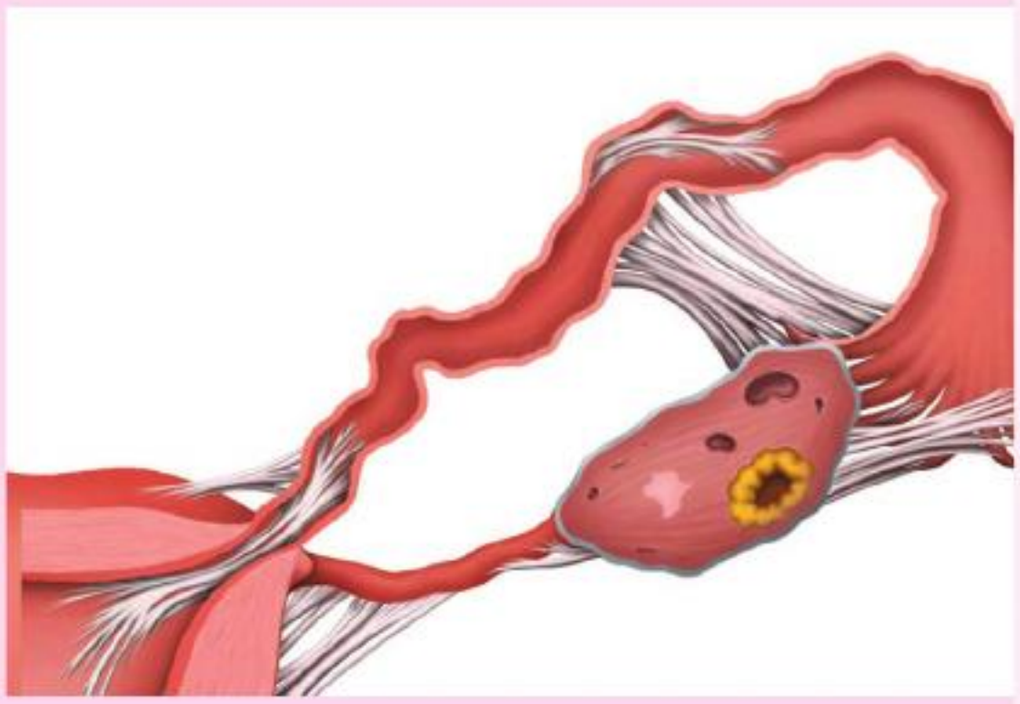
Với sự tiến bộ của kỹ thuật ART, các nhà lâm sàng thường chọn cách sử dụng phác đồ mới kích thích noãn có kiểm soát / IVF-ICSI sau khi ART thất bại, nhưng chúng ta biết rằng có thể ít nhất 50% bệnh lý như LNMTC hay dính được phát hiện nếu có nội soi chẩn đoán sau IVF thất bại. Tuy nhiên, đến thời điểm này, chưa có RCT nào xác định tỉ lệ này.



NỘI SOI GỠ DÍNH VÙNG CHẬU Ở BỆNH NHÂN VÔ SINH

Dính vùng chậu là hậu quả của viêm vùng chậu,

https://tieulun.hopto.org



LNMTC hay tiền sử mổ trước đó và dính vùng chậu có thể gây vô sinh. Bệnh lý này có thể gây mất chức năng vòi trứng, mặc dù HSG cho thấy vòi trứng bình thường. Dính quanh phần phụ có thể là nguyên nhân duy nhất gây vô sinh do cản trở các tua vòi bắt noãn hoặc làm cho noãn phát triển bất thường. Dính quanh buồng trứng có thể làm gián đoạn cung cấp máu đến buồng trứng, vì vậy làm giảm vận chuyển gonadotropin đến các cơ quan đích. Ngoài ra, dính cũng có thể làm khó tiếp cận khi chọc hút noãn làm số lượng noãn cần hút giảm đi.

Gomel nghiên cứu hiệu quả của nội soi gỡ dính vòi trứng-buồng trứng. Kết quả là 62% bệnh nhân có ít nhất 1 lần thai trong tử cung, 58,7% trường hợp có 1 hay nhiều lần thai đủ tháng và 5,4% bệnh nhân bị thai ngoài tử cung. Tác giả khuyến cáo nếu chọn lựa bệnh nhân kỹ và được mổ bởi phẫu thuật viên có kinh nghiệm thì nội soi gỡ dính vòi trứng-buồng trứng sẽ làm tăng có thai tự nhiên và có thai trong tử cung.

Nội soi gỡ dính vòi trứng-buồng trứng cần dựa trên nguyên tắc vi phẫu (Gomel, 2010): thao tác nhẹ nhàng hạn chế tổn thương mô, đốt điểm cầm máu cẩn thận, tránh để lại dị vật, xác định mặt phẳng tách đúng, lấy hết mô bệnh lý, đóng mô theo đúng các lớp giải phẫu, rửa sạch vùng chậu. Nếu gỡ dính với điều kiện lý tưởng như vậy thì chúng ta có thể đạt được tỉ lệ có thai tự nhiên khả quan sau gỡ dính vòi trứng-buồng trứng.

NỘI SOI XỬ LÝ Ứ DỊCH VÒI TRỨNG TRÊN BỆNH NHÂN VÔ SINH

Ứ dịch vòi trứng có tác dụng tiêu cực lên kết quả sinh sản và có một số yếu tố liên quan như cản trở cơ học, tác dụng độc hại trên nội mạc tử cung hay phôi thai. Năm 2010, 1 phân tích gộp của 5 RCT với 646 bệnh nhân đánh giá hiệu quả của việc can thiệp vòi trứng bị ứ dịch trước khi thực hiện IVF, kết quả ghi nhận việc cắt vòi trứng sẽ làm tăng tỉ lệ có thai lâm sàng khi làm IVF gấp 2,4 lần so với không can thiệp gì (95% CI 1,49-3,86), kẹp góc vòi trứng sẽ làm tăng tỉ lệ có thai lâm sàng khi làm IVF gấp 4,66 lần so với không can thiệp (95% CI 2,17-10,01). Xét về tổng thể: không thể xác định được cắt hay kẹp góc vòi trứng thì cách thức nào tốt hơn. Tuy nhiên, nghiên cứu này cho thấy nội soi có hiệu quả tốt ở những bệnh nhân có ứ dịch rõ ràng trên siêu âm, đặc biệt nếu can thiệp nội soi trên cả 2 vòi trứng.

Yếu tố tiên lượng quan trọng nhất của tái tạo vòi trứng ứ dịch là mức độ tổn thương vòi trứng tồn tại trước đó hay mức độ dính quanh phần phụ. Do đó, điều quan trọng là nên gỡ dính toàn diện vòi trứng-buồng trứng trước khi tái tạo vòi trứng. Những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả tái tạo vòi trứng là: đường kính đoạn bóng vòi trứng, độ dày thành vòi trứng, niêm mạc vòi trứng, mức độ dính quanh phần phụ. Tỉ lệ sinh sống sau tái tạo vòi trứng là 17-37% (Gomel, 2010). Từ những dữ liệu trên cho thấy nếu chúng ta chọn lọc ca bệnh cẩn thận thì nội soi tái tạo vòi trứng cũng đem đến hy vọng có thai tự nhiên.

NỘI SOI ĐỐT ĐIỂM BỀ MẶT BUỒNG TRỨNG

Đốt điểm bề mặt buồng trứng (Laparoscopic Ovarian Diathermy – LOD) là 1 giải pháp khác để điều trị cho bệnh nhân PCOS kháng clomiphene citrate, nhưng phương pháp này có tính xâm lấn hơn. LOD điển hình là

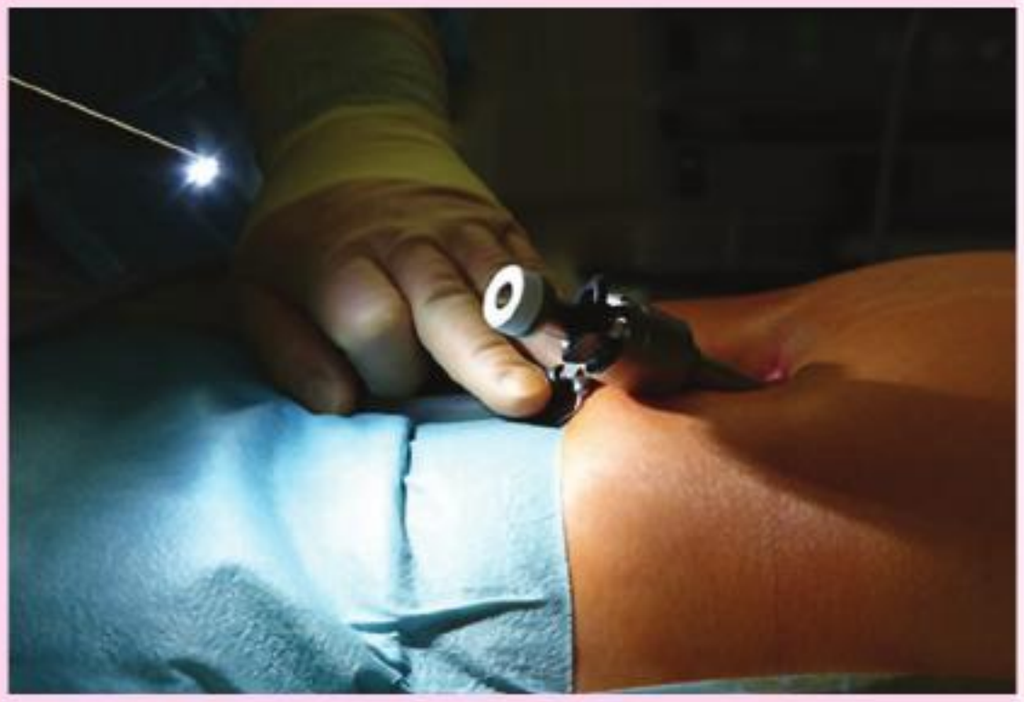
https://tieulun.hopto.org

dùng que đốt đơn cực tạo ra 4 lỗ trên mỗi buồng trứng. Triệu chứng cải thiện nhanh sau LOD như: rụng trứng trong vòng 2-4 tuần và có kinh trong vòng 4-6 tuần. Bayram (2004) cho thấy tỉ lệ rụng trứng 70% mỗi chu kỳ, tỉ lệ có thai cộng dồn 76% và tỉ lệ sinh sống 64% sau LOD của những bệnh nhân bị PCOS. Tuy nhiên, chúng ta nên nhớ rằng LOD là một phẫu thuật nên ngoài tiềm ẩn nguy cơ tai biến gây mê và ngoại khoa, còn có nguy cơ gây dính vùng chậu, dính buồng trứng và suy buồng trứng sớm. Những nghiên cứu lâm sàng cho thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ có thai lâm sàng hay tỉ lệ sinh sống, tỉ lệ sẩy thai giữa LOD và sử dụng gonadotropin, nhưng LOD có tỉ lệ đa thai thấp hơn.

KẾT LUẬN

Chúng ta nhớ rằng nội soi không phải là một phương tiện chẩn đoán thường qui cho bệnh nhân vô sinh mà cần cá thể hóa trên từng trường hợp cụ thể như:

- Nhà lâm sàng nên thực hiện nội soi chẩn đoán khi tắc 2 vòi trứng trên HSG hoặc trước thực hiện IUI đối với những bệnh nhân có tiền sử viêm vùng chậu, thai ngoài tử cung, phẫu thuật vòi trứng hay triệu chứng LNMTC.
- Nội soi đốt phá hủy hoặc cắt đi các sang thương LNMTC nhẹ và rất nhẹ có thể làm tăng khả năng có thai trong thời gian theo dõi hay cải thiện kết quả điều trị IVF/ICSI.
- Nếu u LNMTC ≥4cm: nên khuyến cáo nội soi bóc u nhằm xác định giải phẫu bệnh lý, giảm nguy cơ nhiễm trùng, cải thiện số noãn được chọc hút và cải thiện tình trạng đáp ứng kích thích noãn. Khi bệnh nhân vô sinh có LNMTC mức độ nặng hoặc rất nặng và có tiền sử mổ khảo sát vô sinh ≥1 lần thì nên khuyến cáo làm ngay IVF mà không cần phải mổ thêm nữa.
- Không có RCT nào đánh giá hiệu quả của nội soi sau khi kích thích noãn thất bại hay kích thích noãn + IUI hoặc các chu kỳ ART thất bại. Tuy nhiên, có đến 50% bệnh lý như LNMTC hay dính vùng chậu gặp ở bệnh nhân này nếu được nội soi. Cũng chưa có bằng chứng nào cho thấy rằng nội soi gỡ dính trước ART sẽ làm tăng tỉ lệ có thai trong các chu kỳ ART sau đó.
- Nội soi có hiệu quả rõ rệt đối với những trường hợp bị ứ dịch cả 2 vòi trứng. Nên cắt vòi trứng nếu phát hiện ứ dịch rõ qua siêu âm.
- LOD là một phương cách cải thiện tình trạng phóng noãn thay thế cho gonadotropin ở bệnh nhân PCOS kháng clomiphene citrate và thường chỉ gây phóng 1 noãn. LOD cũng giúp hạn chế đa thai và quá kích buồng trứng khi kích thích noãn bằng gonadotropin.



TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bayram N et al. (2004). Using an electrocautery strategy or recombinant follicle stimulating hormone to induce ovulation in polycystic ovary syndrome: randomised controlled trial. British Medical Journal; 328(7433):192.
2. Duffy James et al. (2014). Laparoscopic surgery for endometriosis. The Cochrane Library.
3. Gomel V (2010). Reproductive surgery. In: Gomel V, Brill AI. Editors. Reconstructive and reproductive surgery in gynecology. London: Informa Healthcare; 259-281.
4. Hassa H, Aydin Y (2014). The role of laparoscopy in the management of infertility. Journal of Obstetrics and Gynaecology; 34(1):1-7.
5. Jacobson TZ et al. (2010). Laparoscopic surgery for subfertility associated with endometriosis. Cochrane Database of Systematic Reviews; (1): CD001398.
6. Littman E et al. (2005). Role of laparoscopic treatment of endometriosis in patients with failed in vitro fertilization cycles. Fertility and Sterility; 84(1):1574-1508.

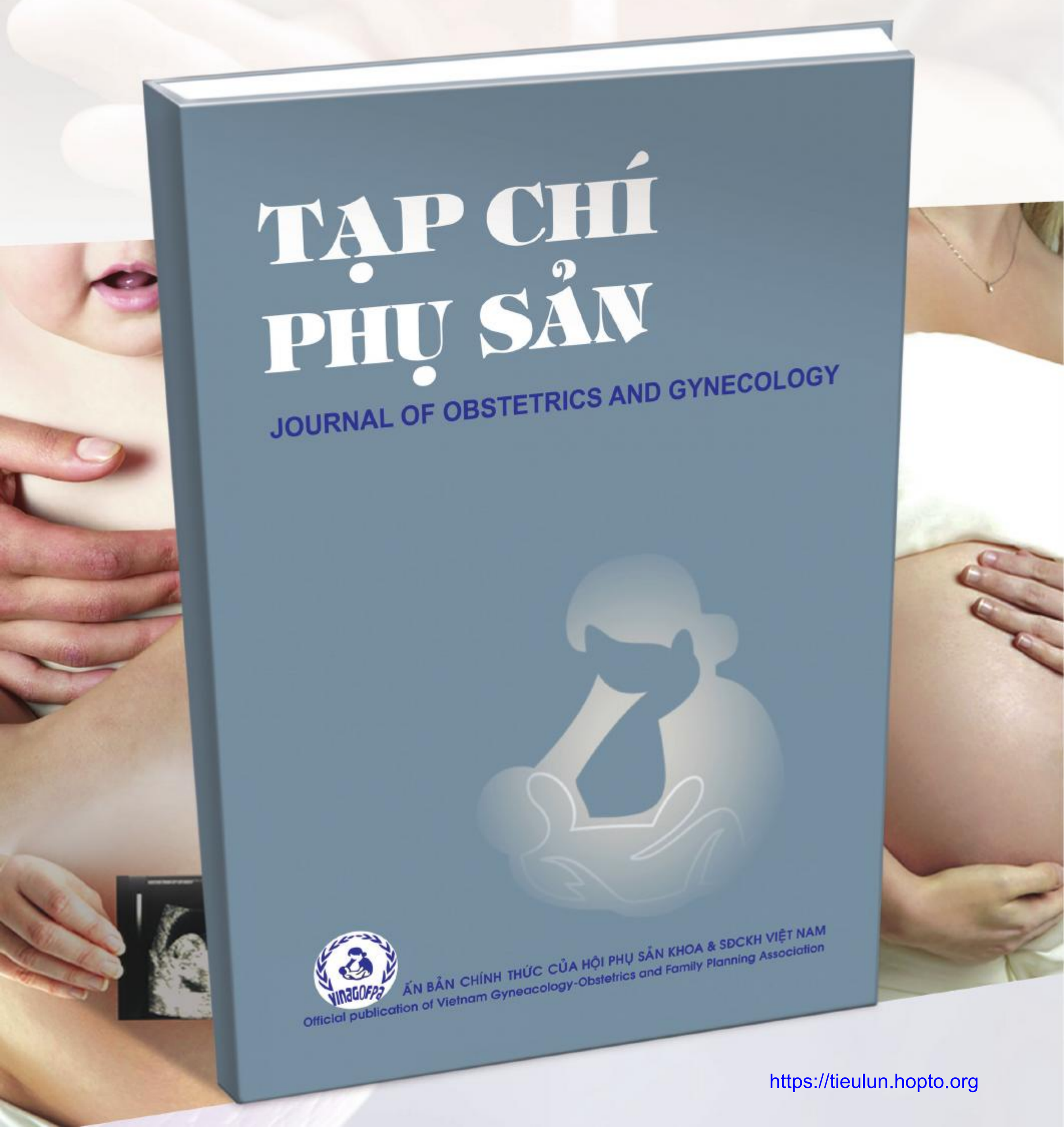
https://tieulun.hopto.org

Hội Phụ Sản Khoa
và Sinh Đẻ Có Kế Hoạch Việt Nam
(VINAGOFPA)

Phát hành hàng quý, 4 số/năm.
Thông tin gửi bài và đặt mua xem tại

www.hosrem.org.vn

TẠP CHÍ PHỤ SẢN là Tạp chí chính thức của
Hội Phụ Sản Khoa và Sinh Đẻ Có Kế Hoạch Việt Nam
(VINAGOFPA), được xuất bản hàng quý từ năm 2001.



https://tieulun.hopto.org



CHIA TRỨNG – SẺ CHIA HẠNH PHÚC, NHÂN ĐÔI CƠ HỘI

TS. Vũ Minh Ngọc

Bệnh viện Từ Dũ

ĐẶT VẤN ĐỀ

Ngày nay, trên thế giới ngày càng nhiều phụ nữ kết hôn muộn hoặc có con muộn. Điều này khiến họ rơi vào tình trạng không thể sinh con bởi vì bị mãn kinh sớm hoặc do lớn tuổi. Chất lượng trứng thường bắt đầu giảm sau tuổi 35, bị nhiều tổn hại nghiêm trọng sau 40 tuổi và gần như bị suy giảm toàn bộ sau tuổi 43. Điều này là do một số bất thường của tế bào trứng, đặc biệt là với các trục chính phân bào giảm nhiễm, dẫn đến kết quả cho tỉ lệ phôi bất thường cao. Bên cạnh đó, còn có những phụ nữ không có buồng trứng do bị cắt buồng trứng bởi bệnh lý ở buồng trứng hoặc bị căn bệnh di truyền không thể có con bằng chính trứng của họ. Tất cả họ nếu muốn có con đều cần phải xin trứng làm thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Chương trình TTTON bằng trứng hiến đã trở thành phổ biến hơn với những tiến bộ nhanh chóng trong công nghệ hỗ trợ sinh sản đã mang lại hạnh phúc lớn lao được làm mẹ cho những phụ nữ này. Tuy nhiên, nguồn trứng hiến thì thật khan hiếm không những ở các nước kém phát triển mà kể cả những nước phát triển.

Trong khi đó, có nhiều phụ nữ trẻ tuổi, buồng trứng rất tốt và cần phải làm TTTON thì mới có con nhưng đã không có đủ kinh phí để làm TTTON. Thêm vào đó, có một số phụ nữ làm TTTON có nhiều trứng dư thừa mà họ không cần dùng cho tương lai sau khi họ đã có thai và bị bỏ phí. Cần giải pháp nào cho vấn đề này? Xuất phát từ nhu cầu thực tế, chương trình chia trứng TTTON đã ra đời và ngày càng phát triển trên khắp thế giới, hàng năm đã có hàng ngàn phụ nữ được hưởng lợi từ phương pháp này. Chia trứng là 1 phương pháp điều trị TTTON kết hợp cho những phụ nữ có nhiều trứng (người chia trứng) với những phụ nữ không có

https://tieulun.hopto.org

trứng (người nhận trứng). Chia trứng cho phép 2 nhóm phụ nữ này giúp đỡ lẫn nhau – người chia trứng nhận được điều trị TTTON với chi phí thấp, trong khi đó, người nhận trứng nhận được trứng cần cho họ làm TTTON. Các nghiên cứu đã được công bố chỉ ra rằng chia trứng không làm giảm cơ hội có thai của người chia trứng và việc có thai đồng thời giữa người chia trứng và người nhận là phổ biến.



LỢI ÍCH CỦA CHƯƠNG TRÌNH CHIA TRỨNG LÀM THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Chương trình chia trứng làm TTTON mang lại nhiều lợi ích với người chia trứng, người nhận trứng và với xã hội, đó là:

- Cung cấp điều trị TTTON miễn phí hoặc trợ cấp cho những phụ nữ đủ điều kiện trở thành người chia trứng.
- Cung cấp một lựa chọn an toàn cho những phụ nữ cần xin trứng.
- Giảm sự lãng phí trứng trong các trường hợp nhiều trứng và không sử dụng hết khi làm TTTON.
- Tránh được sự phụ thuộc vào những người cho trứng không phải là bệnh nhân. Do đó, loại trừ các rủi ro liên quan đến TTTON và can thiệp y tế không cần thiết cho nhóm phụ nữ này.
- Mang tính nhân đạo cao, thúc đẩy sự giúp đỡ lẫn nhau giữa những người phụ nữ hiếm muộn cần điều trị TTTON.
- Tiền đề cho việc thành lập ngân hàng trứng.

ĐỐI TƯỢNG CỦA CHƯƠNG TRÌNH CHIA TRỨNG LÀM THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

Người xin trứng

Chỉ định của người xin trứng

- Không có buồng trứng hoặc đã bị cắt.
- Suy buồng trứng sớm nguyên phát hoặc thứ phát.
- Mãn kinh.
- Lớn tuổi.
- Vô sinh không rõ nguyên nhân.
- Thất bại IVF nhiều lần.
- Người bị sẩy thai nhiều lần.
- Phụ nữ bị bất thường di truyền nghiêm trọng.

Điều kiện của người xin trứng

- Qui định về tuổi khác nhau giữa các nước: ở Anh và một số nước Châu Âu, tuổi người xin trứng qui định là <50 tuổi; ở Ấn Độ và một số nước khác là <55 tuổi; riêng ở Hoa Kỳ thì không giới hạn tuổi người xin trứng.
- Có đủ sức khỏe có thể mang thai.
- Đã được tư vấn sẵn sàng về vấn đề chia trứng.
- Về mặt tài chính có thể đủ khả năng điều trị.

Người chia trứng

- Có nhu cầu điều trị TTTON và có dự trữ buồng trứng tốt.

Điều kiện của người chia trứng

- Tuổi 18 - <35 tuổi.
- Không có bệnh truyền nhiễm hoặc rối loạn di truyền.
- Xét nghiệm FSH/AMH đánh giá dự trữ buồng trứng cho kết quả tốt.
- Không hút thuốc lá ít nhất trong 3 tháng.
- Chỉ số khối cơ thể (BMI) <28.

https://tieulun.hopto.org

- Không có tiền căn u buồng trứng, lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng.
- Không quá 2 lần IVF thất bại.

CÁCH TIẾN HÀNH VÀ KẾT QUẢ CỦA THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM CHIA TRỨNG TRÊN THẾ GIỚI

Các chi phí của IVF có thể là rào cản đối với một số bệnh nhân mong muốn có con khi mà IVF là phương pháp điều trị duy nhất có thể giúp họ có con. Nguyên nhân là do tắc 2 vòi trứng hoặc tinh trùng của chồng quá kém, trong khi đó, chức năng buồng trứng còn rất tốt.

Các chương trình chia trứng lần đầu tiên được tiến hành ở Hoa Kỳ khoảng năm 1988 với mục đích làm cho việc thực hiện TTTON giá cả phải chăng hơn. Đối với những người cho trứng đủ điều kiện, các chương trình chia trứng cung cấp một cách hợp lý để họ làm TTTON với chi phí giảm trong khi giúp đỡ được người khác một cách kín đáo. Đối với những người nhận, chương trình chia trứng giúp những người phụ nữ này thực hiện được thiên chức làm mẹ và sinh ra đứa trẻ có liên quan huyết thống với chồng mình mà chi phí cho những người nhận cũng được giảm đáng kể.

Còn ở Anh, những người cần xin trứng để làm TTTON phải chờ đợi trong thời gian rất dài do rất khan hiếm người cho trứng, rất nhiều phụ nữ Anh phải ra nước ngoài để xin trứng với chi phí rất cao. Trong khi chưa có giải pháp nào cho vấn đề này thì năm 1992, có bệnh nhân đến gặp BS. Kamal Ahuija và BS. Eric Simon tại phòng khám phụ khoa của họ ở Durham và đề nghị được chia trứng làm TTTON. Điều này là ý tưởng giúp cho 2 vị bác sĩ đi tiên phong trong vấn đề chia trứng ở Anh (Blyth, 2002).



Trứng thường được chia đều giữa người chia trứng và người nhận, theo hợp đồng đã thỏa thuận trước. Trong trường hợp số trứng chia lẻ, ở Anh, trứng dôi ra sẽ được chia cho người chia trứng; còn ở Hoa Kỳ, trứng dôi ra sẽ được chia cho người nhận trứng. Nếu không đủ trứng để chia (ít hơn 8 trứng), người chia trứng phải lựa chọn quyết định không chia trứng và giữ lại tất cả trứng cho mình, tuy nhiên, trong trường hợp này, họ phải trả phí IVF. Còn người xin trứng sẽ phải hủy chu kỳ và được hoàn trả phí đã thực hiện cho người chia trứng. Nghiên cứu của Efstratios (2003) cho thấy nếu giảm số lượng tế bào trứng tối thiểu cần thiết để thực hiện chia trứng từ 12 xuống 8 và chia các tế bào trứng bằng nhau giữa người cho và người nhận, đã làm giảm đáng kể tỉ lệ hủy bỏ chu kỳ, trong khi đó, tỉ lệ sinh sống của người cho và người nhận không bị ảnh hưởng.

Các nghiên cứu đã được công bố chỉ ra rằng chia trứng không làm giảm cơ hội có thai của người chia trứng và việc có thai đồng thời giữa người chia trứng và người nhận là phổ biến. Nghiên cứu (Ahuja và cs., 1996; Zeynep và cs., 2012) cho thấy: không có sự khác biệt về số lượng trung bình của trứng được chia, tỉ lệ thụ tinh hoặc số phôi chuyển trung bình và tỉ lệ sinh sống giữa người chia trứng và người nhận mặc dù tuổi người nhận cao hơn người chia trứng. Cơ hội có thai hoặc sinh sống của người chia trứng và người nhận cũng giống như bệnh nhân làm TTTON tiêu chuẩn. Người chia trứng cũng không có nguy cơ bị hội chứng quá kích buồng trứng cao hơn so với người làm TTTON tiêu chuẩn (Thum và cs., 2003). Tại The Lister Fertility Clinic ở Anh, giai đoạn năm 2005-2012, kết quả của

https://tieulun.hopto.org

người chia trứng với tỉ lệ có thai 55,8% và tỉ lệ sinh sống 40,4%, tương đương với kết quả có thai ở phụ nữ <35 tuổi làm TTTON (tỉ lệ có thai 54,4% và tỉ lệ sinh sống là 41,2%). Số liệu thống kê của Trung tâm Sinh sản Herts & Essex từ tháng 01/2012 đến tháng 12/2013 cũng cho thấy kết quả ở người chia trứng và người nhận rất cao với tỉ lệ có thai, thai lâm sàng và tỉ lệ sinh sống lần lượt là 56,3%, 42,5% và 40% ở người chia trứng; người nhận trứng là 64,4%, 55,6% và 45,6%.

Gần đây, kỹ thuật đông trứng bằng phương pháp thủy tinh hóa ra đời với tỉ lệ trứng sống sau rã đông rất cao, nghiên cứu của Krinos cho thấy: noãn đông lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa có thể cung cấp cùng một chất lượng phôi, thai và khả năng làm tổ giống trứng tươi (Trokoudes và cs., 2011). Với kết quả ấn tượng của phương pháp đông trứng thủy tinh hóa, bệnh nhân có thể làm một chu kỳ và sử dụng một số trứng tươi cho bản thân và sau đó đông trứng phần còn lại. Nếu họ có thai hoặc có một số lý do khác nên họ không muốn sử dụng những trứng đã đông lạnh, họ có thể hiến số trứng đông lạnh cho ngân hàng trứng (đây là tiền đề để thành lập ngân hàng trứng). Nếu hai vợ chồng không có thai, họ có thể sử dụng trứng đông lạnh của họ và chỉ phải trả phí bình thường để làm rã đông, thụ tinh, nuôi phôi và chuyển phôi. Ở Trung Quốc, những bệnh nhân làm TTTON có trên 20 trứng được khuyến khích thụ tinh tối thiểu 15 trứng với tinh trùng của chồng để tạo thành phôi. Số trứng còn dư sẽ được trữ đông bằng phương pháp thủy tinh hóa. Thông thường, những phụ nữ này sau khi sinh con khỏe mạnh và họ thường hiến số trứng trữ lạnh vào ngân hàng để cho các cặp vợ chồng hiếm muộn khác. Tỉ lệ có thai lâm sàng của trứng trữ hiến là 42,3%, tỉ lệ làm tổ là 25,5%. Không có bé bị dị tật bẩm sinh. Những kết quả này chỉ ra rằng trứng thủy tinh hóa là một phương pháp hiệu quả cho một chương trình chia trứng hiến với kết quả làm tổ và có thai chấp nhận được (Cai và cs., 2012).

KẾT LUẬN

TTTON chia trứng ngày càng phát triển rộng khắp trên thế giới. Với nhiều lợi ích, sự chia sẻ trứng – sẻ chia hạnh phúc đã mang lại cơ hội có thai không những cho phụ nữ vô sinh trẻ chức năng buồng trứng tốt mà còn cho cả những phụ nữ không thể có con bằng chính trứng của mình; nhân đôi niềm hạnh phúc được làm cha, làm mẹ cho hàng nghìn cặp vợ chồng vô sinh trên thế giới.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ahuja KK, Simons EG, Fiamanya W, Dalton M, Armar NA, Kirkpatrick P, Sharp SJ, Arian-Schad M, A Seaton A and Watters AJ (1996). Egg-sharing in assisted conception: ethical and practical considerations. Hum Reprod; 11(5):1126-1131.
2. Blyth E (2002). Subsidized IVF: the development of "egg sharing" in the UK. Hum Reprod; 17(12):3254-3259.
3. Cai Ling-Bo, Qian Xiao-Qiao, Wang Wei, Mao Yun-Dong, Yan Zheng-Jie, Liu Cui-Zhen, Ding Wei, Huang Jie, Chai De-Chun, Chian Ri-Cheng, Liu Jia-Yin (2012). Oocyte vitrification technology has made egg-sharing donation easier in China. Reproductive BioMedicine Online; Volume 24, Issue 2,1076-1080.
4. Gürtin Zeynep B, Ahuja Kamal K and Golombok Susan (2012). Emotional and relational aspects of egg-sharing: egg-share donors and recipients feelings about each other, each others treatment outcome and any resulting children. Hum Reprod; 27(6):1690-1701.
5. Kolibianakis Efstratios M, Tournaye Herman, Osmanagaoglu Kaan, Camus Michel, Waesberghe Linda Van, Steirteghem Andre Van, Devroey Paul (2003). Outcome for donors and recipients in two egg-sharing policies. Fertility and Sterility; Volume 79, Issue 1,69-73.
6. Thum MY, Gafar A, Wren M, Faris R, Ogunyemi B, Korea L, Scott L and Abdalla HI (2003). Does egg-sharing compromise the chance of donors or recipients achieving a live birth? Hum Reprod; 18(11):2363-2367.
7. Trokoudes Krinos M, Pavlides Constantinos, Zhang Xiao (2011). Comparison outcome of fresh and vitrified donor oocytes in an egg-sharing donation program. Fertility and Sterility; Volume 95, Issue 6,1996-2000.
8. www.hertsandessexfertility.com/egg-sharing-and-egg-donation-sharing-our-results.
9. www.houstonfertilitysolutions.com/egg-sharing-progrm.
10. www.ivf.org.uk/egg-sharing.
11. www.londonwomensclinic.com.

https://tieulun.hopto.org



SINH THIẾT TINH HOÀN TRÊN BỆNH NHÂN VÔ TINH

ThS. Lê Đăng Khoa

Khoa Hiếm muộn, Bệnh viện Hùng Vương

Sinh thiết tinh hoàn là một đánh giá thiết yếu và quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng và điều trị vô tinh. Tuy nhiên, kỹ thuật thực hiện, áp dụng và diễn giải kết quả vẫn còn nhiều bất cập, không thống nhất giữa các đơn vị hỗ trợ sinh sản trong thực hành lâm sàng.

Trong khi đó, vô tinh chiếm 1% dân số và khoảng 10% bệnh nhân vô sinh nam. Theo số liệu của Bộ Y tế, Việt Nam hiện có khoảng 1 triệu cặp vợ chồng hiếm muộn nên số lượng bệnh nhân thực hiện thám sát và sinh thiết tinh hoàn là không nhỏ. Việc thực hiện đúng kỹ thuật, diễn giải kết quả và tiên lượng khả năng thu nhận tinh trùng chính xác giúp cho quá trình chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân vô sinh nam ngày càng tốt hơn.

MỘT SỐ THUẬT NGỮ CHÍNH HAY DÙNG TRONG KẾT QUẢ GIẢI PHẪU BỆNH LÝ

Hypospermatogenesis (giảm sinh tinh): số lượng tinh tử dài giảm sút hoặc cấu trúc tế bào của lớp biểu mô sinh tinh không hoàn thiện.

Maturation arrest (ức chế sinh tinh): quá trình trưởng thành của tinh trùng bị ngưng ở một giai đoạn

https://tieulun.hopto.org

nào đó: tinh tử tròn, tinh bào sơ cấp, hoặc tinh nguyên bào trong mỗi ống sinh tinh.

Sertoli-Cell-Only syndrome (hội chứng một lớp tế bào Sertoli – SCO): cho thấy biểu mô sinh tinh không có tế bào mầm sinh dục, ngoại trừ tế bào Sertoli.

"Tubular hyalinization" hay ***"tubular shadow"*** là tình trạng không có tế bào mầm sinh dục và Sertoli, chỉ có lớp đệm niêm mạc dày.

"Mixed atrophy" (teo tinh hoàn hỗn hợp): trong ống sinh tinh đồng thời xuất hiện các dạng khác nhau (SCO, ức chế sinh tinh, tubular shadow...) trong cùng tinh hoàn nhưng quá trình trưởng thành tinh trùng còn nguyên vẹn tối thiểu về mặt chất lượng.

CHỈ ĐỊNH SINH THIẾT TINH HOÀN

Trong trường hợp vô tinh bế tắc (OA – không thể khôi phục) hay vô tinh không do tắc (NOA). Chỉ định sinh thiết tinh hoàn cho các dạng sang thương khác (ung thư, vôi hóa tinh hoàn...) không được nhắc đến trong bài này.

MỘT SỐ LƯU Ý TRƯỚC KHI ĐỌC VÀ DIỄN GIẢI KẾT QUẢ

Thông tin trên kết quả giải phẫu bệnh lý có thể *bị sai lệch hoặc được diễn giải không phù hợp*, nếu:

- Kết quả không có đủ mẫu sinh thiết ở 2 bên tinh hoàn và 3 vị trí / mỗi bên.
- Không đạt yêu cầu kỹ thuật (mẫu mô chuẩn nên có kích thước hợp lý [3x3x3mm], không dập nát).
- Dung dịch cố định không phải là Bouin.
- Không cân nhắc các yếu tố khác: bệnh sử, kết quả thăm khám (giãn tĩnh mạch tinh, tinh hoàn ẩn, thể tích tinh hoàn...), các xét nghiệm chuyên biệt (siêu âm, nội tiết, tinh dịch đồ...) và người vợ (tuổi, dự trữ buồng trứng, các bệnh lý kèm theo...).

ĐỌC VÀ DIỄN GIẢI KẾT QUẢ SINH THIẾT TINH HOÀN

Bảng đánh giá của Bergmann và Kliesh (1998) từ lâu đã được sử dụng rộng rãi và khuyến cáo theo Hiệp hội Nam khoa Châu Âu (EAA). Bảng điểm này cho kết quả chính xác, thực dụng và phù hợp với kỷ nguyên hỗ trợ sinh sản hiện nay.

Bảng điểm cung cấp hai nguồn thông tin chính: "bản chất" của mẫu sinh thiết, cung cấp thông tin và tiên lượng khả năng tìm thấy tinh trùng (trong phần Semiquantative), nguyên nhân cơ bản những tổn thương và khả năng sinh tinh (trong phần Morphology evaluation) *(Bảng 1)*.

Dựa vào bảng 2, nhìn vào điểm số (Score) ta có thể tiên lượng được "khả năng" tìm thấy tinh tử dài (nguyên liệu chính dùng trong ICSI) là bao nhiêu phần trăm, trong mẫu mô số mấy, vị trí bên nào. Ví dụ: nếu Score tính được 8 điểm, thì khả năng tìm thấy tinh trùng dao động khoảng 75-84% hoặc nếu Score chỉ có 2 điểm thì khả năng tìm thấy tinh trùng là 15-24%. Hoặc để đơn giản và dễ nhớ hơn, ta có thể nói: 8 điểm ≈ 80% và 2 điểm ≈ 20% khả năng tìm thấy tinh trùng (bao nhiêu điểm thì tương ứng phần trăm khả năng tìm thấy). Tùy vào mẫu mô bên nào (trái-phải), mẫu mô số mấy (1-2-3) mà có những thông tin hữu ích hỗ trợ lâm sàng trong những lần sinh thiết kế tiếp cũng như tư vấn cho bệnh nhân.

Ngoài tính toán và qui đổi điểm số (tiên lượng khả năng tìm thấy tinh trùng), bảng kết quả cũng thể hiện được các khiếm khuyết (nếu có) của quá trình sinh tinh. Ví dụ: xem bảng 2 ở mẫu mô bên phải; vị trí 1, 2, 3 cho thấy chỉ có SCO và không có các loại giao tử khác. Mẫu mô bên trái; vị trí 1 và 3 còn tìm thấy tinh tử dài; vị trí 2 chỉ có SCO nhưng không tìm thấy các loại giao tử khác. Kết quả rõ ràng gợi ý cho bác sĩ lâm sàng nên chọn lựa phương án trích tinh trùng bên trái (tiềm năng hơn là bên phải) và khả năng tìm thấy tinh trùng phục vụ ICSI dao động 20-40% trong trường hợp này. Bên cạnh đó, các nhà phôi học, chuyên viên andrology lab

https://tieulun.hopto.org

Bảng 1

Evaluation of testicular biopsy

Name, prename: NN Date of birth: xx

Date of biopsy: xx

Clinic: xx

Clinical diagnosis: hypergonadotropic azoospermia

Criteria	**Biopsy right**			**Biopsy left**		
Semiquantative	**Number of tubules**			**Number of tubules**		
Spermatogenesis up to	**1**	**2**	**3**	**1**	**2**	**3**
• Elongating spermatids • Round spermatids • Primary spermatocytes • Spermatogonia				11		11 6 13
Sertoli-cell-only	42	23	10	18	37	35
Tubular shadows		20				
Total			95			132
Score	0	0	0	4	0	2
Morphological evaluation						
Tubules containing						
• Multinuclear spermatids • Multinuclear spermatocytes • Multinuclear spermatogonia • Megalospermatocytes • Megalospermatogonia • Degenerating germ cells				8		6
Tubular diverticle						
Thickening of lamina propria	Partly					
Morphology of Sertoli cells						
Morphology of Leydig cells						
Interstitium						
Peculiar features						
Diagnosis	• Sco • Focal total atrophy			• Sco • Focal spermatogenesis		

https://tieulun.hopto.org

cũng không nên bỏ qua những lượng giá hình thái học (morphology evaluation) đặc biệt có ích trong việc đánh giá bản chất (chất lượng mẫu mô) thu nhận được trong tương lai nhằm có những hoạch định chiến lược điều trị phù hợp.

GIẢI PHẪU MÔ BỆNH HỌC VÀ DỰ ĐOÁN KHẢ NĂNG THU NHẬN TINH TRÙNG

Hiện tại, sinh thiết tinh hoàn vẫn là cơ sở giúp phân biệt giữa hai nhóm vô tinh bế tắc (OA) và vô tinh không bế tắc (NOA). Đối với trường hợp vô tinh không tắc, tỉ lệ tinh trùng thu được dao động 50-60%. Trước đây, tiên lượng khả năng thu được tinh trùng dựa vào các tham số lâm sàng như: thể tích tinh hoàn, nội tiết, siêu âm đều không cho kết quả ưng ý. Nay có thêm giải phẫu mô bệnh học sẽ giúp cho quá trình điều trị đạt được hiệu quả cao hơn.

Với kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI), sinh thiết tinh hoàn hiện nay còn được dùng để trích tinh trùng (TESE) cho thụ tinh trong ống nghiệm. Tùy theo kết quả mô học của sinh thiết tinh hoàn mà chúng ta có thể dự đoán khả năng trích tinh trùng. Tournaye H và cộng sự (1997) cho rằng ***"không có giá trị tiên đoán nào đủ độ mạnh trong việc tiên lượng khả năng thu nhận tinh trùng thành công ngoại trừ giải phẫu mô bệnh học tinh hoàn"***. Giải phẫu mô bệnh học là xét nghiệm tiên đoán khả năng thu nhận tinh trùng tốt nhất với độ nhạy 86%, độ chuyên biệt 93%, chính xác 0,87.

Theo Seo JT (2001), nếu tính riêng trên 3 nhóm phân loại theo giải phẫu bệnh (giảm sinh tinh [hypospermatogenesis], ngừng sinh tinh nửa chừng [maturation arrest] và hội chứng tế bào Sertoli đơn thuần [SCO]) thì khả năng thu nhận được tinh trùng lần lượt là 70%, 47% và 24%.

Trong một số trường hợp, chúng ta chỉ có trong tay kết quả sinh thiết tinh hoàn một bên thì kết quả sinh thiết này có thể không thể hiện quá trình sinh tinh của bên còn lại (Skakkebaek và cs., 1973; Kahraman và cs., 1996; Yoshida và cs., 1997). Một nghiên cứu của Kahraman và cộng sự (2001) cho thấy nếu lấy mẫu một bên, khả năng thu nhận tinh trùng có thể bỏ sót 25% trường hợp. Chính vì vậy, sinh thiết hai bên tinh hoàn là nghĩa vụ bắt buộc của bác sĩ lâm sàng khi thực hiện thủ thuật này. Đồng thời, nếu trong tay chỉ có kết quả một bên, việc tư vấn cần được thực hiện kỹ càng và tính tới phương án dự phòng trong trường hợp không tìm thấy tinh trùng (đông trứng, sử dụng tinh trùng hiến dự phòng...).

Tóm lại, sinh thiết tinh hoàn là phương pháp xâm lấn có tác động rất lớn tới thể chất và tinh thần bệnh nhân vô tinh nếu phải thực hiện nhiều lần. Vì vậy, đọc và diễn giải kết quả sinh thiết tinh hoàn chính xác không chỉ giúp cho quá trình tư vấn bệnh nhân hiếm muộn về khả năng tìm thấy tinh trùng mà còn giúp nhân viên y tế hoạch định cho liệu trình điều trị phù hợp và nắm thế chủ động khi phối hợp với các đội nhóm khác (kỹ thuật viên lab, bác sĩ lâm sàng, nữ hộ sinh...) trong quá trình thực hiện TESE/ICSI.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ (2012). Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. Asian journal of andrology; 14(1):88-93.
2. McLachlan RI, Rajpert-De Meyts E, Hoei-Hansen CE, de Kretser DM, Skakkebaek NE (2007). Histological evaluation of the human testis-approaches to optimizing the clinical value of the assessment: mini review. Human reproduction; 22(1):2-16.
3. Nieschlag E, Behre HM, Nieschlag S (2010). Andrology: male reproductive health and dysfunction. 3rd ed. Heidelberg; New York: Springer; xvii, 629.
4. Schill WB, Comhaire FH, Hargreave TB (2006). Andrology for the clinician. New York, NY: Springer; XXV, 645.

https://tieulun.hopto.org



AN TOÀN NGƯỜI BỆNH: CÁC VẤN ĐỀ THIẾT YẾU

BS. Phan Thị Ngọc Linh

Bệnh viện Quận 2 TPHCM

Khi vào một cơ sở y tế để khám chữa bệnh, cái vốn quí giá nhất của người bệnh là sức khỏe, được ủy thác cho đội ngũ nhân viên y tế, đổi lại người bệnh luôn mong đợi và kỳ vọng được chăm sóc và điều trị một cách an toàn, có chất lượng. Vì vậy, đảm bảo an toàn cho người bệnh là trách nhiệm của các cơ sở y tế, các nhà quản lý và cũng là sứ mệnh của mọi thầy thuốc và mọi nhân viên y tế.

An toàn người bệnh là một chương trình có sự khởi đầu nhưng không có điểm kết thúc, bởi vì nguy cơ của các sự cố y khoa luôn thường trực và có thể xảy ra bất cứ khi nào. Các cơ sở cung cấp dịch vụ y tế phải triển khai chương trình quản lý an toàn người bệnh càng sớm càng tốt và luôn duy trì, cải tiến liên tục.

Các vấn đề thiết yếu nhất về an toàn người bệnh cần được triển khai tại các cơ sở cung cấp dịch vụ y tế bao gồm:

XÁC ĐỊNH ĐÚNG NGƯỜI BỆNH

Xác định đúng một bệnh nhân chỉ mất một phút, nhưng có thể cứu cả một mạng người. Nhận diện sai người bệnh là một vấn nạn – một trong những nguyên nhân dẫn đến rủi ro, sai sót trong quá trình cung cấp dịch vụ y tế cho người bệnh.

Một số lưu ý khi triển khai

- Khi triển khai cần lưu ý phải trả lời được 4 câu hỏi: "Tại sao cần phải nhận diện người bệnh? Ai sẽ nhận diện? Nhận diện khi nào? Nhận diện như thế nào?".
- Sử dụng ít nhất hai yếu tố nhận dạng để nhận dạng

https://tieulun.hopto.org

người bệnh, không được phép sử dụng số phòng và số giường của người bệnh như là yếu tố nhận dạng.

- Hỏi người bệnh các thông tin để nhận dạng: họ tên, tuổi, địa chỉ, số hồ sơ bệnh nhân. Cần lưu ý phải hỏi câu hỏi mở để bệnh nhân tự nói ra các thông tin, không hỏi các câu hỏi đóng và bệnh nhân trả lời đúng/sai.
- Có thể dùng vòng đeo tay để nhận dạng người bệnh. Thông tin trên vòng đeo tay gồm: họ tên, địa chỉ, ngày sinh, cùng với số mã vạch.
- Tên và thông tin về người bệnh trên các nhãn bệnh phẩm phải bảo đảm dán chặt lên lọ hoặc ống đựng bệnh phẩm trước, trong và sau khi làm xét nghiệm, nếu có sự hiện diện và tham gia của người bệnh lúc dán nhãn mẫu bệnh phẩm thì cố gắng phát huy tối đa.
- Khi chăm sóc bệnh nhân rối loạn tâm thần - hành vi, không nhận thức được bản thân, có thể đính kèm ảnh bệnh nhân trong bệnh án để nhân viên y tế nhận diện.
- Xác nhận người bệnh hôn mê: thân nhân (người nhà) phải xác định nhân thân cho họ. Nếu một người bệnh hôn mê được đưa đến bệnh viện bởi công an hoặc đơn vị dịch vụ cấp cứu và không có một chứng cứ nào về tên, tuổi để nhận diện; phải đặt cho người bệnh một cái tên tạm thời và số hồ sơ. Những yếu tố nhận dạng này sau đó có thể dùng để xác định bệnh nhân và để chắp nối với các công việc khác như dán nhãn xét nghiệm, y lệnh... Tiếp nhận một bệnh nhân hôn mê khó xác định nhân thân không phải là việc hiếm gặp, cần đưa vấn đề này vào qui định và buộc mọi người phải tuân thủ qui định một cách nhất quán.

TĂNG CƯỜNG HIỆU QUẢ GIAO TIẾP GIỮA CÁC NHÂN VIÊN Y TẾ

Y lệnh miệng / y lệnh qua điện thoại

Không khuyến khích y lệnh miệng. Tuy nhiên, ở hầu hết cơ sở y tế, xóa bỏ y lệnh miệng là điều không thể. Các sai sót rủi ro thường đến từ các y lệnh miệng.

Một số lưu ý khi triển khai

- Phải tuân thủ nguyên tắc "viết xuống - đọc lại" khi bác sĩ cho y lệnh miệng hoặc thông báo kết quả xét nghiệm quan trọng: người nhận thông tin phải viết xuống hồ sơ các thông tin nhận được, sau đó đọc lại cho người cho y lệnh hoặc thông báo kết quả xét nghiệm. Người cho y lệnh / thông tin phải xác nhận lại là chính xác.
- Lưu ý, người nhận y lệnh về thuốc cần phải đọc lại tên thuốc và liều lượng cho người ra y lệnh thì nên đọc đánh vần như sau "B trong quả bóng", "P trong phở"; đánh vần từng con số, ví dụ: "0,2g" phải được đọc là "không - phẩy - hai - gam" để tránh nhầm lẫn. Thận trọng với các loại thuốc đọc nghe giống nhau. Trong vòng 24 giờ, bác sĩ phải ký nhận vào hồ sơ xác nhận mình đã cho y lệnh này.

Chuẩn hóa danh mục các từ rút gọn và từ viết tắt

Danh mục từ rút gọn hoặc viết tắt cần có sự tham gia xây dựng và thống nhất của các bác sĩ, điều dưỡng, nữ hộ sinh và các nhân viên y tế khác để tránh những hiểu nhầm có thể dẫn đến các sai sót đáng tiếc.

Một số lưu ý khi triển khai

- Thống nhất danh mục các từ viết tắt được phép sử dụng tại cơ sở cung cấp dịch vụ y tế và các qui định khi viết tắt. Cần hạn chế tối đa việc viết tắt nếu có thể.
- In danh mục từ viết tắt trên giấy bìa cứng màu sáng và treo ở nơi thuận tiện để nhắc nhở mọi người hoặc in danh mục từ viết tắt ngay ở góc dưới các tờ điều trị hoặc phiếu theo dõi.
- Lưu danh mục viết tắt lên mạng nội bộ để dễ tra cứu.
- Tiến hành một cuộc khảo sát thử để kiểm tra kiến thức nhân viên về danh mục từ viết tắt.
- Xúc tiến chính sách "không dùng từ viết tắt của tháng".
- Đánh giá sự tuân thủ của nhân viên với danh mục từ viết tắt thông qua kiểm tra hồ sơ bệnh án, bảo đảm tỉ lệ tuân thủ 100%.

BẢO ĐẢM AN TOÀN TRONG DÙNG THUỐC

Thuốc có nguy cơ gây hại cao và thuốc "nhìn giống nhau" hoặc "nghe giống nhau"

Cần có qui trình quản lý và hướng dẫn sử dụng để tăng cường và bảo đảm tính an toàn khi sử dụng thuốc có

https://tieulun.hopto.org

nguy cơ gây hại cao và thuốc "nhìn giống nhau" hoặc "nghe giống nhau".

Một số lưu ý khi triển khai

- Xem xét và xây dựng danh mục thuốc có nguy cơ gây hại cao và thuốc "nhìn giống nhau" hoặc "nghe giống nhau" tại bệnh viện đồng thời xây dựng qui trình hướng dẫn quản lý và sử dụng các loại thuốc này để tránh tối đa các sai sót trong quá trình sử dụng.
- Nhân viên của cơ sở y tế phải được thông tin đầy đủ về danh mục thuốc này.
- Khi trao đổi thông tin về các thuốc nói trên yêu cầu phải viết và đọc lại tên thuốc và nên có sự kiểm tra chéo.
- Các thuốc "nhìn giống nhau và gọi tên giống nhau" - không nên để gần nhau. Các thuốc nguy cơ gây hại cao nên để ở tủ có khóa. Nên có nhãn mác khác với các nhãn mác thông thường để cảnh báo và nhắc nhân viên thận trọng khi sử dụng.
- Nhân viên phải tuyệt đối tuân thủ qui trình an toàn sử dụng thuốc khi cung cấp các thuốc này cho người bệnh.
- Tất cả các dung dịch có nồng độ đậm đặc (ví dụ: KCl 5%) chỉ cung cấp với số lượng hạn chế ở các khoa và chịu sự kiểm tra giám sát của khoa dược. Bệnh viện phải xây dựng một hạn mức cho phép về số lượng các thuốc trên tại khoa.
- Phải kiểm soát việc sử dụng các dung dịch này và phải có biện pháp phòng ngừa thích hợp để tránh việc các dung dịch đậm đặc bị dùng nhầm với những loại thuốc có bao bì giống với bao bì của dung dịch (ví dụ: ống nước cất và dung dịch KCl 5%).
- Phải có nhãn cảnh báo dễ nhìn, dễ thấy ở nơi để thuốc.

AN TOÀN TRONG PHẪU THUẬT, THỦ THUẬT

Để bảo đảm an toàn trong phẫu thuật phải đảm bảo: đúng người bệnh, đúng vị trí phẫu thuật và đúng loại phẫu thuật dự kiến thực hiện cho người bệnh.

Một số lưu ý khi triển khai

Cơ sở y tế phải xây dựng qui trình nhằm loại bỏ việc phẫu thuật sai người bệnh, sai vị trí phẫu thuật và sai loại phẫu thuật:

- Cần đánh dấu vị trí mổ: đánh dấu vị trí phẫu thuật phải làm rõ việc phân biệt bên phải / bên trái, các cấu trúc giải phẫu nhiều thành phần (ngón tay, ngón chân, đốt xương sống...). Qui định đánh dấu phải nhất quán trong mỗi cơ sở y tế. Việc sử dụng dấu "X" hiện nay ít áp dụng vì ý nghĩa mập mờ, "X" có thể hiểu là phẫu thuật ở đây hay không phẫu thuật ở đây. Một vạch chỉ vị trí phẫu thuật hoặc chữ "YES" là những cách được chấp nhận để đánh dấu vị trí phẫu thuật. Nếu vị trí phẫu thuật liên quan đến X-quang, kiểm tra xem phim có trong phòng mổ hay chưa. Kiểm tra xem tên của bệnh nhân có giống với tên trên phim và có giống với tên trên bìa kẹp hồ sơ hay không. Nếu có một vết thương ở vị trí phẫu thuật, không cần phải đánh dấu. Tuy nhiên, nếu có nhiều vết thương hoặc vết xước và chỉ có vài vị trí sẽ được phẫu thuật, cần đánh dấu các vị trí này.
- Cần có một bảng kiểm tra trước mổ bảo đảm các dụng cụ và các chuẩn bị cần thiết cho ca mổ đã sẵn sàng: bệnh án và tài liệu liên quan phải sẵn sàng trước.
- Thực hiện việc giao - nhận người bệnh trước mổ.
- Cần một bảng kiểm trước khi bắt đầu gây mê để bảo đảm đúng người bệnh, đúng phương pháp gây mê...
- Cần thực hiện Time-out bởi toàn bộ ê kíp mổ ngay trước thời điểm phẫu thuật viên bắt đầu ca mổ: đọc và xác định lại vị trí; phương pháp phẫu thuật và tên người bệnh.
- Cần một bảng kiểm trước khi bệnh nhân rời khỏi phòng mổ: để bảo đảm các chăm sóc quan trọng cho bệnh nhân được ghi nhận, mẫu bệnh phẩm được ghi nhận tên đầy đủ.

GIẢM NGUY CƠ NHIỄM KHUẨN LIÊN QUAN ĐẾN NHÂN VIÊN Y TẾ

Đây là vấn nạn trong y tế. Nhiễm trùng bệnh viện sẽ gây tốn kém rất nhiều cho việc điều trị và đôi khi là sự nguy hiểm đến tính mạng người bệnh.

https://tieulun.hopto.org

Một số lưu ý khi triển khai

- Toàn bộ nhân viên y tế phải tuân thủ vệ sinh tay, rửa tay đúng lúc và đúng cách.
- Mọi cơ sở khám bệnh, chữa bệnh phải cung cấp đủ các phương tiện cần thiết để bảo đảm vệ sinh tay và có sẵn dung dịch sát khuẩn để vệ sinh tay trên các bàn khám bệnh, các xe tiêm, xe làm thủ thuật, lối ra vào phòng bệnh.
- Khuyến khích bệnh nhân, gia đình họ yêu cầu nhân viên y tế vệ sinh tay trước khi chăm sóc, làm thủ thuật cho người bệnh.
- Dán các bảng hướng dẫn cách rửa tay tại các bồn rửa tay.
- Giám sát tuân thủ vệ sinh tay của nhân viên y tế và phản hồi với người phụ trách về việc thực hiện của nhân viên hoặc theo dõi số lượng cồn sát khuẩn tay dùng cho mỗi 1.000 ngày điều trị.
- Thực hiện một chương trình về vệ sinh tay và làm cho các hoạt động vệ sinh tay trở thành một ưu tiên của cơ sở y tế.
- Tuân thủ các phòng ngừa cách ly trong các cơ sở y tế để đảm bảo an toàn cho cả người bệnh và nhân viên y tế: thực hiện các thực hành về phòng ngừa chuẩn, phòng ngừa lây nhiễm theo đường tiếp xúc, theo đường giọt bắn, theo không khí.
- Tuân thủ các qui định về vô khuẩn khi làm thủ thuật xâm lấn: dụng cụ y tế phải đảm bảo vô khuẩn cho tới khi sử dụng trên người bệnh, tuân thủ các kỹ thuật vô khuẩn trong khi tiến hành các thủ thuật xâm lấn, thực hiện đúng qui trình khử nhiễm, làm sạch, khử khuẩn, tiệt khuẩn dụng cụ y tế.
- Thực hiện các giám sát nhiễm khuẩn bệnh viện: giám sát người bệnh nhiễm khuẩn, giám sát vi khuẩn kháng thuốc, giám sát sử dụng kháng sinh hợp lý.

GIẢM TÉ NGÃ CHO NGƯỜI BỆNH

Giảm té ngã cho người bệnh là một trong những mục tiêu bảo đảm an toàn cho người bệnh. Người bệnh té ngã có thể bị những tổn thương từ nhẹ đến nặng, thậm chí là tử vong.

Một số lưu ý khi triển khai

- Đánh giá nguy cơ dẫn đến té ngã của từng người bệnh: liên quan đến tuổi, tình trạng bệnh, thuốc, phương pháp điều trị và có các hành động can thiệp hiệu quả khi nguy cơ được nhận diện.
- Triển khai chương trình kiểm tra chủ động, đánh giá các khu vực có nguy cơ té ngã trong bệnh viện để can thiệp và triển khai các biện pháp phòng ngừa té ngã chủ động như: lắp đặt chuông báo động tại giường; trong các nhà vệ sinh, lối ra vào, hạn chế việc mở cửa sổ, huấn luyện bệnh nhân và gia đình về phòng ngừa ngã khi vào viện; sử dụng giường thấp và có thanh chắn giường cho những người bệnh có nguy cơ ngã; có lối đi riêng, nhà vệ sinh riêng cho người có hạn chế vận động, người khiếm thị...
- Cần có qui trình hướng dẫn xử trí cho các tình huống té ngã xảy ra tại cơ sở để bảo đảm người bệnh được kiểm tra, đánh giá tổn thương và xử trí kịp thời, đồng thời triển khai các biện pháp cải tiến để ngăn ngừa các trường hợp tương tự trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. A guide to implementation of the WHO - Multimodal Hand Hygiene Improvement Strategy (2009). World Heal Organization.
2. Good Practices in Preventing Patient Falls (2007). A Collection of Case Studies. Joint Commission Resources.
3. Infection Control Workbook (2006). Joint Commission Resources.
4. Joint Commission International Accreditations Standards for Hospital (2014). 5th Edition, by the Department of Publications Joint Commission Resources.
5. Meeting the International Patient Safety Goals (2007). Joint Commission International.
6. Patient Safety - Essentials for Health Care (2009). 5th Edition, Joint Commission Resources.
7. Patient Safety Pocket Guide. Joint Commission Resource.
8. Reducing the Risk of Falls in Your Health Care Organization (2005). Joint Commission Resources.
9. The Essential Guide for Patient Safety Officers (2009). Joint Commission Resources. Institue for Healthcare Improvement.

https://tieulun.hopto.org

Journal Club

"Journal Club" là chuyên mục mới của Y HỌC SINH SẢN, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.



TIẾP CẬN XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG Ở PHỤ NỮ TUỔI SINH SẢN - TÓM LƯỢC KHUYẾN CÁO MỚI CỦA HỘI SẢN PHỤ KHOA CANADA

Abnormal uterine bleeding in premenopausal women

J Obstet Gynaecol Can 2013; 35(5):473-475

BS. Hê Thanh Nhã Yến - Bệnh viện Mỹ Đức

Xuất huyết tử cung bất thường (XHTCBT) là nguyên nhân trực tiếp gây nên những gánh nặng tâm lý và sức khoẻ cho phụ nữ, gia đình họ và xã hội nói chung. Gần 30% phụ nữ tìm đến cơ sở y tế vì XHTCBT hàng năm. Tổng hợp từ các tổng quan hệ thống, nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng và các nghiên cứu quan sát được viết bằng tiếng Anh công bố từ tháng 01/1999 đến tháng 03/2011 trên Medline và Thư viện Cochrane, những khuyến cáo dưới đây cập nhật phương tiện chẩn đoán và điều trị mới nhất liên quan đến vấn đề này.

STT	Quan điểm	Mức chứng cứ
1	XHTCBT là rối loạn thường gặp, ảnh hưởng đến phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, tác động xấu đến kinh tế xã hội	II-2
2	Thuật ngữ hiện được dùng để mô tả XHTCBT ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản nhằm mục tiêu đơn giản hóa các khái niệm và đề ra phương thức mô tả tiêu chuẩn liên quan đến biểu hiện của bệnh nhân	III

https://tieulun.hopto.org

3	Hệ quả của XHTCBT đối với từng bệnh nhân quyết định mức độ can thiệp điều trị	II-2
4	Cần khai thác bệnh sử chi tiết và thăm khám đầy đủ để chẩn đoán nguyên nhân XHTCBT và định hướng điều trị hoặc theo dõi phù hợp	III
5	Chẩn đoán hình ảnh và nội soi buồng tử cung giúp cung cấp thêm thông tin hữu ích cho nhà lâm sàng khi tiếp cận bệnh nhân trong một số trường hợp có chỉ định	I
6	Khi đã loại trừ được bệnh lý di căn hoặc xâm lấn vùng chậu, điều trị nội khoa là liệu pháp hiệu quả được ưu tiên chọn lựa trong XHTCBT	I
7	Việc điều trị nội khoa dựa trên mục tiêu điều trị của từng bệnh nhân, mong muốn có con, bệnh lý nội khoa nền và khả năng dung nạp các tác dụng phụ sẽ củng cố sự tuân thủ và tối ưu hóa hiệu quả điều trị	III
8	Các kỹ thuật cắt đốt nội mạc tử cung không qua nội soi thường ít nguy cơ biến chứng và nhu cầu gây mê, nhưng đem lại sự hài lòng tương đương so với cắt đốt truyền thống dưới nội soi	I-A
9	Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để trong XHTCBT	
10	XHTCBT thứ phát do u xơ tử cung dưới niêm mạc có thể được điều trị bằng nội soi bóc u xơ	
11	Rối loạn chảy máu do di truyền có thể là nguyên nhân tiềm ẩn của XHTCBT, thường gặp nhất là bệnh lý von Willebrand	II-2
12	Cường kinh cấp tính có thể dẫn đến thiếu máu nặng phải xử lý cấp cứu	III
13	XHTCBT ở trẻ vị thành niên trong hầu hết trường hợp liên quan đến rối loạn phóng noãn do sự trưởng thành chưa hoàn toàn của hệ trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng	II-2

STT	Khuyến cáo	Mức chứng cứ
1	Cần cân nhắc sử dụng thuật ngữ chuẩn quốc tế trong XHTCBT	III-C
2	Xét nghiệm công thức máu toàn bộ được khuyến cáo thực hiện cho phụ nữ xuất huyết lượng nhiều, kéo dài	II-2
3	Nếu chưa loại trừ nguyên nhân do thai, cần xác định thai bằng thử nước tiểu hoặc xét nghiệm máu	III-C
4	Xét nghiệm chức năng đông máu chỉ thực hiện cho phụ nữ có tiền căn cường kinh khởi phát sớm khi dậy thì hoặc có tiền sử bản thân hay gia đình bị xuất huyết bất thường	II-2B
5	Xét nghiệm chức năng tuyến giáp không cần thiết, trừ khi triệu chứng lâm sàng gợi ý khả năng bệnh lý tuyến giáp	II-2D
6	Siêu âm ngả âm đạo được ưu tiên lựa chọn khi có chỉ định chẩn đoán hình ảnh	I-A
7	Sinh thiết nội mạc tử cung nên được cân nhắc ở phụ nữ trên 40 tuổi hoặc xuất huyết không đáp ứng điều trị nội khoa và phụ nữ trẻ có nguy cơ cao bị ung thư nội mạc tử cung	II-2A
8	Nong-nạo lòng tử cung nên được thay thế bằng sinh thiết từng phần nội mạc tử cung	II-2A
9	Tổn thương nội mạc tử cung không đồng nhất cần được sinh thiết dưới hướng dẫn nội soi	II-2A
10	Điều trị thuốc không có nội tiết như kháng viêm không steroid hoặc thuốc chống ly giải fibrin có thể được sử dụng hiệu quả trong trường hợp cường kinh có tính chu kỳ hoặc có thể dự báo thời gian	I-A

https://tieulun.hopto.org

11	Thuốc viên tránh thai kết hợp đường uống, Depot Medroxyprogesterone Acetate và dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel làm giảm đáng kể lượng máu kinh và nên được sử dụng để điều trị cho phụ nữ XHTCBT mong muốn ngừa thai hiệu quả	I-A
12	Bổ sung progestin trong pha hoàng thể theo chu kỳ không làm giảm hiệu quả lượng máu mất và vì vậy không là điều trị đặc hiệu cho cường kinh	I-E
13	Danazol và đồng vận Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH) làm giảm hiệu quả lượng máu kinh và có thể được sử dụng trong trường hợp điều trị nội ngoại khoa thất bại hoặc chống chỉ định	I-C
14	Bệnh nhân được điều trị đồng vận GnRH hơn 6 tháng nên được kê toa nội tiết add-back	I-A
15	Sử dụng dụng cụ tử cung chứa progestin cho kết cục tương tự cắt đốt nội mạc tử cung trên phụ nữ cường kinh và vì vậy, nên được cân nhắc sử dụng trước phẫu thuật	I-A
16	Trong một số trường hợp, kỹ thuật cắt đốt nội mạc tử cung không nội soi nên được lựa chọn vì hiệu quả và an toàn hơn kỹ thuật nội soi	I-A
17	Ngoại trừ thuốc kháng viêm không steroid, các thuốc khác dùng điều trị cường kinh ở phụ nữ có chức năng đông máu bình thường đều có thể sử dụng trong trường hợp rối loạn xuất huyết do di truyền	II-1B
18	Phụ nữ xuất huyết do di truyền có cường kinh mất máu nhiều hoặc thất bại điều trị nội khoa cần được điều trị phối hợp đa chuyên khoa	III-C
19	Đối với bệnh nhân xuất huyết do di truyền, khi có kế hoạch phẫu thuật cắt tử cung hoặc truyền máu, cần hội chẩn chuyên khoa huyết học	III-C
20	Cường kinh cấp nên được xử trí nhanh và hệ thống để giảm thiểu tử suất và nguy cơ truyền máu	III-C
21	Sử dụng estrogen liều cao và acid tranexamic có thể làm giảm lượng máu mất hoặc cầm máu trong trường hợp cường kinh cấp	III-C

Bảng phân loại chứng cứ theo The Canada Task Force on Preventive Health Care

Chất lượng chứng cứ	**Phân loại khuyến cáo**
I: chứng cứ từ ít nhất 1 nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng thiết kế tốt	A: chứng cứ loại tốt khuyến cáo thực hành lâm sàng
II-1: chứng cứ từ nhiều nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng thiết kế tốt không ngẫu nhiên	B: chứng cứ loại khá khuyến cáo thực hành lâm sàng
II-2: chứng cứ từ nhiều nghiên cứu đoàn hệ hoặc bệnh chứng thiết kế tốt, ưu tiên đa trung tâm	C: chứng cứ còn tranh cãi, cần cân nhắc nhiều yếu tố trước khi thực hành lâm sàng
II-3: chứng cứ từ nghiên cứu so sánh thời gian và địa điểm can thiệp hoặc không can thiệp, kết quả của các thực nghiệm không nhóm chứng	D: chứng cứ loại khá không khuyến cáo thực hành lâm sàng
III: ý kiến chuyên gia nhiều kinh nghiệm, đồng thuận từ các chuyên gia	E: chứng cứ loại tốt không khuyến cáo thực hành lâm sàng
	L: không đủ chứng cứ để đưa ra khuyến cáo

https://tieulun.hopto.org

Journal Club



SO SÁNH GIÁ TRỊ TIÊN LƯỢNG CỦA XÉT NGHIỆM MỚI PAMG-1 VỚI FETAL FIBRONECTIN VÀ CHIỀU DÀI CỔ TỬ CUNG TRONG DỰ ĐOÁN SINH NON TỰ PHÁT

Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor

Nikolova Tanja, Bayev Oleg, Nikolova Natasha and Di Renzo Gian Carlo

J Perinat Med 2015; 43(4):395-402. doi: 10.1515/jpm-2014-0300

ThS. Nguyễn Khánh Linh - Bệnh viện Quốc tế Phương Châu

Sinh non vẫn là biến chứng sản khoa hàng đầu gây bệnh suất và tử suất sơ sinh. Thuốc giảm go và hỗ trợ phổi thai nhi là hai liệu pháp thường được sử dụng để điều trị dọa sinh non. Do hậu quả nghiêm trọng của sinh non, trên thực hành lâm sàng hiện nay, hai liệu pháp trên có khuynh hướng được sử dụng một cách quá tay mỗi khi thai phụ có triệu chứng nghi ngờ sinh non. Tuy nhiên, không phải tất cả thai phụ có triệu chứng dọa sinh non sẽ đều diễn tiến đến sinh non. Mặt khác, hai liệu pháp điều trị trên không phải lúc nào cũng an toàn đối với thai phụ và thai nhi, đồng thời còn tăng thêm gánh nặng điều trị. Tại Hoa Kỳ, việc nhập viện theo dõi một thai phụ nghi ngờ sinh non nhưng sau đó không sinh non ước tính làm tổn hao kinh phí trung bình mỗi bệnh nhân là 20.300 USD. Vì vậy, cần có các xét nghiệm giúp dự đoán khả năng tiến triển thành sinh non thực sự trước khi thực hiện các can thiệp không cần thiết.

Hai xét nghiệm hiện nay thường được sử dụng trong

https://tieulun.hopto.org

tiên lượng sinh non là fetal Fibronectin (fFN) và chiều dài cổ tử cung (CTC). Tuy nhiên, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm trong dự đoán sinh non của hai xét nghiệm này còn chưa cao.

Gần đây, PAMG-1 (Placental Alpha Macroglobulin-1) được phát hiện là chất có liên quan đến sinh non tự phát. Chất này hiện diện nhiều trong dịch ối và rất ít trong dịch âm đạo CTC ở những bệnh nhân có màng ối còn nguyên vẹn. Tiến trình viêm liên quan đến chuyển dạ có thể khiến chất này đi qua các lỗ thủng cực nhỏ của màng ối và hiện diện nhiều trong âm đạo. Từ đó, các nhà nghiên cứu đã phát triển xét nghiệm định tính PAMG-1 trong âm đạo ở những thai phụ có triệu chứng dọa sinh non, gọi là xét nghiệm PartoSure™. Để thực hiện PartoSure™, một que gòn vô trùng được đặt vào âm đạo của bệnh nhân trong 30 giây, sau đó nhúng và khuấy đều trong dung dịch thử 30 giây. Lấy que gòn ra, nhúng que thử vào dung dịch. Kết quả là dương tính nếu có 2 vạch và âm tính nếu chỉ có 1 vạch sau 5 phút nhúng que thử. PartoSure™ được thực hiện để dự đoán sinh non với điều kiện không đặt mỏ vịt, khám tay hoặc siêu âm trước đó, màng ối còn nguyên vẹn và CTC mở ≤3cm.

Nghiên cứu của Nikolova và cộng sự (2015) so sánh giá trị tiên lượng sinh non của PartoSure™ với fFN và chiều dài CTC. Nghiên cứu được thực hiện trên 203 thai phụ đơn thai có triệu chứng dọa sinh non từ $20^{0/7}$ tuần đến $36^{6/7}$ tuần, màng ối còn nguyên vẹn và CTC mở ≤3cm. Tất cả các thai phụ đều được thực hiện PartoSure™ và đo chiều dài CTC, chỉ có 66 thai phụ được xét nghiệm fFN.

Kết quả nghiên cứu cho thấy độ nhạy của PartoSure™, fFN và chiều dài CTC trong dự đoán sinh non tự phát trong vòng 7 ngày lần lượt là 80%, 50% và 57%. Độ đặc hiệu lần lượt theo thứ tự trên là 95%, 72% và 73%. Giá trị tiên đoán âm là 96%, 87% và 89%. Giá trị tiên đoán dương là 76%, 29% và 30%.

Khi so sánh các giá trị của PartoSure™ với fFN trên



từng nhóm bệnh nhân có chiều dài CTC khác nhau, độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm của PartoSure™ đều cao hơn so với fFN. Ở nhóm có CTC <25mm, các giá trị trên của PartoSure™ lần lượt là 75%, 89%, 75% và 89%; so với fFN là 50%, 57%, 33% và 73%. Ở nhóm có CTC bình thường >25mm, các giá trị tiên đoán trên của PartoSure™ còn cao hơn, lần lượt là 87%, 97%, 76% và 98%; so với fFN là 50%, 78%, 25% và 91%.

Như vậy, PartoSure™ dự đoán sinh non trong vòng 7 ngày chính xác nhất, tốt hơn fFN và chiều dài CTC về tất cả các giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị tiên đoán dương và âm. PartoSure™ hứa hẹn là một xét nghiệm tiềm năng đối với thực hành lâm sàng, có thể là tiêu chí chính để đưa ra các biện pháp can thiệp phù hợp cũng như tránh các can thiệp không cần thiết gây tốn kém về mặt kinh tế và tăng nguy cơ tác hại cho mẹ và thai.

Cần thực hiện thêm nghiên cứu để làm rõ vai trò dự đoán sinh non của PartoSure™ trên những thai phụ không có triệu chứng dọa sinh non có nguy cơ cao lẫn nguy cơ thấp. Khẩn thiết hơn, các nghiên cứu tương lai nên tập trung vào vấn đề liệu PartoSure™ có thể giúp giảm các chi phí không cần thiết liên quan đến quá trình đánh giá khả năng sinh non (siêu âm đo chiều dài CTC, fFN) và điều trị dọa sinh non hay không.

Tại Việt Nam, PartoSure™ đang được một số bệnh viện chuẩn bị triển khai nghiên cứu trong thời gian sắp tới.

https://tieulun.hopto.org

Journal Club



KHUYẾN CÁO CỦA HỘI SẢN PHỤ KHOA THẾ GIỚI TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG SẢN KHOA

Best practice in maternal-fetal medicine

FIGO Working Group on Best Practice in Maternal-Fetal Medicine.
doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2014.10.011. Published online: October 17, 2014

BS. Phạm Thị Phương Anh - Bệnh viện Mỹ Đức

TẦM SOÁT LỆCH BỘI VÀ XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN KHÔNG XÂM LẤN

- Combine test là lựa chọn đầu tiên trong tầm soát trisomy 21, 13, 18, tính toán nguy cơ dựa vào tuổi mẹ, khoảng sáng sau gáy (NT), nhịp tim thai, sinh hóa máu mẹ (β-hCG tự do, PAPP-A) với tỉ lệ phát hiện trisomy 21 là 90%, trisomy 13, 18 là 95% với tỉ lệ dương tính giả là 5%.
- Phân tích DNA tế bào tự do của thai nhi trong máu mẹ (cfDNA) có tỉ lệ phát hiện trisomy 21 là 99%, trisomy 18 là 97% và trisomy 13 là 92% với tỉ lệ dương tính giả toàn bộ là 0,4%.
- Nếu combine test có nguy cơ >1/100: cfDNA hoặc thủ thuật xâm lấn được khuyến cáo.
- Nếu combine test có nguy cơ 1/100-1/2.500: cfDNA được đề nghị.
- Nếu combine test có nguy cơ <1/2.500: không cần xử trí thêm.
- Nếu kết quả cfDNA dương tính, cần được chẩn đoán xác định bằng thủ thuật xâm lấn.

SỬ DỤNG ACID FOLIC TRƯỚC SINH GIÚP NGĂN NGỪA KHIẾM KHUYẾT ỐNG THẦN KINH

- Đối tượng: phụ nữ chuẩn bị mang thai hoặc ở độ tuổi sinh sản mà không dùng biện pháp tránh thai.

https://tieulun.hopto.org

- Khuyến cáo: sử dụng acid folic tổng hợp với liều 400 µg/ngày; riêng đối với đối tượng nguy cơ cao, nên dùng liều 4.000 µg/ngày.
- Thời gian dùng: 30 ngày trước khi thụ thai và duy trì đến hết tam cá nguyệt thứ nhất.
- Những đối tượng nguy cơ cao bao gồm:
  - Tiền căn thai bị khiếm khuyết ống thần kinh (Neural Tube Defects – NTD).
  - Vợ hoặc chồng bị NTD.
  - Người có quan hệ trực hệ một đời (cha mẹ, anh chị) bị NTD.
  - Sử dụng thuốc chống động kinh với valproic acid hoặc carbamazepine.
  - Đái tháo đường trước khi mang thai.
  - Béo phì (BMI >35).
  - Dùng chất kháng folate như: methotrexate, sulfonamide...
  - Hội chứng kém hấp thu (bao gồm thai phụ có tiền sử phẫu thuật do béo phì).
- Đồng thuận của các hiệp hội khác bao gồm: The American College of Obstetricians and Gynecologists, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Guidance và nhiều tổ chức khác.

ĐO CHIỀU DÀI KÊNH CỔ TỬ CUNG VÀ SỬ DỤNG PROGESTERONE TRONG DỰ ĐOÁN VÀ DỰ PHÒNG SINH NON

- Đối tượng: tất cả các trường hợp đơn thai.
- Khuyến cáo: thực hiện siêu âm ngả âm đạo đo chiều dài kênh cổ tử cung thường qui cho tất cả thai phụ 19-$23^{6/7}$ tuần. Dùng progesterone dạng vi hạt đặt âm đạo với liều 200 mg/ngày, mỗi tối đối với viên nang mềm; 90 mg/ngày mỗi sáng đối với dạng gel.
- Đánh giá nguy cơ: siêu âm ngả âm đạo đo chiều dài kênh cổ tử cung cho tất cả thai phụ bất kể tiền sử sản khoa.
- Khuyến cáo khác: khi không có siêu âm đầu dò ngả âm đạo, có thể dùng những phương tiện khác như là công cụ tầm soát có độ tin cậy để đo chiều dài kênh cổ tử cung.

Y HỌC SINH SẢN

RỐI LOẠN CHU KỲ KINH NGUYỆT VÀ CÁC BỆNH LÝ LIÊN QUAN

NHÀ XUẤT BẢN VĂN HÓA - VĂN NGHỆ TPHCM

88-90 Ký Con, P. Nguyễn Thái Bình, Q.1, TPHCM

ĐT: (08) 3821 6009 - 3914 2419

Fax: (08) 3914 2890

Email: nxbvhvn@nxbvanhoavannghe.org.vn

nxbvanhoavannghe@yahoo.com.vn

Website và bán hàng trực tuyến: nxbvanhoavannghe

Chịu trách nhiệm xuất bản:

Huỳnh Thị Xuân Hạnh

Biên tập: Trần Thị Hoàng Tân

Sửa bản in: Mai Hoàng

Bìa và trình bày: trantrandesign.com

Liên kết xuất bản:

Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM

In lần thứ nhất. Số lượng: 1.000 cuốn, khổ (19x27)cm

Tại Cty TNHH in TM Trần Châu Phúc

262/8A Lũy Bán Bích, P. Hòa Thạnh, Q. Tân Phú, TPHCM

Số đăng ký KHXB: 2349-2015/CXBIPH/12-96/VNTPHCM

Quyết định xuất bản số: 422-QĐ/NXBVHVN

ngày 28/08/2015

In xong và nộp lưu chiểu quí III năm 2015

https://tieulun.hopto.org



Hội nghị **CHUYÊN GIA LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG** lần thứ 5

KS. Nikko, ngày 20/06/2015

Hội nghị Endometriosis Experts Meeting lần thứ 5 diễn ra tại KS. Nikko sáng ngày 20/06/2015 với 200 đại biểu tham dự. Đây là diễn đàn khoa học uy tín về lạc nội mạc tử cung (LNMTC), được tổ chức hàng năm liên tục hơn 4 năm qua, do Nhóm Chuyên gia về LNMTC của HOSREM khởi xướng và được sự hỗ trợ của Văn phòng đại diện Ipsen. Phát biểu khai mạc hội nghị với phần giới thiệu đại biểu tham dự và chủ tọa đoàn đồng thời cũng là báo cáo viên bao gồm: GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, ThS. Lê Quang Thanh và TS. Bùi Chí Thương.

Mở đầu hội nghị, GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng báo cáo về bệnh lý LNMTC và bệnh tuyến-cơ tử cung (BT-CTC). Trong bài báo cáo, GS. Phượng đã nhấn mạnh sự thay đổi giả thuyết về cơ chế bệnh sinh của LNMTC, đồng thời so sánh giữa LNMTC và BT-CTC. Giả thuyết trào ngược máu hành kinh từ lâu nay vẫn được xem là cơ chế bệnh sinh được chấp nhận nhiều nhất. Tuy nhiên, giả thuyết được chấp nhận hiện nay là "tế bào gốc lá trung gian bào" trào ngược từ tử cung ra phúc mạc ổ bụng. Ngoài ra, vùng tiếp giáp trong cơ tử cung (Junctional Zone – JZ) dày bất thường ở phụ nữ có LNMTC và BT-CTC từ lâu nay ít được quan tâm cũng được đề cập đến.

Tiếp đến, ThS. Lê Quang Thanh đề cập về đồng thuận của các hiệp hội sản phụ khoa trên thế giới trong xử trí nội khoa LNMTC với hai mục tiêu: điều trị giảm đau hoặc hiếm muộn-vô sinh. Với những bệnh nhân hiếm muộn, sẽ ưu tiên điều trị hỗ trợ sinh sản, kết hợp giảm đau nếu có thể. Riêng đối với những đối tượng đã đủ con, điều trị giảm đau có thể sử dụng liệu pháp nội khoa bao gồm 5 nhóm thuốc, điều trị tối thiểu 3 tháng sau đó đánh giá lại. Nếu liệu pháp nội khoa không cải thiện triệu chứng, sẽ sử dụng đến điều trị ngoại khoa. Hầu hết các đại biểu tham dự đều đồng thuận với quan điểm điều trị này.

Bài báo cáo sau cùng của TS. Bùi Chí Thương về điều trị ngoại khoa LNMTC với mục tiêu gỡ dính và lấy bỏ các tổn thương. Ngoài ra, TS. Thương cũng nhấn mạnh các kỹ thuật bóc nang LNMTC buồng trứng nhằm hạn chế làm tổn thương các nang noãn, gây giảm dự trữ buồng trứng. Phương pháp chống dính sau phẫu thuật cũng được nhắc đến, tuy nhiên, kỹ thuật mổ tốt mới là yếu tố quan trọng. Trong đó, việc rút ngắn thời gian phẫu thuật và giảm áp lực ổ bụng là 2 yếu tố được nhấn mạnh. Bài báo cáo đã cung cấp đầy đủ thông tin quan trọng về điều trị ngoại khoa, đặc biệt là về phẫu thuật nội soi.

Sau đó, hội nghị dành hẳn 2 giờ để các đại biểu tham gia thảo luận về các vấn đề lâm sàng hiện nay liên quan đến LNMTC và bản thảo hướng dẫn về quản lý LNMTC do HOSREM biên soạn. Đa phần các đại biểu đồng thuận về các vấn đề hiện nay trong LNMTC, đặc biệt, thảo luận cũng cho thấy xu hướng can thiệp ngoại khoa trong LNMTC ngày càng hạn chế.

Hội nghị Chuyên gia LNMTC lần thứ 5 tiếp tục thành công, các thảo luận trên tinh thần khoa học đã dẫn đến các đồng thuận giữa các chuyên gia trong nước về quản lý LNMTC. Ngoài ra, hội nghị cũng mở ra nhiều hướng nghiên cứu và ứng dụng các quan điểm, tiến bộ mới về LNMTC trong thực hành lâm sàng ở Việt Nam.

Phạm Thị Phương Anh

https://tieulun.hopto.org



Khóa đào tạo
QUẢN LÝ CHẤT LƯỢNG - AN TOÀN NGƯỜI BỆNH

KS. Viễn Đông, ngày 10-14/06/2015

Trong khoảng 10 năm gần đây, các bệnh viện - phòng khám công/tư ngày càng được đầu tư nhiều hơn, từ đó có được một bộ mặt đẹp hơn, trang thiết bị hiện đại và an toàn hơn... Thành quả này có được một phần nhờ vào sự tập trung chú ý và triển khai công tác quản lý chất lượng của các cơ sở y tế. Nắm bắt được nhu cầu nâng cao công tác quản lý chất lượng - an toàn người bệnh của các cơ sở y tế, Bệnh viện Mỹ Đức phối hợp với Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) đã chiêu sinh và tổ chức Khóa đào tạo Quản lý chất lượng - An toàn người bệnh theo chương trình của Bộ Y tế, dưới sự chủ trì và hỗ trợ chuyên môn của Cục Quản lý Khám-chữa bệnh, Bộ Y tế.

Khóa đào tạo diễn ra trong 5 ngày 10-14/06/2015. Phát biểu khai mạc cho khóa học, PGS. TS. Lương Ngọc Khuê – Cục trưởng cục Quản lý Khám-chữa bệnh và GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng – Chủ tịch HOSREM đã đưa ra những nhận xét thực tiễn về công tác quản lý chất lượng - an toàn người bệnh, nêu ra tầm quan trọng cũng như đưa ra những định hướng cho khóa học. Đây là khóa học đầu tiên về quản lý chất lượng - an toàn người bệnh theo chương trình của Bộ Y tế, được tổ chức tại TPHCM. Nhờ đó, khóa học đã nhận được sự tham gia của những giảng viên giỏi là chuyên gia đầu ngành trong lĩnh vực quản lý chất lượng và an toàn người bệnh của Bộ Y tế và ở TPHCM.

Chương trình khóa tập huấn bao gồm nhiều nội dung rất thiết thực cho công tác của những nhân viên y tế đang tham gia công tác quản lý chất lượng - an toàn người bệnh. Thêm vào đó, khóa học còn tạo ra một diễn đàn để các thành viên có thể chia sẻ những khó khăn, vướng mắc và những kinh nghiệm trong công tác hàng ngày và cùng nhau đưa ra những giải pháp phù hợp cũng như đề xuất những kiến nghị cho đại diện của Bộ Y tế phụ trách lớp học.

Mở đầu khóa học, TS. Vương Ánh Dương – Trưởng phòng Quản lý chất lượng, Cục Quản lý Khám-chữa bệnh đã trình bày cho toàn lớp học những định nghĩa, những điểm chính yếu trong công tác quản lý chất lượng ở các cơ sở y tế. Từ bài trình bày của TS. Dương, các thành viên trong lớp học bắt đầu có định hướng chung, tạo điều kiện cho mọi người cùng thảo luận và chia sẻ trong các buổi học sau.

Bộ Tiêu chí đánh giá chất lượng bệnh viện của Bộ Y tế từ khi được ban hành vào năm 2013 đã dần được các bệnh viện áp dụng một cách sâu sát trong công tác quản lý và cải thiện chất lượng bệnh viện. Tuy nhiên, trong quá trình áp dụng để đánh giá cũng như cải thiện chất lượng bệnh viện, có nhiều vấn đề vướng mắc phát sinh. Những vướng mắc này đã được TS. Dương Huy Lương đưa ra giải pháp phần nào trong bài trình bày "Hướng dẫn triển khai áp dụng Bộ Tiêu chí đánh giá chất lượng bệnh viện của Bộ Y tế". TS. Lương hiện nay là Phó phòng Quản lý chất lượng, Cục Quản lý Khám-

https://tieulun.hopto.org



chữa bệnh, Bộ Y tế và cũng là người rất tâm huyết và là nhân vật nòng cốt trong mọi hoạt động liên quan đến Bộ Tiêu chí đánh giá chất lượng bệnh viện của Bộ Y tế. Sau bài trình bày, TS. Lương cũng ghi nhận nhiều ý kiến đóng góp có ý nghĩa xác thực từ các thành viên của lớp học, TS. Lương cũng cho biết sẽ có một số thay đổi trong nội dung của bộ tiêu chí sắp được công bố và sẽ được áp dụng trong công tác đánh giá chất lượng bệnh viện năm nay.

Công tác an toàn người bệnh là công tác được đưa lên hàng đầu trong công tác quản lý chất lượng bệnh viện. Do đó, phần thảo luận về công tác an toàn người bệnh do BS. Phan Thị Ngọc Linh – Trưởng phòng Quản lý chất lượng Bệnh viện Quận 2 TPHCM – chuyên gia trong lĩnh vực quản lý chất lượng bệnh viện chủ trì nhận được sự hưởng ứng sôi nổi và nhiệt tình của lớp học. Từ kinh nghiệm thực tiễn của mình, nhiều thành viên đã chia sẻ cho lớp học những ý tưởng hiệu quả, sáng tạo trong công tác an toàn người bệnh. BS. Linh cũng phụ trách trình bày nội dung "Quản lý sự cố" – đây là nội dung khá nhạy cảm, thường gặp nhiều khó khăn trong việc triển khai tại các đơn vị. Sau khi chia nhóm thảo luận sôi nổi, những đại diện cho mỗi nhóm đều trình bày được những biện pháp khá thú vị trong việc hướng mọi người trong bệnh viện cùng nhận ra tầm quan trọng và hưởng ứng chương trình báo cáo sự cố.

"An toàn trong sử dụng thuốc" cũng là một nội dung quan trọng, không thể thiếu trong công tác quản lý chất lượng - an toàn người bệnh. "Ngăn ngừa sai sót trong sử dụng thuốc" là chủ đề được TS. Vũ Thị Thu Hương chia sẻ trong ngày tập huấn thứ 4 của khóa đào tạo. Bài báo cáo cũng mang đến cho các thành viên lớp học, đặc biệt là những thành viên đang trực tiếp công tác trong mảng quản lý dược, những thông tin hữu ích trong công việc hàng ngày như: cách bảo quản thuốc, cách tránh nhầm lẫn cũng như công tác dược lâm sàng tại bệnh viện.

Công cụ PDCA được xem là một công cụ thiết yếu, đơn giản nhất có thể áp dụng cho mọi hoạt động cải tiến chất lượng với nhiều phạm vi, mức độ áp dụng khác nhau. ThS. Trần Thị Hồng Tâm – Phòng Quản lý chất lượng, Bệnh viện Nhi Đồng 2 đã trình bày phương pháp sử dụng công cụ này cho lớp học. Bài trình bày của ThS. Tâm với nhiều ví dụ thực từ chính công việc hàng ngày của mình giúp công cụ này gần gũi hơn, dễ ứng dụng hơn cho mỗi thành viên lớp học. ThS. Nguyễn Trọng Khoa – Phó Cục Trưởng, Cục Quản lý Khám-chữa bệnh, Bộ Y tế cũng có những trình bày giúp lớp học nắm rõ thêm cách thức sử dụng công cụ này cũng như giúp lớp học khái quát lại nội dung của toàn khóa học vào ngày học cuối cùng. Tài liệu "Áp dụng chu trình PDCA trong các bệnh viện tại Việt Nam" đã được ThS. Khoa chia sẻ cho những thành viên lớp học cũng như các thành viên Diễn đàn CLB Quản lý chất lượng - an toàn người bệnh – một diễn đàn được nhiều nhân viên đang công tác trong cùng lĩnh vực tham gia chia sẻ tài liệu và kinh nghiệm trong công tác thực tiễn.

Khóa đào tạo được các thành viên tham dự đánh giá là rất hữu ích vì đã truyền đạt nhiều kiến thức, kinh nghiệm và đặc biệt, tạo được mối liên kết của những thành viên đang công tác trong lĩnh vực quản lý chất lượng - an toàn người bệnh. Đây là khóa đào tạo đầu tiên trong lĩnh vực này được tổ chức tại khu vực phía Nam, mở đường cho các khóa học tiếp theo của chương trình này tại TPHCM. Theo đó, khóa đào tạo thứ 2, dự kiến tổ chức tháng 08/2015, cũng đang nhận được nhiều sự quan tâm và đăng ký tham dự của nhiều cán bộ từ các cơ sở y tế công/tư.

Lê Văn Khánh

https://tieulun.hopto.org



Hội thảo

PHỔ BIẾN NGHỊ ĐỊNH SỐ 10/2015/NĐ-CP NGÀY 28/01/2015 CỦA CHÍNH PHỦ QUI ĐỊNH VỀ SINH CON BẰNG KỸ THUẬT THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM VÀ ĐIỀU KIỆN MANG THAI HỘ VÌ MỤC ĐÍCH NHÂN ĐẠO

KS. Windsor, ngày 31/03/2015

Vào ngày 31/03/2015, Hội thảo Phổ biến Nghị định số 10/2015/NĐ-CP ngày 28/01/2015 của Chính phủ qui định về Sinh con bằng kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) và điều kiện mang thai hộ vì mục đích nhân đạo do Bộ Y tế phối hợp với Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) tổ chức đã diễn ra thành công tốt đẹp. Ban Tổ chức đã đón tiếp hơn 100 đại biểu từ các bệnh viện phụ sản và các đơn vị hỗ trợ sinh sản cùng với nhiều báo đài đến tham dự, lắng nghe và chia sẻ về Nghị định số 10/2015/NĐ-CP do Thủ tướng Chính phủ ban hành vào ngày 28/01/2015 (sau đây gọi tắt là nghị định).

Phát biểu khai mạc cho hội thảo, GS. TS. Nguyễn Viết Tiến – Thứ trưởng Bộ Y tế, đã kêu gọi các đại biểu tham gia thảo luận và đóng góp ý kiến để nghị định có thể đạt được hiệu quả khi đưa vào triển khai thực tiễn. Tiếp lời GS. TS. Nguyễn Viết Tiến, GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng – Chủ tịch HOSREM đã công nhận tính nhân văn và khoa học của nghị định trong việc tạo điều kiện mang thai hộ vì mục đích nhân đạo.

Bài trình bày kéo dài hơn một giờ đồng hồ của TS. Nguyễn Huy Quang – Vụ trưởng Vụ Pháp chế đã tóm tắt và giải thích những nội dung cơ bản trong nghị định. Nghị định được xây dựng dựa trên Luật Hôn nhân và Gia đình năm 2014. Tiếp theo đó, BS. Nguyễn Minh Tuấn – Chuyên viên Vụ Sức khỏe Bà mẹ - Trẻ em trực thuộc Bộ Y tế, trình bày súc tích ngắn gọn về một số nội dung định hướng xây dựng thông tư qui định chi tiết thi hành nghị định này. Phần cuối cùng là phần sôi nổi nhất, khi hơn 20 thắc mắc của các đại biểu được nêu ra xoay quanh nghị định và thông tư hướng dẫn thực hiện nghị định, cùng phần giải đáp của Ban Chủ tọa (gồm GS. TS. Nguyễn Viết Tiến, GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng, TS. Nguyễn Huy Quang, PGS. TS. Lưu Thị Hồng – Vụ Trưởng Vụ Sức khỏe Bà mẹ - Trẻ em, ThS. Nguyễn Hồng Hải – Phó Vụ trưởng Vụ Pháp luật dân sự - kinh tế, Bộ Tư pháp) đã mở ra nhiều hướng nhìn đa chiều xoay quanh nghị định.

https://tieulun.hopto.org

Nghị định gồm những điểm chính cần lưu ý sau:

- Chỉ các cặp vợ chồng chưa có con chung mới được phép nhờ người mang thai hộ.
- Người mang thai hộ phải là người cùng hàng bên vợ hoặc bên chồng của cặp vợ chồng nhờ mang thai hộ, bao gồm: anh, chị, em cùng cha mẹ, cùng cha khác mẹ, cùng mẹ khác cha; anh, chị, em con chú, con bác, con cô, con cậu, con dì của họ; anh rể, em rể, chị dâu, em dâu của người cùng cha mẹ hoặc cùng cha khác mẹ, cùng mẹ khác cha với họ.
- Việc mang thai hộ dựa trên nguyên tắc tự nguyện, nghĩa là cặp vợ chồng nhờ mang thai hộ và người mang thai hộ đều tự nguyện trong suốt quá trình mang thai hộ.
- Chỉ chấp nhận các trường hợp mang thai hộ vì lý do nhân đạo, không chấp nhận mang thai hộ vì mục đích thương mại. Liên quan đến việc mang thai hộ thuê, nếu phát hiện các hành vi có liên quan, có thể bị phạt tù đến 7 năm, với nhân viên y tế có thể bị tước chứng chỉ hành nghề 1-5 năm.
- Người mang thai hộ phải từng sinh con (không kể là sinh sống hay bé đã mất). Nếu người mang thai hộ đã kết hôn thì phải có giấy đồng ý cho phép mang thai hộ của chồng. Nếu người mang thai hộ độc thân thì phải có giấy xác nhận độc thân.
- Cần tham khảo và thực hiện đúng theo các qui định pháp luật hiện hành. Các bất cập hoặc phát sinh từ thực tiễn áp dụng sẽ được Bộ Y tế, Chính phủ và Quốc hội xem xét điều chỉnh phù hợp hơn trong tương lai.

Hội thảo là một nỗ lực của Bộ Y tế và HOSREM trong việc đưa các qui định mới về pháp luật đến với nhân viên y tế và cộng đồng. Hội thảo sẽ góp phần giúp các qui định pháp luật về các kỹ thuật điều trị y học được áp dụng vào thực tiễn một cách phù hợp, đúng với pháp luật hiện hành.

Ban Tổ chức chân thành cảm ơn sự đóng góp ý kiến tích cực từ quí đại biểu, sự cố gắng của Bộ Y tế, Vụ Pháp chế, Vụ Sức khỏe Bà mẹ - Trẻ em trong việc xây dựng nên nghị định và giải đáp thắc mắc. Ngoài ra, Ban Tổ chức gửi lời cảm ơn đến các Văn phòng đại diện MSD, Văn phòng đại diện Ferring, Công ty Hướng Việt, Công ty BioMedic đã tài trợ cho việc tổ chức hội thảo.

VP HOSREM

THÔNG TƯ
HƯỚNG DẪN ĐÀO TẠO LIÊN TỤC TRONG LĨNH VỰC Y TẾ

Số: 22/2013/TT-BYT

Ngày 09/08/2013, Bộ trưởng Bộ Y tế ban hành Thông tư Hướng dẫn đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế để hướng dẫn, tổ chức và quản lý đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế. Thông tư này áp dụng đối với cán bộ y tế đang làm việc tại các cơ sở y tế trong toàn quốc và các cơ sở đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế. Có rất nhiều điểm mới so với qui định trước đây của Bộ Y tế về đào tạo liên tục được đề cập trong thông tư này.

Thông tư Hướng dẫn đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế bắt đầu có hiệu lực kể từ ngày 01/10/2013.

Chi tiết về Thông tư Hướng dẫn đào tạo liên tục trong lĩnh vực y tế hiện đã được đăng tải trên website HOSREM: www.hosrem.org.vn, cổng THÔNG TIN, mục Pháp Luật Y Học.

https://tieulun.hopto.org

NAMHOC.ORG.VN

Thông tin, kiến thức về sức khỏe, tâm lý, sinh lý sinh sản nam giới
để nâng cao chất lượng cuộc sống cho nam giới

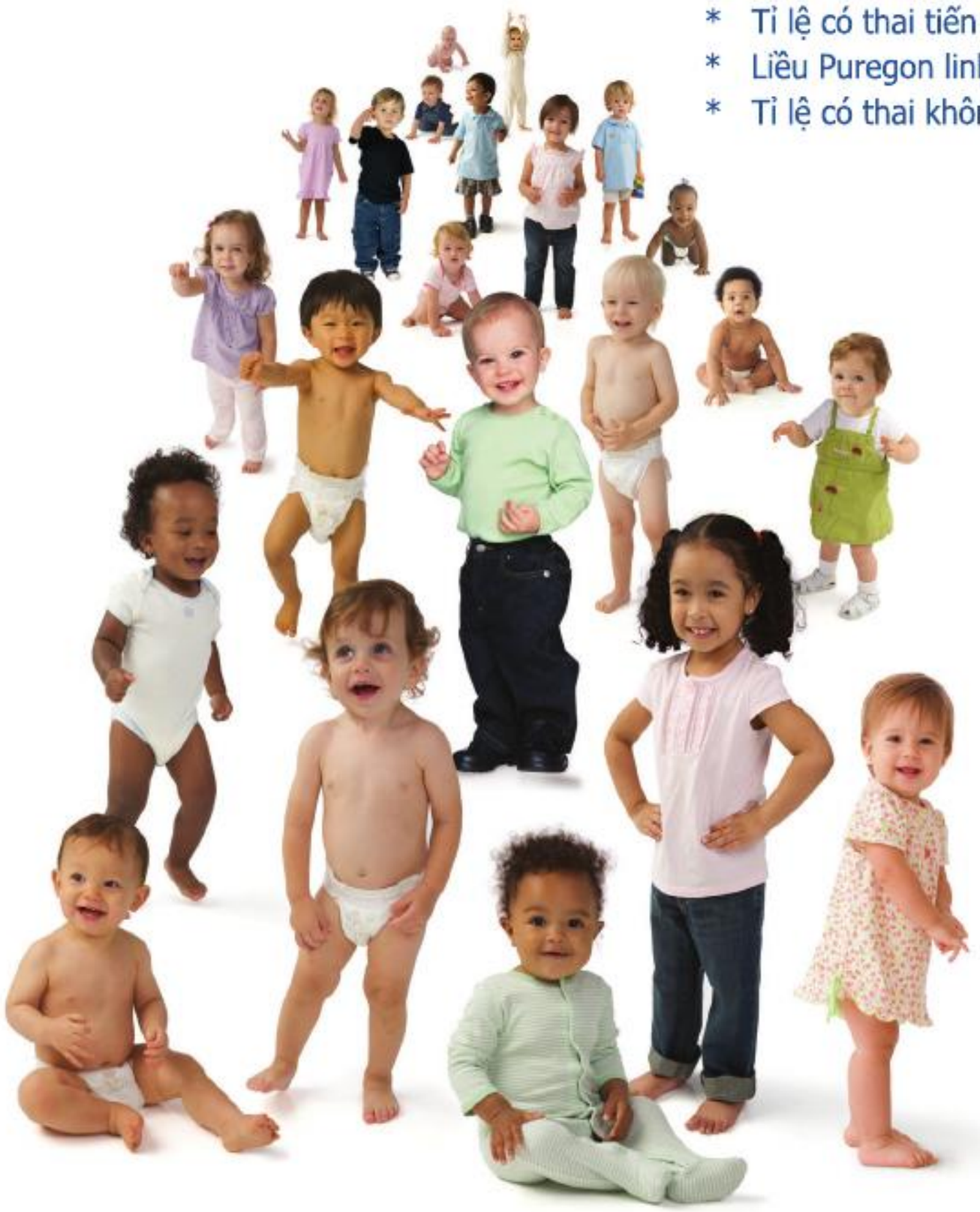
Thông tin y tế | Thông tin cộng đồng | Câu hỏi thường gặp | Thư viện



https://tieulun.hopto.org

PUREGON®

KẾT QUẢ TỪ CÁC NGHIÊN CỨU ĐA TRUNG TÂM [1,2,3,4]



* Tỉ lệ có thai tiến triển trong IVF/ICSI: **38.1%** [1]
* Liều Puregon linh hoạt [2]
* Tỉ lệ có thai không liên quan đến nồng độ LH [5]

Puregon®

Tái tổ hợp FSH
Follitropin beta

Nghiên cứu IVF/ICSI lớn của thế giới [1]

- 750 bệnh nhân trong 34 nghiên cứu ở Châu Âu & Bắc Mỹ.
- FSH tái tổ hợp + phác đồ GnRH đối vận.
- Tiêm Puregon 200 IU trong 7 ngày, tiêm Orgalutran (ganirelix) (0,25 mg/ngày) vào ngày kích thích 5 đến ngày tiêm hCG. Tiêm hCG ngay sau khi có 3 nang noãn ≥ 17 mm.

38.1%

Tỉ lệ thai tiến triển trong mỗi chu kỳ bắt đầu[1]

Tỉ lệ có thai không liên quan đến nồng độ LH nội sinh [5]

Tỉ lệ có thai ở bệnh nhân với nồng độ LH nội sinh thấp hơn, bình thường hay cao hơn



Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục quản lý Dược-Bộ Y tế số: 0072/11/QLD-TT, cấp ngày 27 tháng 4 năm 2011.
Ngày in tài liệu: 15 tháng 08 năm 2015
Code mới: WOMN-1031568-0025 (Code cũ: PUR-2011-VN-1588-J)

https://tieulun.hopto.org

Puregon®

Thông tin chi tiết sản phẩm

Puregon® Dung dịch tiêm - Follitropin beta
Thuốc bán theo đơn. Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sĩ.

1. TÊN THUỐC

Puregon 150 IU/0, 18 mL; 300 IU/0, 36 mL; 600 IU/0, 72 mL hoặc 900 IU/1,08 mL dung dịch tiêm.

2. THÀNH PHẦN HOẠT CHẤT

Dung dịch tiêm chứa hoạt chất follitropin beta được sản xuất bằng kỹ thuật di truyền dòng tế bào buồng trứng chuột đồng Trung Quốc (Chinese Hamster Ovary – CHO) với nồng độ là 833 IU/mL dung dịch. Nồng độ này tương ứng với 83,3 microgram protein/mL (hoạt tính sinh học in vivo đặc hiệu tương đương khoảng 10 000 IU FSH/mg protein).

3. DẠNG BÀO CHẾ

Dung dịch tiêm. Dung dich trong suốt và không màu. Các ống cartridge được thiết kế để sử dụng với bút tiêm.

4. ĐẶC TÍNH LÂM SÀNG

4.1 Chỉ định điều trị

Cho nữ: Không rụng trứng (bao gồm cả bệnh buồng trứng đa nang).Ở những phụ nữ không đáp ứng điều trị với clomiphene citrate. Kích thích buồng trứng có kiểm soát nhằm phát triển nhiều nang noãn trong các chương trình sinh sản trợ giúp như thụ thai trong ống nghiệm/chuyển phôi (IVF/ET), chuyển giao tử vào vòi trứng (GIFT) và tiêm tinh trùng vào bào tương của trứng (ICFI)

Cho nam: Giảm sinh tinh trùng do nhược năng tuyến sinh dục do giảm gonadotrophin (hypogonadotropic hypogonadism).

4.2 Liều lượng và cách dùng:

Nên bắt đầu điều trị bằng Puregon dưới sự giám sát của bác sỹ có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh.

Liều dùng cho nữ: Vì Puregon có hiệu quả cao hơn FSH nước tiểu, nên tổng liều điều trị sẽ thấp hơn. Liều dùng được quyết định dựa trên đáp ứng buồng trứng qua theo dõi bằng siêu âm và đo nồng độ estradiol huyết tương. Trong kích thích buồng trứng có kiểm soát, liều khởi đầu 100-225 IU được đề nghị. Trong vô sinh do không rụng trứng, liều khởi đầu 50 IU thường được sử dụng.

Liều dùng cho nam: Nên tiêm Puregon với liều 450 IU/tuần, tốt nhất là chia thành 3 lần tiêm, mỗi lần 150 IU, dùng kết hợp với hCG. Nên điều trị liên tục ít nhất trong 3 đến 4 tháng trước khi có thể thấy sự sinh tinh cải thiện. Nếu bệnh nhân không có đáp ứng, có thể tiếp tục điều trị như trên; kinh nghiệm lâm sàng cho thấy cần phải điều trị đến 18 tháng hoặc lâu hơn mới đạt được hiệu quả sinh tinh. Không có chỉ định sử dụng Puregon cho trẻ em.

Cách dùng: Dung dịch tiêm Puregon trong ống cartridge được thiết kế để dùng với bút tiêm Puregon và nên tiêm dưới da. Cần thay đổi vị trí tiêm để dề phòng teo mô mỡ. Bệnh nhân có thể tự dùng bút tiêm Puregon nếu được bác sĩ hướng dẫn đầy đủ.

4.3 Chống chỉ định:

Mẫn cảm với hoạt chất hoặc bất kỳ tá dược nào của thuốc. Các u ở buồng trứng, vú, tử cung, tinh hoàn, tuyến yên hoặc hạ đồi. Mang thai hoặc cho con bú. Suy buồng trứng nguyên phát. U nang buồng trứng hoặc buồng trứng to bất thường nhưng không liên quan đến bệnh buồng trứng đa nang (PCOD). Dị tật ở cơ quan sinh dục, U xơ tử cung, Suy tinh hoàn nguyên phát.

4.4 Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng:

a. Nên loại trừ các bệnh lý nội tiết ngoài sinh dục chưa kiểm soát được. **b.** Tăng nguy cơ đa thai sau khi gây rụng trứng bằng các chế phẩm gonadotrophin. Cần điều chỉnh liều FSH phù hợp để tránh phát triển nhiều nang. Bệnh nhân cần được biết về nguy cơ đa thai trước khi bắt đầu điều trị. **c.** Tiêm Puregon lần đầu nên được thực hiện dưới sự giám sát trực tiếp của nhân viên y tế. **d.** Tỷ lệ mang thai ngoài tử cung có thể tăng do có bất thường ở vòi trứng. **e.** Tỷ lệ sẩy thai cao hơn so với thụ thai tự nhiên. **f.** Tỷ lệ dị tật bẩm sinh có thể tăng nhẹ so với thụ thai tự nhiên. Không có dấu hiệu cho thấy việc sử dụng các gonadotrophin trong thời gian ART làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh.

g. Quá kích buồng trứng ngoài ý muốn: cần siêu âm đánh giá sự phát triển của nang noãn, và đo nồng độ oestradiol trước khi điều trị và định kỳ kiểm tra trong khi điều trị. Ngoài sự phát triển cùng lúc nhiều nang noãn, nồng độ oestradiol có thể tăng rất nhanh. Nên ngừng dùng Puregon nếu xảy ra tình trạng quá kích buồng trứng ngoài ý muốn. Khi đó nên tránh mang thai và không được dùng hCG vì ngoài việc gây rụng nhiều trứng, nó còn có thể gây ra hội chứng quá kích buồng trứng (Ovarian hyperstimulation syndrome – OHSS). Dấu hiệu và triệu trứng lâm sàng của OHSS nhẹ bao gồm đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy và tăng nhẹ đến trung bình kích thước buồng trứng và các nang buồng trứng. Rất hiếm khi xảy ra hội chứng quá kích buồng trứng nặng (u nang buồng trứng lớn có khuynh hướng vỡ, cổ trướng, thường tràn dịch màng phổi và tăng cân, hiếm trường hợp có thể xảy ra thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch cùng với hội chứng quá kích buồng trứng) có thể đe dọa tính mạng.

h. Puregon có thể chứa lượng rất nhỏ streptomycin và/hoặc neomycin, có thể gây phản ứng quá mẫn đối với những người mẫn cảm. **i.** Tăng nồng độ FSH nội sinh ở nam giới là dấu hiệu của suy tinh hoàn nguyên phát, không đáp ứng với liệu pháp Puregon/hCG. **l.** Ở nam giới, nên xét nghiệm tinh dịch sau 4 đến 6 tháng điều trị để đánh giá đáp ứng.

4.5 Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương khác nhau:

Dùng Puregon cùng với clomifene citrate có thể làm tăng đáp ứng của nang noãn. Sau khi khử sự nhạy cảm của tuyến yên bằng một chất đồng vận GnRH, có thể cần dùng liều Puregon cao hơn để đạt được đáp ứng nang noãn đầy đủ.

4.6 Thai kỳ và cho con bú:

Chống chỉ định Puregon trong thời kỳ mang thai và cho con bú. Trong trường hợp vô tình dùng thuốc trong thời gian mang thai, chưa có đủ dữ liệu lâm sàng để loại trừ khả năng sinh quái thai khi dùng FSH tái tổ hợp.

4.7 Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:

Chưa quan sát thấy thuốc có ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

4.8 Quá liều:

Chưa có dữ liệu về độc tính cấp của Puregon trên người, nhưng các nghiên cứu trên động vật cho thấy độc tính cấp của Puregon và các chế phẩm gonadotrophin niệu rất thấp. Liều FSH quá cao có thể gây quá kích buồng trứng (xem mục 4.4).

5. CÁC ĐẶC TÍNH CỦA THUỐC

5.1 Tính tương kỵ:

Do chưa nghiên cứu về tính tương kỵ, không được trộn Puregon chung với các thuốc khác.

5.2 Hạn dùng:

3 năm kể từ ngày sản xuất. Bảo quản trong tủ lạnh ($2^{0}C$-$8^{0}C$). Không làm đông đá. Có thể sử dụng sản phẩm này tối đa trong 28 ngày sau khi đâm kim tiêm qua nút cao su của cartridge.

Sản xuất bởi: VETTER PHARMA-FERTIGUNG GmbH & Co KG, Schutzenstrasse 87, D-88212 Ravensburg, Germany.

Đóng gói bởi: ORGANON (IRELAND) Ltd., Drynam Road, Swords, Co.Dublin, Ireland.

Xin vui lòng trích dẫn số lô khi cần liên hệ.

Organon (Ireland) Limited.

Tài liệu tham khảo: 1. Devroey P, Boostanfar R, Koper NP, et al: on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropin alfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-3072. 2. Pang S, Kaplan B, Karande V, et al. Administration of recombinant human FSH (solution in cartridge) with a pen device in women undergoing ovarian stimulation. *Repro Biomed Online.* 2003;7(3): 319-326. 3. Tavmergen E, von Mauw E, Witjes H, Mannaerts B. Outcome of a trial to identify predictive factors for ovarian response in a GnRH antagonist protocol with or without oral contraceptive scheduling. Abstract presented at: the 25th Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology; June 28-July 1, 2009; Amsterdam, The Netherlands. 4. Mannaerts B: on behalf of the Corifollitropin alfa ENSURE Study Group. Corifollitropin alfa for ovarian stimulation in IVF: a randomized trial in lower body weight women. [Accepted manuscript.] *Repro Biomed Online.* 2010. 5. Doody K, Devroey P, Gordon K, Witjes H, Mannaerts B. LH concentrations do not correlate with pregnancy in rFSH/GnRH antagonist cycle. *Repro Biomed Online.* 2010; doi: 10.1016/j.rbmo.2009. 12.019 K. 6. Puregon Summary of Product Characteristics.

MSD

VPDD MERCK SHARP & DOHME (ASIA) LTD., VIỆT NAM

TP HỒ CHÍ MINH
Lầu 16, Kumho Asiana Plaza
39 Lê Duẩn, Quận 1
ĐT: (84-8) 38278100 * Fax: (84-8) 38278101

HÀ NỘI
Tầng 14, Keangnam Hanoi Landmark
Đường Phạm Hùng, Khu đô thị Cầu Giấy, xã Mễ Trì, huyện Từ Liêm, Hà Nội
ĐT: (84-4) 37824360 * Fax: (84-4) 38378415

https://tieulun.hopto.org

CÁC ẤN PHẨM ĐỊNH KỲ CỦA HOSREM

Knowledge for Better Healthcare





https://tieulun.hopto.org