

Chuyên đề
Y HỌC SINH SẢN

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN VÀ VÔ SINH TP. HỒ CHÍ MINH • TẬP 44 - THÁNG 11/2017

**Điều trị nội khoa
bệnh lý lành tính tử cung**



MERCK



NHÀ XUẤT BẢN PHƯƠNG ĐÔNG





Menopur®

Menotropin

THÀNH PHẦN

Hoạt chất: 1 lọ bột để pha dung dịch tiêm chứa menotrophin (gonadotrophin từ nước tiểu phụ nữ mãn kinh – HMG) tương ứng với 75 I.U.FSH (hormone kích thích nang noãn) và 75 I.U.LH (hormone tạo hoàng thể). 1 ống dung môi 1 ml chứa natri chlorid, nước pha tiêm và acid hydrochloric loãng để điều chỉnh pH.

DẠNG BẢO CHẾ: Bột pha dung dịch tiêm bắp hoặc tiêm dưới da.
CHỈ ĐỊNH

Vô sinh ở những phụ nữ bị thiếu năng buồng trứng có gonadotrophin giảm hoặc bình thường: Kích thích sự phát triển của nang noãn. Tăng kích thích buồng trứng có kiểm soát để tạo ra sự phát triển nhiều nang noãn trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART) như thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) và tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (ICSI).

LIỀU LƯỢNG, CÁCH DÙNG VÀ THỜI GIAN ĐIỀU TRỊ

Đường dùng: Tiêm bắp, tiêm dưới da

Liều Menopur® để tạo ra sự phát triển nang noãn ở những phụ nữ có gonadotrophin bình thường hoặc giảm thay đổi tùy theo từng cá nhân. Liều lượng phụ thuộc vào phản ứng của buồng trứng và nên được kiểm tra bằng siêu âm buồng trứng và định lượng mức estradiol. Nếu liều Menopur® quá cao đối với người đã được điều trị, có thể xảy ra phát triển nhiều nang noãn ở một bên và hai bên.

Menopur® được dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da và nói chung liệu pháp này được bắt đầu với liều dùng tương ứng với 75-150 I.U. FSH mỗi ngày (1-2 lọ Menopur® mỗi ngày). Nếu buồng trứng không đáp ứng, có thể tăng liều từ từ cho đến khi thấy rõ sự tăng tiết estradiol và sự phát triển nang noãn. Liều HMG cần được duy trì cho đến khi đạt được mức estradiol trong huyết thanh trước khi rụng trứng. Nếu mức này tăng quá nhanh, nên giảm liều. Để gây rụng trứng, nên tiêm bắp 5.000-10.000 I.U. HCG 1-2 ngày sau liều HMG cuối cùng.

Chú ý:

Sau khi dùng 1 liều Menopur® quá cao, dùng HCG sau đó có thể gây ra quá kích buồng trứng không định trước.

Thời gian điều trị phụ thuộc vào tình trạng của từng bệnh nhân (dựa vào nồng độ estradiol, siêu âm).

Dùng tiêm bắp hoặc tiêm dưới da sau khi đã hòa tan bột với dung môi kèm theo.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Điều trị bằng HMG thường có thể dẫn đến quá kích buồng trứng. Tuy nhiên, trường hợp này hầu hết có liên quan về lâm sàng chỉ sau khi dùng HCG để gây rụng trứng. Điều này có thể dẫn đến hình thành các nang buồng trứng lớn, có xu hướng vỡ và có thể gây chảy máu trong ổ bụng. Ngoài ra, có thể xảy ra cổ tử cung, tràn dịch lồng ngực, thiếu niệu, hạ huyết áp và hiện tượng thuyên tắc huyết khối.

Phải ngừng điều trị ngay lập tức khi phát hiện các dấu hiệu đầu tiên về quá kích buồng trứng qua chụp hình siêu âm và cảm giác thực tế như đau và lớn ở bụng dưới có thể sờ thấy được. Trong trường hợp có thai, các tác dụng phụ này có thể mạnh hơn, tiếp diễn trong một thời gian dài và đe dọa tính mạng.

Đa thai không định trước hay xảy ra hơn trong khi điều trị bằng HMG.

Thỉnh thoảng, điều trị bằng HMG có đi kèm với buồn nôn và nôn. Trong những trường hợp riêng lẻ, có thể có phản ứng quá mẫn cảm và sốt trong khi điều trị bằng HMG. Việc sử dụng Menopur® có thể gây ra các phản ứng ở chỗ tiêm: đỏ, đau, sưng và ngứa. Trong những trường hợp rất hiếm, sử dụng kéo dài có thể dẫn đến tạo thành kháng thể làm cho việc điều trị không có hiệu quả.

Thông báo cho bác sĩ những tác dụng không mong muốn gặp phải khi sử dụng thuốc.

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

- Quá mẫn cảm với một trong các thành phần thuốc
- Phụ nữ có thai cho con bú
- Phì đại buồng trứng hoặc nang không phải do hội chứng buồng trứng đa nang
- Chảy máu về phụ khoa không rõ nguyên nhân
- Khối u ở tử cung, buồng trứng và vú

Các tình trạng sau đây cần điều trị thích hợp trước khi bắt đầu liệu pháp HMG:

Rối loạn chức năng tuyến giáp và vô tuyến thượng thận, tăng prolactin máu, khối u tuyến yên hoặc tuyến vùng dưới đồi.

THẬN TRỌNG KHI SỬ DỤNG

Đọc kỹ hướng dẫn trước khi dùng. Nếu cần thêm thông tin, xin hỏi ý kiến bác sĩ.

Thuốc này chỉ dùng theo đơn của bác sĩ.

Không nên dùng HCG để gây rụng trứng ở những phụ nữ mà buồng trứng đã từng bị kích không định trước.

Khi điều trị cho những phụ nữ vô sinh, cần kiểm tra hoạt động của buồng trứng (bằng siêu âm và mức estradiol trong huyết thanh tương ứng) trước khi dùng HMG.

Trong suốt thời gian điều trị cần tiến hành các thử nghiệm này 1-2 ngày một lần cho đến khi kích thích xảy ra. Phản ứng buồng trứng cũng có thể được đánh giá bằng cách sử dụng thuốc đo cổ tử cung. Sự giám sát chặt chẽ là bắt buộc trong suốt thời gian điều trị. Phải ngừng điều trị ngay nếu xảy ra quá kích không định trước. Phụ nữ có thai sau khi được điều trị vô sinh bằng gonadotrophin như Menopur® có khả năng bị sảy thai tự động nhiều hơn so với phụ nữ có thai bình thường.

PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Không có chỉ định dùng HMG trong khi có thai và cho con bú.

TÁC ĐỘNG KHI LÁI XE VÀ SỬ DỤNG MÁY MÓC

Không

TƯƠNG TÁC VỚI CÁC THUỐC KHÁC VÀ DẠNG TƯƠNG TÁC KHÁC

Chưa rõ tương tác với các thuốc khác.

HẠN DÙNG

24 tháng kể từ ngày sản xuất.

Sau khi hòa tan với dung môi kèm theo, dung dịch phải được dùng ngay.

BẢO QUẢN

Bảo quản thuốc tránh ánh sáng. Không bảo quản trên 30°C

Để thuốc xa tầm tay của trẻ em.

Không dùng thuốc quá hạn sử dụng đã ghi trên bao bì.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 5 lọ bột để pha dung dịch tiêm và 5 ống dung môi.

Hộp 10 lọ bột để pha dung dịch tiêm và 10 ống dung môi.

SẢN XUẤT BỞI

Ferring GmbH

Wittland 11

D-24109 Kiel

Germany

ĐÓNG GÓI VÀ XUẤT XƯỞNG BỞI

Ferring International Center S.A

Chemin de la Vergognausaz

CH-1162 St. Prex

Switzerland



FERRING
PHARMACEUTICALS

Mọi thông tin chi tiết xin liên hệ:

VPDD Ferring Pharmaceuticals Ltd. tại TP. Hồ Chí Minh
Tầng 20, Tòa nhà Flemington
182 Lê Đại Hành, P15, Q11, TP. Hồ Chí Minh
Tel: +84 8 39621214 Fax: +84 8 39621215

VPDD Ferring Pharmaceuticals Ltd. tại Hà Nội
Tầng 9, Tòa nhà VinaFor
127 Lô Đức, Hà Nội
Tel: +84 4 44500211 Fax: +84 4 44500210

Nhà phân phối:
VIMEDIMEX Bình Dương
Số 18 L1-2 VSP 2, Đường số 3, KCN Việt Nam - Singapore 2,
Thủ Dầu Một, Tỉnh Bình Dương

Sâm ANGELA GOLD

*Sức khỏe, Sắc đẹp
& Sinh lý nữ*



BỔ SUNG P.LEUCOTOMOS

GIẢM NẾP NHĂN, CHO LÀN DA CĂNG SÁNG

Sâm Angela Gold được tinh chiết từ *Lepidium Meyenii*, tăng cường hoạt động hệ trục Não Bộ - Tuyến Yên - Buồng Trứng, duy trì tốt sức khỏe, sinh lý nữ, nay bổ sung thêm tinh chất P.Leucotomos bảo vệ, tái tạo cấu trúc nền của da, giúp giảm nếp nhăn, cho làn da mềm mịn, căng sáng từ bên trong.



CHUYÊN GIA TƯ VẤN:
(08) 38 112 777

www.angelagold.com.vn

Xuất xứ: Sản xuất tại Công ty St-Paul Brands - 11555 Monarch, Garden Grove, CA 92841, Mỹ
Phân phối: Công ty CP DP ECO - 148 Hoàng Hoa Thám, P.12, Q.Tân Bình, TPHCM
SẢN PHẨM HIỆN CÓ TẠI CÁC NHÀ THUỐC TRÊN TOÀN QUỐC
Tài liệu dành cho công chúng - Thực phẩm chức năng - Số tiếp nhận hồ sơ đăng ký quảng cáo: 00612/2016/XNQC-ATTP



Natalie Gibson
Hoa Hậu Hoàn Vũ Thế Giới

Sản phẩm này không phải là thuốc và không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh

<https://tieulun.hopto.org>

MỤC LỤC Y HỌC SINH SẢN TẬP 44

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA BỆNH LÝ LÀNH TÍNH TỬ CUNG

- | | |
|--|---|
| 06 < Các bệnh lý lành tính tử cung
Lê Thị Thu Hà | 55 < Trầm cảm sau sinh
Lê Tiểu My |
| 13 < Thuốc điều hòa thụ thể progesterone chọn lọc
Vương Tú Như | 59 < Nhiễm CMV bẩm sinh
Nguyễn An Nghĩa |
| 18 < Điều trị nội khoa bệnh tuyến cơ-tử cung
Phan Hà Minh Hạnh | 63 < Tiêm ngừa Human Papilloma virus
Hà Nhật Anh |
| 23 < U xơ tử cung, điều trị không phẫu thuật
Hà Thanh Nhã Yến, Hồ Ngọc Anh Vũ | 66 < Tối ưu khả năng có thai tự nhiên
Hồ Mạnh Tường |
| 27 < Hiệu quả của Ulipristol trong điều trị u xơ tử cung
Nguyễn Hoàng Anh, Thân Trọng Thạch | 70 < Cập nhật kiến thức vô sinh nam dành cho
nhân viên y tế trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản
Lê Đăng Khoa |
| 31 < Thuốc ngừa thai phối hợp trong điều trị u xơ tử cung
Trần Thế Hùng | 75 < Chất chống oxy hóa:
quan điểm trong điều trị vô sinh nam
Mai Bá Tiến Dũng |
| 33 < Điều trị nội khoa cường kinh
Đoàn Thái Cang, Thân Trọng Thạch | 79 < Có thể áp dụng Lean (Quản lý tinh gọn)
vào y tế Việt Nam
Nguyễn Phạm Hoàng Lan |
| 37 < Bất thường tử cung trong sảy thai liên tiếp
Hà Thanh Nhã Yến | JOURNAL CLUB |
| 41 < Vai trò của siêu âm trong
tiên lượng sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai
Nguyễn Hoàng Long, Hà Tố Nguyên | 81 < Khuyến cáo mới của Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ về
nhiễm trùng ối |
| 47 < Siêu âm vú tự động -
một vũ khí mới giúp chẩn đoán ung thư vú
Phan Thị Mai Hoa | 83 < Trọng lượng bánh nhau giúp dự đoán nguy cơ tiền sản
giật ở thai kỳ sau |
| 50 < Vai trò của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh trong
đau bụng cấp ở thai phụ
Nguyễn Thu Thủy, Võ Tấn Đức | 84 < Vai trò của vệ sinh âm đạo trước mổ lấy thai ở thai phụ
có chuyển dạ hoặc vỡ ối |
| | 86 < TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC |
| | 95 < LỊCH HOẠT ĐỘNG KHOA HỌC HOSREM |

MỜI VIẾT BÀI Y HỌC SINH SẢN

Chuyên đề Y học sinh sản - tập 45: "CÁC BIỆN PHÁP NGỪA THAI SỬ DỤNG NỘI TIẾT"
Tập 45 sẽ xuất bản vào tháng 2/2018. Hạn gửi bài cho tập 45 là 30/11/2017.

Chuyên đề Y học sinh sản - tập 46: "TĂNG HUYẾT ÁP THAI KỲ"
Tập 46 sẽ xuất bản vào tháng 5/2018. Hạn gửi bài cho tập 46 là 20/2/2018.

Tập sách sẽ ưu tiên đăng tải các bài viết thuộc chủ đề như đã nêu ra ở từng tập. Ngoài ra, các bài viết khác trong lĩnh vực sức khỏe sinh sản có nội dung hay, hấp dẫn và mang tính cập nhật thông tin - kiến thức cũng sẽ được lựa chọn. Quy cách: 2.000-3.000 từ, font hệ Unicode (Times New Roman hoặc Arial), bảng biểu rõ ràng, hình ảnh rõ và chất lượng cao, phần tài liệu tham khảo vui lòng trích dẫn ở bài vui lòng đặt trong ngoặc đơn (Tác giả, năm xuất bản), phần tài liệu tham khảo chính ở cuối bài vui lòng chỉ chọn 5-7 tài liệu tham khảo chính (quan trọng hoặc được trích dẫn nhiều nhất toàn bài). Journal club là chuyên mục nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần, mang tính cập nhật cao. Quy cách bài cho mục Journal Club: 500-1.000 từ, bảng biểu và hình ảnh minh họa rõ ràng.

Để gửi bài duyệt đăng, vui lòng liên hệ: BS. Huỳnh Thị Tuyết (huynhthituyet@hosrem.vn), văn phòng HOSREM (hosrem@hosrem.vn)
Để gửi trang quảng cáo, vui lòng liên hệ: Anh Bá Đức (ngoduc@hosrem.vn, 0934.024.906).

<https://tieulun.hopto.org>

Thực phẩm bảo vệ sức khỏe **PROFORTIL™** 60 viên nang

Tài liệu gồm 1 trang



Hỗ trợ chức năng sinh sản ở nam giới

1. THÀNH PHẦN MỖI VIÊN: L-carnitine 220 mg, L-arginine 125 mg, coenzyme Q10 7,5mg, vitamin E 60 mg (dạng dl-alpha tocopherylacetate), kẽm 20 mg (dạng kẽm citrate), acid folic 400 mcg, L-glutathione 40 mg, selen 30 mcg. Phụ liệu: Hydroxypropylmethylcellulose, chất chống đông vón silicon dioxid (E551), chất chống đông vón muối magie của acid béo (E470b), maltodextrin, chất chống đông vón talc (E553b), màu titan dioxid (E171), acid folic, màu sắt oxit (E172). **2. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ BẢO QUẢN:** Công dụng: Hỗ trợ chức năng sinh sản ở nam giới. Đối tượng sử dụng: Nam giới ở tuổi trưởng thành. Hướng dẫn sử dụng và bảo quản: Uống 2 viên mỗi ngày trong hoặc sau bữa ăn. Bảo quản: Nơi khô ráo, thoáng mát, tránh ánh nắng trực tiếp chiếu vào sản phẩm. **3. THỜI HẠN SỬ DỤNG:** 24 tháng. Ngày hết hạn được in trên vỉ và vỏ hộp của PROFORTIL. **4. QUY CÁCH ĐÓNG GÓI:** Hộp 3 vỉ x 20 viên. **5. CÁC BIỆN PHÁP PHÂN BIỆT THẬT, GIẢ (Nếu có):** Viên nang PROFORTIL có màu đặc biệt. Hộp sản phẩm được thiết kế đặc trưng và có mã của EAN ủy quyền của nhà sản xuất. **6. XUẤT XỨ VÀ THƯƠNG NHÂN CHỊU TRÁCH NHIỆM VỀ CHẤT LƯỢNG HÀNG HÓA:** Nhà sản xuất: Vis Vitalis GmbH. Địa chỉ: Moosham 29, A-5585 Unternberg, Austria/ Áo. **Tổ chức, cá nhân chịu trách nhiệm về chất lượng sản phẩm:** Văn phòng đại diện Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited tại Hà Nội. **Địa chỉ:** Tầng 7, tòa nhà A, Handi Resco Building, 521 Kim Mã, quận Ba Đình, Hà Nội. **Phân phối bởi:** Công Ty TNHH Một Thành Viên Vimedimex Bình Dương. **Địa chỉ:** Số 18 L1-2 VSIP II đường số 3, Khu công nghiệp Việt Nam - Singapore 2, phường Hòa Phú, Thành phố Thủ Dầu Một, Tỉnh Bình Dương.

Giấy xác nhận nội dung quảng cáo: 01533/2017/XNQC. Cấp ngày: 3/10/2017 Ngày in tài liệu: 23/10/2017

Để biết thêm thông tin về sản phẩm, xin vui lòng liên hệ:

Văn phòng đại diện Abbott Laboratories (Singapore) Private Limited tại Hà Nội.

Địa chỉ: Tầng 7, tòa nhà A Handi Resco, 521 Kim Mã, Quận Ba Đình. Điện thoại: (04) 3733 7486

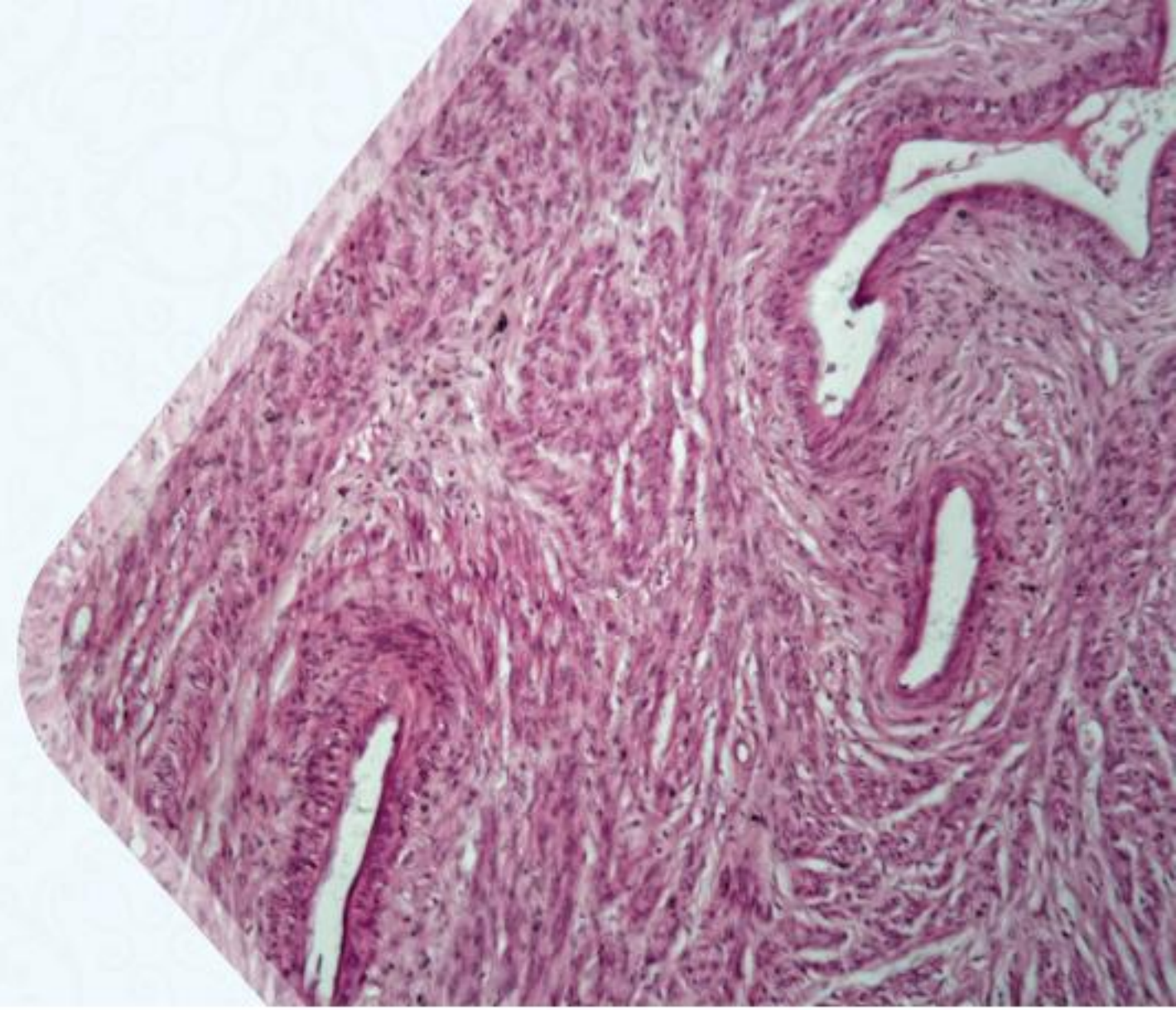
Sản phẩm này không phải là thuốc và không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh.

PFT-001/05/2017

CÁC BỆNH LÀNH TÍNH TỬ CUNG

Lê Thị Thu Hà

Bệnh viện Từ Dũ



MỞ ĐẦU

Tử cung có vai trò khá quan trọng đối với phụ nữ, chịu ảnh hưởng bởi nội tiết sinh dục. Tử cung là cơ quan có chu kỳ kinh hàng tháng, là nơi để trứng đã thụ tinh có thể về làm tổ, chứa đựng và nuôi dưỡng thai nhi. Do vậy, những bệnh lý ở tử cung là đặc biệt được các chuyên gia sản phụ khoa quan tâm. Trong phạm vi bài này, chúng tôi chỉ đề cập đến những bệnh lý lành tính của thân tử cung, vấn đề tổn thương cổ tử cung và xuất huyết tử cung bất thường sẽ bàn trong chuyên đề khác.

Về phương diện giải phẫu học, tử cung nằm trong tiểu khung, hình quả lê, cấu tạo bởi 3 lớp, tính từ ngoài vào trong gồm có lớp thanh mạc nằm ở ngoài cùng, kế tiếp là lớp cơ trơn và trong cùng là lớp nội mạc tử cung.

Tử cung có nguồn gốc từ trung bì, hợp nhất từ ống Muller vào tuần 8-9 sau khi rụng trứng.

Thanh mạc là lớp phúc mạc tạng, ở thân tử cung, thanh mạc dính sát vào cơ tử cung. Ở đoạn dưới mặt trước tử cung, phúc mạc có tính di động.

Cơ tử cung gồm có ba lớp: ngoài, giữa và trong, lớp giữa dày nhất đan chéo nhau gọi là cơ đan chéo, lại có thêm nhiều mạch máu cho tử cung khi sinh nở. Bệnh lý lành tính cơ tử cung thường gặp là dị dạng bẩm sinh ở tử cung, u xơ tử cung và bệnh cơ tuyến tử cung.

Nội mạc tử cung được cấu tạo bởi biểu mô trụ tuyến và mô đệm. Hàng tháng, dưới tác dụng của nội tiết sinh dục, nội mạc tử cung sẽ phát triển dày lên để sẵn sàng nhận trứng thụ tinh làm tổ. Khi sự

thụ tinh không xảy ra thì nội mạc tử cung sẽ tự động bong ra và gây nên hiện tượng kinh nguyệt ở người phụ nữ. Bệnh lý lành tính nội mạc tử cung thường gặp là polype nội mạc tử cung, viêm nội mạc tử cung và tăng sản nội mạc tử cung.

BỆNH LÀNH TÍNH TỬ CUNG

Bất thường bẩm sinh

(Congenital Uterine Anomaly)

Bất thường tử cung, theo phân loại của Musset:

- **Bất sản tử cung (không có tử cung):** Là dị dạng hiếm gặp và thường chỉ được phát hiện tình cờ (qua siêu âm) hoặc đến tuổi trưởng thành mà không thấy có kinh. Phụ nữ không có tử cung sẽ không thể mang thai và hiện chưa có biện pháp can thiệp. Một số trường hợp dị dạng khiến tử cung teo lại nhưng vẫn có buồng trứng thì người nữ có thể lấy oán kết hợp với tinh trùng của chồng thụ thai trong ống nghiệm sau đó cấy vào tử cung người mang thai hộ.
- **Tử cung đôi:** Dị dạng chỉ có thể được phát hiện qua siêu âm. Một số trường hợp cả hai tử cung có chung âm đạo nhưng vẫn có trường hợp mỗi tử cung có một âm đạo riêng. Bệnh nhân cần được khám để xác định chức năng của mỗi tử cung và hầu hết phải cắt bỏ một tử cung bị thoái hóa, chỉ giữ lại tử cung hoàn thiện hơn.
- **Tử cung có vách ngăn:** Đây là dị dạng thường gặp nhất trong các trường hợp dị dạng tử cung. Những trường hợp này có thể phát hiện nhờ siêu âm, chụp X-quang... Tùy trường hợp, hai tử cung có thể dính với nhau bởi vách ngăn không hoàn toàn hoặc vách

ngăn hoàn toàn. Những trường hợp này có thể ảnh hưởng đến việc mang thai, dễ gây sảy thai hoặc thai kém phát triển, chính vì thế khi phát hiện cần nghĩ đến việc điều trị sớm.

- **Tử cung một sừng:** Là tình trạng tử cung chỉ có một buồng trứng và một vòi trứng, dị dạng khiến khả năng thụ thai thấp hơn người bình thường.
- **Tử cung nhi hóa:** Tử cung kém phát triển, kích thước chỉ bằng tử cung của bé 5 tuổi. Phụ nữ mắc dị dạng này thường không có buồng trứng hoặc không có âm đạo và không thể mang thai.

U xơ tử cung (U xơ cơ tử cung, Leiomyoma)

U xơ tử cung là u lành tính ở tử cung, thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi hoạt động sinh dục, chiếm khoảng 30% ở phụ nữ trên 30 tuổi. Có thể có mối liên quan giữa u xơ tử cung với tình trạng cường Estrogen.

U xơ tử cung là những khối tăng trưởng của mô cơ tử cung, u xơ tử cung có thể thay đổi về số lượng và kích thước, nó có thể là một hoặc nhiều u, kích thước các khối u xơ từ rất nhỏ (vài mm) đến rất lớn (vài chục cm). Theo thống kê, có tới 70% đến 80% phụ nữ 50 tuổi trở lên có u xơ tử cung.

Vị trí của u xơ tử cung (hình 1)

U xơ tử cung có thể xuất hiện ở nhiều vị trí khác nhau ở tử cung, đối với u dưới niêm mạc thường gây triệu chứng rong huyết, loại này có tỷ lệ ung thư

hóa cao nên thường có chỉ định phẫu thuật dù kích thước nhỏ. Loại u nằm trong lớp cơ thường phát triển nhanh, to ra và làm biến dạng tử cung. Loại u ở eo tử cung rất dễ gây biến chứng chèn ép niệu quản và loại u dưới thanh mạc thường có cuống dài. u xơ tử cung ở thân tử cung chiếm 96%, ở eo tử cung chiếm 3% và khoảng 1% nằm ở cổ tử cung.

Biểu hiện

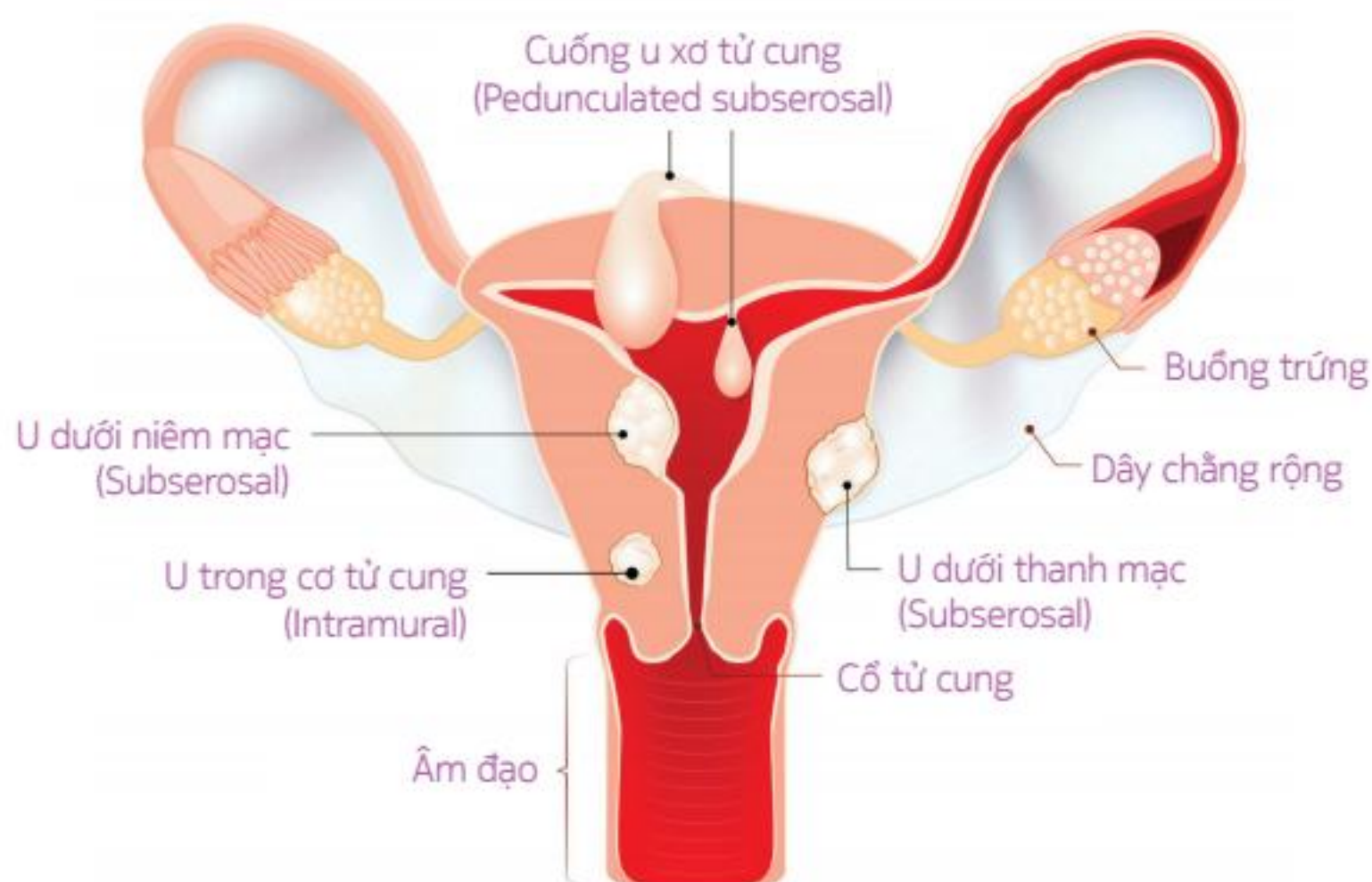
Phần lớn trường hợp u xơ tử cung không có biểu hiện bất thường, chỉ phát hiện tình cờ qua khám phụ khoa định kỳ và siêu âm. Tùy vào vị trí, kích thước và số lượng u xơ tử cung mà có những biểu hiện khác nhau. Những khối u có kích thước lớn có thể gây chèn ép lên các cơ quan lân cận:

- Khi chèn ép lên bàng quang gây tiểu nhiều lần, tiểu khó, đôi khi bị bí tiểu.
- Khi chèn ép lên niệu quản, đôi khi thận ứ nước.
- Khi chèn ép lên trực tràng gây táo bón hay đau khi đại tiện.
- Khi chèn ép lên ruột, dạ dày có thể dẫn đến các rối loạn tiêu hóa.

U xơ tử cung gây biến dạng lòng tử cung có thể gây rong kinh, cường kinh, rong huyết, thống kinh. Tình trạng ra huyết kéo dài gây thiếu máu.

Tiến triển của u xơ tử cung

Do khối u chịu ảnh hưởng của nội tiết tố nên u có thể thay đổi to lên và mềm hơn trong lúc mang thai do ảnh hưởng nội tiết tố thai kỳ.



Hình 1. Vị trí các u xơ tử cung.

U có thể tiến triển thoái hóa như thoái hóa kính, là loại thoái hóa thường xảy ra nhất, u trở nên mềm nhão, trở thành một khối chất đồng nhất và có màu nâu xám.

U có thể thoái hóa dạng nang, khối u mềm nhão, ngấm nước và trở thành một nang to chứa đầy nước. Trường hợp này thường sẽ nhầm lẫn với u nang buồng trứng.

U cũng có thể hóa vôi, thường gặp ở những phụ nữ lớn tuổi, khối u xơ cơ dần trở nên cứng như đá. Trên phim X-quang thấy có nhiều điểm vôi trắng.

Trong lúc mang thai, các mạch máu phát triển không kịp so với sự tăng nhanh kích thước của u, khiến khối u bị thiếu máu và hoại tử. U ở tình trạng này có đặc điểm là hoại tử vô khuẩn.

Sau sảy thai, sau nạo thai, hay trong thời kỳ hậu sản đối với những u xơ dưới niêm mạc thường hay bị thoái hóa nhiễm khuẩn

Sau tuổi mãn kinh, u xơ thường nhỏ đi nhưng không mất hẳn.

U xơ tử cung cũng có thể tiến triển thoái hóa mỡ hay tiến triển ung thư hóa, tỷ lệ chiếm 2/1.000 trong tất cả các loại u xơ tử cung.

Điều trị u xơ tử cung

Theo dõi: Đối với những u nhỏ không biến chứng chỉ theo dõi định kỳ 3 tháng một lần.

Phẫu thuật (cắt tử cung hoặc bóc nhân xơ) khi:

- U xơ tử cung to lớn hơn hoặc bằng một tử cung có thai khoảng 12 tuần.
- Có biến chứng chèn ép: niệu quản, gây thận ứ nước; chèn ép trực tràng gây táo bón.
- Có biến chứng rong kinh, rong huyết hoặc cường kinh kéo dài điều trị nội thất bại.
- U xơ tử cung nằm những vị trí: dưới niêm mạc, trong dây chằng rộng,
- U xơ tử cung nghi ngờ ung thư hóa.

Tùy thuộc vào tình trạng của u xơ, tuổi và số con của bệnh nhân, kỹ năng của phẫu thuật viên, điều kiện cơ sở y tế... sẽ lựa chọn phương pháp điều trị phẫu thuật khác nhau, có thể mổ mở hoặc nội soi.

Bóc nhân xơ ở những phụ nữ còn trẻ tuổi, chưa có con, trường hợp này vẫn có thể tái phát và phải mổ lại.

Cắt tử cung bán phần (tùy trường hợp)

Cắt tử cung toàn phần ở những phụ nữ lớn tuổi,

hai buồng trứng sẽ tùy theo tuổi của bệnh nhân mà để lại hay cắt bỏ.

Điều trị nội: Trong trường hợp chưa thể điều trị phẫu thuật, có thể áp dụng điều trị nội khoa nhưng chỉ mang tính chất điều trị triệu chứng, hoàn toàn không làm teo khối u xơ.

Những thuốc được lựa chọn sử dụng tùy vào từng trường hợp: Progestin, GnRH đồng vận...

Bệnh tuyến - cơ tử cung (Adenomyosis)

Bệnh tuyến - cơ tử cung là một bệnh lý lành tính, thường gặp ở phụ nữ 35-50 tuổi chiếm tỷ lệ dao động khoảng 5-10%. Đây là tình trạng mô tuyến của lớp nội mạc tử cung hiện diện bên trong lớp cơ của tử cung.

Hiện nay chưa biết chính xác bệnh sinh của lạc nội mạc cơ tử cung. Tuy nhiên tình trạng lạc nội mạc tử cung lệ thuộc chủ yếu vào estrogen và một phần progesterone. Điều này lý giải do khi sử dụng các thuốc ức chế buồng trứng thì các mô tuyến lạc nội mạc vào cơ tử cung này đều giảm kích thước.

Các giả thuyết cho rằng bất kỳ loại sang chấn lên tử cung mà có thể gây phá vỡ rào cản giữa nội mạc tử cung và cơ tử cung, chẳng hạn một vài nguyên nhân được nêu ra như: mổ lấy thai, nạo phá thai, bóc u xơ tử cung, khi mang thai... Tuy nhiên, cũng có giả thuyết cho rằng ngay từ thời kỳ bào thai thì rào cản này bị khiếm khuyết ở một số người dẫn đến dù họ chưa hề bị một sang chấn nào nhưng họ vẫn bị lạc nội mạc vào lớp cơ, thậm chí theo dòng máu di chuyển đến một cơ quan ở xa tử cung.

Biểu hiện

- Cơ co thắt nặng hoặc đau bụng dữ dội ở vùng bụng dưới khi hành kinh (thống kinh) đây là triệu chứng chiếm 80% biểu hiện bệnh.
- Cường kinh.
- Rong kinh.
- Rong huyết.
- Đau khi giao hợp.
- Kích thước tử cung sẽ to lên gấp đôi hoặc gấp ba so với bình thường. Mặc dù bệnh nhân không thể tự biết được nhưng nếu để ý sẽ thấy vùng bụng dưới có thể lớn hơn.
- Sảy thai.
- Hiếm muộn thậm chí vô sinh.

Cần phải phân biệt hiện tượng lạc nội mạc ngoài cơ tử cung (Endometriosis) là phần mô lạc nội mạc có thể nằm ở các vị trí gần tử cung như dây chằng tử cung cùng, vùng bẹn, dây chằng rộng, đùi, cơ vùng bụng, buồng trứng. Thậm chí ở rất xa vị trí tử cung như mắt, phổi, não... và đặc biệt là cứ đến ngày hành kinh tại các vị trí này lại có hiện tượng sung huyết và tăng tiết dịch, xuất huyết khiến bệnh nhân rất đau, có dấu hiệu sưng đỏ, thậm chí có các triệu chứng nổi bật như đỏ mắt, động kinh hoặc ho ra máu khi đến ngày hành kinh.

Chẩn đoán

Những năm trước đây, chẩn đoán xác định lạc nội mạc trong cơ tử cung là thực hiện sinh thiết tử cung và kiểm tra các mô tử cung dưới kính hiển vi (giải phẫu bệnh). Hiện nay, với công nghệ chẩn đoán hình ảnh hiện đại giúp cho các bác sĩ chẩn đoán được lạc nội mạc trong cơ tử cung mà không cần phẫu thuật đó là siêu âm và đặc biệt cộng hưởng từ giúp chẩn đoán xác định có độ chính xác rất cao.

Siêu âm là phương pháp thường quy giúp tầm soát và phát hiện lạc nội mạc trong cơ tử cung rất phổ biến.

Cộng hưởng từ là phương pháp cao cấp hơn giúp đánh giá tất cả các đặc điểm của khối u và sự tưới máu của khối lạc nội mạc.

Điều trị

Nội khoa: Bao gồm các thuốc chống viêm giảm đau mạnh nhằm giúp kiểm soát cơn đau và thuốc nội tiết nhằm ức chế sự phát triển mô lạc nội mạc, nhờ đó làm giảm triệu chứng. Nhược điểm của điều trị nội là khi ngừng thuốc thì bệnh hay tái phát, do đó đây không phải là giải pháp tối ưu và dứt điểm.

Phẫu thuật

- Bóc khối u lạc tuyến: Mục đích của phẫu thuật là bóc tách đi phần lạc nội mạc trong cơ tử cung có chọn lọc nhằm bảo tồn tử cung, nhược điểm của kỹ thuật này là chỉ bóc tách được các khối to, các khối nhỏ vẫn tiếp tục phát triển và cũng không thể bóc hết vì mô lạc nội mạc nằm len lỏi rất sâu trong lớp cơ nếu can thiệp quá sâu sẽ làm tổn thương nặng cơ tử cung.
- Cắt tử cung: Đây là phương pháp điều trị triệt để, đương nhiên là một phẫu thuật quá

nặng nề với một khối lạc nội mạc trong cơ tử cung lành tính. Chỉ được áp dụng khi phụ nữ đã sinh đủ số con và không mong muốn có con trong tương lai.

- Nguy cơ của phẫu thuật: chảy máu, nhiễm trùng, tổn thương cơ quan lân cận, rủi ro từ các phương pháp vô cảm.

Phương pháp thuyên tắc mạch máu

Phương pháp này làm tắc các động mạch nuôi các u lạc nội mạc và chỉ áp dụng cho các u lạc nội mạc giàu mạch máu và còn khu trú ở một vùng tử cung. Sau tắc mạch thường sẽ rất đau do khối lạc nội mạc bị hoại tử nhồi máu. Phương pháp này cần gây tê và có nguy cơ sẽ tắc các nhánh cấp máu cho buồng trứng hoặc các vùng cơ tử cung lành có thể dẫn tới vô kinh thậm chí vô sinh sau tắc mạch. Phương pháp này chỉ nên áp dụng cho các trường hợp khối u lạc nội mạc khu trú giàu mạch máu và người phụ nữ đã đủ số con hoặc không mong muốn có thêm con trong tương lai.

Phương pháp điều trị MRI HIFU

Phương pháp này dùng sóng siêu âm khu trú cường độ cao tạo hiệu ứng nhiệt đốt tế bào đích dưới kiểm soát định vị bằng hình ảnh cộng hưởng từ. Đây là phương pháp điều trị bệnh tuyến - cơ tử cung, giúp loại trừ mô đích bất thường trong cơ thể mà không cần phẫu thuật, không chảy máu, không để lại sẹo, không ảnh hưởng đến sức khỏe sinh sản, giúp bảo tồn tử cung, độ an toàn cao. Hôm sau người bệnh có thể làm việc trở lại. Phương pháp này chỉ áp dụng tốt cho các loại bệnh tuyến - cơ tử cung nghèo mạch máu nuôi, không áp dụng cho các u lạc nội mạc giàu mạch máu.

Các phương pháp điều trị đều có những ưu điểm và nhược điểm riêng. Không có phương pháp nào có ưu điểm hơn phương pháp còn lại mà điều quan trọng là tất cả các bệnh nhân lạc nội mạc đã có biến chứng trước khi chọn lựa bất kỳ một phương pháp điều trị nào cũng đều cần nên chụp cộng hưởng từ vùng chậu để đánh giá chính xác đặc điểm khối lạc nội mạc cũng như mức độ tưới máu của u lạc nội mạc, đây là thông tin cực kỳ quan trọng để định hướng cho chọn lựa loại phương pháp điều trị phù hợp cho tình trạng của từng bệnh nhân và giúp làm giảm tối đa rủi ro cho các bệnh nhân lạc nội mạc

tử cung trong quá trình tiến hành các thủ thuật và phẫu thuật.

BỆNH LÀNH TÍNH NỘI MẠC TỬ CUNG

Polyp nội mạc tử cung

Polype nội mạc tử cung là một dạng lành tính, phát triển từ nội mạc tử cung, có thể có đáy rộng hoặc có cuống. Kích thước từ vài mm tới vài cm. Có thể có một hay nhiều polyp, những polyp có cuống dài có thể chui xuống cổ tử cung hay âm đạo. Nếu polyp gây bít tắc vị trí tiếp nối với ống dẫn trứng có thể gây vô sinh.

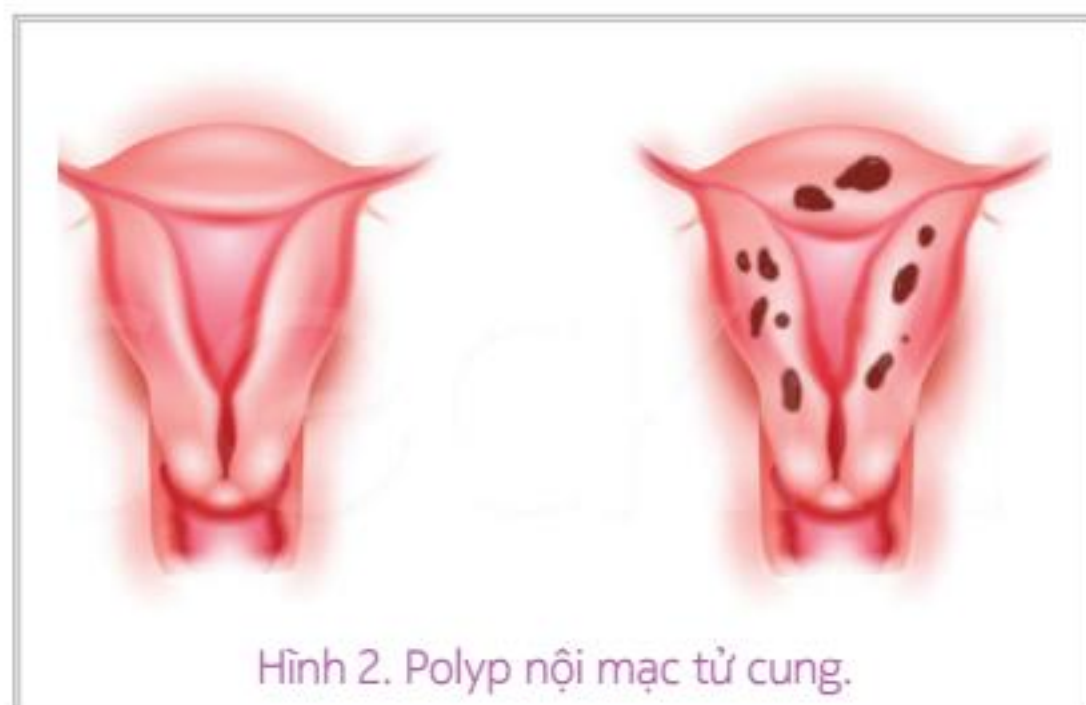
Polyp nội mạc tử cung có thể xuất hiện ở mọi lứa tuổi, thường gặp ở phụ nữ 40 - 50 tuổi. Nguyên nhân chưa rõ, tuy nhiên có giả thuyết cho rằng polyp nội mạc tử cung có liên quan đến estrogen.

Triệu chứng

Trong hầu hết các trường hợp polyp nội mạc tử cung, không có triệu chứng bất thường. Những dấu hiệu có thể xuất hiện như: cường kinh, rong kinh, rong huyết, ra huyết sau giao hợp. Nếu polyp to gây cản trở việc thoát máu kinh, có thể gây bế kinh và nhiễm trùng. Một số trường hợp có thiếu máu hoặc đau bụng dưới.

Biến chứng

- Polyp nội mạc tử cung có thể gây vô sinh.
- Trường hợp ác tính có thể kết hợp các yếu tố sau:
 - Lớn tuổi: 2/3 (66,7%) phụ nữ hơn 60 tuổi có polyp tiền ác tính hoặc ác tính. Chỉ có 2,6% phụ nữ dưới 50 tuổi là có polyp dạng này.
 - Mãn kinh: 81,6% phụ nữ có polyp tiền ác tính hoặc ác tính ở giai đoạn mãn kinh hoặc sau mãn kinh (được xác định khi vô kinh 12 tháng sau 45 tuổi).



Hình 2. Polyp nội mạc tử cung.

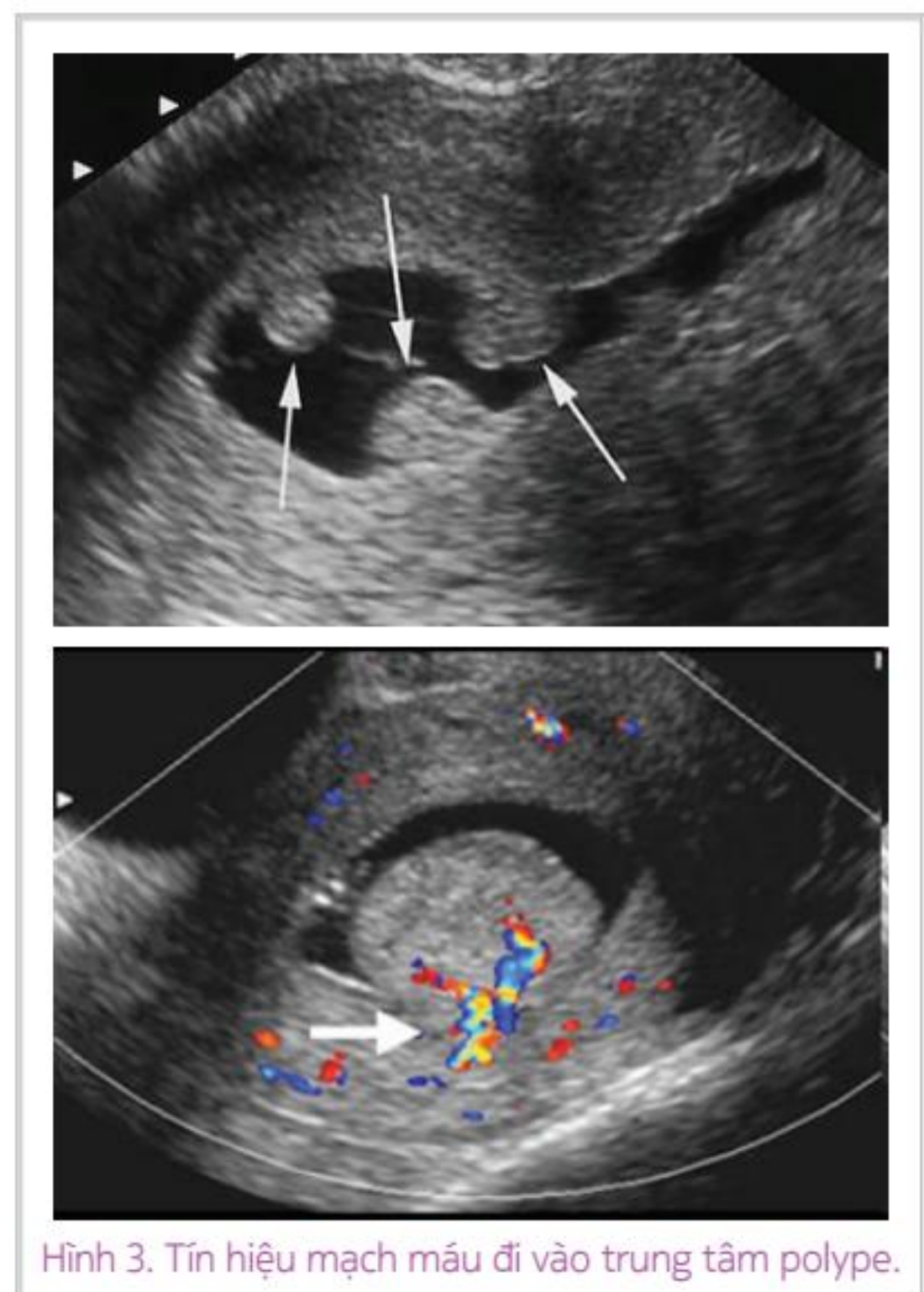
- Tăng huyết áp: 71,1% phụ nữ có polyp ác tính có tăng huyết áp (huyết áp tâm trương trên 90 mmHg và/hoặc huyết áp tâm thu trên 140 mmHg), so với 19,2% phụ nữ có polyp lành tính (không có phụ nữ nào có polyp tiền ác tính bị tăng huyết áp).

Chẩn đoán (hình 2, hình 3)

- Siêu âm: có thể tăng âm hoặc giảm âm, tín hiệu mạch đi vào trung tâm polype, niêm mạc tử cung dày hơn, nên siêu âm ở nửa sau chu kỳ kinh để phát hiện hơn.
- Nội soi buồng tử cung: giúp chẩn đoán, điều trị.
- Sinh thiết nội mạc tử cung.

Xử trí

- Đối với phụ nữ tuổi sinh sản: cắt bỏ polyp và xét nghiệm mô học khi polyp có triệu chứng. Đối với những polyp không triệu chứng kèm theo yếu tố nguy cơ ung thư nội mạc tử cung như đang được điều trị Tamoxifen, béo phì, dùng estrogen thì cần được loại bỏ và xét nghiệm mô học. Cắt bỏ polyp khi đường kính lớn hơn 1,5 cm, sa ra ngoài cổ tử cung, vô sinh.
- Đối với phụ nữ mãn kinh: cắt bỏ polyp và xét nghiệm mô học.



Hình 3. Tín hiệu mạch máu đi vào trung tâm polype.

Viêm nội mạc tử cung

Viêm nội mạc tử cung cấp

Viêm nội mạc tử cung thường do nhiễm trùng từ cổ tử cung lên. Viêm có thể xảy ra sau kinh nguyệt, sau nạo thai, sau sinh và dùng dụng cụ trong tử cung (nạo lòng tử cung - đặt vòng tránh thai - khoét chóp). Tác nhân gây viêm thường là liên cầu trùng, tụ cầu trùng, lậu cầu trùng và *Clostridium welchii*.

Vi thể: Các bạch cầu đa nhân tập trung thành ổ trong mô đệm, tạo thành các ổ áp xe nhỏ hay ứ trong lòng các ống tuyến, làm vỡ ống tuyến.

Viêm nội mạc tử cung mạn tính không đặc hiệu

Viêm nội mạc tử cung mạn tính thường gặp trong sảy thai, viêm ống dẫn trứng, có đặt dụng cụ tránh thai. Bệnh gây rong kinh rong huyết, khí hư có lẫn mủ, đau vùng bụng dưới, tăng tốc độ máu lắng và tăng bạch cầu trong máu.

Vi thể: Nội mạc tử cung có thâm nhập nhiều tế bào viêm như tương bào, lympho bào. Tình trạng viêm làm các tuyến trưởng thành ở nhiều mức độ khác nhau, và các tế bào mô đệm biến dạng thành hình thoi nên khó đánh giá giai đoạn nội tiết của nội mạc.

Viêm nội mạc tử cung có thể kèm viêm cổ tử cung do lậu cầu trùng hay *Chlamydia trachomatis*.

Viêm nội mạc tử cung đặc hiệu

– Viêm do *Mycoplasma*: Thường là *Mycoplasma urealyticum*, thường lây truyền qua đường sinh dục. Bệnh có thể gây ra vô sinh và sảy thai, với hình thành các ổ nhỏ limpho bào, tương bào và bạch cầu đa nhân, nằm trong mô đệm và sát lớp nội mạc bề mặt.

– Lao: khoảng 50-75% trường hợp lao sinh dục có lao nội mạc tử cung. Ổ lao nguyên phát ở phổi hay ở ống tiêu hoá. Bệnh thường gặp ở tuổi sinh đẻ và thường kèm vô sinh.

- *Vi thể:* Tổn thương lao thường nằm ở phần giữa và phần nông của lớp nội mạc và cần hai tuần để hình thành đầy đủ nang lao. Do đó, chẩn đoán lao nội mạc khó khăn do nội mạc bong tróc ra hàng tháng, thường dựa trên mẫu nạo lấy trong giai đoạn chế tiết trứng.

– Nấm: Nội mạc tử cung có thể viêm do nhiễm nấm (*Blastomyces dermatidis*, *Coccidioides immitis*, *Candida albicans*, *Cryptococcus glabratus*).

– Virus

- Nội mạc tử cung có thể nhiễm HSV (Herpes simplex virus), CMV (cytomegalovirus) và HPV (human papilloma virus). HSV và CMV có thể bị nhiễm lúc mới sinh, và CMV có thể gây sảy thai tự nhiên.
- Trong nhiễm HSV, các tế bào tuyến có nhân phì đại, với các thể vùi tròn, ưa eosin và bao quanh bởi một vòng sáng. Mô đệm bị hoại tử.
- Trong nhiễm CMV, các tế bào thượng mô phì đại, bào tương mờ, có chứa các thể vùi tròn ái kiềm trong nhân. Mô đệm thâm nhập tương bào.
- Đôi khi nội mạc có condylom lan tỏa, do bị lây nhiễm HPV từ cổ tử cung.

– Ký sinh trùng

- Do *Schistosoma*, *Enterobius vermicularis*, *Echinococcus granulosus*, hay *Toxoplasma gondii*. Bệnh thường gặp ở Trung Mỹ, Phi châu và Á châu. Bệnh nhân thường bị vô kinh và vô sinh. Nhiễm *Toxoplasma gondii* có thể gây sảy thai liên tiếp.
- Bệnh có dạng nhiễm trùng hạt với các limpho bào, tương bào, bạch cầu đa nhân ái toan và mô bào xấp xỉ thành nang. Có khi nội mạc tử cung bị loét và thay thế bởi mô hạt. Chẩn đoán dựa vào phát hiện các trứng trong mẫu thử hay trên phết tế bào âm đạo - cổ tử cung. *Toxoplasma* được phát hiện bằng miễn dịch huỳnh quang.

Viêm nội mạc tử cung do dị vật

Bột talc hay dị vật có thể gây ra phản ứng viêm hạt nội mạc tử cung. Bột talc có trong dụng cụ hay găng tay khi thăm khám vùng chậu. Bệnh không có triệu chứng hoặc gây thống kinh. Các mô bào và đại bào ăn dị vật bao quanh các tinh thể talc, cùng với limpho bào và tương bào. Các tinh thể talc có dạng như cây kim khâu, phản chiếu ánh sáng khi quan sát ở kính hiển vi phân cực.

Viêm nội mạc do *Haemophilus vaginalis* hay *Trichomonas*

Trong viêm do *Haemophilus vaginalis* hay *Trichomonas* nội mạc có thể có nhiều nang nhỏ, lót bởi các tế bào dẹp và có đại bào nhiều nhân.

Bệnh Malacoplasia

- Bệnh do nhiễm *Escherichia coli* ở bệnh nhân mà tế bào đơn nhân và đại thực bào không có khả năng thực bào. Các vi trùng tồn tại và tạo thành các thể hóa vôi tròn nằm trong và ngoài tế bào, gọi là thể Michaelis Gutman. Ngoài ra, nội mạc có tổn thương cứng chắc, thấm nhập mô bào, bào tương sáng hay ưa eosin (tế bào Von Hansemann).
- Điều trị viêm nội mạc tử cung tùy theo nguyên nhân gây bệnh.

Tăng sản nội mạc tử cung

Phân loại

- Điều trị tăng sản nội mạc tử cung được hướng dẫn bởi nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.
- Hệ thống phân loại được dùng rộng rãi nhất là hệ thống phân loại của Tổ chức Y tế Thế giới. Theo phân loại này, tăng sản nội mạc tử cung được chia thành 4 loại:
 - Tăng sản đơn giản điển hình.
 - Tăng sản phức tạp điển hình.
 - Tăng sản đơn giản không điển hình.
 - Tăng sản phức tạp không điển hình.
- Thuật ngữ đơn giản hay phức tạp dựa vào cấu trúc mô tuyến và mô đệm. Thuật ngữ không điển hình dựa vào không điển hình của nhân tế bào.

Biểu hiện

- Rong kinh, rong huyết.
- Siêu âm: nội mạc tử cung dày.
- Chẩn đoán xác định dựa vào kết quả giải phẫu bệnh mô nạo sinh thiết.

Xử trí

- Tùy thuộc vào loại của tăng sản nội mạc tử cung, tuổi, số con mà lựa chọn giải pháp điều trị.

- Tăng sản nội mạc tử cung không điển hình: Cắt tử cung khi không có kế hoạch có con trong tương lai. Cắt cả hai buồng trứng khi mãn kinh. Điều trị bằng Progestin và bảo tồn tử cung đối với những trường hợp mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản hoặc những người không chịu đựng cuộc phẫu thuật. Sinh thiết nội mạc tử cung định kỳ mỗi 3 tháng. Nếu tăng sản còn, nên cắt bỏ tử cung. 60% tăng sản nội mạc điển hình tự khỏi.

Tăng sản nội mạc tử cung điển hình: nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung là thấp (khoảng 1-3%). Mục đích điều trị là ngăn ngừa chuyển biến ung thư nội mạc tử cung trong 1 số nhỏ phụ nữ và kiểm soát chảy máu âm đạo bất thường. Điều trị Progestin, theo dõi và sinh thiết nội mạc định kỳ mỗi 3-6 tháng.

KẾT LUẬN

Bệnh lý lành tính tử cung thường bị ảnh hưởng bởi nội tiết sinh dục, có thể gây mất máu nhiều và liên quan đến khả năng sinh sản. Việc điều trị tùy thuộc vào độ tuổi, nhu cầu mang thai và mức độ ảnh hưởng của bệnh.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fasih N, Prasad Shanbhogue AK, Macdonald DB, et al. Leiomyomas beyond the uterus: unusual locations, rare manifestations. *Radiographics* 2008; 28:1931.
2. Ishihara H, Kitawaki J, Kado N, et al. Gonadotropin-releasing hormone agonist and danazol normalize aromatase cytochrome P450 expression in eutopic endometrium from women with endometriosis, adenomyosis, or leiomyomas. *Fertil Steril* 2003; 79 Suppl 1:735.
3. Liang M, Istre O, Qvigstad E. Treatment of endometrial polyps: a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89:992.
4. Meredith SM, Sanchez-Ramos L, Kaunitz AM. Diagnostic accuracy of transvaginal sonography for the diagnosis of adenomyosis: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201:107e1. Salim S, Won H, Nesbitt-Hawes E, et al. Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature. *J Minim Invasive Gynecol* 2011; 18:569.
5. Vaquero ME, Magrina JF, Leslie KO. Uterine smooth-muscle tumors with unusual growth patterns. *J Minim Invasive Gynecol* 2009; 16:263.
6. Weiss G, Maseelall P, Schott LL, et al. Adenomyosis a variant, not a disease? Evidence from hysterectomized menopausal women in the Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). *Fertil Steril* 2009; 91:201.
7. Wildemeersch D, Janssens D, Pylyser K, et al. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up. *Maturitas* 2007; 57:210.



Hãy theo dõi chúng tôi trên facebook để nhận được những thông tin mới nhất từ HOSREM.
<https://www.facebook.com/HOSREM/>

THUỐC ĐIỀU HÒA THỤ THỂ PROGESTERONE CHỌN LỌC

Vương Tú Như

Bệnh viện Mỹ Đức



GIỚI THIỆU

Hệ sinh dục là một hệ thống chịu nhiều ảnh hưởng của các steroid. Các steroid giới tính chính bao gồm estrogen và progesterone. Có những thụ thể cùng nguồn gốc cho cả hai hormone giới tính này xuyên suốt cả hệ sinh dục cùng với những thụ thể cho androgen và glucocorticoid. Ở nội mạc, estrogen sẽ điều khiển sự tăng sinh và progesterone chịu trách nhiệm cho quá trình biệt hóa. Progesterone cũng cần thiết trong quá trình thành lập và duy trì thai kỳ và khi giảm sẽ gây nên kinh nguyệt.

Không có gì ngạc nhiên khi có nhiều bệnh lý lành tính trong phụ khoa bắt nguồn từ những rối loạn sinh lý liên quan điều hòa hoạt động steroid. Các khối u cơ tử cung lành tính (u xơ tử cung) có đặc tính phụ thuộc estrogen. Lạc nội mạc tử cung được điều hòa bởi estrogen và kháng progesterone tương đối. Cường kinh (HMB: heavy menstrual bleeding) có thể liên quan với các chu kỳ không rụng trứng hoặc xáo trộn estrogen, progesterone cục bộ, và/hoặc các tình huống được điều hòa bởi A của chức năng nội mạc tử cung. Các rối loạn này ảnh hưởng đáng kể đến chất lượng cuộc sống và là một gánh nặng y tế lớn lao. Hàng năm tại Hoa Kỳ, khoảng một triệu phụ nữ phải đi khám vì cường kinh, và lạc nội mạc tử cung chiếm 2-10% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản. Với những phụ nữ ở độ tuổi tứ tuần hoặc ngũ tuần, u xơ tử cung thường là nguyên nhân gây ra cường kinh. Cùng với những ảnh hưởng trực tiếp lên chính phụ nữ và gia đình của họ, còn có những tổn thất về kinh tế lẫn dịch vụ sức khỏe – tại Hoa

Kỳ, chi phí tương ứng với số giờ làm việc bị mất vào khoảng 1,55-17,2 tỉ USD hàng năm, và chi phí tổn thất trực tiếp vào khoảng 4,1-9,4 tỉ USD. Các liệu pháp điều trị hiện tại thường không thể làm mất tất cả triệu chứng hoặc có liên quan với những tác dụng phụ khó chấp nhận được. Hậu quả là, nhiều phụ nữ đã chọn lựa một giải pháp triệt để, và do đó, u xơ tử cung hiện vẫn là chỉ định hàng đầu của phẫu thuật cắt tử cung. Tuy nhiên, nhiều phụ nữ mong muốn có thể tránh được phẫu thuật, hoặc họ mong muốn có thể giữ được khả năng sinh sản.

Với vai trò chính yếu của progesterone trong hệ sinh sản, không có gì lạ khi progestin tổng hợp và các phối tử khác chẳng hạn như levonorgestrel (LNG), hoặc các chất đối vận với progesterone, đã được sử dụng khá lâu trên lâm sàng. Những thuốc này được ứng dụng từ điều trị u xơ tử cung, cường kinh và lạc nội mạc tử cung, cho đến ngăn ngừa và điều trị thai kỳ không mong muốn. Ngược lại, progesterone cũng được sử dụng dưỡng thai giai đoạn sớm. Tuy nhiên, các tác dụng phụ, đặc biệt là xuất huyết không theo chu kỳ, khá thường gặp và có thể gây khó khăn cho tuân thủ điều trị. Chính những bất lợi này đã khiến chúng ta chưa đạt được một liệu pháp như mong đợi, một liệu pháp điều trị có tác dụng lâu dài, hiệu quả, chi phí chấp nhận được và không có những tác dụng phụ không mong muốn.

Các thuốc điều hòa thụ thể progesterone chọn lọc (SPRMs: selective progesterone receptor modulators) là một phân loại thuốc tổng hợp tương đối mới với hiệu quả chọn lọc mô thông qua hoạt

động phối hợp cả đối vận và đồng vận. Thuốc đầu tiên của phân loại này là mifepristone, thuốc có hiệu quả chủ yếu là đối vận. Trước đây, thuốc này được sử dụng trong điều trị u xơ tử cung và lạc nội mạc tử cung trong bệnh cảnh phụ khoa lành tính. Hiện nay, mifepristone được sử dụng chủ yếu trong chấm dứt thai kỳ, và điều này đã tạo một định kiến sau đó trong việc ứng dụng thuốc vào các điều trị bệnh lý khác. Những hợp chất khác đã được phát triển có hiệu quả kháng glucocorticoid kém hơn, nhưng vẫn duy trì được hiệu quả đối vận progesterone mặc dù ở nhiều mức độ khác nhau. Các thuốc này bao gồm asoprisnil, onapristone, Org 31710, Org 33628, ZK 137 316, ZK 230 211 (lonaprisal), CBD-4124 (telapristone acetate), BAY 1002670 (tên gần đây là Vilaprisan) và CDB2914 (ulipristal acetate, UPA). Trong các nghiên cứu tiền lâm sàng và lâm sàng, tất cả những thuốc trên đã được chứng tỏ có hiệu quả tốt trên việc giảm lượng máu kinh, nhưng cho đến hiện tại, vẫn chỉ có mifepristone và UPA là được cấp phép đồng ý cho sử dụng trên lâm sàng. UPA chỉ mới được sử dụng trên lâm sàng từ 2012. Hơn thế nữa, việc quảng cáo UPA đã thúc đẩy sự quan tâm trở lại đối với việc sử dụng mifepristone bên ngoài chỉ định chấm dứt thai kỳ. Và kết quả là, đã có khá nhiều nghiên cứu sử dụng mifepristone trong những bệnh lý khác được công bố trong khoảng thời gian này.

NHỮNG THAY ĐỔI NỘI MẠC TỬ CUNG

SPRMs ngăn ngừa sự rụng trứng, nhưng vẫn duy trì mức estrogen lưu hành ở mức sinh lý, đa phần phụ nữ được điều trị sẽ vô kinh. Không rụng trứng là một phần của đáp ứng này, nhưng cũng có những đặc điểm hình thái điển hình dành cho nội mạc tử cung. Những điều này được mô tả là những thay đổi nội mạc liên quan các yếu tố điều hòa thụ thể progesterone (PAEC: progesterone receptor modulator-associated endometrial changes) (hình 1).

Đã có những lo lắng ban đầu rằng việc tiếp xúc estrogen kéo dài có thể sẽ đưa đến tăng sinh và vì vậy sẽ dẫn đến tăng sản. Một điều chắc chắn là, tình trạng dày nội mạc tử cung tạm thời có thể thấy trong điều trị SPRMs, nhưng khi có dân nang tuyến, các

chỉ số gián phân giữ ở mức thấp và có sự duy trì phosphatase và những chất đồng đẳng với tensin với cả mifepristone và asoprisnil.

Các thử nghiệm pha III về UPA thường cho thấy sự dân/phình nang quá mức, nội mạc tuyến bị bất hoạt hoặc chứa các không bào dưới nhân phát triển không đầy đủ (abortive subnuclear vacuolization) hoặc chết theo chương trình. Không có biểu hiện tiền ung thư ác tính hoặc kém biệt hóa, và phần lớn có sự chuyển đổi sang PAEC ở thời điểm 6 tháng trong quá trình theo dõi.

Các dữ liệu liên quan đến hiệu quả của một liệu trình điều trị dài hơn cũng đã được thu thập trong nghiên cứu PEARL III gần đây, 209 phụ nữ với cường kinh liên quan u xơ tử cung đã được điều trị 4 liệu trình UPA kéo dài 3 tháng/liệu trình với hoặc giả dược hoặc norethisterone theo sau mỗi chu kỳ. Mỗi chu kỳ 3 tháng UPA được phân tách bởi một chu kỳ kinh hoàn chỉnh. Bệnh nhân được sinh thiết nội mạc tử cung trước khi bắt đầu UPA, sau chu kỳ thứ nhất và chu kỳ điều trị cuối cùng. Có sự gia tăng tạm thời độ dày nội mạc >16 mm được quan sát thấy ở ít hơn 10% bệnh nhân và tất cả đều trở về bình thường trong vòng 3 tháng sau khi ngừng điều trị. Không có ca nào bị tăng sản hoặc ác tính, và những thay đổi bất thường (phần lớn là PAEC) được báo cáo ở khoảng 25% bệnh nhân trong một chu kỳ hoàn chỉnh sau khi ngừng UPA, và trở về mức bình thường sau 3 tháng. Đáng kể là, không có sự tăng xuất độ các bất thường nội mạc tử cung sau bốn chu kỳ UPA so với sau một chu kỳ, cho thấy hiệu quả này có vẻ không tích lũy sau những chu kỳ điều trị gián đoạn. Ảnh hưởng của việc điều trị kéo dài trên nội mạc vẫn chưa rõ ràng. Nếu điều trị lâu dài được chứng tỏ an toàn, nó thật sự sẽ mở ra tiềm năng ứng dụng phân loại thuốc này trong các rối loạn phụ khoa lành tính.

U XƠ TỬ CUNG

Trước đây, u xơ tử cung được xem là u phụ thuộc estrogen, nhưng hiện nay đã có bằng chứng cho thấy cả progesterone lẫn E đều có ảnh hưởng trên tăng sinh u xơ tử cung. Điều này đã gợi ra vai trò quan trọng của SPRMs và nhiều cơ chế hoạt động của SPRMs trên u xơ tử cung đã được đưa

ra. Các kết quả từ nghiên cứu PEARL I và II được công bố gần đây đã cho thấy hiệu quả của điều trị UPA ngắn hạn trong thực hành lâm sàng phụ khoa (điều trị tiền phẫu). Hiệu quả của SPRMs trên u xơ tử cung cũng đã được báo cáo nhiều. Các nghiên cứu về mifepristone đã được tổng hợp trong thư viện Cochrane năm 2012, nhưng chỉ có ba nghiên cứu với 112 bệnh nhân. Những kết luận cho thấy mifepristone có hiệu quả trung bình lên giảm chảy máu tử cung và cải thiện chất lượng cuộc sống liên quan u xơ tử cung, nhưng không xác định được hiệu quả trên kích thước u xơ tử cung. Nhiều nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng đã được công bố sau đó và một phân tích tổng hợp năm 2011 bao gồm 11 nghiên cứu đã nhận thấy mifepristone làm giảm đáng kể cả thể tích u xơ tử cung lẫn tử cung. Asoprisnil đã được báo cáo có làm giảm kích thước u xơ tử cung, mặc dù không đáng kể, nhưng làm giảm đáng kể lượng máu kinh mất trong cường kinh liên quan u xơ tử cung. Thuốc này không được nghiên cứu thêm trong các thử nghiệm lâm sàng trong những năm gần đây.

Hai nghiên cứu PEARL đầu tiên đã cung cấp những bằng chứng lâm sàng thuyết phục đầu tiên trong việc sử dụng UPA. PEARL là một nghiên cứu ngẫu nhiên mù đôi có đối chứng so sánh UPA liều 5 mg hoặc 10 mg với giả dược trong 12 tuần ở những bệnh nhân mắc u xơ tử cung có biểu hiện triệu chứng cường kinh. Hai trăm bốn mươi bệnh nhân đã được đưa vào nghiên cứu, và hơn 91% trong nhóm điều trị UPA đã đạt sự kiểm soát lượng máu kinh mất trong 13 tuần và tỷ lệ vô kinh đáng kể đã được báo cáo (73, 82, và 6%, theo thứ tự). Hơn thế nữa, sự kiểm soát máu mất thường đạt được nhanh, trong vòng 7 ngày ở 75,9% bệnh nhân điều trị với liều 5 mg, và 82,7% bệnh nhân điều trị với liều 10 mg. Có một sự giảm có ý nghĩa thống kê và ý nghĩa lâm sàng về thể tích u xơ tử cung (-21%, -12%, so với +3%). Vẫn chưa rõ liệu những thay đổi trên bề mặt của cơ tử cung/u xơ tử cung có tạo thuận lợi hơn cho phẫu thuật cắt tử cung hay không. Những liệu pháp thay thế khác trong điều trị tiền phẫu u xơ tử cung là những thuốc GnRH đồng vận, vốn đã có những bằng chứng khá mạnh về hiệu quả. Điều quan trọng là, UPA được so sánh với chất GnRH đồng vận

leuprolide acetate trong nghiên cứu PEARL II và cho thấy những tỷ lệ tương tự trong kiểm soát kinh nguyệt và vô kinh, mặc dù khoảng thời gian đến vô kinh diễn ra nhanh hơn ở nhánh UPA. Nhánh GnRH đồng vận có tỷ lệ giảm kích thước u xơ tử cung tốt hơn, nhưng lại liên quan với tỷ lệ cao hơn những cơn nóng bừng (hot flashes). Việc duy trì nồng độ estrogen dường như có khả năng duy trì mật độ xương khi điều trị kéo dài, mặc dù điều này vẫn chưa được chứng minh rõ ràng. Nhìn chung, việc giảm tác dụng phụ so với các GnRH đồng vận, cùng với việc sử dụng qua đường uống thay vì đường tiêm bắp hay tiêm dưới da, có thể giúp nâng cao sự tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Hơn nữa, UPA đã được chứng tỏ gia tăng đáng kể sự chết tế bào theo chương trình so với GnRH đồng vận; điều này có thể có liên quan đến nguy cơ tăng trưởng “rebound” sau khi ngưng điều trị. Cho đến nay, UPA mới chỉ được cấp phép trong điều trị ngắn hạn tiền phẫu, nhưng những bằng chứng bước đầu từ nghiên cứu PEARL III đã hỗ trợ cho những liệu trình điều trị gián đoạn và dài hơn. Như mô tả ở phần trước, nghiên cứu đã áp dụng đến 4 chu kỳ điều trị kéo dài ba tháng/chu kỳ trong tổng thời gian điều trị hơn 18 tháng. Tỷ lệ vô kinh cao một lần nữa lại được quan sát trong PEARL I và II, và còn cao hơn nữa trong những chu kỳ sau đến mức tối đa 89,7%. Mức giảm tích lũy thể tích u xơ tử cung thay đổi từ 45,1% sau chu kỳ đầu đến 72,1% sau bốn chu kỳ. Sự giảm thể tích này được duy trì tương đối ba tháng sau đó (58,8%); điều này gợi ý rằng điều trị gián đoạn có thể là một chiến lược điều trị hiệu quả để kiểm soát lâu dài u xơ tử cung.

NGỪA THAI

Với vai trò quan trọng của progesterone trong trục sinh sản, không có gì đáng ngạc nhiên khi SPRMs được sử dụng trong ngừa thai. Mifepristone, với hiệu quả đối vận, được cấp phép sử dụng vào cuối năm 1984, và UPA được cấp phép cho điều trị ngừa thai khẩn cấp. Điều này phần lớn là do hiệu quả ức chế của nó trên sự rụng trứng, nhưng các hiệu quả trên nội mạc có thể cũng có ảnh hưởng trong ngăn ngừa sự làm tổ. Theo đúng nghĩa, cửa sổ hiệu quả của thuốc dài hơn so với levonorgestrel, và có thể sử

dụng trong vòng đến 5 ngày theo sau quan hệ tình dục không được bảo vệ.

Những bằng chứng gần đây cho thấy UPA có hiệu quả vượt trội so với levonorgestrel trong việc trì hoãn vỡ nang trong hơn 5 ngày (58,8% so với 14,6%, theo thứ tự). Cả UPA và mifepristone đều được xem là thuốc ngừa thai tác dụng dài, không chứa estrogen, nhưng cho đến nay chưa có thuốc nào được chọn ưu tiên.

LẠC NỘI MẠC TỬ CUNG

Điều trị lạc nội mạc tử cung bằng thuốc trong thời gian dài chủ yếu dùng progestogen, các chất GnRH đồng vận gấp hạn chế trong điều trị kéo dài vì gây mất khoáng chất trong xương. Hiệu quả chung gần tương tự nhau mặc dù cách dùng có thể khác, nhưng những tác dụng phụ trong quá trình điều trị sẽ gây khó chịu cho bệnh nhân. Mifepristone, onapristone, và ulipristal làm giảm kích thước sang thương. Cả mifepristone và asoprisnil có thể làm giảm rối loạn kinh nguyệt. Ở những nghiên cứu trên chuột, mifepristone và UPA đều làm giảm mức cyclooxygenase-2 và điều này tác động đến cơ chế giảm đau. Cuối cùng thì, cho đến khi những thử nghiệm lâm sàng cần thiết được tiến hành, việc sử dụng SPRMs trong điều trị lạc nội mạc tử cung vẫn chỉ là vấn đề mang tính lý thuyết. Đây có thể là phương cách điều trị bảo tồn khả năng sinh sản tiềm năng cho những bệnh nhân lạc nội mạc tử cung.

CÁC ỨNG DỤNG KHÁC TRONG ĐIỀU TRỊ: RỐI LOẠN ĐIỀU HÒA CORTISOL

Đối với các u tuyến yên chế tiết hormone-adrenocorticotropin, điều trị chính là phẫu thuật. Tuy nhiên, khoảng 20% sẽ tái phát, và xạ trị, dù thường giúp kiểm soát được bệnh, vẫn có thể mất đến vài năm để bắt đầu có hiệu quả. Hiệu quả kháng glucocorticoid của mifepristone đã được áp dụng (dù không được cấp phép chính thức) trong điều trị giảm đường huyết so với pasireotide. Hiệu quả kháng glucocorticoid trên dung nạp đường cũng đã được đánh giá trong một nghiên cứu gồm những bệnh nhân u tuyến thượng thận có biểu hiện cường cortisol dưới lâm sàng. Mức kháng insulin giảm ở hầu hết tất cả bệnh nhân, và trong một phân nhóm

bệnh nhân còn cho thấy hiệu quả có lợi về tim mạch đáng kể cùng với tác dụng hạ huyết áp.

UNG THƯ VÚ

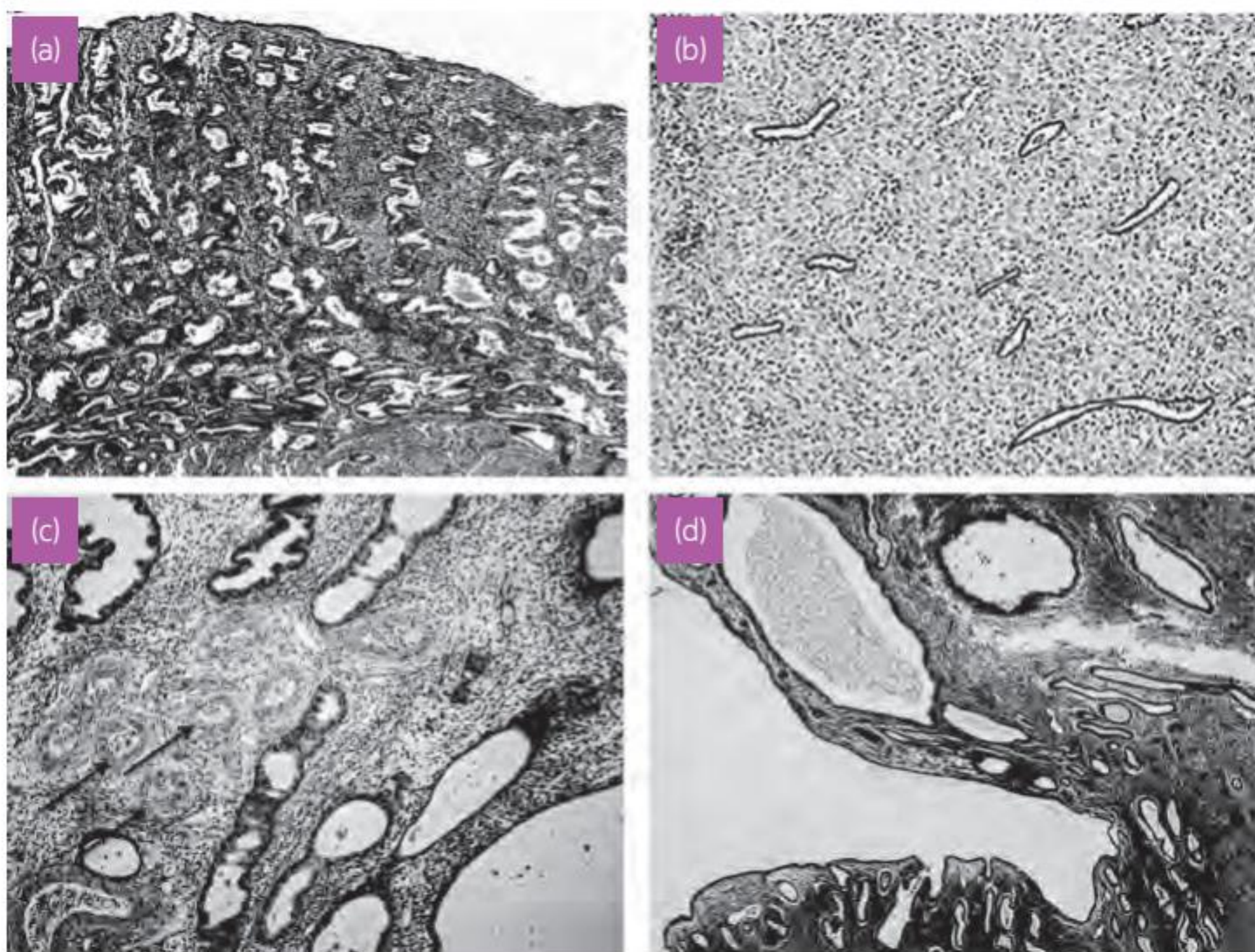
Liệu pháp thay thế hormone kết hợp (HRT: combined hormone replacement therapy) được báo cáo làm gia tăng nguy cơ ung thư vú so với các thuốc chỉ chứa estrogen. Mifepristone đã được báo cáo có tác động lên cả nồng độ yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF: vascular endothelial growth factor) lẫn sự tăng trưởng phụ thuộc estrogen, cũng như tác động đối vận trực tiếp lên các khối ung thư vú có thụ thể progesterone. Ở chuột thiếu Brcal, mifepristone giúp ngăn ngừa sự sinh ung. Tuy nhiên, mặc cho những kết quả in-vitro, vẫn chỉ có rất ít nghiên cứu ở người và kết quả những nghiên cứu này đều cho thấy đáp ứng kém. Onapristone, dù có hiệu quả hứa hẹn, lại có tác dụng phụ độc gan không thể chấp nhận được. Ở thời điểm hiện tại, vẫn chưa có kế hoạch nghiên cứu nào tập trung đánh giá hiệu quả UPA trên ung thư vú, nhưng những nghiên cứu in-vitro đã gợi ý hiệu quả đối vận. Khi việc sử dụng SPRMs trở nên phổ biến hơn trên thực hành lâm sàng và độ an toàn khi điều trị lâu dài cũng như các tác dụng phụ của phân loại thuốc này được biết rõ, nhóm thuốc này sẽ là một mảnh đất màu mỡ cho những nghiên cứu trong tương lai.

CÁC LOẠI UNG THƯ KHÁC

Mifepristone có hiệu quả chống tăng sinh ở những dòng tế bào không phải là tế bào vú, bao gồm tế bào nội mạc, cổ tử cung, tiền liệt tuyến, xương, và trứng. Hơn thế nữa, trên các dòng tế bào trứng, sự ức chế sự tăng trưởng này được quan sát thấy ở UPA và ORG-31710. U nguyên bào thần kinh đệm đa dạng thường gia tăng số thụ thể progesterone khi bệnh tiến triển đến phân độ cao và mifepristone đã cho thấy hiệu quả trong ức chế tăng trưởng các dòng tế bào. Cuối cùng, mifepristone có thể làm cho tế bào nhạy với các thuốc hóa trị trong cả ung thư cổ tử cung lẫn ung thư buồng trứng, đặc biệt trong công thức dựa trên cisplatin.

KẾT LUẬN

Những ứng dụng gần đây của nhóm thuốc SPRM



Hình 1. (a) Nội mạc pha giữa chế tiết. Các tuyến là những động mạch ngoằn ngoèo và xoắn phát triển với cơ trơn bên trong thành. (b) Hiệu quả norethisterone với thay đổi chất đệm màng rụng hợp lưu. Thượng bì tuyến teo và mạch máu có thành mỏng. (c) Hiệu quả của asoprisnil – các tuyến có dạng chế tiết không sinh lý với các nang tuyến dẫn. Cơ trơn thành mạch máu dày được quan sát thấy trong chất đệm đặc không biệt hóa thành tế bào màng rụng (mũi tên). (d) Hiệu quả ulipristal acetate – dẫn nang tuyến, với vài vị trí dày nhẹ thành mạch máu (mũi tên).

trong thực hành lâm sàng phụ khoa đã cung cấp cho bệnh nhân một phương thức thay thế hiệu quả và chấp nhận được so với các thuốc đồng vận GnRH trong điều trị tiền phẫu u xơ tử cung, cũng như mở rộng hơn chọn lựa trong ngừa thai khẩn cấp. Hiệu quả nhóm thuốc này trên mức độ biểu hiện và chức năng của các thụ thể steroid giới tính đã gợi ý các ứng dụng điều trị ngoài lĩnh vực phụ khoa.

Các dữ liệu liên quan cơ chế hoạt động của SPRMs trên mô đích, tuy nhiên, vẫn còn thiếu. Độ an toàn dài hạn vẫn cần được mô tả kỹ hơn, thế nhưng những dữ liệu dồi dào trong những năm gần đây cho thấy hiệu quả trên nội mạc tử cung. Với việc phát hiện nhóm thuốc này, chúng ta đang tiến gần hơn bao giờ hết với một phương cách điều trị có thể giúp bảo tồn khả năng sinh sản, hiệu quả, và chấp nhận được đối với u xơ tử cung, rong kinh và lạc nội mạc tử cung.

CÁC ĐIỂM CẦN LƯU Ý

SPRMs bao gồm hai hợp chất đã được cấp phép sử dụng trên lâm sàng: mifepristone để điều trị chấm dứt thai kỳ và ulipristal acetate trong điều trị ngừa thai khẩn cấp và điều trị u xơ tử cung.

SPRMs gây dày niêm mạc tử cung có hồi phục với những thay đổi hình thái nội mạc đặc trưng được mô tả với thuật ngữ PAEC.

Ulipristal acetate gây giảm kích thước/teo u xơ tử cung đáng kể và kiểm soát nhanh chóng tình trạng mất máu kinh, tác dụng này duy trì kéo dài thông qua những chu kỳ điều trị lặp lại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Whitaker L.H.R., Williams A.R.W., Critchley H.O.D., 2014. Selective progesterone receptor modulators. Curr Opin Obstet Gynecol.26:237-242
2. Tristan M., Orozco L.J., Steed A., et al., 2012. Mifepristone for uterine fibroids. Cochrane Database Syst Rev. 8:CD007687.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA BỆNH TUYẾN-CƠ TỬ CUNG

Phan Hà Minh Hạnh

Bệnh viện Mỹ Đức



Bệnh tuyến - cơ tử cung (adenomyosis) được miêu tả lần đầu tiên vào những năm 1990. Sau khi có sự xuất hiện về bệnh tuyến-cơ tử cung, nhiều khái niệm đã được đưa ra nhằm định nghĩa và chẩn đoán bệnh tuyến - cơ tử cung. Mặc dù có sự khó khăn trong xây dựng cách chẩn đoán xác định bệnh tuyến - cơ tử cung, nhưng ảnh hưởng của bệnh tuyến - cơ tử cung đến rối loạn kinh nguyệt, triệu chứng đau mạn tính hay ảnh hưởng đến khả năng sinh sản đã được nhiều nhà lâm sàng ghi nhận. Bệnh nhân được chẩn đoán bệnh tuyến - cơ tử cung thường kèm biểu hiện lâm sàng như: thống kinh, cường kinh, đau khi quan hệ, hoặc có thể rong huyết... Đồng thời, vai trò của bệnh tuyến - cơ tử cung đối với những trường hợp sảy thai, sinh non, chuyển phôi thất bại cũng được ghi nhận.

Việc điều trị hiện nay đối với bệnh tuyến - cơ tử cung vẫn còn là vấn đề cần được nghiên cứu thêm có đối chứng lâm sàng với số lượng bệnh nhân lớn hơn. Điều trị triệt để bằng phẫu thuật cắt hoàn toàn tử cung hay điều trị phẫu thuật bảo tồn giảm bớt khối tuyến - cơ tử cung giúp cải thiện các triệu chứng do bệnh tuyến - cơ tử cung gây ra. Tuy nhiên, đối với các trường hợp hiếm muộn, mong con hay các phụ nữ trẻ, hay những trường hợp tái phát sau phẫu thuật, điều trị nội khoa vẫn chưa đem lại hiệu quả hoàn toàn như mong muốn, giảm nguy cơ tái phát sau phẫu thuật^[1]. Triệu chứng cải thiện, nhưng không hoàn toàn triệt để, nguy cơ tái phát sau điều trị với tỷ lệ cao. Do vậy, điều trị nội khoa trong mỗi trường hợp cụ thể này tùy theo trường hợp, nhu cầu

và nguyện vọng của bệnh nhân.

Nguyên nhân hay cơ chế sinh lý bệnh bệnh tuyến - cơ tử cung vẫn chưa được sáng tỏ. Trong đó có ba giả thuyết được đặt ra là nguyên nhân xuất hiện bất thường tế bào nội mạc tử cung ở cơ tử cung^[2]:

- Nguyên nhân từ sự xâm nhập tế bào nội mạc tử cung vào cơ tử cung. Sự xâm nhập này của tế bào nội mạc tử cung vào cơ tử cung thông qua sự không toàn vẹn của vùng chuyển tiếp tử cung (JZ: Junctional Zone). Sự xâm nhập tế bào này do tổn thương lớp vùng chức năng tử cung hay cũng có giả thuyết cho rằng do sự chế tiết bất thường của FSH, prolactin hay progesterone. Một cơ chế khác cũng đặt ra vai trò của các yếu tố miễn dịch làm thay đổi các cytokine, làm thay đổi sự toàn vẹn của vùng chức năng tử cung, tạo điều kiện xâm nhập của tế bào nội mạc tử cung.

- Cơ chế thứ hai xuất phát từ sự phát triển của tế bào ống Muller còn lại từ lúc bào thai. Giả thuyết này đặt ra sau khi tìm thấy các tổn thương lạc nội mạc tử cung trong trường hợp bệnh nhân bị hội chứng Rokitansky. Một nghiên cứu của Masumoto và cộng sự trên 23 bệnh nhân adenomyosis, tác giả ghi nhận sự khác biệt giữa tế bào ở nội mạc tử cung và lạc nội mạc tuyến cơ tử cung với quá trình phân chia và chế tiết khác nhau.

- Một giả thuyết khác đó là nguồn gốc các tế bào này là sự di chuyển trong hệ bạch huyết hay từ các tế bào gốc. Các giả thuyết này còn chưa được chứng minh và cần thêm nhiều nghiên cứu phân tử để làm sáng tỏ.

Với một số điểm lâm sàng được ghi nhận: triệu chứng do bệnh tuyến-cơ tử cung gây ra sẽ giảm hay biến mất khi mãn kinh. Và cũng giống như lạc nội mạc tử cung buồng trứng, người ta thấy có sự liên quan giữa các triệu chứng bệnh lý với sự thay đổi nồng độ estrogen và progesteron trong cơ thể. Do vậy mục đích của điều trị nội khoa đối với bệnh tuyến-cơ tử cung là làm ngăn chặn quá trình rụng trứng, ngăn quá trình hành kinh và tạo môi trường hormone sinh dục cân bằng. Các thuốc hiện nay khuyến cáo sử dụng điều trị nội khoa Adenomyosis bao gồm: GnRH agonist, viên thuốc tránh thai phối hợp, Progestin, Danazol, hay chất tác dụng chọn lọc trên estrogen, tác dụng chọn lọc trên progesterone hay kháng men thơm hóa. Một thuốc khác chỉ điều trị đơn thuần về triệu chứng, trong trường hợp khẩn và cần có sự kết hợp với các thuốc điều trị lâu dài là kháng viêm non steroid^[3].

KHÁNG VIÊM NON STEROID

Về cơ chế phân tử, bệnh tuyến-cơ tử cung được ghi nhận có sự gia tăng sản xuất các Interleukin trong cơ tử cung. Các interleukin làm tăng quá trình sản xuất các prostaglandin. Đây là một trong những nguyên nhân giải thích tình trạng thống kinh ở những bệnh nhân mắc phải bệnh tuyến cơ tử cung. Điều trị triệu chứng đơn thuần, sử dụng kháng viêm non steroid được khuyến cáo sử dụng làm cải thiện tình trạng thống kinh của bệnh nhân lạc nội mạc tử cung, bệnh tuyến - cơ tử cung, đặc biệt ở bệnh nhân trẻ tuổi^[5].

Theo một tổng quan trên Cochrane 2010, NAIDS có hiệu quả trong điều trị các triệu chứng thống kinh nhưng không có bằng chứng rõ ràng là một loại thuốc hiệu quả nhất và an toàn nhất trong điều trị. Khuyến cáo trong điều trị thống kinh đối với nguyên nhân lạc nội mạc tử cung hay Adenomyosis là điều trị phối hợp bằng viên thuốc tránh thai phối hợp hay GnRHagonist và NAIDS trong trường hợp khẩn^[5].

THUỐC VIÊN TRÁNH THAI KẾT HỢP (COs)

Sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp trong điều trị bệnh tuyến - cơ tử cung thông qua cơ chế

ngăn rụng trứng, làm cân bằng sản xuất estrogen và progesteron. Nồng độ nội tiết trong thuốc tránh thai phối hợp có tác dụng làm màng rụng hóa nội mạc tử cung và làm teo niêm mạc tử cung. Do vậy, thuốc có tác dụng làm giảm triệu chứng do bệnh tuyến - cơ tử cung gây ra.

Hiện nay chưa có nghiên cứu về vai trò của thuốc viên tránh thai kết hợp đối với bệnh tuyến-cơ tử cung nhằm giảm thể tích tử cung, giảm nguy cơ tái phát sau phẫu thuật... Tuy nhiên tác dụng của thuốc viên tránh thai kết hợp đối với bệnh lạc nội mạc tử cung buồng trứng dưới 3 cm đã được ghi nhận. Theo nghiên cứu của Vercellini và cộng sự, việc sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp giảm nguy cơ tái phát của lạc nội mạc tử cung sau phẫu thuật. Nghiên cứu cũng ghi nhận không có sự khác biệt có ý nghĩa về hiệu quả điều trị khi sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp với liều hay thể hệ khác nhau. Vì vậy, sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp liều thấp nhất có thể giúp điều trị và giảm những tác dụng phụ có thể gặp^[6].

Theo khuyến cáo của NICE, việc sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp là lựa chọn đầu tay trong điều trị thống kinh hay xuất huyết tử cung bất thường. Việc sử dụng này mang lại hiệu quả và kinh tế khi sử dụng lâu dài, đi kèm với hiệu quả tránh thai đối với bệnh nhân không muốn có thai, kèm triệu chứng thống kinh, xuất huyết tử cung bất thường có bệnh tuyến-cơ tử cung.

PROGESTIN

Đối với bệnh tuyến-cơ tử cung có triệu chứng thống kinh hay xuất huyết tử cung bất thường, Medroxyprogesterone Acetate (MPA) được xem là lựa chọn với mục đích điều trị triệu chứng và điều trị lâu dài đối với bệnh nhân không muốn có thai. Tác dụng phụ hay gặp khi điều trị bằng MPA là rong huyết, mụn, tăng cân nhẹ. Tuy nhiên nghiên cứu về sự thay đổi khối mắc bệnh tuyến-cơ tử cung sau điều trị bằng MPA chưa được xác định.

Dienogest là một loại progestin khác, được sử dụng với mục đích điều trị lạc nội mạc tử cung tại Nhật và châu Âu. Một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng cho thấy, sử dụng 1-2 mg Dienogest mỗi ngày làm giảm triệu chứng đau do lạc nội mạc tử cung,

giảm tổn thương của lạc nội mạc tử cung và làm tăng chất lượng sống của nhóm nghiên cứu. Những tác dụng phụ như đau đầu, mụn... có thể chấp nhận được đối với nhóm bệnh nhân sử dụng^[7].

Một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng của Strowitzki và cộng sự so sánh hiệu quả điều trị thống kinh do lạc nội mạc tử cung buồng trứng giữa Dienogest và Leuprolide acetat. Hiệu quả điều trị đối với thống kinh là tương đương nhau và Dienogest có ít tác dụng phụ hơn và được chấp nhận tốt hơn so với Leuprolide acetat^[7].

DANAZOL

Danazol có tác dụng ức chế sản xuất steroid, làm giảm ngưỡng LH giữa chu kỳ và làm tăng lượng testosterone tự do trong máu. Danazol làm tăng sản xuất androgen, tạo môi trường estrogen thấp, do vậy có tác dụng trực tiếp lên quá trình phát triển của khối bị bệnh tuyến - cơ tử cung. Với cơ chế liên quan đến estrogen của bệnh tuyến - cơ tử cung, Danazol được ứng dụng trong điều trị lạc tuyến - cơ tử cung^[8].

Tác dụng điều trị giảm đau do lạc nội mạc tử cung buồng trứng sau 6 tháng điều trị bằng Danazol là 55-93%. Một nghiên cứu so sánh hiệu quả điều trị Adenomyosis bằng Danazol vòng và Dienogest. Danazol có tác dụng tương tự Dienogest trong điều trị triệu chứng thống kinh do bệnh tuyến - cơ tử cung. Danazol còn được ghi nhận có tác dụng giảm đau hiệu quả trong trường hợp bệnh tuyến - cơ tử cung nặng và làm giảm nồng độ CA 125 trong máu. Tác dụng này còn kéo dài sau khi vòng Danazol được tháo, tác dụng này có thể được quan sát trong 18 tháng sau đó^[9].

Tuy nhiên, việc sử dụng Danazol kéo dài làm xuất hiện nhiều triệu chứng không mong muốn: mụn, rậm lông, tăng cân, tăng nồng độ testosterone tự do trong máu. Do vậy sử dụng Danazol đường uống hiện nay bị hạn chế trong điều trị. Thay vào đó, Danazol đặt âm đạo hay vòng phóng thích Danazol là lựa chọn của các nhà lâm sàng khi muốn sử dụng Danazol với mục đích điều trị^[8].

DỤNG CỤ TỬ CUNG PHÓNG THÍCH LEVONORGESTREL: VÒNG MINERA

Vòng Minera được xem là dụng cụ tử cung hiệu

quả điều trị rong kinh, cường kinh hay tăng sản nội mạc tử cung, giảm triệu chứng thống kinh. Vậy có thể thấy rằng, các triệu chứng hay gặp do bệnh tuyến - cơ tử cung có thể được giảm hay điều trị bằng vòng nội tiết Mirena. Một tổng quan gần đây đã khẳng định hiệu quả của Mirena giúp giảm triệu chứng cường kinh do tử cung dạng bệnh tuyến - cơ tử cung. Vòng nội tiết điều trị hiệu quả hơn so với sử dụng thuốc viên tránh thai kết hợp hay tranexamic trong điều trị cường kinh^[2].

Một nghiên cứu lâm sàng có đối chứng đối với sử dụng vòng Minera và cắt hoàn toàn tử cung trên bệnh nhân bị bệnh tuyến - cơ tử cung. Nghiên cứu ghi nhận không có sự khác biệt nồng độ hemoglobin giữa hai nhóm điều trị sau sáu tháng. Trong khi đó, sử dụng vòng Minera được bệnh nhân dễ chấp nhận, và hài lòng hơn so với nhóm được phẫu thuật^[2].

Hiệu quả sử dụng Minera đối với thể tích tử cung bị bệnh tuyến - cơ tử cung hay khối bị bệnh tuyến-cơ tử cung sau điều trị còn nhiều tranh cãi, Theo nghiên cứu của Bragetto và cộng sự, Minera giúp giảm bề dày vùng chuyển tiếp tử cung là 24,2% dựa trên siêu âm và hình ảnh MRI sau điều trị, giúp cải thiện triệu chứng thống kinh và cường kinh. Tuy nhiên, điều trị không làm thay đổi thể tích tử cung có ý nghĩa thống kê sau sáu tháng. Nghiên cứu của Cho và cộng sự hay Sheng và cộng sự lại ghi nhận có sự thay đổi thể tích tử cung có ý nghĩa thống kê^[3].

Sử dụng Minera được sử dụng kéo dài trên năm năm và tác dụng phụ hay gặp trong sáu tháng đầu điều trị như rong huyết.

GnRH AGONIST

GnRH agonist gắn vào receptor của GnRH trên vùng hạ đồi, sự kết hợp này làm giảm chế tiết xung GnRH từ vùng hạ đồi, từ đó gây giảm sản xuất estrogen và không có đỉnh LH gây rụng trứng, tạo sản xuất progesterone của hoàng thể. Tình trạng giảm sản xuất estrogen gây ra bệnh nhân tình trạng mãn kinh do thuốc, đây là tình trạng mãn kinh có hồi phục. Một số nghiên cứu ghi nhận tình trạng tăng receptor estrogen ở bệnh nhân mắc bệnh tuyến-cơ tử cung, do vậy tăng sử dụng estrogen của khối lạc tuyến-cơ tử cung^[1]. Do vậy theo giả thuyết này, việc giảm lượng estrogen trong máu giúp giảm

kích thích khối bị bệnh tuyến - cơ tử cung và các bất thường do rối loạn hormone trong bệnh tuyến - cơ tử cung.

Chỉ định điều trị bằng GnRH agonist thường được sử dụng trước phẫu thuật nhằm giảm kích thích và lượng máu đến khối tuyến - cơ tử cung này. Một nghiên cứu tại Ấn Độ ghi nhận việc sử dụng GnRH agonist có tác dụng làm giảm kích thích khối bị bệnh tuyến - cơ tử cung trong 4-8 tuần, với khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm sử dụng kháng men thơm hóa^[10].

Hiện nay vai trò của bệnh tuyến - cơ tử cung đối với bệnh nhân vô sinh đã được làm rõ. Bệnh lạc tuyến - cơ tử cung làm giảm tỷ lệ thụ thai, tăng nguy cơ sảy thai hay thất bại làm tổ... Điều trị bằng GnRH agonist có làm tăng khả năng thụ thai và giảm tỷ lệ sảy thai...? Một nghiên cứu tại Đài Loan trong quá trình theo dõi nhóm bệnh nhân lạc tuyến - cơ tử cung, sử dụng GnRH agonist kết hợp với phẫu thuật giảm khối làm tăng khả năng có thai đối với bệnh nhân mắc bệnh tuyến - cơ tử cung điều trị đơn thuần GnRH agonist không hiệu quả^[11].

Tuy nhiên một nghiên cứu khác với số lượng bệnh nhân lớn hơn tại Nhật Bản. Nghiên cứu trên 85 bệnh nhân hiếm muộn có bệnh tuyến-cơ tử cung, 76 trường hợp điều trị trước hỗ trợ bằng GnRH agonist, không có sự khác biệt về tỷ lệ có thai và sảy thai giữa 2 nhóm sử dụng và không sử dụng thuốc (43,5-41,5% và 31,7-30,3%)^[12]. Việc sử dụng GnRH agonist đối với nhóm bệnh nhân hỗ trợ sinh sản cần có thêm nghiên cứu hơn để khẳng định vai trò điều trị của GnRH agonist đối với nhóm bệnh nhân này nhằm tăng tỷ lệ có thai và mang thai.

Nhược điểm của GnRH agonist là gây biểu hiện thiếu estrogen khi sử dụng lâu dài. Do vậy sử dụng GnRH agonist kéo dài cần được cân nhắc và điều trị phối hợp estrogen nhằm giảm triệu chứng không mong muốn do thiếu hụt estrogen gây ra. Điều trị bằng GnRH agonist kéo dài trên sáu tháng cần được sự cân nhắc một cách hợp lý.

KHÁNG MEN THƠM HÓA AROMATASE (AI)

Kháng men thơm hóa aromatase (AI) có tác dụng trực tiếp giảm sản xuất estrogen thông qua ức

chế men chuyển hoá sản xuất estrogen. Hiện nay có rất ít nghiên cứu về vai trò hiệu quả của AI đối với điều trị bệnh tuyến - cơ tử cung. Tuy nhiên vai trò của AI đối với điều trị lạc nội mạc tử cung đã có ghi nhận. Việc sử dụng AI làm giảm triệu chứng đau do lạc nội mạc tử cung có ý nghĩa thống kê dựa trên nghiên cứu tổng quan của Ferraro và cộng sự. Tuy nhiên sử dụng AI đem lại nhiều tác dụng phụ không mong muốn: khô âm đạo, bệnh lý tim mạch, nóng bừng, vã mồ hôi... Sử dụng AI không làm giảm nguy cơ tái phát sau ngưng điều trị^[13].

Một nghiên cứu so sánh hiệu quả sử dụng của AI và GnRH agonist đối với nhóm phụ nữ có adenomyosis, giai đoạn tiền mãn kinh, ghi nhận hiệu quả điều trị tương đương trên cả hai nhóm bệnh nhân. Khối mắc bệnh tuyến - cơ tử cung giảm thể tích ở cả hai nhóm thuốc sử dụng. Một nghiên cứu khác cũng phân tích dựa vào hình ảnh MRI, siêu âm sau điều trị Adenomyosis bằng GnRH agonist và AI, ghi nhận rằng kích thước tử cung giảm ở cả hai nhóm, nhưng tỷ lệ giảm estrogen máu cao hơn ở nhóm điều trị bằng AI và nhiều tác dụng phụ hơn khi sử dụng lâu dài^[14].

Khuyến cáo của ESHRE về sử dụng AI đối với lạc nội mạc tử cung, AI chỉ sử dụng phối hợp điều trị khi các thuốc điều trị khác không hiệu quả^[13]. Cần có thêm nghiên cứu về hiệu quả của AI trong điều trị bệnh tuyến-cơ tử cung.

TÁC DỤNG CHỌN LỌC TRÊN ESTROGEN RECEPTOR (SERMS)

Hiện nay là thuốc mới được khuyến cáo sử dụng điều trị nội khoa nhân xơ tử cung. Một nghiên cứu trên động vật, SERMs có tác dụng làm giảm kích thích khối lạc nội mạc tử cung. Khi nghiên cứu về giả phẫu bệnh lý khi điều trị lạc nội mạc tử cung bằng SERMs, tác động của SERMs làm giảm tế bào tuyến và tế bào lạc nội mạc tử cung. Với tác dụng chọn lọc trên ER, tác dụng lên lạc nội mạc tử cung, đây là dược phẩm hứa hẹn trong điều trị bệnh tuyến-cơ tử cung. Tuy nhiên, một tác giả nghiên cứu sử dụng SERMs trên bệnh nhân lạc nội mạc tử cung thấy rằng, tỷ lệ tái phát đau cao và sớm hơn ở nhóm điều trị bằng SERMs so với nhóm sử dụng giả dược. Một số phụ nữ ung thư vú khi sử dụng tamoxifen có

triệu chứng thống kinh ở bệnh tuyến - cơ tử cung hay gặp hơn. Do vậy cần có thêm nghiên cứu hiệu quả điều trị bằng SERMs đối với adenomyosis^[2].

TÁC DỤNG CHỌN LỌC TRÊN PROGESTERON RECEPTOR (SPRMS)

SPRMs cũng là ứng dụng mới trong điều trị nội khoa Adenomyosis và nhân xơ tử cung. Một nghiên cứu lâm sàng đã ghi nhận vai trò của thuốc chọn lọc trên progesteron receptor có hiệu quả điều trị Adenomyosis. Việc sử dụng 50 mg mifepristone mỗi ngày giúp cải thiện triệu chứng đau và làm giảm kích thước Adenomyosis. SPRMs làm thay đổi hình dạng nội mạc tử cung có hay không có xuất huyết. Tác dụng này làm ức chế tăng sinh nội mạc tử cung, teo nội mạc tử cung, giảm sản xuất prostaglandin và như vậy giảm triệu chứng đau và kích thích khối mắc bệnh tuyến - cơ tử cung. Tuy nhiên, do nghiên cứu ít, số lượng mẫu nghiên cứu không cao, cần có thêm nghiên cứu để đánh giá hiệu quả điều trị của SPRMs điều trị bệnh tuyến - cơ tử cung ứng dụng trên lâm sàng^[3].

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vannuccini, S., Tosti, C., Carmona, F., Huang, S. J., Chapron, C., Guo, S. W., & Petraglia, F. (2017). Pathogenesis of adenomyosis: an update on molecular mechanisms. Reproductive BioMedicine Online.
2. Struble, J., Reid, S., & Bedaiwy, M. A. (2016). Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition. Journal of minimally invasive gynecology, 23(2), 164-185.
3. Pontis A, D'Alterio MN, Pirarba S, de Angelis C, Tinelli R, Angioni S. Adenomyosis: a systematic review of medical treatment. Gynecol Endocrinol. 2016;5:1-5.
4. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2010(1):CD001751.
5. Lethaby A, Duckitt K, Farquhar C. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for heavy menstrual bleeding. Cochrane Database Syst Rev 2013;1:CD000400.
6. Vercellini P, Somigliana E, Dagmati R, Vigano P, Mironi F, Crosignani PG. Postoperative oral contraceptive exposure and risk of endometrioma recurrence. Am J Obstet Gynecol 2008;198:504.e1-5.
7. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, Faustmann T, Seitz C. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: A 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. Hum Reprod. 2010;25(3):633-641.
8. Sasa H, Imai K, Suzuki A, et al. Comparison of low-dose dienogest with low-dose danazol for long-term treatment of adenomyosis. Obstet Gynecol. 2014;123:975-985.
9. Gabriele Cenni, Lucia Lazzeri, Felice Petraglia. Long-term vaginal danazol treatment in fertile age women with adenomyosis. J Endometr Pelvic Pain Disord 2017; 9(1): 39-43.
10. Imaoka, I., Ascher, S. M., Sugimura, K., Takahashi, K., Li, H., Cuomo, F., ... & Arnold, L. L. (2002). MR imaging of diffuse adenomyosis changes after GnRH analog therapy. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 15(3), 285-290.
11. Huang, B. S., Seow, K. M., Tsui, K. H., Huang, C. Y., Lu, Y. F., & Wang, P. H. (2012). Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: long-term follow-up in a series of nine patients. Taiwanese journal of obstetrics and gynecology, 51(2), 212-216.
12. Tamura, H., Kishi, H., Kitade, M., AsaiSato, M., Tanaka, A., Murakami, T., ... & Sugino, N. (2017). Clinical outcomes of infertility treatment for women with adenomyosis in Japan. Reproductive Medicine and Biology.
13. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Hum Reprod 2014;29: 400-12.
14. Badawy AM, Elnashar AM, Mosbah AA. Aromatase inhibitors or gonadotropin-releasing hormone agonists for the management of uterine adenomyosis: a randomized controlled trial. Acta Obstet Gynecol Scand 2012;91:489-95.



BAN BIÊN TẬP

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ biên)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

GS. TS. Trần Thị Lợi

ThS. BS. Hồ Mạnh Tường

BAN THƯ KÝ

BS. Huỳnh Thị Tuyết

ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh

Trần Hữu Yến Ngọc

Huỳnh Thị Thanh Hoa

Âu Thụy Kiều Chinh

Văn phòng HOSREM

Lầu 7, 90 Trần Đình Xu, phường Cô Giang,

Quận 1, TP. Hồ Chí Minh

ĐT: (028) 3836.5079 - 0933.456.650

Fax: (028) 3920.8788

Giờ tiếp hội viên: Thứ hai - thứ sáu (8:00-11:30, 13:30-17:00)

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 TP. Hồ Chí Minh (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 và góp ý của hội viên và độc giả dành cho tài liệu.

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

HOSREM® 2017

U XƠ TỬ CUNG - ĐIỀU TRỊ KHÔNG PHẪU THUẬT

Hê Thanh Nhã Yến, Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

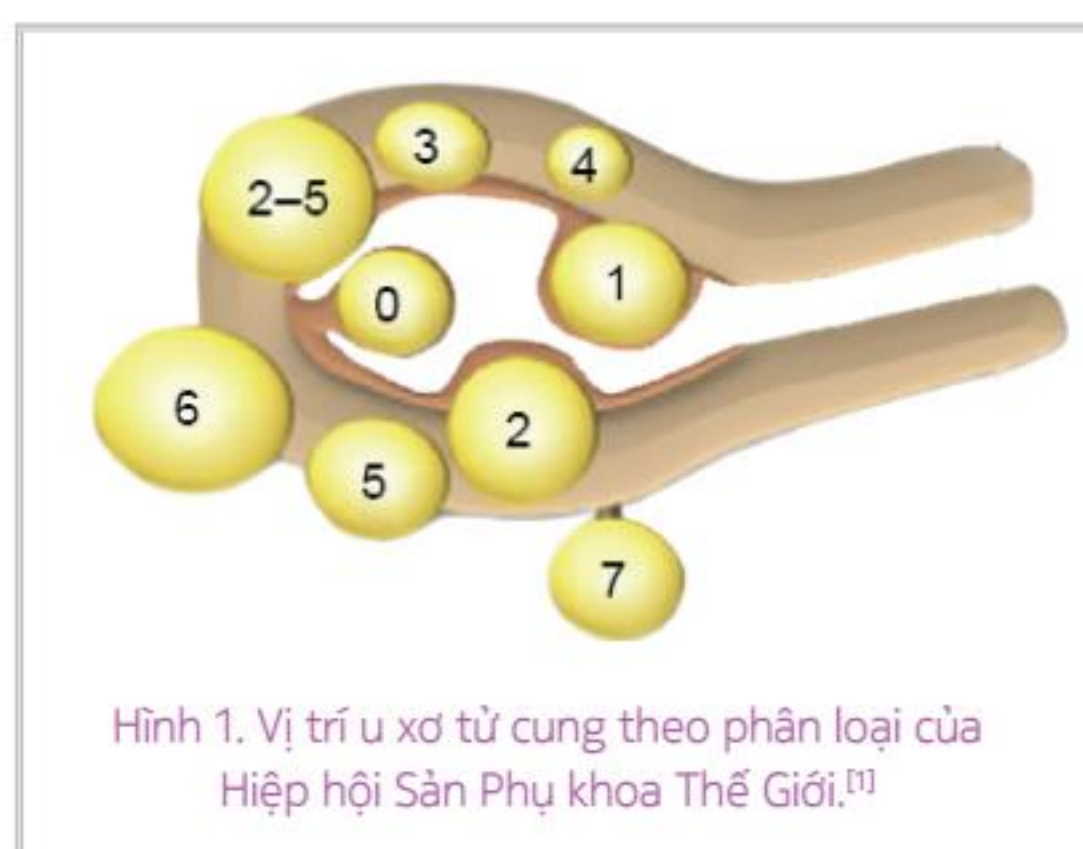
GIỚI THIỆU

U xơ tử cung là u lành tính, phát triển trong lớp cơ tử cung. Đây là bệnh lý phụ khoa rất thường gặp nhưng vấn đề điều trị u xơ tử cung chỉ được quan tâm và nghiên cứu nhiều gần đây.

Dịch tễ

Tại Việt Nam hiện chưa có số liệu về tỉ lệ hiện mắc của u xơ tử cung. Theo thống kê của Viện Sức khỏe Quốc gia Mỹ (NIH: The National Institutes of Health), gần 70% phụ nữ da trắng và hơn 80% phụ nữ da màu có ít nhất một khối u xơ tử cung trước 50 tuổi và 15-30% trong số đó có triệu chứng nặng như cường kinh, thiếu máu^[2]. Đặc điểm u xơ tử cung ở hai nhóm phụ nữ này tương đối khác biệt. Phụ nữ da màu có u xơ tử cung với kích thước to hơn, được chẩn đoán ở độ tuổi sớm hơn với các triệu chứng nặng hơn phụ nữ da trắng. Phân tích trong nhóm phụ nữ da màu gốc châu Phi, các tác giả ghi nhận những yếu tố nguy cơ khác như tuổi, dậy thì sớm, tình trạng dư cân và hội chứng buồng trứng đa nang. Riêng trong nhóm phụ nữ da trắng gốc châu Âu, u xơ tử cung thường gặp ở độ tuổi 40. Dựa trên các yếu tố nguy cơ và bản chất mô học của u xơ tử cung, các tác giả hướng đến những giả thiết về cơ chế bệnh sinh^[3].

Y học thực nghiệm ủng hộ hai cơ chế gây u xơ tử cung là cơ chế di truyền và nội tiết. Về mặt di truyền, u xơ tử cung là loại u đơn dòng, phát triển từ mô cơ trơn tử cung. U xơ có thể gặp ở phụ nữ trong một gia đình do vài đột biến gen được truyền

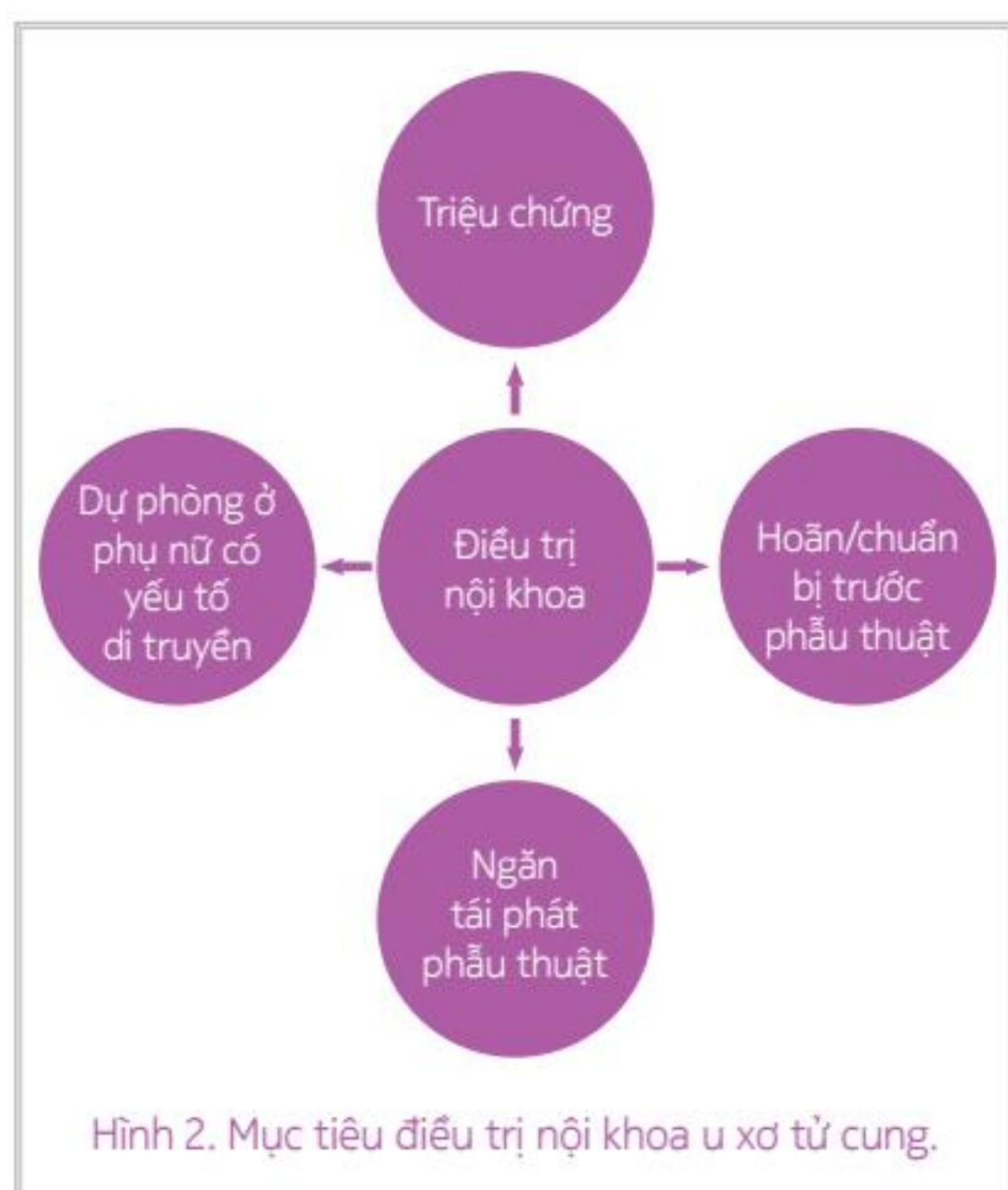


Hình 1. Vị trí u xơ tử cung theo phân loại của Hiệp hội Sản Phụ khoa Thế Giới.^[1]

từ tế bào soma. Đơn cử, một đột biến đơn gen ảnh hưởng đến gen mã hóa phức hợp điều hoà MED12 (mediator complex subunit 12) được tìm thấy trong rất nhiều khối u xơ. Mặt khác, u xơ tử cung là khối u phụ thuộc nội tiết tố của buồng trứng, bao gồm cả estrogen và progesterone. Minh chứng rõ nét cho nhận định này là hầu hết các u xơ tử cung thoái triển sau tuổi mãn kinh do hoạt động của buồng trứng giảm hoặc không còn, và hơn nữa, kích thước của u xơ tử cung thường thay đổi nhiều trong giai đoạn thai sớm hoặc sau sinh do sự thay đổi đáng kể của hai loại nội tiết tố nêu trên^[2]. Cơ chế tác động của nội tiết tố sinh dục là nền tảng của việc phát minh các loại thuốc điều trị u xơ tử cung, sẽ được nêu rõ ở các phần sau.

U xơ tử cung, điều trị không phẫu thuật

Trước đây, nhắc đến điều trị u xơ tử cung thì hầu như lựa chọn đầu tay là phẫu thuật bóc u xơ hoặc



cắt tử cung. Theo thống kê tại Mỹ, mỗi năm có gần 200.000 ca phẫu thuật cắt tử cung, 30.000 ca phẫu thuật bóc u và hàng ngàn ca thuyên tắc động mạch tử cung để điều trị u xơ tử cung. Gánh nặng chi phí cho việc điều trị này lên đến 5,9 đến 34,4 tỉ đô la mỗi năm^[2].

Gần đây, bức tranh này đang dần thay đổi. Với xu hướng hiện nay, phụ nữ lập gia đình và sinh con muộn hơn, họ thường có nguyện vọng bảo tồn tử cung hoặc hạn chế phẫu thuật gây ảnh hưởng lên sự toàn vẹn của tử cung, để an toàn cho việc mang thai về sau. Vì vậy, điều trị u xơ tử cung nội khoa dần trở thành lựa chọn ưu tiên của phụ nữ. Trong một số trường hợp cần chỉ định phẫu thuật, điều trị nội khoa vẫn có thể được bắt đầu trước phẫu thuật, nhằm giảm thiểu máu và nguy cơ biến chứng sau phẫu thuật. Quan trọng hơn, ngày càng có nhiều chứng cứ cho thấy điều trị u xơ tử cung bằng nội khoa thật sự có hiệu quả.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA U XƠ TỬ CUNG

Progestin

Progestin là các nội tiết tố nhóm progesterone, dạng tự nhiên hoặc tổng hợp, với hai hình thức tác động lên u xơ tử cung. Thứ nhất, progestin ức chế yếu tố tăng trưởng giống insulin (insulin-like growth factor-1) dẫn đến ngăn cản sự phát

triển của tế bào u. Thứ hai, progestin điều hòa làm giảm các thụ thể của estrogen và progesterone ở u xơ, làm giảm tác động của các nội tiết tố này lên khối u. Dạng sản phẩm của progestin gồm đường uống (danazol, dienogest), tiêm bắp (depo medroxyprogesterone acetate DMPA) hoặc dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel (LNG-IUS). Các sản phẩm này đều có tác động làm teo nội mạc tử cung nên giảm lượng máu kinh. Việc sử dụng LNG-IUS cũng được bệnh nhân chấp nhận khá tốt. Tuy nhiên, progestogen không làm giảm thể tích khối u và trong những trường hợp u xơ dưới niêm mạc tử cung thì sử dụng LNG-IUS thường ít hiệu quả và dễ bị rơi dụng cụ tử cung^[3].

Đồng vận GnRH

Thuốc đồng vận GnRH (gonadotropin releasing hormone) là các peptid tổng hợp, cấu trúc tương tự GnRH, gắn vào thụ thể của GnRH tại thùy trước tuyến yên, có tác dụng ức chế hoạt động của buồng trứng, làm giảm lượng estrogen và progesterone, có thể đến ngưỡng của phụ nữ mãn kinh. Một số hoạt chất của nhóm này là leuprorelin acetate, triptorelin, buserelin, goserelin với dạng bào chế tiêm bắp, tiêm dưới da hoặc xịt mũi. Các nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên cho thấy thuốc có hiệu quả cải thiện lượng máu mất và giảm thể tích khối u gần 50%. Sử dụng đồng vận GnRH trước phẫu thuật cũng được khuyến cáo nhằm mục đích: (a) giảm bớt kích thước nhân xơ tử cung; (b) hỗ trợ tình trạng thiếu máu trước phẫu thuật; (c) giảm bớt độ dày niêm mạc tử cung và sự tân tạo mạch; (d) chương trình hóa thời điểm phẫu thuật. Do tác dụng ức chế estrogen và progesterone mạnh, các thuốc đồng vận GnRH có thể gây các triệu chứng như rối loạn vận mạch, vô kinh, giảm mật độ xương.

Các nghiên cứu gần đây cho thấy điều trị đồng vận GnRH phối hợp bổ sung (add-back) progestin đơn thuần hoặc cả estrogen và progestin (thuốc viên ngừa thai kết hợp đường uống) có thể giảm tác dụng phụ của đồng vận GnRH. Tuy nhiên, phương thức này cũng làm giảm bớt hiệu quả của thuốc trên thể tích khối u xơ. Điều cần lưu ý là sau khi ngưng sử dụng thuốc, thể tích khối u có xu hướng tăng trở lại^[4].

Điều hòa thụ thể progesterone chọn lọc

Tác nhân điều hòa thụ thể progesterone chọn lọc (SPRMs) là nhóm các phối tử với thụ thể progesterone, có tác động đồng vận, đối vận hoặc hỗn hợp, phụ thuộc cấp độ tế bào hoặc phân tử. SPRMs ức chế sự phát triển và gia tăng sự chết theo chương trình các tế bào u, song song điều hòa giảm các yếu tố tăng trưởng, tổng hợp collagen ngoài tế bào u. Mifepristone là SPRM đầu tiên được sử dụng từ năm 1980. Số liệu từ 3 thử nghiệm lâm sàng cho thấy mifepristone hiệu quả giảm xuất huyết, cải thiện chất lượng sống, tuy nhiên không có tác dụng trên thể tích u xơ.

Cho đến nay, SPRM duy nhất được Cơ quan quản lý thuốc và thực phẩm Mỹ FDA công nhận là ulipristal acetate (UPA). Tổng quan hệ thống của thư viện Cochrane dựa trên 14 RCT với 1215 đối tượng nghiên cứu cho thấy, so với giả dược, SPRMs có hiệu quả cải thiện triệu chứng và chất lượng cuộc sống liên quan đến khối u, giảm mất máu kinh. Sử dụng SPRMs với liều 10 mg/ngày, trong 3 tháng. Liều 20 mg không cho thấy hiệu quả và lợi ích hơn 10 mg. Sử dụng UPA không làm biến đổi ác tính nội mạc tử cung. Thực tế, các biến đổi mô học nội mạc tử cung do SPRMs gây ra là lành tính và có thể hồi phục. Các tổn thương này được phân loại riêng trên mô học là nhóm PAECs (progesterone receptor modulator associated endometrial changes). Các RCT trong tổng quan so sánh hiệu quả của SPRMs và leuprolide acetate không ghi nhận sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục chính như mất máu, triệu chứng đau, chất lượng cuộc sống^[5].

Một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên, mù đôi đánh giá hiệu quả và độ an toàn khi sử dụng UPA kéo dài, được tiến hành trên 451 phụ nữ có u xơ tử cung với triệu chứng ra máu kinh lượng nhiều. Điều trị 4 đợt lặp lại, mỗi đợt kéo dài 12 tuần cho 2 nhóm, với liều 5mg UPA/ ngày so với 10mg UPA/ ngày. Jacques và cộng sự ghi nhận >2/3 đối tượng vô kinh sau điều trị và kích thước u giảm 25% ở gần 70% phụ nữ. Điểm số về đau và các điểm về chất lượng cuộc sống cũng được cải thiện. Các tác dụng phụ thường gặp như bốc hỏa, nhức đầu được ghi nhận < 11% đối tượng tham gia nghiên cứu. Sau đợt điều trị đầu tiên, 7,4% đối tượng có nội mạc tử

cung dày 16 mm và tỷ lệ này giảm còn 4,9% sau khi kết thúc điều trị. Kết quả nạo sinh thiết là lành tính và hồi phục^[6]. Mặt khác, nghiên cứu tầm soát mẫu sinh thiết nội mạc tử cung ghi nhận 10% phụ nữ có UXTC có PAECs trước khi điều trị SPRMs. Dữ liệu cũng ghi nhận nhiều trường hợp có tổn thương dạng PAECs ở nhóm không điều trị SPRMs^[7].

Ức chế men aromatase

Men aromatase có tác dụng xúc tác sự chuyển hoá từ androgen thành estrogen. Thuốc ức chế men aromatase (AIs) là các hợp chất có tác dụng làm giảm nồng độ estradiol trong huyết tương, do đó nhóm này không dùng điều trị u xơ tử cung, đứng về mặt cơ chế. Tuy nhiên, sử dụng AIs trong u xơ tử cung là dựa trên tác động giảm sản xuất estradiol tại chỗ khối u. Dữ liệu từ tổng quan Cochrane ghi nhận một thử nghiệm lâm sàng so sánh hiệu quả Letrozole (AI) và triptorelin (đồng vận GnRH) ghi nhận 46% đối tượng trong nhóm điều trị letrozole có thể tích u giảm, so với 32% trong nhóm triptorelin. Chứng cứ về hiệu quả của AIs làm cải thiện triệu chứng cường kinh hoặc chất lượng cuộc sống ở bệnh nhân u xơ tử cung đến nay còn hạn chế. Chưa có nhiều dữ liệu ủng hộ việc sử dụng AIs trong điều trị u xơ tử cung.

Điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc

Nhóm điều hòa thụ thể estrogen chọn lọc (SERMs) là các hợp chất không steroid, tác động đồng vận hoặc đối vận với estrogen, tùy thuộc loại mô tế bào. Trong nhóm này, tamoxifen được sử dụng rộng rãi trong điều trị ung thư vú, còn raloxifene cho thấy hiệu quả kháng estrogen trên khối u xơ tử cung. Có ba thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đánh giá hiệu quả của raloxifene, hai trong số đó ghi nhận hiệu quả và một thì không. Cỡ mẫu các nghiên cứu còn giới hạn. Cho đến nay chưa có nhiều dữ liệu ủng hộ sử dụng raloxifene trong u xơ tử cung. Riêng tamoxifene không phù hợp vì tác dụng đồng vận estrogen làm tăng sinh nội mạc tử cung^[8].

Bảng 1 nêu ra đặc điểm các thuốc điều trị u xơ tử cung.

Vitamin D

Nguyên nhân tỉ lệ mắc u xơ tử cung cao ở phụ nữ

Bảng 1. Đặc điểm các thuốc điều trị u xơ tử cung.^[3]

Nhóm thuốc	Hoạt chất	Giảm mất máu	Giảm khối u	Tác dụng ngoại ý chính	Công nhận
Progestin	Danazol DMPA LNG-IUS	+	-	Tăng kích thước u, tăng cân	LNG-IUS được FDA công nhận
Đồng vận GnRH	Leuprorelin acetate	+	+	Bốc hỏa, giảm mật độ xương	FDA công nhận
SPRMs	Mifepristone UPA Asoprisnil Telapristone acetate	+	+	PAECs	UPA được FDA công nhận
Als	Anastrozole Letrozole	+(hạn chế)	-	Bốc hỏa, đau khớp	Phase II
SERMs	Raloxifene	Không rõ	Không rõ	Bốc hỏa huyết khối tĩnh mạch	Phase II

da màu hiện chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên, những phát hiện thú vị gần đây cho thấy nhóm phụ nữ này có tỉ lệ thiếu vitamin D cao gấp 10 lần nhóm khác, và thiếu vitamin D là một yếu tố nguy cơ trong nhóm bệnh nhân u xơ tử cung. Các nhà nghiên cứu khuyến cáo sử dụng vitamin D trong điều trị u xơ tử cung vì nhiều yếu tố: chi phí tiết kiệm, ít biến chứng, kèm tác động bảo vệ, tăng cường độ chắc khỏe của xương. Liều khuyến cáo là 1.500-2.000 UI/ngày. Ước tính chi phí cho một năm điều trị chỉ khoảng 32 đô la. Một số phương thức khác cũng được đánh giá cao là trà xanh, nghệ hoặc thuốc tránh thai chứa progestin đơn thuần. Với tính chất phổ biến của u xơ tử cung, các phương thức điều trị ít chi phí và có hiệu quả được đánh giá cao^[5].

KẾT LUẬN

U xơ tử cung là bệnh lý phụ khoa lành tính, phổ biến, có thể gây triệu chứng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống và tương lai sản khoa của người phụ nữ.

Phương thức điều trị u xơ tử cung đang dần chuyển đổi từ phẫu thuật sang điều trị nội khoa.

Y học chứng cứ ghi nhận hiệu quả của nhóm đồng vận GnRH và SPRMs trong giảm mất máu, cải thiện chất lượng cuộc sống và giảm thể tích khối u.

Hiện nay chưa có khuyến cáo về loại thuốc ưu tiên đầu tay trong điều trị u xơ tử cung. Việc lựa chọn thuốc cần được cân nhắc trong từng trường hợp dựa trên nguyện vọng của bệnh nhân, chi phí, điều kiện của mỗi cơ sở y tế.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Munro MG, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. *Int J Gynecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):3-13.
2. Bulun SE. Uterine Fibroids *N Engl J Med*. 2013 Oct 3;369(14):1344-55.
3. Chabbert-Buffet N, Fibroid growth and medical options for treatment. *Fertil Steril*. 2014 Sep;102(3):630-9.
4. Moroni RM, Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2015 [cited 2017 Aug 23].
5. Murji A, Selective progesterone receptor modulators (SPRMs) for uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2017 [cited 2017 Aug 22].
6. Donnez J, Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2016 Jan;105(1):165-173.e4.
7. Donnez J, Long-term treatment of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril*. 2014 Jun;101(6):1565-1573.e18.
8. Song H, Aromatase inhibitors for uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [cited 2017 Aug 23].

HIỆU QUẢ CỦA ULIPRISTAL TRONG ĐIỀU TRỊ U XƠ TỬ CUNG

Nguyễn Hoàng Anh, Thân Trọng Thạch



MỞ ĐẦU

Bệnh lý u xơ tử cung thường tiến triển thầm lặng, phát hiện tình cờ qua khám tổng quát hoặc khi u xơ quá to có triệu chứng chèn ép, ngược lại trong adenomyosis, thống kinh là than phiền thường thấy nhất. Các giải pháp nội khoa hiện đại dựa trên nền tảng điều trị nội tiết, thụ thể và gene. Với tình trạng cường estrogen, tăng số lượng ER (Estrogen Receptor) và đi kèm đề kháng progesterone, việc điều trị trên cơ sở liệu pháp steroids cho adenomyosis còn gặp nhiều khó khăn. Trái lại, trong các khối u xơ tử cung, người ta nhận thấy có sự gia tăng số lượng ER và cả PR (Progesterone Receptor), liệu pháp steroids trở nên dễ dàng hơn khi nhắm vào hai steroids sinh dục này. Bài viết sau đây sẽ đề cập đến hiệu quả của Ulipristal, một thuốc trong nhóm chất điều hòa chọn lọc thụ thể progesterone (SPRMs: Selective Progesterone Receptor Modulators) trong điều trị u xơ tử cung.

U XƠ TỬ CUNG: LÂM SÀNG VÀ CẬN LÂM SÀNG

U xơ tử cung là những khối u phụ khoa phổ biến, với tỷ lệ hiện mắc từ 70% đến 80% phụ nữ sau tuổi 50. Trong đa số phụ nữ, u xơ tử cung có thể không có triệu chứng và được phát hiện tình cờ qua khám lâm sàng hoặc hình ảnh học. Tuy nhiên, u xơ tử cung có thể gây ra những than phiền về kinh nguyệt (ra huyết âm đạo nặng, kéo dài, không đều), thiếu máu do thiếu sắt, và thậm chí là những triệu chứng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống

(đau vùng chậu/hạ vị, tắc nghẽn đường niệu do chèn ép vào niệu quản).^[1,2]

Các yếu tố nguy cơ được nhận biết về sự phát triển của u xơ tử cung bao gồm phụ nữ chưa sanh, tuổi bắt đầu có kinh sớm, chu kỳ kinh ngắn (tăng số chu kỳ kinh nguyệt), kinh nguyệt không đều, tiền căn gia đình có người bị u xơ tử cung, phụ nữ gốc Phi, cơ địa béo phì và theo độ tuổi (tỷ lệ cao nhất trong độ tuổi 40 - 50). Bệnh lý tăng huyết áp và đái tháo đường cũng làm tăng nguy cơ mắc phải u xơ tử cung.^[1]

Triệu chứng thường gặp nhất của u xơ tử cung là xuất huyết âm đạo bất thường, xảy ra trong khoảng 30% phụ nữ. Cơ chế của xuất huyết âm đạo liên quan đến u xơ tử cung như thế nào hiện vẫn chưa rõ. Đau vùng chậu hiếm gặp trong u xơ tử cung và thường do hiện tượng thoái hóa hay xoắn khối u, hoặc có thể có hay không có liên quan đồng thời đến lạc nội mạc tử cung vùng chậu (endometriosis). Các triệu chứng rối loạn đi tiểu như tiểu lắt nhắt, tiểu không hết, tiểu khó, tăng số lần đi tiểu, có thể gặp ở những phụ nữ có u xơ tử cung to và gây chèn ép vào bàng quang; u xơ tử cung to chèn ép niệu quản có thể gây tình trạng thận ứ nước (hiếm gặp). Trước một phụ nữ mãn kinh có biểu hiện đau và/hoặc xuất huyết âm đạo với khối u xơ tử cung mới phát hiện hoặc đã phát hiện trước đó, nên xem xét đến trường hợp leiomyosarcoma.^[1]

Siêu âm là phương thức được sử dụng rộng rãi nhất để chẩn đoán u xơ tử cung vì tính sẵn có, dễ sử dụng và hiệu quả về chi phí. Siêu âm đặc biệt hữu

ích để đánh giá sự tăng trưởng của u xơ tử cung cũng như các khối u phần phụ. Siêu âm ngã bụng, ngã âm đạo hay siêu âm bơm nước buồng tử cung đều có độ nhạy và độ đặc hiệu từ 98% đến 100%. MRI là phương thức chính xác nhất để đánh giá tử cung và phần phụ, MRI cung cấp thông tin về kích thước, vị trí, số lượng và sự lan rộng của khối u cũng như sự hiện diện của các bệnh lý tử cung khác (adenomyosis và/hoặc adenomyoma).^[1]

HIỆU QUẢ CỦA ULIPRISTAL ACETATE TRONG ĐIỀU TRỊ U XƠ TỬ CUNG NHƯ THẾ NÀO?

“Giả thuyết progesterone” cho thấy progesterone hoạt động như một hormon chính trong sự phát triển của u xơ tử cung bằng cách tăng tỷ lệ phân bào và giảm chết tế bào theo chương trình (apoptosis) của các tế bào u xơ (Bulun, 2013). Dữ liệu cũng cho thấy tín hiệu xảy ra giữa estrogen và PR, theo đó estrogen làm tăng biểu hiện PR trong khối u xơ (Ishikawa, 2010). Tầm quan trọng của progesterone trong u xơ tử cung cho thấy SPRMs như là cách điều trị hiệu quả đối với những phụ nữ bị u xơ tử cung. Tế bào u xơ được nuôi cấy với SPRMs thể hiện sự ức chế tăng sinh và tăng chết tế bào, tác động của SPRMs không ảnh hưởng đến nội mạc tử cung bình thường (Bouchard, 2011). SPRMs cũng có thể làm giảm số lượng các yếu tố tăng trưởng nhờ vào giảm tổng hợp collagen trong các tế bào khối u nuôi cấy (Bouchard, 2011). SPRMs còn tác động lên nội mạc tử cung giúp làm giảm các triệu chứng chảy máu ở phụ nữ bị u xơ tử cung (Wagenfeld, 2016). SPRMs gây thay đổi lành tính trên nội mạc tử cung và có thể trở lại bình thường sau khi ngừng điều trị. Hiện tại, SPRMs duy nhất được chấp thuận trong quản lý y tế về vấn đề u xơ là ulipristal acetate (UPA). Thuốc này được chấp thuận để điều trị triệu chứng chảy máu và giảm kích thước u xơ tử cung ba tháng trước khi phẫu thuật. Gần đây, nó đã được phê duyệt ở châu Âu và Canada với phương thức điều trị gián đoạn. Sử dụng SPRMs kéo dài có thể làm giảm nguy cơ can thiệp phẫu thuật, chờ đợi đến khi phụ nữ mãn kinh. Mang thai là chống chỉ định khi dùng SPRMs, tuy nhiên, bằng chứng cho thấy kích thước khối u xơ vẫn tiếp tục giảm sau khi ngừng dùng thuốc

(Donnez, 2012), do đó việc điều trị nội khoa với u xơ tử cung có thể làm giảm kích thước và số lượng khối u, tạo điều kiện thuận lợi cho việc mang thai sau khi ngừng điều trị SPRMs.^[2]

Để đánh giá mức độ an toàn, hiệu quả và kết cục ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống có liên quan đến sức khỏe (HRQoL: Health Related Quality of Life) trong điều trị với UPA ở nhóm phụ nữ có UXTC trước can thiệp phẫu thuật, một nghiên cứu tiến cứu không can thiệp đa trung tâm [Multi-centre, prospective, non-interventional study (PREMYA)] tại 73 trung tâm EU đã được tiến hành (Hervé Fernandez và cs, 2016). Nghiên cứu thu nhận những bệnh nhân được chẩn đoán có triệu chứng của u xơ tử cung từ trung bình đến nặng và đang điều trị trước khi phẫu thuật với UPA (Esmya®). Bệnh nhân được theo dõi trong suốt quá trình điều trị UPA 3 tháng và tiếp tục 12 tháng sau khi ngừng điều trị. Dữ liệu được thu thập mỗi 3 tháng tái khám. Trong số 1473 bệnh nhân đủ điều kiện để thực hiện phân tích dữ liệu, chỉ có 38,8% (571) bệnh nhân được phẫu thuật, trong đó đa số các thủ thuật là bảo tồn hoặc xâm lấn tối thiểu. Các đánh giá của bác sĩ về sự thay đổi triệu chứng tổng thể của bệnh nhân chỉ ra rằng 60% bệnh nhân đã được cải thiện nhiều hoặc rất nhiều sau 3 tháng. Vấn đề đau và chất lượng cuộc sống sau khi ngừng điều trị cũng giảm đáng kể trong suốt thời gian theo dõi.^[3] (**Bảng 1**)

Donnez và cộng sự đã thực hiện bốn thử nghiệm đa trung tâm, ngẫu nhiên, mù đôi để đánh giá hiệu quả và tính an toàn của UPA (PEARL I, II, III và IV)^[6]. Hai cuộc thử nghiệm lâm sàng đầu tiên được thực hiện ngắn hạn (3 tháng), kết quả cho thấy UPA có hiệu quả kiểm soát các trường hợp rong kinh nặng và làm giảm kích thước khối u. Cuộc thử nghiệm đầu tiên (PEARL I) được thực hiện ở phụ nữ với u xơ tử cung có triệu chứng (khối u 3 - 10 cm) và rong kinh nặng, bệnh nhân được uống 5 hoặc 10 mg UPA hoặc giả dược mỗi ngày trong 13 tuần. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tình trạng rong kinh đã được kiểm soát ở 91% phụ nữ dùng 5 mg UPA, 92% phụ nữ dùng 10 mg UPA và chỉ có 19% phụ nữ dùng giả dược. Hơn nữa, có sự giảm đáng kể có ý nghĩa thống kê và lâm sàng về kích thước khối

Bảng 1.

Phân tích dân số nghiên cứu	1473
Số bệnh nhân u xơ tử cung có ít nhất 1 lần can thiệp phẫu thuật	571 (38,8%)
Số bệnh nhân u xơ tử cung có 2 lần can thiệp phẫu thuật	54 (3,7%)
Số bệnh nhân u xơ tử cung có hơn 2 lần can thiệp phẫu thuật	5 (0,3%)
Loại phẫu thuật can thiệp đầu tiên	
Tổng số bệnh nhân được can thiệp phẫu thuật	571
Bóc u xơ tử cung (Myomectomy)	277 (48,5%)
Cắt tử cung (Hysterectomy)	227 (39,8%)
Thuyên tắc động mạch tử cung (UAE)	23 (4,0%)
Cắt bỏ nội mạc tử cung (Endometrial ablation)	14 (2,5%)
Siêu âm hội tụ cường độ cao (HIFU)	2 (0,4%)
Khác	28 (4,9%)

u ở cả 2 nhóm UPA so với nhóm dùng giả dược. Phần trăm thể tích khối u giảm trung bình (đánh giá bằng MRI) lần lượt là 21,2% và 12,3% đối với nhóm 5 và 10 mg, tương ứng. Tỷ lệ xuất hiện của các bất lợi không có sự khác biệt đáng kể giữa ba nhóm. Điều trị UPA 13 tuần trước khi phẫu thuật đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc kiểm soát chảy máu, giảm thể tích u và giảm sự khó chịu ở phụ nữ rong kinh do u xơ tử cung.^[4]

Cuộc thử nghiệm sau (PEARL II) so sánh hiệu quả của UPA với một chất đồng vận GnRH (GnRHa). Trong nghiên cứu này, các nhà nghiên cứu đã đưa vào nghiên cứu 307 phụ nữ bị rong kinh nặng và u xơ tử cung, đặc điểm tử cung tương tự như trong thử nghiệm trước đó. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận 5 hoặc 10 mg UPA hàng ngày trong 3 tháng hoặc tiêm bắp 3,75 mg leuprolide acetate mỗi tháng 1 lần trong 3 tháng. Kết quả của nghiên cứu PEARL II cho thấy rong kinh được kiểm soát ở 90% bệnh nhân dùng 5 mg UPA, 98% bệnh nhân dùng 10 mg UPA và 89% bệnh nhân điều trị với GnRHa. Kết quả này không đủ ý nghĩa thống kê để chứng tỏ 2 liều UPA trên có hiệu quả hơn so với GnRHa. Thời gian trung bình hành kinh lần lượt là 7, 5 và 21 ngày, tương ứng, kết quả này lại cho thấy

ý nghĩa thống kê giữa hai liều UPA so với GnRHa. Tình trạng bốc hỏa từ trung bình đến nặng được báo cáo lần lượt là 11%, 10% và 40% trong số những người tham gia nghiên cứu. Leuprolide acetate có liên quan đến giảm thể tích khối u xơ tử cung nhiều hơn (47%) so với UPA (20-22%), nhưng nhìn chung, cả ba biện pháp điều trị trên đều có tác động làm giảm tổng thể tích khối u xơ tử cung lớn nhất. Các nhà nghiên cứu kết luận rằng uống UPA (5 hoặc 10 mg) có hiệu quả không thua kém tiêm bắp leuprolide acetate hàng tháng trong kiểm soát chảy máu tử cung ở phụ nữ u xơ tử cung có triệu chứng trước khi phẫu thuật. Hơn nữa, nghiên cứu đã chỉ ra rằng sau khi ngưng điều trị, kinh nguyệt thường trở lại trong vòng 4-5 tuần, nhưng giảm thể tích khối u có thể đòi hỏi thời gian kéo dài đến 6 tháng.^[4]

Thử nghiệm PEARL III đánh giá hiệu quả lâu dài của UPA khi điều trị từ 1 đến 4 chu kỳ, mỗi chu kỳ kéo dài 3 tháng, thời điểm để bắt chu kỳ điều trị mới là trong 4 ngày đầu của đợt hành kinh thứ 2 tính từ khi kết thúc chu kỳ điều trị trước. Các dữ liệu chỉ ra rằng liệu pháp UPA không liên tục tạo ra tỷ lệ vô kinh cao trong một khoảng thời gian dài. Tác dụng làm thu nhỏ thể tích khối u xơ tử cung được xác nhận và không có bằng chứng khối u

tăng trưởng nhanh trở lại. Nghiên cứu cho thấy cải thiện đáng kể về tình trạng đau, lo lắng, trầm cảm và chất lượng cuộc sống trong quá trình điều trị. Sự an toàn của UPA qua nhiều đợt điều trị được xem xét và không có tác dụng phụ bất lợi nghiêm trọng nào được ghi nhận. Về mặt lý thuyết, điều trị bằng SPRMs có thể gây tăng sinh nội mạc tử cung, trong các nghiên cứu lâm sàng, áp dụng SPRMs có thể đi kèm với một mô hình nội mạc tử cung có đặc điểm lành tính, tăng sinh, mang tính mô học, được gọi là “thay đổi nội mạc tử cung liên quan đến điều hòa thụ thể Progesteron” – PAEC [PRM (Progesterone Receptor Modulator) Associated Endometrial Changes]. Những thay đổi này đặc trưng bởi sự giãn nở các nang tuyến, hoạt động phân bào chậm ở các tuyến và mô đệm, bảo tồn cấu trúc và có sự đẩy lên của ống tuyến. Sinh thiết nội mạc tử cung được thực hiện 6 tháng sau khi hoàn thành điều trị bằng UPA đã cho thấy những thay đổi nội mạc tử cung đã trở lại bình thường sau đó.^[4]

Có 21 phụ nữ đã thụ thai sau khi điều trị bằng UPA (sau PEARL II và PEARL III). Trong đó, 19 (90,5%) phụ nữ được phẫu thuật nội soi sau khi điều trị UPA và 2 bệnh nhân không cần can thiệp phẫu thuật vì u xơ tử cung gần như là biến mất hoàn toàn. Có 15 (71%) trong số 21 phụ nữ đã thụ thai thành công. Tổng cộng có 18 trường hợp mang thai. 12 trường hợp mang thai đã kết thúc tốt đẹp với 13 trẻ sơ sinh khỏe mạnh sinh sống và 6 trường hợp bị sẩy thai. Theo dõi không ghi nhận sự phát triển trở lại của các khối u xơ tử cung trong suốt thai kỳ, ngay cả ở những phụ nữ không can thiệp phẫu thuật. Các tác giả cho rằng tỷ lệ sẩy thai cao có thể liên quan đến tuổi của dân số nghiên cứu (trung bình 38 tuổi).^[4]

Trong PEARL IV, hiệu quả và tính an toàn của việc sử dụng lặp lại UPA đã được đánh giá. Bệnh nhân được uống 5 hoặc 10 mg UPA mỗi ngày trong hai đợt điều trị, mỗi đợt kéo dài 12 tuần. Đợt điều trị thứ hai bắt đầu khi chu kỳ kinh nguyệt thứ hai vừa kết thúc. Sinh thiết nội mạc tử cung được thực hiện ở cả hai đợt điều trị (10-18 ngày sau khi bắt đầu chu kỳ kinh nguyệt cho cả hai đợt và ở thời điểm sau khi kết thúc đợt điều trị 2). Những thay đổi không

sinh lý (non-physiological changes) tương thích với PAEC đã được báo cáo lần lượt là 7,8% và 8,4% đối với nhóm UPA 5 và 10 mg sau điều trị đợt I, 16,3% và 19,2% (không có giá trị p) sau điều trị đợt II. Khi theo dõi lâm sàng sau điều trị, tăng sinh nội mạc có ở 1 bệnh nhân trong nhóm 5 mg (0,6%) và 2 bệnh nhân trong nhóm 10 mg (1,1%). Có 1 trường hợp tăng sinh nội mạc tử cung đơn giản không điển hình và được ghi nhận là “nội mạc tử cung giai đoạn chế tiết” (benign secretory endometrium) ở thời điểm kết thúc điều trị. Sinh thiết sau đợt thứ hai của một bệnh nhân trong nhóm UPA 5 mg được báo cáo bởi một trong ba nhà nghiên cứu bệnh học là ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung. Tuy nhiên, điều này cũng đã hiện diện ở thời điểm sinh thiết đợt 1.^[5]

TÓM LẠI

SPRMs cung cấp một phương án điều trị quan trọng trong y khoa. U xơ tử cung có triệu chứng ảnh hưởng nhiều đến chất lượng cuộc sống người phụ nữ, tuy nhiên cho đến hiện tại, các liệu pháp nội khoa đều có ảnh hưởng ít nhiều do tác dụng phụ làm cho chúng không phù hợp để thực hiện liệu pháp điều trị lâu dài. Những lợi ích và rủi ro của mỗi phương án điều trị cần được tư vấn cho bệnh nhân. Phẫu thuật là phương án duy nhất để giải quyết dứt điểm các than phiền, tuy nhiên, giải pháp mới như UPA cung cấp cho chúng ta nỗ lực để cải thiện chất lượng cuộc sống bệnh nhân được tốt hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC Clinical Practice Guideline. No. 318, February 2015.
2. Mujri A, Whitaker L, Chow TL, Sobel ML. Selective Progesterone Receptor Modulators (SPRMs) for uterine fibroid. Cochrane Database of Systematic Reviews 2017, Issue 4.
3. Fernandez Hervé, Schmidt Torsten, Powell Martin, Costa Ana Patrícia Freitas, Arriagada Pablo, Thaler Christian. REAL WORLD DATA OF 1473 PATIENTS TREATED WITH ULIPRISTAL ACETATE FOR UTERINE FIBROIDS: PREMYA STUDY RESULTS. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (2017).
4. Myriam Safrai, Henry H. Chill, Adi Reuveni Salzman and Asher Shushan. Selective Progesterone Receptor Modulators for the Treatment of Uterine Leiomyomas. The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017)
5. De Milliano I, Van Hattum D, Ket JCF, Huirne JAF, Hehenkamp WJK. Endometrial changes during ulipristal acetate use: a systematic review. European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology (2017).
6. Anne-Gaelle Pourcelot, Perrine Capmas, Hervé Fernandez. Place of ulipristal acetate in the management of uterine fibroids: preoperative treatment of sequential treatment? (2017).

THUỐC NGỪA THAI PHỐI HỢP TRONG ĐIỀU TRỊ U XƠ TỬ CUNG

Trần Thế Hùng

Bệnh viện Quốc tế Phương Châu



MỞ ĐẦU

U xơ tử cung là một trong các bệnh phụ khoa lành tính tử cung, ít gây nguy hiểm cho sức khỏe nếu được phát hiện sớm và điều trị kịp thời. Bệnh xảy ra ở mọi lứa tuổi, từ lúc dậy thì đến lúc mãn kinh nhưng thường gặp nhiều ở tuổi sinh sản (<50 tuổi) khoảng 70% phụ nữ. Chỉ có 25% đến 50% trong số đó có triệu chứng: đau vùng chậu, rong kinh rong huyết, rối loạn chức năng bàng quang và sinh sản, phần còn lại cho đến lúc khối u lớn gây ra nhiều biến chứng mới phát hiện được. Có khoảng 30% phụ nữ có chu kỳ kinh bất thường và rong huyết là triệu chứng phổ biến, nó cũng tùy thuộc vào kích thước, vị trí và số lượng khối u. Nghiên cứu trên 95.061 bệnh nhân ở Mỹ tuổi từ 25-44 tuổi có u xơ chiếm tỉ lệ 8,9/1000 da trắng 30,9/1.000 ở người da đen, tỉ lệ này tăng theo tuổi, và 77% phải cắt tử cung và hàng năm có khoảng 600.000 phẫu thuật cắt tử cung.

ĐIỀU TRỊ U XƠ TỬ CUNG

Việc điều trị u xơ tử cung thì có nhiều phương pháp, nhưng điều trị triệt để vẫn là phẫu thuật bóc u xơ hay cắt bỏ tử cung. Điều này cũng tùy thuộc vào từng lứa tuổi, kích thước u xơ và mong muốn có con trong tương lai. Điều trị nội khoa chủ yếu giảm các biến chứng của u xơ, kéo dài thời gian chờ cho đến mãn kinh để khối u không lớn thêm. Thuốc ngừa thai cũng là một giải pháp khắc phục được những biến chứng của u xơ như cường kinh, kinh kéo dài, giảm đau bụng kinh, và không làm kích thích u xơ

lớn hơn. Thuốc ngừa thai phối hợp tác dụng ngược lên vùng hạ đồi - tuyến yên làm giảm tiết FSH và TSH, từ đó làm giảm tiết estrogen và progesterone của buồng trứng. Vì vậy sẽ không làm ảnh hưởng đến kích thích u xơ, bên cạnh đó nó còn làm tình trạng cường kinh và rong kinh.

Một nghiên cứu được công bố trên tạp chí sản phụ khoa của Jaibi Qin năm 2013 về nguy cơ của u xơ tử cung khi sử dụng thuốc ngừa thai phối hợp. Trong 3.017 nghiên cứu có 8.990 bệnh nhân bị u xơ. Họ phân ra từng nhóm và so sánh giữa chúng: đã từng sử dụng thuốc hiện tại hoặc trước đó, và chưa bao giờ sử dụng. Họ kết luận: Thuốc ngừa thai phối hợp không làm tăng tỷ lệ mắc bệnh u xơ (nhóm đã từng sử dụng và nhóm chưa bao giờ sử dụng RR 0,88, KTC 95% 0,75-1,04), nhóm hiện tại sử dụng và chưa bao giờ sử dụng RR 0,43, 95% KTC 0,25-0,73, nhóm trước đây sử dụng và chưa bao giờ sử dụng RR 0,96, 95% KTC 0,84-1,08. Nhóm đã từng sử dụng trên 5 năm làm giảm tỷ lệ u xơ khoảng 17% ($p=0,0006$). Các tác giả đưa ra lời khuyên là đừng xem thuốc ngừa thai phối hợp là một chống chỉ định cho phụ nữ mắc bệnh u xơ tử cung.

Nghiên cứu ở New Zealand về quản lý bệnh u xơ tử cung, họ so sánh hiệu quả của các thuốc trong việc điều trị các vấn đề liên quan đến u xơ (**bảng 1**).

Nghiên cứu của Rafael M. Moroni năm 2014 khi so sánh hiệu quả giữa thuốc ngừa thai phối hợp và dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel (LNG IUS) trong việc điều trị u xơ tử cung. Hiệu quả của thuốc ngừa thai phối hợp trong việc làm

Bảng 1.

Lựa chọn	Mức độ chứng cứ	Cải thiện triệu chứng	Giảm kích thước u	Thời gian tối đa	Tác dụng phụ
OCP	2+	Có	Không	Không giới hạn	Buồn nôn, nhức đầu, đau ngực
Donazol	2-	Không nghiên cứu	57%	6 tháng	Kháng androgen
Gestrinone	1+	Không nghiên cứu	15-36%	6 tháng	Kháng androgen
GnRH analogues	1+	Có	Có	6 tháng	Kháng androgen
LNG IUS	2+	Không nghiên cứu	Không nghiên cứu	5 năm	Chu kỳ kinh không đều
RU 486	2+	Không nghiên cứu	49%	Không có dữ liệu	Không nghiên cứu

giảm lượng máu kinh, tăng nồng độ Hemoglobin, nhưng về kích thước u xơ và chất lượng cuộc sống không hiệu quả bằng dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel. Nhưng khi so với giả dược thì thuốc ngừa thai phối hợp làm giảm kích thước u xơ 0,66 lần. Vì vậy, nếu có chọn lựa giữa dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel và thuốc ngừa thai phối hợp thì các nhà lâm sàng sẽ ưu tiên dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel hơn.

Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada đưa ra khuyến cáo: thuốc ngừa thai phối hợp không làm tăng kích thước u xơ, mặt khác làm giảm lượng máu trong chu kỳ hành kinh và có thể ngăn chặn sự phát triển của u xơ.

Một tổng quan năm 2006 của Rackow trên những bệnh nhân sử dụng OCP sau 12 tháng thì giảm ngày hành kinh xuống từ 5,8 ngày còn 4,4 ngày, dung tích hồng cầu (Hct: hematocrit) tăng từ 35,8% lên 37,8%, không có sự khác biệt về kích thước khối u. Mặc dù nghiên cứu này không mù đôi, kích thước u nhỏ, nhưng hiệu quả của thuốc viên ngừa thai kết hợp là làm giảm vấn đề rong kinh rong huyết và không làm u xơ phát triển thêm.

Khi sử dụng progestin đơn thuần, có thể dẫn đến chảy máu thấm giọt do thuốc làm mỏng nội mạc

tử cung. Thuốc ngừa thai phối hợp thì có thể khắc phục được vấn đề này, do có estrogen kích thích nội mạc tử cung phát triển. Do đó có thể phối hợp với nhau trong việc điều trị u xơ tử cung.

KẾT LUẬN

Đừng xem thuốc ngừa thai phối hợp là một chống chỉ định đối với bệnh nhân có u xơ. Thuốc ngừa thai phối hợp giúp cải thiện triệu chứng của bệnh: giảm lượng máu khi hành kinh, giảm ngày hành kinh, không làm kích thước u xơ lớn lên.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. An evidence-based guideline for the management of uterine fibroids working party of the New Zealand guidelines groups.
2. Beth W. Rackow (2014), Options for medical treatment of myomas, *Obstet Gynecol Clin N Am* 33 (2006) 97-113, doi:10.1016/j.ogc.2005.12.014.
3. Faustino R. Pérez-López (2014), EMAS position statement: Management of uterine fibroids, doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.06.002.
4. Jiabi Quin (2013), Oral contraceptive use and uterine leiomyomas risk: a meta-analysis based on cohort and case-control studies, *Arch Gynecol Obstet* (2013) 288:139-148, doi:10.1007/s00404-01302797-9.
5. SCOG, the management of uterine leiomyomas, No 138 February 2015.
6. Shannon K. Laughlin, uterine leiomyomas individualizing the approach to a heterogeneous condition, *Obstet Gynecol*. 2011 February; 117(2 Pt 1): 396-403. doi:10.1097/AOG.0b013e31820780e3.
7. Rafael M. Moroni (2015), Combined Oral Contraceptive for Treatment of Women with Uterine Fibroids and Abnormal Uterine Bleeding: A Systematic Review, *Gynecol Obstet Invest*, DOI: 10.1159/000369390.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA CƯỜNG KINH

Đoàn Thái Cang, Thân Trọng Thạch



TỔNG QUAN

Cường kinh là một trong những vấn đề rất thường gặp trong thực hành lâm sàng phụ khoa. Năm 2007, Viện Y tế Quốc gia về Chất lượng điều trị, Vương quốc Anh (NICE-UK: National Institute for Health and Care Excellence) định nghĩa “Cường kinh hay chảy máu kinh nặng là lượng máu kinh mất nhiều, ảnh hưởng đến thể chất, tinh thần, xã hội, chất lượng cuộc sống của người phụ nữ. Cường kinh có thể xảy ra đơn độc hay đi kèm với triệu chứng khác”. Định nghĩa này sau đó cũng đã được Liên đoàn Sản Phụ khoa Thế giới (FIGO) chấp nhận vào năm 2011^[1]. Cường kinh gây nhiều khó chịu trong sinh hoạt cũng như trong công việc, học tập, nếu để lâu còn có thể dẫn đến thiếu máu thiếu sắt, do đó cần được can thiệp sớm.

Điều trị cường kinh phải cá thể hóa dựa trên tuổi của người phụ nữ, mong muốn bảo toàn khả năng sinh sản và sự hiện diện của các bệnh lý vùng chậu cũng như bệnh lý huyết học^[2]. Điều trị hiện nay gồm hai hướng: ngoại khoa và nội khoa. Điều trị ngoại khoa bao gồm cắt tử cung và đốt điện nội mạc. Điều trị nội khoa gồm điều trị bằng hormon và điều trị cầm máu.

ĐIỀU TRỊ NỘI KHOA CƯỜNG KINH

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống của Marjoribanks và cộng sự (năm 2016) gồm 15 nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên (1.289 phụ nữ) so sánh giữa điều trị cường kinh bằng nội khoa (thuốc uống hoặc dụng cụ tử cung chứa

levonogestrel) với điều trị ngoại khoa (cắt đốt nội mạc hoặc cắt tử cung)^[3] cho thấy điều trị ngoại khoa kiểm soát chảy máu tốt hơn điều trị nội khoa ở thời điểm một năm. Không đủ bằng chứng kết luận về sự khác biệt mức độ hài lòng giữa phẫu thuật và dụng cụ tử cung chứa levonogestrel. Ngoài ra, cắt tử cung, mặc dù là điều trị triệt để cho cường kinh, cũng có thể gây ra những biến chứng nặng cho một số phụ nữ. Các kết quả cụ thể như sau.

Phẫu thuật so với dùng thuốc uống

Phẫu thuật (cắt đốt nội mạc) kiểm soát chảy máu hiệu quả hơn ở thời điểm bốn tháng (RR 2,66, KTC 95% 1,94-3,64, một nghiên cứu, 186 phụ nữ, chứng cứ chất lượng trung bình) cũng như ở thời điểm hai năm (RR 1,29, KTC 95% 1,06-1,57, một nghiên cứu, 173 phụ nữ, chứng cứ chất lượng thấp). Không có bằng chứng về sự khác nhau giữa hai nhóm ở thời điểm năm tháng (RR 1,14, KTC 95% 0,97-1,34, một nghiên cứu, 140 phụ nữ, chứng cứ chất lượng rất thấp).

Mức độ hài lòng cao hơn ở nhóm được phẫu thuật vào thời điểm hai năm (RR 1,40, KTC 95% 1,13-1,74, một nghiên cứu, 173 phụ nữ, chứng cứ chất lượng trung bình), tuy nhiên, không có bằng chứng về sự khác nhau giữa hai nhóm ở thời điểm năm năm (RR 1,13, KTC 95% 0,94-1,37, một nghiên cứu, 114 phụ nữ, chứng cứ chất lượng rất thấp). Có ít biến cố bất lợi ở nhóm được phẫu thuật hơn ở thời điểm bốn tháng (RR 0,26, KTC 95% 0,15-0,46, một nghiên cứu, 186 phụ nữ).

Phẫu thuật so với dụng cụ tử cung chứa levonogestrel

Cắt tử cung kiểm soát chảy máu tốt hơn dụng cụ tử cung chứa levonogestrel ở thời điểm một năm (RR 1,11, KTC 95% 1,05-1,19, một nghiên cứu, 223 phụ nữ, chứng cứ chất lượng trung bình). Không có bằng chứng về sự khác nhau giữa hai nhóm này ở một năm hay mười năm. Tác dụng bất lợi liên quan tới cắt tử cung bao gồm thủng ruột hay bàng quang và rò bàng quang - âm đạo. Tác dụng bất lợi liên quan đến dụng cụ tử cung chứa levonogestrel gồm tiếp tục chảy máu và các triệu chứng do hormon.

Cắt đốt nội mạc kiểm soát chảy máu tốt hơn dụng cụ tử cung chứa levonogestrel ở thời điểm một năm (RR 1,19, KTC 95% 1,07-1,32, năm nghiên cứu, 281 phụ nữ, chứng cứ chất lượng thấp, I2=15%). Tỷ lệ hài lòng ở nhóm được cắt đốt nội mạc cũng cao hơn ở thời điểm một năm (RR 1,16, KTC 95% 1,04-1,28, sáu nghiên cứu, 442 phụ nữ, I2=27%), tuy nhiên kết quả này thay đổi theo mô hình thống kê và mô hình tác động ngẫu nhiên cho thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm. Không có bằng chứng sự khác biệt về tỷ lệ hài lòng giữa hai nhóm này ở thời điểm hai năm (RR 0,93, KTC 95% 0,81-1,08, hai nghiên cứu, 117 phụ nữ, I2=1%).

Ở thời điểm một năm, nhóm phẫu thuật có ít biến cố bất lợi hơn (RR 0,36, KTC 95% 0,15-0,82, ba nghiên cứu, chứng cứ chất lượng trung bình).

Các tác giả kết luận rằng, thuốc uống chỉ phù hợp với một số ít phụ nữ trong thời gian dài và dụng cụ tử cung chứa levonogestrel là lựa chọn thay thế tốt hơn phẫu thuật trong hầu hết các trường hợp. Hầu hết phụ nữ nên được tham vấn về các điều trị ít xâm lấn như là điều trị đầu tay. Cả dụng cụ tử cung chứa levonogestrel và phẫu thuật bảo tồn đều chấp nhận được về tính an toàn và hiệu quả.

Một tổng quan khác do trung tâm chất lượng sức khỏe Ontario (Canada) thực hiện năm 2016^[4] gồm 16 nghiên cứu lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên so sánh giữa dụng cụ tử cung chứa levonogestrel và các phương pháp điều trị khác cũng cho những kết luận tương tự. Ngoài ra, thay thế cắt đốt nội mạc hay cắt tử cung bằng dụng cụ chứa levonogestrel đem lại lợi ích kinh tế cao hơn và số năm sống điều chỉnh theo chất lượng (QALY) cao hơn.

Điểm yếu chung của các nghiên cứu này là thiếu làm mù, mất mẫu trong quá trình nghiên cứu, chất lượng chứng cứ chỉ từ rất thấp đến trung bình. Hơn nữa, việc một số phụ nữ ở nhóm can thiệp nội khoa sau đó được phẫu thuật khiến các kết quả nghiên cứu này rất khó diễn giải.

Về điều trị nội khoa cường kinh hiện nay gồm có điều trị hormon và điều trị cầm máu, bài tổng quan của Heikinheimo và cộng sự (năm 2017)^[5] tóm tắt hiệu quả của các phương pháp điều trị này ở **bảng 1 (trang 35)**.

Nghiên cứu cũng tóm tắt một số hướng dẫn quốc gia về điều trị ra huyết tử cung bất thường (AUB) hay cường kinh (HMP) được nêu ra ở **bảng 2 (trang 35)**.

Vai trò của nội khoa trong cường kinh

Nhiều nghiên cứu trong thời gian gần đây nhằm làm sáng tỏ vai trò của điều trị nội khoa trong cường kinh, bao gồm: (1) Điều trị tối ưu?, (2) Thuốc tránh thai kết hợp dạng vòng đặt âm đạo, (3) Vai trò của Ulipristal acetate và (4) Vai trò của thuốc cầm máu.

Điều trị tối ưu?

Nhiều nghiên cứu đã chứng minh giá trị vượt trội của dụng cụ tử cung chứa levonogestrel trong điều trị cường kinh so với các điều trị nội khoa khác về hiệu quả điều trị, tính kinh tế và chất lượng cuộc sống^[6,7]. So với các phương pháp điều trị ngoại khoa, điều trị cường kinh bằng dụng cụ tử cung chứa levonogestrel ít tốn kém hơn và mang lại chất lượng cuộc sống cao hơn^[3,4,8,9]. Hầu hết các hướng dẫn điều trị cường kinh trên thế giới đều xem đây như là điều trị đầu tay^[5]. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, tỷ lệ kê toa dụng cụ tử cung chứa levonogestrel để điều trị cường kinh khá thấp, chỉ khoảng 2,4% theo nghiên cứu của van den Brink và cộng sự (2017)^[10]. Các tác dụng phụ thường gặp của dụng cụ tử cung chứa levonogestrel là rong huyết và các triệu chứng khác gồm: đau vú, đau bụng, đau đầu. Tuy nhiên, các tác dụng phụ này hiếm khi dẫn đến việc ngừng sử dụng, khoảng 79% phụ nữ tiếp tục dùng dụng cụ tử cung chứa levonogestrel sau một năm^[7]. Chống chỉ định của dụng cụ tử cung chứa levonogestrel là chảy máu âm đạo chưa rõ nguyên nhân và nhiễm trùng tử cung^[2].

Bảng 1 . Hiệu quả của những trị liệu hormone làm giảm lượng máu kinh ở phụ nữ đã xác định cường kinh.

	Mức độ giảm lượng máu kinh	Thời gian điều trị	Hiệu quả so sánh	Tham khảo
Chế phẩm chứa hormon phối hợp				
Thuốc tránh thai phối hợp chứa ethinyl estradiol	35%	12 tháng	Trước và sau điều trị	Shabaan et al., 2011
Thuốc tránh thai kết hợp chứa estradiol valerate và dienogest	60%	7 tháng	Trước và sau điều trị	Fraser et al., 2012
Chế phẩm chỉ chứa progestin				
Progestin pha hoàng thể	Kém hơn thuốc được so sánh, 22%	6 tháng	Acid tranexamic, danazol, Trước và sau điều trị	Lethaby, 2008 Kaunitz et al., 2010
Progestin kéo dài chu kỳ kinh (NETA 5mg)	87%	3 tháng	Trước và sau điều trị	Irvine et al., 1998
Dụng cụ tử cung chứa levonogestrel	86%-97%	6-12 tháng	Trước và sau điều trị	Anderson and Rybo, 1990 Milsom et al., 1991 Reid & Virtanen-Kari 2005 Shabaan et al., 2011 Kaunitz et al., 2010

Bảng 2. Các hướng dẫn quốc gia về điều trị xuất huyết âm đạo bất thường/cường kinh. Tóm tắt các khuyến cáo về điều trị bằng hormone.

	Canada	Phần Lan	Pháp	Anh/NICE	Mỹ/ACOG
Điều trị nội trước tiên	x	x	x	x	x
Loại AUB	AUB	HMB	HMB	HMB	AUB-O
Thứ tự hiệu quả của các thuốc hay phương pháp điều trị nội					
Thuốc tránh thai kết hợp	Làm giảm máu kinh hiệu quả	khuyến cáo	3.	2.	2.
Progestin pha hoàng thể	Không hiệu quả	không hiệu quả	Không đề cập	Không nên dùng	3.
Progestin kéo dài chu kỳ kinh	Làm giảm máu kinh hiệu quả	khuyến cáo	4.	3.	Không đề cập
DMPA	Làm giảm máu kinh hiệu quả	không khuyến cáo	Không đề cập	3.	Không đề cập
Dụng cụ tử cung chứa levonogestrel	Làm giảm máu kinh hiệu quả	khuyến cáo	1.	1.	1.
Acid Tranexamic	Có thể sử dụng	khuyến cáo	2.	2.	2.
NSAIDs	Có thể sử dụng	khuyến cáo	5.	2.	3.
Tham khảo	Singh et al., 2013	www.kaypahoito.fi	Marret et al, 2010	www.nice.org.uk	ACOG Practice bulletin, 2013

1,2,3,4,5: thứ tự hiệu quả của các phương pháp ở từng quốc gia (Từ 1 đến 5: thứ tự hiệu quả giảm dần).

Thuốc tránh thai kết hợp dạng vòng đặt âm đạo

Một nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên trên 50 phụ nữ^[11] so sánh hiệu quả điều trị cường kinh của thuốc tránh thai kết hợp dạng vòng đặt âm đạo và thuốc tránh thai kết hợp đường uống cho thấy độ giảm điểm số bảng đánh giá máu bằng hình ảnh (PBAC: pictorial blood assessment chart), thời gian chảy máu và suất độ chảy máu sớm là tương đương nhau trong hai nhóm. Tuy nhiên, thuốc tránh thai kết hợp dạng vòng đặt âm đạo kiểm soát chu kỳ kinh tốt hơn và đem lại sự tuân thủ điều trị cũng tốt hơn.

Vai trò của Ulipristal acetate

Là một thuốc điều hòa chọn lọc thụ thể progesteron (SPRMs), ulipristal acetate có ưu thế hơn các thuốc khác trong cùng nhóm nhờ tính đối kháng corticoid thấp và khả năng gây sảy thai không đáng kể. Ulipristal acetate có hiệu quả rất tốt trong điều trị cường kinh do u xơ cơ tử cung nhờ khả năng giảm kích thước khối u hiệu quả. Không có tác dụng phụ nào đáng chú ý, ngoại trừ tình trạng thay đổi nội mạc tử cung liên quan đến thuốc điều hòa thụ thể progesteron (PAEs). Tuy nhiên, tình trạng này thường biến mất nhanh sau điều trị hoặc không đáng kể nếu chia lộ trình điều trị thành từng đợt 3 tháng xen kẽ với 2 tháng không dùng thuốc.^[12]

Vai trò của các thuốc cầm máu

Điều trị cầm máu bao gồm axit tranexamic và desmopressin (DDAVP hay 1-deamino-8-D-arginine vasopressin), chúng thường được sử dụng để điều trị cường kinh do các bệnh lý rối loạn đông máu di truyền như von Willerbrand hay Hemophilia. Những điều trị này có thể được sử dụng đơn độc hay kết hợp với các trị liệu hormone^[2]. Trong một bài tổng quan gồm 12 nghiên cứu (690 phụ nữ) của Bitzer J và cộng sự (2015)^[7], lượng máu kinh giảm từ 34-56% ở những người được điều trị với >3 mg tranexamic acid trong 5 ngày. Một bài tổng quan hệ thống của Ray S và cộng sự (2016)^[13] gồm ba nghiên cứu cắt ngang (175 phụ nữ) so sánh các điều trị nội khoa trong trường hợp cường kinh ở phụ nữ có bệnh lý chảy máu di truyền hay mắc

phải, trong đó hai nghiên cứu (59 phụ nữ) không tìm thấy bằng chứng rõ ràng về việc desmopressin làm giảm lượng máu kinh khi so sánh với giả dược. Nghiên cứu còn lại (116 phụ nữ) cho thấy sử dụng tranexamic acid làm giảm rõ rệt lượng máu kinh hơn so với desmopressin với sự khác biệt trung bình là 41,6 mL (KTC 95% 19,6-63) ($P < 0,0002$).

KẾT LUẬN

Hiện nay, điều trị nội khoa vẫn là đầu tay đối với cường kinh ở hầu hết phụ nữ.

Trong đó, dụng cụ tử cung chứa levonogestrel đã chứng minh tác dụng gần như tương đương với các phương pháp phẫu thuật như cắt tử cung hay cắt đốt nội mạc nhưng mang lại hiệu quả kinh tế và chất lượng cuộc sống cao hơn.

Các điều trị thuốc khác nên cân nhắc trong những trường hợp cụ thể, đặc biệt là ulipristal acetate trong điều trị cường kinh do u xơ cơ tử cung. Phẫu thuật chỉ được đặt ra nếu các phương pháp nêu trên thất bại.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fraser, I.S., et al., The FIGO recommendations on terminologies and definitions for normal and abnormal uterine bleeding. *Semin Reprod Med*, 2011. 29(5): p. 383-90.
2. Davies, J. and R.A. Kadir, Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*, 2017. 151 Suppl 1: p. S70-S77.
3. Marjoribanks, J., A. Lethaby, and C. Farquhar, Surgery versus medical therapy for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016(1): p. Cd003855.
4. Health Quality Ontario, Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System (52 mg) for Idiopathic Heavy Menstrual Bleeding: A Health Technology Assessment. *Ont Health Technol Assess Ser*, [Internet], 2016. 16(18): p. 1-119.
5. Heikinheimo, O. and I. Fraser, The current status of hormonal therapies for heavy menstrual bleeding. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 40: p. 111-120.
6. Kiseli, M., et al., Comparison of Therapeutic Efficacies of Norethisterone, Tranexamic Acid and Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System for the Treatment of Heavy Menstrual Bleeding: A Randomized Controlled Study. *Gynecol Obstet Invest*, 2016. 81(5): p. 447-53.
7. Bitzer, J., et al., Medical management of heavy menstrual bleeding: a comprehensive review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*, 2015. 70(2): p. 115-30.
8. Adiguzel, C., et al., Evaluation of quality of life and cost-effectiveness of definitive surgery and the levonorgestrel intrauterine system as treatment options for heavy menstrual bleeding. *Turk J Med Sci*, 2017. 47(3): p. 789-794.
9. Spencer, J.C., et al., Cost effectiveness of treatments for heavy menstrual bleeding. *Am J Obstet Gynecol*, 2017.
10. van den Brink, M.J., et al., Incidence and treatment of heavy menstrual bleeding in general practice. *Fam Pract*, 2017.
11. Dahiya, P., et al., Efficacy of combined hormonal vaginal ring in comparison to combined hormonal pills in heavy menstrual bleeding. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016. 203: p. 147-51.
12. Bouchard, P. and N. Chabbert-Buffet, The history and use of the progesterone receptor modulator ulipristal acetate for heavy menstrual bleeding with uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2017. 40: p. 105-110.
13. Ray, S. and A. Ray, Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016. 11: p. Cd010338.

BẤT THƯỜNG TỬ CUNG TRONG SẴY THAI LIÊN TIẾP

Hê Thanh Nhã Yến

Bệnh viện Mỹ Đức



Sẩy thai liên tiếp theo định nghĩa của Hội Y học sinh sản Mỹ (ASRM, 2012) là khi có ít nhất hai lần sẩy thai lâm sàng. Đây là một bệnh lý cần được tiếp cận một cách toàn diện để tìm nguyên nhân và có hướng chuẩn bị chăm sóc thai kỳ tốt hơn.

Trong các nguyên nhân của sẩy thai liên tiếp, nhóm bất thường cấu trúc tử cung đóng vai trò quan trọng. Thực tế, thách thức lớn trong tiếp cận những trường hợp sẩy thai liên tiếp có kèm bất thường tử cung là phương pháp chẩn đoán và điều trị thường xâm lấn, chi phí cao; trong khi đó, việc khẳng định nguyên nhân sẩy thai chỉ do bất thường tử cung hay do nguyên nhân nào khác là bài toán khó.

Bài viết này cung cấp số liệu tổng thể về phân loại và mức độ ảnh hưởng của các bất thường cấu trúc tử cung ở phụ nữ sẩy thai liên tiếp cũng như cập nhật một số hướng xử trí trong thực hành lâm sàng được báo cáo trong các nghiên cứu gần đây.

DỊCH TẾ

Bất thường cấu trúc tử cung bẩm sinh hiện diện ở 13-17% phụ nữ sẩy thai liên tiếp, trong khi tỉ lệ này ở dân số chung chỉ khoảng 4-7%^[1]. Các bất thường khác, có thể gọi là mắc phải, như polyp, u xơ tử cung hoặc dính buồng tử cung trong thực tế rất khó xác định. Nếu tính gộp chung cả hai nhóm bất thường này thì tỉ lệ dao động từ 11-23% trong nhóm phụ nữ sẩy thai liên tiếp^[2].

BẤT THƯỜNG CẤU TRÚC TỬ CUNG BẨM SINH

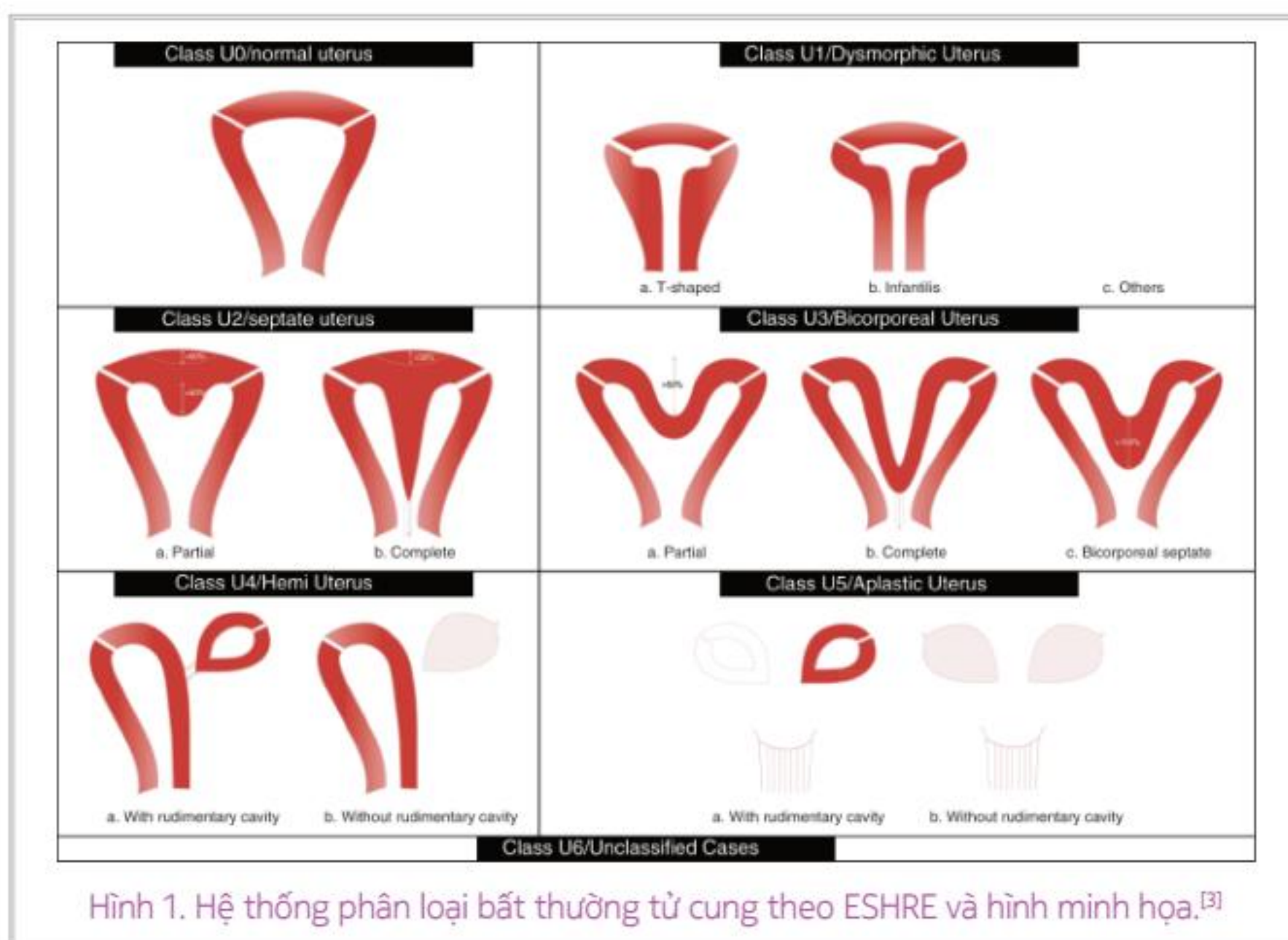
Bất thường cấu trúc tử cung bẩm sinh theo phân loại mới nhất của Hội Sinh sản và Phôi học người châu Âu (ESHRE, 2013) được chia thành 6 nhóm theo **bảng 1** và **hình 1**.

Hệ thống phân loại này được xây dựng dựa trên sự đồng thuận của nhiều chuyên gia hàng đầu về lĩnh vực với những đặc trưng cơ bản như sau:

- Phân loại dựa trên giải phẫu học (không dựa trên mô phôi học),
- Các bất thường chia làm nhóm chính (cấu trúc thuộc tử cung có chung nguồn gốc phôi thai) và dưới nhóm (mức độ, vị trí bất thường của cấu trúc)
- Bất thường cổ tử cung và âm đạo được xếp riêng.

Trong một nghiên cứu cắt ngang lớn thực hiện trên 1.020 phụ nữ sẩy thai liên tiếp, Carolyn và cộng sự tiến hành siêu âm bơm nước buồng tử cung 3 chiều (3D SHG) cho 875 bệnh nhân. Những trường hợp có bất thường sẽ được phẫu thuật nội soi chẩn đoán. Các tác giả ghi nhận 169 trường hợp bất thường cấu trúc tử cung. Tử cung có vách ngăn chiếm đa số trong nhóm bất thường bẩm sinh và u xơ tử cung chiếm đa số trong nhóm mắc phải^[4].

Bên cạnh SHG, một số phương tiện khác cũng được sử dụng để chẩn đoán vách ngăn tử cung như chụp cản quang buồng tử cung - vòi trứng (HSG), siêu âm ngả âm đạo (TUV), chụp cộng hưởng từ



Hình 1. Hệ thống phân loại bất thường tử cung theo ESHRE và hình minh họa.^[3]

Bảng 1. Phân nhóm bất thường cấu trúc tử cung bẩm sinh theo phân loại mới nhất của Hội Sinh sản và Phôi học người châu Âu.

Bất thường tử cung		
Nhóm chính	Dưới nhóm	Nhóm kèm theo
U0	Tử cung bình thường	C0 Cổ tử cung bình thường
U1	- Dạng chữ T - Nhi hóa - Khác	C1 Cổ tử cung cổ vách ngăn
		C2 2 cổ tử cung bình thường
U2	- Một phần - Hoàn toàn	C3 Bất sản cổ tử cung một bên
U3	- Một phần - Hoàn toàn 2 sừng có vách ngăn	C4 Bất sản cổ tử cung
U4	- Kèm khoang thô sơ (thông nối hoặc không có sừng) - Không kèm khoang thô sơ (có sừng không có khoang bên trong/ không sừng)	V0 Âm đạo bình thường
		V1 Âm đạo có vách ngăn kéo dài, không tắc nghẽn
U5	- Kèm khoang thô sơ (sừng một bên hay 2 bên) - Không kèm khoang thô sơ (di tích tử cung 1 bên hay 2 bên/bất sản)	V2 Âm đạo có vách ngăn kéo dài, tắc nghẽn
		V3 Âm đạo có vách ngăn ngang và / hoặc màng trinh không thủng
U6	Bất thường không phân loại	V4 Bất sản âm đạo
U		C
		V

(MRI). Artur và cộng sự nghiên cứu so sánh độ chính xác của SHG và HSG đã ghi nhận độ chính xác của hai phương pháp này là không khác biệt, tuy nhiên SHG có ưu thế hơn trong việc giúp phân biệt giữa vách ngăn tử cung với tử cung hai sừng. Theo các tác giả, SHG là biện pháp ít xâm lấn, ít lợi về mặt hiệu quả và chi phí cao trong chẩn đoán bất thường cấu trúc tử cung, đặc biệt là tử cung có vách ngăn^[5]. Độ chính xác của MRI trong chẩn đoán tử cung có vách ngăn vẫn chưa thống nhất. Có tác giả ghi nhận MRI có độ chính xác đến 100%, tác giả khác chỉ báo cáo 50%. Nhìn chung, kết hợp các phương tiện chẩn đoán hình ảnh giúp tăng độ chính xác cho chẩn đoán và đến nay nội soi chẩn đoán vẫn là tiêu chuẩn vàng.

Có 79% thai kỳ ở phụ nữ có vách ngăn tử cung sẽ kết thúc bằng sảy thai^[6]. Nghiên cứu hồi cứu 128 bệnh nhân vô sinh nguyên phát và sảy thai liên tiếp được chẩn đoán có vách ngăn tử cung và được nội soi cắt vách ngăn. Kết cục ghi nhận có 78 phụ nữ có thai (60,9%) và 70 trẻ sinh sống. Phân tích riêng trong nhóm sảy thai liên tiếp, tỉ lệ sảy thai liên tiếp giảm có ý nghĩa thống kê^[7]. ASRM khuyến cáo phẫu thuật nội soi cắt vách ngăn tử cung ở phụ nữ sảy thai liên tiếp và hiện chưa có phương pháp phẫu thuật nào chỉ định cho trường hợp tử cung đôi hoặc một sừng^[8].

Bất thường cấu trúc tử cung mắc phải

Bất thường cấu trúc tử cung mắc phải bao gồm u xơ tử cung, polyp và dính buồng tử cung. Polyp và dính buồng tử cung có thể được chẩn đoán bằng SHG, HSG và nội soi buồng tử cung điều trị. U xơ tử cung là nguyên nhân bất thường cấu trúc tử cung mắc phải thường gặp nhất ở phụ nữ sảy thai liên tiếp. Phân loại u xơ tử cung theo Hội Sản Phụ khoa Thế giới (FIGO) dựa trên vị trí và tương quan so với cấu trúc tử cung, cụ thể theo **bảng 2**. Theo tổng quan hệ thống năm 2016 của Russo và cộng sự, tỷ lệ u xơ có cuống trong buồng tử cung và dưới niêm mạc tử cung trong nhóm phụ nữ có tiền sử ≥ 2 lần sảy thai là 4,08%, và tỷ lệ này cao nhất trong nhóm từng sảy thai ≥ 3 lần (5,91%)^[9]. U xơ tử cung cũng là yếu tố làm tăng nguy cơ chiều dài kênh cổ tử cung ngắn khi siêu âm ngả âm đạo ở

thai 17-23 tuần (OR 2,29, KTC 95%: 1,40-3,74)^[10].

Trong thực tế, các phương pháp điều trị một bệnh lý phụ khoa phổ biến như u xơ tử cung khá đa dạng và phong phú từ điều trị nội khoa đến phẫu thuật vi xâm lấn, xâm lấn. Tuy nhiên, hiện tại vẫn chưa có nhiều dữ liệu về hiệu quả điều trị u xơ tử cung trong việc cải thiện kết cục thai kỳ ở phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp. Tổng quan hệ thống của thư viện Cochrane năm 2012 ghi nhận không có sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai giữa các phụ nữ có những loại u xơ tử cung khác nhau và phẫu thuật cắt u xơ tử cung không giảm tỷ lệ sảy thai so với nhóm không phẫu thuật. Khi đánh giá về tác động giảm tỷ lệ sảy thai giữa hai kiểu phẫu thuật cắt u xơ tử cung (phẫu thuật hở so với phẫu thuật nội soi) cho thấy cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Vấn đề đặt ra là tổng quan này chỉ dựa trên 3 nghiên cứu so sánh với cỡ mẫu nhỏ^[12]. Nhiều nghiên cứu gần đây đánh giá cao phẫu thuật vi xâm lấn bóc u xơ tử cung, có thể kèm theo hướng dẫn của robot. Vi phẫu thuật có hiệu quả cao, ảnh hưởng tốt lên tâm lý bệnh nhân và thời gian hồi phục nhanh, vì vậy được khuyến cáo nhắc lựa chọn trong xử trí các bất thường tử cung mắc phải (polyp, u xơ tử cung,...)^[13].

Một phương pháp khác điều trị u xơ tử cung ít xâm lấn cũng được nghiên cứu khá rộng rãi hiện nay là thuyên tắc động mạch tử cung (UAE: Uterine Artery Embolization). Tổng quan của thư viện Cochrane năm 2014 cho thấy trong nhiều trường hợp thuyên tắc động mạch tử cung kém ưu thế hơn so với phẫu thuật bóc u xơ tử cung về hiệu quả cải thiện tỷ lệ mang thai và sinh sống (lần lượt với OR 0,29; KTC 95%: 0,10-0,85 và OR 0,26; KTC 95%: 0,08-0,84)^[14].

KẾT LUẬN

Bất thường cấu trúc tử cung bẩm sinh và mắc phải là nhóm bệnh lý thường gặp ở phụ nữ sảy thai liên tiếp. Sử dụng các phương tiện chẩn đoán hình ảnh như SHG, HSG và MRI giúp định hướng chẩn đoán loại bất thường, sau đó cần nội soi buồng tử cung - ổ bụng để chẩn đoán và điều trị. Phẫu thuật nội soi cắt vách ngăn được khuyến cáo cho phụ nữ có vách ngăn tử cung nhằm giảm thiểu sảy thai. Điều trị phẫu thuật u xơ tử cung cho phụ nữ tiền sử

sảy thai liên tiếp là chỉ định còn tranh cãi, cần được cân nhắc trong từng trường hợp cụ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Saravelos SH, Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal. Hum Reprod Update. 2008 May 22;14(5):415-29.
2. Cogendez E, Post-abortion hysteroscopy: a method for early diagnosis of congenital and acquired intrauterine causes of abortions. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2011 May;156(1):101-4.
3. Grimbizis GF, The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Hum Reprod. 2013 Aug 1;28(8):2032-44.
4. Jaslow CR, Effect of prior birth and miscarriage frequency on the prevalence of acquired and congenital uterine anomalies in women with recurrent miscarriage: a cross-sectional study. Fertil Steril. 2013 Jun;99(7):1916-1922. e1.
5. Ludwin A, Diagnostic accuracy of sonohysterography, hysterosalpingography and diagnostic hysteroscopy in diagnosis of arcuate, septate and bicornuate uterus: Tools used in uterine anomaly diagnosis. J Obstet

6. Gynaecol Res. 2011 Mar;37(3):178-86.
7. Horner HA, The septate uterus: a review of management and reproductive outcome. Fertil Steril. 2000;73(1):1-14.
8. Bendifallah S, Metroplasty for AFS Class V and VI Septate Uterus in Patients With Infertility or Miscarriage: Reproductive Outcomes Study. J Minim Invasive Gynecol. 2013 Mar;20(2):178-84.
9. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. Fertil Steril. 2012 Nov;98(5):1103-11.
10. Russo M, Prevalence of Uterine Myomas Among Women with 2 or More Recurrent Pregnancy Losses: A Systematic Review. J Minim Invasive Gynecol. 2016 Jul;23(5):702-6.
11. Bliz MJ, Uterine fibroids at routine second-trimester ultrasound survey and risk of sonographic short cervix. J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Jan 14;1-7.
12. Munro MG, FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age. Int J Gynecol Obstet. 2011 Apr;113(1):3-13.
13. Metwally M, Surgical treatment of fibroids for subfertility. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cited 2017 Aug 16]. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003857.pub3>
14. Bailey AP, Minimally Invasive Surgical Options for Congenital and Acquired Uterine Factors Associated with Recurrent Pregnancy Loss. Womens Health. 2015 Mar;11(2):161-7.
15. Gupta JK, Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids. In: The Cochrane Collaboration, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cited 2017 Aug 14]. Available from: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858>.

Bảng 2. Hệ thống phân loại u xơ tử cung theo FIGO [11].

Bất thường tử cung	
Dưới niêm mạc tử cung	0 Có cuống, trong buồng tử cung
	1 < 50% trong cơ tử cung
	2 50% trong cơ tử cung
Trong cơ tử cung	3 Tiếp xúc với niêm mạc tử cung, 100% trong cơ tử cung
	4 Trong cơ tử cung
	5 Dưới thanh mạc, 50% trong cơ tử cung
Dưới thanh mạc	6 Dưới thanh mạc, < 50% trong cơ tử cung
	7 Dưới thanh mạc tử cung, có cuống
	8 Loại khác (ở cổ tử cung, cơ quan khác)

Loại số 2 và số 5 được tách biệt nhau bởi dấu gạch ngang. Loại số 2 liên quan với lớp nội mạc tử cung, còn loại số 5 liên quan với thanh mạc.

Lần lượt là loại u xơ tử cung nằm dưới niêm mạc hoặc dưới phúc mạc, kèm tiêu chuẩn $< \frac{1}{2}$ đường kính u xơ nằm trong lớp niêm mạc hoặc nằm trong khoang phúc mạc.



VAI TRÒ CỦA SIÊU ÂM TRONG TIÊN LƯỢNG SINH NGẢ ÂM ĐẠO SAU MỔ LẤY THAI

Nguyễn Hoàng Long¹, Hà Tố Nguyên²

¹Trường Đại học Y Dược Huế, ²Bệnh viện Từ Dũ



MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, tỷ lệ mổ lấy thai đã gia tăng nhanh chóng ở hầu hết tất cả các nước trên thế giới với nhiều nguyên nhân khác nhau. Theo Tổ chức Y tế thế giới, tỷ lệ mổ lấy thai trung bình dao động từ 10-15%, tuy nhiên năm 2008 có đến 69% nước trên thế giới có tỷ lệ mổ lấy thai >15%. Trong đó, có thể kể đến một số nước có tỷ lệ mổ lấy thai cao như Brazil (45,9%), Iran (41,9%), Hoa Kỳ (30,3%)... (WHO, 2010). Trong vòng 15 năm từ 1990 đến 2014, tỷ lệ mổ lấy thai đã tăng lên gần gấp đôi ở trên toàn thế giới, trong đó các nước châu Mỹ Latin, bắc Mỹ và châu Âu luôn có tỷ lệ mổ lấy thai >25% (Betrán, 2016) (**Biểu đồ 1**).

Mổ lấy thai thực sự là cuộc cách mạng của chuyên ngành sản phụ khoa khi thay đổi hoàn toàn khái niệm “cửa sinh là cửa tử”. Tuy nhiên, các bằng chứng hiện tại cho thấy tỷ lệ mổ lấy thai tăng lên không những cải thiện được những biến chứng của thai kỳ, mà ngược lại còn làm tăng tỷ lệ bệnh tật, tỷ lệ tử vong ở cả bà mẹ và thai nhi (WHO, 2005). Hơn nữa, sự gia tăng tỷ lệ mổ lấy thai còn kéo theo biến chứng xảy ra trong thai kỳ tiếp theo do sẹo mổ cũ, như thai làm tổ ở sẹo mổ cũ, nhau bám chặt, vỡ tử cung.

Trước thực trạng như trên, các nhà sản phụ khoa trên thế giới và chính phủ các nước đã có những nỗ lực nhằm làm giảm tỷ lệ mổ lấy thai. Một trong những giải pháp đã được đề cập từ những năm 70 đó là sinh ngả âm đạo sau mổ lấy thai, rất phổ biến ở các quốc gia châu Âu và châu Mỹ.

Những nghiên cứu gần đây cho thấy, sinh ngả âm đạo sau mổ lấy thai có nhiều lợi ích như tránh một cuộc phẫu thuật, giảm lượng máu mất, thời gian hồi phục nhanh, giảm tỷ lệ nhiễm trùng và không tăng nguy cơ sơ sinh (ACOG, 2010). Đến nay, các hiệp hội sản phụ khoa như Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG, 2010), Hiệp hội Sản Phụ khoa Canada (SOGC, 2005), Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh (RCOG, 2015)... đã đưa ra các khuyến cáo cho sinh ngả âm đạo sau mổ lấy thai. Vấn đề cốt lõi trong phương pháp này vẫn là giảm thiểu nguy cơ vỡ tử cung trong chuyển dạ, với tỷ lệ thường gặp là 1:1146 trường hợp (Gerard G Nahum, 2016). Vì vậy, hiện nay nhiều nghiên cứu đã được thực hiện với việc sử dụng siêu âm chẩn đoán nhằm tiên lượng vỡ tử cung ở những trường hợp mang thai có sẹo mổ cũ, trong đó hình thái sẹo mổ cũ và độ dày đoạn dưới tử cung là hai yếu tố chính để tiên lượng trong những trường hợp này.

ĐÁNH GIÁ HÌNH THÁI KHUYẾT SẸO MỔ LẤY THAI Ở TỬ CUNG KHÔNG MANG THAI

Định nghĩa

Khuyết sẹo mổ lấy thai (hay còn gọi là NICHE) là sự mất liên tục của lớp cơ tại vị trí mổ lấy thai trước đó. Trên siêu âm thường được mô tả là một vùng giảm âm có hình chữ V (Naji, 2012). Tỷ lệ khuyết sẹo mổ lấy thai khác nhau tùy thuộc vào định nghĩa của khuyết sẹo mổ lấy thai. Tuy nhiên, sẹo mổ cũ trên siêu âm có thể xuất hiện với một số hình ảnh

như hình tam giác, bán nguyệt, hình chữ nhật, hình tròn, hình giọt nước, hình ảnh bong bóng (Bij De Vaate, 2011).

Giả thuyết hình thành khuyết sẹo mổ cũ

Tác giả Vervoort và cộng sự (2015) đưa ra các giả thuyết để giải thích cho sự hình thành sẹo mổ cũ:

- Vết mổ thấp có thể xuyên qua các mô của cơ tử cung, bao gồm các tuyến tiết nhầy, làm giảm sự lành vết thương. Dịch nhầy được tiết ra sẽ làm cho các sợi cơ ở hai bên không liền được với nhau, cũng như việc tích tụ dịch sẽ làm cho khuyết sẹo mổ cũ tăng kích thước theo thời gian.
- Khâu không đủ các lớp của tử cung. Khi không lấy đủ lớp cơ và niêm mạc tử cung, sẽ dẫn đến hình thành khuyết sẹo mổ cũ ở phần sâu.
- Thao tác mổ lấy thai làm tăng hiện tượng dính, đặc biệt là vị trí sẹo mổ cũ và thành bụng, ảnh hưởng lên quá trình liền sẹo.

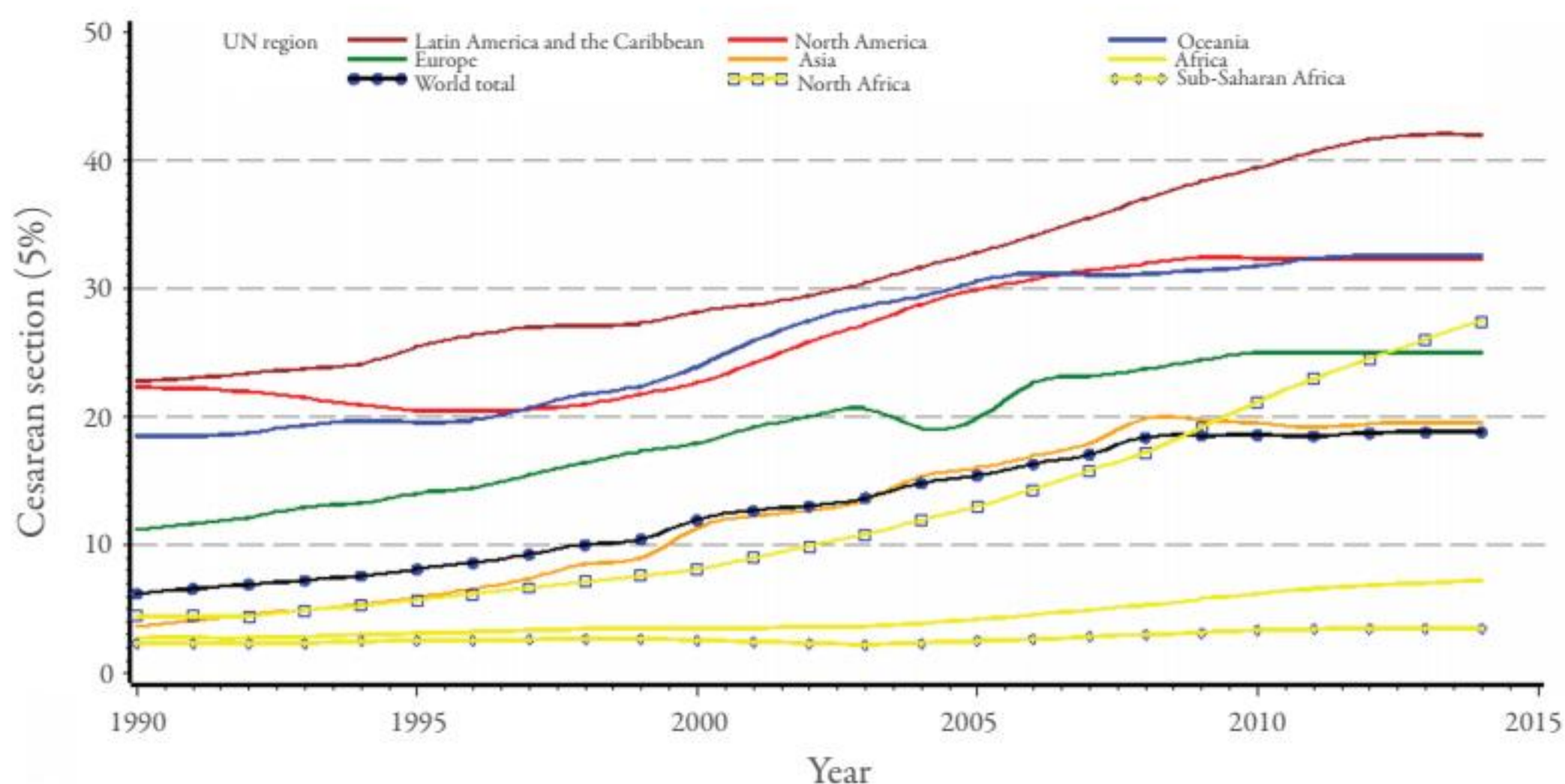
- Các bệnh lý có sẵn ảnh hưởng lên sự liền sẹo.

Siêu âm đánh giá sẹo mổ lấy thai

Để đánh giá sẹo mổ cũ tốt nhất nên thực hiện bằng siêu âm đầu dò âm đạo (TVS) và đảm bảo một số điều kiện sau (Naji, 2012):

- Chế độ siêu âm: sử dụng chế độ siêu âm quý 1 hoặc chế độ siêu âm phụ khoa.
- Độ sâu: cần lấy hết đoạn dưới của tử cung, bao gồm kênh cổ tử cung đến lỗ ngoài cổ tử cung nếu có thể.
- Bề rộng: cần chỉnh chế độ full range, thấy được hình ảnh cả kênh cổ tử cung liên tục với đoạn dưới và đáy tử cung.
- Thấy rõ được kênh nội mạc cổ tử cung là một đường echo kém mỏng. Chú ý không là đè ép vào cổ tử cung vì có thể gây kéo dẫn cổ tử cung.

Các thông số cần đo: Độ sâu khuyết sẹo mổ lấy thai (D) và bề dày cơ tử cung còn lại (T) (**hình 5**).



Biểu đồ 1. Sự gia tăng tỷ lệ mổ lấy thai các vùng trên thế giới.

Bảng 1. Định nghĩa và tần suất hình ảnh sẹo mổ lấy thai theo từng tác giả.

Tác giả	Định nghĩa	Tần suất
Bij de Vaate (2010)	Vùng phản âm trống ở vị trí sẹo mổ lấy thai có độ sâu tối thiểu 1 mm	24%
Lil Valentine (2009)	Có sự lõm ở vùng sẹo mổ lấy thai	69%
Ofili – Yebovi (2008)	Cơ tử cung vùng sẹo mổ lấy thai mỏng	19%
M. Valenzano (2006)	Vùng phản âm trống hình tam giác ở vị trí sẹo mổ lấy thai	59.5%

Mối liên quan giữa khuyết sọ mô lấy thai và các biến chứng

Nhiều nghiên cứu cho thấy có mối liên quan giữa khuyết sọ mô cũ lấy thai với một số biến chứng về mặt phụ khoa như ra máu sau mãn kinh, rong kinh, thống kinh, đau hố chậu mạn tính (Wang, 2009). Tuy nhiên cho đến nay có rất ít nghiên cứu đánh giá về mối liên quan giữa khuyết sọ mô cũ và tình trạng vỡ tử cung.

Năm 1994, tác giả Popov đã đưa ra các thông số để khảo sát sọ mô cũ lấy thai, dựa vào đó Ejub Basic và cộng sự (2012) đã xây dựng bảng điểm sọ mô cũ trên thân tử cung để tiên lượng sinh ngã âm đạo ở thai kỳ sau (**bảng 2**).

Có thể theo dõi sinh ngã âm đạo ở thai kỳ tiếp theo khi điểm từ 9-14, chỉ định mổ lấy thai khi 7-9 điểm. Không sử dụng bảng điểm này nếu độ dày đoạn dưới tử cung <2,5 mm.

ĐÁNH GIÁ ĐỘ DÀY ĐOẠN DƯỚI TỬ CUNG TRONG THAI KỲ

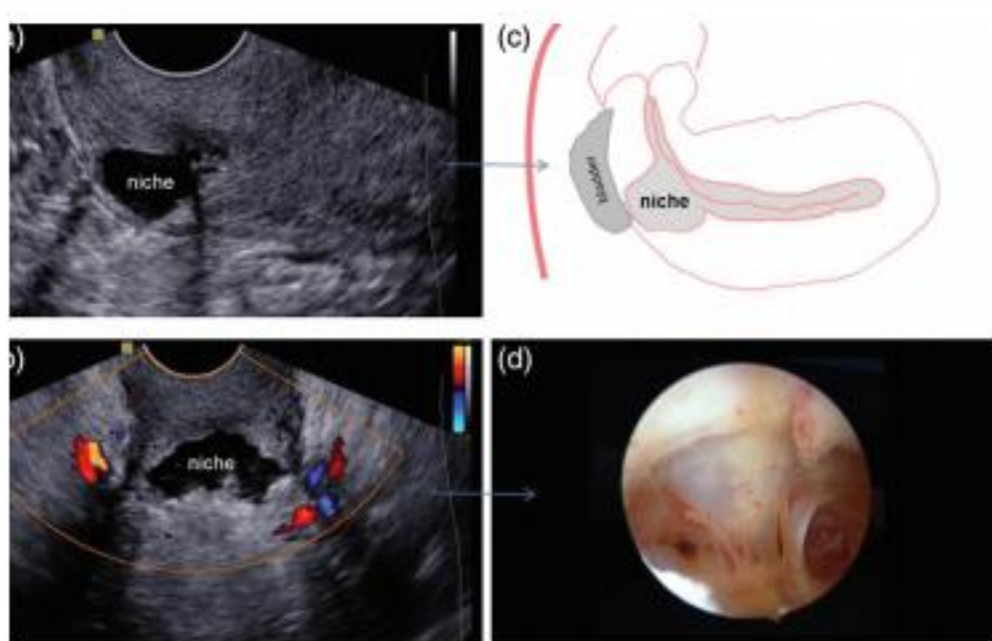
Đoạn dưới tử cung chính là eo tử cung bị kéo giãn trong giai đoạn cuối của thời kỳ thai nghén. Khi được thành lập hoàn toàn đoạn dưới có chiều dài 10 cm và có hình chòm cầu mặt lõm quay lên trên ôm lấy ngôi thai, mặt lồi khớp với khung chậu và thông với lỗ trong cổ tử cung. Cấu tạo đoạn dưới tử cung có lớp phúc mạc bám vào lớp cơ qua một lớp liên kết



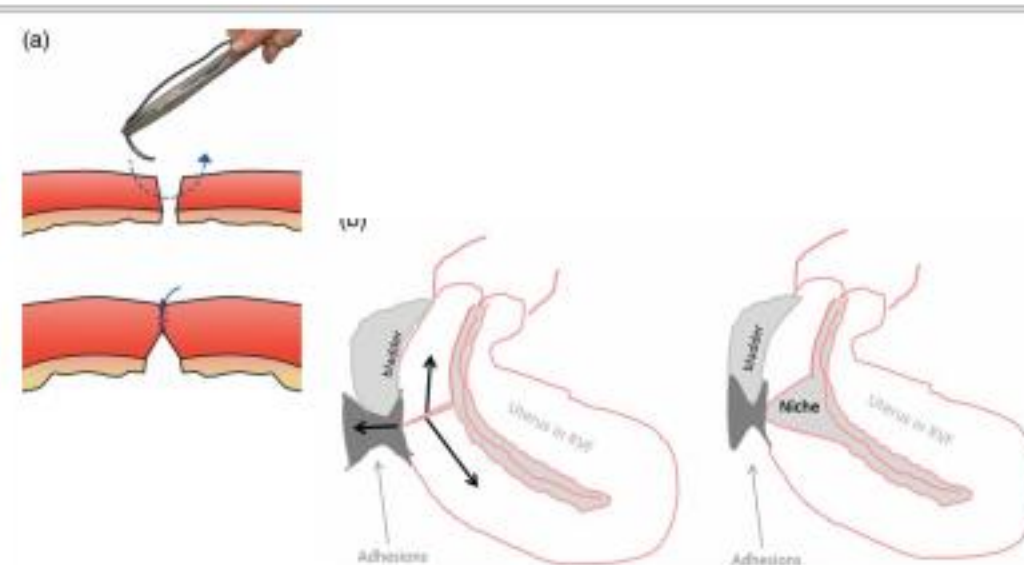
Hình 1. Hình ảnh minh họa khuyết sọ mô cũ lấy thai trên siêu âm.



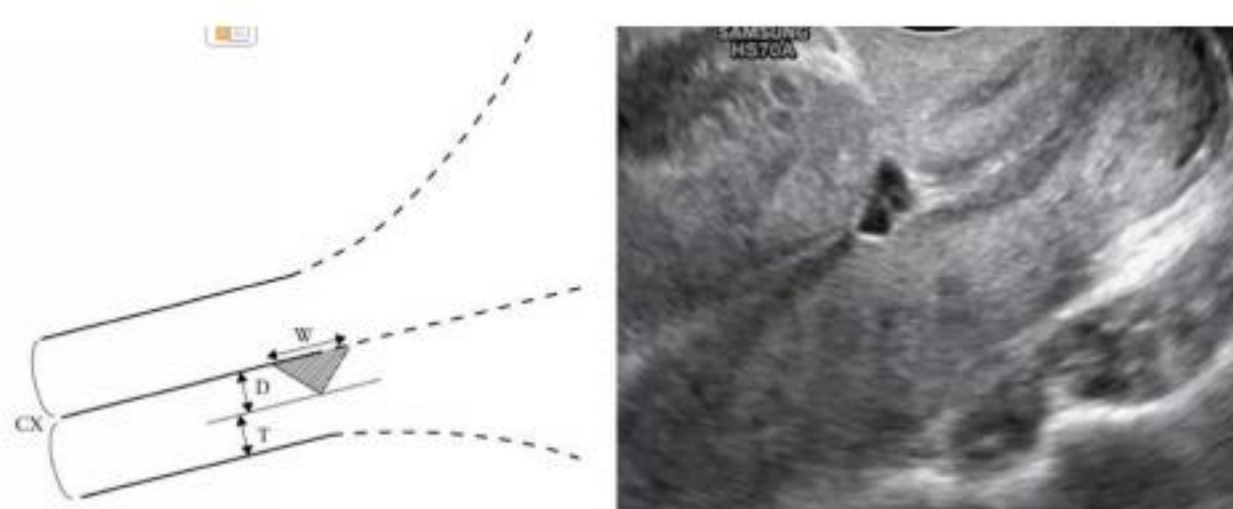
Hình 2. Các hình ảnh khuyết sọ mô cũ lấy thai trên siêu âm.



Hình 3. Hình ảnh khuyết sọ mô cũ.



Hình 4. Hình ảnh mô tả kỹ thuật khâu vết mổ lấy thai và sự hình thành khuyết sọ.



Hình 5. Cách khảo sát và đo các thông số của khuyết sọ mô cũ lấy thai.

Chú thích: (W) Khuyết sọ mô cũ.
(D) Độ sâu khuyết sọ mô cũ.
(T) bề dày cơ tử cung còn lại.

lỏng lẻo nên dễ bóc tách và chỉ có hai lớp cơ nên đây là phần mỏng nhất và dễ bị vỡ nhất khi chuyển dạ.

Có thể đo độ dày đoạn dưới tử cung qua đầu dò đường bụng (TAS) hoặc đường âm đạo (TVS) và chưa có đủ bằng chứng cho thấy việc sử dụng TAS hay TVS có lợi ích hơn (Kok, 2013). Để đo chính xác khi siêu âm ngã bụng cần đảm bảo một số tiêu chuẩn như: bàng quang có nước tiểu và không có cơn gò tử cung. Trên mặt cắt dọc giữa tìm vị trí đoạn dưới tử cung mỏng nhất, sau đó phóng đại màn hình sao cho khi di chuyển con trỏ để đo sẽ thay đổi 0,1 mm. Cơ đoạn dưới tử cung là vùng echo kém giữa thành bàng quang và màng rụng (Bujold, 2010).

- Độ dày đoạn dưới tử cung toàn bộ (FT: total lower uterine segment thickness): đo từ bề mặt bàng quang tiếp xúc với nước tiểu cho đến bề mặt màng rụng tiếp xúc với nước ối.
- Độ dày cơ tử cung (MT: myometrium thickness): đo độ dày lớp cơ có hồi âm kém.

Đa số các nghiên cứu đều cho thấy độ dày toàn bộ đoạn dưới tử cung và độ dày cơ đoạn dưới tử cung có liên quan chặt chẽ với tình trạng khuyết sọ mổ cũ, từ đó được sử dụng để tiên lượng cho sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai.

Tác giả Nicole Jastrow và cộng sự (2010) đã tổng hợp các nghiên cứu trước đây để đánh giá ngưỡng giá trị độ dày đoạn dưới tử cung với tình trạng khuyết sọ mổ lấy thai và vỡ tử cung. Hầu hết các nghiên cứu đều khảo sát đoạn dưới tử cung qua siêu âm trong khoảng thời gian từ sau thời điểm 36 tuần thai kỳ cho đến trước thời điểm chuyển dạ. Các trường hợp khuyết sọ hoặc vỡ tử cung đều được đánh giá bằng quan sát khi mổ lấy thai với các nhóm sau (Qureshi, 1997):

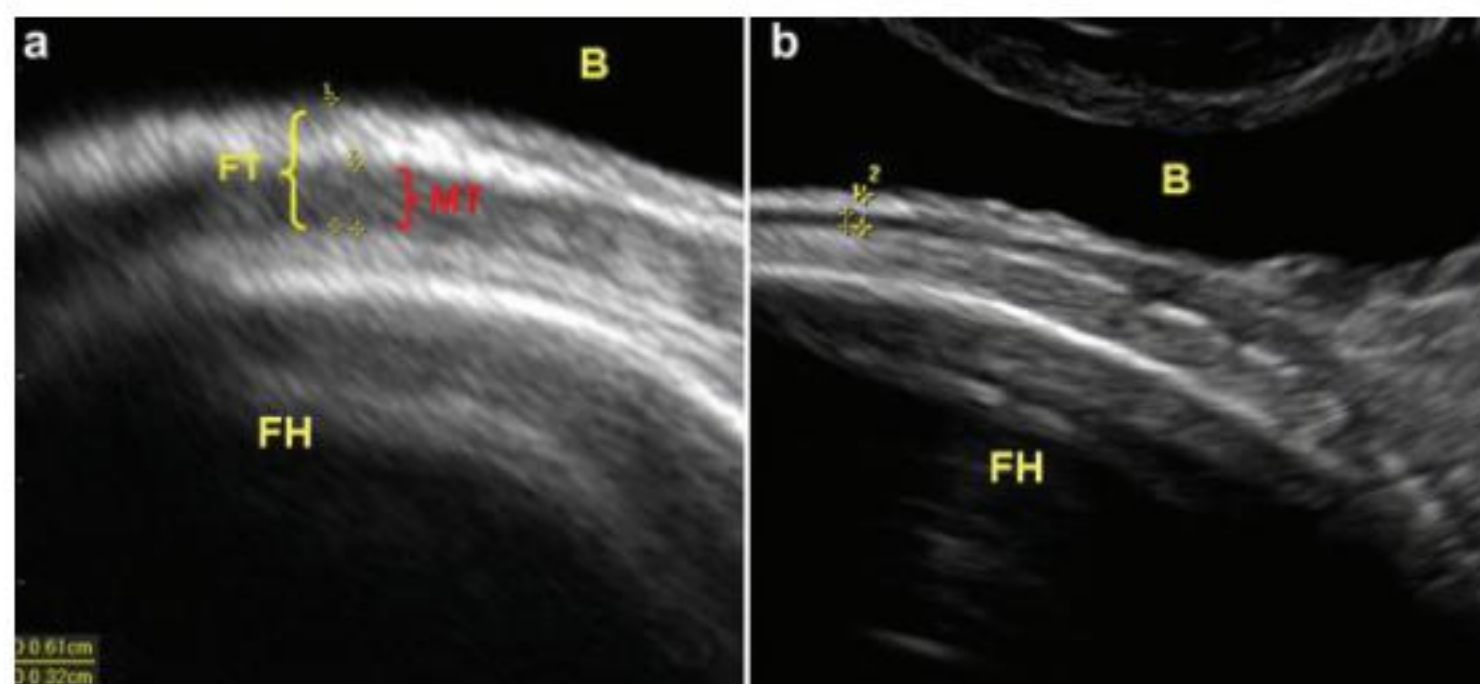
- Nhóm 1: đoạn dưới dày.
- Nhóm 2: đoạn dưới mỏng, nhưng không thấy các phần của thai nhi qua đoạn dưới (ví dụ như đầu/tóc, móng).
- Nhóm 3: đoạn dưới mỏng và thấy rõ các phần thai nhi.

Nhóm 1, 2 được xem là không có khuyết sọ và nhóm 3,4 là có khuyết sọ/vỡ tử cung.

Từ đó có thể thấy rằng giá trị độ dày toàn bộ đoạn dưới tử cung từ 2,0-3,5 mm và độ dày cơ đoạn dưới tử cung từ 1,4-2,0 mm là những ngưỡng giá trị dự báo tốt nhất cho khuyết sọ mổ cũ lấy thai và nguy cơ vỡ tử cung.

Bảng 2. Chỉ số sọ mổ cũ trên thân tử cung.

Hình dạng sọ	Tam giác	2	Hình bong bóng	1
Độ dày sọ	$\geq 3,5$ mm	2	$< 3,5$ mm	1
Bờ ngoài sọ	Lõm	2	Lồi	1
Hồi âm đoạn dưới tử cung	Đồng nhất	2	Không đồng nhất	1
Tăng sinh mạch máu tại sọ	Tăng sinh	2	Không tăng sinh	1
Thể tích sọ	$< 3,5$ mm ³	2	$3,5$ mm ³ - 10 mm ³	1
Sự liên tục của sọ	Liên tục	2	Không liên tục	1
Tổng		14		7



Hình 6. Hình ảnh minh họa đo độ dày đoạn dưới tử cung (Bujold, 2009)

Chú thích: FT: Độ dày toàn bộ đoạn dưới.
MT: độ dày cơ tử cung.

Sự thay đổi của đoạn dưới tử cung phụ thuộc vào tuổi thai và từng giai đoạn thai kỳ (Fukuda, 2016).

Theo kết quả của **bảng 5**, độ dày đoạn dưới tử cung nhỏ hơn bách phân vị thứ 5 khi dưới 1,8 mm ở thời điểm 35 tuần và 1,6 mm ở thời điểm 37 tuần.

KẾT LUẬN

Mặc dù chưa có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa hình thái sẹo mổ cũ lấy thai và khuyết sẹo mổ cũ với kết cục thai kỳ ở lần tiếp theo, đặc biệt là vỡ tử cung trong chuyển dạ. Tuy nhiên sử dụng bảng điểm sẹo mổ cũ lấy thai để tiên lượng khả năng sinh thường hay âm đạo ở thai kỳ tiếp theo.

Độ dày đoạn dưới tử cung đã được nghiên cứu rất nhiều tuy nhiên vẫn chưa có sự thống nhất về ngưỡng giá trị dự báo. Qua các nghiên cứu đã được công bố, có thể thấy giá trị độ dày toàn bộ đoạn dưới tử cung trong khoảng tuổi thai sau 36 tuần thai kỳ từ 2,0 đến 3,5 mm và độ dày cơ đoạn dưới tử cung từ 1,4 mm đến 2,0 mm là những ngưỡng giá trị dự báo tốt nhất nguy cơ khuyết sẹo mổ cũ lấy thai. Bujold và cộng sự (2010) đưa ra ngưỡng tốt nhất của độ dày đoạn dưới tử cung để dự báo vỡ tử cung hoàn toàn khi thử nghiệm sinh ngã âm đạo sau mổ lấy thai (TOL) là 2,3 mm.

Bảng 3. Giá trị dự báo của độ dày toàn bộ đoạn dưới tử cung (FT)

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Siêu âm	Tỷ lệ khuyết sẹo (%)	Ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Rozenberg, 1996	642	Đường bụng	3,9	2,5	32	93
				3,5	88	73
				4,5	100	45
Rozenberg, 1999	198	Đường bụng	1,0	3,5	100	69
Sen, 2004	71	Đường âm đạo	2,8	2,0	100	85
				2,5	100	68
				3,0	100	56
				3,5	100	44
Fukuda, 1988	84	Đường bụng	6,0	2,0	100	89
				3,0	100	89
Montanari, 1999	61	Đường âm đạo	27,9	3,0	65	91
				3,5	100	75
Tanik, 1996	50	Đường bụng	46	3,0	83	100
Suzuki, 2000	83	Đường bụng	10,7	2,0	100	93
Bujold, 2009	236	Đường bụng Đường âm đạo	3,8	2,0	44	86

Bảng 4. Giá trị dự báo của độ dày cơ đoạn dưới tử cung (MT).

Tác giả, năm	Cỡ mẫu	Siêu âm	Tỷ lệ khuyết sẹo	Ngưỡng	Độ nhạy	Độ đặc hiệu
Asakura, 2000	186	Đường âm đạo	4,8	1,6	78	65
Gotoh, 2000	68	Đường âm đạo	25	2,0	100	88
Cheung, 2004	53	Đường bụng	1,9	1,0	100	94
				2,0	100	33
				1,0	100	90
Cheung, 2005	102	Đường bụng	2,0	1,5	100	56
				2,0	100	26
Bujold, 2009	223	Đường bụng	3,8	1,0	44	77
		Đường âm đạo		1,5	78	45

Bảng 5. Bảng bách phân vị độ dày đoạn dưới tử cung theo tuổi thai.

	Đầu dò bụng (mm)	Đầu dò âm đạo (mm)	Độ dày LUS (mm)	BPV 5 th (mm)
Tuổi thai				
16	5,6	6,4	5,8	4,0
17	5,8	5,7	5,4	3,7
18	5,7	5,6	5,2	3,3
19	5,5	5,6	5,1	3,0
20	5,4	5,4	5,1	2,9
21	5,1	5,1	4,8	2,8
22	5,3	5,0	4,7	2,6
23	5,1	4,6	4,5	2,4
24	5,2	4,7	4,5	2,3
25	4,8	4,6	4,3	2,4
26	4,9	4,4	4,2	1,7
27	4,7	4,3	4,0	2,2
28	4,7	4,1	3,8	2,1
29	4,4	3,8	3,7	1,6
30	4,3	3,9	3,6	1,6
31	3,9	3,5	3,2	1,8
32	3,8	3,4	3,2	1,6
33	3,7	3,2	3,1	1,8
34	3,5	3,0	2,9	1,6
35	3,3	2,8	2,7	1,8
36	3,2	2,8	2,6	1,7
37	3,2	2,7	2,6	1,6
38	3,0	2,6	2,5	1,4
39	3,0	2,5	2,4	1,4
40	2,9	2,4	2,3	1,3
41	2,9	2,5	2,4	1,3
Trong chuyển dạ				
1-3 cm	2,7	2,3	2,2	1,0
4-5 cm	2,7	2,2	2,2	1,2
6-7 cm	2,6	2,4	2,4	1,6
8-10 cm	2,5		2,5	1,7
Hậu sản				
	3,8		3,8	2,1

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. W. P. Martins (2009), Lower uterine segment thickness measurement in pregnant women with previous Cesarean section: reliability analysis using two- and three-dimensional transabdominal and transvaginal ultrasound, *Ultrasound Obstet Gynecol*;33: 301-306.
2. Abdel Baset F. Mohammed (2010), Ultrasonographic evaluation of lower uterine segment thickness in pregnant women with previous cesarean section, *Middle East Fertility Society Journal* 15, 188-193.
3. N. Kok (2013), Sonographic measurement of lower uterine segment thickness to predict uterine rupture during a trial of labor in women with previous Cesarean section: a meta-analysis, *Ultrasound Obstet Gynecol*;42: 132-139.
4. O. Naji (2012), Visibility and measurement of Cesarean section scars in pregnancy: a reproducibility study, *Ultrasound Obstet Gynecol*;40: 549-556.
5. Emmanuel Bujold (2009), Prediction of complete uterine rupture by sonographic evaluation of the lower uterine segment, *Am J Obstet Gynecol*, 201;320.e1-6.
6. Nicole Jastrow (2009), Sonographic Lower Uterine Segment Thickness and Risk of Uterine Scar Defect: A Systematic Review, *J Obstet Gynaecol Can*;32(4):321-327.
7. Vervoort (2015), Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development, *Human Reproduction*, Vol.30, No.12 pp. 2695- 2702.

SIÊU ÂM VÚ TỰ ĐỘNG - MỘT VŨ KHÍ MỚI GIÚP CHẨN ĐOÁN SỚM UNG THƯ VÚ

Phan Thị Mai Hoa

Bệnh viện đa khoa Kiên Giang



MỞ ĐẦU

Nhũ ảnh (mammography) được chứng minh là một phương pháp giúp giảm tỷ lệ tử vong do ung thư (K) vú^[16]. Một nghiên cứu gần đây cho thấy giảm đến 43% ở những phụ nữ tình nguyện trong chương trình tầm soát quốc gia^[5]. Tuy nhiên độ nhạy của nhũ ảnh tùy thuộc vào mật độ dày (dense) của mô vú. Nghiên cứu trên những phụ nữ có mô vú dày thì độ nhạy của nhũ ảnh dưới 50%^[10]. Thêm vào đó, mật độ dày của vú đã được xác nhận là một yếu tố nguy cơ độc lập của K vú^[1]. Những lựa chọn tầm soát bổ sung gần đây là siêu âm vú (US) và cộng hưởng từ (MRI). Tầm soát bằng US có giá thành thấp hơn và được sử dụng rộng rãi hơn MRI.

Siêu âm vú sử dụng đầu dò cầm tay (Handheld US: HHUS) để vận hành hiện nay được sử dụng rộng rãi và được dung nhận tốt. Một nghiên cứu đa trung tâm chỉ ra rằng tầm soát với HHUS giúp phát hiện K vú ở giai đoạn sớm nhiều hơn một cách có ý nghĩa so với tầm soát chỉ với nhũ ảnh^[2]. Tuy nhiên, thực hiện HHUS cả hai bên vú sẽ mất nhiều thời gian và có tỷ lệ dương tính giả cao. Thêm vào đó người thực hành cần được huấn luyện tốt, phụ thuộc vào vận hành máy và không thể tái tạo lại hình ảnh (non reproducibility) và đòi hỏi một thời gian đáng kể sự có mặt của bác sĩ chẩn đoán hình ảnh trong suốt quá trình siêu âm toàn bộ vú. Siêu âm vú tự động (ABUS: Automated Breast US) được giới thiệu hơn một thập kỷ qua, lúc đó hình ảnh thu được không đủ tốt để diễn tả kết quả.

Gần đây, siêu âm vú tự động sử dụng đầu dò với

tần số cao (high-frequency transducers) đã cải thiện chất lượng hình ảnh. Tầm soát bằng ABUS như một lựa chọn được đề nghị để khắc phục việc mất nhiều thời gian cũng như giá thành của US sử dụng đầu dò cầm tay và việc bác sĩ chẩn đoán hình ảnh phải trực tiếp làm suốt quá trình quét tuyến vú hai bên. Tuy nhiên, có một giới hạn về những nghiên cứu trên việc áp dụng ABUS vì sự khác nhau về kỹ thuật, các dữ liệu thu nhận được cũng như sự giải thích.

Tháng 9 năm 2012, hệ thống ABUS (Somo-V ABUS, U-systems) đã được chấp thuận bởi FDA của Hoa Kỳ (United States Food and Drug Administration) cho tất cả những trường hợp tầm soát K vú tại Mỹ có kết quả âm tính với nhũ ảnh mà có mô vú dày, những người này trước đó chưa từng phẫu thuật hoặc sinh thiết vú^[15].

ĐIỂM THUẬN LỢI CỦA ABUS SO VỚI HHUS

So với HHUS, ABUS có vài điểm thuận lợi hơn:

- ABUS là kiên định và hình ảnh có thể ghi chép lại, trong khi HHUS phụ thuộc và người vận hành máy siêu âm, nghĩa là độ chính xác và khả năng phát hiện bệnh lý tùy thuộc hoàn toàn vào kinh nghiệm và khả năng chuyên môn của người làm siêu âm^[6].
- Bất kỳ ai cũng có thể vận hành thiết bị ABUS sau khi được huấn luyện trong khi HHUS thì chỉ có thể là y hoặc bác sĩ chẩn đoán hình ảnh với những kiến thức về giải phẫu và sinh lý trong siêu âm mới thực hiện được.
- Thời gian thực hiện ABUS ổn định hơn. Toàn

bộ thời gian quét trung bình khoảng 15 phút cho một bệnh nhân với kích thước vú bình thường và dài hơn một chút nếu cần hơn 3 chiều cơ bản cho mỗi bên vú ở những phụ nữ có kích thước vú to hơn.

- Thời gian của bác sĩ với ABUS chỉ là thời gian đọc và báo cáo kết quả, trong khi với HHBS bao gồm cả thời gian vừa thực hiện quét siêu âm vừa đọc và báo cáo kết quả. Bác sĩ chẩn đoán hình ảnh sẽ cảm thấy thoải mái hơn khi chỉ cần ngồi xem lại những hình ảnh đã được ABUS ghi nhận lại, họ chỉ mất khoảng 3 phút với những trường hợp âm tính, khoảng 5 phút nếu như có một hoặc hai những hình ảnh bất thường. Thỉnh thoảng, có những trường hợp đòi hỏi đến 10 phút hoặc lâu hơn để đọc và báo cáo kết quả^[6].

- Thêm vào đó, sự quan sát mặt cắt vành duy nhất của ABUS cho phép đánh giá nhanh và hữu dụng trong việc phát hiện những vùng với những cấu trúc bị xoắn vặn (architectural distortion).

- Đầu dò lớn của ABUS cho phép thấy toàn bộ các đặc tính của các khối u to và theo dõi những trường hợp khối ung thư to sau điều trị hóa hỗ trợ (neoadjuvant chemotherapy), nó có thể cho phép đo chính xác những khối ung thư có đường kính lớn hơn 5 cm.

VẬN DỤNG TRÊN LÂM SÀNG ABUS SỬ DỤNG TRONG TẮM SOÁT

Có vài nghiên cứu so sánh HHUS và ABUS. HHUS đòi hỏi thời gian huấn luyện cho các chuyên gia trước khi có thể thực hiện làm siêu âm^[3,7,8]. Nói chung, thời gian 13-17 phút là thời gian ngắn nhất nếu siêu âm vú bằng tay. Do vậy, tầm soát bằng ABUS được xem là một chọn lựa được đề nghị

nhằm khắc phục quỹ thời gian và giá thành của việc vận hành máy bằng tay.

Vài nghiên cứu gợi ý ABUS có thể giữ một vai trò hứa hẹn với những trường hợp tầm soát ở phụ nữ với mô vú dày có chỉ định làm nhũ ảnh. Kelly và cộng sự^[8] đã tiến hành một nghiên cứu đa trung tâm so sánh việc phối hợp tầm soát bằng nhũ ảnh với siêu âm tay bán tự động toàn bộ vú (WBUS: Whole-Breast US) với những kỹ thuật riêng biệt ở 4.419 phụ nữ có mô vú dày và/hoặc có nguy cơ K vú. Kết quả nghiên cứu đã rất hứa hẹn, phát hiện 3,6 trường hợp ung thư vú trong 1.000 phụ nữ tham gia tầm soát. Kelly và cộng sự cũng đã đánh giá khả năng đọc và phát hiện K vú của những bác sĩ chẩn đoán hình ảnh thực hiện ABUS cho phụ nữ có mô vú dày. Họ ghi nhận rằng các bác sĩ chẩn đoán hình ảnh có thể tăng phát hiện K vú, tăng 63% với những trường hợp K được gọi trở lại và chỉ giảm có 4% trong việc xác định đúng những trường hợp âm tính thật sự. Golatta và cộng sự^[4] trong một nghiên cứu tiến cứu trên 983 trường hợp (1.966 vú). Kết quả cho thấy giá trị tiên đoán âm đến 98% (1520/1551), độ đặc hiệu cao 85% (1,520/1,794), độ nhạy 74% (88/119) dựa trên kết quả sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm. Từ đó, họ kết luận ABUS là một công cụ hứa hẹn về hình ảnh tuyến vú, đặc biệt trong việc tầm soát.

ABUS SỬ DỤNG TRONG CHẨN ĐOÁN

Một vài tài liệu đã báo cáo về đánh giá vai trò chẩn đoán của ABUS như một công cụ đánh giá tiền phẫu, thay thế cho siêu âm đánh giá lại (second look US), đánh giá ung thư trong biểu mô của ống dẫn sữa (DCIS: ductal carcinoma in situ)^[3,11,13,18].



Hình 1. Acuson S2000 ABVS (automated breast volume scanner; Siemens Medical Solutions).

Tuy nhiên, việc phát hiện sang thương, mức độ tin cậy của ABUS cần được xác định trước khi áp dụng cho việc chẩn đoán trong các tình huống kể trên^[9,13,18,19]. Wenkel và cộng sự^[17] báo cáo trong kết quả nghiên cứu về việc chẩn đoán kiểm tra bằng lâm sàng, nhũ ảnh, những bất thường về siêu âm những K vú được chẩn đoán bằng ABUS bởi tất cả người đọc và được xếp loại theo hệ thống BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data System) 4 hoặc 5 cho thấy sự tương đồng trong việc xếp loại BIRADS giữa HHUS và ABUS với giá trị kappa (k) từ 0,83-0,87. Cùng thời gian này, Kotsianos-Hermle và cộng sự^[9], chẩn đoán kiểm tra trong nghiên cứu của họ cho kết quả tương tự, trong đó độ nhạy và độ đặc hiệu được so sánh giữa siêu âm 3 chiều tự động và siêu âm bằng tay. Shin và cộng sự^[13] báo cáo vai trò của ABUS trong chẩn đoán tiền phẫu K vú. Trong nghiên cứu này, ABUS tin cậy trong phát hiện những u có kích thước 1,2 cm và cho thấy độ tin cậy cao trong việc xác định kích thước, vị trí của sang thương. Xu và cộng sự^[19] đã đánh giá vai trò của ABUS và siêu âm vú đàn hồi (elastography US), họ ghi nhận cả ABUS và siêu âm vú đàn hồi đều đáng tin cậy trong chẩn đoán sang thương vú và khi kết hợp hai loại siêu âm này sẽ giúp tăng độ chính xác và độ đặc hiệu trong chẩn đoán.

Nhằm đánh giá tiền phẫu DCIS đơn thuần, Li và cộng sự^[11] đã thực hiện một nghiên cứu tiến cứu trên 33 bệnh nhân với DCIS đơn thuần. Họ chỉ ra rằng ABUS tỏ ra tốt hơn HHUS trong việc đánh giá sự lan rộng của bệnh (64% so với 42%). Thêm vào đó, Chae và cộng sự^[3] đã đánh giá vai trò của ABUS trong việc thay thế cho siêu âm nhìn lại thực hiện bằng tay (HH-SLUS: handheld-second look US), trong đó 3 nhà chẩn đoán hình ảnh đánh giá lại 80 sang thương nghi ngờ phát hiện trên MRI vú. Họ mô tả trong nghiên cứu 8/15 sang thương (55%) không được phát hiện bằng HH-SLUS mà lại được phát hiện bằng ABUS. Do đó, họ kết luận ABUS có thể sử dụng trong hướng dẫn sinh thiết thay cho HH-SLUS.

Cuối cùng, điều quan trọng là phát triển kỹ thuật giúp cho các nhà chẩn đoán hình ảnh tiết kiệm thời gian đọc và giảm số trường hợp gọi người bệnh trở lại nhờ giúp họ phân biệt những sang thương lành

và ác tính^[14]. Hệ thống chẩn đoán được hỗ trợ bằng điện toán CAD (computer-aided diagnosis) có thể giúp người đọc đánh giá những sang thương ác tính chắc chắn^[12,14]. Tan và cộng sự^[14] phát biểu không cần phải huấn luyện nhiều, việc sử dụng hệ thống CAD sẽ giúp tăng khả năng phân biệt những sang thương lành và ác tính cho những người đọc ít kinh nghiệm trong ABUS.

KẾT LUẬN

Để kết luận, ABUS là một kỹ thuật mới hứa hẹn có thể hữu dụng trong việc tầm soát K vú ở phụ nữ có mô vú dày, gần đây nó đã được FDA của Hoa Kỳ chấp thuận cho mục đích tầm soát. ABUS có thể rất hữu dụng dùng đánh giá trước phẫu thuật đối với K vú, bao gồm cả DCIS, và cũng có thể thay thế HH-SLUS trong mục đích đánh giá trước phẫu thuật với những sang thương nghi ngờ trên MRI. Do đó, ABUS đã được mong đợi trở thành một lựa chọn được sử dụng rộng rãi cho mục đích tầm soát ở Hoa Kỳ và thay thế cho HH-SLUS.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356:227-236. [PubMed]
2. Buchberger W, Niehoff A, Obrist P, DeKoekkoek-Doll P, Dunser M. Clinically and mammographically occult breast lesions: detection and classification with high-resolution sonography. *Semin Ultrasound CT MR*. 2000;21:325-336. [PubMed]
3. Chae EY, Shin HJ, Kim HJ, Yoo H, Baek S, Cha JH, et al. Diagnostic performance of automated breast ultrasound as a replacement for a hand-held second-look ultrasound for breast lesions detected initially on magnetic resonance imaging. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:2246-2254. [PubMed]
4. Golatta M, Baggs C, Schweitzer-Martin M, Domschke C, Schott S, Harcos A, et al. Evaluation of an automated breast 3D-ultrasound system by comparing it with hand-held ultrasound (HHUS) and mammography. *Arch Gynecol Obstet*. 2015;291:889-895. [PubMed]
5. Hofvind S, Ursin G, Tretli S, Sebuodegard S, Moller B. Breast cancer mortality in participants of the Norwegian Breast Cancer Screening Program. *Cancer*. 2013;119:3106-3112. [PMC free article] [PubMed]
6. Kaplan SS. Automated whole breast ultrasound. *Radiol Clin North Am*. 2014;52:539-546. [PubMed]
7. Kelly KM, Dean J, Comulada WS, Lee SJ. Breast cancer detection using automated whole breast ultrasound and mammography in radiographically dense breasts. *Eur Radiol*. 2010;20:734-742. [PMC free article] [PubMed]
8. Kelly KM, Dean J, Lee SJ, Comulada WS. Breast cancer detection: radiologists' performance using mammography with and without automated whole-breast ultrasound. *Eur Radiol*. 2010;20:2557-2564. [PMC free article] [PubMed]
9. Kotsianos-Hermle D, Hiltawsky KM, Wirth S, Fischer T, Friese K, Reiser M. Analysis of 107 breast lesions with automated 3D ultrasound and comparison with mammography and manual ultrasound. *Eur J Radiol*. 2009;71:109-115. [PubMed]
10. Kuhl CK, Schrading S, Leutner CC, Morakibati-Spitz N, Wardelmann E, Fimmers R, et al. Mammography, breast ultrasound, and magnetic resonance imaging for surveillance of women at high familial risk for breast cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:8469-8476. [PubMed]
11. Li N, Jiang YX, Zhu QL, Zhang J, Dai Q, Liu H, et al. Accuracy of an automated breast volume ultrasound system for assessment of the pre-operative extent of pure ductal carcinoma in situ: comparison with a conventional handheld ultrasound examination. *Ultrasound Med Biol*. 2013;39:2255-2263. [PubMed]
12. Moon WK, Shen YW, Huang CS, Chiang LR, Chang RF. Computer-aided diagnosis for the classification of breast masses in automated whole breast ultrasound images. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37:539-548. [PubMed]
13. Shin HJ, Kim HH, Cha JH, Park JH, Lee KE, Kim JH. Automated ultrasound of the breast for diagnosis: interobserver agreement on lesion detection and characterization. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;197:747-754. [PubMed]
14. Tan T, Platel B, Twellmann T, van Schie G, Mus R, Grivegnée A, et al. Evaluation of the effect of computer-aided classification of benign and malignant lesions on reader performance in automated three-dimensional breast ultrasound. *Acad Radiol*. 2013;20:1381-1388. [PubMed]
15. U.S. Food and Drug Administration Medical devices: sono-v Automated Breast Ultrasound System (ABUS): P110006 [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration. 2012 [cited 2014 Apr 10].
16. Tabar L, Vitak B, Chen TH, Yen AM, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology*. 2011;260:658-663. [PubMed]
17. Wenkel E, Heckmann M, Heinrich M, Schwab SA, Uder M, Schulz-Wendland R, et al. Automated breast ultrasound: lesion detection and BI-RADS classification—a pilot study. *Rofo*. 2008;180:804-808. [PubMed]
18. Wojcinski S, Gyapong S, Farrokhi A, Soergel P, Hillemanns P, Degenhardt F. Diagnostic performance and inter-observer concordance in lesion detection with the automated breast volume scanner (ABVS) BMC Med Imaging. 2013;13:36. [PMC free article] [PubMed]
19. Xu C, Wei S, Xie Y, Guan X, Fu N, Huang P, et al. Combined use of the automated breast volume scanner and the US elastography for the differentiation of benign from malignant lesions of the breast. *BMC Cancer*. 2014;14:798. [PMC free article] [PubMed]

VAI TRÒ CỦA CÁC KỸ THUẬT CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH TRONG ĐAU BỤNG CẤP Ở THAI PHỤ

Nguyễn Thu Thủy, Võ Tấn Đức

Bệnh viện Đại học Y Dược TP.HCM



GIỚI THIỆU

Chẩn đoán đau bụng cấp ở thai phụ là một thách thức vì có rất nhiều nguyên nhân do thai hoặc không liên quan đến thai như bệnh đường niệu, đường tiêu hóa, mạch máu... Đau bụng cấp ở thai phụ thường khó chẩn đoán do những thay đổi về sinh lý thai kỳ của tất cả các cơ quan, tử cung to chứa thai đẩy lệch vị trí những tạng vùng bụng chậu... Trong các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, X quang và chụp cắt lớp vi tính (CT) sử dụng tia X làm thai nhi bị nhiễm xạ nên không được thực hiện trên thai phụ. Siêu âm dùng sóng âm thanh và cộng hưởng từ bản chất là từ tính nên là hai kỹ thuật được dùng thường quy để chẩn đoán cho thai phụ.

Siêu âm giúp phát hiện nguyên nhân đau bụng cấp do sản khoa, phụ khoa, hay nguyên nhân khác. Tuy nhiên, siêu âm bị giới hạn trong đánh giá những tạng chứa khí (dạ dày, ruột), những tạng nằm sâu trong ổ bụng sau phúc mạc (tụy, niệu quản) và những tạng kích thước nhỏ. Cộng hưởng từ được sử dụng khi siêu âm không chẩn đoán được. Chụp cắt lớp vi tính chỉ được dùng trong bệnh cảnh nặng, đe dọa mạng sống cần có chẩn đoán nhanh. Bài viết này bàn luận về vai trò của các kỹ thuật hình ảnh trong chẩn đoán và theo dõi nguyên nhân gây đau bụng cấp ở thai phụ.

KỸ THUẬT HÌNH ẢNH & ĐỘ AN TOÀN

Siêu âm là kỹ thuật hình ảnh đầu tiên được sử dụng cho thai phụ với đau bụng cấp vì tính phổ biến, giá rẻ, tiện dụng, linh hoạt và không nhiễm

xạ. Hạn chế của siêu âm là phụ thuộc kinh nghiệm người làm, thể tạng bệnh nhân, trường khảo sát nhỏ, sự chồng lấp và che khuất bởi những cấu trúc ở phía trên, khí trong ruột thường là yếu tố gây giới hạn khảo sát các tạng trong ổ bụng. Chưa có tài liệu nào chứng minh tác hại của siêu âm đối với thai nhi.

Đại học hình ảnh học Mỹ (ACR) tuyên bố, cộng hưởng từ là kỹ thuật chẩn đoán chính cho đau bụng cấp ở thai phụ và càng có giá trị hơn trong những trường hợp siêu âm không chẩn đoán được. Ưu điểm của cộng hưởng từ là đa mặt phẳng, nhiều loại xung giúp phát hiện được nhiều đặc điểm hình ảnh khác nhau, khả năng phân biệt được máu với các loại dịch khác và đánh giá được giai đoạn xuất huyết.

Phát hiện quá trình viêm cấp là mục đích chính của cộng hưởng từ trong chẩn đoán đau bụng cấp với độ nhạy cao biểu hiện bằng đặc điểm tăng tín hiệu trên xung T2W của tạng bị bệnh lý hay mô xung quanh. Tín hiệu cao trên xung T2W bởi quá trình viêm có thể bị mờ đi bởi tín hiệu cao của mỡ trong và sau phúc mạc. Do đó, xung T2W xóa mỡ là một kỹ thuật quan trọng cần thiết cho mỗi ca cộng hưởng từ bụng chậu. So với chụp cắt lớp vi tính, khả năng phát hiện phù của xung T2W xóa mỡ rất cao nên có độ nhạy và độ đặc hiệu cao trong phát hiện mô viêm, phúc mạc và mỡ mạc treo.

Mặc dù chưa có bằng chứng về tác hại của chất tương phản từ (Gado...) nhưng theo FDA Gado được xếp vào nhóm C và chỉ dùng cho thai phụ nếu bệnh cảnh trầm trọng và nguy cấp, khi đó tính mạng thai phụ quan trọng hơn nguy cơ cho thai và dùng

liều tia thấp nhất có thể.

Mặc dù CT có thể chẩn đoán chính xác nhiều nguyên nhân gây đau bụng cấp nhưng chỉ dùng cho thai phụ trong trường hợp đe dọa tử vong như sốc giảm thể tích máu, vết thương xuyên thấu, nhiễm trùng huyết nặng cần chẩn đoán nhanh. Khi chụp cần phải dùng bộ phận kiểm soát tia xạ tự động để làm giảm nguy cơ phơi nhiễm tia xạ. Quy trình chụp nên dùng ít thì và giảm liều tia thấp nhất có thể. Nên phủ tấm chì trên những vùng cơ thể không chụp. Thực ra đây chỉ là biện pháp tâm lý cho bệnh nhân và bác sĩ gia đình. Tuy nhiên, hầu hết những nghiên cứu cho rằng liều tia xạ tác động lên thai nhi không đủ gây ra khiếm khuyết thần kinh hay kém phát triển tâm thần.

NHỮNG NGUYÊN NHÂN SẢN KHOA

Thai ngoài tử cung

Siêu âm đầu dò âm đạo chẩn đoán được thai ngoài tử cung với độ nhạy 69-99% và độ đặc hiệu 84-99,9%. Siêu âm chẩn đoán xác định khi thấy túi thai ở ngoài tử cung có Yolk sac, thai và tim thai, tuy nhiên thường chỉ thấy một khối phản âm hỗn hợp cạnh tử cung và dịch tự do vùng chậu.

Cộng hưởng từ là một kỹ thuật tốt để chẩn đoán thai ngoài tử cung đặc biệt khi siêu âm đầu dò âm đạo không tìm ra khối thai ngoài hay không loại được sẩy thai. Cộng hưởng từ còn chẩn đoán được thai ngoài tử cung ở những vị trí hiếm hay thai ngoài tử cung phức tạp. Tuy nhiên, cộng hưởng từ không nên dùng cho những bệnh nhân đang trong tình trạng huyết động không ổn định đặc biệt do thai ngoài tử cung đã hay đang vỡ. Những dấu hiệu của cộng hưởng từ trong chẩn đoán thai ngoài tử cung gồm túi thai (có hay không tim thai), tai vòi giãn ứ dịch và thành tai vòi tăng bất tương phản. Cộng hưởng từ cũng giúp phân biệt túi thai và nang hoàng thể, lượng và tuổi của khối máu trong ổ bụng. Trên Doppler màu, nang hoàng thể có hình ảnh vòng lửa tương tự thai ngoài tử cung, nhưng cộng hưởng từ dễ phân biệt giữa hai bệnh cảnh này dựa vào vị trí (trong hay ngoài buồng trứng), tín hiệu và kiểu bất tương phản. Cộng hưởng từ ưu điểm hơn siêu âm trong việc phân biệt giữa máu hay dịch trong ổ bụng.

Nhau bong non (Hình 1A, 1B, 1C, 1D)

Dấu hiệu quan trọng nhất của siêu âm trong chẩn đoán nhau bong non là khối máu tụ sau nhau (độ nhạy 80%, độ đặc hiệu 92%). Tuy nhiên, 25-50% siêu âm không phát hiện được khối máu tụ sau nhau bởi vì khối máu tụ mới có cấu trúc giống mô nhau, kích thước khá nhỏ hay khối máu tụ đã thoát ra ngoài qua cổ tử cung.

Cộng hưởng từ ưu thế hơn siêu âm trong đánh giá xuất huyết của bánh nhau vì độ phân giải mô mềm cao và có trường khảo sát rộng. Hơn nữa, cộng hưởng từ còn chẩn đoán được tuổi của khối máu tụ dựa vào hiệu ứng thuận từ của Hb như tối cấp (vài giờ đầu tiên, oxyHb trong tế bào), cấp (1-3 ngày, deoxy Hb trong tế bào), bán cấp sớm (3-7 ngày, metHb trong tế bào), bán cấp muộn (từ 14 ngày trở đi, metHb ngoài tế bào) và mạn tính (sau 4 tuần, hemosiderin và ferritin trong tế bào). Tuổi của khối máu tụ biểu hiện tiến triển của sự bong nhau. Đây là kỹ thuật đáng tin cậy để tìm nguyên nhân gây xuất huyết trong quý II, quý III.

Nhau cài răng lược (Hình 2A, 2C)

Siêu âm là kỹ thuật hình ảnh đầu tiên để chẩn đoán nhau cài răng lược với đặc điểm: mất khoảng phản âm kém sau nhau, mỏng hay gián đoạn lớp cơ tử cung, có những xoang mạch máu dải băng đen trong nhau. Cộng hưởng từ ưu thế hơn siêu âm trong những trường hợp nhau mặt sau, sẹo mổ ở tử cung. Cộng hưởng từ chẩn đoán được mức độ nhau cài răng lược và đánh giá sự xâm lấn vào các tạng lân cận.

Vỡ tử cung

Trên siêu âm, chẩn đoán vỡ tử cung dựa vào những dấu hiệu thứ phát, không đặc hiệu như có dịch tự do hay khối máu tụ. Trong khi cộng hưởng từ xác định được vỡ hay nứt tử cung, điều này có vai trò quan trọng trong việc chọn phương pháp điều trị thích hợp. Nếu vỡ tử cung, phải mổ lấy thai khẩn cấp trong khi nứt tử cung có thể theo dõi điều trị nội.

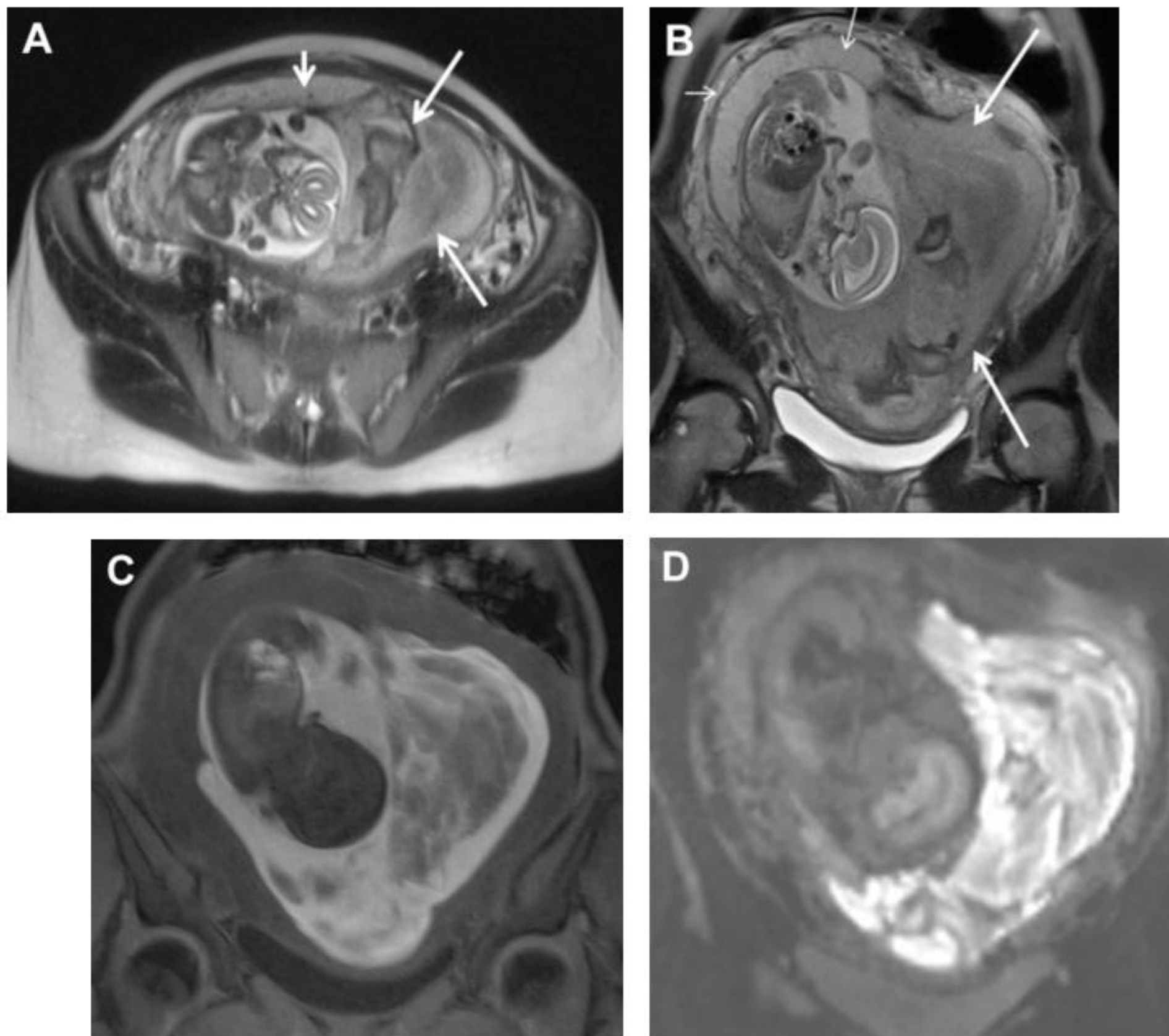
NHỮNG NGUYÊN NHÂN PHỤ KHOA

U phần phụ

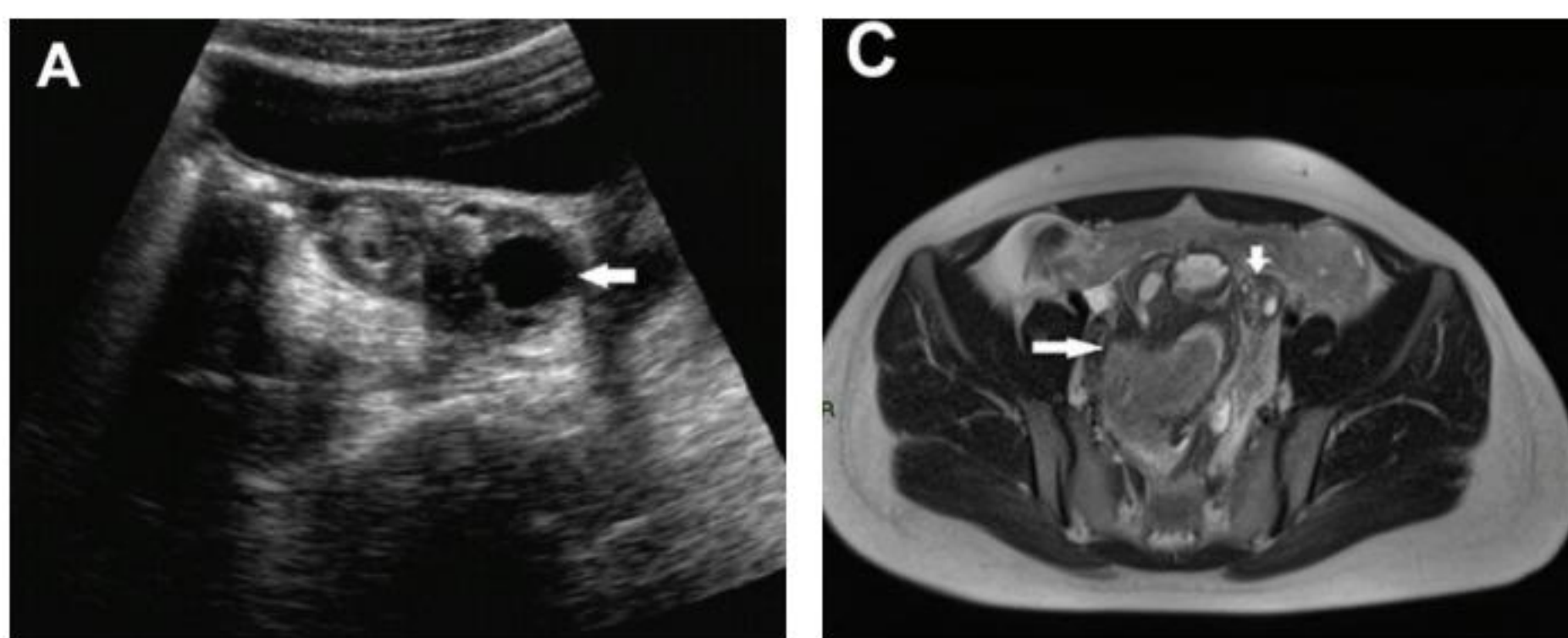
Tỷ lệ u phần phụ trong thai kỳ khoảng 1%. U phần phụ thường gặp nhất là nang đơn giản, nang

xuất huyết. Nang buồng trứng xoắn hay vỡ ít gặp trong thai kỳ. Siêu âm là kỹ thuật chẩn đoán đầu tiên nhưng ít chính xác trong những u phức tạp ngay cả bằng Doppler màu. Cộng hưởng từ đặc

hiệu và chính xác hơn siêu âm trong chẩn đoán và nhận diện đặc điểm của u phần phụ với độ chính xác 83-89% so với siêu âm 63%. U quái với đặc điểm điển hình là thành phần mỡ trong u được



Hình 1A, hình 1B. Xung T2W, khối máu tụ sau nhau tín hiệu thấp- cao ở cạnh trái tử cung lan qua lỗ trong.
Hình 1C, hình 1D. Xung T1W xóa mỡ và xung diffusion, tín hiệu hỗn hợp biểu hiện giai đoạn cấp - bán cấp của khối máu tụ sau nhau.



Hình 2A. Siêu âm đầu dò âm đạo: khối phản âm hỗn hợp ở phần phụ phải kèm ứ dịch tại vòi phải.
Hình 2C. MRI xung T1W xóa mỡ: khối máu tụ sau phúc mạc và tụ máu tại vòi phải.

phát hiện nhờ xung xóa mỡ. Cộng hưởng từ cũng có thể phân biệt nang buồng trứng lành hay ác dựa vào chồi, nhú và vách ngăn trong u.

Xoắn buồng trứng

Xoắn buồng trứng trong thai kỳ hiếm khoảng 1-10/10.000, thường xảy ra vào quý I. Nhiều trường hợp xoắn buồng trứng trên buồng trứng đã có u sẵn.

Siêu âm là kỹ thuật hình ảnh đầu tiên được chọn. Siêu âm có hình ảnh buồng trứng to với nhiều nang ở ngoại biên, cuống mạch máu xoắn (dấu hiệu whirlpool) và dịch tự do. Trường hợp siêu âm không rõ nên làm cộng hưởng từ, buồng trứng to không cân xứng, phù mô đệm và cuống mạch máu xoắn. Xuất huyết buồng trứng thấy rõ trên xung T1W với hình ảnh tăng tín hiệu của máu. Buồng trứng không bắt tương phản từ là dấu hiệu của hoại tử buồng trứng cần phẫu thuật ngay.

Trong tình trạng khẩn cấp như khối máu tụ lớn trong ổ bụng với tình trạng huyết động không ổn định, cần làm CT.

U xơ tử cung

Cộng hưởng từ là kỹ thuật phát hiện, định vị u xơ tử cung chính xác hơn siêu âm nhờ đa mặt phẳng và chẩn đoán được xuất huyết hay nhồi máu nhờ xung xuất huyết và xung khuếch tán.

NHỮNG NGUYÊN NHÂN KHÔNG PHẢI SẢN - PHỤ KHOA

Bệnh đường tiết niệu

Sỏi niệu

Đau quặn thận là nguyên nhân nhập viện thường gặp nhất trong thai kỳ.

Siêu âm phát hiện sỏi thận trong thai kỳ với độ nhạy 34-92,5%. Siêu âm không phân biệt được thận ứ nước do sỏi hay do sinh lý thai kỳ, xảy ra trong khoảng 90% thai phụ.

Cộng hưởng từ phân biệt được thận ứ nước do tắc nghẽn hay sinh lý. Dấu hiệu không có tia nước tiểu tại chỗ nối niệu quản - bàng quang kèm giãn niệu quản đầu gần gợi ý một tắc nghẽn do sỏi niệu quản đầu xa (nốt tín hiệu thấp trong lòng niệu quản), vị trí tắc không phải ở những chỗ hẹp sinh lý

thường thấy (chỗ nối bể thận - niệu quản hay bàng quang- niệu quản), hẹp niệu quản đột ngột và phù nề quanh niệu quản, quanh thận. Cộng hưởng từ cũng phát hiện được biến chứng viêm đài bể thận biểu hiện bằng những vùng nhu mô viêm khu trú có tín hiệu thấp trên T2W, hạn chế khuếch tán.

Bệnh lý đường tiêu hóa

Viêm ruột thừa

Viêm ruột thừa cấp xảy ra 1/2.000 thai kỳ và là nguyên nhân mổ cấp cứu thường gặp nhất của thai phụ. Thủng ruột thừa tăng khoảng 66% nếu mổ trễ hơn 24 giờ và tử vong thai khoảng 37%. Do đó, chẩn đoán sớm và chính xác viêm ruột thừa ở thai phụ là rất quan trọng để tránh tiên lượng xấu cho cả mẹ và con. Nhưng trong thai kỳ, triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm không điển hình như ở người không có thai, dẫn đến chẩn đoán trễ. Siêu âm thường được thực hiện đầu tiên gồm các dấu hiệu: cấu trúc hình ống xuất phát từ manh tràng, 1 đầu tận, không nhu động, đường kính lớn hơn 6-7 mm, nề không xếp. Siêu âm trong chẩn đoán viêm ruột thừa có độ nhạy 50-100% và độ đặc hiệu 33-92% tùy thuộc người làm và bị giới hạn do thể tạng của thai phụ đặc biệt là tuổi thai. Cộng hưởng từ với ưu thế vượt trội trong chẩn đoán viêm ruột thừa cấp nếu không chẩn đoán được bằng siêu âm do ưu điểm kỹ thuật đa mặt phẳng và độ phân giải mô mềm cao. Đặc điểm viêm ruột thừa trên cộng hưởng từ là đường kính trên 7 mm, thành dày trên 2 mm, lòng ruột chứa dịch có tín hiệu cao, phù nề và thâm nhiễm mỡ kèm dịch quanh ruột thừa tín hiệu cao trên T2W. Độ nhạy và độ đặc hiệu của cộng hưởng từ trong chẩn đoán viêm ruột thừa thai kỳ khoảng 100% và 94%.

Tắc ruột

Tỷ lệ tắc ruột ở thai phụ là 1/1.500-1/66.000.

Tắc ruột nặng và thời gian lâu, siêu âm có thể thấy những quai ruột giãn ứ dịch và không nhu động nhưng siêu âm thường không phát hiện được chỗ tắc và nguyên nhân gây tắc.

Cộng hưởng từ phát hiện được tắc ruột, vị trí tắc khoảng 80%, có thể chẩn đoán được nguyên nhân.

Viêm ruột

Đặc điểm cộng hưởng từ của viêm ruột là thành dày, tín hiệu cao và tăng bắt tương phản trên T2W,

hẹp lòng ruột, có dịch tự do và phù nề quanh ruột. Biến chứng chủ yếu của viêm ruột gồm áp xe, dò và hẹp lòng ruột. Tất cả những biến chứng này đều có thể phát hiện bằng cộng hưởng từ. Cộng hưởng từ có độ nhạy 95% và độ đặc hiệu 71% đối với viêm ruột đang hoạt động.

Những bệnh lý gan mật

Viêm túi mật cấp

Viêm túi mật là nguyên nhân không phải sản khoa đứng hạng thứ hai cần mổ cấp cứu ở thai phụ sau viêm ruột thừa. Siêu âm là kỹ thuật hình ảnh đầu tiên thích hợp nhất trong chẩn đoán viêm túi mật cấp. Dấu hiệu viêm túi mật cấp gồm túi mật căng (đường kính trên 5 cm), thành dày (trên 3 mm), dịch quanh túi mật và sung huyết thành túi mật. Dấu hiệu Murphy siêu âm là do lực ép của đầu dò khu trú lên túi mật làm căng túi mật tối đa gây đau. Cộng hưởng từ là kỹ thuật thích hợp thứ 2 để đánh giá bệnh đường mật trong thai kỳ. Dấu hiệu trên Cộng hưởng từ gồm thành dày trên 3 mm, tăng tín hiệu trên T2W, dịch quanh túi mật và sỏi với tín hiệu thấp trong ống túi mật hay cổ túi mật gây tắc nghẽn. Biến chứng gồm thủng và áp xe quanh túi mật. Cộng hưởng từ có giá trị tiên lượng dương lên đến 100% trong chẩn đoán viêm túi mật cấp do sỏi. Cộng hưởng từ mật tụy có độ nhạy 98% và độ đặc hiệu 94% trong phát hiện bệnh lý đường mật và nhạy hơn siêu âm trong phát hiện sỏi ống mật chủ.

Viêm tụy cấp

Viêm tụy cấp trong thai kỳ 1/1.000-1/10.000. Trên 70% ca viêm tụy cấp trong thai kỳ do sỏi mật. Mặc dù giá trị chẩn đoán của siêu âm trong viêm tụy cấp thấp do bị giới hạn bởi khí trong ruột và thể tạng bệnh nhân nhưng đáng tin cậy trong phát hiện sỏi mật và giãn đường mật. Nên làm cộng hưởng từ mật tụy khi siêu âm không rõ. Cộng hưởng từ có thể khảo sát được chủ mô tụy và phát hiện sỏi ống mật chủ với độ nhạy trên 90%. Trên cộng hưởng từ, viêm tụy cấp biểu hiện bằng hình ảnh tăng tín hiệu quanh tụy trên T2W do tụ dịch và phù nề quanh tụy. Có thể kèm theo giãn ống tụy và giãn đường mật. Biến chứng của viêm tụy cấp được nhìn thấy trên cộng hưởng từ là áp xe, nang giả tụy, hoại tử tụy và huyết khối tĩnh mạch lách.

Hội chứng HELLP (Viêm gan do thai)

Hội chứng này chiếm 0,2-0,6% thai kỳ và 10-20% thai phụ với tiền sản giật. Tiêu chuẩn chẩn đoán hội chứng HELLP có 3 dấu hiệu xét nghiệm điển hình tán huyết (H), tăng men gan (EL) và giảm tiểu cầu (LP). Ở bệnh nhân tăng men gan kèm đau thượng vị hay ¼ bụng trên phải. SÂ gồm gan phù nề, dịch bụng và gan to. Biến chứng cấp của hội chứng HELLP khảo sát tốt hơn bởi cộng hưởng từ gồm khối máu tụ trong và ngoài gan, phù nề gan do nhồi máu giai đoạn sớm và hoại tử gan.

Nguyên nhân mạch máu

Huyết khối tĩnh mạch

Dưới tác động của progesterone thai kỳ tĩnh mạch giãn, tăng đông máu kèm tử cung có thai to đè ép tĩnh mạch chậu gây tăng nguy cơ tạo huyết khối. Phần lớn huyết khối tĩnh mạch xảy ra ở chi dưới, ngoài ra có thể ở tĩnh mạch chậu, tĩnh mạch gan, tĩnh mạch mạc treo và tĩnh mạch sinh dục. Huyết khối tĩnh mạch mạc treo là một trong những nguyên nhân của nhồi máu ruột khó chẩn đoán vì đau bụng lan tỏa và không điển hình. Mặc dù huyết khối tĩnh mạch được đánh giá tốt bằng CT có tương phản nhưng cộng hưởng từ cũng phát hiện được với hình khuyết trong lòng tĩnh mạch có tín hiệu thấp trên T2W và tín hiệu khác nhau (phụ thuộc vào tuổi của huyết khối) trên T1W.

KẾT LUẬN

Đau bụng cấp ở thai phụ thường khó chẩn đoán vì có nhiều nguyên nhân do thai hay bệnh lý của các tạng trong ổ bụng. Siêu âm là kỹ thuật hình ảnh đầu tiên sử dụng cho thai phụ nhưng bị giới hạn bởi thể tạng, trường khảo sát nhỏ và sự che khuất bởi những cấu trúc nằm trên. Cộng hưởng từ được dùng trong những trường hợp siêu âm không rõ và là kỹ thuật có nhiều ưu thế trong chẩn đoán đánh giá các tạng vùng bụng chậu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Ashish Khandelwal, Najla Fasih, Ania Kielar (2013). Imaging of Acute Abdomen in Pregnancy. Radiologic Clinics of North America; tập 51(6),1005-1022.
2. Gabriel Maselli, Martina Derme, Francesca Laghi, Marialuisa Framarino-dei-Malatesta, Gianfranco Gualdi (2015). Evaluating the Acute Abdomen in the Pregnant Patient. Radiologic Clinics of North America; tập 53(6),1309-1325.

TRẦM CẢM SAU SINH

Lê Tiểu My

Bệnh viện Mỹ Đức



Phụ nữ luôn có nguy cơ mắc trầm cảm cao hơn nam giới, nguy cơ này càng tăng cao ở những thời điểm đặc biệt trong đời như dậy thì, mang thai, sinh con, và mãn kinh. Trong những thời điểm đó, trầm cảm sau sinh là vấn đề cần quan tâm nhất, bởi ngoài tần suất cao, thì hậu quả không chỉ ở người bệnh, gia đình, mà còn với em bé mới chào đời.

Trầm cảm sau sinh có thể có nhiều mức độ, xảy ra ở 15-85% sản phụ theo nhiều nghiên cứu khác nhau. Tình trạng này diễn ra khoảng 10 ngày sau sinh, và đỉnh cao nhất là ngày thứ 5 hậu sản. Những triệu chứng phổ biến thường gặp như buồn bã, cảm xúc thất thường, dễ cáu giận, dễ khóc...hay có thể nguy hiểm đến mức tự tử hoặc giết hại chính đứa trẻ của mình. Làm thế nào để nhận biết bà mẹ có trầm cảm hay không, bằng cách nào để chẩn đoán sớm, điều trị như thế nào, và quan trọng hơn, có cách dự phòng hay không?

YẾU TỐ NGUY CƠ TRẦM CẢM SAU SINH

Thực tế, rất khó nhận biết đâu là trầm cảm thật hay đâu là rối loạn cảm xúc bình thường sau sinh. Thêm nữa, rất không may cho bác sĩ trong việc tư vấn và điều trị vì những dấu hiệu của trầm cảm sau sinh lại trùng lặp với những rối loạn khác, ví dụ như mất ngủ, mệt mỏi, ăn uống kém, lo lắng... Bất kỳ bà mẹ nào mới sinh con đều có thể trải qua những cảm xúc này. Do đó, việc tiếp cận chẩn đoán có vai trò quan trọng của nhận biết các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân.

Một số yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến trầm cảm (Lancaster CA và cs, 2010):

- Trong thai kỳ:
 - Mẹ lo lắng quá mức
 - Tiền sử mắc trầm cảm
 - Thai ngoài ý muốn
 - Bạo lực gia đình
 - Thu nhập thấp
 - Trình độ học vấn thấp
 - Hút thuốc lá
 - Mẹ đơn thân
 - Mối quan hệ với bạn đời bất ổn
- Sau sinh:
 - Bị trầm cảm trong thời gian mang thai
 - Lo lắng, sợ hãi trong suốt thời gian mang thai
 - Có biến cố không hay xảy ra trong thời gian mang thai hay mới sinh con
 - Sang chấn sản khoa
 - Sinh non hay trẻ phải chăm sóc đặc biệt
 - Tiền sử trầm cảm sau sinh
 - Vấn đề nuôi con bằng sữa mẹ

CHẨN ĐOÁN TRẦM CẢM

Công cụ chẩn đoán trầm cảm sau sinh hiện nay có rất nhiều, chủ yếu là phỏng vấn bằng bảng câu hỏi được thiết kế sẵn. Một số nghiên cứu khuyến cáo đo nồng độ cortisol nhưng đến nay chưa thấy ứng dụng rộng rãi. **Bảng 1** (trang 58) liệt kê một số công cụ đánh giá trầm cảm theo khuyến cáo của Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (cập nhật tháng 1/2017).

Tiêu chuẩn chẩn đoán chung (Theo The diagnosis

and Statistical manual of mental disorder, 5th edition, American Psychiatric Association, 2013)

– Có ít nhất 5 dấu hiệu sau đây, kéo dài suốt 2 tuần hoặc có sự thay đổi cảm xúc. Được gọi là “có” khi có dấu hiệu giảm hay mất hứng thú (lưu ý các tình trạng bệnh lý đi kèm để đánh giá triệu chứng chính xác).

1. Luôn tự cảm thấy buồn bã, gần như buồn mỗi ngày, biểu hiện như cảm giác trống rỗng, tuyệt vọng hay người khác nhận thấy như vậy.
2. Giảm hứng thú với các hoạt động thường nhật, gần như ngày nào cũng vậy (tự nhận xét hay người khác nhận thấy vậy).
3. Sụt cân hay tăng cân đáng kể (thay đổi hơn 5% trọng lượng cơ thể trong 1 tháng dù không ăn kiêng để giảm cân hay ăn theo chế độ tăng cân). Thèm ăn quá nhiều hay quá ít so với bình thường mỗi ngày.
4. Mất ngủ/ngủ quá nhiều gần như mỗi ngày.
5. Rối loạn tâm thần vận động gần như mỗi ngày (được nhận thấy bởi người khác, không tính khi bệnh nhân chỉ cảm thấy mình chậm chạp hay mệt mỏi vì không được nghỉ ngơi).
6. Mệt mỏi, cảm thấy hết năng lượng gần như mỗi ngày.
7. Cảm thấy bản thân vô dụng, mất phương hướng.
8. Giảm khả năng tư duy/tập trung, không thể quyết định được điều gì gần như mỗi ngày.

9. Suy nghĩ nhiều về cái chết (không chỉ là sợ chết), có ý định tự tử nhiều lần mà không có cách thức cụ thể.

- Triệu chứng trầm cảm ảnh hưởng đến cuộc sống, công việc hoặc các chức năng quan trọng khác.
- Nếu có bất kỳ tình trạng bệnh lý, thuốc sử dụng nào ảnh hưởng đến tâm thần thì không tính.
- Tình trạng nặng nhất trầm cảm sau sinh không liên quan đến rối loạn tâm thần dạng phân liệt, tâm thần phân liệt hoặc các rối loạn tâm thần khác.
- Chưa từng mắc chứng hưng cảm.

Như đã đề cập, trầm cảm sau sinh phải được đánh giá một cách nghiêm ngặt bởi một chuyên gia tâm thần, nhưng khó mà xác định thời điểm khởi phát cũng như cách đánh giá để phát hiện sớm. Những biểu hiện như mệt mỏi, thay đổi cảm xúc, thiếu ngủ hay ăn uống kém rất thường xảy ra ở phụ nữ sau sinh. Theo khuyến cáo của Hội Sản Phụ khoa thì thời điểm lý tưởng để tầm soát là trong khoảng 2 tuần đến 6 tháng sau sinh. Một nghiên cứu đoàn hệ lớn tiến hành ở Đan Mạch kết luận thời điểm khởi phát trầm cảm cao nhất là 90 ngày sau sinh.

Ngoài những tác động bên ngoài như xáo trộn cuộc sống, thay đổi nếp sinh hoạt gây căng thẳng thì thay đổi nội tiết tố cũng được xem là nguyên nhân dẫn đến trầm cảm sau sinh. Sự nhạy cảm với dao động nồng độ nội tiết tố trong thời gian mang thai và sau sinh như estrogen, progesterone hoặc các steroid, oxytocin, acid béo được báo cáo có liên

Bảng 1. Một số công cụ đánh giá trầm cảm theo khuyến cáo của Hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ.

Công cụ tầm soát	Số đề mục	Thời gian để hoàn thành	Độ nhạy Độ đặc hiệu
Edinburgh Postnatal depression scale	10	< 5 phút	Độ nhạy 59-100% Độ đặc hiệu 49-100%
Postpartum depression Screening scale	35	5-10 phút	Độ nhạy 91-94% Độ đặc hiệu 72-98%
Patient health questionnaire 9	9	< 5 phút	Độ nhạy 75% Độ đặc hiệu 90%
Beck depression inventory	21	5-10 phút	Độ nhạy 47,6-82% Độ đặc hiệu 85,9-89%
Beck depression inventory II	21	5-10 phút	Độ nhạy 56-57% Độ đặc hiệu 97-100%
Center for epidemiology study depression scale	20	5-10 phút	Độ nhạy 60% Độ đặc hiệu 92%
Zung self-rating depression scale	20	5-10 phút	Độ nhạy 45-89% Độ đặc hiệu 77-88%

quan đến vấn đề trầm cảm ở thai phụ và sản phụ. Một số báo cáo cho rằng ảnh hưởng nội tiết tố tác động lên giấc ngủ, giảm tác động buồn ngủ và tăng giai đoạn ngủ sóng chậm. Nếu bệnh nhân có biểu hiện khó ngủ sau sinh có thể là yếu tố dự báo của trầm cảm.

TRẦM CẢM SAU SINH NGHIÊM TRỌNG

- **Tự tử trong giai đoạn hậu sản:** Theo thống kê những nguyên nhân tử vong mẹ sau sinh ở United Kingdom và Australia thì tự tử là nguyên nhân hàng đầu, đặc biệt cao ở nhóm bệnh nhân rối loạn tâm thần và có dùng chất gây nghiện. Do đó, đánh giá nguy cơ tự tử sau sinh cần hỏi rõ về tiền sử sử dụng chất gây nghiện, từng từ từ, tình trạng rối loạn tâm thần hiện tại hoặc trước đây, những sang chấn trước đây hoặc có dấu hiệu bạo lực gia đình.
- **Rối loạn tâm thần sau sinh:** Tần suất của rối loạn tâm thần sau sinh khoảng 1/500 phụ nữ, khởi phát khoảng 2-4 tuần sau sinh. Rối loạn tâm thần sau sinh bao gồm suy nghĩ lẫn lộn, cảm xúc dao động thất thường, ảo giác, hoang tưởng... Rối loạn tâm thần sau sinh được xem là tình trạng cấp cứu và cần theo dõi điều trị nội trú. Hầu hết những trường hợp rối loạn tâm thần sau sinh đều liên quan đến rối loạn lưỡng cực, không phải tâm thần phân liệt.
- **Sát hại con mình:** Đây là mối đe dọa nghiêm trọng nhất của trầm cảm sau sinh nặng, có thể có rối loạn tâm thần đi kèm. Những bà mẹ sinh con ngoài ý muốn, có sử dụng chất gây nghiện hoặc thù hận với bố đứa trẻ thường có hành vi này. Đặc biệt, 16-29% bà mẹ giết con mình sau đó cũng tự tử theo. Bà mẹ có thể sát hại con mình chỉ trong vòng 24 giờ đầu sau sinh (neonaticide) hoặc sau đó đến khi đứa trẻ 1 tuổi (infanticide). Cần lưu ý đặc biệt những bệnh nhân từng có suy nghĩ gây tổn hại đứa trẻ - dù chỉ thoáng qua.

ĐIỀU TRỊ TRẦM CẢM SAU SINH VÀ VAI TRÒ CỦA BÁC SĨ SẢN KHOA

Bác sĩ sản khoa có thể là nhân tố quan trọng trong tầm soát và chẩn đoán, và do đó điều trị bước đầu giai đoạn sớm cực kỳ hữu ích.

- **Tăng mối liên hệ tình cảm giữa mẹ và con:** quan

sát cách bà mẹ cho bú, chăm sóc trẻ, hỗ trợ - hướng dẫn kỹ năng cơ bản trong chăm sóc trẻ.

- **Thuốc điều trị chống trầm cảm:** những nghiên cứu đủ mạnh đều cho thấy hiệu quả của fluoxetine và paroxetine trong điều trị trầm cảm mức độ trung bình và nặng so với giả dược, kết hợp các liệu pháp tâm thần như điều chỉnh nhận thức, hành vi đều cải thiện trầm cảm một cách hiệu quả.

- **Các phương pháp điều trị phối hợp:** massage, tập thể dục, điều trị mất ngủ. Một số nghiên cứu kết luận vai trò của estrogen trong điều trị trầm cảm nhưng đến nay vẫn chưa có khuyến cáo sử dụng. Việc bổ sung omega 3 hoàn toàn không cải thiện triệu chứng so với dùng giả dược nên không khuyến cáo chỉ định.

- **Đối với những bà mẹ điều trị trầm cảm khi cho con bú:** cần cân nhắc việc thuốc qua sữa mẹ và gây ảnh hưởng lên trẻ. Nồng độ thuốc trong sữa, trong huyết thanh của trẻ có thể không tương đồng với mức độ ảnh hưởng. Vì vậy, nếu bắt đầu chỉ định thuốc chống trầm cảm cần sử dụng liều thấp, điều chỉnh liều cần phải đánh giá những tác động có thể có lên trẻ bú mẹ như trẻ tăng cân chậm, cáu gắt, dễ kích thích... Có thể chọn cách cho trẻ bú cách xa giờ đạt lưu lượng đỉnh của thuốc, giảm liều, đổi thuốc hoặc bú sữa công thức. Sertraline được xem là lựa chọn đầu tay trong điều trị trầm cảm ở những bà mẹ cho con bú do ít tác động lên trẻ. Lựa chọn thứ hai là Paroxetine hoặc nortriptyline trong trường hợp không dung nạp hay không đáp ứng với sertraline.

KẾT LUẬN

Trầm cảm sau sinh là vấn đề không thể xem nhẹ trong chăm sóc sức khỏe bà mẹ. Giáo dục kiến thức, tư vấn, giải thích cho bà mẹ mang thai và sau sinh những vấn đề cơ bản về trẻ sơ sinh, cách chăm sóc trẻ là bước dự phòng hiệu quả. Nhu cầu được hỗ trợ, được giúp đỡ và được quan tâm của bà mẹ mới sinh, đặc biệt khi sinh con đầu lòng rất cao, do đó, không chỉ chồng/bạn đời mà còn có vai trò quan trọng của bác sĩ điều trị, gia đình và các tổ chức xã hội. Như các bệnh lý khác, dự phòng luôn có ý nghĩa hơn điều trị và điều trị đúng mực tốt hơn xử lý hậu quả, bởi vì hậu quả của trầm cảm sau sinh đôi khi làm mất mạng sống của mẹ và bé sơ sinh mới chào đời.

BẢN ĐÁNH GIÁ TRẦM CẢM SAU SINH EDINBURGH

(Nguồn: K. L. Wisner, B.L. Parry, C.M. Piontek, Postpartum depression N Engl J Med vol.347, No.3, July 18, 2002)

Họ và tên: _____ Địa chỉ: _____ Điện thoại: _____ Ngày sinh: _____
Ngày sinh bé/mổ lấy thai: _____

Hãy để chúng tôi hiểu hơn về cảm xúc của bạn, dù bạn đang có thai hay vừa sinh em bé đều có thể thực hiện bảng câu hỏi này. Hãy nghĩ về những trạng thái cảm xúc của bạn trong vòng 7 NGÀY VỮA QUA – không chỉ là những cảm xúc của riêng ngày hôm nay.

- Ví dụ: Tôi thấy hạnh phúc
☐ Đúng, tôi luôn luôn thấy hạnh phúc
☐ Đúng, tôi gần như thấy lúc nào cũng hạnh phúc
☐ Không, tôi không thường cảm thấy hạnh phúc
☐ Không, không bao giờ tôi thấy hạnh phúc

Nếu bạn thấy gần như lúc nào cũng vui vẻ hạnh phúc trong suốt tuần qua, bạn chọn “Đúng, tôi gần như thấy lúc nào cũng hạnh phúc”

TRONG VÒNG 7 NGÀY QUA

1. Tôi có cười và thấy nhiều điều vui thích

- ☐ Nhiều như bình thường tôi luôn vui cười
- ☐ Bây giờ không nhiều lắm
- ☐ Bây giờ rất ít
- ☐ Hoàn toàn không có

2. Tôi tìm kiếm niềm vui quanh mình

- ☐ Nhiều như tôi là vậy từ trước đến giờ
- ☐ Hơi ít hơn trước đây
- ☐ Ít hơn trước đây rất nhiều
- ☐ Gần như không có

3. Tôi tự trách mình thật vô dụng khi có việc không hay xảy ra

- ☐ Vâng, gần như lần nào cũng vậy
- ☐ Vâng, đôi lần như vậy
- ☐ Không thường lắm
- ☐ Không, không bao giờ

4. Tôi luôn lo lắng, bồn chồn dù không có lý do rõ ràng

- ☐ Không, không có lần nào
- ☐ Gần như chưa có
- ☐ Vâng, một vài lần
- ☐ Vâng, rất thường

5. Tôi hốt hoảng và sợ hãi dù không có lý do rõ ràng

- ☐ Vâng, khá nhiều
- ☐ Vâng, đôi khi
- ☐ Không, không nhiều
- ☐ Không, không bao giờ

6. Mọi việc diễn tiến đến đỉnh điểm chịu đựng của tôi rồi

- ☐ Vâng, hầu như tôi không thể chịu đựng thêm nữa
- ☐ Vâng, đôi khi tôi thấy không tốt như trước đây
- ☐ Không, hầu hết là tôi chịu được
- ☐ Không, vẫn ổn như trước đến giờ

7. Tôi thấy thật bất hạnh và khó ngủ lắm

- ☐ Vâng, gần như luôn như vậy
- ☐ Vâng, đôi khi
- ☐ Không thường lắm
- ☐ Không bao giờ

8. Tôi thấy buồn và khổ sở

- ☐ Vâng, gần như luôn như vậy
- ☐ Vâng, khá thường xuyên
- ☐ Không thường lắm
- ☐ Không bao giờ

9. Tôi thấy buồn nhiều đến mức tôi cứ khóc hoài

- ☐ Vâng, gần như luôn như vậy
- ☐ Vâng, khá thường xuyên
- ☐ Chỉ vài lần
- ☐ Chưa bao giờ

10. Tôi đã nghĩ về việc tự hủy hoại mình

- ☐ Khá thường xuyên
- ☐ Đôi khi
- ☐ Gần như chưa
- ☐ Không bao giờ

CÁCH TÍNH ĐIỂM

Câu 1,2 và 4: cho 0-1-2-3 điểm theo thứ tự từ trên xuống dưới.

Câu 3,5-10: ngược lại, từ 3-2-1-0 từ trên xuống dưới.

Cao nhất: 30 điểm.

Có thể trầm cảm: từ 10 điểm trở lên.

Luôn xem câu 10: có thể có ý định tự tử.

HƯỚNG DẪN

1. Hướng dẫn thai phụ hay sản phụ chọn câu trả lời gần nhất với cảm xúc thật của mình trong vòng 7 ngày gần đây.

2. Phải hoàn tất hết tất cả các câu.

3. Tránh để bà mẹ thảo luận với người khác khi trả lời.

4. Bà mẹ tự mình trả lời những câu trong bảng này, trừ trường hợp không thể đọc mới trợ giúp.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Committee opinion No.630, Screening for perinatal depression, Obs & Gyn Vol 125, No5 May 2015.
2. Amritha Bhat et al, The Obstetrician- Gynecologist's role in detecting, preventing, and treating depression, Obs & Gyn vol 129, No.1, 2017.
3. Teri Pearlstein et al, Postpartum depression, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 357-64, 2008.
4. Lancaster et al, Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review, American Journal of Obstetrics & Gynecology, 202-5, 2010
5. K. L. Wisner, B.L. Parry, C.M. Piontek, Postpartum depression N Engl J Med vol.347, No.3, July 18, 2002.

NHIỄM CMV BẨM SINH

Nguyễn An Nghĩa

Đại học Y Dược TP.HCM



GIỚI THIỆU

Cytomegalovirus (CMV) được xác định là một trong những siêu vi gây bệnh quan trọng ở người trong hơn một thế kỷ qua. Tổn thương mô học do CMV được mô tả lần đầu vào năm 1904, thế nhưng phải đến 1957 siêu vi này mới được phân lập bởi Craig và cộng sự. CMV có thể gây nhiễm nhiều loại tế bào ở người, bao gồm cả các tế bào biểu mô tuyến nước bọt, và đây cũng là nguồn gốc tên khởi thủy của virus này: virus tuyến nước bọt. Năm 1960, Weller đã đặt tên cho virus này là CMV dựa trên hình dạng những tế bào nhiễm virus bị phù nề được gọi là tế bào khổng lồ. Trong nhiều thập niên sau đó, tỷ lệ mắc cũng như tầm quan trọng của tác nhân gây bệnh CMV ở người ngày càng thể hiện rõ. CMV được chứng tỏ là tác nhân thường gặp nhất trong các trường hợp nhiễm siêu vi chu sinh tại các nước đã phát triển. Gần 1% trẻ sơ sinh tại Hoa Kỳ bị nhiễm CMV, tương ứng với khoảng 40.000 trẻ. Nhiễm CMV còn là nguyên nhân hàng đầu gây điếc thần kinh không liên quan di truyền. Bên cạnh các trường hợp gây nhiễm chu sinh và bẩm sinh, CMV còn gây ra những tổn thương đáng kể ở bệnh nhân suy giảm miễn dịch, bao gồm viêm màng mạch - võng mạc, viêm phổi, viêm đại tràng, và bệnh lý thần kinh.

SƠ LƯỢC VỀ VIRUS CMV

CMV là một thành viên thuộc gia đình herpesvirus ở người. Siêu vi này chứa ADN chuỗi đôi, dạng thẳng, với kích thước khoảng 235 kb. Hệ

gen siêu vi được chia thành hai vùng: một vùng dài (UL), một vùng ngắn. UL chứa hai gen mã hóa cho hai protein đóng vai trò chính trong điều trị kháng virus, bao gồm cả ganciclovir. Sản phẩm từ UL54 là men ADN polymerase và là mục tiêu của một số thuốc điều trị siêu vi được chỉ định trong điều trị nhiễm CMV bẩm sinh có triệu chứng. Sản phẩm từ UL97 là một men phosphotransferase cần thiết cho quá trình phosphoryl hóa của ganciclovir để chuyển thuốc này thành dạng hoạt động trong cơ thể sống. Miễn dịch dịch thể chống lại CMV tập trung chính vào hai protein vỏ: glycoprotein B và glycoprotein H. Phần lớn các tế bào ở người đều dễ cảm nhiễm với CMV, nhất là fibroblast, tế bào biểu mô, tế bào nội mô, đại thực bào, và tế bào cơ. Thời gian ủ bệnh chính xác vẫn còn nhiều bàn cãi, nhưng được cho là vào khoảng 1-2 tháng.

DỊCH TỄ HỌC

Nhiễm CMV hiện diện ở khắp nơi trên thế giới. Tại Hoa Kỳ, khoảng 50% dân số đã từng hoặc đang nhiễm CMV, đồng nghĩa với việc còn rất nhiều phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có nguy cơ nhiễm CMV nguyên phát trong thai kỳ. Tính trên toàn thế giới, tỷ lệ có huyết thanh dương tính với CMV ở những phụ nữ độ tuổi sinh sản thay đổi từ 45% ở những nước phát triển đến 100% ở những nước đang phát triển.

Nhiễm CMV bẩm sinh là nhiễm trùng bào thai thường gặp nhất tính trên toàn thế giới và chiếm tỷ lệ vào khoảng 0,2-2,2% tất cả trẻ sơ sinh.

LÂY TRUYỀN

CMV hiện diện trong hầu hết các dịch cơ thể, bao gồm nước tiểu, nước bọt, nước mắt, dịch tiết sinh dục, cũng như trong tạng ghép.

Sản phụ trong quá trình mang thai có thể nhiễm CMV nguyên phát, tái phát, hoặc tái hoạt và từ đó lây sang cho thai nhi, sự lây truyền này được cho là qua đường nhau thai. Trong các tình huống trên, tỷ lệ lây nhiễm cho thai sẽ cao nhất nếu mẹ nhiễm CMV nguyên phát trong quá trình mang thai, tỷ lệ này có thể lên đến 40-45%. Nhiễm nguyên phát và nhiễm trong ba tháng đầu thai kỳ đều làm tăng mức độ nặng ở trẻ sơ sinh bị nhiễm.

Khi mẹ nhiễm, virus sẽ xâm nhập vào bạch cầu và theo bạch cầu xuyên qua nhau thai. Ở những phụ nữ có huyết thanh dương tính với CMV trước khi mang thai, sự tái hoạt CMV vẫn có thể đưa đến nhiễm CMV bẩm sinh. Tỷ lệ truyền CMV cho thai ở những sản phụ đã có miễn dịch trước khi mang thai chỉ vào khoảng 1% so với 40% ở những sản phụ nhiễm trong lúc đang mang thai, và biến chứng ở trẻ thường cũng nhẹ hơn.

Nói cách khác, những trường hợp nhiễm CMV bẩm sinh ở mẹ đã có miễn dịch với CMV trước khi mang thai có thể do mắc phải một dòng CMV mới. Bên cạnh sự lan truyền qua tử cung, nhiễm virus này còn có thể xảy ra trong giai đoạn chu sinh do tiếp xúc với dịch tiết sinh dục khi sinh.

Nhiễm CMV sau sinh có thể xảy ra do tiếp xúc với sữa mẹ, chế phẩm máu, hay ghép tạng. Trẻ đủ tháng nhiễm CMV từ sữa mẹ thường không biểu hiện triệu chứng do kháng thể từ mẹ truyền sang. Ngược lại, những trẻ sinh cực non đa phần đều biểu hiện triệu chứng sau nhiễm CMV từ sữa mẹ do trẻ không được nhận đủ lượng kháng thể từ mẹ truyền sang trong khi hệ miễn dịch của trẻ còn chưa trưởng thành. Những trường hợp nhiễm CMV này thường biểu hiện triệu chứng giống nhiễm trùng huyết, bao gồm những triệu chứng hô hấp (VD, viêm phổi), gan lách to, giảm tiểu cầu, giảm bạch cầu, tăng tế bào lympho. Nguy cơ lây truyền CMV ở trẻ non tháng có thể được hạn chế bằng cách tiệt trùng sữa theo phương pháp pasteur, dùng những chế phẩm máu đã điều chỉnh giảm số lượng bạch cầu, và sử dụng máu và sữa từ những người cho âm tính với CMV.

NHIỄM CMV BẨM SINH

Có 90% trẻ nữ nhi nhiễm CMV bẩm sinh không có triệu chứng lúc sinh. 10% còn lại có biểu hiện lâm sàng rất thay đổi và thường ảnh hưởng lên hệ thống nhiều cơ quan. Trẻ nhiễm CMV bẩm sinh thường có biểu hiện lâm sàng nặng hơn nếu mẹ nhiễm CMV nguyên phát so với mẹ nhiễm CMV tái phát. Các triệu chứng lâm sàng thường gặp của nhiễm CMV bẩm sinh (bảng 1) bao gồm vàng da, gan lách to, sinh non, chậm phát triển trong tử cung, tật đầu nhỏ, giảm tiểu cầu, và các biểu hiện ở da (**Hình 1**) chẳng hạn như chấm xuất huyết và bầm da. Nhiễm CMV trong giai đoạn bào thai có thể liên quan với thiếu/đa ối, canxi hóa quanh não thất, tăng phản âm ruột khi siêu âm tiền sản.

Nhiễm CMV bẩm sinh liên quan rất nhiều các biểu hiện thần kinh, bao gồm giảm trương lực cơ, ăn uống kém, dẫn não thất, loạn sản mô não, đa vi hồi não, những cấu trúc giả nang quanh não thất, co giật, co thắt, liệt cứng và chậm phát triển. Khoảng 30% những trẻ nhiễm CMV bẩm sinh sẽ bị điếc thần kinh. Trong số 90% trẻ sơ sinh nhiễm CMV không triệu chứng, 7%-15% sẽ xuất hiện điếc thần kinh ở những năm tuổi sau đó. Các biểu hiện về mắt ở trẻ nhiễm CMV bẩm sinh bao gồm viêm màng mạch - võng mạc, lệ, nhãn cầu nhỏ, bất sản thần kinh thị, tổn thương vỏ não thùy chẩm.

CHẨN ĐOÁN

Xét nghiệm huyết thanh tầm soát CMV trong thai kỳ không được khuyến cáo thực hiện một cách thường quy. Tuy nhiên, xét nghiệm này nên được xem xét cho những sản phụ có biểu hiện bệnh lý giống cúm kèm với những dấu hiệu gợi ý nhiễm CMV trên siêu âm.

Nhiễm CMV bẩm sinh có thể được chẩn đoán tiền sản bằng xét nghiệm tìm kháng thể IgM chống CMV, cấy CMV dương tính, hoặc phản ứng trùng hợp chuỗi (PCR) từ mẫu dịch ối. Chọc hút ối cho kết quả chính xác nhất sau 21 tuần tuổi thai khi thận của thai nhi đủ trưởng thành để tiết ra virus trong dịch ối, và sau 7 tuần kể từ thời điểm mẹ nhiễm theo phỏng định.

Nghi ngờ nhiễm CMV bào thai nếu siêu âm thai phát hiện não úng thủy, dẫn não thất, tăng phản âm

ruột, chậm phát triển trong tử cung, vôi hóa quanh não thất, vôi hóa gan và tật đầu nhỏ.

Sau sinh, nhiễm CMV bẩm sinh được xác định bằng cách tìm virus trong nước tiểu, máu, hoặc nước bọt trong vòng 3 tuần đầu sau sinh thông qua cấy hoặc PCR. Virus có thể được tìm thấy trong vòng 24 giờ bằng phương pháp miễn dịch huỳnh quang phát hiện các kháng nguyên nhân của tế bào bị nhiễm. Nhiễm CMV bẩm sinh cần được phân biệt với các nhiễm trùng bẩm sinh khác trong gia đình TORCH (TORCH, T = Toxoplasmosis/O = các tác nhân khác/R = Rubella/C = CMV/H = Herpes).

Các xét nghiệm khác có thể cần thực hiện thêm ở trẻ sơ sinh để chẩn đoán nhiễm CMV bao gồm đánh giá thị lực, thính lực, công thức máu, chức năng gan, siêu âm não và MRI não.

ĐIỀU TRỊ

Điều trị kháng virus có thể không cần thiết ở những trẻ sơ sinh nhiễm CMV không triệu chứng hoặc có triệu chứng từ nhẹ đến trung bình với các kết quả xét nghiệm trong giới hạn bình thường.

Điều trị hỗ trợ cho trẻ có biểu hiện lâm sàng.

Cần lên kế hoạch theo dõi để phát hiện kịp thời các biến chứng điếc thần kinh, bất thường phát triển thần kinh, các vấn đề phát triển thị lực.

Xem xét sử dụng thuốc kháng virus ở những trẻ

sơ sinh có triệu chứng ở hệ thần kinh trung ương, bệnh khu trú ở cơ quan mức độ nặng, nhiễm giai đoạn hoạt động (triệu chứng giống nhiễm trùng huyết). Thuốc nên được bắt đầu trong vòng 28 ngày đầu sau sinh và kéo dài 6 tuần.

Nếu trẻ >7 ngày tuổi, thuốc được chọn lựa đầu tiên là valganciclovir 16 mg/kg mỗi 12 giờ, đường uống.

Ở trẻ ≤7 ngày tuổi hoặc không thể dung nạp với valganciclovir đường uống, thuốc được chọn lựa sẽ là ganciclovir 6 mg/kg truyền tĩnh mạch mỗi 12 giờ.

Trong điều kiện lý tưởng, bệnh nhi nên được xét nghiệm máu mỗi tuần để theo dõi độc tính liên quan với điều trị thuốc kháng virus.

BIẾN CHỨNG VÀ TIỀN LƯỢNG

Biến chứng có thể rất nặng thậm chí tử vong. Tỷ lệ biến chứng khá cao ở trẻ sơ sinh nhiễm CMV có triệu chứng, khoảng 50% sẽ có ít nhất một trong các biến chứng sau:

- Điếc thần kinh.
- Các khó khăn trong học tập.
- Tật đầu nhỏ.

Nhiễm CMV bào thai xảy ra trong tam cá nguyệt đầu thường sẽ có biến chứng thần kinh nặng hơn, đặc biệt là biến chứng điếc thần kinh, so với nhiễm ở các giai đoạn muộn hơn.



Hình 1. Sang thương da điển hình trong nhiễm CMV bẩm sinh. (<http://aapredbook.aappublications.org/visual>)

Bảng 1. Các dấu hiệu lâm sàng nhiễm CMV bẩm sinh.

Hệ thần kinh trung ương	Da
– Tật đầu nhỏ	– Vàng da
– Nhược cơ	– Chấm xuất huyết
– Ăn kém	– Màng xuất huyết
– Dẫn não thất	
– Vôi hóa quanh não thất	Đường tiêu hóa
– Co giật	– Tăng bilirubin trực tiếp/máu
– Viêm màng mạch – võng mạc	– Tăng men gan
– Thiếu sản mô não	– Gan to
– Giả nang quanh não thất	Huyết học
– Chậm phát triển	– Giảm tiểu cầu
	– Thiếu máu
	– Lách to

- Với trẻ nhiễm CMV không triệu chứng lúc sinh:
- Có 5-17% sẽ xuất hiện biến chứng vài tháng đến vài năm sau sinh.
 - Có 7-15% sẽ xuất hiện biến chứng điếc thần kinh ở giai đoạn sau.

Sự gia tăng số lượng ADN CMV lúc sinh (phát hiện thông qua RT-PCR) có liên quan thuận với nguy cơ di chứng sau sinh ở trẻ nhiễm CMV không triệu chứng.

Những trẻ nhiễm có triệu chứng sẽ có tiên lượng kém hơn những trẻ không triệu chứng. Tuy nhiên, nguy cơ tổn thương trí thông minh và phát triển thần kinh có thể sẽ không tăng nếu trẻ nhiễm CMV bẩm sinh vẫn có những mốc phát triển bình thường ở thời điểm 12 tháng tuổi.

VẮC-XIN

Với tính chất phổ biến toàn cầu của nhiễm CMV cùng với những di chứng thần kinh nặng nề ở trẻ nhiễm CMV bẩm sinh, việc phát triển vắc-xin

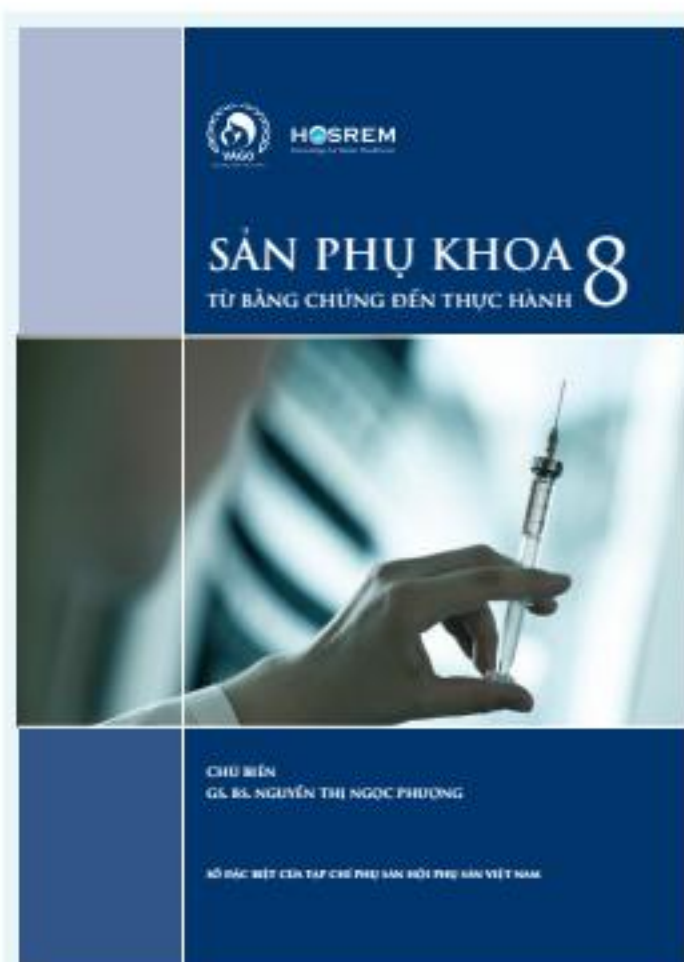
phòng CMV có ý nghĩa rất quan trọng và có độ ưu tiên cao. Cho đến nay, đã có một số vắc-xin sống giảm độc lực được nghiên cứu dựa trên một số dòng CMV (AD169, CMV Towne), tuy nhiên vẫn chưa có vắc-xin sống giảm độc lực nào cho thấy có hiệu quả bảo vệ tốt.

Các nghiên cứu hiện nay vẫn đang tập trung vào việc phát triển các vắc-xin tiểu đơn vị chống lại các loại protein của virus. Protein đang thu hút nhiều mối quan tâm là glycoprotein gB, sản phẩm tạo ra từ gen CMV UL55. Protein này là đích của nhiều kháng thể trung hòa xuất hiện sau nhiễm CMV tự nhiên. Một số protein khác cũng đang được nghiên cứu để phát triển vắc-xin bao gồm pp65, pp150, pp28, pp50/52, và pp71.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Plosa EJ, Esbensen JC, Fuller MP, Weitkamp JH. Cytomegalovirus infection. Pediatrics in Review. 2012; 33(4): 156-163
2. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. Pediatr Clin North Am. 2013; 60(2)
3. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and CMV in pregnancy, tại: www.dynamed.com/topics/dmp--AN-T116860/Congenital-cytomegalovirus-CMV-infection-and-CMV-in-pregnancy.

Mời đón đọc “SẢN PHỤ KHOA - TỪ BẰNG CHỨNG ĐẾN THỰC HÀNH - QUYỂN 8” phát hành quý 4/2017



DANH SÁCH BÀI VIẾT DỰ KIẾN

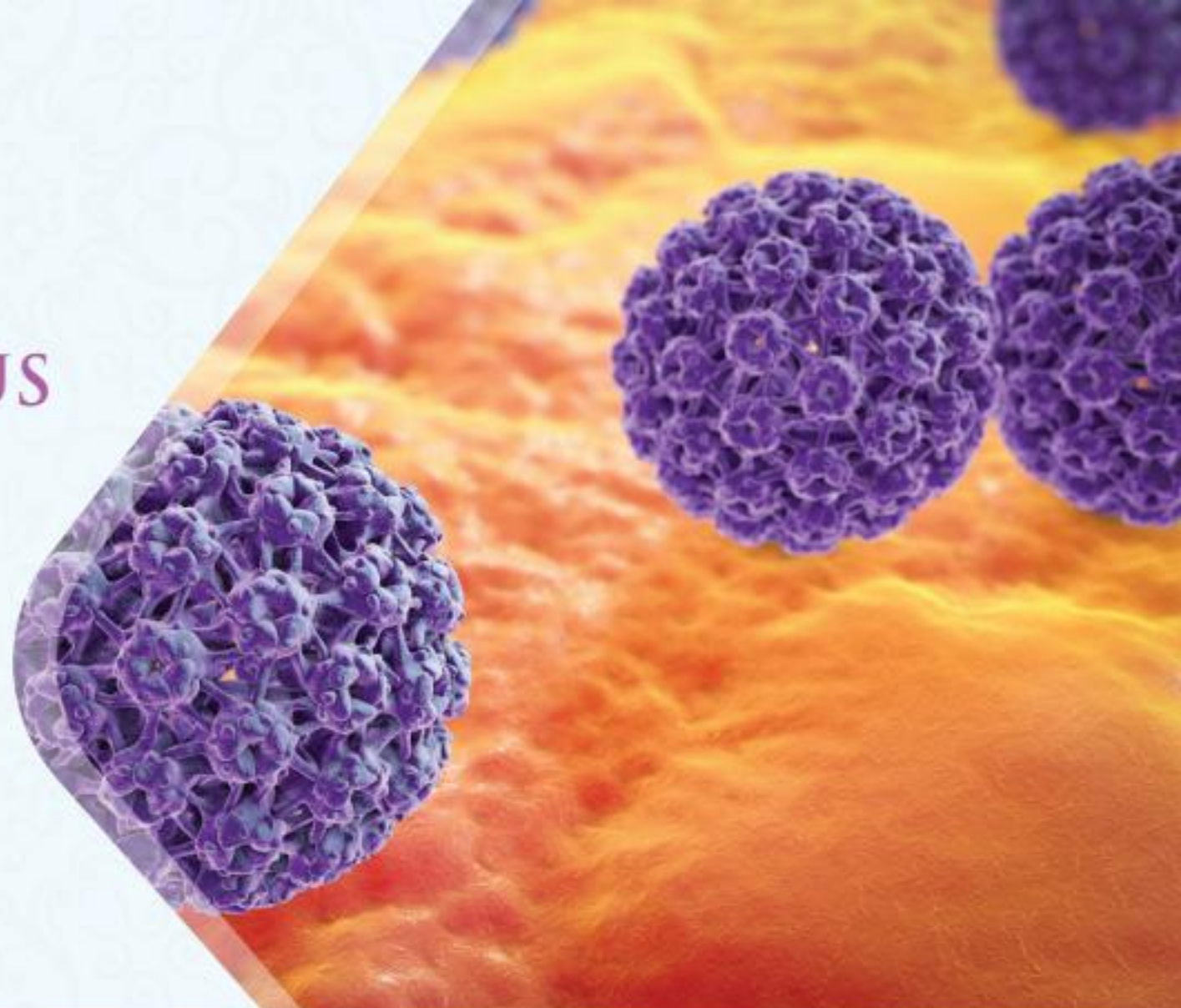
1. Dự báo và điều trị dự phòng tiến sản giật **Nguyễn Vũ Quốc Huy**
2. Quản lý thai kỳ có tiền sử bị tiến sản giật **Bùi Quang Trung**
3. Điều trị biến chứng thai kỳ liên quan suy bánh nhau **Trần Nhật Thăng**
4. Chuyển dạ sinh non: cập nhật chẩn đoán, dự phòng và điều trị **Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thạch, Thân Trọng Thạch**
5. Cập nhật truyền tắc ối **Dương Ánh Kim, Lê Hồng Cẩm**
6. Cập nhật ngưng tim ngưng thở trong thai kỳ **Huỳnh Vĩnh Phạm Uyên**
7. Cập nhật về chăm sóc thiết yếu bà mẹ và trẻ sơ sinh **Phạm Thanh Hoàng**
8. Rối loạn chuyển hóa và tác động lâu dài ở phụ nữ có hội chứng buồng trứng đa nang **Lê Minh Tâm**
9. Thuật ngữ quốc tế về hiếm muộn và chăm sóc sức khỏe sinh sản **Lê Long Hồ, Hồ Ngọc Anh Vũ, Dương Công Bằng**
10. Điều trị hiếm muộn cho bệnh nhân hội chứng buồng trứng đa nang **Hồ Mạnh Tường**
11. Cập nhật các vấn đề lâm sàng của kỹ thuật trưởng thành trứng non trong ống nghiệm **Hồ Ngọc Anh Vũ**
12. Khởi động trưởng thành noãn bằng GnRH đồng vận trong phác đồ kích thích buồng trứng GnRH đối vận **Hà Nhật Anh**
13. Tối ưu hóa kết quả thụ tinh trong ống nghiệm ở các chu kỳ xin nhận noãn **Nguyễn Khánh Linh**
14. Giảm tính mạch thường tinh **Hồ Ngọc Anh Vũ**
15. Micro-TESE trên bệnh nhân vô tinh **Lê Đăng Khoa**

Để đặt sách trước, vui lòng liên hệ HOSREM: gọi số (028) 3836-5079, 0933-456-650 hoặc gửi về mail hosrem@hosrem.vn.

TIÊM NGỪA HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Hà Nhật Anh

Bệnh viện Mỹ Đức



HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Human papillomavirus (HPV) có liên quan đến các bệnh lý ung thư đường sinh dục (bao gồm cổ tử cung, âm đạo, âm hộ, dương vật, và hậu môn), ung thư hầu họng, và mụn cóc sinh dục. Có hơn 150 genotypes HPV trong đó 13 genotypes được cho là gây nên ung thư cổ tử cung. Hầu hết các trường hợp ung thư cổ tử cung đều tìm thấy sự hiện diện của HPV genotypes 16 và 18. HPV genotypes 16 và 18 hiện diện trong 66% các trường hợp ung thư cổ tử cung, HPV genotypes 31, 33, 45, 52, và 58 được tìm thấy trong 15% các trường hợp ung thư cổ tử cung (Saraiya và cs, 2015). Tỷ lệ HPV 16 và 18 được tìm thấy trong các trường hợp tân sinh trong biểu mô cổ tử cung 2+ (CIN) là 50-60%, còn lại 25% các trường hợp là do HPV genotypes 31, 33, 45, 52, và 58 (Hariri và cs, 2015). Hơn 90% các trường hợp mụn cóc sinh dục là do HPV 6 và 11. Mặc dù có các chương trình tầm soát tế bào học, nhưng mỗi năm tại Hoa Kỳ số ca được chẩn đoán ung thư cổ tử cung mỗi năm lên đến 13.000 phụ nữ và gần 4.000 trường hợp tử vong do ung thư cổ tử cung (American Cancer Society, 2017). Hầu hết các trường hợp này do không được khám tầm soát định kỳ. Bệnh lý ung thư liên quan đến HPV cũng có thể xảy ra ở nam giới. Trung bình mỗi năm, số trường hợp nam giới ung thư hậu môn sinh dục hoặc hầu họng là 15.793 ca, trong đó 10.200 (65%) các trường hợp có liên quan đến HPV 16 hoặc 18 (Viens, 2016).

Tiêm ngừa HPV làm giảm đáng kể tỉ lệ ung thư hậu môn sinh dục và mụn cóc sinh dục. Tiêm ngừa

HPV cũng có thể làm giảm tỉ lệ ung thư hầu họng cũng như khả năng lây truyền từ mẹ sang con. HPV ở trẻ sơ sinh có thể gây nên u nhú thanh quản^[9]. Theo thống kê tại Hoa Kỳ, mặc dù tiêm ngừa vaccine HPV đem lại nhiều lợi ích, nhưng chỉ 41,9% phụ nữ và 28,1% nam giới trong độ tuổi khuyến cáo được tiêm ngừa đầy đủ (Reagan-Steiner và cs, 2016).

HUMAN PAPILLOMAVIRUS VACCINES

Hiện tại, Cục quản lý thực phẩm và dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận 3 loại vaccine hiệu quả phòng ngừa nhiễm HPV, có thể dự phòng được 2, 4 hoặc 9 chủng HPV. Vaccine HPV được khuyến cáo cho lứa tuổi thanh thiếu niên cả nam lẫn nữ trong độ tuổi 11-12 cho đến 26 tuổi. Các trường hợp tiêm ngừa liều đầu tiên trước 15 tuổi thì chỉ cần tiêm hai liều là đủ với khoảng cách giữa mũi tiêm đầu tiên và mũi tiêm thứ hai là 6-12 tháng. Nếu khoảng cách này dưới 5 tháng thì nên tiêm thêm liều thứ 3. Khoảng cách dài hơn 12 tháng không được khuyến cáo. Nếu đối tượng tiêm ngừa liều đầu tiên ở độ tuổi từ 15 trở lên, cần thiết tiêm đủ cả ba liều với khoảng cách là 0 (liều đầu), 1-2 tháng sau liều đầu, và 6 tháng sau liều đầu (Meites E và cs, 2016). Thời gian bảo vệ của vaccine HPV được theo dõi trong nhiều nghiên cứu, và hiện tại chưa có chỉ định cần tiêm nhắc lại sau khi tiêm đủ liệu trình.

THỜI ĐIỂM TIÊM NGỪA

Ủy ban cố vấn về thực hành tiêm chủng (ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices)

khuyến cáo tiêm ngừa HPV thường quy trong độ tuổi 11-12 tuổi (nhưng vẫn có thể tiêm ngừa lúc 9 tuổi) như là một phần của chương trình tiêm chủng miễn dịch ở độ tuổi thanh thiếu niên với mục đích giảm tỉ lệ ung thư hậu môn sinh dục và mụn cóc sinh dục có liên quan đến HPV. Vaccine nhị giá (phòng ngừa 2 chủng HPV), tứ giá (phòng ngừa 4 chủng HPV) và cửu giá (phòng ngừa 9 chủng HPV) được sử dụng cho phụ nữ tuổi từ 9-26, vaccine tứ giá và cửu giá có thể sử dụng cho nam giới từ 9-26 tuổi. Gần đây, vaccine nhị giá đã không còn sử dụng tại thị trường Hoa Kỳ. Vaccine cửu giá có thể sẽ sớm thay thế vaccine tứ giá do có khả năng bảo vệ thêm được 5 chủng HPV có liên quan đến ung thư.

Các đối tượng trong độ tuổi từ 9-14 được tiêm ngừa 2 liều vaccine HPV trong thời gian 6 tháng sẽ có hiệu giá kháng thể tương đương với những đối tượng tuổi 15-26 tiêm 3 liều vaccine. Do đó, đối tượng thanh thiếu niên được tiêm ngừa HPV vaccine trước 15 tuổi chỉ cần 2 liều vaccine HPV cách nhau 6-12 tháng (Meites E và cs, 2016). Khoảng cách 6 tháng giữa hai liều vaccine là giới hạn ngắn nhất để đảm bảo đủ hiệu giá kháng thể và thời gian bảo vệ. Nếu khoảng cách giữa 2 liều dưới 5 tháng thì cần tiêm thêm liều thứ 3. Tiêm ngừa sớm được khuyến cáo vì vaccines HPV đạt được hiệu quả bảo vệ cao nhất khi được sử dụng trước khi phơi nhiễm và nhiễm HPV, tức là trước khi bắt đầu lần quan hệ tình dục đầu tiên.

Tiêm ngừa HPV được khuyến cáo bất kể đối tượng đã có quan hệ tình dục hay chưa. Mặc dù hiệu quả bảo vệ có thể không được tối ưu nếu đã có nhiễm HPV trước đó, nhưng việc tiêm ngừa vẫn đem lại lợi ích vì việc phơi nhiễm với cả 9 chủng HPV rất hiếm (Paavonen và cs, 2009). Tiêm ngừa vaccine vẫn được khuyến cáo nếu bệnh nhân có xét nghiệm HPV DNA dương tính. Xét nghiệm HPV DNA không được khuyến cáo trước tiêm ngừa.

VACCINE PHÒNG NGỪA 9 CHỦNG HPV

Vaccine phòng ngừa 9 chủng HPV (cửu giá) được FDA Hoa Kỳ cấp giấy phép từ tháng 12 năm 2014. ACIP khuyến cáo lịch trình tiêm ngừa tương tự như vaccine tứ giá. Một nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng pha III đã so sánh hiệu quả của HPV phòng ngừa 9 chủng HPV với HPV phòng ngừa 4 chủng HPV trên 14.000 đối tượng phụ nữ trong độ tuổi từ 16-26, kết quả cho thấy HPV phòng ngừa 9 chủng HPV bảo vệ hiệu quả và dự phòng khỏi CIN 2+, VIN 2 hoặc 3, ViIN 2 hoặc 3 do HPV các chủng 31, 33, 45, 52 và 58 gây nên (Bảng) (Petrosky và cs, 2015). Hiệu giá kháng thể chống lại các chủng HPV 6, 11, 16, và 18 không giảm đi khi thêm vào 5 chủng khác (Petrosky và cs, 2015).

Khi bệnh nhân đã hoàn thành liệu trình 3 mũi tiêm ngừa HPV nhị giá hoặc tứ giá, thì việc tiêm ngừa lại HPV cửu giá không được khuyến cáo.

TÍNH AN TOÀN

Tính an toàn của 3 loại vaccine đã được chứng minh. Dựa theo Hệ thống báo cáo các tác dụng phụ của vaccine, hơn 60 triệu liều HPV đã được sử dụng từ năm 2006 đến nay chưa ghi nhận tác dụng phụ nghiêm trọng hoặc phản ứng nghiêm trọng liên quan đến việc tiêm ngừa (Markowitz và cs, 2014). Tính an toàn của vaccine cửu giá và tứ giá khá tương tự, ngoại trừ việc vaccine HPV cửu giá có tỷ lệ bị sưng phồng mẩn đỏ tại vị trí tiêm cao hơn so với vaccine HPV tứ giá. Do đó, các bác sĩ lâm sàng cần tư vấn và trấn an bệnh nhân về một số tác dụng phụ sau tiêm ngừa. Những đối tượng từng có phản ứng dị ứng nghiêm trọng đe dọa tính mạng đối với bất cứ thành phần nào của vaccine HPV hoặc với mũi tiêm HPV trước đó, thì không nên tiêm ngừa HPV. Nếu đối tượng đang bị một bệnh lý nghiêm trọng, nên chờ đợi đến khi bệnh được cải thiện trước khi tiêm ngừa HPV.

Bảng 1. Hiệu quả của các loại vaccines.

Vaccine	Chủng HPV	Hiệu quả bảo vệ
Nhị giá	16 và 18	Bệnh lý HPV liên quan đến genotypes 16 và 18: 98,1%.
Tứ giá	6, 11, 16 và 18	Bệnh lý HPV liên quan đến genotypes 6, 11, 16 và 18: 100%.
Cửu-giá (9-valent)	6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, và 58	Bệnh lý HPV liên quan đến genotypes 6,11, 16 và 18: trên 99%.

MỘT SỐ ĐỐI TƯỢNG ĐẶC BIỆT

Mặc dù tiêm ngừa HPV khi mang thai không được khuyến cáo, nhưng không cần xét nghiệm thai thường quy trước khi tiêm ngừa. Các bằng chứng hiện tại cho thấy không có tác hại ở các trường hợp phụ nữ tiêm ngừa HPV trong lúc đang mang thai (Garland và cs, 2009). Nếu đang trong liệu trình tiêm ngừa HPV mà người phụ nữ có thai, thì sẽ trì hoãn các mũi tiêm sau cho đến khi kết thúc thai kỳ. Phụ nữ cho con bú có thể tiêm bất cứ loại vaccine HPV nào bởi vì các vaccines bất hoạt như HPV không ảnh hưởng đến sự an toàn của việc cho con bú bằng sữa mẹ cũng như trẻ (Markowitz và cs, 2014). Các đối tượng bị suy giảm miễn dịch như những bệnh nhân HIV, ghép tạng không phải là chống chỉ định tiêm ngừa HPV. Tuy nhiên, đáp ứng miễn dịch có thể ít hiệu quả hơn ở các đối tượng này. Liệu trình 3 mũi tiêm được khuyến cáo cho phụ nữ và đàn ông bị suy giảm miễn dịch.

KẾT LUẬN

Việc tiêm ngừa HPV giảm đáng kể tỷ lệ mắc ung thư sinh dục và mụn cóc sinh dục. Mặc dù tiêm ngừa HPV đem lại rất nhiều nhiều lợi ích nhưng tỷ lệ tiêm ngừa vẫn rất thấp. Cục quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) đã công nhận ba loại

vaccines có hiệu quả trong việc dự phòng lây nhiễm HPV. Ba loại này lần lượt có thể dự phòng 2,4 hoặc 9 chủng HPV. Tính an toàn của cả ba loại vaccines đã được chứng minh. Các loại vaccines HPV được khuyến cáo cho thanh thiếu niên nam nữ có độ tuổi từ 11-12 tuổi, cho đến 26 tuổi. Các bác sĩ sản phụ khoa có vai trò rất quan trọng trong việc tuyên truyền và phổ biến những lợi ích và tính an toàn của việc tiêm ngừa HPV vaccine đến với người dân.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2017. Atlanta (GA): ACS; 2017. Available at: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2017/cancer-facts-and-figures-2017.pdf>. Retrieved February 22, 2017.
2. Garland SM, Ault KA, Gall SA, Paavonen J, Sings HL, Cipraro KL, et al. Pregnancy and infant outcomes in the clinical trials of a human papillomavirus type 6/11/16/18 vaccine: a combined analysis of five randomized controlled trials. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine Phase III Investigators. Obstet Gynecol 2009;114:1179-88.
3. Hariri S, Unger ER, Schafer S, Niccolai LM, Park IU, Bloch KC, et al. HPV type attribution in high-grade cervical lesions: assessing the potential benefits of vaccines in a population-based evaluation in the United States. HPV-IMPACT Working Group. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:393-9.
4. Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, et al. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [published erratum appears in MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2014;63:1182]. MMWR Recomm Rep 2014;63(RR-05):1-30.
5. Meites E, Kempe A, Markowitz LE. Use of a 2-dose schedule for human papillomavirus vaccination—updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:1405-8.
6. Saraiya M, Unger ER, Thompson TD, Lynch CF, Hernandez BY, Lyu CW, et al. U.S. assessment of HPV types in cancers: implications for current and 9-valent HPV vaccines. HPV Typing of Cancers Workgroup. J Natl Cancer Inst 2015.
7. Reagan-Steiner S, Yankey D, Jeyarajah J, Elam-Evans LD, Curtis CR, MacNeill J, et al. National, regional, state, and selected local area vaccination coverage among adolescents aged 13-17 years—United States, 2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:850-8.
8. Paavonen J, Naud P, Salmeron J, Wheeler CM, Chow SN, Apter D, et al. Efficacy of human papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against cervical infection and precancer caused by oncogenic HPV types (PATRICIA): final analysis of a double-blind, randomised study in young women. HPV PATRICIA Study Group [published erratum appears in Lancet 2010;376:1054]. Lancet 2009;374:301-14.
9. Petrosky E, Bocchini JA Jr, Hariri S, Chesson H, Curtis CR, Saraiya M, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2015;64:300-4.
10. Viers LJ, Herley SJ, Watson M, Markowitz LE, Thomas CC, Thompson TD, et al. Human papillomavirus-associated cancers—United States, 2008-2012. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2016;65:661-6.



TỐI ƯU KHẢ NĂNG CÓ THAI TỰ NHIÊN

Hồ Mạnh Tường
HOSREM



MỞ ĐẦU

Hầu hết các bác sĩ phụ khoa đều phải tư vấn cho các cặp vợ chồng về việc làm sao cho dễ có thai. Các chương trình đào tạo đại học và sau đại học về Sản Phụ khoa, trong một thời gian dài, chú trọng vào các kiến thức liên quan đến hạn chế sinh sản và ngừa thai. Thông tin y khoa và tài liệu chuyên ngành chính thống về sinh lý sinh sản và tối ưu khả năng sinh sản người gần như không có. Rất ít thông tin chính thống, đáng tin cậy về vấn đề này được thông tin và xem xét dưới quan điểm khoa học và giảng dạy đầy đủ. Điều này làm cho người dân và đa số nhân viên y tế cơ sở thiếu kiến thức và thiếu thông tin tham khảo, chủ yếu dựa vào thông tin truyền miệng từ người này sang người khác hay sao chép từ các nguồn không chính thống trên mạng xã hội.

Những hiểu biết sai và thông tin không chính thống, thiếu khoa học về sinh lý sinh sản người dẫn đến các tư vấn và hướng dẫn không đúng, thậm chí làm giảm khả năng sinh sản của các cặp vợ chồng. Một số sự tưởng tượng hoặc hiểu sai thậm chí làm chậm và mất cơ hội có thai của những cặp vợ chồng lớn tuổi.

Bài viết này mục đích nhìn lại các biện pháp làm tăng cơ hội có thai tự nhiên theo kiến thức sinh lý sinh sản người hiện nay, trên quan điểm y học thực chứng. Nội dung bài chủ yếu dựa trên thông tin từ Khuyến cáo của Hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM) về “Tối ưu khả năng có thai tự nhiên”, công bố đầu năm 2017 trên tạp chí uy tín của Mỹ về sinh sản Fertility and Sterility, đồng thời kết hợp các kiến

thức và bằng chứng từ các nghiên cứu đã được công bố khác có liên quan.

MỘT SỐ LƯU Ý VỀ ĐẶC ĐIỂM SINH LÝ SINH SẢN NGƯỜI

Sau khi tinh dịch được phóng vào âm đạo, chỉ một số ít tinh trùng di động có thể đến được cổ tử cung và đi vào cổ tử cung. Không phải tất cả tinh trùng di động đều đi lên tử cung, vòi trứng và gặp noãn cùng lúc. Cấu trúc thành cổ tử cung có nhiều khe nhỏ, một số tác giả cho rằng tinh trùng có thể trú ngụ ở đó trong vòng nhiều giờ và tiếp tục bơi lên tử cung sau đó.

Rất ít tinh trùng đi vào được vòi trứng cùng thời điểm và thường không phải vào thời điểm rụng trứng. Do cần phải có nhiều tinh trùng để có thể thụ tinh một noãn, việc tập trung được nhiều tinh trùng trong vòi trứng là một đặc điểm sinh lý quan trọng để tối ưu hoá quá trình thụ tinh giữa tinh trùng và noãn ở người. Có thể có nhiều lần giao hợp trong một chu kỳ. Vòi trứng đóng vai trò quan trọng trong việc thu hút, tập trung, nuôi dưỡng tinh trùng và chuẩn bị sẵn tinh trùng trong vòi trứng, cho đến thời điểm thụ tinh, khi noãn đi vào vòi trứng. Tinh trùng có thể bám vào niêm mạc vòi trứng sống được lâu hơn, khả năng thụ tinh được chuẩn bị tốt hơn (Suarez và Pacey, 2006).

Tinh trùng sau khi xuất tinh vào đường sinh dục nữ, khả năng sống và thụ tinh noãn có thể kéo dài từ 3-5 ngày. Trong khi đó, sau khi phóng noãn, noãn thụ tinh tốt nhất là vài giờ sau phóng noãn. Khả

năng thụ tinh của noãn không còn hoặc giảm rất nhiều 12 giờ sau phóng noãn.

Như vậy, tóm lại trong sinh lý tự nhiên, tinh trùng sẽ đi đến vòi trứng từ từ, nhiều đợt. Vòi trứng có tác dụng thu hút, tập trung, nuôi dưỡng, chuẩn bị một số lượng nhiều tinh trùng bên trong vòi trứng, chờ đến khi phóng noãn. Sau hiện tượng phóng noãn, noãn được đưa vào vòi trứng, nơi đã có nhiều tinh trùng được chuẩn bị sẵn sàng. Trong điều kiện đó, hiện tượng thụ tinh có cơ hội xảy ra nhiều nhất và thời điểm thụ tinh phù hợp nhất.

Các đặc điểm sinh lý trên cho thấy, để tối ưu cơ hội thụ tinh giữa tinh trùng và noãn, các cặp vợ chồng cần giao hợp nhiều lần, từ vài ngày trước khi phóng noãn xảy ra.

KHẢ NĂNG CÓ THAI TỰ NHIÊN CỦA MỘT CẶP VỢ CHỒNG

Trung bình, cơ hội có thai mỗi tháng của một cặp vợ chồng trong tuổi sinh sản vào khoảng 20-25%. Nếu có thể có thai tự nhiên, 80% các cặp vợ chồng sẽ có thai trong 6 tháng đầu tiên giao hợp thường xuyên. Trong đó, 3 tháng đầu là thời gian có xác suất có thai cao nhất. Hơn 90% các cặp vợ chồng sẽ có thai trong 12 tháng đầu. Nếu không có thai được trong 12 tháng đầu, trong 12 tháng tiếp sau đó, chỉ có hơn 5% các cặp vợ chồng còn lại có thể có thai tự nhiên. (Gnoth và cs, 2003).

Dựa vào các dữ liệu này, người ta đồng thuận chẩn đoán hiếm muộn là 12 tháng sau giao hợp thường xuyên, bởi vì nếu tiếp tục để có thai tự nhiên sau 12 tháng cố gắng, cơ hội có thai tự nhiên còn lại là rất thấp. Sau 12 tháng giao hợp thường xuyên, không có thai tự nhiên, các cặp vợ chồng nên đi khám và tư vấn. Việc điều trị nên bắt đầu sớm dù chưa tìm được nguyên nhân rõ ràng (ASRM, 2013).

TUỔI VÀ KHẢ NĂNG SINH SẢN

Nhiều bác sĩ cho rằng khả năng có thai của phụ nữ phụ thuộc vào chu kỳ kinh đều và siêu âm thấy nang trên buồng trứng, cho dù phụ nữ ở độ tuổi nào. Việc này hoàn toàn sai với chứng cứ khoa học hiện có. Khả năng sinh sản của phụ nữ giảm nhiều khi lớn tuổi, dù chu kỳ kinh vẫn còn đều.

Khả năng có thai của phụ nữ tốt nhất từ vài năm sau dậy thì cho đến 30 tuổi. Sau 35 tuổi, khả năng này giảm bắt đầu giảm nhanh, rõ rệt. Tổ chức Y tế Thế giới khuyến cáo, nếu người vợ trên 35 tuổi, giao hợp tự nhiên sau 6 tháng chưa có thai, cặp vợ chồng nên đi khám và tư vấn biện pháp điều trị.

Phụ nữ lớn tuổi có khả năng sinh sản giảm chủ yếu do giảm dự trữ buồng trứng theo tuổi, đồng thời chất lượng noãn cũng giảm đáng kể khi lớn tuổi. Ở tuổi trên 40, số lượng noãn trên 2 buồng trứng còn ít và trên 90% noãn bị bất thường, cho dù chu kỳ kinh vẫn còn được duy trì đều đặn trong vài năm nữa. (ASRM, 2017)

Các nghiên cứu ghi nhận, các chỉ số tinh trùng ở nam giới bắt đầu giảm sau 35 tuổi, tuy nhiên khả năng sinh sản nam giới chỉ giảm rõ từ khoảng 50 tuổi trở đi.

Cần tư vấn về thay đổi sinh lý sinh sản quan trọng này cho cặp vợ chồng lập gia đình trễ hay mong con trễ, khi đã lớn tuổi. Nên có con khi phụ nữ trước 30 tuổi và điều trị có con sớm nếu phụ nữ đã trên 35 tuổi.

TẦN SUẤT GIAO HỢP ĐỂ CÓ THAI

Một quan niệm sai lầm khá phổ biến là khả năng có thai của nam giới sẽ giảm nếu xuất tinh thường xuyên. Thực tế là ngược lại, các chứng cứ cho thấy nếu kiêng xuất tinh trên 5 ngày, chất lượng tinh trùng sẽ suy giảm. Xuất tinh thường xuyên cách ngày đủ để duy trì số lượng và chất lượng tinh trùng ổn định. Các nghiên cứu trên cỡ mẫu lớn cho thấy số lượng và chất lượng tinh trùng vẫn duy trì ổn định, dù xuất tinh mỗi ngày. Ngay cả với những trường hợp tinh trùng ít, yếu, dị dạng, việc xuất tinh thường xuyên mỗi ngày có thể giúp cải thiện các chỉ số tinh trùng.

Nghiên cứu cho thấy ở những cặp vợ chồng có thai tự nhiên bình thường, khả năng có thai cao nhất khi giao hợp mỗi ngày hoặc cách ngày, 37% và 33%. Trong khi đó, khả năng có thai trong tháng của các cặp vợ chồng giảm còn 15% nếu chỉ giao hợp 1 lần mỗi tuần. Nên tư vấn các cặp vợ chồng giao hợp thường xuyên mỗi ngày hoặc cách ngày để có cơ hội có thai tốt nhất (ASRM, 2017).

CỬA SỐ THỤ THAI

Cửa sổ thụ thai (fertile window) được định nghĩa là khoảng thời gian trong tháng mà khi giao hợp trong những ngày đó, khả năng có thai là cao nhất. Theo các chứng cứ hiện có, khoảng thời gian này kéo dài 6 ngày liên tục gồm 5 ngày trước ngày phóng noãn và ngày phóng noãn. Giao hợp 1 ngày sau phóng noãn, khả năng có thai còn rất thấp hoặc không còn. Các dữ liệu còn cho thấy giao hợp trong khoảng thời gian 3 ngày, bao gồm 2 ngày trước phóng noãn và ngày phóng noãn là có khả năng thụ thai cao nhất. Số liệu nghiên cứu cũng cho thấy, khả năng có thai trong tháng cao nhất nếu càng giao hợp được nhiều lần trong giai đoạn cửa sổ thụ thai.

Một quan niệm sai lầm trước nay được lan truyền cần được loại bỏ: kiêng giao hợp cho đến khi phát hiện phóng noãn, sau đó mới giao hợp. Cách hướng dẫn này rõ ràng làm giảm cơ hội có thai của các cặp vợ chồng do làm giảm chất lượng tinh trùng do kiêng giao hợp lâu ngày và bỏ qua giai đoạn cửa sổ thụ thai của phụ nữ.

Hình 1 minh họa cửa sổ thụ thai từ ngày -5 (5 ngày trước phóng) đến ngày 0 (ngày phóng noãn) và cơ hội có thai tương ứng khi giao hợp vào từng ngày đó, với người vợ trẻ tuổi và người vợ lớn tuổi.

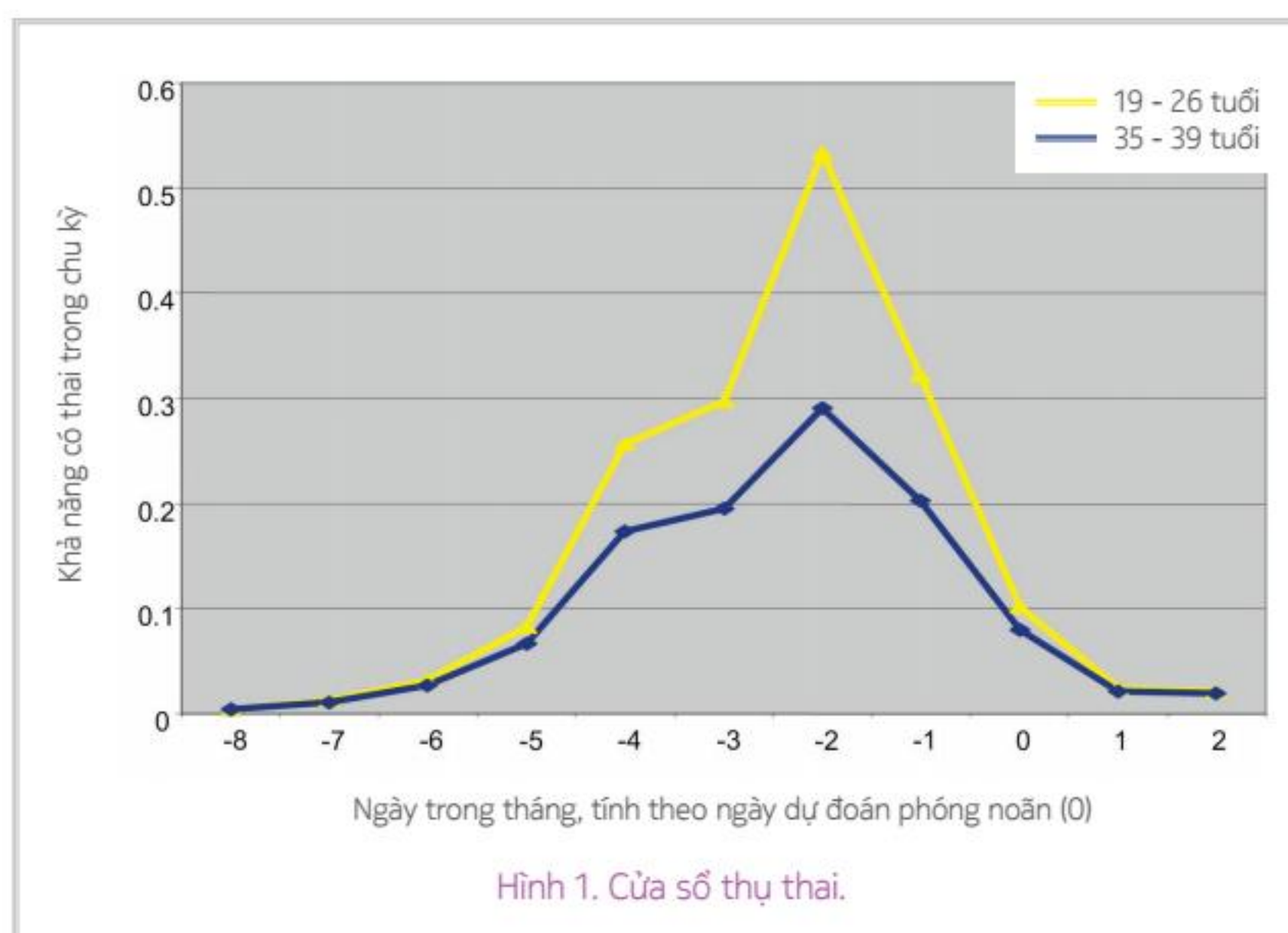
Trong các biện pháp dự đoán ngày phóng noãn, biện pháp theo dõi chất nhầy cổ tử cung được xem

là biện pháp chính xác và hữu hiệu nhất để tăng khả năng có thai tự nhiên (Ecochard et al., 2015). Các nghiên cứu cho thấy, khi thấy chất nhầy nhiều, trong dai, hiện tượng phóng noãn thường xảy ra sau đó khoảng 2 ngày. Trong khi đó, khoảng thời gian giao hợp để có thai được ghi nhận là 3 ngày tính từ ngày phóng noãn trở về trước. Do đó, nên khuyên các cặp vợ chồng giao hợp thường xuyên khi bắt đầu thấy chất nhầy trong, dai xuất hiện nhiều, hoặc trước đó 2-3 ngày và tiếp tục 2-3 ngày sau khi chất nhầy cổ tử cung nhiều. (ASRM, 2017)

Nếu phụ nữ có chu kỳ kinh đều khoảng 28 ngày, cửa sổ thụ thai sẽ là từ ngày 9 đến ngày 14 của chu kỳ. Nếu phụ nữ có chu kỳ kinh đều khoảng 30 ngày, cửa sổ thụ thai sẽ là từ ngày 11 đến 16 của chu kỳ. Hai vợ chồng nên giao hợp thường xuyên trong những ngày này, đặc biệt là những ngày ở khoảng giữa cửa sổ thụ thai (**hình 1**).

XÁC ĐỊNH THỜI ĐIỂM PHÓNG NOÃN

Xác định ngày phóng noãn thật ra chỉ mang giá trị tham khảo hoặc để tìm hiểu về khả năng phóng noãn, không giúp tăng cơ hội có thai trong chu kỳ theo dõi. Siêu âm thường phát hiện phóng noãn sau khi phóng noãn đã xảy ra. Khả năng thụ thai nếu giao hợp sau khi phóng noãn là rất thấp. Tuy nhiên, ở Việt Nam vẫn tồn tại một quan niệm sai lầm là



Hình 1. Cửa sổ thụ thai.

giao hợp vào ngày phóng noãn sẽ khả năng có thai cao nhất, điều đó dẫn đến việc phát triển một kiểu điều trị hiếm muộn không giống ai trên thế giới là siêu âm canh ngày phóng noãn, sau đó giao hợp để dễ có thai.

Việc siêu âm theo dõi nang noãn trong chu kỳ tự nhiên và theo dõi hiện tượng phóng noãn, chủ yếu có ý nghĩa chẩn đoán hiện tượng phóng noãn hơn là giúp tăng cơ hội có thai. Một số đồng nghiệp khuyên các cặp vợ chồng kiêng giao hợp và siêu âm theo dõi nang noãn cho đến ngày phóng noãn và giao hợp. Đây là một thực hành rất sai, làm giảm cơ hội có thai tự nhiên của các cặp vợ chồng. Tình trạng kiêng xuất tinh lâu ngày sẽ bị thoái hóa, tỷ lệ thụ tinh noãn giảm. Đồng thời giao hợp vào ngày rụng trứng hay sau đó, thì cơ hội thụ thai đã giảm nhiều hoặc không còn.

Rất nhiều đồng nghiệp và các cặp vợ chồng tin rằng, giao hợp ngay sau thời điểm phóng noãn sẽ có cơ hội có thai bé trai nhiều hơn. Điều này đã được chứng minh là sai bằng nhiều nghiên cứu. Nghiên cứu nổi tiếng nhất, công bố trên tạp chí nổi tiếng NEJM từ năm 1995 cho thấy có không có mối liên hệ nào giữa thời điểm giao hợp và giới tính thai nhi (Wilcox và cs, 1995). Đồng thời nghiên cứu này cũng cho thấy, nếu thời điểm giao hợp duy nhất trong tháng trễ hơn thời điểm ước tính rụng trứng, tỉ lệ sảy thai có khuynh hướng tăng so với việc giao hợp ở thời điểm trước rụng trứng vài ngày. Điều này được giải thích là nếu giao hợp trễ vào ngày phóng noãn hay sau ngày phóng noãn, thì đến thời điểm số lượng tinh trùng đến vòi trứng đầy đủ để có thể thụ tinh noãn, chất lượng noãn đã bị giảm, noãn đã bắt đầu thoái hóa.

Trong các biện pháp dự đoán ngày phóng noãn, biện pháp theo dõi chất nhầy cổ tử cung được xem là biện pháp chính xác và hữu hiệu nhất (Ecochard và cs, 2015). Biện pháp thử LH nước tiểu và đo thân nhiệt là những biện pháp kém chính xác và ít hiệu quả nhất. Hầu hết các nghiên cứu đều khuyến cáo nên sử dụng biểu hiện chất tiết chất nhầy cổ tử cung để dự đoán ngày phóng noãn. Đây là biện pháp chính xác nhất, đơn giản nhất và ít tốn kém nhất cho các cặp vợ chồng.

TƯ THẾ GIAO HỢP HAY NĂM SAU GIAO HỢP

Tư thế giao hợp hay thời gian nằm nghỉ sau giao hợp đều không ảnh hưởng đến khả năng có thai. Một số ít tinh trùng người có thể được tìm thấy ở vòi trứng bên buồng trứng phóng noãn sau 10-15 phút sau giao hợp. Điều này được cho là do sự co thắt có định hướng của cơ hệ thống sinh dục nữ.

Sau khi xuất tinh, tinh dịch ly giải, môi trường pH âm đạo được cân bằng, các tinh trùng di động gần cổ tử cung sẽ tiếp xúc và đi vào cổ tử cung. Các tư thế giao hợp hay vận động sau giao hợp cũng sẽ ít ảnh hưởng đến hiện tượng di chuyển của tinh trùng và khả năng có thai. (ASRM, 2017)

KẾT LUẬN

- Tuổi có thai tốt nhất của phụ nữ là dưới 30 tuổi. Sau 30 tuổi, khả năng có thai giảm dần.
- Cửa sổ thụ thai, là khoảng thời gian hai vợ chồng giao hợp để dễ có thai nhất, kéo dài khoảng 6 ngày, từ ngày 5 trước phóng noãn cho đến ngày phóng noãn. Thời điểm giao hợp dễ có thai nhất là khoảng 1-2 ngày trước phóng noãn.
- Tần suất giao hợp để dễ có chất lượng tinh trùng tốt nhất và khả năng có thai cao nhất là giao hợp mỗi ngày hoặc cách ngày.
- Các dự đoán ngày rụng trứng tốt nhất là dựa vào sự thay đổi của chất nhầy cổ tử cung. Phóng noãn thường xảy ra khoảng 2 ngày sau khi chất nhầy cổ tử cung nhiều, trong dai nhất. Nếu chu kỳ kinh đều, có thể tính theo ngày kinh.
- Các tư thế giao hợp hay thời gian nằm nghỉ sau giao hợp không ảnh hưởng đến khả năng có thai.
- Nếu giao hợp thường xuyên, đúng cách, sau 12 tháng, mà vẫn chưa có thai, nên đi khám bác sĩ chuyên khoa và điều trị; nếu người vợ trên 35 tuổi, 6 tháng, nên khi đi khám và điều trị.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ASRM (2017) Fertility and Sterility 107(1): 52-58.
2. ASRM (2013) Fertil Steril 99(1):63-68.
3. Ecochard et al (2015) Fertility and Sterility 103(5): 1319-1325.
4. Wilcox et al (1995) NEJM 333(23): 1517-1521.
5. Gnath, et al (2003) Human Reproduction 18(9):1959-1966.

CẬP NHẬT KIẾN THỨC VÔ SINH NAM DÀNH CHO NHÂN VIÊN Y TẾ TRONG LĨNH VỰC HỖ TRỢ SINH SẢN

Lê Đăng Khoa

Bệnh viện Mỹ Đức

Sau 20 năm phát triển, ngành IVF Việt Nam đạt rất nhiều thành tựu và được bạn bè trong và ngoài nước tín nhiệm. Tuy nhiên, rất ít điều dưỡng, nữ hộ sinh được tiếp cận, huấn luyện đầy đủ kiến thức về vô sinh nam làm ảnh hưởng không nhỏ đến hiệu quả điều trị. Nguyên nhân là do vô sinh nam ít được chú ý và do chương trình chăm sóc hoặc dịch vụ y tế của vô sinh nam chưa đạt tới trình độ như vô sinh nữ (Jimbo, 2008). Cũng có quan niệm sai lầm cho rằng “chỉ cần có tinh trùng” để làm IVF là đủ, không cần quan tâm nhiều tới những vấn đề khác của nam giới (Susanne Quallich, 2010). Vì vậy, hiểu biết về vô sinh nam đóng vai trò quan trọng đối với nhân viên y tế (trong đó có điều dưỡng, nữ hộ sinh) giúp cho quá trình chăm sóc và tư vấn trở nên hiệu quả và toàn diện hơn.

ĐỊNH NGHĨA

Vô sinh là tình trạng không thể có thai sau hơn 12 tháng giao hợp thường xuyên không ngừa thai. Điều này cũng phù hợp theo định nghĩa của WHO về vô sinh nam và nữ theo International Classification of Diseases (ICD 10). Theo Mayo Clinic, có khoảng 50% các cặp vợ chồng bị vô sinh do yếu tố nam. Nguyên nhân có thể do giảm sinh tinh, chức năng tinh trùng bất thường hoặc tắc nghẽn đường xuất tinh. Những bệnh lý mãn tính, chấn thương hoặc tổn thương, lối sống có thể là nguyên nhân gây vô sinh nam.

Khi quan tâm tới khả năng sinh sản của mình, nam giới nên tiến hành khảo sát sức khỏe sinh sản,

bất chấp là đang độc thân hay người phối ngẫu có khảo sát hay không. Nguyên nhân có thể xảy ra trước, tại hoặc sau tinh hoàn (**Bảng 1**).

HỎI BỆNH SỬ (**Bảng 2**)

Đây là bước đầu tiên quan trọng và là hoạt động thường quy trong đánh giá khả năng vô sinh nam.

KHÁM LÂM SÀNG

Việc thăm khám được thực hiện trong phòng khám (tránh phản xạ cơ bìn), tập trung vào cơ quan sinh dục (dương vật, bìu và các bộ phận trong bìu...) và các đặc tính sinh dục thứ phát (nữ hóa tuyến vú, hệ lông...). Bất cứ sự không tương xứng về sự phát triển các đặc tính trên với độ tuổi của bệnh nhân đều gợi ý bất thường về nội tiết hoặc di truyền và cần được khảo sát làm rõ thêm. Ngoài ra, một số bất thường có thể phát hiện ngay trong lúc thăm khám: lỗ tiểu đóng thấp, tinh hoàn lạc chỗ, giãn tĩnh mạch thừng tinh, peyronie, dương vật nhỏ...

XÉT NGHIỆM

Tinh dịch đồ (**bảng 3**)

Hiện nay tại Việt Nam sử dụng đồng thời cả hai hệ thống WHO 1999 và 2010. Việc nắm rõ thông tin, sự khác biệt của hai phương pháp giúp ích rất nhiều trong công tác điều trị.

Diễn giải kết quả (**bảng 4**)

Khi nhận một kết quả tinh dịch đồ bất thường, nên xem xét một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết

Bảng 1. Nguyên nhân gây vô sinh.

Trước tinh hoàn	Tại tinh hoàn	Sau tinh hoàn
Lạm dụng testosterone	Tinh hoàn lạc chỗ	Kháng thể kháng tinh trùng
Không xuất tinh kèm tiểu đường	Klinefelter syndrome	Bệnh xơ nang (Cystic fibrosis – CF)
Suy giảm sinh dục do giảm gonadotropin	Hóa xạ trị ung thư	Rối loạn cương
Kallmann syndrome	Varicocele Giãn tĩnh mạch thừng tinh	Nối ống dẫn tinh thất bại
Béo phì		Sau phẫu thuật thoát vị bẹn hoặc triệt sản
Rối loạn chức năng hạ đồi-tuyến yên		Xuất tinh ngược dòng

Bảng 2. Điểm chính yếu trong khai thác bệnh sử.

Trước tinh hoàn	Sau tinh hoàn
Nội khoa	Tinh hoàn ẩn, lỗ tiểu đóng thấp, quai bị, tiểu đường, suy giáp, varicocele (giãn tĩnh mạch thừng tinh), suy tuyến yên, COPD, mất ngủ, suy thận, suy gan, thừa sắt, bệnh lý ác tính, sốt trong vòng 3-6 tháng qua.
Ngoại khoa	Phẫu thuật cơ quan niệu dục, triệt sản nam, thoát vị bẹn
Dùng thuốc	Liều và thời gian dùng (đặc biệt là kháng sinh gentamicin, nitrofurantoin, erythromycin), sử dụng thực phẩm bổ sung/chức năng.
Tình dục	Các hoạt động tình dục, tiền sử mắc bệnh lây truyền qua đường tình dục (STDs), các vấn đề liên quan tới libido, xuất tinh, cương dương, sử dụng chất bôi trơn.
Xã hội	Quan hệ cha con cùng/khác với người phối ngẫu, hút thuốc sử dụng bia rượu, lạm dụng thuốc, ma túy đặc biệt là cần sa, các hoạt động giải trí khác như đạp xe đạp ...
Gia đình	Vấn đề hiếm muộn, bệnh di truyền, tiền sử ung thư, tiền liệt tuyến, bàng quang
Người phối ngẫu	Chu kỳ kinh, sử dụng thuốc ngừa thai, có thai, sảy thai trước đó, phẫu thuật phụ khoa, theo dõi canh nóng bằng kit hoặc thân nhiệt...

Bảng 3. Chuẩn tinh dịch đồ theo WHO 1999 và 2010.

	WHO 1999	WHO 2010
Thể tích tinh dịch	≥ 2 ml	≥ 1,5 ml
pH	≥ 7,2-8	≥ 7,2
Di động PR	≥ 50%	≥ 32%
Di động PR+NP		≥ 40%
Tỉ lệ tinh trùng sống	≥ 75%	≥ 58%
Mật độ tinh trùng	≥ 20.10 ⁶ /ml	≥ 15.10 ⁶ /ml
Tổng số tinh trùng	≥ 40.10 ⁶ /ml/lần xuất tinh	≥ 39.10 ⁶ /ml/lần xuất tinh
Hình dạng bình thường	≥ 15%	≥ 4%

quả trước khi đi đến kết luận chẩn đoán. Thông tin cần tìm hiểu từ bệnh nhân: lượng tinh dịch thu được có trọn vẹn? Thời gian kiêng giao hợp 3-5 ngày? Vấn đề tình dục (xuất tinh, cương dương...)? Tâm lý (sợ hãi, xấu hổ...), quan hệ xã hội? Kinh nghiệm, uy tín kỹ thuật viên, phòng lab? Tráo mẫu?...

Các trường hợp chỉ định ICSI ngay

Tổng số tinh trùng dưới 1 triệu, hình thái học

dưới 4% và tổng số tinh trùng < 5 triệu, không hoặc kém thụ tinh trong chu kỳ IVF đầu tiên với tổng số tinh trùng <10 triệu, không/kém thụ tinh trong 2 chu kỳ IVF với tổng số tinh trùng >10 triệu, tinh trùng lấy từ mào tinh hay tinh hoàn.

Điểm cần lưu ý

Kết quả từ tinh dịch đồ cần tham khảo thêm các thông số khác (nội tiết tố, siêu âm, thăm khám

lâm sàng...) để đi đến quyết định điều trị. Đặc biệt, nên chú ý và phối hợp với các yếu tố tình trạng kinh tế, tuổi vợ, tình trạng bệnh lý của vợ... và nên hội chẩn với bác sĩ điều trị vô sinh nữ trước khi ra quyết định điều trị. Trong trường hợp OAT (OAT: Oligoasthenoteratozoospermia) trung bình và nặng, cần nhắc trữ đông tinh trùng nếu bệnh nhân có bệnh lý kèm theo hoặc nguy cơ suy giảm khả năng sinh tinh. Cuối cùng, tinh dịch đồ chỉ có giá trị ngắn hạn, không tiên lượng và là giá trị tham khảo dài hạn.

Xét nghiệm khác

Hoạt động khám nghiệm vô sinh nam hiện nay không còn đơn thuần dựa vào xét nghiệm tinh dịch đồ (Esteves, 2011). Ngoài các yêu cầu về khám lâm sàng, khai thác tiền sử, xét nghiệm kinh điển như siêu âm, định lượng nội tiết, các xét nghiệm mới như phân mảnh DNA, vi mất đoạn NST Y (Y Chromosome Microdeletion) cũng được sử dụng.

Siêu âm

Siêu âm bìu cung cấp một cái nhìn chi tiết về tinh hoàn, đánh giá sự có mặt và mức độ của giãn tĩnh mạch tinh và có thể xác định các bất thường khác của trong bìu như mào tinh, ống dẫn tinh. Siêu âm qua ngả trực tràng (TRUS) có thể cho chúng ta một “hình dung” về hệ thống ống dẫn tinh, túi tinh và tuyến tiền liệt. Việc mở rộng các kỹ thuật siêu âm đã cung cấp cho các bác sĩ nam học lâm sàng các kỹ thuật không xâm lấn hoặc xâm lấn tối thiểu để đánh giá tình trạng vô sinh nam. Ngày nay, siêu âm bìu và siêu âm qua trực tràng cần được đưa vào xét nghiệm thường quy trong chẩn đoán nam học. Vì việc diễn giải kết quả hình ảnh học có thể bị ảnh hưởng bởi các dữ liệu lâm sàng có quen thuộc với bác sĩ chẩn đoán hình ảnh hay không, do đó, độ chính xác của siêu âm phụ thuộc vào người thực hiện và bác sĩ điều trị phải nhận thức được những hạn chế này.

Nội tiết

Xét nghiệm này là một phần không thể thiếu trong quá trình khảo sát nhằm gợi ý nguyên nhân giảm hoặc sinh tinh bất thường (**Bảng 5**). Thông thường sẽ xét nghiệm FSH, LH, testosterone trước. Bổ sung prolactin trong trường hợp nghi ngờ trên

lâm sàng và bổ sung kiểm tra estradiol khi muốn xác định tình trạng nội tiết bệnh nhân béo phì có chỉ số khối cơ thể (BMI) cao.

Tính toàn vẹn DNA tinh trùng (sperm DNA integrity)

Các xét nghiệm về tổn thương DNA của tinh trùng được xem như một công cụ hứa hẹn khả năng chẩn đoán vô sinh nam và tiên lượng kết cục trong điều trị hỗ trợ sinh sản (khả năng thụ tinh, chất lượng phôi, khả năng làm tổ, sảy thai...) (Sheena và cs, 2010). Cụ thể như trong IUI, với chỉ số phân mảnh tinh trùng (DNA fragmentation index-DFI) cao hơn 30% thì tỷ lệ thành công giảm xuống từ 19% xuống còn 1,5% (OR 0,07, KTC 95%: 0,01-0,48). Tương tự khi DFI>30%, kỹ thuật ICSI (42%) sẽ cao hơn IVF (26%) ($P<0,05$) (Bungum và cs, 2007). Trong nghiên cứu phân tích gộp của Robinson và cộng sự (2012) thì tỷ lệ sảy thai tăng có ý nghĩa thống kê ($RR=2,16$ (1,54-3,03), $P<0,00001$) khi so sánh giữa 2 nhóm có DFI cao và thấp.

Vi mất đoạn NST Y (Y Chromosome Microdeletion)

Nhiễm sắc thể Y chứa các gene cần thiết cho sự phát triển giới tính nam cũng như chức năng sinh tinh trùng. Vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y có thể tìm thấy trong 10-15% nam giới vô tinh hoặc nhược tinh nặng. Loại mất đoạn này khó nhận biết bằng xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ thông thường mà phải dùng kỹ thuật PCR. Hầu hết các mất đoạn gây nên vô tinh hoặc nhược tinh xảy ra ở các vùng chồng lấn lên nhau của cánh dài nhiễm sắc thể Y, được gọi tên là AZFa (đầu gần), AZFb (trung tâm), AZFc (đầu xa). Các vùng trên nhiễm sắc thể Y này chứa các gen cần thiết cho quá trình sinh tinh. Nếu bệnh nhân mất vùng AZFc thì vẫn có khả năng sinh tinh và sự sinh tinh ổn định cho phép thu nhận tinh trùng bằng phương pháp sinh thiết. Tuy nhiên, tình trạng mất đoạn AZFa và AZFb là yếu tố tiên lượng kém cho việc chọc hút tinh trùng cũng như sinh thiết mở tinh hoàn.

ĐIỀU TRỊ

Nội khoa

Khoảng 8% nam giới trong tuổi sinh sản tìm kiếm hỗ trợ từ điều trị nội khoa (CDC 2002). Theo

Bảng 4. Một số tiêu chuẩn (đưa đến định hướng điều trị).

Tổng số tinh trùng di động	Dưới 1 triệu	1-5 triệu	5-10 triệu	Trên 10 triệu
Hướng điều trị	ICSI	Cân nhắc yếu tố vợ Xác định, xử lý nguyên nhân vô sinh nam (nếu có) Bảo tồn khả năng sinh sản		Vô sinh nam không rõ nguyên nhân (IUI)

Ghi chú: theo Textbook of ART và male infertility

Bảng 5. Biến đổi nội tiết trong vô sinh nam.

Tình trạng lâm sàng	FSH (mIU/mL)	LH (mIU/mL)	Testosterone (ng/dL)
Bình thường/ vô sinh bất thụ	Bình thường	Bình thường	Bình thường
Giảm sinh tinh khu trú	Tăng	Bình thường	Bình thường
Suy tinh hoàn	Tăng	Tăng	Bình thường/Giảm
Suy sinh dục do thiếu năng hormon hướng sinh dục (Hypogonadotropic hypogonadism)	Giảm	Giảm	Giảm

Bảng 6. Các thủ thuật trích tinh trùng thường gặp.

	Chỉ định	Ưu điểm	Nhược điểm
PESA	OA	Nhanh, chi phí thấp, ít dụng cụ, lặp lại nhiều lần	Nguy cơ chảy máu, nhiễm trùng, hạn chế số lượng tinh trùng và trữ lạnh
MESA	OA	Số lượng chất lượng tinh trùng cao hơn, trữ tinh trùng tốt hơn, giảm hematoma, còn khả năng phục hồi đường dẫn tinh	Đòi hỏi kỹ thuật/dụng cụ vi phẫu, hậu phẫu không thoải mái, tăng thời gian thủ thuật, chi phí
TESE	NOA hoặc OA thất bại PESA/MESA	Có thể lặp lại nhiều lần, không cần kỹ thuật/dụng cụ vi phẫu	Khả năng thu thập tinh trùng không cao, nguy cơ teo tinh hoàn, không thoải mái sau thủ thuật
Micro TESE	NOA	Khả năng thành công cao, tinh trùng thu được cao hơn, ít biến chứng, có thể trữ lạnh	Đòi hỏi kỹ thuật/dụng cụ vi phẫu, hậu phẫu không thoải mái, tăng thời gian thủ thuật, chi phí

Hiệp hội Nội khoa châu Âu (EAU): “nhìn chung điều trị nội khoa không hiệu quả”. Hiện tại chỉ có 2 nhóm bệnh nhân có thể điều trị bằng nội khoa.

Suy giảm sinh dục do suy giảm gonadotropin (Hypogonadotropic Hypogonadism)

Là tình trạng suy giảm sinh dục do suy giảm gonadotropin với các biểu hiện: giảm/mất đặc tính sinh dục thứ phát ở nam, teo tinh hoàn, vô tinh, giảm LH, FSH, testosterone. Nguyên nhân có thể bẩm sinh (hội chứng Kallmann, Prader-Willi) hoặc mắc phải (u tuyến yên, lạm dụng steroid, điều trị testosterone thay thế...). Bệnh này có thể điều trị bằng nội khoa (hCG hoặc hCG+FSH) cho kết quả khả quan (phục hồi khả năng sinh tinh và có con).

Bệnh nhân béo phì

Trên thế giới, tỉ lệ béo phì trong tuổi sinh đẻ ở nam giới ngày càng tăng cao. Tại Việt Nam, môi trường sống thay đổi, cuộc sống ngày càng công nghiệp hóa hơn làm cho tỷ lệ dư cân, béo phì tăng gấp 3-4 lần trong vòng 10 năm từ 1992-2001 (theo Global database on BMI của WHO). Béo phì trở thành yếu tố nguy cơ vô sinh ở nam giới. Theo nghiên cứu của Sallmen và cộng sự (2006), béo phì có liên quan tới tình trạng hiếm muộn. Nhiều nghiên cứu cho thấy quá trình sinh tinh giảm ở người béo phì (Martini và cs, 2010; Kriegel và cs, 2009). Lúc này aromatase inhibitor (1 mg/ngày, trong 3-6 tháng) được xem là lựa chọn khi tỷ số

Testosteron/Estradiol <10 (Zumoff và cs, 2003; Raman và Schlegel, 2002). Tuy nhiên, nghiên cứu với cỡ mẫu còn nhỏ và sử dụng aromatase inhibitor (AI) vẫn còn được xem như loại thuốc “off-label”.

Ngoại khoa

Giãn tĩnh mạch thường tinh và vô tinh là hai bệnh cảnh đang gây nhiều tranh luận về phương hướng điều trị, tính hiệu quả và khả thi trong điều trị hỗ trợ sinh sản.

Giãn tĩnh mạch thường tinh (GTMTT)

Điều trị phẫu thuật GTMTT trên các bệnh nhân vô sinh nam đã phát triển nhanh chóng tại nhiều trung tâm, bệnh viện. Hiện nay, các bác sĩ Nam học và Niệu khoa thường có khuynh hướng điều trị bằng phẫu thuật vì phẫu thuật GTMTT có chi phí thấp, hiệu quả có thể kéo dài và phù hợp cho nhiều đối tượng. Tuy nhiên, hiệu quả điều trị GTMTT cần thời gian để đánh giá (6-12 tháng) và chỉ thực hiện khi vợ vô sinh không rõ nguyên nhân hoặc vô sinh có khả năng hồi phục. Ngược lại, do sự phát triển rộng rãi, hiệu quả của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (kỹ thuật ICSI) dẫn đến một khuynh hướng áp dụng sớm các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản ở bác sĩ sản phụ khoa hơn là điều trị GTMTT do yếu tố tuổi vợ. Nieschlag và cộng sự (1998) cũng đã ghi nhận tuổi vợ là yếu tố tiên lượng quan trọng cho tỉ lệ có thai sau mổ GTMTT. Các báo cáo lớn về kết quả hỗ trợ sinh sản đều cho thấy tỉ lệ có thai giảm nhiều nếu phụ nữ trên 37 tuổi, bất kể nguyên nhân vô sinh. Tuy nhiên, chi phí các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản cao và cũng đi kèm một số biến chứng có thể có trên người vợ (hội chứng quá kích buồng trứng, đa thai...). Do đó, vấn đề hiện nay được đặt ra là làm sao tận dụng được ưu điểm của chi phí thấp, cũng như hiệu quả có thể có của điều trị ngoại khoa GTMTT cho các đối tượng phù hợp.

Vô tinh (không tinh trùng trong tinh dịch)

Vô tinh xảy ra trong dân số chung khoảng 2% (Nguyễn Thành Như, 2013). Thông thường do hai nguyên nhân: do tinh hoàn không sản xuất tinh trùng hoặc tinh hoàn sản xuất tinh trùng bình thường nhưng đường dẫn tinh bị tắc. Ngay khi bác sĩ lâm sàng có kết quả tinh dịch đồ không có tinh trùng cần phân biệt vô tinh với xuất tinh ngược

dòng, không xuất tinh. Trong trường hợp này, thám sát bìu và sinh thiết hai tinh hoàn đặc biệt có ý nghĩa quan trọng giúp phân biệt vô tinh bế tắc hay vô tinh không bế tắc đồng thời giúp tiên lượng được khả năng trích được tinh trùng để thụ tinh ống nghiệm cho lần sau (Như, 2013).

Các điểm cần lưu ý

- Các xét nghiệm hormone sinh dục, nhất là FSH, và thể tích tinh hoàn có giá trị rất lớn trong phân loại các nhóm vô tinh (trước - tại - sau tinh hoàn).
- Vi phẫu thuật thông nối là lựa chọn đầu tiên trong vô tinh bế tắc có thể thông được.
- Chỉ trích tinh trùng làm thụ tinh trong ống nghiệm khi không thông nối được.
- Lưu trữ tinh trùng nếu tìm thấy tinh trùng trong quá trình thám sát, sinh thiết.
- Không nên thực hiện PESA nhằm chẩn đoán sinh tinh.
- Không nên bỏ qua các xét nghiệm khác (siêu âm, nội tiết...) kết hợp thăm khám và tiền sử bệnh.

CHĂM SÓC TOÀN DIỆN TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

Theo hướng dẫn thực hành về hiếm muộn của ASRM (American Society of Reproductive Medicine, 2006) và ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2002) đều cho rằng với sự tham gia của các chuyên gia về mảng vô sinh nam (bác sĩ niệu khoa, nam khoa...) thì quá trình đánh giá, tiên lượng trở nên an toàn hơn, nghiêm ngặt hơn và đạt được “chi phí – hiệu quả” về mặt điều trị. Điều trị cho cặp vợ chồng hiếm muộn chứ không phải điều trị vô sinh nữ. Quá trình điều trị “đơn phương” (unilateral care) có thể dẫn tới bỏ sót, tác động có hại, ảnh hưởng đến kết quả chung và kết quả của lần điều trị tiếp theo. Chính vì vậy khi thực hiện kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (IUI, ICSI) cần có sự phối hợp giữa bác sĩ vô sinh nam và nữ nhằm đem lại kết quả tốt nhất (Martinez, 2002).

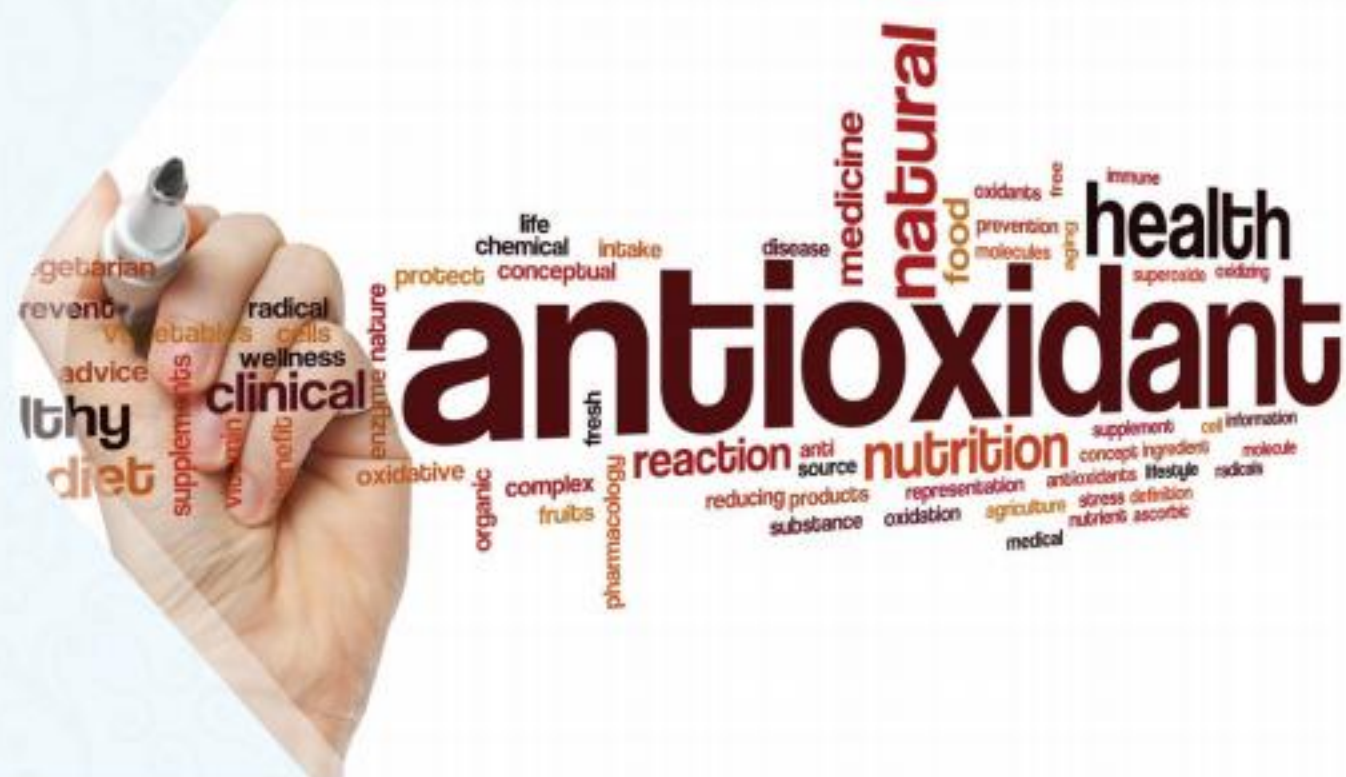
TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Wolf-Bernhard Schill, Frank H. Cornhaire, Timothy B. Hargreave. Andrology for the clinician. Gessers: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2006.
2. Eberhard Nieschlag, Hermann M. Behre, Susan Nieschlag. Andrology-Male reproductive health and dysfunction. Gessers: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010.
3. Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Andrew C. Novick, Alan W. Partin, Craig A. Peters 2007 Male infertility. Campbell-Walsh Urology, 10th Edition, Section VI, Chapter 79.
4. Sijo J. Parekattil, and Ashok Agarwal, Male Infertility, Contemporary Clinical Approaches, Andrology, Art & Antioxidants (London: Springer, 2012).
5. Nguyễn Thành Như, Nam Khoa Lâm Sàng (Ho Chi Minh City, Viet Nam: Nhà xuất bản tổng hợp TP.Hồ Chí Minh, 2013).
6. Goldstein M, Schlegel PN. Surgical and medical management of male infertility. 1st ed. United Kingdom: Cambridge University Press; 2013.

CHẤT CHỐNG OXY HÓA: QUAN ĐIỂM TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM

Mai Bá Tiến Dũng

Bệnh viện Bình Dân



TÓM TẮT

Nguyên nhân vô sinh nam khoảng 45-50%, với những tiến bộ trong y học chẩn đoán và điều trị vô sinh nam bằng phẫu thuật cũng như thụ tinh trong ống nghiệm để có một phôi phát triển tốt thì vấn đề chất lượng tinh trùng cần phải được quan tâm điều trị. Vai trò của tác nhân gây oxy hóa (ROS: reactive oxygen species) và cân bằng oxy hóa đã được đặt ra, sự mất cân bằng giữa tác nhân gây oxy hóa và hệ thống khử oxy hóa của cơ thể gây ra tổn thương tinh trùng qua cơ chế thay đổi tính ổn định màng tế bào, tổn thương DNA của tinh trùng và gia tăng quá trình chết tế bào theo chương trình của tinh trùng. Quá trình này sẽ dẫn đến sự bất thường của tinh trùng và gây vô sinh.

Điều trị các chất oxy hóa kết hợp (L-Carnitin, L-Arginin, Coenzyme Q10, Vitamin E, Zinc, Folic acid, Glutathione, Selenium) giúp cải thiện chất lượng tinh trùng về mật độ, di chuyển, tiến tới cũng như hình thái học của tinh trùng, cải thiện chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng, cải thiện tỷ lệ có thai tự nhiên và cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống.

Vai trò của chất oxy hóa điều trị vô sinh nam không thể thay thế phẫu thuật trong điều trị giãn tĩnh mạch tinh, thông nối đường dẫn tinh, tạo hình cơ quan sinh dục ...

Cần khuyến cáo sử dụng các chất chống oxy hóa như là một biện pháp hỗ trợ trong quá trình điều trị vô sinh nam.

Từ khóa: vô sinh nam, chất chống oxy hóa, tác nhân gây oxy hóa, mất cân bằng quá trình oxy hóa.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), một cặp vợ chồng sau khi lập gia đình một năm, không áp dụng bất kỳ biện pháp kế hoạch hóa gia đình nào mà vẫn không có con, thì được xếp vào nhóm vô sinh.

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, cứ 100 cặp vợ chồng vô sinh thì nguyên nhân do vợ là 40%, do chồng là 30%, do cả hai người đều có bệnh là 20% và 10% không rõ nguyên nhân [31].

Hiện tại chúng ta có thể tìm ra các nguyên nhân về vô sinh như: vô sinh do tắc đường dẫn tinh, vô sinh do giãn tĩnh mạch tinh, vô sinh do bất thường cơ quan sinh dục, vô sinh do bất thường về nhiễm sắc thể... nhưng hầu hết tất cả các trường hợp do bất thường về chất lượng tinh trùng [14]. Vô sinh nam cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường như: hóa chất, tia xạ, kim loại nặng, nhiệt độ, thói quen như thuốc lá, bia rượu, các chất gây nghiện cũng như nhiễm trùng tiết niệu [9,18,28,30].

Đặc biệt vai trò của phản ứng oxy hóa của cơ thể trước các tác nhân gây hại đến tinh trùng đã được đề cập trong các nghiên cứu trong hai mươi lăm năm qua. Màng tế bào của tinh trùng đặc biệt dễ tổn thương trước tác nhân oxy hóa vì cấu trúc đặc trưng chứa các chất béo không bão hòa và nhân tế bào chứa một lượng nhỏ enzyme có khả năng trung hòa các tác nhân gây oxy hóa tế bào. Điều này dẫn đến thay đổi tính thấm của màng tế bào, bất hoạt enzyme màng tế bào, cấu trúc DNA bị tổn thương và quá trình chết của tế bào [2].

Hậu quả của mất cân bằng giữa hệ thống bảo vệ chống oxy hóa của cơ thể (antioxidant system) và tác nhân gây oxy hóa tế bào (ROS: reactive oxygen species) là giảm số lượng tinh trùng, di chuyển và bất thường về hình dạng^[2,3,33]. Khoảng 25% trường hợp vô sinh nam có tăng ROS và giảm đáng kể chất chống oxy hóa. Ngoài việc thực hiện phẫu thuật nối thông đường dẫn tinh, cột tinh mạch tinh vi phẫu, phẫu thuật tạo hình đường sinh dục ... thì vấn đề sử dụng các chất chống oxy hóa cũng cần phải đề cập trong điều trị vô sinh nam^[19,25,29].

VAI TRÒ CỦA ROS TRONG PHÁT TRIỂN CỦA TINH TRÙNG

Một trong những nguồn sản sinh ROS là tế bào tinh trùng. Từ trong những giai đoạn sớm của quá trình biệt hóa tế bào mầm nguyên thủy thành tinh trùng đã có sản sinh một lượng nhỏ ROS và đóng vai trò đóng gói nhiễm sắc thể của tinh trùng, điều chỉnh số lượng tế bào sinh tinh, điều chỉnh quá trình thoái triển của tế bào^[10]. Trong giai đoạn biệt hóa của tinh trùng, ROS đóng vai trò quan trọng việc hoạt hóa cực đầu, phản ứng của acrosome, ổn định ty thể và di động của tinh trùng^[4]. Đồng thời ROS thể hiện vai trò của tín hiệu sinh học, điều này chứng minh qua tác động trên những vị trí hoạt hóa enzyme trên màng tế bào và trên ty thể.

Tuy nhiên việc gia tăng ROS có thể dẫn đến mất cân bằng oxy hóa (OS: oxidative stress), tác động xấu

lên tinh trùng và gây vô sinh nam. Mất cân bằng oxy hóa có thể gây vô sinh nam theo các cơ chế: (1) Gây tổn thương màng tinh trùng, do đó làm giảm khả năng di động và khả năng thụ tinh của tinh trùng; (2) Gây tổn thương ADN của tinh trùng dẫn đến giảm khả năng thụ tinh và ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi sau khi thụ tinh; (3) Tăng quá trình thoái triển của tinh trùng. Qua đó, tăng ROS có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới, ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của phôi và thai nhi sau này. Nhiều chứng cứ khoa học cho thấy mất cân bằng oxy hóa (oxidative stress) là nguyên nhân phổ biến nhất gây nên sự phân mảnh ADN tinh trùng^[5,12].

VAI TRÒ CHẤT CHỐNG OXY HÓA TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM

Hệ thống chống oxy hóa trong tinh dịch của nam giới bao gồm: hệ thống men và hệ thống chống oxy hóa không thuộc hệ thống men.

Hệ thống men^[23,26]

- **Superoxide dismutase (SOD):** Xúc tác kim loại chuyển hóa bao gồm đồng và kẽm;
- **Catalase:** Tác động hoạt hóa cực đầu của tinh trùng và chuyển hóa các gốc oxy hóa thành oxy và nước.
- **Glutathione:** Hệ thống trên ty thể, nhân tế bào, bảo vệ nhiễm sắc thể của tinh trùng tránh bị oxy hóa, bảo vệ quá trình phân hủy màng tế bào bởi chặn quá trình phân hủy lipid.

Bảng 1. Các nguyên nhân gây mất cân bằng oxy hóa có tác động đến tinh trùng và gây vô sinh nam^[3,4,9,30].

Tình trạng lâm sàng	Testosterone (ng/dL)
Lối sống	Môi trường
– Hút thuốc lá	– Ô nhiễm
– Dinh dưỡng không hợp lý	– Kim loại nặng
– Căng thẳng tâm lý	– Nhiệt độ
– Béo phì	– Các hóa chất công nghiệp nhựa
– Nghiện rượu	– Hóa chất
– Tuổi	
Nhiễm trùng	Miễn dịch
– Nhiễm trùng toàn thân	– Viêm tiền liệt tuyến
– Nhiễm trùng tiết niệu	– Triệt sản
	– Xoắn tinh hoàn
Tại tinh hoàn	Bệnh mạn tính
Không rõ nguyên nhân	Tác động ngoại ý: do thuốc, trữ lạnh tinh trùng

Hệ thống chống oxy hóa không thuộc hệ thống men

- **Vitamin A:** Là một chất chống oxy hóa tự nhiên, đóng vai trò ổn định màng tế bào, sự thiếu hụt vitamin A gây ra tình trạng giảm di động của tinh trùng^[13].
- **Vitamin E:** Tan trong chất béo và chủ yếu trên màng tế bào. Vai trò của vitamin E xem như chất ngăn cản quá trình tác động của ROS trong thay đổi oxy hóa lipid của màng tế bào, bảo vệ màng tế bào và giảm sản xuất ROS. Sử dụng vitamin E trong nghiên cứu cải thiện số lượng và tăng tính di động của tinh trùng^[17].
- **Selenium:** vi chất đóng vai trò quan trọng phát triển tinh hoàn, sinh tổng hợp tinh trùng, di chuyển của tinh trùng và chức năng của tinh trùng. Thiếu hụt selenium gây ra teo tinh hoàn, xơ hóa ống sinh tinh, rối loạn sinh tổng hợp tinh trùng và đặc biệt trưởng thành tinh trùng tại mào tinh. Khi kết hợp với selenium với vitamin E sẽ cải thiện đáng kể độ di động của tinh trùng và giảm tổn thương DNA của tinh trùng^[16].
- **Vitamin C:** Với đặc điểm mật độ trong tinh dịch tăng gấp 10 lần nồng độ trong huyết thanh. Vitamin C đóng vai trò quan trọng bảo vệ DNA của tinh trùng trước tấn công của ROS. Thiếu hụt vitamin C được chứng minh trên những bệnh nhân dị dạng và giảm số lượng tinh trùng, đặc biệt những bệnh nhân hút thuốc lá thì sự thiếu hụt vitamin C thể hiện rất rõ trên tinh dịch đồ^[8]. Kết hợp vitamin C và E đã chứng minh cải thiện sinh tổng hợp tinh trùng và giảm những tác động của mất cân bằng oxy hóa^[6].
- **Vai trò của kẽm:** Kẽm tham gia trong cấu trúc của 200 men trong cơ thể trong quá trình sinh tổng hợp nucleic và protein, rất quan trọng trong quá trình phân chia tế bào. Nồng độ của kẽm, đồng và selenium trong tinh dịch có liên quan đến chất lượng tinh trùng^[7].
- **Glucathion:** Đóng vai trò bảo vệ màng tế bào do chống lại quá trình oxy hóa lipid. Thiếu hụt glucathion dẫn đến tổn thương vùng cổ của tinh trùng và gây ra rối loạn di chuyển của tinh trùng. Một tiền chất của glucathion là N-acetyl-cysteine, cũng cải thiện tính di động của tinh trùng và chống lại quá trình oxy hóa.^[15,22]

ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM VỚI CÁC HỢP CHẤT CHỐNG OXY HÓA

Trong nghiên cứu được thực hiện trong thời gian từ 2006-2008 tại Trung tâm Hiếm muộn tại Viena với 120 bệnh nhân nam chẩn đoán vô sinh nam do bất thường tinh dịch đồ. Tất cả bệnh nhân này được điều trị với hợp chất (L-Carnitin, L-Arginin, Coenzyme Q10, Vitamin E, Zinc, Folic acid, Glutathione, Selenium) liên tục trong 3 tháng. Kết thúc nghiên cứu đã cho thấy những kết quả rất khích lệ: mật độ tinh trùng cải thiện +80,54%, thể tích tinh dịch tăng +24,05%, tinh trùng tiến tới +115,3%, cải thiện hình thái học tinh trùng +24,91% – đặc biệt có 21 trường hợp có thai^[21].

Nghiên cứu của Markus Lipovac^[20] thực hiện trên 67 bệnh nhân nam bất thường về tinh dịch đồ trong thời gian 2007-2010 tại Trung tâm Hiếm muộn tại Viena. Tất cả bệnh nhân này được điều trị với hợp chất* (L-Carnitin, L-Arginin, Coenzyme Q10, Vitamin E, Zinc, Folic acid, Glutathione, Selenium) liên tục trong ba tháng, kết quả nhận thấy chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng cao bất thường có thể là nguyên nhân vô sinh nam. Khi điều trị với các chất chống oxy hóa thì cải thiện được chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng giúp 74,6% bệnh nhân ở nhóm điều trị đã đạt được sự toàn vẹn DNA tinh trùng, chỉ số gắn kết hyaluran tăng 19,7% và cải thiện hình thái học của tinh trùng.

Ross và cộng sự^[24] xem xét cẩn thận những nghiên cứu lâm sàng sử dụng các chất oxy hóa trong việc điều trị vô sinh nam để cải thiện chất lượng tinh trùng và tỷ lệ có thai tự nhiên. Tổng kết có 17 nghiên cứu thực hiện trên 1.665 bệnh nhân nam điều trị vô sinh nam với chất chống oxy hóa so sánh với giả dược hoặc không điều trị. Kết quả nhận được là: 14 nghiên cứu chứng minh được cải thiện chất lượng tinh trùng, mật độ tinh trùng và hình dạng tinh trùng và có 10 nghiên cứu cho thấy cải thiện tỷ lệ có thai tự nhiên.

Gharagozloo và cộng sự^[11] thu thập 20 thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của các thuốc chống oxy hóa trên chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng cũng như giảm chỉ số mất cân bằng oxy hóa. Tổng kết các nghiên cứu này cho thấy 95% các báo cáo cho thấy cải thiện tốt các chỉ số phân

mảnh DNA tinh trùng, cải thiện cân bằng oxy hóa sau khi điều trị. Tuy nhiên các nghiên cứu này có nhược điểm số lượng mẫu nhỏ, tập trung ở nhóm bất thường về số lượng tinh trùng.

Zinni và cộng sự^[32] đã tổng kết 24 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về việc sử dụng các chất chống oxy hóa (vitamin C, vitamin E, selenium, zinc, folic acid, N-acetyl-cysteine, L-carnitine, L-acetyl carnitine, N-acetyl-cysteine) dạng kết hợp. Kết quả cho các nhận định sau: 18 nghiên cứu cho thấy cải thiện tốt tinh dịch đồ, giảm tỷ lệ tổn thương DNA của tinh trùng và tăng tỷ lệ có thai.

Showell và cộng sự^[27] tổng kết trong thư viện dữ liệu Cochrane với 34 thử nghiệm lâm sàng với 2.876 cặp vợ chồng thụ tinh ống nghiệm – người chồng được bổ sung các chất chống oxy hóa. Đánh giá kết quả với tỷ lệ trẻ sinh sống, tỷ lệ đậu thai, tỷ lệ sảy thai, cải thiện các chỉ số về tinh trùng (chỉ số phân mảnh tinh trùng, mật độ tinh trùng, hình thái, di động của tinh trùng) đồng thời ghi nhận các tác dụng có hại của thuốc. Tác giả nhận định tỷ lệ có thai - trẻ sinh sống cải thiện có ý nghĩa thống kê khi thực hiện kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm nếu người chồng được bổ sung các chất chống oxy hóa.

Hiện tại có rất nhiều nghiên cứu chứng minh tính hiệu quả của các chất chống oxy hóa trong điều trị vô sinh nam, tuy nhiên cần thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, đa trung tâm, nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên trên nhiều đối tượng với những tiêu chí khác nhau về tinh dịch đồ cũng như các chỉ số có thai, tỷ lệ sinh sống...

KẾT LUẬN

Với cụm từ “chất chống oxy hóa điều trị vô sinh nam” trong thư viện PubMed chúng ta có 41.000 bài báo cáo về tính hiệu quả khi điều trị vô sinh nam. Các nghiên cứu đã chứng minh được cải thiện chất lượng tinh trùng, giảm tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng cũng như tăng tỷ lệ có thai tự nhiên, tăng tỷ lệ có thai khi thực hiện thụ tinh ống nghiệm, tăng tỷ lệ trẻ sinh sống. Vai trò các chất chống oxy hóa trong điều trị vô sinh nam được thể hiện qua: ổn định màng tế bào, giảm tổn thương DNA của tinh trùng, cải thiện quá trình chết theo chương trình của tế bào.

Tuy nhiên, cần phải chẩn đoán chính xác các nguyên nhân gây vô sinh nam, loại bỏ các tác động của các tác nhân gây oxy hóa nội sinh cũng như ngoại sinh. Vai trò của các chất chống oxy hóa không thể thay thế vai trò điều trị ngoại khoa: vi phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh, vi phẫu nối ống dẫn tinh, phẫu thuật điều trị bế tắc đường dẫn tinh, phẫu thuật tạo hình cơ quan sinh dục nam ...

Trong những năm gần đây, trên thế giới ngày càng có nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của mất cân bằng oxy hóa và phân mảnh DNA của tinh trùng lên vô sinh nam. Nhiều ứng dụng vào thực tiễn lâm sàng để chẩn đoán, theo dõi và điều trị hiếm muộn nam. Tuy nhiên, vấn đề này ít được quan tâm và nghiên cứu ở Việt Nam, do vậy cần phối hợp nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn với nhiều đối tượng khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Agarwal A and Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2010; 13: 217-225.
- Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A and Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology*. 2009; 73: 461-469.
- Aitken RJ, De Iulio GN, Finnie JM, Hedges A and McLachlan RJ. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010; 25: 2415-2426.
- Aitken RJ. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon—a cell in crisis? *J Reprod Fertil*. 1999; 115: 1-7.
- Aziz N, Saleh RA, Sharma RK, et al. Novel association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. *Fertil Steril*. 2004; 81: 349-354.
- Baker HW, Brindle J, Irvine DS and Aitken RJ. Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertil Steril*. 1996; 66: 411-419.
- Colagar AH, Marzouq ET and Chahidi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res*. 2009; 29: 82-88.
- Dawson EB, Harris WA, Teter MC and Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril*. 1992; 58: 1034-1039.
- De Celis R, Pedron-Nuevo N and Fera-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans. *Arch Androl*. 1996; 37: 201-218.
- Fisher HM and Aitken RJ. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites. *J Exp Zool*. 1997; 277: 390-400.
- Gharagozloo P and Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod*. 2011; 26: 1628-1640.
- Gomez E, Buckingham DW, Brindle J, Lanzafame F, Irvine DS and Aitken RJ. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function. *J Androl*. 1996; 17: 276-287.
- Hogarth CA and Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest*. 2010; 120: 956-962.
- Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291: 1693-1697.
- Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod*. 1996; 1: 6-12.
- Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003; 49: 83-94.
- Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russel JM, Cooke ID, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*. 1995; 64: 825-831.
- Lahdetie J. Occupation- and exposure-related studies on human sperm. *J Occup Environ Med*. 1995; 37: 922-930.
- Lewis SE, Sterling ES, Young IS and Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril*. 1997; 67: 142-147.
- Lipovac M, Bodner F, Schütz A, Kurz H, Riedl C, Mair J, Imhof M. Increased hyaluronan acid binding ability of spermatozoa indicating a better maturity, morphology, and higher DNA integrity after micronutrient supplementation. *EMU Urol*. 2014; 1:60-65.
- Munhof. The use of nutraceutical PROfertTM/PROfertTM – a therapy of the male factor. *EAU Bratislava 2010*.
- Oeda T, Henkel R, Ohmori H and Schill WB. Scavenging effect of N-acetyl-L-cysteine against reactive oxygen species in human sperm: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia*. 1997; 29: 125-131.
- Peeker R, Abramsson L and Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1997; 3: 1061-1066.
- Ross C, Morris A, Khairi M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20: 711-723.
- Sanocka D, Miesel R, Jedrejczak P and Kurpisz MK. Oxidative stress and male infertility. *J Androl*. 1996; 17: 449-454.
- Scibior D and Czacot H. Katalaza – budowa, właściwości, funkcje [Catalase: structure, properties, functions]. *Postepy Hig Med Dosw*. 2006; 60: 170-180.
- Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT and Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD007411.
- Slowikowska-Hilcz J. Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *CEJM*. 2006; 3: 205-227.
- Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J and Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Hum Reprod*. 1996; 11: 1655-1660.
- Thorneau P, Bujan L, Multigner L and Miesse R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod*. 1998; 13: 2122-2125.
- WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition, World Health Organization, Geneva, 2010.
- Zini A and Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl*. 2011; 13: 374-381.
- Zini A, San Gabriel M and Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009; 26: 427-432.

CÓ THỂ ÁP DỤNG LEAN (QUẢN LÝ TINH GỌN) VÀO Y TẾ VIỆT NAM?

Nguyễn Phạm Hoàng Lan

Main Line Health System (Pennsylvania state, USA)



Lean được áp dụng thành công ở các hệ thống bệnh viện nổi tiếng trên thế giới, điển hình ở Mỹ là Mayo Clinic, Cleveland Clinic, Johns Hopkins Hospital, Massachusetts General Hospital, New York-Presbyterian Hospital, Stanford Health System, Duke University Hospital, Children Hospital of Philadelphia (CHOP)... Hầu hết các hệ thống bệnh viện này đều áp dụng các công cụ Lean trong các dự án cải thiện về chất lượng bệnh viện và giảm rủi ro trong an toàn người bệnh.

Các công cụ Lean được áp dụng rất thành công ở các ngành sản xuất. Lean bắt nguồn từ Toyota những năm 70 và đầu những năm 90, y tế Mỹ bắt đầu áp dụng Lean vào hệ thống quản lý vì sự thay đổi trong cơ chế bảo hiểm. Các công ty bảo hiểm Mỹ (tư nhân và nhà nước) thắt chặt hơn về việc chi trả viện phí cho bệnh viện, cơ cấu chuyển đổi từ fee-for-service (trả phí dịch vụ) sang value-based service (trả theo giá trị của dịch vụ), điều này ảnh hưởng rất lớn đến doanh thu và lợi nhuận của bệnh viện, vì thế các bệnh viện phải thay đổi cách vận hành theo kiểu truyền thống sang hướng quản lý hiệu quả hơn nhất là phải giảm chi phí điều trị đồng thời nâng cao chất lượng và giảm rủi ro. Từ những năm 90 cho đến hiện tại, các bệnh viện ở Mỹ đã đạt được những thành công nhất định trong việc áp dụng Lean.

Trong các chuyến về Việt Nam trong hai năm qua, tác giả đã có cơ hội gặp gỡ và chia sẻ với các anh chị làm quản lý chất lượng hiện công tác ở các bệnh viện công và tư ở TP. Hồ Chí Minh và các tỉnh miền Tây. Tác giả cũng có dịp tham gia những hội thảo

nhỏ và lớn chia sẻ về Lean và đây là những câu hỏi mà các anh chị hỏi tôi:

- Nước Mỹ là đất nước có nhiều cơ hội và có khả năng áp dụng Lean, liệu Lean có quá xa vời để tiếp cận đến y tế Việt Nam?
- Làm sao áp dụng Lean vào tổ chức của mình?
- Làm sao để có thể áp dụng các công cụ của Lean vào các kế hoạch quản lý thường ngày ở bệnh viện?
- Làm sao xây dựng đội ngũ Lean nòng cốt để đảm trách các kế hoạch và hoạch định quan trọng và có quy mô lớn ở bệnh viện?
- Làm sao khuyến khích các nhân viên từ cấp lãnh đạo cho đến nhân viên thường trực làm Lean?
- Làm sao xây dựng văn hóa Lean trong tổ chức?
- Giả sử tổ chức làm được các dự án về Lean, làm sao duy trì các dự án này?
- Làm sao giữ lửa nhiệt huyết trong các nhân viên khi họ vấp phải những rào cản và thất bại khi làm các dự án về Lean?
- Làm sao phá vỡ được sự ỉ ạch, không chịu thay đổi của một số nhân viên khi họ đã quá quen với cách làm việc truyền thống có phần không được hiệu quả?

Để trả lời những câu hỏi này, chúng ta hãy cùng nhau thảo luận xem tại sao các nhà quản lý y tế ở Việt Nam ngày càng chú trọng và mong muốn đem Lean vào các dự án quản lý chất lượng và rủi ro ở các bệnh viện công và tư. Những kinh nghiệm mà tác giả muốn chia sẻ ở trong bài viết này đã được đúc kết từ bao năm làm những dự án về Lean trong y tế và đã đạt được những thành công nhất định.

LEAN LÀ GÌ?

Lean hay còn gọi là “quản lý tinh gọn”, là cách giảm bỏ những phần dư thừa không cần thiết trong quá trình hoạt động thường ngày ở bệnh viện nhằm nâng cao hiệu suất làm việc và giảm rủi ro trong quá trình điều trị.

LÀM SAO ÁP DỤNG LEAN VÀO Y TẾ VIỆT NAM?

Theo đuổi Lean không phải một ngày một bữa mà là cả một hành trình (journey) dài. Khi bắt đầu làm Lean sẽ có rất nhiều trở ngại, khó khăn vì không thấy được kết quả liền trong những ngày đầu. Theo đuổi Lean phải có sự kiên định và bền bỉ, những thất bại ban đầu có thể làm chùn bước các anh chị làm dự án Lean, nhưng mỗi lần thất bại thì cả đội phải cùng nhau phân tích lý do tại sao thất bại và tìm cách khắc phục nó, nhất là phải động viên nhau cùng nhau vượt qua khó khăn và không nhụt chí trước thất bại.

Để áp dụng Lean vào y tế Việt Nam còn nhiều rào cản vì nhiều lý do:

- Lãnh đạo ở các bệnh viện chưa có khái niệm hay hiểu rõ một cách bài bản về Lean và các công cụ của Lean.
- Có thể lãnh đạo bệnh viện muốn áp dụng Lean nhưng chưa biết bắt đầu từ đâu và chưa rõ về cách làm các dự án Lean một cách bài bản.
- Có thể còn một số thành viên chưa có quyết tâm muốn thay đổi, hay ngại thay đổi.
- Các bệnh viện chưa có hệ thống bệnh án điện tử nên còn nhiều khó khăn trong việc thu thập dữ liệu để làm các dự án Lean.
- Lãnh đạo chưa hiểu rõ làm sao xây dựng một đội chuyên về quản lý chất lượng và là đội nòng cốt trong việc quản lý và chạy các dự án Lean.

CHÌA KHÓA THÀNH CÔNG TRONG VIỆC ÁP DỤNG LEAN VÀO CÁC CƠ SỞ Y TẾ Ở VIỆT NAM?

Đây là hai điều rất cần thiết và quan trọng nhất trong việc đưa Lean vào các cơ sở.

- Trước tiên là phải xây dựng đội ngũ làm các dự

án Lean. Đội ngũ này phải được đào tạo bài bản, hiểu rõ các công cụ về Lean và áp dụng các công cụ thuần thục vào các dự án với các quy mô to và nhỏ. Nếu đội ngũ này không hiểu rõ các công cụ thì rất dễ dàng bị lúng túng trong việc bắt đầu một dự án Lean đơn giản và nhất là sẽ rất dễ dàng bị thất bại. Lãnh đạo nên đầu tư vào việc đào tạo đội ngũ này vì họ là lực lượng nòng cốt và là tiên phong trong việc thay đổi.

- Tiếp theo là lãnh đạo phải từng bước xây dựng văn hóa Lean (Lean culture) hay còn gọi là “văn hóa của sự thay đổi”. Vì khi các dự án Lean được thực hiện tại đơn vị sẽ tạo ra làn sóng thay đổi từ chuyên môn cho đến những phần không chuyên môn, nhiều nhân viên đã quen với cách làm việc truyền thống hay bao nhiêu năm đã quen cách làm như vậy, nên khi đội ngũ Lean thay đổi quy trình cũ và áp dụng quy trình mới thì mọi người phải thay đổi theo chiều hướng mới nên có thể sẽ gặp rất nhiều bất đồng, thậm chí là chống đối quyết liệt thì lúc đó cần sự ủng hộ của lãnh đạo trong việc thay đổi này.

KẾT LUẬN

Lean đã dần được tiếp cận vào y tế Việt Nam ở những năm gần đây và ngày càng nhiều được giới lãnh đạo bệnh viện quan tâm và rất muốn áp dụng các công cụ Lean vào các dự án với quy mô to và vừa.

Áp dụng Lean không khó và sẽ gặt hái thành công nếu ban lãnh đạo có những bước chuẩn bị kỹ lưỡng như: từng bước xây dựng văn hóa của sự thay đổi, và nhất là có cuộc đối thoại với các thành viên có những định kiến phản bác sự thay đổi. Điều quan trọng là lãnh đạo phải trang bị kiến thức cho nhân viên một cách bài bản thì ắt sẽ đem lại kết quả như mong đợi.

Theo đuổi Lean cần sự bền bỉ và kiên định vì đây là một hành trình dài, tuy nhiên khi các nhân viên đã quen với cách làm việc theo suy nghĩ tinh gọn (“Lean thinking”) thì sẽ đem lại lợi ích thật đáng kể cho tổ chức và cho cả toàn thể nhân viên, nhất là đem lại giá trị (“value”) trong việc chăm sóc bệnh nhân và tăng sự hài lòng của bệnh nhân về các dịch vụ được cung cấp.

KHUYẾN CÁO MỚI CỦA HIỆP HỘI SẢN PHỤ KHOA HOA KỲ VỀ NHIỄM TRÙNG ỒI

R. Phillips Heine; Karen M. Puopolo; Richard Beigi; Neil S. Silverman; Yasser Y. El-Sayed
"Intrapartum Management of Intraamniotic Infection". *Obs & Gyn Vol. 130, No. 2, August 2017*

Lê Tiểu My - Bệnh viện Mỹ Đức

Nhiễm trùng ối, đôi khi được gọi là viêm nhau - ối, là tình trạng viêm do nhiễm trùng dịch ối và các thành phần khác như bánh nhau, thai nhi, các màng thai, màng ối. Nhiễm trùng ối không chỉ xảy ra ở sinh non mà cũng có thể gặp ở thai đủ tháng. Hầu hết nhiễm trùng ối chỉ được chẩn đoán lúc sanh. Gần đây, người ta đề nghị đổi tên của tình trạng này là "nhiễm trùng dịch ối và phản ứng viêm" nhằm mô tả một cách chính xác, đầy đủ tình trạng và diễn tiến của bệnh.

Nhiễm trùng dịch ối có thể có nhiều tác nhân, cả vi khuẩn ái khí lẫn kỵ khí, và thường bắt nguồn từ hệ vi khuẩn âm đạo. Phần lớn các trường hợp nhiễm trùng ối xảy ra do sự xâm nhập của vi khuẩn từ đường sinh dục dưới vào khoang ối, một số ít xảy ra sau các thủ thuật xâm lấn như chọc ối hay sinh thiết gai nhau hoặc hiếm hơn là nhiễm trùng thứ phát từ đường máu gây nhiễm trùng hệ thống.

Nhiễm trùng ối làm tăng tỷ lệ tử vong sớm sau sinh, bao gồm viêm phổi sơ sinh, viêm màng não, nhiễm trùng huyết và tăng những nguy cơ bệnh lý lâu dài cho trẻ loạn sản phế quản phổi, thậm chí là bại não. Một tổng quan hệ thống mới của 15 nghiên cứu cho thấy nguy cơ bại não ở trẻ sơ sinh tăng gấp đôi nếu có nhiễm trùng ối.

Về phía mẹ, nhiễm trùng ối cũng làm tăng nguy cơ can thiệp trong chuyển dạ, đỡ tử cung, băng huyết sau sanh, viêm nội mạc tử cung, viêm phúc mạc, nhiễm trùng huyết, suy hô hấp cấp... có thể dẫn đến tử vong.

CHẨN ĐOÁN NHIỄM TRÙNG ỒI

Chẩn đoán nhiễm trùng ối bằng nuôi cấy dịch và/hoặc nhuộm gram, phân tích các chất sinh hóa, nhưng thực tế hầu hết đều chẩn đoán bằng tiêu chuẩn lâm sàng. Các chuyên gia thuộc Hội Sản Phụ khoa và Nhi khoa Hoa Kỳ đề nghị phân loại nhiễm trùng ối thành ba nhóm: (1) Sốt đơn độc; (2) Nghi ngờ nhiễm trùng ối; (3) Chẩn đoán xác định nhiễm trùng ối.

Định nghĩa mới phân biệt nghi ngờ và chẩn đoán xác định nhiễm trùng ối dựa vào dấu hiệu lâm sàng và các xét nghiệm, chuẩn hóa mức thân nhiệt chẩn đoán sốt trong chuyển dạ.

- Sốt đơn độc được định nghĩa khi thân nhiệt (đo ở miệng) từ 39°C trở lên hoặc sốt $38,0-38,9^{\circ}\text{C}$ kéo dài 30 phút.

- Nghi ngờ nhiễm trùng ối khi thân nhiệt mẹ tăng (sốt) kèm theo một hoặc hơn trong số các dấu hiệu sau: bạch cầu tăng, dịch cổ tử cung giống như mủ, tim thai nhanh.

- Chẩn đoán xác định nhiễm trùng ối dựa trên kết quả xét nghiệm dịch ối (nhuộm gram, nồng độ đường, nuôi cấy vi trùng (+), hoặc giải phẫu bệnh học mô nhau có bằng chứng nhiễm trùng, hiện tượng viêm. Trong thực hành lâm sàng thường chẩn đoán nhiễm trùng ối sau sinh bằng giải phẫu bệnh mô nhau. Nếu thân nhiệt mẹ $\geq 39^{\circ}\text{C}$ mà không có yếu tố nguy cơ nhiễm trùng nào có thể xếp vào nhóm nghi ngờ nhiễm trùng ối dù phân loại mới lại gọi là sốt cao đơn độc. Điều này được lý giải rằng

hầu hết các trường hợp tăng nhiệt độ ở bà mẹ đều do nguyên nhân nhiễm trùng chứ ít khi do những nguyên nhân không nhiễm trùng như mất nước hay do gâu tê ngoài màng cứng.

XỬ TRÍ TRƯỜNG HỢP NGHI NGỜ HOẶC CHẨN ĐOÁN XÁC ĐỊNH NHIỄM TRÙNG ỒI

Nhiễm trùng ối làm tăng nhiều nguy cơ bệnh lý cũng như tăng tỷ lệ tử vong, do vậy, với tất cả những trường hợp nghi ngờ hoặc chẩn đoán xác định nhiễm trùng ối cần chỉ định nhập viện và sử dụng kháng sinh, hạ sốt. Phương pháp chấm dứt thai kỳ cần dựa trên các chỉ định sản khoa. Cần lưu ý các trường hợp chuyển dạ kéo dài. Nhiễm trùng ối đơn

độc cũng là một chỉ định của mổ lấy thai.

XỬ TRÍ TRƯỜNG HỢP SỐT CAO ĐƠN ĐỘC

Khi thân nhiệt trong khoảng 38,0-38,9°C và không có tiêu chuẩn lâm sàng chẩn đoán nhiễm trùng ối, dù được gọi là sốt cao đơn độc nhưng thực tế lâm sàng thường chọn giải pháp điều trị như một trường hợp nhiễm trùng ối.

Vì lợi ích của mẹ và bé sơ sinh, vẫn chỉ định kháng sinh dù không có nguồn nhiễm trùng nào khác được xác định. Nhưng dù có quyết định xử trí như một trường hợp nhiễm trùng ối hay không thì khuyến cáo vẫn nêu cần trao đổi với bác sĩ sơ sinh trong bất kỳ trường hợp nào mẹ có biểu hiện sốt.

Bảng 1. Kháng sinh được lựa chọn.

Liệu pháp đầu tay	Liều
Kháng sinh khuyến cáo	Liều
– Ampicillin	2 g IV mỗi 6 giờ
– Gentamicin	2 mg/kg IV liều tải sau đó 1,5 mg/kg mỗi 8 giờ hoặc 5 mg/kg IV mỗi 24 giờ
Kháng sinh khuyến cáo (Trường hợp dị ứng Penicillin nhẹ)	Liều
– Cefazolin	2 g IV mỗi 8 giờ
– Gentamicin	2 mg/kg IV liều tải sau đó 1,5 mg/kg mỗi 8 giờ hoặc 5 mg/kg IV mỗi 24 giờ
Kháng sinh khuyến cáo (Trường hợp dị ứng Penicillin nặng)	Liều
– Clindamycin	900 mg IV mỗi 8 giờ
– Vancomycin	1 g IV mỗi 12 giờ
– Gentamicin	2 mg/kg IV liều tải sau đó 1,5 mg/kg mỗi 8 giờ hoặc 5 mg/kg IV mỗi 24 giờ
Liệu pháp thay thế	Liều
– Ampicillin – sulbactam	3 g IV mỗi 6 giờ
– Piperacillin – tazobactam	3.375 g IV mỗi 6 giờ hay 4,5 mg mỗi 8 giờ
– Cefotetan	2 g IV mỗi 12 giờ
– Cefoxitin	2 g mỗi 8 giờ
– Ertapenem	1 g IV mỗi 24 giờ

Sau mổ lấy thai chỉ định thêm 1 liều – clindamycin 900 mg IV hay metronidazol 500 mg IV.
Sau sinh ngã âm đạo: không thêm, nhưng không chỉ định clindamycin.

TRỌNG LƯỢNG BÁNH NHAU GIÚP DỰ ĐOÁN NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT Ở THAI KỲ SAU

Johanne Dypvik, Sandra Larsen. "Placental weight in the first pregnancy and risk for preeclampsia in the second pregnancy: A population-based study of 186 859 women". *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 214, 184-189

Bùi Quang Trung - Bệnh viện Mỹ Đức

Tiền sản giật là một biến chứng sản khoa được thấy khoảng 3-6% ở lần mang thai đầu tiên và 1-2% ở lần mang thai thứ hai. Tiền sản giật liên quan đến nhiều vấn đề nghiêm trọng thuộc về sức khỏe người mẹ và thai nhi nên là mối quan tâm hàng đầu trong thực hành sản khoa. Tuy nhiên, nguyên nhân xảy ra tiền sản giật vẫn chưa được hiểu rõ, đồng thời việc dự đoán những thai kỳ sẽ khởi phát tiền sản giật dù được nghiên cứu nhiều nhưng vẫn còn rất nhiều khó khăn.

Hiện có nhiều nghiên cứu cho thấy mối liên quan mạnh mẽ giữa các yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch và tiền sản giật. Đồng thời cũng có mối liên quan giữa tiền sản giật và bệnh lý tim mạch sau này. Một số yếu tố nguy cơ của bệnh lý tim mạch có liên quan đến tiền sản giật như BMI cao, đái tháo đường, tăng huyết áp mạn tính được thấy cũng có liên quan đến trọng lượng bánh nhau. Trong khi đó sự phát triển bất thường của bánh nhau được coi là một trong những nguyên nhân của tiền sản giật. Bánh nhau lớn và nhỏ đều thấy xuất hiện phổ biến trong các trường hợp tiền sản giật. Kết hợp những điều này, có thể thấy trọng lượng bánh nhau cao hay thấp là một dấu hiệu tiềm ẩn của tiền sản giật. Và có thể đặt ra giả thuyết rằng trọng lượng bánh nhau ở thai kỳ đầu có khả năng giúp dự đoán nguy cơ tiền sản giật trong thai kỳ sau đó. Để giải đáp điều này, một nhóm nghiên cứu đến từ Na Uy đã tiến hành nghiên cứu và công bố trên *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* số tháng 7/2017.

Nghiên cứu phân tích tất cả phụ nữ có hai lần mang đơn thai liên tiếp trong khoảng thời gian từ 1999-2012 (n=186.859 phụ nữ) dựa vào dữ liệu dân số quốc gia. Trong nghiên cứu này, trọng lượng bánh nhau ở thai kỳ đầu tiên được phân bố thành 5 nhóm (có mức cân nặng từ thấp đến cao) với số lượng bằng nhau (gọi là ngũ phân vị, mỗi nhóm chiếm 20%).

Kết quả, có 5,2% (9.710/186.859) trường hợp tiền sản giật trong thai kỳ đầu tiên và 2,2% (4.029/186.859) tiền sản giật trong thai kỳ thứ hai.

Đối với các trường hợp tiền sản giật trong thai kỳ đầu (trọng lượng bánh nhau trung bình 625 g (SD 201 g)), tỷ lệ tiền sản giật tái phát là 15,7% (1.522/9.710). Số tiền sản giật tái phát này chiếm 37,8% (1.522/4.029) các trường hợp tiền sản giật ở thai kỳ thứ hai. Qua phân tích, các nhà nghiên cứu cho thấy nguy cơ tiền sản giật tái phát liên quan với trọng lượng bánh nhau ở mức thấp nhất trong thai kỳ đầu tiên (trọng lượng trung bình 431 (SD 95); cOR 1,30, KTC 95% 1,10-1,55).

Đối với các trường hợp không có tiền sản giật trong thai kỳ đầu tiên (trọng lượng bánh nhau trung bình 662 (SD 184)), có 1,4% đã xuất hiện tiền sản giật trong thai kỳ thứ hai. Ở những phụ nữ này,

Mời xem tiếp
ở trang 85

VAI TRÒ CỦA VỆ SINH ÂM ĐẠO TRƯỚC MỔ LẤY THAI Ở THAI PHỤ CÓ CHUYỂN DẠ HOẶC VỖ ỒI

Caissutti, Claudia; Saccone, Gabriele; Zullo, Fabrizio; Quist-Nelson, Johanna; Felder, Laura; Ciardulli, Andrea; Berghella, Vincenzo. "Vaginal Cleansing Before Cesarean Delivery: A Systematic Review and Meta-analysis". *Obstet Gynecol* 130(3): 527-538

Bùi Quang Trung - Bệnh viện Mỹ Đức

Mổ lấy thai chính là một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của nhiễm trùng giai đoạn hậu sản. Theo nhiều nghiên cứu, tỉ lệ nhiễm trùng hậu sản sau mổ lấy thai cao hơn sau sinh thường 5-20 lần. Dạng biểu hiện thường gặp nhất là viêm nội mạc tử cung (6-27%), sốt hậu sản (5-24%), nhiễm trùng vết mổ (2-9%).

Viêm nội mạc tử cung xảy ra khoảng 1-3% trong tất cả các trường hợp sinh nói chung và có thể tăng lên tới hơn 10 lần sau mổ lấy thai. Nguyên nhân chính của viêm nội mạc tử cung là do sự xâm nhập của vi khuẩn kỵ khí trong âm đạo.

Nhiễm trùng hậu phẫu nói chung có thể giảm 60-70% khi sử dụng kháng sinh dự phòng phổ rộng. Hiện đây vẫn là phương án dự phòng được sử dụng rộng rãi. Tuy nhiên, không rõ liệu việc vệ sinh âm đạo bằng chất kháng khuẩn trước mổ có làm tăng thêm lợi ích bổ sung hay không. Để trả lời câu hỏi này, các nhà nghiên cứu đến từ Italia đã thực hiện một tổng quan hệ thống và phân tích gộp lớn nhất hiện nay và được đăng trên *Obstetrics & Gynecology* số tháng 9/2017.

Các nhà nghiên cứu tìm kiếm dữ liệu từ các nguồn MEDLINE, Ovid, EMBASE, Scopus, Clinicaltrials.gov và Cochrane Library từ khi thành lập cho đến tháng 1/2017. Các nghiên cứu được lựa chọn bao gồm tất cả các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh nhóm rửa âm đạo trước khi mổ lấy thai (nhóm can thiệp) với nhóm chứng (không can thiệp hoặc sử dụng giả dược). Với kết cục chính là tỷ lệ viêm nội mạc tử cung, đã có 16 nghiên cứu (với 4.837

phụ nữ) được đưa vào tổng quan. Các phương pháp vệ sinh âm đạo khác nhau và các loại dung dịch rửa khác nhau (povidone-iodine, chlorhexidine) đều được phân tích. Tất cả các nghiên cứu đều sử dụng kháng sinh dự phòng trước hoặc trong khi mổ, ngoài ra có ba nghiên cứu còn sử dụng thêm kháng sinh sau mổ.

Phân tích cho thấy:

- Trong hầu hết các nghiên cứu, dung dịch 10% povidone-iodine và miếng bọt biển xốp được sử dụng phổ biến để vệ sinh âm đạo khoảng 30 giây.
- Tỷ lệ viêm nội mạc tử cung ở nhóm can thiệp thấp hơn đáng kể ở nhóm chứng (4,5% so với 8,8%; RR 0,52, KTC 95% 0,37-0,72; 15 RCT, 4.726 phụ nữ). Tỷ lệ sốt hậu phẫu cũng thấp hơn (9,4% so với 14,9%; RR 0,65, KTC 95% 0,50-0,86; 11 RCT, 4.098 phụ nữ). Và không có sự khác biệt về tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ.
- Khi phân tích theo tình trạng chuyển dạ trước mổ, các tác giả nhận thấy vệ sinh âm đạo ở thai phụ có chuyển dạ giúp giảm đáng kể các trường hợp viêm nội mạc tử cung (8,1% so với 13,8%; RR 0,52, KTC 95% 0,28-0,97; 4 RCT, 440 phụ nữ). Trong trường hợp không có chuyển dạ, vệ sinh âm đạo không thấy có sự khác biệt (3,5% so với 6,6%; RR 0,62, KTC 95% 0,34-1,15; 3 RCT, 793 phụ nữ).
- Trường hợp có vỡ ối trước đó, vệ sinh âm đạo cũng làm giảm đáng kể viêm nội mạc tử cung (4,3% so với 20,1%; RR 0,23, KTC 95% 0,10-0,52; 3 RCT, 272 phụ nữ). Tương tự, trường hợp không vỡ

ối, vệ sinh âm đạo cũng không cho thấy sự khác biệt (4,4% so với 6,8%; RR 0,71, KTC 95% 0,40-1,24; 3 RCT, 857 phụ nữ).

– Sử dụng povidone-iodine giúp giảm viêm nội mạc tử cung có ý nghĩa so với nhóm chứng (2,8% so với 6,3%; RR 0,42, KTC 95% 0,25-0,71, 10 RCT). Trong khi đó dung dịch chlorhexidine không thấy có sự khác biệt này (8,5% so với 17,5%; RR 0,45, KTC 95% 0,14-1,52; 3 RCT, 330 phụ nữ).

– Về thời điểm sử dụng kháng sinh, các nghiên cứu cho thấy sử dụng kháng sinh dự phòng ở thời điểm trước mổ giúp giảm viêm nội mạc tử cung (2,0% so với 6,1%; RR 0,33, KTC 95% 0,17-0,63; 6 RCT, 2.167 phụ nữ).

Qua những phân tích ở trên, chúng ta thấy việc thực hiện vệ sinh âm đạo có thể giảm tỷ lệ viêm nội mạc tử cung ở các trường hợp có chuyển dạ hay vỡ ối trước mổ lấy thai. Đây là một việc đơn giản, không tốn kém, chỉ với dung dịch povidone-iodine 10% lau rửa âm đạo ít nhất 30 giây có thể mang lại nhiều ý nghĩa nên được các nhà nghiên cứu khuyến cáo thực hiện thường quy. Đối với các trường hợp không chuyển dạ và không vỡ ối, hiện cần thêm nhiều dữ liệu để có thể đánh giá được hiệu quả của việc vệ sinh âm đạo trước mổ lấy thai.

– Trong khi đó, dị tật bẩm sinh tim trong thai kỳ trước cũng liên quan mạnh mẽ với tiền sản giật non tháng ở thai kỳ sau (tiền sản giật non tháng sớm OR 2,37, KTC 95% 1,68-3,34; tiền sản giật non tháng muộn OR 2,04, KTC 95% 1,52-2,75), nhưng chỉ liên quan không đáng kể với tiền sản giật đủ tháng và không có sự liên quan với tăng huyết áp thai kỳ.

– Tương tự, việc bị tiền sản giật non tháng trong thai kỳ trước lại liên quan với dị tật bẩm sinh tim thai nhi trong thai kỳ sau (tiền sản giật non tháng sớm OR 7,91, KTC 95% 6,06-10,3; tiền sản giật non tháng muộn OR 2,83, KTC 95% 2,11-3,79). Còn tiền sản giật đủ tháng (OR 0,98, KTC 95% 0,88-1,10) và tăng huyết áp thai kỳ (OR 1,13, KTC 95% 0,92-1,38) không liên quan đến dị tật bẩm sinh tim.

Dù còn nhiều hạn chế, những nghiên cứu cho thấy mối liên quan mạnh mẽ giữa dị tật bẩm sinh tim và nguy cơ tiền sản giật non tháng, cả trong cùng thai kỳ và cả thai kỳ sau. Các kết quả cũng cho thấy nguồn gốc của cơ chế bệnh lý chủ yếu xuất phát từ người mẹ, nhưng cũng không loại trừ có phần đóng góp từ thai nhi. Các tác giả của nghiên cứu cũng gợi ý việc làm rõ cơ chế của tiền sản giật non tháng có thể giúp làm rõ tại sao dị tật bẩm sinh tim lại xảy ra ở giai đoạn phát triển phôi thai.

Tiếp theo
→
trang 83

TRỌNG LƯỢNG BÁNH NHAU GIÚP DỰ ĐOÁN NGUY CƠ TIỀN SẢN GIẬT Ở THAI KỲ SAU

nguy cơ tiền sản giật ở thai kỳ thứ hai liên quan đến cả hai nhóm trọng lượng thấp nhất (trọng lượng bánh nhau trung bình 482 (SD 66); cOR 1,30, KTC 95% 1,14-1,47) và cao nhất (trọng lượng bánh nhau trung bình 876 (SD 262); cOR 1,30, KTC 95% 1,10-1,55 của bánh nhau trong thai kỳ đầu tiên.

Các kết quả này không thay đổi sau khi hiệu chỉnh khoảng cách hai thai kỳ, tình trạng đái tháo đường, tuổi và tình trạng hút thuốc.

Như vậy, qua nghiên cứu cho thấy trọng lượng bánh nhau thấp trong thai kỳ đầu tiên (có hay không bị tiền sản giật) liên quan đến tăng nguy cơ bị tiền sản giật trong thai kỳ sau. Ngoài ra, đối với phụ nữ không bị tiền sản giật trong thai kỳ đầu, trọng lượng bánh nhau cao làm tăng nguy cơ bị tiền sản giật ở thai kỳ sau đó. Và có thể sử dụng trọng lượng bánh nhau trong lần mang thai đầu tiên để giúp xác định những phụ nữ có thể có nguy cơ bị tiền sản giật trong thai kỳ sau đó.

TIN ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC

Chuyên mục tổng hợp những hoạt động khoa học do HOSREM chủ trì hoặc phối hợp với các đơn vị y tế đã diễn ra từ tháng 5/2017 đến tháng 8/2017

Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (tên tiếng Anh là Ho Chi Minh City Society for Reproductive Medicine, viết tắt là HOSREM) được thành lập từ cuối năm 2005 với sứ mệnh “**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**”.

THÔNG TIN CẬP NHẬT CỦA BỘ PHẬN CHĂM SÓC HỘI VIÊN QUÝ III/2017 (TỪ 1/7 ĐẾN 30/9/2017)

Trong quý III năm 2017, bộ phận chăm sóc hội viên đã hỗ trợ các hội viên HOSREM và những nhân viên y tế trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản trong công tác tư vấn thông tin, đăng ký sự kiện và là nhịp cầu nối tri thức mang đến những nội san Y học sinh sản chất lượng, các ấn phẩm và tài liệu sự kiện được đầu tư về nội dung và hình thức. Bộ phận chăm sóc hội viên duy trì các hoạt động và dự án mang đến lợi ích cho các hội viên HOSREM, có thể kể đến một vài hoạt động nổi bật sau.

Số lượng hội viên gia hạn và đăng ký mới trong quý III/2017 là 105. Chúng tôi đã gửi **thẻ hội viên online** theo hộp thư điện tử mà hội viên cung cấp.

Hội viên được nhận nội san chuyên đề Y học sinh sản tập 43 (tháng 8/2017) và thông tin các sự kiện qua thư bưu điện (mỗi 1-2 tháng/lần) và email (mỗi tuần).

Hội viên có thể xem trực tuyến các báo cáo của các sự kiện HOSREM tổ chức đã được các báo cáo viên cho phép đăng tải ở www.hosrem.org.vn (chuyên mục Thông tin, Thông tin chuyên ngành).

Hội viên có thể truy cập website reprodoc.vn. Đây là nơi lưu trữ các nghiên cứu, báo cáo trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản để hội viên có thể dễ dàng tiếp cận và tham khảo.

Quý đồng nghiệp cần tư vấn thêm vui lòng liên hệ HOSREM: (028) 3836-5079, 0933-456-650 (từ thứ hai đến thứ sáu, 8:00-11:30 và 13:30-17:00, gặp anh Vinh Hiến hoặc chị Kiều Chinh) hoặc truy cập www.hosrem.org.vn.

LỄ KÝ KẾT BẢN GHI NHỚ VỀ DỰ ÁN “ĐÀO TẠO Y KHOA TRỰC TUYẾN”

TP. Hồ Chí Minh, ngày 23/8/2017

Văn phòng đại diện Merck Export GmbH đã tiến hành ký kết bản ghi nhớ về “Dự án đào tạo y khoa trực tuyến” với Hội Nội tiết sinh sản và Vô



sinh TP. Hồ Chí Minh (HOSREM). Theo ký kết này, trong ba năm 2017-2019, Merck sẽ phối hợp cùng với HOSREM tiến hành dự án để trang bị các cơ sở dữ liệu ban đầu phục vụ sẵn sàng cho các hoạt động đào tạo y khoa trực tuyến. Thông qua dự án, nhiều nhân viên y tế - đặc biệt ở tỉnh xa - sẽ có điều kiện tiếp cận các chương trình khoa học chất lượng của HOSREM một cách dễ dàng, nâng cao kiến thức chuyên môn trong lĩnh vực sản phụ khoa và hiếm muộn, hướng đến mục đích cuối cùng là nâng cao chất lượng điều trị cho bệnh nhân.

Cùng ngày, VPĐD Merck Export GmbH cũng tiến hành ký kết bản ghi nhớ về “Chương trình đào tạo kiến thức y khoa cho các bác sĩ tuyến tỉnh” với Bệnh viện Nội tiết Trung Ương.

KHÓA TẬP HUẤN NỘI TIẾT SINH SẢN LÂM SÀNG CƠ BẢN LẦN III

Tiếp theo hai khóa đã diễn ra vào cuối 2016 và tháng 5/2017 nhận được sự quan tâm của rất nhiều bác sĩ Sản phụ khoa đến từ nhiều bệnh viện trong cả nước, HOSREM phối hợp với công ty Bayer tổ chức khóa tập huấn Nội tiết sinh sản lâm sàng cơ bản lần III vào thứ sáu ngày 28/7/2017 tại khách sạn Mường Thanh Cần Thơ - đây cũng là sự kiện mở màn cho Hội nghị Sản Phụ khoa Đồng bằng Sông Cửu Long lần VII.

Chương trình khóa tập huấn vẫn được xây dựng dựa trên mục tiêu trang bị kiến thức cơ bản cũng như cập nhật thông tin mới nhất về mảng nội tiết sinh sản lâm sàng cho các bác sĩ Sản Phụ khoa và các chuyên ngành có liên quan để làm nền tảng thăm khám, điều trị và tư vấn cho bệnh nhân tốt hơn.

Khóa tập huấn xoay quanh bốn vấn đề lớn: “Cơ

bản về nội tiết sinh sản” và “Xuất huyết tử cung chức năng” (TS. BS. Vương Thị Ngọc Lan), Một số hội chứng gây rối loạn kinh nguyệt (ThS. BS. Giang Huỳnh Như) và “Thuốc viên nội tiết tránh thai kết hợp” (GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng).

Ở mỗi vấn đề, giảng viên và học viên đều cùng nhau trao đổi để đào sâu thêm kiến thức và thảo luận sôi nổi các ca lâm sàng để học viên nắm vững kiến thức áp dụng vào thực tế lâm sàng.

Khép lại một ngày, khóa tập huấn đã nhận được sự quan tâm và thảo luận sôi nổi đến phút cuối cùng của hơn 80 học viên đến từ rất nhiều bệnh viện và trung tâm chăm sóc sức khỏe.

HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA ĐỒNG BẰNG SÔNG CỬU LONG VII

Hội nghị Sản Phụ khoa đồng bằng sông Cửu Long lần VII đã diễn ra thành công tốt đẹp vào ngày 29/7/2017 tại khách sạn Mường Thanh Cần Thơ. Hội nghị đón tiếp hơn 550 đại biểu từ khắp mọi miền trên đất nước, đặc biệt là nhận được sự quan tâm của rất nhiều đại biểu trong khu vực đồng bằng sông Cửu Long. Hội nghị nhận được sự bảo trợ chuyên môn cho hội nghị gồm Văn phòng phía Nam Hội Phụ sản Việt Nam (VAGO), Bệnh viện Từ Dũ, Hội Sản Phụ khoa TP. Cần Thơ và Bệnh viện Phụ sản TP. Cần Thơ. Hội nghị được tài trợ bởi MSD – Ferring – Hường Việt – Bayer – Abbott (Vàng), Besins – Hoa Linh (Bạc).

Chương trình hội nghị gồm 17 báo cáo hội trường và 9 báo cáo poster.

Sau phần khai mạc trọng thể, phiên I diễn ra với ba bài báo cáo. ThS. BS. Lê Quang Thanh báo cáo bài xử trí băng huyết sau sinh. Đối với băng huyết



sau sinh, ThS. Thanh lưu ý dự phòng tốt hơn là điều trị, khi điều trị cần tuân theo nguyên tắc: hồi sức tích cực – điều trị đỡ tử cung – nhanh chóng tìm ra nguyên nhân và tích cực điều trị. “Ứ dịch vòi trứng: dự phòng và xử trí” được trình bày bởi TS. BS. Hoàng Thị Diễm Tuyết, qua đó lưu ý, ứ dịch vòi trứng là bệnh không thường gặp, dễ bỏ sót trong chẩn đoán nhưng có thể để lại biến chứng trầm trọng. TS. BS. Võ Văn Đức báo cáo bài “Dự báo và điều trị dự phòng tiền sản giật”. Ở giai đoạn 11-13 tuần của thai kỳ, có thể dự phòng tiền sản giật sớm bằng aspirin. Trong giai đoạn quý II-III của thai kỳ, tiếp tục theo dõi các chỉ số dự báo ngắn hạn tiền sản giật, bổ sung calci có hiệu quả dự phòng ở nhóm nguy cơ cao.

Phiên II ở hội trường A được cập nhật thông tin từ bốn bài báo cáo. ThS. BS. Lê Quang Thanh mở đầu phiên bằng bài “Cập nhật điều trị hội chứng niệu dục trong mãn kinh”, với nhấn mạnh cần điều trị sớm và liên tục với nguyên tắc phục hồi sinh lý niệu dục và điều trị triệu chứng. “Nghiên cứu tình hình tăng huyết áp trong thai kỳ, các yếu tố liên quan và ảnh hưởng trên mẹ và con tại Bệnh viện Phụ sản TP. Cần Thơ 2015-2016” do BS. CKII Lương Kim Phượng trình bày đưa ra lưu ý: Cần khám sàng lọc huyết áp cho tất cả thai phụ, quản lý – điều trị các thai phụ bị tăng huyết áp, tiếp tục theo dõi tình trạng tăng huyết áp sau sinh. Tiếp theo đó, BS. CKI Võ Hữu Tín trình bày “Báo cáo ca lâm sàng thiếu yếu tố XII ở thai kỳ”. Thiếu yếu tố đông máu XII ở thai kỳ là bệnh hiếm gặp, ít có triệu chứng và không cần điều trị đặc hiệu, sử dụng aspirin liều thấp có thể ngăn ngừa tình trạng sảy thai ở ba tháng đầu. Cuối phiên, ThS. BS. Lâm Đức Tâm chia sẻ “Nghiên cứu

tỷ lệ và các yếu tố liên quan đến thiếu ối nhập viện tại Bệnh viện Phụ sản TP. Cần Thơ”.

Song song đó, phiên II ở hội trường B là bốn nghiên cứu trong chủ đề “Sinh non” nhận được sự quan tâm của nhiều đại biểu. Bài “Cập nhật sử dụng corticoid trước sinh: liệu chúng ta có quay lại từ đầu” do BS. CKII Nguyễn Duy Linh báo cáo đã đưa ra nhiều dữ kiện xung quanh việc sử dụng ACS trên thai phụ có nguy cơ sinh non từ 24 tuần đến 36 6/7 tuần. BS. Vũ Nhật Khang báo cáo “Cập nhật hiệu quả vòng nâng cổ tử cung và progesterone trong dự phòng sinh non” với kết luận ban đầu: progesterone là lựa chọn đầu tay cho phụ nữ mang đơn thai có cổ tử cung ngắn hoặc có tiền căn sinh non và phụ nữ mang song thai có cổ tử cung ngắn, chưa có nhiều chứng cứ trong việc sử dụng vòng nâng cổ tử cung trong dự phòng sinh non. Bài báo cáo “Cập nhật về hiệu quả khâu vòng cổ tử cung trong dự phòng sinh non” của BS. Nguyễn Minh Nhật đưa ra kết luận khâu cổ tử cung trên phụ nữ mang song thai có cổ tử cung ngắn có thể là một giải pháp không gây hại. ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến trình bày “Sử dụng thuốc cắt cơn gò tử cung – từ bằng chứng đến thực hành” đã gửi gắm các thông điệp: sử dụng atosiban giúp trì hoãn chuyển dạ sinh non trong vòng 48 giờ, atosiban giúp trì hoãn sinh non trung bình 40 ngày ở nhóm sinh cực non, hiện chưa ghi nhận tác dụng phụ gây hại khi sử dụng atosiban.

Phiên III diễn ra với ba bài báo cáo. ThS. Hồ Mạnh Tường trình bày “Y học chứng cứ về hiệu quả của progesterone hỗ trợ hoàng thể - bước tiến mới trong hỗ trợ sinh sản” với nhấn mạnh progestogen là nội tiết quan trọng trong phác đồ hỗ trợ sinh sản. Tiếp sau đó, ThS. BS. Nguyễn Cảnh Chương báo



cáo bài “Sàng lọc sớm bất thường nhiễm sắc thể ở tuổi thai 11-14 tuổi”, đây là xu hướng phát triển của sàng lọc trước sinh hiện đại. Cuối phiên, ThS. BS. Lê Thị Minh Châu trình bày “Y học chứng cứ về quản lý kích thích buồng trứng trong hỗ trợ sinh sản”.

Phiên IV – phiên cuối của hội nghị – diễn ra với ba bài báo cáo. TS. BS. Lê Thị Thu Hà trình bày “Tiếp cận và xử trí bệnh vú lành tính”, trong đó đề cập về đau vú, u vú, nang vú và bướu sợi tuyến. Sau đó, BS. CKII Nguyễn Bá Mỹ Nhi chia sẻ về “Thai bám sẹo mổ lấy thai: thực trạng và thách thức”. BS Nhi lưu ý thai bám sẹo mổ lấy thai tăng tỷ lệ thuận với tình trạng mổ lấy thai, cản chẵn đoán và điều trị sớm để giảm biến chứng, giảm tỷ lệ mổ lấy thai ở lần sinh đầu tiên là biện pháp dự phòng hữu hiệu. ThS. BS. Hồ Mạnh Tường đã khép lại hội nghị với bài báo cáo “Làm sao tối ưu hóa khả năng có thai tự nhiên – Y học thực chứng”, trong đó lần lượt đưa ra các cách tiếp cận để hiểu để bác sĩ có thể hướng dẫn cho các cặp vợ chồng tăng khả năng có thai tự nhiên: tần suất giao hợp lý tưởng, cửa sổ thụ thai, thời điểm phóng noãn, tư thế giao hợp, chế độ ăn uống – sinh hoạt.

HỘI THẢO QUẢN TRỊ CHẤT LƯỢNG TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN LẦN IV

Hơn 13 năm qua, hội nghị IVF Experts Meeting luôn được xem là một trong những hội nghị chuyên môn chất lượng nhất của ngành Hỗ trợ sinh sản (HTSS). Điểm nhấn quan trọng và được nhiều chuyên gia quan tâm nhất vẫn là hội thảo tiền hội nghị (Pre-congress) do bởi rất nhiều nguyên nhân như tính hấp dẫn của những chủ đề nóng hổi hiện

nay liên quan đến Thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON) và quản trị chất lượng, rất nhiều thông tin quan trọng về kinh nghiệm thực tế bên cạnh những ý kiến tranh luận đa chiều từ nhiều chuyên gia ở khắp các trung tâm khác nhau, và đặc biệt có nhiều hoạt động thực hành cực kỳ thực tiễn để lại nhiều ấn tượng cho các đại biểu tham gia.

Hội thảo tiền hội nghị IVF Experts meeting lần XIII được tổ chức tại resort Terracotta Đà Lạt, 18/08/2017 đã diễn ra thành công với bốn bài báo cáo rất được nhiều đại biểu quan tâm về quản lý chất lượng và có nhiều hoạt động thực hành mang tính tương tác cao.

Đầu tiên, ThS. Lâm Anh Tuấn (IVFMD, Bệnh Viện Mỹ Đức) đã giới thiệu một Bộ tiêu chuẩn chất lượng đầu tiên cho trung tâm Hỗ trợ sinh sản Việt Nam. Báo cáo này đã giới thiệu sơ lược về 5 mức tiêu chuẩn chất lượng được nhiều chuyên gia TTTON hàng đầu của Việt Nam xây dựng nên, trong đó mức 3 được xem là mức khuyến cáo của HOSREM, mức 4 sẽ là mức cho thấy sự vượt trội hơn về chất lượng, và đặc biệt nếu đạt được mức 5 sẽ là các TTTON sẽ ở cấp độ cao và hoàn toàn tự tin để có thể xin được chứng nhận RTAC của Úc.

Báo cáo thứ hai là một vấn đề rất được nhiều đại biểu quan tâm, Thiết kế labo TTTON theo tiêu chuẩn được trình bày bởi ThS. Huỳnh Gia Bảo (IVFMD, Bệnh Viện Mỹ Đức). Với hơn 10 năm kinh nghiệm về Labo TTTON, ThS Bảo đã cho thấy một góc nhìn toàn diện về cách thức Thiết kế phòng Labo TTTON. Trong đó, các nội dung về diện tích chia phòng, lưu lượng di chuyển của công việc và việc kiểm soát chất lượng không khí (đặc biệt chú ý việc giảm nồng độ VOC) ngay từ đầu



là những vấn đề cốt lõi và cực kỳ quan trọng giúp cho các hoạt động nuôi cấy phôi đến giai đoạn phôi nang hoặc chuyên sâu hơn cho các hoạt động khác liên quan đến Di truyền của phôi thực sự có hiệu quả, giúp tiết kiệm các chi phí xây dựng và vận hành của trung tâm TTTON.

Chủ đề thứ ba cũng cho nhiều điểm rất thú vị mà trước nay chưa có một trung tâm TTTON nào tại Việt Nam quan tâm đến, đó là Kế hoạch dự phòng và ứng phó với các tình huống khẩn cấp cho trung tâm HTSS được trình bày bởi ThS. Võ Thị Hà (IVFMD, Bệnh Viện Mỹ Đức). Chủ đề này đang là một vấn đề rất mới trong góc nhìn phòng bệnh hơn chữa bệnh của Quản trị rủi ro.

Chủ đề thứ tư là vấn đề về “Troubleshooting: Từ lý thuyết đến thực tiễn”, một chủ đề rất thực tế cho tất cả các trung tâm TTTON do ThS. Nguyễn Thị Thu Lan (IVFMD, Bệnh Viện Mỹ Đức) trình bày. Tình hình thực tế cho thấy có rất nhiều sự cố được ghi nhận tại các trung tâm nhưng chưa có hoặc chưa áp dụng được một quy trình xử trí sự cố hay kế hoạch phòng ngừa khả thi. Do vậy, việc hiểu rõ vấn đề này cùng cách thức xử trí tình huống là rất quan trọng. Bài báo cáo cũng đã đem đến nhiều khái niệm mới (biểu đồ tiến trình, bản đồ quy trình, trí tuệ tập thể, v.v.) và công cụ mới (SODAS, Fishbone Diagrams, 5 Whys, Paired Comparison, v.v..) để giúp việc xử lý sai lỗi trong labo TTTON được rõ ràng và hiện thực hoá hơn.

Hoạt động cuối cùng của hội thảo là Hands-on về Công cụ phân tích, xử lý và ngăn ngừa nguy cơ (SODAS) do CN. Đặng Thanh Quyên và ThS. Nguyễn Thị Thu Lan (IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức) chủ trì và điều phối. Đây được xem là một hoạt động

rất đặc biệt của hội thảo này khi các đại biểu tham gia được chia thành 4 nhóm nhỏ (dưới 10 người/nhóm và số lượng phải là số lẻ) tranh tài cùng nhau dùng công cụ SODAS giải quyết một sự cố thực tế xảy ra tại một trung tâm TTTON. Hoạt động này không những giúp cho các nhóm hiểu rõ cách làm chi tiết của công cụ SODAS mà còn giúp họ hiểu thêm được tính tương tác cao giữa các thành viên trong từng nhóm, tinh thần đồng đội và vai trò quan trọng của người trưởng nhóm (người lãnh đạo của một đơn vị). Ngoài ra, các giảng viên cũng đã thể hiện được kinh nghiệm của mình trong hoạt động dẫn dắt đội nhóm khi vừa là các điều phối viên hiệu quả và vừa là những tư vấn viên thiết thực cho từng nhóm.

Hội thảo mở màn cho hội nghị IVF Experts meeting lần XIII đã khép lại, đem đến rất nhiều thông tin thiết thực và bổ ích. Một lần nữa, hội thảo này luôn được xem là một hoạt động trao đổi học thuật quan trọng và chất lượng nhất của các chuyên gia đầu ngành về HTSS.

Mai Công Minh Tâm

GALA DINNER

IVF EXPERTS MEETING LẦN XIII

Đêm 18/8/2017 - đêm trước hội nghị IVF Experts Meeting XIII - đã diễn ra Gala Dinner. Đó là một buổi tiệc tối ấm cúng trong không khí se lạnh của Đà Lạt, là dịp để các chuyên gia trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản cùng lần tay kỷ niệm trên poster, cắt bánh kem, uống champagne, dùng những món ngon từ bếp nhà hàng Terracotta Resorts & Hotel và cùng ôn lại kỷ niệm hai mươi năm cùng chung tay xây dựng và phát triển chuyên ngành này.



IVF EXPERTS MEETING LẦN XIII

Hội nghị IVF Experts Meeting lần thứ XIII diễn ra tại Terracotta Đà Lạt vào một ngày đáng nhớ – 19/8/2017 – đúng dịp kỷ niệm tròn hai mươi năm ngày Bộ trưởng Bộ Y tế ký quyết định chấp thuận thực hiện kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (19/8/1997 – 19/8/2017). Hội nghị tế tựu gần 300 đại biểu đến từ các trung tâm hỗ trợ sinh sản, các bệnh viện, trường đại học y lớn từ khắp mọi miền đất nước – với số lượng tham gia đông nhất từ trước đến nay. Hội nghị nhận được sự hỗ trợ của nhiều công ty dược phẩm: (i) MSD, Merck đồng tài trợ bạch kim; (ii) Ferring-Roche, Hướng Việt, SISG-PerkinElmer đồng tài trợ vàng; (iii) BioVagen, BioMed, Intesco đồng tài trợ bạc.

Chương trình khoa học của hội nghị gồm 14 bài báo cáo hội trường và 13 bài báo cáo poster, được các báo cáo viên đầu tư nghiêm túc về chất lượng và nhận được sự quan tâm đón nhận của các đại biểu.

Sau phần khai mạc của GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (Chủ tịch HOSREM), phiên I bắt đầu với phần trình bày ấn tượng của GS. Human M. Fatemi (IVI-GCC, Abu Dhabi) về đề tài “The impact of different protocols on early progesterone rise in COS”, qua đó, GS. Fatemi nhấn mạnh progesterone ảnh hưởng nhiều đến tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai diễn

tiến. Tiếp theo, TS. Klaus Buhler (Trung tâm Y học sinh sản và Nội tiết phụ khoa Stuttgart, Đức) chia sẻ về “Quan điểm mới và vai trò LH trong kích thích buồng trứng có kiểm soát trên nhóm bệnh nhân tiên lượng kém”. Ông đưa ra một số nhận xét ban đầu: việc kết hợp sớm giữa kích thích buồng trứng nhẹ và bổ sung LH có ích ở nhóm bệnh nhân tiên lượng đáp ứng kém, bổ sung LH giúp giảm FSH từ đó góp phần tăng tỷ lệ thành công của hỗ trợ sinh sản. TS. BS. Vương Thị Ngọc Lan (Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh) báo cáo “So sánh hiệu quả của corifollitropin alfa với follitropin beta trong kích thích buồng trứng ở bệnh nhân lớn tuổi, với kết luận ban đầu: một mũi tiêm corifollitropin alfa có thể thay thế cho 7 mũi tiêm 300 IU rFSH một cách an toàn và hiệu quả để kích thích buồng trứng cho bệnh nhân lớn tuổi.

Phiên II ở hội trường A bắt đầu với bài báo cáo “Các thách thức khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm trên cơ sở chu kỳ tự nhiên có biến đổi cho phụ nữ có dự trữ buồng trứng cạn kiệt. Các bài học kinh nghiệm và chiều hướng giải quyết” của BS. CKII Âu Nhật Luân (Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. HCM). BS Luân chia sẻ, điều trị hiếm muộn ở phụ nữ có dự trữ buồng trứng cạn kiệt phải được cân nhắc kỹ lưỡng, giải pháp được



lựa chọn tùy thuộc vào toàn cảnh của trục hạ đồi - tuyến yên - buồng trứng, trong đó nghiên cứu Mod mà Luân và cộng sự đã tiến hành giúp giảm thiểu số trường hợp phải xin noãn – là một giải pháp có tính chấp nhận cao cho nhóm bệnh nhân có dự trữ buồng trứng cạn kiệt – nhưng cần tuân thủ nghiêm ngặt các tiêu chí và điều kiện nêu ra. Tiếp theo đó, BS. Lê Long Hồ (Bệnh viện Mỹ Đức) trình bày “Kết quả thụ tinh trong ống nghiệm ở nhóm bệnh nhân tiên lượng thấp theo phân loại Poseidon” và BS. Hồ Ngọc Anh Vũ báo cáo đề tài “Đặc điểm nội tiết pha hoàng thể sớm của các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm được khởi động trưởng thành noãn bằng hCG”. Cuối phiên II là đề tài “Nhận xét về trọng lượng trẻ khi sinh ra sau FET tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương” của PGS. TS. Lê Hoàng (Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương), với kết luận ban đầu là trọng lượng trẻ sinh ra sau FET nằm trong giới hạn bình thường của trọng lượng trẻ sinh ra tại Việt Nam.

Song song đó, phiên II ở hội trường B diễn ra với bốn bài báo xoay quanh các vấn đề được quan tâm và những công nghệ mới trong lĩnh vực di truyền và nam khoa liên quan đến hỗ trợ sinh sản: Một số kết quả ban đầu chẩn đoán bệnh di truyền trước chuyển phôi tại Học viện Quân y (GS. TS. Nguyễn Đình Tảo – Trung tâm Công nghệ Phôi, Học viện Quân y), Xét nghiệm phôi tiền làm tổ alpha thalassemia thể nặng HbBart tại Việt Nam (BS. CKI Nguyễn Vạn Thông – Bệnh viện Hùng Vương), Đánh giá tỷ lệ lệch bội nhiễm sắc thể của phôi ngày 5 ở bệnh nhân nữ trên 35 tuổi thụ tinh trong ống nghiệm bằng công nghệ Karyolite BOBs (ThS. Mã Phạm Quế Mai – Khoa Xét nghiệm, Bệnh viện Tân Sơn Nhất), Micro TESE trên bệnh nhân vô tinh không

tắc (NOA): huyền thoại và thực tế trong điều kiện Việt Nam (ThS. BS. Lê Đăng Khoa – Bệnh viện Mỹ Đức). Qua đó, ThS. Quế Mai chia sẻ khi tuổi mẹ trên 35 thì tỷ lệ phôi có hiện tượng lệch bội nhiễm sắc thể chiếm hơn 50% số phôi, ThS. BS. Khoa nhận xét rằng micro-TESE có thể xem là cứu cánh cho bệnh nhân vô tinh không tắc đã thất bại TESE cổ điển trước đó.

Sau tiệc trưa ấm cúng trong tiết trời man mát của Đà Lạt, đại biểu quay lại phiên III ở hội trường A để lắng nghe bài báo cáo “Thai sinh hóa trong hỗ trợ sinh sản” của TS. BS. Nguyễn Xuân Hợi (Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương). TS. Hợi nhấn mạnh cần theo dõi nồng độ beta-hCG để khẳng định là thai sinh hóa và loại trừ thai ngoài tử cung, ngưỡng cắt của beta hCG tiên lượng. Tiếp theo là TS. BS. Lê Minh Tâm (Bệnh viện Đại học Y Dược Huế) trình bày về “Rối loạn nội tiết và chuyển hóa ở bệnh nhân vô sinh có hội chứng buồng trứng đa nang miễn Trung Việt Nam”, với kết luận: cần có chiến lược sàng lọc, phát hiện sớm và can thiệp phù hợp để dự phòng các biến chứng toàn thân liên quan đến rối loạn chuyển hóa. ThS. BS. Giang Huỳnh Như (Bệnh viện Mỹ Đức) báo cáo về “Viêm nội mạc tử cung mạn tính và vô sinh”, đây là một vấn đề ngày càng được quan tâm do bệnh có thể gặp ở 12% bệnh nhân sảy thai liên tiếp chưa rõ nguyên nhân và 30% số bệnh nhân thất bại làm tổ nhiều lần, ngoài ra, bệnh gây ảnh hưởng nghiêm trọng đến sức khỏe sinh sản. TS. BS. Nguyễn Thị Thảo (Thanh Hóa) trình bày “Đông phôi toàn bộ hay không? Quan điểm khác nhau giữa các trung tâm trên thế giới và Việt Nam”, nêu ra một số quan điểm và lý do khi bệnh nhân chọn lựa phương án chuyển phôi, từ đó đưa



ra mong muốn có thêm nhiều nghiên cứu toàn diện chứng minh chuyển phôi trữ là một lựa chọn tốt hơn chuyển phôi tươi.

Song song đó, phiên III ở hội trường B diễn ra với bốn bài báo xoay quanh các vấn đề được quan tâm trong labo hỗ trợ sinh sản. Với bài “Tư vấn hỗ trợ trong chu trình điều trị thụ tinh trong ống nghiệm bởi các nhà phôi học: nên hay không nên” của CNSH. Đặng Trường Sơn (Bệnh viện Quốc tế Hạnh Phúc), tác giả nhấn mạnh đây là một quy trình cần có để nâng cao chất lượng cho trung tâm hỗ trợ sinh sản. CNSH. Hà Thị Diễm Uyên (IVFMD) trình bày “Hiệu quả nuôi cấy phôi giữa hai hệ thống tủ cấy benchtop có hoặc không sử dụng khí trộn: một nghiên cứu chia noãn đoàn hệ hồi cứu”, qua đó kết luận không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai hệ thống tủ cấy này, sử dụng loại tủ nào là phụ thuộc vào số chu kỳ và quy trình quản lý trong từng labo. Sau đó, ThS. Nguyễn Huyền Minh Thụy (IVFAS) trình bày “Xác định yếu tố động học tiên lượng khả năng làm tổ của phôi”, đưa ra nhận xét rằng với phôi ngày 3, các thông số động học ở giai đoạn 2-4 tế bào sẽ có giá trị trong lựa chọn phôi tiềm năng. Khép lại các bài báo cáo ở hội trường B, CNSH. Võ Thiện Ân trình bày “Chuyển 1 phôi nang: yếu tố nào có giá trị tiên lượng thành công?”, qua đó, nghiên cứu cho thấy chất lượng tế bào lá nuôi (TE: trophoctoderm) là yếu tố có giá trị tiên lượng tốt nhất cho kết cục một chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm và phôi nang độ nở 3 trở lên sẽ cho khả năng có thai cao.

Phiên IV được mở màn ấn tượng bởi phần trình bày điểm qua những sự kiện đáng nhớ của các thành tựu và tiến bộ trong hỗ trợ sinh sản trong suốt dòng

chảy lịch sử của thế giới từ năm 1978 của TS. BS. Hồ Sỹ Hùng (Trường Đại học Y Hà Nội và Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương). Tiếp đó, CNSH. Phạm Dương Toàn đã chia sẻ “Mô hình dự đoán tỷ lệ thai sinh sống cộng dồn sau 12 tháng ở bệnh nhân điều trị thụ tinh trong ống nghiệm với phác đồ GnRH đối vận” với các yếu tố tiên lượng bao gồm: tuổi vợ, tổng liều FSH, phương pháp trưởng thành noãn, chiến lược chuyển phôi (chuyển phôi tươi hay chỉ chuyển phôi trữ), từ đó cung cấp thông tin để tư vấn bệnh nhân và hỗ trợ đưa ra các quyết định lâm sàng. Khép lại hội nghị là phần trình bày “Optimizing PGS strategies” của Dr. Tobias Sydor (PeikinElmer Diagnostics), với nhận định Karyolite BOBs là phương pháp đánh giá PGS với hiệu quả tương đối cũng như chi phí hợp lý nhất hiện nay có thể áp dụng ở Việt Nam.

Trần Hữu Yến Ngọc – Đặng Huệ Anh

KHÓA TẬP HUẤN KỸ THUẬT BƠM TINH TRÙNG VÀO BUỒNG TỬ CUNG LẦN XI

Ngày 9 tháng 9 năm 2017, tại khách sạn Royal Lotus Đà Nẵng, khóa tập huấn Bơm tinh trùng vào buồng tử cung lần XI do HOSREM phối hợp với Bệnh viện Phụ sản Nhi Đà Nẵng với sự đồng hành của công ty Ferring đã diễn ra thành công tốt đẹp. Khóa tập huấn gồm hai phần: lý thuyết vào buổi sáng và thực hành nhóm nhỏ vào buổi chiều.

Bốn bài giảng đều chứa đựng những kiến thức cơ bản, được giảng viên soạn thảo và truyền đạt dễ hiểu, dễ ứng dụng vào thực tế.

Mở màn cho khóa tập huấn, ThS. Hồ Mạnh Tường chia sẻ về chủ đề “Tối ưu hóa khả năng có



thai tự nhiên và nguyên lý của kỹ thuật IUI”, qua đó, lần lượt đưa ra các cách tiếp cận để hiểu để bác sĩ có thể hướng dẫn cho các cặp vợ chồng tăng khả năng có thai tự nhiên.

Ở phần trình bày về “Gây phóng noãn và kích thích buồng trứng trong IUI”, ThS. Tường nhấn mạnh việc người cung cấp cần đưa ra đầy đủ thông tin giúp cho khách hàng có quyết định lựa chọn mang lại kết quả tốt nhất cho mình. ThS. Tường cũng phân biệt các khái niệm gây phóng noãn với kích thích nhẹ buồng trứng, từ đó giúp đưa ra chỉ định phù hợp trong từng hoàn cảnh lâm sàng cụ thể.

Sau phần giải lao, BS. CKI Hà Nhật Anh trình bày về “Kỹ thuật chuẩn bị tinh trùng – Các yếu tố ảnh hưởng đến thành công của IUI”. Bài giảng súc tích, truyền tải ba nội dung chính: Tại sao cần chuẩn bị tinh trùng, Chọn lựa một phương pháp chuẩn bị tinh trùng phù hợp, Các yếu tố liên quan đến tinh trùng ảnh hưởng tỷ lệ thành công”. Trong phần bài giảng “Kỹ thuật IUI”, BS. Nhật Anh chia sẻ cận kề và minh họa cụ thể về IUI: chỉ định, kỹ thuật thực hiện từ lúc chuẩn bị bệnh nhân, dụng cụ đến khi thực hiện thao tác, đưa ra những điều cần lưu ý và biến chứng có thể gặp phải. Khóa học diễn ra sôi nổi đến trưa với những thắc mắc và chia sẻ từ phía học viên và giảng viên.

Trong chương trình buổi chiều, phần thực hành nhóm nhỏ diễn ra sôi nổi chỉ với hai mươi học viên, học viên được giảng viên hướng dẫn kỹ thuật, sau đó từng người trực tiếp thực hiện.

CHƯƠNG TRÌNH ĐÀO TẠO Y KHOA LIÊN TỤC BỘ MÔN PHỤ SẢN ĐẠI HỌC Y DƯỢC TPHCM “BỆNH LÝ TUYẾN CƠ TỬ CUNG (ADENOMYOSIS)”

Ngày 29/9/2017, Bộ môn Phụ sản Đại học Y Dược TP.HCM tổ chức thành công chương trình đào tạo y khoa liên tục “Bệnh lý tuyến cơ tử cung (Adenomyosis)”, thu hút hơn 400 các bác sĩ và nhân viên y tế trong ngành đến tham dự kín Đại Giảng đường Đại học Y Dược TPHCM. HOSREM hỗ trợ truyền thông và hậu cần tổ chức.

Chương trình hấp dẫn từ đầu đến cuối với bốn bài giảng và phần thảo luận ca lâm sàng. BS. CKII Âu Nhật Luân mở màn với bài giảng “Bệnh sinh của adenomyosis: từ bệnh sinh đến xu hướng quản lý”, qua đó nhấn nhủ: đây là bệnh lý tế bào gốc, hình ảnh thay đổi theo bệnh sinh, điều trị cần được bắt đầu sớm và cá thể hóa. Tiếp đó là phần trình bày về “Vai trò của siêu âm trong chẩn đoán bệnh lý lạc nội mạc tử cung” của ThS. BS. Hà Tố Nguyên, với kết luận: siêu âm âm đạo là phương tiện đầu tay và có giá trị. ThS. BS. Huỳnh Phương Hải đã chia sẻ về “Hình ảnh MRI của adenomyosis”, với thông điệp: MRI là kỹ thuật đầu tiên và chuẩn để đánh giá vùng nội tử cung. Sau phần giải lao ngắn, PGS. TS. Võ Minh Tuấn đã trình bày “Quan điểm điều trị adenomyosis”. Khép lại buổi sáng là phần “Bệnh án minh họa cho chiến lược tiếp cận” do BS. Đỗ Thị Ngọc Mỹ trình bày với nhiều thông tin cụ thể và hữu ích.



LỊCH HOẠT ĐỘNG ĐÀO TẠO LIÊN TỤC HOSREM

Lịch dự kiến từ 1/11/2017 đến tháng 4/2018

a
17
11

Chương trình đào tạo y khoa liên tục
Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (Đặt dụng cụ tử cung chứa Levonorgestrel) - lần III
Khách sạn Eastin Grand Saigon, thứ sáu 17/11/2017

b
25
11

Hội nghị Khoa học Thường niên HOSREM lần XIII
Lễ trao Giải thưởng THÀNH TỰU và Triển vọng 2017
Ra mắt chuyên đề Y học sinh sản tập 44 “Điều trị nội khoa bệnh lý lành tính tử cung”
Khách sạn Equatorial, thứ bảy 25/11/2017

c
30
11

Hạn chót gửi bài duyệt đăng và quảng cáo trên
Y học sinh sản tập 45, chủ đề “Các biện pháp ngừa thai sử dụng nội tiết”
Chuyên đề quý I/2018 ra mắt và gửi hội viên vào Tết Mậu Tuất (tháng 2/2018)

d
10
12

Hội nghị Mãn kinh lần VI
Khách sạn Windsor TPHCM, chủ nhật 10/12/2017

e
22
12

Chương trình đào tạo y khoa liên tục
Rối loạn chu kỳ kinh nguyệt (Đặt dụng cụ tử cung chứa Levonorgestrel) - lần IV
Khách sạn Eastin Grand Saigon, thứ sáu 22/12/2017

f
20
2

Hạn chót nhận bài duyệt đăng và quảng cáo trên
Y học sinh sản tập 46, chủ đề “Tăng huyết áp trong thai kỳ”
Chuyên đề quý II/2018 ra mắt vào tháng 5/2018 và gửi hội viên vào tháng 6/2018

g
**
3

Hội nghị Sản Phụ khoa Tây Nguyên lần II
Pleiku Gia Lai, tháng 3/2018.
Mời gửi tên để tài báo cáo trước 20/1/2018.

h
**
4

Chuỗi sự kiện Hội nghị Vô sinh và Kỹ thuật Hỗ trợ sinh sản lần VII

- Khóa tập huấn Kiến thức cơ bản trong Hỗ trợ sinh sản lần 10,
- Hội thảo thực hành SGART lần 11,
- Hội nghị Vô sinh và Kỹ thuật Hỗ trợ sinh sản lần 7

TP. Hồ Chí Minh, tháng 4/2018.
Mời gửi tên để tài báo cáo trước 20/2/2018.

Tháng 11/2017

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17 ^a	18 ^b
19	20	21	22	23	24	25 ^b
26	27	28	29	30 ^c		

Tháng 12/2017

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
31					1	2
3	4	5	6	7	8	9
10 ^d	11	12	13	14	15	16
17	18	19	20	21	22 ^e	23
24	25	26	27	28	29	30

Tháng 1/2018

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
	1	2	3	4	5	6
7	8	9	10	11	12	13
14	15	16	17	18	19	20
21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31			

Tháng 2/2018

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20 ^f	21	22	23	24
25	26	27	28			

Tháng 3/2018^g

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

Tháng 4/2018^h

Sun	Mon	Tue	Wed	Thu	Fri	Sat
1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					



Duphaston®

dydrogesterone

HIỆU QUẢ TRONG DỌA SẴY VÀ SẴY THAI LIÊN TIẾP DO THIẾU HỤT PROGESTERONE ⁽¹⁾

Thúc đẩy hình thành PIBF * ⁽²⁾

(Yếu tố bảo vệ cảm ứng Progesterone)

THÔNG TIN KÊ TOA

Duphaston 10mg- viên nén bao phim, 10mg dydrogesterone

Tá dược: lactose monohydrate, hypromellose, tinh bột, silica keo dạng khan, magnesi stearate, Hypromellose, macrogol 400, titanium dioxide (E171)

Chỉ định

Các chứng thiếu Progesterone

- Đau kinh
- Lạc nội mạc tử cung
- Vô kinh thứ phát
- Kinh nguyệt không đều
- Xuất huyết tử cung do rối loạn chức năng
- Hội chứng tiền kinh nguyệt
- Dọa sảy thai
- Sảy thai liên tiếp
- Vô sinh do suy hoàng thể

Liệu pháp thay thế hormone

Duphaston được chỉ định dùng để làm giảm tác dụng của oestrogen không đối kháng trên nội mạc tử cung trong liệu pháp thay thế hormon ở phụ nữ có những rối loạn do tự nhiên hoặc do phẫu thuật gây ra mãn kinh với tử cung nguyên vẹn.

Liều lượng và cách dùng

Đau kinh:

10 hoặc 20 mg dydrogesterone mỗi ngày từ ngày thứ 5 đến 25 của chu kỳ kinh nguyệt.

Lạc nội mạc tử cung (gia tăng bất thường mô tử cung ở bên ngoài tử cung):

10 hoặc 30 mg dydrogesterone mỗi ngày từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 25 của chu kỳ hoặc liên tục.

Xuất huyết tử cung bất thường (để ngưng xuất huyết):

Khi bắt đầu việc điều trị để ngưng giai đoạn xuất huyết, dùng 20 hoặc 30 mg dydrogesterone mỗi ngày cho đến 10 ngày.

Để tiếp tục điều trị, nên uống 10 hoặc 20 mg dydrogesterone mỗi ngày trong nửa chu kỳ kinh sau. Ngày bắt đầu điều trị và số ngày điều trị sẽ phụ thuộc vào độ dài chu kỳ của từng cá thể.

Tình trạng xuất huyết thuyên giảm nếu nội mạc tử cung đã được cung cấp vừa đủ estrogen nội sinh cũng như ngoại sinh.

Vô kinh thứ phát:

10 hoặc 20 mg dydrogesterone mỗi ngày được dùng hàng ngày trong 14 ngày của nửa sau chu kỳ kinh lý thuyết

Hội chứng tiền kinh nguyệt:

10 mg dydrogesterone 2 lần mỗi ngày bắt đầu từ nửa sau chu kỳ kinh đến ngày đầu tiên của chu kỳ tiếp theo.

Ngày khởi đầu và số ngày điều trị sẽ phụ thuộc vào độ dài chu kỳ của từng cá thể.

Kinh nguyệt không đều:

10 hoặc 20 mg dydrogesterone mỗi ngày bắt đầu từ nửa sau chu kỳ kinh đến ngày đầu tiên của chu kỳ kinh tiếp theo. Ngày khởi đầu và số ngày điều trị sẽ phụ thuộc vào độ dài chu kỳ của từng cá thể.

Dọa sảy thai:

Liều khởi đầu có thể được dùng lên tới 40 mg dydrogesterone sau đó 20 hoặc 30 mg mỗi ngày đến khi các triệu chứng thuyên giảm.

Sảy thai liên tiếp:

10 mg dydrogesterone 2 lần mỗi ngày đến tuần thứ 12 của thai kỳ.

Vô sinh do suy hoàng thể:

10 hoặc 20 mg dydrogesterone mỗi ngày bắt đầu từ nửa sau chu kỳ kinh đến ngày đầu tiên của chu kỳ tiếp theo. Nên duy trì điều trị trong ít nhất 3 chu kỳ liên tiếp.

Liệu pháp thay thế hormone:

Liệu pháp tuân tự liên tục: Estrogen được dùng liên tục và dùng thêm 1 viên 10 mg dydrogesterone trong 14 ngày cuối của chu kỳ 28 ngày, một cách tuần tự.

Liệu pháp chu kỳ: Khi một estrogen được dùng theo chu kỳ với khoảng điều trị tự do, thường là 21 ngày có và 7 ngày không.

1 viên dydrogesterone 10 mg được thêm vào trong 12-14 ngày cuối của liệu pháp estrogen.

Phụ thuộc vào đáp ứng lâm sàng, liều dùng có thể được điều chỉnh sau đó tới 20 mg dydrogesterone một ngày.

Không có cách dùng dydrogesterone thích hợp trước khi bắt đầu có kinh nguyệt. Tính an toàn và hiệu quả của dydrogesterone ở thiếu niên độ tuổi từ 12-18 chưa được thiết lập.

Chống chỉ định

Không dùng Duphaston nếu bạn:

- Bị quá mẫn cảm (dị ứng) với bất cứ thành phần nào của tá dược.
- Được chẩn đoán hoặc nghi ngờ có khối u liên quan đến progesterone.
- Bị xuất huyết âm đạo không rõ nguyên nhân
- Chống chỉ định dùng estrogen khi dùng kết hợp với dydrogesterone.

Cảnh báo và thận trọng đặc biệt khi sử dụng thuốc

Trước khi bắt đầu điều trị dydrogesterone cho xuất huyết tử cung bất thường, cần làm rõ nguyên nhân bệnh học của việc xuất huyết.

Xuất huyết tử cung bất thường giữa các chu kỳ kinh nguyệt và xuất huyết nhẹ có thể xảy ra trong những tháng đầu điều trị. Nếu xuất huyết tử cung bất thường giữa các chu kỳ kinh nguyệt và xuất huyết nhẹ xuất hiện sau vài lần trong khi điều trị hoặc tiếp tục sau khi đã ngưng việc điều trị, nên tìm hiểu nguyên nhân, có thể bao gồm cả sinh thiết để loại trừ nội mạc tử cung ác tính

Những trường hợp cần giám sát:

Nếu bất kỳ trường hợp nào sau đây xuất hiện, đã xảy ra trước đó, và/hoặc bị trầm trọng hơn trong thời gian mang thai hoặc điều trị hormone trước đó, bệnh nhân cần được theo dõi cẩn trọng. Nên tính đến việc những trường hợp này có thể tái diễn hoặc trầm trọng hơn trong khi điều trị với dydrogesterone và cần cân nhắc ngừng điều trị khi:

- Rối loạn chuyển hóa porphyrin
- Trầm cảm
- Các chỉ số chức năng gan bất thường do bệnh gan cấp hoặc mãn tính.

Các trường hợp khác:

Bệnh nhân có vấn đề hiếm gặp về di truyền không dung nạp galactose, thiếu hụt một phần lactase hay kém hấp thụ glucose-galactose không nên dùng thuốc này.

Tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô:

Ở phụ nữ tử cung nguyên vẹn, nguy cơ tăng sản nội mạc tử cung và ung thư biểu mô tăng khi estrogen được dùng độc lập trong thời gian dài. Dùng thêm một progesterone như dydrogesterone theo chu kỳ trong ít nhất 12 ngày mỗi tháng/ chu kỳ 28 ngày hoặc liệu pháp kết hợp liên tục estrogen-progesterone ở phụ nữ đã cắt bỏ tử cung có thể phòng ngừa nguy cơ quá mức liên quan đến estrogen- chỉ HRT.

Số giấy tiếp nhận HSDK tài liệu thông tin thuốc của Cục QLD- BYT: 0389/13/QLD-TT

Ngày cấp: 24/06/2013 - Ngày in tài liệu: 01/07/2013

* PIBF = Progesterone Induced Blocking Factor

Thông tin sản phẩm xin xem tiếp trang sau

Duphaston®

dydrogesterone

Hiệu quả trong điều trị vô sinh do suy hoàng thể ⁽¹⁾



Ứng thư vú:

Các bằng chứng tổng quan âm chỉ nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ dùng dạng kết hợp estrogen-progestogen và có thể là estrogen-chỉ HRT phụ thuộc vào khoảng thời gian dùng HRT.

Liệu pháp estrogen-progestogen kết hợp: thử nghiệm đối chứng có kiểm soát giả dược, nghiên cứu WHI (Women's Health Initiative), và các nghiên cứu dịch tễ học đều nhất quán trong việc phát hiện nguy cơ tăng ung thư vú ở những phụ nữ dùng estrogen-progestogen kết hợp cho HRT trở nên rõ ràng sau khoảng 3 năm. Nguy cơ quá mức trở nên rõ ràng trong vòng một vài năm sử dụng nhưng sẽ quay trở về mức cơ bản trong vòng vài năm (thường là 5) sau khi ngừng điều trị.

Tương tác thuốc

Hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ nếu bạn đang dùng hoặc mới dùng bất cứ thuốc nào kể cả các thuốc không kê đơn

Các dữ liệu invitro chỉ ra rằng dydrogesterone và chất chuyển hóa chính của nó 20 α -dihydrogesterone (DHD) có thể được chuyển hóa qua cytochrome P450 isoenzyme 3A4 và 2C19.

Do vậy, chất chuyển hóa của dydrogesterone có thể tăng bởi việc dùng đồng thời các hoạt chất đã được biết để làm giảm các isoenzyme như: thuốc chống co giật (ví dụ Phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), chống lây nhiễm (ví dụ rifampicin, rifabutin, nevirapin, efavirenz) và các chế phẩm thảo dược như St John Wort (Hypericum perforatum), rễ cây nữ lang, cây ngải đắng, hoặc thảo quả.

Ritonavir và nelfinavir, mặc dù được biết đến như là những chất ức chế mạnh men cytochrome, bằng cách đối lập với các đặc tính giảm ức chế enzyme khi dùng đồng thời cùng với hormone steroid.

Về mặt lâm sàng, chất chuyển hóa của dydrogesterone tăng có thể dẫn đến giảm hiệu quả.

Các nghiên cứu In vitro đã cho thấy dydrogesterone và DHD không ức chế hoặc giảm CYT enzyme chuyển hóa thuốc ở nồng độ thích hợp.

Khả năng sinh sản, mang thai và cho con bú

Hãy hỏi ý kiến bác sĩ hoặc dược sĩ trước khi dùng bất kỳ thuốc nào trong thời kỳ mang thai.

Mang thai:

Người ta ước tính rằng có tới hơn 10 triệu người mang thai đã phơi nhiễm dydrogesterone. Không có trường hợp nào cho thấy ảnh hưởng có hại của dydrogesterone dùng trong thời kỳ mang thai cho đến nay.

Một số progestogen đã được báo cáo trong các tài liệu về việc liên quan đến tăng nguy cơ của tật lỗ tiểu lệch dưới. Tuy nhiên, do các yếu tố trùng hợp trong thời kỳ mang thai, không có kết luận cuối cùng có thể được rút ra liên quan đến vai trò của progestogen đến tật lỗ tiểu lệch dưới.

Một số lượng hạn chế các phụ nữ được điều trị trong các nghiên cứu lâm sàng trong thời gian đầu mang thai chưa chỉ ra việc tăng nguy cơ. Không có dữ liệu dịch tễ học khác hiện có cho đến nay.

Các ảnh hưởng trên phôi thai và phát triển sau sinh trên các nghiên cứu tiền lâm sàng song song với các mô tả được lý. Các tác dụng không hay đã xảy ra chỉ ở mức độ phơi nhiễm vượt đáng kể mức tối đa của người bị phơi nhiễm, cho thấy ít liên quan đến việc dùng lâm sàng (xem mục 5.3)

Dydrogesterone có thể được dùng trong thời kỳ mang thai nếu được chỉ định một cách rõ ràng.

Cho con bú:

Không có dữ liệu tồn tại về việc tiết dydrogesterone qua sữa mẹ. Kinh nghiệm với các progestogen khác chỉ ra rằng các progestogen và các chất chuyển hóa qua sữa mẹ với một lượng nhỏ. Nguy cơ đối với trẻ nhỏ có hay không chưa được biết. Do vậy, không nên dùng dydrogesterone trong thời kỳ cho con bú.

Khả năng sinh sản:

Không có bằng chứng về việc dydrogesterone làm giảm khả năng sinh sản ở liều điều trị.

Ảnh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc

Dydrogesterone có ảnh hưởng nhỏ đến khả năng lái xe và vận hành máy móc.

Hiếm khi, dydrogesterone có thể gây buồn ngủ nhẹ và/hoặc hoa mắt chóng mặt, đặc biệt là trong vòng mấy giờ đầu tiên sau khi uống. Do vậy, cần cẩn trọng khi dùng trong khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Thông tin quan trọng về tá dược

Lactose monohydrate:

Nếu bạn được bạn được bác sĩ cho biết về việc bạn không dung nạp với một số đường, đặc biệt là lactose, hãy hỏi bác sĩ của bạn trước khi dùng thuốc

Tác dụng không mong muốn

Cũng như các thuốc khác, Duphaston cũng có thể gây ra tác dụng phụ. Nếu bạn nhận thấy bất kỳ tác dụng phụ nào không được đề cập trong tờ hướng dẫn sử dụng này, hoặc bất kỳ tác dụng phụ nào trở nên trầm trọng, hãy thông báo cho bác sĩ hoặc dược sĩ.

Hầu hết các phản ứng thuốc có hại được báo cáo chung ở các bệnh nhân được điều trị dydrogesterone trong các thử nghiệm lâm sàng đối với các chỉ định không điều trị estrogen là đau đầu migraine/ đau đầu, buồn nôn, rối loạn kinh nguyệt và đau ngực/ dễ xúc động.

Các tác dụng không mong muốn đã được quan sát cùng với các tần suất được chỉ định bên dưới trong các thử nghiệm lâm sàng dùng dydrogesterone (n=3483) trong các chỉ định không điều trị estrogen và từ các báo cáo tự phát:

Tác dụng không muốn theo hệ cơ quan	Thường gặp > 1/100, <1/10	Ít gặp > 1/1,000, <1/100	Hiếm gặp > 1/10,000, <1/1,000
Khối u lành tính, ác tính và không xác định (kể cả u nang và polyp)			Gia tăng kích cỡ khối u phụ thuộc progestogen (ví dụ u màng não)*
Rối loạn hệ máu và bạch huyết			Thiếu máu tan huyết*
Rối loạn tâm thần		Trạng thái trầm cảm	
Rối loạn hệ miễn dịch			Quá mẫn cảm
Rối loạn hệ thần kinh	Migrain/ đau đầu	Chóng mặt	Buồn ngủ
Rối loạn tiêu hóa	Buồn nôn	Nôn	
Rối loạn gan		Bất thường chức năng gan (với vàng da, mệt mỏi, khó ở và đau bụng dưới)	
Rối loạn da và mô dưới da		Viêm da dị ứng (ví dụ phát ban, ngứa, nổi mẩn)	Phù mạch
Rối loạn hệ sinh sản và vú	Rối loạn kinh nguyệt (bao gồm: chảy máu tử cung, rong kinh, mất kinh, thông kinh và kinh nguyệt không đều) Đau/ mềm vú		
Rối loạn chung và tình trạng nơi dùng thuốc			Phù
Các điều tra nghiên cứu		Tăng cân	

Tác dụng không mong muốn ở đối tượng thanh thiếu niên

Dựa trên các báo cáo tự phát và dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hạn chế, mô tả các phản ứng bất lợi ở thanh thiếu niên được dự đoán tương tự như đã thấy ở người trưởng thành.

Quá liều

Chỉ có dữ liệu hạn chế về việc liên quan đến quá liều ở người. Dydrogesterone được hấp thu tốt sau khi uống (liều hàng ngày tối đa được dùng ở người là 360 mg). Không có thuốc giải độc đặc hiệu và phải điều trị triệu chứng. Thông tin này cũng được áp dụng cho trường hợp quá liều ở trẻ em.

Đối tượng thiếu niên

Các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng hạn chế chỉ ra rằng dydrogesterone có hiệu quả trong việc làm giảm bớt triệu chứng của đau bụng kinh, hội chứng tiền kinh nguyệt, rối loạn xuất huyết tử cung và kinh nguyệt không đều ở đối tượng bệnh nhân ít hơn 18 tuổi tương tự như ở đối tượng người lớn.

Tính chất dược động học

Quá trình chuyển hóa của hoạt chất Duphaston được mô tả cụ thể sau đây. Để hiểu hơn, hãy hỏi bác sĩ

Theo đường uống, dydrogesterone được hấp thu nhanh chóng với Tmax từ 0.5 đến 2.5 giờ. Sinh khả dụng toàn phần của dydrogesterone (liều uống 20 mg so với 7.8 mg tiêm tĩnh mạch) là 28%.

Bảng sau cung cấp các thông số dược động học của Dydrogesterone (D) và 20 α -dihydrogesterone (DHD) sau khi dùng liều đơn 10mg dydrogesterone:

	D	DHD
	ng/ml	ng/ml
Cmax (ng/mL)	2.1	53.0
AUCBinFB (ng·h/mL)	7.7	322.0

Phân bố:

Sau khi tiêm dydrogesterone thể tích phân bố tính đạt xấp xỉ 1400L. Dydrogesterone và DHD liên kết hơn 90% với protein huyết tương.

Chuyển hóa:

Sau khi uống, dydrogesterone được chuyển hóa nhanh chóng thành DHD. Chất chuyển hóa chính DHD đạt đỉnh khoảng 1.5 giờ sau khi dùng. Nồng độ trong huyết tương của DHD về căn bản cao hơn so với thuốc mẹ. Tỷ lệ diện tích dưới đường cong AUC và Cmax của DHD so với dydrogesterone theo thứ tự là 40 và 25. Thời gian bán thải trung bình của dydrogesterone và DHD khác nhau từ 5 đến 7 và từ 14 đến 17 giờ. Một đặc điểm chung của tất cả các chất chuyển hóa là lượng lưu giữ của 4, 6 dien-3-one cấu trúc của chất mẹ và sự thiếu vắng 17 α -hydroxylation. Điều này giải thích sự ảnh hưởng của estrogenic và androgenic với dydrogesterone.

Thải trừ:

Sau khi uống dydrogesterone, tỷ lệ trung bình 63% liều được thải trừ vào nước tiểu. Tổng độ thanh thải huyết tương là 6.4L/phút.

Trong vòng 72 giờ thải trừ là hoàn toàn. DHD xuất hiện trong nước tiểu chiếm ưu thế so với acid glucuronic kết hợp.

Tương kỵ

Không áp dụng

Hạn dùng và điều kiện bảo quản

60 tháng kể từ ngày sản xuất. Không bảo quản trên 30°C. Bảo quản thuốc trong hộp carton để tránh ẩm

Không dùng thuốc quá thời hạn ghi trên hộp thuốc. Để thuốc xa tầm tay và tầm nhìn của trẻ em.

Quy cách đóng gói

Hộp1 vi gồm 10, 14 hoặc 20 viên nén bao phim (không phải tất cả các kích cỡ này đều có bán trên thị trường). Các vi được làm bằng lá nhôm và phim PVC, có bao hoặc không bao bằng PVDC.

Ngày phát hành thông tin

Tháng 4 năm 2011

Nhà sản xuất

Abbott Biologicals B.V. Veerweg 12, 8121 AA Olst. The Netherlands (H

Cho

Abbott Healthcare Products B.V. The Netherlands (Hà lan)



VN-12830-11

Tài liệu tham khảo:

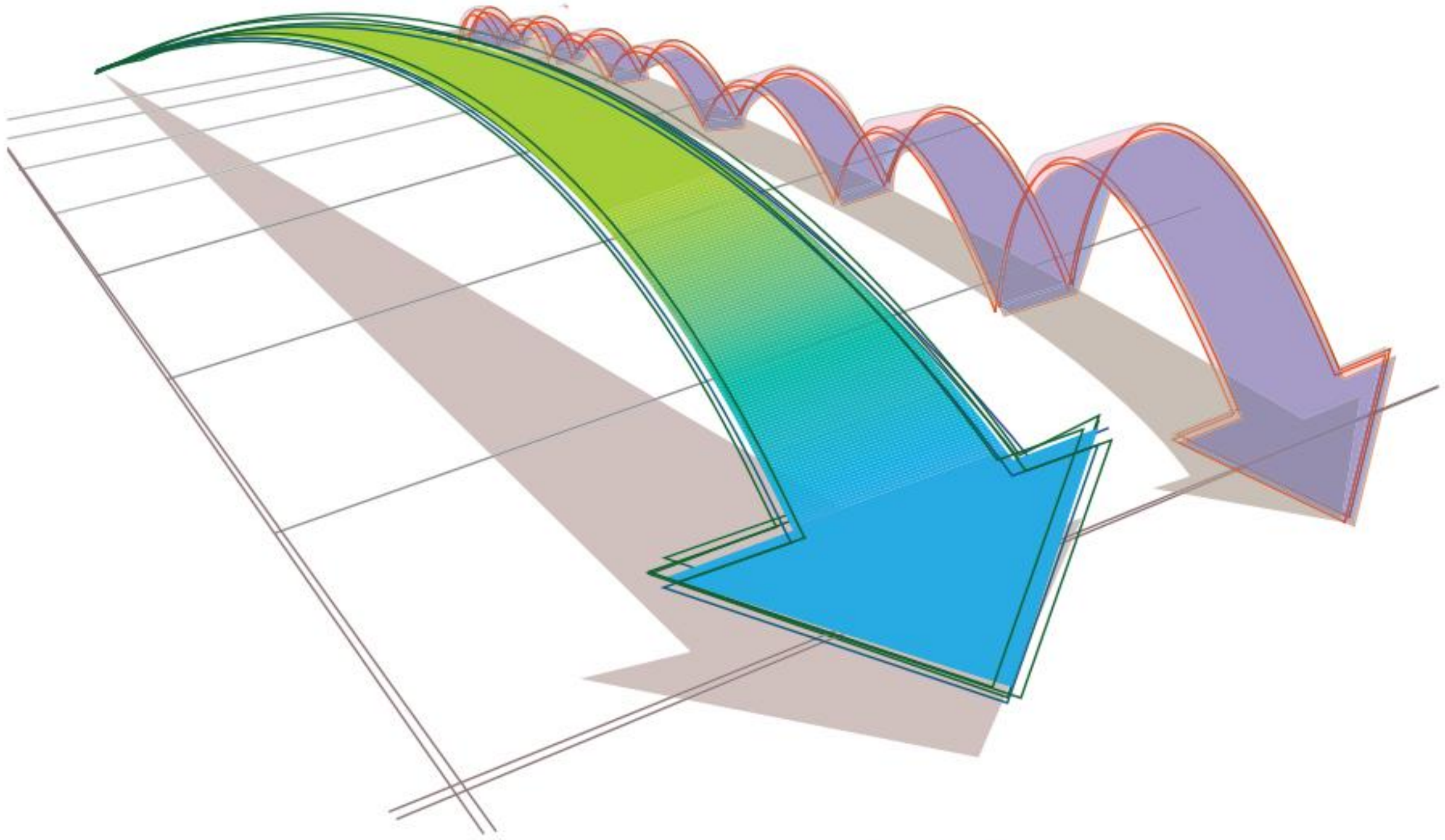
(1) Thông tin trong tờ hướng dẫn sử dụng thuốc

(2) Raj Raghupathy et al: Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage- BJOG- Aug 2005, Vol.112, pp. 1096-1101

Hormone kích thích nang noãn có tác dụng kéo dài

elonva®

corifollitropin alfa



Nghiên cứu ENGAGE: Nghiên cứu ngẫu nhiên, có nhóm chứng, mù đôi so sánh tỉ lệ có thai tiến triển (kết cục chính) giữa Corifollitropin alfa và rFSH trên 1,506 bệnh nhân được điều trị: 756 bệnh nhân dùng Corifollitropin alfa và 750 bệnh nhân dùng rFSH. Bệnh nhân có chu kỳ kinh bình thường, tuổi từ 18 đến 36, cân nặng từ 60kg đến 90kg. Trong thử nghiệm 150 microgam (thử nghiệm B), có thai cũng được nghiên cứu như một thông số hiệu quả chính đối với Corifollitropin alfa trong so sánh trực tiếp với FSH tái tổ hợp:

Biến số hiệu quả chính	Thử nghiệm B Trọng lượng cơ thể > 60 kg	
	150 microgam Corifollitropin alfa (N = 756)	200 IU recFSH (N = 750)
Tỷ lệ có thai tiến triển (%)	38,9	38,1
Sự khác nhau [95% CI]	0,9 [-3,9 ; 5,7]	

Cách sử dụng

- Sau khi dùng liệu khuyến cáo, nồng độ corifollitropin alfa trong huyết thanh đủ để duy trì sự tăng trưởng đa nang noãn trong suốt cả một tuần. Điều này cho phép thay thế tiêm 7 ngày đầu tiên, ngày một lần FSH tái tổ hợp bằng cách tiêm dưới da một liều duy nhất Corifollitropin alfa trong COS để phát triển nhiều nang noãn và có thai trong một chương trình ART².
- Hai liều đơn giản tùy theo thể trọng².
 - 150 µg cho phụ nữ > 60 kg
 - 100 µg cho phụ nữ ≤ 60 kg
- Corifollitropin alfa được nạp sẵn trong bơm tiêm. Bơm tiêm có trang bị hệ thống an toàn tự động để tránh kim gây tổn thương sau khi dùng².

Tài liệu tham khảo: 1. Devroey P, Boastanfar R, Koper NP, et al: on behalf of the ENGAGE Investigators. A double-blind, non-inferiority RCT comparing corifollitropinalfa and recombinant FSH during the first seven days of ovarian stimulation using a GnRH antagonist protocol. *Hum Reprod.* 2009;24(12):3063-3072. 2. Thông tin kê toa của Elonva.

Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục QLD-BYT: 0710/15/QLD-TT, cấp ngày: 05/10/2015. Ngày in tài liệu: Ngày 05 tháng 06 năm 2017
Code: WOMN-1159441-0000 12 OCT 2017

Mô tả: Mỗi bơm tiêm được nạp sẵn 0,5 ml dung dịch chứa 100 mcg corifollitropin alfa (ELONVA 100 mcg/0,5 ml) hoặc 150 mcg corifollitropin alfa (ELONVA 150 mcg/0,5 ml). Corifollitropin alfa là một glycoprotein được sản xuất trong tế bào trứng chuột Hamster Trung Quốc (CHO: Chinese Hamster Ovary) bằng công nghệ DNA tái tổ hợp dùng môi trường nuôi cấy tế bào đã định rõ về thành phần hoá học mà không có thêm kháng sinh, các protein người hoặc động vật, hoặc bất cứ thành phần nào khác có nguồn gốc từ người hoặc động vật. Elonva có dưới 1 mmol natri (23 mg) cho 1 lần tiêm, tức là thực chất "không có natri". Tá dược: Sodium citrate; Sucrose; Polysorbate 20; Methionine; Sodium hydroxide và/hoặc hydrochloric acid (để điều chỉnh pH); Nước pha tiêm. Dung dịch nước trong suốt và không màu. **Chỉ định:** Kích thích buồng trứng có kiểm soát (COS) trong phác đồ kết hợp với chất đối vận GnRH để phát triển nhiều nang noãn ở phụ nữ tham gia vào chương trình hỗ trợ sinh sản. **Liều lượng và cách dùng:** Điều trị bằng Elonva phải được thực hiện dưới sự giám sát của một bác sĩ chuyên khoa có kinh nghiệm trong điều trị vô sinh. **Liều dùng:** Ở phụ nữ có trọng lượng cơ thể ≤ 60 kg, cần dùng một liều duy nhất 100 microgam. Ở phụ nữ có trọng lượng cơ thể > 60 kg, cần dùng một liều duy nhất 150 microgam. Ngày kích thích thứ 1: Elonva được tiêm dưới da một lần duy nhất, tốt nhất là ở thành bụng, trong pha nang noãn sớm của chu kỳ kinh nguyệt. Ngày kích thích thứ 5 hoặc 6: Việc điều trị bằng một chất đối vận dựa trên đáp ứng của buồng trứng, như số lượng và kích thước phát triển của nang noãn. Chất đối vận GnRH được sử dụng để ngăn ngừa tăng sớm hormon hoàng thể (LH). Ngày kích thích thứ 8: Bảy ngày sau khi tiêm Elonva tính từ ngày kích thích thứ 1, việc điều trị COS có thể tiếp tục bằng cách tiêm hàng ngày FSH tái tổ hợp cho đến khi đạt tiêu chí làm noãn bào trứng trưởng thành (có 3 nang ≥ 17 mm). Liều hàng ngày của FSH tái tổ hợp phụ thuộc vào đáp ứng của buồng trứng, được theo dõi qua siêu âm định kỳ kể từ ngày kích thích thứ 5 hoặc 6 trở đi. Liều khuyến cáo hàng ngày ở người có đáp ứng bình thường là 150 IU FSH tái tổ hợp. Sự phát triển thỏa đáng nang noãn thường đạt được trung bình vào ngày thứ 9 của trị liệu (khoảng 6-18 ngày). Ngay sau khi có 3 nang ≥ 17 mm, một liều đơn 5.000 đến 10.000 IU hCG nên được sử dụng vào cùng ngày hoặc ngày kế tiếp để gây trưởng thành nang noãn. **Đối tượng bệnh nhân đặc biệt:** Bệnh nhân suy thận: việc sử dụng Elonva cho phụ nữ suy thận không được đề nghị. Bệnh nhân suy gan: suy gan có thể không ảnh hưởng đến sự thải trừ của corifollitropin alfa. Trẻ em: Sử dụng Elonva cho bệnh nhân trẻ em không được chỉ định. **Cách dùng:** Tiêm dưới da Elonva có thể được thực hiện bởi bản thân người phụ nữ hoặc chồng của họ, miễn là có sự hướng dẫn trước đó của bác sĩ. Việc tự sử dụng Elonva chỉ nên thực hiện bởi người phụ nữ được khuyến khích tự tiêm, được hướng dẫn đầy đủ và dễ dàng tiếp cận với lời khuyên y khoa. **Chống chỉ định:** Quá mẫn với hoạt chất hoặc bất cứ tá dược nào của thuốc. U buồng trứng, vú, tử cung, tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Xuất huyết âm đạo bất thường (không phải kỳ kinh nguyệt) mà không biết/ không chẩn đoán được nguyên nhân. Suy buồng trứng tiên phát. U nang buồng trứng hoặc buồng trứng to. Tiền sử bị hội chứng quá kích buồng trứng (OHSS). Có một chu kỳ kích thích buồng trứng trước đây có hơn 30 nang ≥ 11 mm đo được bằng siêu âm. Có số lượng nang nang cơ bản > 20 . U xơ tử cung không phù hợp cho việc mang thai. Dị dạng cơ quan sinh sản không phù hợp cho việc mang thai. Có thai. Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS). **Cảnh báo và thận trọng đặc biệt trước khi sử dụng:** **Đánh giá vô sinh trước khi bắt đầu điều trị:** Trước khi bắt đầu điều trị, cặp vợ chồng nên được đánh giá phù hợp. Trường hợp đặc biệt, người vợ nên được kiểm tra suy tuyến giáp, suy tuyến thượng thận, tăng prolactin máu và u tuyến yên hoặc tuyến dưới đồi, và đưa ra liệu pháp điều trị đặc hiệu phù hợp. **Liều dùng trong suốt chu kỳ kích thích:** Elonva chỉ để tiêm dưới da một lần duy nhất. Sau khi tiêm Elonva, không được dùng thêm sản phẩm chứa FSH tái tổ hợp trước ngày kích thích thứ 8. **Suy thận:** Ở bệnh nhân suy thận, tỷ lệ thải trừ corifollitropin alfa có thể bị giảm, do đó không khuyến cáo dùng Elonva cho phụ nữ suy thận. **Không khuyến cáo sử dụng trong phác đồ sử dụng chất chủ vận GnRH:** Các số liệu nghiên cứu dùng Elonva phối hợp với chất chủ vận GnRH còn hạn chế. Do đó, việc sử dụng Elonva không được khuyến khích sử dụng phối hợp với một chất chủ vận GnRH. Hội chứng quá kích buồng trứng (OHSS): OHSS là một biến cố y khoa khác hẳn với buồng trứng to không biến chứng. Các biểu hiện và triệu chứng lâm sàng của OHSS thể nhẹ và vừa gồm: đau bụng, buồn nôn, tiêu chảy, bụng to từ nhẹ đến vừa và nang buồng trứng. OHSS nặng có thể đe dọa đến

tĩnh mạng. Các biểu hiện và triệu chứng lâm sàng của OHSS nặng gồm: nang buồng trứng lớn, đau bụng cấp, cô trướng, tràn dịch màng phổi, khó thở, tiêu ít, huyết học bất thường và tăng cân. Trong một số ít trường hợp, huyết khối tĩnh mạch hoặc động mạch có thể xảy ra cùng với OHSS. OHSS có thể gây ra khi dùng gonadotropin nhau thai người (hCG) và khi có thai (hCG nội sinh). OHSS sớm thường xảy ra trong vòng 10 ngày sau khi dùng hCG và có thể kèm theo buồng trứng đáp ứng quá mạnh do sự kích thích của gonadotropin. OHSS muộn xảy ra trên 10 ngày sau khi dùng hCG do hậu quả của sự thay đổi về hormon khi mang thai. Vì nguy cơ có thể xuất hiện OHSS nên bệnh nhân cần được theo dõi ít nhất 2 tuần sau khi dùng hCG. Những phụ nữ có nguy cơ đáp ứng buồng trứng cao đặc biệt có thể dễ bị OHSS trong hoặc sau khi điều trị bằng Elonva. Những phụ nữ điều trị kích thích buồng trứng ở chu kỳ đầu tiên mà các yếu tố nguy cơ chỉ được biết một phần cần phải được theo dõi chặt chẽ về các dấu hiệu và triệu chứng sớm của OHSS. Để giảm nguy cơ OHSS, cần tiến hành siêu âm đều đặn trước và trong quá trình điều trị để đánh giá sự phát triển nang noãn. Việc định lượng đồng thời nồng độ estradiol trong huyết thanh cũng có thể hữu ích. Trong Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản, nguy cơ OHSS tăng khi có 18 nang trở lên với đường kính bằng hoặc trên 11 mm. Khi có tổng số 30 nang trở lên, cần ngừng dùng hCG. Trung thành với liều Elonva khuyến cáo và phác đồ điều trị cũng như theo dõi thận trọng đáp ứng của buồng trứng là rất quan trọng để giảm nguy cơ OHSS. Nếu hội chứng quá kích buồng trứng xảy ra, nên thực hiện và tuân thủ xử trí chuẩn và phù hợp. **Xoắn buồng trứng:** Xoắn buồng trứng đã được báo cáo sau khi điều trị với gonadotropin, kể cả Elonva. **Đa thai và đa sinh:** Đa thai và đa sinh đã được báo cáo khi điều trị bằng gonadotropin, bao gồm cả Elonva. Cần khuyến cáo người phụ nữ và người chồng về nguy cơ cao cho mẹ (biến chứng khi mang thai và khi sinh) và em bé (nhẹ cân) trước khi bắt đầu điều trị. **Thai ngoài tử cung:** Phụ nữ vô sinh áp dụng điều trị hỗ trợ sinh sản có nguy cơ tăng tỷ lệ thai ngoài tử cung. Cần phải siêu âm sớm để khẳng định được thai nằm trong tử cung. **Dị dạng bẩm sinh:** Tỷ lệ dị dạng bẩm sinh sau khi áp dụng kỹ thuật hỗ trợ sinh sản có thể cao hơn đôi chút so với thụ thai tự nhiên. U buồng trứng và hệ sinh sản: Đã có báo cáo về u buồng trứng và hệ sinh sản khác, cả lành tính và cả ác tính, ở phụ nữ đã từng dùng nhiều phác đồ thuốc để điều trị vô sinh. **Biến chứng mạch:** Các biến cố huyết khối nghẽn mạch, cả liên quan và không liên quan với OHSS, đã được báo cáo sau khi điều trị với các gonadotropin, bao gồm cả Elonva. Ở phụ nữ có yếu tố nguy cơ huyết khối nghẽn mạch dựa vào tiền sử bản thân hoặc gia đình, hoặc béo phì nặng hoặc ưu huyết khối, điều trị bằng gonadotropin, bao gồm cả Elonva, có thể làm tăng thêm nguy cơ này. **Tương tác với các thuốc khác và các dạng tương tác khác:** Nghiên cứu tương tác giữa Elonva và các thuốc khác chưa được tiến hành. Vì corifollitropin alfa không phải là cơ chất của enzym cytochrom P450, nên dự đoán là không có tương tác chuyển hóa với các thuốc khác. **Thai kỳ và cho con bú:** **Có thai:** Việc dùng Elonva trong khi có thai là chống chỉ định. **Người cho con bú:** Sử dụng Elonva trong khi nuôi con bú không được chỉ định. **Anh hưởng đến khả năng lái xe và vận hành máy móc:** Chưa tiến hành nghiên cứu trên khả năng lái xe và vận hành máy móc. **Tác dụng không mong muốn:** Tác dụng không mong muốn được báo cáo nhiều nhất trong khi điều trị Elonva trên lâm sàng là OHSS (5,2%), đau vùng chậu (4,1%), người khó chịu (5,5%), nhức đầu (3,2%), buồn nôn (1,7%), mệt mỏi (1,4%) và các khó chịu ở vú (kể cả căng đau) (1,2%). Các tác dụng không mong muốn chủ yếu ở phụ nữ dùng Elonva trong các thử nghiệm lâm sàng theo phân loại các hệ cơ quan và tần số (thường gặp ($\geq 1\%$, $< 10\%$), ít gặp ($\geq 0,1\%$, $< 1\%$): Rối loạn hệ thần kinh: Thường gặp: Nhức đầu; Ít gặp: Chóng mặt. Rối loạn tiêu hóa: Thường gặp: Buồn nôn; Ít gặp: Đau bụng, nôn, tiêu chảy, táo bón và căng bụng. Rối loạn hệ sinh sản và vú: Thường gặp: OHSS, đau và khó chịu vùng chậu, khó chịu ở vú; Ít gặp: Xoắn vặn buồng trứng. Rối loạn chung và nơi dùng thuốc: Thường gặp: Mệt mỏi. Ngoài ra, thai ngoài tử cung, sảy thai, đa thai cũng đã có báo cáo. Những tác dụng không mong muốn này được coi như có liên quan đến hỗ trợ sinh sản hoặc do mang thai. **Quá liều:** Dùng nhiều hơn một lần tiêm Elonva trong một chu kỳ điều trị, hoặc dùng liều quá cao Elonva và/hoặc FSH tái tổ hợp có thể làm tăng nguy cơ OHSS. Sau khi sử dụng Elonva, không được sử dụng thêm sản phẩm có chứa FSH trước ngày kích thích thứ 8 vì điều này cũng có thể làm tăng nguy cơ OHSS. **Tính tương kỵ:** Chưa nghiên cứu về tương kỵ, dung dịch tiêm không được trộn với các thuốc khác. **Hạn dùng:** 36 tháng kể từ ngày sản xuất. **Bảo quản:** Bảo quản trong tủ lạnh ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Phải để bơm tiêm trong hộp carton để tránh ánh sáng.



NGỪA THAI HIỆU QUẢ



1. Tên thuốc: Yasmin. **2. Thành phần:** Mỗi viên bao phim có chứa 3mg drospirenone và 0,03mg ethinylestradiol. **3. Chỉ định:** Tránh thai đường uống.

4. Liều dùng và cách dùng: **4.1. Cách uống:** Uống thuốc theo chỉ dẫn được in trên vỉ thuốc đều đặn hàng ngày vào cùng thời gian với một lượng nước thích hợp. Mỗi ngày uống một viên thuốc trong suốt 21 ngày liên tục. Mỗi vỉ thuốc mới sẽ được bắt đầu sau 7 ngày ngừng uống. **4.2. Bắt đầu uống:** Viên đầu tiên uống vào ngày đầu tiên của chu kỳ kinh tự nhiên (là ngày đầu tiên khi bắt đầu chảy máu kinh). **4.3. Xử trí khi quên uống thuốc:** Quên uống thuốc không quá 12 giờ, tác dụng tránh thai không thay đổi, uống viên thuốc bị quên ngay khi nhớ ra và uống viên thuốc tiếp theo như thường lệ. Quên quá 12 giờ, tác dụng tránh thai có thể bị giảm đi. Lưu ý: Không bao giờ được ngừng uống thuốc quá 7 ngày; Cần uống thuốc liên tục 7 ngày mới có tác dụng. **4.4. Có bất thường về tiêu hóa:** nên sử dụng thêm biện pháp tránh thai khác. **4.5. Các nhóm đối tượng đặc biệt:** Thanh thiếu niên và trẻ em: Yasmin chỉ được chỉ định sau khi có kinh nguyệt. Không sử dụng cho bệnh nhân cao tuổi, suy gan nặng, suy thận nặng hoặc suy thận cấp. **5. Chống chỉ định:** Đang mắc hoặc có tiền sử huyết khối tĩnh mạch hoặc có nguy cơ bị huyết khối tĩnh mạch (huyết khối tĩnh mạch sâu hoặc tắc mạch phổi, có các yếu tố căn nguyên di truyền hoặc mắc phải, đại phẫu thuật phải nằm bất động kéo dài, có nguy cơ cao do hiện diện của nhiều yếu tố nguy cơ); Đang mắc hoặc có tiền sử hoặc có nguy cơ bị huyết khối động mạch (ATE) (nhồi máu cơ tim, tiền triệu chứng của đột quỵ như thiếu máu não thoáng qua, có các yếu tố căn nguyên di truyền hoặc mắc phải gây huyết khối động mạch, tiền sử đau nửa đầu với triệu chứng thần kinh cục bộ, nguy cơ cao ATE như bệnh tiểu đường có các triệu chứng mạch máu, tăng huyết áp nặng, rối loạn lipid máu nặng); Bệnh gan nặng mà chức năng gan chưa phục hồi; Suy thận nặng hoặc suy thận cấp tính; Đang hoặc tiền sử mắc u gan (lành tính hoặc ác tính); Có hoặc nghi ngờ có các khối u ác tính liên quan đến các hormone steroid sinh dục (ví dụ khối u ở cơ quan sinh dục hoặc ở vú); Chảy máu âm đạo bất thường; Có hoặc nghi ngờ có thai; Quá mẫn với các hoạt chất và thành phần khác của thuốc. **6. Thận trọng và cảnh báo:** **6.1. Rối loạn tuần hoàn máu:** **6.1.1. Nguy cơ VTE:** Nguy cơ VTE tăng lên ở người sử dụng bất kỳ thuốc tránh thai có chứa hormone dạng phối hợp (CHC) so với người không sử dụng. Người ta ước tính rằng trong số 10.000 phụ nữ sử dụng CHC có chứa drospirenone, khoảng 9 đến 12 phụ nữ sẽ bị huyết khối tĩnh mạch trong một năm, số liệu này là 6 ở nhóm phụ nữ sử dụng CHC chứa levonorgestrel. Trong cả hai trường hợp trên, số lượng ca VTE mỗi năm ít hơn so với số lượng ca VTE dự kiến trong giai đoạn mang thai hoặc trong thời kỳ hậu sản. VTE có thể gây tử vong trong 1-2% trường hợp. **Các yếu tố cơ gây VTE:** béo phì, nằm bất động kéo dài, đại phẫu, phẫu thuật liên quan đến chân hay vùng ngực chậu, giải phẫu thần kinh hay vết thương lớn, nằm bất động tạm thời bao gồm di chuyển bằng máy bay > 4 giờ, tiền sử gia đình, bệnh lý nội khoa khác đi kèm VTE, tuổi cao. **6.1.2. Nguy cơ huyết khối ATE:** Các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy việc sử dụng CHC làm tăng nguy cơ huyết khối động mạch (nhồi máu cơ tim) hoặc biến cố mạch máu não (như chứng thiếu máu cục bộ thoáng qua, đột quỵ). Huyết khối động mạch có thể gây tử vong. **Các yếu tố nguy cơ gây ATE:** tuổi cao, hút thuốc, tăng huyết áp, béo phì, tiền sử gia đình, đau nửa đầu, những bệnh nội khoa đi kèm VTE, tuổi cao. **6.2. Các khối u:** Một phân tích gộp dựa trên 54 nghiên cứu dịch tễ cho thấy nguy cơ ung thư vú tăng nhẹ (RR=1,24) được chẩn đoán ở những phụ nữ đang sử dụng CHC. Những nguy cơ này sẽ dần biến mất trong thời gian khoảng 10 năm sau khi ngừng dùng thuốc. Rất hiếm trường hợp xảy ra ung thư vú đối với những phụ nữ dưới 40 tuổi, con số chẩn đoán nguy cơ ung thư vú ở những người đang dùng hoặc vừa dùng CHC là rất nhỏ so với nguy cơ ung thư vú ở phụ nữ nói chung. Các nghiên cứu này không kết luận nguyên nhân nào gây nên những nguy cơ đó. Ung thư vú ở những người sử dụng thuốc có chiều hướng ít tiến triển xấu trên lâm sàng hơn so với những phụ nữ không bao giờ sử dụng. Một số hiếm trường hợp có xuất hiện u gan lành tính và cục kỳ hiếm trường hợp xuất hiện u gan ác tính đối với những người sử dụng CHC. Trong một số trường hợp cá biệt, những u này có thể làm xuất huyết trong ổ bụng gây đe dọa đến tính mạng. Một khối u gan cần được chẩn đoán phân biệt khi đau thượng vị dữ dội, gan to hoặc có dấu hiệu xuất huyết trong ổ bụng ở những phụ nữ uống CHCs. Các khối u ác tính có thể đe dọa tính mạng hoặc gây tử vong. **6.3. Các tình trạng khác:** Những phụ nữ bị mắc hoặc có tiền sử gia đình mắc chứng tăng lipid máu sẽ có nguy cơ bị viêm tụy cao hơn khi sử dụng CHC. Những phụ nữ sử dụng CHC sẽ có khả năng bị tăng huyết áp nhẹ, nếu huyết áp tiếp tục tăng một cách đáng kể trong thời gian sử dụng, bác sĩ nên thận trọng cân nhắc việc dùng thuốc và có thể sử dụng lại thuốc nếu sau thời gian điều trị, huyết áp đã trở lại mức độ bình thường. Các tình trạng dưới đây cũng được báo cáo là có xảy ra hoặc trở nên xấu đi trong thời kỳ mang thai và sử dụng thuốc CHC: vàng da và hoặc mẩn ngứa do ứ mật, sỏi mật, porphyria, Lupus ban đỏ hệ thống, hội chứng tan máu đái máu, chứng mùa giết Sydenham, herpes sinh dục, chứng xơ cứng tại gây giảm thính lực, những phụ nữ mắc bệnh phụ mạch do di truyền. Rối loạn chức năng gan cấp tính hoặc mãn tính có thể cần thiết phải ngưng sử dụng CHC cho đến khi các chỉ số chức năng gan trở về bình thường. Tại phát hiện tương vàng da tắc mật xảy ra trước tiên trong khi mang thai hoặc trước khi sử dụng các hormone steroid sinh dục thì cần ngưng sử dụng thuốc. Cần theo dõi chặt chẽ những phụ nữ bị tiểu đường có sử dụng thuốc CHC. Có mối liên hệ giữa bệnh Crohn và viêm loét ruột kết với việc dùng thuốc CHC. Hiện tượng sạm da đôi khi có thể xảy ra. Giảm tác dụng của thuốc: quên uống thuốc hoặc do rối loạn tiêu hóa. Giảm kiểm soát chu kỳ kinh nguyệt: chảy máu bất thường (rong kinh hoặc chảy máu giữa kỳ) có thể xảy ra, đặc biệt trong tháng đầu sử dụng. Trường hợp không xuất hiện kinh nguyệt trong thời gian ngừng thuốc, cần loại trừ khả năng có thai trước khi tiếp tục uống thuốc. **7. Tương tác thuốc:** Những phụ nữ đang điều trị với bất kỳ loại thuốc nào gây cảm ứng men microsome nên tạm thời sử dụng thêm phương pháp tránh thai khác trong suốt thời gian dùng thuốc và kéo dài thêm 28 ngày sau khi ngưng hoặc chọn phương pháp tránh thai khác. Nếu chảy máu kinh nguyệt xuất hiện trong thời gian sử dụng màng ngăn và ngoài giai đoạn kết thúc viên thuốc COC cuối cùng trong vỉ thì vỉ COC kế tiếp nên được bắt đầu ngay mà không có khoảng nghỉ. Các chất làm tăng độ thanh thải của các COC (làm giảm hiệu quả của COC do các men cảm ứng): Phenytoin, barbiturates, primidone, carbamazepine, rifampicin, và ngay cả oxcarbazepine, topiramate, felbamate, griseofulvin và các sản phẩm có chứa St. John's cũng thuộc diện nghi vấn. Các chất làm thay đổi tác động lên độ thanh thải của các COC: nhiều thuốc ức chế protease và thuốc ức chế sao chép ngược non-nucleoside có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ huyết tương của estrogen hoặc progestin. Các chất làm giảm độ thanh thải của các COC (các men ức chế): Chất ức chế CYP3A4 mạnh và trung bình như kháng nấm azole (ví dụ: itraconazole, voriconazole, fluconazole), verapamil, macrolides (ví dụ: clarithromycin, erythromycin), diltiazem và nước bưởi có thể làm tăng nồng độ huyết tương của estrogen hoặc progestin hoặc cả hai. COC có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa của các loại thuốc khác. Do đó, nồng độ của thuốc trong huyết tương và ở các mô có thể tăng lên (ví dụ: cyclosporin) hoặc giảm xuống (ví dụ: lamotrigine). Trong các nghiên cứu lâm sàng, việc dùng COC có chứa ethinylestradiol không dẫn đến bất kỳ việc tăng hoặc chỉ tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương của CYP3A4 (ví dụ midazolam) trong khi nồng độ trong huyết tương của CYP1A2 có thể tăng yếu (ví dụ theophylline) hoặc trung bình (ví dụ melatonin và tizanidine). Khi sử dụng Yasmin, vì 21 viên kết hợp với các loại thuốc khác, khả năng tăng nồng độ kali trong huyết thanh trên thực tế hoàn toàn có thể xảy ra. Việc sử dụng COC có chứa steroid có thể ảnh hưởng tới kết quả các xét nghiệm nhất định. Drospirenone làm tăng hoạt tính của renin và các aldosterone được sinh ra trong huyết tương do tác dụng kháng mineralocorticoid. **8. Có thai và cho con bú:** Không sử dụng thuốc trong thời gian có thai. Nếu có thai xảy ra trong khi đang sử dụng Yasmin, cần ngưng ngay lập tức ngừng uống thuốc. Chỉ nên sử dụng thuốc uống tránh thai kết hợp khi người mẹ đã ngưng cho con bú vì thuốc có thể làm giảm chất lượng sữa cũng như thay đổi thành phần sữa mẹ. Không có ảnh hưởng nào của thuốc đến khả năng lái xe và vận hành máy móc được ghi nhận. **9. Tác dụng ngoại ý:** **9.1. Phổ biến (tần suất ≥ 1/100 tới < 1/10):** Thay đổi cảm xúc, Trầm cảm, Giảm hoặc mất tình dục, Đau đầu, Đau nửa đầu, Buồn nôn, Đau ngực, Chảy máu tử cung bất thường, Chảy máu đường sinh dục không rõ nguyên nhân, Rối loạn kinh nguyệt, Chảy máu giữa chu kỳ, Đau tức ngực, Tiết dịch âm đạo, Viêm âm đạo, âm hộ đỏ nám Candida. **9.2. Không phổ biến (≥ 1/1.000 tới < 1/100):** Tăng/ giảm huyết áp, Nôn, Tiêu chảy, To gan, Giảm/ tăng cân, Nhiễm trùng âm đạo. **9.3. Hiếm gặp (≥ 1/10.000 tới < 1/1000):** Truyền tác động mạch và tĩnh mạch (tần suất rất hiếm), tiết dịch ở vú. **9.4. Tần suất không rõ:** Ban đỏ da dạng. **10. Nhà sản xuất:** Bayer Weimar GmbH und Co. KG, Dobereinerstrasse 20, D-99427 Weimar, Cộng hòa Liên bang Đức. Nhập khẩu và phân phối bởi Công ty Cổ phần Dược liệu TW2, số 24 Nguyễn Thị Nghĩa, Q.1, HCM, Việt Nam. Yasmin/CCDS16/280414/VN P101

• Số giấy tiếp nhận hồ sơ đăng ký tài liệu thông tin thuốc của Cục Quản lý thuốc - Bộ Y tế: 0392/16/QLD-TT, ngày 12 tháng 12 năm 2016

• Ngày tháng năm in tài liệu: 13/03/2017

Liên kết xuất bản:
Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh
TP. Hồ Chí Minh
90 Trần Đình Xu, P. Cô Giang,
Q.1, TP. Hồ Chí Minh

CHUYÊN ĐỀ Y HỌC SINH SẢN
- TẬP 44

NHÀ XUẤT BẢN PHƯƠNG ĐÔNG
Chịu trách nhiệm xuất bản:
Giám đốc - Tổng biên tập: Quang Thắng
Biên tập: Lâm Viễn Phương
Sửa bản in: Đăng Khâm
Bìa: Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TP. Hồ Chí Minh
In 2.700 cuốn, khổ (20x28) cm tại
Công ty TNHH Chế Nhâm, 183 Nguyễn Văn Thủ,
phường Đa Kao, Q.1, TP. Hồ Chí Minh

Số xác nhận đăng ký xuất bản:
2491-2017/CXBIPH/03-17/PĐ
Cục Xuất bản, In và Phát hành kỹ
ngày 31 tháng 7 năm 2017
Quyết định xuất bản số: 2810/QĐ-NXBPD,
ngày 18 tháng 10 năm 2017
In xong và nộp lưu chiểu quý IV năm 2017
ISBN: 978-604-63-2618-2.

ISBN: 978-604-63-2618-2



<https://tieulun.hopto.org>

Y HỌC SINH SẢN
(Sách không bán)