ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BỘ MÔN PHỤ SẢN

PHỤ KHOA

TEAM – BASED LEARNING

© Quyền sở hữu trí tuệ thuộc về

Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TỔNG HỢP BỞI TRIỆU HUYỀN VŨ

CẬP NHẬT 2020

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

BỘ MÔN PHỤ SẢN

PHỤ KHOA

TEAM – BASED LEARNING

© Quyền sở hữu trí tuệ thuộc về

Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

TỔNG HỢP BỞI TRIỆU HUYỀN VŨ

CẬP NHẬT 2020

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Chủ đề 0 Các vấn đề y học cơ sở hỗ trợ cho nội dung của học phần Phụ khoa.pdf

Chủ đề 1 Xuất huyết tử cung bất thường.pdf

Chủ đề 2 Các bệnh lây truyền qua đường tình dục.pdf

Chủ đề 3 Tiết dịch âm đạo bất thường. Tổn thương lành tính cổ tử cung.pdf

Chủ đề 4 Tổn thương trong biểu mô lát cổ tử cung.pdf

Chủ đề 5 Nguyên tắc tiếp cận và quản lý một khối ở phần phụ.pdf

Chủ đề 6 Quản lý các khối u lành tính ở tử cung.pdf

Chủ đề 7 Thực hành tránh thai và phá thai.pdf

Chủ đề 8 Các vấn đề thường gặp có liên quan đến tuyến vú.pdf

Khái niệm về di truyền và biểu hiện gene
Khái niệm về kiểm soát thượng di truyền

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các khái niệm liên quan đến bộ gene và biểu hiện gene.
2. Trình bày được các khái niệm liên quan đến cơ chế kiểm soát thượng di truyền.

DEOXYRIBONUCLEIC ACID (DNA)

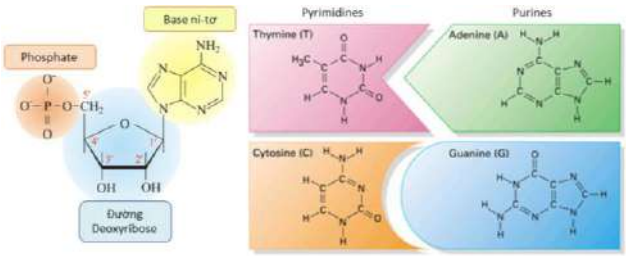
Nucleotide là đơn vị cấu trúc cơ bản của phân tử DNA.

DNA là phân tử lưu giữ mật mã di truyền của cơ thể sống.

DNA là một polymer, với đơn vị là nucleotide.

Cấu tạo của mỗi nucleotide gồm một phân tử đường deoxyribose, một gốc phosphate và một base ni-tơ.

Trong phân tử DNA, base ni-tơ có thể là một purines (vòng kép) hay là một pirimidines (vòng đơn). Có hai loại purines: Adenine (A) và Guanine (G). Có hai loại pirimidines: Thymine (T) và Cytosine (C). Các nucleotide được gọi tên theo loại base ni-tơ của nó.



Hình 1: Cấu tạo của một nucleotide và các base ni-tơ
Mỗi nucleotide gồm một deoxyribose, gắn với một gốc phosphate ở vị trí 5', và với một base ni-tơ.
Bên phải của hình là cấu tạo các base ni-tơ.
Nguồn: glossary.periodni.com

Chuỗi đơn DNA là một khung phosphate-đường. Base ni-tơ được gắn vào deoxyribose của khung phosphate-đường.

Chuỗi đơn polymer DNA được hình thành do liên kết giữa đường deoxyribose của nucleotide xếp trước và phosphate của nucleotide xếp sau.

Liên kết kiểu nối đuôi phosphate-đường tạo ra khung đỡ phosphate-đường của chuỗi đơn polymer DNA. Khung này bắt đầu từ phosphate của nucleotide đầu tiên (qui ước gọi là đầu 5') và kết thúc ở deoxyribose của nucleotide cuối cùng (qui ước gọi là đầu 3').

Base ni-tơ được gắn vào deoxyribose của khung phosphate-đường.

DNA mã hóa các protein. Trình tự nucleotide trên DNA qui định trình tự amino acid của protein mà DNA này chi phối. Mã di truyền cho sinh tổng hợp protein được lưu trữ theo từng codon 3 nucleotide.

Trình tự các nucleotide trên chuỗi DNA rất nghiêm ngặt, là mật mã của toàn bộ đặc điểm di truyền của cơ thể sống.

Một số đoạn của DNA mang mã dành cho sinh tổng hợp protein. Tại các đoạn DNA này, mật mã di truyền được lưu trữ theo từng codon. Mỗi codon gồm 3 nucleotide liên tiếp nhau. Không có khoảng cách giữa các codon. Các codon không chồng lấn lên nhau. Mỗi codon mã hóa một amino acid. Một chuỗi xác định các codon trên DNA mã hóa một trình tự xác định của amino acid trong protein tương ứng.

Do có 4 base ni-tơ, và do một codon tạo bởi 3 base ni-tơ, nên ta có tất cả 64 kiểu trình tự nucleotide của một codon.

3 kiểu codon được dùng như là mã kết thúc. 61 kiểu codon còn lại dùng để mã hóa 20 amino acid.

Các đoạn DNA mã hóa protein được đánh dấu bằng các đoạn mã khởi đầu[1], các đoạn mã ngăn cách[2], và mã kết thúc. Các đoạn này có trình tự nucleotide đặc biệt, và thường có tính lặp lại.

Trên DNA còn có các đoạn không mã hóa protein. Các đoạn DNA không mã hóa protein này đảm nhận các chức năng kiểm soát các tiến trình tế bào.

Rất nhiều vùng trên DNA không lưu giữ mật mã qui định trình tự amino acid của protein, được gọi là các đoạn DNA không mã hóa protein.

Các đoạn DNA không mã hóa protein này đảm nhận vai trò làm mã nguồn cho việc phiên mã tổng hợp rất nhiều loại RNA với chức năng khác nhau trong kiểm soát hoạt động tế bào[3].

Phân tử DNA hoàn chỉnh có cấu tạo chuỗi xoắn kép được tạo từ hai chuỗi đơn 5'3' và 3'5'. Hai chuỗi đơn DNA có cấu tạo "soi gương".

Phân chia tế bào để tạo ra tế bào mới là hoạt động cơ bản của sự sống. Trong tế bào mới buộc có đủ tất cả các mật mã di truyền của tế bào nguồn. Mật mã di truyền chứa trong DNA phải được sao chép sang tế bào mới.

Cơ chế của sao chép dựa trên nguyên lý là mỗi purines chỉ bắt cặp với một pirimidines cố định, bằng liên kết hydro,

[1] Các promoter, enhancer, hộp TATA, hộp CCAAT, điểm khởi đầu chuyển mã, đoạn 5' UTR, codon khởi đầu AUG. Sẽ được trình bày chi tiết ở phần sau.

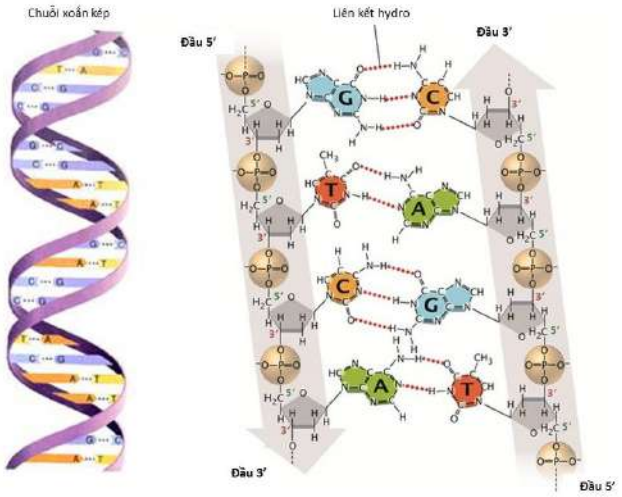
[2] Các đoạn DNA với trình tự nucleotide lặp lại (intron) phân cách các đoạn DNA mã hóa protein. Sẽ được trình bày chi tiết ở phần sau.

[3] Có rất nhiều ncRNA: Xist, miRNA, tRNA… Sẽ được trình bày chi tiết ở phần sau.

tạo thành hai cặp cố định là A-T (hoặc T-A) và G-C (hoặc C-G). Giữa adenine và thymine là 2 liên kết hydro. Giữa cytosine và guanine là 3 liên kết hydro.

Các liên kết hydro giữa A với T và giữa C với G gắn hai chuỗi đơn DNA với nhau để tạo ra chuỗi xoắn kép DNA.

Trình tự nucleotide trên chuỗi đơn DNA này qui định trình tự nucleotide trên chuỗi đơn DNA còn lại. Nói cách khác, hai chuỗi đơn DNA là hai chuỗi "soi gương" của nhau.



Hình 2: Cấu tạo chuỗi xoắn kép của DNA
Bên trái của hình là chuỗi xoắn kép DNA. Bên trái của hình trình bày chi tiết cấu tạo của chuỗi xoắn kép.
Liên kết kiểu nối đuôi phosphate-đường tạo ra khung đỡ phosphate-đường của chuỗi đơn DNA. Base ni-tơ được gắn vào deoxyribose của khung này. Chuỗi xoắn kép DNA gồm hai chuỗi: chuỗi 5'3' (chuỗi ở bên trái của hình vẽ) và chuỗi 3'5' (chuỗi ở bên phải của hình vẽ).
Trình tự base ni-tơ của chuỗi 3'5' phản ánh trình tự base ni-tơ của chuỗi 5'3', base A chỉ bắt cặp với base T và base C chỉ bắt cặp với base G.

Nguồn: National Human Genome Research Institute (NHGRI)

Dù chỉ cần một chuỗi DNA là đủ để lưu giữ mật mã di truyền, nhưng việc chỉ có một chuỗi DNA duy nhất sẽ gây khó khăn cho sao chép mật mã di truyền được lưu giữ.

Tiến trình tổng hợp chuỗi DNA từ bản gốc 5'3' không tạo ra được chuỗi 5'3', mà chỉ tạo ra được bản "soi gương" của nó là chuỗi 3'5'. Mật mã lưu giữ trên chuỗi 3'5' mới tạo ra là mật mã ngược với mật mã trên chuỗi 5'3'.

Tương tự, tiến trình tổng hợp chuỗi DNA từ bản gốc 3'5' không tạo ra được chuỗi 3'5', mà chỉ tạo ra được bản "soi gương" của nó là chuỗi 5'3'. Mật mã lưu giữ trên chuỗi 5'3' là mật mã ngược với mật mã trên 3'5'.

Cấu trúc chuỗi kép của DNA giải quyết hoàn hảo vấn đề "soi gương" này.

Khi tế bào nhân đôi, 2 chuỗi của DNA gốc sẽ tách ra.

Chuỗi 5'3' gốc được dùng làm bản gốc cho chuỗi 3'5' mới, tạo ra chuỗi kép DNA mới thứ nhất giống hệt DNA cũ, mang chuỗi đơn 5'3' gốc. Sao chép trên bản gốc 5'3' cần đến enzyme DNA polymerase.

Chuỗi 3'5' gốc được dùng làm bản gốc cho chuỗi 5'3' mới, tạo ra chuỗi kép DNA mới thứ nhì giống hệt DNA cũ, mang chuỗi đơn 3'5' gốc. Sao chép trên bản gốc 3'5' cũng cần đến enzyme DNA polymerase nhưng tiến trình có phức tạp hơn, do DNA polymerase không trực tiếp đọc được chuỗi 3'5'.

DNA mới được tạo bằng 2 chuỗi soi gương 5'3' và 3'5'. Các cầu liên kết hydro giữa các base ni-tơ trong một cặp sẽ gắn hai chuỗi đơn DNA mới tổng hợp với nhau, tạo ra chuỗi xoắn kép.

DNA ở dạng chuỗi kép không thể hoạt động. Khi cần đến hoạt động của DNA, các cầu hydro giữa hai chuỗi sẽ tách ra ở các vị trí cần thiết, để các chuỗi đơn DNA bắt đầu hoạt động làm khuôn mẫu cho tổng hợp RNA.

Trong tế bào, DNA hiện diện trong nhiễm sắc thể ở nhân tế bào và chất nhiễm sắc ty thể.

Mật mã di truyền qui định bởi DNA trong nhân tạo ra di truyền nhân. Cá thể thừa hưởng mật mã di truyền nhân từ DNA có nguồn gốc từ cả cha và mẹ.

Mật mã di truyền qui định bởi DNA ty thể tạo ra di truyền ty thể, hay là di truyền ngoài nhân. Di truyền ngoài nhân chỉ có nguồn gốc duy nhất từ tế bào chất của noãn bào.

Gene là gene là một đoạn của DNA, với một trình tự nucleotide xác định, được xem là đơn vị phân tử của di truyền tính trạng.

Tên của gene được qui định viết bằng chữ in nghiêng.

Về mặt cấu tạo, gene là một đoạn (locus) của DNA, với trình tự nucleotide xác định. Cấu tạo gene của mỗi cá thể tạo ra kiểu gene (genotype). Gene được sao chép nguyên vẹn trong quá trình truyền từ thế hệ trước sang thế hệ sau.

Tiến trình sao chép khi truyền sang thế hệ sau có thể bị lệch lạc, làm trình tự nucleotide bị thay đổi. Biến đổi này được gọi là đột biến gene (gene mutation). Đột biến gene tạo ra tính đa hình gene (polymorphism).

Kiểu hình lệ thuộc vào kiểu gene và chịu sự kiểm soát của các biến đổi thượng di truyền.

Gene qui định tính trạng. Khi tính trạng qui định bởi gene được biểu hiện ra ngoài, ta có kiểu hình (phenotype).

Tuy nhiên, kiểu hình không chỉ lệ thuộc vào trình tự nucleotide của gene. Rất nhiều yếu tố khác ảnh hưởng đến quá trình biểu hiện của gene (gene expression).

Các yếu tố bên ngoài có khả năng chi phối tiến trình tắt-mở của các gene, quyết định các gene này có được biểu hiện hay không. Chúng được gọi là các yếu tố thượng di truyền.

Các gene có thể được điều hòa lên (up-regulated) hay điều hòa xuống (down-regulated). Gene được mở bằng tiến trình kiểm soát thượng di truyền gọi là gene được điều hòa lên. Gene bị đóng bằng tiến trình kiểm soát thượng di truyền gọi là gene được điều hòa xuống.

DNA được gắn vào histone, tạo ra các nucleosome.

Mỗi tế bào đều mang toàn bộ vốn DNA của cá thể. Tổng chiều dài của toàn bộ số DNA trong mỗi tế bào lên đến 1.8 mét. Tuy nhiên, mỗi tế bào chỉ khai thác một lượng rất hạn chế thông tin có trong cơ sở dữ liệu DNA của nó.

Vì thế, DNA phải được "đóng gói" để được cất giữ một cách "gọn gàng". Tế bào chỉ truy cập và truy xuất những thông tin cần thiết cho nó mà thôi.

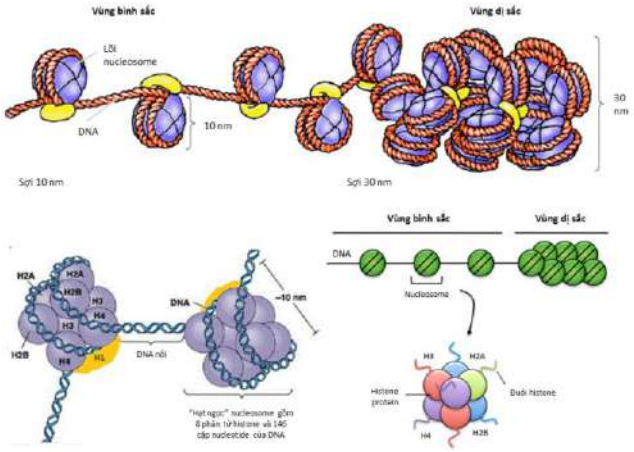
Để thực hiện được điều này, phải có cơ chế lưu trữ, đồng thời là các cơ chế tắt-mở các cơ sở dữ liệu của DNA. Histone là một protein đảm nhận việc này.

Histone là một protein octamere, gồm 8 tiểu đơn vị, có vai trò của một giàn giáo mà trên đó DNA được gắn vào.

146 cặp base ni-tơ sẽ được "quấn" quanh mỗi octamere của histone, tạo ra một nucleosome.

Các nucleosome được cách nhau bởi các đoạn DNA nối. Các nucleosome được gắn với nhau, một cách có cấu trúc, để tồn trữ. Trong quá trình phân bào, nhiễm sắc chất co cụm lại và được nhìn thấy ở dạng nhiễm sắc thể.

Khi đang ở trạng thái được cất giữ trong các nucleosome, cơ sở dữ liệu cất giữ trong các DNA sẽ ở dạng không sẵn sàng để truy cập. Muốn có biểu hiện gene, phải truy cập được vào đoạn DNA tương ứng với gene đó.



Hình 3: DNA được gắn vào histone, tạo ra các nucleosome
Mỗi nucleosome gồm một lõi 8 histone (tím) quấn quanh bởi một đoạn DNA dài 146 cặp base ni-tơ.
Histone H1 (vàng) cố định cấu trúc nucleosome, và kết chúng bó chặt với nhau trong các vùng dị sắc.
Lưu ý đến các đuôi histone. Chúng có vai trò quan trọng trong việc bật tắt các đoạn mã DNA.

Nguồn: carolguze.com (trên) slideshare.net (dưới trái) và frontiersin.org (dưới phải)

Điều hòa biểu hiện gene được thực hiện thông qua các biến đổi của histone.

Bất thường của acetyl hóa hay khử acethyl của histone có thể gây ra các thay đổi thượng di truyền.

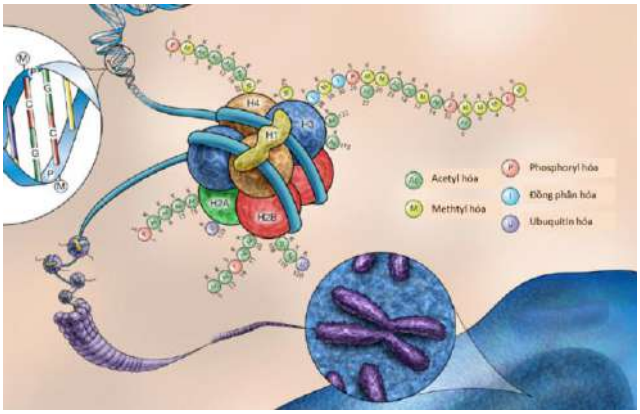
Histone đóng vai trò quan trọng trong biểu hiện gene.

Histone trong nucleosome có các đuôi thò ra ngoài. Các đuôi histone này là nơi xảy ra các quá trình acetyl hóa hay khử acetyl.

Tiến trình acetyl hóa hay khử acetyl của histone là một khâu then chốt trong biểu hiện gene.

Histone được acetyl hóa là một trong các điều kiện để có biểu hiện gene. Khi histone được acetyl hóa, gene sẽ được mở. Khi histone bị khử acetyl, gene sẽ bị đóng.

Lệch lạc trong kiểm soát acetyl hóa hay khử acetyl có thể dẫn đến việc các gene bị điều hòa lên hay xuống một cách bất thường, dẫn đến các biến đổi thượng di truyền.



Hình 4: Các đuôi acetyl hóa , methyl hóa, phosphoryl hóa của histone
Tác động trên các đuôi này có ý nghĩa quan trọng trong tiến trình biểu hiện gene. Các gene có thể bị khóa hay bị mở bất thường khi tiến trình acetyl hóa-khử acetyl bị hỗn loạn, tạo ra các biến đổi thượng di truyền.

Nguồn: Mojgan Rastegar. Annals of Anatomy192 (2010) 261–274

Rất nhiều gene được đánh dấu điểm khởi đầu bằng tiền tố (promoter) là hộp TATA và hộp CCAAT.

Rất nhiều gene có điểm khởi đầu được đánh dấu bằng hộp TATA. Hộp TATA là một đoạn DNA ngắn, giàu A và T, có độ dài khoảng 25-30 cặp base (bp), có vị trí ở ngay phía trước điểm bắt đầu của gene[4].

Liền kề với hộp TATA, về phía trước, là hộp CCAAT. Hộp CCAAT cũng là hộp đánh dấu khởi đầu của gene. Hộp CCAAT cũng là một đoạn DNA ngắn, có kích thước ngắn hơn hộp TATA.

Đột biến trên hộp TATA và hộp CCAAT có thể gây các bệnh lý di truyền liên quan đến gene mà chúng kiểm soát.

Đột biến ở các hộp TATA hay CCAAT sẽ ngăn cản việc chuyển mã RNA của gene đi sau các hộp này, và như vậy, sẽ ảnh hưởng đến tiến trình sinh tổng hợp protein.

Một ví dụ về đột biến ở hộp TATA gây mất khả năng tổng hợp protein tương ứng là bệnh β-Thalassemia.

Tuy nhiên, một số gene có điểm khởi đầu không phải là hộp TATA hay hộp CCAAT. Chúng được khởi đầu bằng các đảo CpG.

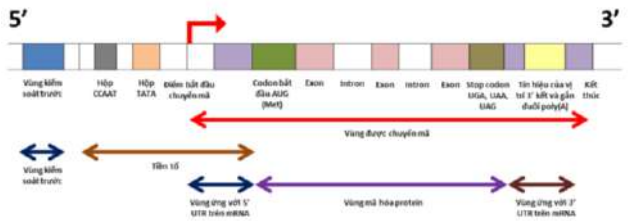
Các đảo CpG là nơi mà gene chịu kiểm soát của các yếu tố thượng di truyền.

Khi khảo sát trình tự nucleotide, người ta chú ý đến sự hiện diện cận kề nhau của hai loại nucleotide C và G [5].

Điểm khởi đầu của các gene này có một mật độ cao của dinucleotide 5'-CpG-3'. Vùng hiện diện CpG với mật độ cao gọi là đảo CpG.

[4] 5' UTR

[5] Lưu ý không được nhầm lẫn. Thuật ngữ các CpG không đề cập đến cầu liên kết hydro giữa G và C thuộc hai chuỗi đơn DNA. Thuật ngữ này đề cập đến 2 nucleotide C và nằm liền kề nhau trên một chuỗi đơn DNA qua cầu phosphate.



Hình 5: Cấu tạo của một gene. Sự phân bố vị trí của hộp CCAAT và hộp TATA so với gene "chính danh".
Trong gene, đoạn điều khiển xa nhất là các đoạn tăng (enhancer) hay tắt (silencer) gene. Gần hơn (với khoảng cách là -100 bp) là các thành tố gồm đảo CpG, hộp CCAAT. Ngay trước đoạn chứa mã ORF là hộp TATA (với khoảng cách là -25 bp).
Đột biến ở các hộp TATA hay CCAAT sẽ ảnh hưởng đến tiến trình điều hòa (tắt-mở) gene.

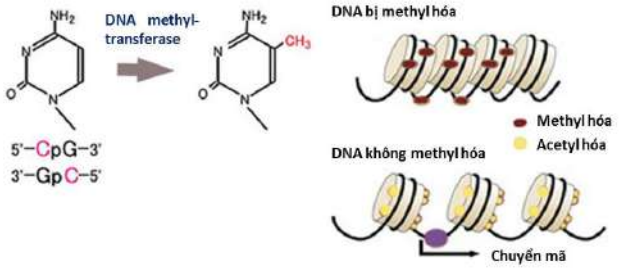
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP.HCM

Đảo CpG là đích nhắm của hiện tượng methyl hóa DNA.

Bất thường của methyl hóa hay khử methyl ở đảo CpG có thể gây ra các biến đổi thượng di truyền.

Trên chuỗi đơn DNA, khi base Cytosine chiếm vị trí liền kề với base Guanine (CpG), nó có thể bị methyl hóa. Đảo CpG là nơi tập trung với mật độ cao CpG. Vì thế, các đảo CpG là đích nhắm của hiện tượng methyl hóa DNA.

Khi Cytosine bị methyl hóa, gene sẽ bị đóng. Tình trạng methyl hóa quá đáng (hypermethylation) xảy ra ở các đảo CpG sẽ ngăn cản tiến trình chuyển mã của gene. Các bất thường của tiến trình methyl hóa-khử methyl của các đảo CpG gây ra các biến đổi trong việc đóng mở các gene, từ đó dẫn đến các biến đổi thượng di truyền.



Hình 6: Cơ chế kiểm soát thượng di truyền liên quan đến histone và methyl hóa các đảo CpG.
Acetyl hóa các histone là điều kiện quan trọng để các gene được mở.
Nhưng điều kiện đủ để cho các hiện tượng chuyển mã xảy ra là các đảo CpG phải được khử methyl. Thay đổi methyl hóa sẽ ảnh hưởng đến tiến trình mở của gene.

Nguồn: cellscience website

RIBONUCLEIC ACID (RNA)

RNA là phân tử thực thi các nhiệm vụ chức năng bao gồm sinh tổng hợp và điều hòa gene.

Tuy là nơi lưu trữ mã di truyền, nhưng hoạt động sinh tổng hợp protein không thực hiện trực tiếp trên khuôn mẫu là DNA, mà phải thông qua một bản chuyển mã của DNA là RNA thông tin (mRNA).

Ngoài việc lưu trữ mật mã của protein, DNA còn đảm nhận các chức năng khác. Một điểm chung nhất là tất cả những hoạt động này đều thông qua các dạng RNA khác nhau. Như vậy có rất nhiều loại RNA chức năng.

Các RNA cũng được tạo thành từ các nucleotide.

Tuy cũng được tạo thành từ các nucleotide, nhưng RNA rất khác DNA.

1. RNA có cấu tạo chuỗi đơn
2. RNA không có các nucleosome
3. Thành phần đường trong RNA là ribose
4. RNA không có Thymine. Thay cho T là Uracil (U).

Các mã di truyền cất giữ trong DNA sẽ được phiên mã sang RNA.

Tiến trình chuyển mã DNA thành mã RNA (transcript) được thực hiện cùng nguyên lý như sao mã DNA, với sự tham gia của RNA polymerase. Tuy nhiên khi nucleotide trên mã DNA gốc là A, thì nucleotide tương ứng trên RNA sẽ là U, thay vì T.

GENOME, CHUYỂN MÃ VÀ DỊCH MÃ

Toàn bộ DNA của một tế bào tạo ra bộ gene (genome).

Bộ gene gồm rất nhiều gene, được lưu trữ trên DNA.

Tuy nhiên, không phải bất cứ đoạn DNA nào cũng chứa mật mã di truyền. Trình tự các nucleotide sẽ cho biết đoạn DNA nào có chứa mã di truyền.

Các đoạn DNA với trình tự lặp lại là các đoạn DNA không mang mật mã di truyền (intron).

Không phải tất cả các DNA đều mã hóa protein.

Các đoạn DNA với trình tự lặp lại là các đoạn DNA không mang mật mã di truyền (intron). Các intron đảm nhận việc ngăn cách các đoạn DNA có trình tự không lặp lại.

Các đoạn DNA mang mật mã di truyền được gọi là exon.

Các đoạn DNA mang mật mã di truyền, có trình tự nucleotide không lặp lại, qui định tính trạng, thông qua sinh tổng hợp protein được gọi là exon. Một gene thường được cấu tạo từ nhiều exon. Các exon thường được ngăn cách với nhau bằng các đoạn không mang mật mã di truyền, gọi là intron.

Gene được cấu tạo từ các intron và exon.

Tuyệt đại đa số các gene ở tế bào có nhân của sinh vật cấp cao đều đều được cấu tạo bằng nhiều exon, ngăn cách nhau bởi các intron.

Có hai loại gene khác nhau: một loại mã hóa một protein chức năng, và một loại khác không mã hóa protein.

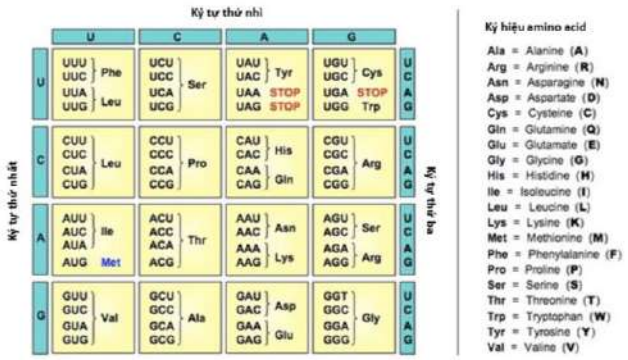
Gene mã hóa protein chức năng sẽ được chuyển mã sang RNA thông tin (mRNA). Tiến trình này được gọi là chuyển mã RNA (transcript).

mRNA này sẽ thực hiện sinh tổng hợp protein tương ứng với gene đó. Tiến trình này được gọi là dịch mã RNA (translate).

Một protein được mã hóa bằng một bộ các exon theo trình tự xác định.

Mỗi amino acid được mã hóa bằng hơn một mã codon, Riêng chỉ có methionine chỉ được mã hóa bằng một mã codon duy nhất.

Có ba codon dừng là UAA, UAG và UGA.

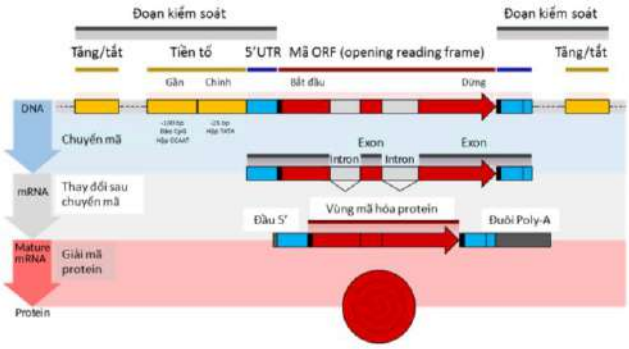


Hình 7: Bảng các codon trên mRNA.

Nguồn: Bioninja. http://www.vce.bioninja.com.au

Ở sinh vật cấp cao, hầu hết các gene đều được tạo bởi nhiều exon, ngăn cách bởi các intron. Trên một gene qui định một protein chuyên biệt, trình tự các exon và intron qui định trình tự của amino acid cấu thành nên protein đó.

Đầu tiên, việc sao mã sẽ chuyển mã DNA thành mã RNA nhân. RNA nhân này chưa phải là RNA sẵn sàng cho việc tổng hợp protein. RNA nhân bao gồm cả mã của các đoạn intron lẫn các exon.



Hình 8: Chuyển mã từ gene sang mRNA.
Tại nhân, DNA được chuyển mã thành mRNA nhân.
mRNA nhân là mRNA chưa sẵn sàng về chức năng, cần phải trải qua quá trình thay đổi sau chuyển mã, để cắt bỏ các đoạn intron.
Tiến trình thay đổi sau chuyển mã sẽ loại bỏ mã sao của các intron, tạo ra RNA trưởng thành (mature mRNA), tức RNA thông tin (mRNA).
mRNA là khuôn dùng trong tiến trình dịch mã, tức tổng hợp protein.

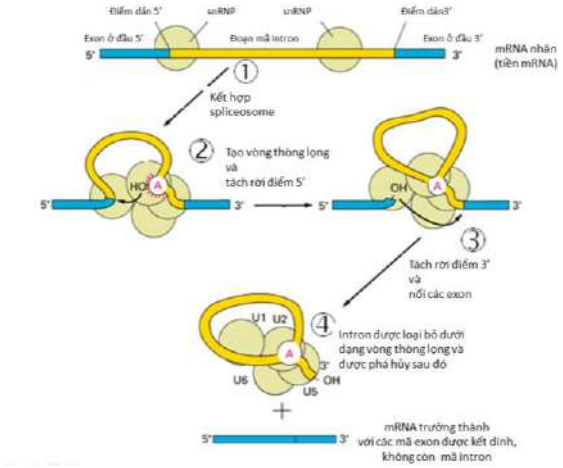
Nguồn: slideshare.net

Tiến trình chuyển mã RNA được nối tiếp bằng việc loại bỏ các intron trong bản sao RNA, tạo ra mRNA trưởng thành.

mRNA trưởng thành không còn chứa các đoạn intron, là khuôn mẫu cho tiến trình phiên mã tổng hợp protein.

Kế đó, từ bản sao RNA nhân, tế bào sẽ loại bỏ các đoạn mã intron, bằng tiến trình phân tách RNA, nhờ các cấu trúc chuyên cho cắt dán gọi là spliceosome.

Kết quả của việc cắt intron và dán exon của mRNA nhân là tạo ra mRNA trưởng thành không chứa intron, tức mã liên tục của protein. Protein sẽ được tổng hợp nhờ mRNA này.



Hình 9: Cắt dán trên mRNA nhân tạo mRNA trưởng thành
Tiến trình cắt dán được thực hiện bởi các spliceosome. Spliceosome loại bỏ các đoạn có cấu trúc lặp lại, tức không chứa thông tin di truyền.

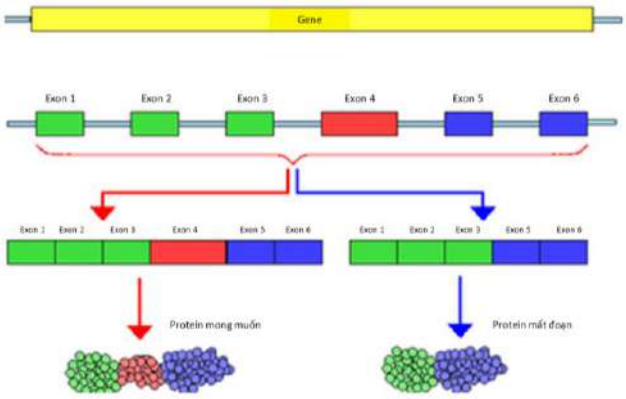
Nguồn: study.com

Khiếm khuyết trong quá trình sao mã và cắt dán RNA nhân có thể tạo ra bất thường trong protein.

Sau khi hoàn thành quá trình chuyển mã thành mRNA, đoạn mã của các intron sẽ được loại bỏ.

Nguyên tắc hoạt động của các spliceosome là loại bỏ các đoạn có cấu trúc lặp lại, tức không chứa thông tin di truyền.

Vì thế, khi một gene có quá nhiều exon (đồng nghĩa với có quá nhiều intron), hay các intron quá giống nhau thì sẽ dẫn đến các sai lạc trong quá trình cắt dán tạo ra mRNA cuối cùng, tức cắt một đoạn dài gồm hai intron có chứa một exon ở giữa, dẫn đến sự biến mất của một exon trong phân tử mRNA.



Hình 10: Sơ đồ giải thích khiếm khuyết protein do sai sót trong loại bỏ các đoạn mã intron
Intron sẽ được loại bỏ.
Tiến trình loại bỏ được thực hiện và gắn kết các đầu cùng của các exon với nhau.
Tiến trình này có thể bị sai lệch, dẫn đến việc loại bỏ hẳn một hay nhiều exon, gây ra khiếm khuyết protein.

Nguồn: Benoit Bely. https://fr.wikipedia.org

Đột biến điểm có thể gây ra tính đa hình đơn nucleotide (SNP) của protein.

Đột biến (thay đổi) trong một codon sẽ làm thay đổi amino acid tương ứng và làm thay đổi protein, tạo ra tính đa hình của một loại protein (Single Nucleotide Polymorphism), với hệ quả là thay đổi tính chất của protein.

Có thể lấy ví dụ là trường hợp của thụ thể với hormone FSH trên màng tế bào (rFSH). rFSH là một protein. Tại một vị trí của protein này có Serine.

Codon của Serine trên mRNA là U**C**U hoặc U**C**C (xem bảng). Đột biến xảy ra trên codon này thay C ở vị trí thứ nhì bằng A. Kết quả là ta có codon U**A**U hoặc U**A**C, là codon của Tyrosine.

Như vậy, đột biến này dẫn đến việc tạo ra một hình thái rFSH có cấu tạo khác, với Serine bị thay bằng Tyrosine.

rFSH với Tyr ở vị trí của Ser không đảm bảo được hoạt động bắt giữ FSH cho tế bào, ảnh hưởng nghiêm trọng đến chức năng của tế bào.

CÁC RNA KHÔNG MÃ HÓA PROTEIN (ncRNA)

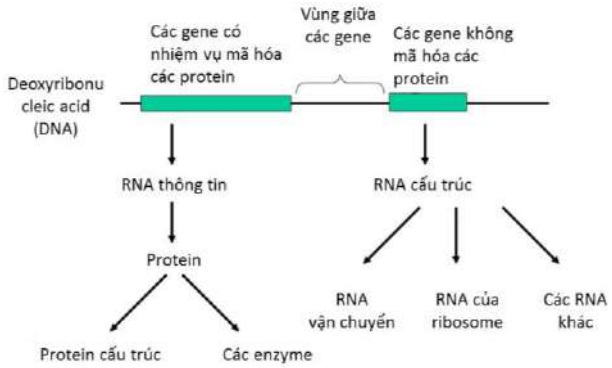
Các gene không mã hóa protein có vai trò quan trọng trong nhiều tiến trình điều hòa khác nhau.

Gene không mã hóa là một gene cũng được chuyển mã sang các RNA. Các RNA này được gọi chung là các RNA không mã hóa protein (non-coding RNA) (ncRNA) hay các RNA cấu trúc (structural).

Tuy các RNA này không có chức năng tham gia tổng hợp protein, nhưng chúng tham gia vào nhiều quá trình điều hòa khác nhau.

Có thể liệt kê một số nhóm RNA cấu trúc chính như:

1. Các RNA vận chuyển (tRNA) tham gia vào tiến trình vận chuyển các amino acid đến ribosome cho sinh tổng hợp protein
2. Các RNA tham gia vào tiến trình điều hòa gene
3. Các miRNA tức là RNA nhỏ, nhưng có vai trò quan trọng trong biểu hiện gene…



Hình 11: Phân loại các gene
Các gene được phân ra hai loại: (1) gene mã hóa protein và (2) gene không mã hóa protein.
Gene không mã hóa protein có nhiệm vụ đảm nhận tạo ra các RNA đa chức năng, tham gia vào tiến trình điều hòa gene như miRNA, Xist, tổng hợp telomerase…

Nguồn: slideplayer.com

RNA vận chuyển (tRNA) có nhiệm vụ vận chuyển amino acid đến ribosome trong quá trình sinh tổng hợp protein.

Trong quá trình sinh tổng hợp protein, có hai ncRNA tham gia: rRNA (ribosome RNA) và tRNA (transfer RNA).

Mỗi tRNA gồm có hai đầu, một đầu mang đối codon (anticodon), khớp với mã codon trên mRNA. Đầu còn lại của tRNA mang amino acid tương ứng với mã đối codon của nó.

Thoạt tiên, hai đơn vị của ribosome đến khớp với nhau ở đoạn mRNA có mã codon khởi đầu (AUG: methionine). Khi hai đơn vị của ribosome gắn với nhau, nó bao phủ một khu vực gồm 3 codon. Codon ở đầu 5' là nơi tRNA thoát khỏi ribosome (vùng thoát). Codon ở đầu 3' là nơi tRNA mang amino acid đến gắn vào (điểm đến). Codon ở giữa là nơi tRNA nhả amino acid ra để gắn với chuỗi polypeptid (điểm nhả).

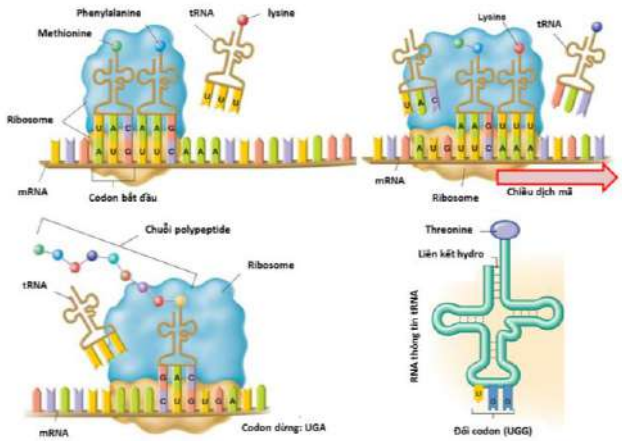
Sau khi ribosome được tổ hợp, tRNA mang methionine sẽ đến điểm đến.

Ribosome bắt đầu trượt trên mRNA theo từng bước, mỗi bước là một codon. Sau khi nó trượt bước đầu tiên, tRNA của methionine sẽ đến điểm nhả và nhả methionine ra. Trong khi đó một tRNA mang amino acid mới sẽ đến, có mã đối codon khớp với mã codon thứ nhì.

Ribosome trượt bước thứ nhì, tRNA của methionine sẽ đến vùng thoát, và thoát ly khỏi ribosome. tRNA thứ nhì sẽ đến điểm nhả và nhả amino acid để gắn với methionine. Lúc này, một tRNA thứ ba mang amino acid mới sẽ đến, có mã đối codon khớp với mã codon thứ ba.

Ribosome tiếp tục tiến theo chiều 5' đến 3'. Chuỗi polypeptide dài dần.

Cuối cùng, khi ribosome tiến đến mã codon dừng (UAA, UGA, UAG), tức codon dừng rơi vào điểm đến. Lúc này, do không có tRNA nào mang mã đối codon là AUU, ACU hay AUC, nên sẽ không có tRNA nào gắn vào điểm đến. Ribosome trượt thêm một bước, và chuỗi polypeptide bị đứt ngang và dừng lại ở đó.



Hình 12: tRNA trong sinh tổng hợp protein

Ribosome bao phủ một khu vực gồm 3 codon.
Codon ở đầu 5' là vùng thoát khỏi ribosome.
Codon ở đầu 3' là điểm đến và tiếp nhận.
Codon giữa là nơi nhả amino acid.
Không có tRNA ứng với các codon dừng.

Nguồn: Jeremy Thornton. Slideplayer.com

Nếu trong một exon có một codon bị đột biến điểm và trở thành codon dừng thì chuỗi protein do gene chứa exon đó phụ trách sẽ bị đứt đoạn tại điểm dừng bất thường.

Có thể lấy hai ví dụ là β-Thalassemia.

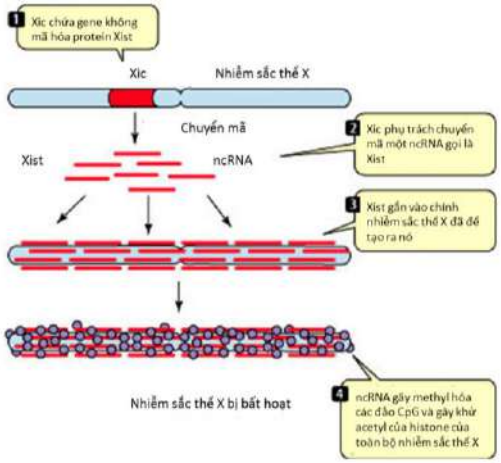
Ví dụ thứ nhất là một đột biến điểm, thay nucleotide này bằng một nucleotide khác. Ở người bình thường, chuỗi β-globin là một globin protein được tạo bởi 146 amino acid. Glutamine (mã codon **C**AG) là amino acid chiếm vị trí thứ 39 của chuỗi β-globin. Codon này có thể bị đột biến trở thành **U**AG, là một codon dừng. Chuỗi β-globin khi được tổng hợp đến vị trí này thì bị đứt đoạn. Ở người bị đột biến kiểu này, việc sinh tổng hợp thay vì cho ra một chuỗi polypeptide 146 amino acid có chức năng thì bây giờ chỉ tạo ra một chuỗi polypeptide 38 aminoacid không chức năng. Cơ thể không có chuỗi β-globin, tạo ra một bệnh lý rất nặng là β^0 Thalassemia.

Ví dụ thứ nhì là một đột biến mất nucleotide, làm xáo trộn chuỗi. Ở người bình thường, các codon 15-16-17-18-19 lần lượt là …^{15}UGG-**G**GC-AAG-GUG-AAC^{19}… tương ứng với đoạn polypeptide là …^{15}trp-gly-lys-val-asn^{19}… Đột biến mất một nucleotide G ở codon 16 sẽ làm thay đổi toàn bộ các codon còn lại. Đoạn này sẽ trở thành …^{15}UGG-GCA-AGG-UGA^{stop}, với chuỗi polypeptide chỉ có 17 amino acid, với 2 amino acid cuối cùng bị sai …^{15}trp-ala-arg^{stop}. Cơ thể cũng không có chuỗi β-globin, tạo ra một bệnh lý rất nặng là β^0 Thalassemia.

ncRNA tham gia vào kiểm soát hoạt động của gene.

ncRNA tham gia điều hòa hoạt động của gene, bằng cách tham gia vào cơ chế đóng mở của các gene. Kiểm soát gene thông qua ncRNA là một điển hình của các kiểm soát bằng cơ chế thượng di truyền.

Một ví dụ là trong trường hợp bất hoạt nhiễm sắc thể X. Trung tâm bất hoạt nhiễm sắc thể X (Xic) chuyển mã một ncRNA gọi là Xist (X-inactive specific transcript RNA). Xist phong tỏa hoạt động histone của nhiễm sắc thể X và methyl hóa các CpG trên nhiễm sắc thể X, dẫn đến bất hoạt một trong hai nhiễm sắc thể X.



Hình 13: ncRNA trong bất hoạt nhiễm sắc thể X

Xic nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể X chứa gene không mã hóa protein chi phối một ncRNA là Xist. Tiến trình chuyển mã sẽ tạo ra Xist. Xist sẽ phong tỏa các gene thông qua khử acetyl của histone, đồng thời ngăn cản việc mở gene thông qua methyl hóa các đảo CpG.

Nguồn: Bài giảng Gene/Chromosome Inactivation. miami.edu

miRNA tham gia vào nhiều tiến trình điều hòa tế bào

miRNA là các RNA nhỏ, chỉ có chiều dài khoảng 20-25 nucleotide.

Các miRNA tham gia vào nhiều hoạt động như chết chương trình tế bào, sửa chữa mô tế bào, tân tạo mạch, phát triển tế bào…

Tiến trình tổng hợp miRNA bắt đầu bằng việc chuyển mã các miRNA sơ cấp từ các đoạn DNA không mã hóa protein.

Các miRNA sơ cấp này có cấu tạo "chuỗi giả kép" nhờ các liên kết hydro.

Enzyme Dimer cắt nhỏ miRNA sơ cấp thành các "khoanh" là các đoạn kép ngắn.

Một trong hai chuỗi của đoạn kép sẽ bị thoái giáng.

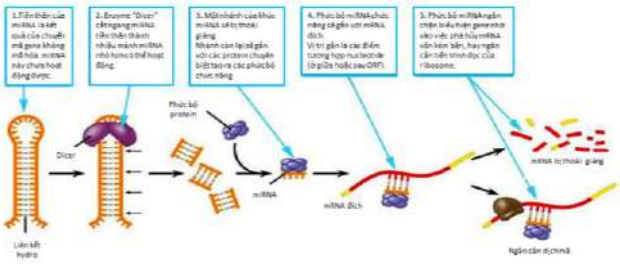
Đoạn miRNA đơn còn lại sẽ kết hợp với một protein tạo phức miRNA-protein. Phức bộ này đến gắn vào mRNA và tác dụng trên mRNA.

Vị trí gắn của miRNA vào mRNA là bất kỳ, miễn có sự tương hợp nucleotide. Hơn nữa, để gắn được với mRNA, không cần có sự tương hợp nucleotide hoàn toàn. Nói cách khác, miRNA có thể gắn vào mRNA theo kiểu từng đoạn ngắn.

Khi đã gắn vào mRNA, các miRNA tác dụng bằng cách chặn ngang tiến trình sinh tổng hợp protein khi ribosome đi đến các codon bị phong tỏa bởi miRNA.

miRNA cũng có thể gắn vào đoạn cuối của mRNA, trước đuôi Poly-A, và ngăn cản tiến trình sau dịch mã thành protein.

miRNA cũng có thể làm mRNA bị vỡ vụn và thoái giáng.



Hình 14: Cơ chế hoạt động kiểm soát biểu hiện gene của miRNA

miRNA chức năng phong tỏa mRNA ngăn cản tiến trình đọc mã trên ORF hoặc phá hủy mRA.

Nguồn: Godfrey Bbosa. Scientific research publishing Vol.5 No.10A(2013).

miRNA là các phân tử rất nhỏ, nhưng đóng vai trò rất lớn trong điều hòa tế bào, nhất là điều hòa sau dịch mã. Bất thường trong chuyển mã miRNA (theo cả hai chiều tăng hoặc giảm) cũng có thể dẫn đến bệnh lý.

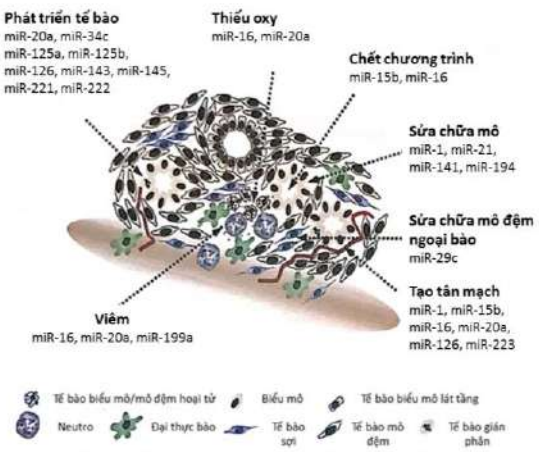
Khảo sát các miRNA mở ra nhiều hướng mới cho chẩn đoán và điều trị.

Khảo sát bất thường về chuyển mã miRNA cho phép dùng chúng như các chỉ báo sinh học (biomarkers) của bệnh lý muốn khảo sát.

Một ví dụ về bất thường chuyển mã miRNA dùng trong chẩn đoán là bệnh lý nội mạc tử cung lạc vị (endometriosis). Trong bệnh lý nội mạc tử cung lạc vị, sự hiện diện của nội mạc tử cung ở vị trí bất thường (phúc mạc, buồng trứng, trong lớp cơ tử cung…) sẽ kích thích

phản ứng miễn nhiễm của cơ thể nhằm loại trừ nó. Tuy nhiên đáp ứng miễn nhiễm loại trừ mô lạc vị đã không thành công do đáp ứng bất thường trong chuyển mã các miRNA. Bằng cách ngăn cản tiến trình đào thải miễn dịch bình thường, các miRNA được chuyển mã sẽ giúp tổ chức nội mạc tử cung tồn tại và phát triển ở vị trí lạc vị. Hoạt động chuyển mã bất thường của miRNA được kích hoạt bởi các yếu tố thượng di truyền kiểm soát các gene không mã hóa của miRNA tương ứng. Vì thế, một số miRNA có thể được dùng như một chỉ báo sinh học cho chẩn đoán bệnh lý nội mạc tử cung lạc vị[6].

Điều trị trúng đích dựa trên nền tảng miRNA là một ngành điều trị mới. Các đoạn nucleotide nhỏ chuyên biệt có thể được dùng với vai trò miRNA giả hay đối-miRNA (anti-miRNA), để khóa chặt hoạt động sinh tổng hợp protein trên các mRNA của bệnh lý tương ứng. Ngành ung thư đang rất kỳ vọng vào điều trị trúng đích dựa trên nền tảng miRNA này.



Hình 15: miRNA trong bệnh lý nội mạc tử cung lạc vị

Rất nhiều miRNA có thể được dùng như chỉ báo sinh học của bệnh lý này. Các miRNA này liên quan đến rất nhiều hoạt động kiểm soát thượng di truyền khác nhau.

Nguồn: Maria E. The role of microRNAs in endometriosis and associated reproductive conditions. Human Reproduction Update, Volume 16, Issue 2, 1 March 2010, Page 147

[6] miRNA-125 và miRNA-150 được điều hòa lên, trong khi đó miRNA-3613 được điều hòa xuống.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
2. Kay Elder. In-vitro-Fertilization 3rd Ed. Nhà xuất bản Cambridge Medicine 2011

Nhiễm sắc thể Y

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

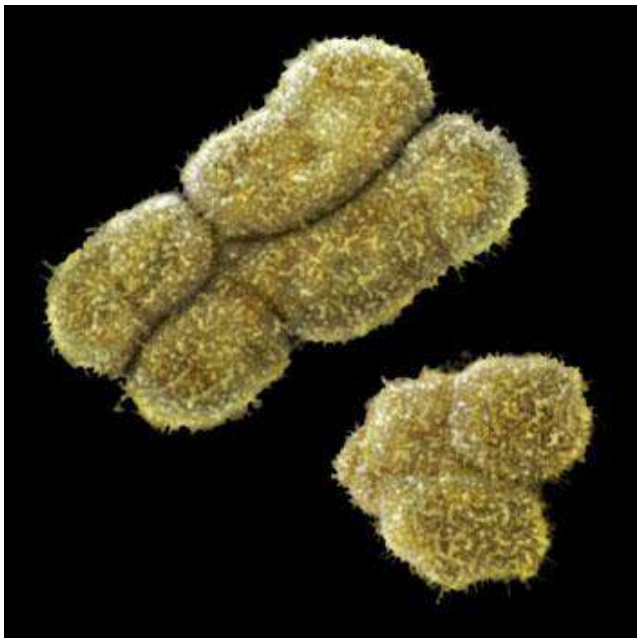
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm cấu trúc của nhiễm sắc thể Y
2. Trình bày được các chức năng sinh lý của nhiễm sắc thể Y

NHIỄM SẮC THỂ Y LÀ MỘT ALLOSOME

Bộ nhiễm sắc thể của người có 23 cặp nhiễm sắc thể, gồm 22 cặp nhiễm sắc thể thường (autosome) và 1 cặp nhiễm sắc thể giới tính (allosome).

Ở người nam, cặp nhiễm sắc thể giới tính được tạo từ hai nhiễm sắc thể không tương đồng: nhiễm sắc thể X và nhiễm sắc thể Y. Nhiễm sắc thể Y là nhiễm sắc thể nhỏ nhất của bộ nhiễm sắc thể người, với kích thước chỉ khoảng 60 Mb.



Hình 1: Nhiễm sắc thể X (lớn, trái) và nhiễm sắc thể Y (nhỏ, phải) tạo ra cặp nhiễm sắc thể giới tính ở người nam 46,XY. Nhiễm sắc thể Y là một allosome với các vùng có tính năng giả autosome (PAR).

Nguồn: sciencenewsforstudents.org

Nhiễm sắc thể Y có vùng giả autosome (PAR).

Trên allosome Y, người ta đã xác định được có sự tồn tại của 2 vùng giả autosome (pseudoautosomal) (PAR), nằm ở 2 đầu cùng của nhiễm sắc thể này. Các PAR này có kích thước rất nhỏ (PAR1 có kích thước 2600 kb và PAR2 có kích thước 320 kb). Chức năng của các PAR là trao đổi vật chất di truyền với nhiễm sắc thể X đồng hành, trong tiến trình phân bào giảm nhiễm tạo tinh trùng. Như vậy, các gene thuộc PAR được di truyền theo kiểu của các gene thuộc nhiễm sắc thể thường.

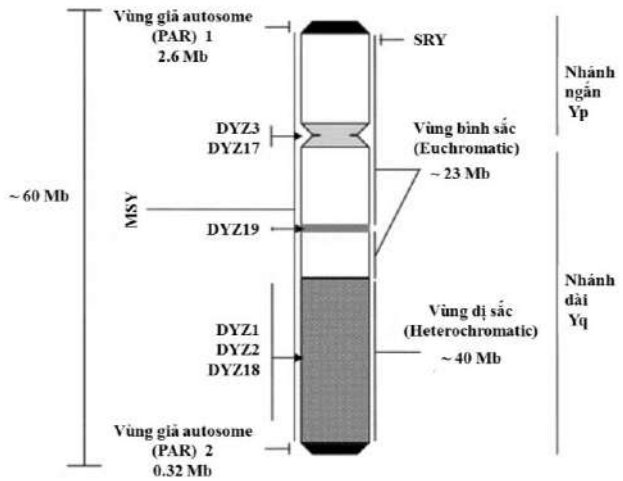
Vùng bình sắc (euchromatin) trên nhiễm sắc thể Y có tổng độ dài khoảng 23 Mb, trải từ khu vực cận trung thể của nhánh ngắn, cho đến khu vực cận trung thể của nhánh dài. Vùng này có chứa một số gene chức năng quan trọng.

Vùng dị sắc (heterochromatin) trên nhiễm sắc thể Y rất rộng, có tổng độ dài khoảng 40 Mb, tương ứng với Yq12, có tính đa hình và bất hoạt.

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene.

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene. Điều này củng cố giả thuyết cho rằng cả 2 nhiễm sắc thể X và Y đều có nguồn gốc xa xưa là các nhiễm sắc thể thường, với các gene bị mất dần trong quá trình phát triển.

Trên nhiễm sắc thể X, vẫn còn lại các gene có chức năng của nhiễm sắc thể tiền thân. Ngược lại, trên nhiễm sắc thể Y, các gene tiền thân đã bị bất hoạt và thoái giáng trong một vùng có kích thước rộng lớn của nhiễm sắc thể Y.



Hình 2: Cấu tạo của nhiễm sắc thể Y.

Nhận diện các vùng PAR có tương tác với nhiễm sắc thể X.
Vùng bình sắc chiếm ⅓ dung lượng của nhiễm sắc thể Y, có chứa các gene quan trọng trong đó có gene SRY và các gene AZF.
Vùng dị sắc rất rộng, chiếm gần ⅔ dung lượng của nhiễm sắc thể Y.

Nguồn: sciencedirect.com

GENE *SRY*

SRY là một gene chủ, mã hóa một protein ngắn mang cùng tên (SRY).

SRY có chức năng điều hòa sự biểu hiện gene của các gene khác.

Gene được đề cập nhiều nhất của nhiễm sắc thể Y là *vùng xác định giới tính trên nhiễm sắc thể Y* (Sex-determining Region on the Y chromosome) (*SRY*).

SRY là một gene có kích thước nhỏ, nằm trên nhánh ngắn của nhiễm sắc thể Y, giáp giới với vùng PAR1. *SRY* chỉ có một exon, mã hóa một protein ngắn (204 amino acids), được gọi là protein SRY.

SRY được xếp vào nhóm các HMG-box (high mobility group), có nhiệm vụ kiểm soát chuyển mã DNA của các gene khác. Như vậy *SRY* là gene chủ, thông qua SRY, có nhiệm vụ điều hòa biểu hiện gene của các gene khác.

Bằng cơ chế kiểm soát phức tạp, SRY khởi động và kiểm soát dòng thác các tiến trình xác định và phát triển tinh hoàn từ tuyến sinh dục sơ khai chưa định hướng.

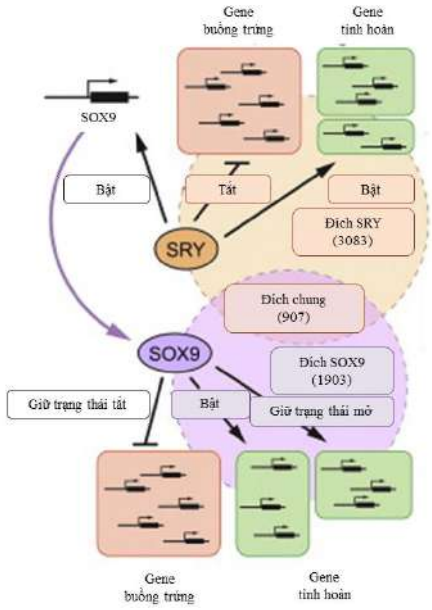
Thông qua SRY, *SRY* định hướng cho tuyến sinh dục là tinh hoàn.

Một mặt, SRY trực tiếp tác động trên tiến trình bật các gene chi phối tinh hoàn và tiến trình tắt các gene chi phối buồng trứng.

Khi không có *SRY*, đồng nghĩa với không có SRY, các gene chi phối tinh hoàn không được bật, và các gene chi phối buồng trứng không bị tắt.

Mặt khác, SRY cũng gián tiếp tác động trên tiến trình bật các gene chi phối tinh hoàn và tiến trình tắt các gene chi phối buồng trứng, bằng cách chi phối các gene *SOX*[1].

Khi không có *SRY*, đồng nghĩa với không có SRY, *SOX9* cũng không có biểu hiện gene. Do không có biểu hiện của *SOX9*, các gene chi phối tinh hoàn sẽ không được bật, hoặc sẽ không giữ được trạng thái mở. Cũng do không có biểu hiện của *SOX9* mà gene chi phối buồng trứng sẽ không giữ được trạng thái tắt.



Hình 3: *SRY* gene là một gene chủ của tiến trình xác định giới tính tuyến sinh dục, tác động trực tiếp hay thông qua điều hòa hoạt động các gene *SOX* (trong đó có *SOX9*). Khi có *SRY*, SRY protein sẽ trực tiếp bật các gene tinh hoàn và đồng thời tắt các gene buồng trứng. Bên cạnh đó, SRY protein mở *SOX 9*. Hoạt động của SOX 9 protein là giữ cho các gene kiểm soát buồng trứng ở trạng thái tắt, đồng thời bật hay giữ cho các gene kiểm soát tinh hoàn ở trạng thái mở.

Nguồn: Khoa Y, Đại học UCSF

Như vậy, sự hiện diện của *SRY* gene sẽ định hướng cho tuyến sinh dục sơ khai phát triển thành tinh hoàn.

[1] *SOX* gene (*SRY* related HMG-box). Như tên gọi, *SOX* là các gene chịu sự chi phối của protein SRY. *SOX* được phiên mã và dịch mã thành các HMG-box trực tiếp điều hòa các tuyến sinh dục. Trong các *SOX*, thì *SOX9* là gene được khảo sát nhiều nhất, thuộc nhiễm sắc thể 17.

Ngược lại, sự vắng mặt của *SRY* sẽ làm cho tuyến sinh dục phát triển, với các điều kiện xác định, theo hướng buồng trứng.

SRY và SOX9 không phải là các yếu tố duy nhất can thiệp vào hình thành tuyến sinh dục. Tham gia vào tiến trình này còn có DAX1. DAX1 có tác dụng đối kháng với tác động chuyển mã của SOX9 trên các gene tùy thuộc.

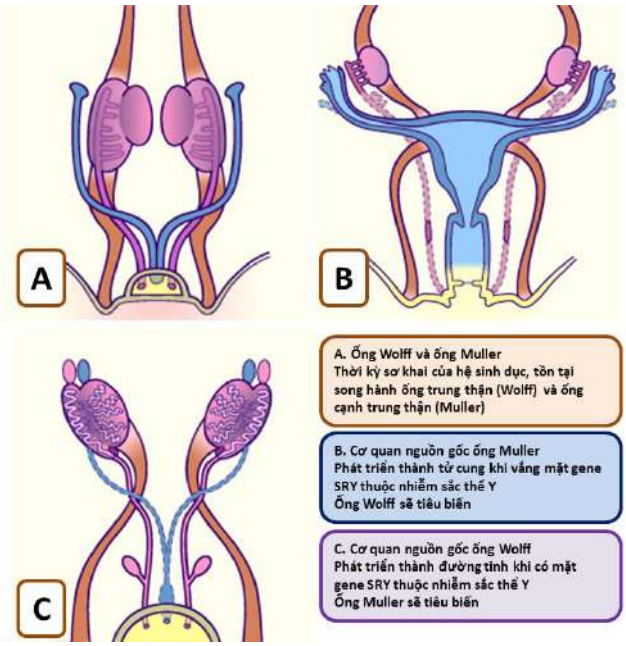
WNT4 là một gene thuộc nhiễm sắc thể 1, biểu hiện bằng protein WNT4. WNT4 điều hòa gene *NR0B1* thuộc nhiễm sắc thể X. Biểu hiện của *NR0B1* chính là protein DAX1. Cần phải có hai copies của *NR0B1* để gene này có thể được biểu hiện qua DAX1.

Như vậy buồng trứng được hình thành khi thỏa hai điều kiện là vắng mặt của SRY-SOX9 và đồng thời có sự hiện diện của WNT4-DAX1.

Tinh hoàn sơ khai chế tiết AMH. AMH là hormone định hình đường sinh dục phát triển theo hướng nam.

Tuyến sinh dục sẽ kiểm soát tiến trình biệt hóa đường sinh dục. Sự kiểm soát này được thực hiện thông qua Anti-Mullerian Hormone (AMH), là hormone chủ của tuyến sinh dục sơ khai.

Ở *phôi thai* nam, ngay từ thời điểm 8 tuần tuổi phôi, AMH đã được chế tiết từ các tế bào Sertoli của tinh hoàn. AMH gây ra hiện tượng thoái triển của hệ thống ống Müller, cho phép ống Wolff phát triển thành đường sinh dục nam dưới tác dụng của testosterone. Vì thế, AMH còn được gọi là chất ức chế Müller (Müllerian-inhibiting substance) (MIS).



Hình 4: *SRY* can thiệp vào tiến trình biệt hóa đường sinh dục thông qua hoạt động của tinh hoàn sơ khai.

Tinh hoàn sơ khai được xác định bằng gene *SRY*, sẽ chế tiết AMH và testosterone. AMH sẽ tác động lên hệ thống ống Müller, làm thoái triển hệ thống này. Testosterone tác động trên hệ thống ống Wolff, làm hệ thống này phát triển thành đường tinh.

Khi vắng mặt gene *SRY*, tuyến sinh dục sẽ phát triển theo hướng "mặc định" là buồng trứng. Buồng trứng sơ khai không sản xuất AMH. Vắng mặt AMH, hệ thống Müller tiếp tục phát triển, tạo ra đường sinh dục nữ.

Nguồn: embryology.ch

Khi vắng mặt tinh hoàn, tức không có AMH, đường sinh dục sẽ phát triển theo hướng nữ.

Ở *phôi thai* nữ, tại các thời điểm rất sớm, không có hoạt động chế tiết AMH. Vắng mặt của AMH cho phép duy trì sự tồn tại và phát triển của ống Müller trở thành phần trên của đường sinh dục nữ: vòi Fallope, tử cung và phần trên âm đạo.

LOCUS *AZF*

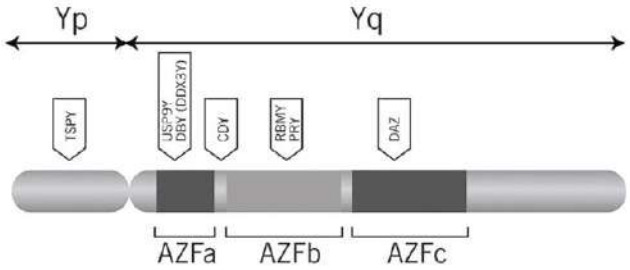
AZF là các loci nằm trên Yq11, có vai trò trong hoàn tất tiến trình sinh tinh.

Vùng *AZF* được xem như là một vùng chứa các gene tham gia vào tiến trình sinh tinh.

AZF gồm có 3 tiểu vùng *AZF*a (1-3 Mb), *AZF*b (1-3 Mb) và *AZF*c (500kb).

Các gene *AZF* tham gia vào các giai đoạn khác nhau của tiến trình sinh tinh, từ sản sinh giao tử đến biệt hóa và trưởng thành giao tử. Tuy nhiên, vai trò chính xác của các gene này trong tiến trình sinh tinh chưa được hiểu rõ.

Các đột biến vi mất đoạn mới phát sinh (*de novo* microdeletions) của vùng này sẽ ảnh hưởng đến chức năng sinh sản của người nam.



Hình 5: :Locus *AZF*

Locus này là một vùng chứa rất nhiều gene tham gia vào tiến trình sinh tinh. Cho đến nay, trách vụ cụ thể của các gene này vẫn chưa được hiểu biết một cách thấu đáo.
Người ta biết rằng các đột biến *de novo* của các gene này ảnh hưởng đến sinh tinh và biệt hóa trưởng thành tinh trùng. Các đột biến này thường rất nhỏ, được gọi là các vi mất đoạn (microdeletion).

Nguồn: slideshare.net

CÁC GENE KHÁC CỦA NHIỄM SẮC THỂ Y

Nhiễm sắc thể Y có tương tác với nhiễm sắc thể X.

Khảo sát người nữ với hội chứng Turner 45,X0 cung cấp nhiều thông tin hữu ích về "*vai trò ngoài giới tính*" của nhiễm sắc thể Y.

Người nữ với hội chứng Turner (45,X0) thể hiện ra ngoài là kiểu hình nữ, với bất thường tăng trưởng, vô sinh, bất thường giải phẫu học và khiếm khuyết nhận thức chọn lọc.

Cấu tạo của nhiễm sắc thể X ở người nữ bình thường (46,XX), ở người nam (46,XY) bình thường và ở người nữ Turner (45,X0) là hoàn toàn giống nhau. Vậy người nam 46,XY và người nữ 45,X0 có gì khác biệt? Vì sao cả người nam 46,XY lẫn người nữ 45,X0 cùng là các cá thể không có nhiễm sắc thể X thứ nhì, nhưng lại có các biểu hiện khác biệt? Vì sao người nữ 46,XX cũng như người nam 46,XY lại không có các biểu hiện bất thường thấy ở người nữ 45,X0?

Để giải thích, các gene tham gia vào tiến trình này phải thỏa cả 2 điều kiện: (1) chúng phải hiện diện trên cả 2 nhiễm sắc thể X và Y, và (2) chúng phải có tương tác lên nhau, như trong một cặp nhiễm sắc thể thường.

Các gene trên nhiễm sắc Y đóng vai trò là yếu tố kích hoạt các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể X.

Ở người nữ bình thường 46,XX, các gene thuộc nhiễm sắc thể X thứ nhất được kích hoạt bởi các gene tương đồng với nó thuộc nhiễm sắc thể X thứ nhì. Tương tự, ở người nam bình thường, các gene thuộc nhiễm sắc thể X duy nhất được kích hoạt bởi các gene tương đồng tìm thấy trên nhiễm sắc thể Y. Các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể Y tương tác và kích hoạt các gene tương đồng thuộc nhiễm sắc thể X.

Người nữ 45,X khác người nam 46,XY ở chỗ người nữ 45,X không có các gene kiểm soát và kích hoạt các gene chức năng trên nhiễm sắc thể X thứ nhất. Các gene này, hoặc nằm trên nhiễm sắc thể X thứ nhì, hoặc nằm trên nhiễm sắc thể Y. Các gene trên nhiễm sắc thể X không được kích hoạt, dẫn đến biểu hiện kiểu hình của hội chứng Turner.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
2. The human Y chromosome: the biological role of a "functional wasteland". Journal of Biomedicine and Biotechnology.

Nhiễm sắc thể X
Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X
Bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm cấu trúc của nhiễm sắc thể X
2. Trình bày được cơ chế của hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X
3. Trình bày được ảnh hưởng của bất hoạt nhiễm sắc thể X trên sự di truyền bệnh liên kết với nhiễm sắc thể X

NHIỄM SẮC THỂ X LÀ MỘT ALLOSOME

Bộ nhiễm sắc thể của người có 23 cặp nhiễm sắc thể, gồm 22 cặp nhiễm sắc thể thường (autosome) và 1 cặp nhiễm sắc thể giới tính (allosome).

Ở người nữ, cặp nhiễm sắc thể giới tính được tạo từ hai nhiễm sắc thể X tương đồng. Tuy nhiên, nhiễm sắc thể X có qui luật hoạt động riêng, khác hẳn một cặp autosome.

Người nữ là nữ bởi họ không có nhiễm sắc thể Y, chứ không phải là do họ có thêm một nhiễm sắc thể X thứ nhì.

Nhiễm sắc thể X không có chức năng xác định giới tính. Chức năng này là của nhiễm sắc thể Y.

Nhiễm sắc thể Y mang gene *SRY*, là gene quyết định việc tuyến sinh dục phát triển theo chiều hướng tinh hoàn. Có thể nói "nhiễm sắc thể Y là nhiễm sắc thể nam"[1].

Trái lại, dù rằng nhiễm sắc thể X có chứa gene tham gia chi phối hình thành buồng trứng[2], nhưng gene này không phải là gene chủ để quyết định việc tuyến sinh dục phát triển thành buồng trứng[3]. Vì thế, *không thể nói* "nhiễm sắc thể X là nhiễm sắc thể quyết định kiểu hình và kiểu tuyến sinh dục nữ".

Người nữ là nữ bởi lý do chủ yếu là họ không có nhiễm sắc thể Y, chứ không phải là do họ có thêm một nhiễm sắc thể X thứ nhì.

Nhiễm sắc thể X chứa khoảng 1,000 gene.

Nhiễm sắc thể X có kích thước tương đối lớn, có một khối lượng bình sắc rộng và có một khối lượng dị sắc hẹp.

Nói một cách khác, nhiễm sắc thể X liên quan đến rất nhiều biểu hiện gene.

Các gene trên nhiễm sắc thể X là các gene với biểu hiện một allele.

Qui luật Mendel chi phối tất cả các gene hoạt động theo cơ chế các cặp allele. Hầu hết các biểu hiện tính trạng đều tuân theo định luật di truyền của Mendel.

Tuy nhiên, một số gene không tuân theo qui luật Mendel. Chúng là các gene với biểu hiện một allele.

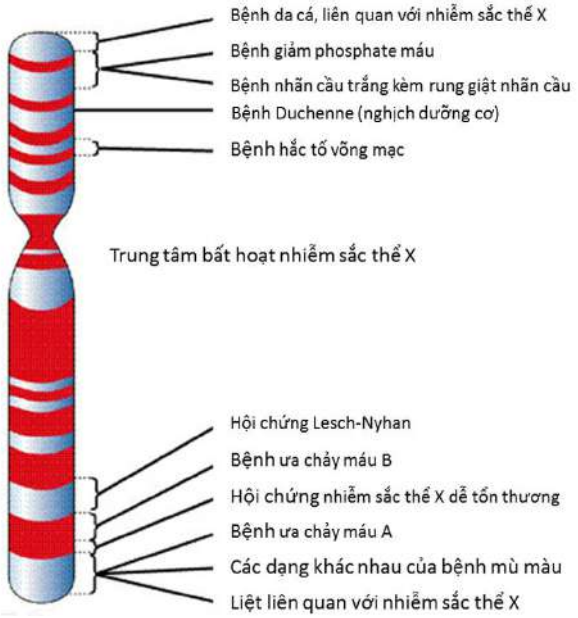
Đột biến của gene thuộc nhiễm sắc thể X có thể gây "bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X" (X-linked).

Đột biến gây bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X được xếp vào nhóm các tính trạng biểu hiện một allele.

Đột biến của gene thuộc nhiễm sắc thể X có thể gây "bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X" (X-linked). Có hơn 60 bệnh di truyền liên kết với X đã được nhận diện.

Di truyền của các bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X này không tuân theo các định luật Mendel cho các bệnh lý di truyền theo autosome. Đột biến gây bệnh di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X được xếp vào nhóm các tính trạng biểu hiện một allele.

Lý giải quan trọng nhất cho hiện tượng di truyền một allele của các bệnh liên kết với X là chỉ có một trong hai nhiễm sắc thể X ở trạng thái hoạt động. Nhiễm sắc thể X thứ nhì luôn bị bất hoạt (X inactivation).



Hình 1: Bản đồ các gene liên quan đến các bệnh lý di truyền có liên quan đến nhiễm sắc thể X.

Lưu ý đến vùng gene có nhiệm vụ bất hoạt nhiễm sắc thể X nằm ở lân cận trung thể (X inactivation locus)

Nguồn: desertbruchid.net

[1] Xem thêm bài *Nhiễm sắc thể Y*

[2] Gene *NR0B1*, xem bài *Nhiễm sắc thể Y* và phần tiếp theo sau của bài.

[3] Gene chủ của hình thành và phát triển buồng trứng trong điều kiện vắng mặt biểu hiện của *SRY* là *WNT4*, thuộc nhiễm sắc thể 1. *WNT4* chi phối biểu hiện bằng DAX1 của *NR0B1*, xem bài *Nhiễm sắc thể Y* và phần tiếp theo sau của bài.

CÁC CÂU HỎI QUAN TRỌNG LIÊN QUAN ĐẾN SỐ LƯỢNG NHIỄM SẮC THỂ X

Câu hỏi thứ nhất:

Nữ (45,X0) và nam (46,XY) chỉ có một nhiễm sắc thể X.

Vì sao nữ (45,X0) có bất thường về phát triển thể chất, còn nam (46,XY) có phát triển thể chất bình thường?

Ở người nữ 46,XX thì một số loci của một nhiễm sắc thể X sẽ tương tác với các loci tương ứng với chúng trên nhiễm sắc thể X thứ nhì.

Ở người nam 46,XY các loci đó (trên X) sẽ tương tác với các loci tương ứng với chúng trên nhiễm sắc thể Y.

Người 45,X0 không có nhiễm sắc thể X thứ nhì, và cũng không có nhiễm sắc thể Y, nên các loci đề cập ở trên sẽ không có hiện tượng tương tác. Có phải chăng điều này đã dẫn đến biểu hiện bất thường ở cá thể 45,X0?

Câu hỏi thứ nhì:

Nhiễm sắc thể Y chứa rất ít gene. Nhiễm sắc thể X chứa rất nhiều gene. Phần lớn các gene này không có allele tương đồng trên nhiễm sắc thể Y.

Biểu hiện của các gene này có thay đổi theo số lượng của nhiễm sắc thể X không?

Vậy các allele này hoạt động như thế nào ở người nam, khi vắng mặt allele tương ứng?

Và các allele này hoạt động như thế nào khi có mặt của allele tương đồng nằm trên nhiễm sắc thể X thứ nhì ở người nữ?

Câu hỏi thứ ba:

Cá thể có lệch bội nhiễm sắc thể X (47,XXX) hay (47,XXY) thường có bất thường ở mức độ khác nhau về phát triển thể chất.

Vì sao có hiện tượng này?

Vậy sự hiện diện của các "siêu nhiễm sắc thể X" đã tác động như thế nào?

Các nhận định trên sẽ được giải thích thấu đáo bằng cơ chế biểu hiện một allele và sự bất hoạt nhiễm sắc thể X.

HIỆN TƯỢNG BẤT HOẠT NHIỄM SẮC THỂ X

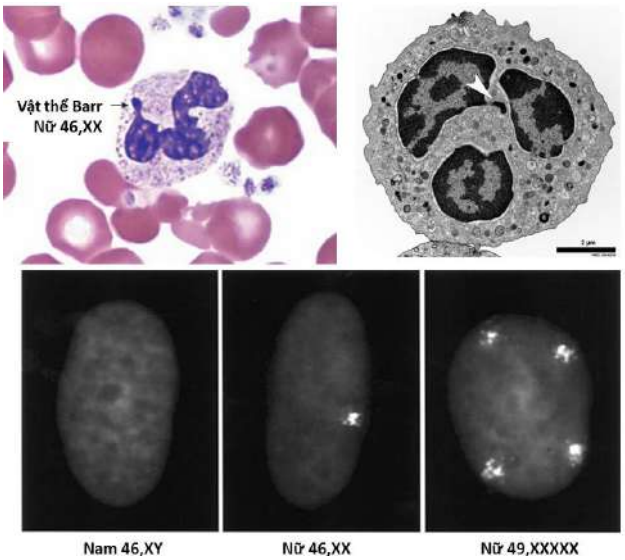
Một trong hai nhiễm sắc thể X phải bị bất hoạt, để đảm bảo rằng chỉ có một nhiễm sắc thể X hoạt động.

Ở cá thể nữ 46,XX mỗi gene trên nhiễm sắc thể X đều có hai allele. Tuy nhiên, chúng không hoạt động như các gene trên các autosome. Biểu hiện gene trên nhiễm sắc thể X là biểu hiện đơn allele. Nói cách khác, một trong hai nhiễm sắc thể X phải bị bất hoạt.

Điều này là cơ chế căn bản để đảm bảo hoạt động của nhiễm sắc thể X là như nhau ở người nữ và người nam (là chủ thể chỉ mang một nhiễm sắc thể X).

Nhiễm sắc thể X bất hoạt được nhìn thấy dưới dạng vật thể Barr khi khảo sát tế bào ở gian kỳ của phân bào (interphase).

Như vậy phải có một cơ chế để kiểm soát hoạt động của các nhiễm sắc thể X.



Hình 2a (trên, trái): Vật thể Barr (mũi tên) hay vật thể hình dùi trống (ở bạch cầu đa nhân trung tính) là dấu vết của nhiễm sắc thể X bất hoạt.

Hình 2b (trên, phải): Hình quét kính hiển vị điển tử vật thể Barr ở bạch cầu đa nhân trung tính.

Hình 2c (dưới): Trong điều kiện bình thường, chỉ có một nhiễm sắc thể X hoạt động. Khi số lượng nhiễm sắc thể X ≥ 2, các nhiễm sắc thể X dôi ra sẽ bất hoạt, thể hiện bằng các chấm trắng trên nhuộm Xsit.

Nguồn: unsw.edu.au

Trung tâm bất hoạt X (*Xic*) nằm trên nhiễm sắc thể X có một vai trò quan trọng trong di truyền liên kết với X.

Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X chịu sự chi phối của vùng gene thuộc nhiễm sắc thể X (X inactivation center) (*Xic*).

Bất hoạt nhiễm sắc thể X xảy ra nhờ khử acetyl histone và methyl hóa các gene.

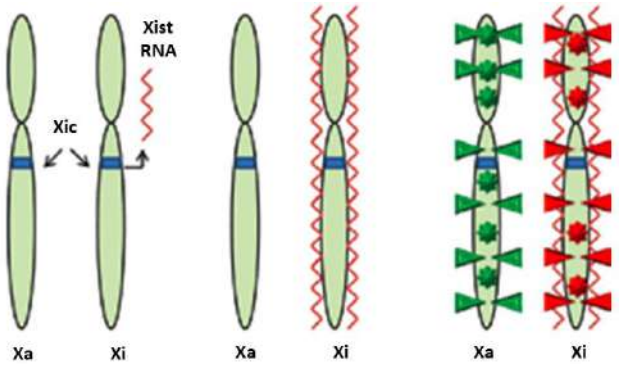
Để có thể biểu hiện ra ngoài, các gene thuộc tế bào sinh dưỡng phải được mở. Tiến trình mở DNA được thực hiện thông qua acetyl hóa histone. Tiến trình mở gene được thực hiện thông qua khử methyl các đảo CpG. Ngược lại, khử acetyl histone và methyl hóa đảo CpG là các cơ chế đóng DNA và gene.

Trong cơ chế bất hoạt nhiễm sắc thể X, một trong hai nhiễm sắc thể X sẽ "được chọn" để bị bất hoạt. *Xic* của nhiễm sắc thể X "được chọn" để bị bất hoạt sẽ có hoạt động chuyển mã biểu hiện qua một ncRNA là Xist RNA (X-inactive specific transcript RNA).

Xist RNA sẽ gắn vào hầu hết vật chất di truyền của nhiễm sắc thể X được chọn để bị bất hoạt, phong tỏa tiến trình acetyl hóa histone của DNA và khử methyl gene trên nhiễm sắc thể X.

Ở người nữ 46,XX một nhiễm sắc thể X có nguồn gốc từ cha và một nhiễm sắc thể X còn lại có nguồn gốc từ mẹ. Việc nhiễm sắc thể X nào bị bất hoạt là ngẫu nhiên, và không giống nhau cho các dòng tế bào [4].

[4] Thực ra thì việc chọn nhiễm sắc thể để bị bất hoạt cũng không hoàn toàn ngẫu nhiên. Trong nhiều trường hợp (nhưng *không phải là luôn luôn*), nhiễm sắc thể X nào mang gene đột biến đột biến sẽ trở thành nhiễm sắc thể X được chọn để bị bất hoạt.



Hình 3: Xist là một ncRNA, được chuyển mã từ *Xic* của nhiễm sắc thể X "được chọn để bị bất hoạt" (Xi).

Xist sẽ gắn vào vật liệu di truyền của Xi, trên toàn bộ chiều dài của Xi. Tiến trình khử acetyl của histone (các tam giác đỏ) và methyl hóa các gene của các loci điều hành (các ngôi sao đỏ) trên Xi bị ức chế. Nhiễm sắc thể trở nên bị bất hoạt.
Trong khi đó, trên nhiễm sắc thể X hoạt động (Xa), các tiến trình acetyl hóa histone (các tam giác xanh) và khử methyl các loci điều hành (các ngôi sao xanh) xảy ra bình thường, dẫn đến biểu hiện đơn allele.

Nguồn: epigenie.com/epigenie-learning-center/epigenetics/epigenetic-regulation/

DI TRUYỀN LIÊN KẾT VỚI X

Hãy trở lại với định luật di truyền của Mendel.

Nếu một tính trạng được di truyền theo allele lặn và đồng thời allele này nằm trên nhiễm sắc thể thường, thì kiểu hình này chỉ được biểu hiện ra ngoài khi allele ở trạng thái đồng hợp tử lặn.

Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X làm thay đổi hoàn toàn biểu hiện của gene.

Do có một nhiễm sắc thể X bị bất hoạt nên trước tiên có thể xem như chỉ có một nhiễm sắc thể X duy nhất. Đó là nhiễm sắc thể X đang hoạt động (Xa).

Các allele trên nhiễm sắc thể X bị bất hoạt (Xi) sẽ không can thiệp trên biểu hiện của allele tương ứng trên Xa.

Bệnh liên kết với nhiễm sắc thể X có thể được di truyền kiểu trội (dominant) hay lặn (recessive).

Một bệnh đã được xác định là di truyền trội sẽ vẫn không được biểu hiện, nếu các allele ở trạng thái dị hợp tử (Dd) và đồng thời (D) nằm trên Xi.

Tương tự, một bệnh đã được xác định là di truyền lặn và ở một cá thể dị hợp tử (Rr), thì bệnh vẫn cứ được biểu hiện khi (r) nằm trên Xa và (R) nằm trên Xi.

Như vậy, khó lòng áp dụng khái niệm di truyền theo gene lặn hay trội cho các bệnh liên kết với nhiễm sắc thể X.

Có thể phải chấm dứt việc dùng thuật ngữ di truyền gene trội (hay lặn) cho bệnh di truyền liên kết với X.

Sự phức tạp của các bệnh lý di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X chưa dừng lại ở điểm này.

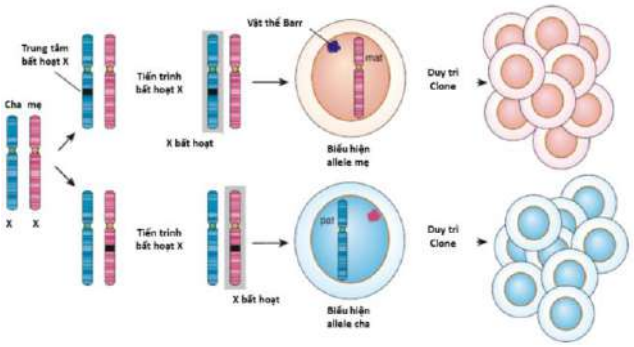
Xi có thể là nhiễm sắc thể X có nguồn gốc cha hay cũng có thể là nhiễm sắc thể X có nguồn gốc từ mẹ. Các clone tế bào khác nhau về Xi là nhiễm sắc thể X có nguồn gốc cha hay nguồn gốc mẹ.

Việc mẹ mang một allele trội (D) có thể không có biểu hiện nếu như Xi có nguồn gốc từ mẹ, nhưng vẫn sẽ được biểu hiện nếu Xi là X có nguồn gốc từ cha.

Một bệnh lý có thể có có nhiều tính trạng, biểu hiện trên nhiều mô tế bào khác nhau.

Ở clone này Xi có thể là nhiễm sắc thể X từ cha, ở clone khác Xi lại là X có nguồn gốc từ mẹ. Từ đó, dẫn đến việc các bệnh lý di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X có tính đa dạng về kiểu hình.

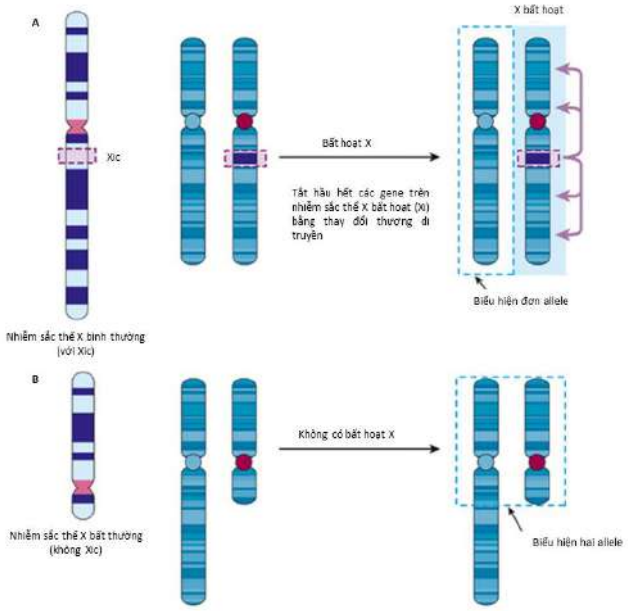
Cuối cùng, tính chất phức tạp của vấn đề còn nằm ở chỗ Xi không bị bất hoạt toàn phần. Khoảng 15% gene thuộc nhiễm sắc thể X có biểu hiện hai allele. Điều này xác nhận rằng đã có hiện tượng đào thoát khỏi bất hoạt của một số gene thuộc Xi. Hiện tượng đào thoát khỏi bất hoạt của một số gene trên Xi tạo ra bất hoạt dạng khảm đa dạng của Xi. Khi đó, biểu hiện bệnh lý sẽ trở nên cực kỳ phức tạp.



Hình 4: Nhiễm sắc thể X bất hoạt có thể có nguồn gốc từ cha hay từ mẹ. Hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X xảy ra khác nhau ở các dòng tế bào sinh dưỡng khác nhau.
Mỗi dòng tế bào (clone) có biểu hiện bất hoạt nhiễm sắc thể X riêng, tức từ cha hay từ mẹ.

Nguồn: Thompson & Thompson genetics in medicine

Nếu một nhiễm sắc thể X bị đột biến mất đoạn *Xic*, thì sẽ không có hiện tượng bất hoạt nhiễm sắc thể X xảy ra.



Hình 5: Cơ chế xuất hiện biểu hiện hai allele của nhiễm sắc thể X: thiếu Xic trên nhiễm sắc thể phải bị bất hoạt.

Nguồn: Thompson & Thompson genetics in medicine

Vì một trong hai nhiễm sắc thể X là nhiễm sắc thể X không có *Xic*, nên nhiễm sắc thể bị đột biến không chuyển

mã Xist được và đương nhiên là nhiễm sắc thể bị đột biến không có *Xic* này sẽ không thể chuyển thành Xi. Nó hoạt động như một Xa.

Trong khi đó, do chỉ tồn tại có một *Xic*, nên tế bào mặc định rằng chỉ có một nhiễm sắc thể X (nhưng lại là nhiễm sắc thể có *Xic*). Nhiễm sắc thể duy nhất có *Xic* sẽ hoạt động như một nhiễm sắc thể duy nhất, vì thế không sản xuất Xist, trở thành một Xa thứ nhì.

Do có hai nhiễm sắc thể hoạt động như hai Xa, và không có nhiễm sắc thể nào là Xi, nên mọi gene trên phần còn lại của nhiễm sắc thể X sẽ hoạt động theo cơ chế biểu hiện 2 allele, thay vì theo cơ chế biểu hiện một allele.

NHIỄM SẮC THỂ X VÀ CÁC GENE THAM GIA HÌNH THÀNH BUỒNG TRỨNG

Gene *NR0B1* của nhiễm sắc thể X tham gia vào việc hình thành buồng trứng, thông qua biểu hiện của nó là DAX1.

Điều kiện tiên quyết của hình thành buồng trứng là sự vắng mặt của SRY.

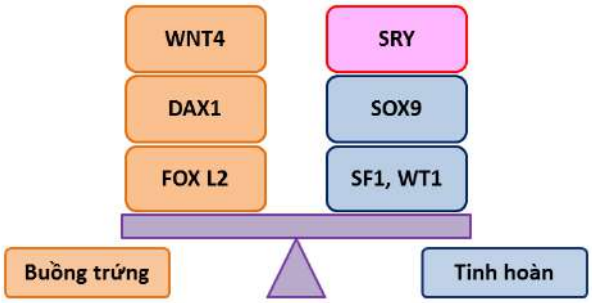
Tuy nhiên, khi đã thỏa điều kiện tiên quyết thì sự hình thành buồng trứng còn chịu sự chi phối của các gene khác.

WNT4 là một gene thuộc nhiễm sắc thể 1, được biểu hiện bằng protein WNT4. WNT4 chi phối biểu hiện qua DAX1 của *NR0B1* thuộc nhiễm sắc thể X.

Lưu ý rằng gene *NR0B1* chỉ được biểu hiện khi nó có đủ 2 copies.

DAX1 có tác động đối vận với SOX9, điều hòa các gene theo chiều hướng ngược lại với SOX9.

Tham gia vào cơ chế kiểm soát thành tạo buồng trứng còn có một số gene khác, cũng thuộc nhiễm sắc thể thường (*FOX L2* hay *SOX3*). Biểu hiện của các gene này sẽ mở các gene chi phối buồng trứng, hoạt động trong bối cảnh không có SRY và SOX9.



Hình 6: Các yếu tố chi phối hình thành tinh hoàn và buồng trứng.

SRY hiện diện khi có *SRY* (thuộc Y). SRY điều hòa lên *SOX9* (thuộc NST thường). SOX9 điều hòa lên các gene tinh hoàn, và điều hòa xuống các gene buồng trứng. SOX9 bị ức chế bởi DAX1.
WNT4 (thuộc NST thường) biểu hiện qua WNT4. WNT4 điều hòa lên *NR0B1*. Khi có đủ 2 copies, *NR0B1* sẽ biểu hiện bằng DAX1. DAX1 ức chế SOX9.
Ngoài ra còn có các gene ngoài allosome khác tham gia như SF1, SOX3, FOX L2…

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. HCM

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
2. Morey C, Avner P (2011). The demoiselle of x-inactivation: 50 years old and as trendy and mesmerising as ever. PLoS Genet 7(7): e1002212. doi:10.1371/journal.pgen.1002212.
3. Berletch JB. Genes that escape from X inactivation. Hum Genet. 2011 August ; 130(2): 237–245. doi:10.1007/s00439-011-1011-z.

Xác định giới tính ở loài người
Bất thường giới tính

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các loại giới tính ở loài người
2. Trình bày được cơ chế hình thành một số bất thường giới tính

XÁC ĐỊNH GIỚI TÍNH Ở LOÀI NGƯỜI

Một cách tổng quát, trong điều kiện bình thường giới tính ở loài người được xác định như sau:

Trong điều kiện bình thường, hiện diện của nhiễm sắc thể Y dẫn đến giới tính theo nhiễm sắc thể là nam, giới tính theo tuyến sinh dục là nam, giới tính theo cơ quan sinh dục lúc sanh là nam.

Hiện diện của nhiễm sắc thể Y[1] qui định kiểu di truyền là có Y: giới tính theo nhiễm sắc thể là nam.

Biểu hiện của gene *SRY* thuộc nhiễm sắc thể Y qui định kiểu tuyến sinh dục là tinh hoàn: giới tính theo tuyến sinh dục là nam.

Tinh hoàn sản xuất AMH gây thoái triển hệ thống ống Muller và gây phát triển hệ thống Wolff : giới tính theo cơ quan sinh trên (trong) là nam.

Cơ quan sinh dục tiếp nhận testosterone để hình thành đặc điểm sinh dục ngoài, thứ phát của androgen: giới tính theo kiểu hình là nam.

Trong điều kiện bình thường, vắng mặt của nhiễm sắc thể Y[2] dẫn đến giới tính theo nhiễm sắc thể là nữ, giới tính theo tuyến sinh dục là nữ, giới tính theo cơ quan sinh dục lúc sanh là nữ.

Khi không có mặt nhiễm sắc thể Y, biệt hóa giới tính sẽ theo hướng tổng quát sau:

Vắng mặt của nhiễm sắc thể Y[3] qui định kiểu di truyền là không có Y: giới tính theo nhiễm sắc thể là nữ.

Vắng mặt gene *SRY* tắt các gene kiểm soát tinh hoàn và mở các gene kiểm soát buồng trứng[4], làm cho tuyến sinh dục phát triển theo hướng buồng trứng: giới tính theo tuyến sinh dục là nữ.

Buồng trứng phôi thai không sản xuất AMH. Do không có AMH nên các cơ quan Mullerian tiếp tục tồn tại và phát triển, đồng thời không có testosterone làm cho hệ thống ống Wolff không phát triển: giới tính theo cơ quan sinh trên (trong) là nữ.

Buồng trứng không có testosterone làm cho cơ quan sinh dục ngoài phát triển theo hướng nữ: giới tính theo kiểu hình lúc sanh là nữ.

Bất cứ cá thể nào có công thức cặp allosome chứa nhiễm sắc thể Y đều là các cá thể mà tuyến sinh dục sẽ phát triển theo chiều hướng tinh hoàn.

Nói chính xác là sự hiện diện của *SRY* là điều cốt lõi để có kiểu tuyến sinh dục nam, và do đó, có kiểu hình nam.

Người nam 46,XY là một cá thể bình thường.

Người nam 46,XY là một cá thể bình thường, với tinh hoàn phát triển bình thường, nằm trong bìu và cơ quan sinh dục ngoài của nam phát triển đầy đủ. Tiến trình sinh tinh xảy ra bình thường.

Bất cứ cá thể nào có công thức cặp allosome không chứa nhiễm sắc thể Y đều là các cá thể mà tuyến sinh dục sẽ phát triển theo chiều hướng buồng trứng.

Nói chính xác là sự vắng mặt của *SRY* là điều kiện cốt lõi[5] để có kiểu tuyến sinh dục nữ, và do đó, có kiểu hình nữ.

Người nữ 46,XX là một cá thể bình thường.

Người nữ 46,XX là một cá thể bình thường, với buồng trứng phát triển bình thường, nằm trong ổ bụng và cơ quan sinh dục trong ngoài của nữ phát triển đầy đủ. Cơ quan sinh dục ngoài cũng có biểu hiện nữ.

LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ GIỚI TÍNH

Người nữ 45,X0 (hội chứng Turner)

Hội chứng Turner 45,X0 (cổ điển) là một cá thể có kiểu hình nữ, kèm theo các bất thường thể chất đa dạng.

Bất thường kiểu hình liên quan đến vấn đề bất hoạt nhiễm sắc thể X.

Hội chứng Turner là một hội chứng khá phổ biến. Tần suất của hội chứng là khoảng 1-2% tổng số thai lâm sàng. Tuy nhiên, 99% các bào thai 45,X0 sẽ bị sẩy hay chết. Việc này dẫn đến xuất độ của hội chứng Turner lúc sanh chỉ còn vào khoảng 1:2500 trẻ sơ sinh nữ.

Cổ điển, hội chứng được mô tả bởi karyotype 45,X0. Kiểu karyotype cổ điển này thấy trong 45% các trẻ gái có hội chứng Turner.

Tuy nhiên, một phần lớn các trẻ còn lại không có kiểu karyotype kinh điển như trên. Ở các trẻ này, nhiễm sắc thể

[1] Đẳng bội (46,XY), lệch bội (47,XXY)…

[2] Sự hiện diện của hai nhiễm sắc thể X là đảm bảo cho sự hiện diện của 2 copies của *NR0B1* để *NR0B1* có biệu hiện gene, xem bài *Nhiễm sắc thể Y*, và bài *Nhiễm sắc thể X*.

[3] Đẳng bội (46,XX), lệch bội (45,X) (47,XXX)

[4] Cần có 2 copies của *NR0B1*. Xem bài *Nhiễm sắc thể X*.

[5] Điều kiện cần nhưng chưa phải là điều kiện đủ

X chỉ bị mất đoạn một phần. Độ lớn (kích thước) của mất đoạn có liên quan đến độ nặng của biểu hiện kiểu hình.

Trẻ thấp bé, với buồng trứng suy thoái rất sớm, cổ bạnh, tai đóng thấp, bất thường tim trái, bất thường ngón thứ tư của bàn tay… là các biểu hiện đa dạng của hội chứng Turner.

Hình 2: Hội chứng Turner với cổ bạnh, tai thấp và tóc mọc thấp

Nguồn: researchgate.net

Cơ chế bất hoạt nhiễm sắc thể X là cơ chế quan trọng đảm bảo cho không có hiện tượng "quá liều" các gene thuộc X ở người nữ, đảm bảo là các gene thuộc X hoạt động như nhau ở cả người nam và người nữ.

Người 45,X0 chỉ có một nhiễm sắc thể X.

Nhiễm sắc thể X duy nhất này sẽ được mặc định là Xa. Và đương nhiên là do không có nhiễm sắc thể X thứ nhì nên sẽ không có Xi.

Như vậy, nếu chỉ căn cứ vào lý thuyết bất hoạt nhiễm sắc thể X thì việc có hay không có nhiễm sắc thể X thứ nhì không ảnh hưởng gì đến hoạt động của các gene trên X.

Tuy nhiên, những trường hợp 45,X0 lại là những trường hợp mà biểu hiện của hội chứng Turner là đầy đủ nhất, trong khi đó, những trường hợp hội chứng Turner với kiểu 46,X,X^- (X mất đoạn) thì biểu hiện là không hoàn toàn và thường có liên quan đến độ lớn của đoạn bị mất.

Như vậy, không phải tất cả các gene thuộc X đều bị phong tỏa bởi tiến trình bất hoạt.

Cũng có thể là do việc không có đủ các allele cần thiết (thuộc Y hay thuộc X) cũng như biểu hiện gene, tính suy kém của allele đơn bội (haploinsufficiency), và sự đào thoát khỏi bất hoạt X, là cơ chế sâu xa của tính đa dạng trong biểu hiện kiểu hình ở hội chứng Turner.

Người nữ 47,XXX

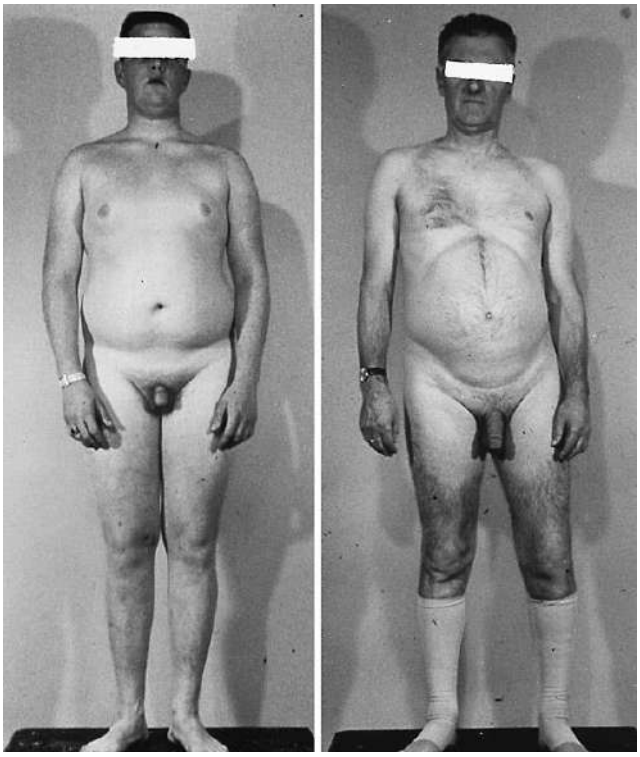
Biểu hiện của lệch bội 47,XXX liên quan đến bất hoạt không hoàn toàn các nhiễm sắc thể dư thừa.

Lệch bội 47,XXX là một cá thể có kiểu hình nữ, kèm theo các bất thường thể chất đa dạng.

Người nữ 47,XXX có đến 2 nhiễm sắc thể X phải bị bất hoạt. Biểu hiện của các cá thể này tùy thuộc vào mức độ bất hoạt thành công các nhiễm sắc thể X dư thừa.

Người nam 47,XXY (hội chứng Klinefelter)

Bất thường trong hội chứng Klinefelter 47,XXY liên quan đến khó khăn trong trao đổi Xp/Yp.



Hình 1a (trái): Người Nam với karyotype 47,XXY kinh điển

Hình 1b (phải): Người Nam với karyotype khảm 46,XY/47,XXY
Ghi nhận sự khác biệt về phân bố mỡ, kích thước vú, lông mặt, lông mu liên quan đến lượng androgen.

Nguồn: C. Alvin Paulsen, trích từ JAMA internal medicine

Người nam 47,XXY là một cá thể bất thường, với tinh hoàn kém phát triển hay thoái triển, dù rằng vị trí của tinh hoàn và chức năng sản xuất testosterone của các tế bào Leydig vẫn bình thường.

Tiến trình sinh tinh bị ảnh hưởng nghiêm trọng, do tiến trình phân bào thứ nhất giảm nhiễm bị ảnh hưởng bởi bất thường trao đổi ở PAR1 (Xp/Yp).

Họ có một số khó khăn trong học tập cũng như giao tiếp.

Khoảng 15% cá thể có hội chứng Klinefelter 47,XXY là ở dạng khảm 46,XY/47,XXY. Do tần suất cao tồn tại ở dạng khảm, nên các cá thể 46,XY/47,XXY các biểu hiện lâm sàng ra ngoài rất khác nhau.

KHÔNG TƯƠNG HỢP GIỚI TÍNH THEO NHIỄM SẮC THỂ VỚI GIỚI TÍNH THEO KIỂU HÌNH

Người "nam" 46,XX,SRY$^+$ (hội chứng de la Chapelle)

Người có karyotype 46,XX có thể có phenotype là nam, do hiện diện bất thường của *SRY* trên nhiễm sắc thể X.

Người có phenotype "nam" với karyotype 46,XX là một tình trạng không tương hợp giữa giới tính nhiễm sắc thể và giới tính kiểu hình cực hiếm, có tần suất chỉ khoảng 1:20,000 trẻ trai. Bất thường này có nguyên nhân là sự hiện diện bất thường của *SRY* trên nhiễm sắc thể X.

Đây là một đột biến *de novo*. Nguồn gốc *SRY* này là từ Yp bình thường, bị dịch chuyển theo PAR1 và gắn nhầm trên Xp trong giảm phân. Bắt chéo của nhiễm sắc thể X và Y xảy ra trên một khoảng rộng hơn vùng PAR, và gây hệ quả là làm cho *SRY* được gắn lên nhiễm sắc thể X trong giao tử đực.

Sự hiện diện của *SRY* trên nhiễm sắc thể X dẫn đến biểu hiện gene của *SRY*. SRY làm tuyến sinh dục sơ khai phát triển thành tinh hoàn, tiết AMH và gây thoái hóa hệ thống Müller. Cơ quan sinh dục phát triển heo hướng nam.

Tuy nhiên, do chịu ảnh hưởng của nhiều gene khác nằm trên nhiễm sắc thể X, nên người "nam" 46,XX,SRY$^+$ có biểu hiện các tính trạng nam với mức độ thay đổi.

Người "nam" 46,XX,*SRY*$^+$ bị bất thường sinh tinh do thiếu các gene thuộc Yq thuộc DAZ.

Tuy có tinh hoàn nhưng các cá thể "nam" 46,XX,SRY$^+$ là các chủ thể không thể có con. Việc người này sở hữu *SRY* chỉ đảm bảo cho tinh hoàn sơ khai phát triển, đảm bảo cho thoái triển ống Muller.

Tuy nhiên, việc không có hàng loạt các gene chi phối tiến trình sinh tinh thuộc các loci *AZF* nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể Y làm cho người này có tinh hoàn không chức năng sinh tinh.

Người "nữ" 46,XY,SRY$^+$ (hội chứng Swyer)

Người có karyotype 46,XY có thể có phenotype là nữ, do đột biến của gene *SRY* hoặc mất gene *SRY*.

Người có phenotype "nữ" với karyotype 46,XY là một tình trạng không tương hợp giữa giới tính nhiễm sắc thể và giới tính kiểu hình hiếm gặp.

Đột biến gene *SRY* hay mất gene *SRY* dẫn đến không còn biểu hiện của gene qua protein SRY.

Vắng mặt của protein SRY có hệ quả trực tiếp là không bật các gene lệ thuộc protein SRY chi phối tinh hoàn.

Bên cạnh đó, tuyến sinh dục sơ khai còn được chi phối bởi protein SOX9, là sản phẩm của dịch mã *SOX9*. Không có protein SOX9, các gene kiểm soát tinh hoàn chi phối bởi protein SOX9 hoặc không giữ được trạng thái mở, hoặc không được bật.

Như vậy, vắng mặt của protein SRY dẫn đến việc các gene chi phối tinh hoàn không được bật hay không được giữ ở trạng thái mở. Khi đó, tuyến sinh dục sơ khai bất thường không chế tiết AMH. Vắng mặt AMH làm cho đường sinh dục phát triển theo hướng nữ.

Thông thường, tuyến sinh dục của người "nữ" 46,XY,*SRY*$^-$ sẽ bị nghịch sản.

Tuy nhiên, không có tinh hoàn không đồng nghĩa với việc người nữ 46,XY,*SRY*$^-$ sẽ có buồng trứng.

Để buồng trứng được hình thành và phát triển, cần phải thỏa cùng lúc hai điều kiện là không có gene *SRY* và đồng thời phải có biểu hiện gene của một một số gene khác.

Trong hai điều kiện này, vắng mặt SRY là điều kiện cần, nhưng không phải là điều kiện đủ để hình thành buồng trứng. Biểu hiện của các gene liên đới với hình thành buồng trứng[6] ở ngoài nhiễm sắc thể Y, độc lập với *SRY* là điều kiện đủ cho sự kiện này. Hai gene quan trọng nhất trong các gene này là *WNT4* và *NR0B1*.

WNT4 là một gene thuộc nhiễm sắc thể 1, chi phối hình thành và phát triển nhiều tuyến nội tiết. Biểu hiện của *WNT4* là protein WNT4 protein. Protein WNT4 điều hòa *NR0B1* là một gene thuộc nhiễm sắc thể X.

NR0B1 là một gene thuộc nhiễm sắc thể X, biểu hiện bằng protein DAX1 (vì thế *NR0B1* còn được gọi là *DAX1* theo tên của protein mà nó biểu hiện). Protein DAX1 có chức năng vô hiệu hóa SOX9. *NR0B1* chỉ có biểu hiện gene khi có mặt đủ 2 copies, nói cách khác, khi có đủ hai nhiễm sắc thể X.

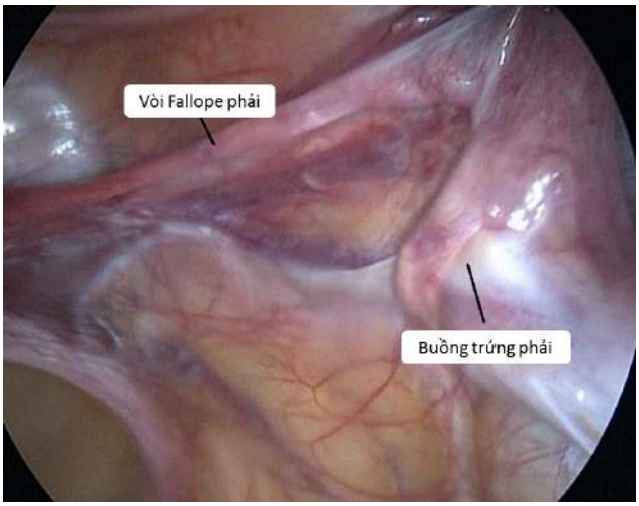
Người nữ 46,XX bình thường, sự vắng mặt của *SRY* và sự hiện diện của hai copies của *NR0B1* là điều kiện để hình thành buồng trứng.

Do người nữ 46,XY,*SRY*$^-$ do không có SRY, tuyến sinh dục không phát triển thành tinh hoàn, nhưng cũng do người này chỉ có 1 copy của *NR0B1* nên tuyến sinh dục cũng không phát triển thành buồng trứng. Các cá thể mang đột biến *SRY*$^-$ không có tinh hoàn, cũng không có buồng trứng, mà chỉ có tuyến sinh dục nghịch sản.

Tuyến sinh dục nghịch sản không có chức năng và tiềm ẩn nguy cơ phát triển thành ung thư. Tuyến sinh dục của "bà XY" cần phải được lấy bỏ, do nguy cơ ung thư cao của các tuyến này.

Đứa bé 46,XY,*SRY*$^-$ có đầy đủ các đặc trưng của cơ quan sinh dục ngoài và đường sinh dục trong là nữ. Chỉ có tuyến sinh dục là bất sản. Tuy nhiên, bất sản và nghịch sản tuyến sinh dục thường không được nhận ra.

Chỉ khi đến tuổi dậy thì, đứa trẻ sẽ không bao giờ dậy thì được do tình trạng bất sản tuyến sinh dục. "Bà XY" sẽ có tình trạng vô kinh nguyên phát, đồng thời cũng không phát triển các đặc tính sinh dục thứ phát.



Hình 3: "Buồng trứng" của "bà XY" qua nội soi ổ bụng
Tuyến sinh dục không phát triển do các gene chi phối tinh hoàn không được "bật", trong khi đó, các gene chi phối "bật" của buồng trứng thông qua *DAX1* không được kích hoạt.
Nguồn: Journal of Postgraduate Gynecology & Obstetrics

[6] *NR0B1* thuộc NST X, FOX L2 thuộc NST 3, và các gene khác

Người "nữ" 46,XY,*SRY*⁻ sẽ cần đến nội tiết buồng trứng ngoại sinh khi đến tuổi trưởng thành.

Người "nữ 46,XY" có phôi thai học của hệ thống Müller phát triển như mọi người nữ khác. Tuy nhiên, do không có tuyến sinh dục nữ, nên cũng không có các steroids sinh dục nữ.

Họ cần được dùng steroids ngoại sinh để duy trì sự phát triển của đường sinh dục để có thể thực hiện chức năng sinh sản sau này[7], cũng như tránh các ảnh hưởng của việc không có estrogen trên các cơ quan ngoài Müller.

Người "nữ" 46,XY với nhân đôi đoạn gene NR0B1

Người có karyotype 46,XY có thể có phenotype là nữ, nếu mang 2 copy của *NR0B1* trên X dẫn đến biểu hiện DAX1.

Gene *NR0B1* có thể bị nhiều đột biến, trong đó có đột biến nhân đoạn. Đột biến này của *NR0B1* tạo ra hai copies của gene *NR0B1* trên nhiễm sắc thể X.

Một cá thể 46,XY bình thường chỉ có một copy của NR0B1 do chỉ có một nhiễm sắc thể X, do đó không có biểu hiện gene bằng DAX1. Ở người 46,XY với lặp đoạn NR0B1 sẽ biểu hiện DAX1 do sở hữu hai copies của NR0B1. DAX1 ức chế SRY-SOX9, tạo nên kiểu hình nữ.

Người "nữ" 46,XY với đột biến gene SOX9

Người có karyotype 46,XY có thể có phenotype là nữ, nếu mang đột biến của *SOX9* gián đoạn biệt hóa tinh hoàn.

Đột biến của *SOX9* làm *SOX9* không được biểu hiện.

Hệ quả là toàn thể các gene chịu sự chi phối của SOX9 protein đều không được điều hòa.

Biểu hiện của tình trạng này khá giống với người nữ 46,XY,*SRY*⁻

Tuy nhiên bất thường của tuyến sinh dục là không giống nhau, do đột biến của *SOX9* chỉ ảnh hưởng đến các gene chịu sự chi phối của SOX9 mà thôi.

Người "nữ" 46,XY không nhạy cảm với androgen

Tình trạng không nhạy cảm hoàn toàn với androgen sẽ tạo ra một cá thể có karyotype 46,XY nhưng có kiểu cơ quan sinh dục ngoài là nữ, đồng thời không có các cơ quan sinh dục trong của hệ thống Mullerian.

Người "nữ" 46,XY không nhạy cảm với androgen (complete androgen insensitivity syndrome) vẫn có *SRY*. SRY định hướng được sự phát triển tinh hoàn sơ khai, chế tiết AMH và gây thoái triển hầu như hoàn toàn hệ thống Mullerian. "Bà 46,XY" do không nhạy cảm hoàn toàn với androgen không có vòi Fallope, không có tử cung và không có phần trên âm đạo. Tuyến sinh dục của người này là tinh hoàn.

Do không nhạy cảm với androgen, nên toàn bộ cơ quan sinh dục ngoài (kể cả vú) phát triển theo hướng nữ. Tinh hoàn không đi xuống được, vẫn còn ở lại trong ổ bụng và ở trạng thái thoái triển.

[7] Bằng thụ tinh trong ống nghiệm, với noãn bào xin từ người khác

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Thompson & Thompson Genetics in Medicine 8th edition. Tác giả Nussbaum. Nhà xuất bản Elsevier 2016.

Các steroid sinh dục
Cơ quan đích của các steroid sinh dục
Chu kỳ nội mạc tử cung và kinh nguyệt

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Phân biệt được hai cơ chế tác động khác nhau của steroid sinh dục: qua gien và không qua gien
2. Trình bày được các tác động của các steroid sinh dục trên nội mạc tử cung
3. Trình bày được các tác động của các steroid sinh dục trên chất nhầy cổ tử cung
4. Trình bày được các tác động của các steroid sinh dục trên cơ trơn tử cung và ống dẫn trứng
5. Giải thích được cơ chế của một số rối loạn kinh nguyệt thường gặp

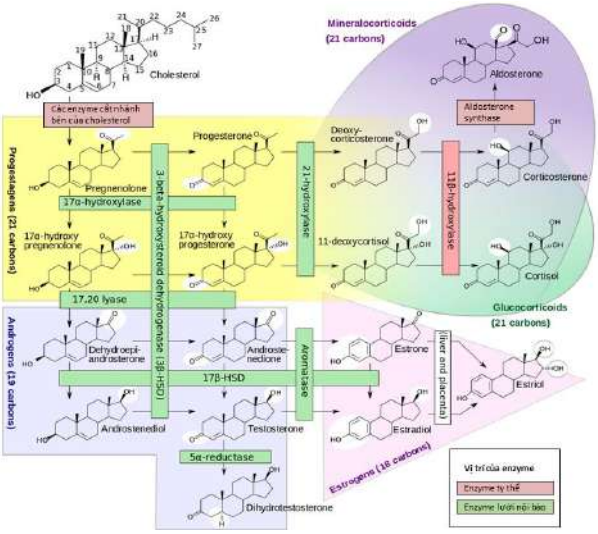
CÁC STEROID SINH DỤC VÀ CƠ QUAN ĐÍCH

Có 3 nhóm steroid sinh dục: progesterone (21 carbon), androgen (19 carbon), và estrogen (18 carbon).

Steroid sinh dục là thuật ngữ chung để chỉ các steroid có nguồn gốc từ các tuyến sinh dục nam và nữ.

Đặc trưng chung của các steroid sinh dục là cấu tạo khung steroid. Chúng cùng có chung guồn gốc là cholesterol. Các nhánh bên của cholesterol được cắt bỏ, tạo pregnenolone.

Quá trình sinh tổng hợp các steroid sinh dục chính là quá trình cắt ngắn dần phân tử pregnenolone có 21 carbon để tạo ra các steroid sinh dục có số nguyên tử carbon ít dần. Các phân tử steroid nhóm progesterone có 21 carbon, các phân tử steroid nhóm androgen có 19 carbon, và các phân tử steroid nhóm estrogen có 18 carbon.



Hình 1: Các steroids

Thuật ngữ các hormones steroid bao gồm cả các steroids sinh dục, các mineralocorticoids và các glucocorticoids.

Chúng có nguồn gốc chung là phân tử cholesterol.

Cholesterol sẽ được cắt bỏ các chuỗi bên, để trở thành pregnenolone.

Pregnenolone có 21 C, là phân tử gốc của tất cả các steroids.

Pregnenolone được hydroxy hóa, giữ nguyên 21 C để trở thành progesterone, mineralocorticoids hay glucocorticoids.

Pregnenolone được cắt bỏ 2 carbons để trở thành androgen có 19 C.

Đến lượt androgen được cắt bỏ 1 carbon nữa để thành estrogen có 18 C.

Nguồn: wikipedia

Androgen có nguồn gốc từ các nang noãn chưa lệ thuộc gonadotropin, giữ vai trò quan trọng trong giai đoạn này.

Sau khi được chiêu mộ, các nang noãn tiền hốc và nang hốc nhỏ là các nang noãn chưa lệ thuộc gonadotropin. DHEA và androstenedione là các sản phẩm chính của các nang noãn này.

Tại các nang noãn chưa lệ thuộc gonadotropin, androgen có vai trò chuẩn bị cho nang noãn có đủ khả năng để đi vào các giai đoạn phát triển sau đó[1].

Estradiol là estrogen quan trọng nhất, có nguồn gốc từ tế bào hạt của noãn nang và từ hoàng thể.

Estrogen có nguồn gốc chủ yếu từ tế bào hạt của các nang noãn đã được chiêu mộ và đang phát triển, và từ tế bào hoàng thể.

Estrogen được lưu hành dưới ba dạng chính: estrone (E_1), estradiol (E_2) và estriol (E_3).

Các nang noãn dùng androgen để tổng hợp estrogen. Hiện tượng này xảy ra nhờ men aromatase P_{450}.

Tế bào vỏ của nang noãn sử dụng pregnenolone làm nguyên liệu để tổng hợp androstenedione qua phân tử trung gian là dehydroepiandrosterone (DHEA).

Tại các nang hốc lớn, tế bào hạt của chúng sử dụng hầu hết lượng androstenedione từ tế bào vỏ cho hoạt động thơm hóa steroid, để tổng hợp estrone và estradiol. Vì thế, chúng phóng thích rất ít androgen vào máu ngoại vi.

Estrone là sản phẩm trực tiếp của tiến trình thơm hóa tiền chất của nó là androstenedione. Tiến trình thơm hóa diễn ra tại tế bào hạt, với sự tham gia của aromatase P_{450}. Hoạt động thơm hóa androstenedione để tạo ra estrone chịu ảnh hưởng gián tiếp của FSH. Estrone có là một estrogen yếu. Estrone sẽ được chuyển đổi thuận nghịch thành estradiol.

Là một estrogen rất mạnh, estradiol là estrogen quan trọng nhất trong các estrogen. Estradiol đảm nhận các chức năng trọng yếu của các cơ quan có nguồn gốc ống Müller.

[1] Ở giai đoạn này, androgen là một thành phần trong hệ thống androgen-AMH-FSH-estrogen. Hoạt động của hệ thống rất phức tạp. Mục tiêu là tạo ra các thụ thể gonadotropin trên tế bào tùy hành, đồng thời giữ cho nang noãn không trở nên lệ thuộc gonadotropin quá sớm.

Estriol là sản phẩm chuyển hóa (tại gan, nhau thai) của cả estrone và estradiol.

Progesterone có nguồn gốc từ tế bào hoàng thể.

Sau phóng noãn, các tế bào tùy hành của noãn nang được hoàng thể hóa, hình thành hoàng thể.

Các tế bào hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol, đồng thời cũng sản xuất progesterone từ pregnenolone. Progesterone cùng với estradiol đảm nhận các chức năng trọng yếu của các cơ quan có nguồn gốc ống Müller.

17α-hydroxy progesterone là sản phẩm chuyển hóa từ 17α-hydroxypregnenolone. 17α-hydroxy progesterone có thể có nguồn gốc hoàng thể, nhưng nó được biết đến như là một progesterone có nguồn gốc thượng thận. Phân tử này là phân tử gốc của các glucocorticoids.

Các cơ quan có nguồn gốc ống Müller là cơ quan đích của các steroid sinh dục.

Được sản xuất từ tuyến sinh dục, các steroid sinh dục sẽ lưu hành trong máu ngoại vi và đi đến các cơ quan đích của chúng.

Cơ quan đích chủ yếu của các steroid sinh dục là tất cả các cơ quan có nguồn gốc ống Müller, không có ngoại trừ, bao gồm: phần trên của âm đạo, tuyến cổ tử cung, nội mạc tử cung, cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng.

Các cơ quan có nguồn gốc ống Müller chịu ảnh hưởng của cả hai loại steroid sinh dục là estrogen và progesterone.

Nhiều cơ quan không có nguồn gốc ống Müller cũng chịu tác động của steroid sinh dục.

Tuyến vú là cơ quan không có nguồn gốc ống Müller, nhưng cũng chịu ảnh hưởng của cả hai steroid sinh dục là estrogen và progesterone.

Một số cơ quan không có nguồn gốc Müller cũng chịu ảnh hưởng của chỉ một trong hai steroid sinh dục, như một số quá trình chuyển hóa lipid hay carbohydrate, các nhân xám hạ đồi, xương…

TÁC ĐỘNG KHÔNG QUA GENE

Các steroid sinh dục tác động trên cơ quan đích của chúng thông qua các thụ thể nằm trong nhân hay ở màng tế bào.

Các tế bào tại cơ quan đích tiếp nhận hormone thông qua các thụ thể. Một cách tổng quát, các thụ thể này có tính chuyên biệt cao cho mỗi loại steroid sinh dục.

Có hai loại thụ thể với steroid sinh dục: một loại thụ thể hiện diện trên bề mặt màng tế bào[2] và một loại thụ thể khác hoạt động trong nhân tế bào[3].

Steroids sinh dục có hai kiểu tác động:

1. Tác động không qua gene (non-genomic)
2. Tác động qua gene (genomic)

Các steroid sinh dục có thể có hai kiểu tác động khác nhau trên cơ quan đích, tùy theo việc ligand đến gắn với thụ thể thụ thể màng hay thụ thể nhân.

[2] Thụ thể màng, kiểu G Coupled Protein Receptor (GCPR).

[3] Thụ thể nhân, hoạt động bằng cách gắn lên DNA.

1. Nếu steroid sinh dục đến gắn với thụ thể GPCR ở màng tế bào, chúng sẽ có các tác động qua không qua gene.
2. Nếu steroid sinh dục gắn đến với thụ thể nhân, chúng sẽ có các tác động qua gene.

Kết quả của tác động không qua gene là một dòng thác phản ứng dây chuyền của nhiều phân tử trọng yếu.

Tác động không qua gene của steroid sinh dục có thể thấy trên các cơ quan đích có nguồn gốc Müller lẫn các cơ quan đích không có nguồn gốc Müller.

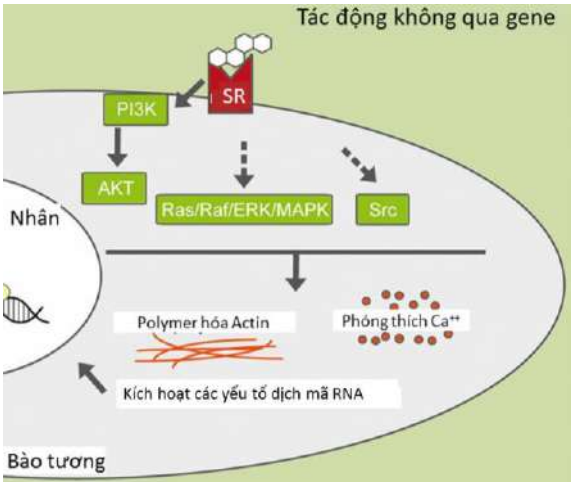
Trong kiểu tác động không qua gene, hormone gắn vào thụ thể kiểu GPCR trên màng bào tương.

Hàng loạt các phản ứng dây chuyền, là các dòng thác tín hiệu thứ cấp của các phân tử trọng yếu như Ca^{++}, PI3K/Akt, MAPK, Protein Kinase C, AMP vòng… được kích hoạt tức khắc sau khi hormone tiếp xúc với thụ thể. Các dòng thác tín hiệu thứ cấp này sẽ tạo ra biểu hiện của tác động không qua gene của hormone: co cơ, phóng thích kisspeptin từ các KNDy neuron thuộc nhân cung…

Đặc điểm của kiểu tác động không qua gene là nhanh chóng, lệ thuộc liều, chuyên biệt thấp, có thể đảo ngược.

Tác động không qua gene lệ thuộc mạnh vào nồng độ của hormone[4], và thường đòi hỏi các nồng độ tương đối cao (ở mức micromol) của hormone hay chất tương tự.

Cần lưu ý rằng dù phức bộ ligand-thụ thể không trực tiếp gắn lên các đoạn gene chuyên biệt, nhưng các dòng thác tín hiệu thứ cấp vẫn có thể tạo ảnh hưởng đến tiến trình điều hòa biểu hiện gene[5].



Hình 2: Tác động không qua gene của steroid sinh dục

Các tác động không qua gene được thực thi qua kênh ion hay qua thụ thể (SR) kiểu GCPRs.
Bằng cách gắn lên thụ thể kiểu GCPRs, hormone tác động bằng nhiều con đường khác nhau. Con đường PI3K/Akt tác động trên sinh trưởng tế bào, con đường MAPK và Src tác động lên Ca^{++} nội bào, kích hoạt các yếu tố ảnh hưởng trên điều hòa biểu hiện gene.

Nguồn: Thibault Lorin. Genes, Genomes, Genetics. November 1, 2015 vol. 5 no. 11 2275-2283

[4] Trong tác động không qua gene, phải cần đến các nồng độ cao tính bằng micromol thay vì chỉ cần đến các nồng độ thấp tính bằng picomol như trong tác động qua gene.

[5] Thay đổi nồng độ Ion Ca^{++} nội bào kích hoạt tín hiệu PKA, PKC, MAPK, có thể tác động lên tiến trình sau chuyển mã của gene.

TÁC ĐỘNG QUA GENE

Kết quả của tác động qua gene là sự kích hoạt gene và dẫn đến kết quả là quá trình sinh tổng hợp protein.

Tác động qua gene của steroid buồng trứng được thấy chủ yếu trên các cơ quan đích có nguồn gốc ống Müller.

Trong nhân tế bào, các thụ thể chuyên biệt của steroid sinh dục tế bào tồn tại ở trạng thái bất hoạt mặc định. Trạng thái bất hoạt này được duy trì bằng các Heat-Shock Protein (HSP) gắn vào thụ thể.

Trong kiểu tác động qua gien, thoạt tiên các steroid sinh dục được gắn với các thụ thể chuyên biệt của chúng trong nhân. Sự gắn kết này loại bỏ HSP, giải phóng thụ thể khỏi ức chế mặc định.

Phức bộ hormone-thụ thể sau đó sẽ được gắn vào DNA ở các vị trí cần chuyển mã RNA.

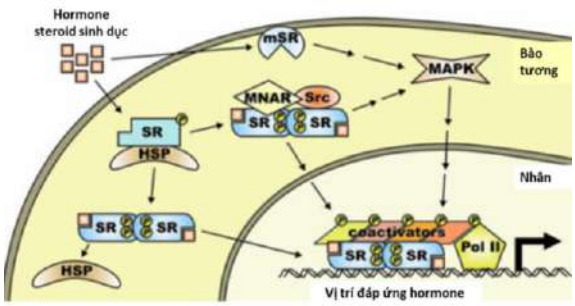
Phức bộ hormone-thụ thể không đơn độc gắn vào DNA. Một yếu tố đồng kích hoạt (coactivator) hoặc đồng ức chế (corepressor) cũng đến gắn vào phức bộ hormone-thụ thể.

Phức bộ "hormone-coactivator" sẽ mở các gene tương ứng cho chuyển mã RNA.

Phức bộ "hormone-thụ thể-corepressor" sẽ không mở được các gene tương ứng cho chuyển mã RNA.

Tác động qua gene chỉ đòi hỏi sự hiện diện với nồng độ sinh lý, ở mức picomol, của hormone trong huyết tương.

Do kết quả của tác động là là sự sinh tổng hợp protein, nên đặc điểm của kiểu tác động này là chậm.



Hình 3: Tác động qua gene
Trong điều kiện không có hormone, các thụ thể với steroid sinh dục (SR) tồn tại ở dạng đơn nguyên gồm một thụ thể gắn với Heat-Shock Protein (HSP). HSP giữ đơn nguyên ở trạng thái bất hoạt. Đơn nguyên này có mức phosphoryl hóa tối thiểu.
Khi có mặt của hormone (hình vuông nhỏ), các đơn nguyên này gắn với hormone, loại bỏ HSP, được phosphoryl hóa và kết đôi với nhau để tạo thành nhị nguyên hormone-thụ thể, có khả năng gắn vào DNA.
Coactivator hoặc corepressor sẽ đến gắn vào nhị nguyên trên DNA. Phức bộ hormone-receptor-coactivator sẽ tạo các thay đổi acetyl hóa histone trên chất nhiễm sắc, cho phép mở gene. Polymerase II (Pol II) sẽ thực hiện tiến trình chuyển mã RNA (↱).
Nguồn: Weigel NL. Nuclear Receptor Signaling (2007)

Thụ thể nhân của estrogen

Estrogen có 2 thụ thể nhân chuyên biệt là ER-α và ER-β.

Cả hai thụ thể nhân của estrogen là các protein. ER-α được mã hóa bởi gene *ESR1* thuộc nhiễm sắc thể 6. ER- β được mã hóa bởi gene *ESR2* thuộc nhiễm sắc thể 14. Chúng được điều hòa độc lập với nhau.

Sau khi đã tách rời khỏi HSP, các ER sẽ gắn với estrogen tạo các đơn nguyên ER-estrogen. Hai đơn nguyên ER-estrogen sẽ gắn với nhau tạo thành nhị nguyên. Nhị nguyên ER-estrogen có thể là đồng dạng hay không đồng dạng[6].

Các ER-α và ER-β điều hòa các gene khác nhau.

Các ER-α và ER-β có vị trí gắn vào gene khác nhau, với các đoạn DNA downstream khác nhau, và do đó có chức năng rất khác nhau.

Thụ thể nhân của progesterone

Progesterone có 2 thụ thể nhân chuyên biệt là PR-A và PR-B.

Cả hai thụ thể nhân của progesterone là các protein. Cả PR-A và PR-B được mã hóa bởi cùng một gene *PGR* chung thuộc nhiễm sắc thể 11. Trên *PGR*, có 2 promoter khác nhau. Tùy theo tiến trình chuyển mã RNA bắng đầu bằng promoter nào mà ta sẽ có kết quả dịch mã là PR-A hay PR-B.

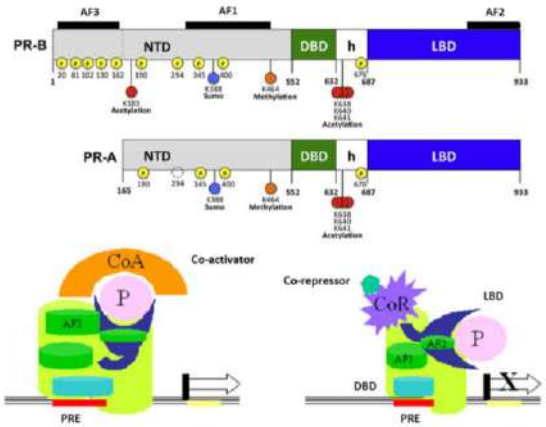
Khi progesterone gắn vào PR-B, gene sẽ được mở ra cho tiến trình chuyển mã.

Phức bộ giữa progesterone và PR-A không gắn được với coactivator, và do đó không mở được gene để chuyển mã.

PR-A ngắn hơn PR-B, do điểm khởi đầu chuyển mã là promoter gần. So với PR-B thì PR-A thiếu một vùng được gọi là AF3.

Thiếu AF3 làm cho PR-A không gắn được với co-activator khi chuyển mã, mà chỉ gắn được với co-repressor. Gắn với co-repressor làm cho gene bị khóa.

Nói một cách khác, PR-A đảm nhận nhiệm vụ đối kháng với progesterone.



Hình 4: Các thụ thể PR-A và PR-B
So với PR-B thì PR-A thiếu một vùng được gọi là AF3.
Có AF3 làm cho PR-B gắn được với co-activator khi chuyển mã. PR-B gắn với co-activator làm gene được mở (↱).
Thiếu AF3 làm cho PR-A không gắn được với co-activator khi chuyển mã, mà chỉ gắn được với co-repressor. PR-A gắn với co-repressor làm cho gene bị khóa.
Nguồn: Shlomit Goldman. Frontiers in Bioscience 12, 634-648, January 1, 2007

[6] Đồng dạng: ERα-ERα, ERβ-ERβ. Khác dạng ERα-Erβ.

NỘI MẠC TỬ CUNG

Tại nội mạc tử cung, steroid sinh dục tác động chủ yếu bằng cơ chế qua gene, thúc đẩy các hoạt động phân bào hay phân tiết tại các tuyến.

Nội mạc tử cung là cơ quan đích quan trọng nhất của các steroid sinh dục. Cấu trúc mô học của nội mạc tử cung thay đổi có tính chu kỳ, lệ thuộc chặt chẽ vào các biến đổi có tính chu kỳ của các steroid sinh dục, và do đó phản ánh trung thực hoạt động chế tiết các steroid của buồng trứng.

Tác động trên nội mạc tử cung của các steroid sinh dục là các hoạt động phân bào và chế tiết tại các tuyến nội mạc tử cung. Đó là các tác động qua gene.

Tuyến nội mạc tử cung phát triển từ các tế bào nền dự trữ. Các tế bào nền chỉ có thụ thể với estrogen.

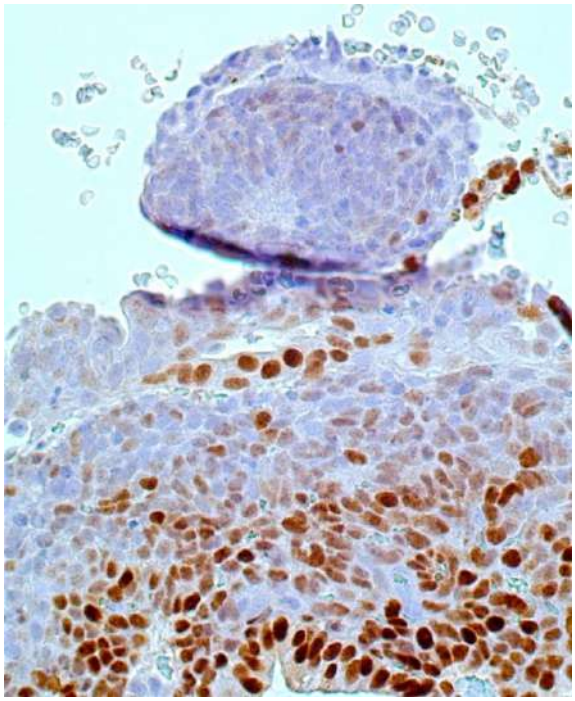
Nội mạc tử cung là mô luôn được tạo mới sau mỗi lần bị phá hủy, nhờ có các tế bào nền dự trữ trong lớp căn bản.

Các tế bào nền dự trữ của nội mạc tử cung được trang bị các thụ thể với estrogen (ER).

Ở thời điểm người phụ nữ đang hành kinh, chỉ còn có khoảng 10 nang noãn thứ cấp, hiện diện trên buồng trứng. Chúng chế tiết một lượng ít ỏi estrogen.

Lượng estrogen ít ỏi này đủ để gây tác động qua gene, thúc đẩy phát triển các tế bào nền dự trữ của nội mạc tử cung, làm chúng trở thành tế bào nội mạc tử cung hoạt động.

Các tế bào nền dự trữ của nội mạc tử cung có rất ít thụ thể với progesterone (PR). Không có PR, tại tế bào nền, progesterone không thể gây ra tác động qua gene trên các tế bào dự trữ này của nội mạc tử cung.



Hình 5: ER trong nội mạc tử cung ở giai đoạn phục hồi sau hành kinh
Hình chụp qua nhuộm thụ thể ER bằng hóa mô miễn dịch. Tế bào có ER thể hiện bằng màu nâu. Trong giai đoạn đầu sau hành kinh, nội mạc tử cung được tái tạo từ các tế bào thuộc ⅓ sâu của nội mạc. ER được tìm thấy tại lớp sâu, trên các tế bào nền.

Nguồn: Ferenczy A. glowm.com. 2008

Tuyến phát triển có ER và PR.

Nồng độ của estrogen tăng dần trong quá trình phát triển noãn nang, làm tế bào tuyến nội mạc phân chia. Cũng dưới tác dụng qua gene của estrogen, các mạch máu của nội mạc tử cung cũng phát triển dần, dài ra và thẳng.

Tuyến nội mạc tử cung phát triển sẽ tự tổng hợp các ER, giúp tuyến phát triển hơn nữa dưới estrogen.

Đồng thời với việc tổng hợp các ER, tế bào nội mạc tử cung tổng hợp các thụ thể PR[7].

Số lượng noãn nang phát triển giảm dần trong quá trình chọn lọc noãn nang. Tuy nhiên, sự kiện này không ảnh hưởng đến sự phát triển của tuyến nội mạc tử cung lệ thuộc estrogen, do nang noãn được chọn lọc có một khối lượng lớn tế bào hạt, đảm bảo chế tiết một lượng lớn estrogen. Estrogen vẫn tăng nhanh đều trong giai đoạn chọn lọc noãn nang của chu kỳ buồng trứng.

Đến giữa chu kỳ kinh nguyệt, khi trên buồng trứng đã chọn lọc được một nang de Graaf, nồng độ estrogen đã lên cao đến cực điểm. Lúc này, các tuyến nội mạc tử cung đã phát triển đến mức tối đa, nội mạc dầy lên rõ rệt, chứa đầy các ống tuyến thẳng, dài được trang bị các ER và các PR[8], với một hệ thống các mạch máu tùy hành phong phú.

Progesterone phân tiết tuyến nội mạc tử cung đã phát triển, sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến để làm tổ.

Hiện tượng phóng noãn dẫn đến thành lập hoàng thể. Hoàng thể chế tiết progesterone. Progesterone sẽ tác động trên các tuyến nội mạc, lúc này đã sẵn sàng để tiếp nhận progesterone.

Dưới tác động của progesterone, các tuyến nội mạc đã phát triển trước đó sẽ ngưng phân chia và phát triển. Chúng bắt đầu chuyển sang hoạt động chế tiết, tích lũy glycogen, với các mạch máu trở thành xoắn ốc, cung cấp máu tối đa cho nội mạc. Mô đệm nội mạc trở nên phù nề và sẵn sàng tiếp nhận noãn đã thụ tinh đến làm tổ.

Như vậy, progesterone là hormone của "sự hoài thai".

Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Do PR chỉ được tổng hợp bởi estrogen, nên progesterone chỉ tác động được lên một nội mạc đã được chuẩn bị trước với estrogen.

Progesterone không thể tác động lên một nội mạc không được chuẩn bị trước với estrogen.

Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có vai trò nối tiếp và có tác dụng hiệp đồng.

Hành kinh là kết quả của sự sụt giảm đột ngột của nồng độ của cả hai steroid sinh dục lưu hành, gây sụp đổ hoàn toàn nội mạc tử cung.

[7] Trong giai đoạn noãn nang, chủ yếu là chuyển mã RNA của PR-A chiếm ưu thế. Điều này rất có ý nghĩa, vì nó ngăn cản progesterone ảnh hưởng quá sớm trên nội mạc tử cung đang phân chia.

[8] Kể từ thời điểm này về sau, việc chuyển mã RNA của PR mới thiên về phía PR-B, làm thay đổi tỉ lệ PR-A:PR-B. Tỉ lệ PR-B ưu thế này được duy trì trong suốt pha hoàng thể và trong thai kỳ (nếu có) giúp progesterone phát huy tối đa tác dụng của nó.

Vào cuối chu kỳ buồng trứng, hoàng thể bị thoái triển do không còn LH. Sự thoái triển này dẫn đến việc sụt giảm đột ngột nồng độ của cả hai steroid sinh dục lưu hành.

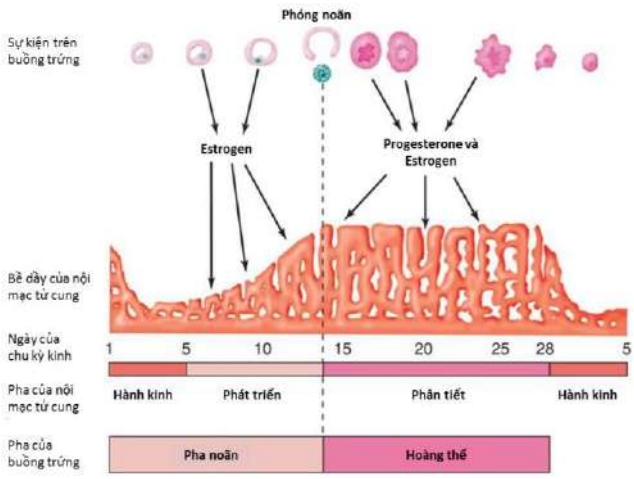
Nội mạc tử cung không còn nhận được hormone, sẽ bị hoại tử, bong tróc và sụp đổ hoàn toàn, một cách nhanh chóng, gây ra hiện tượng hành kinh.

Như vậy, hành kinh bình thường đòi hỏi đồng thời hai điều kiện về nội tiết quan trọng là:

1. Nội mạc tử cung phải tiếp nhận tuần tự cả hai loại steroid sinh dục
2. Cả hai steroid sinh dục này phải chấm dứt hoạt động cùng lúc

Sự biến đổi về mô học của nội mạc tử cung có tính chu kỳ, lệ thuộc vào sự biến động có tính chu kỳ của các steroid sinh dục và phản ánh trung thực sự biến động của nồng độ steroid sinh dục lưu hành.

Như vậy, sự biến đổi về mô học của nội mạc thể hiện một cách trung thực các thay đổi về sản xuất steroid sinh dục trong chu kỳ buồng trứng. Khảo sát đặc tính của chu kỳ kinh có thể cung cấp các ý niệm quan trọng về hoạt động của buồng trứng.



Hình 6: Nội mạc tử cung phản ánh biến động của steroid sinh dục
Phần trên của hình cho thấy các giai đoạn của phát triển noãn nang.
Phần dưới của hình cho thấy hai giai đoạn của nội mạc tử cung.
Trong pha nang noãn, dưới tác động của E_2 từ các nang thứ cấp và nang de Graaf, tuyến nội mạc phát triển theo chiều dài làm nội mạc dầy lên.
Trong pha hoàng thể, dưới tác động đồng thời của E_2 và P_4 từ hoàng thể, tuyến nội mạc tử cung trở nên ngoằn ngoèo, xoắn ốc và chứa đầy glycogen: Nội mạc ở giai đoạn phân tiết.
Vào cuối chu kỳ, tương ứng với giai đoạn của bạch thể, nồng độ E_2 và P_4 bị giảm sút đột ngột, gây ra sự bong tróc hoàn toàn của nội mạc tử cung.
Nguồn: classconnection.s3.amazonaws.com

Các biến động bất thường của steroid sinh dục ảnh hưởng đến điều hòa gene của nội mạc tử cung.

Trên nội mạc tử cung, estrogen và progesterone có tác dụng hiệp đồng.

Sự hiện diện ở các nồng độ sinh lý và đúng lúc của từng hormone là điều kiện quan trọng để có được một biểu hiện gene bình thường, thiết lập một nội mạc tử cung sinh lý, sẵn sàng cho sự làm tổ của phôi.

Lệch lạc trong hiệp đồng giữa estrogen và progesterone sẽ ảnh hưởng đến chức năng "hoài thai" của nội mạc tử cung.

Những điều kiện "phơi bày với steroid" bất thường sẽ làm thay đổi biểu hiện gene trên nội mạc tử cung.

Các bất thường trong phơi bày nội mạc tử cung với các steroids có thể dẫn đến các tác động qua gene hay không qua gene không mong muốn.

Sự xuất hiện không đúng thời điểm của progesterone ảnh hưởng bất lợi trên khả năng mang thai là một ví dụ về bất thường do tác động qua gene của lệch lạc trong hiệp đồng. Sự có mặt quá sớm của progesterone, ngay trong giai đoạn phát triển noãn nang[9] gây phân tiết hóa sớm nội mạc tử cung, làm đặc điểm mô học của nội mạc bị lệch pha so với thời điểm làm tổ của trứng thụ tinh, dẫn đến hệ quả là trứng thụ tinh không thể làm tổ được trên nội mạc tử cung đã bị lệch pha này[10].

Nồng độ estrogen "siêu sinh lý" hệ quả của điều trị "kích thích buồng trứng" ảnh hưởng đến khả năng có thai là một ví dụ về bất thường do tác động không qua gene của steroids sinh dục. Kích thích buồng trứng dẫn đến sự hiện diện của rất nhiều nang de Graaf, tạo một nồng độ "siêu sinh lý" của estrogen. Nồng độ quá cao của estrogen dẫn đến các thay đổi trong điều hòa các gene chi phối nội mạc (bằng con đường MAPK), làm cho nhiều gene bị điều hòa lên hay điều hòa xuống bất thường. Tình trạng này ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng tiếp nhận progesterone của nội mạc và sự làm tổ của trứng đã thụ tinh.

Cường estrogen cũng có thể gây điều hòa bất thường PR, làm cho tương quan PR-A:PR-B trở nên bất thường, làm cho nội mạc tử cung không còn khả năng tiếp nhận progesterone[11].

CHẤT NHẦY CỔ TỬ CUNG

Trên tuyến cổ tử cung, estrogen tạo ra một chất nhầy thuận lợi cho sự xâm nhập của tinh trùng.

Tương tự như các cơ quan nguồn gốc ống Müller khác, biểu mô tuyến của kênh cổ tử cung chịu tác động qua gene của cả hai loại steroid sinh dục.

Trong giai đoạn phát triển nang noãn, dưới tác dụng của estrogen, tuyến cổ tử cung chế tiết ra chất nhầy cổ tử cung.

Nồng độ estrogen càng cao thì sự chế tiết chất nhầy càng nhiều. Vào giữa chu kỳ, nồng độ estrogen huyết tương rất cao do hoạt động của nang de Graaf làm cho chất nhầy cổ tử cung đạt mức tối đa. Chất nhầy trở nên trong, loãng, nhiều và dai, với matrix rất thưa, tạo điều kiện thuận lợi nhất cho sự xâm nhập lên trên của tinh trùng.

Trên tuyến cổ tử cung, progesterone làm đông đặc chất nhầy cổ tử cung, ngăn tinh trùng và vi khuẩn xâm nhập.

[9] Có thể là ngoại sinh như dùng thuốc ngoại lai có tác dụng trên PR, hoặc progesterone nội sinh như phóng noãn sớm, hay phóng noãn, phóng noãn bất toàn, hoàng thể hóa nang noãn không vỡ (LUF)…

[10] Khái niệm về cửa sổ làm tổ, xem bài sinh lý thụ tinh và bài sinh lý làm tổ của trứng đã thụ tinh.

[11] Trường hợp của bệnh tuyến cơ tử cung với cường estrogen tại chỗ do tăng hoạt năng của P_{450} aromatase.

Sau khi phóng noãn, progesterone từ hoàng thể sẽ tạo ra một tác động đối kháng với estrogen trên chất nhầy cổ tử cung.

Dưới tác động của progesterone, chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, đục, bở và ít. Tinh trùng và phần lớn các vi sinh khác sẽ không thể xâm nhập lên đường sinh dục trên qua ngả cổ tử cung. Đường sinh dục trên đã được bảo vệ cẩn mật sau khi đã có sự xâm nhập của tinh trùng.

Hình 7: Thay đổi của chất nhầy cổ tử cung dưới steroid sinh dục
(Trái): Estradiol làm chất nhầy cổ tử cung nhiều, trong, loãng, và dai, tạo điều kiện cho sự xâm nhập của tinh trùng.
(Phải): Progesterone làm chất nhầy cổ tử cung trở nên ít, đặc, đục và bở, ngăn tinh trùng và đa số vi khuẩn xâm nhập.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

CƠ TRƠN TỬ CUNG VÀ CƠ TRƠN VÒI FALLOPE

Tác động của steroid sinh dục trên cơ trơn của các cơ quan có nguồn gốc ống Muller là tác động không qua gene.

Estrogen và progesterone đều có thể có tác động trên cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng.

Đây là một tác động không qua gene. Hormone gắn kết với thụ thể ở màng bào tương và khởi phát một dòng thác phản ứng liên quan đến Ca^{++}, dẫn đến hiện tượng co thắt cơ trơn hay thư giãn cơ trơn xảy ra tức thời ngay sau đó.

Trên cơ trơn ống dẫn trứng, estrogen làm tăng co thắt các cơ trơn, vận chuyển hợp tử đi về phía buồng tử cung.

Quanh và ngay sau phóng noãn, nồng độ estrogen rất cao. Nồng độ cao này làm các cơ trơn của ống dẫn trứng co thắt và tạo nên các nhu động vận chuyển trứng đã thụ tinh từ đoạn xa của ống dẫn trứng đi về phía tử cung. Cũng do tác động co thắt của các cơ vòng tại vị trí lỗ cắm của ống dẫn trứng vào buồng tử cung mà lối vào của tử cung từ phía ống dẫn trứng bị đóng lại, ngăn cản trứng đã thụ tinh vào buồng tử cung sớm, khi nội mạc tử cung chưa được chuẩn bị đúng mức với progesterone.

Progesterone có tác dụng đối kháng với estrogen, mở rộng lối vào buồng tử cung và làm tử cung ngưng co thắt.

Vào ngày thứ năm sau phóng noãn, nồng độ progesterone đã đủ cao để chuẩn bị cho sự làm tổ của trứng thụ tinh. Nồng độ cao progesterone làm ngưng các hoạt động co thắt cơ trơn, kể cả cơ vòng án ngữ lối vào buồng tử cung. Hợp tử dễ dàng lọt vào buồng tử cung và tiến hành tiến trình làm tổ. Cơ tử cung lúc này cũng đang ở trạng thái thư giãn dưới tác dụng của progesterone.

Như vậy, trên cơ trơn của tử cung và của ống dẫn trứng, estrogen và progesterone có tác dụng đối kháng với nhau.

HẠ ĐỒI VÀ TUYẾN YÊN

Các phản hồi âm và dương của steroid sinh dục trên bình diện hạ đồi-yên là ví dụ điển hình các tác động không qua gene của chúng.

Nồng độ cao progesterone trong pha hoàng thể khống chế hoạt động kisspeptin của các KNDy neuron[12], trong khi đó, nồng độ cao của estradiol giữa chu kỳ sẽ kích thích hoạt động này và tạo ra đỉnh LH tiền phóng noãn.

CÁC CƠ QUAN ĐÍCH KHÁC

Tuyến vú là cơ quan không có nguồn gốc ống Muller nhưng chịu tác động của cả hai steroids sinh dục.

Hiện diện của ER và PR trên các thành phần ống và tuyến của tuyến vú cho thấy cả estrogen lẫn progesterone đều tác động lên tuyến vú bằng cơ chế qua gene.

Trên các cơ quan không có nguồn gốc ống Muller khác, steroids sinh dục tác động bằng cơ chế không qua gene.

Nhiều cơ quan không có nguồn gốc ống Muller bị chi phối bởi steroids sinh dục như sự tạo xương, chuyển hóa lipid … Chúng thường chỉ chịu ảnh hưởng của một trong hai steroids sinh dục.

Hầu hết các tác động này là tác động không qua gene, và thường xảy ra một cách tức thời.

[12] Thông qua các mPR trên KNDy neuron.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.

Vai trò của human Chorionic Gonadotropin (hCG) trong Y học sinh sản

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng thông qua GPCR của LH và của hCG
2. Trình bày được quá trình chuyển hóa của hCG
3. Trình bày được các tác dụng căn bản của riêng hCG

CẤU TẠO VÀ SINH TỔNG HỢP CỦA hCG

hCG là một hormone glycoprotein, được tạo thành từ sự kết hợp của 2 tiểu đơn vị α và β.

Cấu tạo của hCG rất giống cấu tạo của LH. Chúng có chung một thụ thể.

Human Chorionic Gonadotropin (hCG) là một hormone glycoprotein. hCG, như tên gọi của nó, là một hormone hướng tuyến sinh dục (gonadotrope), có nguồn gốc chủ yếu là các hội bào nuôi của nhau thai (chorionic). Một lượng rất nhỏ hCG khác được sản xuất từ tuyến yên.

hCG được tạo thành từ 2 tiểu đơn vị α và β. Chúng được tổng hợp từ 2 nhóm gene khác nhau, nằm trên hai nhiễm sắc thể khác nhau, với biểu hiện gene độc lập.

Tiểu đơn vị α của hCG được mã hóa bằng *một* gene duy nhất trên nhiễm sắc thể 6, là tiểu đơn vị chung cho nhiều hormone glycoprotein khác của tuyến yên gồm FSH, LH và TSH. Tiểu đơn vị này được tổng hợp tại tuyến yên và hội bào nuôi.

Trong khi đó, tiểu đơn vị β của hCG được mã hóa bằng *nhiều* gene khác nhau[1] trên nhiễm sắc thể 19. Tiểu đơn vị β của hCG có cấu tạo gần giống như tiểu đơn vị β của LH. Người ta tin rằng LH và hCG cùng có chung một thụ thể (LH-Chorionic Gonadotropin receptor) (LHCGR), và do đó, có thể là cùng có chung một tác dụng.

Tuy nhiên, tiểu đơn vị β của hCG vẫn có đặc thù. Tiểu đơn vị β của hCG có thêm phần kéo dài C-tận (C-terminal extension). Phần C-tận giúp cho thời gian bán hủy của hCG trở nên rất dài so với LH. Phần kéo dài C-tận so với LH cũng có thể là nguyên nhân dẫn đến tác dụng khác nhau của LH và của hCG trên LHCGR.

hCG chỉ có hoạt tính khi ở trạng thái kết hợp đầy đủ.

Hai tiểu đơn vị của hCG α và β liên kết chặt chẽ với nhau, tạo nên phân tử hCG. hCG chỉ thể hiện hoạt tính sinh học khi ở trạng thái kết hợp đầy đủ.

Khi tồn tại một mình, chuỗi β-hCG không thể gây được các hoạt tính sinh học của hCG.

Khi tồn tại một mình, các chuỗi α và β sẽ bị thoái giáng, tạo thành các mảnh đứt gãy.

Các gene chi phối chuỗi α và các gene chi phối chuỗi β được biểu hiện độc lập.

Các chuỗi α và β sẽ được lắp ghép sau khi được tổng hợp riêng lẽ.

[1] Có 6 gene mã hóa 6 β-hCG khác nhau, nằm ngay tiếp theo sau đoạn mã của tiểu đơn vị β của LH. Các gene này giữ các chức năng khác nhau.

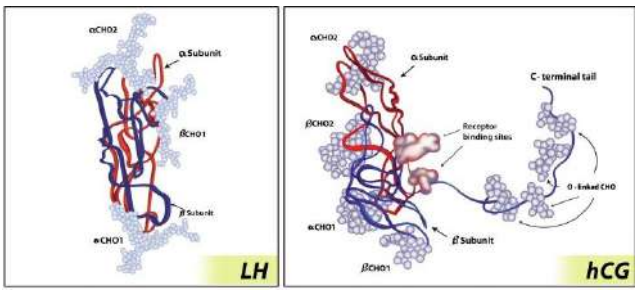
Sau khi được tổng hợp riêng rẽ, các tiểu đơn vị α và β sẽ được tập trung về bộ Golgi để lắp ghép thành hCG hoàn chỉnh. Tùy theo mức độ biểu hiện khác biệt của gene α và các gene β mà chúng ta có thể có các thành phần dôi ra (α hay β), không được sử dụng, sẽ lưu hành ở dạng đơn lẽ bất hoạt trong máu ngoại vi.

Như vậy trong máu ngoại vi, có thể tìm thấy cả hCG toàn phần, chuỗi α-hCG tự do (free α) cũng như chuỗi β-hCG tự do (free β).

Sự chênh lệch trong biểu hiện các gene thành phần của hCG tùy thuộc vào tình trạng cụ thể. Trong một số điều kiện (bệnh lý) nhất định, khảo sát sự mất cân đối trong các thành phần có thể giúp có thêm thông tin cho chẩn đoá[2]n.

Phân tử hCG được glycosyl hóa cao độ..

Phân tử hCG được glycosyl hóa cao độ. Thay đổi trong glycosyl hóa của các chuỗi α và β của hCG làm thay đổi hoạt tính sinh học của hormone này.



Hình 1: So sánh cấu tạo của hCG và của LH

Phân tử LH (trái) và phân tử hCG (phải) có cấu tạo rất giống nhau ở đoạn khởi đầu. hCG có thêm đoạn C-tận, glycosyl hóa rất mạnh.
Người ta tin rằng cấu tạo gần giống nhau làm cho hai hormone này có chung một thụ thể LHCGR, và giúp hCG có hoạt tính của LH.
Cấu trúc C-tận giúp hCG có thời gian bán hủy dài hơn LH.

Nguồn: scielo.br

THỤ THỂ CỦA hCG

Thụ thể hCG là thụ thể màng, kiểu GPCR.

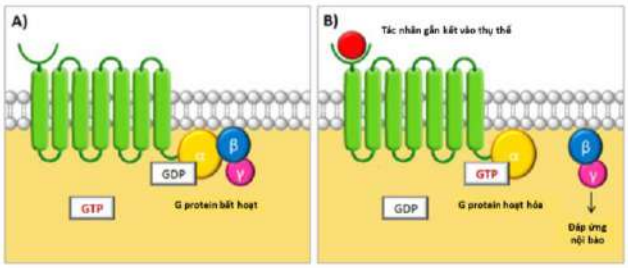
Tương tự với thụ thể của các gonadotropin khác, thụ thể của hCG là thụ thể màng, kiểu G protein-coupled receptors (GPCR).

GPCR là kiểu thụ thể protein, với phần đầu N-tận nằm ngoài tế bào, phần thân có cấu tạo dạng rắn bò, xuyên

[2] Trong thai kỳ với lệch bội, hay trong ung thư nguyên bào nuôi…, có sự mất cân đối trong biểu hiện các chuỗi α và β, từ đó dẫn đến thay đổi trong tỉ lệ hCG toàn phần và free β-hCG. Quan sát này có thể dùng phục vụ cho mục đích chẩn đoán.

màng nhiều lần, và phần cuối C-tận nằm bên trong màng tế bào. Như tên gọi của nó, GPCR tác động bằng cách bắt cặp với G protein. G protein là một protein nằm lân cận khu vực C-tận của GPCR.

Khi ligand đến gắn vào cấu trúc N-tận, nó gây ra các biến đổi tại vùng xuyên màng, dẫn đến kích hoạt cấu trúc C-tận. Cấu trúc C-tận bị kích hoạt chiêu mộ G protein. G protein bị kích hoạt sẽ gây một loạt phản ứng bên trong bào tương.



Hình 2: Cơ chế tổng quát của tác động thông qua GPCRs

G protein nằm gần C-tận của GPCR, ở trạng thái bất hoạt do gắn GDP.
Khi ligand đến gắn vào cấu trúc N-tận, nó gây ra các biến đổi tại vùng xuyên màng, dẫn đến kích hoạt cấu trúc C-tận. Cấu trúc C-tận bị kích hoạt chiêu mộ G protein.
G protein bị kích hoạt chuyển từ dạng gắn với GDP thành gắn với GTP, và giải phóng các tiểu thành phần β và γ. Các tiểu thành phần này sẽ gây một loạt phản ứng bên trong bào tương.

Nguồn: Alberts B. Molecular Biology of the Cell. 5th ed. New York: Garland Science; 2008

hCG và LH chia nhau cùng một thụ thể GPCR, gọi là thụ thể LH/choriogonadotropin (LHCGR).

Cấu tạo của vùng N-tận của LHCGR tương hợp cho cả gắn kết với cả LH lẫn hCG.

Từ lâu, dựa trên cấu tạo gần giống nhau của LH và của hCG, cũng như việc không tìm thấy thụ thể riêng của hCG, nên của người ta tin rằng LH và hCG chia nhau một thụ thể dùng chung, gọi là LHCGR.

Về mặt cấu tạo, LHCGR là một GPCR rất khác với các GPCR khác. Phần N-tận ngoài tế bào lớn (340 amino acid) cho phép thụ thể này gắn với một ligand lớn như glycoprotein[3].

Phần N-tận gắn với hormone tương ứng với exon 10 của LHCGR. Exon 10 bình thường tạo ra cấu trúc 4 bậc của đầu N-tận tương hợp cho gắn kết GPCR với cả LH lẫn hCG.

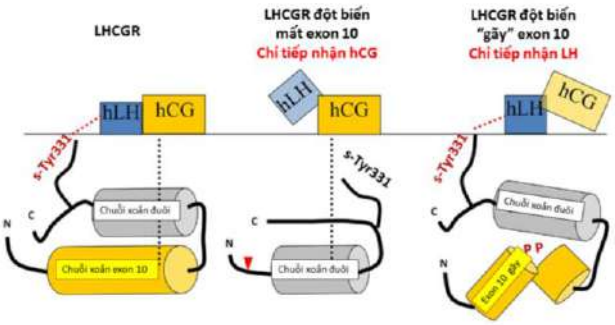
Tuy nhiên, các khảo sát giải trình tự của LHCGR được thực hiện gần đây gợi ý rằng tồn tại các biến thể khác nhau của LHCGR, cũng như gợi ý rằng các hormone LH và hCG không có tác dụng như nhau trên LHCGR.

Đột biến trên N-tận làm thay đổi cấu trúc không gian 4 bậc của đầu N-tận.

Thay đổi cấu trúc không gian làm gắn kết của GPCR khác nhau với ligand là LH hay là hCG.

Đột biến trên exon 10 của GPCR sẽ làm thay đổi cấu trúc 4 bậc của GPCR. Lúc này, GPCR với đột biến không còn nhận diện được cả hai ligand LH và hCG nữa, mà chỉ có thể nhận diện được hoặc hCG hoặc LH.

[3] Các GPCRs khác chỉ có phần N-tận dài khoảng 30-50 amino acid.



Hình 3: Các biến thể của LHCGR và khả năng kết nối với ligand

Đột biến trên exon 10 của GPCR sẽ làm thay đổi cấu trúc 4 bậc của GPCR. Lúc này, GPCR với đột biến không còn nhận diện được cả hai ligand LH và hCG nữa, mà chỉ có thể nhận diện được hoặc hCG hoặc LH.
LHCGR với đột biến mất exon 10 chỉ tiếp nhận ligand là hCG.
LHCGR với đột biến "gãy" exon 10 chỉ tiếp nhận ligand là LH.

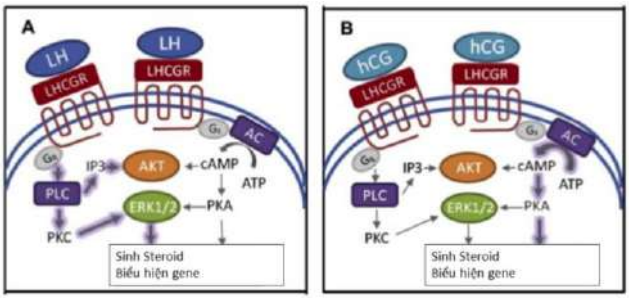
Nguồn: Grzesik P. Front. Endocrinol., 22 September 2015

Cấu tạo khác biệt của LH và của hCG dẫn đến đáp ứng khác nhau của GPCR với loại ligand.

Trong trường hợp không có đột biến, GPCR tiếp nhận cả hai ligand là LH và hCG. Tuy nhiên, cấu trúc không gian 4 bậc khác nhau của hCG và LH làm cho gắn kết của hai hormone này với ligand không hoàn toàn như nhau. Hệ quả là chúng tạo ra những đáp ứng khác nhau.

Khi ligand là LH, tế bào đáp ứng chủ yếu qua con đường PIP3/AKT hay Protein Kinase C/ERK.

Khi ligand là hCG, tế bào đáp ứng chủ yếu bằng con đường AMP vòng và Protein Kinase A.



Hình 4: Đáp ứng khác biệt của tế bào khi ligand đến gắn trên CPCRs là LH hay là hCG

Khi ligand là LH, tế bào đáp ứng chủ yếu qua con đường PIP3/AKT hay Protein Kinase C/ERK.
Khi ligand là hCG, tế bào đáp ứng chủ yếu bằng con đường AMP vòng và Protein Kinase A.

Nguồn: Janet Choi, JohanSmitz. Mol Cell Endocrin. Vol 383, Issues 1–2, 5 March 2014

Các biến thể hCG khác nhau cũng gây các đáp ứng khác nhau khi gắn với GPCR.

Do tiểu đơn vị β của hCG được mã hóa bằng nhiều gene khác nhau, nên có nhiều biến thể của hCG.

Mỗi biến thể này gây ra các tác dụng khác nhau khi gắn vào N-tận của GPCR.

CHUYỂN HÓA CỦA hCG

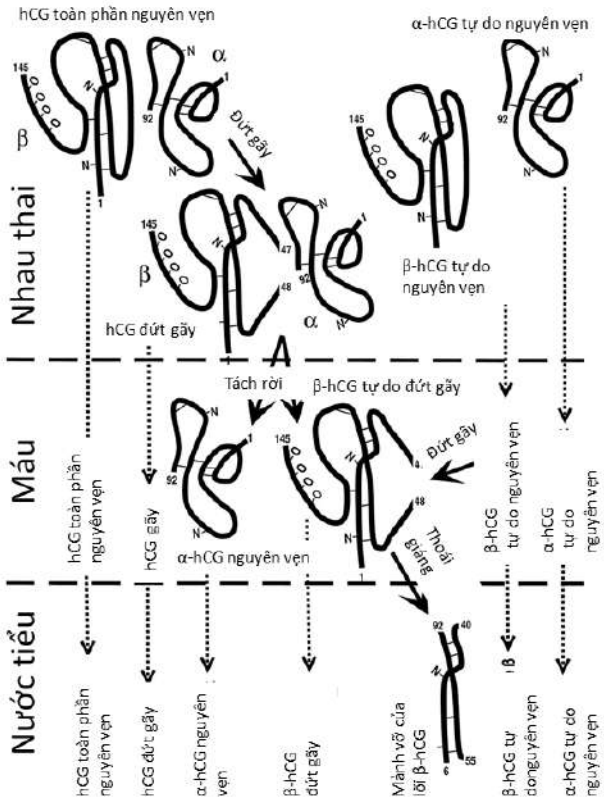
T½ của hCG khoảng 36 giờ, rất dài so với LH. T½ dài đảm bảo hCG duy trì được hoạt tính LH một cách hiệu quả trong thời gian dài.

Cấu tạo mang đoạn C-tận của hCG làm thời gian bán hủy của nó rất dài. Nếu như thời gian bán hủy của LH chỉ là 20 phút, thì thời gian bán hủy của hCG lên đến 36 giờ.

T½ dài đảm bảo hCG duy trì được hoạt tính LH một cách hiệu quả trong thời gian dài.

Cả hCG toàn phần lẫn các đơn vị thành phần đều có thể hiện diện trong máu.

Chuyển hóa hCG bao gồm sự thải trừ trực tiếp hCG nguyên vẹn, hiện tượng tách rời các chuỗi, hiện tượng thoái giáng và hiện tượng đứt gãy. Các hiện tượng này dẫn đến sự hiện diện trong máu và trong nước tiểu của mọi thành phần khác nhau của tiến trình chuyển hóa và thoái giáng hCG.



Hình 5: Các sản phẩm của tiến trình thoái giáng hCG

Các con đường của chuyển hóa hCG bao gồm thải trừ trực tiếp không qua thoái giáng, tách rời chuỗi, thoái giáng và đứt gãy. Tiến trình này tạo ra hàng loạt các sản phẩm khác nhau trong máu và trong nước tiểu.

Nguồn: Cole L.. Clinical chemistry 1997

CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA hCG

Hiện diện của hCG trong máu mẹ là bằng chứng của hiện tượng làm tổ.

Ngày thứ 10 sau thụ tinh, hội bào nuôi đã phá vỡ được các mạch máu xoắn ốc của nội mạc, tiếp xúc trực tiếp với máu mẹ. Từ hồ máu sơ khai, những phân tử hCG đầu tiên sẽ đi vào máu mẹ.

Hiện diện của hCG là bằng chứng của hiện diện của nguyên bào nuôi, là bằng chứng của hoạt động làm tổ của trứng thụ tinh. hCG là bằng chứng sinh hóa của thai kỳ. Người phụ nữ được xem như có thai về mặt sinh hóa.

Do có cấu trúc tương tự LH, hCG từ hội bào nuôi có hoạt tính LH, chuyển hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ.

hCG có hoạt tính hướng tuyến sinh dục. Cấu tạo giống LH giúp hCG có thể thay thế hoàn toàn LH và đảm trách nhiệm vụ của LH.

Trong một chu kỳ không có thai, sự ly giải hoàng thể sẽ bắt đầu xảy ra từ ngày thứ 11 sau phóng noãn.

Trong chu kỳ có thai, sự có mặt đúng lúc của hCG vào thời điểm LH tuyến yên bị sút giảm sẽ giúp hoàng thể tiếp tục tồn tại và phát triển thành hoàng thể thai kỳ. Hoàng thể thai kỳ tiếp tục hoạt động sản xuất steroid sinh dục để duy trì thai kỳ.

hCG phản ánh hoạt động của lá nuôi.

Lá nuôi có nguồn gốc từ khối tế bào ngoại bì lá nuôi. Lá nuôi sản xuất hCG.

Phôi thai có nguồn gốc từ khối tế bào trong (ICM). Hoạt động của lá nuôi tương đối độc lập với sinh tồn và phát triển của phôi thai.

Vì thế, diễn biến của hCG phản ánh hoạt động của lá nuôi hơn là phản ánh tình trạng của phôi thai.

Trong khảo sát hoạt năng của lá nuôi, tức là diễn biến của làm tổ[4], lá nuôi có hoạt năng bất thường[5], hay các bệnh lý của lá nuôi[6] thì diễn biến hCG (và các thành phần) là chỉ báo quan trọng.

Trong khi đó, để khảo sát phát triển bào thai, thì chính khảo sát phôi thai bằng hình ảnh học mới là chỉ báo quan trọng.

hCG có thể được dùng như một chất có hoạt tính LH.

Do cấu tạo tương tự LH, nên có thể dùng hCG cho một số trường hợp cần phải gây ra một hoạt tính LH ngoại sinh[7].

Một ví dụ rõ ràng nhất của ứng dụng này là gây trưởng thành cuối cùng của noãn bào bằng hCG thay vì bằng LH.

hCG có tác động thúc đẩy sự xâm nhập của nguyên bào nuôi và tái cấu trúc mạch máu màng rụng.

hCG tác động trên các tế bào trực tiếp tiếp xúc với nguyên bào nuôi tạo ra thay đổi trong cấu trúc thành mạch các mạch máu xoắn ốc, đảm bảo màng rụng hóa… là các biến đổi quan trọng giúp cho tiến trình phát triển của bào thai.

[4] Thai ngoài tử cung có hoạt năng lá nuôi suy giảm do vị trí làm tổ bất thường

[5] Thai kỳ với thai lệch bội, lá nuôi kém phát triển với mất cân đối trong điều hòa gene α-hCG và các gene β-hCG

[6] Thai trứng, ung thư nguyên bào nuôi với hoạt động sản xuất hCG tăng mạnh

[7] Tuy nhiên, sự khác biệt về tác dụng trên LHCGR giữa 2 ligand hCG và LH là điều làm cho các tác dụng LH thu được không hoàn toàn giống nhau.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

Giao tử ở loài người
Sự sản sinh giao tử

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được quá trình sản sinh noãn bào
2. Trình bày được cấu trúc siêu hiển vi của noãn bào
3. Trình bày được quá trình sản sinh tinh trùng
4. Trình bày được cấu trúc siêu hiển vi của tinh trùng

NOÃN BÀO

Quá trình sản sinh noãn bào bắt đầu ngay từ trong thời kỳ bào thai.

Trong thời kỳ sơ khai của buồng trứng, các noãn nguyên bào từ túi noãn hoàng di chuyển đến buồng trứng và trú đóng ở đó. Lúc này, chúng vẫn còn ở trạng thái chưa hẳn là các tế bào sinh dục, mà còn giữ hoạt động như các tế bào sinh dưỡng.

Khi đã đến buồng trứng, noãn nguyên bào thực hiện phân bào nguyên nhiễm để tự gia tăng về số lượng. Đến khoảng tuần thứ 8 của thời kỳ phôi thai, số lượng các noãn nguyên bào đã đạt được đến $5x10^6$.

Đột nhiên, tiến trình phân chia nguyên nhiễm ở noãn nguyên bào bị ngưng lại. Các noãn nguyên bào từ bỏ vai trò của một tế bào sinh dưỡng, và trở thành các tế bào nguồn dòng sinh dục. Tất cả mọi noãn nguyên bào đồng thời đi vào phân bào I của phân chia giảm nhiễm. Tuy nhiên, tiến trình của tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm diễn ra rất chậm chạp, với hiện tượng methyl hóa các đảo CpG trên DNA ở chất nhiễm sắc. Hiện tượng này giúp xóa bỏ các ấn thượng di truyền.

Đến giữa thai kỳ, đến lượt phân bào giảm nhiễm cũng bị ngưng trệ một cách đột ngột và đồng loạt ở mọi noãn nguyên bào. Các noãn nguyên bào chỉ tiếp tục tiến trình phân chia giảm nhiễm trở lại khi người phụ nữ bắt đầu đi vào tuổi sinh sản.

Bào tương của noãn bào sẽ bị "lão hóa" theo thời gian.

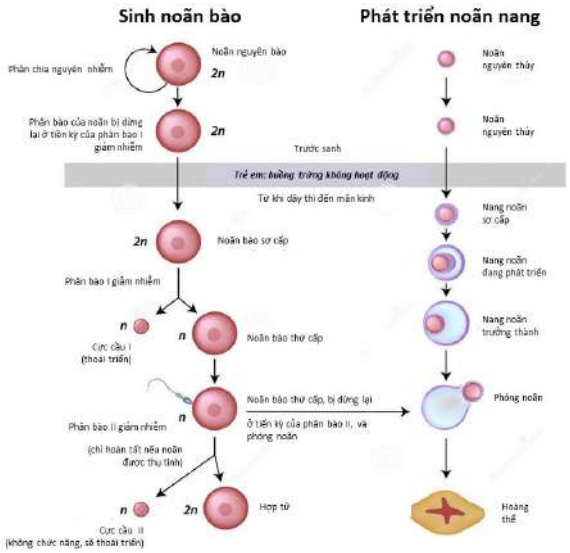
Một lưu ý quan trọng là dù noãn bào được sử dụng để tạo giao tử ở bất cứ thời điểm nào thì tiến trình tạo giao tử vẫn đã bắt đầu từ thời kỳ phôi thai. Hệ quả là, nếu noãn bào rời khỏi buồng trứng khi người nữ đã lớn tuổi thì nguy cơ mà noãn bào "lớn tuổi" này có bất thường rất cao.

Bất thường quan trọng nhất là sự "lão hóa" của bào tương noãn, nói chính xác hơn là sự "lão hóa" của các ty thể, "nhà máy cung cấp năng lượng" cho phân bào giảm nhiễm. Bất thường về chức năng ty thể ảnh hưởng đến nguồn cung năng lượng cho hoạt động phân bào giảm nhiễm, dẫn đến nguy cơ cao xảy ra bất thường trong phân ly nhiễm sắc thể, với hệ quả là nguy cơ cao xảy ra tình trạng lệch bội ở bào thai.

Cơ thể không tạo thêm các tế bào nguồn dòng sinh dục. Các tế bào đã có chỉ được dùng hay bị tiêu hao.

Khi đứa bé gái ra đời, trên mỗi buồng trứng có chứa khoảng $1x10^6$ noãn nguyên bào với tiến trình phân chia giảm nhiễm bị đình trệ. Mỗi noãn nguyên bào được bao bằng các tế bào tùy hành sơ khai, tạo ra một cấu trúc được gọi là nang noãn nguyên thủy.

Số lượng này sẽ không được tăng thêm, do không còn hoạt động phân chia nguyên nhiễm của các noãn nguyên bào.



Hình 1: Tiến trình sản sinh noãn bào

Tiến trình sản sinh noãn bào từ các noãn nguyên bào bắt đầu ngay từ thời kỳ bào thai.

Thoạt tiên là phân chia nguyên nhiễm để đạt đến một số lượng noãn nguyên bào nhất định. Cũng trong thời kỳ bào thai, toàn bộ tiến trình này bị ngưng lại, và được tiếp nối ngay bằng tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm. Đến lượt phân bào I giảm nhiễm cũng bị ngưng lại cho đến khi nang noãn được chiêu mộ sau này.

Khi được chiêu mộ, noãn bào tiếp tục trở lại phân bào I giảm nhiễm, cho đến khi nang thứ cấp trở thành nang de Graaf và estradiol của nang này kích hoạt đỉnh LH.

Sau đỉnh LH tiền phóng noãn, noãn bào tiến hành nhanh chóng các phần còn lại của phân bào I và II giảm nhiễm. Tuy nhiên, khi rời khỏi buồng trứng, noãn bào vẫn chưa hoàn thành phân bào II giảm nhiễm, mà vẫn còn ở metaphase của phân bào II.

Chỉ khi nào noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng thì nó mới hoàn tất phân bào II giảm nhiễm, tống xuất cực cầu II và chính thức trở thành giao tử cái đơn bội.

Nguồn: thumbs.dreamstime.com

Phần lớn các noãn bào sẽ chết theo chương trình.

Trong suốt cuộc đời hoạt động sinh sản, người phụ nữ chỉ sử dụng chưa đến 1/10 số noãn bào dự trữ để tạo giao tử.

Tuyệt đại đa số số noãn bào có trên buồng trứng sẽ đi vào cái chết chương trình (apoptosis). Chết chương trình là nguồn tiêu hao quan trọng nhất của dự trữ noãn bào tại buồng trứng, và hoàn toàn độc lập với hiện tượng chiêu mộ, chọn lọc và phóng noãn.

Không có bất cứ can thiệp nào có thể làm thay đổi tiến độ chết chương trình được hoạch định sẵn cho noãn bào.

Chỉ có rất ít noãn bào tham gia quá trình sinh giao tử cái.

Khi đến tuổi sinh sản, xuất hiện một cách định kỳ các làn sóng chiêu mộ nguyên khởi các noãn nang nguyên thủy. Trong mỗi làn sóng chiêu mộ nguyên khởi này, ước chừng có vài trăm nang noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng.

Tiếp đó, các noãn nguyên bào của các nang noãn được chiêu mộ sẽ tái tục tiến trình phân chia giảm nhiễm. Sự phát triển và trưởng thành của noãn bào có mối quan hệ mật thiết với sự phát triển của các tế bào tùy hành lân cận, nhất là các tế bào hạt. Mối quan hệ hai chiều này được đảm bảo bằng các yếu tố cận tiết từ noãn bào[1] và từ tế bào tùy hành[2].

Trong mỗi chu kỳ buồng trứng, chỉ có một noãn bào duy nhất đạt đến trưởng thành cuối, để trở thành giao tử cái.

Bằng các yếu tố cận tiết của mình, noãn bào tác động lên các tế bào tùy hành và thúc đẩy chúng phát triển, trở nên nhạy với gonadotropin. Cũng bằng yếu tố cận tiết, tế bào tùy hành thúc đẩy các tiến trình nội tại của noãn bào.

Nhờ đó, chỉ có các nang noãn chứa các noãn bào phát triển tốt nhất, với khối tế bào tùy hành nhạy cảm nhất với gonadotropin mới tồn tại và được chọn lọc.

Như vậy, trong mỗi chu kỳ buồng trứng, chỉ có một noãn bào duy nhất đạt đến trưởng thành cuối cùng để trở thành giao tử cái.

Khi nang noãn sơ cấp, rồi thứ cấp bị thoái triển trong tiến trình chọn lọc noãn nang, sự phát triển của noãn bào bên trong cũng dừng lại.

Noãn bào rời khỏi buồng trứng khi nó ở metaphase II.

Sau đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành các thì còn lại của bào phân giảm nhiễm. Hiện tượng methyl hóa các đảo CpG của DNA cũng được thúc đẩy và đạt cực đại. Noãn hoàn tất việc đóng ấn thượng di truyền.

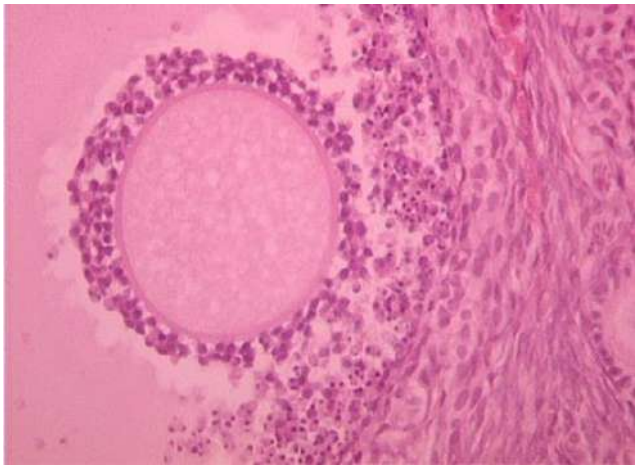
18 giờ sau đỉnh LH, noãn bào hoàn thành lần phân bào thứ nhất của phân chia giảm nhiễm. Ngay sau đó, nó bước ngay vào lần phân bào thứ nhì của phân chia giảm nhiễm. 36-42 giờ sau đỉnh LH, noãn bào rời khỏi buồng trứng.

Ở thời điểm rời khỏi buồng trứng, noãn bào trưởng thành đang ở metaphase của phân bào II giảm nhiễm, cực cầu II vẫn chưa được tống xuất.

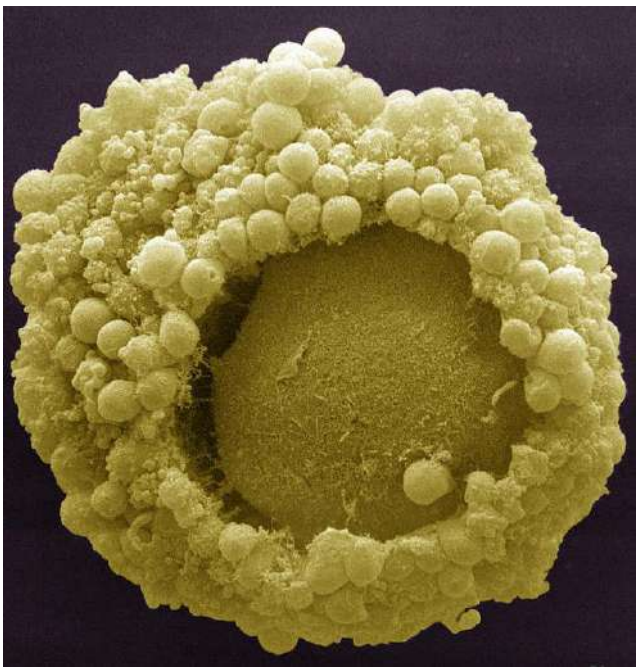
"Đám mây noãn" đóng vai trò bảo vệ cho noãn bào và giúp tế bào được bắt bởi các tua của ống dẫn trứng.

Khi noãn bào rời khỏi buồng trứng, nó được bọc bởi một số tế bào hạt tùy hành tạo thành một phức bộ được gọi là "đám mây noãn". Bên ngoài cùng của phức bộ chứa noãn bào rời khỏi buồng trứng là các tế bào hạt. Những tế bào này được tách khỏi tế bào hạt khác của nang noãn de Graaf sau đỉnh LH.

Các tế bào của đám mây noãn bảo vệ cho noãn bào ở bên trong, trước khi noãn bào được vòi trứng bắt giữ và tiếp xúc với tinh trùng, đồng thời chế tiết các glycoprotein, làm cho đám mây trở thành một khối nhầy rất dính, được bắt giữ một cách dễ dàng bởi tua của ống dẫn trứng.



Hình 2: Đám mây noãn
Sau đỉnh LH, noãn bào, lúc này đang ở metaphase II, và một số tế bào hạt tùy hành sẵn sàng rời khỏi buồng trứng.
Nguồn: meded.ucsd.edu



Hình 3: Cấu trúc của đám mây noãn
Bên ngoài cùng của đám mây noãn là các tế bào hạt. Chúng có nhiệm vụ bảo vệ cấu trúc bên trong và gây dính, giúp đám mây noãn có thể được bắt giữ dễ dàng bởi các tua ống dẫn trứng sau khi nó rời khỏi buồng trứng để đi vào khoảng trống rộng lớn của phúc mạc.
Bên dưới của các tế bào hạt là vùng trong suốt (ZP).
Nguồn: images.fineartamerica.com

Vùng trong suốt mang protein đặc trưng để nhận diện loài.

Vùng trong suốt (zona pellucida) (ZP) nằm ngay dưới các tế bào hạt và bao bọc quanh noãn bào.

[1] BMP-15, GDF-9
[2] Kit ligand

Ngay bên dưới ZP là một khoảng trống, gọi là khoảng dưới ZP. Khoảng này không chứa bất cứ một cấu trúc nào khác ngoài cực cầu.

Noãn bào nằm bên trong ZP. Màng bào tương noãn bào tiếp xúc với ZP thông qua khoảng trống dưới ZP. Trên màng bào tương của noãn bào, có chứa rất nhiều tiểu thể dưới màng có chứa men lysosome.

ZP được cấu tạo từ nhiều loại protein, trong đó có ZP3 là protein đặc trưng cho noãn của từng loài.

ZP là một cấu trúc quan trọng của noãn bào. Tinh trùng của loài nhận diện được trứng của loài nhờ vào ZP3, vì thế không có hiện tượng thụ tinh khác loài. Nếu tinh trùng không nhận diện dược ZP hay cho thụ tinh một noãn đã bị lột bỏ ZP, hiện tượng thụ tinh khác loài có thể xảy ra.

Sau khi noãn bị tinh trùng xâm nhập, sẽ có hàng loạt phản ứng xảy ra trên màng bào tương noãn.

Trước khi có tính trùng xâm nhập, ZP có cấu trúc dạng lưới xốp, dễ dàng cho tinh trùng xâm nhập.

Khi noãn bào bị tinh trùng xâm nhập, màng bào tương sẽ được kích hoạt về phương diện hóa học. Các tiểu thể dưới màng này sẽ vỡ ra, phóng thích các men vào khoảng dưới ZP và làm đông đặc ZP.

ZP có vai trò ngăn cản thụ tinh đa tinh trùng.

Ngay sau khi bị tinh trùng xâm nhập, noãn bào phóng thích hoạt chất làm thay đổi cấu trúc của ZP, làm ZP bị đông cứng lại, ngăn không cho có thêm tinh trùng khác xâm nhập. Đây là cơ chế ngăn chặn thụ tinh đa tinh trùng.

Nếu vì một lý do nào đó, cơ chế đóng ZP sau khi tinh trùng xâm nhập bị trục trặc, thì noãn bào sẽ bị xâm nhập bởi nhiều tinh trùng một lúc và tạo ra các hợp tử đa bội.

ZP có vai trò bảo vệ phôi và vai trò điều hòa dinh dưỡng cho phôi ở giai đoạn trước làm tổ.

Trong những ngày đầu sau thụ tinh, khi đang được vận chuyển trong lòng ống dẫn trứng để vào đến buồng tử cung, phôi ở giai đoạn tiền làm tổ được bảo vệ bởi ZP.

Mọi trao đổi chất với dịch ống dẫn trứng được thực hiện bằng thẩm thấu qua ZP.

Noãn bào chỉ có thể hoàn tất phân bào giảm nhiễm khi và chỉ khi nó được thụ tinh.

Sau đỉnh LH, phân bào giảm nhiễm ở noãn bào được tăng tốc. Tuy nhiên, quá trình này lại bị tạm dừng thêm một lần nữa ở tiến kỳ (metaphase) của phân bào II giảm nhiễm.

Lúc này, hiện tượng methyl hóa các đảo CpG đã đạt đỉnh điểm. Tiến trình khử acetyl histone của DNA cũng hoàn tất. Noãn bào có bộ nhiễm sắc thể n kép, với các nhiễm sắc thể đang tập trung ở thoi vô sắc và sẵn sàng để phân ly về hai cực của thoi vô sắc để tống xuất cực cầu II.

Tuy nhiên tiến trình chỉ có thể hoàn tất khi và chỉ khi noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng. Sự xâm nhập của tinh trùng là điều kiện cần để noãn bào có thể hoàn thành quá trình phân chia giảm nhiễm.

TINH TRÙNG

Quá trình sản sinh tinh trùng bắt đầu xảy ra ở tuổi dậy thì và tiếp diễn trong suốt cuộc đời người đàn ông.

Tiến trình sinh tinh chịu sự kiểm soát của các gene thuộc nhánh dài của nhiễm sắc thể Y.

Trong thời kỳ sơ khai của tinh hoàn, các tinh nguyên bào di chuyển đến tinh hoàn và trú đóng ở đó. Tại đó, chúng nằm cạnh các tế bào Sertoli, trên màng đáy của các ống sinh tinh và ở trạng thái không hoạt động.

Đến tuổi dậy thì, các tinh nguyên bào sẽ bắt đầu hoạt động sản sinh giao tử. Kể từ thời điểm này, tinh hoàn duy trì hoạt động sản sinh giao tử trong suốt cuộc đời người nam. Do tiến trình tạo mới của tinh trùng là liên tục nên khi tinh trùng được thành hình và rời khỏi tinh hoàn thì nó luôn trẻ. Nguy cơ lệch bội ở bào thai không có mối liên hệ với tuổi của người cha.

Phần lớn các tinh nguyên bào sẽ phân chia nguyên nhiễm.

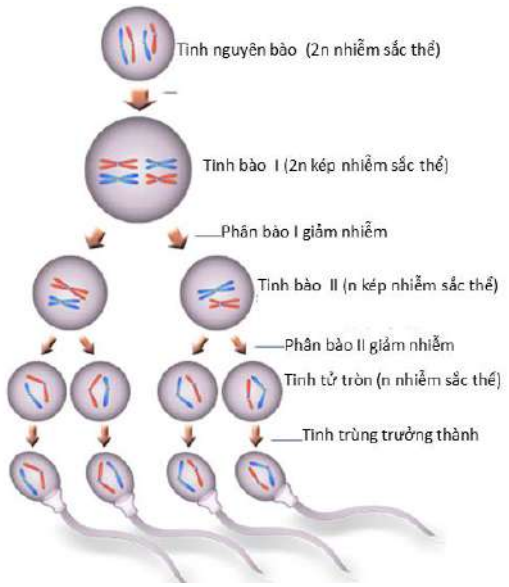
Hoạt động phân bào nguyên nhiễm của tinh nguyên bào diễn ra mãnh liệt, một mặt để bảo tồn số lượng tế bào dòng tinh, mặt khác để cung cấp "tinh nguyên bào nguyên liệu" cho tiến trình phân bào giảm nhiễm. Hoạt động phân bào ở tinh nguyên bào đảm nhiệm cung cấp nhiều triệu tinh trùng mỗi ngày.

Do quá trình phân bào của tinh nguyên bào xảy ra ồ ạt nên tại tinh trùng dễ xảy ra các bất thường về cấu trúc hiển vi cũng như cấu trúc vật chất di truyền.

Chỉ một phần trong số các tinh nguyên bào sẽ đi vào phân bào giảm nhiễm để tạo tinh trùng.

Một phần các tinh nguyên bào sẽ đi vào phân bào giảm nhiễm tạo tinh trùng. Tiến trình này gồm hai giai đoạn là giai đoạn sinh tinh tạo tế bào đơn bội từ tế bào lưỡng bội, và biệt hóa giao tử đơn bội.

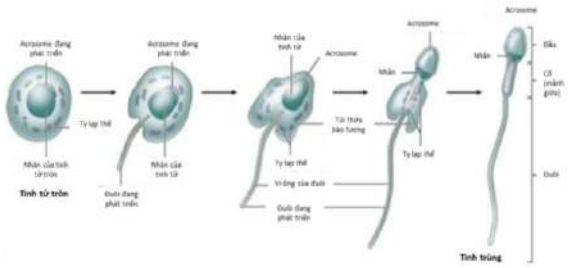
Trong giai đoạn sinh tinh, các tinh nguyên bào sẽ lần lượt trải qua các giai đoạn tinh bào I (*2n kép* nhiễm sắc thể), tinh bào II (*n kép* nhiễm sắc thể), tinh tử (*n* nhiễm sắc thể).



Hình 4: Tiến trình sản sinh tinh trùng (spermatogenesis)
Đa số tinh nguyên bào chịu phân chia nguyên nhiễm để bảo tồn số lượng tế bào nguồn dòng sinh dục.
Một số tế bào khác chịu phân chia giảm nhiễm để trở thành tinh bào I (2n kép nhiễm sắc thể), tinh bào II (n kép) và tinh tử tròn (n).
Nguồn: mind42.com

Tinh tử tròn là kết quả của phân bào giảm nhiễm. Cần lưu ý rằng, về mặt di truyền, tinh tử tròn, do có cấu trúc nhiễm sắc thể đơn bội, đã đủ khả năng để thụ tinh cho noãn nếu nó xâm nhập được vào noãn. Tuy nhiên, do chưa trưởng thành về hình thái và chức năng, nên chúng không có năng lực thụ tinh cho noãn.

Các tinh tử tròn sẽ phải trải qua các thay đổi về hình thái để trở thành tinh trùng có đủ chức năng. Tiến trình này gọi là tiến trình biệt hóa tinh trùng.



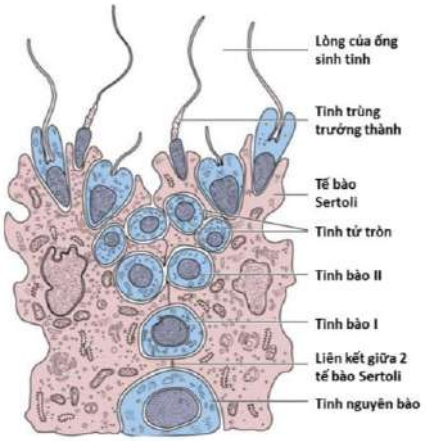
Hình 5: Sự biệt hóa của tinh tử tròn
Tinh tử tròn sẽ biệt hóa để trở thành tinh trùng. Đây là tiến trình biến đổi về hình thái. Biệt hóa hình thái nhằm đảm bảo tinh trùng có thể hoàn thành chức năng vận chuyển chất liệu di truyền.
Biệt hóa của tinh tử tròn gồm biến đổi bộ Golgi thành chóp đầu, di chuyển ty lạp thể về phần cổ và tiêu biến các phần thừa của bào tương.
Nguồn: histonano.com

Tại các tế bào dòng tinh, hiện tượng khử acetyl xảy ra trên các tinh nguyên bào "dự trữ".

Tiến trình methyl hóa và đóng ấn thượng di truyền ở tinh nguyên bào bắt đầu kể từ khi chúng đi vào phân chia giảm nhiễm.

Tế bào Sertoli là các tế bào có nhiệm vụ "điều dưỡng".

Tế bào Sertoli là thành phần quan trọng của ống sinh tinh. Các tế bào này tạo ra một "khung nâng đỡ" có vai trò hỗ trợ cho sự phát triển của tế bào dòng tinh, giữ nhiệm vụ "thực bào" các phế phẩm phát sinh từ tế bào dòng tinh trong tiến trình biệt hóa từ tinh tử tròn thành tinh trùng trưởng thành, chế tiết AMH và một vài thành tố khác.



Hình 6: Tế bào Sertoli
Tế bào Sertoli được ví như một "điều dưỡng" chăm sóc các tế bào dòng tinh. Tế bào này tạo ra bộ khung nâng đỡ cho các tế bào dòng tinh trong các giai đoạn phân bào và biệt hóa đồng thời có chức năng thực bào, dọn dép các phế phẩm của tiến trình biệt hóa tinh trùng.
Nguồn: worldpress.com

Mỗi chu kỳ sinh tinh dài khoảng 90 ngày. Tại mỗi thời điểm nhất định, chỉ một phần tinh hoàn tham gia sinh tinh.

Hiện tượng sinh tinh không xảy ra một các đồng loạt trên tất cả mọi ống sinh tinh. Các ống sinh tinh có hoạt động lệch pha, đảm bảo cung cấp một cách liên tục tinh trùng trưởng thành.

Tại một thời điểm cho trước, tiến trình sinh tinh chỉ bắt đầu tại một số ống sinh tinh. Tại một số ống sinh tinh, tiến trình sinh tinh đang diễn ra. Tại các ống sinh tinh còn lại, tiến trình ở trạng thái tạm nghỉ cho đến khi đến lượt tham gia vào chu trình luân phiên.

Do hoạt động lệch pha, nên đặc điểm tế bào dòng tinh trong tinh dịch luôn biến đổi, tùy thuộc vào hoạt động của các ống sinh tinh.

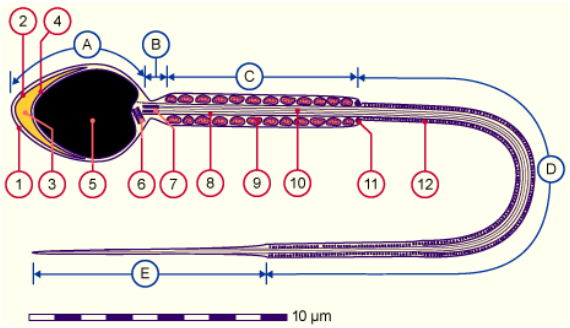
Tinh trùng trưởng thành về hình thái được vận chuyển từ mào tinh đến túi tinh, và sẽ trưởng thành về chức năng.

Tại tinh hoàn và mào tinh, tinh trùng chỉ mới trưởng thành về hình thái nhưng chưa đạt được sự trưởng thành về chức năng.

Tinh trùng chỉ đạt được sự trưởng thành về chức năng trong quá trình được vận chuyển trong ống dẫn tinh.

Tinh trùng trưởng thành về hình thái nằm trong lòng ống sinh tinh, sẽ được vận chuyển đến hệ thống góp, rồi đến mào tinh và theo ống dẫn tinh để đến dự trữ tại túi tinh.

Tinh trùng có cấu tạo thích nghi cao độ với chức năng duy nhất là vận chuyển chất liệu di truyền vào trong noãn bào.



Hình 7: Sơ đồ cấu tạo của tinh trùng
Đầu tinh trùng (A) có hình dạng khí động học, bọc bởi một màng bao mỏng (1). Đầu tinh trùng chứa đậm đặc chất liệu di truyền (5) và không có bào tương (4).
Acrosome (2) có cấu trúc không bền vững, chứa đầy hyaluronidase (3) giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên hàng rào bao noãn.
Cổ tinh trùng (C) được nối với đầu bằng mảnh giữa (7), chứa trung thể (6). Phần còn lại được trang bị bởi rất nhiều ty thể (9), chứa ATP phục vụ nhu cầu năng lượng của tinh trùng mà nó sẽ cần đến trong quá trình di chuyển và xuyên thấu.
Đuôi tinh trùng (D) là bó sợi trục (8), bọc bởi màng bao (12) tạo chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển.
Nguồn: embryology.ch

Tế bào tinh trùng hầu như không có bào tương. Vật chất di truyền được tập trung một cách đậm đặc ở nhân, chiếm gần như toàn thể phần đầu của tinh trùng.

Đầu tinh trùng có cấu tạo dạng khí động học thuôn dài, giúp tinh trùng di chuyển dễ dàng.

Đầu tinh trùng được trang bị một chóp (acrosome), bên trong chứa các men hyaluronidase. Màng bao chóp là một

cấu trúc không bền vững, sẽ bị phá hủy từng phần trong quá trình di chuyển và va chạm của tinh trùng với cấu trúc dạng lưới của chất nhầy cổ tử cung hay bởi các hoạt chất trong đường sinh dục nữ. Sự phá vỡ này sẽ phóng thích hyaluronidase để giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên thấu qua các màng bao noãn.

Cổ tinh trùng là một vùng được tạo bởi các ty thể chứa đầy năng lượng, được nạp sẵn trước đó trong quá trình sinh tinh. Tại vùng cổ tinh trùng còn có trung thể, đóng vai trò quan trọng trong việc khôi phục lại bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội sau thụ tinh.

Đuôi tinh trùng được tạo bởi các bó sợi trục, co rút được để tạo ra các chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển được trong môi trường chất lỏng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.

Chu kỳ buồng trứng và sự phát triển noãn nang
Các hormone của buồng trứng
Trục hạ đồi-yên-buồng trứng và các phản hồi

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các giai đoạn của sự phát triển noãn nang
2. Trình bày được quá trình sinh tổng hợp steroid sinh dục tại noãn nang và cơ chế 2 tế bào, 2 hormone
3. Trình bày được hoạt động chế tiết hormone của hạ đồi, của tuyến yên và của buồng trứng
4. Trình bày được vai trò của AMH, các phản hồi của estrogen, của progesterone và vai trò của Inhibin B
5. Giải thích được cơ chế của một số ứng dụng phổ biến hay một số hiện tượng thường gặp trên trục hạ đồi-yên-buồng trứng

Tại buồng trứng, các noãn bào được tồn trữ dưới dạng các phức bộ noãn nguyên thủy.

Các noãn nguyên bào là các tế bào sinh dục nguyên thủy. Chúng có nguồn gốc từ túi noãn hoàng (là một cấu trúc ngoài phôi).

Buồng trứng của phôi được hình thành khi phôi được khoảng 7 tuần tuổi. Tại thời điểm đó, từ vị trí xuất phát nguyên thủy, các noãn nguyên bào di chuyển về phía ụ sinh dục nguyên thủy, trú đóng ở đó và tham gia tiến trình hình thành buồng trứng.

Tại buồng trứng, các noãn nguyên bào thực hiện liên tiếp rất nhiều lần phân chia nguyên nhiễm để gia tăng nhanh chóng về số lượng.

Trong suốt thời gian tồn tại của mình, mỗi noãn nguyên bào được bọc bởi một ít tế bào tùy hành. Các tế bào tùy hành này có nguồn gốc từ phúc mạc nguyên thủy và trung mô (tức dây giới bào). Phức bộ tạo bởi một tế bào sinh dục nguyên thủy và các tế bào tùy hành được gọi là các nang noãn nguyên thủy.

Trong những tuần đầu tiên, khi vẫn còn ở giai đoạn phôi, số lượng của các nang noãn nguyên thủy tại buồng trứng sơ khai đã đạt được đến nhiều triệu.

Tất cả các phức bộ noãn nguyên thủy đều cùng ở trạng thái nghỉ.

Tại một thời điểm nhất định, đột nhiên toàn bộ các tế bào nguồn dòng sinh dục đều ngưng phân chia nguyên nhiễm. Lúc đó, chúng đồng loạt đi vào lần phân bào I của tiến trình phân chia giảm nhiễm. Phân bào I giảm nhiễm diễn ra với tốc độ rất chậm.

Đến giữa thai kỳ, phân bào giảm nhiễm tại tất cả các noãn nguyên bào lại bị đình chỉ một cách đột ngột và đồng loạt. Toàn bộ các nang noãn nguyên thủy đồng loạt đi vào trạng thái nghỉ, cho đến khi được chiêu mộ lại sau này.

Kể từ lúc này, hoạt động của buồng trứng bị đình trệ một thời gian dài, cho đến khi đứa bé gái bước vào tuổi dậy thì.

Chiêu mộ là hiện tượng mà trong đó các nang noãn nguyên thủy ở trạng thái nghỉ được gọi trở lại vào chu kỳ buồng trứng để tham gia vào tiến trình tạo giao tử cái.

Tại buồng trứng, kể từ khi đứa bé gái dậy thì cho đến khi người phụ nữ đi vào mãn kinh, diễn ra các làn sóng chiêu mộ nguyên khởi các noãn nang.

Ở mỗi làn sóng chiêu mộ nguyên khởi, ước tính có $4x10^2$ phức bộ noãn nguyên thủy được kêu gọi vào chu kỳ buồng trứng.

Quá trình chiêu mộ nguyên khởi lệ thuộc vào các yếu tố nội tại của buồng trứng.

Quá trình này độc lập với các hormone ngoại vi lưu hành.

Tiến trình chiêu mộ nguyên khởi không lệ thuộc vào các hormone lưu hành trong máu ngoại vi.

Đối thoại cận tiết[1] giữa noãn bào với tế bào tùy hành của nó, cũng như đối thoại cận tiết giữa các phức bộ noãn nang nguyên thủy liền kề là những động lực chính của các làn sóng chiêu mộ nguyên khởi.

Đối thoại cận tiết giữa noãn bào và tế bào tùy hành dẫn đến kết quả là phức bộ noãn nguyên thủy trở nên sẵn sàng để được chiêu mộ, đồng thời sẽ lôi kéo các phức bộ liền kề đi vào chiêu mộ.

Trong khi đó, đối thoại cận tiết giữa các phức bộ noãn nang nguyên thủy được thực hiện thông qua con đường PTEN/PI3K/Akt[2]. Tiến trình này được điều hòa bởi Anti-Mullerian Hormone (AMH).

AMH có nguồn gốc từ tế bào hạt của các phức bộ nang noãn đã được chiêu mộ, từ giai đoạn nang tiền hốc đến nang hốc nhỏ.

AMH được chế tiết từ tế bào hạt của các noãn nang đã được chiêu mộ và đang phát triển.

[1] Các yếu tố cận tiết chủ lực trong đối thoại này gồm BMP-15 và GDF-9, bFGF của noãn bào, và kit ligand (KL) của tế bào tùy hành. BMP-15 và GDF-9 thúc đẩy sự chuyển dạng và đánh thức các tế bào tùy hành, trong khi đó KL đánh thức noãn bào trở lại tiến trình bào phân giảm nhiễm.

[2] Con đường PTEN/PI3K/Akt là con đường điều hòa các tín hiệu của rất nhiều tiến trình sinh học cơ bản như chết chương trình, chuyển hóa , tăng trưởng tế bào và chết tế bào. PI3K gây kích hoạt noãn nang bằng cách giải phóng chúng khỏi ức chế, đồng thời thúc đẩy dịch mã. PI3K thúc đẩy tiến trình chiêu mộ, trong khi đó PTEN ngăn cản tiến trình này.

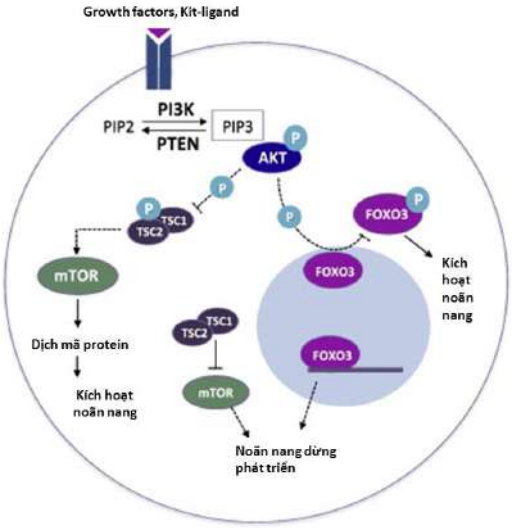
Chế tiết AMH của tế bào hạt đạt đến mức cao nhất khi nang noãn đang ở giai đoạn nang tiền hốc và hốc nhỏ. Sau đó, chế tiết AMH sẽ giảm dần.

AMH điều hòa tiến trình chiêu mộ bằng cách khống chế số lượng noãn nang nguyên thủy đi vào chiêu mộ.

Trong hoạt động chiêu mộ noãn nang, AMH đóng vai trò là một yếu tố cận tiết[3].

Từ nang noãn đã được chiêu mộ, AMH sẽ tác động trở lại những nang noãn nguyên thủy khác chưa được chiêu mộ.

AMH can thiệp vào tiến trình chiêu mộ thông qua kiểm soát cân bằng PTEN/PI3K, nhờ vậy hạn chế được số nang noãn được chiêu mộ. AMH có vai trò như "người gác cổng", chỉ cho phép một số lượng hạn chế nhất định các phức bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng.



Hình 1: Con đường PTEN/PI3K/AKT
PTEN và PI3K có tác dụng trái ngược. PI3K chuyển đổi PIP2 thành PIP3, trong khi đó PTEN gây ra chuyển đổi ngược lại.
PIP3 phosphoryl hóa AKT, dẫn đến phosphoryl hóa FOXO3. FOXO3 được phosphoryl hóa sẽ không còn phong tỏa DNA. Tế bào được kích hoạt
Akt được phosphoryl hóa cũng phosphoryl hóa TSC1 và TSC2, kích hoạt mTOR và thúc đẩy dịch mã RNA.

Nguồn: Sanchez. Molecular control of oogenesis. Biochimica et Biophysica Acta. Molecular Basis of Disease. Volume 1822, Issue 12, December 2012.

Sau chiêu mộ, các nang noãn vẫn tiếp tục phát triển không lệ thuộc gonadotropin, đến giai đoạn nang thứ cấp muộn.

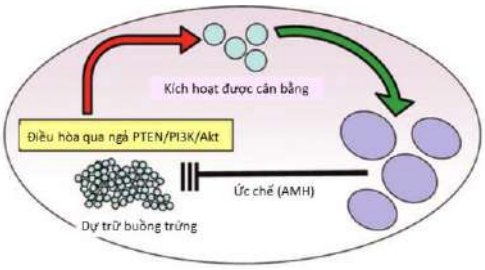
Các phức bộ noãn nguyên thủy đã được chiêu mộ tái tục phân bào giảm nhiễm đã bị đình chỉ từ thời kỳ bào thai, để chuẩn bị tạo giao tử cái.

Các nang noãn đã chiêu mộ sẽ lần lượt phát triển qua các giai đoạn noãn sơ cấp, rồi thứ cấp sớm và cuối cùng là thứ cấp muộn.

[3] Trong thời kỳ bào thai, AMH còn có chức năng nội tiết. Gần đây, người ta tìm thấy các thụ thể của AMH trên hạ đồi. Phát hiện này gợi ý rằng AMH không chỉ đơn thuần là yếu tố cận tiết, mà là một nội tiết có thể can thiệp trên hoạt động của trục hạ đồi-yên.

AMH là yếu tố chuẩn bị cho nang noãn đã được chiêu mộ trở nên sẵn sàng để đón nhận gonadotropin.

Trên những nang noãn đã được chiêu mộ, AMH có nhiệm vụ bảo vệ cho chúng thoát khỏi hiện tượng thoái triển.

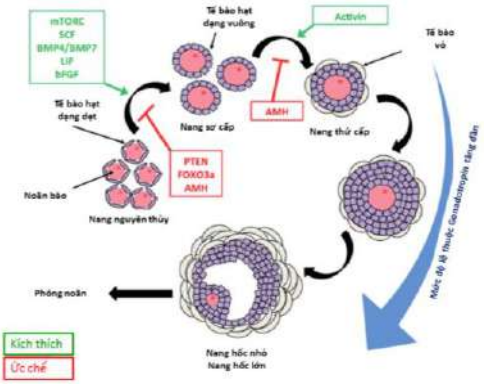


Hình 2: Điều hòa chiêu mộ noãn nang qua con đường PTEN/PI3K/Akt và Anti-Mullerian Hormone
PI3K/Akt thúc đẩy tiến trình chiêu mộ noãn nang. AMH kiểm soát cân bằng PI3K-PTEN, theo chiều hướng ức chế, qua đó khống chế được số nang noãn được chiêu mộ.
AMH có vai trò như "người gác cổng", chỉ cho phép một số nhất định các phức bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng.

Nguồn: Roness H. Cell Cycle. 2013 Oct 15;12(20):3245-6.

Trong các giai đoạn sớm sau chiêu mộ, AMH còn có nhiệm vụ kìm hãm tốc độ phát triển nang noãn, không cho chúng bước quá sớm vào giai đoạn lệ thuộc gonadotropin[4].

Trong điều kiện bình thường, phần lớn các phức bộ nang noãn đã được chiêu mộ sẽ thoái triển. Sau 60-90 ngày, chỉ còn lại khoảng 10 trong số chúng là đến được giai đoạn kế tiếp. Lúc này, trên các tế bào tùy hành của nang thứ cấp muộn đã có đầy đủ các thụ thể với gonadotropin.



Hình 3: Tổng quan về các autocrine và paracrine trong giai đoạn chiêu mộ noãn nang, chưa lệ thuộc gonadotropin
Các yếu tố thúc đẩy chiêu mô và thúc đẩy phát triển noãn nang (màu xanh lá) trong giai đoạn sớm gồm PI3K, mTOR trong giai đoạn rất sớm, và activin trong giai đoạn muộn hơn.
AMH có vai trò như "người gác cổng", thông qua kiểm soát cân bằng PTEN-PI3K, và qua FOXO3, chỉ cho phép một số nhất định các phức bộ noãn nguyên thủy đi vào chu kỳ buồng trứng. Sau đó, AMH còn ngăn cản các nang noãn đã được chiêu mộ không bước sang giai đoạn lệ thuộc gonadotropin một cách quá sớm.

Nguồn: Cheryl Dunlop. The regulation and assessment of follicular growth. Scand J Clin Lab Invest 14; 74(Suppl 244): 13-17.

[4] Kiểm soát được thực hiện thông qua hệ thống androgen-AMH-FSH-estrogen. Hoạt động của hệ thống rất phức tạp. Mục tiêu là tạo ra các thụ thể gonadotropin trên tế bào tùy hành, đồng thời giữ cho nang noãn không trở nên lệ thuộc gonadotropin quá sớm.

Tại nhân cung của hạ đồi, các KNDy neuron kiểm soát các GnRH neuron, thông qua kisspeptin.

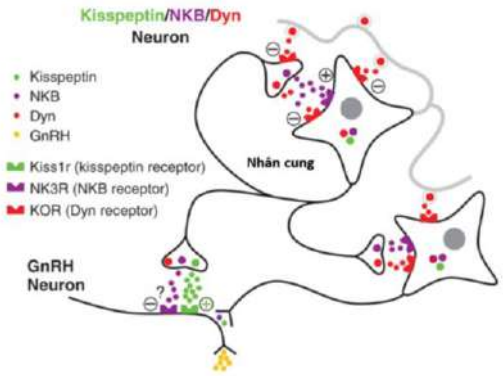
Nhân cung của hạ đồi là cơ quan cao nhất của trục hạ đồi-yên-buồng trứng. Nhân này có chứa hai loại neuron là KNDy neuron và GnRH neuron.

KNDy neuron kiểm soát hoạt động của GnRH neuron thông qua một peptid là kisspeptin.

Dưới sự kiểm soát của kisspeptin, các GnRH neuron phóng thích các xung GnRH vào hệ mạch cửa hạ đồi-yên.

Kisspeptin có tác dụng dương tính trên GnRH neuron. Khi được kích thích bởi kisspeptin, GnRH neuron sẽ phóng thích Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) vào hệ thống mạch cửa nối hạ đồi và tuyến yên.

GnRH được phóng thích từ hạ đồi theo dạng xung, với nhịp độ thay đổi, theo hoạt động của KNDy neuron.



Hình 4: Liên quan giữa các KNDy neuron và GnRH neuron của nhân cung hạ đồi trong kiểm soát chế tiết GnRH
Các KNDy neuron có thể kiểm soát chế tiết GnRH hạ đồi thông qua kisspeptin (kích thích) hay neurokinin/dynorphin (ức chế).
Khi KNDy neuron phóng thích kisspeptin, thì GnRH neuron sẽ phóng thích GnRH. Hoạt động phóng thích kisspeptin của KNDy chịu sự chi phối của vỏ não lẫn các sex steroids từ tầng dưới của trục.

Nguồn: Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th Edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.

Dưới tác động của các xung GnRH, tuyến yên phóng thích các gonadotropin là FSH và LH.

Dưới ảnh hưởng của các xung GnRH, tuyến yên đáp ứng bằng cách chế tiết hai loại hormone protein khác nhau, cùng có tác dụng trên buồng trứng là Follicle Stimulating Hormone (FSH) và Luteinizing Hormone (LH).

Tùy tần số của xung GnRH mà tuyến yên đáp ứng khác nhau. Tuyến yên sẽ đáp ứng ưu tiên bằng FSH nếu tần số xung GnRH thưa, và sẽ đáp ứng ưu tiên bằng LH nếu tần số xung GnRH dồn dập.

Các tế bào tùy hành của các nang noãn thứ cấp đã có thụ thể với gonadotropin.

Lúc này, các noãn bào được bao bọc bởi, lần lượt từ ngoài vào trong, là các tế bào vỏ và các tế bào hạt. Các nang noãn ở giai đoạn này được gọi là các nang thứ cấp.

Trên bề mặt của tế bào vỏ có thụ thể với LH, và trên bề mặt của tế bào hạt có thụ thể với FSH. Các tế bào này bắt giữ các gonadotropin để phát triển, tăng về số lượng để tạo nên sự phát triển của các nang thứ cấp.

Tại các nang thứ cấp đang phát triển, dưới tác động của gonadotropin, các tế bào hạt tùy hành phân chia nguyên nhiễm, đồng thời tổng hợp thụ thể với gonadotropin, làm cho chúng ngày càng nhạy với gonadotropin hơn.

Các gonadotropin tác động trên các nang noãn thứ cấp, và là động lực thúc đẩy sự phát triển các noãn nang thứ cấp.

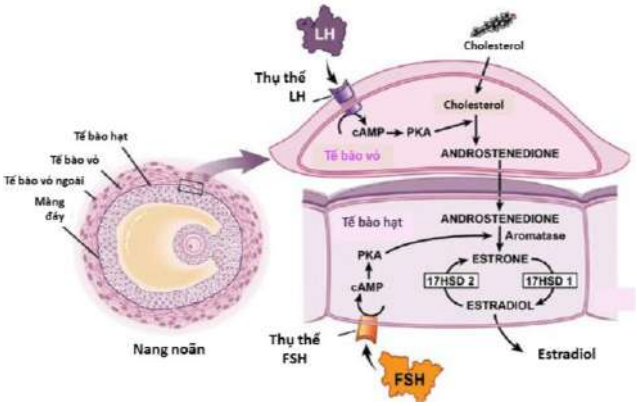
Trong khi đó, tại noãn bào, tiến trình phân bào giảm nhiễm vẫn diễn ra một cách chậm rãi. Trên DNA của noãn bào, xảy ra tiến trình methyl hóa cytosine của đảo CpG. Tiến trình methyl hóa cytosine của đảo CpG sẽ đạt cực đại khi noãn bào đạt đến metaphase II của phân bào giảm nhiễm.

Dưới tác dụng của LH, tế bào vỏ sản xuất androgen.
Dưới tác dụng của FSH, tế bào hạt sản xuất estrogen.

Tế bào vỏ tổng hợp androstenedione từ cholesterol, dưới tác dụng của LH. Androstenedione từ tế bào vỏ được chuyển đến các tế bào hạt ở phía trong của noãn nang.

Tại tế bào hạt, dưới tác động của FSH, androstenedione được thơm hóa thành estrone (E_1) nhờ men aromatase P_{450}. Estrone sẽ chuyển đổi thành estradiol (E_2).

Estradiol từ tế bào hạt sẽ lưu hành trong máu ngoại vi và tác động lên cơ quan đích. Nang noãn càng phát triển thì tổng khối tế bào hạt càng tăng nhanh, làm nồng độ estradiol huyết thanh tăng dần.



Hình 5: Thuyết hai tế bào, hai hormone
Dưới tác dụng của LH, tế bào sản xuất androstenedione từ cholesterol. Androstenedione được chuyển cho tế bào hạt. Tại đó, nó chịu sự thơm hóa bởi aromatase tạo ra estrone dưới tác động của FSH.

Nguồn: researchgate.net

Tuy nhiên, do mỗi nang thứ cấp có số lượng thụ thể với LH và FSH khác nhau, nên khả năng bắt giữ gonadotropin và phát triển của các nang thứ cấp là không giống nhau.

Hiện tượng này tạo ra một sự không đồng bộ trong phát triển của các nang thứ cấp.

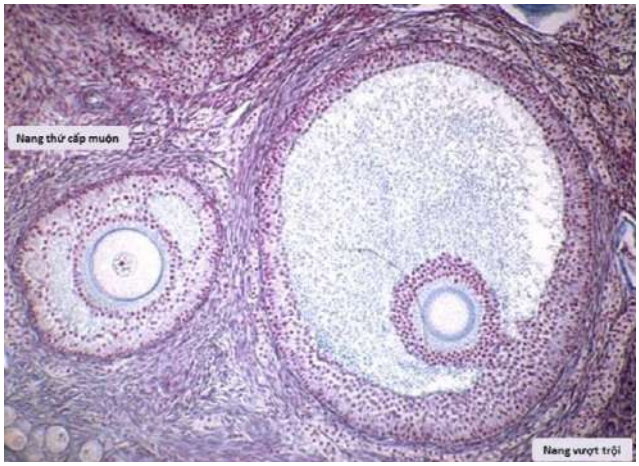
Do các nang thứ cấp khác nhau không sở hữu lượng thụ thể gonadotropin như nhau, nên khả năng bắt gonadotropin của chúng khác nhau, dẫn đến sự phát triển khác nhau.

Một số ít nang thứ cấp nào sở hữu nhiều thụ thể với gonadotropin hơn sẽ bắt giữ gonadotropin dễ dàng hơn,

phát triển tổng khối tế bào tùy hành tốt hơn và tự tổng hợp ra nhiều thụ thể với gonadotropin hơn, làm cho chúng càng có khả năng bắt giữ gonadotropin tốt hơn nữa.

Trong khi đó, đa số các nang thứ cấp còn lại sở hữu ít thụ thể với gonadotropin hơn, do đó ít có cơ hội bắt giữ gonadotropin, gây hệ quả là chúng không phát triển được khối tế bào tùy hành, và không tổng hợp thêm được thụ thể mới với gonadotropin, làm cho chúng càng khó có cơ hội bắt thêm gonadotropin để tiếp tục phát triển.

Phát triển của các nang thứ cấp tạo nên sự tăng của nồng độ estradiol trong máu ngoại vi.



Hình 6: Sự phát triển không thuần nhất của đoàn hệ
Ghi nhận các nang noãn khác nhau về số tế bào tùy hành.
Nguồn: academic.pgcc.edu

Hiện diện của estradiol trong huyết tương gây ra một phản hồi âm trên tuyến yên, ức chế tuyến yên sản xuất FSH.

Sự hiện diện của estradiol trong huyết tương sẽ có tác động ức chế hoạt động sản xuất FSH của tuyến yên. Đây chính là phản hồi âm của estradiol trên tuyến yên, còn được gọi là phản hồi thứ nhất của estradiol.

Độ mạnh của phản hồi thứ nhhất của estradiol tăng dần theo sự tăng của nồng độ huyết thanh của estradiol. Nồng độ estradiol càng cao thì phản hồi càng mạnh, FSH càng xuống thấp.

Hệ quả của phản hồi này là nồng độ FSH lưu hành giảm dần, biến thiên theo chiều nghịch với sự tăng của estradiol.

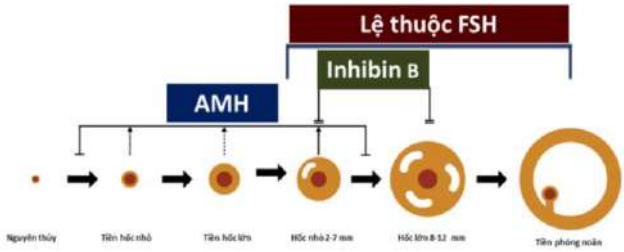
Tế bào hạt của nang noãn thứ cấp sản xuất ra Inhibin B.
Inhibin B cũng ức chế tuyến yên sản xuất FSH.

Ngoài estradiol, các tế bào hạt của các nang noãn thứ cấp còn sản xuất một hormone quan trọng nữa là Inhibin B. Inhibin B là một hormone protein, thuộc nhóm các transforming growth factor β.

Các nang noãn thứ cấp sớm không sản xuất Inhibin B. Inhibin B chỉ được sản xuất kể từ khi các nang noãn đạt đến giai đoạn nang thứ cấp muộn. Nồng độ Inhibin B biến thiên thuận với tổng khối tế bào hạt. Inhibin B từ nang noãn, đi vào máu ngoại vi, để tác động trên tuyến yên. Ở đó, Inhibin B ức chế hoạt động chế tiết gonadotropin (chủ yếu là ức chế trên FSH) của tuyến này.

Như vậy, trong giai đoạn phát triển noãn nang, tuyến yên chịu sự "kiểm soát kép" bởi hai hormone từ buồng trứng là estradiol và Inhibin B. Kiểm soát này gây nên tình trạng thiếu hụt FSH từ tuyến yên.

Hệ quả của tình trạng giảm sản xuất FSH này là tất cả các nang noãn thứ cấp đang phát triển phải đối mặt với sự thiếu hụt FSH.



Hình 7: Sản xuất AMH và Inhibin B từ tế bào hạt
Cả AMH lẫn Inhibin B đều có nguồn gốc từ tế bào hạt của nang noãn.
AMH được sản xuất từ các nang tiền hốc và nang hốc nhỏ.
Inhibin B được sản xuất từ các nang hốc nhỏ và nang hốc lớn.
AMH có vai trò chuẩn bị cho nang noãn đi vào giai đoạn lệ thuộc gonadotropin. Trong khi đó, Inhibin B (cùng phối hợp với estradiol) có nhiệm vụ kiểm soát tình trạng chế tiết gonadotropin của tuyến yên.
Nguồn: researchgate.net

Thiếu hụt FSH là động lực của chọn lọc noãn nang.

Trong bối cảnh của sự thiếu hụt toàn thể về FSH, các nang noãn thứ cấp nào có sự phát triển tốt hơn, có nhiều tế bào hạt hơn, đồng nghĩa với có nhiều thụ thể và khả năng bắt giữ FSH tốt hơn sẽ thu gom dễ dàng các phân tử FSH hiếm hoi còn lưu hành để tiếp tục phát triển.

Trong khi đó, với các nang thứ cấp còn lại, do chúng sở hữu rất ít tế bào hạt và rất ít thụ thể với FSH, nên chúng sẽ không thể cạnh tranh được về khả năng bắt giữ các phân tử FSH hiếm hoi còn lại.

Như vậy tình trạng thiếu hụt FSH, kết quả của phản hồi âm của tăng estradiol và tăng Inhibin B, là động lực của sự chọn lọc noãn nang. Các nang thứ cấp nào đã phát triển tốt sẽ phát triển ngày càng tốt hơn. Các nang thứ cấp nào đã phát triển kém thì ngày càng kém hơn và đi vào thoái triển.

Chỉ có một nang noãn tốt nhất phát triển đến cùng.

Sự cạnh tranh trở nên ngày càng khốc liệt, khi các nang thứ cấp lớn sản sinh càng nhiều estradiol, làm cho lượng FSH trở về mức cực thấp. Cuối cùng, chỉ có một nang noãn tốt nhất, sở hữu nhiều tế bào tùy hành nhất, có nhiều thụ thể với gonadotropin nhất, sản xuất được nhiều estradiol nhất mới có cơ hội phát triển đến tận cùng, gọi là nang trưởng thành (nang de Graaf).

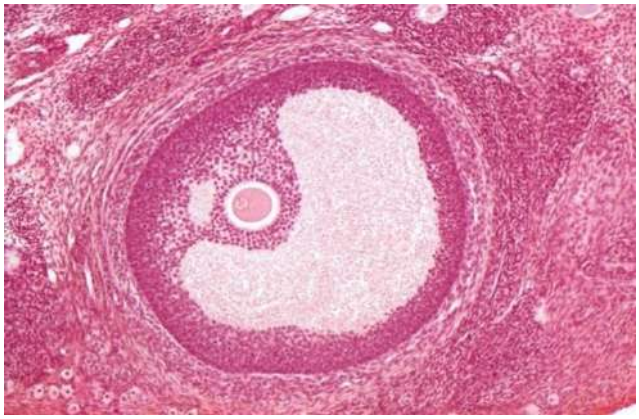
Nang de Graaf là nang noãn đã ở trạng thái sẵn sàng cho hiện tượng phóng noãn.

Nang de Graaf gồm noãn bào và các tế bào hạt và các tế bào vỏ tùy hành.

Lúc này, noãn bào trong nang de Graaf vẫn còn đang chậm chạp trong tiền kỳ của phân bào thứ nhất của phân bào giảm nhiễm. Trong nhân của noãn bào, tiến trình methyl hóa cytosine các đảo CpG của DNA vẫn đang tiếp diễn.

Trong khi đó, các tế bào hạt của nang de Graaf vẫn đang phân chia mãnh liệt theo cấp số nhân dưới ảnh hưởng của lượng FSH dồi dào mà nang de Graaf đã tước đoạt được từ máu ngoại vi. Các tế bào vỏ phát triển mạnh và chứa đầy các thụ thể với LH, cung cấp androgen cho tế bào hạt. Tổng khối tế bào hạt dồi dào đảm bảo cho nang de Graaf tiếp tục sản xuất ra một lượng lớn estradiol, đẩy nồng độ estradiol lên cao, vượt cao hơn một nồng độ ngưỡng, trong một thời gian đủ dài.

Ở thời điểm này, Inhibin B giữ nhiệm vụ kiểm soát, tinh chỉnh đáp ứng của tuyến yên với nồng độ estradiol cao.



Hình 7: Nang de Graaf
Là nang noãn sở hữu nhiều thụ thể với gonadotropin nhất, vì thế bắt giữ gonadotropin tốt nhất. Nang de Graaf đáp ứng các điều kiện cho quá trình phóng noãn, thụ tinh, làm tổ và mang thai.
Nguồn: c1.staticflickr.com

Nồng độ estradiol vượt ngưỡng và duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài sẽ kích hoạt phản hồi dương của estradiol, tạo đỉnh LH, gây hiện tượng trưởng thành cuối cùng của noãn bào.

Nồng độ estradiol tiếp tục tăng cao và vượt một nồng độ ngưỡng xác định. Ngưỡng này là ngưỡng nhạy của hạ đồi với estradiol. Khi nồng độ estradiol cao hơn ngưỡng này, các KNDy neuron của hạ đồi sẽ ở trạng thái sẵn sàng cho phản hồi dương với estradiol. Nồng độ estradiol cao vượt ngưỡng là điều kiện cần để estradiol tạo phản hồi dương trên hạ đồi.

Đáp ứng của tuyến yên với nồng độ cao của estradiol được tinh chỉnh bằng Inhibin B. Inhibin B chỉ cho phép tuyến yên trả lời với nồng độ cao estradiol khi nồng độ này được duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài. Nồng độ estradiol được duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài là điều kiện đủ để tuyến yên cho phản hồi dương với nồng độ cao estradiol.

Nồng độ estradiol vượt ngưỡng và được duy trì trên ngưỡng trong thời gian đủ dài chứng minh rằng nang de Graaf hiện hành này là một nang tốt nhất, đáp ứng một cách đầy đủ các điều kiện cho quá trình phóng noãn, thụ tinh, làm tổ và mang thai.

Khi thỏa cả hai điều kiện trên, estradiol sẽ kích hoạt phản hồi thứ nhì của nó trên hệ thống các neuron hạ đồi. Đây là một phản hồi dương.

Trong phản hồi này, tuyến yên sẽ đáp ứng bằng cách phóng thích một lượng lớn LH, trong một thời gian rất ngắn, tạo một đỉnh LH trong máu ngoại vi.

Trong phản hồi dương của estradiol, KNDy neuron phóng thích kisspeptin.

Kisspeptin kích hoạt GnRH neuron phóng thích GnRH.

GnRH kích hoạt tuyến yên phóng thích ồ ạt LH và FSH.

Đỉnh LH gây ra hiện tượng trưởng thành cuối cùng của noãn bào, phóng thích đám mây noãn khỏi buồng trứng.

Tại noãn bào, dưới ảnh hưởng của đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành phân bào thứ nhất của phân bào giảm nhiễm, ngay sau đó đi vào phân bào thứ nhì của phần bào giảm nhiễm.

36 giờ sau khi xuất hiện đỉnh LH, noãn bào đã đi đến tiến kỳ (metaphase) của phân bào thứ nhì của phân bào giảm nhiễm. Tiến trình trưởng thành cuối cùng của noãn bào đã hoàn tất.

Tại nhân của noãn bào, ở cấp độ DNA, tiến trình methyl hóa cytosine các đảo CpG của DNA đạt đến cực đại. Phân bào giảm nhiễm của noãn bào dừng lại ở metaphase của phân bào II, cho đến khi nó được một tinh trùng xâm nhập.

Sau đỉnh LH, tại khối các tế bào hạt nằm xa noãn bào, tiến trình phân bào nguyên nhiễm bị dừng lại.

Cùng thời điểm này, cũng sau đỉnh LH, các tế bào hạt bao quanh noãn bào sẽ tăng cường phân chia, tạo ra một khối tế bào có nhiệm vụ đi theo noãn bào sau khi phóng noãn. Chúng tách khỏi các tế bào hạt còn lại, và cùng với noãn bào tạo ra một cấu trúc sẵn sàng rời khỏi buồng trứng, được gọi là đám mây noãn bào.

Bề mặt buồng trứng nơi có nang noãn cũng mỏng dần do chịu tác dụng của prostaglandin tại chỗ. Cuối cùng, nang noãn bị vỡ và phóng thích đám mây noãn bào. Như vậy, kết quả của phản hồi thứ nhì của estradiol là đỉnh LH tiền phóng noãn.

Hoàng thể được thành lập từ khối tế bào hạt và tế bào vỏ còn lại trên buồng trứng, bắt đầu chế tiết progesterone.

Sau khi đã vỡ và phóng thích đám mây noãn bào, phần còn lại của noãn nang co cụm lại. Các mạch máu xâm nhập vào các tế bào bên trong của cấu trúc nang noãn trước đây, cung cấp cholesterol cho chúng và biến chúng thành một cấu trúc mới gọi là hoàng thể. Hoàng thể được tạo lập và được duy trì nhờ LH của tuyến yên.

Về phương diện nội tiết, hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol, nhưng quan trọng nhất là một steroid sinh dục mới, đặc hữu của hoàng thể: progesterone[5]. Hormone này là steroid sinh dục có vai trò quan trọng trong việc chuẩn bị tiếp nhận trứng đã được thụ tinh và duy trì thai kỳ.

Nồng độ progesterone tăng cao dần, tạo ra một phản hồi âm trên hạ đồi và tuyến yên, ức chế sản xuất LH.

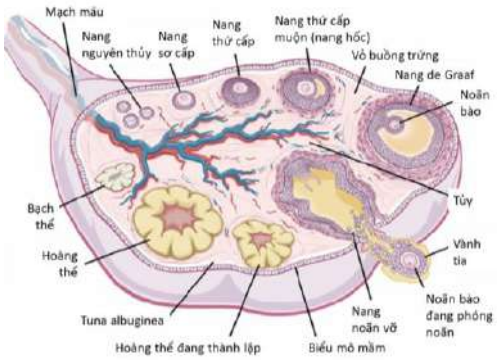
[5] Thực ra thì hoàng thể không phải là nguồn progesterone duy nhất. Tuy nhiên, trong điều kiện sinh lý bình thường, progesterone từ các nguồn khác không tham gia một cách đáng kể vào sinh lý chu kỳ buồng trứng.

Dưới tác dụng của LH, các tế bào hoàng thể chế tiết estradiol và progesterone. Sản xuất steroid sinh dục của hoàng thể đạt đỉnh vào khoảng 7 ngày sau phóng noãn.

Nồng độ progesterone tăng cao trong máu ngoại vi sẽ tạo phản hồi lên tầng trên của trục, ức chế tầng trên. Trên hạ đồi, progesterone làm giảm nhịp điệu của các xung GnRH. Do không còn được kích thích bởi GnRH, sản xuất LH của tuyến yên bị sút giảm. Đó chính là phản hồi âm của progesterone.

Sút giảm LH dẫn đến tiêu vong của hoàng thể, chấm dứt chế tiết steroid sinh dục và chấm dứt chu kỳ buồng trứng.

Do không còn được nuôi dưỡng bởi LH, hoàng thể sẽ dần dần đi vào thoái triển[6], để lại một sẹo trên buồng trứng, gọi là bạch thể. Một chu kỳ phát triển của nang noãn tại buồng trứng đã chấm dứt.



Hình 8: Tiến trình phát triển noãn nang trong chu kỳ buồng trứng, từ noãn nguyên thủy đến bạch thể, được trình bày theo chiều kim đồng hồ

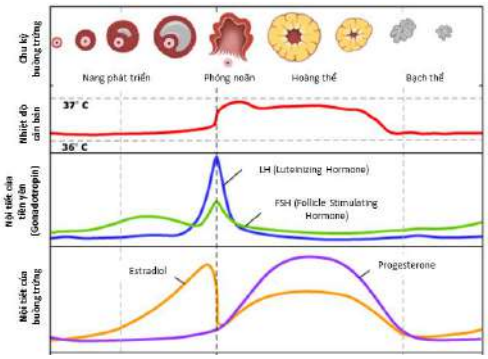
Nguồn: researchgate.net

Hoàng thể thoái triển không còn sản xuất steroid sinh dục nữa, tạo ra sự sút giảm của cả estradiol lẫn progesterone trong máu ngoại vi. Sự sút giảm của nồng độ các steroid sinh dục giải phóng trục hạ đồi-tuyến yên khỏi các ràng buộc của chu kỳ buồng trứng trước và sẵn sàng cho một chu kỳ buồng trứng mới.

Chỉ một phần của chu kỳ buồng trứng được thể hiện bằng các biến đổi tại cơ quan đích, thấy được trong giai đoạn nang noãn lệ thuộc gonadotropin.

Mỗi chu kỳ buồng trứng có độ dài 90-120 ngày, kể từ khi một đoàn hệ nang noãn nguyên thủy được chiêu mộ cho đến thành viên còn lại cuối cùng của đoàn hệ này là hoàng thể bị thoái hóa thành bạch thể. Trong hơn 60 ngày đầu tiên kể từ khi được chiêu mộ, các nang noãn phát triển hoàn toàn độc lập với các hormone của trục hạ đồi-yên-buồng trứng.

Chỉ trong 4 tuần cuối cùng của chu kỳ buồng trứng thì các noãn nang mới chịu tác động của các hormone hạ đồi-yên, sản xuất các steroid sinh dục và Inhibin B, tác động ngược lại lên trục này qua các feed-back và cơ chế tinh chỉnh.



Hình 9: Biến động của các hormone tuyến yên và của các hormone steroid sinh dục trong chu kỳ buồng trứng
Phần trên của hình cho thấy sự phát triển của noãn nang ở buồng trứng.
Phần dưới của hình cho thấy biến động steroid sinh dục song hành với tiến trình phát triển của noãn nang trong chu kỳ buồng trứng.
Phần thứ nhì của hình cho thấy biến động của các gonadotropin song hành với biến thiên của các steroid sinh dục và cho thấy rõ diễn biến của các phản hồi của steroid sinh dục trên trục hạ đồi-tuyến yên.

Nguồn: sbi4u3.weebly.com

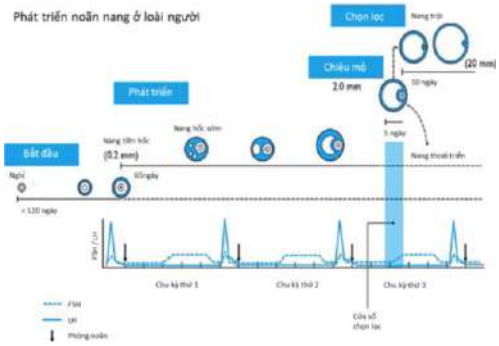
Tại một thời điểm cho trước, tồn tại cùng lúc nhiều đoàn hệ noãn nang được chiêu mộ ở các thời điểm khác nhau.

Như vậy, tại mỗi thời điểm nhất định, song song xảy ra 3-4 chu kỳ buồng trứng khác nhau.

Một chu kỳ gồm các noãn nang vừa được chiêu mộ, không có những thay đổi về hình thái và nội tiết nhìn thấy được.

Một hay hai chu kỳ còn đang ở trong khoảng giữa của tiến trình, và sẽ được nhìn thấy ngay sau khi chu kỳ đang được thấy bị kết thúc.

Chỉ có một chu kỳ là có thể quan sát được. Đó là chu kỳ đang ở trong 28 ngày cuối cùng, đang chịu tác động của các gonadotropin và đang sản xuất steroid sinh dục, với những thay đổi về hình thái và nội tiết. Chính các thay đổi về hình thái và nội tiết mà ta có thể quan sát được nó.



Hình 10: Các chu kỳ buồng trứng nối tiếp nhau

Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au

[6] Thật ra thì cơ chế của ly giải hoàng thể không hoàn toàn đơn giản như đã trình bày trong đoạn này. Ly giải hoàng thể và sự cứu vãn nó có cơ chế phức tạp hơn rất nhiều.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.

Sinh lý hiện tượng thụ tinh
Hợp tử trong giai đoạn từ sau thụ tinh đến trước khi làm tổ

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Mô tả được các giai đoạn của quá trình thụ tinh ở loài người
2. Trình bày được sự phát triển của hợp tử từ sau thụ tinh đến trước khi làm tổ
3. Trình bày được cơ chế vận chuyển của trứng thụ tinh vào bên trong buồng tử cung
4. Trình bày được các thay đổi xảy ra ở nội mạc tử cung trước khi trứng thụ tinh đến làm tổ
5. Giải thích được cơ chế của một số ứng dụng phổ biến hay một số hiện tượng thường gặp liên quan đến hiện tượng thụ tinh

TỪ ÂM ĐẠO ĐẾN VÒI FALLOPE

Tinh trùng được tồn trữ ở dạng bất hoạt trong túi tinh.

Sau khi rời khỏi ống sinh tinh, tinh trùng được đưa đến mào tinh hoàn, rồi được vận chuyển đến túi tinh. Trong hành trình này, tinh trùng được "ngâm" vào dịch mào tinh, và hoàn thành tiến trình trưởng thành về chức năng.

Dịch mào tinh có pH kiềm, chứa các chất ức chế hoạt động của tinh trùng, có nhiệm vụ giữ tinh trùng ở trạng thái bất hoạt cho đến khi phóng tinh.

Tinh dịch là hỗn hợp của tinh trùng và tinh tương.

Các kích thích tình dục dẫn đến sự cương của dương vật.

Các cơ vòng ở phía trước và sau niệu đạo tiền liệt tuyến co thắt, đóng chặt niệu đạo và tạo nên một buồng kín. Tiền liệt tuyến đổ dịch vào buồng này, đồng thời túi tinh co bóp để hòa dịch túi tinh có chứa tinh trùng vào buồng kín. Buồng kín trở thành một buồng áp suất.

Khi đạt cực khoái, cơ vòng trước đột ngột mở ra, trong khi cơ vòng sau của niệu đạo tiền liệt tuyến vẫn đóng kín. Niệu đạo co thắt, phóng tinh vào cùng đồ sau của âm đạo.

Tinh dịch lúc này là hỗn hợp gồm tinh trùng, dịch mào tinh có tính kiềm và dịch tiền liệt tuyến có tính acid. Về mặt lý tính, tinh dịch là chất dịch đặc, mùi tanh nồng, có tính kiềm nhẹ.

Tổng tinh trùng được phóng ra trong mỗi lần xuất tinh rất thay đổi, khoảng 40×10^6 tinh trùng.

Tinh trùng chỉ hoạt động trở lại sau khi tinh dịch bị ly giải.

Khi tiếp xúc với không khí hoặc với môi trường âm đạo, tinh dịch sẽ ly giải. Sau khi ly giải, tinh trùng được giải phóng khỏi chất ức chế, và chúng trở lại dạng hoạt động.

Quá trình đi lên ngược dòng trong kênh cổ tử cung có chức năng chọn lọc, hoạt hóa và tích trữ tinh trùng.

Tại cùng đồ sau của âm đạo, tinh dịch đã ly giải tiếp xúc trực tiếp với chất nhầy cổ tử cung. Ở giai đoạn tiền phóng noãn, chất nhầy rất nhiều, trong, loãng và dai.

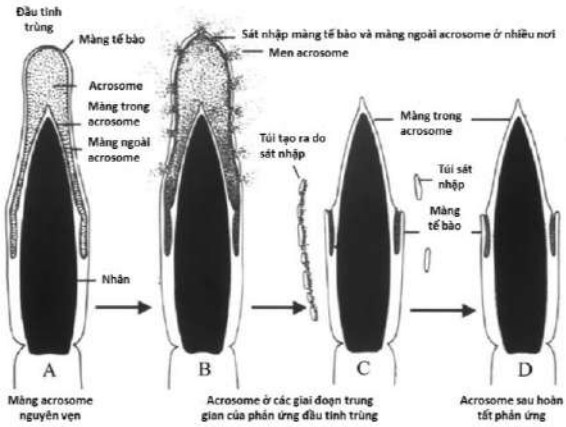
Khi tiếp xúc với chất nhầy thuận lợi, các tinh trùng sẽ bắt đầu hành trình hướng về đường sinh dục trên. Chỉ có các tinh trùng hoạt động mới có thể di chuyển ngược lên trên. Phần lớn tinh trùng sẽ ở lại trong âm đạo. Hiện tượng này giúp chọn lọc tinh trùng hoạt động nhất.

Tại thời điểm này, do tinh trùng vẫn còn được bọc bởi các chất ngăn cản khả năng thụ tinh, nên chúng vẫn chưa có khả năng thụ tinh cho noãn.

Trong quá trình bơi lên, tinh trùng va chạm với vào các cấu trúc mạng lưới của chất nhầy cổ tử cung, đồng thời cũng tiếp xúc với các hoạt chất trong đường sinh dục nữ. Các sự kiện này làm tinh trùng được khả năng hóa, gây xuất hiện những lỗ nhỏ trên chóp đầu tinh trùng, là một cấu trúc vốn không bền vững. Chỉ có các tinh trùng đã được khả năng hóa mới có khả năng xuyên thấu và phá vỡ các màng bao noãn để xâm nhập noãn bào.

Do tinh trùng di chuyển không định hướng, trong khi tuyến cổ tử cung lại có rất nhiều ngóc nghách nên nhiều tinh trùng sẽ bị lạc vào các tuyến cụt, sau đó lại quay ra. Hiện tượng đi lạc và tồn trữ trong các tuyến đảm bảo duy trì một dòng tinh trùng đi lên liên tục, trong nhiều ngày, chỉ sau một lần giao hợp duy nhất. Lượng tinh trùng có mặt và tồn trữ ở cổ tử cung xấp xỉ 1×10^6.

Sau khi vượt qua chất nhầy cổ tử cung, tinh trùng đã được chọn lọc và khả năng hóa. Có khoảng 1×10^4 tinh trùng vào đến buồng tử cung.



Hình 1: Khả năng hóa đầu tinh trùng
Tinh trùng được bọc bởi các chất ngăn khả năng thụ tinh.
Trong quá trình di chuyển, tinh trùng va chạm với cấu trúc lưới của chất nhầy cổ tử cung và các hoạt chất khác, dẫn đến dỡ bỏ các chất ức chế và hình thành các điểm yếu trên chóp, giúp phóng thích hyaluronidase.
Nguồn: researchgate.net

Khoảng vài trăm tinh trùng đã được hoạt hóa và tăng động đến được đoạn xa của vòi Fallope.

Sau khi vào đến buồng tử cung, các tinh trùng sẽ tiếp tục hành trình đến ống dẫn trứng.

Khi tiếp tục di chuyển, chúng sẽ có những cử động lắc lư sang hai bên với biên độ lắc lư của đầu lớn dần. Các tinh trùng ở trong tình trạng tăng động khi đến được đoạn xa của ống dẫn trứng.

Có khoảng 10^2 tinh trùng có mặt tại mỗi ống dẫn trứng. Tuy nhiên, chỉ có vài mươi tinh trùng có mặt chung quanh noãn bào khi noãn bào được bắt vào lòng ống dẫn trứng.

XUYÊN QUA CÁC MÀNG BAO NOÃN

Tinh trùng dùng hoạt động của roi đuôi và hyaluronidase của acrosome để làm tan rã khối tế bào hạt quanh noãn.

Những tinh trùng đầu tiên tiếp xúc với đám mây noãn sẽ dùng men hyaluronidase của chóp đầu, cử động lắc lư và sức đẩy của roi đuôi để công phá và làm tan rã các tế bào hạt của đám mây noãn. Sau khi làm tan rã khối tế bào hạt, tinh trùng không còn năng lượng và cũng không còn hyaluronidase để xuyên thấu. Các tinh trùng "đi tiên phong" sẽ dừng bước ở giai đoạn này.

Các tinh trùng kết dính với ZP nhờ vào ZP3, và xuyên qua ZP nhờ hoạt động roi đuôi và hyaluronidase của chóp đầu.

Noãn "bị bóc trần" khỏi các tế bào hạt sau đợt công phá đầu tiên của tinh trùng. Liền ngay sau đó, noãn đón tiếp một đợt tấn công mới của tinh trùng.

Các tinh trùng mới đến giờ đây đối diện với một ZP trần trụi. Tinh trùng sẽ nhận diện protein ZP3 đặc trưng cho loài, kết dính với protein này và bắt đầu xuyên qua ZP.

Tinh trùng sẽ xuyên qua ZP xốp theo phương tiếp tuyến, bằng cách dùng men của chóp đầu, cử động lắc lư và sức đẩy của roi đuôi.

Có nhiều tinh trùng gắn trên ZP, cùng chạy đua để được là tinh trùng sớm nhất vượt qua ZP.

Sau khi vượt qua ZP, tinh trùng được noãn bào đón tiếp bằng cơ chế thực bào.

Cuối cùng thì cũng có một tinh trùng đầu tiên vượt qua được ZP. Tinh trùng này không còn gì khác ngoài phần đầu, không chóp, không roi đuôi.

Dù không còn phương tiện gì khác, phần còn lại của tinh trùng vẫn xâm nhập được vào bào tương noãn, do noãn sẽ tiếp nhận nó bằng cơ chế thực bào.

Noãn bào dùng các chân giả để nuốt nó vào bào tương.

HIỆN TƯỢNG THỤ TINH CHÍNH DANH

Sự xâm nhập tinh trùng vào bào tương noãn gây ra một dòng thác phản ứng của noãn bào, hoàn thành phân bào II giảm nhiễm.

Sự hiện diện của đầu tinh trùng bên trong bào tương noãn kích hoạt ngay sau đó các phản ứng mãnh liệt ở noãn bào.

Một dòng thác điện-ion lan truyền khắp bề mặt màng bào tương noãn, và kích hoạt noãn bào. Noãn bào nhanh chóng hoàn thành giai đoạn cuối cùng của phân bào thứ nhì giảm nhiễm, tống xuất cực cầu II, và thành lập tiền nhân cái đơn bội.

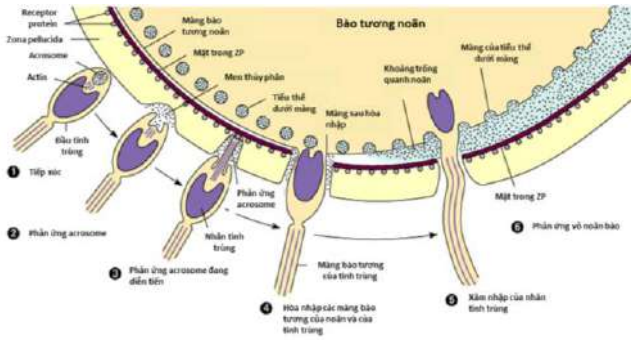
Cùng lúc đó, trong bào tương noãn, đầu tinh trùng nở lớn, giảm đậm độ, chuẩn bị để thành lập tiền nhân đực đơn bội.

Cơ chế đóng ZP đảm bảo cho trứng chỉ bị xâm nhập bởi một tinh trùng duy nhất.

Trên bề mặt tế bào, dòng thác điện-ion làm vỡ các tiểu thể dưới màng và phóng thích các chất bên trong vào khoảng trống dưới ZP.

Dưới ảnh hưởng của các chất phóng thích từ các tiểu thể dưới màng vào khoảng dưới ZP, ZP sẽ bị đông đặc, trở thành bất khả xâm phạm với các tinh trùng mới đến, cầm tù những tinh trùng đang xâm nhập dang dở.

Cơ chế đóng ZP đảm bảo cho trứng chỉ bị xâm nhập bởi một tinh trùng duy nhất, tránh hiện tượng thụ tinh đa tinh trùng, nhờ đó tránh tạo nên các hợp tử đa bội.



Hình 2: Gắn với Zona Pellucida và xuyên qua Zona Pellucida

Tinh trùng nhận diện được ZP của loài nhờ vào ZP3.
Sau khi gắn vào ZP, tinh trùng đã được khả năng hóa và đã được hoạt hóa sẽ xuyên qua ZP bằng hyaluronidase và cử động của roi đuôi.
Khi vào đến khoảng dưới ZP, tinh trùng hầu như chỉ còn có phần đầu không chóp.
Noãn bào tiếp nhận đầu tinh trùng bằng cơ chế thực bào.

Nguồn: vcharkarn.com

18 giờ sau thụ tinh, noãn đã thụ tinh ở giai đoạn hai tiền nhân (2 PN).

2 tiền nhân và cực cầu II là dấu hiệu của thụ tinh.

Giờ thứ 18 sau thụ tinh, trên noãn bào ta quan sát được sự hiện diện của 2 tiền nhân đực và cái, với tiền nhân đực có kích thước hơi nhỉnh hơn một chút[1].

Quan sát khoảng dưới ZP, ta ghi nhận có 2 cực cầu, sản phẩm của 2 lần phân bào giảm nhiễm của noãn.

Hiện diện của 2 tiền nhân và 2 cực cầu xác nhận rằng noãn đã được thụ tinh.

Nếu thấy có hơn 2 tiền nhân thì, trong phần lớn các trường hợp, đó là kết quả của thụ tinh đa tinh trùng. Hiện tượng này cũng có thể là hậu quả tống xuất bất thường cực cầu II trong vài trường hợp hiếm hoi.

Ngay sau đó, xảy ra sự kết hợp hai tiền nhân, kết quả là hình thành hợp tử.

Vài giờ sau khi được thành lập, hai tiền nhân tiến gần lại với nhau, hòa màng và hợp nhân.

Các tiền nhân biến mất.

[1] Do DNA bắt đầu nhân bản sớm hơn tại tiền nhân đực, xem phần biến đổi thượng di truyền tại noãn bào đã thụ tinh.

Nhân tế bào mới thành lập chứa bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội vừa được khôi phục từ hai tiền nhân đơn bội. Hiện tượng thụ tinh đã hoàn tất. Tế bào mới được gọi là hợp tử.

Hình 3: 18 giờ sau thụ tinh, noãn bào đang ở giai đoạn 2 tiền nhân

2 tiền nhân được thành lập khoảng 18 giờ sau khi được tinh trùng xâm nhập vào bào tương noãn. Noãn bào hoàn thành tống xuất cực cầu II. Trên hình, có thể quan sát thấy 2 tiền nhân đang tiến lại gần nhau, chuẩn bị cho hợp nhân.
Trong khoảng dưới ZP, tìm thấy được cả 2 cực cầu I và II. Hiện diện của 2 tiền nhân và 2 cực cầu là các tiêu chuẩn để xác nhận có hiện tượng thụ tinh đã xảy ra.

Nguồn: hlwe.com

Hợp tử bước ngay vào phân chia nguyên nhiễm.

Ngay sau khi hình thành, hợp tử bước ngay vào lần phân chia nguyên nhiễm đầu tiên.

Khi hợp tử đi vào lần phân chia đầu tiên, các gene sẽ được kích hoạt. Sự kích hoạt các gene tùy thuộc vào tiến trình khử methyl của các đảo CpG của DNA.

Về mặt thượng di truyền, ở giai đoạn này sẽ có hiện tượng khử methyl của các đảo CpG trên DNA.

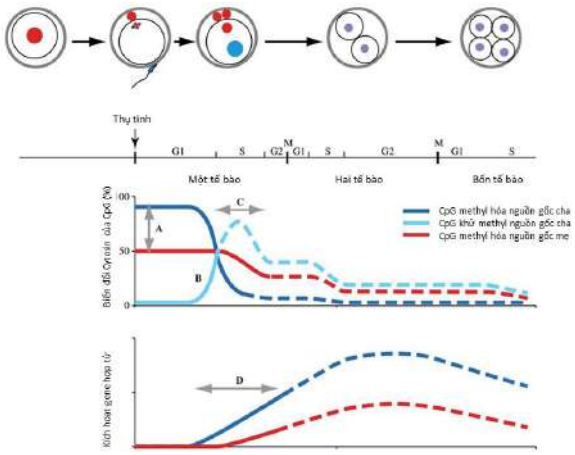
Khử methyl các đảo CpG xảy ra với mức độ khác nhau ở DNA nguồn gốc từ cha và DNA nguồn gốc từ mẹ.

Hiện tượng khử methyl của các đảo CpG trên DNA là một hiện tượng quan trọng cho mở các gene, chuẩn bị cho lần phân bào đầu tiên của tế bào sẽ được gọi là hợp tử.

Hiện tượng khử methyl không xảy ra như nhau trên các đảo CpG của DNA nguồn gốc từ cha và các đảo CpG của DNA nguồn gốc từ mẹ. Các đảo CpG của DNA nguồn gốc từ cha được khử methyl sớm và với tốc độ nhanh hơn. Các đảo CpG có nguồn gốc từ mẹ được khử methyl muộn hơn và với tốc độ chậm hơn.

Về phương diện thượng di truyền, do hệ quả của tiến trình khử methyl không đồng đều tại các đảo CpG của DNA có nguồn gốc từ cha và có nguồn gốc từ mẹ, nên các gene của hợp tử cũng được kích hoạt không đều.

Nếu tiến trình khử methyl tại phôi xảy ra một cách bất thường, thì việc mở các gene của phôi cũng sẽ xảy ra một cách bất thường.



Hình 4: Khử methyl tại các tiền nhân và kích hoạt gene ở hợp tử

Ghi nhận sự khác nhau về mức độ và tốc độ khử methyl ở 2 tiền nhân.

Nguồn: Takashi Kohda. The Royal Society Publishing. 2012

CUỘC LỮ HÀNH TRONG VÒI FALLOPE CỦA PHÔI GIAI ĐOẠN PHÂN CHIA

Dưới tác động của estrogen, hợp tử được vận chuyển đến tử cung nhờ nhu động của cơ vòi Fallope và nhung mao.

Hiện tượng thụ tinh xảy ra ở đoạn bóng vòi Fallope. Lúc này, dưới tác dụng của estrogen, vòi Fallope co thắt và đẩy hợp tử đi dần về phía trong.

Cùng tham gia vào việc vận chuyển hợp tử còn có các nhung mao của niêm mạc vòi Fallope và luồng dịch đi từ ổ bụng về phía buồng tử cung.

Tiến trình vận chuyển hợp tử được duy trì cho đến khi co thắt của vòi Fallope bị ức chế bởi sự hiện diện của một độ đủ cao progesterone.

Như vậy, để vận chuyển hợp tử đúng nhịp độ, cần phải có tác động hài hòa và đồng bộ của cả hai steroid sinh dục, sự toàn vẹn của hệ thống nhung mao niêm mạc và sự toàn vẹn của lớp cơ trơn vòi Fallope.

Hai lần phân bào đầu tiên của phôi ở giai đoạn phân chia tạo ra các tế bào giống hệt nhau về mặt chức năng.

Hình 5: Phôi ngày 2
Phôi là kết quả của 2 lần phân bào đầu tiên.
Các tế bào giống hệt nhau về cấu trúc và chức năng.

Nguồn: dallasfertility.com

2 ngày sau thụ tinh, phôi đã hoàn tất 2 lần phân bào đầu tiên. Lúc này, phôi được gọi là phôi ở giai đoạn phân chia.

Các tế bào ở ngày 2 giống hệt nhau về hình thái và chức năng, hoàn toàn có thể thay cho nhau.

Ngày thứ 3 sau thụ tinh, tại các tế bào của phôi đang phân chia, xảy ra các khác biệt về kích hoạt gene quan trọng.

Lần phân chia thứ 3 là một mốc rất quan trọng của phát triển phôi. Các tế bào không còn hoàn toàn đẳng lập.

Ở ngày 3, các tế bào không còn phân chia theo phương kinh tuyến và vĩ tuyến nữa, mà theo đường chéo.

Kèm theo đó, tại các tế bào, tiến trình khử methyl các đảo CpG và acetyl hóa histone của DNA quyết định chiều hướng điều hòa gene. Tiến trình này xảy ra không như nhau ở các tế bào khác nhau, làm cho các gien được điều hòa lên hay điều hòa xuống khác nhau, gây phân hóa về chức năng và khả năng phát triển của phôi.

Nhiều phôi ở giai đoạn phân chia bị dừng lại ở thời kỳ này do tiến trình điều hòa gien không thích hợp. Nếu vượt qua được ngày thứ ba, phôi có nhiều khả năng phát triển đến các giai đoạn kế tiếp.

Cho đến ngày thứ ba, do vẫn nằm trong ZP nên phôi đang phân chia không tăng về kích thước.

Trong thời gian được vận chuyển trong vòi Fallope, phôi được bảo vệ và dinh dưỡng thông qua ZP.

Trong sáu ngày đầu sau thụ tinh, khi đang được vận chuyển trong lòng vòi Fallope để vào đến buồng tử cung, phôi ở giai đoạn phân chia được bảo vệ bởi ZP.

Mọi trao đổi chất với dịch vòi Fallope được thực hiện bằng thẩm thấu qua ZP. Môi trường nghèo oxy của vòi Fallope có vai trò quyết định trong phát triển của phôi.

Phôi đang phân chia đến cửa ngõ tử cung khi đang ở giai đoạn phôi dâu.

Ngày thứ tư sau thụ tinh, phôi đã đạt đến tình trạng phôi dâu. Phôi dâu là khối các phôi bào ken dầy, chặt.

Khi phôi dâu đến đoạn kẽ của vòi Fallope, nồng độ progesterone vẫn còn chưa đủ cao, do đó đoạn kẽ vẫn co thắt, cửa vào tử cung vẫn còn đóng chặt. Phôi dâu dừng lại và chờ đến khi cửa vào tử cung mở ra dưới tác dụng của progesterone.

Nồng độ thích hợp của progesterone đảm trách việc chuẩn bị cửa sổ làm tổ và mở cửa vào tử cung cho phôi dâu.

Vào ngày thứ năm sau phóng noãn, hoàng thể đã có thể chế tiết một lượng lớn progesterone.

Progesterone tăng cao tác động trên nội mạc tử cung làm cho nội mạc tử cung chứa đầy glycogen, dồi dào mạch máu và dồi dào tế bào của hệ thống miễn dịch bẩm sinh[2], để sẵn sàng đón trứng thụ tinh làm tổ.

Giai đoạn sẵn sàng đón nhận trứng thụ tinh đến làm tổ này được gọi là của sổ làm tổ.

Cửa sổ làm tổ có độ dài rất ngắn, chỉ khoảng 72 giờ. Nếu phôi đến nội mạc tử cung trước khi của sổ làm tổ được mở ra (nội mạc tử cung chưa có progesterone) hay sau khi cửa sổ làm tổ đã đóng lại (nội mạc tử cung tiếp xúc quá lâu với progesterone) thì sẽ không có hiện tượng làm tổ.

Trong giai đoạn cửa sổ làm tổ, tại nội mạc tử cung, xảy ra các điều hòa gene quan trọng chi phối nội mạc, làm cho nội mạc có thể tiếp nhận phôi. Lệch lạc trong điều hòa gene có thể dẫn đến việc phôi không thể làm tổ được.

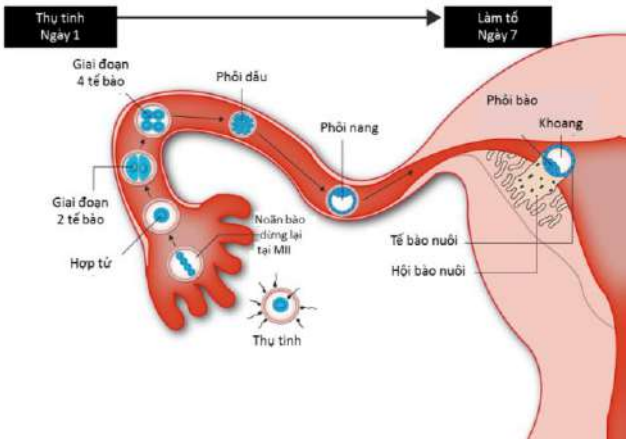
Khi cửa sổ làm tổ đã mở, thì cũng chính nồng độ cao progesterone đối kháng lại tác dụng co thắt của estrogen trên vòi Fallope và cửa vào tử cung. Lối vào buồng tử cung được mở ra và phôi lọt vào buồng tử cung.

Lúc này phôi đã đạt đến giai đoạn phôi nang.

Hình 6: Phôi ngày 4: Phôi dâu

Các tế bào giống nhau về cấu trúc nhưng đã phân biệt về chức năng.

Nguồn: blogs.discovermagazine.com



Hình 7: Cuộc lữ hành của của hợp tử từ vòi Fallope vào buồng tử cung
Hiện tượng thụ tinh xảy ra tại đoạn xa của vòi Fallope.
Trong suốt 5 ngày đầu sau thụ tinh, phôi ở giai đoạn trước làm tổ, với kích thước không đổi, được bảo vệ bởi ZP và dinh dưỡng thông qua ZP, được vận chuyển vào phía trong nhờ co thắt của vòi Fallope và hoạt động của nhung mao.
Estrogen đảm nhận một vai trò quan trọng trong vận chuyển. Lúc này, chưa có sự tác động của progesterone.
Phôi dâu, khi đến cửa ngõ vào tử cung sẽ dừng lại, chờ tác động mở cửa buồng tử cung của progesterone. Cửa vào tử cung chỉ được mở khi nồng độ progesterone đủ cao, chuẩn bị nội mạc tử cung cho làm tổ. Cửa sổ làm tổ được mở để đón phôi.

Nguồn: liberalvaluesblog.com

[2] Uterine Natural Killer cell (uNK), tế bào răng (DC)

THOÁT KHỎI ZONA PELLUCIDA

Khi đến buồng tử cung, phôi đã ở giai đoạn phôi nang gồm 2 khối tế bào: khối tế bào trong và ngoại bì lá nuôi.

Phôi nang gồm 2 khối tế bào:

1. Một khối tế bào trung tâm, đậm đặc, sau này sẽ trở thành phôi thai.
2. Một lớp tế bào tráng bên trong lòng ZP gọi là ngoại bì lá nuôi, là tiền thân của nhau thai và các cấu trúc ngoài phôi.

Các khối tế bào này có hoạt động rất khác nhau.

Hình 8: Phôi nang.

Phôi gồm 2 khối tế bào: khối tế bào trong (ICM) và ngoiại bì lá nuôi (trophectoderm)
ICM sẽ trở thành phôi thai sau này.
Trophectoderm sẽ trở thành các phần phụ của thai.

Nguồn: 4.bp.blogspot.com

Ngày thứ sáu sau thụ tinh, phôi nang thoát khỏi zona pellucida và chuẩn bị làm tổ.

Sáu ngày sau thụ tinh. Lúc này phôi đã ở hẳn trong buồng tử cung, cửa sổ làm tổ đã mở, tử cung đã ở trong trạng thái thư giãn, ZP trở nên quá chật chội so với phôi và cung cấp dinh dưỡng thông qua ZP trở nên không còn thích hợp nữa.

Phôi cần phải làm tổ.

Màng ZP bị mỏng đi tại một ví trí, và qua đó, phôi nang thoát ra ngoài, trở nên tự do trong buồng tử cung, sẵn sàng cho tiến trình làm tổ. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng phôi thoát màng.

Các tế bào trích xuất từ lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát di truyền của phôi.

Phôi bào của lớp ngoại bì lá nuôi của phôi nang có thể được dùng để khảo sát các bệnh lý di truyền của phôi. Khảo sát này được gọi là khảo sát di truyền tiền làm tổ.

Do sinh thiết được tiến hành trên các phôi bào từ khối ngoại bì lá nuôi nên khảo sát này không ảnh hưởng đến phát triển sau này của bào thai.

Sinh thiết phôi có thể được thực hiện phục vụ cho mục tiêu tầm soát hay phục vụ cho mục tiêu chẩn đoán.

Tùy theo mục tiêu khảo sát là tầm soát hay là chẩn đoán mà các blastomere sinh thiết được sẽ được khảo sát bằng các phương tiện khác nhau, từ đơn giản (BOBS, GWAS) cho đến phức tạp (như giải trình tự gene).

Từ khảo sát các phôi bào sinh thiết được, người ta có thể có được kết luận đáng tin cậy về các bất thường di truyền học của phôi, bao gồm lệch bội và các bệnh lý di truyền như thalassemia, di truyền liên kết với nhiễm sắc thể X...

Cũng do sinh thiết được thực hiện trên các phôi bào thuộc khối ngoại bì lá nuôi, nên có thể xảy ra sự khác biệt giữa kết quả có được và thực trạng của khối tế bào trong[3].

[3] Thường nhất là do dạng khảm, rất thường thấy trên các tế bào thuộc ngoại bì lá nuôi.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2018.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2019.

Sự làm tổ của phôi
Từ làm tổ đến thai lâm sàng

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được khái niệm về cửa sổ làm tổ và vai trò của progesterone trong việc mở cửa sổ làm tổ
2. Trình bày được bản chất hóa học-miễn nhiễm của hiện tượng làm tổ
3. Trình bày được vai trò của human Chorionic Gonadotropin (hCG) trong giai đoạn sớm của thai kỳ
4. Trình bày được sự phát triển của thai cho đến thời điểm xác nhận thai lâm sàng
5. Giải thích được một số hiện tượng hoặc ứng dụng thường gặp dựa trên cơ sở các hiểu biết về làm tổ của phôi

BỐI CẢNH NỀN CỦA HIỆN TƯỢNG LÀM TỔ

Progesterone là hormone thiết yếu của quá trình làm tổ của phôi đã thoát màng.

Tại nội mạc tử cung, sự hài hòa cao độ trong tác động hiệp đồng giữa estrogen và progesterone là điều kiện thiết yếu để tạo ra những thay đổi cần thiết trước làm tổ.

Trước tiên, nội mạc tử cung phải được chuẩn bị đúng mức bởi estrogen.

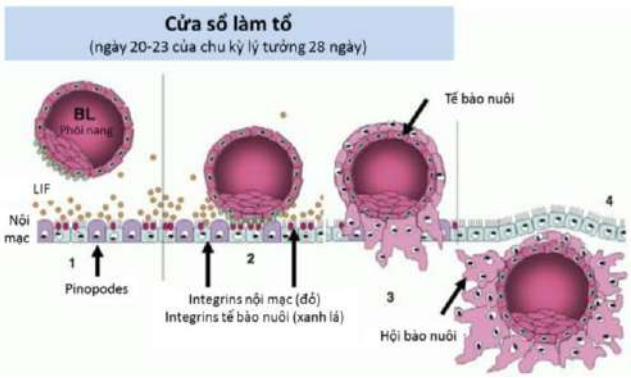
Kế đến, progesterone phải xuất hiện đúng lúc, vào thời điểm nội mạc đã sẵn sàng để chuyển sang phân tiết.

Sự có mặt và tác động đúng lúc của progesterone trên nội mạc tử cung đã được chuẩn bị đúng mức trước đó bởi estrogen, các gene của tế bào nội mạc tử cung sẽ được điều hòa lên hay điều hòa xuống.

Mối tương quan giữa estrogen và progesterone quyết định chiều hướng điều hòa các gene là lên hay xuống, từ đó quyết định khả năng tiếp nhận phôi của nội mạc tử cung.

Cửa sổ làm tổ được mở bởi progesterone.

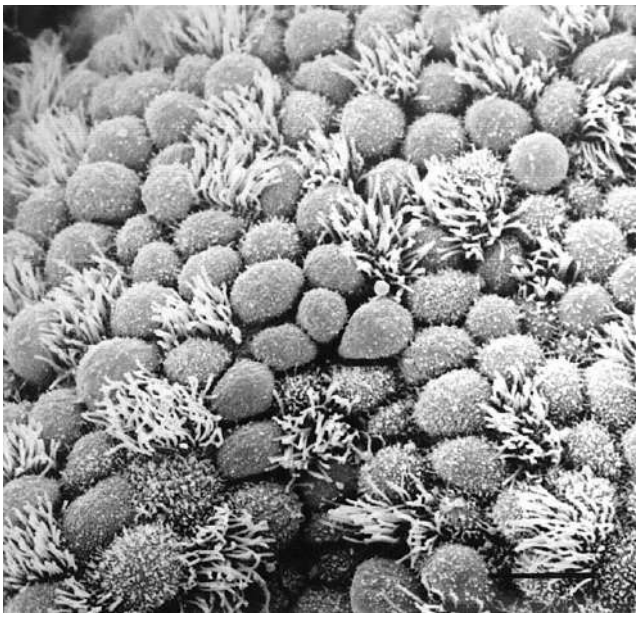
Sau khi được chuẩn bị thích hợp với progesterone, nội mạc tử cung đạt đến trạng thái sẵn sàng để tiếp nhận phôi đến làm tổ. Cửa sổ làm tổ đã được mở ra.



Hình 1: Cửa sổ làm tổ là giai đoạn duy nhất mà phôi có thể làm tổ.

Nguồn: kup.at

Tại nội mạc tử cung ở thời điểm của cửa sổ làm tổ, có sự hiện diện của các tế bào gọi là *pinopode*. Thời gian xuất hiện và tồn tại của các pinopode rất ngắn, chỉ khoảng 5 ngày. Tại bề mặt của các pinopode sẽ diễn ra các đối thoại giữa phôi và nội mạc tử cung trước làm tổ.



Hình 2: Pinopodes

Dưới ảnh hưởng đúng lúc của progesterone trên nội mạc đã được chuẩn bị đúng mức trước đó bởi estradiol, các gene của các tế bào nội mạc được điều hòa lên hoặc xuống.
Sự hiện diện trong một khoảng thời gian rất ngắn, khoảng 5 ngày, của các tế bào pinopode biểu hiện nội mạc tử cung đã sẵn sàng cho hiện tượng làm tổ. Thời gian này gọi là cửa sổ làm tổ.

Nguồn:humrep.oxfordjournals.org

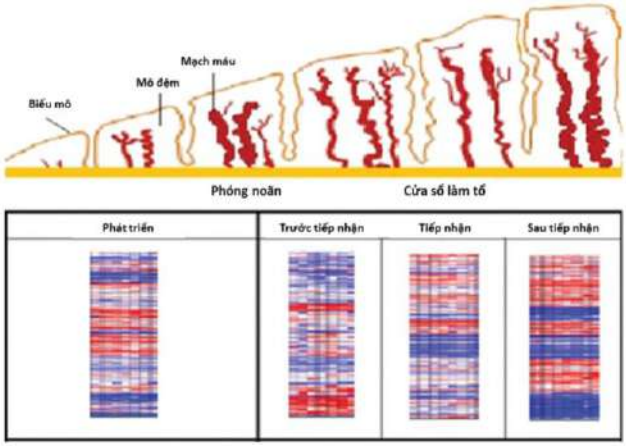
Nội mạc tử cung chỉ tiếp nhận phôi làm tổ khi và chỉ khi cửa sổ làm tổ đã mở.

Cửa sổ làm tổ được mở ra ở ngày thứ 18 và bị đóng lại ở ngày thứ 23 của chu kỳ.

Cửa sổ làm tổ là khoảng thời gian duy nhất mà nội mạc có thể tiếp nhận phôi làm tổ.

Sự lệch pha giữa thời điểm mở cửa sổ làm tổ và thời điểm phôi thoát màng sẽ dẫn đến việc phôi tiếp cận với nội mạc tử cung ngoài cửa sổ làm tổ, và hệ quả là phôi sẽ không được tiếp nhận.

Cửa sổ làm tổ có thể bị di dời do các tác động nội sinh như hoàng thể hóa sớm gây tăng sớm progesterone nội sinh, hay tác động ngoại sinh do dùng hormone nguồn gốc ngoại lai… Cửa sổ làm tổ bị di dời sẽ làm thay đổi vị trí tương đối của nó so với thời điểm phôi thoát màng.



Hình 3: Điều hòa gene nội mạc tử cung qua các giai đoạn

Dưới tác dụng của estradiol và progesterone, các gene của các tế bào nội mạc được điều hòa lên hoặc xuống.
Điều hòa gene thay đổi đặc trưng cho từng giai đoạn.
Ghi nhận sự khác biệt rõ rệt trong thành phần các gene được điều hòa trong cửa sổ làm tổ so với ngoài cửa sổ làm tổ.

Nguồn:Garcia Gomez. Fert Steril 2013

Phôi là một mảnh bán dị ghép, nên luôn phải đối mặt với hiện tượng thải ghép.

Phôi có vốn gene không giống với vốn gene của mẹ. Nó chỉ tiếp nhận ½ vốn di truyền của mẹ.

Hệ quả là, về mặt miễn dịch, phôi là một mảnh bán dị ghép. Mảnh ghép này không tương đồng với hệ miễn dịch mẹ. Do bất tương đồng về mặt miễn dịch, phôi phải đối mặt với hiện tượng thải ghép.

Nói một cách khác, để phôi làm tổ thành công, điều kiện cần và đủ là nó phải khởi phát được một tiến trình đáp ứng và ức chế miễn nhiễm, nhằm ngăn cản việc cơ thể người mẹ loại bỏ mảnh bán dị ghép.

Phản hồi âm trên LH của đỉnh cao progesterone gây ly giải hoàng thể chu kỳ.

Vào ngày thứ 7 sau phóng noãn, dưới tác dụng của LH, hoạt động chế tiết progesterone của hoàng thể chu kỳ đạt đến đỉnh cao nhất, hoàn thành sứ mạng mở cửa sổ làm tổ để đón nhận phôi thai.

Tuy nhiên, nồng độ cao progesterone sẽ gây phản hồi âm trên hạ đồi-yên, làm giảm nhịp điệu các xung GnRH hạ đồi, làm tuyến yên giảm hay ngưng phóng thích LH. LH tuyến yên bị sút giảm, hoàng thể sẽ bị ly giải.

Sự ly giải hoàng thể dẫn đến hệ quả là sự sụt giảm sản xuất các steroid sinh dục, trong đó có progesterone, hormone có nguồn gốc chủ yếu từ hoàng thể. Mất nguồn cung cấp chủ yếu của steroid sinh dục, nội mạc tử cung sẽ sụp đổ.

Lúc này, cần có một cơ chế khác để giúp hoàng thể khỏi bị ly giải, nếu không thì sẽ không thể có sự thụ thai.

THOÁT KHỎI ZP, XÂM NHẬP NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ TIẾN VỀ CÁC MẠCH MÁU

Ngày thứ 6 sau thụ tinh, phôi thoát khỏi ZP, chu du trong môi trường buồng tử cung và tiếp cận với nội mạc tử cung.

Vào ngày thứ 6 sau thụ tinh, trao đổi khí và dinh dưỡng giữa phôi nang và mẹ thông qua ZP đã không còn thích hợp. Phôi phải thoát khỏi ZP để tìm các nguồn cung cấp oxygen phù hợp hơn với nhu cầu ngày càng cao của nó, đồng thời có thể tiếp cận trực tiếp với các nguồn cung cấp dưỡng chất từ mẹ.

Màng ZP bị mỏng dần ở một vị trí, để rồi cuối cùng bị phá vỡ. Phôi nang sẽ thoát qua lỗ hỗng này để đi vào buồng tử cung và chuẩn bị cho tiến trình làm tổ.

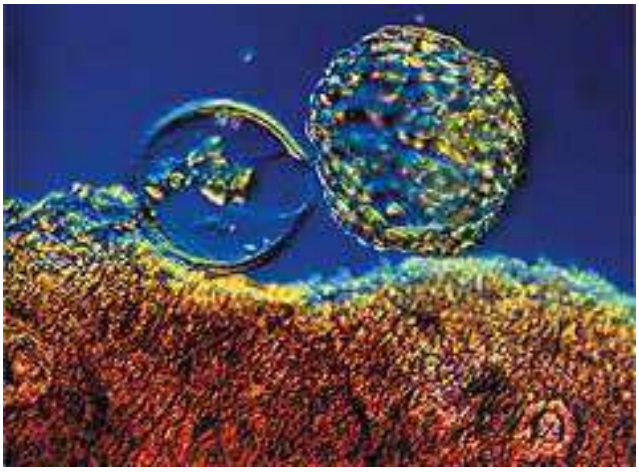
Hiện tượng này được gọi là hiện tượng thoát màng.

Đối thoại hóa học kích hoạt các biến đổi trên bề mặt nội mạc và của giao diện phôi-nội mạc.

Phôi đã thoát màng thực hiện trao đổi tín hiệu hóa học với nội mạc tử cung.

Growth Factor và các cytokins từ phôi thúc đẩy những biến đổi ở nội mạc tử cung.

Tại giao diện giữa vi nhung mao của nguyên bào nuôi và pinopode, các tín hiệu tế bào gồm LIF và EGF thúc đẩy tương tác giữa 2 loại tế bào này.



Hình 3: Phôi ngày thứ 6 hoàn tất tiến trình thoát khỏi Zona Pellucida

Vào ngày thứ sáu sau thụ tinh, ZP bị mỏng dần ở một vị trí, và bị phá vỡ.
Hiện tượng phôi thoát màng xảy ra.
Phôi nang sẽ thoát qua lổ hỗng này để đi vào buồng tử cung và chuẩn bị cho tiến trình làm tổ.
Trên hình chụp, ta thấy màng ZP bị phá thủng ở vị trí 3 giờ, qua đó phôi nang thoát ra và tiếp cận với nội mạc tử cung.

Nguồn: Science

Thoạt tiên phôi bị nhận diện bởi các tế bào của miễn dịch bẩm sinh.

Cần nhớ lại rằng nội mạc tử cung ở giai đoạn phân tiết có rất nhiều các tế bào miễn dịch bẩm sinh là các đại thực bào, các tế bào giết tự nhiên (uNK) và tế bào răng (DC).

Khi phôi tiếp cận với nội mạc tử cung, nó sẽ sớm bị nhận diện. Chính các tế bào của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh sẽ được kích hoạt trước tiên.

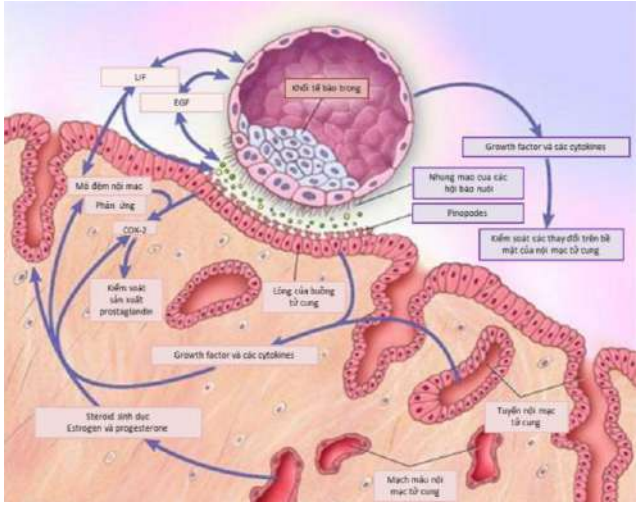
Sau khi hệ thống miễn dịch bẩm sinh được kích hoạt thì đến lượt các cơ chế điều hòa hệ thống miễn dịch tế bào được kích hoạt.

Hệ thống miễn dịch tế bào đóng vai trò quan trọng trong tiếp nhận hay thải trừ mảnh bán dị ghép.

Các đáp ứng miễn dịch này dẫn đến đáp ứng chuyển đổi các tế bào nguyên khởi thành các tế bào T điều hòa (Treg).

Treg đến lượt nó sẽ can thiệp trên cân bằng giữa các tế bào thuộc nhánh T helper 1 (Th1) và T helper 2 (Th2). Như vậy, song hành xảy ra 2 chiều hướng đáp ứng miễn dịch, một theo chiều hướng thải trừ thông qua Th1 và một còn lại theo chiều hướng tiếp nhận thông qua Th2.

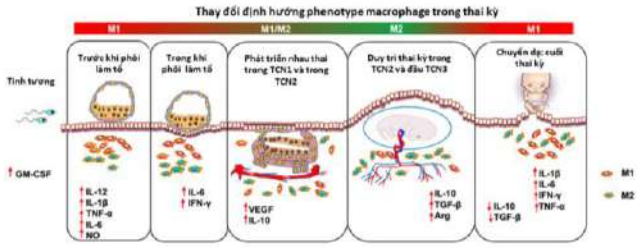
Progesterone, bằng tác động không qua gene của nó trên hệ thống miễn nhiễm[1], làm cơ chế miễn dịch tế bào đi theo hướng ưu thế Th2, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp nhận mảnh bán dị ghép.



Hình 4: Bản chất hóa học-miễn nhiễm của đối thoại trước làm tổ giữa phôi và nội mạc tử cung
Phôi đã thoát màng trao đổi tín hiệu hóa học với nội mạc tử cung. Đối thoại này thúc đẩy những biến đổi ở nội mạc tử cung, đồng thời ảnh hưởng đến giao diện giữa vi nhung mao của nguyên bào nuôi và tế bào pinopode.

Nguồn: abortionpills.ca

Đáp ứng miễn dịch thiên Th2 được duy trì cho đến cuối thai kỳ.



Hình 5: Thay đổi định hướng phenotype macrophage trong thai kỳ

Trong thai kỳ, định hướng phenotype của macrophage thay đổi theo chiều hướng dung nạp.
Ưu thế của phenotype M1 vào thời điểm xâm nhập của nguyên bào nuôi sẽ chuyển dần sang ưu thế của phenotype M2 trong suốt thai kỳ.
Ưu thế M2 sẽ giúp thai kỳ tồn tại và phát triển.
Vào cuối thai kỳ, ghi nhận sự trở lại của ưu thế của phenotype M1, dẫn đến việc phát khởi chuyển dạ.

Nguồn: Yong-Hong Zhang. Front. Immunol., 09 February 2017

Dưới đáp ứng miễn dịch theo chiều hướng Th2, phôi thai sẽ làm tổ thành công, sự xâm nhập và phát triển của nguyên bào nuôi được đảm bảo.

[1] Thông qua tế bào T CD8+ l và PIBF.

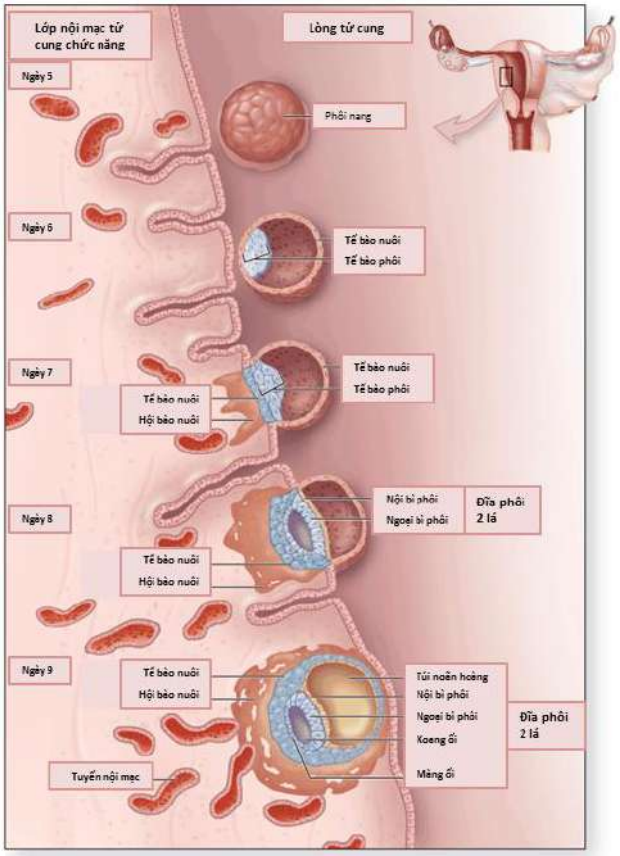
Ưu thế đáp ứng miễn dịch bất thường theo chiều hướng Th1 (Th1 và Th17) sẽ dẫn đến thất bại trong xâm nhập của nguyên bào nuôi, dẫn đến các kết cục xấu của thai kỳ.

Đến cuối thai kỳ, sự chuyển đổi từ thiên hướng Th2 sang Th1 sẽ dẫn đến hàng loạt các thay đổi về miễn dịch và nội tiết học, dẫn đến chuyển dạ.

Chỉ đến ngày thứ 9 sau thụ tinh, các hội bào nuôi mới tiếp cận được các mạch máu xoắn ốc của nội mạc tử cung.

Ngày thứ 7, sau khi tiếp cận thành công với nội mạc tử cung, các hội bào nuôi phát triển từ khối nguyên bào nuôi sẽ bắt đầu tiến trình tách rẽ các tế bào nội mạc tử cung, làm cho phôi chìm dần vào nội mạc tử cung.

Tiến trình tách rẽ tế bào nội mạc được thực hiện qua các men gây ly giải cầu nối giữa các tế bào nội mạc. Đồng thời, các tế bào có nguồn gốc lá nuôi cũng phóng thích VEGF, là tác nhân quan trọng cho tái cấu trúc và phân bố mạch máu nội mạc phù hợp với sự hiện diện của phôi.



Hình 6: Từ N_7 đến N_9, phôi chìm dần vào nội mạc tử cung

N_7, sau khi tiếp cận nội mạc tử cung thành công, hội bào nuôi bắt đầu tách rẽ các tế bào nội mạc tử cung, làm phôi chìm dần vào nội mạc.
N_8, hội bào nuôi phát triển mạnh, tạo ra các hốc bên trong. Lúc này do chưa tiếp cận với mạch máu nội mạc tử cung nên phôi vẫn chưa có trao đổi chất trực tiếp với máu mẹ.
N_9, phôi chìm hẳn vào nội mạc tử cung. Hội bào nuôi phát triển tạo các hốc rỗng, tiền thân của các hồ máu. Hội bào nuôi cũng tiếp cận với mạch máu nội mạc, nhưng vẫn chưa phá vỡ chúng ở thời điểm này.

Nguồn: Junqueira's basic histology. Text and atlas. Via: histonano.com

Ngày thứ 8, các hội bào nuôi vẫn tiếp tục phát triển mạnh, bắt đầu tạo ra các hốc bên trong lòng của khối hội bào nuôi. Tuy nhiên, cho đến tận thời điểm này, phôi vẫn chưa

có các trao đổi trực tiếp với máu mẹ, do chưa tiếp cận với mạch máu nội mạc tử cung.

Ngày thứ 9, phôi đã chìm hẳn vào nội mạc tử cung. Hội bào nuôi phát triển tạo nên các hốc rỗng, tiền thân của hồ máu sau này. Hội bào nuôi cũng đã tiếp cận với mạch máu nội mạc, nhưng vẫn chưa phá vỡ chúng ở thời điểm này.

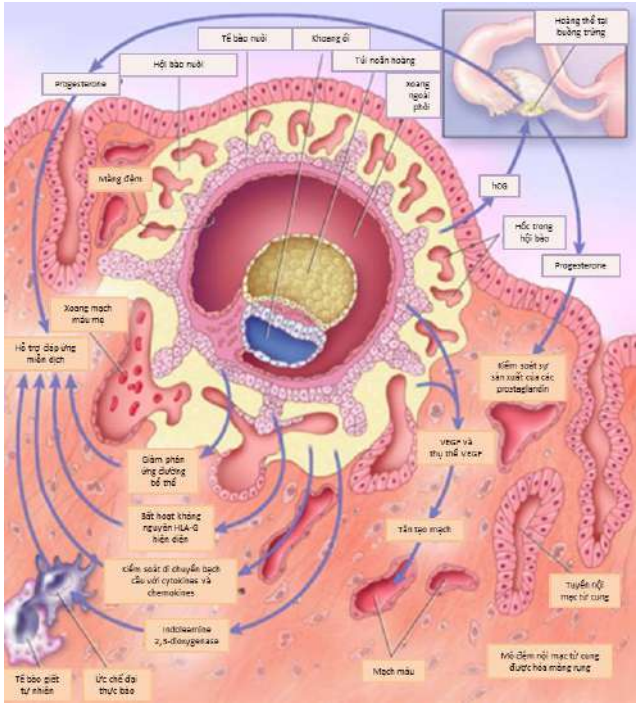
hCG THAY VAI TRÒ CỦA LH, CHUYỂN HOÀNG THỂ CHU KỲ THÀNH HOÀNG THỂ THAI KỲ

Phá hủy các mạch máu xoắn ốc và thành lập các hồ máu sơ khai cho phép phôi trao đổi chất trực tiếp với máu mẹ.

Ngày thứ 10, các hội bào nuôi phá vỡ thành công các mạch máu xoắn ốc của nội mạc tử cung. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi, tạo ra các hồ máu sơ khai.

Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và trực tiếp thực hiện trao đổi khí với máu mẹ thông qua hồ máu sơ khai.

Ngược lại, hội bào nuôi phóng thích human Chorionic Gonadotropin (hCG) vào máu mẹ.



Hình 7: N_{10}, các hội bào nuôi xâm thực các mạch máu nội mạc

N_{10}, phản hồi âm của P_4 đã gây giảm mạnh nguồn LH từ tuyến yên. Hoàng thể chuẩn bị đi vào tiến trình tự tiêu vong. Cần có nguồn LH bổ sung để cứu hoàng thể khỏi tiêu vong, từ đó cứu được nội mạc tử cung.

Nguồn: laboratoriumwiezi.pl

Do có cấu trúc tương tự LH, hCG từ hội bào nuôi có hoạt tính LH, chuyển hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ.

Như vậy, kể từ ngày thứ 10 trở đi, từ hồ máu sơ khai, hCG sẽ đi vào máu mẹ.

hCG là một hormone được sản xuất từ hội bào nuôi và có hoạt tính hướng tuyến sinh dục.

Phân tử LH và phân tử hCG có cấu tạo rất giống nhau, ngoại trừ phân tử hCG dài hơn do có thêm đoạn C-terminal.

Cấu tạo giống LH giúp hCG có thể thay thế hoàn toàn LH và đảm trách nhiệm vụ của LH[2].

Đoạn C-terminal làm hCG có thời gian bán hủy rất dài so với LH. T½ dài đảm bảo hCG duy trì được hoạt tính LH một cách hiệu quả trong thời gian dài.

Trong một chu kỳ không có thai, sự ly giải hoàng thể sẽ bắt đầu xảy ra từ ngày thứ 11 sau phóng noãn.

Trong chu kỳ có thai, sự có mặt đúng lúc của hCG vào thời điểm LH tuyến yên bị sút giảm sẽ giúp hoàng thể tiếp tục tồn tại và phát triển thành hoàng thể thai kỳ.

Hoàng thể thai kỳ tiếp tục hoạt động sản xuất steroid sinh dục để duy trì thai kỳ.

Hiện diện của hCG trong máu mẹ là bằng chứng của hiện tượng làm tổ.

Từ khi có hiện diện hCG trong máu, người phụ nữ được xem là có thai về mặt sinh hóa.

Những phân tử hCG đầu tiên xuất hiện trong máu mẹ kể từ ngày thứ 10 sau thụ tinh, khi hội bào nuôi đã phá vỡ được các mạch máu xoắn ốc của nội mạc, tiếp xúc trực tiếp với máu mẹ.

Hiện diện của hCG là bằng chứng của hiện diện của nguyên bào nuôi, là bằng chứng của hoạt động làm tổ của trứng thụ tinh. hCG là bằng chứng sinh hóa của thai kỳ.

TỪ THAI SINH HÓA ĐẾN THAI LÂM SÀNG

Ở loài người, có sự chênh lệch rất lớn giữa tỉ lệ có thai sinh hóa và tỉ lệ có thai lâm sàng.

Ở loài người, tỉ lệ làm tổ thất bại của trứng đã thụ tinh rất cao. Chỉ có khoảng chưa đến 30% số chu kỳ có phóng noãn và thụ tinh là đi đến thai lâm sàng.

Có 3 nhóm lý do chủ yếu để giải thích hiện tượng này:

1. Lệch bội ở phôi
2. Đáp ứng miễn dịch thiên lệch Th1
3. Bất thường kiểm soát thượng di truyền

Lệch bội ở phôi là hiện tượng thường gặp.

Lý do thứ nhất khiến tỉ lệ làm tổ thành công thấp là các bất thường kiểu lệch bội ở bào thai.

Khảo sát tiền làm tổ thực hiện trên các phôi có được từ thụ tinh trong ống nghiệm xác nhận tính phổ biến của lệch bội ở phôi tiền làm tổ.

Bất thường di truyền ở các mức độ khác nhau có thể ảnh hưởng lên tiến trình điều hòa các gene quan trọng của phôi, làm ngưng tiến trình phát triển phôi.

Miễn dịch tế bào có ảnh hưởng quan trọng lên giai đoạn trước thai lâm sàng.

Về mặt miễn nhiễm, sau làm tổ, tương quan Th1:Th2 có ý nghĩa quan trọng trong thành công hay thất bại của thai kỳ.

Ưu thế Th1 (pro-inflammatory) thường dẫn đến một thai kỳ thất bại, hoặc dẫn đến các thai kỳ với kết cục sản khoa xấu như phát triển bào thai bất thường, tăng huyết áp trong thai kỳ…

[2] Thật ra thì có những khác biệt quan trọng trong chức năng của hCG và LH, do các pathway của chúng không hoàn toàn như nhau (xem thêm bài hCG và tài liệu tham khảo).

Ưu thế Th2 (anti-inflammatory) liên quan đến một thai kỳ thành công. Ưu thế Th2 sẽ được duy trì trong suốt thai kỳ bình thường.

Bất thường thượng di truyền của nội mạc tử cung hay của phôi ảnh hưởng đến khả năng phát triển của phôi.

Các bất thường của các yếu tố nội tại hay ngoại lai có thể ảnh hưởng đến các cơ chế kiểm soát thượng di truyền của cả nội mạc tử cung lẫn phôi thai.

Bất thường kiểm soát thượng di truyền trên nội mạc tử cung có thể có nguyên nhân nội sinh (như rối loạn phóng noãn) hay ngoại sinh (dùng thuốc ngoại lai) làm thay đổi tiến trình điều hòa gene của nội mạc tử cung, di dời vị trí của cửa sổ làm tổ, qua đó ảnh hưởng đến khả năng làm tổ của phôi.

Bất thường thượng di truyền của phôi có thể ảnh hưởng đến chương trình hóa điều hòa gene, làm phôi thất bại trong phát triển.

Diễn biến hCG phản ánh hoạt động lá nuôi.

Phân ly chức năng giữa lá nuôi và khối tế bào trong của phôi ngày càng rõ.

Phôi càng phát triển, sự phân ly giữa phôi và lá nuôi càng trở nên rõ hơn.

Hoạt động của lá nuôi là sản xuất hCG để duy trì thai kỳ. Biến thiên của hCG thể hiện tình trạng lành mạnh của hoạt động lá nuôi.

Hoạt động xâm thực và chế tiết hCG của lá nuôi không liên quan và không phản ánh những gì xảy ra tại đĩa phôi.

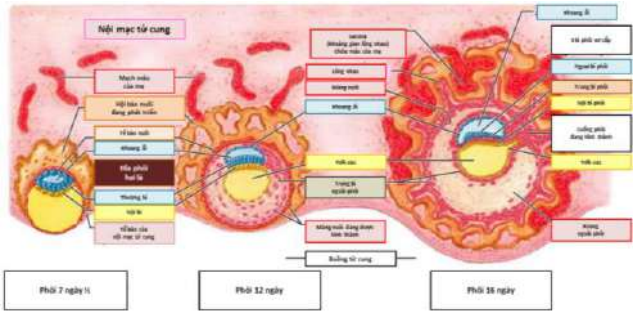
Trong khi đó, tại đĩa phôi, quá trình điều hòa gene, phân chia, biệt hóa thành tạo cơ quan là các sự kiện chính. Hoạt động của phôi không song hành, cũng không được thể hiện qua hoạt động của lá nuôi.

Ở thời điểm 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ được xác nhận trên lâm sàng bằng siêu âm.

Phôi hoàn tất tiến trình làm tổ vào ngày thứ 14.

Lông nhau và các cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với các hồ máu sơ khai.

Ở phôi, đã hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối và túi noãn hoàng.



Hình 7: Từ ngày thứ 10 đến ngày thứ 14

N_{10}, hội bào nuôi bắt đầu phá vỡ thành công mạch máu của nội mạc. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi, cho phép diễn ra trao đổi chất trực tiếp giữa mẹ và phôi. Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và thực hiện trao đổi khí với máu mẹ qua các hồ máu sơ khai. Mặt khác, hCG từ hội bào nuôi sẽ thông qua hồ máu để đi vào máu mẹ.
N_{14}, phôi hoàn tất tiến trình làm tổ. Lông nhau nguyên thủy và cấu trúc màng đệm đã hình thành, tiếp cận với hồ máu sơ khai. Trên phôi, hình thành đĩa phôi 2 lá, túi ối và yolk-sac.

Nguồn: apsubiology.org

Khoảng một tuần sau thời điểm này, tức 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ có thể nhìn thấy được qua siêu âm.

Kể từ khi nhìn thấy được trên siêu âm, ta gọi là người phụ nữ có thai lâm sàng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2018.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2019.

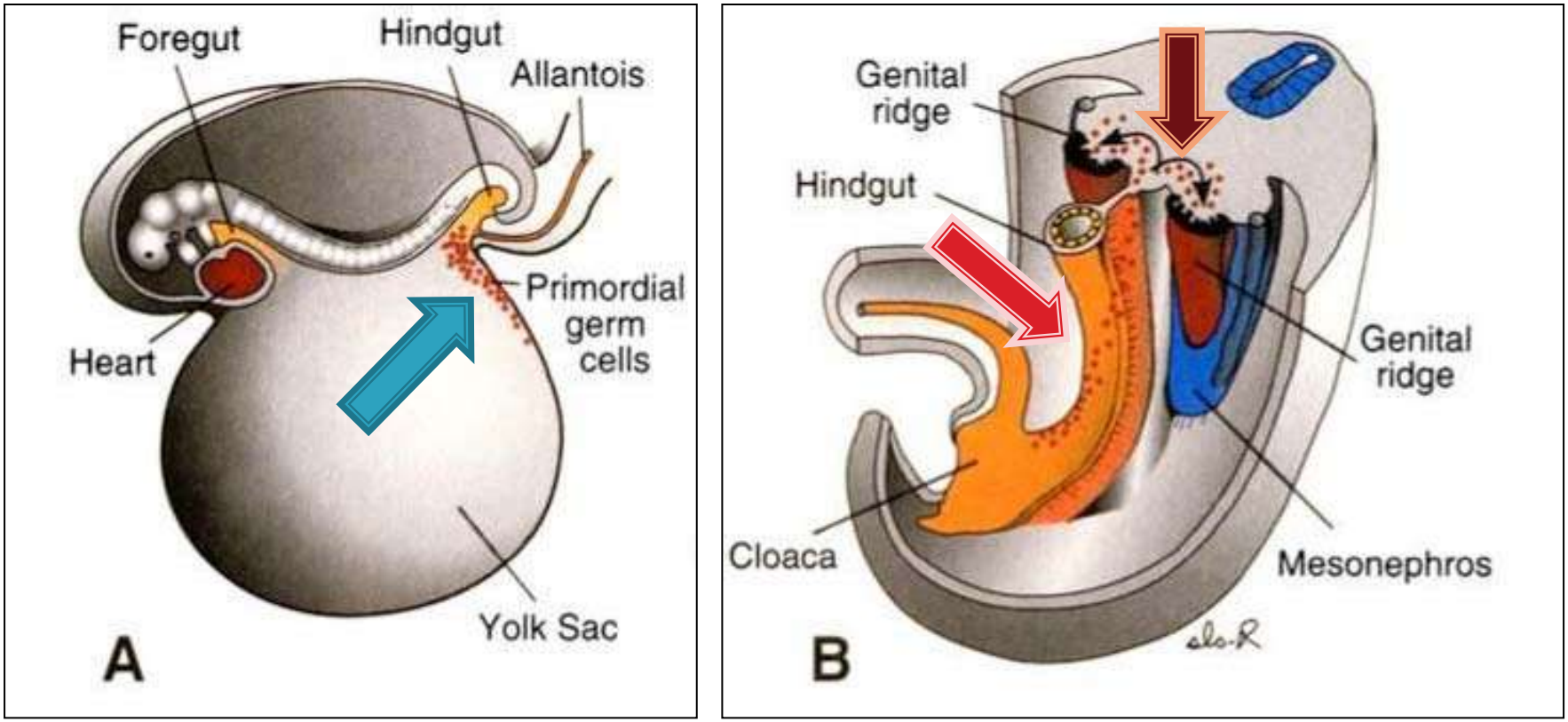
Atlas

Sự phát triển noãn nang
Sinh tổng hợp steroid sinh dục
Trục hạ đồi - tuyến yên - buồng trứng & các phản hồi

Bài Team-Based Learning 4-1: Buồng trứng, noãn bào, phôi và thai

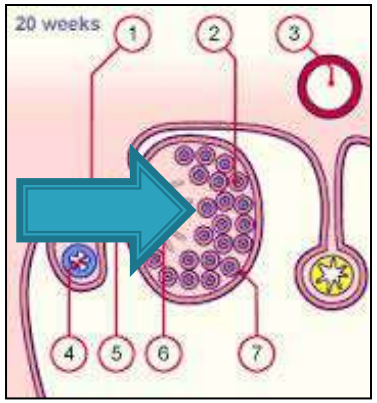
Âu Nhựt Luân
Đỗ Thị Ngọc Mỹ

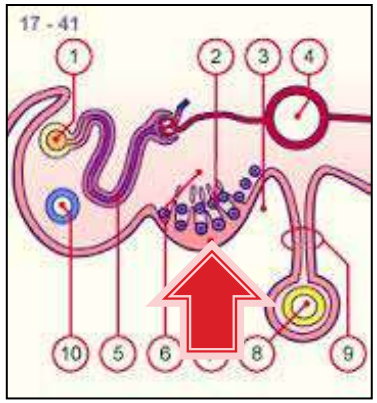
Di trú của tế bào sinh dục nguyên thủy

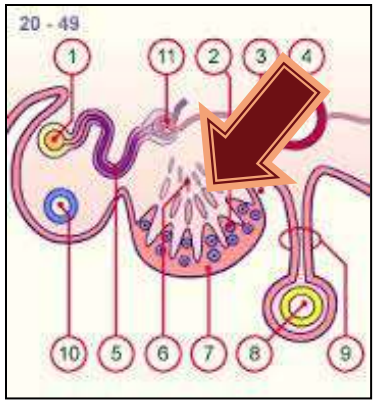


- Vào tuần lễ thứ 3 của thời kỳ phôi thai, các tế bào sinh dục nguyên thủy (primordial germ cell) (mũi tên xanh) có nguồn gốc từ túi noãn hoàng (yolk-sac) sẽ bắt đầu quá trình di trú đến ụ sinh dục
- Từ túi noãn hoàng, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ di chuyển dọc theo mạc treo ruột (hindgut) (mũi tên đỏ) để đến ụ sinh dục (mũi tên nâu) và trú đóng ở đó

Hình thành phức bộ nang noãn nguyên thủy

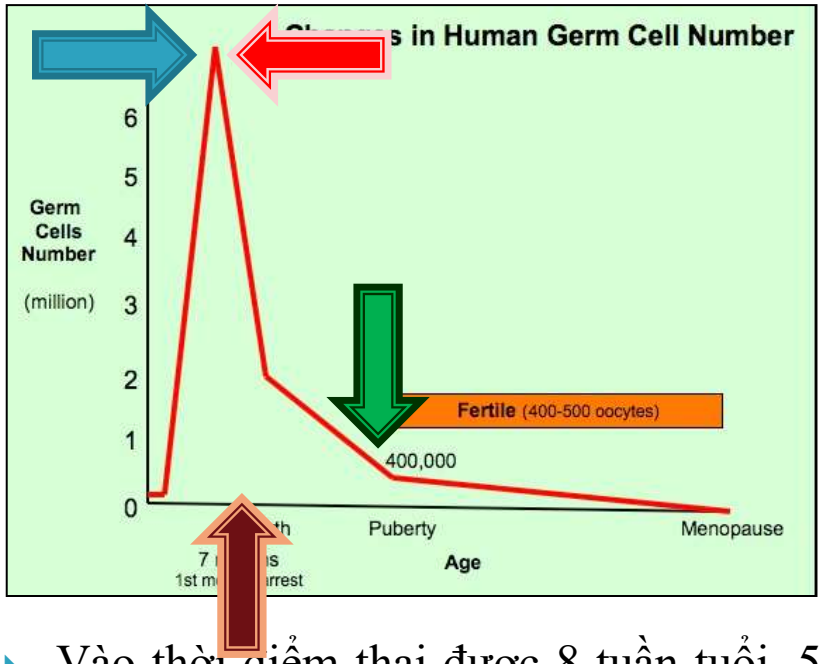


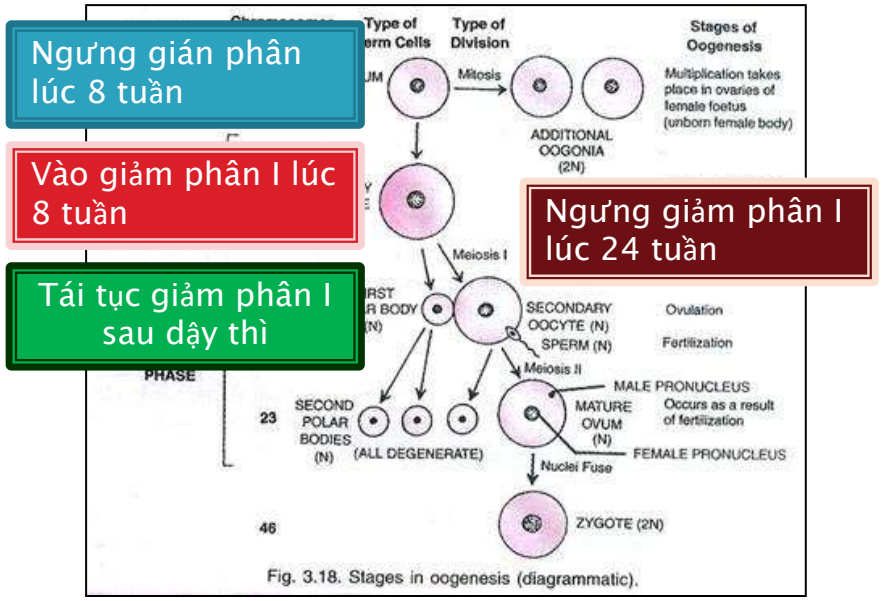




- Khi đến ụ sinh dục, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ phân chia nguyên nhiễm để gia tăng số lượng đạt đủ $5_{x}10^{6}$ (mũi tên xanh), lúc thai khoảng 8 tuần tuổi
- Các tế bào của phúc mạc nguyên thủy (common epithelium) (mũi tên đỏ) sẽ phát triển dầy lên và bao bọc các tế bào sinh dục nguyên thủy. Đây là tiền thân của tế bào hạt sau này
- Các tế bào của trung mô sẽ tạo thành các lưỡi trung mô gọi là dây giới bào (sex cord) (mũi tên nâu) tiến sâu vào khối tế bào vừa được hình thành, tách rẽ chúng thành các phức bộ riêng biệt, mỗi phức bộ gồm một tế bào sinh dục nguyên thủy, bọc bởi vài tế bào thượng mô chung tiền thân của tế bào hạt và ngoài cùng là các tế bào của sex cord, tiền thân của tế bào vỏ

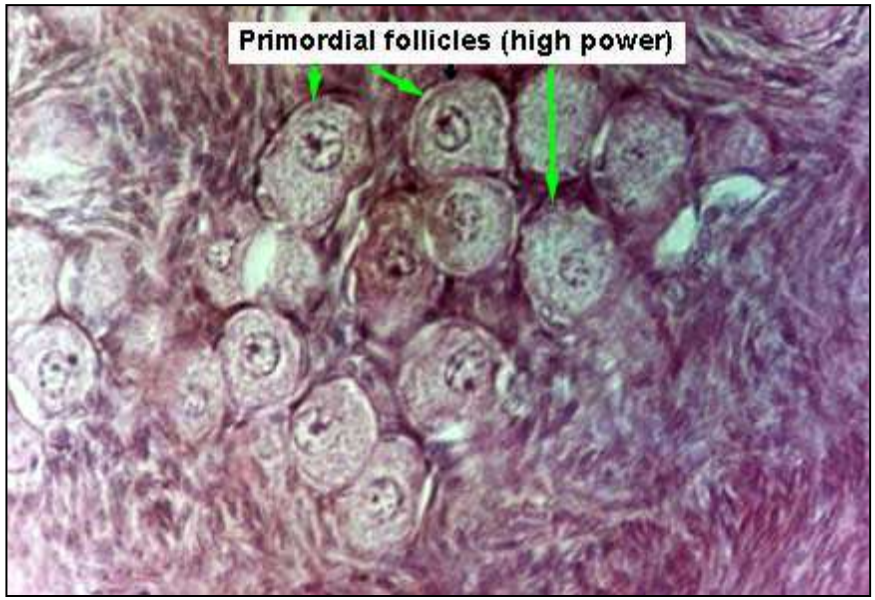
Noãn bào đã bắt đầu meiosis từ thời kỳ bào thai

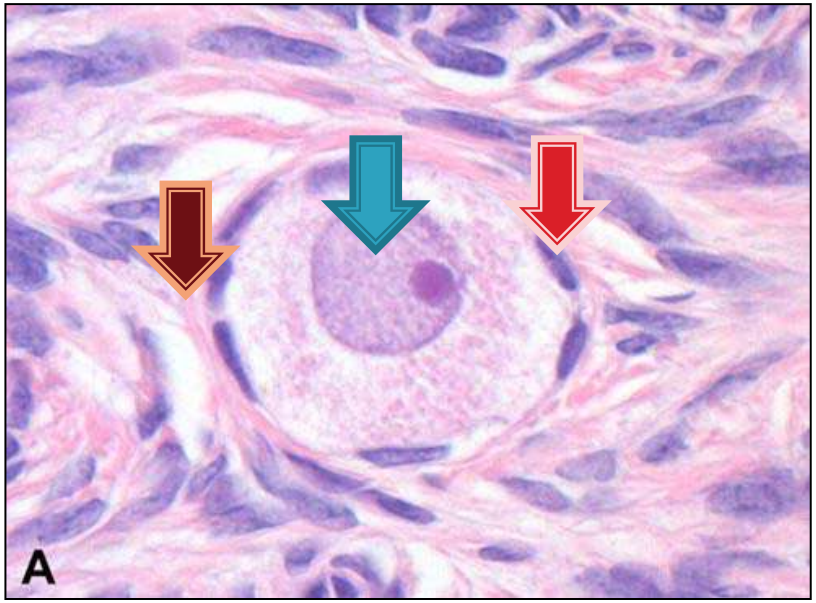




- Vào thời điểm thai được 8 tuần tuổi, 5.10^6 tế bào sinh dục nguyên thủy đồng loạt ngưng phân chia nguyên nhiễm (mũi tên xanh). Sự ngưng này là vĩnh viễn
- Các tế bào sinh dục nguyên thủy bắt đầu tiến trình phân chia giảm nhiễm ở thời điểm chúng ngừng phân chia nguyên nhiễm (mũi tên đỏ)
- Phân chia giảm nhiễm cũng gián đoạn đột ngột và đồng bộ ở tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm vào tuần 24th của thai kỳ (mũi tên nâu)
- Noãn bào chỉ tiếp tục trở lại tiến trình phân bào giảm nhiễm kể từ sau khi dậy thì, tại các noãn nang được chiêu mộ (mũi tên xanh lá)

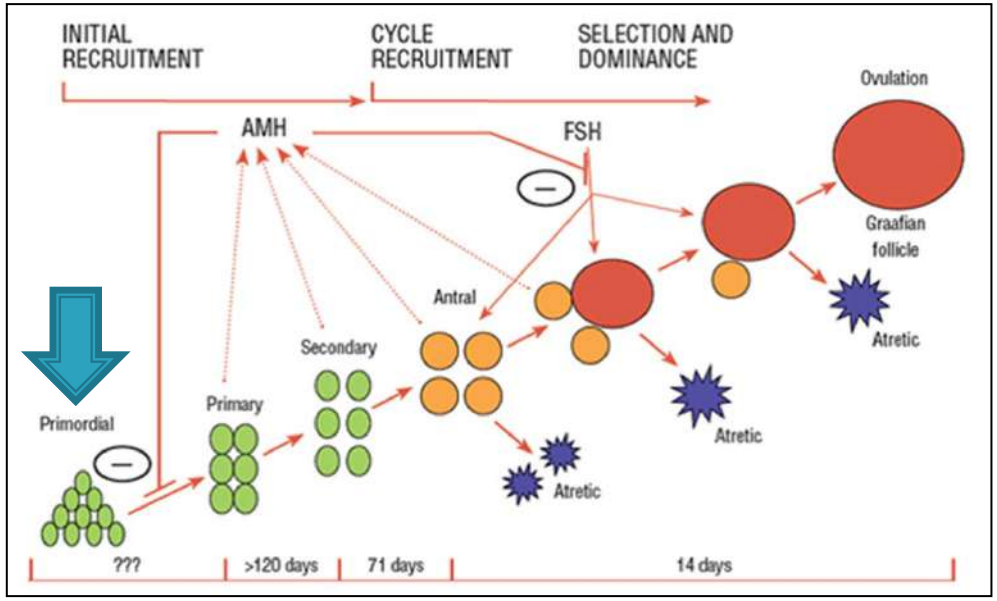
Trên buồng trứng có 10^6 phức bộ noãn nguyên thủy

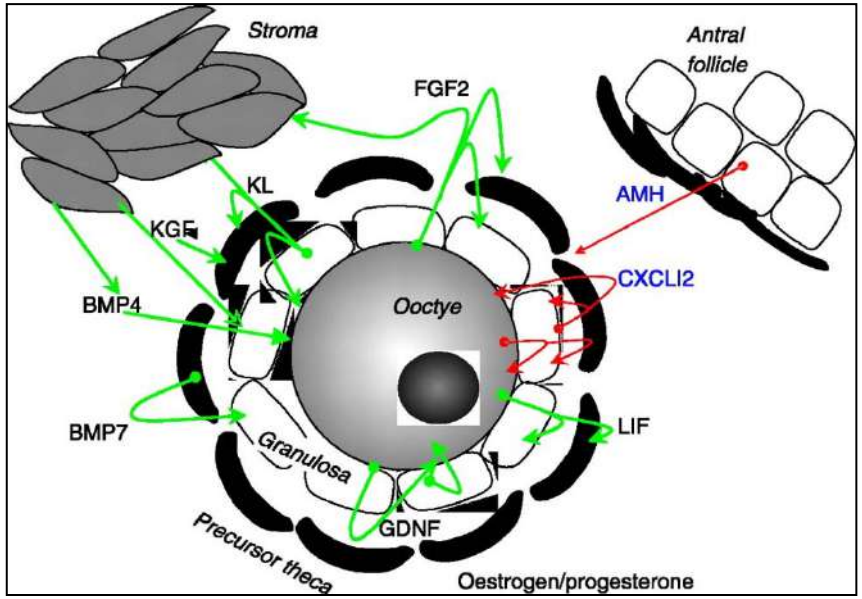




- Trên buồng trứng của bé gái sơ sinh, có khoảng hơn 1_x10^6 phức bộ noãn nguyên thủy (primordial follicles) (hình trái)
- Mỗi phức bộ được cấu tạo bằng
  - Một tế bào sinh dục nguyên thủy (mũi tên xanh)
  - Bọc bởi vài tế bào hạt (mũi tên đỏ)
  - Ngoài cùng là các tế bào vỏ (mũi tên nâu)

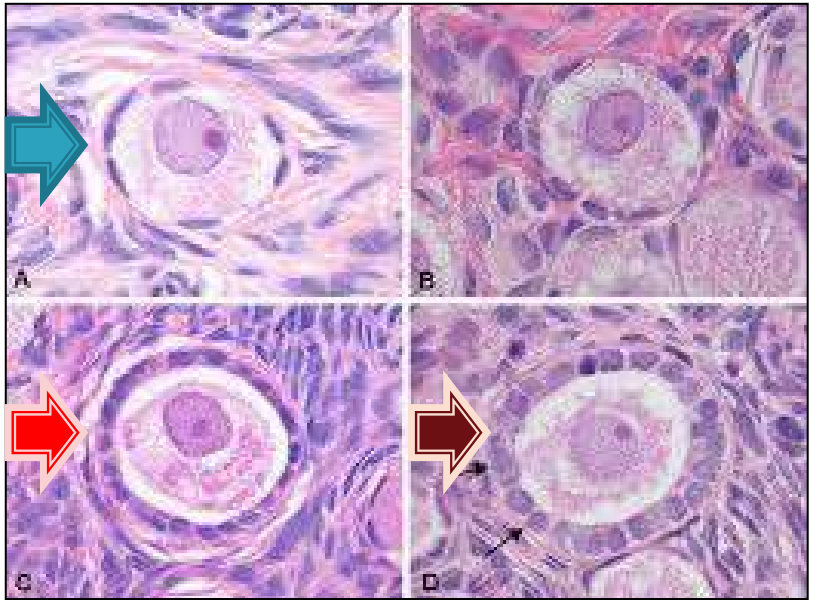
10^2 nang nguyên thủy được chiêu mộ mỗi chu kỳ





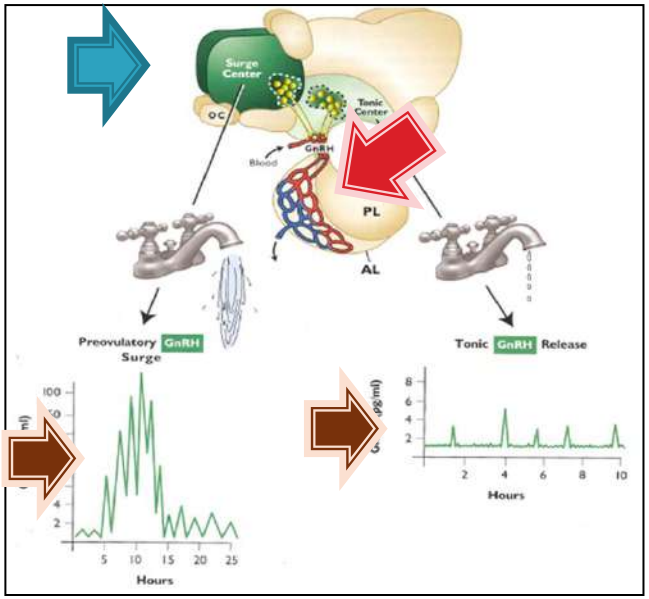
- Kể từ sau khi đứa bé gái dậy thì, định kỳ một lần mỗi khoảng 30 ngày, ước chừng có 10^2 noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng (mũi tên)
- Hiện tượng chiêu mộ chỉ chịu tác dụng của các yếu tố nội tiết lân cận (paracrine) hay tự thân (autocrine), mà không chịu tác động của các hormone lưu hành trong máu ngoại vi

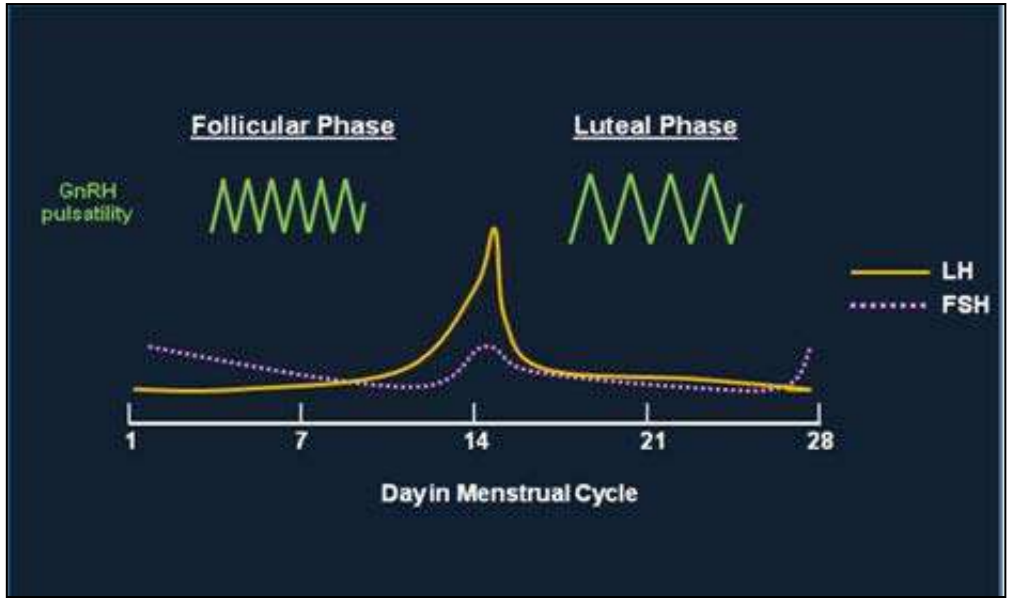
Sau 120+ ngày, chỉ còn lại khoảng 10 nang thứ cấp



- Các phức bộ noãn nguyên thủy (mũi tên xanh) được chiêu mộ tiếp tục trở lại tiến trình giảm phân đã bị đình trệ trước đó để chuẩn bị cho việc tạo giao tử (gamete)
- Trong 120 ngày, chúng lần lượt qua các giai đoạn nang noãn sơ cấp (primary follicle) (mũi tên đỏ), nang noãn thứ cấp sớm (early secondary follicle) (mũi tên nâu)
- Sau hơn 120 ngày, từ đoàn hệ hơn 10^2 nang noãn nguyên thủy khởi đầu, chỉ còn có 10 nang đến được giai đoạn nang noãn thứ cấp muộn (late secondary follicle) (mũi tên xanh lá)

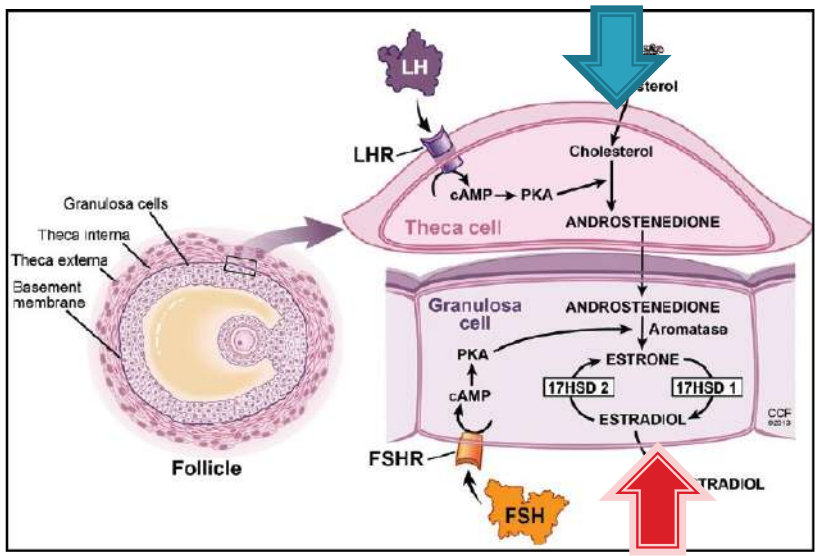
Nhân cung hạ đồi phóng thích các xung GnRH





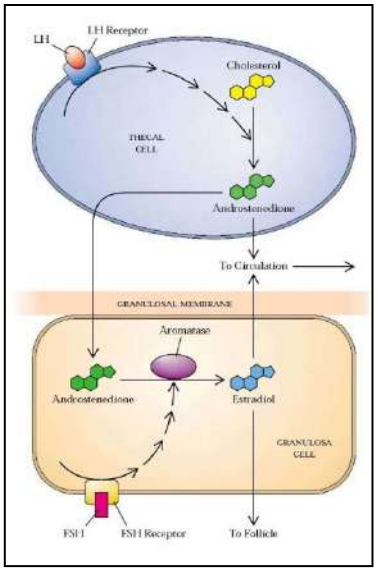
- Hạ đồi là cơ quan cao nhất của trục hạ đồi-yên-buồng trứng. Hạ đồi chứa các nhân xám, trong đó có nhân cung (mũi tên xanh)
- Nhân cung định kỳ phóng thích các xung Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) vào hệ thống mạch cửa giữa hạ đồi và tuyến yên (mũi tên đỏ)
- Dưới ảnh hưởng của các xung GnRH, tuyến yên đáp ứng bằng cách chế tiết 2 hormone hướng sinh dục (gonadotropin) là Follicle Stimulating Hormone (FSH) và Luteinizing Hormone (LH). Tùy tần số của xung GnRH mà tuyến yên đáp ứng khác nhau, với ưu thế FSH hay với ưu thế LH (mũi tên nâu và hình phải).

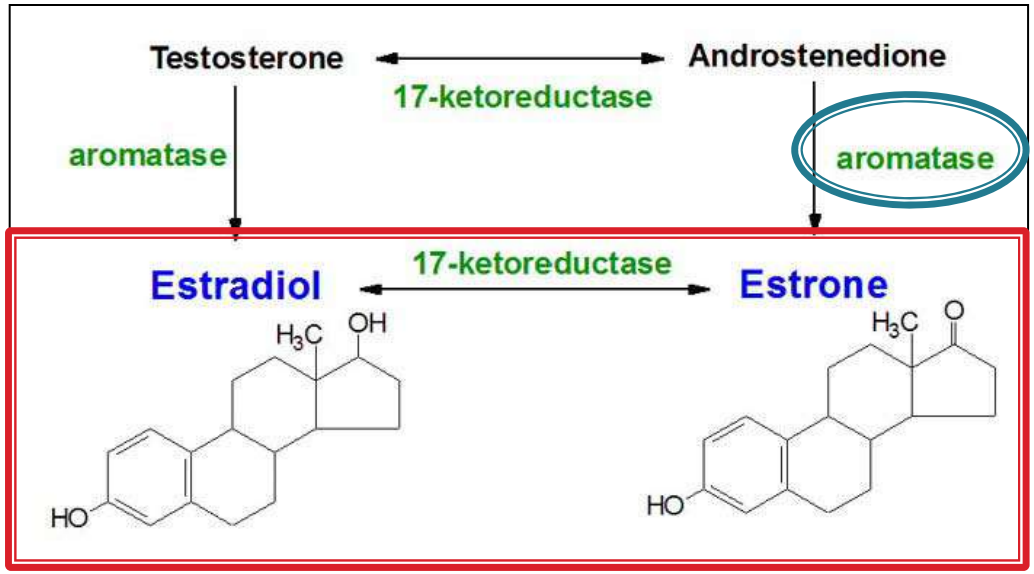
Thuyết 2 hormone, 2 tế bào



- Tại các nang thứ cấp, trên bề mặt của tế bào vỏ có thụ thể với LH, và trên bề mặt của tế bào hạt có thụ thể với FSH (các thụ thể bắt màu nâu trên hình). Nhờ vậy, các tế bào này bắt giữ các gonadotropin, phân chia nguyên nhiễm tạo nên sự phát triển của các nang thứ cấp. Đồng thời các tế bào này còn tổng hợp các thụ thể với gonadotropin, làm cho chúng ngày càng nhạy với gonadotropin hơn
- Dưới tác dụng của LH, tế bào vỏ (mũi tên xanh) tổng hợp androstenedione từ cholesterol
- Androstenedione này được các tế bào hạt ở phía trong của noãn nang thơm hóa thành estrone (E_1)và chuyển đổi thành estradiol (E_2) sau đó (mũi tên đỏ)

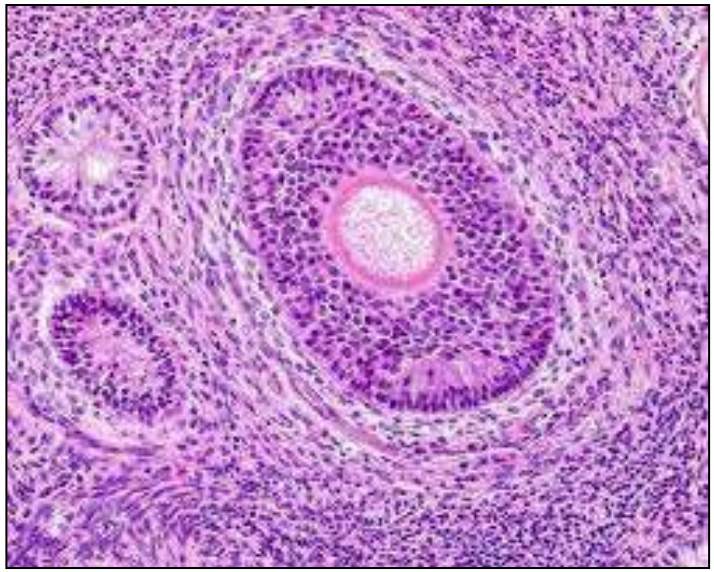
Aromatase P_{450} thơm hóa DHEA ở tế bào hạt tạo E_1





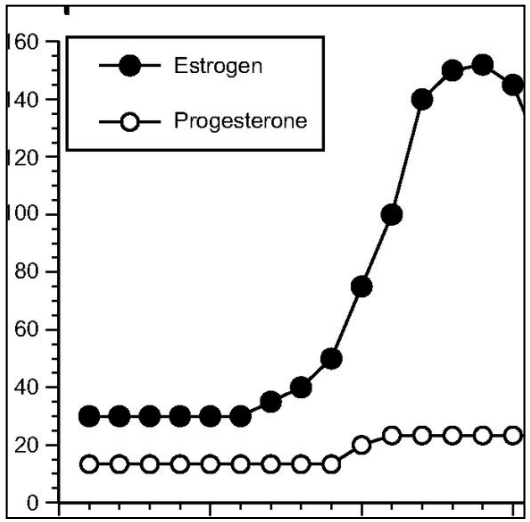
- Androstenedione sản phẩm của tế bào vỏ sẽ được các tế bào hạt ở phía trong sử dụng làm nguyên liệu cho quá trình tổng hợp estrogen (hình trái)
- Hoạt động của tế bào hạt được đảm bảo bởi FSH. Dưới tác động của FSH, tế bào hạt thực hiện quá trình sinh tổng hợp estrogen bằng cách thơm hóa androstenedione bằng cách dùng men thơm hóa aromatase P_{450} (vòng tròn xanh)
- Sản phẩm của quá trình thơm hóa là Estrone (E_1), sẽ được biến chuyển thuận nghịch sang estradiol (E_2), có hoạt tính nhiều lần mạnh hơn estrone. Estradiol là estrogen chủ lực trong hoạt động sinh sản của người nữ (hình chữ nhật đỏ)

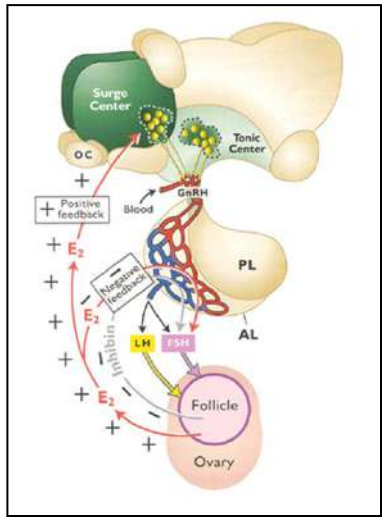
Các nang noãn thứ cấp phát triển không đồng bộ

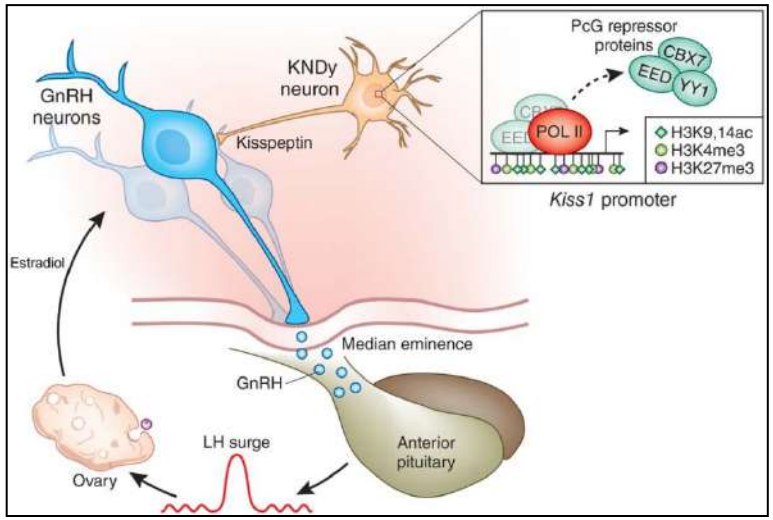


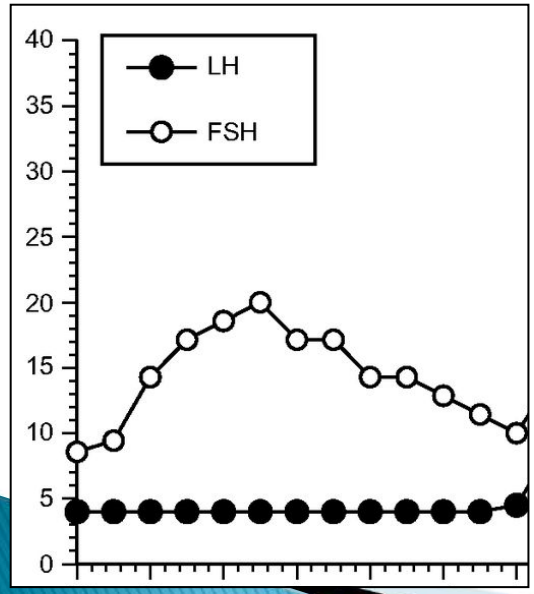
- Mỗi nang thứ cấp có số lượng thụ thể với LH và FSH khác nhau (nhuộm màu nâu), nên khả năng bắt giữ gonadotropin và phát triển của các nang thứ cấp là không giống nhau (hình trái)
- Hiện tượng này tạo ra một sự không đồng bộ trong phát triển của các nang thứ cấp (hình phải). Một số ít nang thứ cấp nào sở hữu nhiều thụ thể với gonadotropin hơn sẽ bắt giữ gonadotropin dễ dàng hơn, phát triển tổng khối tế bào tùy hành tốt hơn và tự tổng hợp ra nhiều thụ thể với gonadotropin hơn, làm cho chúng càng có khả năng bắt giữ gonadotropin tốt hơn nữa

Phản hồi thứ nhất của estradiol (E_2) lên tuyến yên



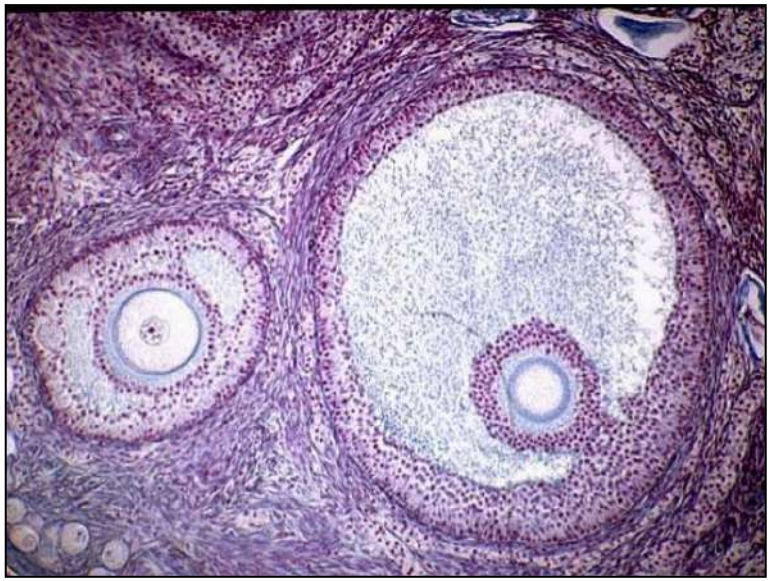






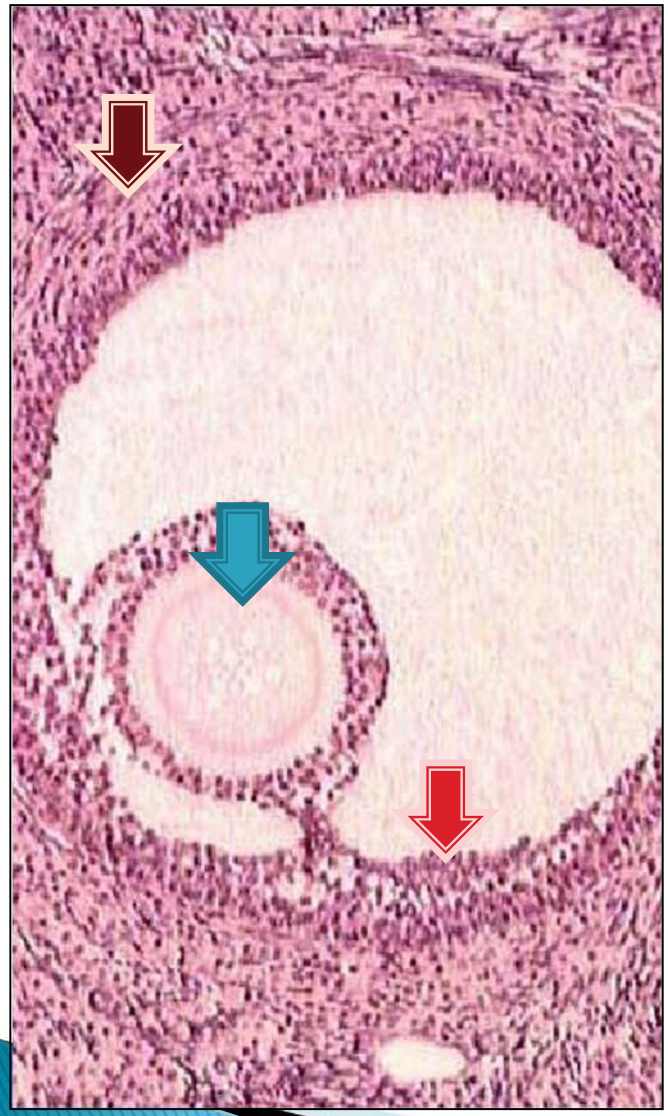
- Các nang thứ cấp phát triển làm nồng độ E_2 tăng dần
- Sự tăng nồng độ E_2 gây một phản hồi âm tính trên tuyến yên, ức chế tuyến yên sản xuất FSH
- Đây là phản hồi thứ nhất của estradiol. Nồng độ estradiol càng cao thì phản hồi càng mạnh, FSH càng xuống thấp. Nồng độ FSH giảm dần, và biến thiên theo chiều nghịch với sự tăng của estradiol
- Thiếu hụt FSH là hệ quả của phản hồi thứ nhất của E_2

Phản hồi 1st của E_2 là động lực của chọn lọc noãn nang



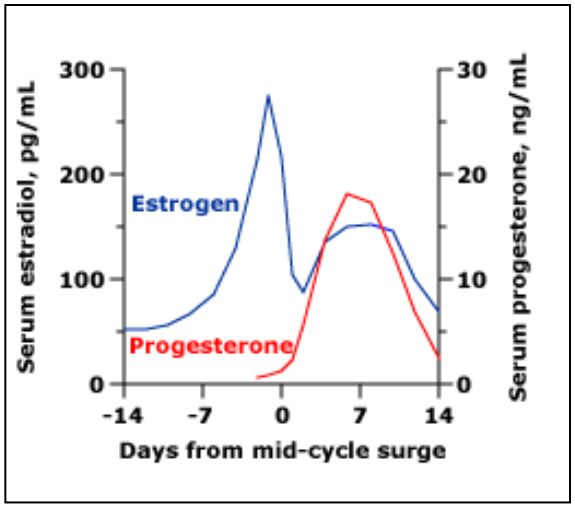
- Trong bối cảnh của thiếu hụt FSH toàn thể, các nang noãn thứ cấp nào đã phát triển tốt hơn, có nhiều tế bào hạt hơn, do đó có nhiều thụ thể và khả năng bắt FSH tốt hơn sẽ thu gom dễ dàng các phân tử FSH hiếm hoi để tiếp tục phát triển (hình trái)
- Trong khi đó, với các nang thứ cấp còn lại, do chúng sở hữu rất ít tế bào hạt và rất ít thụ thể với FSH, nên chúng sẽ không thể cạnh tranh được về khả năng bắt giữ các phân tử FSH hiếm hoi còn lại. Chúng sẽ đi vào thoái triển (hình phải)
- Như vậy tình trạng thiếu hụt FSH, kết quả của phản hồi âm của estradiol, là sự chọn lọc noãn nang

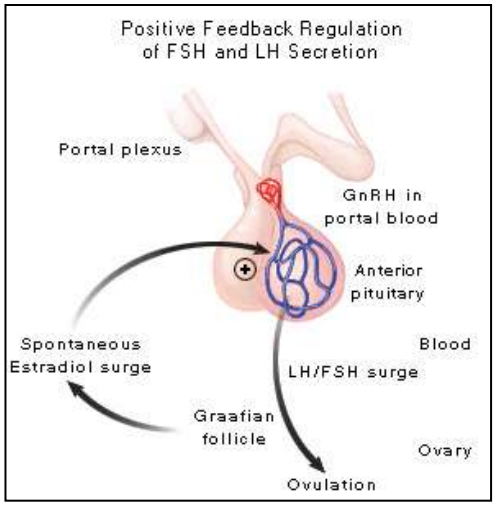
Nang de Graaf là kết quả của chọn lọc noãn nang

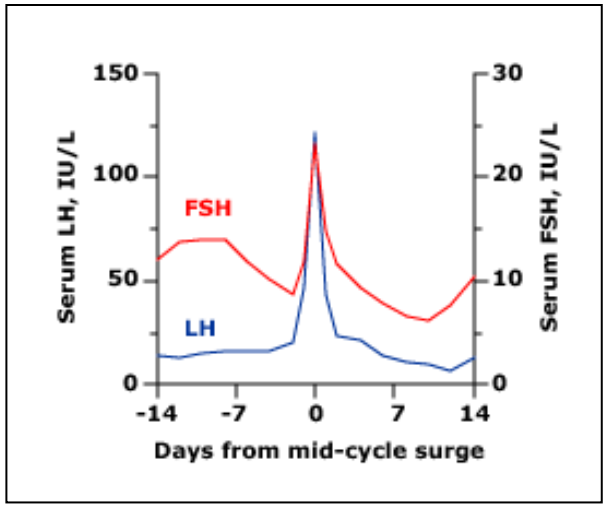


- Cuối cùng, chỉ có một nang noãn tốt nhất, sở hữu nhiều tế bào tùy hành nhất, có nhiều thụ thể với gonadotropin nhất, sản xuất được nhiều estradiol nhất mới có cơ hội phát triển đến tận cùng, gọi là nang trưởng thành (nang de Graaf). Nang de Graaf được tạo thành bởi noãn bào và các tế bào tùy hành
- Noãn bào lúc này vẫn còn đang chậm chạp trong tiền kỳ của phân bào thứ nhất của phân bào giảm nhiễm (mũi tên xanh)
- Các tế bào hạt vẫn đang phân chia mãnh liệt theo cấp số nhân dưới ảnh hưởng của lượng FSH dồi dào mà nang de Graaf đã tước đoạt được từ máu ngoại vi (mũi tên đỏ)
- Các tế bào vỏ phát triển mạnh và chứa đầy các thụ thể với LH, cung cấp androgen cho tế bào hạt (mũi tên nâu)

Estradiol cao, kéo dài kích hoạt phản hồi dương LH

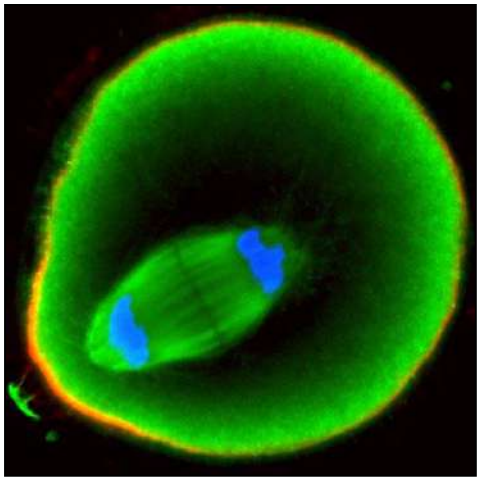


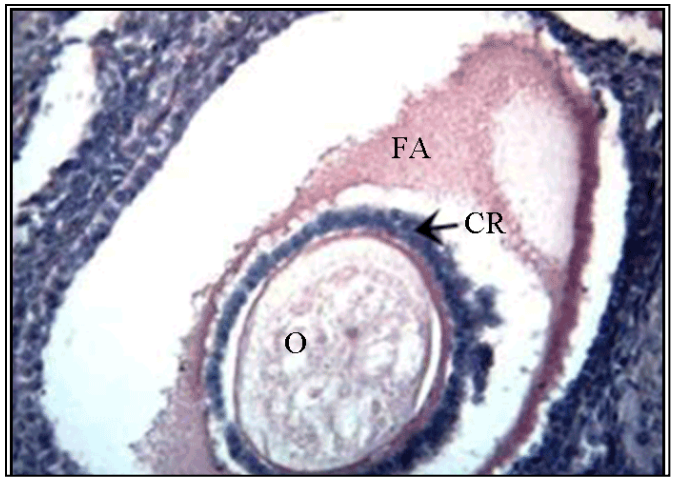


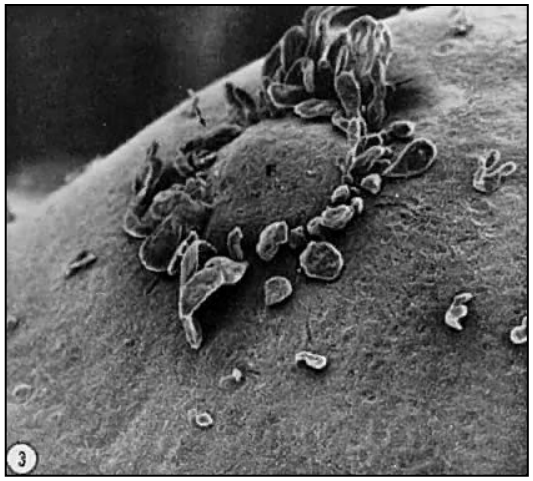


- Tổng khối tế bào hạt dồi dào đảm bảo cho nang de Graaf tiếp tục sản xuất ra một khối lượng lớn estradiol, đẩy nồng độ estradiol lên cao, vượt một nồng độ ngưỡng, trong một thời gian đủ dài
- Nồng độ vượt ngưỡng trong thời gian dài này là minh chứng cho thấy nang noãn này là một nang tốt nhất, đáp ứng các điều kiện cho quá trình phóng noãn, thụ tinh, làm tổ và mang thai. Khi đó, E_2 gây ra một phản hồi thứ nhì trên hạ đồi-yên. Đây là một phản hồi dương
- Khi đó, tuyến yên đáp ứng bằng cách phóng thích một lượng lớn LH, trong một thời gian rất ngắn, tạo một đỉnh cao LH (và của cả FSH) trong máu ngoại vi

Đỉnh LH gây trưởng thành cuối cùng của noãn bào

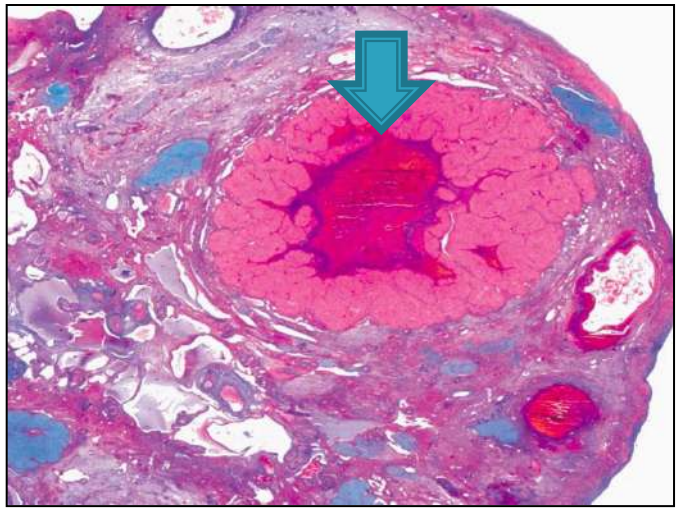


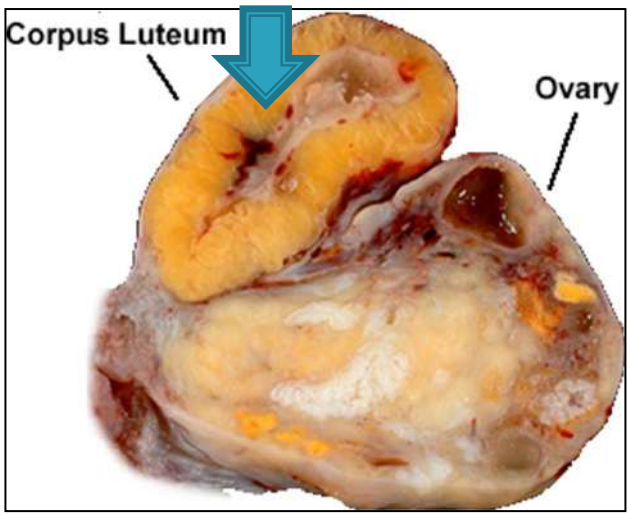


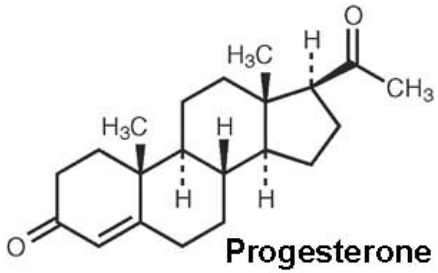


- Dưới ảnh hưởng của đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn meiosis I, ngay sau đó đi vào meiosis II. 36 giờ sau khi xuất hiện đỉnh LH, noãn bào đã đi đến metaphase của meiosis II. Phân bào giảm nhiễm sẽ dừng lại ở kỳ này, cho đến khi nó được một tinh trùng xâm nhập (hình trái)
- Sau đỉnh LH, mitosis tại các tế bào hạt sẽ dừng lại. Các tế bào hạt ở quanh nang noãn sẽ tách khỏi các tế bào hạt còn lại, và cùng với noãn bào tạo ra một cấu trúc sẵn sàng rời khỏi buồng trứng: cumulus oophora (hình giữa)
- Bề mặt buồng trứng nơi có nang noãn cũng mỏng dần, cuối cùng, nang noãn bị vỡ và phóng thích cumulus oophora (hình phải)

Phần còn lại của noãn nang tạo thành hoàng thể

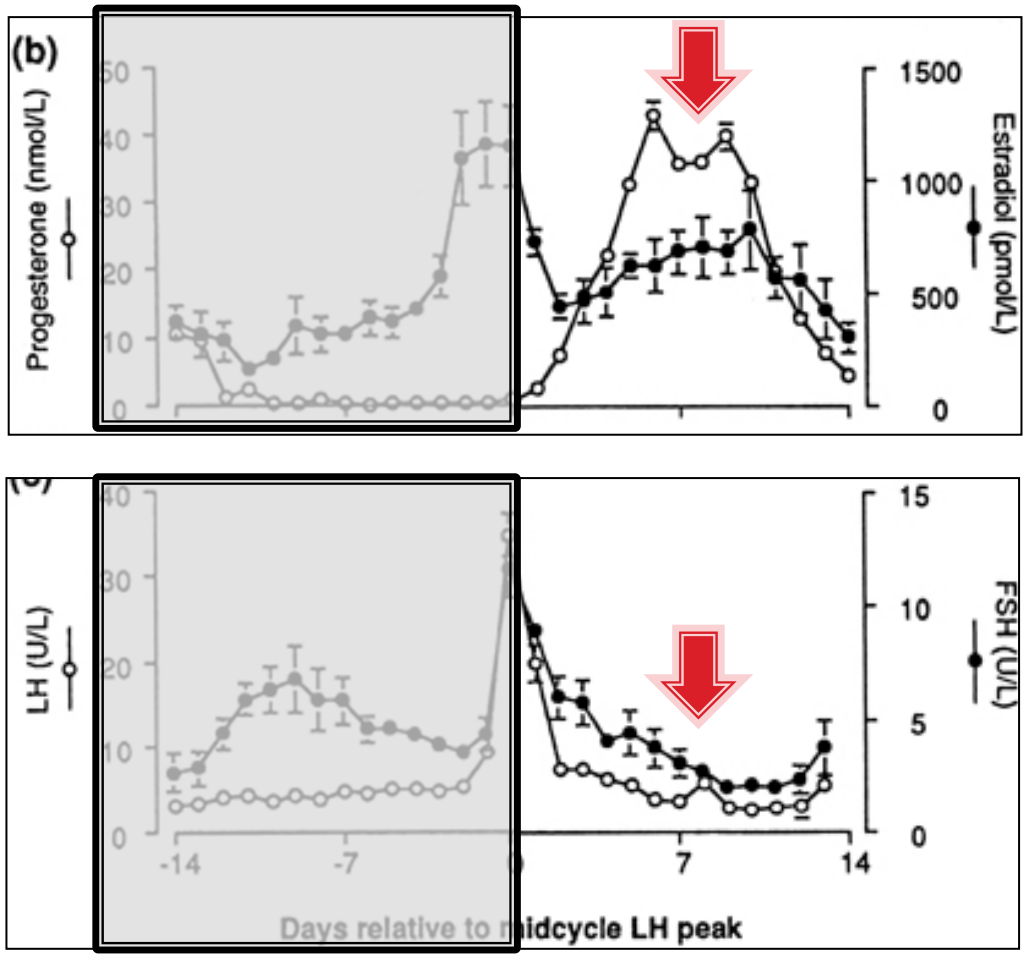






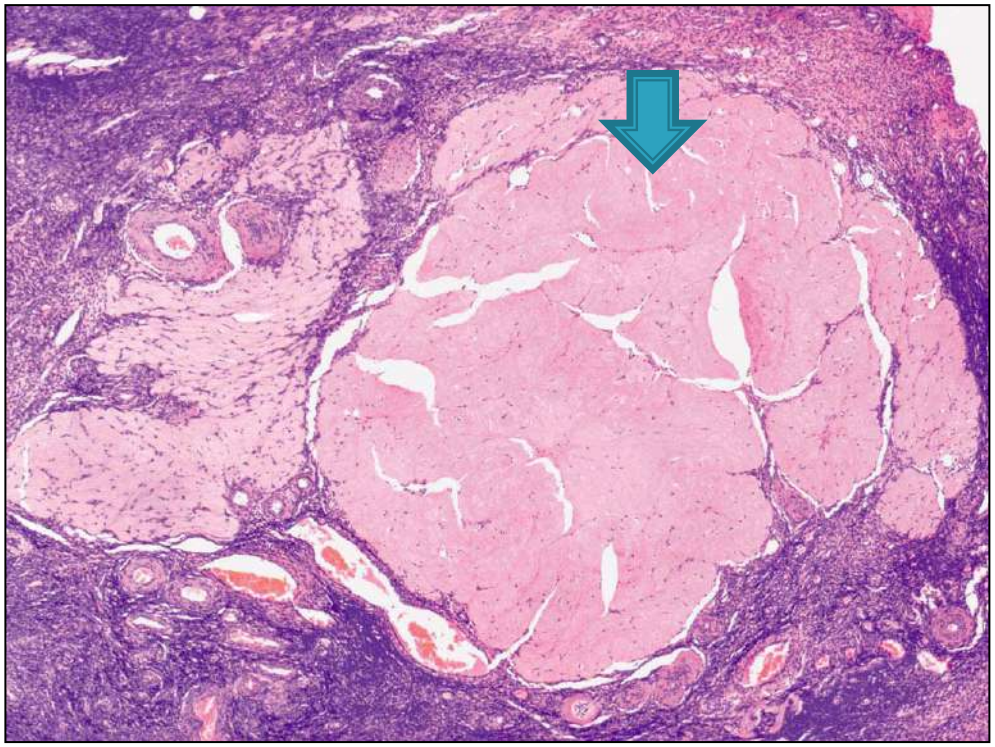
- Sau khi đã vỡ và phóng thích cumulus oophora, phần còn lại của noãn nang co cụm lại. Các mạch máu xâm nhập vào các tế bào bên trong của cấu trúc nang noãn trước đây, cung cấp cholesterol cho chúng và biến chúng thành một cấu trúc mới có màu vàng của cholesterol, gọi là hoàng thể (corpus luteum) (mũi tên)
- Hoàng thể được tạo lập và được duy trì nhờ LH của tuyến yên. Về phương diện nội tiết, hoàng thể tiếp tục sản xuất estradiol, nhưng quan trọng nhất là một steroid sinh dục mới, đặc hữu của hoàng thể: progesterone (Δ-4 progesterone: P_4)

Progesterone tạo phản hồi âm trên GnRH và LH



- Dưới tác dụng của LH, các tế bào hoàng thể chế tiết estradiol và progesterone. Sản xuất steroid sinh dục của hoàng thể đạt đến đỉnh cao vào khoảng 7 ngày sau phóng noãn (mũi tên đỏ, hình trên)
- Nồng độ progesterone cao trong máu ngoại vi gây ra một phản hồi có tính ức chế lên các tầng trên của trục. Trên hạ đồi, progesterone làm giảm nhịp điệu của các xung GnRH. Do suy giảm kích thích, sản xuất LH của tuyến yên bị sút giảm (mũi tên đỏ, hình dưới)

Hệ quả của phản hồi của P_4: Ly giải hoàng thể

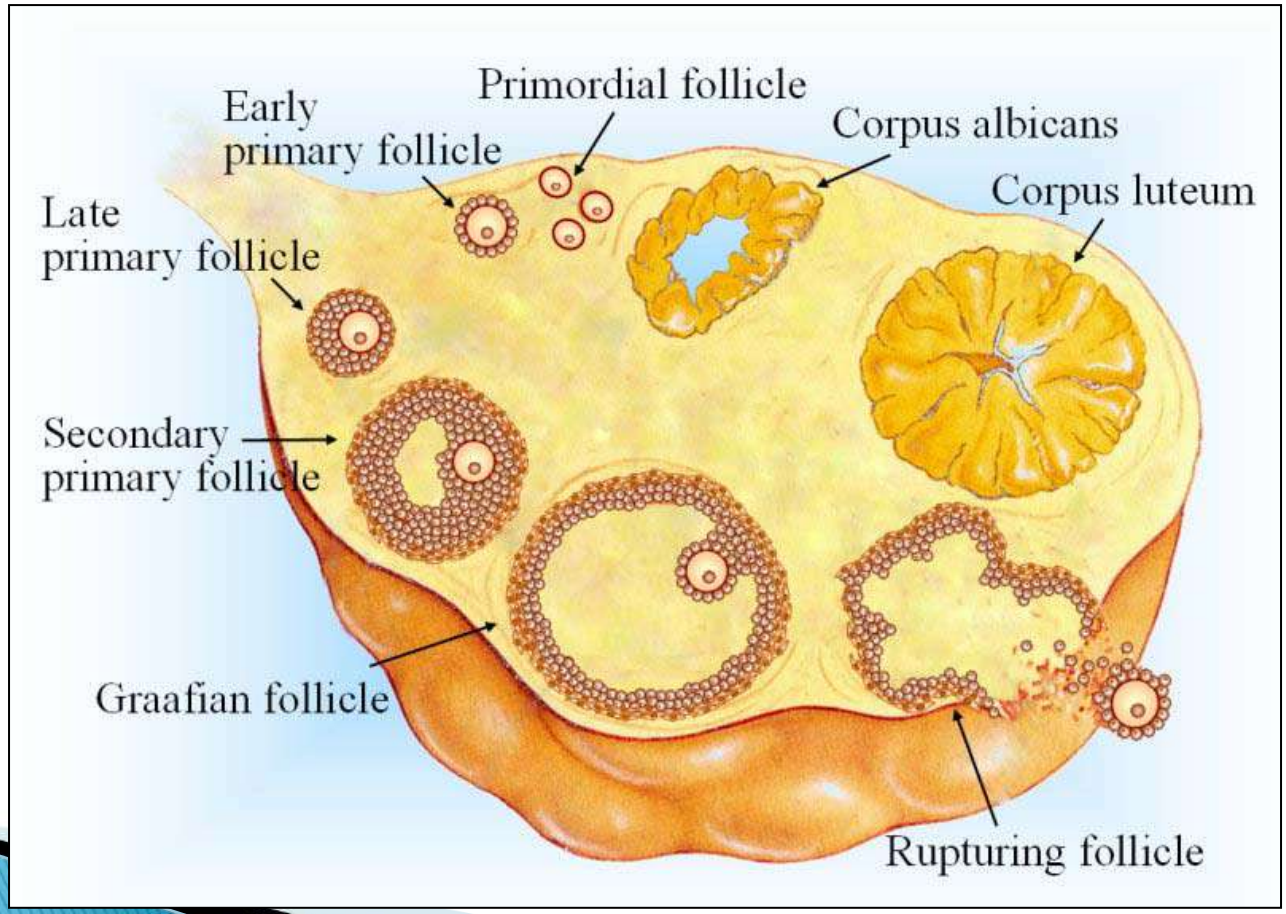


- Do không còn được nuôi dưỡng bởi LH, hoàng thể sẽ dần dần đi vào thoái triển, để lại một sẹo trên buồng trứng, gọi là bạch thể (corpus albicans)
- Hoàng thể thoái triển không còn sản xuất steroid sinh dục nữa, tạo ra một sự sút giảm của cả estradiol và progesterone trong máu ngoại vi. Sự sút giảm của nồng độ các steroid sinh duc giải phóng trục hạ đồi-tuyến yên khỏi các ràng buộc của chu kỳ buồng trứng trước và sẵn sàng cho một chu kỳ buồng trứng mới

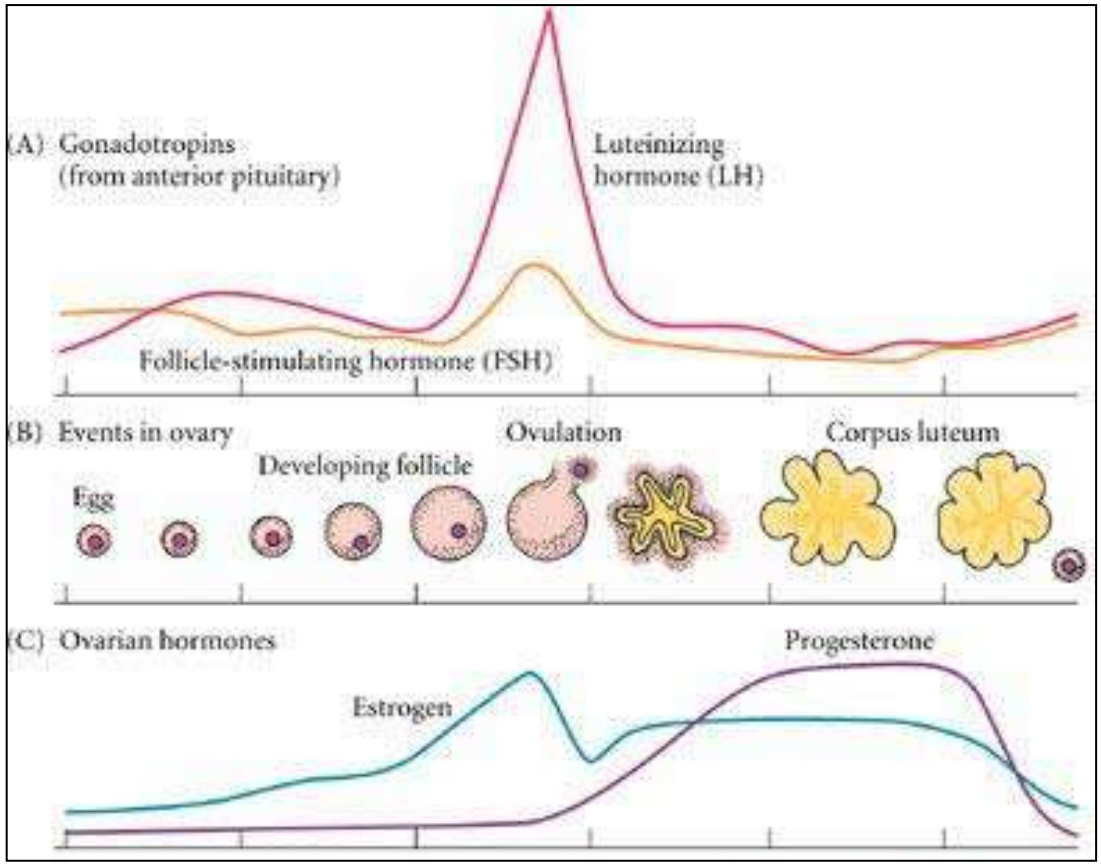
Tổng quan về các giai đoạn phát triển noãn nang

- Primordial follicle: Nang nguyên thủy
- Late primary follicle: Nang sơ cấp muộn
- Graafian follicle: Nang de Graaf
- Corpus luteum: Hoàng thể

Early primary follicle: Nang sơ cấp sớm
Secondary follicle: Nang thứ cấp
Rupturing follicle: Phóng noãn
Corpus albicans: Bạch thể

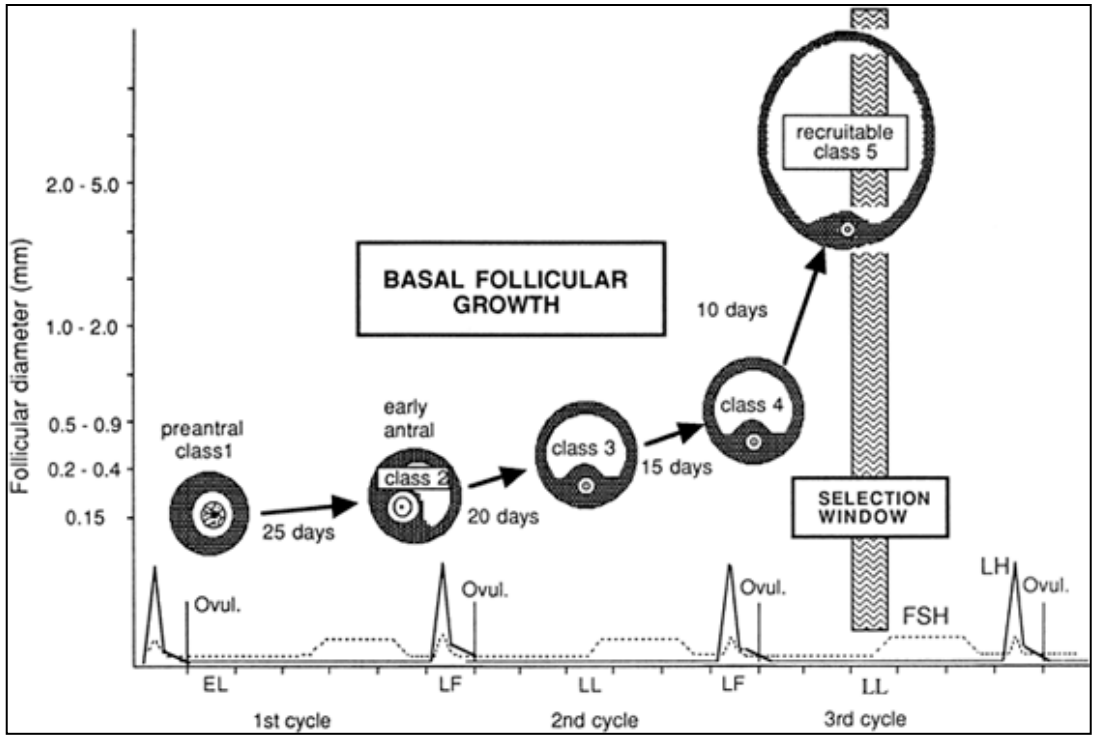


Liên quan steroid, gonadotropin và nang noãn



- Phần giữa của hình trình bày các giai đoạn phát triển của noãn nang tại buồng trứng.
- Phần dưới của hình cho thấy biến động steroid sinh duc song hành với phát triển noãn nang.
- Phần trên của hình cho thấy biến động của các gonadotropin song hành với biến thiên của các steroid sinh dục và cho thấy rõ diễn biến của các phản hồi của steroid sinh dục trên trục hạ đồi-tuyến yên. Ghi nhận sự giải phóng hoàn toàn của trục hạ đồi-yên đầu chu kỳ, khi tuyến yên không còn chịu tác dụng của các phản hồi gây bởi steroid sinh dục.

Chu kỳ buồng trứng xảy ra qua nhiều chu kỳ nội tiết



- Mỗi chu kỳ buồng trứng có độ dài 90-120 ngày, kể từ khi nang noãn nguyên thủy được chiêu mộ cho đến khi nó thoái hóa thành bạch thể. Như vậy, tại mỗi thời điểm nhất định, song song xảy ra 3-4 chu kỳ buồng trứng khác nhau.

- Một chu kỳ đang ở trong 30 ngày cuối cùng, đang chịu tác động của các gonadotropin và đang sản xuất steroid sinh dục, với những thay đổi về hình thái và nội tiết mà ta thấy được. Một chu kỳ khác gồm các noãn nang vừa được chiêu mộ, không có những thay đổi về hình thái và nội tiết nhìn thấy được. (Các) chu kỳ còn lại đang ở trong khoảng giữa của tiến trình, và sẽ được nhìn thấy ngay sau khi chu kỳ đang được thấy bị kết thúc.

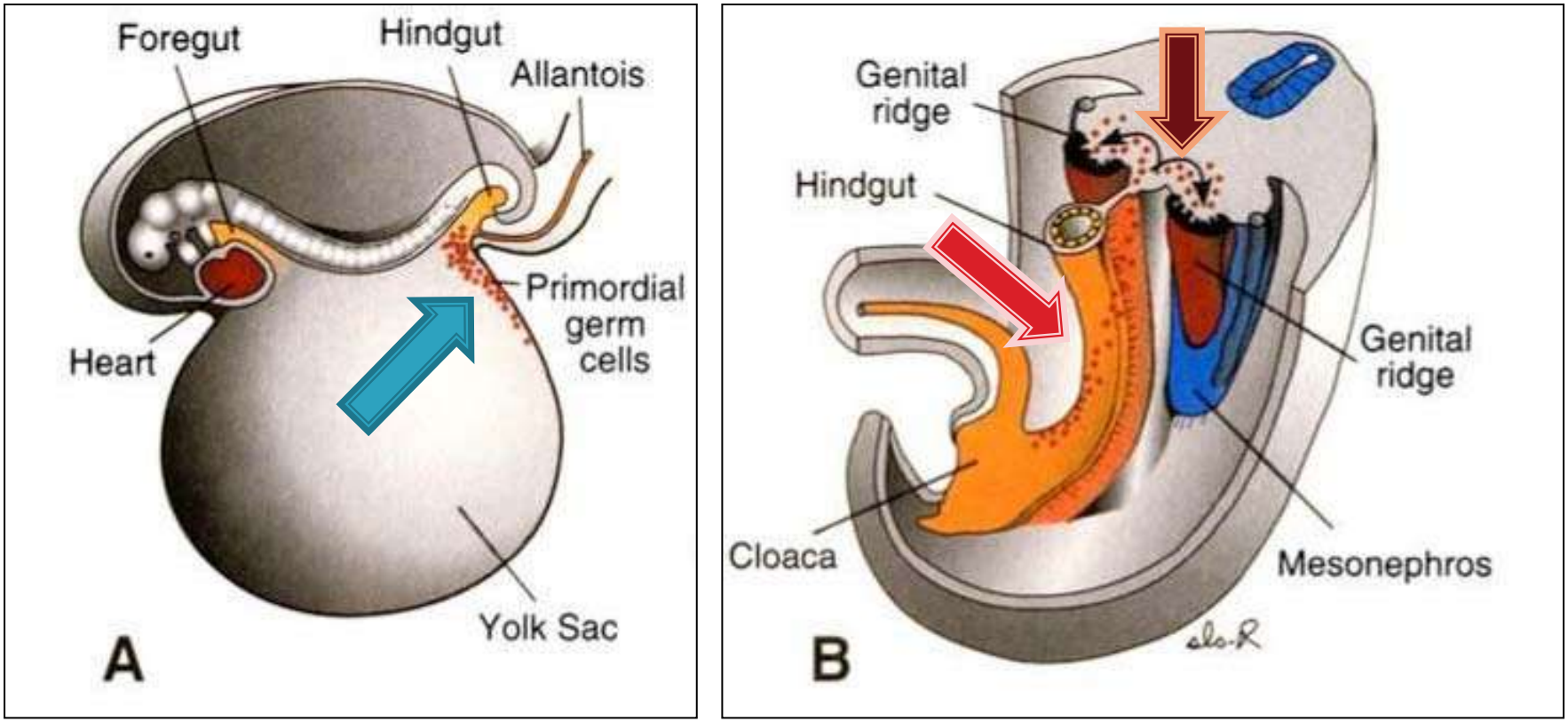
Atlas

Giao tử ở loài người
Sự sản sinh giao tử

Bài Team-Based Learning 4-1: Buồng trứng, noãn bào, phôi và thai

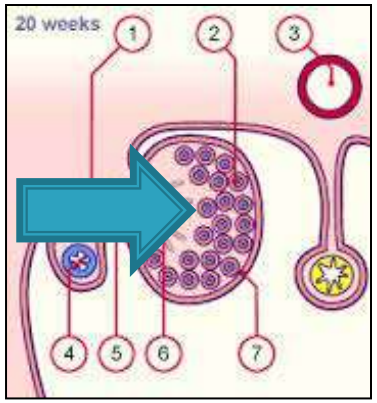
Âu Nhựt Luân
Đỗ Thị Ngọc Mỹ

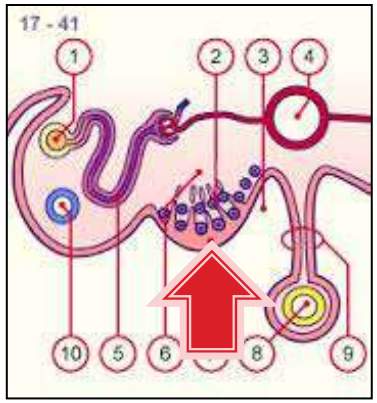
Di trú của tế bào sinh dục nguyên thủy

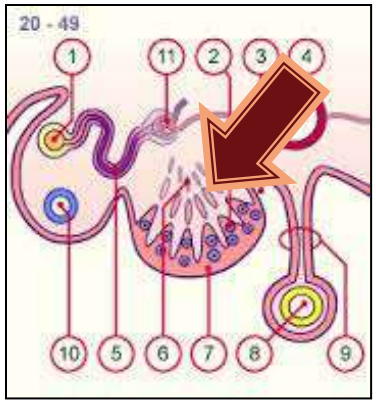


- Vào tuần lễ thứ 3 của thời kỳ phôi thai, các tế bào sinh dục nguyên thủy (primordial germ cell) (mũi tên xanh) có nguồn gốc từ túi noãn hoàng (yolk-sac) sẽ bắt đầu quá trình di trú đến ụ sinh dục
- Từ túi noãn hoàng, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ di chuyển dọc theo mạc treo ruột (hindgut) (mũi tên đỏ) để đến ụ sinh dục (mũi tên nâu) và trú đóng ở đó

Hình thành phức bộ nang noãn nguyên thủy

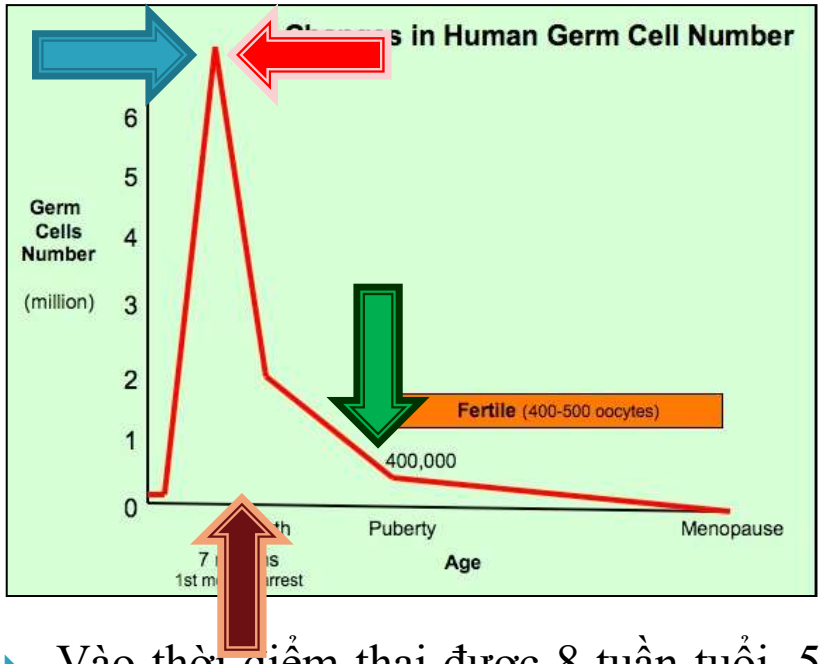


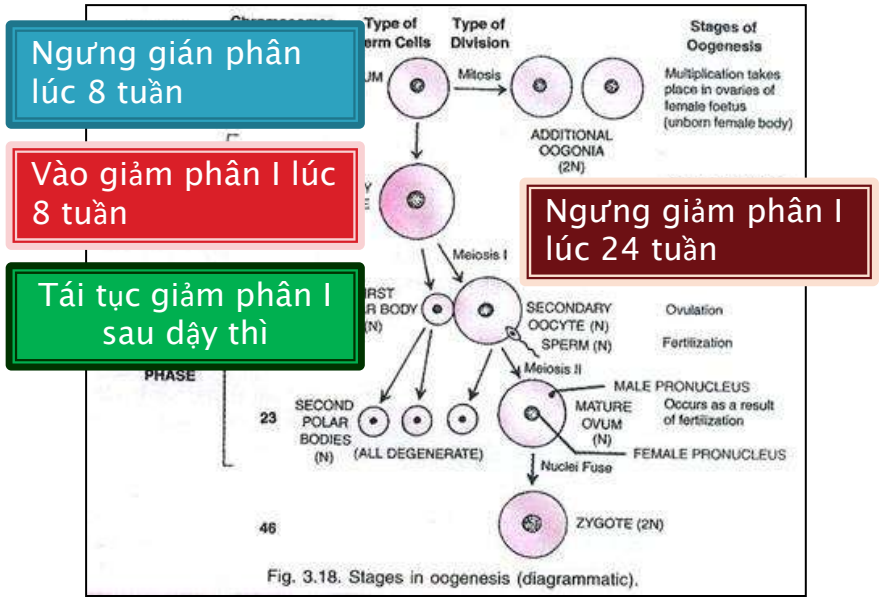




- Khi đến ụ sinh dục, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ phân chia nguyên nhiễm để gia tăng số lượng đạt đủ $5_{x}10^{6}$ (mũi tên xanh), lúc thai khoảng 8 tuần tuổi
- Các tế bào của phúc mạc nguyên thủy (common epithelium) (mũi tên đỏ) sẽ phát triển dầy lên và bao bọc các tế bào sinh dục nguyên thủy. Đây là tiền thân của tế bào hạt sau này
- Các tế bào của trung mô sẽ tạo thành các lưỡi trung mô gọi là dây giới bào (sex cord) (mũi tên nâu) tiến sâu vào khối tế bào vừa được hình thành, tách rẽ chúng thành các phức bộ riêng biệt, mỗi phức bộ gồm một tế bào sinh dục nguyên thủy, bọc bởi vài tế bào thượng mô chung tiền thân của tế bào hạt và ngoài cùng là các tế bào của sex cord, tiền thân của tế bào vỏ

Noãn bào đã bắt đầu meiosis từ thời kỳ bào thai

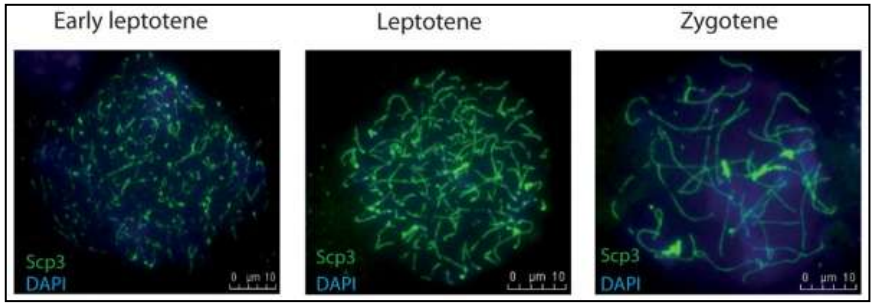


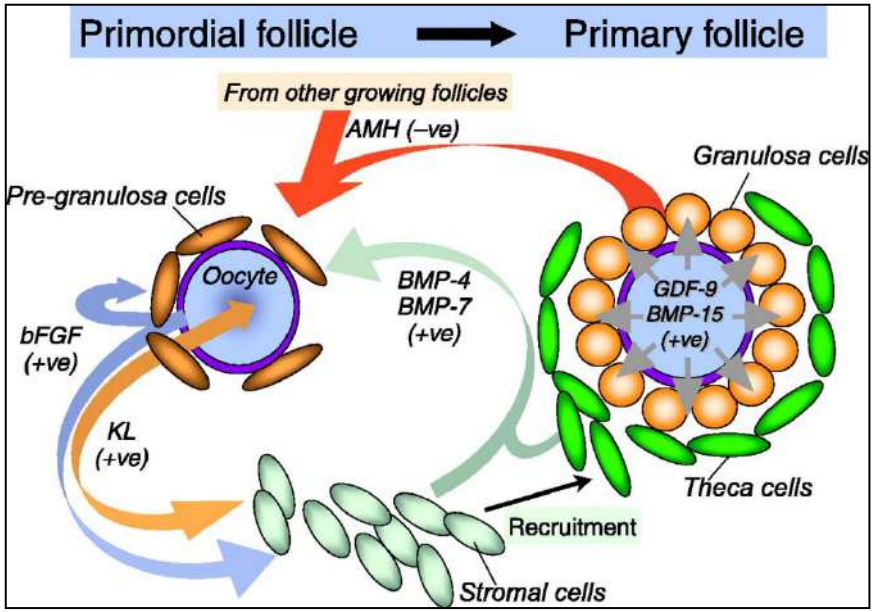


- Vào thời điểm thai được 8 tuần tuổi, 5.10^6 tế bào sinh dục nguyên thủy đồng loạt ngưng phân chia nguyên nhiễm (mũi tên xanh). Sự ngưng này là vĩnh viễn
- Các tế bào sinh dục nguyên thủy bắt đầu tiến trình phân chia giảm nhiễm ở thời điểm chúng ngừng phân chia nguyên nhiễm (mũi tên đỏ)
- Phân chia giảm nhiễm cũng gián đoạn đột ngột và đồng bộ ở tiền kỳ của phân bào I giảm nhiễm vào tuần 24th của thai kỳ (mũi tên nâu)
- Noãn bào chỉ tiếp tục trở lại tiến trình phân bào giảm nhiễm kể từ sau khi dậy thì, tại các noãn nang được chiêu mộ (mũi tên xanh lá)

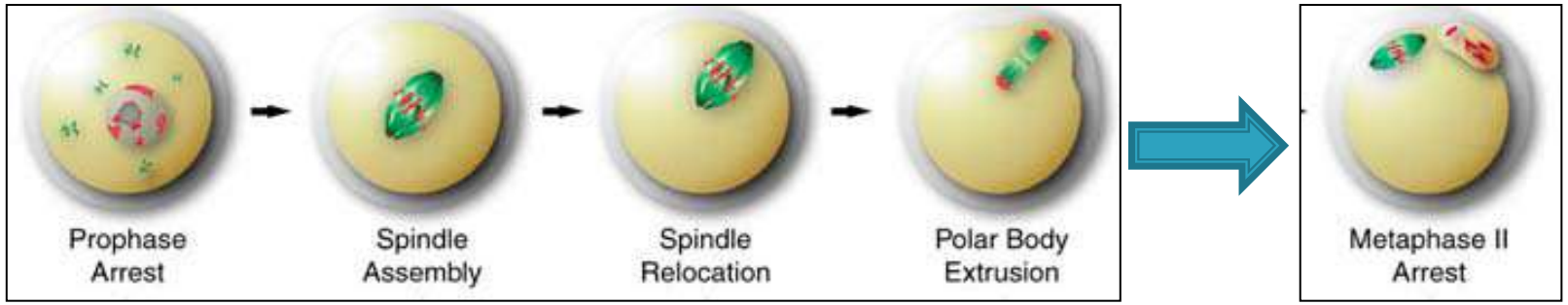
Noãn bào tiếp tục lại meiosis khi được chiêu mộ

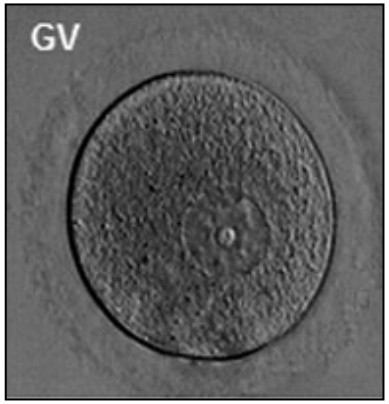
- Khi đến tuổi sinh sản, định kỳ một lần mỗi khoảng 30 ngày, ước chừng có 10^2 noãn nguyên bào nằm trong cấu trúc nang noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng. Khi đó, các noãn nguyên bào thuộc về các nang noãn được chiêu mộ sẽ tiếp tục tiến trình phân chia giảm nhiễm. Tiền kỳ của meiosis I sẽ tiếp tục một cách chậm chạp trong suốt thời gian chiêu mộ
- Sự phát triển và trưởng thành của noãn bào có mối quan hệ mật thiết với sự phát triển của các tế bào tùy hành lân cận, nhất là các tế bào hạt





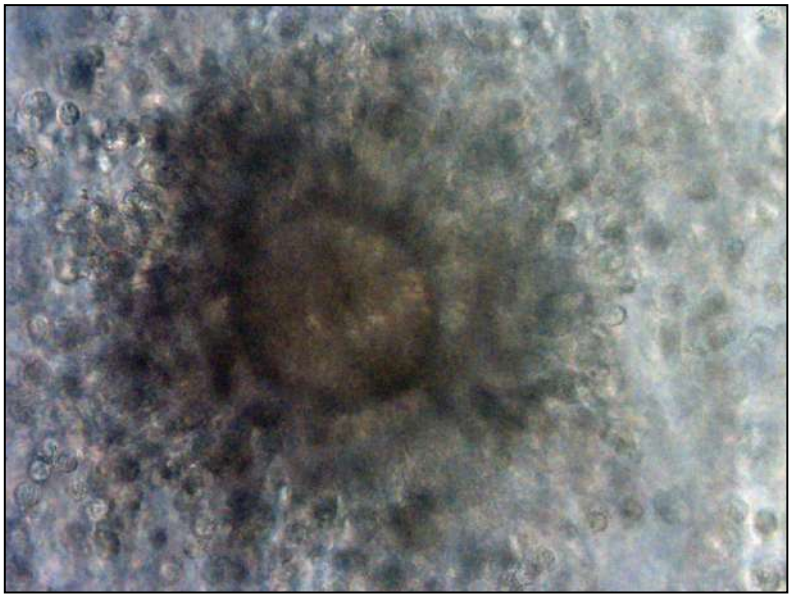
Meiosis I tăng tốc và hoàn tất sau đỉnh LH

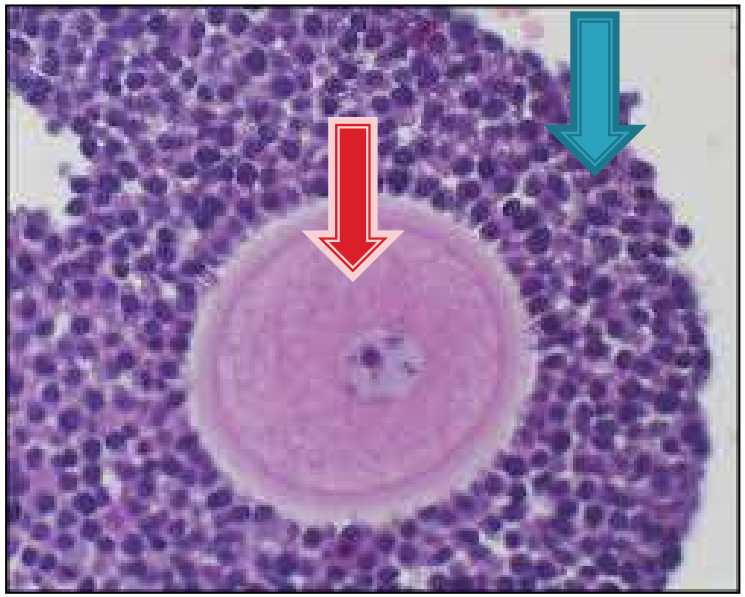




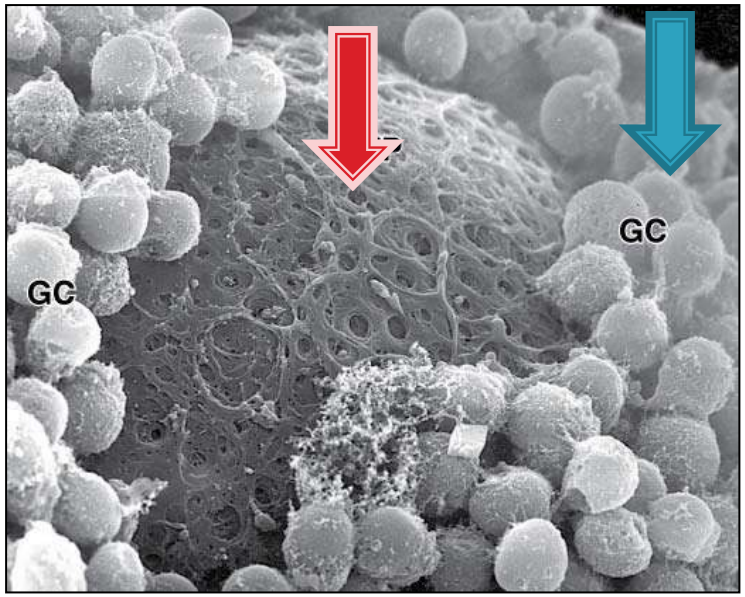
- Sau đỉnh LH, noãn bào nhanh chóng hoàn thành các thì còn lại của bào phân giảm nhiễm. 18 giờ sau đỉnh LH, noãn bào hoàn thành phân bào I giảm nhiễm (video)
- Ngay sau khi hoàn thành phân bào giảm nhiễm I, noãn bước ngay vào phân bào II. Trong 18 giờ, noãn nhanh chóng hoàn thành hầu hết các giai đoạn của giảm phân II, và dừng lại ở đó. Ở thời điểm rời khỏi buồng trứng, noãn bào trưởng thành đang ở metaphase của phân bào II giảm nhiễm, cực cầu II vẫn chưa được tống xuất

Noãn bào nằm trong cumulus oophora

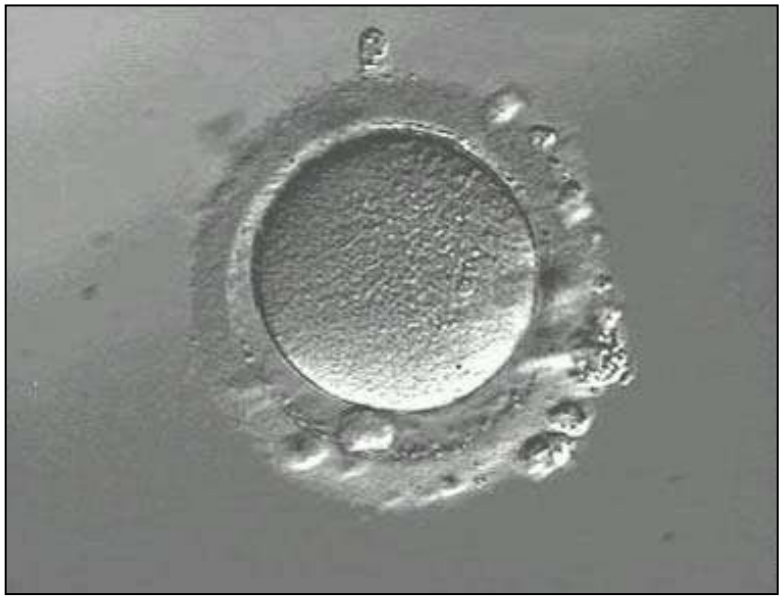


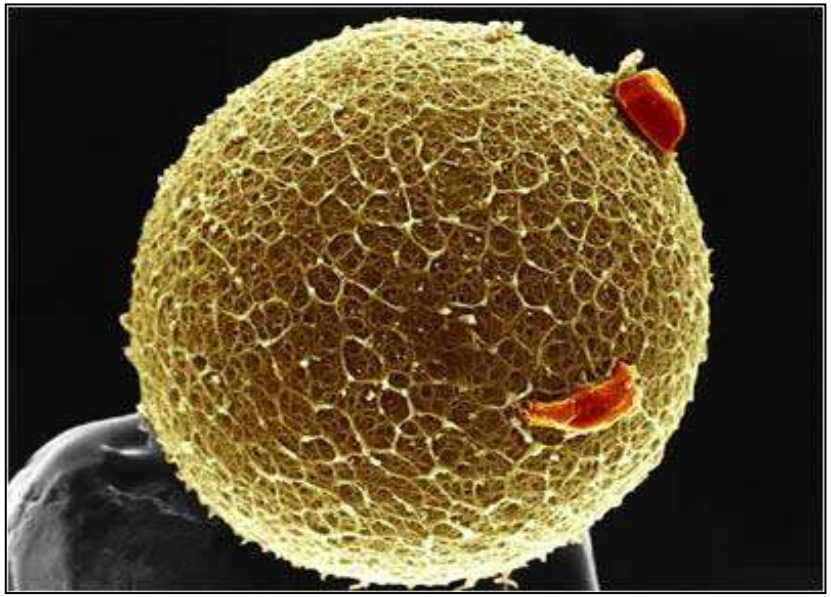


- Khi phóng noãn, toàn bộ phức bộ cumulus oophora rời khỏi buồng trứng
- Bên ngoài cùng của cumulus oophora khi rời khỏi buồng trứng là các tế bào hạt (mũi tên xanh)
- Các tế bào hạt bao bọc quanh noãn bào (mũi tên đỏ)

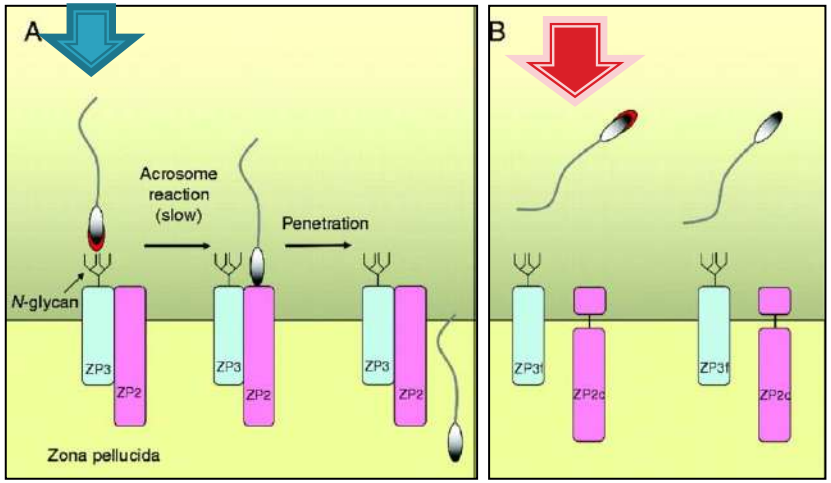


Zona pellucida là một cấu trúc quan trọng của noãn

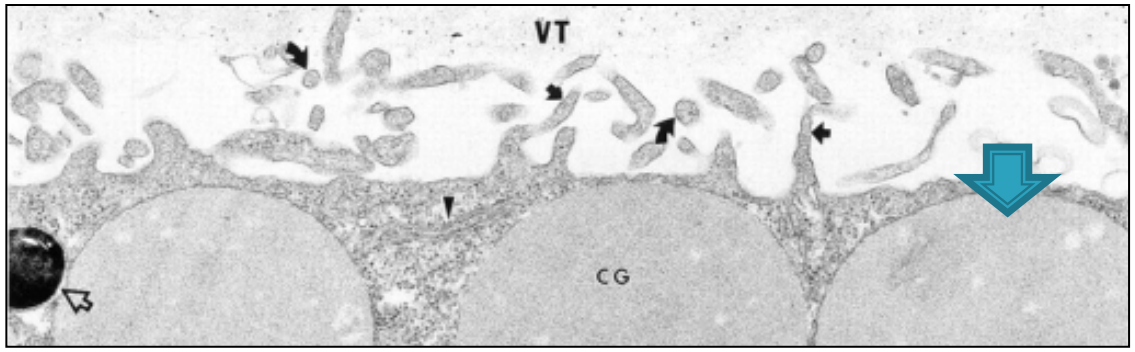


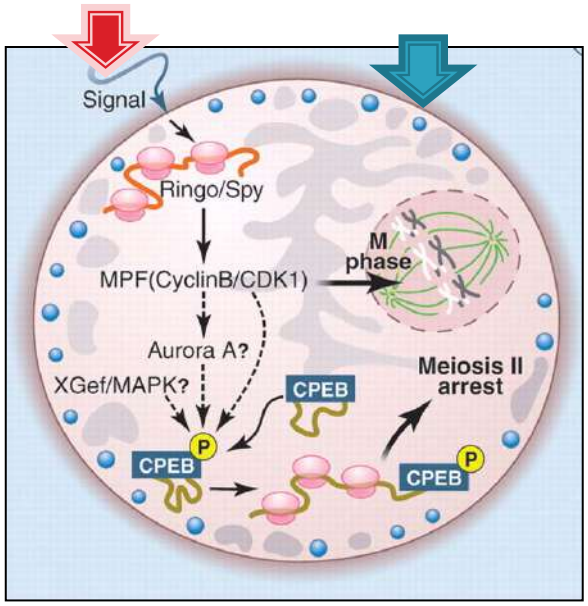


- Màng ZP bọc quanh noãn được cấu tạo từ nhiều loại protein
- ZP_3 là protein đặc trưng cho noãn của từng loài. Tinh trùng nhận diện được trứng cùng loài nhờ ZP_3 (hình A, mũi tên xanh)
- Nhờ ZP_3 nên không có hiện tượng thụ tinh khác loài (hình B, mũi tên đỏ)

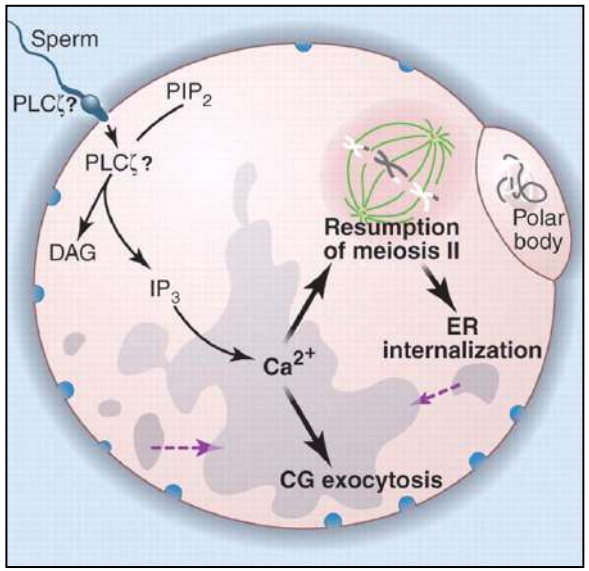


Các tiểu thể dưới màng noãn bào



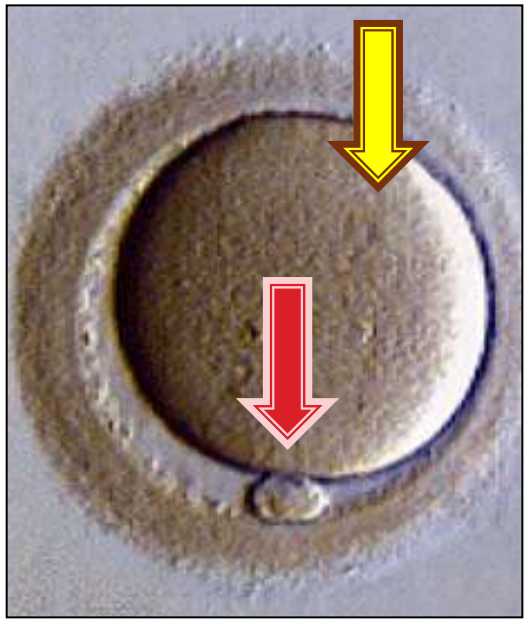


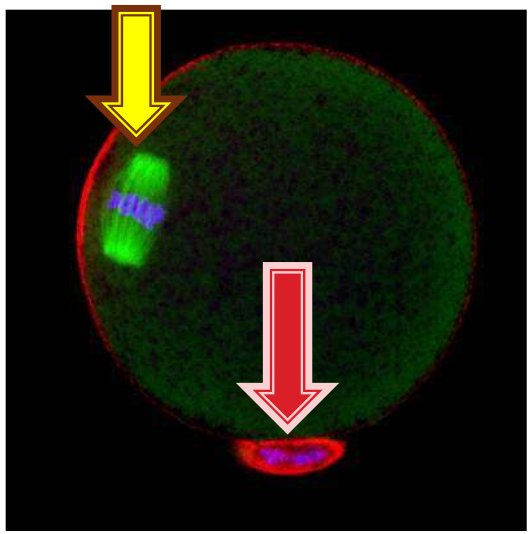
- Trên màng bào tương của noãn bào, có chứa rất nhiều tiểu thể dưới màng (cortical granule) (mũi tên xanh) có chứa các hoạt chất
- Các tiểu thể dưới màng này sẽ vỡ ra khi có sự xâm nhập của tinh trùng vào bào tương noãn (mũi tên đỏ)
- Tiểu thể dưới màng vỡ ra, phóng thích các hoạt chất vào khoảng dưới ZP, và làm đông đặc ZP. Màng bào tương cũng sẽ được kích hoạt về phương diện hóa học sau khi có sự xâm nhập của tinh trùng thông qua các dòng ion Ca^{++}



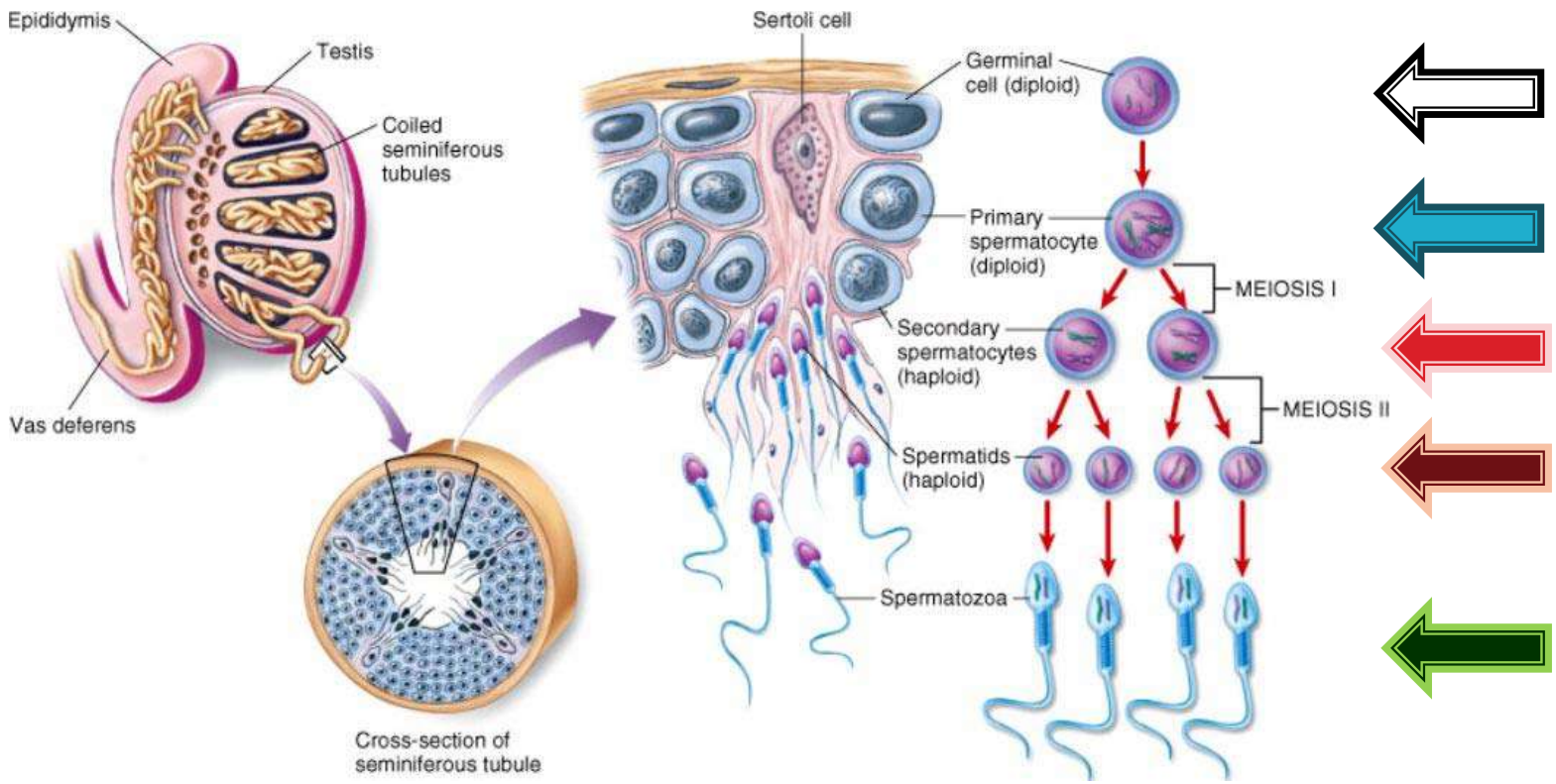
Noãn bào ở Metaphase II vào thời điểm phóng noãn

- Sau đỉnh LH, noãn bào (mũi tên vàng) tiếp tục trở lại quá trình bào phân giảm nhiễm. Phân bào I giảm nhiễm đã hoàn tất, cực cầu I được tống xuất (mũi tên đỏ). Tuy nhiên, một lần nữa, quá trình này lại bị tạm dừng lại ở tiến kỳ của phân bào II của phân bào giảm nhiễm
- Khi rời khỏi buồng trứng, noãn bào đang có cấu trúc bộ nhiễm sắc thể là n kép, với các nhiễm sắc thể đang tập trung ở thoi vô sắc và sẵn sàng để phân ly về hai cực của thoi vô sắc (mũi tên vàng) để tống xuất cực cầu II.
- Lúc này ta vẫn chỉ thấy có cực cầu I (mũi tên đỏ). Tiến trình giảm phân II chỉ có thể hoàn tất khi và chỉ khi noãn bào được xâm nhập bởi tinh trùng. Sự xâm nhập của tinh trùng là điều kiện cần để noãn bào có thể hoàn thành quá trình phân chia giảm nhiễm.



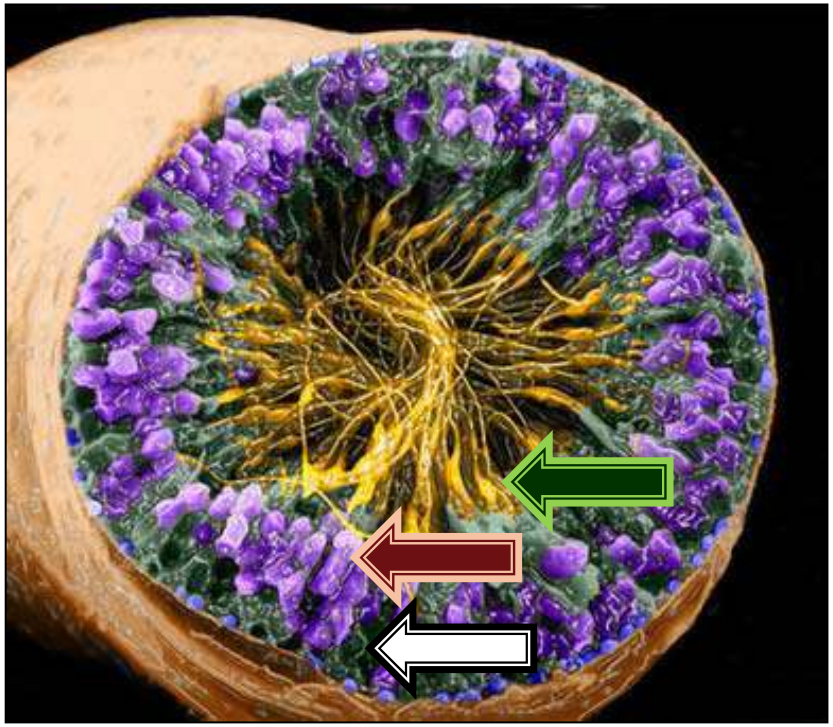


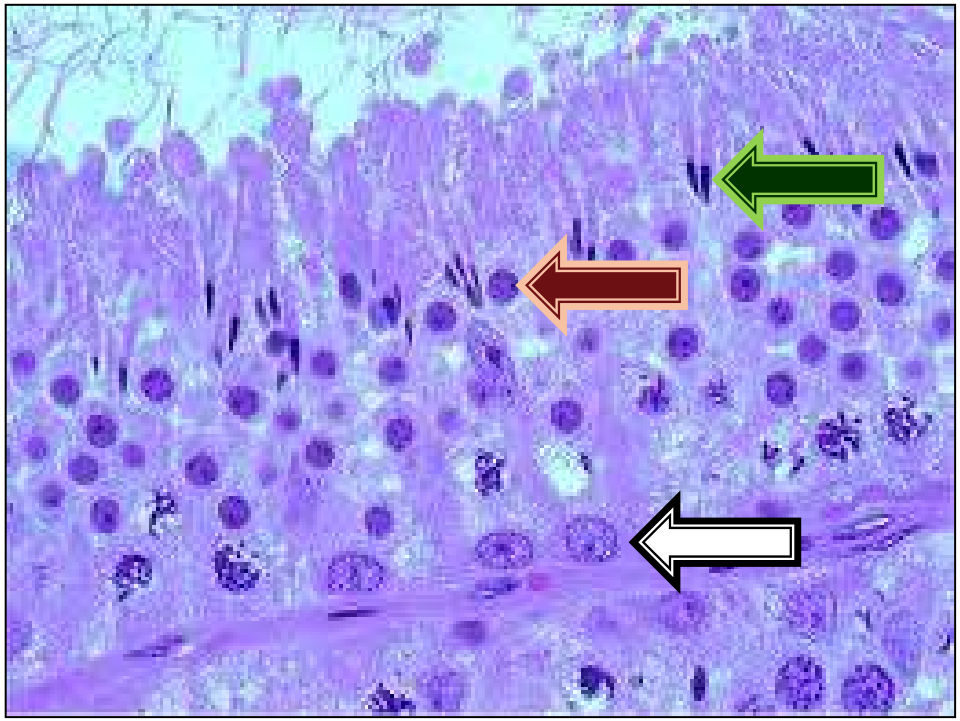
Phân bào giảm nhiễm tạo tinh tử đơn bội thể



- Các tinh nguyên bào sẽ lần lượt trải qua các giai đoạn tinh bào I (primary spermatocyte) với 2n nhiễm sắc thể (mũi tên xanh), tinh bào II (secondary spermatocyte) với n kép nhiễm sắc thể (mũi tên đỏ), tinh tử (spermatid) với n nhiễm sắc thể (mũi tên nâu). Tinh tử tròn (round spermatid) sẽ được biệt hóa để trở thành tinh trùng (mũi tên xanh lá)

Spermatogenesis và spermiogenesis

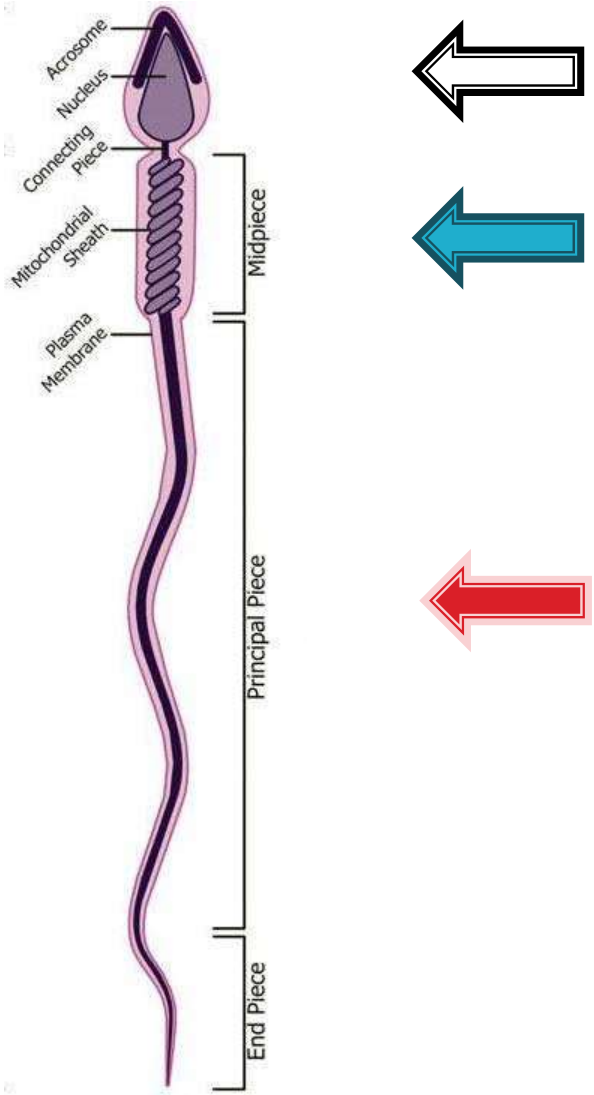




- Quá trình sinh tinh (spermatogenesis) bắt đầu từ tinh nguyên bào (spermatogonia) (mũi tên trắng), cho đến tinh tử tròn (round spermatid) đơn bội (mũi tên nâu)
- Quá trình biệt hóa tinh trùng (spermiogenesis) bắt đầu từ tinh tử tròn đơn bội, trải qua các biến đổi hình thái chức năng để trở thành tinh trùng (mũi tên xanh lá)

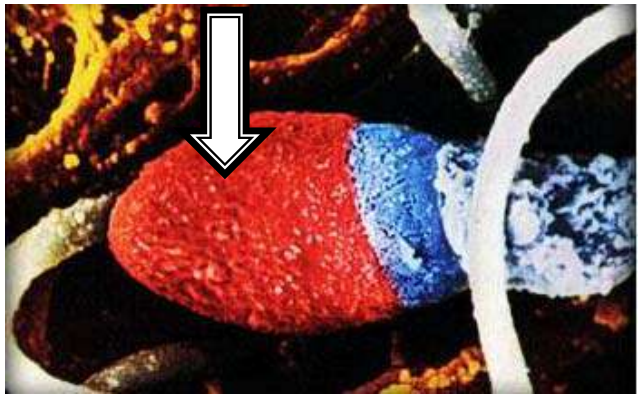
Tinh trùng có chức năng vận chuyển vốn di truyền

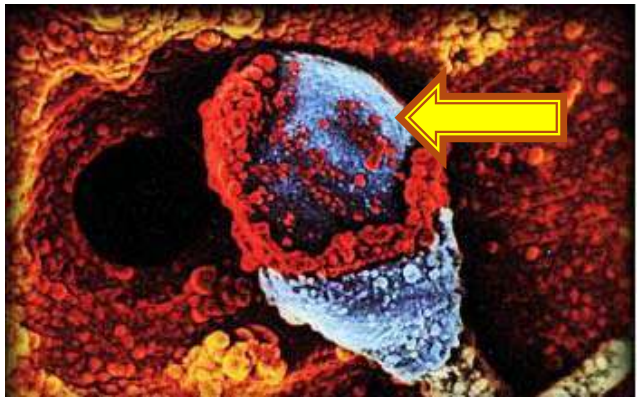
- Tinh trùng có cấu tạo thích nghi cao độ với chức năng duy nhất của nó: vận chuyển chất liệu di truyền vào trong noãn bào
- Đầu tinh trùng (mũi tên trắng) có cấu tạo dạng khí động học thuôn dài, giúp tinh trùng di chuyển dễ dàng. Đầu tinh trùng được trang bị một chóp (acrosome) để xuyên thấu
- Cổ tinh trùng (mũi tên xanh) là một vùng được tạo bởi các ty thể (mitochondria) chứa đầy năng lượng được dùng cho quá trình di chuyển
- Đuôi tinh trùng (mũi tên đỏ) được tạo bởi các bó sợi trục (axoneme), co rút được để tạo ra các chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển được trong môi trường chất lỏng

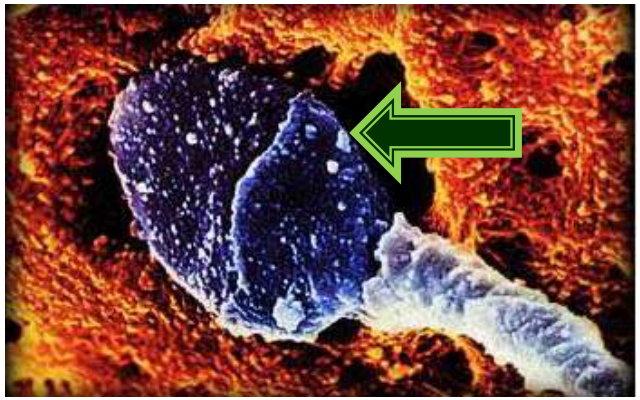


Acrosome ở chóp đầu có hyaluronidase

- Đầu tinh trùng được trang bị một chóp (acrosome) (mũi tên trắng), bên trong chứa các men hyaluronidase
- Màng bao chóp là một cấu trúc không bền vững, sẽ bị phá hủy từng phần (mũi tên vàng) trong quá trình di chuyển và va chạm của tinh trùng với cấu trúc dạng lưới (matrix) của chất nhầy cổ tử cung
- Sự phá vỡ này sẽ phóng thích hyaluronidase để giúp tinh trùng phá vỡ và xuyên thấu qua các màng bao noãn (mũi tên xanh lá)

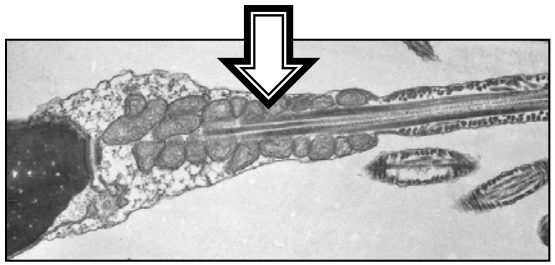


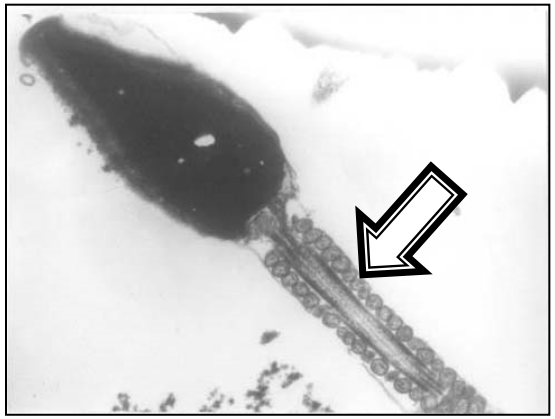


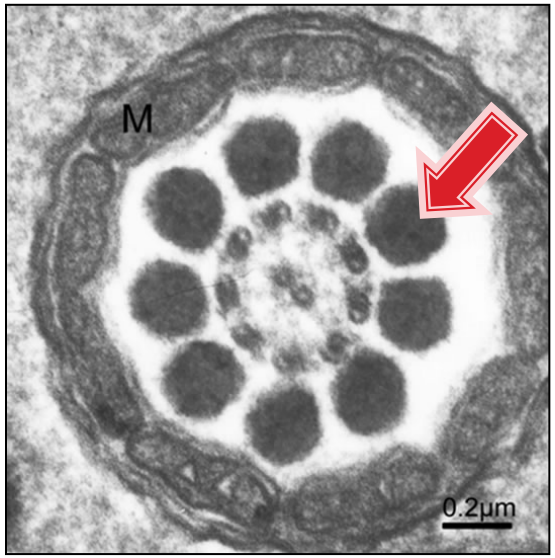


Cổ tinh trùng có mitochondria; đuôi có axoneme

- Cổ tinh trùng là một vùng được tạo bởi các ty thể (mitochondria) (mũi tên trắng) chứa đầy năng lượng, được nạp sẵn trước đó trong quá trình sinh tinh
- Đuôi tinh trùng được tạo bởi các bó sợi-trục (axoneme) (mũi tên đỏ), co rút được để tạo ra các chuyển động dạng sóng, giúp tinh trùng di chuyển được trong môi trường chất lỏng

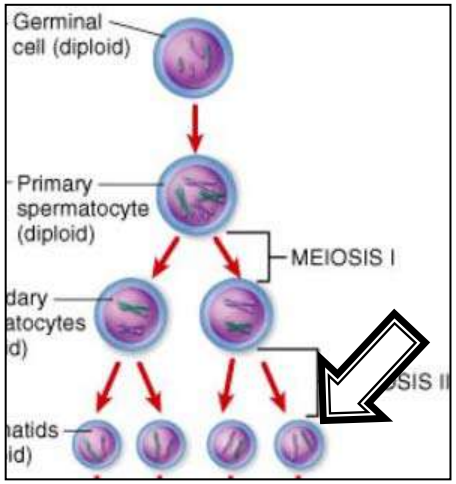


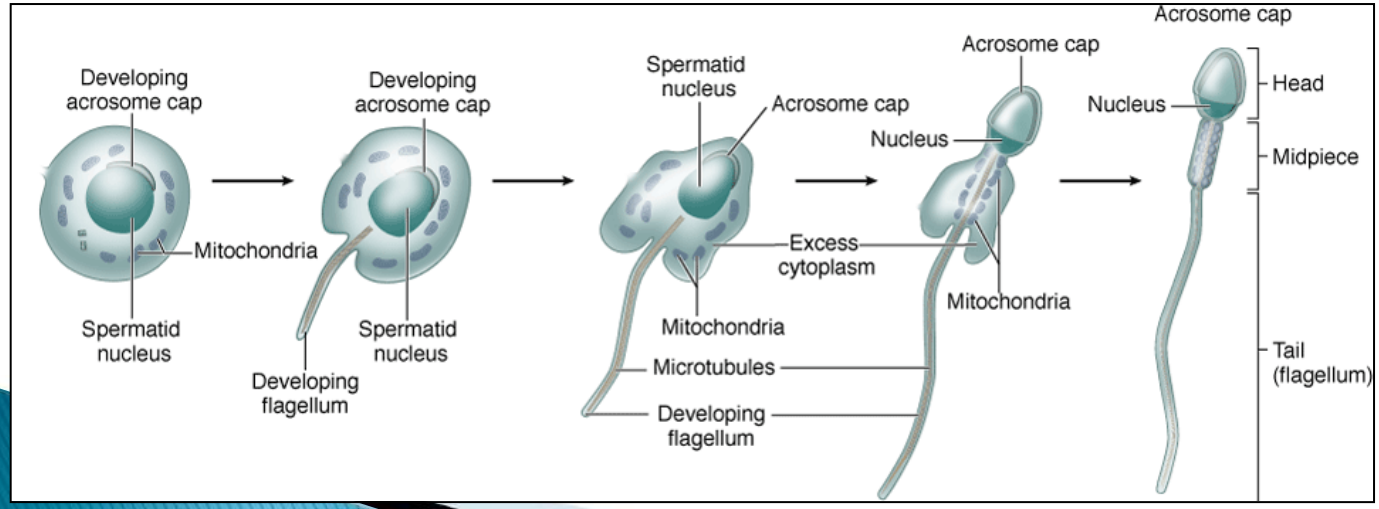


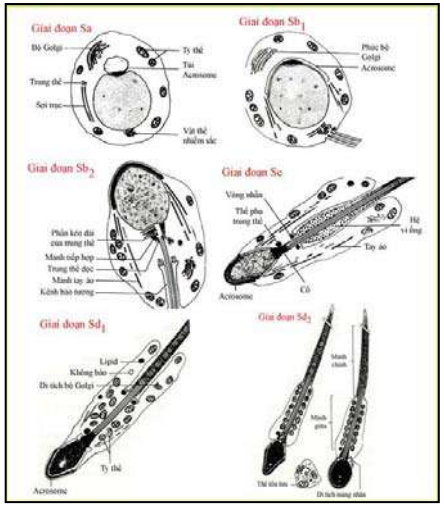


Biến đổi từ tinh tử tròn thành tinh trùng

- Về mặt di truyền, tinh tử tròn (mũi tên trắng) là một tế bào đơn bội. đã có năng lực thụ tinh. Tuy nhiên tinh tử tròn chưa được trang bị các cơ quan để có thể thực hiện chức năng vận chuyển chất liệu di truyền
- Tinh tử tròn (round spermatid) sẽ được biệt hóa để trở thành tinh trùng. Bộ Golgi dẽ trở thành acrosome, ty thể sẽ dịch chuyển về phía cổ. Hệ thống xương tế bào sẽ tạo axoneme. Phần bào tương thừa ra sẽ tiêu biến







Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Atlas

Sinh lý hiện tượng thụ tinh
Hợp tử trong giai đoạn từ sau thụ tinh đến trước làm tổ
Sự làm tổ của phôi
Từ làm tổ đến thai lâm sàng

Bài Team-Based Learning 4-1: Buồng trứng, noãn bào, phôi và thai

Âu Nhựt Luân

Đỗ Thị Ngọc Mỹ

Lưu ý

Tệp tin này chỉ có thể hoạt động tốt với MS Powerpoint 2010 hay các version mới hơn và Apple Quick Time 7

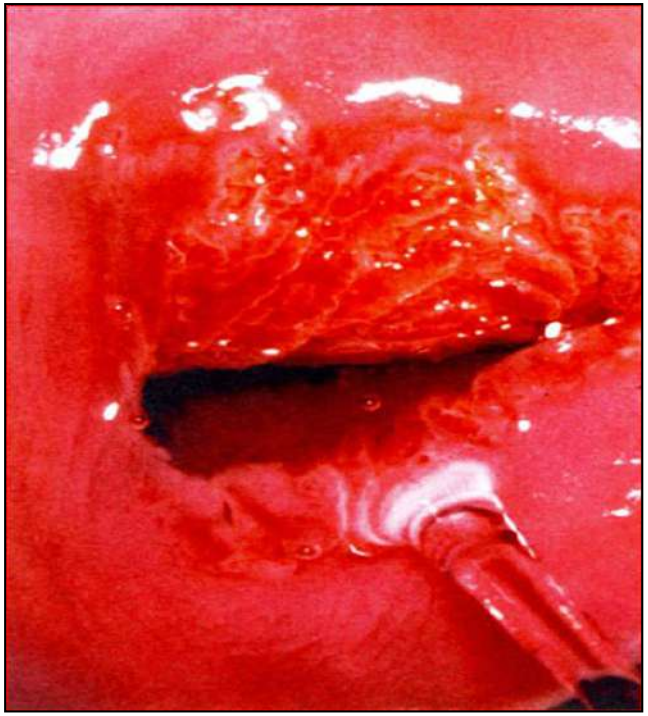
Các bạn sẽ không thể xem hết thông tin nếu bạn mở bằng MS Powerpoint version 2007 hay các version cũ hơn

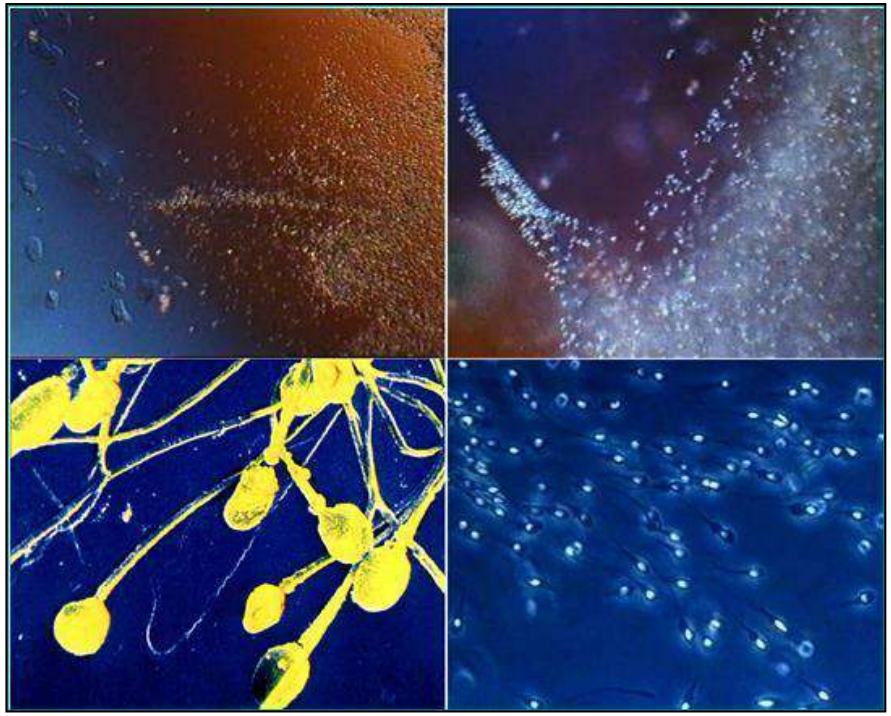
Để xem video clips, dùng đường link sau để download Apple Quick Time 7

https://www.apple.com/quicktime/download

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Xâm nhập chất nhầy cổ tử cung

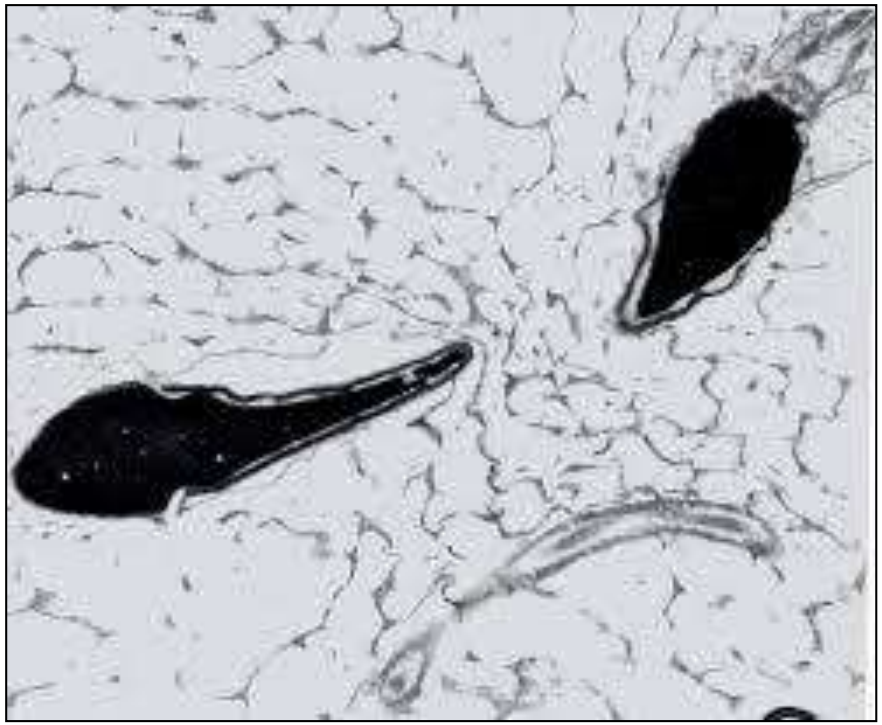


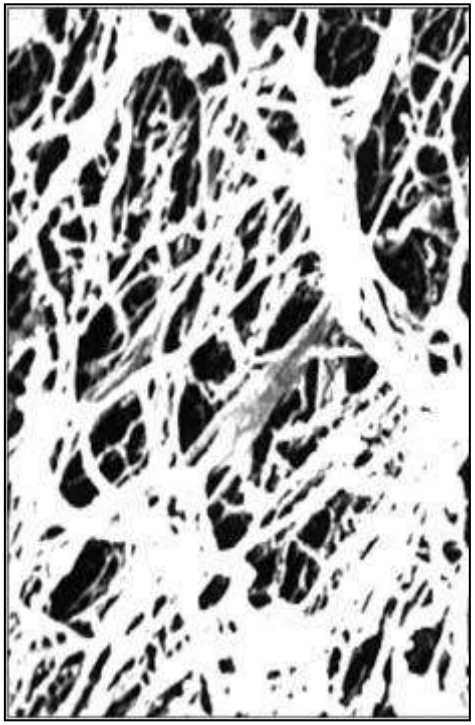


- Sau khi tinh dịch được hóa lỏng (liquefaction), tinh trùng được giải phóng khỏi tinh tương và bắt đầu tiếp xúc với chất nhầy. Vào thời điểm phóng noãn, dưới tác dụng của estradiol nồng độ cao, chất nhầy cổ tử cung trở nên nhiều, trong loãng và dai, thuận lợi cho sự xâm nhập của tinh trùng
- Tinh trùng sẽ xâm nhập chất nhầy thuận lợi tiền phóng noãn và bắt đầu bơi lên trên

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Va chạm với cấu trúc mạng lưới của chất nhầy



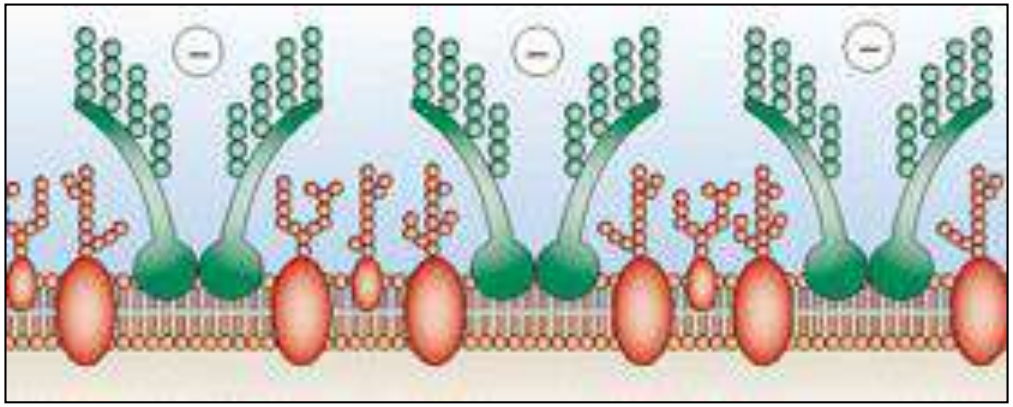


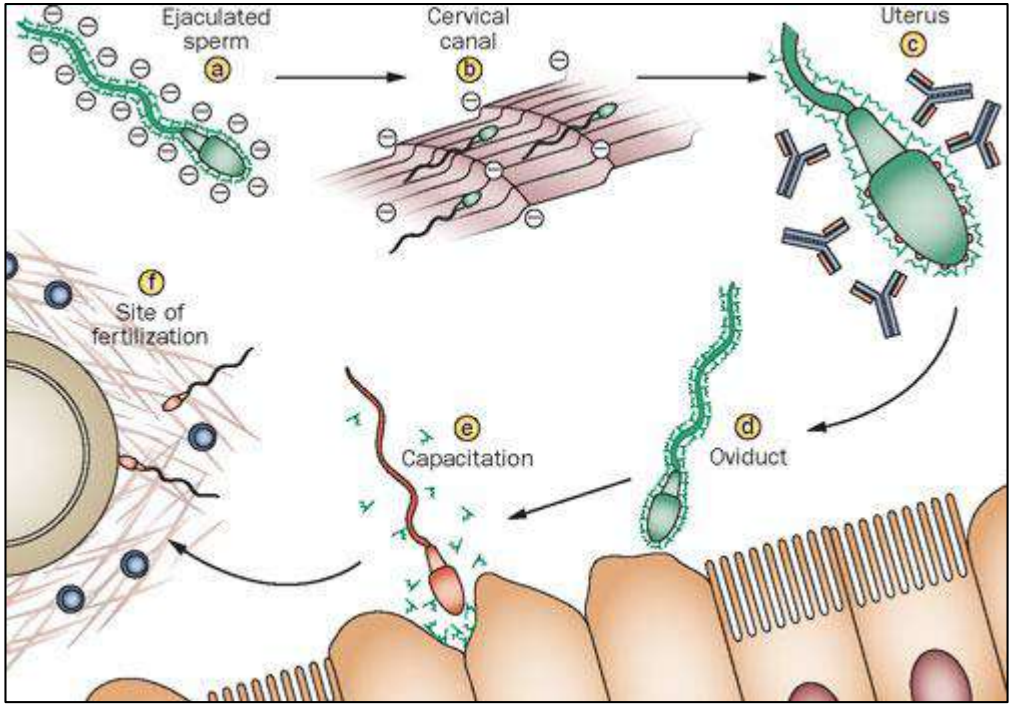
- Chất nhầy cổ tử cung không hẳn là một dịch lỏng hoàn toàn. Cấu trúc siêu hiển vi của chất nhầy gồm dịch lỏng và cấu trúc mạng lưới (matrix). Cấu trúc này thay đổi dưới ảnh hưởng của các steroids sinh dục. Estradiol làm chất nhầy thưa, thuận lợi cho sự xâm nhập của tinh trùng. Trong quá trình di chuyển, tinh trùng sẽ va chạm với cấu trúc này, nhờ đó chúng được khả năng hóa (capacitation) chuẩn bị cho thụ tinh
- Progesterone làm cấu trúc mạng lưới trở nên dầy đặc và bất khả xâm phạm

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Tiến trình khả năng hóa tinh trùng

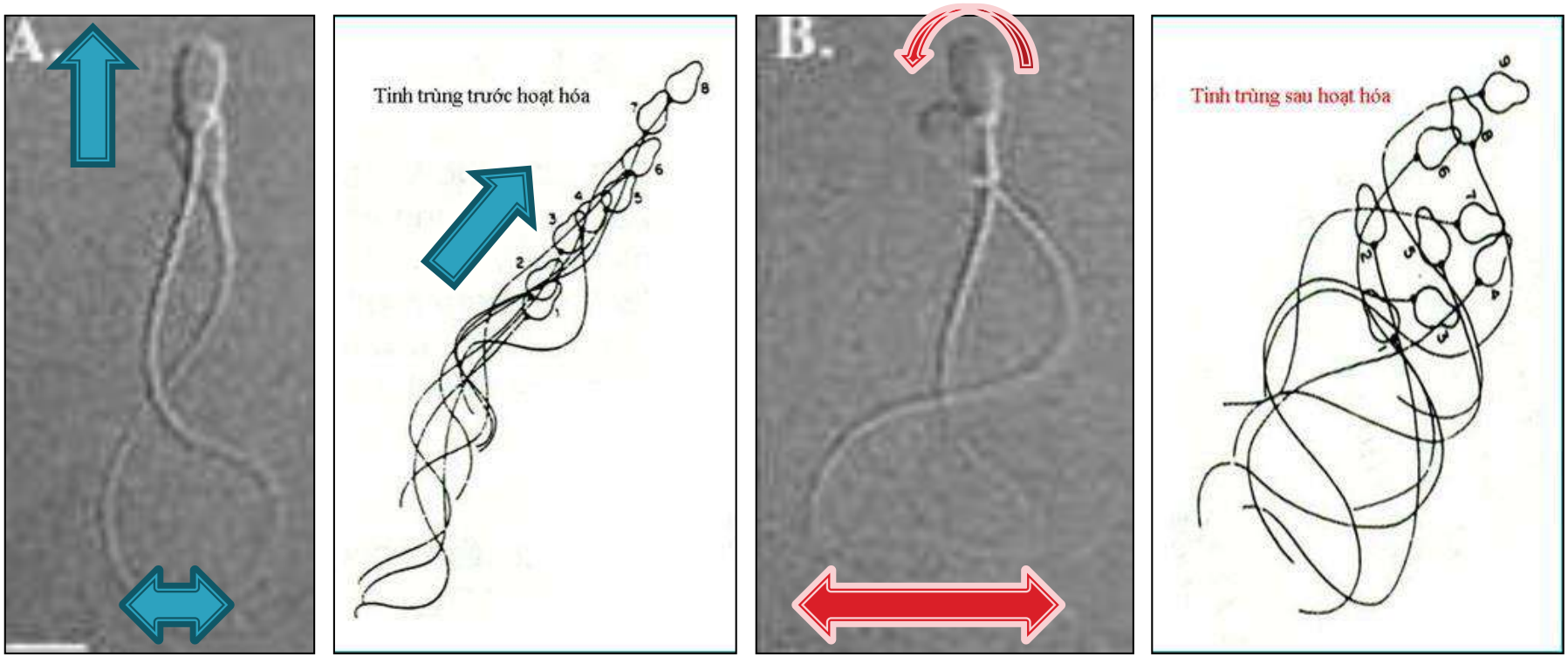
- Trong tinh dịch lúc xuất tinh, tinh trùng chưa có khả năng thụ tinh, do được bọc bởi các yếu tố ức chế khả năng thụ tinh. Bản chất của tiến trình khả năng hóa (capacitation) là sự tách bỏ các cấu trúc kìm hãm khả năng thụ tinh khỏi tinh trùng
- Trong quá trình di chuyển lên trên, tinh trùng được khả năng hóa nhờ va chạm với các cấu trúc mạng lưới (matrix) của chất nhầy cổ tử cung, các cấu trúc đường sinh dục nữ, tiếp xúc với các chất hoạt hóa…





Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Tinh trùng trở nên tăng động trong khi di chuyển



- Trong di chuyển để vượt qua chất nhầy cổ tử cung và buồng tử cung để đi đến ống dẫn trứng, tinh trùng có những cử động lắc lư 2 bên. Mũi tên trong hình A cho thấy hướng đi của tinh trùng khi có chuyển động lắc lư đầu với biên độ thấp
- Càng di chuyển, biện độ lắc lư lớn dần do tăng hoạt động của roi đuôi. Hình B cho thấy tinh trùng không còn giữ được hướng đi ổn định nữa. Lúc này, các chuyển động quẫy và lắc đầu chiếm ưu thế. Đây là tăng động (hyperactivation)

Tổng hợp bởi Triều Huyền Vũ

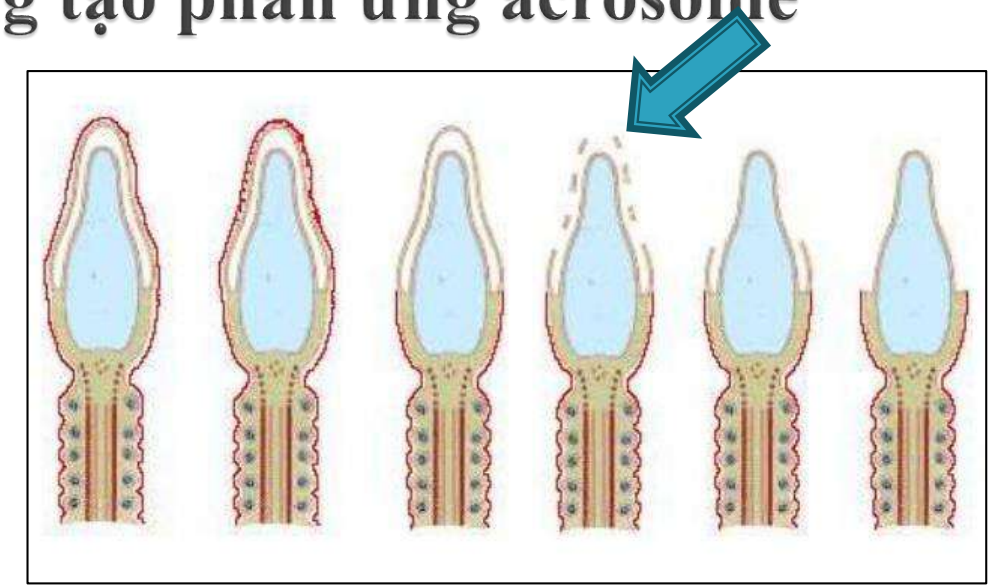
Sự di chuyển của tinh trùng

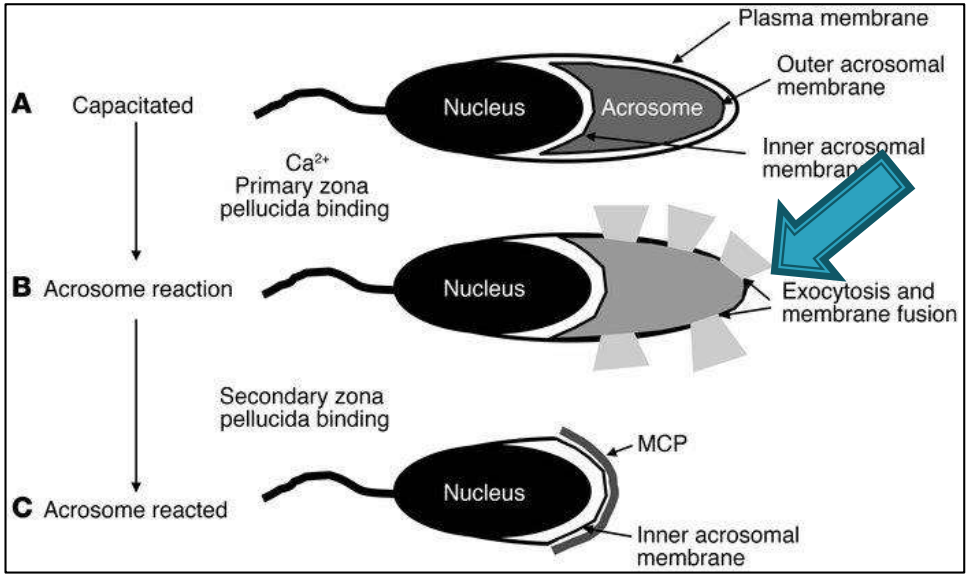
- Trong di chuyển để vượt qua chất nhầy cổ tử cung và buồng tử cung để đi đến ống dẫn trứng, tinh trùng có những cử động lắc lư 2 bên. Lưu ý hướng đi của tinh trùng khi có chuyển động lắc lư đầu với biên độ thấp (video 1 và video 2)

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Khả năng hóa, tăng động tạo phản ứng acrosome

- Khả năng hóa và tăng động dẫn đến phản ứng acrosome (acrosome reaction)
- Trong phản ứng này, xuất hiện những lỗ nhỏ trên chóp đầu tinh trùng, là một cấu trúc vốn không bền vững (mũi tên xanh)
- Chỉ có các tinh trùng với acrosome đã phản ứng mới có khả năng xuyên thấu và phá vỡ các màng bao noãn để xâm nhập noãn bào

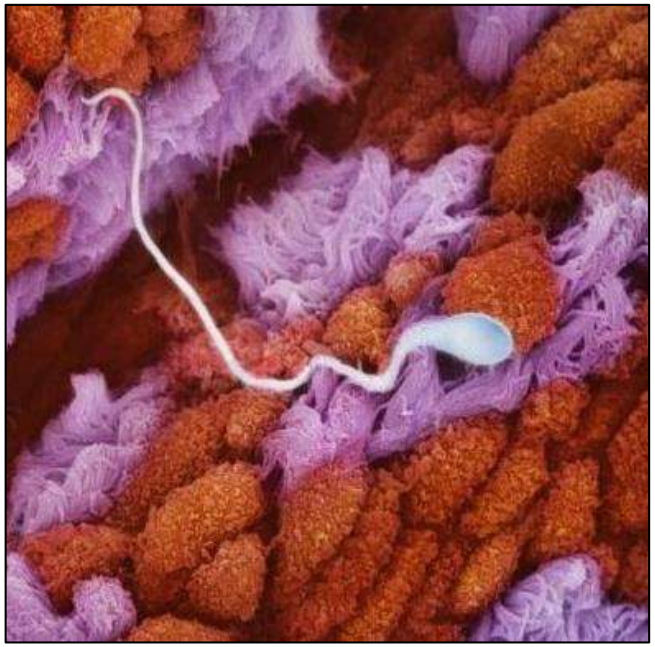


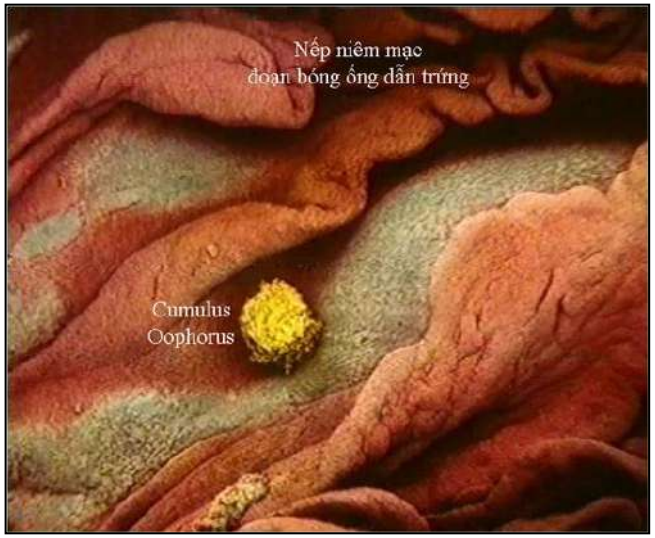


Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Chỉ có # 10^2 tinh trùng đến đoạn bóng ống dẫn trứng

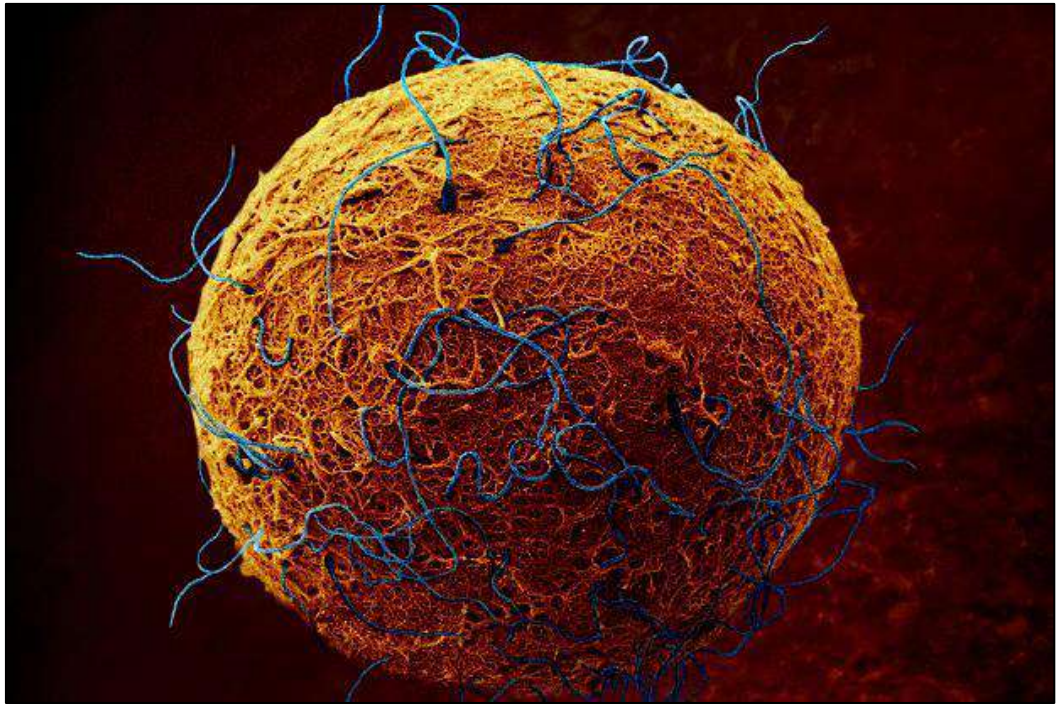
- Có khoảng 10^2 tinh trùng có mặt tại mỗi ống dẫn trứng. Tuy nhiên, chỉ có khoảng vài mươi tinh trùng có mặt chung quanh noãn bào khi noãn bào được bắt vào lòng ống dẫn trứng
- Chúng là các tinh trùng đã khả năng hóa, đang ở trong tình trạng tăng động và đã có có phản ứng acrosome
- Tại đoạn xa của ống dẫn trứng, các tinh trùng sẽ gặp cumulus oophora và bắt đầu tiến trình thụ tinh chính danh

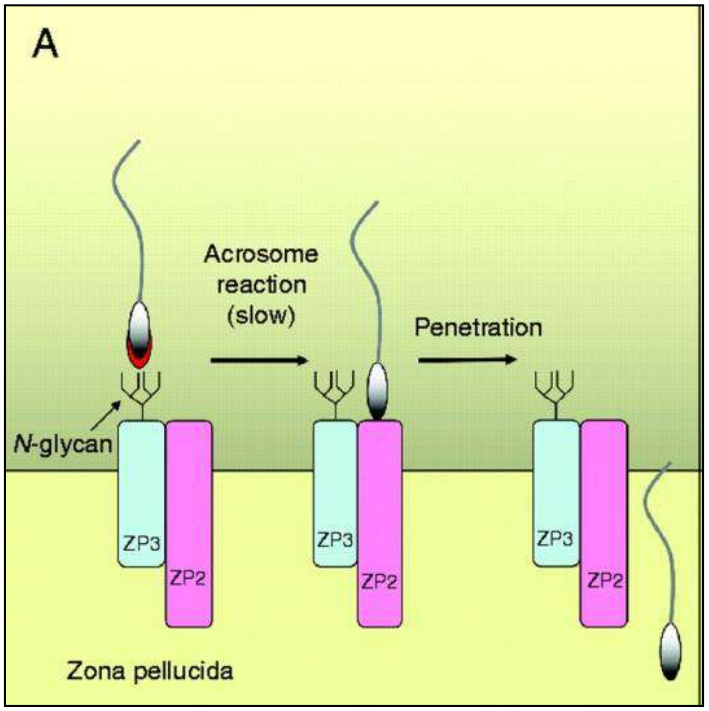




Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Gắn vào Zona pellucida

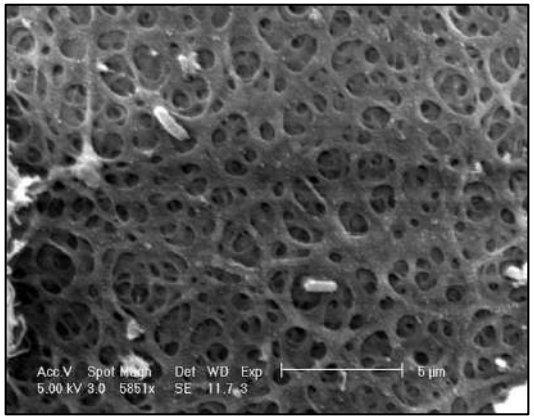


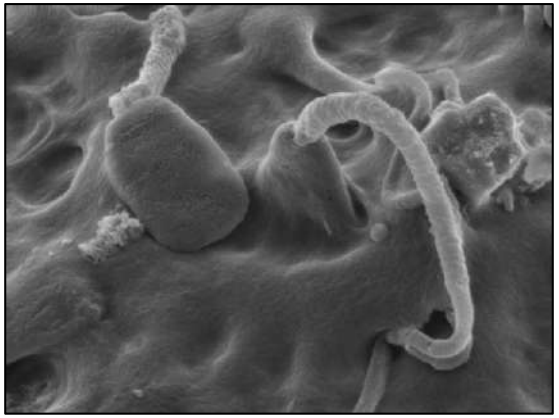


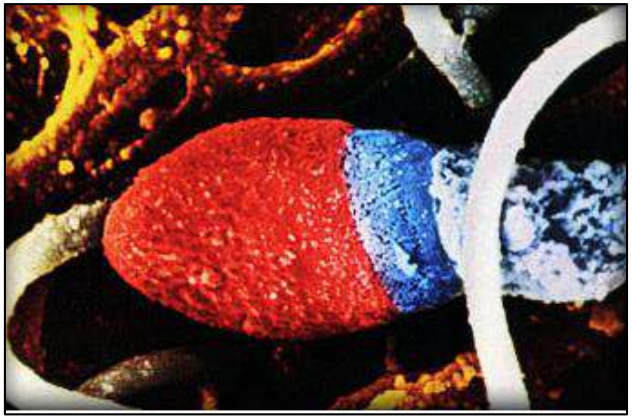
- Sứ mệnh của các tinh trùng đầu tiên tiếp cận được với cumulus oophora là tách rẽ các tế bào hạt. Các tinh trùng đến sau sẽ tiếp cận noãn bào với ZP trần trụi
- Trên ZP, tinh trùng sẽ gắn với ZP bằng cách gắn kết với protein ZP_3 đặc trưng cho loài, sau đó chuyển sang ZP_2 để gây phản ứng đầu trước khi xuyên qua ZP

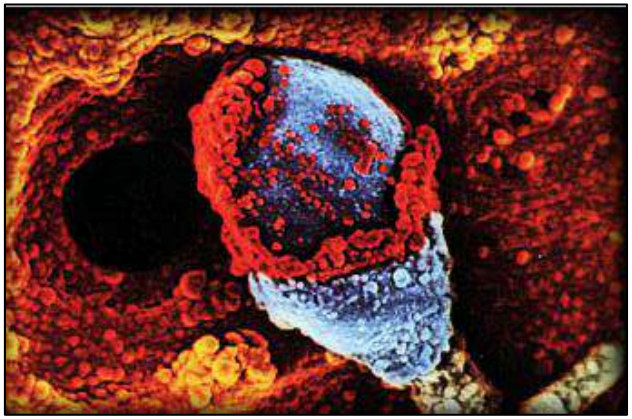
Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Xuyên qua Zona pellucida





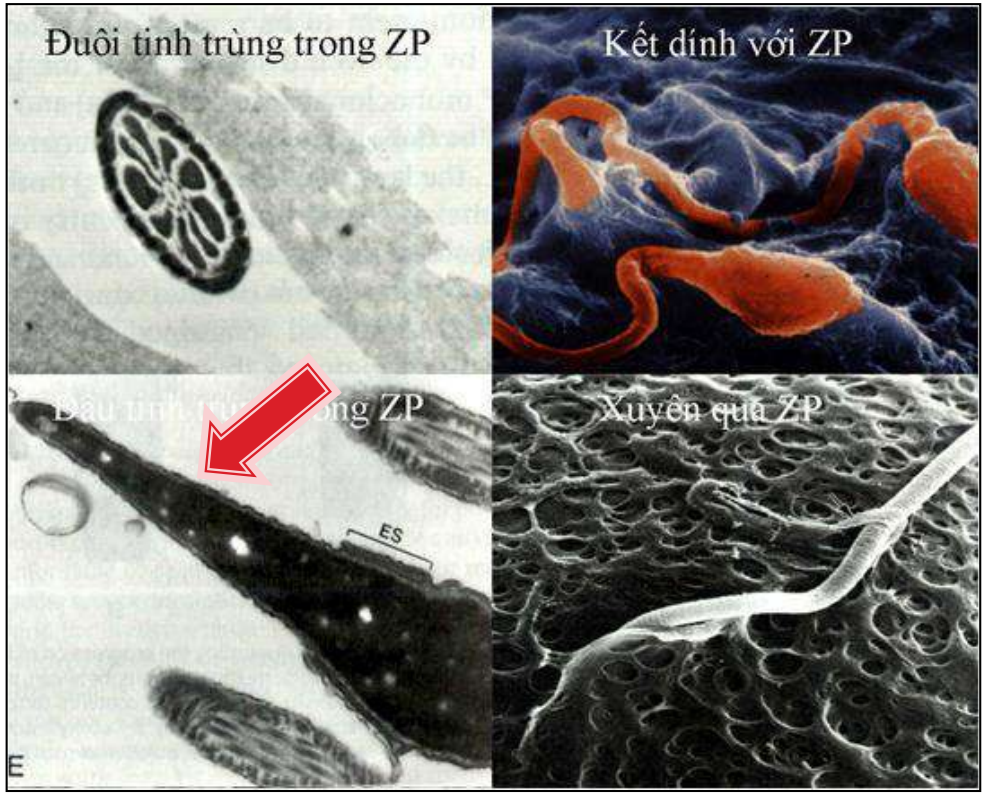




- Trước khi xảy ra thụ tinh, ZP có cấu trúc xốp
- Tinh trùng sẽ xuyên qua ZP xốp theo phương tiếp tuyến, bằng cách dùng men của acrosome, cử động lắc lư và sức đẩy của roi đuôi. Có nhiều tinh trùng kết dính trên ZP, cùng chạy đua để được là tinh trùng sớm nhất vượt qua ZP

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

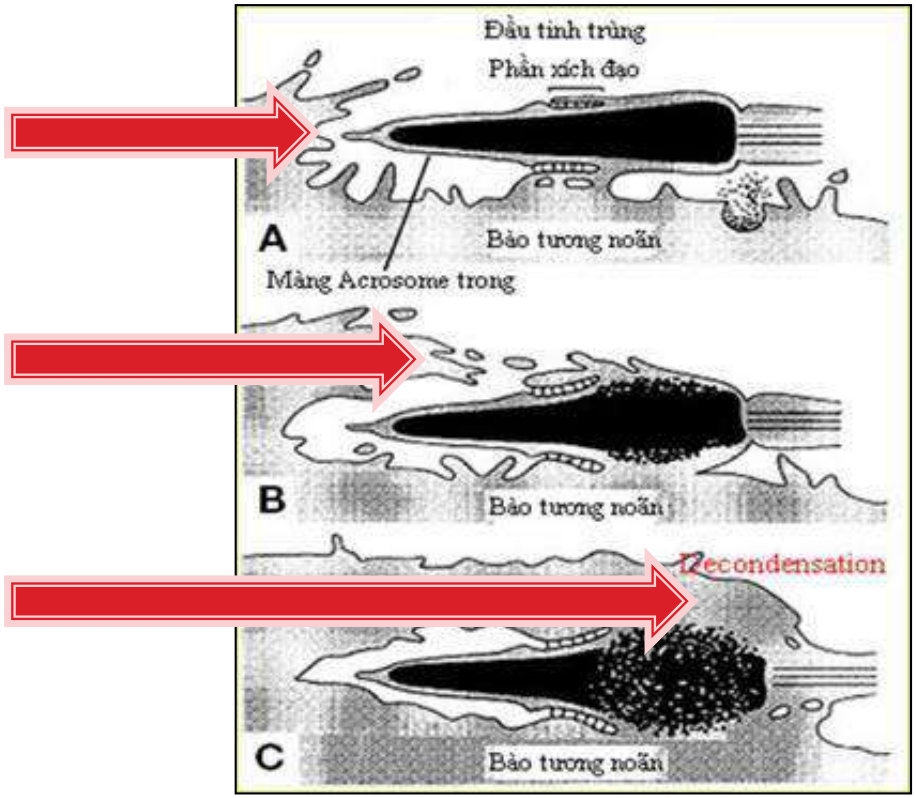
Xuyên qua Zona pellucida



- Tinh trùng sẽ xuyên qua ZP xốp theo phương tiếp tuyến, bằng cách dùng men của acrosome, cử động lắc lư và sức đẩy của roi đuôi
- Acrosome se dần biến mất trong quá trình xuyên qua ZP (mũi tên đỏ) (video)

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Xâm nhập màng bào tương noãn

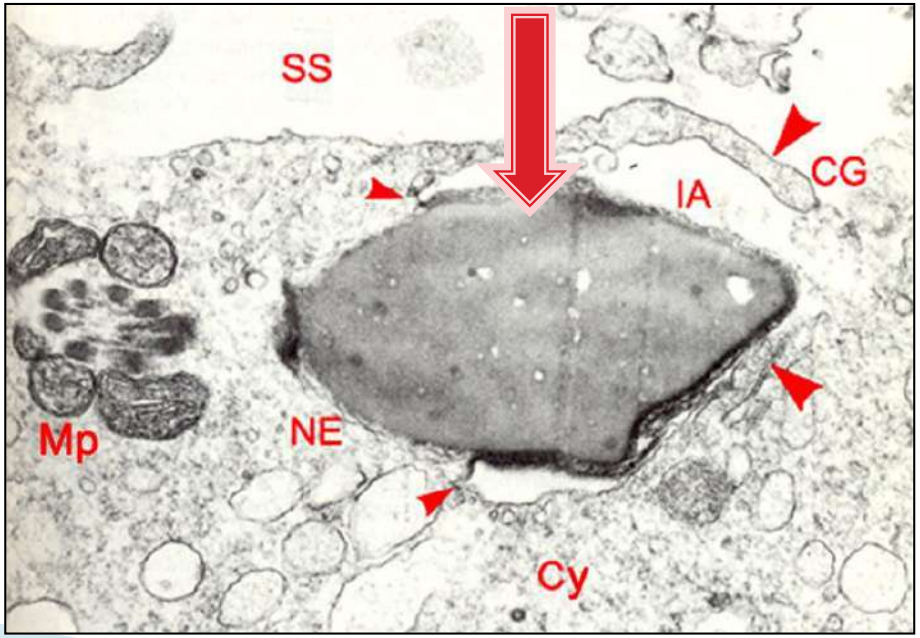


- Cuối cùng thì cũng có một tinh trùng đầu tiên vượt qua được ZP. Nó rơi vào khoảng dưới ZP. Nó không còn gì khác ngoài phần đầu, không chóp, không roi đuôi (video)
- Dù không còn phương tiện gì khác, phần còn lại của tinh trùng vẫn xâm nhập được vào bào tương noãn, do noãn sẽ tiếp nhận nó bằng cơ chế thực bào. Noãn bào dùng các chân giả để nuốt chửng nó vào bào tương. (các mũi tên đỏ) (video)

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Phản ứng của noãn bào sau khi bị xâm nhập

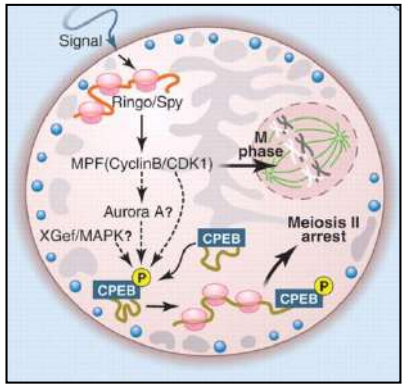
- Sự hiện diện của đầu tinh trùng bên trong bào tương noãn kích hoạt ngay sau đó các phản ứng mãnh liệt ở noãn bào. Một dòng thác điện-ion lan truyền khắp bề mặt màng bào tương noãn, và kích hoạt noãn bào. Noãn bào nhanh chóng hoàn thành giai đoạn cuối cùng của phân bào II giảm nhiễm, tống xuất cực cầu II thành lập tiền nhân cái (pronuclei) đơn bội (video)

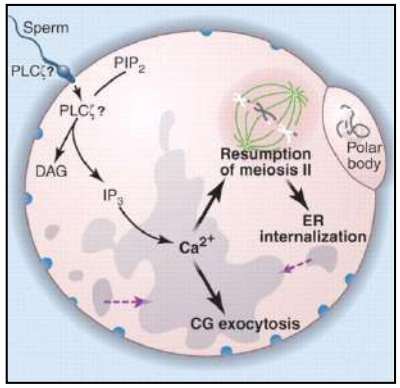


- Cùng lúc đó, trong bào tương noãn, đầu tinh trùng nở lớn, giảm đậm độ (decondensation) chuẩn bị để thành lập tiền nhân đực đơn bội (pronuclei)(mũi tên) (video)

Tổng hợp bởi Triều Huyền Vũ

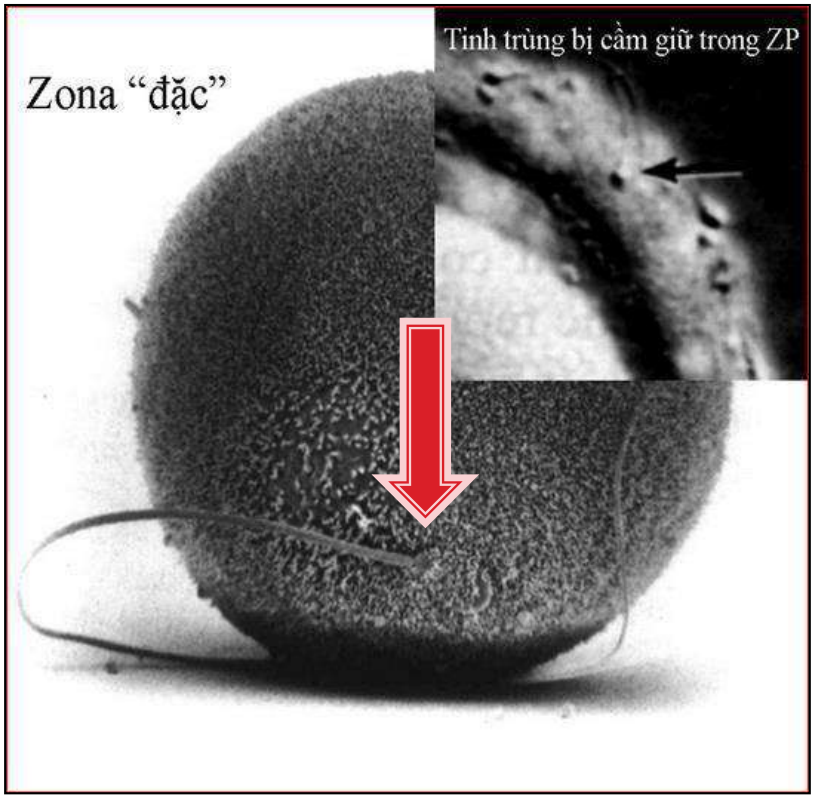
Đông đặc ZP cơ chế sơ cấp tránh thụ tinh đa tinh trùng





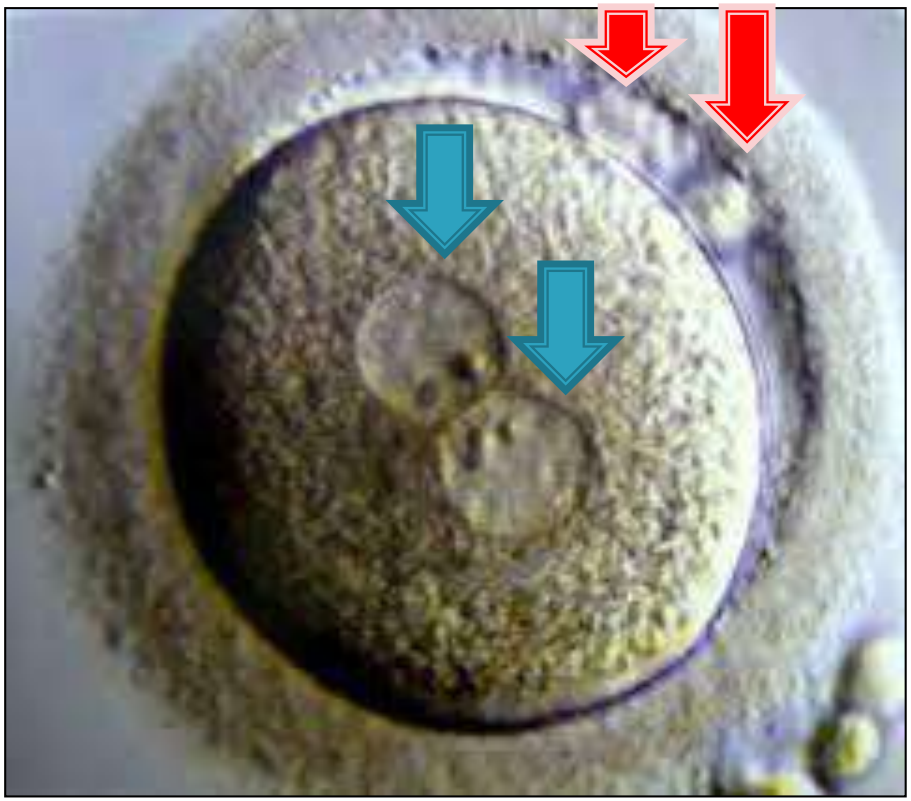
- Trên bề mặt tế bào, dòng thác này làm vỡ các tiểu thể dưới màng và phóng thích các chất bên trong

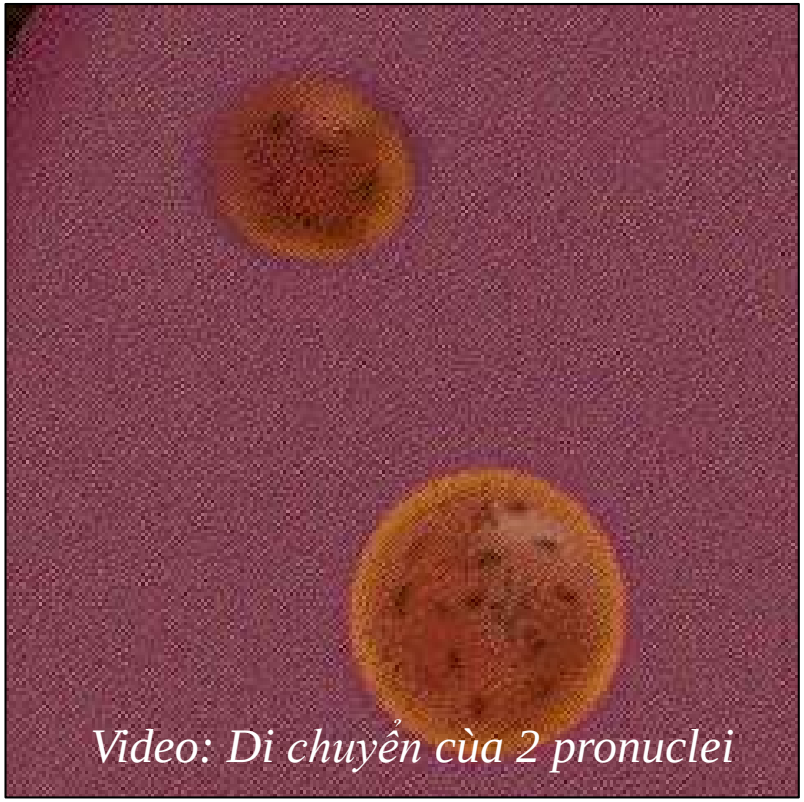
- Các chất phóng thích từ các tiểu thể làm thay đổi tức thời tính chất của ZP. ZP bị đông đặc, trở thành bất khả xâm phạm với các tinh trùng mới đến, cầm tù những tinh trùng đang xâm nhập dang dở (mũi tên đỏ). Cơ chế đóng ZP đảm bảo cho trứng chỉ bị xâm nhập bởi một tinh trùng duy nhất, tránh hiện tượng thu tinh đa tinh trùng, nhờ đó tránh tạo nên các hợp tử đa bội



Tổng hợp bởi Triều Huyền Vũ

Giờ 18th sau thụ tinh: giai đoạn 2 tiền nhân





- Giờ 18th sau thụ tinh, trên noãn bào ta thấy có sự hiện diện của 2 tiền nhân (mũi tên xanh) đực và cái. Tiền nhân đực có kích thước hơi nhỉnh hơn một chút. Ở khoảng dưới ZP, ta tìm thấy 2 cực cầu (mũi tên đỏ), sản phẩm của 2 lần phân bào giảm nhiễm của noãn. Hiện diện của 2 tiền nhân và 2 cực cầu xác nhận rằng noãn đã được thụ tinh
- Hai tiền nhân sẽ tiến lại gần nhau và chuẩn bị cho tiến trình hợp nhân (video)

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Hợp nhất 2 tiền nhân và hình thành hợp tử

- Chỉ vài giờ sau khi được thành lập, 2 tiền nhân sẽ tiến gần lại nhau, hòa màng và hợp nhân. Các tiền nhân biến mất. Nhân tế bào mới thành lập chứa bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội được khôi phục. Hiện tượng thụ tinh hoàn tất với kết quả là sự thành tạo hợp tử
- Ngay sau đó, hợp tử bước ngay vào lần phân chia nguyên nhiễm đầu tiên (video).

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Hợp tử đi ngay vào phân bào nguyên nhiễm

- Chỉ vài giờ sau khi được thành lập, 2 tiền nhân sẽ tiến gần lại nhau, hòa màng và hợp nhân. Các tiền nhân biến mất. Nhân tế bào mới thành lập chứa bộ nhiễm sắc thể lưỡng bội được khôi phục. Hiện tượng thụ tinh hoàn tất với kết quả là sự thành tạo hợp tử
- Ngay sau đó, hợp tử bước ngay vào lần phân chia nguyên nhiễm đầu tiên (video)

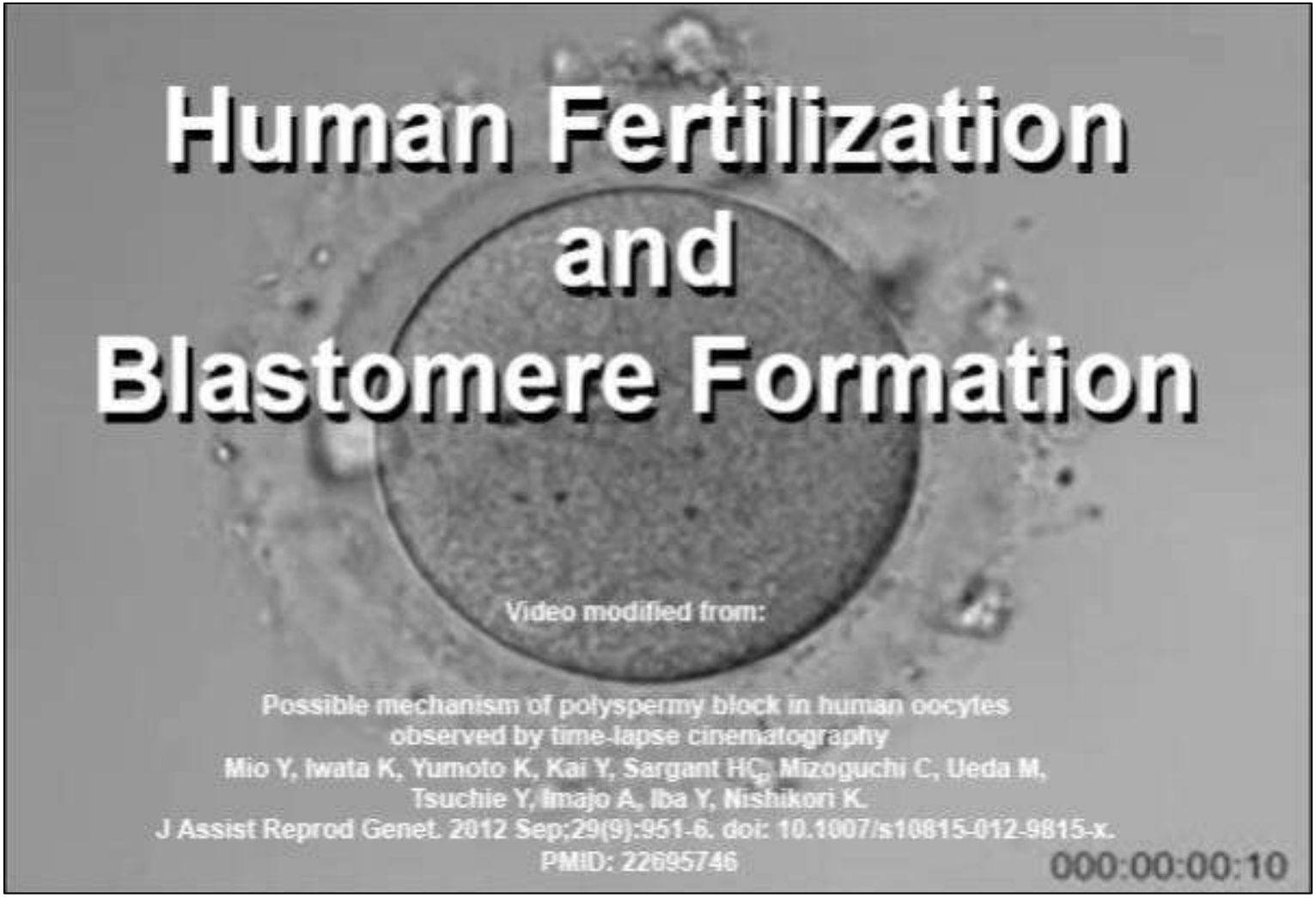
Tổng hợp bởi Triệu Huyền Võ

Phôi ở giai đoạn phân chia (cleavage stage)

- 2 ngày sau thụ tinh, noãn bào đã hoàn tất 2 lần phân bào đầu tiên. Các tế bào ở N_2 là các tế bào giống nhau về hình thái và chức năng, hoàn toàn có thể thay thế cho nhau
- Lần phân chia 3rd là một mốc quan trọng của phát triển phôi. N_3 là thời điểm xảy ra phân hóa về chức năng tế bào và quyết định khả năng phát triển của phôi
- Phôi nang N_5 gồm 2 khối tế bào. Một khối tế bào trung tâm, sẽ trở thành phôi thai và một lớp tế bào tráng bên trong lòng ZP là tiền thân của nhau thai sau này (video)

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

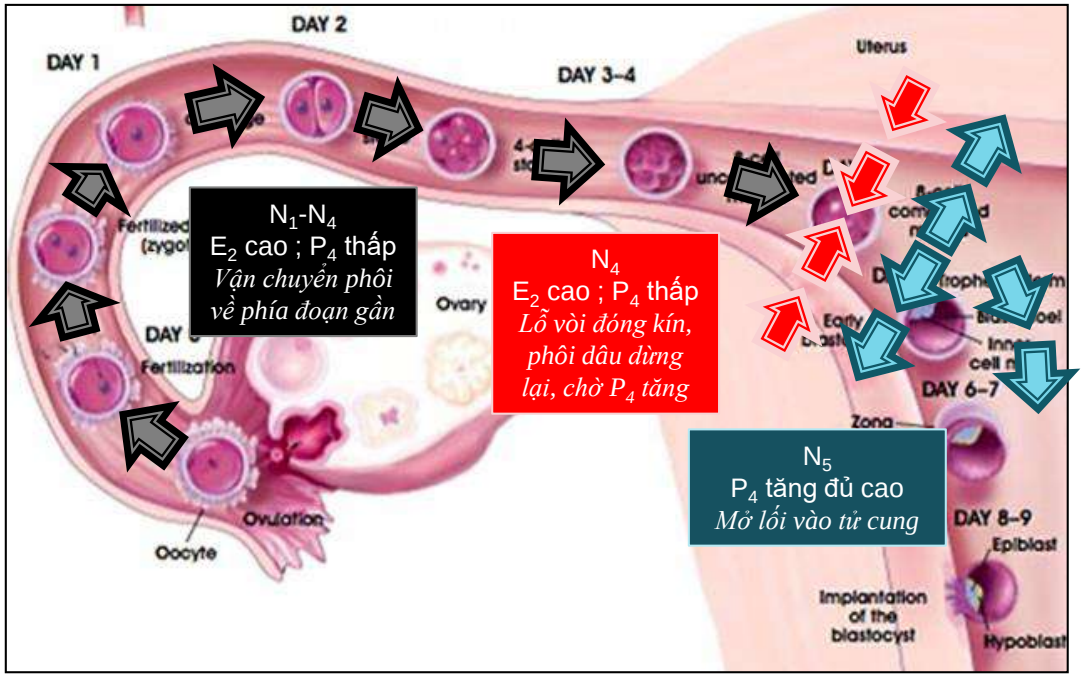
Từ thụ tinh đến phôi giai đoạn phân chia (đến N_2)



- Video clip cho thấy lại toàn bộ các sự kiện xảy ra từ thụ tinh cho đến hết N_2 (video)

Tổng hợp bởi Triều Huyền Vũ

Vận chuyển của phôi phân chia trong ống dẫn trứng

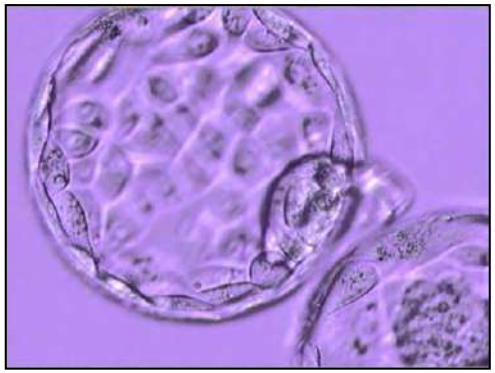
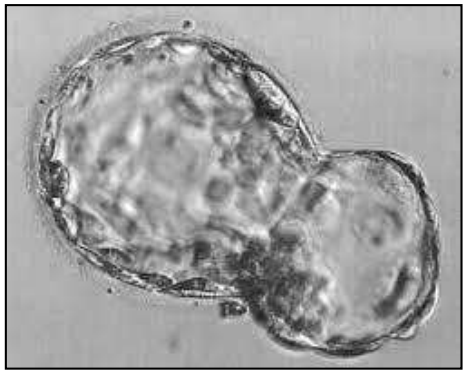
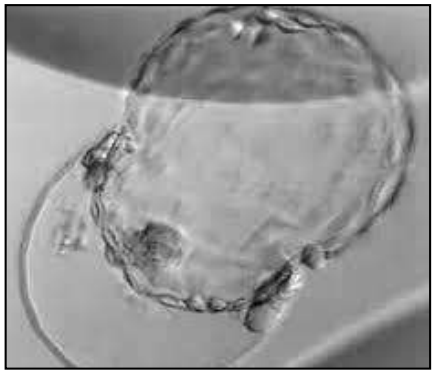
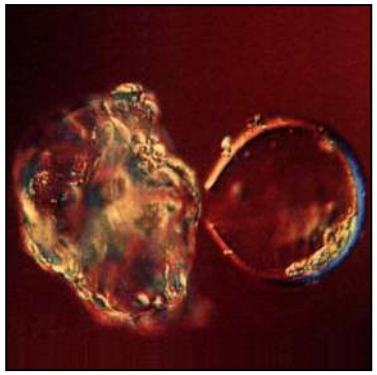


- Trong 4 ngày đầu, ống dẫn trứng co thắt để vận chuyển phôi vào đến buồng tử cung
- Ống dẫn trứng co thắt do E_2
- Khi đang được vận chuyển trong ống dẫn trứng phôi được bảo vệ bởi ZP. Mọi trao đổi chất với dịch ống dẫn trứng được thực hiện bằng thẩm thấu qua ZP

- N_4 sau thụ tinh, khi phôi dâu đến đoạn kẽ của ống dẫn trứng, nồng độ P_4 vẫn còn chưa đủ cao, do đó đoạn kẽ vẫn co thắt, cửa vào tử cung vẫn còn đóng chặt. Phôi dâu dừng lại và chờ đến khi cửa vào tử cung mở ra dưới tác dụng của P_4
- N_5 sau phóng noãn, hoàng thể đã có thể chế tiết một lượng lớn P_4. Cửa vào tử cung mở ra dưới tác dụng của P_4. Lúc này, nội mạc tử cung chứa đầy glycogen, dồi dào mạch máu và lỏng lẻo để sẵn sàng đón trứng thụ tinh làm tổ

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

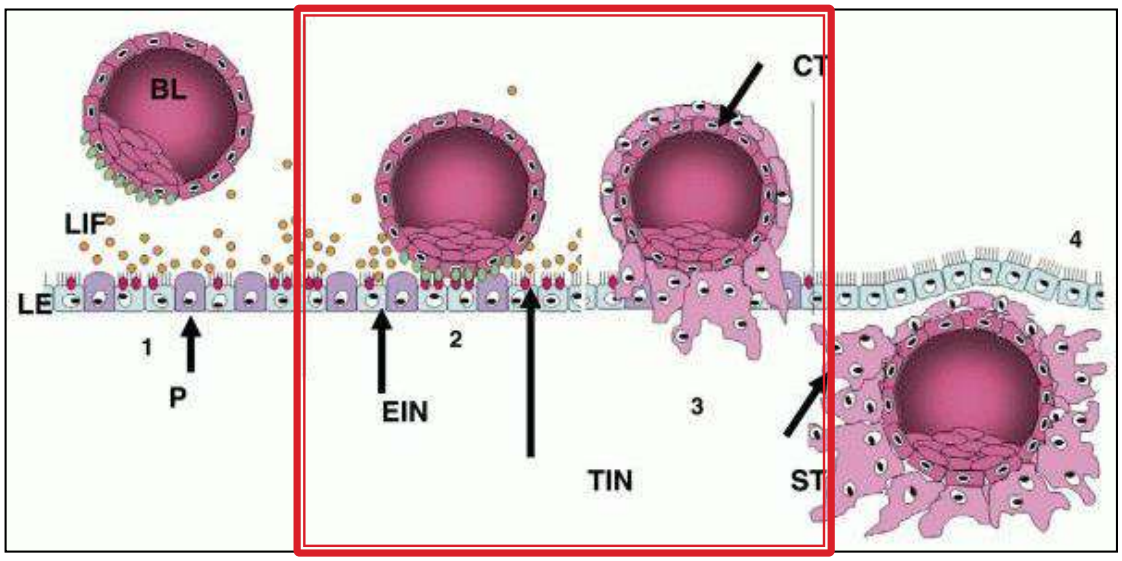
Phôi nang N_5 và hiện tượng thoát màng của phôi N_6

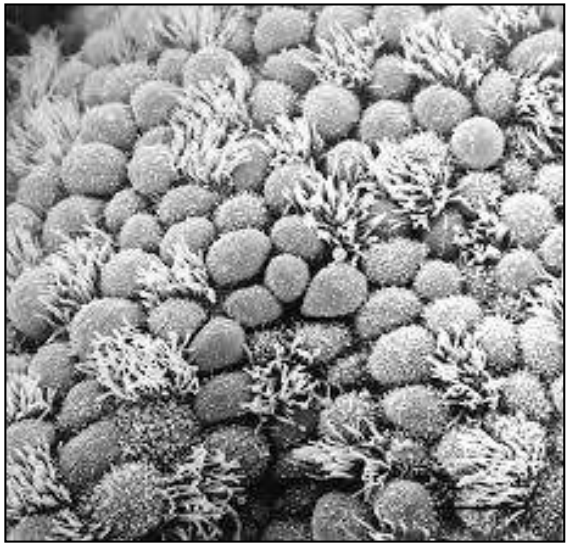





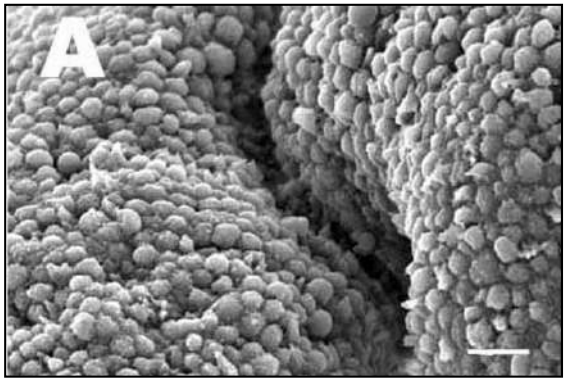
- Sáu ngày sau thụ tinh. ZP trở nên quá chật chội so với phôi và cung cấp dinh dưỡng thông qua ZP trở nên không còn thích hợp nữa. Phôi cần phải làm tổ
- Màng ZP bị mỏng đi tại một ví trí, và qua đó, phôi nang thoát ra ngoài, trở nên tự do trong buồng tử cung, sẵn sàng cho tiến trình làm tổ. Hiện tượng này được gọi là hiện tượng phôi nang thoát màng (hatching) (video)

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Cửa sổ làm tổ



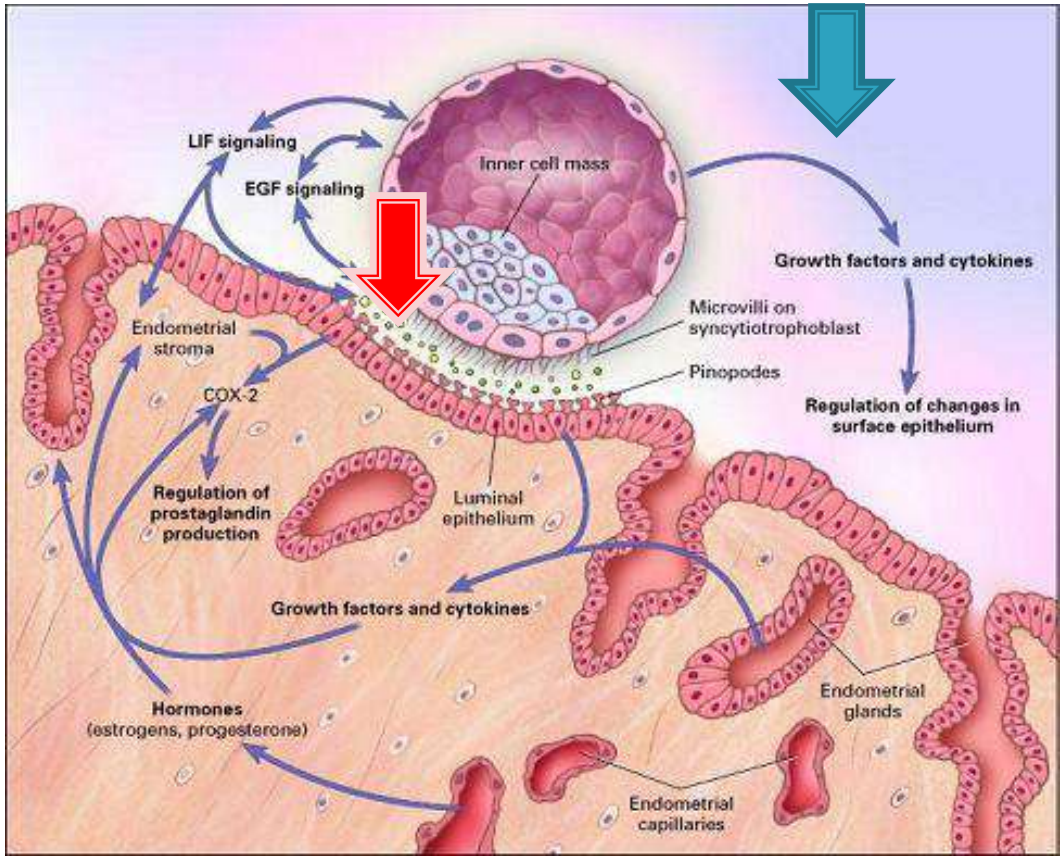


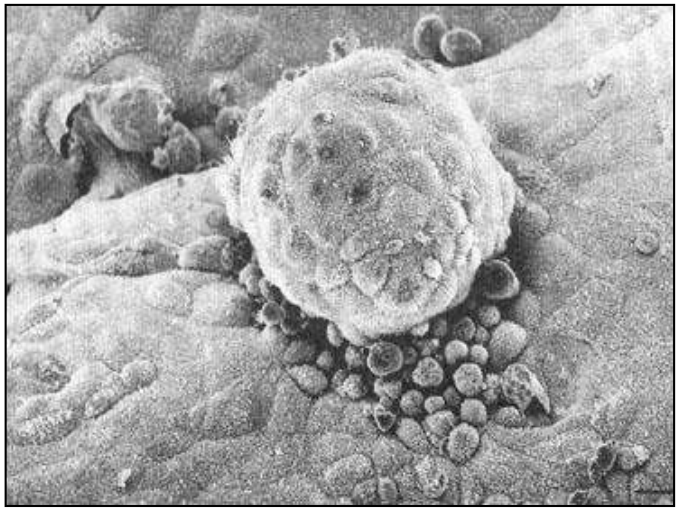


- Sau khi được chuẩn bị thích hợp với P_4, nội mạc tử cung đạt đến trạng thái sẵn sàng để tiếp nhận phôi đến làm tổ
- Cửa sổ làm tổ đã được mở từ N_{18} đến N_{23}
- Ở cửa sổ làm tổ, hiện diện các tế bào chân hình kim (pinopode), có vai trò quan trọng trong đối thoại giữa phôi và nội mạc tử cung trước làm tổ. Chúng xuất hiện và tồn tại trong khoảng 5 ngày
- Hình dưới bên phải cho thấy các pinopodes ở giai đoạn phát triển tối đa trong cửa sổ làm tổ

Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Đối thoại hóa học phôi-nội mạc tử cung

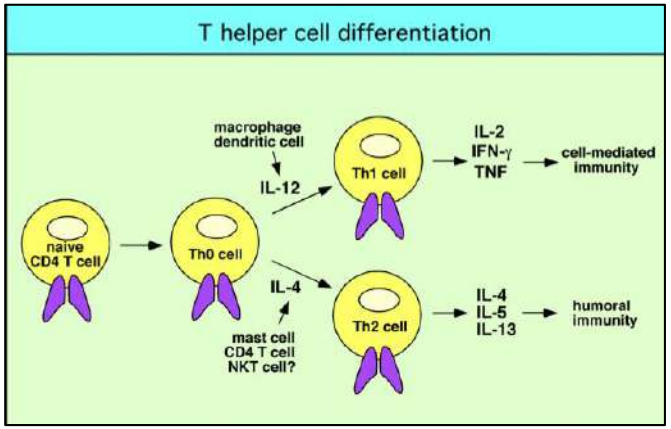


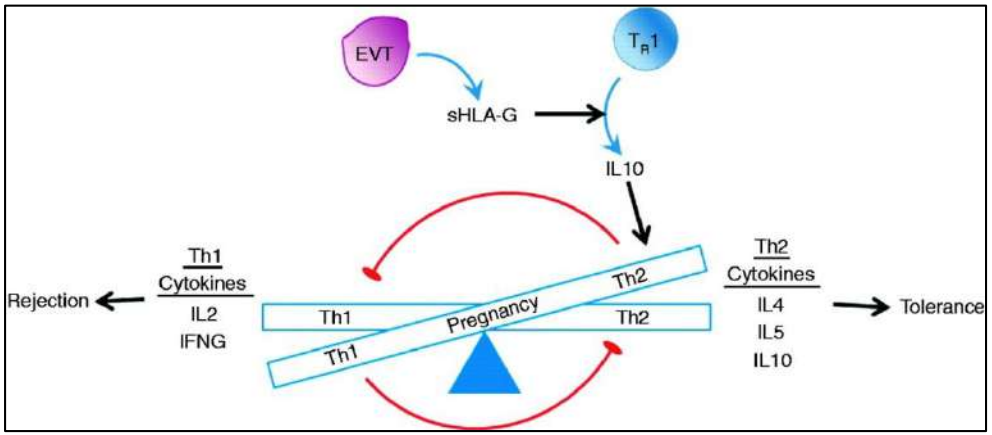


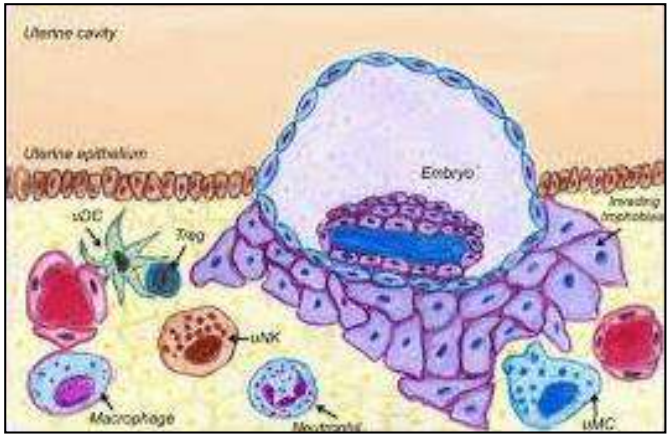
- Phôi đã thoát màng trao đổi tín hiệu hóa học với nội mạc tử cung. GF (Growth Factor) và các cytokins từ phôi thúc đẩy những biến đổi ở nội mạc tử cung (mũi tên xanh)
- Tại giao diện giữa vi nhung mao của nguyên bào nuôi và tế bào chân kim, các tín hiệu tế bào (signal) gồm LIF (Leukemia Inhibitory Factor) và EGF (Epidermal Growth Factor) thúc đẩy sự tương tác giữa 2 loại tế bào này (mũi tên đỏ)

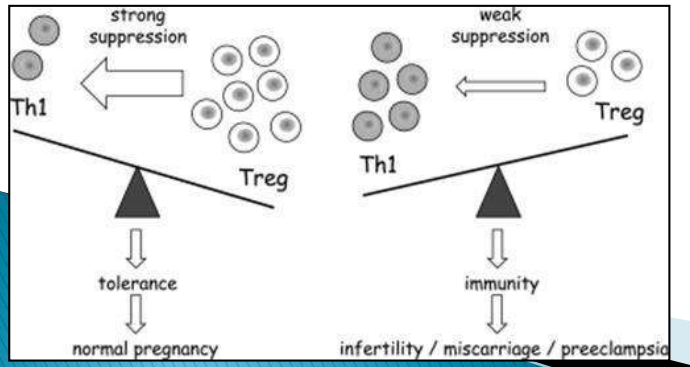
Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Đối thoại miễn nhiễm phôi-nội mạc tử cung







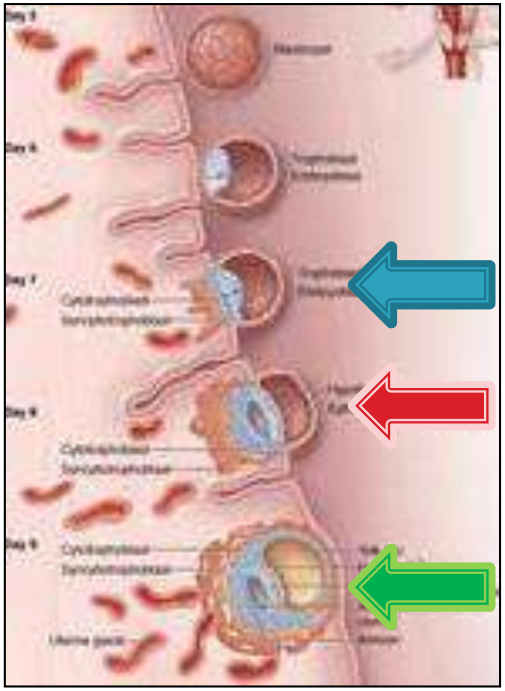


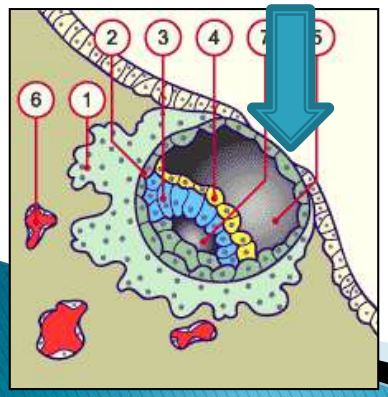
- Tế bào T-helper có nguồn gốc từ tế bào T CD_4 đảm trách miễn dịch tế bào, gồm Th1 và Th2
- Khi phôi tiếp cận với nội mạc tử cung, nó sẽ sớm bị nhận diện. Hệ thống miễn dịch tế bào được kích hoạt thông qua các T helper cell.
- Song hành xảy ra 2 chiều hướng miễn dịch tế bào, một theo hướng thải trừ, qua T helper 1 và một theo hướng tiếp nhận thông qua T helper 2
- Progesterone làm cơ chế miễn dịch tế bào sẽ theo chiều hướng ưu thế Th2, tạo điều kiện thuận lợi cho việc tiếp nhận mảnh bán dị ghép

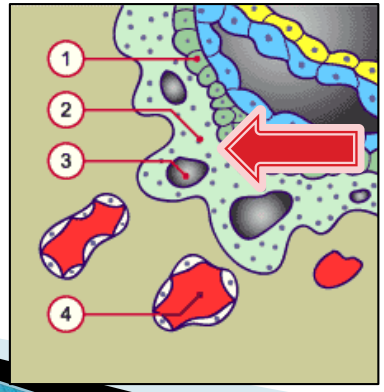
Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

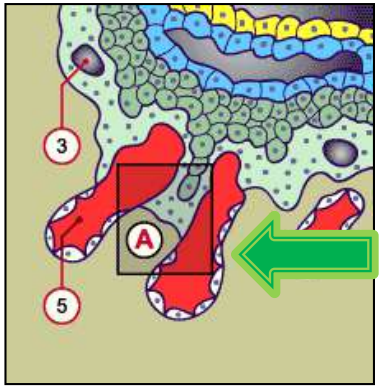
Đối thoại thành công, phôi chìm vào nội mạc tử cung

- N_7, các hội bào nuôi bắt đầu tiến trình tách rẽ các tế bào nội mạc tử cung, làm cho phôi chìm dần vào nội mạc tử cung.(mũi tên xanh)
- N_8, các hội bào nuôi phát triển mạnh, bắt đầu tạo ra các hốc bên trong. Lúc này phôi vẫn chưa tiếp cận với mạch máu (mũi tên đỏ)
- N_9, phôi đã chìm hẳn vào nội mạc tử cung. Hội bào nuôi phát triển tạo nên các hốc rỗng, tiền thân của các hồ máu sau này. Chúng cũng bắt đầu tiếp cận với mạch máu nội mạc, nhưng vẫn chưa phá vỡ chúng ở thời điểm này (mũi tên xanh lá)
- Video





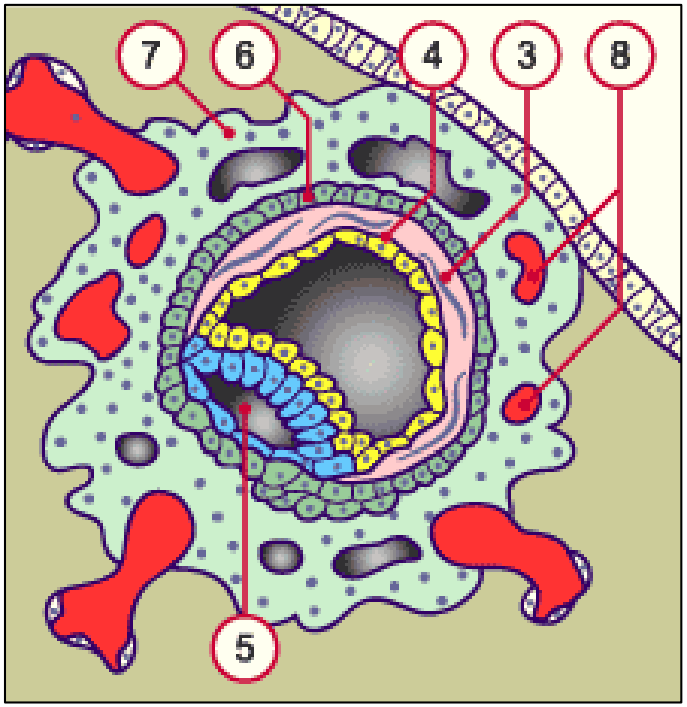




Tổng hợp bởi Triều Huyền Võ

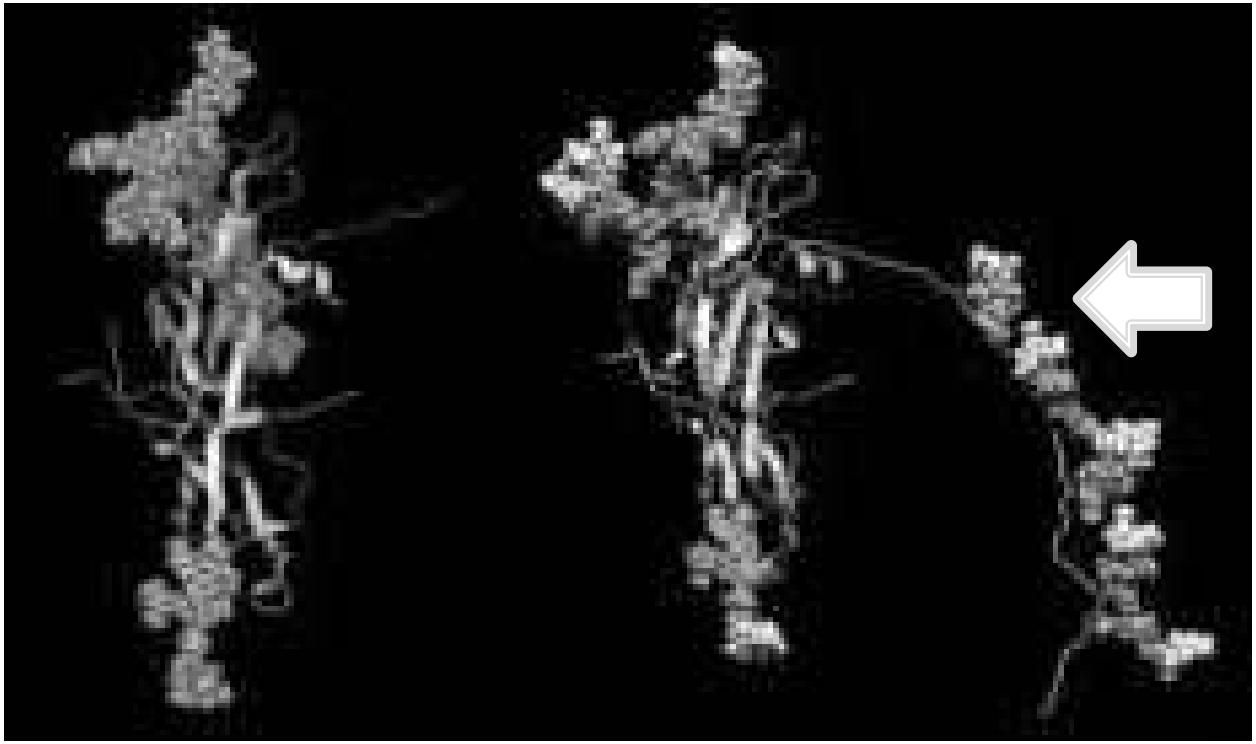
N_{10}, phôi phá vỡ thành công mạch máu của nội mạc

- N_{10}, các hội bào nuôi bắt đầu phá vỡ thành công các mạch máu của nội mạc tử cung. Máu từ các mạch máu bị vỡ lấp đầy khoảng trống tạo bởi các hội bào nuôi (8), cho phép diễn ra sự trao đổi chất trực tiếp giữa mẹ và phôi
- Kể từ thời điểm này, phôi trực tiếp nhận dưỡng chất và thực hiện trao đổi khí với máu mẹ thông qua các hồ máu sơ khai. Cũng thông qua hồ máu sơ khai, hCG từ hội bào nuôi sẽ thông qua hồ máu để đi vào máu mẹ. Vào ngày thứ 10, khi LH tuyến yên bị sút giảm, chính hCG từ hội bào nuôi sẽ cứu hoàng thể khỏi sự thiếu hụt LH, đồng thời biến đổi hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ. Do hoạt năng rất mạnh của hCG, hoàng thể thai kỳ có kích thước lớn hơn và hoạt động mạnh hơn hoàng thể chu kỳ (hình dưới)



Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

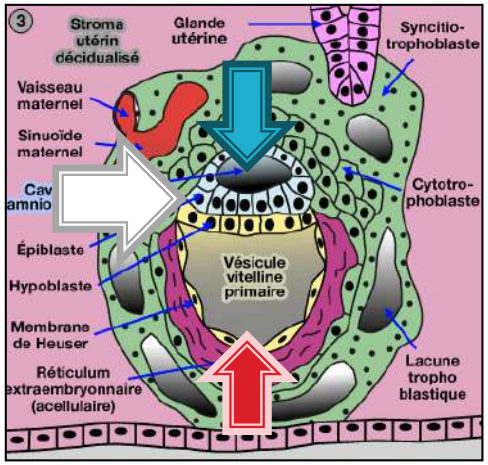
hCG thay cho LH giúp hoàng thể không bị ly giải

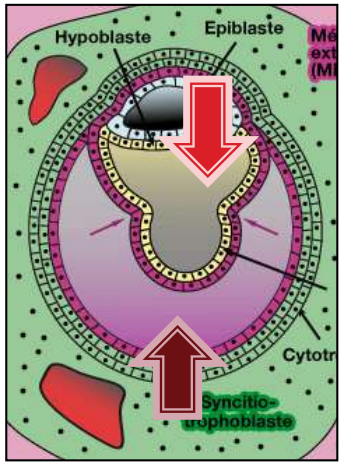


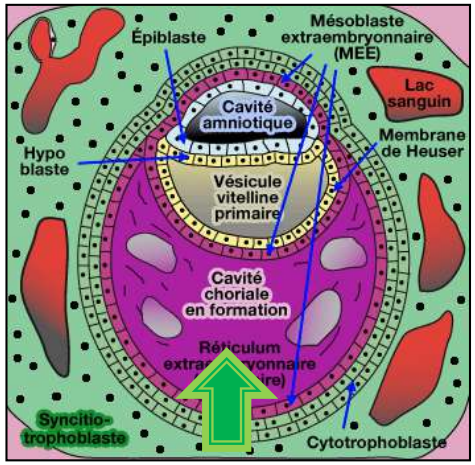
- Hình quét tia X của phân tử LH (trái) và phân tử hCG (phải) cho thấy chúng có cấu tạo rất giống nhau. Cấu tạo giống LH giúp hCG có thể đảm trách nhiệm vụ của LH. Vào N_{10}, khi LH tuyến yên bị sút giảm, chính hCG từ hội bào nuôi sẽ cứu hoàng thể khỏi sự thiếu hụt LH, đồng thời biến đổi hoàng thể chu kỳ thành hoàng thể thai kỳ
- Phân tử hCG dài hơn do có thêm đoạn C-terminal (mũi tên trắng). Cấu trúc này sẽ giúp hCG có thời gian bán hủy dài hơn LH, nhờ đó hoàn thành tốt vai trò của LH

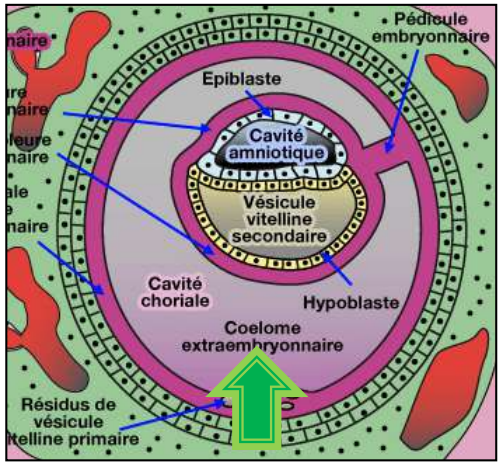
Tổng hợp bởi Triều Huyền Võ

N_{16}, phôi hoàn tất tiến trình làm tổ

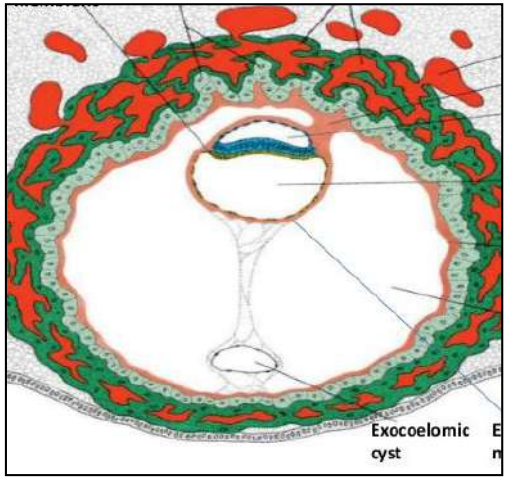








- N_{12}, phôi lúc này gồm đĩa phôi (embryo disc) (mũi tên trắng) với 2 là thượng bì (epiblast) (màu trắng) và hạ bì (hypoblast) (màu vàng). Bắt đầu hình thành xoang ối (amnion) (mũi tên xanh) và túi noãn hoàng sơ cấp (primary yolk-sac) (mũi tên đỏ)
- N_{14}, Phôi vẫn có cấu trúc đãi phôi 2 lá. Túi noãn hoàng sơ cấp được thay bằng túi noãn hoàng thứ cấp (secondary yolk-sac) (mũi tên đỏ) và bắt đầu hình thành xoang ngoài phôi (mũi tên nâu)
- N_{16} được đánh dấu bàng sự thành lập xoang ngoài phôi (mũi tên xanh lá),. Lúc này phôi đã hoàn thành tiến trình làm tổ



Tổng hợp bởi Triệu Huyền Vũ

Tuần thứ 4 sau thụ tinh: Thai lâm sàng

- 3 tuần sau thụ tinh, thai kỳ bắt đầu nhìn thấy được trên siêu âm. Hình ảnh sớm nhất quan sát được ở thời điểm này là túi thai với quầng nguyên bào nuôi nằm lệch trong nội mạc tử cung (mũi tên xanh)
- Túi noãn hoàng được nhìn thấy vài ngày sau đó (mũi tên đỏ)
- 4 tuần sau thụ tinh, có thể nhìn thấy phôi thai (mũi tên trắng)

Quản lý xuất huyết tử cung bất thường ở phụ nữ độ tuổi sinh sản

Vương Thị Ngọc Lan, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày định nghĩa và các thuật ngữ liên quan xuất huyết tử cung bất thường
2. Trình bày phân loại nguyên nhân của xuất huyết tử cung bất thường
3. Trình bày các bước tiếp cận một trường hợp xuất huyết tử cung bất thường
4. Trình bày hướng xử trí xuất huyết tử cung bất thường

ĐỊNH NGHĨA XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG VÀ CÁC THUẬT NGỮ LIÊN QUAN

Xuất huyết tử cung bất thường được định nghĩa là xuất huyết từ tử cung nhưng thay đổi so với chu kỳ kinh ở bất kỳ một trong các hình thức sau: thay đổi về tính chu kỳ, số ngày hành kinh, lượng máu kinh và triệu chứng đi kèm.

Khoảng 30% phụ nữ đi khám phụ khoa là do xuất huyết tử cung bất thường. Xuất huyết tử cung bất thường ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống và chức năng sinh sản của người phụ nữ.

Năm 2011, Liên đoàn Sản Phụ khoa Thế Giới (International Federation of Gynaecology and Obstetrics) (FIGO) phân xuất huyết tử cung bất thường thành 2 nhóm:

- Nhóm có nguyên nhân thuộc về cấu trúc
- Nhóm có nguyên nhân không thuộc về cấu trúc

Bảng 1. Phân loại PALM-COEIN

Nguyên nhân thuộc về cấu trúc	Nguyên nhân không thuộc về cấu trúc
Polyps	**C**oagulopathy *Bệnh đông máu*
Adenomyosis *Bệnh tuyến-cơ tử cung*	**O**vulatory dysfunction *Rối loạn phóng noãn*
Leiomyomas *U xơ-cơ tử cung dưới niêm và vị trí khác*	**E**ndometrial *Rối loạn cơ chế cầm máu tại nội mạc tử cung*
Malignancy and hyperplasia *Ác tính và tăng sinh nội mạc tử cung*	**I**atrogenic *Do thuốc*
	Not yet specified *Chưa thể phân loại được*

Trước đây có rất nhiều thuật ngữ mô tả xuất huyết tử cung bất thường. Điều này gây nhiều khó khăn cho thực hành.

Năm 2011, FIGO điều chỉnh và đưa ra các thuật ngữ của xuất huyết tử cung bất thường nhằm thống nhất cách mô tả xuất huyết tử cung bất thường.

Bảng 2. Thuật ngữ mô tả thay đổi của chu kỳ kinh nguyệt

Thể tích	Sự đều đặn	Tần suất	Số ngày ra máu	Khác
Nặng	Không đều	Thường xuyên	Kéo dài	Giữa 2 kỳ kinh
Bình thường	Đều	Bình thường	Bình thường	Trước kỳ kinh
Nhẹ	Không có	Không thường xuyên	Ngắn	Do dùng nội tiết hay có thai

Các thuật ngữ được định nghĩa chi tiết trong bảng 3.

Bảng 3: Các thuật ngữ về xuất huyết tử cung bất thường

Đặc điểm	Thuật ngữ	Mô tả
Thể tích	Chảy máu kinh nặng	Lượng máu kinh mất nhiều, ảnh hưởng đến thể chất, tinh thần, xã hội, chất lượng cuộc sống của người phụ nữ. Có thể xảy ra đơn độc hay đi kèm với triệu chứng khác
Sự đều đặn (Bình thường dao động trong khoảng ± 2 đến 20 ngày)	Chảy máu kinh không đều	Sự thay đổi về độ dài giữa 2 chu kỳ kinh trên 20 ngày (trong một khoảng thời gian quan sát là 90 ngày)
	Vô kinh	Không có chảy máu từ tử cung (trong khoảng thời gian quan sát là 90 ngày)
Tần suất * (Bình thường mỗi 24-38 ngày)	Chảy máu kinh không thường xuyên	Chảy máu kinh cách nhau hơn 38 ngày (1 đến 2 lần hành kinh trong 90 ngày)
	Chảy máu kinh thường xuyên	Chảy máu kinh cách nhau dưới 24 ngày (hơn 4 lần hành kinh trong 90 ngày)
Thời gian hành kinh (Bình thường 3-8 ngày)	Chảy máu kinh kéo dài	Chảy máu kinh kéo dài trên 8 ngày
	Chảy máu kinh ngắn	Chảy máu kinh ngắn hơn 3 ngày
Không đều, không liên quan đến chảy máu kinh	Giữa 2 chu kỳ	Chảy máu không theo chu kỳ, thường nhẹ và ngắn, xảy ra trong thời gian giữa 2 chu kỳ kinh
	Sau giao hợp	Chảy máu sau giao hợp
	Chảy máu điểm trước và sau kinh	Chảy máu có thể đều đặn nhưng xuất hiện một hay nhiều ngày trước hay sau chu kỳ kinh được nhận biết
Chảy máu ngoài độ tuổi sinh sản	Chảy máu sau mãn kinh	Chảy máu xảy ra ở thời điểm một hay nhiều năm sau khi người phụ nữ đã mãn kinh
	Dậy thì sớm	Chảy máu xảy ra khi bé gái bé hơn 9 tuổi
Xuất huyết tử cung bất thường cấp hay mạn	Xuất huyết tử cung bất thường cấp	Chảy máu ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, không có thai, lượng nhiều đến mức cần thiết có can thiệp ngay lập tức để giảm máu mất tiếp tục
	Xuất huyết tử cung bất thường mạn	Chảy máu bất thường về số ngày hành kinh, thể tích và/hay tần suất và thường xảy ra trong hầu hết 6 tháng liên tục

* Khoảng cách giữa 2 chu kỳ kinh nguyệt thay đổi theo tuổi người phụ nữ, thường dài hơn ở những năm đầu sau dậy thì và những năm trước khi mãn kinh

TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG

Lâm sàng cung cấp thông tin quan trọng cho định hướng chẩn đoán và định hướng thăm dò cận lâm sàng.

Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng mang tính định hướng.

Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng cẩn thận giúp tìm ra nguyên nhân của xuất huyết tử cung bất thường và định hướng cho các khảo sát tiếp theo và xử trí.

Khảo sát cận lâm sàng sơ cấp nhằm loại trừ xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến 3 tháng đầu thai kỳ và đánh giá tình trạng thiếu máu.

Xét nghiệm cận lâm sàng thường được dùng như xét nghiệm sơ cấp là β-hCG để loại trừ có thai.

Huyết đồ, hematocrite, hemoglobin được thực hiện cho các trường hợp xuất huyết tử cung nặng hay kéo dài.

Sau khi đã có định hướng qua thăm hỏi bệnh sử và khám lâm sàng, và sau khi đã loại trừ xuất huyết của thai kỳ, cần thực hiện các khảo sát cận lâm sàng chuyên biệt dưới hướng dẫn của các chỉ báo lâm sàng về nguyên nhân.

Khảo sát tiếp theo là các khảo sát nội tiết. Tùy dấu hiệu tìm thấy qua hỏi bệnh sử và khám thực thể, gồm: chức năng tuyến giáp, prolactin, androgen, FSH, LH, estrogen.

Khảo sát đông máu được khuyến cáo cho các trường hợp có tiền sử xuất huyết tử cung bất thường nặng lúc mới dậy thì, bản thân hay gia đình có tiền sử chảy máu bất thường.

Pap's test để loại trừ chảy máu từ cổ tử cung.

Sinh thiết nội mạc tử cung được xem xét cho các phụ nữ bị xuất huyết tử cung bất thường trên 45 tuổi, hay phụ nữ trẻ dưới 45 tuổi có xuất huyết tử cung bất thường không đáp ứng điều trị nội, hay có nguy cơ ung thư nội mạc tử cung.

Chẩn đoán hình ảnh và soi buồng tử cung cung cấp thêm thông tin để đánh giá và điều trị xuất huyết tử cung bất thường.

- Siêu âm ngả âm đạo là khảo sát hình ảnh đầu tay cho xuất huyết tử cung bất thường.
- Siêu âm bơm nước buồng tử cung (SIS) hay nội soi buồng tử cung thường được sử dụng khi nghi ngờ có bất thường của lòng tử cung như nhân xơ tử cung dưới niêm mạc hay polyp nội mạc tử cung.
- Cộng hưởng từ (MRI bụng-chậu) có thể có ích trong bệnh tuyến cơ tử cung và các chẩn đoán phân biệt của nó, hay trong trường hợp có khối u tuyến yên tiết prolactin (MRI sọ não).

XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG

Nguyên tắc xử trí xuất huyết tử cung bất thường là

1. Cầm máu
2. Xử trí nguyên nhân
3. Tái lập chu kỳ kinh nguyệt bình thường

Chọn lựa biện pháp điều trị

Chọn lựa biện pháp xử trí xuất huyết tử cung bất thường dựa trên nhiều yếu tố:

1. Nguyên nhân xuất huyết tử cung bất thường
2. Tuổi người phụ nữ
3. Mong muốn có thai

Xử trí gồm

- Nội khoa
- Ngoại khoa

Các điều trị nội khoa chủ yếu *cho mục đích cầm máu* là điều trị bằng steroid sinh dục ngoại sinh.

Điều trị bằng steroid ngoại sinh có thể được kết hợp với các thuốc cầm máu không chuyên biệt như kháng viêm không steroid (NSAID) hay các kháng ly giải fibrin.

Steroid sinh dục ngoại sinh nhằm mục tiêu khôi phục lại tình trạng nội mạc tử cung bị sụp đổ.

- Estrogen gây phát triển nội mạc
- Progestogen gây phân tiết nội mạc

Một điều cần lưu ý rằng progestogen chỉ có thể có tác dụng nếu như nội mạc trước đó đã nhận được estrogen nội sinh hay ngoại sinh.

Progestogen không thể tác dụng trên một nội mạc không được chuẩn bị với estrogen nội hay ngoại sinh trước đó.

Steroid sinh dục có thể được dùng đơn độc từng loại steroid hay phối hợp cả hai steroid sinh dục. Chúng có thể dùng bằng nhiều đường khác nhau.

Các điều trị nội khoa *cho mục đích điều trị nguyên nhân* thường là các nội tiết có tác động chuyên biệt:

- GnRH đồng vận
- SERM
- SPRM
- Các LASDS

Đồng vận GnRH kéo dài gây một tình trạng "cắt tuyến yên nội khoa". Thường được dùng cho điều trị u-xơ cơ tử cung hay bệnh tuyến-cơ tử cung, thông qua triệt nguồn cung cấp estrogen từ buồng trứng của nhân xơ hay của bệnh tuyến-cơ tử cung.

Selective Estrogen Receptor Modulator (SERM) gây phóng noãn trong những hợp có rối loạn kiểu chu kỳ không phóng noãn (đa nang buồng trứng)

Selective Progesterone Receptor Modulator (SPRM) có tác động trên các u-xơ cơ tử cung, là các khối lệ thuộc progesterone.

Các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài, đặc biệt là dụng cụ tử cung phóng thích progestogen (LNG-IUD) có tác dụng trên các chảy máu nguồn gốc nội mạc tử cung

Điều trị ngoại khoa thường chủ yếu dùng cho các nguyên nhân thuộc bất thường cấu trúc mà không có chỉ định nội khoa hay thất bại với điều trị nội khoa đúng cách.

Nội soi buồng tử cung thường được dùng để cắt đốt polyp nội mạc tử cung hay nhân xơ dưới niêm mạc.

Trong trường hợp cần thiết và bệnh nhân không còn ý định sanh thêm con, các biện pháp mang tính phá hủy như đốt phá hủy nội mạc tử cung hay cắt nội mạc tử cung qua nội soi buồng tử cung, hay thuyên tắc động mạch tử cung để ngưng hay giảm xuất huyết tử cung một cách lâu dài. Bệnh nhân phải được tư vấn rằng đây là các biện pháp không hồi phục.

Chỉ nên xem xét đến cắt tử cung trong trường hợp thất bại với tất cả các điều trị khác.

Nhớ rằng thuyên tắc động mạch tử cung có ý nghĩa ngang với cắt tử cung.

Bảng 4. Tóm lược các khảo sát và chẩn đoán phân biệt của một trường hợp xuất huyết tử cung bất thường

Kiểu xuất huyết	Các dấu hiệu lâm sàng khác kết hợp	Các khả năng chẩn đoán		Khảo sát cần thực hiện
		Thường gặp	Ít gặp hơn	
Chu kỳ kinh đều, lượng máu nhiều hay kéo dài	Tử cung lớn hơn bình thường hay khám lâm sàng ghi nhận có khối u ở tử cung	U xơ-cơ tử cung		Siêu âm vùng chậu SIS hay soi buồng tử cung nếu nghi ngờ có khối choán chỗ buồng tử cung như nhân xơ tử cung dưới niêm mạc
	Tử cung to, đau bụng kinh	Adenomyosis		Siêu âm vùng chậu. Grey scale hay Doppler MRI trong trường hợp khó phân định
	Tiền sử gia đình có bệnh lý rối loạn đông máu Dấu hiệu của chảy máu kéo dài Điều trị thuốc kháng đông	Rối loạn đông máu		Chức năng đông máu
	Yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung		Ung thư nội mạc tử cung	Sinh thiết nội mạc tử cung
Chu kỳ kinh đều nhưng xuất huyết giữa 2 chu kỳ kinh		polyp nội mạc tử cung		Siêu âm vùng chậu SIS hay soi buồng tử cung
	Yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung		ung thư nội mạc tử cung	Sinh thiết nội mạc tử cung
	Tiền sử gần đây có làm thủ thuật ở cổ tử cung, lòng tử cung hay mới sanh con, nhất là khi khám phụ khoa thấy có dấu hiệu viêm nhiễm		Viêm nội mạc tử cung	Lấy mẫu nội mạc tử cung
Chảy máu không có chu kỳ, tần suất nhiều hay ít hơn chu kỳ kinh bình thường và lượng và số ngày hành kinh thay đổi	Rậm lông, mụn mặt, và / hay béo phì	Rối loạn phóng noãn do hội chứng buồng trứng đa nang		Testosterone toàn phần hay chỉ số testosterone tự do (FTI)
	Chảy sữa non	Rối loạn phóng noãn do tăng prolactin máu		Prolactin MRI nếu prolactin rất cao, gợi ý microadenoma tuyến yên
	Sụt cân hay tăng cân trong thời gian gần đây. Cảm giác nóng lạnh thất thường Tiền sử gia đình có RL chức năng tuyến giáp	Bệnh lý tuyến giáp		Chức năng tuyến giáp
	Yếu tố nguy cơ ung thư nội mạc tử cung		Ung thư nội mạc tử cung	Sinh thiết nội mạc tử cung
Vô kinh thứ phát	Dinh dưỡng kém hay tập thể thao quá nặng	Vô kinh do suy hạ đồi		FSH, LH Test estrogen hay progestin
	Bốc hỏa	Suy buồng trứng		FSH, AMH
	Tiền sử gần đây có làm thủ thuật ở cổ tử cung, lòng tử cung, hay mới sanh con, nhất là khi khám phụ khoa thấy có dấu hiệu viêm nhiễm (có thể có chảy máu nhưng rất ít và nhẹ)		Chít hẹp cổ tử cung	Khám lâm sàng không thể đưa dụng cụ kiểm tra (thước đo lòng tử cung) qua lỗ trong cổ tử cung
			Dính lòng tử cung	Nội soi buồng tử cung
Chảy máu không đều, nặng ở người có dùng thuốc hay dụng cụ tử cung tránh thai		Xuất huyết tử cung do sử dụng nội tiết ngoại lai		

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ACOG, Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee opinion. Number 557, April 2013. (Reaffirmed 2015).

Quản lý xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến rối loạn phóng noãn (xuất huyết tử cung cơ năng)

Vương Thị Ngọc Lan

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được định nghĩa và đặc tính của các dạng xuất huyết tử cung chức năng
2. Giải thích được cơ chế gây xuất huyết tử cung chức năng liên quan đến rối loạn phóng noãn hay dùng nội tiết ngoại lai
3. Trình bày được các nguyên nhân của xuất huyết tử cung chức năng
4. Trình bày được các khảo sát cần thực hiện trong chiến lược tiếp cận một trường hợp xuất huyết tử cung chức năng
5. Trình bày được nguyên lý của xử trí một trường hợp xuất huyết tử cung chức năng

ĐỊNH NGHĨA VÀ ĐẶC ĐIỂM CỦA CÁC DẠNG XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CHỨC NĂNG

Xuất huyết tử cung chức năng là một kiểu xuất huyết tử cung bất thường gây ra do các cơ chế liên quan đến hoạt động nội tiết buồng trứng hay sử dụng nội tiết ngoại lai.

Như vậy, thuật ngữ xuất huyết tử cung chức năng loại trừ tất cả các xuất huyết tử cung có liên quan đến các bệnh lý thực thể của vùng chậu, bệnh lý nội khoa hay do thai.

Chẩn đoán của xuất huyết tử cung chức năng là một chẩn đoán loại trừ.

Các dạng xuất huyết tử cung chức năng thường không dự đoán trước được, có thể là: xuất huyết nhẹ hay nặng, thoáng qua hay kéo dài, thỉnh thoảng hay thường xuyên, và có thể là vô kinh.

CƠ CHẾ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CHỨC NĂNG

Xuất huyết tử cung chức năng thường do nội mạc tử cung mất đi sự kích thích của nội tiết một cách có chu kỳ từ các chu kỳ có phóng noãn, nghĩa là estrogen trong nửa đầu của chu kỳ và progesterone kết hợp với estrogen ở trong nửa sau của chu kỳ.

Trong các tình huống này, nội mạc tử cung chịu tác động kích thích của estrogen đơn độc kéo dài.

Dưới tác động đơn độc và kéo dài của estrogen, nội mạc tử cung tăng trưởng liên tục nhưng không bong ra một cách có chu kỳ. Sự tăng trưởng liên tục của nội mạc tử cung làm cho các mạch máu nuôi không theo kịp để cung cấp máu cho nội mạc tử cung. Mô nội mạc tử cung bị thiếu máu, hoại tử không đồng đều, bong ra từng phần, gây xuất huyết tử cung.

Nội mạc tử cung bong tróc không đều cũng dẫn đến hệ quả là quá trình tái tạo nội mạc tử cung cũng không đồng đều và cũng không đều đặn.

Sự kích thích liên tục của estrogen ở nồng độ thấp thường gây ra xuất huyết tử cung chức năng nhẹ, không thường xuyên.

Sự kích thích liên tục của estrogen ở nồng độ cao sẽ dẫn đến những đợt xuất huyết tử cung nặng và thường xuyên.

CÁC NGUYÊN NHÂN CỦA XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CHỨC NĂNG

Xuất huyết tử cung chức năng thường xảy ra ở phụ nữ ở hai đầu của đời sống sinh sản, nhưng cũng có thể xảy ra ở bất kỳ thời điểm nào.

Khoảng 20% số người bị xuất huyết tử cung chức năng là ở tuổi dậy thì và khoảng 50% ở tuổi 40-50.

Xuất huyết tử cung chức năng tuổi dậy thì liên quan đến hoạt động chưa ổn định của trục hạ đồi-yên-buồng trứng.

Trong vòng 18 tháng đầu sau lần đầu tiên có kinh, trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng chưa trưởng thành hoàn toàn nên có thể không đáp ứng đầy đủ (thể hiện qua các feed-back) với estrogen và progesterone, gây ra không phóng noãn.

Xuất huyết tử cung chức năng ở tuổi quanh mãn kinh liên quan đến giảm dự trữ buồng trứng.

Ở phụ nữ lớn tuổi, tiền mãn kinh, cả số lượng và chất lượng của các nang noãn cùng bị giảm. Các nang noãn vẫn phát triển nhưng cơ chế tạo đỉnh LH gây phóng noãn bị hỗn loạn do nồng độ gonadotropin cơ bản tăng cao do giải phóng trục, hệ quả của tình trạng thiếu hụt hay vắng mặt của Inhibin B. Nang noãn không phóng noãn vẫn tiếp tục sản xuất estrogen lượng ít kéo dài, kèm theo đó là vắng mặt của progesterone làm dày nội mạc tử cung, gây ra xuất huyết tử cung do tiếp xúc estrogen kéo dài.

Phụ nữ béo phì bị xuất huyết tử cung bất thường do estrogen có nguồn gốc ngoài buồng trứng.

Ở các phụ nữ béo phì, estrone có nguồn gốc ngoài buồng trứng, chủ yếu từ mô mỡ ngoại vi tích lũy và làm dày nội mạc tử cung gây xuất huyết tử cung chức năng do tiếp xúc estrogen kéo dài.

Thiếu hụt giai đoạn hoàng thể cũng có thể gây ra xuất huyết tử cung chức năng do sự sản xuất progesterone bị giảm hay gây tác động không đầy đủ.

Kích thích không đầy đủ của progesterone có thể kết hợp với nồng độ estrogen bình thường, cao hay thấp sẽ gây ra vấn đề giống như chu kỳ không phóng noãn.

Hội chứng buồng trứng đa nang và tăng prolactin máu là hai trạng thái rối loạn nội tiết có thể gây ra xuất huyết tử cung chức năng thường gặp.

- Tăng prolactin máu ức chế hoạt động tuyến yên, và do đó gây rối loạn hoạt động của buồng trứng.

Tăng prolactin máu có thể là do nguyên nhân thực thể là một microadenoma tuyến yên hay do nguyên nhân cơ năng do dùng các thuốc có tác động hướng thần kinh hay nhiều thuốc khác.

Thuốc chống say tàu xe, thuốc kháng bơm proton trong điều trị loét dạ dày-tá tràng, các thuốc điều trị tâm thần… có thể gây ra các tình trạng tăng prolactin máu.

- Hội chứng buồng trứng đa nang là một hội chứng do rất nhiều nguyên nhân khác nhau, có chung đặc điểm là các nang noãn không phát triển được, không đi đến hình thành các nang vượt trội, và do đó không có phóng noãn.

  Các chu kỳ không phóng noãn là nguyên nhân của xuất huyết tử cung chức năng ở hội chứng buồng trứng đa nang.

Xuất huyết tử cung chức năng do sử dụng nội tiết ngoại lai là một tình trạng rất thường gặp.

- Thuốc viên tránh thai nội tiết kết hợp estrogen-progestogen với hàm lượng ethinyl estradiol thấp có thể gây xuất huyết tử cung chức năng nhẹ và kéo dài do nội mạc tử cung không được chuẩn bị đầy đủ với estrogen.
- Thuốc tránh thai khẩn cấp dùng progestin liều cao có thể gây xuất huyết tử cung chức năng do mất sự cân bằng giữa estrogen và progesterone, kiểu tương tự như sụp đổ nội mạc do ngưng steroid đột ngột.
- Thuốc tránh thai khẩn cấp dùng selective progesterone receptor modulator (SPRM) có thể xuất huyết tử cung chức năng do tác dụng ly giải hoàng thể sớm và tác dụng kháng progesterone trên nội mạc tử cung.
- Các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (LASDS) như que cấy tránh thai phóng thích progestin, thuốc tiêm progestin liều cao cũng như các viên thuốc tránh thai chỉ có progestin đơn thuần (POP) gây xuất huyết tử cung bất thường do mất cân bằng estrogen và progesterone.

TIẾP CẬN CHẨN ĐOÁN MỘT TRƯỜNG HỢP XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CHỨC NĂNG

Khảo sát một trường hợp xuất huyết tử cung chức năng cần chú ý:

1. Tìm nguyên nhân
2. Phải loại trừ ung thư nội mạc tử cung

Hỏi bệnh sử chi tiết về đặc điểm chảy máu và các yếu tố liên quan cho phép định hướng chẩn đoán. Hỏi bệnh sử cần chú ý các yếu tố quan trọng như tuổi, lần cuối cùng có kinh bình thường, lượng và số ngày chảy máu, chảy máu sau giao hợp, các loại thuốc sử dụng (nội tiết, NSAIDs, thuốc kháng đông hay các thuốc hướng thần kinh khác), tiền sử các bất thường nội tiết, dấu hiệu có thai, tiền sử dùng tránh thai nhất là bằng thuốc và chấn thương.

Khám lâm sàng cần chú ý đến các dấu hiệu của rối loạn nội tiết hệ thống (cường giáp hay nhược giáp), hay ***rối loạn nội tiết đặc thù*** của hội chứng buồng trứng đa nang (béo phì, tăng nội tiết tố nam)… Khám phụ khoa để loại trừ các bất thường cấu trúc của tử cung và buồng trứng.

Hình 1: Acantosis nigricans, rậm lông và mụn trứng cá nặng
Đây là các dấu hiệu của cường androgen, quan sát thấy ở hội chứng buồng trứng đa nang, là các dấu hiệu chỉ báo nguyên nhân của xuất huyết tử cung bất thường
Nguồn: skinsite.com

Các xét nghiệm cận lâm sàng chủ yếu để loại trừ các nguyên nhân thực thể. Tùy theo bệnh sử của từng bệnh nhân mà cần thực hiện một hay nhiều khảo sát dưới đây.

Bảng 1: Các xét nghiệm cần cân nhắc thực hiện khi khảo sát một trường hợp xuất huyết tử cung chức năng.

Loại xét nghiệm	Mục đích
hCG (nước tiểu hay máu)	Loại trừ thai
Chức năng đông máu	Loại trừ bệnh lý rối loạn đông máu
Pap smear (đơn độc hay co-testing với HPV)	Loại trừ ung thư cổ tử cung
FSH	> 40 IU/L giúp chẩn đoán suy buồng trứng hay mãn kinh
TSH	Loại trừ bệnh lý tuyến giáp
Prolactin máu	Chẩn đoán tăng prolactin máu gây rối loạn phóng noãn
MRI sọ não	Nếu prolactin > 100 ng/mL, cần thêm MRI để khảo sát microadenoma tuyến yên
Testosterone Chỉ số testosterone tự do	Chẩn đoán tình trạng cường androgen trong hội chứng buồng trứng đa nang

Siêu âm đầu dò âm đạo là chỉ định đầu tay. Siêu âm có thể được thực hiện với siêu âm qui ước. Siêu âm giúp khảo sát các đặc điểm của nội mạc tử cung gồm độ dầy, phản âm và các cấu trúc bất thường lòng tử cung. Cũng cần lưu ý đến các hình ảnh có thể giúp định hướng cho các tiếp cận sau đó như u xơ-cơ tử cung, buồng trứng đa nang…

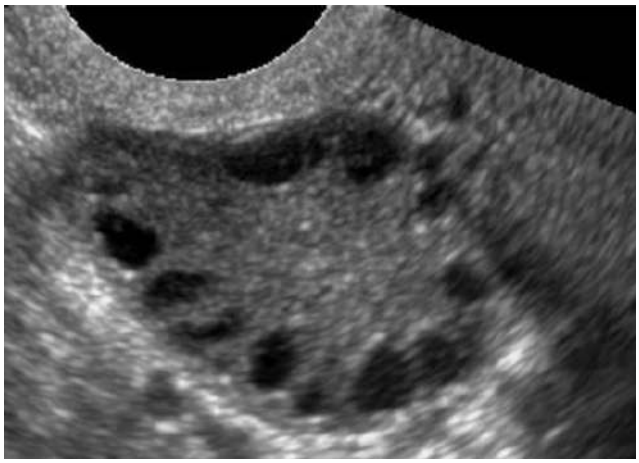
Siêu âm với bơm nước lòng tử cung (SIS) được chỉ định khi nghi ngờ có tổn thương trong buồng tử cung.

Sinh thiết nội mạc tử cung được sử dụng như là một test chẩn đoán của xuất huyết tử cung chức năng. Kết quả mô học của nội mạc tử cung cho biết tác động của estrogen kéo dài và thiếu tác động đối kháng của progesterone trong các trường hợp xuất huyết tử cung chức năng.

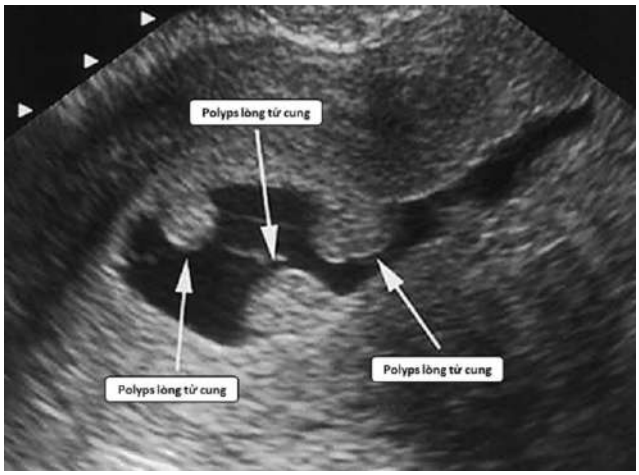
Sinh thiết nội mạc tử cung có thể được quyết định sau khi đã có kết quả siêu âm gợi ý sự cần thiết của sinh thiết.

Các trường hợp sau nên được chỉ định sinh thiết nội mạc tử cung do nguy cơ ác tính cao ở các nhóm này

- Phụ nữ trên 35 tuổi bị xuất huyết tử cung chức năng
- Phụ nữ vô kinh 1 năm hay nhiều hơn bị xuất huyết tử cung chức năng



Hình 2: Hình ảnh siêu âm của hội chứng buồng trứng đa nang
Hình chuỗi hạt kinh điển của buồng trứng đa nang. Các nang noãn nhỏ xếp thành chuỗi, phân bố ở ngoại vi buồng trứng.
Nguồn: learningradiology.com



Hình 2: Hình ảnh siêu âm bơm nước của polyps buồng tử cung (SIS)
SIS được chỉ định khi nghi có tổn thương thực thể trong buồng tử cung.
Nguồn: ilovemygyn.com

Nội soi buồng tử cung cung cấp thêm thông tin và loại trừ các nguyên nhân thực thể tại tử cung và buồng trứng. Soi buồng tử cung chỉ thực hiện khi cần thiết, thường là khi nghi ngờ có tổn thương ở lòng tử cung.

XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CHỨC NĂNG

Mục tiêu của xử trí xuất huyết tử cung bất thường gồm cầm máu và tái lập chu kỳ kinh nguyệt bình thường.

Tuy xuất huyết tử cung bất thường là vấn đề chủ của bệnh nhân, nhưng ở bệnh nhân với xuất huyết tử cung chức năng trong độ tuổi sinh sản thì còn có nhiều yếu tố tùy hành ảnh hưởng đến động thái can thiệp điều trị.

Việc chọn lựa biện pháp xử trí xuất huyết tử cung bất thường dựa trên nhiều yếu tố:

1. Nguyên nhân xuất huyết tử cung chức năng
2. Mức độ chảy máu
3. Tuổi người phụ nữ
4. Mong muốn có thai

Xử trí gồm:

- Nội khoa
- Ngoại khoa

Điều trị nội khoa trên cơ sở sử dụng nội tiết ngoại sinh thường được thực hiện trong điều trị xuất huyết tử cung bất thường.

1. Thuốc viên tránh thai estrogen-progestogen phối hợp được dùng với mục đích làm giảm sự phát triển nội mạc tử cung, tái tạo lại chu kỳ kinh bình thường, giảm lượng máu kinh và giảm nguy cơ thiếu máu thiếu sắt.

   Lưu ý rằng chỉ có các loại thuốc tránh thai estrogen-progestogen phối hợp hàm lượng tiêu chuẩn mới được dùng cho mục đích này. Không dùng các thuốc có hàm lượng ethinyl estradiol dưới 20 µg cho mục đích này.
2. Estrogen thường được dùng trong những trường hợp xuất huyết tử cung kéo dài làm nội mạc tử cung bị mỏng đi. Estrogen nhằm phục hồi nội mạc tử cung và cầm máu trước tiên, giúp tái tạo sự phát triển nội mạc tử cung một cách nhanh chóng.

   Tuy nhiên, mọi nội mạc tử cung có được nhờ điều trị với estrogen đơn thuần phải được tiếp tục với progestogen.
3. Progestins có thể được dùng đơn độc trong điều trị lâu dài các xuất huyết tử cung chức năng cần nội mạc tử cung được tiếp xúc với progestins có chu kỳ và liên tục. Progestogen kéo dài đối kháng lại tác dụng của việc phơi bày dài ngày với estrogen, là liệu pháp chính trong các trường hợp có tăng sinh đơn giản điển hình của nội mạc tử cung.

Điều trị ngoại khoa là biện pháp chủ yếu cho xuất huyết tử cung bất thường do nguyên nhân thực thể.

Với xuất huyết tử cung cơ năng, điều trị ngoại khoa chỉ được chỉ định trong trường hợp thất bại với điều trị nội khoa.

Đốt nội mạc tử cung để ngưng hay giảm xuất huyết tử cung một cách lâu dài, tuy nhiên, đốt nội mạc cũng đồng nghĩa là chấm dứt khả năng mang thai, có ý nghĩa tương đương với phẫu thuật cắt tử cung.

Cắt tử cung được xem xét khi thất bại với tất cả các điều trị khác.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ACOG, Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee opinion. Number 557, April 2013. (Reaffirmed 2015).

Quản lý xuất huyết tử cung cơ năng ở tuổi dậy thì

Ngô Thị Bình Lụa, Trần Nhật Huy, Vương Thị Ngọc Lan

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được chiến lược tiếp cận một trường hợp xuất huyết tử cung bất thường ở tuổi dậy thì
2. Trình bày được nguyên tắc quản lý một trường hợp xuất huyết tử cung bất thường ở tuổi dậy thì

ĐẶC TRƯNG CỦA THỜI KỲ DẬY THÌ LÀ TÍNH CHƯA ỔN ĐỊNH CỦA HOẠT ĐỘNG TRỤC HẠ ĐỒI-YÊN-BUỒNG TRỨNG

Tuổi dậy thì ở bé gái là một tiến trình với sự thay đổi cả về thể chất và hành vi, chuyển đổi từ một cá thể chưa trưởng thành trở thành người phụ nữ có khả năng sinh sản.

Các hiện tượng đầu tiên của tiến trình dậy thì bắt đầu xuất hiện khi đứa bé gái được khoảng từ 8 đến 10 tuổi.

Ở tuổi dậy thì, hạ đồi bắt đầu có hoạt động chế tiết GnRH.

Trục hạ đồi-yên-buồng trứng hầu như không hoạt động trong khoảng thời gian trước dậy thì.

Hiện tượng nội tiết đầu tiên xảy ra tại hạ đồi ở thời điểm ngay trước dậy thì là sự xuất hiện các xung GnRH.

Các xung GnRH lúc đầu thưa thớt, đủ để gây một đáp ứng FSH trên tuyến yên, nhưng không đủ để gây nên một đáp ứng bằng LH đủ mạnh.

Buồng trứng bắt đầu hoạt động chế tiết estrogen.

Dưới tác dụng ổn định của FSH, noãn nang phát triển, sản xuất estradiol, tạo nên các đặc điểm sinh dục thứ phát.

Ngay từ trong giai đoạn sớm của thời kỳ dậy thì, hoạt động chế tiết FSH của tuyến yên đã khá ổn định. FSH gây nên sự phát triển của các nang noãn đã được chiêu mộ. Buồng trứng bắt đầu hoạt động chế tiết estrogen.

Estrogen từ buồng trứng sẽ đến các cơ quan đích có nguồn gốc Muller và tuyến vú.

Khi estrogen đã đạt được nồng độ đủ để gây phát triển của nội mạc tử cung thì kinh nguyệt sẽ xuất hiện.

Sự phát triển các cơ quan này giúp hình thành các đặc điểm sinh dục thứ phát. Tuyến vú, tử cung phát triển và dần đạt đến kích thước của các cơ quan này ở người trưởng thành. Estrogen cũng gây cốt hóa xương dài.

Trên lâm sàng, các đặc tính sinh dục thứ phát chịu tác động của estrogen gồm sự xuất hiện của lông mu, phát triển của môi lớn và môi nhỏ, sừng hóa niêm mạc âm đạo, phát triển của tử cung, tăng tích mỡ ở hông và đùi sẽ xuất hiện sau thời điểm khởi động trục khoảng 2.5 năm.

Khi estrogen đã đạt được nồng độ đủ để gây phát triển của nội mạc tử cung thì kinh nguyệt sẽ xuất hiện. Đứa bé sẽ có kinh lần đầu tiên khi được khoảng 12.8 ± 1.2 tuổi.

Càng về sau, hoạt động chế tiết GnRH hạ đồi càng tăng dần về tần số và biên độ. Cuối cùng cũng đạt đến mức có thể gây được đỉnh LH khi có phản hồi dương từ estradiol.

Tính không ổn định của hoạt động trục hạ đồi-yên-buồng trứng được thể hiện qua sự không hiệu quả của phản hồi dương của estrogen.

Trong một thời gian khá dài, các xung GnRH chỉ có thể gây nên đáp ứng FSH của tuyến yên. Do các xung GnRH có tần số thưa và có biên độ thấp nên chúng chưa thể kích hoạt tuyến yên tạo đỉnh LH trong phản hồi dương với estradiol.

Các đỉnh LH hoặc vắng mặt, hoặc không đủ cao, hoặc không hiệu quả. Hệ quả là hầu hết các chu kỳ buồng trứng đầu tiên ở thời kỳ dậy thì là các chu kỳ không phóng noãn.

Các chu kỳ không phóng noãn dẫn đến hệ quả tất yếu là sự vắng mặt hay sự yếu kém của hoạt động hoàng thể.

Thiếu hụt progesterone là hệ quả trực tiếp của chu kỳ không phóng noãn. Thiếu hụt progesterone làm nội mạc không thể bị phân tiết. Hoàng thể bất toàn cũng không tạo được một nồng độ đủ cao của progesterone, dẫn đến sự bất toàn trong cơ chế ly giải hoàng thể.

Thiếu hụt progesterone thể hiện qua rối loạn kinh nguyệt.

Vắng mặt hoàng thể hay hoàng thể không bị ly giải dẫn đến sụp đổ từng phần hay không sụp đổ của nội mạc tử cung. Rối loạn kinh nguyệt là biểu hiện của hiện tượng sụp đổ bất thường của nội mạc tử cung.

XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CƠ NĂNG TUỔI DẬY THÌ LÀ BIỂU HIỆN CỦA GIAI ĐOẠN CHUYỂN TIẾP TRONG HOẠT ĐỘNG BUỒNG TRỨNG

Xuất huyết tử cung cơ năng là hiện tượng "bất thường" "rất thường gặp" do hoạt động chưa ổn định của hệ trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng.

Bản chất của lần chảy máu tử cung đầu tiên là sự sụp đổ của một nội mạc bị thiếu hụt steroid. Thiếu hụt steroid gây ra lần chảy máu đầu tiên này có thể là thiếu hụt của cả hai steroid estrogen và progesterone (giống như cơ chế của một kỳ hành kinh "tiêu chuẩn"), hay chỉ do sự tụt giảm của một steroid duy nhất là estrogen.

Sau lần chảy máu tử cung đầu tiên, nội mạc tử cung tiếp tục phát triển dưới estrogen đơn độc nếu không có sự phóng noãn, hoặc phát triển và phân tiết dưới tác dụng hiệp đồng của estrogen và progesterone trong trường hợp có xảy ra phóng noãn.

Khoảng thời gian chờ đợi để có đủ cả hai steroid dài hay ngắn lệ thuộc vào thời điểm mà đỉnh LH được thiết lập. Thời gian này là lâu hay mau tùy thuộc từng cá thể, có thể đến vài năm. Khoảng thời gian này chính là khoảng thời gian xảy ra xuất huyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì.

Xuất huyết cơ năng tuổi dậy thì thường xảy ra trong khoảng thời gian một vài năm đầu kế tiếp sau lần chảy máu tử cung đầu tiên. Tình trạng xuất huyết tử cung này xảy ra không đều, và rất thay đổi về tính chất và lượng

máu kinh. Hầu hết các trường hợp xuất huyết cơ năng tuổi dậy thì sẽ tự ổn định về chu kỳ có rụng trứng và trở nên đều đặn hơn.

Tuy nhiên, xuất huyết tử cung bất thường *xảy ra ở trong độ tuổi dậy thì* có thể là một dấu hiệu của nhiều tình trạng bệnh lý nội khoa khác nhau, đôi khi rất nặng nề.

CHẨN ĐOÁN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CƠ NĂNG TUỔI DẬY THÌ LÀ MỘT CHẨN ĐOÁN LOẠI TRỪ

Tiếp cận dựa trên cơ sở loại trừ các nguyên nhân thực thể gây chảy máu tử cung đòi hỏi người thực hành phải đánh giá toàn diện mọi nguyên nhân thực thể có thể gây chảy máu tử cung.

Đánh giá lâm sàng là bước đầu quan trọng. Mục tiêu của đánh giá lâm sàng gồm:

1. Đánh giá độ nặng và ảnh hưởng của tình trạng thiếu máu hệ quả của xuất huyết tử cung
2. Tìm tất cả các nguyên nhân khác với tình trạng không phóng noãn "sinh lý" của xuất huyết tử cung bất thường.

Đánh giá độ nặng của chảy máu dựa vào các dấu hiệu toàn thân (sinh hiệu, da niêm, sinh hoạt học tập hàng ngày) và huyết đồ (mức độ thiếu máu thiếu sắt).

Các trạng thái bệnh lý gây xuất huyết tử cung bất thường có thể là các nguyên nhân tại đường sinh dục hay các nguyên nhân ngoài sinh dục.

Trong các nguyên nhân ngoài sinh dục, rối loạn đông cầm máu là nhóm nguyên nhân thường gặp nhất. Nguyên nhân của xuất huyết tử cung có thể đến từ bất thường của con đường đông máu nội sinh hay ngoại sinh. Các bệnh lý di truyền về đông cầm máu có thể phát hiện được qua hỏi tiền sử và bệnh sử. Các bệnh lý lành tính hay ác tính trên ảnh hưởng trên dòng tiểu cầu có thể được nhận biết qua huyết đồ. Việc dùng các thuốc có thể ảnh hưởng trên đông cầm máu cũng cần được lưu ý.

Các bệnh hệ thống có thể gây chảy máu tử cung bằng nhiều cách khác nhau. Vấn đề quan trọng là phải nhận biết được sự tồn tại của các bệnh hệ thống. ***Sai lầm thường mắc phải nhất là chỉ thấy có rối loạn phóng noãn mà không nhìn thấy bệnh hệ thống ẩn mình phía sau rối loạn phóng noãn***. Nói một cách khác, rối loạn phóng noãn tuổi dậy thì không phải chỉ có nguyên nhân duy nhất là sự không ổn định có tính sinh lý của trục hạ đồi-yên-buồng trứng. Rối loạn chức năng phóng noãn có thể đến từ mọi nguyên nhân ảnh hưởng đến trục hạ đồi-yên-(…) và làm trì hoãn quá trình thiết lập sự ổn định sinh lý của trục hạ đồi-yên-buồng trứng. Bệnh lý tuyến giáp và bệnh lý thượng thận là hai ví dụ cho nhóm nguyên nhân này. Điều trị bệnh lý tuyến giáp hay thượng thận mới mang lại cơ hội phục hồi hoạt động của trục hạ đồi-yên-(…) nói chung và trục hạ đồi-yên-buồng trứng nói riêng. Lưu ý rằng nhiều thuốc cũng có thể ảnh hưởng đến trục hạ đồi-yên, đặc biệt là các thuốc hướng thần kinh và các thuốc corticosteroid.

Các bệnh hệ thống có thể gây trì hoãn sự thiết lập một cách có hiệu quả feed-back thứ nhì của trục hạ đồi-yên. Đái tháo đường có thể ảnh hưởng nghiêm trọng đến cơ chế gây phóng noãn. Trong trường hợp này, sẽ là một rối loạn phóng noãn thường trực chứ không phải là một rối loạn phóng noãn mang tính chất "sinh lý" ở tuổi dậy thì. ***Béo phì ở trẻ em là một nhóm nguyên nhân ngày càng phổ biến***. Trục hạ đồi yên ở trẻ béo phì khó đi vào ổn định hơn, và là nguy cơ gây ra một rối loạn phóng noãn thường trực sau này.

Trong các nguyên nhân tại sinh dục, các nguyên nhân thực thể là các nguyên nhân thường gặp nhất. ***Nhiễm trùng có liên quan đến hoạt động tình dục hay không liên quan đến hoạt động tình dục là nguyên nhân phổ biến nhất.*** Bệnh lý tân lập ác tính hay không ác tính của buồng trứng thuộc nhóm u tế bào của dây giới bào (sex cord) như u tế bào vỏ-hạt sản xuất tại chỗ các estrogen là đối tượng ưu tiên phải tìm cách để loại trừ. Bệnh lý tại tử cung hiếm gặp ở tuổi trẻ, nhưng phải được loại trừ.

Nội tiết sinh dục ngoại lai cũng là một tình huống phải lưu ý để tránh bỏ sót. Cần tế nhị hỏi xem đứa bé đã có dùng các nội tiết ngoại lai hay không, mà thường nhất là nội tiết ngoại lai cho mục tiêu tránh thai khẩn cấp.

Nguyên nhân tại sinh dục "dễ bị bỏ quên" nhất là thai kỳ. Cho dù rằng phóng noãn hiếm gặp ở tuổi dậy thì, nhưng không có nghĩa là hoàn toàn không có phóng noãn. Một khi buồng trứng đã bắt đầu có hoạt động và đứa bé đã có quan hệ tình dục thì khả năng có xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến thai kỳ thai là hoàn toàn phải nghĩ đến để loại trừ.

Như vậy, các bước cần làm cụ thể sẽ là:

1. Hỏi tiền sử kinh nguyệt: tuổi khi có lần hành kinh đầu tiên, tính chất chu kỳ kinh , đau bụng kinh, kỳ kinh cuối cùng…

   Hỏi về hoạt động tình dục, thói quen tình dục (kể cả thủ dâm), đánh giá nguy cơ mắc bệnh lây truyền qua tình dục, dùng các loại thuốc (nhất thuốc tránh thai khẩn cấp)…

   Hỏi về các bệnh lý toàn thân của bệnh nhi hay gia đình.
2. Khám lâm sàng nhằm đánh giá toàn thân, chú ý những dấu hiệu đi cùng chu kỳ kinh không đều của bệnh nhi và gia đình: cường androgen (acanthosis nigricans, rậm lông, mụn), quá cân, biểu hiện của bệnh lý tuyến giáp (thay đổi cân nặng, tuyến giáp to), dễ chảy máu (vết bầm máu, chấm xuất huyết)…

   Về phía phụ khoa, đánh giá các dấu hiệu của dậy thì (vú, lông mu), khám vùng chậu tìm các khối u.
3. Huyết đồ và khảo sát đông cầm máu là khảo sát trước tiên giúp đáng giá mức độ ảnh hưởng.

   Siêu âm vùng chậu là phương tiện sơ cấp, cung cấp nhiều thông tin quan trọng và hữu ích.

Các khảo sát được thực hiện theo định hướng có được từ khám lâm sàng.

Sau khi đã loại trừ tất cả mọi khả năng khác, thì có thể thiết lập chẩn đoán xuất huyết tử cung cơ năng do chu kỳ không phóng noãn ở tuổi dậy thì.

XỬ TRÍ CẦN TRÁNH GÂY TỔN THƯƠNG CHO TRỤC HẠ ĐỒI-YÊN-BUỒNG TRỨNG CÒN NON NỚT, CHƯA TRƯỞNG THÀNH

Trong xử trí, cần chú trọng đến việc hạn chế gây thêm xáo trộn, tổn thương một hệ trục hạ đồi-yên-buồng trứng còn non nớt, chưa trưởng thành

Xuất huyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì thường sẽ tự ổn định sau 2-3 năm.

Việc xử trí trước tiên là phải bảo đảm thiết lập chẩn đoán xuất huyết tử cung này là cơ năng do không rụng trứng, là hệ quả của sự không ổn định trong hoạt động của trục hạ đồi-yên-buồng trứng ở tuổi dậy thì.

Tiên lượng của xuất huyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì thường tốt và ổn định sau vài năm xáo trộn đầu tiên. Sau khoảng 2 năm chu kỳ kinh nguyệt trở nên đều đặn.

Việc theo dõi gồm: nhật ký kinh nguyệt, liệu pháp bổ sung sắt và đo lường mức độ thiếu máu.

Đối với tất cả các trường hợp phải đảm bảo bổ sung sắt đầy đủ cùng với theo dõi bằng lịch kinh nguyệt (menstrual calendar) có thể giúp ích trong thời gian chờ đợi sự trưởng thành về hoạt động của trục.

Xử trí tùy thuộc vào mức độ mất máu và ảnh hưởng đến dời sống của bé gái.

Nếu ra huyết không gây ảnh hưởng đến việc học hành và sinh hoạt thường ngày của bé gái, thì việc can thiệp bằng nội tiết là không cần thiết, thậm chí gây hại cho một hệ sinh sản còn non nớt.

Nếu tình trạng chảy máu cần phải phải được điều trị thì có thể cân nhắc đến liệu pháp nội tiết. Liệu pháp này nhằm vào mục tiêu duy nhất là củng cố tình trạng nội mạc tử cung bị ảnh hưởng bất lợi từ việc chỉ bị phơi bày duy nhất với estrogen.

Liệu pháp nội tiết dành cho xuất huyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì là liệu pháp trên nền tảng progestogen.

Chảy máu trong chu kỳ không phóng noãn có nguyên nhân là do sự sụp đổ từng phần nội mạc tử cung không được phân tiết.

Trong trường hợp này, dưới ảnh hưởng của estrogen đơn độc từ buồng trứng, nội mạc tử cung cứ ở trong trạng thái phát triển, dầy lên, nhưng không được phân tiết, đến một lúc nào đó sẽ trở nên không còn bền vững, và bị sụp đổ một phần. Xuất huyết trong trường hợp này thường là kéo dài, với lượng không hằng định.

Việc điều trị hợp lý nhất là một điều trị trên cơ sở của progestogen. Progestogen ngoại sinh được cho trong một thời gian và với một lượng vừa đủ để phân tiết hóa toàn bộ nội mạc tử cung. Sau khoảng thời gian ngắn này, ngưng progestogen ngoại sinh.

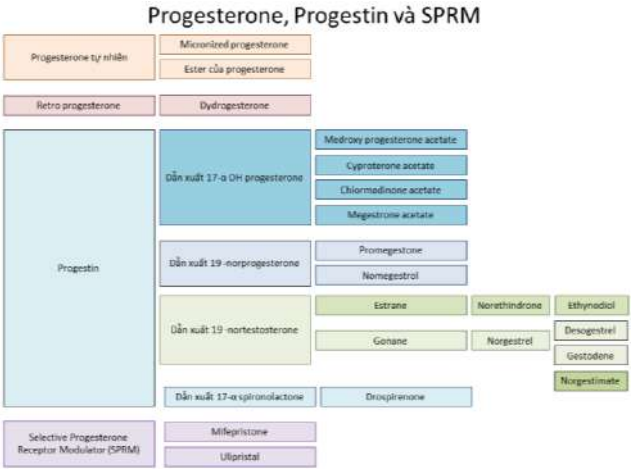
Việc ngưng này có hệ quả là gây một sự sụp đổ hoàn toàn và trọn vẹn của toàn bộ nội mạc tử cung bất thường "do thiếu progesterone" trước đó, tạo ra một lần hành kinh có thể là nhiều hơn bình thường, nhưng gọn và dứt khoát. Sau đó là các chu kỳ để chờ đợi hoạt động phóng noãn tự nhiên.

Nếu trong các chu kỳ sau, hiện tượng phóng noãn có xảy ra thì chảy máu tử cung cơ năng sẽ không bị tái diễn.

Nếu tình trạng phóng noãn vẫn không được thiết lập thì có thể lặp lại khi lại có xuất huyết tương tự.

Lưu ý rằng progestogen trong điều trị này nên là một progestogen có hoạt tính anti-estrogenic đủ mạnh để phân tiết nội mạc bị phơi bày trường diễn với estrogen đơn độc, đồng thời có hoạt tính kháng hạ đồi yếu để đảm bảo rằng không gây mất khả năng tạo đỉnh LH nội sinh của trục hạ đồi-yên trong các chu kỳ sau đó.

Các progestogen kiểu dydrogesterone có ái lực mạnh trên thụ thể của progesterone có nên có tính kháng estrogenic vừa phải, và ít ảnh hưởng đến hạ đồi. Các progestogen kiểu nor-ethindrone hay lynestrenol có hoạt tính kháng estrogen rất mạnh, nhưng đồng thời cũng có tính kháng hạ đồi mạnh. Các progestogen dẫn xuất từ nor-19 progesterone có tính kháng estrogen tương đối mạnh và khả năng ức chế hạ đồi tương đối yếu, cũng có thể là một lựa chọn.



Hình 1: Phân loại các progestin và SPRM theo nguồn gốc hóa học
Các progestin thuốc nhóm dẫn xuất của 19-nor testosterone là các progestin có hoạt tính kháng estrogen mạnh nhất, nhưng cũng có khả năng ức chế mạnh nhất trên hạ đồi, vì thế có nguy cơ gây tổn hại vĩnh viễn trục Hạ đồi-Yên. Trong điều trị xuất huyết tử cung tuổi dậy thì, thường dùng nhất là nhóm retroprogesterone, do khả năng ức chế trục rất yếu của nhóm progestin này.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TPHCM

Liệu pháp phối hợp estrogen và progestogen dành cho xuất huyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì mà trong đó cần phục hồi nhanh chóng một nội mạc bị sụp đổ từng phần.

Trong xuất huyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì, hiện tượng sụp đổ nội mạc có thể là nghiêm trọng. Nội mạc có thể bị sụp đổ một phần hay toàn phần, kiểu "loang lỗ da beo". Các mạch máu lớn bị hở và gây chảy máu nhiều. Trong trường hợp chảy máu nghiêm trọng, điều trị bằng estrogen theo sau đó là estrogen và progesterone sẽ là cần thiết.

Vai trò của estrogen trong điều trị này là nhanh chóng tạo ra một nội mạc phát triển, để cầm máu tức thời các mạch máu lớn bị hở do quá trình bong tróc. Estrogen còn tạo ra thụ thể của progesterone cho điều trị progestogen tiếp theo sau đó.

Estrogen được cho bằng bất cứ dạng thức nào. Estrogen liên hợp, ester hay ethinyl estradiol đều có thể được dùng.

Do tác động của estrogen là tác động genomic, nên estrogen cần được cho với liều đủ cao hợp lý. Liều rất cao estrogen không hiệu quả hơn một liều đủ cao estrogen.

Hơn nữa, do là tác động genomic nên việc tăng liều steroid sinh dục ngoại sinh hay dùng bằng đường tĩnh mạch không làm tăng đáp ứng cầm máu. Tăng liều steroid sinh dục ngoại sinh có thể gây ra nhiều tác dụng phụ hơn là lợi ích.

Cũng do tác động của estrogen là tác động genomic, nên cần phải có thời gian để hormone này phát huy tác dụng genomic. Cầm máu bằng estrogen không phải là một cầm máu có tác dụng tức thời.

Estrogen chỉ tạo ra một sự phát triển tức thời của nội mạc tử cung để cầm máu, giải quyết được vấn đề cốt lõi của bệnh lý là không có progesterone.

Trong mọi trường hợp, sau khi đã cầm máu được, thì phải tiếp tục duy trì estrogen để tránh gây sụp đổ do giảm estrogen, đồng thời phải cho progestogen để phân tiết hóa nội mạc tạo bởi estrogen ngoại sinh, tương tự như với progestogen đơn thuần.

Thuốc tránh thai nội tiết phối hợp (COC) là một giải pháp được ưa chuộng do dễ dùng, dễ tìm.

Tuy nhiên khi dùng COC để điều trị, cần lưu ý rằng COC có thể có hiệu quả cho cầm máu, nhưng đồng thời khả năng ức chế hạ đồi của COC là rất mạnh.

Dùng COC lâu dài hay liều cao có thể làm hư hại lâu dài hoạt động của trục hạ đồi-yên.

Trong mọi trường hợp, xuất thuyết tử cung cơ năng tuổi dậy thì không kéo dài quá lâu.

Nếu sau 2-3 năm, tính chất của xuất huyết vẫn không thay đổi, các hành kinh bình thường không được tái lập thì phải xem đây là một rối loạn phóng noãn thường trực do nguyên nhân khác, và được xử lý như những nguyên nhân này.

Bảng 1: Tóm lược hoạt tính các progestin

Loại progestin	Tính progestogen	Tính kháng gonadotropin	Tính kháng estrogen	Tính estrogen	Tính androgen	Tính kháng androgen	Tính glucocorticoid	Tính kháng mineralocort.
Dẫn xuất gần với progesterone tự nhiên								
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Dydrogesterone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
Dẫn xuất 17α-OH progesterone								
Chlormandinone.	+	+	+	-	-	+	+	-
Cyproterone	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrol	+	+	+	-	±	+	+	-
MPA	+	+	+	-	±	-	+	-
Dẫn xuất 19-Nor-progesterone								
Nomegestrol.	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
Dẫn xuất spirolactone								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
Dẫn xuất 19-Nor-testosterone								
Norethisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Lynestrenol	+	+	+	+	+	-	-	-
Norethinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
3-keto-desogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

Ghi chú: (+) *có tác dụng*; **(±)***tác dụng yếu*, **(-)** *không có tác dụng này*

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TPHCM tổng hợp

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. ACOG, Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee opinion. Number 557, April 2013. (Reaffirmed 2015).

Quản lý xuất huyết tử cung bất thường ở tuổi quanh mãn kinh

Trần Nhật Huy, Vương Thị Ngọc Lan

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được những thay đổi sinh lý của chu kỳ kinh nguyệt ở tuổi quanh mãn kinh
2. Trình bày được chiến lược tiếp cận chẩn đoán xuất huyết tử cung ở tuổi quanh mãn kinh
3. Trình bày được nguyên tắc quản lý xuất huyết tử cung ở tuổi quanh mãn kinh

Xuất huyết tử cung ở tuổi quanh mãn kinh là một vấn đề thường gặp.

Xuất huyết tử cung bất thường là một trong những lý do thường gặp làm cho người phụ nữ ở tuổi quanh mãn kinh phải đến gặp bác sĩ phụ khoa.

Xuất huyết tử cung bất thường ở độ tuổi quanh mãn kinh có thể là một xuất huyết cơ năng nhưng cũng có thể là một xuất huyết có nguyên nhân thực thể, hay biểu hiện của một tình trạng ác tính.

Đứng trước những trường hợp này người bác sĩ phụ khoa cần quan tâm để giải quyết những vấn đề cốt yếu như cần loại trừ nguyên nhân ra huyết là do ung thư hay tăng sinh nội mạc tử cung, sau đó làm cho người bệnh nhân yên tâm không quá sợ hãi vì tình trạng ra huyết không mong đợi này.

ĐẶC TRƯNG CỦA THỜI KỲ QUANH MÃN KINH LÀ SUY GIẢM ỨC CHẾ TẦNG TRÊN CỦA TRỤC

Giảm tổng khối tế bào hạt làm giảm tiết Inhibin B.

Do thoát khỏi ức chế bởi Inhibin B, tuyến yên tăng sản xuất FSH.

Suy giảm trữ lượng buồng trứng khởi động các thay đổi nội tiết ở tuổi quanh mãn kinh. Trên buồng trứng, dự trữ noãn nang bị suy giảm nghiêm trong dẫn đến AMH thấp và inhibin B thấp.

Do AMH thấp sẽ làm số lượng noãn nang được chiêu mộ và đi đến được đầu chu kỳ giảm rõ rệt. AMH thấp kèm theo số lượng nang noãn thứ cấp thấp là hình ảnh đặc trưng của giai đoạn này.

Trữ lượng noãn nang suy giảm dẫn đến tổng khối tế bào hạt giảm, làm giảm inhibin B lưu hành. Do không còn bị ức chế bởi inhibin B, hoạt động phóng thích FSH của tuyến yên tăng mạnh. Tuy nhiên, FSH vẫn còn bị kiểm soát bởi phản hồi thứ nhất của estrogen.

Chu kỳ kinh nhanh với phóng noãn được bảo tồn là đặc điểm của giai đoạn sớm nhất của thời kỳ quanh mãn kinh.

Thường thì các nang thứ cấp chỉ bắt đầu phát triển vào ngày 5 của kỳ kinh.

Nồng độ cao của FSH dẫn đến sự phát triển sớm của các nang noãn thứ cấp. Ở người quanh mãn kinh, do FSH cao nên các nang thứ cấp bắt đầu tiến trình phát triển và chọn lọc noãn nang dưới gonadotropin từ ngay những ngày cuối của chu kỳ kinh nguyệt trước. Như vậy, chu kỳ kinh nguyệt bị chuyển dịch về phía trước, và chìm lẫn vào phần cuối của chu kỳ trước.

Hệ quả là khoảng cách giữa hai lần hành kinh liền kề sẽ bị rút ngắn.

Tuy nhiên, khoảng cách thực sự từ lúc bắt đầu có phát triển noãn nang đến phóng noãn và khoảng cách từ lúc phóng noãn đến khi có hành kinh vẫn còn bảo tồn. Chức năng phóng noãn và hoàng thể vẫn còn bảo tồn.

Chu kỳ kinh nhanh với phóng noãn được bảo tồn là đặc điểm của giai đoạn sớm nhất của thời kỳ quanh mãn kinh .

Trong giai đoạn kế, Inhibin B càng thấp, chu kỳ sau càng bị dịch chuyển nhiều hơn về phía trước. Hiện diện nang *de Graaf* với hoạt động chế tiết estrogen ở đầu chu kỳ.

Estrogen cao đầu chu kỳ làm nội mạc chỉ bị bong tróc một phần, hệ quả là người phụ nữ chỉ thấy ra một ít máu lẫn trong chất nhầy vào thời điểm dự kiến xảy ra hành kinh.

Dự trữ buồng trứng ngày càng suy giảm, đi dần đến mức báo động. Lượng inhibin B ngày càng giảm thấp. Ức chế của inhibin B trên tuyến yên ngày càng lỏng lẻo. FSH đã lên khá cao. Lúc này, ngay cả LH cũng đã bắt đầu tăng.

Chu kỳ kinh ngày càng lấn sâu vào khoảng cuối của chu kỳ trước, đến mức vào thời điểm hành kinh, đã có sự hiện diện của nang *de Graaf*. Sự hiện của nang de Graaf của chu kỳ sau vào thời điểm mà hoàng thể của chu kỳ trước chưa kịp bị ly giải đã cung cấp một nguồn steroid bổ sung quan trọng làm cho sự sụp đổ của nội mạc không thể xảy ra một cách hoàn toàn. Nội mạc chỉ bị bong tróc một phần, làm cho người phụ nữ chỉ thấy ra một ít máu lẫn trong chất nhầy vào thời điểm dự kiến xảy ra hành kinh.

Cùng với FSH, nồng độ LH căn bản cũng tăng dần. Biên độ đỉnh LH bị thu hẹp. Cuối cùng là sự biến mất của đỉnh LH.

Các chu kỳ trở thành chu kỳ không phóng noãn với sự hiện diện đơn độc của estrogen và sự vắng mặt hoàn toàn của progesterone.

Khi mọi chuyện đã tiến triển xa hơn nữa, nồng độ rất cao của estrogen tại thời điểm xảy ra ly giải hoàng thể đã đủ để ngăn hoàn toàn sự sụp đổ của nội mạc do ly giải hoàng thể. Người phụ nữ không thấy có "kinh" cho dù vẫn có thể có hiện tượng phóng noãn. Khoảng cách giữa 2 lần ra máu "kinh" bị giãn dài ra. Người phụ nữ chỉ "có kinh" khi thời điểm xuất hiện nang *de Graaf* bị lệch pha so với thời điểm ly giải hoàng thể.

Thêm vào đó, nồng độ LH căn bản tăng dần, trong khi độ cao của đỉnh LH không đổi, làm cho biên độ hữu dụng của đỉnh LH bị thu hẹp. Đỉnh LH dẹt không còn đủ năng lực để gây phóng noãn. Bắt đầu xuất hiện các chu kỳ không phóng noãn. Các chu kỳ không phóng noãn càng làm cho

rối loạn chu kỳ trở nên trầm trọng hơn và khó tiên báo được.

Như vậy, các nguyên nhân lớn nhất của xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh bao gồm:

1. Nguyên nhân cơ năng do mất đồng bộ (lệch pha, hiện diện không đúng lúc) giữa estrogen và progesterone, xảy ra trong những giai đoạn trung gian của thời kỳ trước mãn kinh.
2. Nguyên nhân cơ năng do vắng mặt hoàn toàn của progesterone trong những giai đoạn muộn của kỳ kinh.
3. Nguyên nhân thực thể liên quan đến các hệ quả của trạng thái nội tiết chỉ có estrogen.
4. Nguyên nhân thực thể tồn tại song hành không liên quan đến các biến đổi của chu kỳ buồng trứng.

BIỂU HIỆN LÂM SÀNG CỦA XUẤT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG QUANH MÃN KINH THAY ĐỔI THEO GIAI ĐOẠN CỦA TÌNH TRẠNG TIỀN MÃN KINH

Rối loạn độ dài của chu kỳ, với các chu kỳ ngắn lại là biểu hiện trước tiên của tình trạng suy giảm dự trữ buồng trứng.

Chu kỳ ngắn lại là hệ quả của suy giảm ức chế Inhibin B trên tầng trên, gây tăng FSH, với hệ quả là đẩy nhanh pha noãn. Trong giai đoạn này, hoạt động phóng noãn và tính ổn định của hoàng thể vẫn còn bảo tồn. Do tương quan estrogen-progesterone không đổi, nên biểu hiện bên ngoài duy nhất là chu kỳ ngắn, không kèm thay đổi tính chất kinh.

Thay đổi tính chất của kinh, thường là lượng kinh ít đi hay chảy máu điểm (spotting) trên một chu kỳ vẫn ngắn là biểu hiện của giai đoạn trung chuyển.

Các chu kỳ chồng lấn lên nhau là hệ quả của việc giải phóng trục khỏi ức chế inhinbin B. Dự trữ càng kém, chu kỳ chồng lấn càng nhiều. Chu kỳ sau càng bị lún sâu vào chu kỳ trước, đến nỗi khi hoàng thể bị ly giải gây tụt giảm steroid thì đã có estrogen từ nang noãn của chu kỳ mới làm cho sự tụt giảm này "được" (bị) bù đắp ngay. Hệ quả là một nội mạc tử cung lẽ ra phải bong tróc hoàn toàn thì chỉ bong tróc nửa vời. Kinh nguyệt xuất hiện dưới dạng rất ít, thậm chí chỉ là chảy máu điểm thấm băng (spotting).

Kinh thưa, với các khoảng vô kinh xảy ra khi FSH đã khá cao, các chu kỳ buồng trứng trở nên rất ngắn, đến nỗi nang trưởng thành hiện diện ngay đầu chu kỳ, với hoạt động chế tiết estrogen ngăn cản hiện tượng sụp đổ của nội mạc.

Điều kiện để hành kinh là phải có sự sụt giảm đột ngột và nhiều của steroids sinh dục. Trong bối cảnh này, do hoạt động nội tiết của nang trưởng thành đầu chu kỳ nên không còn xảy ra hiện tượng sụp đổ nội mạc được nữa. Người phụ nữ sẽ không có kinh, mặc dù vẫn có hiện tượng phóng noãn. Các chu kỳ liên tục nhau và lệch pha rất ít. Người phụ nữ chỉ có kinh khi nào không có sự hiện diện của nang noãn trưởng thành vào đầu chu kỳ. Điều này xảy ra khoảng một lần cho mỗi khoảng 3-4 chu kỳ buồng trứng. Tuy nhiên, do có sự lệch pha và chồng lấn, nên hiện tượng sụt giảm steroid có thể là chỉ tụt estrogen đơn thuần khi chưa có progesterone, hay tụt giảm đồng thời cả estrogen và progesterone. Tùy theo sự tụt giảm của một hay hai steroid mà kinh nguyệt sẽ có đặc tính khác nhau. Tụt giảm của cả 2 steroids gây ra một hành kinh với đặc điểm "tiêu chuẩn", còn tụt đơn thuần estrogen gây ra bong tróc không hoàn toàn nội mạc tử cung và gây ra rong kinh (ra kinh nhiều hoặc kéo dài hơn bình thường).

Cũng trong thời kỳ này, có những lúc nồng độ steroid bị tụt ở khoảng giữa, khi nang noãn mới chưa đủ lớn và sự ly giải hoàng thể xảy ra, sẽ gây ra một chảy máu ở một thời điểm "bất ngờ" tức rong huyết (ra máu bất thường không có tính chu kỳ).

Rong huyết là đặc điểm của các chu kỳ hoàn toàn không phóng noãn, trong các giai đoạn rất muộn.

Estrogen đơn độc không progesterone là nguyên nhân của rong huyết ở thời điểm này.

Trong giai đoạn này, chảy máu không còn hẳn hòi là cơ năng. Nguy cơ tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc đã thực sự tăng cao.

LH căn bản cao dần do không còn bị ức chế bởi Inhibin B. Đến một lúc nào đó, biên độ của đỉnh LH sẽ không còn đủ cao để khởi động phóng noãn. Chu kỳ không phóng noãn, với đặc trưng không có progesterone. Nội mạc bị bộc lộ với estrogen đơn độc, chỉ có phát triển mà không có phân tiết, dầy lên mãi rồi sụp đổ từng phần hay toàn phần ở các thời điểm bất kỳ, gây rong huyết.

Nội mạc bị phơi bày liên tục với estrogen không progesterone đối kháng sẽ gây ra nguy cơ quá sản và tăng sinh nội mạc tử cung, là một tổn thương tiền ung thư.

Nguyên nhân thực thể không liên quan đến chu kỳ buồng trứng và chu kỳ kinh nguyệt là các yếu tố độc lập và phải được xác nhận hay phải được loại trừ bằng mọi giá.

Xuất huyết tử cung bất thường ở phụ nữ quanh mãn kinh không chỉ liên quan đến hoạt động phóng noãn. U xơ-cơ tử cung hiện diện trước đó, bệnh tuyến cơ tử cung, ung thư đường sinh dục là những nguyên nhân gây rong huyết độc lập, cần phải được tìm hiểu.

Các yếu tố toàn thân khác như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì có thể có ảnh hưởng gián tiếp trên hoạt động chế tiết steroid buồng trứng (không phóng noãn) hay steroid ngoài buồng trứng (chuyển hóa thuận nghịch estrone-estradiol thiên về estradiol trong mô mỡ ngoại vi).

Do đó, việc loại trừ bệnh lý tăng sinh và ung thư nội mạc tử cung là điều không được bỏ sót đi kèm với việc đánh giá chẩn đoán đúng căn nguyên xuất huyết sẽ giúp thiết lập được một điều trị hiệu quả.

Đứng trước một trường hợp xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh, không nên gán ghép với thuật ngữ rong kinh-rong huyết.

Việc gán ghép làm mất đi giá trị của từng thuật ngữ và gây khó khăn cho việc tìm kiếm nguyên nhân của từng trường hợp cụ thể.

Như đã trình bày, rong kinh thường liên quan đến một chu kỳ có hoạt động phóng noãn hay phóng noãn bất toàn.

Trong khi đó, rong huyết liên quan trước tiên đến các nguyên nhân thực thể, sau đó mới là liên quan đến một chu kỳ không rụng trứng ở trong các giai đoạn muộn của một tiến trình mãn kinh bình thường.

Cần chú ý, với nhiều phụ nữ tình trạng ra huyết bất thường khiến họ thật sự lo lắng về một điều xấu sắp xảy đến, do đó sau khi các bệnh lý nguy hiểm được loại trừ, việc cung cấp đầy đủ thông tin, giải tỏa lo lắng đôi khi là đủ cho việc điều trị mà không cần các can thiệp quá sâu về y khoa.

CHIẾN LƯỢC TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG QUANH MÃN KINH

Cần loại trừ các nguyên nhân thực thể trước khi xác định chẩn đoán xuất huyết tử cung cơ năng

Trước khi thiết lập chẩn đoán xuất huyết tử cung cơ năng, cần loại trừ các nguyên nhân liên quan đến:

- Thai kỳ
- Các nguyên nhân thực thể tại tử cung: u xơ-cơ tử cung, polyps lòng tử cung, viêm mạn nội mạc tử cung
- Các nguyên nhân tại cổ tử cung-âm đạo
- Các nguyên nhân từ các cơ quan lận cận

Cần đặc biệt lưu tâm đến tăng sinh nội mạc tử cung và ung thư nội mạc tử cung trên những phụ nữ với xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh.

Tỉ lệ ung thư nội mạc tử cung tăng dần theo tuổi, với khoảng 2.3:100,000 phụ nữ trong độ tuổi 30-39, tăng lên tới 36.2:100,000 phụ nữ trong độ tuổi 40-49.

Do đó Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG) khuyến cáo nên đánh giá nội mạc tử cung ở mọi phụ nữ trên 35 tuổi đến khám vì xuất huyết tử cung bất thường. Với phụ nữ dưới 35 tuổi nhưng kèm theo các yếu tố nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung như tăng huyết áp, đái tháo đường, béo phì... cũng cần đánh giá để loại trừ bệnh lý ác tính này.

Chẩn đoán xuất huyết tử cung cơ năng được thiết lập sau khi đã loại trừ thành công các nguyên nhân thực thể.

Việc chẩn đoán đúng sẽ quyết định cho việc chọn lựa điều trị thích hợp. Hiện tại, có nhiều phương tiện chẩn đoán có thể dùng cho quản lý xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh như siêu âm, siêu âm với bơm nước vào buồng tử cung, sinh thiết nội mạc tử cung mù hay qua soi buồng tử cung…

Người bác sĩ cần cân nhắc để lựa chọn biện pháp thích hợp, rẻ tiền và ít xâm lấn nhất nhằm mục tiêu loại trừ các nguyên nhân thực thể cho từng trường hợp cụ thể.

Siêu âm ngả âm đạo là phương tiện rẻ tiền, không xâm lấn và tiện lợi trong việc khảo sát buồng tử cung.

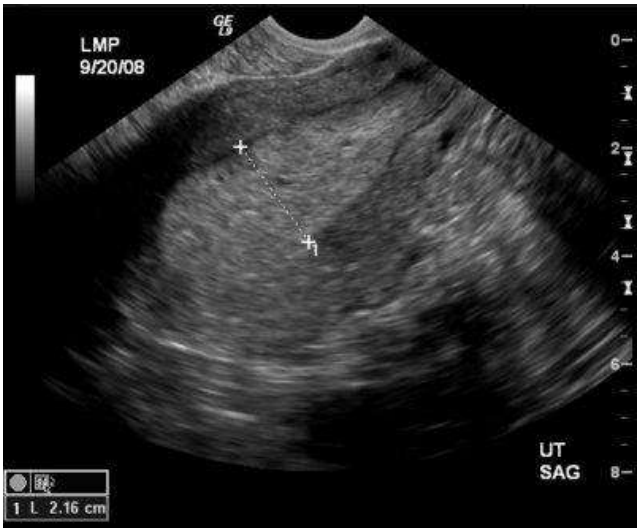
Siêu âm bơm nước (SIS) rất thích hợp cho các tổn thương khu trú, trong buồng tử cung.

Siêu âm đường âm đạo giúp ích nhiều trong việc phân biệt xuất huyết tử cung cơ năng với các nguyên nhân thực thể khác. Ví dụ ở phụ nữ mãn kinh, bề dầy nội mạc tử cung dưới 4 mm đo được qua siêu âm giúp loại trừ hầu hết những nguyên nhân thực thể có thể có.

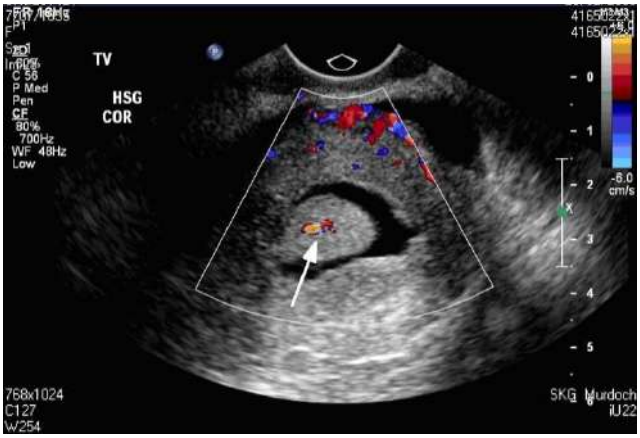
Siêu âm kết hợp bơm nước vào buồng tử cung (SIS) giúp phân biệt xuất huyết cơ năng với các nguyên nhân làm dầy toàn bộ hoặc một phần nội mạc tử cung khá chắc chắn.

Cần lưu ý rằng hình ảnh trên siêu âm phụ thuộc vào thời điểm trong chu kỳ kinh nguyệt. Thời điểm được chọn để thực hiện siêu âm khảo sát bệnh lý nội mạc tử cung là ngay sau sạch kinh, lúc nội mạc tử cung là mỏng nhất. Lý do của lựa chọn này là để thu được hình ảnh khách quan về buồng tử cung.

Việc thực hiện siêu âm trễ trong pha noãn, lúc nội mạc tử cung đã phát triển nhiều dưới estrogen đôi khi sẽ gây nhầm lẫn với những hình ảnh như polyps hay tăng sinh nội mạc tử cung khu trú, dẫn đến các can thiệp không cần thiết.



Hình 1: Siêu âm đường âm đạo. Tăng sinh nội mạc tử cung
Nội mạc tử cung có bề dầy 21.6 mm dầu chu kỳ là một bất thường. Không thể thiết lập chẩn đoán xuất huyết tử cung cơ năng khi có hình ảnh này.
Nguồn: sru.org



Hình 2: Siêu âm bơm nước buồng tử cung (SIS)
Hình ảnh polyps lòng tử cung. Không thể thiết lập chẩn đoán xuất huyết tử cung cơ năng khi có hình ảnh này.
Nguồn: dbwmpns0f8ewg.cloudfront.net

Sinh thiết nội mạc tử cung cung cấp thông tin mô bệnh học về tình trạng của nội mạc tử cung.

D&C và Pipelle là hai phương pháp gần như tương đồng.

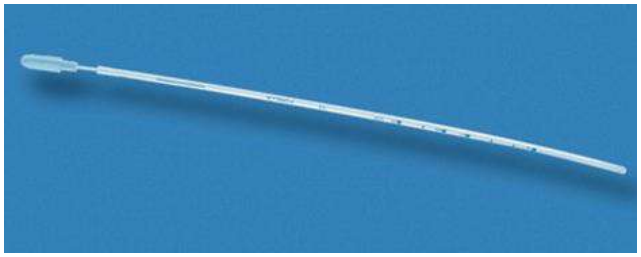
Việc sinh thiết nội mạc tử cung sẽ cung cấp thông tin giải phẫu bệnh về tình trạng của nội mạc tử cung, qua đó giúp chẩn đoán được nguyên nhân thật sự của xuất huyết tử cung bất thường.

Sinh thiết mù có thể được thực hiện qua nong và nạo (D&C). Ngày nay, D&C dần được thay thế bằng những

thủ thuật đơn giản, rẻ tiền và tiện lợi hơn cho người bệnh. Pipelle® là một catheter nhựa, nhỏ, không gây đau, cho phép thực hiện sinh thiết ở tại ngoại trú với gây tê tại chỗ hoặc thậm chí không biện pháp vô cảm nào được sử dụng.

Guido báo cáo sinh thiết bằng Pipelle® cung cấp 97% mẫu mô thích hợp và phát hiện 83% các trường hợp ung thư nội mạc tử cung. Khi tổn thương chiếm hơn 50% bề mặt nội mạc tử cung thì không ghi nhận có trường hợp bỏ sót nào.

Các trường hợp âm tính giả thường gặp là do tổn thương nằm khu trú như polyps hoặc tăng sinh khu trú nội mạc tử cung. Khả năng bỏ sót tổn thương lên đến 33% khi bề mặt tổn thương khu trú dưới 5% diện tích buồng tử cung.



Hình 3: Dụng cụ sinh thiết Pipelle®
Dụng cụ có khẩu kính rất nhỏ, khoảng 1 mm, cho phép thực hiện sinh thiết trong điều kiện phòng khám ngoại trú, không cần vô cảm.
Nguồn: dailymail.co.uk

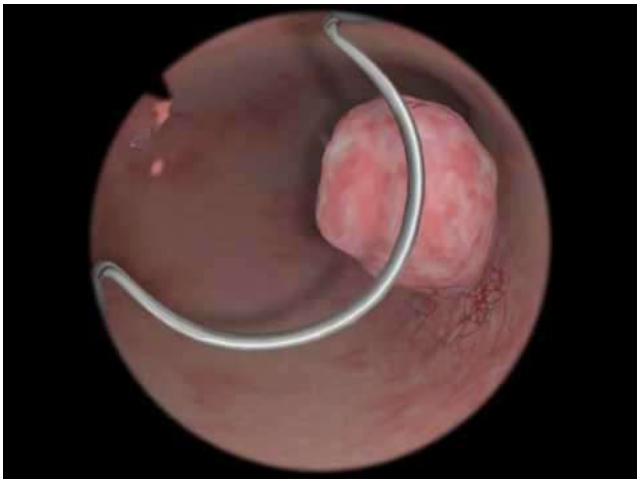
Nội soi buồng tử cung cung cấp hình ảnh trực tiếp của nội mạc tử cung và giúp sinh thiết (hoặc phẫu thuật lấy bỏ) đúng vùng tổn thương cần khảo sát.

Nội soi buồng tử cung cung cấp các chi tiết tổng thể về buồng tử cung và tổn thương nhìn thấy được. Sinh thiết được thực hiện trên vùng tổn thương nhìn thấy.

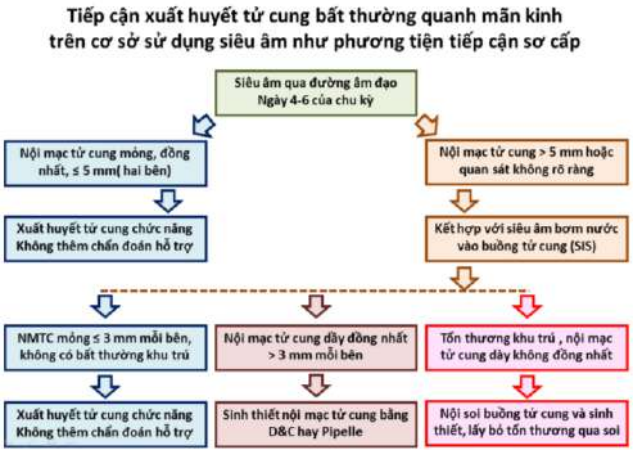
Soi buồng tử cung đặc biệt có giá trị trong các trường hợp sinh thiết mù không cho kết quả phù hợp với chẩn đoán lâm sàng.

Tuy nhiên, soi buồng tử cung là một thủ thuật cần dụng cụ chuyên dùng, thực hiện tại phòng mổ với nhân lực được huấn luyện thành thạo. Do đó, cần lựa chọn đúng bệnh nhân để tránh những can thiệp quá mức không cần thiết.

Hình 4a: Soi buồng tử cung
Hình ảnh đa polyps buồng tử cung.
Nguồn: youtube.com



Hình 4b: Cắt polyps bằng quai cao tần đơn cực
Sinh thiết được hướng dẫn dưới soi buồng tử cung
Nguồn: drkorennaya.ru



Lưu đồ 1: Lưu đồ tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường quanh mãn kinh trên cơ sở dùng siêu âm như phương tiện tiếp cận sơ cấp
Trong lưu đồ, độ dầy nội mạc tử cung qua siêu âm thực hiện qua đường âm đạo vào N4-6 của chu kỳ là thông tin sơ cấp, giúp định hướng các thăm dò thứ cấp, có thể là D&C hay soi buồng tử cung.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TPHM

NGUYÊN TẮC CỦA ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG CƠ NĂNG QUANH MÃN KINH

Sau khi đã loại trừ hoàn toàn các nguyên nhân thực thể, có thể cân nhắc đến việc điều trị các xuất huyết tử cung cơ năng quanh mãn kinh.

Việc quyết định có hay không tiến hành các điều trị cầm máu cho xuất huyết tử cung cơ năng quanh mãn kinh tùy thuộc vào nhiều yếu tố:

- Tình trạng ảnh hưởng của xuất huyết bất thường có nghiêm trọng hay không?
- Tình trạng hoạt động của buồng trứng ở thời điểm hiện tại.
- Các yếu tố tùy hành khác.

Nếu xuất huyết nghiêm trọng, liệu pháp cầm máu nhanh và hiệu quả nhất là nạo buồng tử cung.

Xuất huyết nghiêm trọng phần lớn là do sự sụp đổ của nội mạc tử cung sau một thời gian dài phơi nhiễm với estrogen.

Nạo buồng tử cung giúp cầm máu, và đồng thời cung cấp thêm thông tin mô bệnh học cho xử trí theo sau.

Nếu xuất huyết ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống, và ác tính đã được loại trừ, thì liệu pháp trên nền tảng progestogen có thể được dùng.

Progestogen được chọn là các progestogen có hoạt tính kháng estrogen mạnh, thường là dẫn xuất của nor-19 testosterone. Progestogen có thể được dùng bằng nhiều đường khác nhau. Đường uống, dụng cụ tử cung phóng thích levonorgestrel có thể là các lựa chọn thích hợp.

Các biện pháp khác mang tính xâm lấn hơn ít được lựa chọn cho xuất huyết tử cung cơ năng.

Nội soi buồng tử cung cắt đốt nội mạc cắt bỏ hẳn lớp nội mạc tử cung hoạt động, về bản chất không khác cắt tử cung, là một giải pháp xâm lấn tối thiểu.

Cắt đốt bỏ nội mạc tử cung nhằm giải quyết xuất huyết tử cung cơ năng bất thường được chỉ định ở người không còn có nhu cầu sử dụng tử cung trong mục tiêu sanh con.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. ACOG, Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee opinion. Number 557, April 2013. (Reaffirmed 2015).

Quản lý xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến các nguyên nhân ác tính

Vương Thị Ngọc Lan, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang, Trần Nhật Huy

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các bệnh lý ác tính hay tiền ác tính thường gặp gây xuất huyết tử cung bất thường
2. Trình bày được chiến lược tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến nguyên nhân ác tính
3. Trình bày được nguyên tắc xử trí xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến nguyên nhân ác tính hay tiền ác tính

Các tình trạng ác tính hay tiền ác tính là nguyên nhân quan trọng gây ra xuất huyết tử cung bất thường.

Do đó, đánh giá tình trạng buồng tử cung là cần thiết ở các phụ nữ với xuất huyết tử cung bất thường có kèm yếu tố nguy cơ của bệnh lý ác tính.

Các xuất huyết tử cung bất thường do bệnh lý ác tính hay tiền ác tính thường xảy ra ở phụ nữ lớn tuổi nhưng cũng có thể xảy ra ở các phụ nữ trẻ tuổi có các nguy cơ của ung thư nội mạc tử cung. Trong các nguyên nhân của xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến ác tính, có ba bệnh lý ác tính hay tiền ác tính thường gặp nhất là

1. Ung thư nội mạc tử cung (endometrial carcinoma)
2. Sarcoma thân tử cung (uterine sarcoma)
3. Tăng sinh nội mạc tử cung (endometrial hyperplasia)

Ung thư nội mạc tử cung thường được dẫn trước bởi tăng sinh nội mạc tử cung.

Ung thư nội mạc tử cung là nguyên nhân của khoảng 5-10% các trường hợp xuất huyết tử cung bất thường sau mãn kinh. Tế bào ung thư xuất phát từ nội mạc tử cung (endometrial carcinoma).

Vấn đề khó khăn nhất của sarcoma thân tử cung là nó cho hình ảnh giống một u xơ-cơ tử cung lành tính qua khám lâm sàng, cho một kết quả sinh thiết nội mạc tử cung bình thường về mô học.

Sarcoma thân tử cung chiếm 3-5% các loại u ở tử cung. Sarcoma thân tử cung có thể hiện diện ở phụ nữ xuất huyết tử cung bất thường sau mãn kinh. Sarcoma thân tử cung có thể phát triển từ mô đệm nội mạc tử cung (endometrial stromal sarcomas) hay từ cơ tử cung (uterine sarcoma). Vấn đề khó khăn nhất của sarcoma thân tử cung là nó cho hình ảnh giống một u xơ-cơ tử cung lành tính qua khám lâm sàng, cho một kết quả sinh thiết nội mạc tử cung bình thường về mô học. Chẩn đoán sarcoma thân tử cung chỉ được thực hiện bằng giải phẫu bệnh lý sau khi cắt tử cung.

Tăng sinh nội mạc tử cung là một bệnh lý tiền ung thư của nội mạc tử cung, thường do nội mạc tử cung bị kích thích liên tục của estrogen mà không có progesterone đối kháng.

Tăng sinh nội mạc tử cung được đặc trưng bởi sự tăng sinh của mô tuyến nội mạc tử cung với kích thước và hình dạng không đều. Có sự gia tăng tỉ lệ mô tuyến/mô đệm.

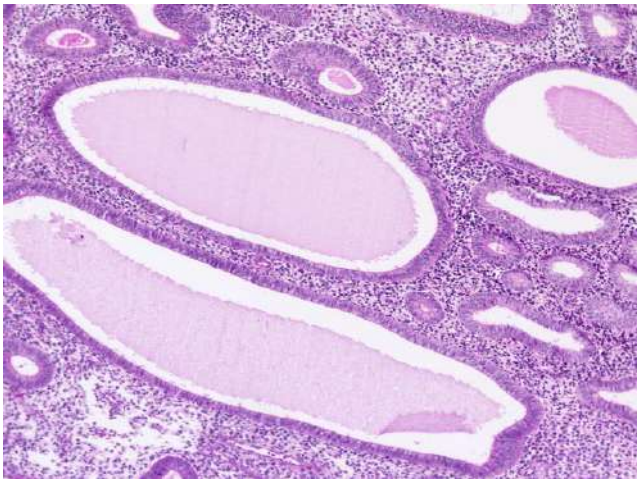
Tăng sinh nội mạc tử cung là một tổn thương tiền ung thư. Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung thay đổi tùy theo đặc tính giải phẫu bệnh học của tăng sinh nội mạc tử cung.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình

Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình khoảng 1%.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình là tăng sinh biểu mô tuyến nội mạc tử cung ở mức độ nhẹ, nhân tế bào bình thường.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình là kết quả của một tình trạng phơi bày quá đáng với kích thích estrogen. Các yếu tố thuận lợi gồm béo phì, hội chứng buồng trứng đa nang, estrogen ngoại sinh và mọi trạng thái cường estrogen khác.



Hình 1: Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình được đặc trưng bởi các tuyến giãn rộng với hình dạng và kích thước rất thay đổi. Có một sự thay đổi nhẹ tỉ lệ tuyến:mô đệm.
Nguồn: webpathology.com

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình

Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình khoảng 3%.

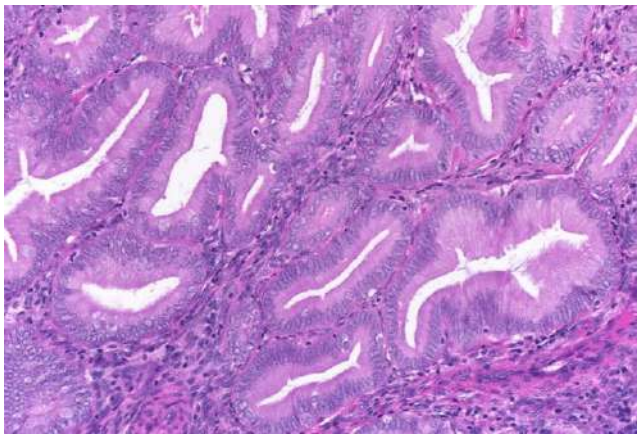
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình có hình ảnh bệnh học là mô tuyến nội mạc tử cung tăng sinh nhiều, thay đổi mạnh tỉ lệ tuyến:mô đệm, với thành phần tuyến chiếm trên 50%, các tuyến nội mạc tử cung sắp xếp lộn xộn. Tuy nhiên, nhân tế bào bình thường.

Tăng sinh nội mạc tử cung đơn giản không điển hình

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản không điển hình có nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung là 8%.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản không điển hình được đặc trưng bằng mô tuyến tăng sinh nhẹ, tuy nhiên,

các tuyến nội mạc tử cung được lót bởi lớp tế bào có nhân to, dị dạng, tăng sắc.

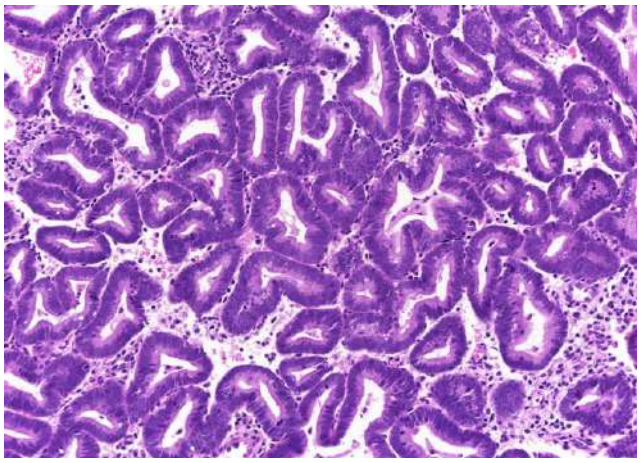


Hình 2: Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình có tăng sinh ken dầy của tuyến nội mạc. Thay đổi mạnh tỉ lệ tuyến:mô đệm. Không có bất thường của nhân tế bào.
Nguồn: webpathology.com

Tăng sinh nội mạc tử cung phức tạp không điển hình

Nguy cơ tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung của tăng sinh nội mạc tử cung phức tạp không điển hình là 29%.

Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp không điển hình có đặc trưng trên mộ bệnh học là các tuyến tăng sinh nhiều, sắp xếp lộn xộn, lòng tuyến được lót bởi các tế bào nhân to, dị dạng và tăng sắc.



Hình 3: Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp không điển hình
Tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp không điển hình với tuyến không đều, đan xen nhau. Các tế bào tuyến không điển hình về nhân.
Nguồn: webpathology.com

Ung thư nội mạc tử cung có các yếu tố nguy cơ sau:

- Tuổi người phụ nữ ≥ 45 tuổi
- Béo phì BMI > 30 kg/m^2
- Chưa từng có thai
- Hội chứng buồng trứng đa nang
- Đái tháo đường
- Ung thư đại trực tràng không phải dạng polyp có di truyền

TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN ÁC TÍNH HAY TIỀN ÁC TÍNH

Khảo sát nội mạc tử cung có vai trò quan trọng trong chẩn đoán xuất huyết tử cung bất thường ở các trường hợp có nghi ngờ ung thư hay tổn thương tiền ung thư.

Khảo sát nội mạc tử cung trong các trường hợp xuất huyết tử cung bất thường có liên quan ác tính hay tiền ác tính là bắt buộc.

Khảo sát nội mạc tử cung có thể được thực hiện bằng các phương pháp xâm nhập hay các phương pháp không xâm nhập.

Các phương pháp xâm nhập gồm: (1) nong nạo buồng tử cung (D&C), (2) sinh thiết nội mạc tử cung và (3) nội soi buồng tử cung.

Nạo sinh thiết từng phần từng là tiêu chuẩn vàng cho khảo sát nội mạc tử cung trước khi có Pipelle.

Nong nạo buồng tử cung (D&C) thường được gọi là nạo sinh thiết nội mạc tử cung. Nếu có kèm theo nạo kênh tử cung thì sẽ được gọi với tên gọi là nạo sinh thiết từng phần (fractional D&C) theo trình tự nạo kênh cổ tử cung trước, rồi đến nong cổ tử cung để nạo buồng tử cung.

Nạo sinh thiết từng phần là tiêu chuẩn vàng cho khảo sát nội mạc tử cung trước khi có Pipelle. Hiện nay, nạo sinh thiết từng phần nội mạc tử cung không còn là kỹ thuật đầu tay trong lấy mẫu nội mạc tử cung vì kỹ thuật mù, có sai số và nguy cơ biến chứng như nhiễm trùng, thủng tử cung.

Sinh thiết nội mạc tử cung bằng ống Pipelle có tỉ lệ phát hiện ung thư nội mạc tử cung tương đương với D&C.

Sinh thiết nội mạc tử cung là thủ thuật lấy mẫu nội mạc tử cung bằng một ống hút nhỏ (Pipelle®). Lấy mẫu qua Pipelle được chứng minh là có tỉ lệ phát hiện ung thư nội mạc tử cung chính xác tương đương với phương pháp nong và nạo buồng tử cung. So với D&C, sinh thiết bằng Pipelle đơn giản hơn, không cần nong cổ tử cung, không cần vô cảm, có thể thực hiện tại phòng khám.

Nội soi buồng tử cung cho phép trực tiếp đánh giá toàn diện buồng tử cung.

Nội soi buồng tử cung cho phép nhìn trực tiếp buồng tử cung, cho phép sinh thiết đúng mục tiêu và tổn thương. Tuy nhiên, soi buồng tử cung cần phẫu thuật viên được huấn luyện, dụng cụ đắt tiền và xâm nhập hơn các kỹ thuật trên.

Các phương pháp không xâm nhập gồm (1) siêu âm với đầu dò âm đạo qui ước, (2) siêu âm bơm nước buồng tử cung và (3) các phương pháp khảo sát hình ảnh không thường qui hay chuyên biệt khác.

Trong chiến lược tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường, siêu âm qua đường âm đạo là tiếp cận sơ cấp, cho phép quyết định các chiến lược tiếp cận thứ cấp đi theo sau đó.

Siêu âm qua đường âm đạo thường là siêu âm thang xám (grey-scale) thực hiện nhằm khảo sát độ dầy của nội mạc tử cung và các hình ảnh bất thường của nội mạc tử cung. Độ dầy nội mạc tử cung được xem như một mốc qui chiếu để thực hiện các khảo sát không xâm lấn (SIS) hay xâm lấn khác (nội soi buồng tử cung).

Siêu âm bơm nước buồng tử cung (SIS) có ưu thế trong khảo sát các cấu trúc bất thường trong lòng tử cung trước khi ra quyết định khảo sát xâm lấn là soi buồng tử cung.

Trong SIS, buồng tử cung được bơm căng bằng nước muối sinh lý, đồng thời thực hiện siêu âm qua đường âm đạo để khảo sát các bất thường cấu trúc của buồng tử cung.

Không đủ bằng chứng về khả năng phát tán tế bào ung thư ngược dòng qua vòi trứng vào ổ bụng khi làm SIS hay nội soi buồng tử cung.

Một trong các quan ngại của phương pháp SIS hay nội soi buồng tử cung là nguy cơ phát tán tế bào ung thư từ nội mạc tử cung qua vòi trứng vào ổ bụng, làm tăng giai đoạn của ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên, một phân tích gộp gần đây cho thấy tần suất tìm thấy tế bào ung thư ở phúc mạc ổ bụng là tương đương ở bệnh nhân có hay không có làm nội soi buồng tử cung trước đó.

Ngoài ra, các tế bào ung thư từ nội mạc tử cung bị đẩy qua vòi trứng vào ổ bụng cũng không chắc sẽ làm tổ và tồn tại. Cần có thêm dữ kiện nghiên cứu về vấn đề này.

Các phương pháp chẩn đoán hình ảnh khác (chụp cắt lớp bụng chậu, MRI) được thực hiện khi có các chỉ định đặc biệt. Tuy nhiên, các kỹ thuật này có giá trị không tốt hơn siêu âm được thực hiện bởi một bác sĩ siêu âm có kinh nghiệm.

Một trong các mục tiêu của khảo sát nội mạc tử cung là lấy mẫu khảo sát mô bệnh học.

Các chỉ định của lấy mẫu nội mạc tử cung để chẩn đoán mô bệnh học gồm:

1. Xuất huyết tử cung bất thường ở các đối tượng nguy cơ cao có ung thư tuyến nội mạc tử cung
2. Phụ nữ hậu mãn kinh có độ dầy nội mạc tử cung trên 4 mm, nhưng không kèm theo xuất huyết thì việc nạo sinh thiết nội mạc tử cung một cách thường quy không được khuyết cáo. Chỉ nên sinh thiết nội mạc tử cung ở các đối tượng này nếu nội mạc tử cung dày trên 11 mm hoặc có các hình ảnh nghi ngờ ác tính như kèm theo tăng sinh mạch máu, dày không đều hoặc có ứ dịch lòng tử cung[1]
3. Nguy cơ cao ung thư nội mạc tử cung [2]
4. Tăng sinh nội mạc tử cung ở phụ nữ không phóng noãn và có kèm vô kinh trên 6 tháng
5. Theo dõi điều trị tăng sinh nội mạc tử cung
6. Bất thường tế bào học cổ tử cung: AGS và bệnh nhân có nguy cơ cao ung thư tuyến nội mạc tử cung

Xuất huyết tử cung bất thường ở các đối tượng nguy cơ cao có ung thư tuyến nội mạc tử cung là chỉ định bắt buộc phải khảo sát mô bệnh học trước khi quyết định phương thức điều trị.

Đối với xuất tử cung bất thường hậu mãn kinh, chỉ định được đặt ra cho mọi trường hợp xuất huyết bất chấp kiểu và lượng xuất huyết như thế nào (xuất huyết điểm hay vết).

Đối với xuất tử cung bất thường ở phụ nữ từ 45 tuổi đến mãn kinh, chỉ định được đặt ra cho mọi trường hợp xuất huyết, bất chấp kiểu xuất huyết, bao gồm: xuất huyết giữa hai kỳ kinh ở các phụ nữ có phóng noãn, xuất huyết tử cung thường xuyên (khoảng cách giữa hai lần hành kinh dưới 21 ngày), xuất huyết nặng (lượng máu mất trên 80 mL) hay kéo dài (số ngày hành kinh nhiều hơn 7 ngày).

Đối với xuất tử cung bất thường ở phụ nữ trẻ hơn 45 tuổi, chỉ định được đặt ra cho xuất huyết tử cung bất thường tồn tại, xảy ra ở cơ địa tiếp xúc với estrogen kéo dài mà không có đối kháng của progesterone (béo phì, không phóng noãn mạn tính) hay thất bại với điều trị nội khoa.

NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN TỔN THƯƠNG ÁC TÍNH HAY TIỀN ÁC TÍNH

Bốn nguyên tắc chính của xử trí xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến bệnh lý ác tính hay tiền ác tính là:

1. Xử trí dựa trên kết quả giải phẫu bệnh lý của mô nội mạc tử cung
2. Progestogen (progestin) là liệu pháp nội khoa chủ yếu do hoạt tính kháng estrogenic cực mạnh
3. Điều trị ngoại khoa là liệu pháp triệt để, khi không có nhu cầu sanh thêm con
4. Việc theo dõi điều trị được thực hiện qua sinh thiết từng phần

Thứ nhất là việc xử trí phải dựa trên kết quả giải phẫu bệnh lý của mô nội mạc tử cung. Không bắt đầu điều trị khi chưa có thông tin về mô bệnh học của nội mạc tử cung.

Đối với ung thư tuyến nội mạc tử cung, điều trị chủ yếu là phẫu thuật. Bắt buộc phải xác định giai đoạn. Tùy theo chẩn đoán giai đoạn, phẫu thuật có thể kết hợp xạ trị hay hóa trị.

Đối với tăng sinh nội mạc tử cung, việc điều trị có thể là nội hay ngoại khoa.

Đối với tăng sinh nội mạc tử cung, lựa chọn phương pháp điều trị nội khoa hay ngoại khoa chủ yếu dựa vào 2 yếu tố:

1. Sự hiện diện của các tế bào không điển hình
2. Mong muốn bảo tồn khả năng sinh sản

Đối với điều trị tăng sinh tuyến nội mạc tử cung điển hình, khuyến cáo điều trị bằng progestin hơn là phẫu thuật.

Đối với điều trị tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, khuyến cáo điều trị progestin là chính, có thể cân nhắc phẫu thuật trong một số trường hợp có chỉ định.

Các phương pháp điều trị tăng sinh nội mạc tử cung bao gồm:

- Cắt tử cung là giải pháp điều trị triệt để
- Điều trị nội tiết. Nội tiết được chọn là các progestins

Theo dõi điều trị bằng cách nạo sinh thiết từng phần để kiểm tra sau điều trị.

Nhịp điệu nạo sinh thiết thay đổi tùy theo mức độ tổn thương.

Đối với tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình, sinh thiết kiểm tra điều trị được đề nghị thực hiện

[1] Asymtomatic endometrial thickening, SOGC, 2010

[2] Điều trị với tamoxifen, hội chứng Lynch, hội chứng Cowden

một lần sau mỗi 3 đến 6 tháng. Việc kiểm tra được tiếp tục cho đến khi kết quả giải phẫu bệnh trở về bình thường.

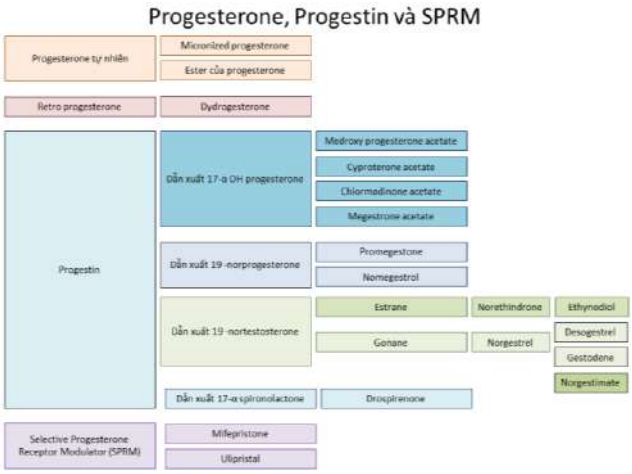
Đối với tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, theo dõi điều trị bằng sinh thiết nội mạc tử cung sau 3 tháng kể từ khi bắt đầu điều trị với progestin. Nếu bệnh vẫn tồn tại, tăng liều progestin. Sinh thiết nội mạc tử cung lặp lại lần nữa sau 3 tháng. Việc kiểm tra được thực hiện với nhịp điệu một lần 3 tháng.

LIỆU PHÁP PROGESTIN

Progestins là các hoạt chất tổng hợp có hoạt tính progestogenic.

Nguồn gốc cua progestin só thể là dẫn xuất của 19-nor testosterone (như levonorgestrel) (LNG) hay ester của dẫn xuất của progesterone với một acid hữu cơ (như medroxyprogesterone acetate) (MPA).

Tác dụng chủ yếu dùng trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung là hoạt tính kháng estrogen.



Hình 4: Các progestins

Các progestin thuốc nhóm dẫn xuất của 19-nor testosterone là các progestin có hoạt tính kháng estrogen mạnh nhất.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TPHCM

Progestin đã được chứng minh là phương pháp điều trị hiệu quả tăng sinh nội mạc tử cung.

Hoạt tính kháng estrogen (anti-estrogenic) của progestin làm mất đi ảnh hưởng của estrogen trên phân bào. Cụ thể là progestin làm thoái triển tăng sinh nội mạc tử cung bằng cách hoạt hóa các thụ thể của progesterone.

Tiếp xúc với progestin cũng làm giảm thụ thể estrogen và progesterone và hoạt hóa các enzymes hydroxylase đẩy mạnh chuyển hóa estradiol thành estrone, là một estrogen yếu hơn estradiol rất nhiều.

Progestin là liệu pháp được khuyến cáo trong điều trị tăng sinh nội mạc tử cung điển hình.

Trong tăng sinh nội mạc tử cung điển hình, phẫu thuật không phải là một giải pháp nên chọn lựa hàng đầu.

Sau điều trị progestin, tỉ lệ thoái triển của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình có thể đạt đến 80%.

Tương tự, sau điều trị progestin, tỉ lệ thoái triển của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung phức tạp điển hình có thể đạt đến 71%.

Progestin có thể là MPA hay LNG.

1. Medroxyprogesterone acetate (MPA) đường uống [3] hay đường tiêm bắp sử dụng dạng kho phóng thích chậm trong mô (depot-MPA) (DMPA) [4].
2. Levonorgestrel (LNG) phóng thích chậm qua một kho đặt tại chỗ trong buồng tử cung [5] .
3. Riêng với tăng sinh tuyến nội mạc tử cung đơn giản điển hình, có thể dùng micronized progesterone [6]. Micronized progesterone không phải là một progestin. Dược chất này là progesterone thiên nhiên, do đó tác dụng kháng estrogen của nó yếu hơn progestin khác.

Trong tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, điều trị progestin vẫn là điều trị chính, tuy nhiên có thể cân nhắc phẫu thuật trong một số trường hợp có chỉ định.

Trong tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình, người ta có xu hướng dùng liên tục các progestin, không có khoảng nghỉ sinh lý, nhằm đạt được mục tiêu khống chế thường trực ảnh hưởng của cường estrogen. Micronized progesterone không phải là thuốc được chọn trong tăng sinh phức tạp không điển hình tuyến nội mạc tử cung, do hoạt tính kháng estrogen không cao như MPA hay LNG.

Sau điều trị progestin, tỉ lệ thoái triển của tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình có thể đạt đến 86%.

Tuy nhiên, tỉ lệ tái phát có thể lên đến 26% với thời gian theo dõi là 11-77 tháng.

Cắt tử cung là phương pháp điều trị triệt để đối với các trường hợp tăng sinh tuyến nội mạc tử cung không điển hình. Chỉ định cắt tử cung được cân nhắc trong các trường hợp mà người phụ nữ đã mãn kinh hay phụ nữ đã đủ con và không còn nguyện vọng sanh thêm con.

[3] Medroxyprogesterone acetate (MPA) (*Provera*®): 10 mg uống mỗi ngày trong ba tháng *hoặc* 10 mg uống mỗi ngày, 12-14 ngày mỗi tháng trong ba tháng.

[4] Depot Medroxyprogesterone acetate (DMPA) (*Depo-Provera*®)150 mg tiêm bắp sâu, một lần mỗi ba tháng.

[5] Dụng cụ tử cung phóng thích hằng định 15-20 µg LNG mỗi ngày. Thời hạn tác dụng 5 năm cho *Mirena*® hay 3 năm với *Liletta*®.

[6] Micronized progesterone (Utrogestan®, Cyclofest®): 100-200 mg đặt âm đạo mỗi ngày, 14 ngày mỗi tháng, trong ba tháng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ACOG, Committee on Gynecologic Practice. Management of Acute Abnormal Uterine Bleeding in Nonpregnant Reproductive-Aged Women. Committee opinion. Number 557, April 2013. (Reaffirmed 2015).

Quản lý xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến thai kỳ

Vương Thị Ngọc Lan, Huỳnh Nguyễn Khánh Trang

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các nguyên nhân của xuất huyết tử cung bất thường trong và sau 3 tháng đầu thai kỳ
2. Trình bày được nguyên tắc tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường trong và sau 3 tháng đầu thai kỳ
3. Trình bày được nguyên tắc xử trí xuất huyết tử cung bất thường trong và sau 3 tháng đầu thai kỳ

CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY XUẤT HUYẾT ÂM ĐẠO Ở PHỤ NỮ MANG THAI

Xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến thai kỳ còn được gọi là xuất huyết âm đạo ở phụ nữ mang thai. Xuất huyết âm đạo khá thường gặp trong thai kỳ. Nguồn gốc của máu thường là từ mẹ hơn là do thai.

Xuất huyết âm đạo trong thai kỳ thường được chia làm hai nhóm, dựa trên tuổi thai và các nguyên nhân thường gặp:

1. Xuất huyết âm đạo trong 3 tháng đầu thai kỳ
2. Xuất huyết âm đạo trong 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ

Xuất huyết âm đạo trong 3 tháng đầu thai kỳ khá thường gặp, xảy ra trong khoảng 20-40% phụ nữ có thai. Các kiểu xuất huyết có thể là nhẹ hay nặng, thỉnh thoảng hay liên tục, không kèm đau bụng hay có kèm theo đau bụng.

Bốn nguyên nhân chính của xuất huyết tử cung bất thường trong 3 tháng đầu thai kỳ (không liên quan đến chấn thương) là:

1. Sẩy thai
2. Thai ngoài tử cung
3. Bệnh nguyên bào nuôi
4. Xuất huyết do làm tổ của phôi

Và chảy máu không do thai ở người mang thai

Nhóm nguyên nhân sẩy thai ở các mức độ khác nhau (dọa sẩy thai, sẩy thai khó tránh, sẩy thai diễn tiến, sẩy thai không trọn, sẩy thai trọn và sẩy thai lưu) là nhóm các nguyên nhân thường gặp nhất. chiếm khoảng 15-20% các thai kỳ có xuất huyết âm đạo.

Thai ngoài tử cung là nguyên nhân ít gặp hơn, chỉ chiếm khoảng khoảng 2% các thai kỳ có xuất huyết âm đạo. Dù ít gặp, nhưng thai ngoài tử cung là nguyên nhân quan trọng, vì vỡ thai ngoài tử cung có thể gây xuất huyết trong ổ bụng nặng, đe dọa tính mạng bệnh nhân.

Bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ là một nguyên nhân tương đối không phải là hiếm. Tại Việt Nam, tần suất xảy ra khoảng 1:200 thai kỳ. Việc nhận biết bệnh nguyên bào nuôi có tầm quan trọng đặc biệt, do khả năng diễn tiến của bệnh đi đến ung thư nguyên bào nuôi.

Hiện tượng làm tổ của phôi có thể gây xuất huyết. Dù rằng xuất huyết này là một hiện tượng sinh lý, nhưng tình trạng xuất huyết do làm tổ này lại gây ra nhiều khó khăn và nhầm lẫn trong thực hiện chẩn đoán.

Bệnh lý tử cung, âm đạo, cổ tử cung (polyps, nhiễm trùng/viêm) không phải là một nguyên nhân xuất huyết âm đạo do thai kỳ chính danh, tuy nhiên do nó xảy ra ở phụ nữ mang thai, nên gây ra khá nhiều lo lắng cho thai phụ, và gây ra nhầm lẫn trong chẩn đoán và xử trí.

Xuất huyết âm đạo trong 3 tháng giữa và cuối thai kỳ ít gặp hơn là xuất huyết âm đạo trong 3 tháng đầu. Các xuất huyết này được xếp chung một nhóm, gọi là xuất huyết xảy ra sau 3 tháng đầu thai kỳ, vì nguyên nhân khá giống nhau.

Các nguyên nhân chính của xuất huyết sau 3 tháng đầu thai kỳ gồm:

- Xuất huyết âm đạo trong trường hợp chuyển dạ do hở eo tử cung (chuyển dạ sau 20 tuần)
- Sẩy thai muộn (sẩy thai xảy ra sau khi kết thúc 3 tháng đầu, nhưng trước 20 tuần)
- Dọa sanh non
- Nhau tiền đạo
- Nhau bong non
- Vỡ tử cung
- Vỡ các mạch máu tiền đạo

CÁC CÔNG CỤ DÙNG TRONG CHIẾN LƯỢC TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN 3 THÁNG ĐẦU THAI KỲ

Mục tiêu của chiến lược tiếp cận là định hướng khảo sát, thiết lập chẩn đoán nguyên nhân khi có thể và loại trừ các nguyên nhân nặng, trầm trọng như thai ngoài tử cung.

Các công cụ dùng trong tiếp cận gồm:

1. Khai thác và tận dụng dữ kiện lâm sàng
2. Siêu âm
3. Khảo sát β-hCG tĩnh và động học β-hCG

Khai thác dữ kiện lâm sàng cung cấp rất nhiều thông tin quan trọng mang tính chất định hướng cho các bước thăm dò kế tiếp.

Khai thác chi tiết tiền sử và bệnh sử là nội dung quan trọng nhất trong mục tiêu tìm kiếm dữ kiện lâm sàng.

Các dữ kiện liên quan đến các lần có thai trước gồm diễn biến, can thiệp và kết cục của các thai kỳ đó. Sanh non tự phát với tuổi thai giảm dần gợi ý một tình trạng suy yếu ở cổ tử cung. Sanh non tự phát với tuổi thai tăng dần gợi ý một tình trạng dị dạng tử cung đang được cải thiện sau mỗi lần mang thai. Tiền sử sanh non với nhiễm trùng sơ sinh gợi ý một tình trạng bất thường của khuẩn hệ âm đạo (microbiome) hay nhiễm liên cầu khuẩn nhóm B (group B *streptococcus*).

Tiền sử thai ngoài tử cung bao gồm hoàn cảnh và bối cảnh xảy ra thai ngoài tử cung, các can thiệp đã thực hiện cho thai ngoài tử cung là điều trị nội khoa hay ngoại khoa, các dữ kiện cung cấp bởi phẫu thuật viên hay tường trình phẫu thuật về tình hình vùng chậu và hoặc về tình trạng di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis* quan sát thấy trong khi phẫu thuật…

Tiền sử sẩy thai liên tiếp làm tăng mạnh nguy cơ sẩy thai ở lần mang thai này nếu không được chẩn đoán và điều trị hợp lý. Thông tin về kiểu sẩy thai, các thăm dò đã được thực hiện trong lần sẩy thai đó, cũng như các thăm dò đã thực hiện sau sẩy thai như khảo sát bệnh học mô sẩy, khảo sát di truyền các sản phẩm thụ thai tống xuất, khảo sát di truyền của bố và/hoặc mẹ, khảo sát các yếu tố tự miễn, bao gồm cả hội chứng kháng phospholipid…

Điều trị hiếm muộn bằng các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản là một nguy cơ của thai ngoài tử cung, cũng như gây khó khăn cho chẩn đoán vị trí thai vì có thể vừa có thai trong tử cung vừa có thai ngoài tử cung (heterotopic pregnancy) trong các trường hợp này. Tuy nhiên, thai sau sinh sản hỗ trợ lại có thể cung cấp những thông tin chính xác và có giá trị liên quan đến tuổi thai.

Dữ kiện liên quan đến lần có thai này là các dữ kiện liên quan đến phương thức có thai như vỡ kế hoạch (thất bại của loại phương pháp tránh thai cụ thể nào) ví dụ như có thai sau tránh thai khẩn cấp thất bại có thể liên quan đến nguy cơ cao sẽ là thai ngoài tử cung, bối cảnh có thai (thai do sinh sản hỗ trợ hay thai tự nhiên).

Lâm sàng còn phải chú trọng đến tính chất của xuất huyết, gồm kiểu xuất huyết, thời gian xuất huyết, triệu chứng đau bụng đi kèm.

Khám lâm sàng mang tính chất cung cấp các dữ kiện bổ sung, củng cố hay bác bỏ các giả định có được qua hỏi tiền sử và bệnh sử

Khám gồm khám tổng quát, đánh giá sinh hiệu, đánh giá lượng máu mất.

Khám bụng tìm phản ứng thành bụng trong trường hợp có xuất huyết nội, hay có tình trạng đau bụng do các nguyên nhân không xác định.

Khám âm đạo nhằm đánh giá kích thước tử cung và so sánh đánh giá sự tương thích với tuổi thai dự đoán có được qua hỏi bệnh. Tìm sự hiện diện của khối cạnh tử cung đau hay không, tình trạng túi cùng sau có căng đau không.

Xem kỹ mô được tống ra từ tử cung.

Siêu âm được xem như là tiếp cận sơ cấp, theo ngay sau phần tìm hiểu và thu thập dữ kiện lâm sàng.

Siêu âm cung cấp các dữ liệu quan trọng về tuổi thai, tính sinh tồn thai và vị trí thai.

Siêu âm làm sáng tỏ các dữ kiện lâm sàng, đồng thời quyết định can thăm dò thứ cấp theo sau siêu âm.

Siêu âm có vai trò quan trọng, được dùng như tiếp cận sơ cấp, đầu tay trong khảo sát nguyên nhân xuất huyết âm đạo trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Tuổi thai định qua siêu âm phải được so sánh với tuổi thai ước tính bằng các dữ kiện lâm sàng. Cân nhắc giá trị của siêu âm và độ tin cậy của dữ liệu lâm sàng sẽ giúp có một ý niệm tốt nhất về tuổi thai, sinh tồn trứng và vị trí thai.

Khi có chênh lệch về tuổi thai trên siêu âm và trên lâm sàng, buộc phải làm sáng tỏ về sinh tồn thai lẫn tuổi thai.

Ở tuổi thai đã được xác định là 5.5-6 tuần, nếu siêu âm không thấy túi thai trong tử cung phải nghĩ đến thai ngoài tử cung.

Ngoài ra, siêu âm có thể phát hiện các trường hợp thai bất thường khác như thai trứng và các dạng thức của bệnh nguyên bào nuôi thai kỳ.

Khảo sát β-hCG tĩnh và động học β-hCG là các khảo sát thứ cấp, theo sau các dữ kiện cung cấp bởi siêu âm.

Có 2 khái niệm quan trọng trong sử dụng β-hCG cho tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường liên quan đến thai kỳ:

- Khái niệm về diễn biến của β-hCG
- Khái niệm về ngưỡng phân định của β-hCG

β-hCG có ý nghĩa quan trọng trong tiên lượng tình trạng thai ở các giai đoạn rất sớm. Ngược lại, vai trò của β-hCG không còn nữa khi siêu âm đã ghi nhận túi thai có phôi và hoạt động tim thai trong tử cung.

Khái niệm thứ nhất liên quan đến β-hCG là sự diễn biến của β-hCG theo thời gian, hay nói cách khác là động học β-hCG.

Trong khái niệm này, một loạt định lượng β-hCG được thực hiện nhằm cung cấp dữ kiện về diễn biến của nồng độ β-hCG theo thời gian.

Khái niệm động học β-hCG có ích lợi trong 6 tuần đầu thai kỳ khi siêu âm chưa phát hiện vị trí túi thai và chưa xác nhận phôi và hoạt động tim thai.

- β-hCG tăng phù hợp cho biết thai sống trong tử cung. 99.9% thai sống trong tử cung có β-hCG tăng trên 35% mỗi 48 giờ. Tuy nhiên, vẫn có khoảng 21% thai ngoài tử cung có kiểu tăng β-hCG như trên.
- β-hCG bình nguyên hay tăng ít, dưới 35% mỗi 48 giờ gợi ý đi tìm một tình trạng thai ngoài tử cung hay thai trong tử cung có diễn biến bất thường.
- β-hCG giảm gợi ý khả năng là thai trong tử cung nhưng có thể là thai lưu, túi thai trống. β-hCG không cho phép loại trừ khả năng có thai ngoài tử cung.

Khái niệm về ngưỡng phân định của nồng độ β-hCG huyết thanh (discrimination zone và cut-off của nó).

Hiện nay, các tiến bộ trong nhận thức về vai trò của khảo sát hình ảnh đã cho phép đưa vào một khái niệm mới hơn, trong đó, khảo sát thứ cấp trong tiếp cận xuất huyết tử cung bất thường được dựa trên việc kết hợp định lượng β-hCG huyết thanh và siêu âm qua đường âm đạo (TVS).

Trong khái niệm này, một ngưỡng phân định (discrimination zone) được giả lập. Mục tiêu của việc thiết lập một cách giả định giá trị của ngưỡng phân định là tạo ra một vùng có khả năng phân định câu trả lời cho câu hỏi chẩn đoán cốt lõi.

Trong xuất huyết 3 tháng đầu thai kỳ, vấn đề thử thách, tức câu hỏi lớn nhất là vị trí làm tổ của thai. Vì thế, ngưỡng phân định được thiết lập, sao cho cùng một lúc phải thỏa mãn 2 kỳ vọng:

1. Nếu nồng độ của β-hCG huyết thanh bên trên ngưỡng này, khả năng tìm thấy hình ảnh của túi thai trong tử cung có độ đặc hiệu cao (Sp: specificity cao)
2. Nếu nồng độ của β-hCG huyết thanh ở bên dưới ngưỡng này thì khả năng bỏ sót thai ngoài tử cung là rất thấp (Se: sensitivity cao).

Ngưỡng cắt của vùng phân định được định (set) phù hợp với điều kiện thực hành. Một ngưỡng cắt được set càng cao thì độ chuyên biệt (specificity) của ngưỡng càng cao, nhưng sẽ mất đi độ nhạy (sensitivity). Ngược lại một ngưỡng cắt được set càng thấp thì độ nhạy của ngưỡng càng cao, nhưng sẽ mất đi độ chuyên biệt.

Trong một thai trong tử cung bình thường, khi nồng độ β-hCG huyết thanh ở trên ngưỡng cắt này thì phải thấy được hình ảnh của thai trong tử cung. Ngưỡng β-hCG thường dùng là 1.500-2.000 mUI/mL để có thể thấy túi đơn thai trong lòng tử cung và ngưỡng này tăng lên 3000 mUI/mL đối với song thai. Khi không thấy hình ảnh túi thai trong buồng tử cung và nồng độ hCG trên ngưỡng phân biệt, thì phải nghĩ đến khả năng có thai ngoài tử cung, với một giá trị dự báo dương (Positive Predictive Value) (PPV) rất cao.

CÁC CÔNG CỤ DÙNG TRONG CHIẾN LƯỢC TIẾP CẬN XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG SAU 3 THÁNG ĐẦU THAI KỲ

Xuất huyết âm đạo 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ được chia thành 2 giai đoạn:

- Trước 20 tuần.
- Sau 20 tuần.

Xuất huyết âm đạo trước 20 tuần được khảo sát gần giống như xuất huyết âm đạo trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Tuy nhiên, ở giai đoạn này, thai ngoài tử cung ở vòi trứng ít gặp hơn, vì trên 95% thai ngoài tử cung ở vòi trứng đã được chẩn đoán hay hay đã có biến chứng vỡ và kết thúc trong 3 tháng đầu thai kỳ.

Xuất huyết âm đạo sau 20 tuần cần được đánh giá khác hơn, do nguyên nhân đa dạng của chúng.

Hỏi bệnh sử và khám lâm sàng tìm các dấu hiệu định hướng

- Đánh giá tình trạng chảy máu nhiều hay ít, còn tiếp tục hay đã ngưng, và có kèm đau bụng không
- Khám tổng quát, sinh hiệu
- Khám bụng tìm cơn gò tử cung, nghe tim thai
- Khám mỏ vịt tìm hiểu nguồn gốc máu chảy từ đâu, tình trạng xóa mở cổ tử cung, chú ý không khám bằng tay vì có thể gây chảy máu trầm trọng hơn

Xét nghiệm hemoglobin/hematocrit và xét nghiệm đông máu ngay nếu bệnh nhân có tình trạng huyết động học không ổn định.

Siêu âm cung cấp các thông tin quan trọng cho chẩn đoán và quyết định xử trí

Siêu âm giúp đánh giá tình trạng thai, các đặc tính về vị trí nhau bám (nhau tiền đạo) hay nhau bong non, chiều dài và hình dạng kênh-lỗ trong cổ tử cung.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VÀ NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ CỦA XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG TRONG 3 THÁNG ĐẦU THAI KỲ

Thai ngoài tử cung được nghĩ đến khi có xuất huyết âm đạo và đau bụng trên một trường hợp có trễ kinh cần nghĩ đến thai ngoài tử cung và tìm cách loại trừ.

Sử dụng khái niệm ngưỡng phân định nhằm thiết lập chẩn đoán thai ngoài tử cung.

Khi sử dụng khái niệm này, nên chọn ngưỡng phân định β-hCG là 1200 hay 1500 mIU/mL. Ngưỡng phân định β-hCG 2000 mIU/mL có độ chuyên rất cao, nhưng sẽ bỏ sót rất nhiều chẩn đoán thai ngoài tử cung.

Khái niệm thai không xác định vị trí (pregnancy of unknown location) (PUL) là một khái niệm rất hữu dụng cho quan điểm theo dõi các trường hợp nghi ngờ.

Cũng có thể dùng khái niệm diễn biến của β-hCG. β-hCG bình nguyên hay tăng ít và siêu âm không thấy túi thai trong tử cung cũng nên nghĩ đến thai ngoài tử cung.

Có 2 cách xử trí thai ngoài tử cung:

- Nội khoa: sử dụng methotrexate khi khối thai ngoài tử cung nhỏ, chưa vỡ, nồng độ β-hCG không quá cao
- Ngoại khoa được chỉ định khi thất bại điều trị nội khoa hay khi khối thai lớn, hay khi khối thai nằm ở góc tử cung, hay khi nồng độ β-hCG cao, khối thai ngoài tử cung đã vỡ. Điều trị ngoại khoa có thể là bảo tồn vòi trứng hay cắt vòi trứng.

Dọa sẩy thai với xuất huyết tử cung nhưng cổ tử cung còn đóng. Tình trạng thai cần được xác nhận qua siêu âm.

Thai sống trong tử cung. Khoảng 90-96% xuất huyết âm đạo trong 7-11 tuần có thai sống trong tử cung không thật sự sẩy thai. Do đó, trường hợp này được gọi là dọa sẩy thai. Cơ chế của xuất huyết này có thể do vỡ một mạch máu ở màng rụng chỗ tiếp giáp mẹ-thai. Siêu âm có thể không tìm thấy vị trí xuất huyết hay có thể thấy khối máu tụ dưới màng đệm. Điều trị chỉ là theo dõi tình trạng xuất huyết, chờ xuất huyết tự giới hạn.

Sẩy thai khó tránh với xuất huyết tử cung nhiều, cổ tử cung đã mở, chảy máu tăng dần kèm theo đau bụng do gò tử cung. Có thể thấy mô thai thập thò ở cổ tử cung và mô thai thường bị tống vào âm đạo trong một thời gian ngắn sau đó. Xử trí tùy theo tình trạng tống xuất. Có thể là theo dõi đơn thuần. Có thể dùng thuốc có hoạt tính oxytocics để hỗ trợ. Hút nạo để làm sạch buồng tử cung là một biện pháp không nên thực hiện thường qui, chỉ thực hiện khi chảy máu rất nhiều, cần kết thúc nhanh chóng.

Sẩy thai trọn thường thấy nếu sẩy thai trước 12 tuần. Trường hợp này mô thai đã được tống xuất hoàn toàn ra khỏi tử cung, khám lâm sàng thấy tử cung nhỏ hơn tuổi thai, cổ tử cung có thể đóng hay mở, chảy máu âm đạo chỉ còn ít và chỉ còn đau bụng nhẹ. Siêu âm thấy lòng tử cung trống.

Phân biệt sẩy thai trọn và thai ngoài tử cung dựa vào (1) sự hiện diện của mô thai-nhau lẫn với máu chảy ra ngoài, (2) nồng độ β-hCG giảm sau tống xuất và (3) bệnh nhân mô tả giảm đau bụng và giảm chảy máu sau khi thấy mô được tống xuất ra ngoài.

Sẩy thai không trọn với một phần các sản phẩm thụ thai vẫn còn kẹt lại trong buồng tử cung sau khi mô thai và màng thai đã được tống xuất. Sẩy thai không trọn thường xảy ra ở tuổi thai cuối 3 tháng đầu hay 3 tháng giữa thai kỳ. Khám thấy cổ tử cung mở, tử cung nhỏ hơn tuổi thai nhưng không co hồi tốt. Chảy máu có thể nhiều hay ít, vẫn còn đau bụng. Siêu âm thấy còn mô trong lòng tử cung.

Xử trí bằng cách hút nạo làm sạch buồng tử cung, cho phép tử cung co hồi tốt. Cẩn thận lưu ý rằng là hình ảnh siêu âm của máu cục sau sẩy thai trọn khá giống với hình ảnh của sót sản phẩm thụ thai.

Một trong những chẩn đoán phân biệt khó khăn nhất của sẩy thai không trọn là phân biệt với thai ngoài tử cung. Khái niệm ngưỡng phân định, động học của β-hCG và phân tích các đặc điểm khảo sát hình ảnh sẽ giúp cho phân định.

Thai lưu được hiểu là tình trạng thai ngưng phát triển hay chết trong tử cung trước 20 tuần. Người phụ nữ có thể cảm thấy nghén, căng ngực ít đi. Chảy máu âm đạo thường ít, cổ tử cung đóng. Siêu âm thấy túi thai trống không phôi (blighted ovum) hay có phôi nhưng không có hoạt động tim thai. Xử trí có thể là chờ đợi thai sẩy tự nhiên hay dùng thuốc gây sẩy thai nếu thai không tử sẩy (thường là dùng misoprostol đơn thuần). Hút lòng tử cung cũng là một lựa chọn.

Phôi làm tổ cũng gây chảy máu. Đây là chẩn đoán loại trừ.

Kiểu xuất huyết này thường là ít, vài giọt trong 10-14 ngày đầu sau thụ tinh hay tại thời điểm vừa trễ kinh.

Thỉnh thoảng, chảy máu có thể nhiều trong vài trường hợp có thể như có kinh bình thường, gây tâm lý lo ngại. Không cần xử trí gì trong trường hợp này.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VÀ NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ CỦA XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG TRONG 3 THÁNG GIỮA VÀ TRƯỚC 20 TUẦN

Hở eo tử cung là một chẩn đoán lâm sàng.

Chẩn đoán khi cổ tử cung xóa mở, màng ối bị đẩy ra khỏi lỗ trong cổ tử cung trong điều kiện không có cơn co tử cung.

Khai thác tiền sử là quan trọng. Tiền sử can thiệp trên cổ tử cung như khoét chóp cổ tử cung là một gợi ý. Tiền sử sanh non kiểu: đột ngột vỡ ối rồi sanh cực nhanh không kèm đau bụng một bé còn sống, với tuổi thai nhỏ dần qua các lần sanh là một tiền sử đặc trưng.

Triệu chứng gồm xuất huyết âm đạo vài giọt hay nhiều, dịch âm đạo nhiều, nhầy, nâu, cảm giác khó chịu ở phần thấp của tử cung hay đau lưng.

Một số bệnh nhân không có triệu chứng, siêu âm giúp ghi nhận cổ tử cung ngắn với tiền căn sinh non.

Xử trí bằng cách khâu cổ tử cung hay có thể đặt vòng nâng cổ tử cung.

Nhau bong non có thể xảy ra trước 20 tuần với các đặc điểm chảy máu kèm đau bụng nhiều. Tử cung gò liên tục, không phân biệt khoảng nghỉ.

Diễn biến nặng, rối loạn đông máu do tăng tiêu thụ và gây tiêu sợi huyết thứ phát.

Trong nhau bong non, siêu âm không mang lại nhiều thông tin. Khối máu tụ sau nhau không phải dễ nhận ra trên siêu âm. thấy khối máu tụ sau nhau, tách nhau ra khỏi màng rụng đáy. Diễn tiến thường là cổ tử cung mở nhanh và thai bị tống xuất ra ngoài. Ở tuổi thai này, thai không thể sống được khi ra khỏi tử cung.

Sẩy thai được chẩn đoán và xử trí như trong 3 tháng đầu.

CHẨN ĐOÁN PHÂN BIỆT VÀ NGUYÊN TẮC XỬ TRÍ CỦA XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG TRONG 3 THÁNG GIỮA VÀ SAU 20 TUẦN

Liên quan đến xuất huyết sau 20 tuần, các nguyên nhân là nhau tiền đạo, nhau bong non, vỡ các mạch máu tiền đạo và vỡ tử cung được trình bày riêng và đầy đủ trong chương trình sản khoa [1].

[1] Bài giảng Sản khoa, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, 2016. Chủ đề: Cấp cứu Sản khoa.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

Dẫn nhập về các bệnh lây qua tình dục

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được định nghĩa của các bệnh lây qua tình dục
2. Trình bày được chiến lược chung để phòng tránh các bệnh lây qua tình dục

ĐỊNH NGHĨA CÁC BỆNH LÂY QUA TÌNH DỤC

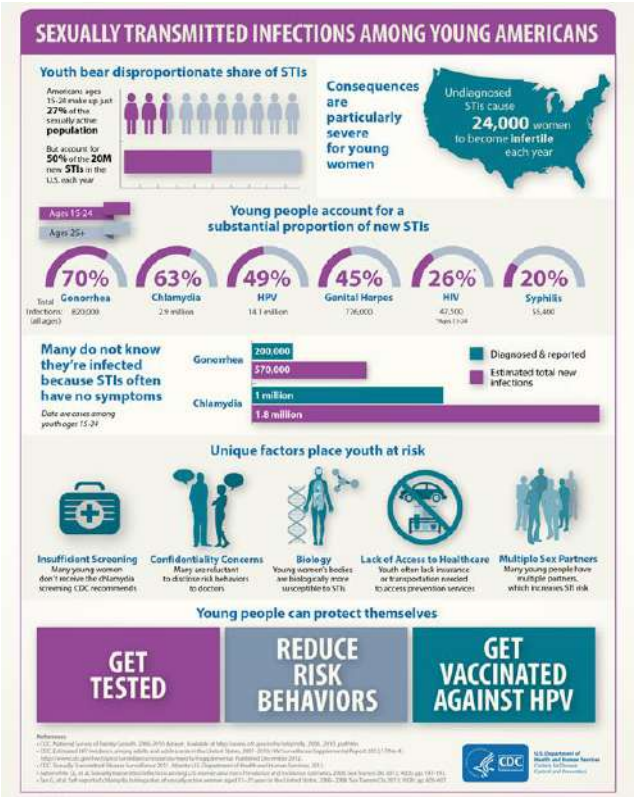
Các bệnh lây qua tình dục (sexually transmitted diseases) (STDs) hay còn gọi là các nhiễm khuẩn lây qua tình dục (sexually transmitted infections) (STIs) là các biểu hiện lâm sàng và tình trạng nhiễm trùng gây ra bởi các tác nhân mắc phải qua hoạt động tình dục [1].

Bệnh lây qua tình dục là một vấn đề phụ khoa thường gặp nhất ở các phụ nữ có quan hệ tình dục.

Bệnh lây qua sự tiếp xúc da-da hoặc qua các dịch tiết hay chất bài tiết của cơ thể. Bệnh có thể lây qua miệng, âm đạo hay hậu môn.

Bệnh lây qua tình dục có nguy cơ cao dẫn tới hiếm muộn, ung thư và thậm chí tử vong.

NGĂN NGỪA CÁC BỆNH LÂY QUA TÌNH DỤC



Hình 1: Tờ rơi của CDC về phòng ngừa STIs cho người trẻ: "Hãy đi xét nghiệm, hãy giảm hành vi nguy cơ và hãy chủng ngừa phòng HPV"
Nguồn: CDC.gov

Ngăn ngừa và kiểm soát bệnh lây qua tình dục/nhiễm HIV dựa trên 5 điều chính sau:

- Đánh giá chính xác nguy cơ và tư vấn đối tượng nguy cơ nên tránh bệnh lây qua tình dục bằng cách thay đổi hành vi và sử dụng các biện pháp an toàn tình dục.
- Chích ngừa đối tượng có nguy cơ đối với các bệnh lây qua tình dục có vaccine.
- Xác định người bị nhiễm bệnh lây qua tình dục không triệu chứng và người có triệu chứng.
- Chẩn đoán, điều trị hiệu quả, tư vấn và theo dõi người đã bị nhiễm.
- Đánh giá, điều trị và tư vấn bạn tình của các bệnh nhân nhiễm bệnh lây qua tình dục.

Đánh giá nguy cơ bệnh lây qua tình dục/HIV

Dự phòng đầu tiên của bệnh lây qua tình dục bao gồm thực hiện đánh giá hành vi nguy cơ như:

- Đánh giá hành vi tình dục có nguy cơ mắc bệnh.
- Nguy cơ sinh học (xét nghiệm tìm các dấu hiệu nguy cơ nhiễm HIV).

Trong các trung tâm chăm sóc sức khỏe nên thường quy hỏi về bệnh sử tình dục để tìm được yếu tố nguy cơ.

Tầm soát bệnh lây qua tình dục là cần thiết và giúp đánh giá nguy cơ bệnh lây qua tình dục/HIV tại các trung tâm chăm sóc sức khỏe.

Các bệnh nhân đến khám điều trị một bệnh trong nhóm bệnh lây qua tình dục nên được xét nghiệm chẩn đoán HIV và các tác nhân khác của bệnh lây qua tình dục.

Các bệnh nhân nên được thông báo các xét nghiệm bệnh lây qua tình dục được xét nghiệm và một số bệnh lây qua tình dục thường gặp nhưng không xét nghiệm (như herpes sinh dục và Human Papilloma Virus).

Chích ngừa

Chích ngừa là một trong những phương pháp hiệu quả nhất để ngăn ngừa Human Papilloma Virus (HPV) [2], viêm gan siêu vi A và viêm gan siêu vi B.

Chích ngừa HPV được khuyến cáo thường quy cho tất cả các bé trai và bé gái từ 11 hay 12 tuổi. Có thể chích sớm hơn, khi các trẻ được 9-10 tuổi.

Với những người chưa chích, có thể chích ngừa cho tới 26 tuổi đối với nữ và 21 tuổi đối với nam.

Đối với người nhiễm HIV, chích ngừa HPV được khuyến cáo tới 26 tuổi.

[1] Định nghĩa phát biểu bởi Trung tâm Kiểm soát và Dự phòng Bệnh tật (Centers for Disease Control and Prevention) (CDC), Hoa Kỳ, 2015. Thuật ngữ STDs được dùng bởi CDC. Trong khi đó Hiệp hội các nhà Phụ khoa và Sản khoa Hoa Kỳ (ACOG) có xu hướng dùng thuật ngữ STIs.

[2] Xem bài "Vaccine Human Papilloma Virus".

Chích ngừa viêm gan siêu vi B được khuyến cáo cho tất cả những người chưa nhiễm bệnh đang được đánh giá hay điều trị bệnh lây qua tình dục.

Ngoài ra, cũng khuyến cáo chích ngừa viêm gan siêu vi A và viêm gan siêu vi B cho các đối tượng nghiện ma túy, nhiễm HIV mà chưa bị viêm gan.

Bao cao su

Sử dụng bao cao su cho nam giới có hiệu quả cao ngăn ngừa HIV qua đường tình dục.

Bao cao su cũng có giá trị ngăn ngừa nhiễm *Chlamydia trachomatis*, lậu và *Trichomonas vaginalis*.

Nhờ giảm các bệnh nhiễm trùng đường sinh dục dưới, bao cao su có hiệu quả giảm viêm vùng chậu.

Ngoài ra, dùng bao cao su *làm giảm* nguy cơ nhiễm HPV, herpes sinh dục, viêm gan B, giang mai, hạ cam mềm.

Không giao hợp và giảm bạn tình là cách đáng tin cậy nhất để ngăn lây lan bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Trong giai đoạn điều trị bệnh lây qua tình dục, nên khuyến cáo không giao hợp cho tới khi điều trị xong.

Điều trị cho bạn tình

Điều trị bạn tình là can thiệp quan trọng để ngăn ngừa tái nhiễm ở người bị nhiễm bệnh lây qua tình dục.

Người bị nhiễm bệnh lây qua tình dục nên thông báo để cho bạn tình đi khám và xác định bệnh.

Điều trị bạn tình là can thiệp quan trọng để ngăn ngừa tái nhiễm ở người bị nhiễm bệnh lây qua tình dục. Bạn tình nên được điều trị thuốc không cần thăm khám và xét nghiệm. Tuy nhiên, bạn tình nên được khuyến cáo khám kiểm tra.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Nhiễm *Neisseria gonorrhoeae*

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

Mục tiêu bài giảng

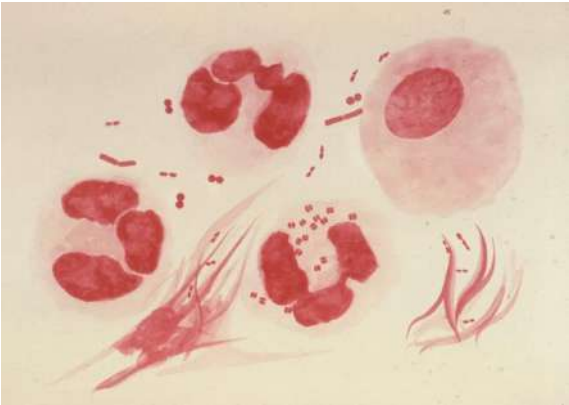
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được bệnh sinh của nhiễm *Neisseria gonorrhoeae*
2. Trình bày được di chứng của nhiễm *Neisseria gonorrhoeae*
3. Trình bày được nguyên lý của điều trị nhiễm *Neisseria gonorrhoeae*

NHIỄM *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Neisseria gonorrhoeae là một loại song cầu gram âm sống trong tế bào.

Nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* là bệnh nhiễm trùng thường gặp thứ nhì trong các bệnh lây qua tình dục. Tỉ lệ nhiễm bệnh cao nhất ở độ tuổi vị thành niên và người trẻ tuổi.



Hình 1: *Neisseria gonorrhoeae* trên tiêu bản nhuộm Gram
N. gonorrhoeae là các song cầu Gram âm, hình hạt cà phê, nằm ở trong tế bào.
Nguồn: vardb.org

Nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* dẫn tới viêm vùng chậu với nguy cơ gây hiếm muộn-vô sinh do bởi sự hình thành viêm dính vùng chậu, tổn thương tai vòi và tai vòi ứ nước.

Nhiễm lậu cầu tạo thuận lợi cho nhiễm HIV.

Ở nam giới, có biểu hiện viêm niệu đạo với tiểu mủ.

Ở phụ nữ, các triệu chứng thường nhẹ và dễ bỏ qua bao gồm chảy dịch mủ từ niệu đạo, tuyến Skene, cổ tử cung, âm đạo và hậu môn.

Sau 3-5 ngày ủ bệnh, các triệu chứng nhiễm lậu cầu sẽ biểu hiện.

Tuy nhiên, nhiễm không triệu chứng thường gặp hơn, ở cả nam và nữ.

Ở nam giới, có biểu hiện viêm niệu đạo với tiểu mủ. Triệu chứng điển hình được mô tả là triệu chứng giọt mủ buổi sáng ở đầu niệu đạo.

Ở phụ nữ, các triệu chứng thường nhẹ và dễ bỏ qua bao gồm chảy dịch mủ từ niệu đạo, tuyến Skène, cổ tử cung, âm đạo và hậu môn. Huyết trắng vàng xanh chảy ra từ cổ tử cung là dấu hiệu gợi ý viêm cổ tử cung do lậu cầu hoặc *Chlamydia trachomatis*. Nhiễm trùng tuyến Bartholin có thể dẫn tới áp-xe, nhiễm trùng tái phát hoặc nang tuyến Bartholin. Khi tuyến sưng và đau có thể phải rạch mủ.

Nhiễm lậu hầu họng đa số không triệu chứng. Lậu hầu họng thường gặp ở các đối tượng có khẩu giao.

Hình 2a: (trái) Triệu chứng "giọt buổi sáng", đặc trưng của viêm mủ niệu đạo do lậu ở nam, xuất hiện vài ngày sau nhiễm bệnh, kèm theo tiểu buốt, gắt, tiểu mủ
Nguồn: smellyvaginaldischarge.net

Hình 2b: (phải) Áp-xe tuyến Bartholin. Trong hình ghi nhận tuyến Bartholin bên trái viêm cấp, sưng, nóng, đau
Nguồn: dronuma.com.au

Hình 2c: Nhiễm lậu cầu hầu họng
Nguồn: stdpictures.org

CHẨN ĐOÁN NHIỄM *NEISSERIA GONORRHOEAE*

Xét nghiệm chuyên biệt tìm *Neisseria gonorrhoeae* nên được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân có nguy cơ hoặc nghi ngờ nhiễm lậu cầu.

Chẩn đoán chính xác sẽ giúp giảm các biến chứng, tái nhiễm trùng, và lây lan bệnh.

Với bệnh nhân nam có triệu chứng có thể nhuộm gram để tìm *Neisseria gonorrhoeae*. Trên bệnh phẩm nhuộm Gram sẽ tìm thấy song cầu Gram âm hình hạt cà phê.

Tuy nhiên, đối với bệnh nhân nữ và bệnh nhân nam không có triệu chứng thì cần chọn cấy hay NAAT.

Sử dụng phương pháp cấy và NAAT để tìm *Neisseria gonorrhoeae* trong mẫu lấy từ kênh cổ tử cung (đối với nữ) và từ niệu đạo (đối với nam).

Sử dụng phương pháp cấy và NAAT để tìm *Neisseria gonorrhoeae* trong mẫu lấy từ kênh cổ tử cung (đối với nữ) và từ niệu đạo (đối với nam).

Cấy còn là phương pháp có thể thực hiện đối với các mẫu từ hầu họng và trực tràng.

NAAT có độ nhạy và độ chuyên rất cao[1]. Khảo sát này có nguyên lý là tìm sự hiện diện của DNA của *Neisseria gonorrhoeae* từ nước tiểu (đầu dòng) và dịch tiết kênh cổ tử cung. NAAT không có giá trị trong mẫu dịch tiết âm đạo và tuyến tiền đình.

Khuyến cáo tầm soát bằng NAAT với các đối tượng có nguy cơ cao vì hầu hết phụ nữ nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* không triệu chứng.

Các bệnh nhân nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* nên được xét nghiệm các bệnh lây qua đường tình dục khác như là HIV, *Chlamydia trachomatis* và giang mai.

ĐIỀU TRỊ NHIỄM NEISSERIA GONORRHOEAE

Điều trị tích cực cho các bệnh nhân bị nghi ngờ hoặc xác định nhiễm lậu cầu để ngăn những hậu quả sau đó.

Bởi vì sự bùng phát của các *Neisseria gonorrhoeae* kháng Quinolone nên kháng sinh này không được sử dụng.

Khuyến cáo điều trị tiêm bắp ceftriaxone kết hợp doxycycline hoặc azithromycine.

Tình trạng kháng thuốc của *Neisseria gonorrhoeae* ngày càng có xu hướng gia tăng. *Neisseria gonorrhoeae* kháng cephalosporins phổ rộng[2] là rất phổ biến. Tình trạng này đã được báo cáo ở 50 quốc gia (tỉ lệ 66%).

Sử dụng phác đồ dùng cùng lúc hai kháng sinh với cơ chế tác động khác nhau (như cephalosporin và azithromycin) có thể làm giảm tình trạng chọn lọc và lan rộng của *Neisseria gonorrhoeae* kháng thuốc.

Phác đồ khuyến cáo cho nhiễm lậu cầu tại cổ tử cung, niệu đạo và trực tràng không biến chứng

Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp 1 liều duy nhất

kết hợp

Azithromycin 1g uống 1 liều duy nhất

Nếu không thể dùng ceftriaxone:

Phác đồ thay thế cho nhiễm lậu cầu tại cổ tử cung, niệu đạo và trực tràng không biến chứng không thể dùng ceftriaxone

Cefixime 400 mg uống 1 liều duy nhất

kết hợp

Azithromycin 1 g uống 1 liều duy nhất

Do khả năng cùng nhiễm *Chlamydia trachomatis*, các bệnh nhân nên điều trị *Chlamydia trachomatis*, trừ khi *Chlamydia trachomatis* được loại bởi xét nghiệm NAAT.

Nhiễm lậu hầu họng khó điều trị triệt để hơn nhiễm lậu ở đường niệu-dục và hậu môn. Vì vậy, nên hỏi các bệnh nhân bị lậu đường niệu dục về vấn đề giao hợp đường miệng, để chọn phác đồ điều trị cho nhiễm lậu hầu họng.

Đánh giá lại 1 bệnh nhân 1 tuần sau đó: kiểm tra các triệu chứng, thiết lập các mối quan hệ nguy cơ nhiễm bệnh, và tư vấn về tình trạng bệnh.

Phác đồ khuyến cáo cho nhiễm lậu cầu hầu-họng không biến chứng

Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp 1 liều duy nhất

Kết hợp

Azithromycin 1g uống 1 liều duy nhất

Các bệnh nhân nhận điều trị lậu nên kiểm tra HIV, *Chlamydia* và giang mai.

Để giảm lan truyền bệnh, người đang điều trị nhiễm lậu không giao hợp trong vòng 7 ngày sau điều trị và hết các triệu chứng nếu có.

Không giao hợp cho đến khi bạn tình điều trị xong.

Không giao hợp với (các) người bạn tình mà bệnh nhân có quan hệ tình dục trong 2 tháng trước đó nếu như (các) bạn tình đó chưa được điều trị.

Xét nghiệm kiểm tra lại không cần thiết cho các bệnh nhân bị nhiễm lậu đường niệu dục hoặc hậu môn không biến chứng điều trị đúng theo phác đồ.

Nhưng nếu bệnh nhân nhiễm lậu dùng phác đồ thay thế nên xét nghiệm kiểm tra lại sau 14 ngày.

Một số khuyến cáo cho rằng nên xét nghiệm NAAT cho các trường hợp nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* hầu họng, cổ tử cung hay hậu môn sau 2 tuần điều trị[3].

Các bệnh nhân nhiễm lậu nên xét nghiệm kiểm tra lại 3 tháng sau. Nếu kết quả âm tính nên kiểm tra lại 12 tháng sau.

[1] Hơn nữa, các kit chẩn đoán thường là các kit NAAT combo 2 trong 1, gồm cả *C. trachomatis* và *N. gonorhhoeae*.

[2] Cefixim và hiếm hơn là Ceftriaxone.

[3] http://www.sti.guidelines.org.au/sexually-transmissible-infections/gonorrhoea#follow-up

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Nhiễm *Chlamydia trachomatis*

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được bệnh sinh của nhiễm *Chlamydia trachomatis*
2. Trình bày được di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis*
3. Trình bày được nguyên lý của điều trị nhiễm *Chlamydia trachomatis*

NHIỄM *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Chlamydia trachomatis là tác nhân gây bệnh lây qua tình dục rất phổ biến và để lại nhiều di chứng.

Chlamydia trachomatis là vi khuẩn gram âm sống bắt buộc trong tế bào. *Chlamydia trachomatis* không có khả năng chuyển hóa và phản ứng sinh hóa để tạo thành adenosine triphosphate (ATP).

Chlamydia trachomatis thường tác động lên các tế bào biểu mô trụ tuyến.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* là bệnh nhiễm trùng thường gặp nhất ở Mỹ. Ở các nước đang phát triển, tần suất của nhiễm *Chlamydia trachomatis* cũng đã gia tăng đáng kể và cũng trở thành một trong những tác nhân gây bệnh lây qua tình dục thường gặp nhất.

Dù rằng ½ số bệnh nhân sẽ thành công trong việc tự thanh thải *Chlamydia trachomatis*, nhưng đối với ½ còn lại, sẽ không thành công trong việc tự thanh thải *Chlamydia trachomatis*, do thất bại của đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích ứng. Ở các cá thể này, *Chlamydia trachomatis* sẽ chuyển sang dạng tồn tại kéo dài với nhiều di chứng, thông qua tiến trình viêm và tiến trình tự miễn gây bởi *Chlamydia trachomatis* Heat Shock Protein 60 kDa.

Các di chứng gồm viêm vùng chậu mạn dẫn tới hậu quả trầm trọng bao gồm thai ngoài tử cung, đau vùng chậu mạn và hiếm muộn có liên quan đến yếu tố vòi Fallope.

Ở sơ sinh, do lây truyền dọc lúc sanh, nhiễm *Chlamydia trachomatis* cũng gây ra viêm niệu đạo và viêm kết mạc mắt không do lậu cầu.

Do nhiễm *Chlamydia trachomatis* không được điều trị sẽ gây ra những hậu quả trầm trọng, nên CDC khuyến cáo thực hiện xét nghiệm tầm soát thường qui nhiễm *Chlamydia trachomatis* mỗi năm ở các phụ nữ đã có giao hợp tuổi dưới 25.

Với các phụ nữ trên 25 tuổi, nên xét nghiệm tầm soát nhiễm *Chlamydia trachomatis* mỗi năm nếu như họ có các yếu tố nguy cơ như có nhiều bạn tình hay có bạn tình mới.

CHẨN ĐOÁN NHIỄM *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* gây 2 nhóm triệu chứng:

1. Viêm cổ tử cung cấp (cervicitis).
2. Di chứng viêm sinh dục trên do *Chlamydia trachomatis*.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* có thể không triệu chứng, hoặc biểu hiện lâm sàng mơ hồ và không đặc hiệu.

Các triệu chứng có thể có gồm huyết trắng bất thường và ra huyết âm đạo bất thường.

Viêm cổ tử cung với biểu hiện viêm cổ tử cung nhầy mủ cùng với lộ tuyến cổ tử cung dễ chảy máu cũng gợi ý nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

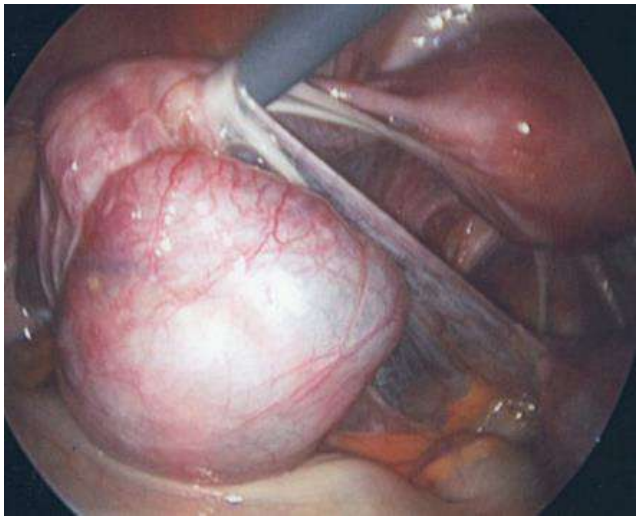
Hình 1: Viêm cổ tử cung do *Chlamydia trachomatis*
Viêm cổ tử cung với biểu hiện cổ tử cung nhầy mủ, lộ tuyến cổ tử cung dễ chảy máu cũng gợi ý nhiễm *Chlamydia trachomatis*.
Nguồn: sharinginhealth.ca

Viêm vòi Fallope với di chứng tổn thương chức năng của vòi Fallope là một kết cục phổ biến của nhiễm *Chlamydia trachomatis* [1]. Vòi Fallope mất chức năng, gây thai ngoài tử cung hay tắc nghẽn, ứ dịch.

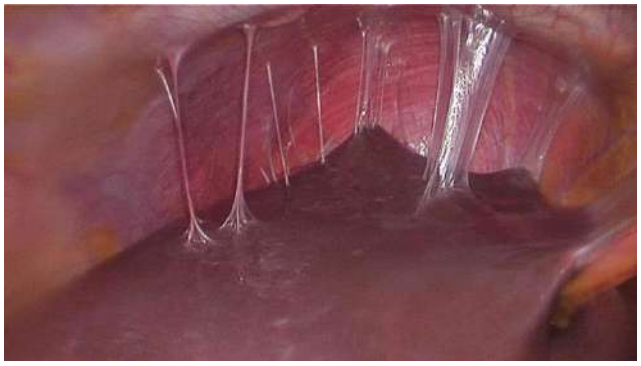
Viêm vòi Fallope do *Chlamydia trachomatis* có thể là một biểu hiện cấp tính, trong đó có đáp ứng thiên lệch của các Th1 (T helper cell 1) với quá tiết IFN-γ (interferon γ) gây mất cân bằng với Th2, gây hệ quả phá hủy trực tiếp cấu trúc mô.

Tuy nhiên, viêm vòi Fallope thường gặp hơn trong các dạng tồn tại kéo dài của *Chlamydia trachomatis*, trong đó chính *Chlamydia trachomatis* HSP 60 IgG do cơ thể vật chủ sản xuất ra gây ra một hiện tượng phá hủy mô có nguồn gốc miễn nhiễm. Trong trường hợp này, tổn thương tiến triển âm thầm và cuối cùng dẫn đến vô sinh có liên quan đến yếu tố vòi Fallope.

[1] Ở Châu Âu, các mô hình toán học cho phép tính ra rằng chỉ có khoảng 5-15% dân số có nhiễm *Chlamydia trachomatis* lần đầu sẽ có di chứng. Tại Việt Nam, do không thể thực hiện được mô hình toán học cho phép tính, nhưng tại các nước đang phát triển, có đến gần ½ hay hơn nữa nhiễm *Chlamydia trachomatis* sẽ để lại di chứng.



Hình 2: Ứ dịch vòi Fallope và dính vùng chậu, di chứng của *Chlamydia trachomatis* là nguyên nhân chính của hiếm muộn sau nhiễm *Chlamydia trachomatis*
Nguồn: familyfertility.com



Hình 3: Dính trên gan (Hội chứng Fitz-Huge-Curtis) đặc trưng của *Chlamydia trachomatis*
Nguồn: wikimedia.org

Do tình trạng nhiễm *Chlamydia trachomatis* thường hay đi cùng nhiễm *Neisseria gonorrhea*, nên đặt ra 2 vấn đề lớn:

1. Khi có nhiễm lậu cầu thì nên xét nghiệm tìm sự hiện diện song hành của *Chlamydia trachomatis.*
2. Do việc điều trị lậu với các beta-lactamin sẽ thúc đẩy *Chlamydia trachomatis* chuyển sang dạng tồn tại kéo dài nên nếu nhiễm *Neisseria gonorrhea* đã được xác nhận thì việc điều trị *Neisseria gonorrhea* phải thực hiện khi đã khảo sát *Chlamydia trachomatis* hoặc phải tránh việc dùng beta-lactamin.

Miễn dịch huỳnh quang, miễn dịch men *Chlamydia trachomatis* IgG không được xem là xét nghiệm tốt cho tầm soát *Chlamydia trachomatis* vì sự tồn tại của IgG rất ngắn ngủi. Khả năng bảo vệ miễn dịch với IgG là bất định. *Chlamydia trachomatis* IgG liên quan chủ yếu đến dạng tồn tại kéo dài của *Chlamydia trachomatis*.

Trong các xét nghiệm tìm *Chlamydia trachomatis*, CDC khuyến cáo sử dụng nucleic acid amplication tests (NAATs).

NAATs là xét nghiệm có độ nhạy nhất tìm *Chlamydia trachomatis* trong dịch tiết kênh cổ tử cung. Nếu các trường hợp không lấy được mẫu từ kênh cổ tử cung, có thể xét nghiệm nước tiểu.

ĐIỀU TRỊ NHIỄM *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Chlamydia trachomatis là một vi khuẩn ký sinh nội tế bào, chỉ bị tiêu diệt khi đang ở dạng hoạt động (thể lưới).

Thể nhiễm căn bản (elementary body) là dạng thức tồn tại ngoài tế bào của *Chlamydia trachomatis*. Do thể nhiễm căn bản là vi khuẩn ở trạng thái bất hoạt nên nó không chịu tác động của kháng sinh.

Thể lưới (reticulate body) là dạng hoạt động của vi khuẩn ký sinh trong tế bào. Do thể lưới là dạng *Chlamydia trachomatis* hoạt động và phân chia, nên chỉ có thể lưới trong tế bào mới chịu tác động của kháng sinh.

Do thời gian phân chia của *Chlamydia trachomatis* rất dài, 48-72 giờ, nên liệu pháp kháng sinh buộc phải kéo dài.

Sau khi chịu tác động của kháng sinh, các vi khuẩn sẽ chết, nhưng vẫn còn có thể bị nhận diện bởi NAATs. Vì lý do này, CDC khuyến cáo không nên thực hiện kiểm tra điều trị với NAATs sau kháng sinh liệu pháp.

Điều trị nhiễm *Chlamydia trachomatis* bao gồm điều trị người bị nhiễm và điều trị bạn tình.

Dù rằng một phần không nhỏ người nhiễm *Chlamydia trachomatis* có thể tự thanh thải vi khuẩn, nhưng việc điều trị *Chlamydia trachomatis* là bắt buộc khi test tầm soát *Chlamydia trachomatis* là dương tính. Quan điểm tiếp cận này là nhằm tránh xảy ra di chứng do điều trị muộn.

Điều trị đối tượng nhiễm *Chlamydia trachomatis* nhằm vào ngăn ngừa các biến chứng cho đường sinh dục và ngăn lây truyền.

Điều trị bắt buộc cho bạn tình có thể ngăn tái nhiễm cho bản thân người nhiễm và nhiễm cho bạn tình khác.

Điều trị cho người phụ nữ mang thai sẽ ngăn nhiễm *Chlamydia trachomatis* cho trẻ sơ sinh.

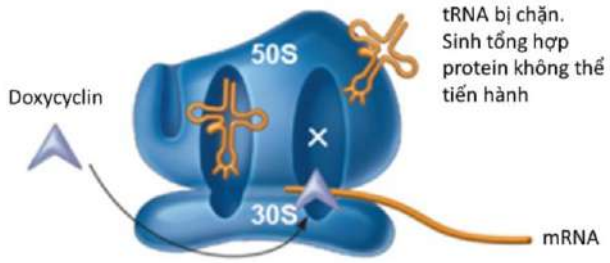
Điều trị nhiễm cấp *Chlamydia trachomatis* niệu-sinh dục
Phác đồ khuyến cáo
Azithromycin 1 g uống một liều duy nhất
hoặc
Doxycycline, uống hai lần trong ngày, mỗi lần 100 mg, trong 7 ngày
hoặc
Doxycycline, uống một lần trong ngày, liều 200 mg, trong 7 ngày

Phác đồ sử dụng cùng lúc Doxycycline 200 mg một lần trong ngày hiệu quả cao hơn 100 mg hai lần trong ngày.

Hiệu quả điều trị của Azithromycin so với Doxycycline trong điều trị nhiễm *Chlamydia trachomatis* đường niệu dục được chứng minh có hiệu quả bằng nhau, với kết quả dựa trên xét nghiệm là 97% và 98%.

Doxycycline tác động bằng cách xâm nhập vào *Chlamydia trachomatis* và kết hợp với ribosome 30S, làm tê liệt hoạt động mRNA. Cơ chế này tác động trên các *Chlamydia trachomatis* đang hoạt động.

Chlamydia trachomatis rất ít kháng Doxycycline. Thất bại của điều trị liên quan đến những yếu tố khác, chứ không liên quan đến kháng Doxycycline.



Hình 4: Cơ chế tác động của Doxycyclin
Cơ chế tác động của Doxycyclin trên *Chlamydia trachomatis* là trên sinh tổng hợp protein. Chỉ có dạng thể lưới là chịu tác động của Doxycyclin
Nguồn: studyblue.com

Các yếu tố có thể liên quan đến thất bại điều trị gồm tải lượng vi khuẩn, vị trí nhiễm là sinh dục hay trực tràng, và quan trọng nhất là dạng thức của *Chlamydia trachomatis* là thể tồn tại kéo dài hay thể hoạt động.

Có sự khác biệt về hiệu quả điều trị tùy thuộc vào vị trí nhiễm và tùy theo serovar. Nhiễm *Chlamydia trachomatis* trực tràng đáp ứng khá kém với Azithromycin. Đặc biệt là nếu nhiễm *Chlamydia trachomatis* vùng hầu họng thì chưa xác định được phác đồ điều trị hiệu quả. Một tình trạng đáp ứng kém với Azithromycin cũng được quan sát thấy khi *Chlamydia trachomatis* ở dạng nhiễm tồn tại kéo dài.

Để giảm nhiễm trùng cho bạn tình, người đang điều trị nhiễm *Chlamydia trachomatis* nên không giao hợp trong vòng 7 ngày sau điều trị liều duy nhất hoặc cho đến khi hoàn thành xong liều điều trị 7 ngày và hết các triệu chứng nếu có.

Để giảm nguy cơ tái nhiễm, bệnh nhân nên được hướng dẫn không giao hợp cho tới khi các bạn tình đã điều trị.

Hoặc trong trường hợp cần thiết thì có thể dùng phác đồ thay thế:

Điều trị nhiễm cấp *Chlamydia trachomatis* niệu-sinh dục
Phác đồ thay thế
Erythromycin 500 mg uống 4 lần mỗi ngày trong 7 ngày
hoặc
Erythromycin ethylsuccinate 800 mg uống 4 lần mỗi ngày trong 7 ngày
hoặc
Levofloxacin 500 mg uống 1 lần mỗi ngày trong 7 ngày
hoặc
Ofloxacin 300 mg uống 2 lần mỗi ngày trong 7 ngày

Ở các bệnh nhân được cho điều trị *Chlamydia trachomatis* nên kiểm tra HIV, lậu cầu và giang mai cho họ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Vi sinh học của *Chlamydia trachomatis*
Hệ thống phòng vệ miễn dịch và kết cục của nhiễm *Chlamydia trachomatis*

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được vòng đời của *Chlamydia trachomatis*
2. Trình bày được các đặc trưng của đáp ứng miễn dịch ở đường sinh dục nữ với *Chlamydia trachomatis*
3. Trình bày được nguyên tắc điều trị *Chlamydia trachomatis* niệu-dục và phân tích được khó khăn khi điều trị dạng tồn tại

Chlamydia trachomatis được biết đến như là nguyên nhân chính gây tổn thương vòi Fallope. Diễn biến dịch tễ học của việc tăng tần suất nhiễm *Chlamydia trachomatis* song hành với diễn biến dịch tễ học của thai ngoài tử cung và hiếm muộn do nguyên nhân vòi Fallope.

Bài này nhằm mục tiêu cung cấp cho người đọc các khái niệm cốt lõi nhất về vi sinh học của *Chlamydia trachomatis* cũng như các đáp ứng miễn dịch vật chủ (host immune responses) cơ bản trong nhiễm *Chlamydia trachomatis*, nhằm mục đích giải thích bệnh sinh học của tổn thương vòi Fallope do *Chlamydia trachomatis*.

CHLAMYDIA TRACHOMATIS

Chlamydia trachomatis là một vi khuẩn Gram âm với chu trình phát triển hai thì.

Chlamydia trachomatis là vi khuẩn Gram âm, cư trú bắt buộc trong tế bào eukaryota, với chu trình phát triển hai pha, sử dụng ATP và dưỡng chất của tế bào chủ để tồn tại.

Hình 1: *Chlamydia trachomatis* là vi khuẩn cư trú bắt buộc trong tế bào
Hình quét trên kính hiển vi điện tử một tế bào người trên môi trường nuôi cấy (tế bào HeLa) bị nhiễm *Chlamydia trachomatis.* Các thể lưới của *Chlamydia trachomatis* nằm trong thể vùi, ở bên trong của các tế bào eukaryota.
Nguồn: abcnews.go.com

Trên đường sinh dục nữ, mục tiêu tấn công của *Chlamydia trachomatis* là các tế bào biểu mô trụ phân cực lót từ kênh cổ tử cung cho đến biểu mô đường sinh dục trên, tức các tế bào lệ thuộc estrogen.

Vòng đời đặc trưng của *Chlamydia trachomatis* thể hiện qua hai hình thái tồn tại:

1. Một hình thái ngoài tế bào, không có hoạt động chuyển hoá, có khả năng lây truyền, gọi là thể nhiễm cơ bản (infectious elementary body) (EB).
2. Một hình thái trong tế bào chủ, gọi là thể lưới (reticulate body) (RB), có khả năng sinh sản bằng chia đôi bên trong thể vùi (inclusion).

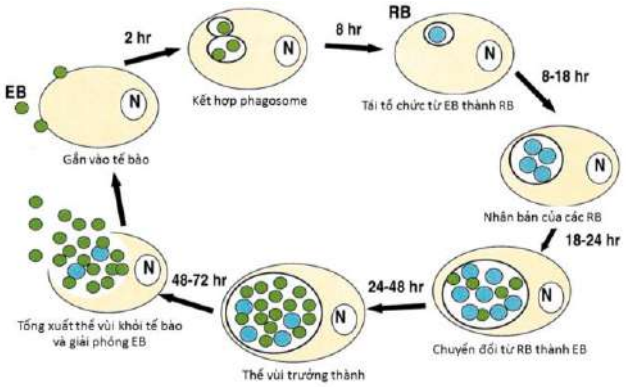
EB xâm nhập vào bên trong tế bào chủ bằng cách gắn kết với tế bào.

Sau khi xâm nhập thành công tế bào chủ, các EB được tái cấu trúc lại, to lên và trở thành RB.

Các RB sau đó sẽ phân chia, lấp đầy các nội thể (endosome). Nội thể chứa đầy RB được gọi là thể vùi (chlamydial cytoplasmic inclusion).

Sự phân chia của RB kéo dài liên tục trong khoảng 48-72 giờ, sau đó sẽ xuất hiện hiện tượng cô đặc nhân, cho phép các RB biến đổi thành EB.

Sau khi hoàn thành tiến trình, EB được phóng thích khỏi tế bào và tấn công tế bào mới.



Hình 2: Vòng đời của *Chlamydia trachomatis*
Tổng thời gian từ lúc các EB của *Chlamydia trachomatis* xâm nhập được vào tế bào đến lúc các EB được phóng thích ra ngoài do sự trục xuất thể vùi là khoảng 4-7 ngày.
Nguồn: pedsinreview.aappublications.org

Trong đường sinh dục nữ, *Chlamydia trachomatis* có thể ở các trạng thái đã mô tả trên.

Tuy nhiên, trong những điều kiện nhất định như: sự có mặt của interferon (IFN-γ), sự có mặt của Penicillin, *Chlamydia trachomatis* phải phát triển trong các tế bào không thuận lợi, môi trường thiếu sắt, thì *Chlamydia*

trachomatis có thể hiện diện trong tế bào chủ ở dạng "ngủ", hay còn gọi là dạng tồn tại (persistent form).

> *Chlamydia trachomatis* có thể tồn tại rất lâu trong tế bào chủ, ở dạng nhiễm tồn tại.
>
> Dạng nhiễm tồn tại là dạng thức sống nhưng không thể phát hiện qua nuôi cấy của *Chlamydia trachomatis*.

Đây là dạng thức sống nhưng không thể phát hiện qua nuôi cấy (non-cultivable) của *Chlamydia trachomatis*, và cho phép nó tồn tại rất lâu trong tế bào chủ. Ở dạng này, các RB rất to, được gọi là các thể sai (aberrant bodies) (AB). Khi những điều kiện bất lợi mất đi, *Chlamydia trachomatis* sẽ trở lại các dạng hoạt động của nó. Chẩn đoán nhiễm *Chlamydia trachomatis* ở dạng tồn tại gặp rất nhiều khó khăn và gây nhiều tranh cãi.

> Do đặc tính vi sinh trên, nên việc nhận diện sự có mặt của *Chlamydia trachomatis* là rất khó khăn.
>
> NAATs là khảo sát được khuyến cáo cho tầm soát *Chlamydia trachomatis*.

Ngày nay, Trung tâm kiểm soát bệnh tật (CDC) khuyến cáo việc tầm soát nhiễm *Chlamydia trachomatis* được thực hiện bằng xét nghiệm khuếch đại acid nucleic (nucleic acid amplification tests) (NAATs). Độ nhạy và độ chuyên của NAATs với Chlamydia trachomatis lần lượt là 90-95% cho Se và 99% cho Sp.

> Có sự liên quan serovar [1] của *Chlamydia trachomatis* với biểu hiện lâm sàng.

Biovar sinh dục của *Chlamydia trachomatis* gồm các biến thể huyết thanh (serovar) D, Da, E, F, G, H, I, Ia, J và K liên quan đến khả năng gây bệnh trên đường niệu dục.

Serovar E, I, D thường gặp ở phụ nữ trẻ không triệu chứng. Trên đường sinh dục nữ, tải lượng cần thiết để gây bệnh là như nhau cho dù chúng có serovar khác nhau.

Trái lại, trong nhiễm *Chlamydia trachomatis* ở đường sinh dục nam, đáng lưu ý là tải lượng cần thiết để gây bệnh thấp hơn tải lượng gây bệnh cho đường sinh dục nữ, nếu *Chlamydia trachomatis* có serovar là F hay J.

ĐƯỜNG SINH DỤC NỮ VÀ ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VẬT CHỦ VỚI *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

> Các thể tồn tại của *Chlamydia trachomatis* được xem là nguyên nhân chính của viêm mạn và tổn thương mô tế bào.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* tiên khởi xảy ra trên niêm mạc. Ở các cá thể không có khả năng tẩy sạch *Chlamydia trachomatis* khi bị nhiễm lần đầu, vi khuẩn có thể lan tràn đến cổ tử cung, nội mạc tử cung và vòi trứng.

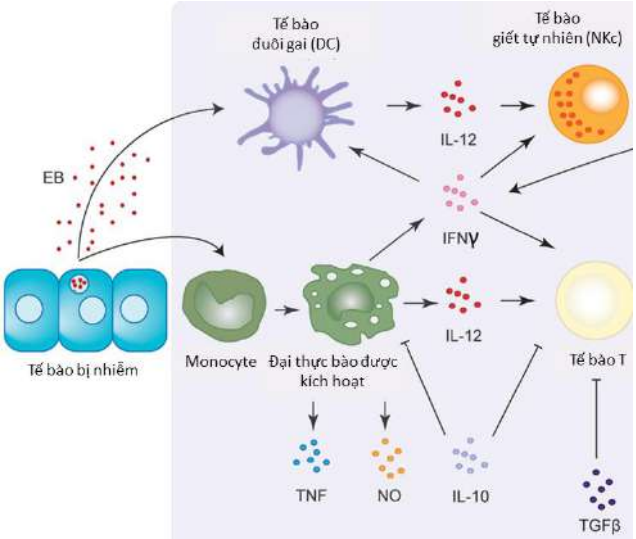
Nhiễm *Chlamydia trachomatis* mạn liên quan đến việc tồn tại kéo dài của *Chlamydia trachomatis*, viêm và tổn thương mô. Tổn thương mô với biến chứng viêm vùng chậu cấp (pelvic inflammatory disease) (PID), hay di chứng của việc thành tạo các sẹo xơ chai của vòi Fallope như thai ngoài tử cung và hiếm muộn có liên quan đến yếu tố vòi Fallope.

Các thể tồn tại của nhiễm *Chlamydia trachomatis* được xem như là nguyên nhân chính của viêm mạn và tổn thương mô tế bào.

> Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh là chốt chặn đầu tiên không đặc hiệu, không đủ bảo vệ cơ thể khỏi nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

Miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) hay còn gọi là miễn dịch không đặc hiệu là các đáp ứng đầu tiên với *Chlamydia trachomatis*. Hệ thống miễn nhiễm ở đường sinh dục nữ có khả năng nhận biết các phân tử lạ của các tác nhân vi sinh xâm nhập. Sự nhận diện này được thực hiện qua các thụ thể có trên tế bào đuôi gai (dendritic cells) (DCs), đại thực bào, tế bào giết tự nhiên (Natural Killer cells) (NK). Với *Chlamydia trachomatis*, cơ chế bảo vệ đầu tiên bằng gắn kết với vi khuẩn (ligands) không hoạt động được do các receptor không gắn được với lipopolysaccharide (LPS) của *Chlamydia trachomatis*.

Các cơ chế miễn dịch bẩm sinh khác cũng đóng vai trò quan trọng trong chốt chặn đầu tiên. Các tế bào biểu mô bị tấn công phóng thích IL-18, trong khi đó các DCs cũng phóng thích IL-12. Các Interleukins này sẽ kích hoạt các NK sản xuất IFN-γ. Các NK một mặt tiêu diệt các tế bào biểu mô bị tấn công, một mặt khác thúc đẩy việc biệt hoá các tế bào Th1 (T helper 1). Th1 tăng cường sản xuất IFN-γ, là yếu tố cốt lõi trong giải quyết vấn đề nhiễm *Chlamydia trachomatis*.



Hình 3: Các thành phần của miễn dịch bẩm sinh tham gia vào tiến trình bảo vệ khi bị tấn công bởi *Chlamydia trachomatis*
DCs phóng thích IL-12. NK bị kích hoạt bởi IL-12 sẽ tấn công tế bào bị nhiễm. NK cells sản xuất IFN-γ thúc đẩy biệt hoá Th1 qua đó tối ưu hoá phóng thích IFN-γ.
Nguồn: frontiersin.org

Nếu chỉ có cơ chế miễn dịch bẩm sinh thì sự ngăn chặn xâm nhập *Chlamydia trachomatis* vào tế bào biểu mô sẽ không có hiệu quả.

> Đáp ứng miễn dịch thích ứng đóng vai trò quan trọng trong thanh thải *Chlamydia trachomatis*.

[1] Kháng nguyên protein màng tế bào của *C. trachomatis* có liên quan đến đặc điểm gây bệnh. Phức bộ màng ngoài B (Outer membrane complex B) (OmcB) đã được biết như là một kháng nguyên chủ lực của *C. trachomatis*. Căn cứ trên các đặc tính của OmcB, có thể nhận diện được 2 biến thể sinh học (biovars) của Chlamydia: trachoma biovar và genital biovar.

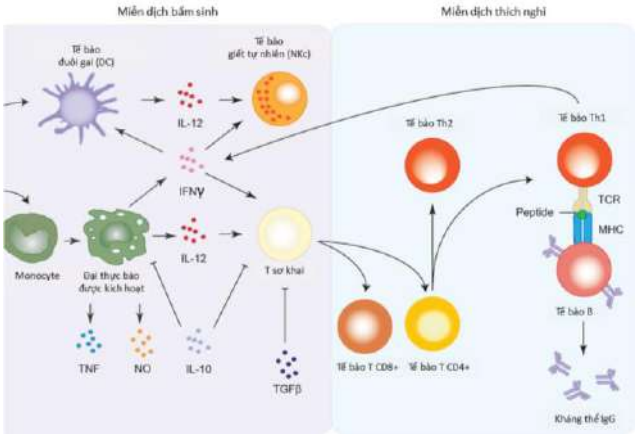
Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu là thành tố quan trọng trong thanh thải *Chlamydia trachomatis*. Các thành tố khác nhau của đường sinh dục nữ không được trang bị như nhau các thành tố của miễn dịch thích nghi, từ đó đáp ứng thể hiện qua kêu gọi các tế bào T không như nhau.

Sau khi được chiêu mộ, tế bào Th1 một mặt sẽ tham gia vào tiến trình sản xuất INF-γ giúp cho hệ thống miễn dịch bẩm sinh, một mặt khác sẽ tham gia tiến trình nhận biết kháng nguyên, tức miễn dịch thích nghi (adaptive immunity) và bảo vệ thông qua hệ thống miễn dịch dịch thể (humoral immunity). Th1 hỗ trợ tế bào tạo lập ký ức miễn dịch đồng thời tạo ra IgG của hệ thống miễn dịch dịch thể.

Tương bào sản xuất IgA được tìm thấy trong cổ tử cung nhiều hơn là trong âm đạo. sIgA được tìm thấy nhiều trong dịch cổ tử cung.

IgG gia tăng đáng kể với nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

Hệ thống miễn dịch dịch thể tác động ngược trở lại trên miễn dịch thích ứng làm tăng kích hoạt Th1.



Hình 4: Quan hệ giữa miễn dịch thích nghi và miễn dịch bẩm sinh
Miễn dịch thích nghi và quan hệ ngược lại với miễn dịch bẩm sinh.
IgG là kết quả của miễn dịch thích nghi. Thời gian tồn tại và hiệu quả bảo vệ của *Chlamydia trachomatis* IgG rất bất định.
Nguồn: frontiersin.org

Miễn dịch qua trung gian tế bào là thành phần chủ lực của đáp ứng bảo vệ miễn dịch với *Chlamydia trachomatis*.

Trong miễn dịch qua trung gian tế bào (cell mediated immunity) (CMI), tế bào T CD4+ đóng vai trò trung tâm trong đáp ứng hay chỉ huy sự kích hoạt của các thành tố miễn dịch khác.

Th1, một phân nhóm của CD4, có nhiệm vụ chủ yếu trong giải quyết nhiễm *Chlamydia trachomatis* thông qua các cytokin.

CD8+ cũng có vai trò quan trọng trong thực thi và đảm bảo nhiệm vụ này.

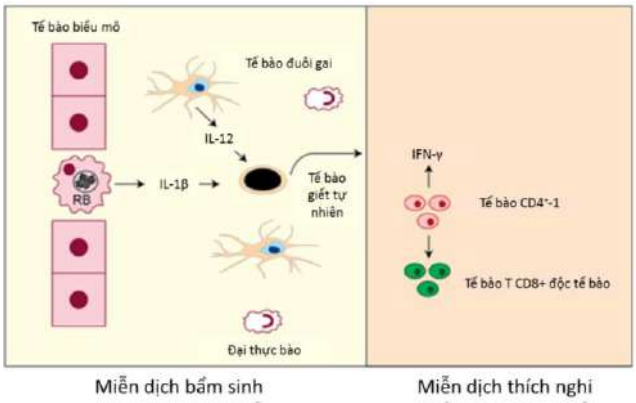
Khả năng bảo vệ của đáp ứng CMI tuỳ thuộc chặt chẽ vào khả năng sản xuất INF-γ từ CD4+ và CD8+.

Các DCs có mặt trong tế bào biểu mô âm đạo và cổ tử cung đóng vai trò trung tâm trong việc mồi (priming) đáp ứng tế bào T và khởi đầu một đáp ứng chuyên biệt với *Chlamydia trachomatis*.

Dạng thức *Chlamydia trachomatis* mà DCs tiếp xúc lần đầu tiên có thể ảnh hưởng đến khả năng đáp ứng miễn dịch chống lại *Chlamydia trachomatis* về sau.

CD8+ có vai trò điều hoà tại chỗ đáp ứng Th1/Th2. Việc giảm sản xuất INF-γ có mối liên quan với sự xuất hiện các dạng tiềm ẩn của nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

Đáp ứng qua trung gian tế bào T thay đổi tuỳ theo tình trạng nội tiết, cụ thể là estradiol hay progesterone, ở thời điểm nhiễm, một cách trực tiếp hay gián tiếp qua DCs hay tế bào biểu mô.



Hình 5: Tóm lược mối liên quan giữa các thành phần của miễn dịch qua trung gian tế bào: T helper cell, DCs, $CD4^+$ và $CD\ 8^+$

GIÁ TRỊ DỰ BÁO TỔN THƯƠNG VÒI FALLOPE CỦA CÁC TEST TRONG NHIỄM *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Nhánh tế bào B

Chỉ báo miễn dịch dịch thể IgG có giá trị dự báo cao trong trường hợp NAATs dương tính.

Trong đáp ứng miễn dịch thích ứng, nhánh tế bào B, các thất bại trong việc tạo ra các kháng thể chuyên biệt của miễn dịch dịch thể là một yếu tố quan trọng của tái nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

NAATs dương tính và đồng thời IgG âm tính, thể hiện không có nhiễm tồn tại. Sự loại trừ *Chlamydia trachomatis* đã được thực hiện hoàn toàn. Khi đó, khả năng có hiếm muộn có liên quan đến vòi Fallope là rất thấp.

Đáp ứng thiên lệch Th2 dẫn đến thanh thải không hoàn toàn *Chlamydia trachomatis* và dẫn đến di chứng.

Nhánh tế bào T

Trong khi đó, ở nhánh tế bào T, tương quan của Th1 và Th2 đóng vai trò quan trọng trong dự hậu của bệnh.

Trong 50% các trường hợp, đáp ứng Th1 với sản xuất INF-γ và tiêu diệt tế bào của DCs dẫn đến thanh thải *Chlamydia trachomatis*, và không có hậu quả trên tương lai sinh sản.

Trong một nửa còn lại, đáp ứng không đủ sẽ dẫn đến tình trạng nhiễm tồn tại, với các di chứng cho đường sinh sản và khả năng của hiếm muộn có liên quan đến yếu tố vòi Fallope.

Đáp ứng thiên lệch Th2 với TNF-α có thể gây các thương tổn mô tế bào và tổn hại chức năng vòi Fallope.

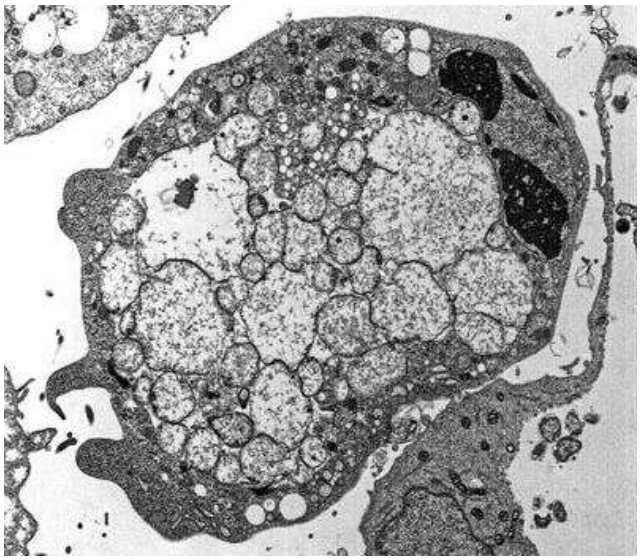
Chlamydial Heat-Shock Protein 60 IgG

Chlamydial Heat-Shock Protein 60 IgG là dấu chỉ của tồn tại *Chlamydia trachomatis*, với khả năng di chứng cao.

Việc tồn tại *Chlamydia trachomatis* có liên quan đến hiện tượng bắt chước phân tử (molecular mimicry). Protein CHSP60 (Chlamydial heat-shock protein 60) là sản phẩm của tế bào bị xâm nhập bởi *Chlamydia trachomatis*, được sản xuất do sự hiện diện của dạng tồn tại kéo dài trong tế bào của *Chlamydia trachomatis*.

CHSP60 được xem như là một kháng nguyên chủ yếu trong sinh bệnh học của hiếm muộn có liên quan đến yếu tố vòi Fallope.

CHSP60 kích hoạt đồng thời cả miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào. Đặc tính hướng viêm (pro-inflammatory) của nó kích hoạt phản ứng viêm gây huỷ hoại và tổn thương mô tế bào. CHSP còn tái kích hoạt *Chlamydia trachomatis* đang ở dạng ngủ.



Hình 7: Thể sai của *Chlamydia trachomatis* dạng tồn tại kéo dài
Các thể sai có kích thước rất to, to hơn hẳn các RB và EB.
IFN-γ, tất cả các beta-lactamin có thể dẫn đến hình thành dạng tồn tại.
Nguồn: frontiersin.org

Như vậy, tồn tại *Chlamydia trachomatis* dẫn đến việc tế bào sản xuất CHSP60. Đáp ứng miễn nhiễm chống CHSP60 tạo ra CHSP60-IgG. CHSP60-IgG sẽ quay lại tàn phá tế bào đã sản xuất ra CHSP60. Tàn phá do CHSP60-IgG, cùng với sự tàn phá gây bởi TNF-α là hai yếu tố dẫn đến hiếm muộn có liên quan đến yếu tố vòi Fallope.

Khảo sát CHSP60-IgG là một chỉ báo có giá trị trong dự báo tổn thương vòi Fallope [1].

[1] Khi dùng CHSP60-IgG để dự báo tổn thương đoạn xa, ta có Sensitivity (Se) 51% và Specificity (Sp) 85%. Nếu dùng thêm *Chlamydia trachomatis* IgG kết hợp với CHSP60-IgG để dự báo tổn thương đoạn xa, Se sẽ là 47% và Sp sẽ là 95%.

ĐIỀU TRỊ *CHLAMYDIA TRACHOMATIS* TỒN TẠI

Khi có mặt của kháng sinh nhóm beta-lactamin, *Chlamydia trachomatis* sẽ chuyển từ RB sang AB.

Từ rất lâu, thông qua nuôi cấy *Chlamydia trachomatis* trên tế bào HeLa, người ta đã biết rằng mọi β-lactamines đều có khả năng đưa *Chlamydia trachomatis* từ dạng RB thành dạng tồn tại kéo dài. Chỉ khi nào không còn β-lactamines nữa thì dạng AB mới chuyển dạng trở lại thành RB.

Vấn đề là do β-lactamines rất thường được dùng cho điều trị các STDs khác như trong trường hợp của điều trị giang mai, cũng như điều trị các nhiễm khuẩn thông thường khác, nên có thể tạo điều kiện đưa nhiễm *Chlamydia trachomatis* sang dạng tồn tại kéo dài.

Khó khăn của điều trị nằm ở thể tồn tại của *Chlamydia trachomatis*.

Các khảo sát in vitro cho phép nghĩ rằng *Chlamydia trachomatis* ở trạng thái tồn tại không tiếp nhận kháng sinh như các *Chlamydia trachomatis* ở trạng thái hoạt động.

Một tình trạng đáp ứng kém với Azithromycin được quan sát thấy khi *Chlamydia trachomatis* ở dạng nhiễm tồn tại kéo dài.

Với dạng tồn tại, dường như việc lặp lại nhiều đợt điều trị có thể có hiệu quả, khi tác động được vào các *Chlamydia trachomatis* đang chuyển dạng từ AB sang RB.

Nhiều yếu tố có thể thúc đẩy *Chlamydia trachomatis* đang ở dạng tiềm ẩn bị kích hoạt trở lại.

Chlamydia trachomatis dạng tồn tại có thể bị đánh thức khi có điều kiện thúc đẩy. Các thủ thuật trên kênh hay buồng tử cung có thể chuyển *Chlamydia trachomatis* từ trạng thái ngủ sang trạng thái hoạt động.

Vì thế, cần tránh các thủ thuật trên cổ tử cung hay trên buồng tử cung khi chưa tìm hiểu thông tin về tình trạng nhiễm *Chlamydia trachomatis* trước đó. NAATs là cần thiết trước khi thực hiện các thủ thuật có nguy cơ.

RCOG khuyến cáo thực hiện kháng sinh dự phòng với Doxycyclin trong trường hợp không có được thông tin về tình trạng nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

Trong các trường hợp nhiễm *Chlamydia trachomatis* với di chứng, hiệu quả của điều trị còn rất tranh cãi.

Việc điều trị *Chlamydia trachomatis* không giải quyết được các di chứng của *Chlamydia trachomatis* trên đường sinh dục nữ.

Di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis* là minh chứng của việc thải trừ vi khuẩn thất bại, đưa vi khuẩn sang dạng tồn tại kéo dài, với sản xuất CHSP60. Chính CHSP60 là tác nhân gây các tổn thương mô tế bào thuộc đường sinh dục. Việc điều trị chỉ duy trì trạng thái "ngủ" của vi khuẩn. Khi các stress bên ngoài mất đi, vi khuẩn sẽ chuyển từ AB sang RB và tái hoạt động.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Hafner. Chlamydia trachomatis infection: host immune responses and potential vaccines. Nature vol 1, n2, Mar 2008.

Nhiễm *Treponema pallidum*

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

Mục tiêu bài giảng

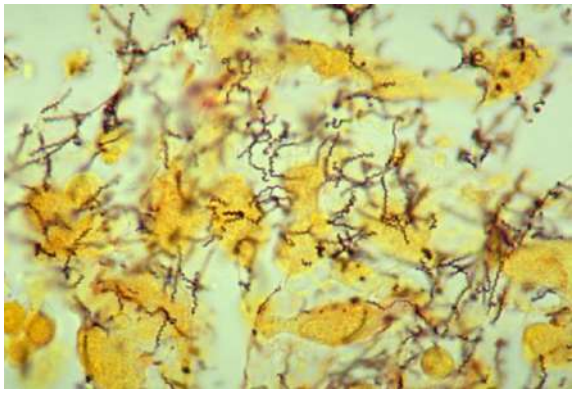
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được giá trị của các công cụ dùng trong chẩn đoán nhiễm *Treponema pallidum*
2. Trình bày được chiến lược điều trị nhiễm *Treponema pallidum*
3. Trình bày được chiến lược phòng tránh nhiễm *Treponema pallidum*
4. Trình bày được nguyên lý của tầm soát và chiến lược phòng tránh nhiễm *Treponema pallidum* bẩm sinh

NHIỄM *TREPONEMA PALLIDUM*

Treponema pallidum là vi khuẩn kỵ khí và di chuyển, vì thế dễ dàng xâm nhập vào niêm mạc *nguyên vẹn* của âm hộ, âm đạo và cổ tử cung.

Treponema pallidum là tác nhân gây giang mai, thuộc nhóm xoắn khuẩn, có động lực rất mạnh gây bệnh ở người.



Hình 1: Xoắn khuẩn *Treponama pallidum* trên tiêu bản nhuộm modified Steiner silver.
Nguồn: phil.cdc.gov

Bởi vì *Treponema pallidum* là vi khuẩn kỵ khí và di chuyển nên chúng dễ dàng xâm nhập vào niêm mạc *nguyên vẹn*. Ở người phụ nữ, vị trí xâm nhập thường gặp nhất là âm hộ, âm đạo và cổ tử cung.

Giang mai có nhiều giai đoạn:

1. Giai đoạn nguyên phát
2. Giang mai kỳ II
3. Giang mai tiềm ẩn
4. Giang mai kỳ III

Đặc trưng của giang mai nguyên phát là săng giang mai tại vị trí vi khuẩn xâm nhập.

Vi khuẩn giang mai xâm nhập vào niêm mạc.

Thời gian ủ bệnh của giang mai từ 1 tuần đến 3 tháng.

Ở giai đoạn đầu, săng giang mai là sang thương đặc trưng. Săng xuất hiện ở vị trí mà vi khuẩn xâm nhập.Săng giang mai xuất hiện khoảng 10 tới 60 ngày sau khi bị nhiễm *Treponema pallidum*.

Săng giang mai có đặc điểm là có bờ rõ, hơi gồ cao, hình tròn hay bầu dục, không đau, đáy sạch màu đỏ, nền cứng, thường thấy ở môi lớn, có thể ở âm đạo và cổ tử cung.

Săng giang mai thường kèm theo hạch. Hạch xuất hiện sau săng, thường ở vùng bẹn cùng bên với săng, có đặc điểm chắc di động, không đau. Săng có thể tự lành trong vòng từ 3 đến 6 tuần.

Sau đó, vi khuẩn xâm nhập vào máu. Thường thì vi khuẩn tạo đáp ứng miễn dịch trong khoảng 4-6 tuần.

Hình 2a: (trái) Săng giang mai ở âm hộ

Hình 2b: (phải, trên) Săng giang mai ở vòm khẩu

Hình 2c: (phải dưới) Săng giang mai ở lưỡi
Săng giang mai là đặc trưng của giang mai nguyên phát.
Săng giang mai có bờ rõ, hơi gồ cao, hình tròn hay bầu dục, không đau, đáy sạch màu đỏ, nền cứng, thường thấy ở môi lớn. Săng cũng có thể thấy ở tất cả các vị trí khác do hành vi tình dục không qua đường sinh dục như ở miệng.
Nguồn: book-med.info (2a) / throwingvofj.es.tl (2b)/ studyblue.com(2c)

Khoảng 4-8 tuần sau khi săng giang mai xuất hiện, sẽ có giang mai kỳ II.

Biểu hiện thường gặp của giang mai kỳ II là nổi ban ở da với các sẩn màu nâu hoặc đỏ ở lòng bàn tay và bàn chân.

Hình 3: Sẩn giang mai kỳ II
Nổi ban ở da với các sẩn màu nâu hoặc đỏ ở lòng bàn tay và bàn chân.
Nguồn: jeffreysterlingmd.com

Trong khoảng 4-8 tuần sau khi săng giang mai xuất hiện, sẽ có biểu hiện của giang mai kỳ II.

Các biểu hiện thường là nổi ban ở da với các sẩn màu nâu hoặc đỏ ở lòng bàn tay và bàn chân. Các triệu chứng khác gồm có nổi hạch, sốt, đau đầu, sụt cân, đau cơ và rụng tóc loang lổ.

Có 30% các bệnh nhân giai đoạn này bị phát ban thứ phát nặng nề ở vùng da và niêm mạc. Ở vùng niêm mạc ẩm ướt các nốt nhú đầu phẳng có thể sẩn lên tạo condyloma phẳng, cần phân biệt với mồng gà. Sẩn giang mai có đáy rộng và phẳng hơn.

Nếu không điều trị, giai đoạn này cũng tự hết sau 2-6 tuần, và bệnh đi vào giai đoạn tiềm ẩn.

Hình 4: Giang mai kỳ II với condylomata lata
Ở vùng niêm mạc ẩm ướt các nốt nhú đầu phẳng có thể sẩn lên tạo condyloma phẳng. Sẩn giang mai có đáy rộng và phẳng.
Nguồn: medlibes.com

Sau giang mai kỳ II là giang mai tiềm ẩn.
Giai đoạn tiềm ẩn kéo dài rất lâu, không triệu chứng.

Trong giai đoạn đầu của giang mai tiềm ẩn (dưới 1 năm sau giang mai thứ phát), bệnh nhân không có dấu hiệu và triệu chứng bị bệnh, mặc dù các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán dương tính.

Các triệu chứng có thể tái phát.

Giang mai tiềm ẩn muộn (trên 1 năm sau giang mai thứ phát) ít lây lan hơn giai đoạn đầu.

Giang mai kỳ III với biểu hiện là các tổn thương tim mạch và thần kinh.

Vi khuẩn giang mai có ái lực với tiểu động mạch và tạo đáp ứng miễn dịch. Điều này dẫn tới viêm nội mô thành mạch và gây tổn thương cơ quan tận.

⅓ các trường hợp không điều trị có thể tiến triển thành giang mai kỳ III. Các sang thương dạng hạt, hoại tử nặng nề gọi là gôm giang mai có thể phát triển sau nhiễm bệnh từ 1 tới 10 năm. Có sự phát triển của các tổn thương nặng ảnh hưởng tới hệ thần kinh, hệ tim mạch, mắt và tai.

Ở giai đoạn này mức độ lan truyền không rõ ràng.

Hình 5a: (trái) Biểu hiện da của giang mai kỳ III
Các sang thương dạng hạt, hoại tử nặng nề gọi là gôm giang mai.
Nguồn: ophtalmologie.pro

Hình 5b: (phải) Xương sọ ở giang mai kỳ III
Sọ này, được trưng bày tại bảo tàng Y học Quốc gia Hoa kỳ, là của một người chết năm 1910 vì giang mai kỳ III sau khi đã nhiễm giang mai trong 27 năm.
Ghi nhận sự phá hủy khốc liệt của tất cả xương sọ mặt lẫn sọ não.
Nguồn: pinterest.com

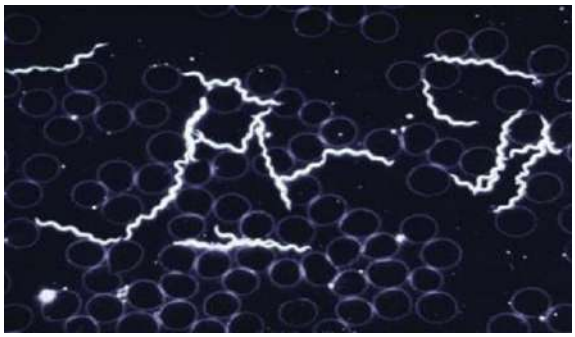
CHẨN ĐOÁN NHIỄM *TREPONEMA PALLIDUM*

Chẩn đoán nhiễm *Treponema pallidium* gặp khó khăn vì 2 lý do chính:

1. Thất bại khi cấy vi khuẩn trong môi trường nhân tạo
2. Thời gian biểu hiện bệnh kéo dài, thay đổi

Chẩn đoán giang mai được xác định bằng:

1. Xoắn khuẩn di động trên kính hiển vi nền đen (darkfield microscopy)
2. Xét nghiệm kháng thể huỳnh quang các chất tiết từ các sang thương nguyên phát hoặc sang thương giai đoạn II hoặc hút dịch từ hạch



Hình 6: *Treponema pallidum* quan sát qua kính hiển vi nền đen
Nguồn: slideshare.net

Các xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán giang mai gồm:

1. Xét nghiệm không chứa *Treponema*
2. Xét nghiệm chứa *Treponema*

Xét nghiệm không chứa *Treponema* có:

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory)
- RPR (Rapid plasma regain)

Xét nghiệm chứa *Treponema* có:

- FTA-ABS (fluorescent treponemal antibody absorption)
- TP-PA (*Treponema pallidum* particle agglutination)
- MHA-TP (Microhemaglutination assay for antibodies to *Treponema pallidum*)

Phải sử dụng cả hai loại xét nghiệm huyết thanh để thực hiện chẩn đoán giang mai.

Sử dụng chỉ duy nhất một xét nghiệm huyết thanh thì không đủ để thực hiện chẩn đoán giang mai.

Xét nghiệm không chứa *Treponema* có thể dương tính giả do phản ứng chéo với tình trạng nhiễm virus hay bệnh tự miễn.

Nếu xét nghiệm không chứa treponema dương tính thì xét nghiệm có *Treponema* được thực hiện tiếp theo để xác định chẩn đoán giang mai.

Trong đa số trường hợp, một người phụ nữ có dương tính với xét nghiệm *Treponema* sẽ luôn luôn dương tính suốt đời, dù đã điều trị bệnh hay bệnh đang hiện diện.

Khi bị giang mai thần kinh, nên chọc dò tủy sống để xét nghiệm VDRL.

Các trường hợp nên chọc dò tủy sống bao gồm:

- Những bệnh nhân có triệu chứng thần kinh hoặc mắt
- Giai đoạn III hoạt động
- Điều trị thất bại
- HIV dương tính

GIANG MAI TRONG THAI KỲ

Treponema pallidum có thể xuyên qua bánh nhau ở bất kỳ thời điểm nào của thai kỳ.

Hoạt động của *Treponema pallidum* trong trong thai kỳ có thể gây giang mai bẩm sinh.

Giang mai lây nhiễm cho thai nhi chắc chắn gần 100% nếu mẹ trong giai đoạn giang mai sớm.

Trong giai đoạn giang mai tiềm ẩn, do vi khuẩn bị ức chế bởi lượng kháng thể đáp ứng, nên tỉ lệ lây nhiễm sẽ giảm xuống 10%.

Tỉ lệ mắc giang mai bẩm sinh tăng dần theo sự chậm trễ của điều trị.

Nếu có điều trị cho thai phụ bị nhiễm giang mai, thì tùy theo giai đoạn thai phụ được điều trị là ở giai đoạn nào (nguyên phát, thứ phát hay tiềm ẩn sớm) mà tỉ lệ thai bị nhiễm giang mai bẩm sinh sẽ cao dần (lần lượt là 50%, 67% và 83%).

So với các trường hợp không bị giang mai, nguy cơ kết cục xấu cho thai trong trường hợp giang mai không điều trị chiếm tỉ lệ khoảng 52%

Các vấn đề liên quan đến giang mai bao gồm bao gồm: sẩy thai và thai lưu (21%), chết thai (9.3%), sinh non và nhẹ cân (5.8%), có biểu hiện giang mai bẩm sinh (15%).

Các dấu chứng của phù thai không do tự miễn (báng bụng, tràn dịch màng phổi, phù da đầu hoặc da toàn thân), gan to, đa ối và phù nhau là các dấu chứng của giang mai bẩm sinh. Siêu âm có giá trị trong việc chẩn đoán các dấu chứng này khi thai trên 20 tuần.

Chọc ối tìm vi khuẩn *Treponema pallidum* giúp chẩn đoán thai nhiễm giang mai sớm hơn.

Tầm soát giang mai trong thai kỳ nhằm phát hiện, điều trị sớm và giảm các hệ quả của giang mai trên thai nhi.

Giang mai bẩm sinh luôn là một vấn đề toàn cầu và WHO luôn xem hạn chế giang mai bẩm sinh là một trong mục tiêu thiên niên kỷ.

Tầm soát giang mai trong thai kỳ	
Đối tượng tầm soát	Nên tầm soát nhiễm giang mai cho mọi thai phụ
Thời điểm tầm soát	Trong thai kỳ Thường qui ở lần khám thai đầu tiên Lặp lại thường qui vào đầu TCN III
	Trong chuyển dạ/lúc sinh con Nếu chưa tầm soát trước đó *hoặc* Nếu có nguy cơ cao nhiễm giang mai
Phương cách tầm soát	Xét nghiệm *có treponema* và xét nghiệm *không có treponema*
Tiêu chuẩn chẩn đoán	Dương tính với cả hai loại xét nghiệm *có treponema* và *không có treponema*

ĐIỀU TRỊ NHIỄM *TREPONEMA PALLIDUM*

Giang mai được điều trị bằng Benzathine penicillin G.

Cho đến ngày nay, giang mai vẫn được điều trị một cách hiệu quả với Benzathine penicillin G. Thuốc này vẫn được xem như kháng sinh chính trong điều trị giang mai.

Nên theo dõi bệnh nhân bằng định lượng VDRL và khám lúc 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng.

Người phụ nữ bị bệnh không nên giao hợp cho tới khi các sang thương đã lành.

Penicilline có hiệu quả trong điều trị bệnh và dự phòng tiến triển của bệnh trên những bệnh nhân có và không có thai.

CDC 2015 khuyến cáo

Benzathine Penicilline G, 2.4 triệu đơn vị, tiêm bắp một liều duy nhất, cho giang mai nguyên phát, giang mai thứ phát, giang mai tiềm ẩn sớm đối với bệnh nhân có/không có thai.

Tiêm bắp Benzathine Penicilline G mỗi tuần, trong 3 tuần (tổng liều 7.2 triệu đơn vị), cho giang mai tiềm ẩn muộn hoặc giang mai tiềm ẩn không biết rõ thời gian.

Nếu 1 liều bị quên trong lúc có thai thì khuyến cáo lập lại điều trị đầy đủ.

Điều trị có thể gây phản ứng Jarish-Herxheimer, với nguy cơ dẫn tới sinh non và/hoặc suy thai. Vì thế các phụ nữ điều trị giang mai trong lúc có thai nên được kiểm tra nếu có biểu hiện sốt, tử cung co thắt, hay giảm cử động thai.

Bệnh nhân có dị ứng Penicilline phải được giải mẫn cảm với Penicilline, để có thể được phép điều trị bằng Penicilline.

Penicilline là điều trị duy nhất được chứng minh có hiệu quả điều trị giang mai bẩm sinh , giang mai ở phụ nữ có thai và giang mai thần kinh khi điều trị thay thế không hiệu quả.

Đánh giá ban đầu các bệnh nhân có dị ứng Penicilline bằng test da với cả liều nhỏ và lớn.

Các bệnh nhân có dị ứng Penicilline và test da âm tính có thể nhận điều trị Penicilline.

Các bệnh nhân có test da dương tính cần phải trải qua điều trị giải mẫn cảm mẫn cảm, để sau đó được điều trị bằng Penicilline.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.
2. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Viêm âm đạo do *Trichomonas vaginalis*

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

Mục tiêu bài giảng

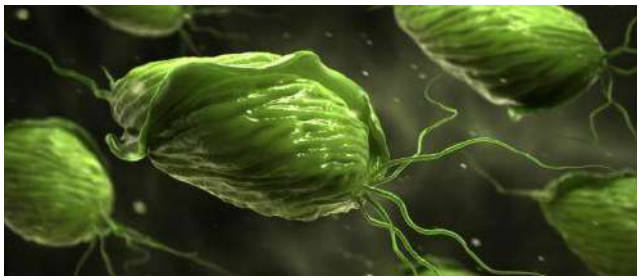
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được bệnh sinh của viêm âm đạo do *Trichomonas vaginalis*
2. Trình bày được điểm mấu chốt để thiết lập chẩn đoán viêm âm đạo do *Trichomonas vaginalis*
3. Trình bày được nguyên lý của điều trị viêm âm đạo do *Trichomonas vaginalis*

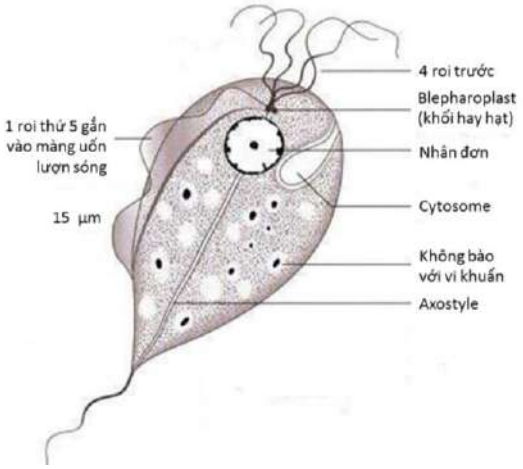
NHIỄM *TRICHOMONAS VAGINALIS*

Trùng roi *Trichomonas vaginalis* là một động vật nguyên sinh (protozoa), lây qua giao hợp.

Có thể tìm thấy *Trichomonas vaginalis* ở âm đạo, niệu đạo và các tuyến nhờn ở âm hộ.



Hình 1a: Mô hình 3D của *Trichomonas vaginalis*
Nguồn: avert.org



Hình 1b: Cấu trúc hiển vi của *Trichomonas vaginalis*
T. vaginalis là một động vật nguyên sinh, cấu tạo bởi một tế bào duy nhất, với tất cả bào quan cần thiết để duy trì sự tồn tại của nó.
Nguồn: slideshare.net

Nhiễm *Trichomonas vaginalis* là bệnh lây qua tình dục không do virus có tỉ lệ mắc bệnh cao nhất ở Mỹ. Ước tính có khoảng 3.7 triệu người bị nhiễm.

Ở Mỹ, có sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm *Trichomonas vaginalis* ở các chủng tộc khác nhau. Tỉ lệ này là 13% ở phụ nữ gốc Phi và là 1.8% ở phụ nữ da trắng không phải gốc Tây Ban Nha.

Tỉ lệ nhiễm *Trichomonas vaginalis* cao ở phụ nữ trên 40 tuổi (trên 11%), và đặc biệt cao ở các trung tâm bệnh lây qua tình dục.

Nhiễm *Trichomonas vaginalis* làm tăng nguy cơ nhiễm HIV lên gấp 2-3 lần, tăng nguy cơ sinh non và tăng tỉ lệ kết cục xấu cho thai kỳ.

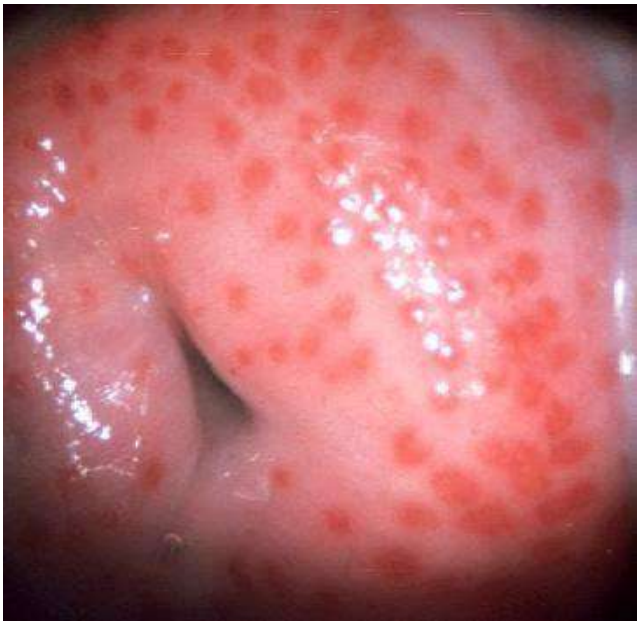
Một số bệnh nhân nam giới khi nhiễm *Trichomonas vaginalis* có biểu hiện viêm niệu đạo, viêm mào tinh hoặc viêm tiền liệt tuyến.

Một số phụ nữ nhiễm *Trichomonas vaginalis* có biểu hiện có huyết trắng nhiều, màu vàng hay xanh, có mùi hôi, có thể kèm theo ngứa rát ở âm hộ.

Trong những trường hợp nhiễm *Trichomonas vaginalis* nặng, niêm mạc âm đạo và cổ tử cung có những điểm xuất huyết nhỏ lấm tấm (dạng trái dâu tây).

Tuy nhiên, hầu hết các bệnh nhân (70-85%) là không có triệu chứng hoặc chỉ có một vài triệu chứng.

Điều này dẫn tới nhiều trường hợp bị nhiễm *Trichomonas vaginalis* không được điều trị trong vài tháng tới vài năm.



Hình 2: Cổ tử cung trong viêm âm đạo do nhiễm *Trichomonas vaginalis*
Cổ tử cung viêm, với các chấm đỏ, có dạng hình quả dâu tây.
Nguồn: emaze.com

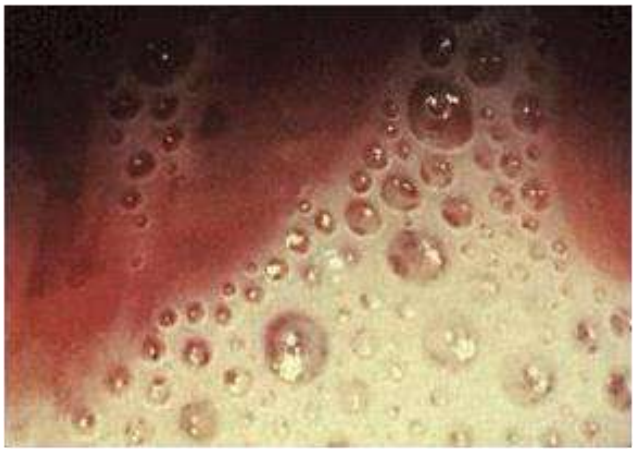
CHẨN ĐOÁN NHIỄM *TRICHOMONAS VAGINALIS*

Nên thực hiện xét nghiệm chẩn đoán ở các phụ nữ có triệu chứng huyết trắng bất thường.

Không khuyến cáo tầm soát thường qui nhiễm *Trichomonas vaginalis* cho dân số chung.

Chỉ nên thực hiện việc tầm soát thường qui cho các đối tượng có nguy cơ cao (có nhiều bạn tình, mắc bệnh lây qua tình dục khác…).

Sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán có độ nhạy và độ đặc hiệu cao được khuyến cáo để xác định *Trichomonas vaginalis*.



Hình 3: Tiết dịch âm đạo điển hình của nhiễm Trichomonas vaginalis
Dịch tiết âm đạo màu vàng xanh loãng, có bọt
Nguồn: healthydemeanor.wordpress.com

Soi tươi huyết trắng là biện pháp đầu tay vì rẻ, đơn giản tuy rằng độ nhạy không cao.

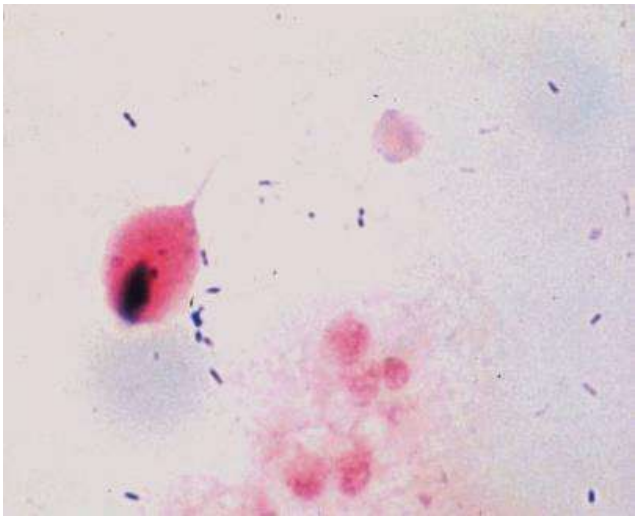
Soi tươi thường kết hợp với nhuộm Gram.

Soi tươi huyết trắng là phương pháp thường được sử dụng bởi vì dễ thực hiện và giá thành rẻ.

Soi tươi tìm thấy trùng roi di động trên lame. Vì thế, đọc kết quả xét nghiệm soi huyết trắng nên thực hiện trong vòng một giờ sau lấy mẫu. Độ chính xác giảm 20% nếu thời gian chờ để đọc kéo dài trên một giờ.

Nhược điểm của soi tươi huyết trắng là độ nhạy của xét nghiệm thấp (51-65%), và thấp hơn khi soi tinh dịch.

Soi tươi có thể kết hợp với nhuộm Gram.



Hình 4: *Trichomonas vaginalis* trên lame nhuộm Gram
Ghi nhận sự khác biệt của *Trichomonas vaginalis* với các tế bào niêm mạc gần đó. *Trichomonas vaginalis* to hơn, nhân sậm to, và có roi đuôi.
Nguồn: lib.jiangnan.edu.cn

Trước đây, khi chưa có các phương pháp chẩn đoán miễn dịch, cấy tìm *Trichomonas vaginalis* từng là tiêu chẩn vàng cho chẩn đoán.

Cấy *Trichomonas vaginalis* có độ nhạy tương đối cao 75-96% và độ đặc hiệu 100%.

Ở người phụ nữ, độ nhạy của khảo sát các mẫu xét nghiệm lấy từ các dịch tiết cao hơn độ nhạy của khảo sát các mẫu xét nghiệm lấy nước tiểu.

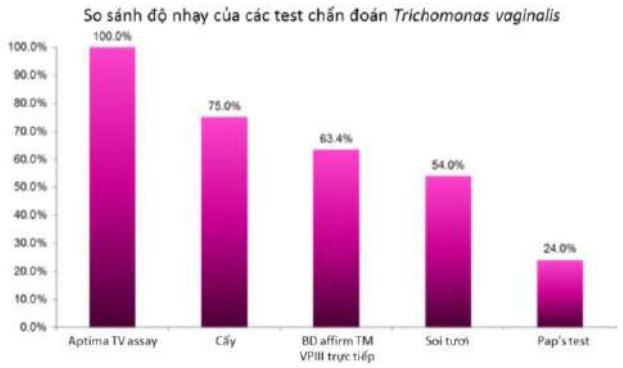
Ở nam giới, mẫu cấy được lấy từ dịch niệu đạo, nước tiểu, và/hoặc tinh dịch đồ.

Xét nghiệm miễn dịch được chỉ định khi kết quả soi tươi âm tính.

Nhìn chung, các xét nghiệm miễn dịch chẩn đoán *Trichomonas vaginalis* có độ nhạy cao hơn so với soi tươi huyết trắng.

- Khảo sát khuếch đại acid nucleic (NAAT) (nucleic acid amplification test), dựa trên cơ sở tìm acid nucleic, có độ nhạy cao. NAAT có khả năng phát hiện *Trichomonas vaginalis* nhiều hơn soi tươi huyết trắng 3-4 lần.
- Phương pháp Aptima *Trichomonas vaginalis* assay (của Hologic) phát hiện *Trichomonas vaginalis* trong các mẫu huyết trắng, dịch cổ tử cung hay mẫu nước tiểu của người phụ nữ, có độ nhạy 95.3-100% và độ đặc hiệu 95.2-100%.
- Xét nghiệm OSOM *Trichomonas* Rapid Test (của Sekisui Diagnostics) có độ nhạy 82-95% và độ đặc hiệu 97-100%.

Tuy nhiên, do thành giá cao nên chúng không được xem là khảo sát đầu tay.



Hình 5: So sánh độ nhạy của các test chẩn đoán *Trichomonas vaginalis*
Nhuộm Gram-Papanicolaou có độ nhạy thấp nhất. Soi tươi có độ nhạy tương đối chấp nhận được. Cấy có độ nhạy đến 75%. Các xét nghiệm miễn dịch có độ nhạy cao nhất.
Nguồn: hologic.com

ĐIỀU TRỊ NHIỄM *TRICHOMONAS VAGINALIS* ĐƯỢC THỰC HIỆN VỚI NITRO-IMIDAZOLES ĐƯỜNG UỐNG

Mục đích của điều trị là làm giảm triệu chứng và dấu hiệu của nhiễm *Trichomonas vaginalis* và có thể làm giảm lây nhiễm.

Kết quả cũng có lợi cho các phụ nữ nhiễm HIV.

Điều trị nhiễm *Trichomonas vaginalis* Phác đồ khuyến cáo
Metronidazole 2 g uống 1 liều duy nhất *hoặc* Tinidazole 2 g uống 1 liều duy nhất

Tinidazole có nồng độ trong huyết thanh cao và kéo dài hơn metronidazole, vì thế được dùng với liều duy nhất.

Trong các thử nghiệm ngẫu nhiên, hiệu quả điều trị với metronidazole là 84-98%, và tinidazole là 92-100%.

Phản ứng phụ trên đường tiêu hóa của tinidazole ít hơn metronidazole.

Giá tiền của tinidazole đắt hơn so với metronidazole.

Điều trị nhiễm *Trichomonas vaginalis* Phác đồ thay thế
Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong ngày trong 7 ngày

Metronidazole gel không đạt hiệu quả điều trị nên không được khuyến cáo.

Nên tránh uống rượu trong quá trình điều trị bằng các nitro-imidazoles.

Để giảm phản ứng giống như disulfiram, không nên uống rượu trong vòng 24 giờ khi uống metronidazole hoặc trong vòng 72 giờ khi uống tinidazole.

Khuyến cáo của CDC cũng khuyên nên tránh hoạt động tình dục (avoiding sex) trong thời gian điều trị.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Nhiễm Human Immunodeficiency Virus

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

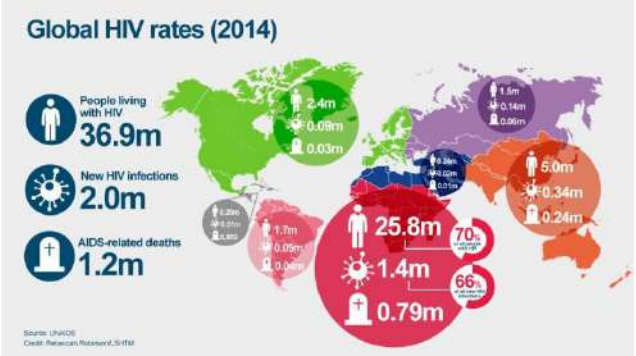
Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được giá trị vủa các công cụ dùng trong chẩn đoán nhiễm HIV
2. Trình bày được chiến lược điều trị nhiễm HIV
3. Trình bày được chiến lược phòng tránh nhiễm HIV

NHIỄM HIV TRÊN THẾ GIỚI

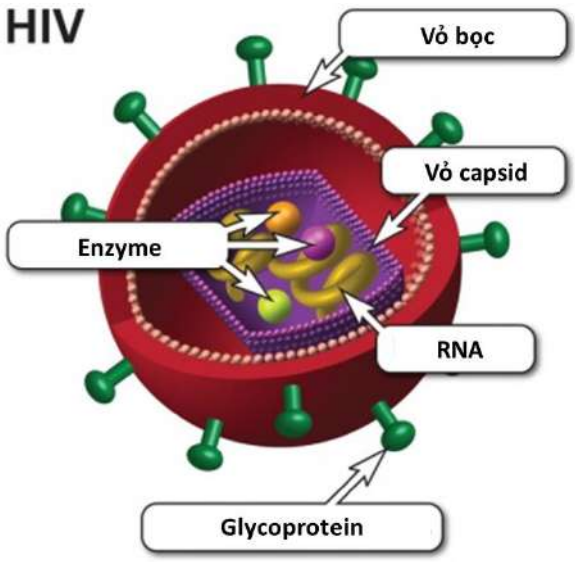
Theo thống kê năm 2014 của UNAIDS, trên thế giới có 36.9 triệu người đang sống chung với virus HIV, với 2 triệu trường hợp nhiễm mới năm 2014, gây nên 1.2 triệu trường hợp tử vong có liên quan dến AIDS.



Hình 1: Thống kê tình hình nhiễm HIV-AIDS toàn cầu của UNAIDS, 2014

DIỄN BIẾN TỰ NHIÊN CỦA HIV-AIDS

HIV là một retrovirus, tấn công vào tế bào CD4 của hệ thống phòng vệ miễn dịch của cơ thể.



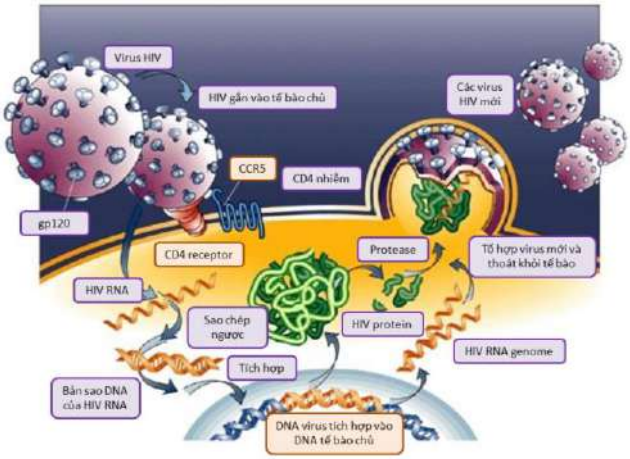
Hình 2: Cấu tạo của HIV
HIV là một retrovirus. Vốn di truyền của HIV là RNA. HIV RNA và các enzyme phục vụ cho tiến trình sao chép ngược thành DNA (transcriptase), tích hợp DNA (integrase), lắp ghép (protease) được chứa trong một capsid. Bên ngoài là một vỏ bọc protein, với glycoprotein gp120. Protein gp120 sẽ được nhận diện và gắn với receptor của CD4.
Nguồn: aids.gov

Nhiễm HIV điển hình có biểu hiện ban đầu là hội chứng nhiễm retrovirus cấp, chuyển dần sang bệnh mãn tính trong nhiều năm với tình trạng giảm dần tế bào lympho T CD4 (tế bào duy trì hoạt động hệ miễn dịch), và cuối cùng suy giảm miễn dịch biểu hiện triệu chứng và đe dọa tính mạng.

Giai đoạn cuối của nhiễm HIV, được gọi là hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), biểu hiện trong vòng vài tháng tới vài năm, với thời gian trung bình ước tính khoảng 11 năm.

Khi không điều trị, hầu hết các bệnh nhân bị AIDS sẽ chết do các nguyên nhân liên quan tới AIDS.

Tuy nhiên nếu điều trị với kháng retrovirus (ARV) thì người bệnh hy vọng có tuổi thọ gần như bình thường.



Hình 3: Vòng đời của virus HIV
Glycoprotein gp120 của virus HIV gắn vào tế bào CD4 trên CD4 receptor và có hiện diện của co-receptor là CCR5. Sau gắn kết, virus sẽ xâm nhập vào CD4. Sau khi xâm nhập thành công, HIV sẽ tiến hành sao chép mã ngược RNA của nó, chuyển thành "phiên bản DNA". Phiên bản DNA được tích hợp vào DNA tế bào chủ để nhân bản thành RNA HIV genome và tổng hợp protein HIV. HIV protein và RNA genome được dùng để tái tổ hợp virus mới, rồi thoát khỏi tế bào.
Việc hiểu biết chu trình này rất quan trọng để hiểu được cơ chế tác dụng của các thuốc kháng retrovirus.
Nguồn: researchgate.net

CHẨN ĐOÁN NHIỄM HIV

Chẩn đoán sớm HIV để từ đó có kế hoạch chăm sóc không những giúp cải thiện sức khỏe cho người bệnh mà còn làm giảm nguy cơ lây nhiễm HIV cho người khác.

Chẩn đoán nhiễm HIV trong giai đoạn cấp rất quan trọng. Người bệnh nhiễm HIV giai đoạn cấp có tình trạng lây

nhiễm cao do tải lượng virus cực kỳ cao trong huyết tương và trong các dịch tiết của đường sinh dục.

Tuy nhiên, các xét nghiệm tìm kháng thể HIV thường âm tính trong giai đoạn này, làm cho người bệnh tưởng rằng không mắc bệnh và vô tình lây lan bệnh cho người khác.

Khoảng 50-80% người bệnh nhiễm HIV có triệu chứng và đi khám bệnh. Tuy nhiên, có thể được điều trị như một bệnh khác trong nhóm bệnh lây qua tình dục, do đó phải lưu ý đánh giá nguy cơ nhiễm HIV.

Từ năm 2006, CDC đã nỗ lực đưa ra qui trình xét nghiệm HIV thực hiện ở các trung tâm khám sức khỏe, bao gồm các trung tâm bệnh lây qua tình dục, giúp gia tăng khả năng phát hiện nhiễm HIV.

Chẩn đoán nhiễm HIV bằng các xét nghiệm huyết thanh tìm kháng thể kháng HIV-1 hay HIV-2, và bằng xét nghiệm virus để tìm kháng nguyên HIV hoặc ribonucleic acid (RNA).

Thực hiện xét nghiệm ban đầu là các xét nghiệm tầm soát có độ nhạy cao, thường là các xét nghiệm miễn dịch tìm kháng thể/kháng nguyên.

Hầu hết các xét nghiệm huyết thanh có độ nhạy và độ chuyên cao với các subtype đã biết của HIV-1. Đa số xét nghiệm xác định được HIV-2 và một số subtype không thường gặp của HIV-1 (nhóm O và nhóm N).

Kết quả xét nghiệm huyết thanh chẩn đoán nhanh có kết quả trong vòng 30 phút. Nếu kết quả dương tính thì nên lặp lại xét nghiệm huyết thanh một lần nữa.

Nếu kết quả kiểm tra tiếp tục dương tính thì thực hiện xét nghiệm xác định chẩn đoán.

Xét nghiệm chẩn đoán được thực hiện bằng phân lập kháng thể HIV-1/HIV-2, Western blot, hoặc miễn dịch huỳnh quang gián tiếp. Xét nghiệm này mất thời gian hơn.

Những điều cần lưu ý khi thực hiện xét nghiệm HIV:

1. Các đối tượng nên thực hiện xét nghiệm HIV là tất cả các bệnh nhân đến khám và điều trị bệnh lây qua tình dục. Họ nên được tầm soát nhiễm HIV. Các đối tượng có nguy cơ cao nhiễm HIV gồm bị nhiễm giang mai, lậu hay *Chlamydia trachomatis* phải được xét nghiệm tầm soát HIV lại dù trước đó đã làm.
2. Xét nghiệm HIV phải là tự nguyện. Không được xét nghiệm cho bệnh nhân khi bệnh nhân không biết.
3. CDC khuyến cáo tầm soát HIV cho tất cả các bệnh nhân trong độ tuổi 13-64 tại các bệnh viện đa khoa. Nên thực hiện giấy đồng thuận xét nghiệm HIV cùng với các xét nghiệm kiểm tra khác, không nên tách riêng HIV biệt lập khỏi các xét nghiệm khác.
4. Sử dụng các xét nghiệm kết hợp kháng thể/kháng nguyên trừ khi các đối tượng khó chấp nhận kết quả xét nghiệm.
5. Các xét nghiệm HIV ban đầu dương tính phải tiếp tục xét nghiệm xác định chẩn đoán.
6. Nên cảnh báo khả năng nhiễm HIV cấp và thực hiện phương pháp miễn dịch kháng nguyên/kháng thể hoặc HIV RNA gắn kết kháng thể. Người có nghi nhờ nhiễm HIV gần đây nên ngay lập tức có chế độ chăm sóc chuyên về HIV.

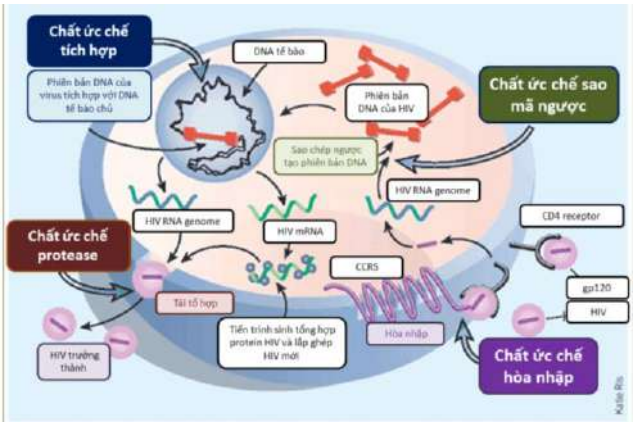
ĐIỀU TRỊ HIV

Xử trí nhiễm HIV tập trung vào ngăn ngừa lây truyền bệnh và thuốc điều trị.

Ngăn ngừa lây nhiễm HIV bằng sử dụng bao cao su và tình dục an toàn.

Thuốc điều trị HIV có 4 nhóm kháng HIV:

1. Nhóm ức chế sao chép ngược nucleoside/nucleotid
2. Nhóm ức chế sao chép ngược non-nucleoside
3. Nhóm ức chế protease
4. Nhóm ức chế gắn kết nhân



Hình 4: Sơ đồ các vị trí tác động của các thuốc kháng retrovirus

1. Thuốc ức chế men protease (Protease inhibitor)
2. Đối vận với đồng thụ thể (Co-receptor antagonist)
3. Ức chế gắn kết tế bào và hòa nhập (Fusion Inhibitor)
4. Ức chế sao chép ngược nucleoside/nucleotid (NRTIs)
5. Ức chế sao chép ngược non-nucleoside (NNRTIs)

Nguồn: Nature Publishing Group

Ở các bệnh nhân không có thai, điều trị được tiến hành khi có triệu chứng.

Thời điểm bắt đầu đối với các bệnh nhân không triệu chứng còn bàn cãi.

Các yếu tố quyết định điều trị là tải lượng virus và số lượng CD4.

Ở thai phụ, thay vì điều trị một loại thuốc thì WHO khuyến cáo nên kết hợp ít nhất ba loại ARVs, và chọn lựa thuốc nên tùy thuộc vào ý muốn có thai của bệnh nhân.

Kết quả điều trị được theo dõi bằng tải lượng HIV RNA trong huyết tương.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Viêm vùng chậu

Nguyễn Hồng Hoa, Ngô Thị Kim Phụng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các tiêu chuẩn chẩn đoán viêm vùng chậu cấp và mạn
2. Trình bày được nguyên tắc của điều trị viêm vùng chậu

Viêm vùng chậu là tình trạng viêm nhiễm của đường sinh dục trên của người phụ nữ, bao gồm:

1. Viêm nội mạc tử cung
2. Viêm tai vòi
3. Áp-xe tai vòi-buồng trứng
4. Viêm phúc mạc chậu

Các tác nhân gây bệnh lây qua giao hợp, đặc biệt là *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia trachomatis*.

Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây ghi nhận tỉ lệ các trường hợp nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia trachomatis* giảm trong các trường hợp viêm vùng chậu, đồng thời có sự gia tăng tỉ lệ của nhiễm các vi khuẩn thường trú, gồm vi khuẩn kỵ khí *G. vaginalis*, *Haemophilus influenzae*, trực trùng gram âm đường ruột, và *Streptococcus agalactiae*. Ngoài ra, cytomegalovirus (CMV), *M. hominis*, *U. urealyticum*, và *M. genitalium* có thể gây viêm vùng chậu.

Tất cả các bệnh nhân nữ được chẩn đoán viêm vùng chậu cấp nên được xét nghiệm xác định HIV, lậu và *Chlamydia*.

Chẩn đoán viêm vùng chậu cấp thường khó vì các triệu chứng không đặc hiệu.

Nhiều trường hợp bệnh diễn tiến âm thầm và có thể không triệu chứng.

Nội soi ổ bụng giúp cho chẩn đoán viêm tai vòi và chẩn đoán vi khuẩn chính xác hơn. Tuy nhiên, thực hiện nội soi ổ bụng không phải dễ dàng và khó quyết định thực hiện trong các trường hợp triệu chứng nhẹ hoặc mơ hồ. Ngoài ra, nội soi ổ bụng không chẩn đoán được viêm nội mạc tử cung và viêm tai vòi tiềm ẩn.

Vì vậy, chẩn đoán viêm vùng chậu dựa các triệu chứng và dấu hiệu lâm sàng.

Các triệu chứng và dấu hiệu gợi ý viêm vùng chậu:

- Đau bụng vùng hạ vị xuất hiện trong 94% các trường hợp. Trong trường hợp có nhiễm lậu, thường đau xuất hiện đột ngột và gần đợt có kinh.
- Khoảng ⅓ trường hợp viêm vùng chậu có xuất huyết âm đạo bất thường.
- Khoảng 20 % trường hợp có tiểu đau nhưng không tiểu mủ.
- Buồn ói và ói có thể xuất hiện muộn, nhưng có thể không buồn ói và ói dù đã có tình trạng viêm phúc mạc chậu.
- Nhiệt độ trên 38°C có trong 30% các trường hợp viêm vùng chậu, và thường có nhiễm lậu cầu.
- Khoảng 50% các trường hợp có dấu hiệu lắc cổ tử cung đau và vùng nề chạm đau ở phần phụ hai bên tử cung (dù chưa hình thành áp xe tai vòi-buồng trứng).
- Tăng bạch cầu trong 66% các trường hợp và tình trạng bạch cầu tăng tỉ lệ thuận với tình trạng nặng của viêm vùng chậu.

Tiêu chuẩn chẩn đoán viêm vùng chậu:

Bắt buộc phải có các triệu chứng:

- Đau khi lắc cổ tử cung
- Tử cung ấn đau
- Đau khi khám 2 phần phụ

Kèm với 1 trong các triệu chứng sau:

- Nhiệt độ trên 38.3°C
- Dịch tiết cổ tử cung nhầy mủ hay viêm mủ cổ tử cung
- Có nhiều bạch cầu trong mẫu soi tươi dịch tiết âm đạo
- CRP tăng hoặc tốc độ lắng hồng cầu > 15-20 mm/giờ
- Xét nghiệm *Chlamydia trachomatis* hoặc *Neisseria gonorrhoeae* dương tính

Tiêu chuẩn chuyên biệt cho chẩn đoán viêm vùng chậu:

- Sinh thiết nội mạc tử cung có kết quả mô học là viêm nội mạc
- Siêu âm hoặc MRI:

  Có tai vòi phù nề ứ dịch có kèm theo hay không kèm theo dịch vùng chậu

  hoặc khối hỗn hợp tai vòi-buồng trứng

  hoặc siêu âm màu gợi ý viêm vùng chậu (như tai vòi sung huyết)
- Nội soi ổ bụng chẩn đoán chính xác viêm vùng chậu

Mục tiêu điều trị của viêm vùng chậu chưa biến chứng:

1. Ngăn ngừa vô sinh
2. Ngăn ngừa thai ngoài tử cung
3. Ngăn ngừa áp xe vùng chậu

Như vậy, mục tiêu điều trị tổng quát của viêm vùng chậu chưa biến chứng là dự phòng các biến chứng xa.

Mục tiêu điều trị của viêm vùng chậu có áp xe tai vòi-buồng trứng:

1. Ngăn ngừa biến chứng nhiễm trùng huyết
2. Bảo toàn tính mạng

Như vậy, mục tiêu điều trị tổng quát của viêm vùng chậu có áp xe tai vòi-buồng trứng là trước tiên phải bảo toàn tính mạng bệnh nhân, trước khi tính đến các di chứng xa hơn.

Nguyên tắc điều trị viêm vùng chậu
1. Kháng sinh phổ rộng với ít nhất 2 loại kháng sinh
2. Điều trị nên được bắt đầu ngay khi có chẩn đoán

Kháng sinh được ưu tiên chọn lựa trong điều trị viêm vùng chậu là các kháng sinh phổ rộng. Cần phối hợp ít nhất là hai loại kháng sinh.

Các kháng sinh sử dụng phải có hiệu quả diệt *Neisseria gonorrhoeae* và *Chlamydia trachomatis* dù xét nghiệm không có.

Sử dụng kháng sinh nhạy với vi khuẩn kỵ khí chưa được khẳng định, nhưng vi khuẩn kỵ khí đã được phân lập và gây tổn thương tai vòi. Cho tới nay, so sánh điều trị với phác đồ có và không gồm kháng sinh diệt vi khuẩn kỵ khí có hiệu quả bằng nhau trong việc ngăn ngừa hậu quả lâu dài của viêm vùng chậu.

Điều trị nên được bắt đầu ngay khi có chẩn đoán vì di chứng do viêm vùng chậu phụ thuộc vào việc bắt đầu kháng sinh sớm. Nên chọn lựa kháng sinh dựa theo sự sẵn có của thuốc, giá thành và sự chấp nhận của bệnh nhân. Đối với viêm vùng chậu nhẹ và vừa, phác đồ thuốc uống và thuốc chích có hiệu quả tương tự.

Đánh giá kết quả điều trị sau 48 giờ và các triệu chứng sẽ cải thiện trước khi hết nhiễm trùng thực sự.

Nhập viện khi:

- Chưa loại trừ bệnh cấp cứu (như viêm ruột thừa)
- Áp-xe tai vòi-buồng trứng
- Có thai
- Tình trạng nặng, buồn ói- ói, hoặc sốt cao
- Không dung nạp thuốc uống
- Không đáp ứng thuốc uống

Điều trị viêm vùng chậu bằng thuốc tiêm tĩnh mạch Các phác đồ khuyến cáo
Cefotetan 2 g tĩnh mạch mỗi 12 giờ *và* Doxycycline 100 mg uống hoặc tĩnh mạch mỗi 12 giờ [1]
Hoặc
Cefoxitin 2 g tiêm tĩnh mạch mỗi 12 giờ *và* Doxycycline 100 mg uống hoặc tĩnh mạch mỗi 12 giờ [1]
Hoặc
Clindamycin 900 mg tĩnh mạch mỗi 8 giờ *và* Gentamicin tấn công tĩnh mạch hay tiêm bắp (2 mg/kg), sau đó liều duy trì (1.5 mg/kg) mỗi 8 giờ. Có thể dùng liều duy nhất mỗi ngày (3-5 mg/kg).

Nên chuyển sang kháng sinh uống sau khi có đáp ứng với điều trị 24-48 giờ.

[1] Doxycycline 100 mg tiêm tĩnh mạch gây đau do đó nên uống vì hiệu quả điều trị giống nhau.

Khi dùng Doxycyclin cần lưu ý rằng mục đích của việc dùng Doxycyclin là điều trị *Chlamydia trachomatis* nhằm tránh các di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis* trên tai vòi. Tuy nhiên, do điều trị với các beta-lactamin có thể dẫn đến dạng tồn tại kéo dài của *Chlamydia trachomatis* nên phải lưu ý các điểm sau:

- Dùng phác đồ cefotetan hay cefoxitin tiêm tĩnh mạch, uống Doxycyclin có thể 24-48 giờ sau khi có cải thiện lâm sàng và điều trị liên tục 14 ngày.
- Đối với phác đồ clindamycine/gentamycine, sử dụng 14 ngày uống clindamycine (400 mg 4 lần trong ngày) hoặc Doxycycline (100 mg 2 lần trong ngày) sau khi ngưng tiêm tĩnh mạch.
- Riêng đối với áp-xe, không dùng đơn thuần doxycyclin uống mà kết hợp thêm uống clindamycine (400 mg 4 lần trong ngày) hoặc metronidazole (500 mg 2 lần trong ngày) sau khi ngưng tiêm tĩnh mạch.

Điều trị viêm vùng chậu bằng thuốc tiêm tĩnh mạch Phác đồ thay thế
Ampicillin/Sulbactam 3 g tĩnh mạch mỗi 6 giờ *và* Doxycycline 100 mg uống hoặc tĩnh mạch mỗi 12 giờ

Điều trị thuốc uống/tiêm bắp được sử dụng cho các trường hợp viêm vùng chậu cấp từ nhẹ tới nặng vừa bởi vì hiệu quả cũng tương tự điều trị bằng tiêm tĩnh mạch.

Khi bệnh nhân không đáp ứng trong vòng 72 giờ nên đánh giá lại và chuyển sang tiêm tĩnh mạch.

Điều trị viêm vùng chậu bằng thuốc tiêm bắp hay uống Các phác đồ khuyến cáo
Ceftriaxone 250 mg tiêm bắp 1 liều duy nhất *và* Doxycycline 100 mg uống 2 lần trong 14 ngày *Có hay không kèm theo* Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Hoặc
Cefoxitin 2 g tiêm bắp 1 liều duy nhất và Probenecid 1 g uống cùng lúc 1 liều duy nhất *và* Doxycycline 100 mg uống 2 lần trong 14 ngày *Có hay không kèm theo* Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong 14 ngày
Hoặc
Cephalosporin thế hệ III khác: ceftizoxime *hay* cefotaxime *và* Doxycycline 100 mg uống 2 lần trong 14 ngày *Có hay không kèm theo* Metronidazole 500 mg uống 2 lần trong 14 ngày

Chỉ định can thiệp ngoại khoa không phải là một chỉ định phổ biến. Can thiệp ngoại khoa được chỉ định chủ yếu trong trường hợp không thể kiểm soát được bằng nội khoa.

Can thiệp ngoại khoa được chỉ định khi tình trạng viêm vùng chậu nặng, áp-xe tai vòi buồng trứng không cải thiện sau 72 giờ điều trị kháng sinh

Phương pháp can thiệp tùy thuộc mức độ tổn thương

- Cắt phần phụ hoặc cắt tử cung và hai phần phụ qua mổ hở hay nội soi ổ bụng
- Dẫn lưu thoát mủ qua đường bụng hay đường âm đạo
- Chọc hút mủ qua siêu âm

Các trường hợp đặc biệt:

- Viêm vùng chậu trên người đang có thai: hiếm gặp, thường dẫn tới sảy thai nhiễm trùng. Tuy nhiên, các trường hợp viêm vùng chậu nên xét nghiệm kiểm tra có hay không có thai. Điều trị thận trọng vì thuốc ảnh hưởng trên thai nhi.
- Viêm vùng chậu có mối liên quan với đặt dụng cụ tử cung trong 3 tuần đầu sau đặt. Nên lấy dụng cụ tử cung trong trường hợp có tình trạng viêm vùng chậu nặng *và* không đáp ứng sau 72 giờ điều trị kháng sinh
- Viêm vùng chậu trên người nhiễm HIV: điều trị kháng sinh tương tự những phụ nữ bị viêm vùng chậu với HIV âm tính. Trước đây người ta cho rằng khi so với với những phụ nữ bị viêm vùng chậu có HIV âm tính thì bệnh nhân bị viêm vùng chậu mà có HIV (+) sẽ nghiêm trọng hơn và đáp ứng không tốt. Nhưng những nghiên cứu gần đây đã cho thấy rằng không có sự khác biệt giữa 2 nhóm về tình trạng nặng cũng như về đáp ứng với điều trị.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015.
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/

Khái niệm về khuẩn hệ âm đạo
Khuẩn hệ âm đạo bình thường
Chức năng sinh lý của khuẩn hệ âm đạo

Phạm Thanh Hoàng, Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được thành phần và tính chất của khuẩn hệ âm đạo
2. Trình bày vai trò bảo vệ của khuẩn hệ âm đạo chống lại các tác nhân gây bệnh
3. Trình bày được khái niệm về các trạng thái khuẩn hệ âm đạo
4. Trình bày được khái niệm về một khuẩn hệ âm đạo bình thường
5. Nhận biết được tính chất của tiết dịch bình thường ở phụ nữ

KHÁI NIỆM VỀ MICROBIOME ÂM ĐẠO VÀ CÁC TRẠNG THÁI KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO

Khuẩn hệ âm đạo ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản bao gồm các loại vi khuẩn kỵ khí và hiếu khí thường trú.

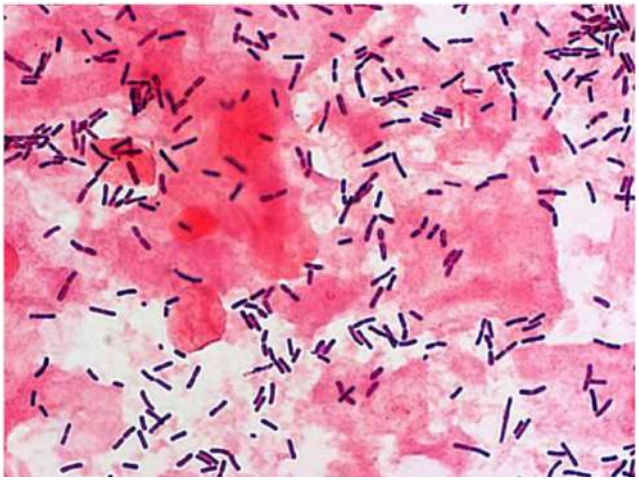
Khuẩn hệ âm đạo (vaginal microbiome hay vaginal microbiota) ở phụ nữ ở độ tuổi sinh sản bao gồm các loại vi khuẩn kỵ khí và hiếu khí thường trú. Các vi khuẩn này tồn tại trong một mối quan hệ cộng sinh giữa vật chủ là môi trường âm đạo và bản thân chúng là các ký sinh vật.

Mối quan hệ cộng sinh mật thiết giữa âm đạo và cộng đoàn vi khuẩn tạo nên một thế tương quan cân bằng. Âm đạo cung cấp dưỡng chất cho vi sinh vật, đảm bảo sự phát triển của cộng đoàn vi sinh vật. Một số dưỡng chất được cung cấp từ các tế bào lát tầng. Một số dưỡng chất khác từ các tuyến. Ngược lại, cộng đoàn vi sinh vật đóng vai trò quan trọng trong cơ chế bảo vệ vật chủ bằng cách ngăn ngừa sự trú đóng (colonization) của các vi khuẩn gây bệnh. Rối loạn của khuẩn hệ âm đạo ảnh hưởng mạnh đến tình trạng sức khỏe và bệnh tật của vật chủ.

Lactobacillus sp là vi khuẩn ưu thế tuyệt đối trong các trạng thái khuẩn hệ phổ biến.

Mật độ vi khuẩn của âm đạo rất cao, khoảng 10^8 - 10^9 vi khuẩn trong mỗi mL dịch âm đạo. Ở người phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, bình thường và khỏe mạnh, *Lactobacillus* sp là vi khuẩn chiếm ưu thế trong khuẩn hệ. *Lactobacillus* sp hay còn gọi là khuẩn Döderlein, là vi khuẩn hình que, Gram dương, kỵ khí không bắt buộc. *Lactobacillus* thuộc nhóm vi khuẩn lactic acid, chúng có khả năng chuyển đổi lactose và các loại đường khác thành acid lactic để thu nhận năng lượng.

Hiểu biết hiện nay về thành phần và chức năng của khuẩn hệ âm đạo được phát triển dựa trên tiếp cận vi sinh có cơ sở là giải trình tự gene. Các phương pháp tiếp cận vi sinh không dựa trên nuôi cấy đã cho phép nhận diện được sự đa dạng trong khuẩn hệ âm đạo, đặc biệt là các thành phần không thể nhận diện từ cách tiếp cận dựa vào nuôi cấy [1]. Các tiếp cận không căn cứ vào nuôi cấy này dựa vào việc phân tích giải trình tự gene 16S ribosome vi khuẩn.



Hình 1: *Lactobacillus* sp
Lactobacillus sp hay còn gọi là khuẩn Döderlein, là vi khuẩn hình que, Gram dương, kỵ khí không bắt buộc.
Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au

Ở các cá thể bình thường này tồn tại nhiều dạng khác nhau của khuẩn hệ âm đạo.

Trong gần ¾ trường hợp, đặc điểm của khuẩn hệ ở các cá thể này này là ưu thế của 4 chủng *Lactobacillus* phổ biến là *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri* và *L. jensenii*. Trong các chủng này, *L. crispatus*, *L. iners* là 2 chủng phổ biến nhất.

Trong hơn ¼ phụ nữ bình thường, và khỏe mạnh còn lại, tức không có triệu chứng, có một khuẩn hệ mà trong đó lượng *Lactobacillus* bị giảm một cách có ý nghĩa, hay rất phân tán, hay với ưu thế nghiêm ngặt hay ngẫu nhiên của các khuẩn kỵ khí.

Dựa vào phân bố vi khuẩn và pH, có thể chia khuẩn hệ ra thành các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (community state type) (CST) khác nhau.

VAI TRÒ CỦA LACTOBACILLUS TRONG KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO

Trực khuẩn *Lactobacillus* sp. có vai trò chính yếu trong sự duy trì pH âm đạo.

[1] Các kiến thức trước nay về khuẩn hệ căn cứ vào tiếp cận bằng nuôi cấy. Hầu hết các tiếp cận dựa trên nuôi cấy đều bị ảnh hưởng bởi thực tế là hầu hết các khuẩn đều không phát triển trên môi trường nuôi cấy, do nhiều lý do như thành phần môi trường nuôi cấy, nhiệt độ, oxygen, hay một số vi khuẩn cần phải được cấy chung với các khuẩn đồng hành…

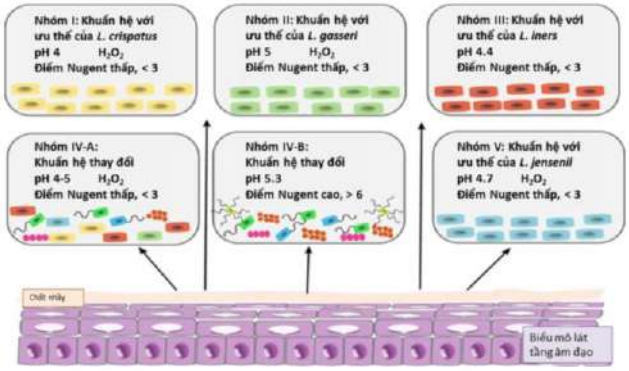
Lactobacillus bảo vệ vật chủ thông qua việc cung cấp lactic acid và qua đó duy trì một pH thấp của âm đạo, trong khoảng từ 3.5 đến 4.5. Lactic acid là một sản phẩm của quá trình lên men, lấy nguyên liệu là glycogen hiện diện trong biểu mô âm đạo bình thường.

Hoạt động chức năng và vai trò của các thành phần còn lại của khuẩn hệ vẫn còn chưa được xác định.

pH âm đạo thấp là kết quả của sự hiện diện của lactic acid, Tuy nhiên, có sự khác biệt về pH giữa các kiểu trạng thái khuẩn hệ. Khuẩn hệ với ưu thế *L. crispatus* có khả năng giữ pH ở mức thấp (4.0), trong khi đó các trạng thái khuẩn hệ khác có pH cao hơn, từ 4.4 đến 5.0. Trong các kiểu trạng thái khuẩn hệ với ưu thế Lactobacilli, các thành phần khác của khuẩn hệ cũng tham gia vào việc sản xuất hay tiêu thụ lactic acid.

Kiểu trạng thái khuẩn hệ không *Lactobacillus* vẫn có thể có khả năng duy trì một môi trường âm đạo chức năng.

Các khuẩn hệ không *Lactobacillus* tham gia bảo vệ bằng cách bảo tồn sản xuất lactic acid hay các chất tương tự (lên men homolactic hay lên men heterolactic acid).



Hình 2: Các kiểu trạng thái khuẩn hệ âm đạo (Community State Type) Phân kiểu trạng thái khuẩn hệ được dựa trên chủng vi khuẩn ưu thế và điểm Nugent [2]. Sự khác biệt về hoạt động của các chủng ưu thế dẫn đến sự khác biệt về pH và H_2O_2.
Nguồn: femsre.oxfordjournals.org

Chức năng của khuẩn hệ âm đạo là bảo vệ vật chủ khỏi sự xâm nhập của các khuẩn ngoại lai hay gây bệnh.

Khuẩn hệ âm đạo tham gia vào cơ chế bảo vệ sơ cấp chống lại nhiễm khuẩn thông qua loại bỏ các tác nhân xâm nhập.

Ở các cá thể khác nhau, các trạng thái khuẩn hệ khác nhau về thành phần lẫn chức năng, có những cơ chế tham gia tiến trình bảo vệ vật chủ không như nhau.

Lactic acid là thành phần bảo vệ chính của khuẩn hệ.

Vai trò bảo vệ của *Lactobacillus* sp. có được là thông qua các thành phần kháng khuẩn.

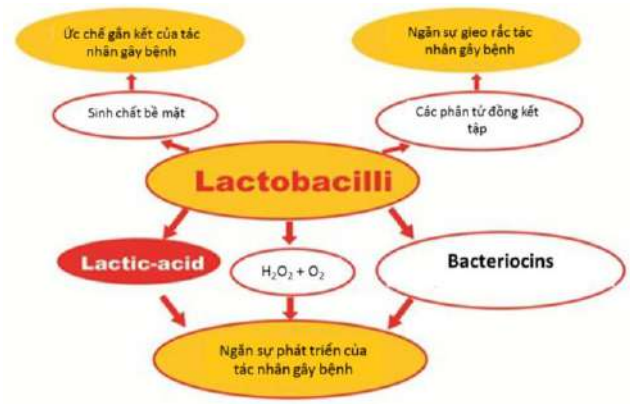
Chính lactic acid chứ không phải pH đảm trách nhiệm vụ bảo vệ vật chủ. Trên khảo sát in-vitro, HIV hay *Neisseria gonorrhea* bị ức chế bởi Lactic acid chứ không phải bởi pH acid (tạo ra bằng một cách khác).

Lactic acid còn kích hoạt hệ thống miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) chống lại các vi khuẩn Gram âm.

Ngoài lactic acid, *Lactobacillus* còn sản xuất ra các bacteriocins chuyên biệt trên mục tiêu (target-specific bacteriocins) và H_2O_2 với phổ hoạt động rộng.

Bacteriocins là một dạng protein (proteinaceous) có hoạt tính diệt khuẩn. Bacteriocins được tổng hợp bởi vi khuẩn và có phổ hoạt động hẹp. Hoạt tính chủ yếu của nó là đánh vào tính thấm của màng tế bào. Vai trò chủ yếu của bacteriocins là đánh vào các vi khuẩn lạ (ngoại lai) hay gây bệnh xuất hiện trong âm đạo.

Nhiều chủng *Lactobacillus* sản xuất H_2O_2 trong điều kiện yếm khí. H_2O_2 là một chất có khả năng ức chế sự trú đóng (colonization) của vi khuẩn có xu hướng gây bệnh. Tuy nhiên, chứng cứ về khả năng bảo vệ trực tiếp H_2O_2 là không rõ ràng [3]. Dường như là H_2O_2 có vai trò trung gian trong một chuỗi bảo vệ khác.



Hình 3: *Lactobacillus* sp sản xuất Lactic acid và H_2O_2, ức chế các vi sinh vật có hại.
Nguồn: mcwhealthcare.com

Âm đạo còn có cơ chế miễn dịch tại chỗ.

Các con đường miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) thông qua các tế bào hình răng cưa (dendritic cells) (DC), tế bào giết tự nhiên (natural killer cells) (NK) và đại thực bào dẫn đến hiện tượng thực bào và phóng thích IFN-γ. Các con đường miễn dịch thích ứng cũng tham gia vào cơ chế bảo vệ này, khi các tác nhân gây bệnh xâm nhập thành công qua khỏi hệ thống bảo vệ biểu mô.

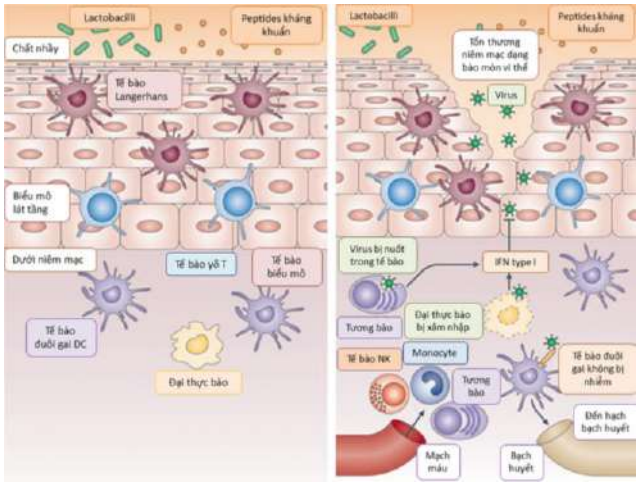
Ngoài ra, quá trình đáp ứng miễn dịch còn chế tiết các chất ức chế phân hủy protein từ bạch cầu giúp bảo vệ vùng mô tại chỗ khỏi các sản phẩm độc chất của quá trình viêm và nhiễm trùng.

[2] Điểm Nugent (Nugent, 1991) là hệ thống chấm điểm dựa trên nhuộm Gram dịch âm đạo. Điểm Nugent được tính căn cứ trên:

1. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que lớn (Lactobacillus): hiện diện càng nhiều thì điểm càng nhỏ, từ 0-4
2. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que nhỏ (Gardnerella vaginalis), từ 0-4
3. Sự hiện diện của vi khuẩn hình que cong (Mobiluncus spp), từ 0-2

Tổng (1)+(2)+(3) gọi là điểm Nugent, có thể là từ 0 đến 10.

[3] In-vitro, H_2O_2 có thể có tác động diệt khuẩn ở nồng độ độc. Tuy nhiên, dường như là sự tích lũy H_2O_2 trong môi trường âm đạo khó có thể đạt đến nồng độ độc để thực thi tác dụng diệt khuẩn của H_2O_2. Thêm vào đó, H_2O_2 có độc tính đối với cả chính Lactobacilli hơn là đối với các vi khuẩn gây viêm âm đạo do vi khuẩn. *L. iners* lại không có khả năng sản xuất H_2O_2.



Hình 4: Miễn dịch tại âm đạo
Được thực hiện thông qua cơ chế miễn dịch bẩm sinh (innate immunity) với các đại thực bào, tế bào hình răng (DC), tế bào giết tự nhiên (NK) và các cơ chế của miễn dịch thích nghi (adaptive immunity)
Nguồn: researchgate.net

KHÁI NIỆM VỀ MỘT KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO "BÌNH THƯỜNG" HAY "LÀNH MẠNH"

Môi trường âm đạo được thiết kế cho sự phát triển cộng sinh của một chủng loại vi khuẩn cộng sinh chuyên biệt.

Có sự khác biệt về cấu trúc khuẩn hệ âm đạo giữa các nhóm chủng tộc [4] khác nhau, cũng như trong các cộng đồng dân cư khác nhau.

Sự khác biệt trong cấu trúc khuẩn hệ này không đồng nghĩa với bệnh lý.

Điều này dẫn đến giả thuyết rằng sự khác biệt về thành phần khuẩn hệ có thể có liên quan đến cách mà cộng đoàn vi khuẩn trong âm đạo phản ứng với các biến đổi bất lợi của môi trường để vẫn đảm bảo thực thi được chức năng của khuẩn hệ.

Sự thay đổi bất cứ thành phần nào trong khuẩn hệ cũng sẽ làm thay đổi phân bố các chủng vi khuẩn của khuẩn hệ.

Thành phần của khuẩn hệ thay đổi theo giai đoạn hoạt động nội tiết trong cuộc đời người nữ.

Ở bé gái chưa dậy thì và phụ nữ đã mãn kinh, do âm đạo không nhận được estrogen từ buồng trứng, nên môi trường âm đạo là môi trường nghèo glycogen.

Hệ quả là khuẩn hệ âm đạo ở các cá thể này có ít khuẩn *Lactobacillus* thường trú hơn so với phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

[4] Ở người da trắng và gốc Á thường có khuẩn hệ với ưu thế Lactobacilli.

Ở người gốc Tây Ban Nha và da đen, tỉ lệ khuẩn hệ không Lactobacilli có thể lên đến gần 40% dân số và gồm Atopobium, Corynebacterium, Anaerococcus, Peptoniphilus, Prevotella, Gardnerella, Sneathia, Eggerthella, Mobiluncusand Finegoldia.

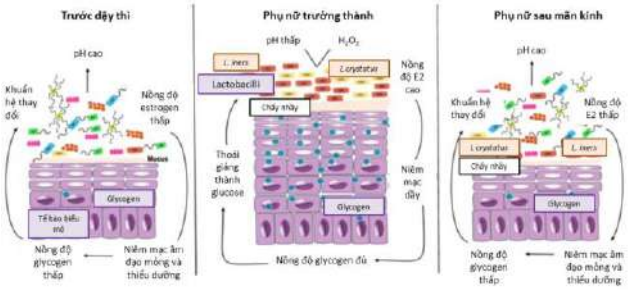
Trong phân nhóm người gốc Tây Ban Nha và gốc Phi mà khuẩn hệ có ưu thế Lactobacilli, thì chủng Lactobacilli chiếm ưu thế là *L. iners* chứ không phải là *L. crispatus*.

Khi khảo sát pH thì pH âm đạo ở người gốc Phi (pH = 5) và gốc Tây Ban Nha (pH = 4.7) cao hơn so với gốc Á (pH = 4.4) và người da trắng (pH = 4.2). Điều này cho phép giả định rằng vật chủ có vai trò quan trọng trong việc xác định thành phần cấu tạo của khuẩn hệ.

Ở phụ nữ độ tuổi sinh sản, hiện diện của lactic acid làm pH âm đạo được duy trì ở mức 3.5 - 4.7.

Trong khi đó, pH của âm đạo ở trẻ chưa dậy thì và người đã mãn kinh là 6 - 8.

Khuẩn hệ sẽ có các điều chỉnh về phân bố để thích ứng với biến đổi do môi trường.



Hình 2: Thay đổi cấu tạo khuẩn hệ theo hoạt động nội tiết buồng trứng.

Hình 2a (trái) **và 2c** (phải): Ở bé gái chưa dậy thì và người đã mãn kinh, các vi khuẩn không phải *Lactobacillus* sp. chi phối khuẩn hệ.

Hình 2b: (giữa) Sự hiện diện của estrogen đảm bảo nguồn cung cấp glycogen cho tế bào âm đạo dẫn đến ưu thế của *Lactobacillus* sp.
Nguồn: femsre.oxfordjournals.org

Khi khuẩn hệ âm đạo bị đối mặt với các tác nhân trường diễn hay cấp diễn gây bởi hành vi của con người như dùng kháng sinh, dùng thuốc tránh thai nội tiết và các biện pháp kiểm soát sinh sản khác, thói quen hoạt động tình dục, dùng chất bôi trơn, thói quen thụt rửa âm đạo… nó sẽ có những điều chỉnh để đối phó lại các biến động khuẩn hệ.

Khi khuẩn hệ thất bại trong điều chỉnh, thì chức năng bảo vệ dựa trên đáp ứng miễn dịch vật chủ, gồm cả miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi sẽ bị ảnh hưởng.

Chính sự sụp đổ của tính bình ổn của môi trường âm đạo là yếu tố gây ra sự phát triển của các tác nhân gây bệnh.

Khoảng ¼ số cá thể "bình thường", "lành mạnh", "không có triệu chứng lâm sàng" có một khuẩn hệ thiếu vắng *Lactobacillus*, kể cả có một khuẩn hệ với ưu thế yếm khí ngẫu nhiên hay tuyệt đối. Trong kiểu trạng thái khuẩn hệ này, tính đa dạng trong cấu tạo của khuẩn hệ cho phép duy trì một môi trường chức năng.

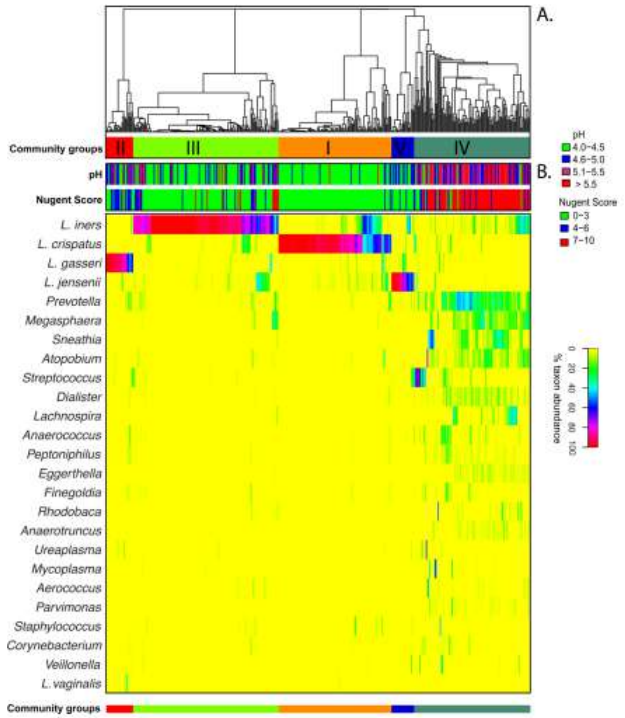
Người phụ nữ với trạng thái khuẩn hệ này phải được xem là bình thường và khỏe mạnh, cho dù thành phần và đặc tính của khuẩn hệ giống như viêm âm đạo do vi khuẩn. Những cá thể này có một pH âm đạo cao, có thể đến 5.

Đây là một thách thức thật sự với hiểu biết cổ điển về khuẩn hệ rằng một khuẩn hệ bình thường có pH dưới 4.5 và *Lactobacillus* ưu thế.

Như vậy, khái niệm về một khuẩn hệ "bình thường" và "lành mạnh" được xây dựng trên chức năng bảo vệ của khuẩn hệ hơn là chính bản thân cấu trúc và thành phần của khuẩn hệ.

Hiểu biết thấu đáo về một khuẩn hệ lành mạnh cần phải dựa trên chức năng thật sự của khuẩn hệ, chứ không chỉ đơn thuần dựa trên thành phần vi sinh của khuẩn hệ.

Quan điểm này sẽ giúp đỡ tốt hơn cho việc thực hiện chẩn đoán và phát triển các biện pháp điều trị thích hợp.



Hình 4: Bản đồ (heatmap) cho thấy sự phân bố vi khuẩn âm đạo liên quan quan mạnh đến tình trạng lành mạnh của âm đạo. Cột B thể hiện pH và điểm Nugent. pH cao và Nugent cao liên quan mạnh đến sự sụt giảm mạnh của các khuẩn *Lactobacillus* và gia tăng các khuẩn yếm khí.
Nguồn: pnas.org

Các thành phần sinh lý của dịch tiết vùng âm đạo

Vùng âm hộ chứa các nang lông, tuyến bã, tuyến mồ hôi, được bao phủ bởi biểu mô lát tầng sừng hóa.

Âm đạo được phủ bởi biểu mô lát tầng không sừng hóa.

Bình thường âm đạo có tiết dịch. Dịch tiết âm đạo có nguồn gốc từ nhiều nơi. Một lượng lớn dịch là chất nhầy từ cổ tử cung; lượng ít hơn từ dịch nội mạc tử cung; một phần nhỏ từ các tuyến phụ như tuyến Skène và các tuyến Bartholin. Đó là các dịch tiết bình thường của âm đạo.

Các tế bào vẩy bị tróc ra từ thành âm đạo tạo nên từ màu trắng đến không màu cho dịch tiết.

Các thành phần từ dịch tiết âm đạo cung cấp một môi trường bôi trơn sinh lý, ngăn ngừa triệu chứng khô và sự kích thích tại chỗ.

Số lượng và tính chất bình thường của dịch tiết có thể thay đổi dưới ảnh hưởng của các yếu tố như nội tiết tố, tình trạng dịch, thai kỳ, suy giảm miễn dịch, thụt rửa hay hoạt động tình dục.

Một phụ nữ bình thường sản xuất 1.5 gram huyết trắng sinh lý mỗi ngày.

Chỉ một số tình trạng tiết dịch âm đạo là bệnh lý. Điều này rất quan trọng trong quá trình chẩn đoán.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Jun;21(3):347-54.
2. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. Am J Med Sci. 2012 Jan; 343(1): 2–9.

Loạn khuẩn âm đạo (bacterial vaginosis)

Phạm Thanh Hoàng, Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

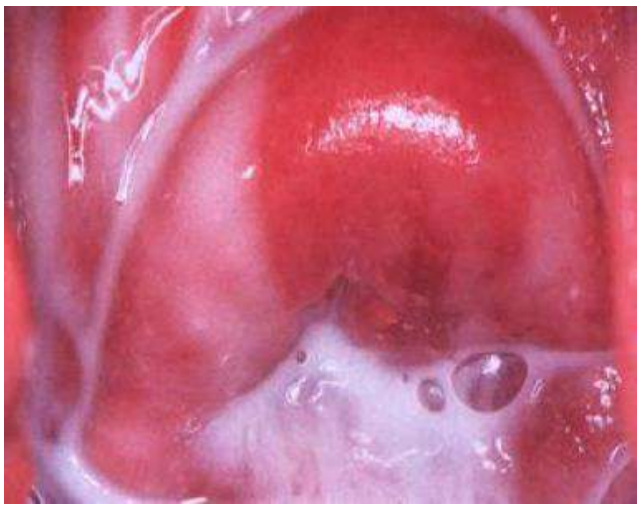
1. Trình bày được khái niệm về tình trạng loạn khuẩn âm đạo
2. Trình bày được tiêu chuẩn Amsel để chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo
3. Trình bày được các yếu tố nguy cơ liên quan đến loạn khuẩn âm đạo
4. Trình bày được các tình huống mà việc điều trị loạn khuẩn âm đạo là cần thiết
5. Trình bày được những khó khăn trong xác lập chẩn đoán và cải thiện tính tin cậy của chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo

KHÁI NIỆM VỀ LOẠN KHUẨN ÂM ĐẠO

Loạn khuẩn âm đạo (bacterial vaginosis) (BV) là một tình trạng rối loạn vi khuẩn rất thường gặp ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Biểu hiện lâm sàng chính của loạn khuẩn âm đạo là tiết dịch âm đạo nặng mùi.

Kèm theo đó là rất ít các triệu chứng khác. Loạn khuẩn âm đạo thường không kèm theo các biểu hiện của tình trạng viêm. Kích ứng chỉ gặp trong khoảng ¼ số trường hợp có loạn khuẩn âm đạo.



Hình 1: Tiết dịch âm đạo trong loạn khuẩn âm đạo
Dịch âm đạo màu trắng xám, loãng, "có mùi" hoặc "mùi cá thối". Chỉ có khoảng 25% các trường hợp là có kích ứng nhẹ ở âm hộ.
Nguồn: herpes-coldsores.com

Dù thường gặp, nhưng vấn đề xác lập chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo gặp rất nhiều khó khăn do sự chồng lấn mơ hồ giữa các trạng thái khuẩn hệ sinh lý và tình trạng bệnh lý của khuẩn hệ.

Loạn khuẩn âm đạo *thường* được hiểu là một tình trạng mà trong đó sự cân bằng của môi trường âm đạo "bình thường" bị phá vỡ.

Định nghĩa này của loạn khuẩn âm đạo khá mơ hồ.

Loạn khuẩn âm đạo được chứng minh là một yếu tố nguy cơ độc lập của mắc bệnh lây qua đường tình dục (sexually transmitted Infections) (STIs), của mắc và truyền HIV, của phát triển bệnh lý viêm vùng chậu (pelvic inflammatory disease) (PID), cũng như là các biến chứng sản khoa như sanh non.

Các yếu tố nguy cơ mạnh nhất [1] của loạn khuẩn âm đạo gồm:

- Có bạn tình mới
- Thói quen thụt rửa âm đạo
- Không dùng bao cao su

Nhiều phụ nữ có biểu hiện của loạn khuẩn âm đạo mà không có bất cứ yếu tố nguy cơ nào.

Một yếu tố quan trọng nữa là đa số tình trạng loạn khuẩn âm đạo có thể tự khỏi mà không cần bất cứ can thiệp nào. Điều này xác nhận rằng khuẩn hệ có khả năng tự điều chỉnh để thích nghi với các biến động bất lợi của môi trường âm đạo.

Khi cần điều trị, có hai kháng sinh được đưa ra để lựa chọn là metronidazole (uống hay gel âm đạo) hoặc clindamycin (kem âm đạo).

Loạn khuẩn âm đạo đáp ứng rất tốt với điều trị. Tuy nhiên, tỉ lệ tái phát của loạn khuẩn âm đạo rất cao, kể cả ngắn hạn (dưới 3 tháng) (15-30%) và trung hạn (dưới 1 năm) (đến 70%).

Điều trị loạn khuẩn âm đạo (CDC 2010) (*chỉ dành cho BV có triệu chứng*)	
Loại thuốc	Liều dùng
Metronidazole	500 mg uống 2 lần/ ngày trong 7 ngày
Metronidazole gel 0.75%	5 g (một lần dùng) trong âm đạo 1 lần/ ngày trong 5 ngày
Clindamycin cream 2%	5 g (một lần dùng) trong âm đạo trước ngủ trong 7 ngày
Tinidazole	2 g liều duy nhất
Clindamycin	300 mg uốngngày 2 lầntrong 7 ngày

Bảng 1: Điều trị loạn khuẩn âm đạo theo CDC 2010.

Thất bại của điều trị đến từ việc chưa có được các hiểu thấu đáo về bệnh sinh của loạn khuẩn âm đạo, cũng như do không có được các chuẩn mực trong chẩn đoán.

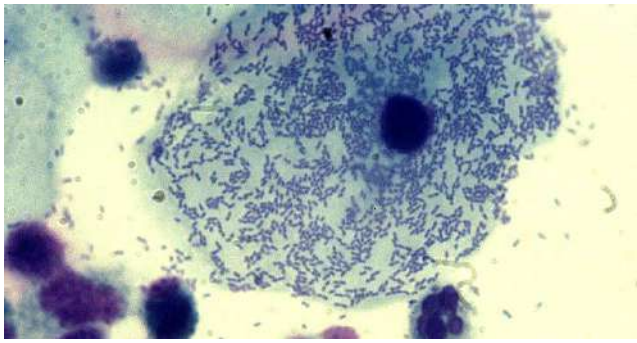
Một cách cổ điển, chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo được thực hiện dựa trên các tiêu chuẩn của Amsel.

[1] Các yếu tố nguy cơ được nhận diện khác gồm: quan hệ tình dục bằng miệng (oral sex) khi đang hành kinh*, tuổi quan hệ tình dục sớm, nhiều bạn tình, quan hệ tình dục với bạn tình nữ, hút thuốc lá* và đặt dụng cụ tử cung. Ghi chú: (*) là yếu tố nguy cơ độc lập.

Tiêu chuẩn Amsel chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo.

1. Tiết dịch âm đạo đồng chất, trắng xám, nặng mùi và không có biểu hiện viêm.
2. Sự có mặt của tế bào "clue cells" trên phiến âm đạo.
3. pH dịch âm đạo > 4.5.
4. Dịch âm đạo mùi "cá thối", trước hay sau test KOH.

Cần ¾ tiêu chuẩn để xác lập chẩn đoán. Sensitivity) (Se) và Specificity (Sp) của tiêu chuẩn Amsel là 70 và 94% khi so với các test khác.



Hình 2: Clue cells
Là các tế bào biểu mô có nhiều vi khuẩn hình cầu bám dính trên bề mặt, làm mất ranh giới màng tế bào và bào chất, giống hình ảnh " kính mờ". Clue cells là yếu tố chỉ điểm loạn khuẩn âm đạo đáng tin cậy nhất. PPV trong chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo khi hiện diện tế bào này là 95%.
Nguồn: memorangapp.com

Điểm Nugent là một công cụ khác để chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo, chỉ căn cứ một cách đơn thuần vào hình thái học vi sinh [2], căn cứ trên:

I. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que lớn (*Lactobacillus*): càng nhiều thì điểm càng nhỏ, từ 0-4
II. Sự hiện diện của các vi khuẩn hình que nhỏ (*Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, và *Peptostreptococcus*), hiện diện càng nhiều thì điểm càng lớn, từ 0-4
III. Sự hiện diện của vi khuẩn hình que cong và cầu khuẩn (*Mobiluncus* sp), càng nhiều thì điểm càng lớn, từ 0-2

Tổng của chúng gọi là điểm Nugent, có thể là từ 0 đến 10.

Điểm Nugent từ 7-10 được xem là có loạn khuẩn âm đạo.

Bảng 2: Bảng điểm Nugent

Điểm I		Điểm II		Điểm III	
Lactobacillus Vi khuẩn Gram dương, hình que lớn / Quang trường lớn x1000		*Gardnerella* Vi khuẩn Gram âm hình que thay đổi / Quang trường lớn x1000 *hoặc* Vi khuẩn hình que nhỏ với Gram thay đổi / Quang trường lớn x1000		*Mobiluncus* Trực khuẩn cong, Gram thay đổi / Quang trường lớn x1000	
0	> 30	0	0	0	0
1	5-30	1	<1	1	<5
2	1-4	2	1-4	2	5+
3	< 1	3	5-30		
4	0	4	> 30		

Tổng I+II+III. 0-3: Âm tính với BV. 4-6: Trung gian. 7^{+}: Dương tính với BV.

[2] Điểm này được dùng chủ yếu trong nghiên cứu, do tính phức tạp của nó, đòi hỏi phết nhuộm Gram phải được đọc bởi chuyên gia vi sinh có kinh nghiệm. Điểm Nugent rất hiếm dùng trên lâm sàng.

Tiêu chuẩn chẩn đoán loạn khuẩn âm đạo theo điểm Nugent có Se là 89% và Sp là 83% nếu so với tiêu chuẩn Amsel.

Tuy nhiên, nếu áp dụng tiêu chuẩn Nugent, thì 50% số người có điểm Nugent trên 7 không có triệu chứng lâm sàng. Quan sát này thể hiện một lần nữa câu hỏi về khái niệm của một khuẩn hệ âm đạo bình thường, lành mạnh.

VẤN ĐỀ ĐIỀU TRỊ LOẠN KHUẨN ÂM ĐẠO

Khi nào cần phải điều trị một loạn khuẩn âm đạo?

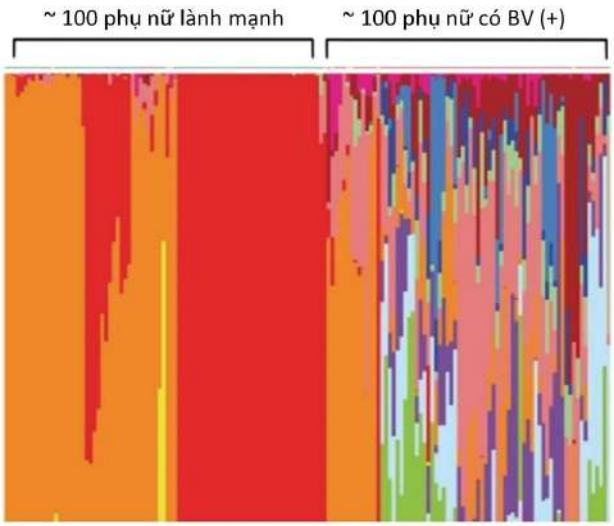
Tuy rằng tiêu chuẩn chẩn đoán không rõ ràng, nhưng với các bằng chứng về sự kiên quan đến kết cục xấu trên thai kỳ hay trên các thủ thuật, phẫu thuật sản phụ khoa của các trường hợp "loạn khuẩn âm đạo không triệu chứng", nên việc điều trị các tình trạng này trong một số bối cảnh nhất định như thai phụ có nguy cơ cao sanh non hay trước phẫu thuật cắt tử cung có thể được xem như là cần thiết.

Đến nay, mọi nỗ lực xác định tác nhân có mối quan hệ nhân-quả trong loạn khuẩn âm đạo đều thất bại.

Loạn khuẩn âm đạo *được đặc trưng* hay *được gây bởi* sự sụp đổ của môi trường âm đạo, được phản ánh qua cấu trúc của các trạng thái khuẩn hệ như sụt giảm thành phần Lactobacilli và ưu thế của các thành phần yếm khí, gồm *Gardnerella*, *Atopobium*, *Mobiluncus*, *Clostridiales*, *Prevotella*.

Cấu trúc của khuẩn hệ trong loạn khuẩn âm đạo rất giống với cấu trúc của trạng thái khuẩn hệ không *Lactobacillus* tìm thấy trong ¼ số người bình thường không triệu chứng.

Có thể giả định rằng các vi sinh gây bệnh trong loạn khuẩn âm đạo đã tận dụng cơ hội tạo ra bởi pH âm đạo cao bất thường để phát triển và trở thành chủng ưu thế.



Hình 3: Heatmap của 100 phụ nữ bình thường (trái) và 100 có loạn khuẩn âm đạo (phải). Hình dẫn từ nghiên cứu về microbiota của loạn khuẩn âm đạo của Fredricks D. et al. (2012).
Ở các phụ nữ bình thường, không triệu chứng, khuẩn ưu thế của khuẩn hệ là các chủng *L. crispatus* (cam) và *L. iners* (đỏ).
Ở các phụ nữ có loạn khuẩn âm đạo, *Lactobacillus* bị thay bằng các khuẩn đa dạng.
Heatmap của các phụ nữ loạn khuẩn âm đạo rất giống như của các phụ nữ có trạng thái khuẩn hệ kiểu IV-A hay IV-B.
Nguồn: fredhutch.org

Như vậy, loạn khuẩn âm đạo không phải là là một thực thể đơn lẽ, mà là một hội chứng liên quan đến rất nhiều kiểu khuẩn hệ, tạo ra những biểu hiện không khác biệt nhiều, nếu so với các trạng thái khuẩn hệ sinh lý.

Phải điều trị loạn khuẩn âm đạo như thế nào?

Vấn đề của loạn khuẩn âm đạo là khi nào cần điều trị? Điều trị cho ai? Và điều trị như thế nào?

Bất lực trong việc xác định nguyên nhân của loạn khuẩn âm đạo cũng giải thích các khó khăn trong đáp ứng của loạn khuẩn âm đạo với điều trị, thể hiện qua đáp ứng rất biến động với điều trị kháng sinh.

Nên điều trị cho loạn khuẩn âm đạo có triệu chứng.

Dù rằng khuẩn hệ có khả năng tự điều chỉnh, và dù rằng nhiều phụ nữ với triệu chứng lâm sàng của loạn khuẩn âm đạo có thể tự khỏi nhờ vào đáp ứng thích nghi của khuẩn hệ, nhưng với các phụ nữ có triệu chứng lâm sàng đồng thời thỏa các tiêu chuẩn của Amsel thì việc điều trị là cần thiết, nhằm vào việc giải quyết các than phiền chủ là tiết dịch âm đạo bất thường ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống.

Việc bổ sung các *Lactobacillus* có thể làm giảm tần xuất tái phát của loạn khuẩn âm đạo sau điều trị.

Với các phụ nữ này, việc điều trị kháng sinh theo hướng dẫn của CDC 2010 là hợp lý.

Trong điều trị, có thể chú ý đến các điều trị hỗ trợ trong đó bao gồm việc cung cấp bổ sung *Lactobacillus* hay probiotics.

Việc bổ sung các *Lactobacillus* có thể làm giảm tần xuất tái phát của loạn khuẩn âm đạo sau điều trị.

Điều trị chọn lọc khi loạn khuẩn âm đạo không triệu chứng

Các trường hợp "loạn khuẩn âm đạo không triệu chứng lâm sàng" là các trường hợp loạn khuẩn âm đạo với một phần tiêu chuẩn của Amsel (hoặc Nugent) như có "Clue cells" chẳng hạn, nhưng không có triệu chứng lâm sàng, được phát hiện một cách tình cờ qua một khảo sát như PAP test, hay trong trường hợp tiền phẫu phụ khoa, hay trong trường hợp khám định kỳ có làm soi tươi và nhuộm Gram dịch âm đạo.

Đối với các trường hợp này, có hai khả năng: (1) hoặc người này thuộc kiểu trạng thái khuẩn hệ không *Lactobacillus* với ưu thế yếm khí, (2) hoặc người này có một khuẩn hệ bị rối loạn, nhưng bảo tồn về chức năng do đáp ứng thích nghi của khuẩn hệ. Trong tình huống này, nếu không có triệu chứng lâm sàng thì không có chỉ định can thiệp điều trị. Tuy nhiên, với nhóm đặc biệt này, sẽ cần phải điều trị khi:

1. Phải thực hiện phẫu thuật phụ khoa, can thiệp qua đường âm đạo như cắt tử cung, đặt dụng cụ tử cung…
2. Có thai và thuộc nhóm có nguy cơ cao sanh non.

   Trong trường hợp này, việc can thiệp sớm vào tình trạng loạn khuẩn âm đạo không triệu chứng có thể là có ích trong việc làm giảm nguy cơ sanh non, do khắc phục được tiến trình viêm mạn ở màng bào thai. Lưu ý rằng khi can thiệp cho loạn khuẩn âm đạo ở dạng chỉ định này, can thiệp chỉ có hiệu quả dự phòng sanh non nếu được thực hiện sớm, tức trước tuần thứ 20th, trước khi các cơ chế bệnh sinh của sanh non bị khởi động. Trong chỉ định này, dường như Clindamycin sẽ có hiệu quả hơn Metronidazole.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Witkin SS, Linhares IM, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007 Jun;21(3):347-54.
2. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. Am J Med Sci. 2012 Jan; 343(1): 2–9.

Viêm âm đạo do *Candida* sp.
Bệnh sinh, điểm mấu chốt của chẩn đoán, nguyên lý của điều trị

Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày bệnh sinh của viêm âm đạo do *Candida* sp
2. Trình bày các yếu tố nguy cơ, dấu hiệu và triệu chứng viêm âm đạo do *Candida* sp
3. Trình bày nguyên lý điều trị viêm âm đạo do *Candida* sp
4. Giải thích cách tiếp cận điều trị một số tình huống lâm sàng viêm âm đạ do *Candida* sp

CANDIDA sp VÀ KHUẨN HỆ ÂM ĐẠO

Candida sp là một vi nấm hạt men.

Trong các chủng *Candida* sp, *Candida albicans* là chủng phổ biến nhất.

Candida albicans có hiện diện trong khuẩn hệ, và được biết đến như là một thành phần của khuẩn hệ âm đạo bình thường.

Candida sp là một vi nấm hạt men, gồm có nhiều chủng khác nhau. *Candida albicans* là chủng phổ biến nhất. Các chủng khác có thể thấy là *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, hoặc *Torulopsis glabrata*.

Khuẩn hệ âm đạo được cấu tạo từ nhiều thành phần, trong đó các *Lactobacilli*, đặc biệt là *L. crispatus*, *L. jensenii*, *L. iners*, là các khuẩn ưu thế.

Candida albicans có hiện diện trong khuẩn hệ, và được biết đến như là một thành phần của khuẩn hệ âm đạo bình thường.

Chỉ trong trường hợp mà *Candida albicans* phát triển quá mức thì người phụ nữ mới có các biểu hiện lâm sàng của nhiễm *Candida*.

Lactobacilli sản xuất lactic acid, duy trì pH acid của âm đạo, giúp ngăn cản sự phát triển của các vi sinh vật gây bệnh, ngăn bacterial vaginosis và lậu cầu.

Một điều đã được biết rõ là ở người nhiễm *Candida*, pH acid vẫn được duy trì. pH acid của âm đạo không ảnh hưởng đến sự phát triển của *Candida albicans*.

Ở những phụ nữ có than phiền của đợt cấp nhiễm nấm tái phát, *Lactobacilli* vẫn là khuẩn chiếm ưu thế trong khuẩn hệ. Một nghiên cứu khác lại cho biết rằng không có sự tăng tần suất nhiễm *Candida albicans* ở những khuẩn hệ không *Lactobacilli*. Nghiên cứu dùng *Lactobacilli* như probiotic ngăn ngừa tái phát của viêm âm đạo *Candida* cũng không chứng minh được vai trò bảo vệ của *Lactobacilli*.

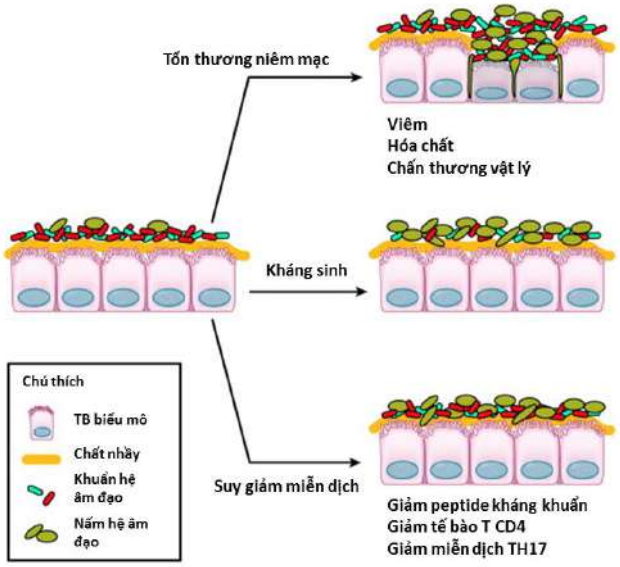
Như vậy, cơ chế mà *Candida albicans* từ trong điều kiện cộng sinh bình thường trong âm đạo chuyển đổi thành tác nhân gây bệnh vẫn chưa được biết rõ.

Dường như là sự sụp đổ trong mối cân bằng sinh thái giữa "khuẩn hệ âm đạo" (microbiome) và "nấm hệ âm đạo" (fungal microbiome *hay* mycobiome) đóng vai trò quan trọng trong việc tạo điều kiện cho sự phát triển của *Candida albicans*.

3 tác nhân ảnh hưởng rõ nét nhất đến việc hình thành sự sụp đổ của môi trường khuẩn hệ âm đạo lành mạnh là:

1. Tổn thương niêm mạc âm đạo
2. Sử dụng kháng sinh
3. Bất thường miễn dịch

Các yếu tố này tạo điều kiện cho sự phát triển quá mức của *Candida albicans*.



Hình 1: 3 yếu tố dẫn đến mất cân bằng giữa khuẩn hệ (microbiome) và nấm hệ (fungal microbiome) (mycobiome): tổn thương niêm mạc, kháng sinh và rối loạn miễn dịch.
Nguồn: cell.com

VIÊM ÂM HỘ-ÂM ĐẠO DO CANDIDA

Viêm âm hộ-âm đạo do *Candida* sp (Vulvo-Vaginal Candidiasis) (VVC) là một tình trạng rất thường gặp.

Khi được hỏi, khoảng 10% dân số phụ nữ trên 18 tuổi xác nhận rằng đã trải nghiệm ít nhất hai đợt cấp VVC trong thời gian một năm gần nhất.

Khoảng 90% VVC là do *Candida albicans*. Những trường hợp còn lại là do *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, hoặc hiếm hơn là với các chủng *Torulopsis glabrata*.

Glucose và sucrose là điều kiện cần cho sự phát triển của *Candida albicans*. Các yếu tố lợi được biết của VVC là tình trạng mang thai, cơ địa đái tháo đường, béo phì, suy

giảm miễn dịch, dùng thuốc ngừa thai nội tiết, dùng corticosteroids, dùng kháng sinh phổ rộng. Quần lót chật cũng là một yếu tố thuận lợi.

10% bạn tình nam có nhiễm nấm ở dương vật.

VVC không được xem như bệnh lây truyền qua đường tình dục.

VVC thường không đồng tồn tại với các nhiễm trùng khác.

VVC gây rất nhiều than phiền cho người phụ nữ, tất cả đều liên quan đến viêm kích ứng vùng âm hộ-âm đạo.

20% phụ nữ có thể không có triệu chứng.

Than phiền chính thường gặp là ngứa âm hộ. Các triệu chứng khác là nóng rát, tiểu khó, giao hợp đau cũng thường gặp.

Ở những trường hợp nặng, mô vùng âm hộ âm đạo đỏ và tróc ra.

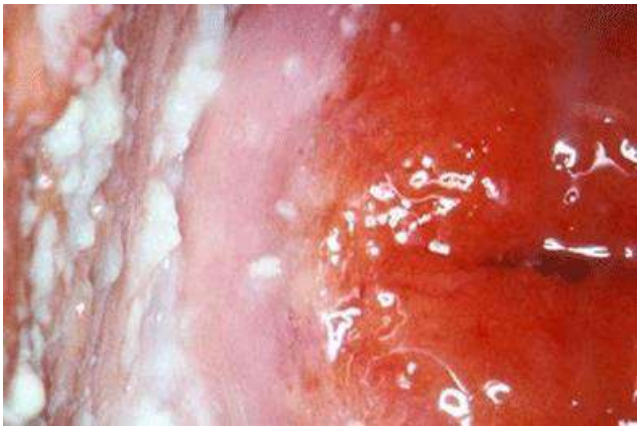
Hình 2: Viêm âm hộ do nhiễm *Candida albicans*
Âm hộ viêm đỏ rực, với các mảng trắng dầy, kèm theo là triệu chứng khô rát âm hộ, giao hợp đau và cảm giác rất khó chịu khi đi tiểu.
Nguồn: amazonaws.com

Khí hư của nhiễm *C.albicans* rất đặc trưng, có dạng " phô mai sữa" không mùi, đặc, dính với pH từ 4-5.

Dù rằng bệnh sử và lâm sàng rất đặc trưng, điểm mấu chốt để thiết lập chẩn đoán VVC không chỉ dựa trên bệnh sử và khám lâm sàng đơn thuần.

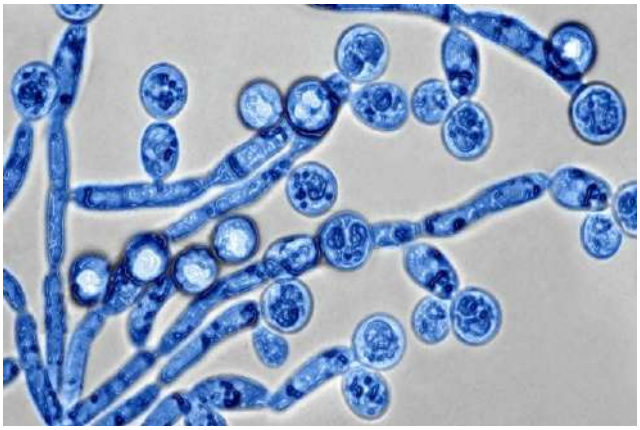
Việc tự điều trị bằng thuốc không cần kê toa (tự điều trị) đối với phụ nữ có VVC có thể an toàn và hiệu quả.

Tuy nhiên bất kỳ sự không đáp ứng với thuốc hoặc bị tái phát sớm sau điều trị cần phải được khám xét bởi bác sĩ lâm sàng để cho một chẩn đoán đáng tin cậy. Những bệnh nhân tự điều trị được khuyên ngưng thuốc ba ngày trước khi khám lại.



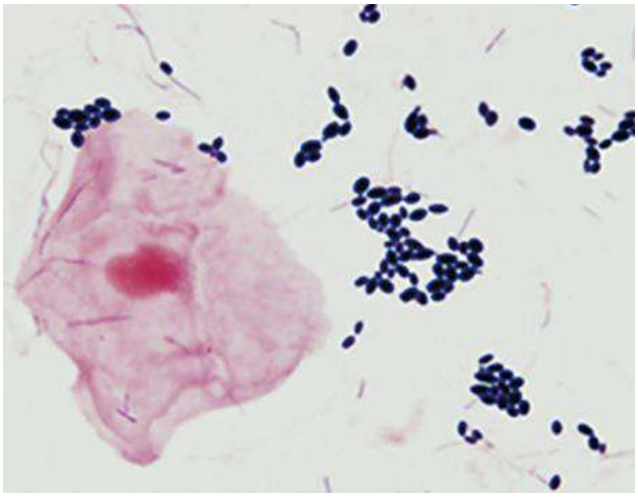
Hình 3: Nhiễm *Candida albicans* âm đạo
Tiết dịch âm đạo đặc trưng. Các mảng trắng bám trên thành âm đạo. Âm đạo viêm đỏ, khô.
Nguồn: gponline.com

Soi dịch âm đạo được thực hiện bằng cách hòa bệnh phẩm lấy trên thành bên âm đạo với NaCl 0.9% và nhuộm màu với xanh methylene, sau đó quan sát dưới kính hiển vi.



Hình 4: *Candida albicans*
Hình ảnh sợi tơ nấm giả và tế bào hạt men.
Nguồn: wsj.com

Nhuộm Gram cũng thường được dùng.

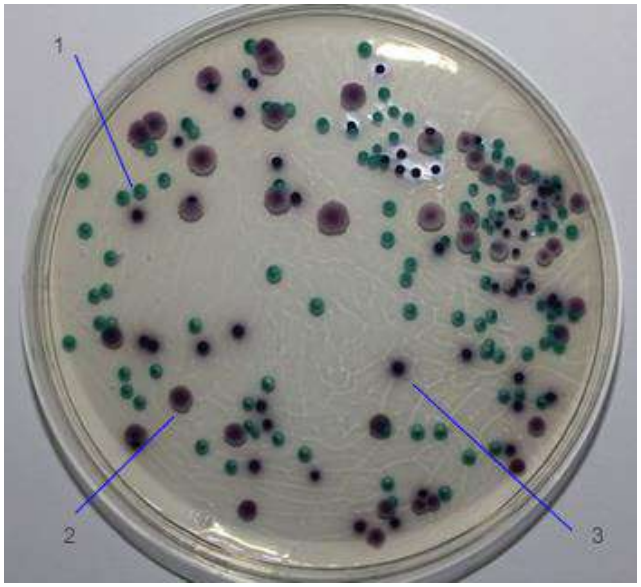


Hình 5: *Candida albicans* trên bệnh nhuộm Gram hoặc Papanicolaou
Hình ảnh tế bào hạt men. Không có hình ảnh sợi tơ nấm.
Nguồn: labmedonline.org

Xác nhận có VVC khi tìm thấy dưới kính hiển vi các bào tử nấm nảy chồi hoặc sợi tơ nấm giả.

Hiếm khi phải dùng đến cấy nấm trên môi trường chuyên dụng. Cấy trên môi trường chuyên dụng được chỉ định trong những trường hợp thất bại với điều trị kháng nấm, nhằm định danh các chủng không phải là *Candida albicans* hoặc trong trường hợp VVC được xếp vào loại VVC có biến chứng (theo CDC).

Các xét nghiệm kết tụ latex (latex agglutination tests) có thể được dùng cho các trường hợp nhiễm chủng không *Candida albicans*, vì chúng không biểu hiện sợi tơ nấm giả trên mẫu thử.



Hình 6: Cấy tìm *Candida* không albicans trên môi trường ChromAgar
1 = *Candida albicans*; 2 = *Candida krusei*; 3 = *Candida tropicalis*.
Nguồn: life-worldwide.org

Theo CDC 2010, VVC được chia làm 2 dạng:

1. Không biến chứng
2. Có biến chứng

VVC được xếp vào nhóm không biến chứng khi nhiễm *Candida* thỏa các yếu tố:

- Nhiễm đơn thuần hoặc thỉnh thoảng
- Triệu chứng từ nhẹ tới trung bình
- Nghi ngờ nhiễm *Candida albicans*
- Phụ nữ không suy giảm miễn dịch

VVC được xếp vào nhóm có biến chứng khi rơi vào một trong các tình huống sau:

- Tái phát ≥ 4 lần/năm
- Triệu chứng mức độ nặng
- Nghi ngờ hoặc có bằng chứng nhiễm nấm không phải *Candida albicans*
- Phụ nữ bị đái tháo đường, bệnh lý nội khoa nặng hoặc suy giảm miễn dịch

Điều trị VVC tùy thuộc trước tiên vào nhóm nhiễm nào: có hay không có biến chứng.

Điều trị khá đơn giản với VVC không biến chứng.

Có hai nhóm thuốc dùng là cho VVC không biến chứng là:

- Các -imidazole
- Nystatin

Điều trị chính đối với VVC là một trong các loại Imidazoles tổng hợp như miconazole, clotrimazole, butoconazole, tioconazole và terconazole dạng cream hoặc viên dùng qua đường đặt âm đạo.

Các nhóm thuốc azole đường uống có liên quan đến nguy cơ tăng men gan.

Liệu pháp đơn liều với 150 mg fluconazole cũng được sử dụng rộng rãi.

Liều thấp của fluconazole là an toàn trong thai kỳ. Ghi nhận liều cao hàng ngày của fluconazole (400-800 mg mỗi ngày) có liên quan đến khuyết tật lúc sinh.

Nystatin cũng được sử dụng trong thai kỳ.

Mặc dù các loại kháng nấm thông dụng cho một tỷ lệ khỏi bệnh cao, khoảng 20-30% bệnh nhân sẽ bị tái phát sau một tháng điều trị.

Lúc này, liệu pháp uống fluconazole mỗi tuần một lần trong 6 tháng có hiệu quả trong ngăn ngừa tái phát ở 50% phụ nữ.

Liệu pháp thuốc đặt âm đạo mỗi tuần hoặc 2 lần 1 tuần cũng được sử dụng để phòng ngừa.

Với VVC có biến chứng, cần xác định các yếu tố nguy cơ.

Đối với VVC tái phát nhiều lần, cần tìm yếu tố nguy cơ. Trong trường hợp cần thiết, nên cấy định danh loại *Candida* và làm kháng sinh đồ nấm.

Bệnh nhân bị tái phát thường xuyên nên cẩn thận đánh giá các yếu tố nguy cơ như đái tháo đường hoặc suy giảm miễn dịch.

Liệu pháp dự phòng tại chỗ với một thuốc kháng nấm nên được xem xét khi bệnh nhân đang dùng kháng sinh toàn thân.

Việc điều trị phòng ngừa với fluconazole 150 mg 1 viên mỗi tuần trong 6 tháng có thể giúp đỡ hạn chế tái phát.

Nếu người phối ngẫu không có triệu chứng lâm sàng thì không có chỉ định điều trị cho người phối ngẫu.

VVC không được xem là bệnh lây truyền qua đường tình dục nên CDC (The Centers for Disease Control) không khuyến cáo điều trị thường quy cho người bạn tình, ngoại trừ điều trị theo kinh nghiệm cho người phối ngẫu của người bị VVC tái phát nhiều lần mà không có bất cứ yếu tố nào khác được nhận diện.

Candida glabrata đề kháng với tất cả các -imidazoles. Khi đó có thể dùng liệu pháp viên bao boric acid hoặc tím gentian (gentian violet).

Tác dụng của điều trị Probiotics không được chứng minh.

Dù rằng sự mất tương quan giữa "khuẩn hệ" và "nấm hệ" bị nghi ngờ là yếu tố thúc đẩy sự phát triển của VVC, nhưng không có bằng chứng rằng điều trị với probiotics (*L. acidophilus*, *L. rhamnosus* và *L. fermentum*) sẽ ngăn ngừa được VVC tái phát. Các điều trị với probiotics chỉ được dùng theo kinh nghiệm cho những trường hợp VVC có biến chứng.

Tuy nhiên, một trong các nguyên nhân của VVC có biến chứng là suy yếu hệ thống miễn dịch, mà vấn đề này lại là một chống chỉ định của điều trị với probiotics.

Không nên dùng các điều trị đa giá

Các điều trị đa giá kết hợp nhiều tác nhân như kháng nấm và kháng sinh có thể có tác động tiêu cực trên mối quan hệ giữa khuẩn hệ và nấm hệ, làm cho vấn đề không những không cải thiện mà có thể còn phức tạp hơn.

Kháng viêm có thể cải thiện triệu chứng của viêm, nhưng lại ảnh hưởng tiêu cực đến cân bằng microbiome.

Bảng 1: Thuốc kháng nấm (First line therapy) điều trị viêm âm đạo do nấm

Loại thuốc	*Biệt dược*	*Dạng thuốc*	*Liều dùng*
Butoconazole	Gynazole-1 Mycelex -3	2% cream âm đạo 2% cream âm đạo	1 lần trong 1 ngày 1 lần trong 3 ngày
Clotrimazole	Gyne-Lotrimin 7 Mecelex-7 Gyne-Lotrimin 3	1% cream âm đạo 2% cream âm đạo 200 mg/ viên đặt âm đạo	1 lần trong 7 ngày 1 lần trong 3 ngày 1 viên đặt mỗi ngày trong 3 ngày
Clotrimazole đóng gói kết hợp	Gyne-Lotrimin 3 Mycelex-7	200 mg / viên đặt + 1% cream tại chỗ 100 mg / viên đặt + 1% cream tại chỗ	1 viên đặt âm đạo mỗi ngày trong 3 ngày, bôi cream nếu cần 1 viên đặt âm đạo mỗi ngày trong 7 ngày, bôi cream nếu cần
Clotrimazole + Betamethasone	Lotrisone	1% clotrimazole kèm 0.05% betamethasone cream	Bôi cream tại chỗ 2 lần/ngày. Tối đa dùng trong 2 tuần
Miconazole	Monistat-7 Monistat Monistat-3 Monistat-7	100 mg / viên đặt âm đạo 2% cream tại chỗ 4% cream âm đạo 2% cream âm đạo	1 viên đặt mỗi ngày trong 7 ngày, bôi ngoài nếu cần 1 viên đặt trong 3 ngày 1 viên đặt trong 7 ngày
Miconazole dạng đóng gói kết hợp	Monistat-3 Monistat-7 Monistat Dual Pack	200 mg viên đặt + 2% cream tại chỗ 100 mg viên đặt + 2% cream tại chỗ 1200 mg viên đặt + 2% cream tại chỗ	1 viên đặt mỗi ngày trong 3 ngày, dùng thêm cream nếu cần 1 viên đặt mỗi ngày trong 7 ngày, dùng thêm cream nếu cần 1 viên đặt trong 1 ngày, dùng thêm cream nếu cần
Terconazole (Thuốc phải kê toa)	Terazol 3 Terazol 7 Terazol 3	80 mg viên đặt âm đạo 0.4% cream âm đạo 0.8% cream âm đạo	1 viên đặt mỗi ngày trong 3 ngày 1 lần dùng trong 7 ngày 1 lần dùng trong 3 ngày
Tioconazole	Monistat-1, Vagistat-1	6.5% dầu âm đạo	1 lần dùng âm đạo
Econazole nitrate	Spectrazole	1% cream tại chỗ	Bôi cream 2 lần/ngày
Nystatin	Pyolene Nystatin	100000 đơn vị trong viên đặt âm đạo	1 viên mỗi ngày trong 14 ngày (lựa chọn tốt nhất trong 3 tháng đầu thai kỳ)
Nystatin powder	Mycostatin	100000 đơn vị / gram	Bôi âm hộ 2 lần / ngày trong 14 ngày
Gentian violet		Dung dịch 1%	Bôi vào sang thương

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Sexually Transmitted Diseases, CDC Treatment Guidelines 2010, 2015
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. CDC. CDC 2010 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/treatment/2010/
2. CDC. CDC 2015 Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. http://www.cdc.gov/std/tg2015/
3. Martin DH. The Microbiota of the Vagina and Its Influence on Women's Health and Disease. Am J Med Sci. 2012 Jan; 343(1): 2–9.

Diễn tiến tự nhiên của lộ tuyến cổ tử cung
Quá trình chuyển sản

Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

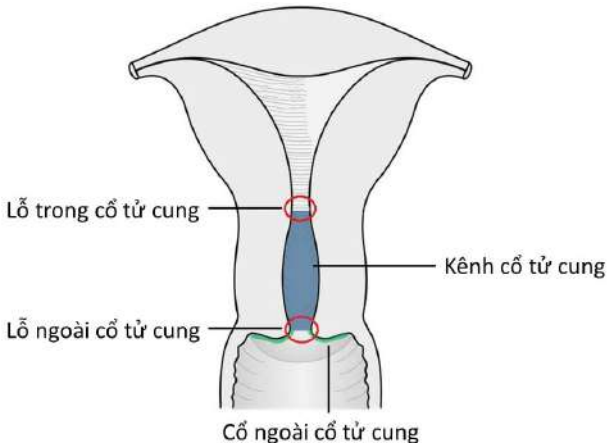
1. Trình bày được định nghĩa lộ tuyến cổ tử cung
2. Trình bày được quá trình chuyển sản
3. Giải thích được cơ chế hình thành một số thay đổi có liên quan đến lộ tuyến cổ tử cung thấy trên soi cổ tử cung
4. Trình bày được nguyên tắc xử trí lộ tuyến cổ tử cung

GIẢI PHẪU HỌC VÀ MÔ HỌC CỔ TỬ CUNG

Tử cung được chia ra 2 phần: phần trên là thân tử cung và phần dưới là cổ tử cung, nối với nhau bằng eo tử cung. Cổ tử cung lại được chia làm 2 phần, một ở phía trên âm đạo và một tiếp xúc với âm đạo. Nhìn từ phía âm đạo, cổ tử cung có đường kính khoảng 2.5-3.

Từ ngoài vào trong, cổ tử cung lần lượt gồm:

- Cổ ngoài cổ tử cung (ectocervix hoặc exocervix) là phần thấp nhất của cổ tử cung tiếp xúc với âm đạo. Cổ ngoài được giới hạn bởi vòm âm đạo trước và sau. Cổ ngoài có hình dạng lồi hoặc dạng ellipse và được chia thành mép trước và mép sau cổ tử cung.
- Lỗ ngoài cổ tử cung (external os) là phần mở của cổ tử cung vào trong âm đạo. Lỗ ngoài này nằm ở trung tâm của cổ tử cung, có hình tròn (ở người chưa sanh con) và hình dẹt (ở phụ nữ đã sanh con).
- Kênh cổ tử cung (cervical canal) là một kênh nằm bên trong cổ tử cung, nối từ lỗ ngoài cổ tử cung đến lỗ trong cổ tử cung. Kênh cổ tử cung có những gờ và rãnh, các nếp này xếp giống dạng bật lửa nên có thể giữ cho kênh cổ tử cung đóng kín.
- Lỗ trong cổ tử cung (internal os) là phần mở của cổ tử cung vào khoang tử cung (buồng tử cung).



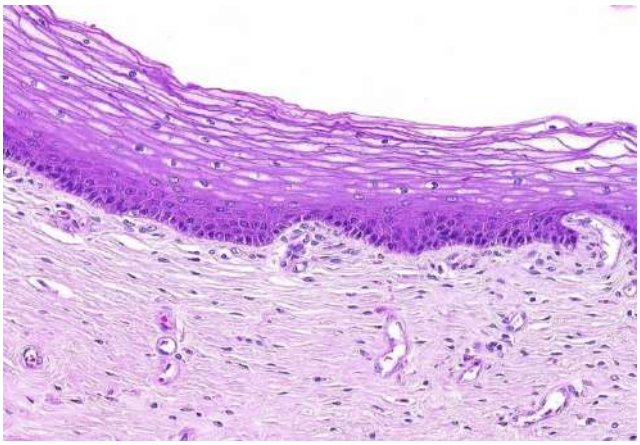
Hình 1: Các điểm mốc nhận diện quan trọng trong bệnh học cổ tử cung: lỗ ngoài cổ tử cung, kênh cổ tử cung, lỗ trong cổ tử cung
Nguồn: teachmeanatomy.info

Cổ tử cung được tạo thành bởi biểu mô và mô đệm.

Mô đệm cổ tử cung là một cấu trúc phức hợp của mô cơ trơn, mô sợi và mô đàn hồi.

Cổ ngoài cổ tử cung được bao phủ bởi biểu mô lát tầng không sừng hóa, được chia thành từng lớp tế bào từ dưới (sâu) lên trên (bề mặt) gồm lớp tế bào đáy, lớp tế bào cận đáy, lớp tế bào trung gian và lớp tế bào bề mặt.

- Lớp tế bào đáy có một hàng tế bào và nằm ngay trên lớp màng đáy. Hoạt động phân bào của biểu mô cổ tử cung chủ yếu xảy ra tại lớp này.
- Lớp tế bào cận đáy và trung gian cùng nhau tạo thành lớp gai (prickle cell layer).
- Lớp tế bào bề mặt có chiều dầy thay đổi, tùy thuộc vào nồng độ estrogen.



Hình 2: Biểu mô lát tầng không sừng hóa cổ tử cung
Nguồn: pathologypics.com

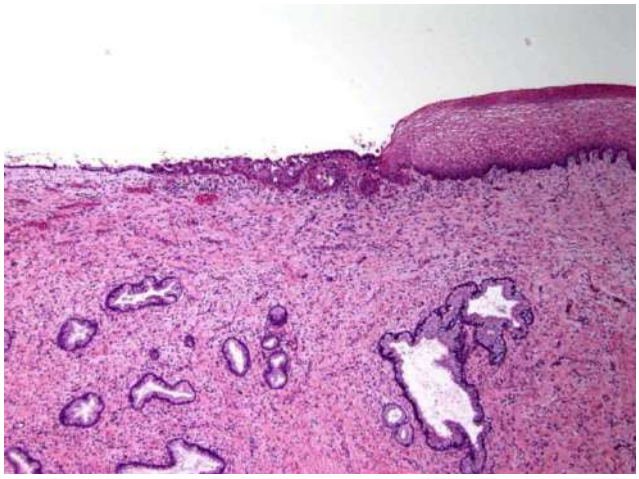
Cổ trong cổ tử cung được bao phủ bởi biểu mô trụ đơn tiết nhầy. Biểu mô tuyến cổ trong gồm những tế bào hình trụ đơn lót trong niêm mạc các ống tuyến. Tế bào này cũng được gọi là các tế bào tuyến nhưng không phải là các ống tuyến thật sự.

Khảo sát tế bào học cổ tử cung (Pap's test) khảo sát các tế bào phản ảnh sự thay đổi của các lớp tế bào biểu mô ở cổ ngoài và cổ trong cổ tử cung.

Vùng ranh giới nằm giữa biểu mô lát tầng của cổ ngoài và biểu mô trụ của cổ trong gọi là ranh giới lát trụ (squamo-columnar junction) (SCJ).

Ranh giới lát trụ là một đường mảnh được cấu thành do sự khác nhau về độ cao của tế bào lát và tế bào trụ.

Phần lớn các thay đổi sinh-bệnh lý cổ tử cung đều xuất phát từ vùng ranh giới này.



Hình 3: Ranh giới lát-trụ
Nguồn: studyblue.com

Vị trí của ranh giới lát trụ so với lỗ ngoài cổ tử cung thay đổi theo suốt cuộc sống người phụ nữ, phụ thuộc vào các yếu tố giải phẫu học, nội tiết…

Vị trí của ranh giới lát trụ so với lỗ ngoài cổ tử cung thay đổi theo suốt cuộc sống người phụ nữ, phụ thuộc vào các yếu tố như tuổi, số lần sanh con, tình trạng hormone sinh lý liên quan đến hoạt động chu kỳ buồng trứng hay mang thai, hay ngoại lai (dùng thuốc ngừa thai uống)…

SCJ mà ta quan sát thấy ở các bé gái mới sinh, sau khi dậy thì, giai đoạn đầu tuổi hoạt động sinh sản, tuổi quanh mãn kinh, gọi là SCJ nguyên thủy (original SCJ). SCJ nguyên thủy là một đường nối giữa biểu mô trụ và biểu mô lát nguyên thủy xuất hiện từ giai đoạn phôi thai trong tử cung.

Trong suốt giai đoạn niên thiếu và bắt đầu dậy thì, SCJ nguyên thủy nằm sát lỗ ngoài cổ tử cung.

Sau khi dậy thì và vào tuổi hoạt động sinh sản, cơ quan sinh dục của người phụ nữ phát triển dưới ảnh hưởng của estrogen, làm cho cổ tử cung to lên và kênh cổ tử cung kéo dài ra. Quá trình này dẫn tới việc biểu mô trụ nằm ở phần dưới của kênh cổ tử cung bị kéo ngược ra về phía ngoài cổ tử cung và gọi là lộ tuyến cổ tử cung.

Với lộ tuyến cổ tử cung, SCJ nguyên thủy nằm ở cổ ngoài cổ tử cung và cách xa lỗ ngoài cổ tử cung. Hiện tượng lộ tuyến cổ tử cung thường gặp trong quá trình mang thai.

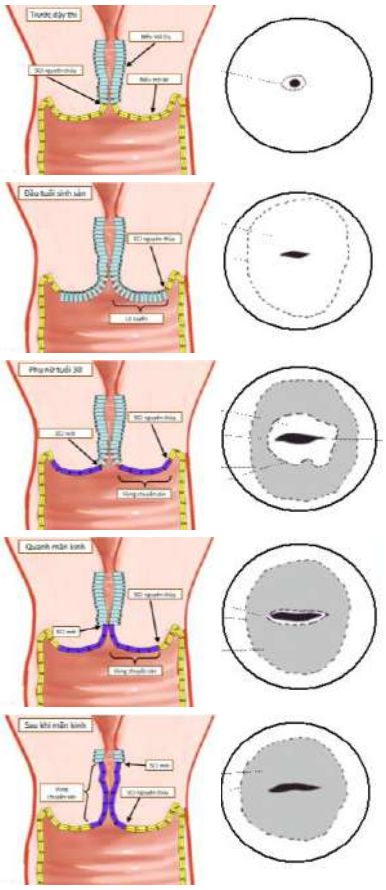
LỘ TUYẾN CỔ TỬ CUNG

Lộ tuyến cổ tử cung (endocervical ectropion) là hiện tượng biểu mô trụ nằm ở trong kênh cổ tử cung bị lộn ra trên cổ ngoài cổ tử cung.

Khi tử cung phát triển, ranh giới lát trụ nguyên thủy lộn ra từ vị trí ban đầu và nằm trên cổ ngoài cổ tử cung. Hệ quả là biểu mô trụ nguyên thủy trong kênh cổ tử cung nằm phía bên trên SCJ cũng bị lộn ra, tiếp xúc với môi trường acid của âm đạo.

Mô tuyến cổ trong cổ tử cung có màu đỏ và giống như mô bị "xói mòn" nên thường được gọi không chính xác là "xói mòn cổ tử cung" (cervical erosion).

Ở thời kỳ mãn kinh, thiếu hụt estrogen làm tử cung teo nhỏ lại. Tiến trình lộ tuyến bị đảo ngược lại. SCJ chạy ngược vào nằm trên lỗ ngoài cổ tử cung, cách biệt so với âm đạo.



Hình 4a: Trước dậy thì
SCJ nguyên thủy nằm sát lỗ ngoài cổ tử cung.

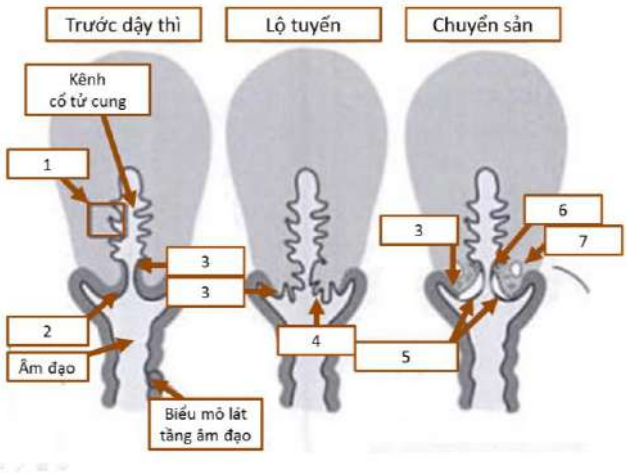
Hình 4b: Đầu tuổi sinh sản
SCJ nguyên thủy nằm ở cổ ngoài cổ tử cung và cách xa lỗ ngoài cổ tử cung.

Hình 4c: Tuổi 30
Hình thành SCJ mới do tiến trình chuyển sản.

Hình 4d: Quanh mãn kinh
Bắt đầu tiến trình ngược lại với tuổi dậy thì. SCJ mới bị kéo vào trong

Hình 4e: Sau mãn kinh
SCJ chạy ngược vào nằm trên lỗ ngoài cổ tử cung và cách biệt so với âm đạo. SCJ mới nằm hẳn trong kênh

Hình 4: Dịch chuyển của SCJ nguyên thủy và của SCJ mới.
Nguồn: micro2tele.com và slideshare.net



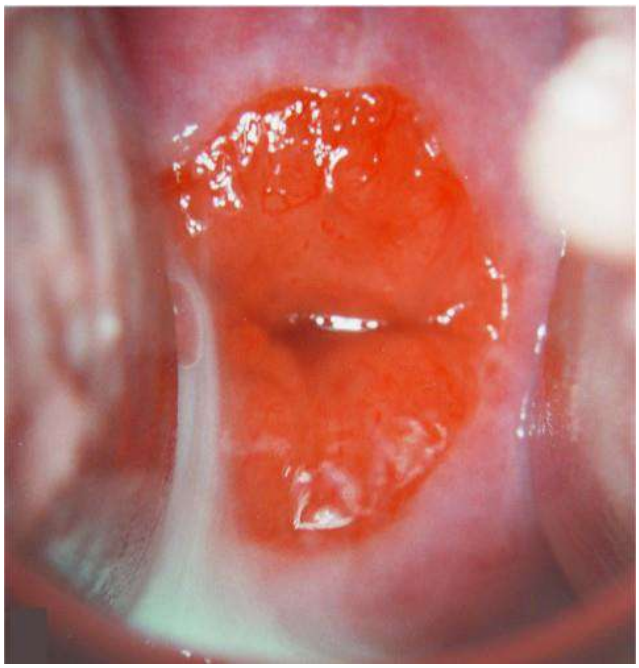
Hình 5: Các ranh giới lát trụ nguyên thủy và mới

1. Biểu mô trụ bao phủ kênh cổ tử cung
2. Biểu mô lát nguyên thủy
3. Ranh giới lát trụ nguyên thủy (original SCJ)
4. Biểu mô trụ tiếp xúc với âm đạo (lộ tuyến)
5. Vùng chuyển tiếp (transformation zone)
6. Ranh giới lát trụ mới (new SCJ *hay* functional SCJ)
7. Nang Naboth

Nguồn: amazonaws.com

Lộ tuyến là một tình trạng sinh lý bình thường, thường gặp ở những phụ nữ có tình trạng tăng estrogen trong cơ thể, như phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, phụ nữ mang thai, phụ nữ dùng viên thuốc ngừa thai uống.

Mặt khác, lộ tuyến cổ tử cung cũng có thể là một bất thường bẩm sinh do ranh giới lát trụ hiện diện xuyên suốt ở cổ ngoài cổ tử cung từ lúc sinh.



Hình 6: Lộ tuyến cổ tử cung
Quan sát rõ ranh giới lát-trụ
Nguồn: brooksidepress.org

Trong môi trường acid của âm đạo và do đáp ứng với thay đổi hormone, tại biểu mô trụ sẽ diễn ra sự chuyển sản lát.

Khi cổ tử cung bị lộ tuyến, vùng chuyển sản lát (transformation) nằm sát và tiếp xúc với biểu mô trụ của kênh cổ tử cung, hình thành một ranh giới lát trụ mới (new SCJ) nằm ở phía trong của cổ trong cổ tử cung hơn so với ranh giới lát trụ nguyên thủy (original SCJ).

Vùng biểu mô lát chuyển sản, nằm giữa SCJ nguyên thủy và SCJ mới gọi là vùng chuyển sản (transformation zone) hay vùng chuyển tiếp (transition zone).

Vùng ranh giới lát trụ mới cũng như vùng chuyển sản có thể được quan sát thấy khi đặt mỏ vịt. Tuy nhiên, có 15% phụ nữ có vùng chuyển tiếp nằm sâu trong kênh cổ tử cung và không quan sát được khi đặt mỏ vịt.

Quá trình chuyển sản có nghĩa là làm thay đổi một dạng biểu mô này thành một dạng biểu mô khác.

Ở cổ tử cung lộ tuyến, hoạt động tiết chất nhầy của biểu mô trụ cổ tử cung bị cản trở bởi sự tiếp xúc của biểu mô trụ vào môi trường acid của âm đạo. Việc này dẫn đến sự phá hủy biểu mô trụ và thay thế dần dần biểu mô trụ bằng biểu mô chuyển sản lát non mới hình thành.

Phần lớn, quá trình chuyển sản bắt đầu từ vùng SCJ nguyên thủy và tiến triển vào trung tâm hướng về phía lỗ ngoài cổ tử cung.

Tiến trình xảy ra từ giai đoạn tuổi sinh sản đến tuổi quanh mãn kinh của người phụ nữ.

Tiến trình chuyển sản thành tạo một vùng chuyển tiếp lát trụ mới (new SCJ).

Vùng SCJ mới được hình thành giữa biểu mô chuyển sản lát non mới và biểu mô trụ bị đẩy dần về phía cổ ngoài cổ tử cung.

Ở những phụ nữ từ tuổi sinh sản đến quanh mãn kinh, vị trí của SCJ mới tiến triển hướng về cổ ngoài cổ tử cung. Do vậy, SCJ mới có nhiều vị trí khác nhau trên cổ ngoài cổ tử cung. Vị trí này lệ thuộc vào kết quả của tiến triển của biểu mô lát non trên vùng biểu mô trụ nằm ở cổ ngoài cổ tử cung.

Hình 7: Vùng chuyển sản
Trên hình, ta quan sát được trọn vẹn toàn bộ các điểm mốc quan trọng. Biểu mô lát nguyên thủy màu hồng sậm ở ngoài cùng, kế tiếp bằng vùng chuyển sản màu hồng tái. Giữa hai vùng này là SCJ nguyên thủy. Phía ngay lỗ ngoài cổ tử cung giải phẫu là vùng SCJ mới. Có thể thấy được một vài cửa tuyến trên vùng chuyển sản.
Nguồn: digiscan.co.in

Khi vào giai đoạn quanh mãn kinh và bắt đầu mãn kinh, do thiếu hụt estrogen, cổ tử cung thu nhỏ lại làm cho SCJ mới di chuyển vào trong kênh cổ tử cung. Đến giai đoạn mãn kinh, SCJ mới không quan sát được qua khám mỏ vịt nữa.

Tính acid của môi trường âm đạo có vai trò quan trọng trong chuyển sản tế bào lát. Sự kích thích của môi trường acid âm đạo làm các tế bào dự trữ cận trụ (sub-columnar) xuất hiện, tăng sinh và dần dần hình thành biểu mô lát chuyển sản giúp cho vùng lộ tuyến cổ tử cung được chữa lành.

Hiện tượng thay đổi sinh lý của biểu mô trụ bị lộ ra cổ ngoài cổ tử cung bởi biểu mô chuyển sản lát non gọi là chuyển sản tế bào lát.

Môi trường âm đạo có tính acid trong suốt tuổi hoạt động sinh sản và mang thai. Tính acid này giữ vai trò quan trọng trong chuyển sản tế bào lát. Khi các tế bào trụ bị phá hủy bởi pH acid âm đạo ở vùng lộ tuyến, các tế bào này sẽ được thay thế bằng biểu mô chuyển sản non. Sự kích thích của môi trường acid âm đạo làm cho các tế bào dự trữ cận trụ (sub-columnar) xuất hiện. Các tế bào dự trữ cận trụ này sẽ tăng sinh và dần dần hình thành biểu mô lát chuyển sản giúp cho vùng lộ tuyến cổ tử cung được chữa lành.

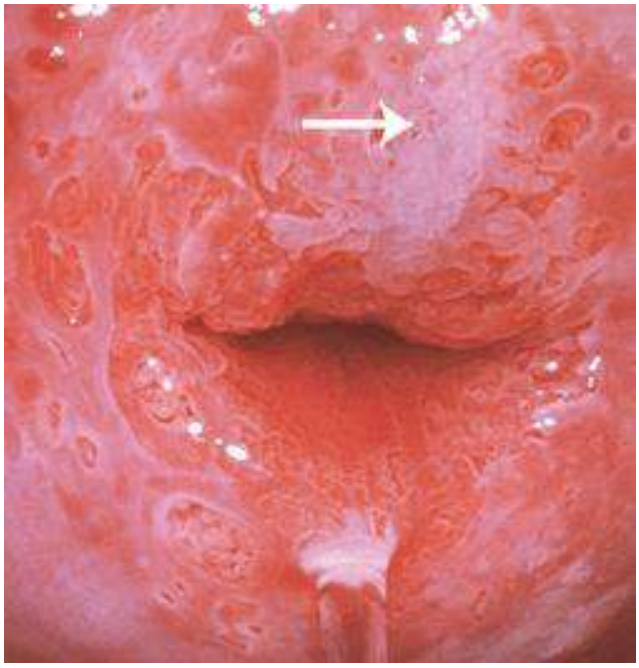
Khi tiến trình chuyển sản tiến triển, có sự tăng sinh và biệt hóa các tế bào dự trữ này thành dạng biểu mô lát non mỏng, nhiều tế bào và không phân tầng.

Dấu hiệu đầu tiên của chuyển sản lát là sự xuất hiện và phát triển của tế bào dự trữ. Các tế bào này là một lớp tế bào đơn độc, hình tròn, có nhân to và nằm sát nhân của tế bào trụ. Các tế bào này tăng sinh sẽ tạo ra nhiều tế bào dự trữ. Về mặt hình thể, các tế bào dự trữ có hình ảnh tương tự tế bào đáy của biểu mô lát, với nhân to tròn và ít bào tương.

Khi tiến trình chuyển sản tiến triển, có sự tăng sinh và biệt hóa các tế bào dự trữ này thành dạng biểu mô lát non mỏng, nhiều tế bào và không phân tầng. Gọi là biểu mô chuyển sản lát non khi có ít hoặc không có sự phân tầng trên biểu mô lát mới tạo thành. Các tế bào của biểu mô lát non không sản xuất glycogen và không bắt màu lugol. Nhóm các tế bào trụ tiết nhầy cũng có thể "cắm vào" biểu mô lát non ở giai đoạn này.

Trong quá trình chuyển sản lát, nhiều nhóm tế bào lát non xuất hiện liên tục và ở nhiều vị trí khác nhau. Màng đáy của tế bào lát nguyên thủy cũng sắp xếp lại giữa vùng tăng sinh và biệt hóa các tế bào dự trữ và mô đệm cổ tử cung.

Sự chuyển sản lát đa phần bắt đầu từ ranh giới lát trụ nguyên thủy, nhưng cũng có thể diễn ra ở biểu mô trụ gần đường ranh giới hoặc ở các đảo của tế bào trụ rời rạc lộ ra trên cổ ngoài cổ tử cung.



Hình 8: Tái tạo với biểu mô lát non (mũi tên)
Nguồn: mortakis.gr

Khi quá trình chuyển sản tiếp tục, biểu mô lát non biệt hóa thành biểu mô trưởng thành và phân tầng.

Khi quá trình chuyển sản tiếp tục, biểu mô lát non biệt hóa thành biểu mô trưởng thành và phân tầng.

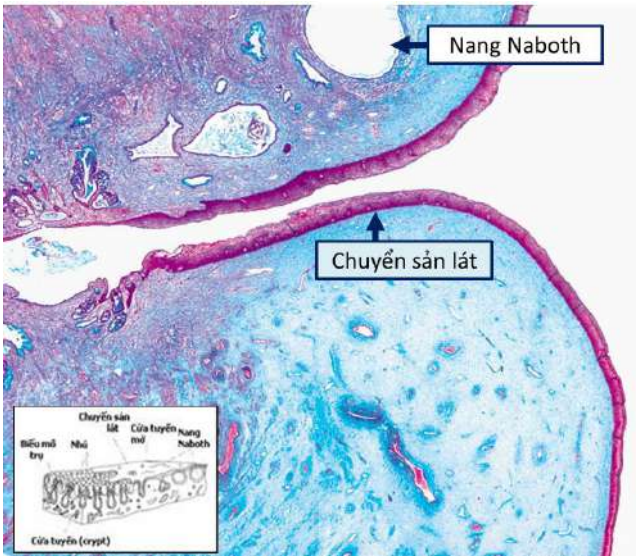
Một vài tế bào trụ dự trữ hoặc tiết nhầy cũng có thể được quan sát thấy trên biểu mô lát tầng chuyển sản trưởng thành.

Các tế bào này có chứa glycogen từ tế bào ở lớp trung gian, giúp cho bắt màu lugol.

Một vài nang, gọi là nang Naboth cũng có thể được quan sát trên vùng biểu mô lát chuyển sản trưởng thành.

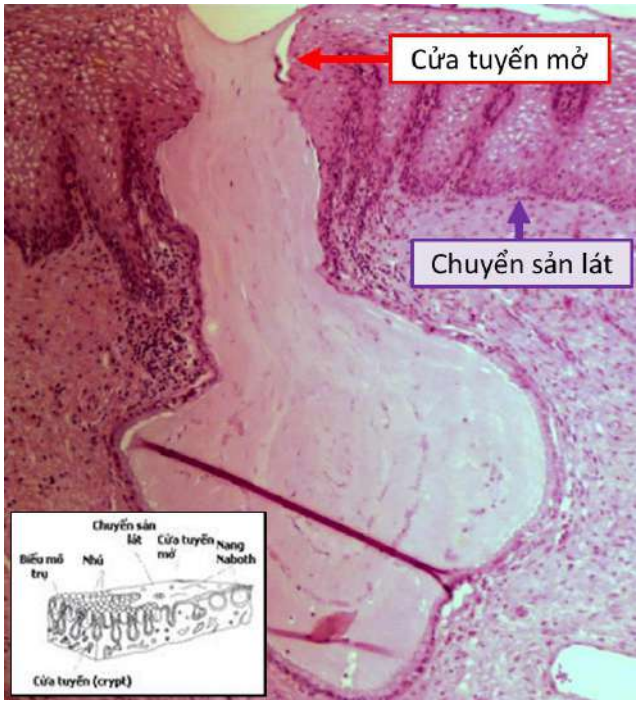
Nang Naboth là do sự bao phủ của biểu mô lát chuyển sản làm tắt nghẽn tuyến của tế bào trụ, trong khi tế bào trụ này vẫn tiếp tục hoạt động tiết nhầy và tạo thành nang.

Hình 9a: Nang Naboth trên soi cổ tử cung
Quan sát thấy trên vùng chuyển sản cổ tử cung. Nang Naboth là các tuyến bị biểu mô chuyển sản bít lối ra.
Nguồn: pathologyoutlines.com



Hình 9b: Nang Naboth trên vi thể
Là một tuyến bị biểu mô chuyển sản lát bít lối ra.
Lòng nang Naboth được lót bởi một lớp tế bào biểu mô trụ có nguồn gốc từ lộ tuyến.
Nguồn: medcell.med.yale.edu

Biểu mô trụ trên thành nang Naboth phẳng và có thể bị phá vỡ bởi áp lực của dịch nhầy nằm trong nang. Vùng lỗ thoát dịch nhầy của biểu mô trụ không được phủ bởi biểu mô lát chuyển sản tạo ra cửa tuyến mở (crypt openings).



Hình 9c: Cửa tuyến mở trên vi thể
Là các nang Naboth với bề mặt nang bị vỡ. Hiện tượng này tạo ra một hình ảnh "cửa tuyến" không biểu mô lát.
Nguồn: keyword-suggestions.com

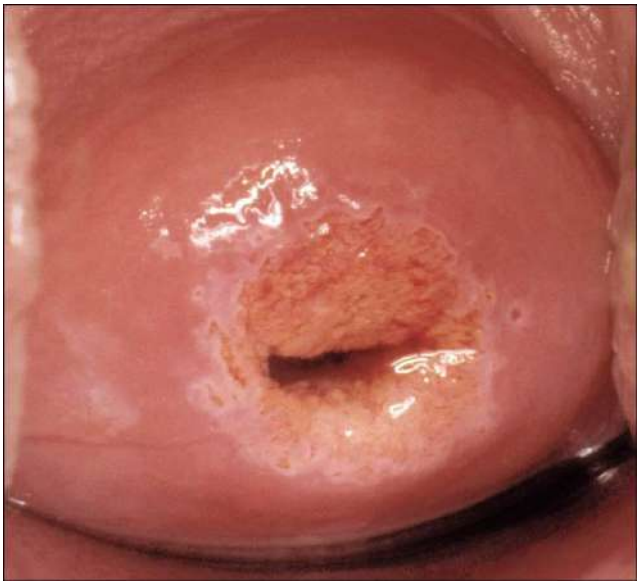
Tiến trình chuyển sản đôi khi không hoàn hảo. Trong trường hợp này, các tế bào trụ không chuyển dạng thành tế bào lát, và bị thay thế bởi tăng sinh tế bào dự trữ cận trụ.

Tiến trình chuyển sản có thể có những mức độ tiến triển khác nhau ở các vị trí khác nhau. Trên cổ tử cung có thể quan sát nhiều vùng biểu mô lát chuyển sản trưởng thành trên cổ tử cung có hoặc không có đảo của biểu mô trụ.

Do là một tiến trình sinh lý, nên thông thường, không có chỉ định điều trị lộ tuyến cổ tử cung không có triệu chứng lâm sàng.

Trong một số trường hợp, có thể cần can thiệp nhằm kiểm soát sự lan rộng của mô lộ tuyến. Can thiệp có thể là trên hoạt động nội tiết nội sinh hay ngoại lai (như ngưng dùng thuốc ngừa thai nội tiết), cũng có thể là điều trị phá hủy mô lộ tuyến bằng đốt điện hoặc áp.

Về mặt nguyên tắc, không can thiệp trong những giai đoạn mà hoạt động nội tiết là không ổn định (như trong giai đoạn hậu sản). Trong những tình huống này, cần chờ đợi sự ổn định về hoạt động nội tiết của buồng trứng mới có thể đánh giá được đúng mức tiến trình lành tự nhiên của lộ tuyến cổ tử cung.

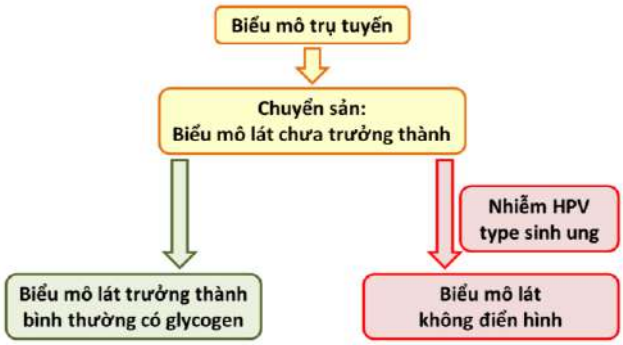


Hình 10: Vùng chuyển sản
Phía ngoài cùng, biểu mô lát nguyên thủy có màu hồng sậm. SCJ nguyên thủy nằm ở ranh giới giữa biểu mô chuyển sản và biểu mô lát nguyên thủy. Biểu mô lát chuyển sản có màu hồng sáng hơn. SCJ mới và biểu mô tuyến phía trong lỗ ngoài cô tử cung. Trên vùng chuyển sản, thấy có các đảo tuyến với cửa tuyến viền.
Nguồn: agcf.org.au

Tại vùng chuyển sản, sự non nớt của biểu mô làm vùng này trở thành vùng dễ bị tác động bởi các yếu tố sinh ung như HPV, là điều kiện cần để dẫn đến dị sản cổ tử cung.

Mục tiêu tấn công của các virus HPV là các tế bào của vùng chuyển sản.

Tuy nhiên, HPV chỉ mới là điều kiện cần, nhưng chưa phải là điều kiện đủ để gây ung thư cổ tử cung.



Hình 11: Quá trình chuyển sản và sự lành của lộ tuyến cổ tử cung và nguy cơ bị tấn công bởi HPV

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. ASCCP. Modern Colposcopy Textbook and Atlas, 2nd Ed. Kendall-Hunt Publishing Co., Dubuque, 2004
2. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP. Modern Colposcopy Textbook and Atlas, 2nd Ed. Kendall-Hunt Publishing Co., Dubuque, 2004

Phết mỏng tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư cổ tử cung
Hệ thống phân loại Bethesda 2014

Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày tầm quan trọng của phết mỏng tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư cổ tử cung
2. Trình bày lý giải kết quả xét nghiệm tế bào học cổ tử cung bằng hệ thống phân loại tế bào Bethesda 2014
3. Trình bày sơ lược cách xử trí kết quả xét nghiệm phết mỏng tế bào cổ tử cung và HPV test
4. Nhận biết được phương pháp tầm soát ung thư cổ tử cung cho phụ nữ theo tuổi

PHẾT MỎNG TẾ BÀO CỔ TỬ CUNG LÀ CÔNG CỤ TẦM SOÁT SƠ CẤP UNG THƯ CỔ TỬ CUNG

Thực hiện phết mỏng tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư cổ tử cung làm giảm tỉ lệ mắc ung thư cổ tử cung cũng như giảm tỉ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung.

Tỷ lệ hiện mắc ung thư cổ tử cung tại Hoa Kỳ đã giảm xuống trên 50% trong 30 năm qua nhờ xét nghiệm phết mỏng tế bào cổ tử cung (Pap's test). Năm 1975, tỷ lệ ung thư cổ tử cung là 14.8/100,000 phụ nữ. Vào năm 2011, tỷ lệ này chỉ còn là 6.7/100,000 phụ nữ. Tỷ lệ tử vong do ung thư cổ tử cung cũng giảm từ 5.55:100,000 phụ nữ (năm 1975) xuống còn 2.3/100,000 phụ nữ (năm 2011). Hiệp hội Ung Thư Hoa Kỳ ước tính có khoảng 12,900 trường hợp ung thư mới mắc ở Hoa Kỳ (năm 2015), với 4,100 trường hợp tử vong.

Ung thư cổ tử cung ngày càng phổ biến, đặc biệt ở những nước không có chương trình tầm soát, ước tính có khoảng 527,624 trường hợp bệnh mới mắc và 265.672 trường hợp tử vong mỗi năm.

Chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung làm giảm tỷ lệ mắc và tử vong do ung thư biểu mô cổ tử cung xâm lấn.

Việc lấy mẫu Pap's test được chấp nhận trong tầm soát ung thư cổ tử cung gồm cả xét nghiệm tế bào học quy ước (conventional method) và xét nghiệm tế bào học nhúng dịch (liquid-based method).

Xét nghiệm tế bào học quy ước có độ nhạy 30-87% đối với dị sản cổ tử cung. Một phân tích gộp ghi nhận xét nghiệm Pap's test quy ước có độ nhạy 58% trong dân số chung.

Một phân tích gộp khác so sánh xét nghiệm tế bào học nhúng dịch với xét nghiệm Pap's test quy ước, theo tương quan với mô học, ghi nhận độ nhạy, là 68% (Pap's test quy ước) và 76% (Thin Prep), độ chuyên biệt là 79% (Pap's test quy ước) và 86% (Thin Prep).

Vì độ nhạy của xét nghiệm phết mỏng tế bào cổ tử cung có độ dao động rộng (30-87%) nên các kết quả bất thường cần được xem xét đánh giá.

Pap's test quy ước rẻ hơn, nhưng cả Se và Sp đều thấp.

Pap's test nhúng dịch đắt tiền hơn, nhưng do không bị mất tế bào và chất lượng cũng phết tốt hơn nên cả Se và Sp đều cao hơn.

Để tăng hiệu quả tầm soát, cần lặp lại Pap's test định kỳ và/hoặc kết hợp với các test khác như HPV (co-testing).

Bảng 1: So sánh 2 kỹ thuật thực hiện Pap's test

	PAP quy ước	PAP nhúng dịch
Lấy mẫu	Tương đương	
Mất tế bào khi làm lame	Mất đến 80% số tế bào thu thập được	Không bị mất tế bào
Chất lượng lame	Khó đọc do đậm độ tế bào không đều. Buộc phải đọc hoàn toàn thủ công	Tế bào dàn trải đều. Có thể đọc sơ cấp bằng máy
Sensitivity (%)	68	76
Specificity (%)	79	89
Khảo sát vi sinh bổ túc	Ngẫu nhiên: *Candida* sp, *Trichomonas vaginalis*	Có thể thực hiện được các khảo sát vi sinh bổ sung khi có yêu cầu

Bảng 2: Chiến lược tầm soát ung thư cổ tử cung *

Dân số	Phương pháp tầm soát	Ghi chú
< 21 tuổi	Không tầm soát **(A)**	Bất kể tuổi khởi đầu hoạt động tình dục hoặc có hành vi là yếu tố nguy cơ
21-29 tuổi	Tế bào học đơn thuần mỗi 3 năm **(A)**	Không khuyến cáo tầm soát bằng HPV testing đơn thuần **(A)**
30-65 tuổi	HPV và tế bào học mỗi 5 năm ** **(A)** Tế bào học mỗi 3 năm *** **(A)**	Không nên tầm soát hàng năm **(A)**
> 65 tuổi	Ngưng tầm soát, nếu trước đó đã tầm soát đầy đủ và âm tính **** **(A)**	Phụ nữ có tiền căn CIN2, CIN 3 ung thư tuyến tại chỗ hay ung thư cổ tử cung nên tiếp tục tầm soát ít nhất 20 năm **(B)**
Đã cắt tử cung toàn phần	Không tầm soát **(A)**	Áp dụng cho phụ nữ không còn cổ tử cung và không có tiền căn CIN2, CIN 3 ung thư tuyến tại chỗ hay ung thư cổ tử cung trong vòng 20 năm **(A)**
Đã tiêm ngừa HPV	Tầm soát như người không tiêm ngừa **(C)**	
Phụ nữ có tiền căn ung thư cổ tử cung, có nhiễm HIV, bị ức chế miễn dịch không nên tầm soát thường quy theo hướng dẫn (A)		

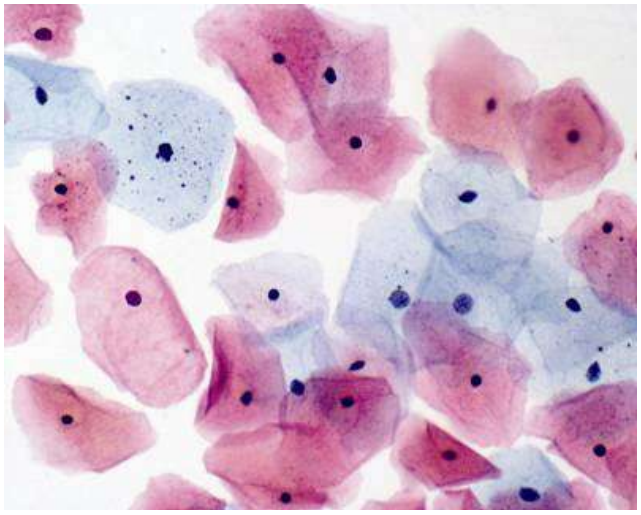
* Các khuyến cáo dựa theo: American Cancer Society, The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, và The American Society for Clinical Pathology. A: khuyến cáo mạnh, chứng cứ rõ ràng, hằng định. B: khuyến cáo trung bình, chứng cứ không hằng định. C: theo kinh nghiệm.

** Ưu tiên.

*** Chấp nhận được nhưng không phải là lựa chọn tối ưu.

**** Kết quả tầm soát âm tính đầy đủ được định nghĩa là có 3 kết quả tầm soát tế bào học âm tính chính thức *hoặc* có 2 kết quả co-testing chính thức âm tính trong vòng 10 năm trước, kết quả gần nhất phải được thực hiện trong 5 năm trước.

Nguồn: ACS, ACOG, ASCCP (bảng 1 và 2)



Hình 1: Phết tế bào cổ tử cung bình thường. Nhuộm Papanicolaou.
Mẫu lấy trải lame theo phương pháp Thin Prep.
Các tế bào biểu mô bề mặt là những tế bào rộng, màu hồng hay xanh, có nhân nhỏ, đậm.
Các tế bào trung gian là những tế bào màu xanh, có nhân hơi rộng hơn tế bào bề mặt.
Trên lame này không tìm thấy tế bào chuyển sản.
Nguồn: capitalpath.com.au

Để đảm bảo test đủ tiêu chuẩn, Pap's test phải được thực hiện khi đảm bảo những điều kiện cần thiết để lấy đủ và đúng tế bào.

1. Không đang ra huyết âm đạo
2. Không có tình trạng viêm âm đạo-cổ tử cung cấp tính
3. Không đặt thuốc ở âm đạo trong vòng 3 ngày gần đây
4. Không giao hợp, không thụt rửa âm đạo trong vòng 48 giờ trước thực hiện phết tế bào
5. Không khám âm đạo bằng tay trước đó, không dùng dầu bôi trơn trước đó

Phụ nữ mãn kinh nên được dùng estrogen tại chỗ vài ngày trước khi lấy mẫu

Các điều kiện này nhằm vào 2 mục đích:

1. Đảm bảo lấy được đúng các tế bào muốn quan sát với chất lượng tốt nhất.
2. Đảm bảo lấy đủ lượng tế bào muốn khảo sát.

Khi thực hiện Pap's test, cần tuân thủ qui trình:

Phải cung cấp đủ thông tin cần thiết cho người đọc tế bào cổ tử cung bằng cách điền vào phiếu:

1. Họ và tên, tuổi, PARA
2. Ngày kinh chót / có thai / mãn kinh
3. Lý do làm Pap's test: tầm soát / theo dõi CIN
4. Phương pháp ngừa thai: thuốc / vòng
5. Kết quả tầm soát lần trước

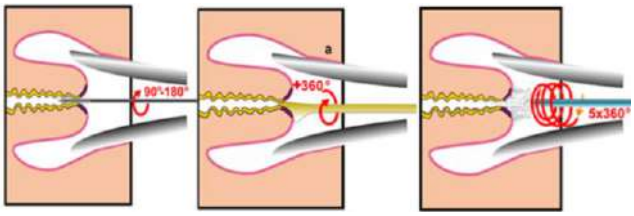
Với Pap's test quy ước: thực hiện hai lame phết tế bào cổ ngoài và cổ trong. Trên lame có ghi bằng bút chì đầy đủ tên, tuổi, và vị trí lấy bệnh phẩm là cổ tử cung ngoài hay cổ tử cung trong) bằng viết chì.

Với Pap's test Thin Prep, làm tương tự với lọ đựng mẫu tế bào thu thập được.

Tế bào lấy ra được cố định bằng dung dịch cồn 95° hoặc keo phun (Pap's test qui ước) hoặc bằng môi trường của Thin Prep (Pap's test nhúng dịch).

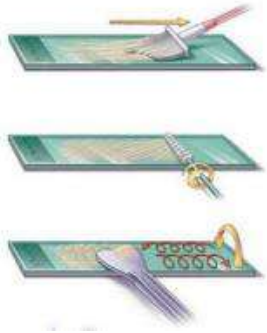
Hình 2: Dụng cụ để làm Pap's test (từ trái sang): Cytobrush, que Ayre, chổi lớn
1. Cytobrush dùng cho kênh cổ tử cung.
2. Que Ayre dùng cho Pap's test quy ước.
3. Chổi lớn thường dùng cho Pap's test Thin Prep.

Nguồn: bpac.org.nz



Hình 3: Cách lấy mẫu ((từ trái sang) với cytobrush, que Ayre và chổi lớn
1. Cytobrush: Lấy ở kênh tử cung, tại vùng SCJ bị rút vào trong kênh, không đưa chổi lên quá sâu trong kênh cổ tử cung.
2. Que Ayre: Lấy 2 lần, với đầu to và đầu nhọn. Cả hai lần đều phải áp vào vùng chuyển sản, và lấy được SCJ.
3. Chổi lớn: Áp vào SCJ và vùng chuyển sản.

Nguồn: eurocytology.eu



Hình 4: Cách trải lame cho chổi lớn, cytobrush và que Ayre
1. Chổi lớn: kéo để trải
2. Cytobrush: lăn tròn để trải
3. Que Ayre: kéo để trải

Nguồn: eurocytology.eu

PHÂN LOẠI TẾ BÀO HỌC THEO BETHESDA 2014

Phương thức lấy mẫu

Chỉ rõ phương thức lấy mẫu là phương thức nào: cổ điển, nhúng dịch…

Bất kể được lấy bằng kỹ thuật nào[1], mọi phết tế bào cổ tử cung tầm soát ung thư đều được đánh giá theo hệ thống phân loại tế bào học Bethesda, 2014.

Đánh giá chất lượng mẫu

1. Đạt yêu cầu cho việc đánh giá
2. Đạt yêu cầu nhưng bị giới hạn (nêu rõ lý do)
3. Không đạt yêu cầu (nêu rõ lý do)

Phết là đạt yêu cầu đánh giá nếu có đủ các tiêu chuẩn sau:

- Bệnh nhân và mẫu bệnh phẩm được xác định
- Ít hơn 50% tế bào viêm, mảnh vụn hoặc máu
- Phải có tế bào của vùng chuyển tiếp của cổ tử cung

Phết được xem là không đạt tiêu chuẩn đánh giá khi:

- Cố định và bảo quản kém
- Lame bị vỡ hoặc ghi thiếu chi tiết
- Nghèo tế bào, tế bào biểu mô ít hơn 10%, có hơn 70% tế bào là máu, viêm, dị vật (bột gant)
- Bị che mờ hoàn toàn hoặc một phần
- Không có tế bào vùng chuyển tiếp và tế bào cổ trong

Trong trường hợp phết không đạt yêu cầu hay đạt yêu cầu nhưng bị giới hạn, thì phải ghi rõ lý do.

Các phân nhóm chung

Có hai phân nhóm lớn

1. Âm tính với tổn thương trong biểu mô hay ác tính
2. Khác: xem diễn giải / kết quả (tế bào nội mạc tử cung ở phụ nữ từ 45 tuổi trở lên)
3. Bất thường tế bào biểu mô: xem diễn giải / kết quả (phù hợp "tế bào vảy" hay phù hợp "tế bào tuyến")

Diễn giải/ kết quả

Âm tính với tổn thương trong biểu mô hay ác tính
Negative for Intraepithelial Lesion or Malignancy

Kết quả tầm soát âm tính khi không có bằng chứng về mặt tế bào của tân sinh tổn thương trong biểu mô, không có dấu hiệu ác tính.

- Các biểu hiện không tân sinh
  Non-neoplastic findings
  - Các biến thể tế bào không tân sinh: chuyển sản gai, thay đổi sừng, thay đổi trong thai kỳ, teo
    Non-neoplastic cellular variations
  - Các thay đổi tế bào do phản ứng: đi kèm với viêm, tia xạ, dụng cụ tử cung
    Reactive cellular changes
  - Trạng thái tế bào tuyến sau cắt tử cung
    Glandular cell status post hysterectomy
- Những thay đổi tế bào do vi sinh vật: *Trichomonas vaginalis*, nấm (*Candida* sp), vi khuẩn (*Gardnerella, Chlamydia trachomatis*...), virus (HSV, HPV...)

Khác

- Ở phụ nữ ≥ 45 tuổi, phải báo cáo về hình thái tế bào học lành tính của tế bào nội mạc tử cung

Bất thường tế bào biểu mô

- Tế bào gai
  Squamous cell
  - Tế bào gai không điển hình
    Atypical squamous cells (ASC)
    - Tế bào gai không điển hình với ý nghĩa không xác định
      ASC-undetermined significance (ASC-US)
    - Tế bào gai không điển hình không thể loại tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao
      ASC can not excluded HIS (ASC-H)
  - Tổn thương trong biểu mô gai mức độ thấp (bao gồm nhiễm HPV / dị sản nhẹ / CIN 1)
    Low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) (encompassing: HPV/mild dysplasia/CIN 1)
  - Tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao (bao gồm dị sản trung bình và nặng, carcinoma tại chỗ; CIN 2 và CIN 3)
    High-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) (encompassing: moderate and severe dysplasia, CIS; CIN 2 and CIN 3)
    - Với đặc trưng nghi ngờ của xâm lấn (nếu nghi ngờ xâm lấn)
      With features suspicious for invasion (if invasion is suspected)
  - Ung thư tế bào gai
    Squamous cell carcinoma
- Tế bào tuyến
  Glandular cell
  - Tế bào tuyến không điển hình
    Atypical
    - Tế bào cổ trong cổ tử cung (không có đặc điểm khác hoặc có bình luận chuyên biệt)
      Endocervical cells (no otherwise specified or specify in comments)
    - Tế bào nội mạc tử cung (không có đặc điểm khác hoặc có bình luận chuyên biệt)
      Endometrial cells (no otherwise specified or specify in comments)
    - Tế bào tuyến (không có đặc điểm khác hoặc có bình luận chuyên biệt)
      Glandular cells (no otherwise specified or specify in comments)
  - Tế bào tuyến không điển hình
    Atypical
    - Tế bào cổ trong cổ tử cung, khuynh hướng tân lập
      Endocervical cells, favor neoplastic
    - Tế bào tuyến, khuynh hướng tân lập
      Glandular cells, favor neoplastic
  - Carcinome tại chỗ tuyến cổ trong cổ tử cung
    Endocervical adenocarcinoma in situ
  - Carcinome tuyến
    Adenocarcinoma
    - Kênh cổ tử cung
      Endocervical
    - Nội mạc tử cung
      Endometrial
    - Ngoài tử cung
      Extrauterine
    - Không có đặc điểm khác
      No otherwise specified

Các tân sinh ác tính khác (chỉ rõ)

Các xét nghiệm hỗ trợ

Cung cấp thông tin chi tiết về phương pháp xét nghiệm hỗ trợ đã được thực hiện, và báo cáo kết quả nhằm giúp cho các bác sĩ lâm sàng dễ dàng hiểu được vấn đề.

[1] Pap test truyền thống, dạng nhúng dịch, hoặc dạng khác

Phân tích kết quả tế bào học cổ tử cung điện toán hoá

Các khảo sát tế bào học được làm theo phương pháp nhúng dịch (nền nước) cho phép thực hiện các lame với tế bào trải đều, cho phép khảo sát tự động trước khi đọc "thủ công". Điều này là một lợi thế lớn của phết tế bào học nền nước, giúp người đọc tập trung vào những khu vực "nghi ngờ" (có đậm độ bắt màu khác với tế bào bình thường…)

Nếu kết quả được phân tích tự động, phải chỉ rõ loại dụng cụ và kết quả.

Ghi chú thêm

Các ghi chú được thêm vào kết quả tế bào học bao gồm nêu các kiến nghị chính xác và phù hợp, giúp hướng dẫn các bác sĩ lâm sàng theo dõi kết quả tế bào học theo khuyến nghị các tổ chức chuyên nghiệp (các tài liệu tham khảo quan trọng nên được đính kèm).

Các tổn thương tiền xâm lấn của ung thư cổ tử cung

Theo Bethesda 2014, tổn thương tiền xâm lấn của ung thư cổ tử cung có thể phân thành 3 loại:

1. ASC
2. LSIL
3. HSIL

Tế bào gai không điển hình (ASC)[1]

- ASC-US
- ASC-H

Tổn thương trong biểu mô gai mức độ thấp (LSIL)

- CIN 1 (dị sản nhẹ)
- Những biến đổi do HPV (koilocytotic atypia)

Tổn thương trong biểu mô gai mức độ cao (HSIL):

- CIN 2
- CIN 3
- Ung thư tại chỗ

Hình 5: Koilocytes
Koilocytes là các tế bào biểu mô bị nhiễm HPV.
Hình ảnh koilocytes là hình ảnh đặc trưng của nhiễm HPV.
Nguồn: brooksidepress.org

[1] Bethesda 2014 nhấn mạnh rằng kết quả ASC là kết quả có được sau khi đọc toàn bộ lame tế bào. Không bao giờ được diễn giải và kết luận ASC trên một vài tế bào riêng lẽ.

HPV TESTING NÊN ĐƯỢC THỰC HIỆN CÙNG LÚC VỚI PHẾT TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG

Ý nghĩa quan trọng của xét nghiệm là phát hiện các type HPV có nguy cơ gây ung thư cao.

Tích hợp HPV testing với tế bào học đã cải thiện đáng kể hiệu quả của chương trình tầm soát tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Ngày nay, HPV testing thường được thực hiện cùng lúc với phết tế bào học cổ tử cung, gọi là co-testing.

Các kit thương mại hiện có [2] giúp đánh giá hiện diện của khoảng 15 genotypes HPV có nguy cơ cao gây ung thư.

Các xét nghiệm HPV cần định rõ các type nguy cơ cao. Các khảo sát các genotypes HPV nguy cơ thấp có giá trị rất thấp, do không có ý nghiã trong tầm soát ung thư.

Chỉ định HPV testing gồm:

1. Xác định sự cần thiết phải soi cổ tử cung ở phụ nữ có kết quả tế bào học là ASC-US (reflex testing)
2. Sử dụng như xét nghiệm thêm vào cùng với xét nghiệm tế bào học trong tầm soát ung thư cổ tử cung cho phụ nữ từ 30-65 tuổi hoặc lớn hơn (co-testing)
3. Sau khi có kết quả kết quả tế bào học là ASCUS, LSIL và sau điều trị HSIL
4. Gần đây, xuất hiện khuynh hướng tầm soát dùng HPV testing như test đầu tay (tiếp cận sơ cấp) cho phụ nữ từ 25 tuổi trở lên.

QUẢN LÝ DỰA TRÊN KẾT QUẢ PHẾT TẾ BÀO HỌC CỔ TỬ CUNG

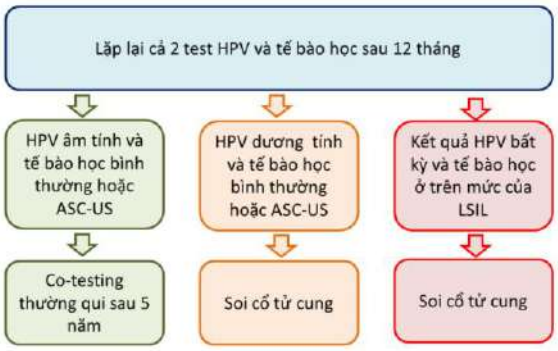
Hệ thống phân loại tế bào học theo Bethesda 2014 dùng để giải thích kết quả xét nghiệm phết mỏng cổ tử cung, phân loại các bất thường của tế bào biểu mô cổ tử cung, bao gồm ASC, LSIL và HSIL và bất thường tế bào tuyến, bao gồm AGUS và AIS.

Bảng 3: Quản lý kết quả tế bào học bất thường

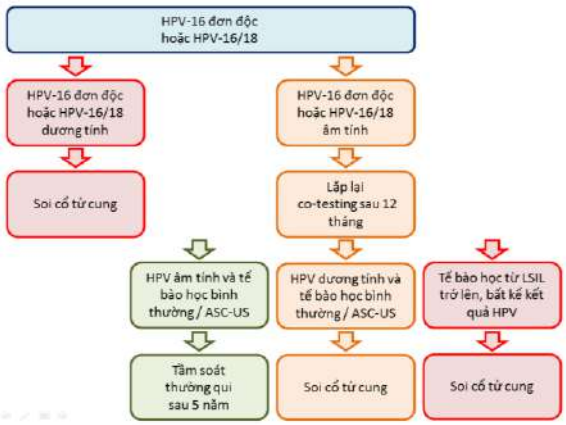
Phương pháp tầm soát	Kết quả	Xử trí
Tế bào học đơn thuần	Tế bào học âm tính *hoặc* ASC-US và HPV âm tính	Tầm soát lại sau 3 năm
	Các kết quả khác	Xử trí theo khuyến cáo ASCCP
Co-testing	Tế bào học âm tính, HPV testing âm tính *hoặc* ASC-US và HPV âm tính	Tầm soát lại sau 5 năm
	Tế bào học âm tính và HPV testing dương tính	Lựa chọn 1: Lặp lại co-testing sau 12 tháng **(B)*** Lựa chọn 2: Genotypes HPV 16 hoặc HPV 16/18 **(B)*** Nếu dương ⇒ soi cổ tử cung Nếu âm ⇒ co-testing sau 12 thg
	Tất cả các kết quả khác	Xử trí theo khuyến cáo ASCCP

* Các khuyến cáo dựa theo: American Cancer Society, The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, và The American Society for Clinical Pathology. A: khuyến cáo mạnh, chứng cứ rõ ràng, hằng định. B: khuyến cáo trung bình, chứng cứ không hằng định. C: theo kinh nghiệm.
Nguồn: ACS, ASCCP

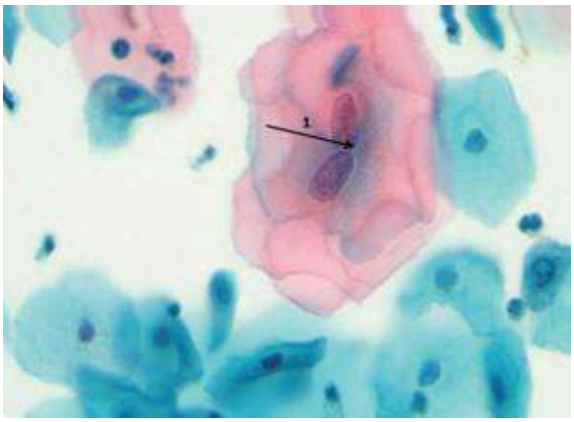
[2] Được chấp thuận cho lưu hành bởi các tổ chức uy tín như FDA. Chỉ những dạng HPV test được các tổ chức này chấp nhận mới được phép sử dụng để tầm soát ung thư cổ tử cung, nhằm giảm tình trạng kết quả sai.



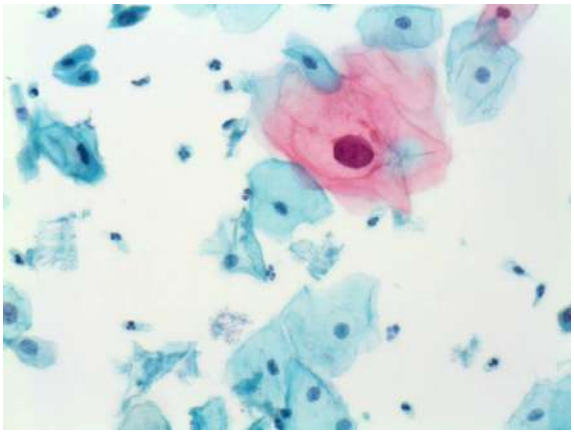
Sơ đồ 1: Tế bào học âm tính và HPV testing dương tính: Lựa chọn 1
Nguồn: ACS, ASCCP



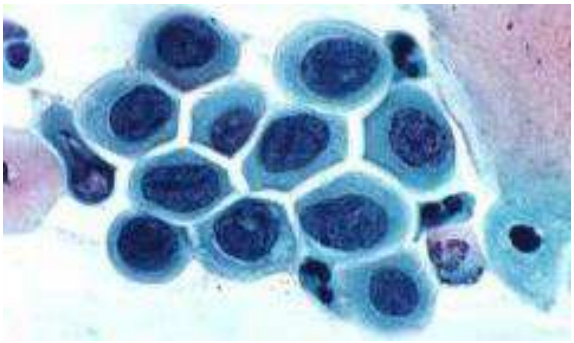
Sơ đồ 2: Tế bào học âm tính và HPV testing dương tính: Lựa chọn 2
Nguồn: ACS, ASCCP



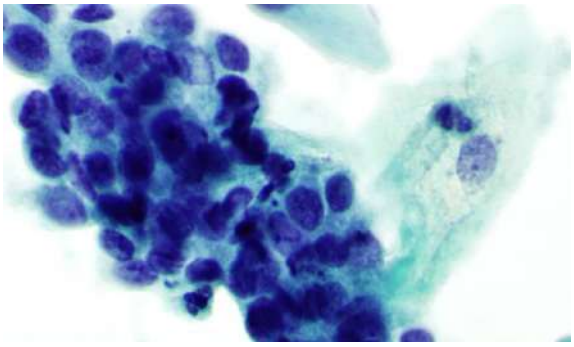
Hình 6: ASC-US
Tế bào biểu mô gai kém trưởng thành hơn bình thường, với nhân to trong các tế bào hồng rộng. Nhiều tế bào trong số này có nhân đôi bất thường. Các nhân rộng với bờ kém rõ.
ASC-US đòi hỏi phải có quản lý riêng, như là một tổn thương có tiềm năng chuyển biến thành ung thư.
Nguồn: eknygos.lsmuni.lt



Hình 7: LSIL
Các tế bào với nhân rộng gấp 5 lần so với nhân bình thường của các tế bào trung gian.
Hầu hết các LSIL có liên quan đến HPV.
Nguồn: amazonaws.com



Hình 8: HSIL
Các tế bào bất thường đơn lẽ với phân bố nhiễm sắc chất thô, nằm ở giữa tế bào. Tế bào chất dầy.
Nguồn: pathologyapps.com



Hình 9: Carcinoma in situ
Các tế bào bất thường sát nhập lại tạo thành các hội bào. Rất ít tế bào chất. Các nhân ken dầy.
Nguồn: ama.uk.com

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Nayar R. The Pap Test and Bethesda 2014. Acta cytologica 2015;59:121-132
2. ASCCP. Modern Colposcopy Textbook and Atlas, 2nd Ed. Kendall-Hunt Publishing Co., Dubuque, 2004
3. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ACOG. Screening for cervical cancer. ACOG Practice Bulletin, 2016.
2. Nayar R. The Pap Test and Bethesda 2014. Acta cytologica 2015;59:121-132

Biểu hiện qua soi cổ tử cung của các tổn thương không ác tính ở cổ tử cung

Ngô Thị Bình Lụa, Tô Mai Xuân Hồng

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được vai trò và chỉ định thực hiện soi cổ tử cung trong chẩn đoán bệnh lý cổ tử cung
2. Trình bày được các tiến trình thực hiện soi cổ tử cung
3. Trình bày được bảng phân loại kết quả dùng trong soi cổ tử cung
4. Trình bày được các hình ảnh tổn thương không ác tính ở cổ tử cung trên soi cổ tử cung
5. Giải thích được một số thay đổi cổ tử cung trên phết tế bào và soi cổ tử cung

SOI CỔ TỬ CUNG TRONG CHẨN ĐOÁN BỆNH LÝ CỔ TỬ CUNG

Soi cổ tử cung là kỹ thuật thực hiện quan sát cổ tử cung dưới một hệ thống phóng đại quang học (máy soi cổ tử cung), nhằm đánh giá các tổn thương ở cổ tử cung về kích thước, vị trí, đặc điểm, đồng thời hướng dẫn sinh thiết cổ tử cung và/hoặc nạo kênh cổ tử cung (endocervical curettage) (ECC) để thiết lập chẩn đoán xác định tổn thương cổ tử cung ở mức độ mô học.

Như vậy, soi cổ tử cung là biện pháp thứ cấp, đi sau và có trách nhiệm hoàn tất tiến trình tầm soát và chẩn đoán bệnh lý cổ tử cung.

Soi cổ tử cung được thực hiện sau khi đã có kết quả phết mỏng cổ tử cung.

Thời điểm thực hiện soi cổ tử cung là vào N_8-N_{12} của chu kỳ kinh. Thông thường, nên hẹn soi cổ tử cung sau sạch kinh được 3 ngày.

Cấu tạo của máy soi cổ tử cung gồm hệ thống kính phóng đại *quang học* và hệ thống phụ.

Máy soi cổ tử cung gồm 2 hệ thống: hệ thống quang học (hệ thống kính) và hệ thống phụ.

Hệ thống kính gồm:

- 2 thị kính
- Hệ thống vật kính (thấu kính) có độ dài tiêu cự (focus length) 200-350 mm. Hệ thống này có khả năng tạo được một độ phóng đại quang học (optical zoom) 0.6-1.6 lần.
- Nguồn sáng 30 watts sử dụng đèn halogen hoặc đèn LED, được trang bị kính lọc ánh sáng (red-free *hay* green filter).

Hệ thống phụ gồm:

- Giá đỡ máy soi
- Thiết bị hỗ trợ: màn hình, camera, máy in và máy tính

Soi cổ tử cung dùng các dung dịch Acid Acetic 5% và Lugol 1% để khảo sát tổn thương.

Các dụng cụ phải trang bị cho soi cổ tử cung gồm:

- Dung dịch NaCl 0.9%, Acid Acetic 3% và Lugol 1%
- Dụng cụ soi: Mỏ vịt, bông gòn, kẹp hình tim
- Dụng cụ bấm sinh thiết: kềm bấm sinh thiết, muỗng rỗng nạo kênh, lọ bệnh phẩm chứa formaldehyd 4%

Hình 1: Máy soi cổ tử cung
Máy soi cổ tử cung là một hệ thống quang học gồm hệ thống vật kính và thị kính (1a, trái), kết nối với các thiết bị ngoại vi cho phép truy xuất hình ảnh (1b, phải).
Nguồn: medilor.be (1a) / keyword-suggestions.com (1b)

Hình 2: Kềm bấm sinh thiết qua soi cổ tử cung
Nguồn: surtex-instruments.co.uk

Soi cổ tử cung phải được thực hiện theo tiến trình gồm 3 bước bắt buộc:

1. Soi cổ tử cung không chuẩn bị
2. Soi cổ tử cung sau bôi acid acetic 5%
3. Soi cổ tử cung sau bôi Lugol 1%

Soi cổ tử cung không chuẩn bị sau khi làm sạch cổ tử cung bằng nước muối sinh lý

- Quan sát dưới ánh sáng trắng giúp quan sát được có bạch sản (leukoplasia), nang Naboth (Naboth Follicular) (NF) hay không
- Quan sát dưới ánh sáng xanh giúp quan sát được có hình ảnh mạch máu bất thường hay không

Soi cổ tử cung sau bôi acid acetic 5% nhằm đánh giá phản ứng của biểu mô tuyến và biểu mô chuyển sản với acid acetic. Bôi acid acetic, chờ 5 phút để quan sát tổn thương

- Quan sát ranh giới lát trụ (Junction) (J), vùng chuyển tiếp (Transformation Zone) (TZ), biểu mô tuyến, cửa tuyến (Opening Glands) (OG) và các hình ảnh bất thường như Acetowhite (AW), lát đá (Mosaic) (M), chấm đáy (Punctuation) (P)

Soi cổ tử cung sau bôi Lugol 1% để đánh giá sự bắt màu của biểu mô lát với Iod.

- Lugol (+) khi toàn bộ biểu mô lát bắt màu vàng sậm
- Lugol (-) khi biểu mô lát hoặc vùng chuyển sản không bắt màu vàng sậm

ĐỌC KẾT QUẢ SOI CỔ TỬ CUNG

Kết quả soi cổ tử cung được phải cung cấp đầy đủ thông tin về mô tả tiến trình soi, các hình ảnh soi cổ tử cung theo từng tiến trình và lập bản đồ tổn thương (sơ đồ hóa) (cervicography) theo đúng quy định.

Nếu có tổn thương cổ tử cung phải bấm sinh thiết, thì phải ghi nhận rõ số mẫu bấm sinh thiết, vị trí bấm sinh thiết và mô học để lưu trữ, theo dõi và đánh giá các tổn thương này của cổ tử cung.

Đọc kết quả trên soi cổ tử cung

Kết quả soi cổ tử cung được trả lời theo bảng phân loại soi cổ tử cung theo American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) sau đây:

(A) Nhóm hình ảnh soi cổ tử cung bình thường:

- Biểu mô lát nguyên thủy (Original Squamous Epithelium) (OSE)
- Biểu mô trụ
- Vùng chuyển tiếp

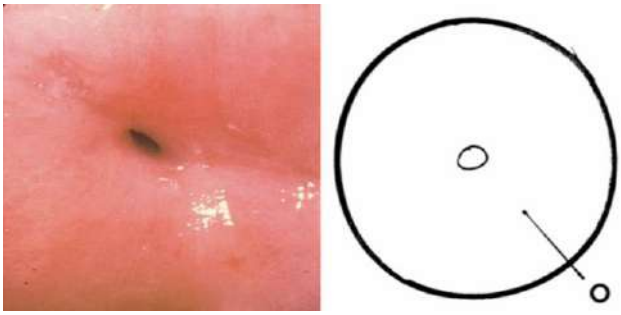
(B) Nhóm hình ảnh soi cổ tử cung bất thường: có thể nằm trong vùng chuyển tiếp hay nằm ngoài vùng chuyển tiếp (cổ ngoài cổ tử cung, âm đạo)

- Biểu mô trắng (aceto white) (AW)
- Chấm đáy (punctuation) (P)
- Lát đá (mosaic) (M)
- Bạch sản (Leukoplasia) (L)
- Vùng Iodine không bắt màu
- Mạch máu bất thường

(C) Nghi ngờ ung thư xâm lấn

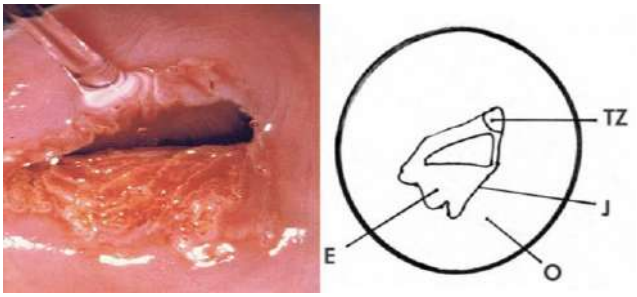
(D) Nhóm hình ảnh soi cổ tử cung không đầy đủ: không quan sát thấy vùng chuyển tiếp, nhiễm trùng nặng hay thiểu dưỡng nặng (sau mãn kinh), hay hẹp âm đạo không thể nhìn thấy cổ tử cung.

(E) Nhóm các dấu hiệu soi khác: viêm cổ tử cung-âm đạo, loét cổ tử cung, teo biểu mô, condyloma và papilloma, các dạng khác: polype kênh cổ tử cung, u nhú, nang Naboth…



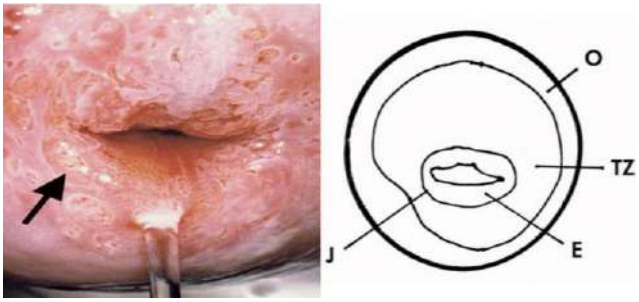
Hình 1: Hình ảnh cổ tử cung bình thường qua soi cổ tử cung

Hình 1a: (trái) Hình ảnh soi cổ tử cung. **Hình 1b:** (phải) Sơ đồ tổn thương
Nguồn: mortakis.gr



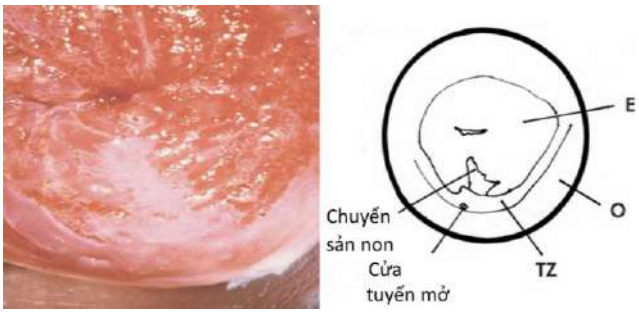
Hình 2: Cổ tử cung chuyển sản với ranh giới lát trụ, biểu mô lát non

Hình 2a: (trái) Hình ảnh soi cổ tử cung. **Hình 2b:** (phải) Sơ đồ tổn thương
Nguồn: mortakis.gr



Hình 3: Cổ tử cung chuyển sản với cửa tuyến, đảo tuyến

Hình 3a: (trái) Hình ảnh soi cổ tử cung. **Hình 3b:** (phải) Sơ đồ tổn thương
Nguồn: mortakis.gr



Hình 4: Cổ tử cung tái tạo với lưỡi biểu mô chuyển sản lát non

Hình 4a: (trái) Hình ảnh soi cổ tử cung. **Hình 4b:** (phải) Sơ đồ tổn thương
Nguồn: mortakis.gr

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. ASCCP. Modern Colposcopy Textbook and Atlas, 2nd Ed. Kendall-Hunt Publishing Co., Dubuque, 2004.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

2. ASCCP. Modern Colposcopy Textbook and Atlas, 2nd Ed. Kendall-Hunt Publishing Co., Dubuque, 2004.

Diễn tiến tự nhiên của các tân sinh trong biểu mô cổ tử cung

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

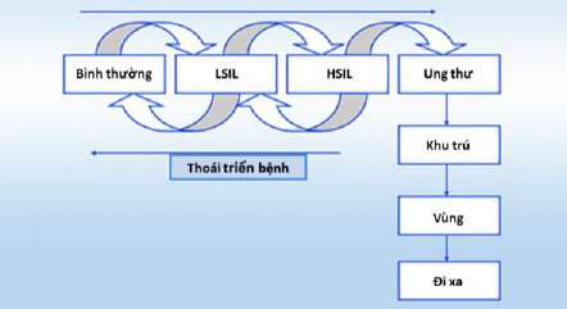
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các bất thường trên tế bào học của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
2. Trình bày được các bất thường trên mô bệnh học của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
3. So sánh được luận điểm cổ điển và luận điểm hiện đại về diễn tiến tự nhiên của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung

LUẬN ĐIỂM CỔ ĐIỂN VỀ DIỄN TIẾN TỰ NHIÊN CỦA TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

Luận điểm chính của thuyết cổ điển về diễn biến tự nhiên của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung là:

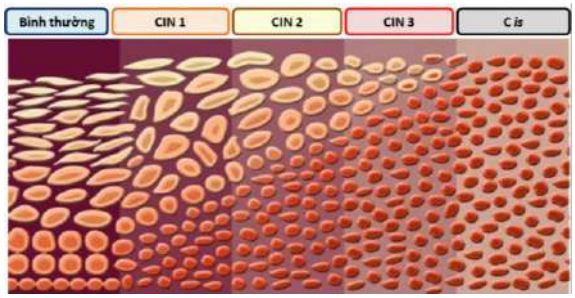
Tân sinh trong biểu mô cổ tử cung bắt đầu từ các thay đổi rất nhẹ của biểu mô lát, tiến triển dần thành các tổn thương trong biểu mô có mức độ cao hơn, cuối cùng là ung thư.



Hình 1: Luận điểm của thuyết cổ điển về diễn tiến tự nhiên của HPV
Bắt đầu từ thay đổi rất nhẹ của biểu mô lát, kế đó tiến triển thành các tổn thương trong biểu mô có mức độ cao hơn và cuối cùng là ung thư.
Nguồn: medscape.org

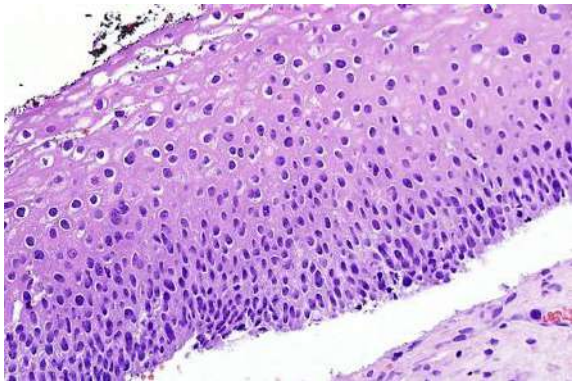
Cổ điển, dựa trên các biến đổi mô bệnh học quan sát thấy trên bệnh phẩm sinh thiết, người ta phân biệt 3 mức độ tổn thương của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung: CIN 1, 2, 3.

- CIN 1: tổn thương với các tế bào bất thường chiếm ⅓ dưới của biểu mô lát.
- CIN 2: tổn thương với các tế bào bất thường đã đạt đến ⅔ độ dầy của toàn lớp biểu mô lát.
- CIN 3: khi toàn bộ bề dầy của biểu mô lát bị phá vỡ cấu trúc và thay bằng các tế bào bất thường.



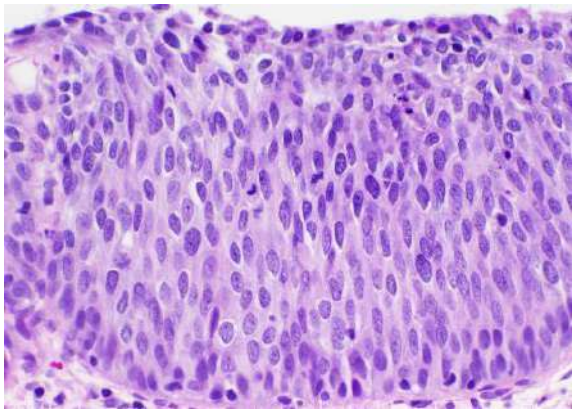
Hình 2: Phân loại cổ điển các CIN: CIN 1, 2 và 3.
Nguồn: pinimg.com

Về mặt mô học, CIN 1 thể hiện bởi các biến đổi bất thường của các tế bào thuộc các lớp dưới cùng của biểu mô lát tầng.



Hình 3: CIN 1
Tổn thương tế bào ở ⅓ dưới của biểu mô lát
Nguồn: flickr.com

Trên mô học, hơn ⅔ (CIN 2) cho đến toàn bộ (CIN 3) bề dầy biểu mô lát là các tế bào bất thường về tương quan giữa nhân:tế bào chất.



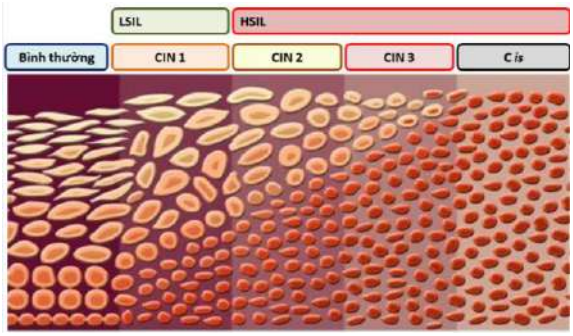
Hình 4: Carcinoma in situ
Toàn bộ chiều dầy biểu mô lát bị chiếm đóng bởi các tế bào ung thư.
Nguồn: cram.com

Bất thường của các tế bào lớp dưới cùng của biểu mô sẽ làm thay đổi đặc tính của các tế bào nằm ở lớp trên cùng ở ngay bên trên nó.

Sự thay đổi trên lớp tế bào bề mặt này sẽ được quan sát thấy trên phết tế bào học cổ tử cung.

Cổ điển, căn cứ vào tính chất bất thường của các tế bào bề mặt, người ta phân biệt các tổn thương trong biểu mô ra:

- Tổn thương mức độ thấp (LSIL)
- Tổn thương mức độ cao (HSIL)

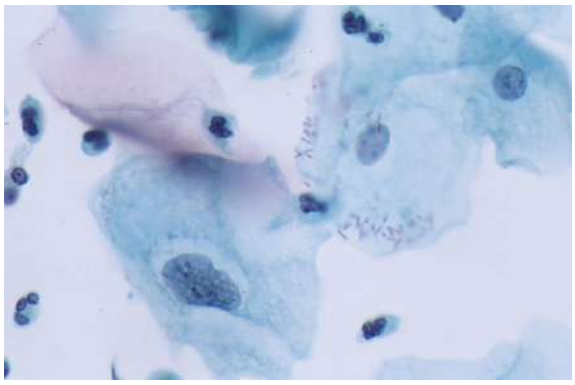


Hình 5: Phân chia cổ điển LSIL và HSIL
CIN mô tả theo bệnh học của mô lát. Tế bào học quan tâm đến các tế bào bề mặt. Ghi nhận sự biến đổi song hành của tổn thương tế bào bề mặt và tế bào đáy. Khi tế bào dưới đáy bị thay đổi thì sẽ kéo theo các thay đổi thấy được trên bề mặt.
Nguồn: pinimg.com

ASC-US là thuật ngữ dùng để chỉ các bất thường của tế bào biểu mô lát với ý nghĩa không xác định.

Trong ASC-US, các tế bào biểu mô gai kém trưởng thành hơn bình thường, với nhân to trong các tế bào hồng rộng. Nhiều tế bào trong số này có nhân đôi bất thường. Các nhân rộng với bờ kém rõ. ASC-US không thỏa các tiêu chuẩn của tân sinh, nhưng đồng thời cũng không thỏa các tiêu chuẩn đảm bảo lành tính.

ASC-US đòi hỏi phải có quản lý riêng. Phải cảnh giác xem ASC-US được như là một tổn thương có tiềm năng chuyển biến thành ung thư, cho đến khi có bằng chứng ngược lại.



Hình 6: ASC-US
Là bất thường của tế bào biểu mô lát với ý nghĩa không xác định. Các tế bào biểu mô gai kém trưởng thành, với nhân to trong các tế bào hồng rộng. Nhiều tế bào trong số này có nhân đôi bất thường. Các nhân rộng với bờ kém rõ. ASC-US bị xếp vào tổn thương phải theo dõi đặc biệt.
Nguồn: studyblue.com

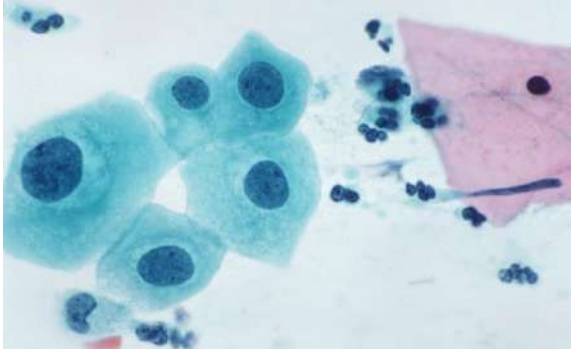
Trên tế bào học, tổn thương biểu mô mức độ thấp được đặc trưng bởi sự biến đổi của tế bào biểu mô của lớp bề mặt và lớp trung gian.

Thuật ngữ LSIL thể hiện các tổn thương trong biểu mô mức độ thấp.

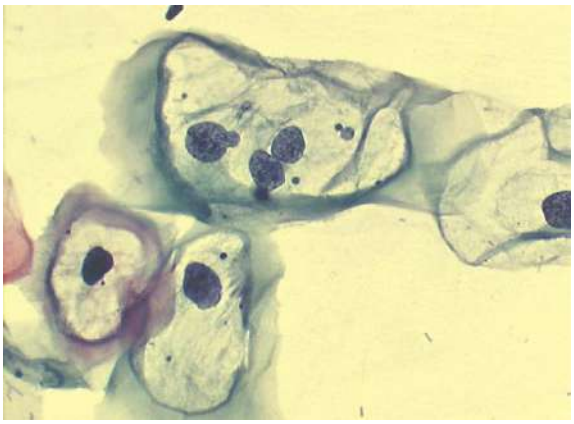
Tế bào trong LSIL có nhân to hơn ≥ 3 lần so với nhân của tế bào trung gian bình thường. Tỉ lệ nhân:bào tương ≤ ⅓. Đa nhân không phải là dấu hiệu hiếm. Nhân đậm với phân bố nhiễm sắc chất đều.

Ở các tổn thương LSIL, hoạt động của HPV còn rất rõ ràng. Có một sự liên quan mật thiết giữa tổn thương LSIL và kết quả HPV-DNA dương tính.

Tổn thương tế bào học đặc trưng của nhiễm HPV-DNA là sự hiện diện của các Koilocytes.



Hình 7: LSIL là tổn thương liên quan mạnh với HPV
Nguồn: techriver.net

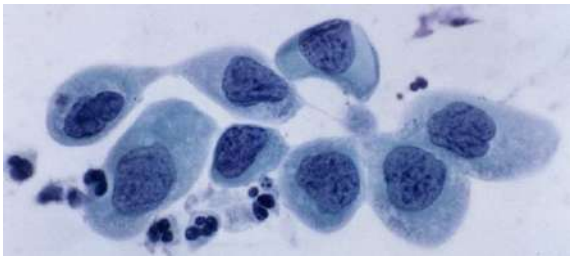


Hình 8: Koilocytes
Tổn thương tế bào biểu mô lát gây bởi HPV. Hình ảnh hốc trống quanh nhân và bất thường của hình dạng nhân. Đa nhân rất thường gặp.
Nguồn: geocities.ws

Trên tế bào học, dị sản mức độ cao được đặc trưng bởi sự biến đổi tế bào biểu mô chưa trưởng thành như tế bào đáy, cận đáy và tế bào chuyển sản.

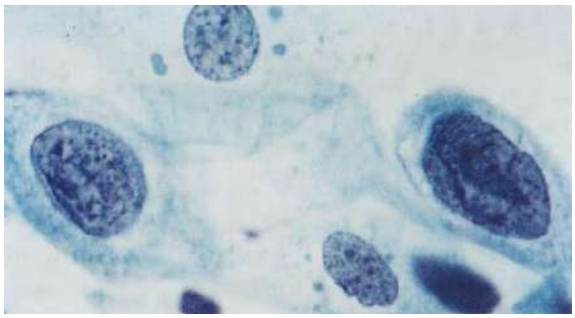
Khi dị sản diễn tiến nặng hơn, đến lượt những tế bào giống tế bào đáy không điển hình, có kích thước nhỏ hơn, bắt đầu tiến ra bề mặt và tróc ra, tạo các đặc điểm tế bào học của dị sản mức độ cao.

CIN 2 có những tế bào với đặc tính nhân tế bào như tổn thương biểu mô lát mức độ thấp. Tuy nhiên kích thước tế bào tương đương tế bào biểu mô chuyển sản chưa trưởng thành. Nhân có thể chiếm ½ kích thước tế bào. Do sự giảm bào tương, tỷ lệ nhân:bào tương giảm. Các tế bào sắp xếp đơn độc hoặc tập hợp lại như hợp bào.



Hình 9: HSIL-CIN 2
Nhân tế bào vẫn còn giống với LSIL, tuy nhiên, kích thước của tế bào nhỏ hơn rõ rệt, với tỉ lệ nhân:bào tương lên đến ½ ở các tế bào CIN 2 này.
Nguồn: dingw.com

CIN 3 chứa những tế bào có kích thước giống tế bào cận đáy hoặc tế bào dự trữ. Mặc dù nhân tế bào giống LSIL như không đều, màng nhân nhăn, có thể đa nhân, nhân sinh chất thoái hóa nhưng kích thước nhân nhỏ. Vì kích thước tế bào nhỏ và nhân tương đối lớn so với bào tương nên tỷ lệ nhân:bào tương tăng rõ rệt. Các tế bào có thể cô lập hoặc xếp thành lớp.



Hình 10: HSIL-CIN 3
Nhân tế bào vẫn còn giống với LSIL, tuy nhiên, kích thước của tế bào rất nhỏ, vì thế tỉ lệ nhân:bào tương tăng lên rất cao ở các tế bào CIN 3 này.
Nguồn: med.cmu.ac.th

Nói chung, phân loại tổn thương trong biểu mô phụ thuộc kích thước tế bào dị sản, phạm vi và lượng tế bào dị sản.

SỰ THAY ĐỔI LUẬN ĐIỂM VỀ DIỄN BIẾN TỰ NHIÊN CỦA DỊ SẢN CỔ TỬ CUNG

Diễn tiến tự nhiên của tân sinh biểu mô cổ tử cung vẫn chưa được hiểu đầy đủ.

Luận điểm cổ điển về diễn biến tự nhiên của tân sinh trong biểu mô cổ tử cung cho rằng rằng những tổn thương trong biểu mô diễn biến tuần tự từ các tổn thương mức độ thấp đến các tổn thương mức độ cao và có thể tiến triển ung thư cổ tử cung xâm lấn.

Tuy nhiên, thuyết này phải đối mặt với các báo cáo chỉ ra rằng có những trường hợp CIN 2 hoặc CIN 3 mà không có tổn thương CIN 1 trước đó.

Luận điểm hiện đại bao gồm các nội dung:

1. Khả năng sinh ung lệ thuộc vào genotype của HPV
2. Khả năng thanh thải virus qua đáp ứng miễn dịch
3. Tiến trình tích hợp vốn gene của virus vào tế bào
4. Tân sinh trong biểu mô mức độ cao có thể xuất hiện không thông qua giai đoạn tổn thương mức độ thấp

Tùy theo khả năng sinh ung mà các Human Papilloma Virus được chia làm 2 loại: (1) các genotypes có nguy cơ cao sinh ung thư (oncogenic), và (2) các genotypes có nguy cơ thấp sinh ung thư (non-oncogenic).

Nhiễm HPV genotype nguy cơ cao sinh ung thư là điều kiện cần nhưng không phải điều kiện đủ để phát triển thành ung thư cổ tử cung.

Genotype của HPV và đáp ứng miễn dịch để thanh thải HPV đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của ung thư cổ tử cung sau khi nhiễm HPV.

Các yếu tố xác định nhiễm HPV sẽ dai dẳng vẫn chưa được hiểu biết hoàn toàn. Yếu tố genotype của HPV đóng vai trò chính yếu trong sử nhiễm HPV dai dẳng và tiến triển của bệnh.

HPV type 16 có khả năng gây ung thư cao nhất, chịu trách nhiệm trong khoảng 55-60% tất cả những ca ung thư cổ tử cung trên toàn thế giới.

HPV type 18 là genotype sinh ung thư cao thứ nhì, chiếm 10-15% ung thư cổ tử cung.

Khoảng 12 genotype khác có nguy cơ cao gây ung thư cổ tử cung.

Tiến triển của nhiễm HPV tùy thuộc vào khả năng thanh thải HPV, thông qua đáp ứng miễn dịch vật chủ.

Mô hình gây ung thư cổ tử cung gần đây chỉ ra rằng nhiễm HPV có thể thoáng qua hoặc tồn tại dai dẳng, tùy theo đáp ứng thanh thải là mạnh hay suy yếu.

Hầu hết các trường hợp nhiễm HPV thoáng qua và ít nguy cơ tiến triển tiếp tục thành ung thư.

Chỉ một số ít nhiễm HPV kéo dài, từ 1 đến 2 năm sau lần nhiễm đầu tiên, mới dẫn đến tăng nguy cơ phát triển thành tân sinh trong biểu mô cổ tử cung hoặc ung thư cổ tử cung sau này, bất kể tuổi của người phụ nữ.

Các yếu tố xác định nhiễm HPV sẽ dai dẳng vẫn chưa được hiểu biết hoàn toàn. Các yếu tố thuận lợi khác được biết đến là hút thuốc lá, suy giảm miễn dịch, và nhiễm virus HIV. Chúng có điểm chung là làm suy yếu khả năng thanh thải HPV.

Nhiễm HPV thường gặp nhất ở trẻ gái tuổi vị thành niên và phụ nữ ở tuổi 20. Tỷ lệ mắc giảm dần theo tuổi.

Tuy nhiên, hầu hết các phụ nữ trẻ, đặc biệt là trước 21 tuổi, có đáp ứng miễn dịch mạnh mẽ. Các đối tượng này có khả năng thanh thải HPV trong thời gian khoảng 8 tháng. Ở khoảng 85-90% trong số họ, tải lượng virus có thể đạt đến mức không còn phát hiện được sau 8 -24 tháng.

Cùng với việc giải quyết thải HPV, hầu hết tân sinh cổ tử cung cũng được thoái triển tự nhiên ở nhóm dân số này.

Tiến trình nhiễm tự nhiên HPV không thay đổi ở nhóm dân số từ 30 -65 tuổi. Do nhiễm HPV ở phụ nữ trên 30 tuổi thường tồn tại lâu, nên cùng với độ tuổi, tỷ lệ HSIL sẽ cao hơn.

Tích hợp của virus vào vốn gene của tế bào có vai trò quyết định trong bệnh sinh của tân sinh trong biểu mô.

Các trường hợp nhiễm HPV cấp thường biểu hiện bằng tân sinh trong biểu mô mức độ thấp (CIN 1). Trong giai đoạn này, không có sự tích hợp gene của virus vào genome của tế bào. Virus có khả năng bị thanh thải.

CIN 1 có một tỷ lệ cao sẽ thoái triển trở về bình thường. Vì thế, với CIN 1, các khuyến cáo thường đề nghị tiếp tục theo dõi hơn là can thiệp điều trị.

Trong CIN 2, bắt đầu có hiện tượng tích hợp của virus vào genome của tế bào. Cách tiếp cận lâm sàng đối với CIN 2 là đối tượng của rất nhiều tranh luận.

Có thể nhận ra các thách thức lớn trong xác lập chẩn đoán, cũng như trong tính không chắc chắn của việc hoạch định xử trí lý tưởng.

Chẩn đoán CIN 2 có mức độ biến thiên rất rộng. Tiên lượng CIN 2 là sự hỗn hợp giữa tổn thương mức độ thấp và tổn thương mức độ cao, không dễ dàng phân biệt được bằng mô học.

Vì sự giới hạn trong khả năng chẩn đoán CIN 2 nên các nhà bệnh học đã xem xét lại việc dùng hai phân loại mô học là LSIL và HSIL. Biện pháp này giúp hạn chế xem CIN 2 như một phân loại riêng biệt.

Trong CIN 3, vốn gene của virus đã hoàn thành việc tích hợp vào genome của tế bào. Vì thế, khả năng thoái triển trở về các độ tổn thương thấp hơn là rất thấp. Nguy cơ diễn tiến thành ung thư cổ tử cung là rất có ý nghĩa ở nhóm CIN 3. Theo một nghiên cứu đoàn hệ, đối với bệnh nhân bị CIN3, nguy cơ diễn tiến thành ung thư xâm lấn cộng dồn sau 30 năm là 30.1%.

Tân sinh trong biểu mô mức độ cao có thể xuất hiện không thông qua giai đoạn tổn thương mức độ thấp.

Theo luận điểm cổ điển, CIN cần có thời gian để trở thành ung thư. Để đánh giá khoảng cách tầm soát phù hợp, cần xem xét diễn tiến thời gian cần thiết để tổn thương tiền ung thư diễn tiến thành ung thư cổ tử cung.

Tuy nhiên, các quan sát thực tiễn lại cho thấy mọi trường hợp nhiễm HPV đều có thể thoái triển hay tiến triển.

Sự tiến triển lên các mức độ cao có thể là trực tiếp mà không thông qua các mức độ trung gian. Vì thế, chiến lược quản lý tổn thương trong biểu mô cổ tử cung phải tập trung vào các đặc điểm sinh học hơn là chỉ tập trung vào phân loại tổn thương.

Nhưng nhìn chung, hầu hết các type HPV liên quan đến ung thư cổ tử cung đều tiến triển rất chậm chạp. Thời gian để phát triển từ CIN 3 thành ung thư chưa được biết chính xác, ước tính khoảng 10 năm kể từ khi tầm soát phát hiện CIN 3 đến khi phát hiện thành ung thư. Như vậy, đối với một căn bệnh diễn tiến âm thầm, thì khoảng cách thực hiện xét nghiệm lặp lại trên một năm có vẻ hợp lý.

Thêm vào đó, do phần lớn các tổn thương sẽ đi theo con đường thoái triển, nếu như các yếu tố miễn dịch hoàn thành được vai trò thanh trừ virus của chúng.

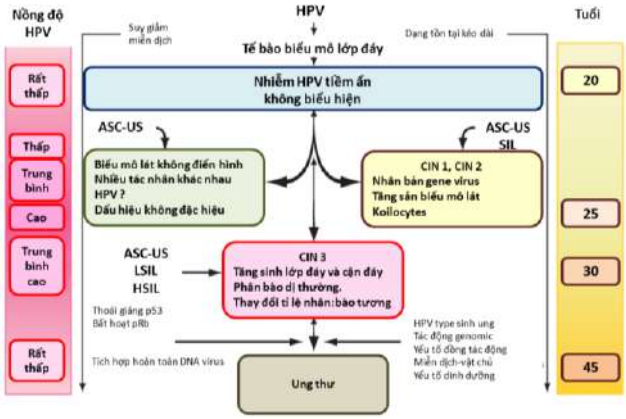
Có thể xem CIN 1 được xem là biểu hiện cấp tính của nhiễm HPV thoáng qua.

Phần lớn CIN 1 có thể tự thoái triển. Chỉ khoảng 10% CIN 1 tiến triển thành CIN 2 và CIN 3 sau 2 năm. Tỷ lệ tự thoái triển phụ thuộc tuổi cũng như các yếu tố liên quan đến phòng vệ miễn dịch. CIN ở trẻ vị thành niên và phụ nữ trẻ có tỷ lệ tự thoái triển cao. Khả năng CIN tự thoái triển ở phụ nữ trẻ tuổi nhiều hơn là người lớn tuổi. 91% trường hợp tự thoái triển sau 36 tháng. Chính vì thế điều trị CIN 1 không được khuyến cáo.

CIN 3 được coi là một tổn thương tiền ung thư thực sự.

Việc phát triển thành tổn thương mức độ cao phụ thuộc vào type HPV.

Type 16 gây CIN 2, 3 ở độ tuổi sớm hơn so với các type HPV gây ung thư khác. Việc định type HPV có vai trò quan trọng trong việc tiên liệu một tổn thương sẽ thoái triển hay tiến triển. Episome của các type sinh ung có khả năng cao trong tích hợp vào vốn gene của tế bào chủ.



Hình 11: Tiến triển không theo dòng trình tự cổ điển
Mọi trường hợp nhiễm HPV đều có thể thoái triển hay tiến triển. Sự tiến triển có thể là trực tiếp mà không thông qua các mức độ trung gian. Vì thế, chiến lược quản lý tổn thương trong biểu mô cổ tử cung phải tập trung vào các đặc điểm sinh học hơn là chỉ tập trung vào phân loại tổn thương.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP (2013). Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol 17, number 5, 2013

Từ chuyển sản đến dị sản cổ tử cung

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Tô Mai Xuân Hồng, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các vị trí của ranh giới lát trụ theo giai đoạn tuổi của người phụ nữ
2. Trình bày được quá trình hình thành vùng chuyển sản lát bình thường
3. Trình bày được các yếu tố tác động ảnh hưởng đến sự hình thành dị sản cổ tử cung
4. Trình bày được sơ đồ mô tả tổn thương cổ tử cung dưới tác dụng của HPV
5. Giải thích được một số thay đổi cổ tử cung trên phết tế bào và soi

TIẾN TRÌNH HÌNH THÀNH VÙNG CHUYỂN SẢN BÌNH THƯỜNG CỔ TỬ CUNG

Tại cổ tử cung, vùng tiếp giáp giữa 2 dạng biểu mô lát và biểu mô trụ được gọi vùng nối lát trụ (SCJ).

SCJ là xuất phát điểm của hầu hết các tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Mô học cổ tử cung gồm một mạng lưới các tế bào.

Tế bào biểu mô cổ tử cung gồm 2 dạng:

1. Biểu mô trụ (tuyến). Biểu mô trụ cấu tạo gồm những tế bào trụ đơn bài tiết chất nhầy và nằm sâu trong các nếp hoặc các hốc
2. Biểu mô lát tầng không sừng hóa

Vùng gặp nhau giữa 2 dạng biểu mô được gọi vùng nối lát trụ (squamocolumnar junction) (SCJ).

SCJ là vùng có ý nghĩa rất quan trọng trong thực hành, vì là xuất phát điểm của của hầu hết các tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (cevical intraepithelial neoplasia) (CIN).

Ở thời kỳ niên thiếu của người phụ nữ, chỉ có SCJ nguyên thủy. SCJ nguyên thủy nằm ngay trên cổ ngoài cổ tử cung.

Sự phát triển của tử cung vào tuổi dậy thì làm vùng SCJ nguyên thủy bị chuyển dịch ra phía ngoài, nằm xa lỗ cổ tử cung ngoài.

Hiện tượng này gọi là lộ tuyến cổ tử cung.

Lúc này, SCJ nguyên thủy cùng với một phần biểu mô trụ tuyến bị bộc lộ ra phía ngoài và nằm trong môi trường pH acid của âm đạo.

Tác động của yếu tố nội tiết và môi trường kích hoạt quá trình chuyển sản cổ tử cung.

Chuyển sản (metaplasia) được định nghĩa là một sự chuyển đổi từ một dạng tế bào đã trưởng thành thành các dạng tế bào trưởng thành khác nhau. Quá trình này thường liên quan đến việc chuyển đổi từ một tế bào hình trụ để thành một tế bào lát tầng, đôi khi chuyển đổi thành một loại tế bào tuyến khác cũng xảy ra. Chuyển sản xảy ra tại một số nội tạng con người, chẳng hạn như các phế quản, dạ dày, bàng quang và tuyến nước bọt.

Tại cổ tử cung, chuyển sản lát thay thế biểu mô tuyến của lộ tuyến cổ tử cung bằng biểu mô lát tầng không sừng hóa.

Các yếu tố kích hoạt tiến trình chuyển sản thành biểu mô lát ở cổ tử cung vẫn chưa hoàn toàn được hiểu một cách thấu đáo.

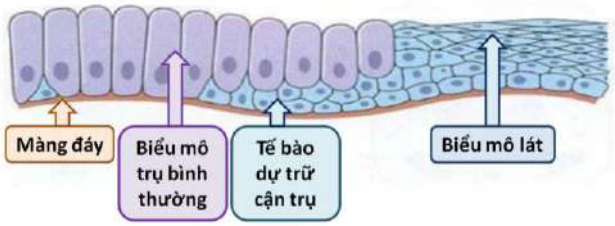
Người ta chấp nhận một cách rộng rãi rằng dưới ảnh hưởng của các yếu tố hormone và acid của môi trường âm đạo, các tế bào cận trụ sẽ chuyển sản (metaplasia) để lấp lại vùng lộ tuyến bằng một biểu mô lát mới.

Các yếu tố khác như điều kiện môi trường, kích thích cơ học, viêm, thay đổi pH… có thể cũng tham gia tiến trình này.

Chuyển sản bắt đầu từ các tế bào dự trữ cận trụ.

Cơ chế của tiến trình chuyển sản vẫn chưa được biết rõ. Có nhiều cơ chế giải thích sự phát triển thành vùng chuyển tiếp (transformation zone). Hai cơ chế được chấp nhận là

1. Sự biểu mô hóa của các tế bào lát mới có nguồn gốc từ biểu mô lát đươc hình thành trước đó.
2. Phát triển chuyển sản lát từ các tế bào dự trữ cận trụ (subcolumnar). Nguồn gốc của các tế bào dự trữ vẫn còn mơ hồ. Nguồn gốc của tế bào dự trữ có thể là các tế bào gốc hay nguyên bào sợi từ mô đệm.



Hình 1: Vị trí tìm thấy các tế bào dự trữ cận trụ là ở ranh giới lát-trụ
Nguồn: slideshare.net

Biểu mô lát non do tế bào cận trụ phát triển, xuất phát từ SCJ hướng về lỗ ngoài cổ tử cung.

Sự phát triển của các tế bào dự trữ dẫn đến việc thành tạo một biểu mô lát non.

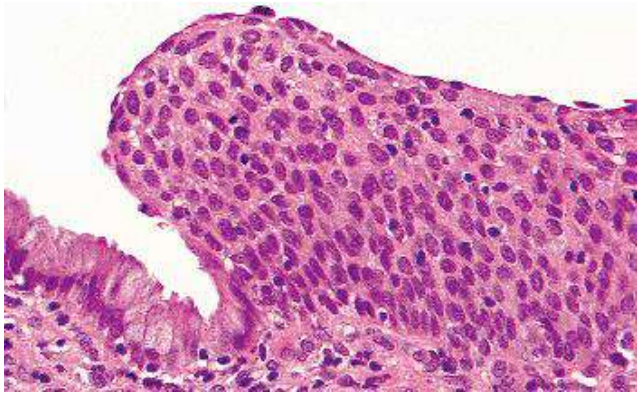
Biểu mô lát non này có xuất phát điểm là vùng SCJ nguyên thủy, và tiến về phía lỗ ngoài cổ tử cung.

Trên vi thể, nó được cấu tạo bởi nhiều tầng tế bào tăng sinh, bào tương rộng hơn, nhân trở nên nhỏ hơn, nhiễm sắc chất đồng nhất.

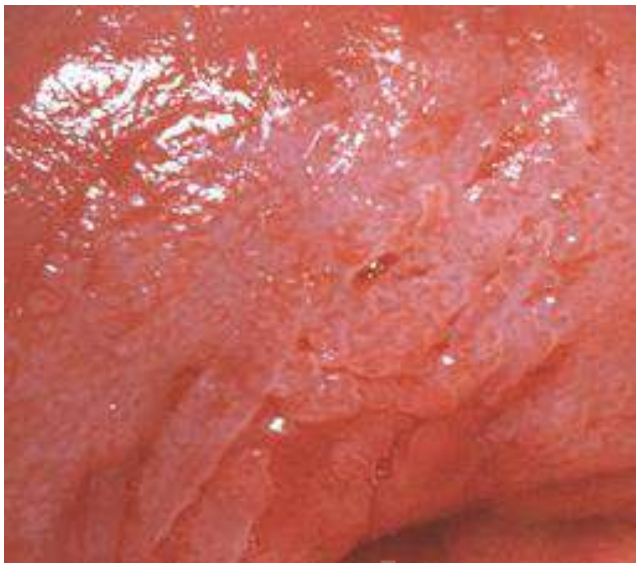
Sau khi chuyển sản xảy ra, hình thành một SCJ mới. Khu vực giữa SCJ gốc và SCJ mới là vùng chuyển tiếp.

Dần dần, các mô chuyển sản lát sẽ thay thế chỗ của biểu mô tuyến lộ tuyến.

Trong quá trình chuyển sản, các tế bào lát sẽ phát triển rất khác nhau, xen vào các cấu trúc tuyến. Hình thành các đảo tuyến, nang Naboth và các cửa tuyến.



Hình 2a: Biểu mô lát non trên vi thể
Trên vi thể, biểu mô lát non được cấu tạo bởi nhiều tầng tế bào chưa trưởng thành, tương tự với các tế bào của lớp đáy của biểu mô lát. Tuy nhiên, bào tương rộng hơn, nhân nhỏ hơn (so với các tế bào dự trữ cận trụ), nhiễm sắc chất cũng đồng nhất hơn. Hình ảnh này có thể gây nhầm lẫn với tân sinh trong biểu mô mức độ cao.
Nguồn: flylib.com



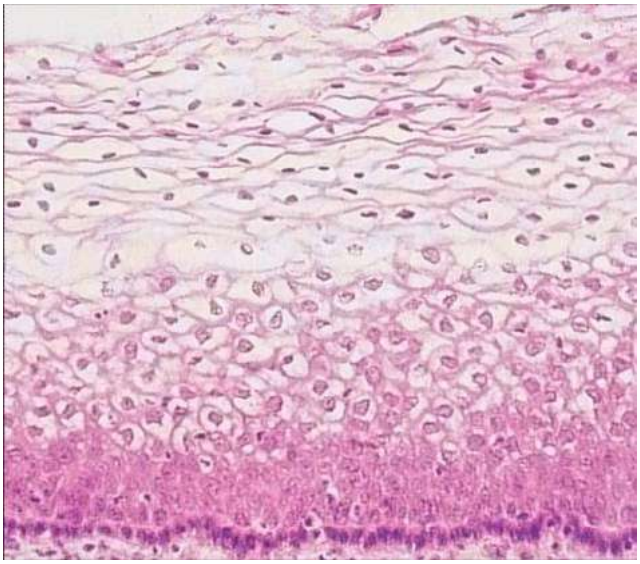
Hình 2b: Biểu mô lát non trên soi cổ tử cung
Biểu mô lát non xuất phát từ SCJ nguyên thủy và "lát hóa" dần dần vùng lộ tuyến.
Nguồn: mortakis.hpvinfocenter.gr

Sau khi chuyển sản xảy ra, hình thành một ranh giới lát trụ mới, được gọi là SCJ mới.

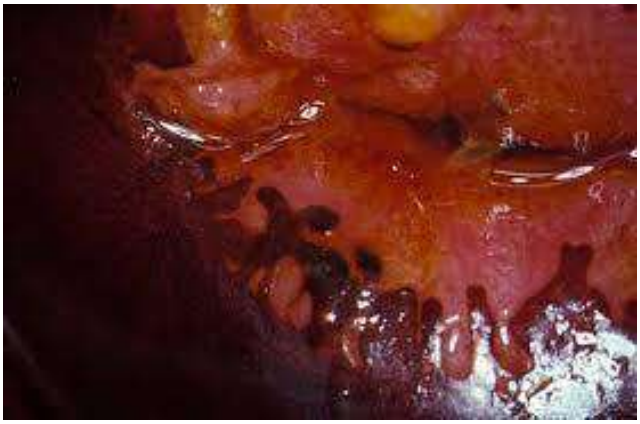
Khu vực giữa SCJ gốc hoặc bản địa và SCJ mới là vùng chuyển tiếp.

Các tế bào chuyển sản là các tế bào non, rất nhạy với mọi tác động từ môi trường. HPV có thể tấn công các tế bào này và gây ra dị sản cổ tử cung.

Sau khi chuyển sản xảy ra, hình thành một SCJ mới. Khu vực giữa SCJ gốc và SCJ mới là vùng chuyển tiếp. Vào cuối tiến trình chuyển sản, các biểu mô lát non sẽ hoàn toàn chuyển đổi thành biểu mô lát trưởng thành, và lấp kín vùng lộ tuyến. Biểu mô lát trưởng thành có cấu tạo giống hệt biểu mô lát nguyên thủy.



Hình 3a: Biểu mô lát chuyển sản trưởng thành
Hầu như không thể phân biệt với biểu mô lát nguyên thủy
Nguồn: win.eurocytology.eu



Hình 3b: Tiến trình chuyển sản đang tiến triển
Trên hình, các lưỡi biểu mô lát chuyển sản trưởng thành đã bắt được màu lugol. Hình ảnh này thấy được trên vùng chuyển tiếp. Sự tiến triển của tiến trình chuyển sản không đồng đều.
Nguồn: keyword-suggestions.com

QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH DỊ SẢN CỔ TỬ CUNG

Dị sản là kết quả của tác động bên ngoài vào các tế bào non nớt của quá trình chuyển sản sinh lý.

Quá trình chuyển sản diễn ra trong điều kiện bình thường sẽ giúp phục hồi các vùng tổn thương trên cổ tử cung.

Nếu có sự tác động của các tác nhân trong môi trường bên ngoài xảy ra trong quá trình chuyển sản, chẳng hạn hóa chất, tia xạ, virus (đặc biệt là HPV) sẽ gây ra dị sản (dysplasia) tức tân sinh trong biểu mô cổ tử cung (CIN).

HPV ức chế các hoạt động apoptosis của tế bào chuyển sản và can thiệp trên điều hòa tăng trưởng của các tế bào này. Như vậy, HPV là điều cần để gây dị sản và ung thư.

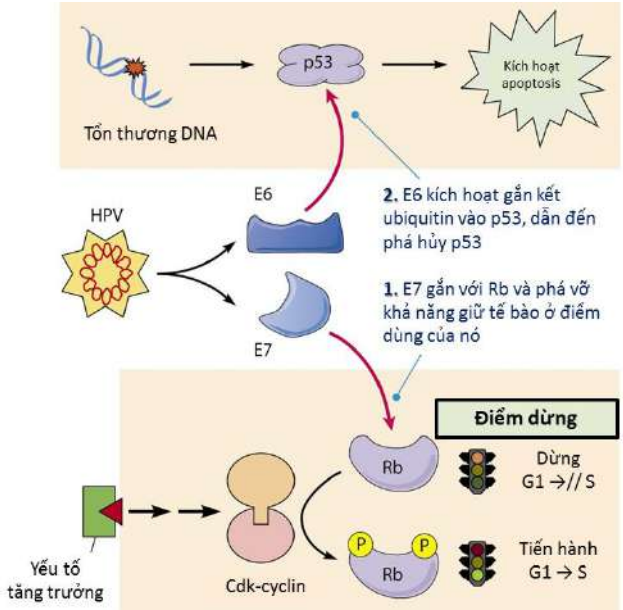
HPV xâm nhập thành công vào tế bào chủ sẽ giải mã các đoạn gene E6 và E7. E6 của HPV sẽ bất hoạt p53, còn E7 của HPV sẽ bất hoạt pRb.

- p53 là một protein có tính năng ngăn chặn ung thư của tế bào. p53 hoạt động bằng cơ chế ức chế hiện

tượng kích hoạt DNA, giữ cho tế bào ở G1-G2, và đảm nhận nhiệm vụ điều hòa cái chết chương trình của tế bào (apoptosis). E6 của HPV sẽ kết hợp với p53 và gây ra thoái giáng của p53. Tế bào mất khả năng ức chế phát triển, không còn tuân theo cái chết chương trình và trở thành tế bào bất tử.

- Protein Rb là một protein ức chế sinh ung. Ở tế bào lành mạnh, pRb gắn với yếu tố giải mã E2F1 và ngăn không cho yếu tố này tương tác với hệ thống sao mã tế bào. Khi vắng mặt pRb, E2F1 kích hoạt E2F1 gene và chuyển đổi tế bào từ G1 thành S. E7 của HPV sẽ gắn với pRb và làm bất hoạt pRb, giải phóng E2F1 và biến tế bào thành tế bào bị kích hoạt.

Các tế bào thoát khỏi apoptosis (do E6) và bị kích hoạt tăng trưởng không kiểm soát (do E7) sẽ trở thành tế bào dị sản ở các mức độ khác nhau, tùy theo mức độ bị chi phối.



Hình 4: E6 và E7 trong cơ chế sinh ung của HPV type 16
Các tế bào thoát khỏi apoptosis (do E6 bất hoạt p53) và bị kích hoạt tăng trưởng không kiểm soát (do E7 gắn với pRb giải phóng E2F) sẽ trở thành tế bào dị sản ở các mức độ khác nhau, tùy theo mức độ bị chi phối.
Nguồn: Pearson education

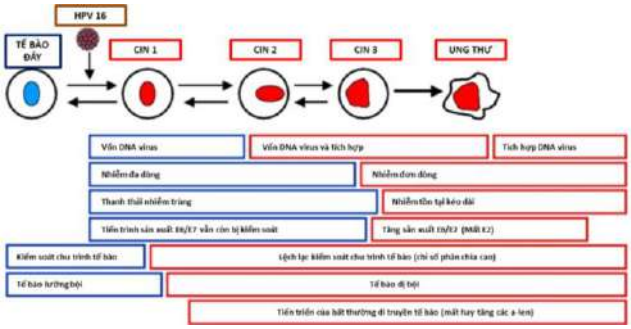
Tuy là điều kiện cần, nhưng nếu chỉ có nhiễm HPV thì chưa phải là điều kiện đủ để gây dị sản và ung thư.

Nhiều yếu tố khác có thể làm thay đổi tiến trình tấn công, xâm nhập, và tác động trên tế bào của HPV.

Các đáp ứng miễn dịch, đặc biệt là miễn dịch thích nghi qua tế bào (CMI) có vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh tải lượng HPV và có thể làm đảo ngược quá trình.

Sự đảo ngược tiến trình dị sản có thể xảy ra trong 80% các trường hợp. Tuy nhiên, trong một số trường hợp khác, khoảng 10%, diễn tiến của tế bào dị sản là đi đến ung thư. Tần suất nhiễm HPV cao và tiến triển thành tân sinh trong biểu mô cổ tử cung thường gặp ở những bệnh nhân suy giảm miễn dịch như nhiễm HIV cũng như những người nhận cơ quan ghép hoặc bệnh thận mạn tính hay tiền sử Hodgkin, điều trị ức chế miễn dịch vì lý do khác.

Nhiễm HPV tồn tại làm tăng nguy cơ dị sản cổ tử cung tiến triển. Nhiễm HPV type 16 có thể tồn tại lâu hơn các nhiễm các type HPV sinh ung thư khác.



Hình 5: Sự khác biệt về sinh học tế bào giữa CIN 1, CIN 2 và CIN 3, cũng như chiều hướng tiến triển của chúng.
Sơ đồ về tiềm năng sinh học của các tế bào này căn cứ vào khả năng kết hợp của DNA virus vào tế bào chủ, khả năng tẩy sạch virus, khả năng điều hòa chu trình tế bào… cho thấy vì sao CIN 1 được xem như biểu hiện cấp tính của nhiễm HPV thoáng qua. Ngược lại, CIN 3 thường được coi là một tiền ung thư thực sự.
Nguồn: intechopen.com

Các yếu tố nguy cơ, đã được xác định, tác động lên sự hình thành dị sản cổ tử cung gồm

- Có nhiều hơn một bạn tình hoặc có quan hệ với người đàn ông mà người này có nhiều hơn một bạn tình
- Lần quan hệ tình dục đầu tiên dưới 18 tuổi
- Bạn tình nam có bạn tình bị ung thư cổ tử cung
- Hút thuốc lá
- Nhiễm Human Immunodeficiency Virus (HIV)
- Ghép cơ quan (đặc biệt là ghép thận)
- Nhiễm tác nhân lây truyền qua tình dục (STD)
- Tiếp xúc với diethylstilbestrol (DES)
- Tiền sử ung thư cổ tử cung hoặc CIN mức độ cao
- PAP test không thường xuyên hoặc không làm PAP

Hút thuốc lá là yếu tố nguy cơ khác được ghi nhận. Nguy cơ ung thư cổ tử cung ở phụ nữ hút thuốc lá cao gấp 3.5 lần người không hút thuốc lá. Chất sinh ung thư từ thuốc lá được tìm thấy ở nồng độ cao trong chất nhầy cổ tử cung ở phụ nữ hút thuốc lá và được xem như là yếu tố kết hợp.

Quan hệ tình dục lần đầu tiên ở tuổi trẻ làm tăng nguy cơ tân sinh trong biểu mô vì tỷ lệ chuyển sản xảy ra mạnh trên SCJ trong độ tuổi vị thành niên và tỷ lệ cao các tế bào chuyển sản non, chưa trưởng thành trong vùng này.

Một vài cá thể có chứa gene nhạy cảm với ung thư nhưng nguy cơ tương đối (RR) của yếu tố này thường nhỏ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. , No. 90. 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.

ASC-US và các vấn đề có liên quan

Nguyễn Vũ Hà Phúc, Nguyễn Thị Hương Xuân, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được ý nghĩa của thuật ngữ ASC-US
2. Trình bày được diễn tiến tự nhiên của ASC-US khi có kèm theo hay không kèm theo HPV
3. Trình bày được cách xử trí một trường hợp ASC-US trên dân số chung và trên một số dân số đặc biệt

ASC-US

Tế bào lát không điển hình có ý nghĩa không xác định (Atypical squamous cells of undetermined significane) (ASC-US) là loại bất thường thường gặp nhất của kết quả tế bào học cổ tử cung.

ASC-US như tên gọi của nó, mang một ý nghĩa không xác định.

Thường thì ASC-US là những thay đổi của tế bào do phản ứng với biến động của môi trường cổ tử cung-âm đạo hơn là tổn thương do tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Phần lớn các ASC-US sẽ thoái triển về bình thường.

Nguy cơ ASC-US dẫn đến ung thư là rất thấp (0.1-0.2 %).

Tương tự, nguy cơ ASC-US dẫn đến CIN 2-3 hay cao hơn là thấp (6.4-11.9%).

Nguyên tắc của quản lý ASC-US là thiên về theo dõi hơn là điều trị, tránh xử trí quá mức có thể gây hại.

Diễn tiến tự nhiên của ASC-US sau 24 tháng:

- Thoái lui về bình thường: 65%
- Tiến triển thành HSIL : 7%
- Tiến triển thành ung thư xâm lấn: 0.25%

So với các trường hợp ASC-US có HPV âm tính, thì ở các trường hợp ASC-US có kèm theo DNA-HPV dương tính nguy cơ tiến triển thành CIN tăng cao rõ rệt.

Ở các đối tượng có ASC-US kèm theo HPV (-), nguy cơ tiến triển thành CIN 2, CIN 3 là dưới 2%.

Ở các đối tượng có ASC-US kèm theo HPV (+), nguy cơ tiến triển thành CIN 2, CIN 3 tăng lên rõ rệt. Nguy cơ này là khoảng 15-27%.

Vì vậy, trong quản lý ASC-US xét nghiệm HPV có ý nghĩa trong phân tầng nguy cơ và giúp định hướng xử trí.

QUẢN LÝ ASC-US (ASCCP, 2012)

Các bệnh nhân có kết quả tế bào học cổ tử cung là ASC-US nên được làm test HPV

Dù rằng ASC-US không có mối liên quan mạnh với HPV, nhưng test HPV là cần thiết, vì ASC-US vẫn có thể có liên quan với HPV và tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

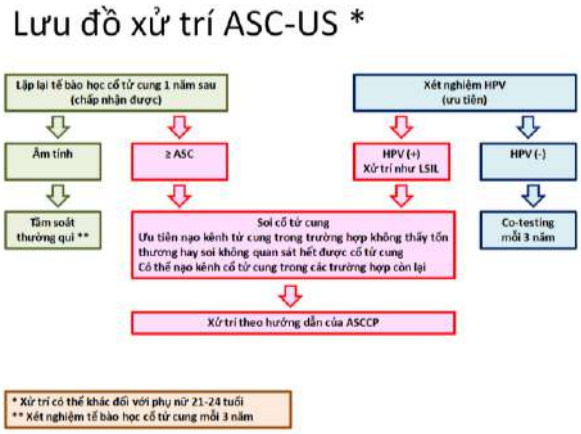
ASC-US với test HPV âm tính có nguy cơ rất thấp chuyển biến thành tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Nếu HPV âm tính, thực hiện co-testing sau 3 năm.

Nếu HPV dương tính, thực hiện soi cổ tử cung ngay hoặc làm lại tế bào học sau 1 năm.

- Nếu tế bào học bình thường, thực hiện lại tế bào học sau 3 năm.
- Nếu tế bào học có tổn thương ASC-US hay cao hơn, thực hiện soi cổ tử cung.

Lưu đồ quản lý ASC-US dưới đây dành cho dân số chung.



Lưu đồ 1: Quản lý ASC-US theo hướng dẫn của ASCCP 2012
Nguồn: ASCCP

Với phụ nữ trẻ dưới 24 tuổi với ASC-US, cần có một quản lý riêng, do đối với trẻ vị thành niên, nguy cơ tiến triển thành ung thư xâm lấn gần như là 0% và tỉ lệ thanh thải virus HPV cao.

Trẻ vị thành niên có ASC-US nên được theo dõi với tế bào học sau 12 tháng hoặc làm HPV test ngay.

Hai lựa chọn này là tương đồng.

Có thể thực hiện xét nghiệm tế bào học lại sau 1 năm.

- Nếu kết quả tế bào học sau 1 năm là ASC-H, AGC, hoặc HSIL, thực hiện soi cổ tử cung.
- Nếu kết quả tế bào học bình thường, thực hiện lại tế bào học sau 1 năm.
- Nếu tế bào sau 2 năm bình thường, có thể cho bệnh nhân quay lại tầm soát thường quy, nếu bất thường thì soi cổ tử cung.

hoặc:

Có thể làm test HPV ngay

- Nếu HPV dương tính, làm lại tế bào học sau 12 và 24 tháng như trên.
- Nếu HPV âm tính, cho bệnh nhân tầm soát thường quy định kỳ theo lịch.

Mặc dù từ 2009, ACOG đã khuyến cáo không nên thực hiện tầm soát ung thư cổ tử cung ở phụ nữ trước 21 tuổi

bất kể thời gian quan hệ tình dục là bao lâu, tuy nhiên trên thực tế vẫn có những phụ nữ trẻ dưới 21 tuổi được làm tế bào học cổ tử cung.

Do tỉ lệ thoái triển về bình thường cao ở nhóm này, nên trong tình huống phụ nữ trẻ ≤ 20 tuổi, ngẫu nhiên có thực hiện Pap's test, và có kết quả ASC-US thì nên được theo dõi giống như ở độ tuổi từ 21- 24 tuổi.

Quản lý ASC-US ở phụ nữ có thai giống như quản lý ở phụ nữ không có thai. Tuy nhiên, cần lưu ý 2 điểm:

- Chống chỉ định nạo kênh cổ tử cung ở phụ nữ có thai
- Có thể chấp nhận trì hoãn soi cổ tử cung cho đến hết 6 tuần hậu sản

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP (2013). Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol 17, number 5, 2013.

L

LSIL và các vấn đề có liên quan

Nguyễn Vũ Hà Phúc, Nguyễn Thị Hương Xuân, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được ý nghĩa của thuật ngữ LSIL
2. Trình bày được mối liên quan của LSIL với HPV và diễn tiến tự nhiên của LSIL
3. Trình bày được cách xử trí một trường hợp LSIL trên dân số chung và trên một số dân số đặc biệt

Tổn thương trong biểu mô tế bào gai mức độ thấp (Low-grade squamous intraepithelial lesions) (LSIL) là bất thường thường gặp thứ hai của kết quả tế bào học cổ tử cung.

LSIL bao gồm các tổn thương dị sản mức độ nhẹ *hoặc* nghi ngờ tổn thương CIN 1 trên mô học *hoặc* nhiễm HPV type nguy cơ cao.

Về tiến triển của LSIL, các nghiên cứu cho thấy:

- 47% thoái triển về bình thường
- 20% tiến triển thành HSIL
- 0.15% tiến triển thành ung thư xâm lấn sau 24 tháng

Dù rằng nhiễm HPV cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến thời gian thoái triển của LSIL, tuy nhiên do có hơn 90% tổn thương LSIL có HPV (+), nên việc dùng test HPV để phân tầng theo dõi đối với tổn thương LSIL là ít có giá trị.

QUẢN LÝ LSIL (ASCCP 2012)

Các bệnh nhân có LSIL cần được soi cổ tử cung và xử lý theo kết quả soi và sinh thiết cổ tử cung.

Nếu như

Bệnh nhân được thực hiện co-testing và cho kết quả HPV âm tính, thực hiện lại co-testing sau 1 năm.

LSIL trên dân số đặc biệt:

- Phụ nữ 21-24 tuổi với LSIL, do cơ hội thoái triển cao, nên chọn làm lại tế bào học sau 12 và 24 tháng giống như quản lý ASC-US.
- Phụ nữ trẻ ≤ 20 tuổi với LSIL, cũng do tỉ lệ thoái triển về bình thường cao ở nhóm này nên các bệnh nhân này nên được theo dõi giống như ở độ tuổi từ 21-24.
- Quản lý LSIL ở phụ nữ có thai giống như quản lý ở phụ nữ không có thai. Tuy nhiên, cần lưu ý 2 điểm:

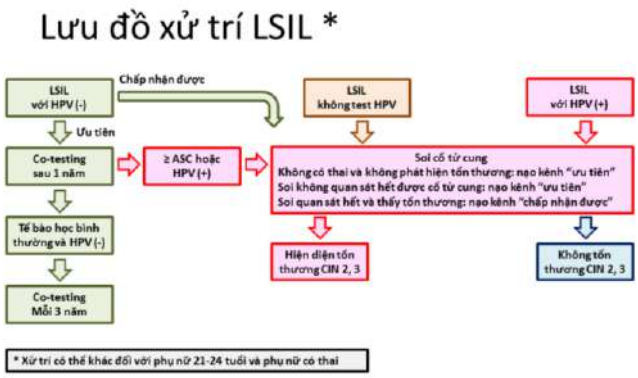
  * Chống chỉ định nạo kênh tử cung ở phụ nữ có thai

  ** Có thể chấp nhận trì hoãn soi cổ tử cung cho đến hết 6 tuần hậu sản
- Quản lý LSIL ở phụ nữ mãn kinh có thể có nhiều lựa chọn khác nhau: làm test HPV, hoặc làm lại tế bào học sau 6 tháng và 12 tháng, hoặc soi cổ tử cung ngay.

  * Nếu HPV âm tính hoặc không có tổn thương CIN khi soi cổ tử cung, làm lại tế bào học sau 12 tháng.

  ** Nếu HPV dương tính hoặc tế bào học làm lại ≥ ASC, thì phải thực hiện soi cổ tử cung.

  *** Có thể quay lại tầm soát thường quy nếu có xét nghiệm tế bào học âm tính 2 lần liên tiếp.



Lưu đồ 1: Quản lý LSIL theo hướng dẫn của ASCCP 2012
Nguồn: ASCCP

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP (2013). Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol 17, number 5, 2013.

HSIL, ung thư tại chỗ và các vấn đề có liên quan

Nguyễn Vũ Hà Phúc, Nguyễn Thị Hương Xuân, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được ý nghĩa của thuật ngữ HSIL
2. Trình bày được mối liên quan của HSIL với HPV và diễn tiến tự nhiên của HSIL
3. Trình bày được cách xử trí một trường hợp HSIL trên dân số chung và trên một số dân số đặc biệt
4. Trình bày được cách xử trí một trường hợp ung thư tại chỗ cổ tử cung

HIGH-GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESIONS (HSIL)

HSIL là các tổn thương trong biểu mô cổ tử cung có tiềm năng ác tính cao.

Tổn thương trong biểu mô tế bào gai mức độ cao (High-grade squamous intraepithelial lesions) (HSIL) bao gồm dị sản ở mức độ vừa và nặng, CIN 2, CIN 3 hay ung thư tại chỗ trên mô học.

Tỉ lệ tự thoái triển của các tổn thương HSIL sau 24 tháng thấp.

Diễn tiến của HSIL sau 24 tháng:

- Thoái lui về bình thường: 35 %
- Tồn tại HSIL: 23 %
- Tiến triển thành ung thư xâm lấn: 1.44 %

Tổn thương HSIL nên được soi cổ tử cung ngay và sinh thiết thương tổn nhìn thấy được.

Nạo kênh cổ tử cung nên được thực hiện ở các bệnh nhân HSIL không đang mang thai.

Trong các kết quả tế bào học là HSIL, có gần 70% các trường hợp được báo cáo là có CIN 2 hoặc CIN 3, và 1-2% trường hợp có ung thư xâm lấn.

Vì vậy, tổn thương HSIL nên được soi cổ tử cung ngay và sinh thiết thương tổn nhìn thấy được.

Nạo kênh cổ tử cung nên được thực hiện ở các bệnh nhân HSIL không đang mang thai.

Nên khám toàn bộ âm đạo, nhất là khi tổn thương không tương ứng với kết quả tế bào học.

Một chiến lược quản lý khác đối với HSIL là "nhìn và điều trị ngay" (see and treat).

Ở các bệnh nhân có tổn thương nhìn thấy và không đang mang thai, cắt bằng vòng điện (LEEP) có thể thực hiện ngay cùng lúc với soi cổ tử cung.

Trong trường hợp này, sinh thiết cổ tử cung có thể bỏ qua và có thể đánh giá kênh cổ tử cung sau khi làm LEEP.

QUẢN LÝ HSIL (ASCCP 2012)

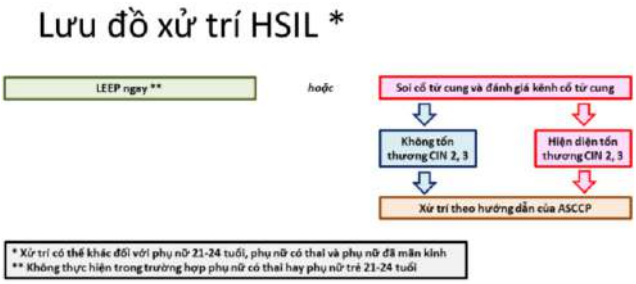
Soi cổ tử cung ở bất cứ độ tuổi nào của bệnh nhân.

hoặc

Khoét chóp ngay (ngoại trừ bệnh nhân còn trẻ dưới 25 tuổi hoặc phụ nữ có thai).

Điều trị HSIL ở phụ nữ có thai giống như ở phụ nữ không có thai (trừ nạo kênh và LEEP).

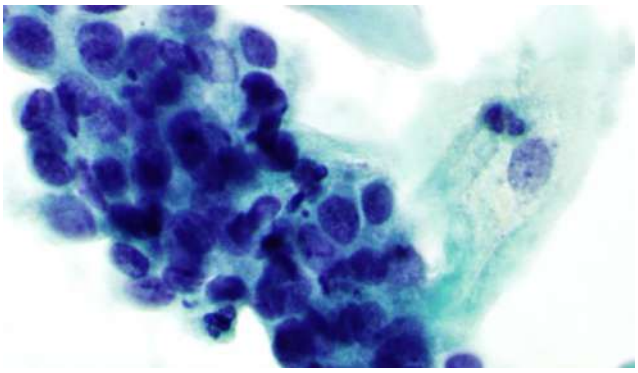
Nạo kênh và cắt bằng vòng điện là chống chỉ định khi có thai và không nên thực hiện.



Lưu đồ 1: Quản lý HSIL theo hướng dẫn của ASCCP 2012
Nguồn: ASCCP

ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS)

Tần suất ung thư tại chỗ thấp nhưng có chiều hướng tăng. HPV được tìm thấy trong hơn 95% các trường hợp AIS.



Hình 1: AIS
Tế bào với nhiễm sắc chất tăng đậm, bào tương nhỏ, dính thành chùm, có hiện tượng hội bào.
Nguồn: glowm.com

Khi có AIS, cần lưu ý không để bỏ sót tổn thương do tổn thương có thể nằm sâu trong kênh tử cung và đa ổ.

AIS trên tế bào học không cho phép loại trừ khả năng đã có ung thư xâm lấn.

Các thương tổn trên soi cổ tử cung đối với AIS có thể rất nhỏ và AIS thường lan vào trong kênh cổ tử cung, vì vậy để xác định giới hạn của sang thương có thể gặp khó khăn, quyết định lựa chọn độ rộng và độ sâu phù hợp khi thực hiện thủ thuật cắt bỏ mô bệnh khi điều trị khó chính xác.

Hơn nữa, tổn thương AIS có thể đa ổ và không liên tục, do đó bờ phẫu thuật dù không còn tế bào bất thường cũng

không đảm bảo chắc chắn là mô bệnh đã được loại bỏ hoàn toàn.

Ung thư xâm lấn không thể loại trừ nếu như không có chẩn đoán mô học trên bệnh phẩm cắt ra.

Cắt tử cung toàn phần là lựa chọn tốt nhất nếu bệnh nhân đã đủ con.

Nếu điều trị bảo tồn, bắt buộc phải biết trạng thái của bờ phẫu thuật và kết quả nạo kênh tử cung.

Do các đặc điểm bệnh học trên: nằm sâu, đa ổ và không thể loại trừ hoàn toàn ung thư xâm lấn nên cắt tử cung toàn phần là một lựa chọn điều trị tốt nếu bệnh nhân đã đủ con.

Đối với bệnh nhân còn mong con, điều trị bảo tồn là một lựa chọn có thể chấp nhận, tuy nhiên nguy cơ AIS còn tồn tại là 10% và có một nguy cơ nhỏ sẽ diễn tiến thành nguy cơ ung thư xâm lấn ngay cả khi bờ phẫu thuật âm tính. Cũng giống như bờ phẫu thuật, nạo kênh trong lúc thực hiện thủ thuật cắt bỏ mô bệnh ở cổ tử cung và test HPV sau điều trị có ý nghĩa trong tiên đoán khả năng tồn tại của AIS.

Với AIS, khoét chóp cổ tử cung nên được thực hiện bằng dao lạnh (dao mổ thông thường) nhằm đánh giá trạng thái bờ phẫu thuật chính xác hơn.

Đối với AIS, khoét chóp bằng dao lạnh được ưa dùng hơn LEEP vì cắt bằng dao lạnh có thể đánh giá tốt bờ phẫu thuật tốt, giúp cho việc lên kế hoạch điều trị tiếp theo.

Về mặt lý thuyết, LEEP gây cháy bờ phẫu thuật và làm cho việc đánh giá bờ phẫu thuật trở nên rất khó khăn do tính chất không toàn vẹn của tế bào.

Gần đây, người ta chấp nhận điều trị AIS bằng bất cứ phương pháp cắt bỏ mô nào, với điều kiện cần giữ cho mẫu mô cắt ra ở cổ tử cung phải được nguyên vẹn và đánh giá được bờ phẫu thuật, tránh làm phân mảnh mô bệnh phẩm, cũng như tránh cả việc cắt bỏ thêm phần kênh tử cung rời thêm.

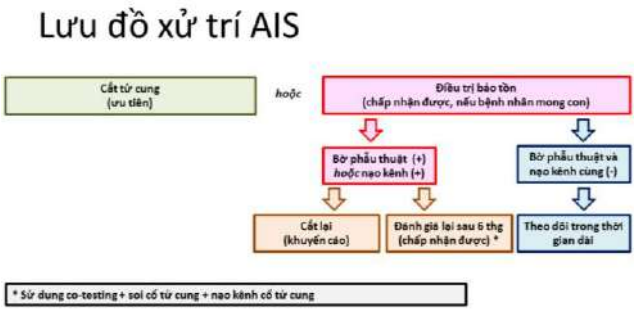
QUẢN LÝ AIS (ASCCP 2012)

Cắt tử cung được lựa chọn đối với bệnh nhân đủ con.

Điều trị bảo tồn tử cung là lựa chọn có thể chấp nhận ở bệnh nhân còn mong con, với các điều kiện theo dõi nghiêm ngặt và dài hạn sau đó.

Nếu bờ phẫu thuật còn tế bào bất thường hoặc mô nạo kênh có CIN hoặc AIS, có thể cắt lại (ưu tiên) hoặc theo dõi đánh giá lại sau 6 tháng (chấp nhận).

Các phụ nữ không cắt tử cung nên được theo dõi trong thời gian dài.



Lưu đồ 1: Quản lý AIS theo hướng dẫn của ASCCP 2012
Nguồn: ASCCP

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP (2013). Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol 17, number 5, 2013.

V

Các công cụ dùng trong quản lý tân sinh trong biểu mô cổ tử cung

Nguyễn Vũ Hà Phúc, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các công cụ để quản lý tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
2. Trình bày được lịch tầm soát và các chiến lược tầm soát ung thư cổ tử cung
3. Trình bày cách xử trí một trường hợp tân sinh trong biểu mô cổ tử cung
4. Biết được các kỹ thuật trong điều trị một trường hợp tân sinh trong biểu mô cổ tử cung

CÔNG CỤ QUẢN LÝ TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

1. Dự phòng cấp 1: Vaccine HPV
2. Dự phòng cấp 2: Tầm soát ung thư cổ tử cung
3. Dự phòng cấp 3: Điều trị CIN

Tiêm phòng HPV (ACIP [1], 2012)

Tiêm phòng thường qui

(mức khuyến cáo: mạnh, mức chứng cứ: trung bình)

- Trẻ gái 11-12 tuổi: HPV4 hay HPV2. Có thể bắt đầu từ năm 9 tuổi
- Trẻ trai 11-12 tuổi: HPV4

Nếu chưa được tiêm phòng thường qui

- Phụ nữ 13-26 tuổi
- Nam giới 13-21 tuổi. Có thể đến 26 tuổi
- Nam giới có quan hệ tình dục đồng tính nên tiêm đến 26 tuổi, nếu chưa được tiêm trước đó

Chiến lược tầm soát ung thư cổ tử cung * (ACOG [2], 2009)

Dân số	Phương pháp tầm soát	Ghi chú
< 21 tuổi	Không tầm soát **(A)**	Bắt kể tuổi khởi đầu hoạt động tình dục hoặc có hành vi là yếu tố nguy cơ
21-29 tuổi	Tế bào học đơn thuần mỗi 3 năm **(A)**	Không khuyến cáo tầm soát bằng HPV testing đơn thuần **(A)**
30-65 tuổi	HPV và tế bào học mỗi 5 năm ** **(A)** Tế bào học mỗi 3 năm *** **(A)**	Không nên tầm soát hàng năm **(A)**
> 65 tuổi	Ngưng tầm soát, nếu trước đó đã tầm soát đầy đủ và âm tính **** **(A)**	Phụ nữ có tiền căn CIN 2, CIN 3 ung thư tuyến tại chỗ hay ung thư cổ tử cung nên tiếp tục tầm soát ít nhất 20 năm **(B)**
Đã cắt tử cung toàn phần	Không tầm soát **(A)**	Áp dụng cho phụ nữ không còn cổ tử cung và không có tiền căn CIN 2, CIN 3 ung thư tuyến tại chỗ hay ung thư cổ tử cung trong vòng 20 năm **(A)**
Đã tiêm ngừa HPV	Tầm soát như người không tiêm ngừa **(C)**	
Phụ nữ có tiền căn ung thư cổ tử cung, có nhiễm HIV, bị ức chế miễn dịch không nên tầm soát thường quy theo hướng dẫn (A)		

* Các khuyến cáo dựa theo: American Cancer Society, The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, và The American Society for Clinical Pathology. A: khuyến cáo mạnh, chứng cứ rõ ràng, hằng định. B: khuyến cáo trung bình, chứng cứ không hằng định. C: theo kinh nghiệm.

** Ưu tiên.

*** Chấp nhận được nhưng không phải là lựa chọn tối ưu.

**** Kết quả tầm soát âm tính đầy đủ được định nghĩa là có 3 kết quả tầm soát tế bào học âm tính chính thức *hoặc* có 2 kết quả co-testing chính thức âm tính trong vòng 10 năm trước, kết quả gần nhất phải được thực hiện trong 5 năm trước.

Nguồn: ACOG, ACS, ASCCP

[1] Xem bài Vaccine HPV

[2] Xem bài Phết tế bào học cổ tử cung

Pap's test là phương tiện tầm soát sơ cấp kinh điển.

Pap's test có thể được dùng như phương tiện đơn độc trong tầm soát sơ cấp ung thư cổ tử cung.

Ưu điểm lớn nhất của Pap's test là tính khả thi cho việc triển khai tầm soát trên bình diện chiến lược quốc gia, liên quan đến vấn đề nhân lực, vật lực và khả năng tiếp cận rộng rãi của phương tiện.

Nhược điểm của Pap's test là cả sensitivity và specificity đều không đủ cao. Test lệ thuộc nhiều vào người đọc.

Vì các lý do này mà Pap's test đang mất dần vị trí thứ nhất của nó trong chiến lược tầm soát ung thư cổ tử cung.

Phết tế bào học nhúng dịch cho phép cải thiện phần nào độ nhạy và độ chuyên biệt của Pap's test.

HPV test là phương tiện tầm soát sơ cấp trong chiến lược tiếp cận hiện đại. Tuy nhiên, test này đòi hỏi nguồn lực của chương trình tầm soát.

Phối hợp khảo sát HPV và tế bào học gọi là co-testing.

Ưu điểm của phương pháp tầm soát này là: nếu so với sử dụng xét nghiệm tế bào học đơn thuần để tầm soát với cùng khoảng cách giữa 2 lần tầm soát, thì một kết quả HPV test cho kết quả âm tính sẽ cho phép đảm bảo rằng nguy cơ có CIN 3^+ sẽ thấp hơn.

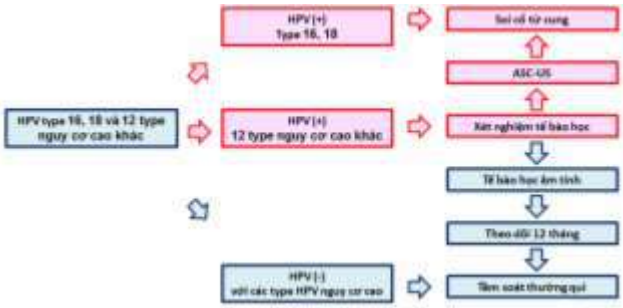
Theo đó, chiến lược tầm soát sơ cấp bằng HPV test hiệu quả hơn chiến lược tầm soát bằng tế bào học, và có hiệu quả tương đương như chiến lược tầm soát bằng co-testing.

- Các phụ nữ có HPV test âm tính không nên thực hiện lại test tầm soát trong vòng 3 năm.
- Nếu HPV (+) với type 16, 18 nên được soi cổ tử cung.
- HPV (+) với type nguy cơ cao khác với type 16, 18 nên làm tế bào học. Tế bào học bình thường, sẽ làm lại test tầm soát một năm sau. Nếu kết quả tế bào học bất thường với tổn thương cao hơn là ASC-US bệnh nhân nên được soi cổ tử cung.

Nhược điểm của phương pháp này là tính không khả thi của chương trình tầm soát diện rộng nếu ở trong những điều kiện hạn chế về vật lực, cũng như khả năng tiếp cận rộng rãi của phương tiện.

Vì thế, khi hoạch định một chương trình tầm soát bình diện Quốc gia, yếu tố nguồn lực phải được cân nhắc.

Lưu đồ dưới dây trình bày thái độ xử trí các kết quả HPV test trong bối cảnh được dùng là phương tiện tầm soát sơ cấp ung thư cổ tử cung.



Lưu đồ 1: Quản lý kết quả HPV test như biện pháp tầm soát sơ cấp
Nguồn: ACOG

CHIẾN LƯỢC QUẢN LÝ TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

Trong hầu hết các CIN 1, nhất là ở người trẻ, theo dõi là biện pháp tốt nhất giúp cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ.

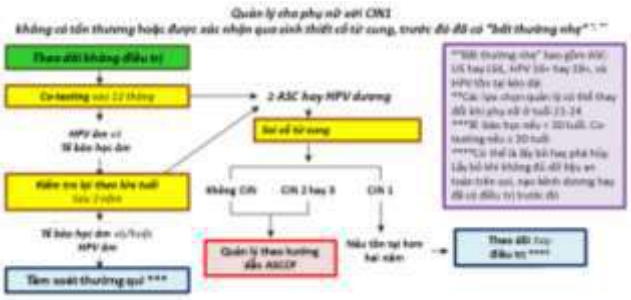
Đa số các trường hợp CIN 1 hầu hết sẽ thoái triển tự nhiên sau đó. Tỉ lệ CIN 1 không điều trị tiến triển thành CIN 2 hoặc CIN 3 sau 2 năm là 13%.

Do đó, quyết định điều trị hay theo dõi là tuỳ thuộc vào thảo luận với bệnh nhân.

Với hầu hết các phụ nữ, đặc biệt là người trẻ, theo dõi là biện pháp tốt nhất giúp cân bằng giữa lợi ích và nguy cơ.

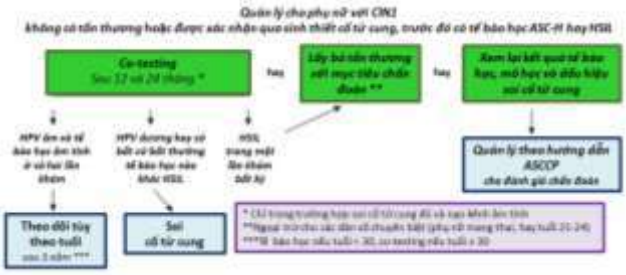
Quản lý CIN 1, nói chung, được chia ra 2 nhánh, tùy theo trước đó là ASC-US/LSIL hay là ASC-H/HSIL.

Quản lý CIN 1, từng có các "bất thường nhẹ" trước đó



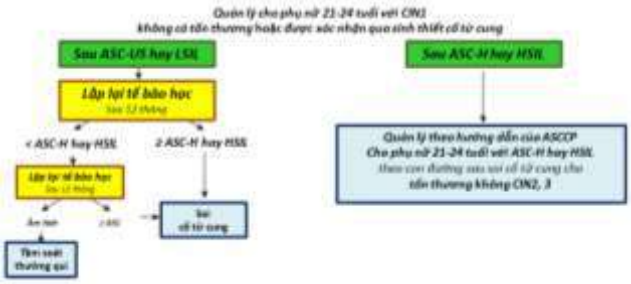
Lưu đồ CIN 1a: Trích lưu đồ của ASCCP, quản lý CIN 1, trước đó có các kết quả "bất thường nhẹ"
Quan trọng nhất là theo dõi, không điều trị. Các phương tiện theo dõi là co-testing và soi cổ tử cung
Nguồn: ASCCP, 2013

Quản lý CIN 1, từng có ASC-H hay HSIL trước đó



Lưu đồ CIN 1b: Trích lưu đồ của ASCCP, quản lý CIN 1, trước đó từng có kết quả ASC-H hay HSIL
Theo dõi với co-testing, đánh giá lại, và can thiệp lấy bỏ-chẩn đoán là các lựa chọn tương đồng.
Nguồn: ASCCP, 2013

Quản lý CIN 1 ở phụ nữ trẻ, 21-24 tuổi



Lưu đồ CIN 1c: Trích lưu đồ của ASCCP, quản lý CIN 1 ở phụ nữ trẻ
Theo dõi là động thái chủ yếu, do khả năng thanh thải HPV cao.
Nguồn: ASCCP, 2013

CIN 2, CIN 3 được xem là các tổn thương tiền ung thư.

Phương pháp cắt mô hoặc hủy mô được khuyến nghị ở phụ nữ không đang mang thai, trừ một số trường hợp đặc biệt.

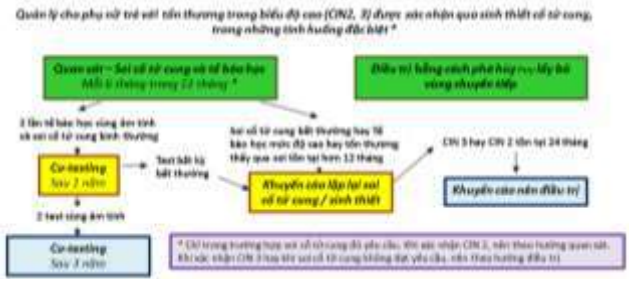
Có gần 40% các CIN 2 thoái triển tự nhiên về bình thường sau 2 năm. Ngược lại, rất hiếm khi CIN 3 tự thoái triển.

Vì vậy, điều trị ngay đối với CIN 2, CIN 3 với các phương pháp cắt mô hoặc huỷ mô được khuyến nghị ở các phụ nữ không đang mang thai, ngoại trừ một số trường hợp đặc biệt là có thể theo dõi như CIN 2 ở trẻ vị thành niên.

Quản lý CIN 2, 3, xác nhận qua mô bệnh học

Lưu đồ CIN 2a: Trích lưu đồ của ASCCP, quản lý quản lý CIN 2 và CIN 3
Quản lý chủ yếu dựa trên các phương pháp cắt mô hoặc huỷ mô
Nguồn: ASCCP, 2013

Quản lý CIN 2, 3, xác nhận qua mô bệnh học



Lưu đồ CIN 2b: Lưu đồ ASCCP, quản lý CIN 2, 3 ở tình huống đặc biệt
Nguồn: ASCCP, 2013

Nếu không có chỉ định khác thì cắt tử cung không phải là điều trị đầu tay được lựa chọn đối với CIN 2, CIN 3.

Cắt tử cung có thể được xem xét đối với CIN 2 hay CIN 3 tồn tại hoặc tái phát, hoặc khi biện pháp cắt lặp lại không thực hiện được.

Nếu cắt tử cung, nên thực hiện khoét chóp hoặc LEEP trước để loại trừ khả năng đã có ung thư xâm lấn.

CÁC KỸ THUẬT ĐIỀU TRỊ TÂN SINH TRONG BIỂU MÔ CỔ TỬ CUNG

Các kỹ thuật hủy mô

Phẫu thuật nhằm loại bỏ mô bất thường là kỹ thuật phổ biến nhất để điều trị tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Các kỹ thuật loại bỏ mô thường dùng là:

1. Huỷ mô: áp lạnh, đốt laser.
2. Cắt bỏ mô tổn thương: LEEP/LLETZ, khoét chóp bằng dao lạnh

Hủy mô chỉ thích hợp cho tổn thương thỏa các điều kiện:

1. Có giới hạn rõ
2. Kết quả sinh thiết qua soi cổ tử cung là tiền xâm lấn, không có tổn thương nghi ngờ ung thư xâm lấn

Nếu không thỏa, buộc phải dùng phương pháp cắt mô.

Huỷ mô bằng áp lạnh (cryotherapy)

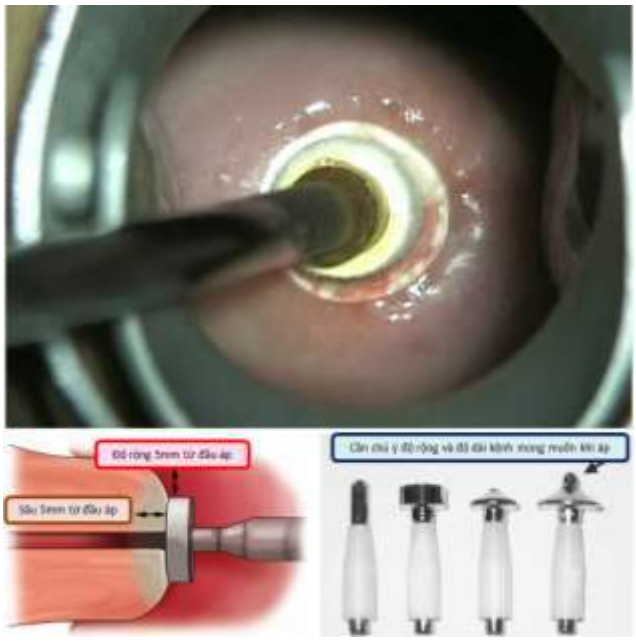
Áp lạnh (cryotherapy) là phương pháp sử dụng nhiệt độ cực thấp để phá huỷ biểu mô bất thường.

Có thể sử dụng nitrogen hoặc carbon dioxide để làm lạnh.

Đầu áp lạnh có nhiều loại khác nhau để phù hợp với hình dạng và kích thước của tổn thương.

Dù là phương pháp ra đời từ lâu, nhưng hiện nay vẫn còn phổ biến vì tính đơn giản, dễ thực hiện, ít gây khó chịu cho bệnh nhân, và có thể thực hiện đối với bệnh nhân ngoại trú hoặc ở phòng tiểu phẫu.

Có thể dùng lidocain tê tại chỗ để giảm đau cho bệnh nhân trong khi làm thủ thuật.



Hình 1: Áp lạnh cổ tử cung
Đầu áp lạnh được nối với nguồn Nitrogen lỏng hay CO_2 lỏng, áp vào cổ tử cung.
Lựa chọn đầu áp tùy theo tổn thương (dưới, phải).
Áp lạnh không cho phép điều chỉnh độ sâu của điều trị.
Áp lạnh cũng không cho phép phá hủy chính xác tổn thương (dưới, trái).
Nguồn: ziotech.ir

Huỷ mô bằng đốt laser (laser vaporization)

Đốt laser (laser vaporization) là phương pháp dùng nhiệt năng của laser để phá hủy tế bào.

Đốt laser được sử dụng để điều trị các tổn thương ở cổ tử cung từ những năm 1980. Đây cũng là một phương pháp dễ thực hiện, có thể thực hiện cho bệnh nhân ngoại trú.

Mức độ mô bị phá huỷ phụ thuộc vào nhiều yếu tố: cách cài đặt các mức năng lượng, kích thước của chùm tia laser và thời gian tiếp xúc mô.

Ưu điểm của đốt laser là

- Phá huỷ mô rất chính xác
- Có thể lấy hết toàn bộ tổn thương với độ sâu phù hợp
- Có thể điều trị các tổn thương tiền xâm lấn ở âm hộ-âm đạo hiện diện đồng thời.

Bất lợi của phương pháp laser là chi phí cao, gây nhiều khó chịu cho bệnh nhân và nguy cơ chảy máu.

Các kỹ thuật cắt mô

Kỹ thuật cắt mô vừa là biện pháp điều trị vừa là phương tiện chẩn đoán.

Đây là ưu điểm của các kỹ thuật cắt mô.

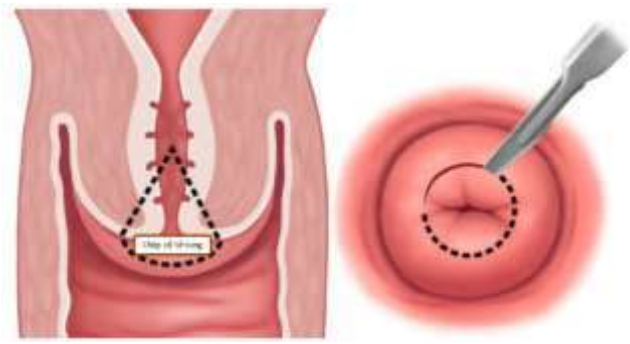
Cắt bỏ mô tổn thương với khoét chóp bằng dao lạnh

Khoét chóp bằng dao lạnh (cold-knife conization) là kỹ thuật kinh điển, cho phép đánh giá đầy đủ tổn thương.

Khoét chóp cổ tử cung bằng dao lạnh là lấy đi toàn bộ phần hình nón chứa vùng bị bệnh của cổ tử cung, với một phần mô lành. Bệnh phẩm có hình nón này sẽ được đánh dấu vị trí. Một khảo sát mô học chi tiết sau đó sẽ được thực hiện nhằm đánh giá tổn thương, sự xâm nhập của tổn thương và dương tính bờ phẫu thuật. Khó khăn của khoét chóp là cầm máu đúng kỹ thuật mà không gây hẹp kênh cổ tử cung về sau.

Khoét chóp cũng có thể thực hiện bằng dao điện. Khoét chóp bằng dao điện có ưu điểm là nhanh, kiểm soát chảy máu dễ dàng, kỹ thuật cầm máu cổ tử cung đơn giản. Nhược điểm lớn nhất của khoét chóp bằng dao điện là rất khó đánh giá dương tính tế bào ở bờ phẫu thuật, do mô bị cháy bởi dòng điện cao tần.

Ưu điểm của khoét chóp là có thể chủ động cắt mô với nhiều hình dạng và kích thước khác nhau. Ưu điểm quan trọng nhất của khoét chóp bằng dao lạnh là khả năng khảo sát tình trạng dương tính hay âm tính ở bờ phẫu thuật, do phương pháp này không làm cháy mô ở bờ phẫu thuật.



Hình 2: Khoét chóp cổ tử cung bằng dao lạnh
Nguồn: healthtap.com

Cắt bỏ mô tổn thương với vòng điện LEEP và LLETZ

Cắt bằng vòng điện (loop electrosurgical excision procedure) (LEEP) hay vòng cắt rộng (large loop excision of the transformation zone) (LLETZ) là các kỹ thuật cắt vùng chuyển tiếp bằng vòng điện. Kĩ thuật này đã trở thành sự lựa chọn của nhiều nhà lâm sàng do đơn giản. Nhược điểm lớn nhất của phương pháp này là không được các nhà khảo sát mô học ưa chuộng, vì rất khó đánh giá dương tính bờ phẫu thuật.

Cắt bằng dao laser (laser conization) đang dần bị thay thế vì chi phí cao và vì tính ứng dụng ngày càng rộng của LEEP.

Hình 3: LEEP với các vòng cắt khác nhau, tùy thương tổn
my.clevelandclinic.org

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. ASCCP (2013). Updated consensus guidelines for the Management of Abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. Journal of Lower Genital Tract Disease, Vol 17, number 5, 2013.

Human Papilloma Virus

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm vi sinh học của Human Papilloma Virus
2. Trình bày được phân loại các Human Papilloma Virus
3. Trình bày được đặc điểm nhiễm Human Papilloma Virus sinh dục
4. Trình bày được các yếu tố nguy cơ của nhiễm Human Papilloma Virus

HUMAN PAPILLOMA VIRUS (HPV)

HPV là một trong những tác nhân phổ biến của bệnh lây truyền qua tình dục ở nam và nữ.

Không biết chính xác được tỷ lệ nhiễm HPV sinh dục và số hiện mắc thật sự. Tại Hoa Kỳ, ước tính tỷ lệ mới mắc khoảng 1-5.5 x 10^6 mỗi năm, với ước tính tổng số hiện mắc khoảng hơn 20 x 10^6 người.

Có hơn 40 type HPV có thể lây truyền dễ dàng qua hoạt động tình dục trực tiếp, từ da và niêm mạc người bị nhiễm sang da và niêm mạc của bạn tình.

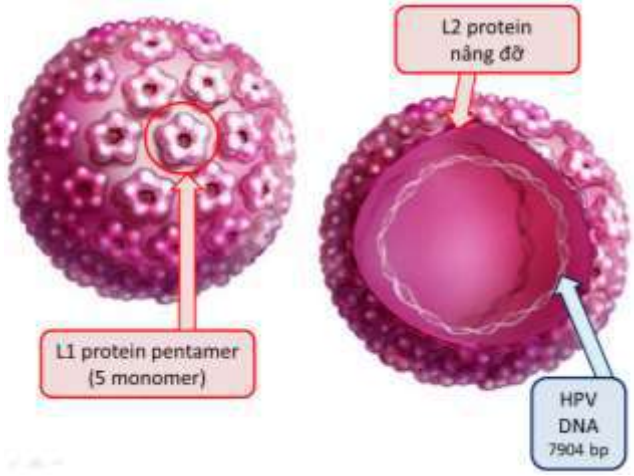
Ngoài ra, do đặc điểm cấu trúc chỉ có capsid, nên HPV khá bền, do đó có thể có cơ chế lây truyền ngoài hoạt động tình dục như tiếp xúc với đồ vật có nhiễm HPV (quần áo chung), hay qua sex toys…

Các gene E6 và E7 của HPV mã hóa cho những protein đa chức năng, có vai trò trong khả năng sinh ung của HPV.

Các papillomavirus thuộc họ Papovaviridae.

HPV có đường kính 55 nm và không có vỏ (màng bọc lipid).

Capsid gồm 72 capsome hình sao 5 cánh, được tạo bởi protein L1. Protein L2 hiện diện trong virus với số lượng ít hơn và nâng đỡ cho bộ khung protein L1.

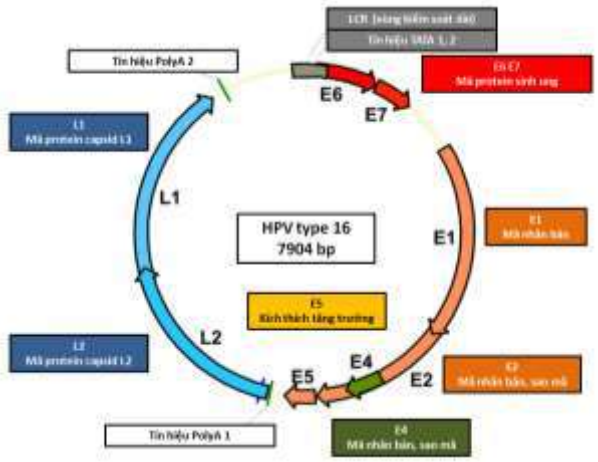


Hình 1: Mô hình 3D Human Palilloma Virus dưới kính hiển vi điện tử
Capsid được tạo bởi 72 capsome hình sao, bởi protein L1. Protein L2 tạo ra khung nâng đỡ. Bên trong là DNA của HPV.
Nguồn: genesium.ro

Bên trong capsid là cấu trúc DNA của HPV, là một chuỗi DNA kép, 7904 bp, khép vòng, gồm:

- E1 và E2: phụ trách nhân bản
- E4 và E5: tái tổ hợp
- L1 và L2: phụ trách capsid protein
- E6 và E7: mã hóa cho những protein đa chức năng

Các protein mã hóa bởi E6 và E7 là các protein sẽ gắn với các thành tố p53 và pRb, có vai trò quyết định trong khả năng sinh ung của HPV.



Hình 2: Sơ đồ DNA 7904 bp của HPV type 16
Lưu ý chức năng của các vùng DNA. Các vùng E6 và E7 là các vùng mã hóa các protein tham gia vào cơ chế sinh ung của HPV.
Nguồn: wikipedia.org

Virus HPV đa dạng và phân bố rộng.

Virus HPV phân bố rộng rãi và được phát hiện trên cả động vật và con người. Có hơn 200 type virus HPV được xác nhận dựa trên chuỗi DNA quy định hệ gene khác biệt, trong đó 85 cấu trúc gene đã được mô tả đặc tính đầy đủ và phân lập hơn 120 cấu trúc gene mới tiềm năng, được mô tả một phần các đặc tính.

Tùy theo cơ quan đích, có 2 nhóm HPV:

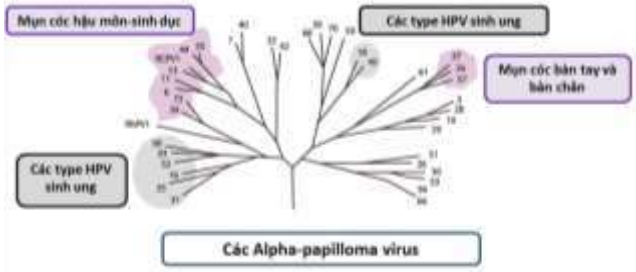
1. Nhóm HPV trên da có cơ quan đích là da bàn tay và bàn chân
2. Nhóm HPV niêm mạc xâm nhiễm lớp tế bào trong cùng của niêm mạc môi, miệng, đường hô hấp và biểu mô sinh dục.

Trong các HPV tấn công niêm mạc sinh dục, các HPV có liên quan đến ung thư cổ tử cung và những tổn thương tiền ung thư nên có thể chia thành nhóm:

1. Nhóm HPV nguy cơ thấp
2. Nhóm HPV nguy cơ cao

Nhóm nguy cơ thấp gồm các type 6,11, 42, 43 và 44.

Nhóm nguy cơ cao gồm các HPV type: 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 và 70.



Hình 3: Các Alpha-papilloma virus
Các nhóm virus gây mụn cóc (tím) và các nhóm virus sinh ung (xám).
Nguồn: jkma.org

HPV LIÊN QUAN ĐẾN NHIỀU BIỂU HIỆN LÂM SANG TỪ LÀNH TÍNH ĐẾN UNG THƯ

Phần lớn nhiễm HPV là lành tính.

Nhiễm HPV có thể tự khỏi nếu cơ thể có đáp ứng miễn dịch tốt.

Gọi là nhiễm HIV kéo dài (hay tồn tại) (persistent) khi HPV tồn tại trên 2 năm.

- HPV gây những vùng da phì đại chứa keratin gọi là mụn cóc ở bàn tay và bàn chân. Các mụn cóc có thể tự thoái triển sau từ 1 đến 5 năm.
- Bệnh Heck's là các tăng sinh biểu mô cục bộ trong khoang miệng, phần lớn do HPV 13 có thể tự thoái triển.
- U nhú thanh quản có thể thấy ở trẻ khoảng 3 tuổi, nhưng cũng có thể xảy ra ở người lớn. Bệnh được xem là mắc phải khi sinh ngả âm đạo có nhiễm HPV do type HPV tương đồng giữa mụn cóc sinh dục và u nhú đường hô hấp.

HPV là nguyên nhân gây ung thư cổ tử cung

Theo Hiệp hội Nghiên cứu Châu Âu về Bệnh lý viêm nhiễm và Tân sinh đường sinh dục và Trung tâm Nghiên cứu Quốc gia về Ung thư cổ tử cung, HPV là nguyên nhân quan trọng gây ung thư cổ tử cung.

Hiện đã xác định có khoảng 30 chủng virus HPV lây truyền qua tiếp xúc tình dục gây nhiễm HPV ở cổ tử cung, âm hộ, âm đạo, dương vật, hậu môn.

Tùy thuộc chủng HPV bị nhiễm qua đường sinh dục, có thể xảy ra 3 tình huống:

1. Condyloma accuminatum / condylomata accuminata
2. Nhiễm HPV không hoạt động. Tế bào học cổ tử cung bình thường
3. Nhiễm HPV dẫn đến thay đổi tế bào gây tân sinh

Mụn cóc sinh dục (Condyloma accuminatum hay condylomata accuminata) do virus HPV-6 và HPV-11. Không triệu chứng, tự thoái triển sau 3-4 tháng, không hóa ác. Có thể điều trị bằng cắt bỏ hoặc thuốc tại chỗ như 0.5% podophyllin hay 5% imiquimod. Nếu mụn cóc âm hộ có sắc tố nâu đỏ, thì cần sinh thiết loại trừ sẩn dạng Bowenoid do HPV-16 và HPV-18.

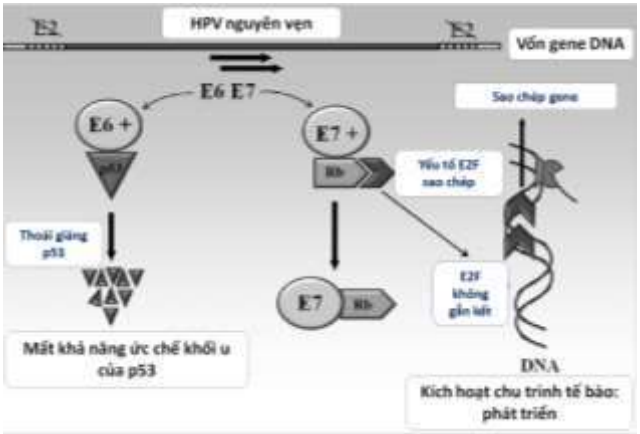
Hình 4: Condyloma accuminatum ở cổ tử cung
Là tổn thương do HPV type nguy cơ thấp. Ngay bên trên đó lại là một vùng có tân sinh. Bệnh nhân này nhiễm cùng lúc nhiều type HPV.
Nguồn: mortakis.hpvinfocenter.gr

Một số bệnh nhân nhiễm HPV tiềm ẩn, không hoạt động với tế bào học biểu mô cổ tử cung bình thường, thường do HPV 6,11 và các nhóm khác.

Nhiễm các nhóm virus HPV nguy cơ cao dẫn đến các thay đổi chu trình tế bào và gây tân sinh trong biểu mô cổ tử cung, dương vật, niệu đạo, bàng quang, âm hộ, âm đạo.

Virus HPV type 16, 18, 31 và 45 thường gặp trong các tế bào ác tính của ung thư cổ tử cung [1].

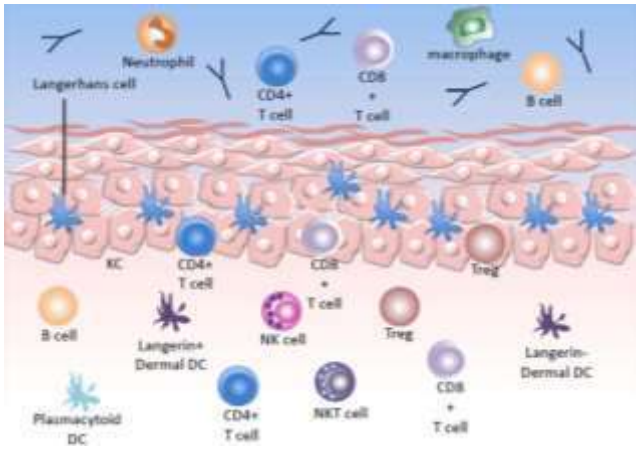
HPV cũng liên quan đến ung thư tế bào tuyến cổ tử cung nhưng mức độ liên quan phụ thuộc tuổi.



Hình 5: Cơ chế hình thành tế bào bất tử khi nhiễm HPV.
p53 là một protein có tính năng ngăn chặn ung thư của tế bào. p53 hoạt động bằng cơ chế ức chế hiện tượng kích hoạt DNA, giữ cho tế bào ở G1-G2, và đảm nhận nhiệm vụ điều hòa chết chương trình của tế bào (apoptosis). E6 của HPV sẽ kết hợp với p53 và gây ra thoái giáng của p53. Tế bào mất khả năng ức chế phát triển, không còn tuân theo cái chết chương trình và trở thành tế bào bất tử.
Protein Rb là một protein ức chế sinh ung. Ở tế bào lành mạnh, pRb gắn với yếu tố giải mã E2F1 và ngăn không cho yếu tố này tương tác với hệ thống sao mã tế bào. Khi vắng mặt pRb, E2F1 kích hoạt E2F1 gene và chuyển đổi tế bào từ G1 thành S. E77 của HPV sẽ gắn với pRb và làm bất hoạt pRb, giải phóng E2F1 và biến tế bào thành tế bào bị kích hoạt.
Nguồn: spandidos-publications.com

[1] Cho mỗi 1,000,000 phụ nữ nhiễm bất cứ HPV nào, ghi nhận: (a) 100,000 sẽ có tế bào cổ tử cung bất thường, (b) 8,000 diễn tiến đến CIN 3 (carcinoma in situ), và (c) 1600 diễn tiến đến ung thư cổ tử cung xâm lấn. (McIntosh N. JHPIEGO strategy paper. 2000).

Các gene E6 và E7 trong các type HPV nguy cơ cao là điều kiện cần nhưng chưa phải là điều kiện đủ để phát triển ung thư cổ tử cung. Đáp ứng miễn dịch đầu tiên đối với nhiễm HPV là qua trung gian tế bào, vì thế những tình trạng suy giảm miễn dịch qua trung gian tế bào sẽ gia tăng sự tiến triển của virus HPV.



Hình 6: Các thành phần của miễn dịch bẩm sinh và miễn dịch thích nghi qua trung gian tế bào (CMI) trong bảo vệ chống sự xâm nhập của HPV
Sự tham gia của đại thực bào, bạch cầu đa nhân, DC, NKc của miễn dịch bẩm sinh.
Sự tham gia của CD4+, CD8+ và các tế bào khác của miễn dịch thích nghi.
Vai trò của CMI là tăng cường TLR, TNF-α, tăng đáp ứng Th1, xâm nhập của cả CD4+ và CD8+.
Nguồn: benthamopen.com

Ngoài ra còn có một số yếu tố nguy cơ ung thư cổ tử cung khác như hút thuốc lá, số lần sinh con.

YẾU TỐ NGUY CƠ NHIỄM HPV

1. Có nhiều bạn tình, quan hệ tình dục sớm, tiền căn bệnh lý lây truyền qua tình dục làm tăng nguy cơ nhiễm HPV.
2. Một điều lưu ý là bao cao su không đủ ngăn ngừa nhiễm HPV.
3. Nguy cơ nhiễm HPV thay đổi theo tuổi. Sự lây nhiễm HPV tường xảy ra ở tuổi hoạt động tình dục từ 18-30 tuổi, sau đó giảm nhanh. Điều này liên quan với cơ chế hình thành hiện tượng chuyển sản của cổ tử cung lộ tuyến, chỉ xảy ra mạnh nhất trong thời kỳ trước 30 tuổi, tức vào tuổi dậy thì và lần mang thai đầu tiên. HPV tấn công vào các tế bào chuyển sản non, từ đó gây nhiễm HPV trên các tế bào này.

CHẨN ĐOÁN NHIỄM HPV

Có thể thấy nhiễm HPV trên phết tế bào cổ tử cung.

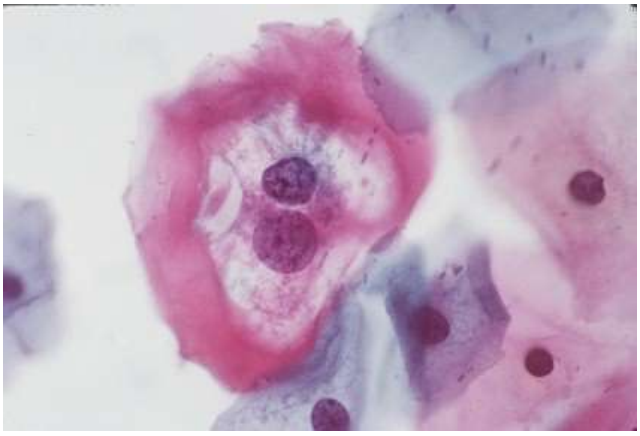
Nhược điểm lớn nhất của PAP test là độ nhạy rất thay đổi, nhưng không quá 60% với PAP quy ước. Tỉ lệ âm tính giả có thể lên đến 20-30%. Liquid-based Thin Prep cải thiện một phần nhược điểm này của PAP test.

Tế bào biểu mô cổ tử cung nhiễm HPV là những tế bào đặc biệt, gọi là Koilocytes. Những phết có Koilocytes (LSIL) có liên quan mạnh đến HPV. Những phết không có koilocytes không cho phép loại trừ đã có nhiễm HPV.

HPV-DNA thực hiện PCR chuyên biệt cho type HPV.

Giải trình tự của gene E6 và E7 cho phép phân biệt type của các HPV. Độ nhạy phân tích của xét nghiệm khoảng 10-200 HPV copies mỗi mẫu thử.

HPV-DNA thường được thực hiện chung với tế bào học trong bối cảnh của co-testing cho tầm soát ung thư cổ tử cung.



Hình 7: Koilocytes
Các tế bào đặc trưng của nhiễm HPV với "halo" quanh nhân.
Nguồn: brooksidepress.org

Ngoài ra có thể thực hiện general primer PCR dùng những đoạn mồi (primer) khuếch đại các đoạn gene của HPV như L1 capsid.

Liquid hybridization phát hiện HPV-DNA trong mẫu thử cổ tử cung. Xét nghiệm cho kết luận theo 2 nhóm. Nhóm A gồm HPV nguy cơ thấp (6,11, 42, 43, 44) và nhóm B gồm HPV nguy cơ cao (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68).

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. , No. 90. 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.

Vaccine Human Papilloma Virus

Nguyễn Đăng Phước Hiền, Nguyễn Vũ Hà Phúc, Nguyễn Thị Hương Xuân, Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cơ chế tác dụng của vaccine Human Papilloma Virus
2. Trình bày được thuộc tính của các loại vaccine Human Papilloma Virus hiện đang được lưu hành trên thị trường
3. Xác định được các đối tượng của tiêm phòng vaccine Human Papilloma Virus
4. Trình bày được lịch tiêm phòng vaccine Human Papilloma Virus cho một đối tượng cụ thể

VACCINE HUMAN PAPILLOMA VIRUS

Vaccine ngừa HPV hoạt động trên cơ chế kích hoạt miễn dịch tế bào sản xuất kháng thể chuyên biệt type với protein capsid L1 của HPV (tổng hợp bằng công nghệ VLP).

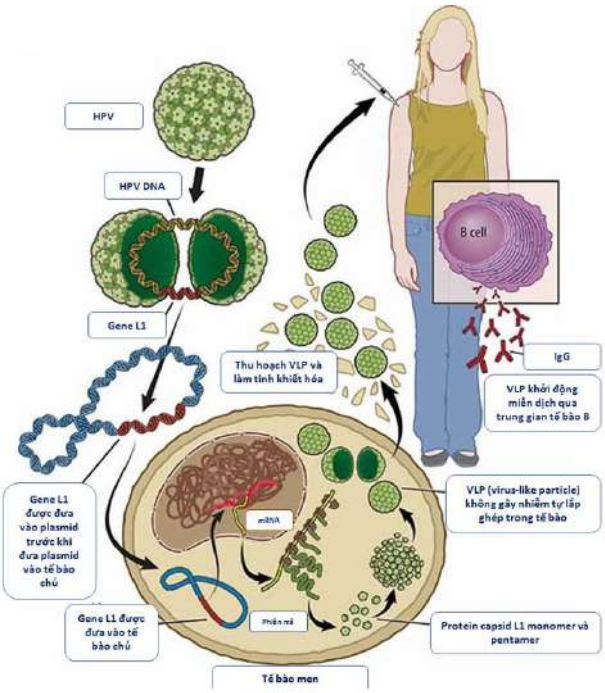
Capsid của HPV tạo thành từ 72 capsome hình sao gồm 5 monomer của protein L1, và khung nâng đỡ là các protein L2.

Kháng nguyên được chọn để sản xuất vaccine phòng HPV là protein L1 của capsid. Protein L1 là thành phần chính của capsid, có khả năng gây đáp ứng miễn dịch mạnh.

Protein L2 là thành phần thứ yếu của capsid nên không được chọn để chế tạo vaccine.

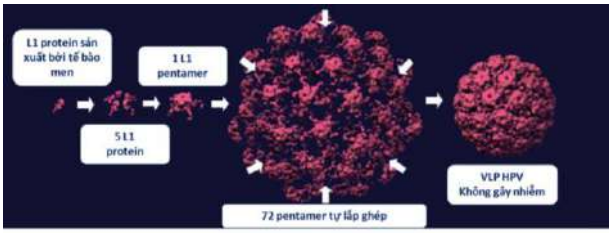
Vaccine phòng HPV không dùng virus sống, mà chỉ dùng capsid. Hoàn toàn không sử dụng HPV trong quá trình sản xuất vaccine (noninfectious virus-like particles) (VLP).

Genome của HPV được trích xuất. Đoạn gene mã hóa L1 được đưa vào genome của tế bào eukaryote, thường là một tế bào men. Vị trí đưa vào là cạnh đoạn gene khơi mào tiến trình giải mã tổng hợp protein (Open Reading Frame) (ORF), buộc tế bào eukaryote sản xuất monomer của L1.



Hình 1: Qui trình tổng hợp noninfectious virus-like particles phòng HPV
Nguồn: everything-i-can.co.za

Các monomer này được tổ hợp thành pentamer và cuối cùng là một capsid không có L2 và không có lõi DNA. Thành phẩm được dùng làm vaccine phòng HPV.



Hình 2: Từ L1 monomer đến VLP HPV
Nguồn: jaoa.org

Hiện nay lưu hành 3 nhóm vaccine thương mại là:

Các vaccine nhị giá với các kháng nguyên L1 capsid của HPV type ***16*** và ***18***.

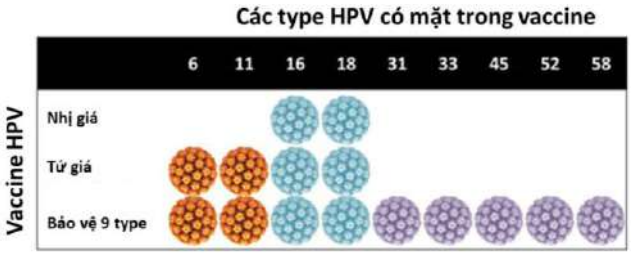
Các vaccine tứ giá với các kháng nguyên L1 capsid của HPV type 6, 11, ***16*** và ***18***.

Các vaccine cửu giá với các kháng nguyên L1 capsid của HPV type 6, 11, ***16***, ***18***, ***31***, ***33***, ***45***, ***52*** và ***58***.

Các vaccine nhị giá (2vHPV) nhằm vào 2 genotypes sinh ung là type 16 và 18. Các genotypes này được tìm thấy trong 66% các ung thư cổ tử cung.

Các vaccine tứ giá (4vHPV) vẫn nhằm vào 2 genotypes sinh ung phổ biến là type 16 và 18, nhưng còn nhằm thêm vào 2 genotypes không sinh ung (tức genotypes gây mụn cóc sinh dục) là type 6 và 11.

Các vaccine chín giá (9vHPV) vẫn nhằm vào 2 genotypes không sinh ung là type 6 và 11, 2 genotypes sinh ung phổ biến là type 16 và 18, và đồng thời nhằm thêm vào 5 genotypes nguy cơ cao sinh ung khác là các types 31, 33, 45, 52 và 58. Các genotypes mới thêm vào này chịu trách nhiệm trong khoảng 15% tổng số các ung thư cổ tử cung.



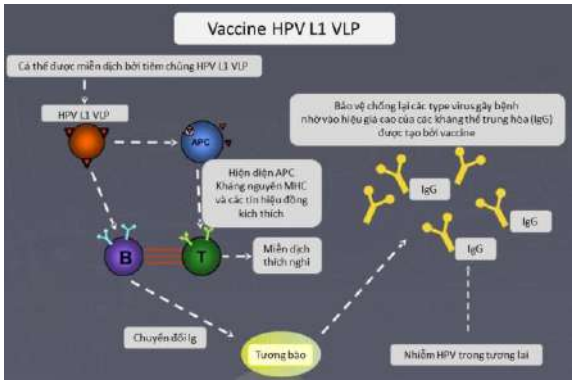
Hình 3: Phổ bảo vệ của vaccine HPV nhị giá, tứ giá và 9 type HPV
Nguồn: slideshare.net

Sau khi được tiêm vaccine, VLP được nhận diện bởi các tế bào B, và với sự hỗ trợ của các tế bào T, sẽ kích hoạt các tương bào tạo IgG chuyên biệt cho VLP được đưa vào.

Ký ức miễn dịch tạo bởi con đường tế bào B-tế bào T-tương bào là một ký ức miễn dịch bền vững, chuyên biệt.

Ký ức miễn dịch này tạo ra cho các vaccine phòng HPV hai đặc điểm:

1. Miễn dịch dài hạn
2. Chuyên biệt cho type HPV. Một cách tổng quát, vaccine HPV không tạo ra hiệu quả bảo vệ chéo giữa các type HPV khác nhau.



Hình 4: Cơ chế sản xuất Immunoglobulin G chống lại protein capsid L1 VLP theo con đường *"tế bào B - tế bào T - tương bào"*
IgG kháng VLP của HPV được tạo từ con đường *"tế bào B - tế bào T - tương bào"* cổ điển, đảm bảo miễn dịch chuyên biệt và dài hạn.
Nguồn: slideshare.net

Vaccine HPV giúp ngăn ngừa nhiễm qua tiếp xúc đường sinh dục và ngoài sinh dục các type HPV chuyên biệt.

Có khác biệt giữa các vaccine nhị giá và tứ giá.

So sánh vaccine HPV nhị giá và tứ giá		
Thông số	Vaccine HPV tứ giá	Vaccine HPV nhị giá
Thời gian theo dõi	36 tháng (nâng cao)	15 tháng (tạm thời)
Type bảo vệ	6, 11, 16, 18	16, 18
Hiệu quả trên CIN 2+ do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên CIN 2+ do 16	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên CIN 2+ do 18	Đã được chứng minh	Chưa chứng minh
Hiệu quả trên CIN 2 do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Hiệu quả trên CIN 3 do 16 hay 18	Đã được chứng minh	Chưa chứng minh
Hiệu quả điều trị	Không	Không
Hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm hộ	Đã được chứng minh	Chưa được báo cáo
Hiệu quả trên tân sinh biểu mô âm đạo	Đã được chứng minh	Chưa được báo cáo
Hiệu quả trên mụn cóc sinh dục	Đã được chứng minh	Không phải là mục tiêu
An toàn sau 6 năm theo dõi	An toàn	An toàn
Tính chấp nhận (dung nạp)	Chấp nhận	Chấp nhận
Thời gian bảo vệ	5-6 năm	5-6 năm
Tạo miễn dịch ở vị thành niên	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Tạo miễn dịch ở nữ lớn tuổi hơn	Đã được chứng minh	Đã được chứng minh
Ký ức miễn dịch sau 6 năm	Đã được chứng minh	Chưa báo cáo

Bảng 1: So sánh vaccine HPV nhị giá và tứ giá
Các thông số tô màu sậm là những thông số có sự khác biệt giữa vaccine nhị giá và tứ giá
Nguồn: slideshare.net

Các tác động sau của vaccine nhị giá chưa được chứng minh là khả năng bảo vệ khỏi *CIN 2 và cao hơn* gây bởi HPV type 18, khả năng bảo vệ khỏi CIN 3 gây bởi type 16 và 18, khả năng bảo vệ khỏi tân sinh trong biểu mô âm đạo và condyloma accuminata, không có khả năng bảo vệ chéo về thương tổn và thiếu dữ liệu về khả năng bảo vệ dài hạn.

SỬ DỤNG VACCINE HPV THEO ACIP [1]

ACIP đề nghị các đối tượng cần được tiêm phòng thường qui HPV vaccine như sau:

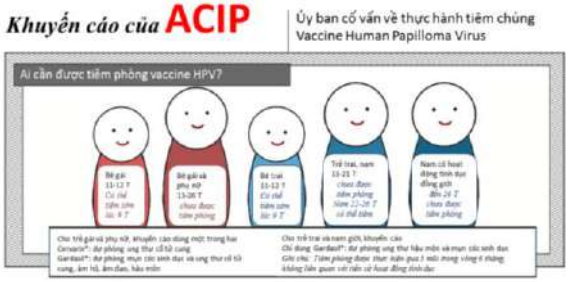
Tiêm phòng thường qui

(mức khuyến cáo: mạnh, mức chứng cứ: trung bình)

- Trẻ gái 11-12 tuổi: có thể bắt đầu từ năm 9 tuổi. Có thể dùng 2vHPV, 4vHPV hoặc 9vHPV.
- Trẻ trai 11-12 tuổi: có thể bắt đầu từ năm 9 tuổi. Vaccine chọn dùng là 4vHPV.

Nếu chưa được tiêm phòng thường qui

- Phụ nữ được khuyến cáo tiêm phòng đến 26 tuổi.
- Nam giới được khuyến cáo tiêm phòng đến 21 tuổi. Có thể đến 26 tuổi.
- Nam giới có quan hệ tình dục đồng tính, người chuyển giới: nên tiêm đến 26 tuổi, nếu chưa được tiêm đầy đủ trước đó.
- Trẻ em bị tấn công hay lạm dụng tình dục nên bắt đầu tiêm từ 9 tuổi.



Hình 5: Tờ rơi của ACIP về đối tượng tiêm phòng thường qui HPV
Nguồn: ACIP

Theo ACIP, không cần thiết phải thực hiện các tầm soát yếu tố nguy cơ như Pap's test, HPV DNA hay kháng thể HPV trước khi tiêm.

Các đối tượng không thường qui là trên phụ nữ đã phơi nhiễm với HPV[2]

- Vaccine HPV có thể ít hiệu quả trên những phụ nữ đã phơi nhiễm với virus HPV.
- Những phụ nữ đã quan hệ tình dục, tiền căn tế bào học cổ tử cung bất thường hay mụn cóc vẫn có thể có lợi từ việc tiêm phòng HPV.
- Những phụ nữ đã nhiễm virus HPV trước đó nếu tiêm vaccine HPV có thể tạo kháng thể bảo vệ đối với những type HPV mà họ chưa nhiễm.

[1] CDC's Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the ACIP. Aug 2014

[2] Chỉ đề cập đến vaccine phòng HPV. Ở đây không đề cập đến các vaccine ngăn chặn trực tiếp lên HPV cũng như các thuốc điều trị ung thư trúng đích. Chúng đang được nghiên cứu, và tỏ ra có nhiều hứa hẹn.

Các loại vaccine đều được tiêm bằng đường tiêm bắp, vào cơ delta.

Lắc kỹ vaccine trước khi tiêm.

Lịch tiêm HPV phụ thuộc vào độ tuổi bắt đầu, không thay đổi theo loại vaccine dùng.

Nếu vaccine được tiêm trước 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ hai mũi.

Nếu vaccine được tiêm sau 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ ba mũi.

Nếu vaccine được tiêm trước 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ hai mũi.

1. Liều 1: ngày bắt đầu
2. Liều 2: 6-12 tháng sau liều đầu

Nếu vaccine được tiêm sau 15 tuổi thì lịch tiêm theo phác đồ ba mũi.

1. Liều 1: ngày bắt đầu
2. Liều 2: 1-2 tháng sau liều đầu
3. Liều 3: 6 tháng sau liều đầu

Nếu liều thứ 3rd đến vào tuổi 26 thì người dùng vẫn nên hoàn tất liệu trình 3 mũi, dù đang ở tuổi 27.

Phải tuân thủ lịch tiêm. Không được tiêm sớm hơn khoảng cách tối thiểu giữa hai mũi tiêm.

- Khoảng cách tối thiểu phải tuân thủ giữa liều 1st và liều 2nd là bốn tuần (một tháng).
- Khoảng cách tối thiểu phải tuân thủ giữa liều 2nd và liều 3rd là mười hai tuần (ba tháng).
- Khoảng cách tối thiểu phải tuân thủ giữa liều 1st và liều 3rd là hai mươi bốn tuần (sáu tháng).

Những lưu ý trong khi thực hiện lịch tiêm:

Xử lý tiêm vaccine trễ hạn

- Nếu tiêm thuốc bị gián đoạn (tiêm trễ hạn), bất chấp loại vaccine dùng là 2vHPV, 4vHPV hay 9vHPV.
- Không phải lặp lại từ đầu, mà chỉ tiếp tục liệu trình.
- Nếu mũi 2nd bị tiêm trễ thì phải tiêm mũi 2nd, và lưu ý rằng mũi 3rd phải cách mũi 2nd ít nhất là mười hai tuần (ba tháng).
- Số mũi tiếp tục phụ thuộc vào tuổi lúc bắt đầu tiêm chủng.

Một số lưu ý khác:

- Chỉ có 4vHPV và 9vHPV được FDA dán nhãn sử dụng (labelled) cho bé trai. 2vHPV không được FDA dán nhãn điều trị (labelled) cho bé trai.
- Nên tiêm với cùng một loại vaccine. Trong trường hợp bất khả kháng, vẫn phải tiếp tục tiêm vaccine thay cho loại đã dùng trước đó.
- Có thể tiêm vaccine cùng lúc với các vaccine khác như: uốn ván, bạch hầu, ho gà, vaccine màng não tứ giá. Chỉ cần tuân thủ rằng không được hòa chung vào một ống tiêm.
- Lưu ý tình trạng ngất (do phản ứng dây X) có thể xảy ra sau tiêm. Cần theo dõi sau tiêm 15 phút.
- Chống chỉ định của tiêm phòng HPV là dị ứng với thuốc. 4vHPV và 9vHPV được sản xuất từ nấm *Saccharomyces cerevisiae* (men bột nổi làm bánh). Dị ứng với nấm men là chống chỉ định của 4vHPV và 9vHPV.
- Vaccine HPV không được khuyến cáo cho phụ nữ có thai. Nếu có thai xảy ra sau khi tiêm, lịch tiêm sẽ được hoãn lại và hoàn thành sau khi sanh. Nếu vaccine được tiêm trong thai kì, không có can thiệp nào được khuyến cáo.
- Không nên tiêm HPV khi đang có một tình trạng không khỏe. Nếu đến lúc phải tiêm lặp lại, thì nên tiêm trễ hơn. Tuy nhiên, các tình trạng bệnh nhẹ như viêm hô hấp trên không phải là lý do để trì hoãn tiêm.
- ACIP khuyến cáo rằng liệu trình 3 liều vaccine HPV (0, 1-2, 6 tháng) cho nam và nữ từ 9 đến 26 tuổi với tình trạng suy giảm miễn dịch nguyên phát hay thứ phát có thể làm giảm đáp ứng miễn dịch qua tế bào trung gian hay miễn dịch thể dịch như: giảm kháng thể lympho B, giảm một phần hay toàn phần lympho T, nhiễm HIV, tân sinh ác tính, chuyển sản, bệnh tự miễn, liệu pháp ức chế miễn dịch, bởi vì đáp ứng miễn dịch với vaccine sẽ giảm.
- Hiện tại FDA chỉ dán nhãn cho vaccine 9vHPV vì hiệu quả và chi phí quản lý ít hơn hai loại trước đó.
- Vaccine 9vHPV có thể được dùng tiếp tục hay kết thúc liệu trình của bất kì loại vaccine nào. Có nghĩa là dù đã tiêm khởi đầu với 2vHPV vaccine hoặc 4vHPV vaccine, lịch trình vẫn có thể tiếp tục hoặc kết thúc bằng 9vHPV. Lịch trình này vẫn đảm bảo kháng thể chống lại 9 type HPV đã đề cập và không làm tăng chi phí.
- Những trường hợp đã hoàn thành lịch tiêm của 2vHPV hay 4vHPV không có khuyến cáo sử dụng thêm 9vHPV.

TẦM SOÁT UNG THƯ CỔ TỬ CUNG SAU TIÊM VACCINE HPV

Theo khuyến cáo của ACOG và ASCCP, chương trình tầm soát ung thư cổ tử cung không thay đổi trên những phụ nữ đã chích ngừa vaccine HPV.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. ACIP. Human Papillomavirus Vaccination: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Jun 2017.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. IARC. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. , No. 90. 2007. Human Papillomavirus (HPV) Infection.

PAP TEST VÀ BETHESDA 2014

Hệ thống Bethesda được tạo ra nhằm mục đích thiết lập và diễn giải các thuật ngữ, báo cáo kết quả tế bào học cổ tử cung. Hệ thống Bethesda nhằm vào 3 nguyên lý chính yếu:

- Thống nhất thuật ngữ để truyền tải những thông tin chính từ phòng xét nghiệm tế bào học đến các nhà lâm sàng.
- Đồng hoá thuật ngữ cho tiếng nói chung giữa giải phẫu bệnh và phòng xét nghiệm tế bào, dễ dàng sử dụng và chấp nhận trên nhiều vùng miền địa lý khác nhau.
- Thuật ngữ phải phản ánh được những hiểu biết đương đại về tiến trình tân sinh trong biểu mô cổ tử cung.

Trải qua ba thập kỷ, cùng với sự phát triển mạnh mẽ của Internet và những thay đổi nhanh chóng trong nhiều lĩnh vực của tầm soát, phòng ngừa và quản lý ung thư cổ tử cung, hệ thống báo cáo tế bào học Bethesda đã cập nhật thay đổi 3 lần (1991, 2001, 2014).

Những thay đổi của Bethesda 2014

Thay đổi trong thuật ngữ:

1. Khuyến cáo báo cáo các thay đổi lành tính của tế bào nội mạc tử cung ở phụ nữ trên 45 tuổi

   Lý do: Mặc dù các tế bào nội mạc tử cung bị bong tróc được tìm thấy vào thời điểm hành kinh và pha tăng sinh của chu kỳ kinh nguyệt là bình thường nhưng đối với phụ nữ đã mãn kinh đây được xem là bất thường và có khả năng làm tăng lên nguy cơ có tăng sinh nội mạc tử cung. Hướng dẫn của ASCCP đề nghị báo cáo tình trạng này nhằm mục đích tăng giá trị tiên đoán việc đánh giá mô học nội mạc tử cung ở phụ nữ lớn hơn 45 tuổi nếu tìm thấy tế bào bất thường.
2. Không phân loại mới cho những trường hợp tổn thương trong biểu mô LSIL có vài tế bào đồng tồn tại HSIL

   Lý do: Thỉnh thoảng, trong mẫu tế bào học ghi nhận tính chất tế bào nằm giữa mức LSIL và HSIL; Cần thiết quan sát kỹ lưỡng hình thái học tế bào sẽ có tính chất phân định rõ hoặc LSIL, hoặc HSIL.

   Trong hệ thống Bethesda 2001, thuật ngữ "LSIL, không thể loại trừ HSIL" (LSIL-H) được đề cập. Tuy nhiên, trong Bethesda 2014, các hướng dẫn xử trí tất cả nên phân loại 2 cấp bậc gồm LSIL và HSIL; mà không thêm một phân cấp trung gian, để tránh gây nhầm lẫn cho nhà lâm sàng và gây ra những xử trí quá mức, không phù hợp.

   Trong trường hợp không thể phân loại SIL là mức độ thấp (low-grade) hay mức độ cao (high-grade), diễn giải về một diễn tiến tự nhiên không chắc chắn (có thể diễn

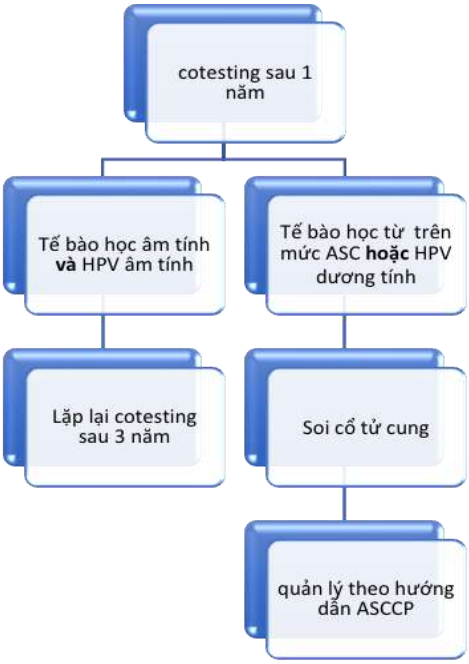
tiến lên high-grade hoặc thoái lui về low-grade) là phù hợp. Một diễn giải ASC-H có thể thêm vào một kết quả LSIL. Nhìn chung, việc xử trí cho những trường hợp này là soi cổ tử cung và bấm sinh thiết, tuy nhiên, ở những bệnh nhân còn trẻ hướng dẫn xử trí có thể khác biệt giữa LSIL và ASC-H vì nếu có thêm vào diễn giải kết quả ASC-H sẽ dẫn đến cần soi cổ tử cung để đánh gía.

BẢNG 3: QUẢN LÝ KẾT QUẢ TẾ BÀO HỌC BẤT THƯỜNG (ASCCP 2014)

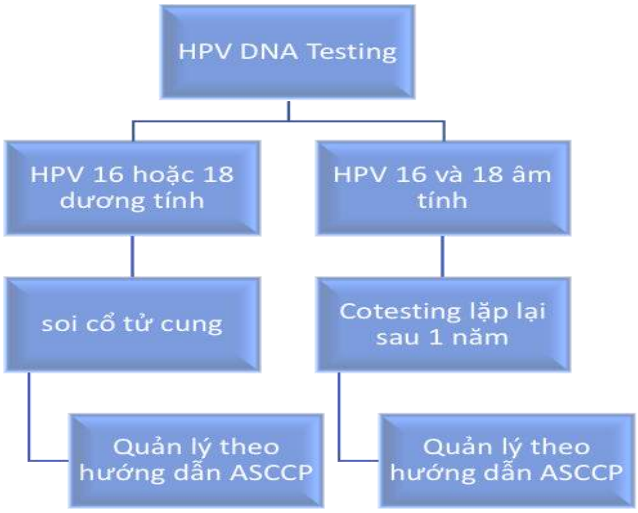
Phương thức tầm soát	**Kết quả**	**Xử trí**
Tế bào học đơn thuần	Tế bào học âm tính	Tầm soát lặp lại sau 3 năm
	Tế bào học ASC-US và HPV âm tính	Cotest sau 3 năm
	Tất cả các kết quả khác	Theo hướng dẫn của ASCCP
Cotesting	Tế bào học âm tính, HPV âm tính	Tầm soát lặp lại sau 5 năm
	Tế bào học ASC-US, HPV âm tính	Tầm soát lặp lại sau 3 năm
	Tế bào học âm tính, HPV dương tính	**Chọn lựa 1:** cotesting sau 12 tháng **Chọn lựa 2:** test HPV 16/18 genotypes ✓ Nếu kết quả dương tính cho HPV 16/18: soi cổ tử cung ✓ Nếu kết quả âm tính cho HPV 16/18: cotesting sau 12 tháng
	Tất cả các kết quả khác	Theo hướng dẫn của ASCCP

QUẢN LÝ PHỤ NỮ TRÊN 30 TUỔI VỚI KẾT QUẢ TẾ BÀO HỌC ÂM TÍNH, HPV DƯƠNG TÍNH (ASCCP 2014)

CHỌN LỰA 1:



CHỌN LỰA 2:

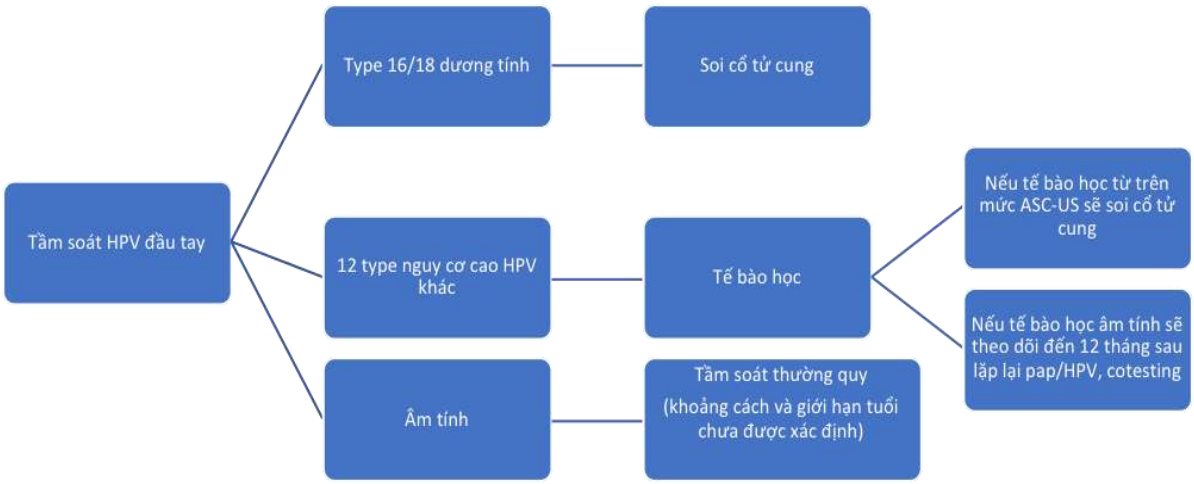


TẦM SOÁT HPV SƠ CẤP ĐẦU TAY CHO PHỤ NỮ BẮT ĐẦU TỪ 25 TUỔI

Tại Hoa Kỳ, ước tính cứ khoảng 6647 phụ nữ từ 25-29 tuổi được chẩn đoán CIN3 so với 22006 phụ nữ trên 40 tuổi được chẩn đoán CIN 3. Trong đó, xét nghiệm tế bào học được đọc là âm tính trên hơn phân nửa những phụ nữ 25-29 tuổi bị CIN3.

Do đó, FDA đã chấp thuận HPV test là xét nghiệm sơ cấp đầu tay cho thay thế cho tầm soát tế bào học ở phụ nữ từ 25 tuổi trở lên.

Lưu đồ tầm soát HPV đầu tay cho phụ nữ từ trên 25 tuổi mỗi 3 năm



Giải phẫu học của buồng trứng và các cấu trúc có liên quan
Nguyên lý tổng quát của chiến lược tiếp cận một khối ở phần phụ

Hồ Viết Thắng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

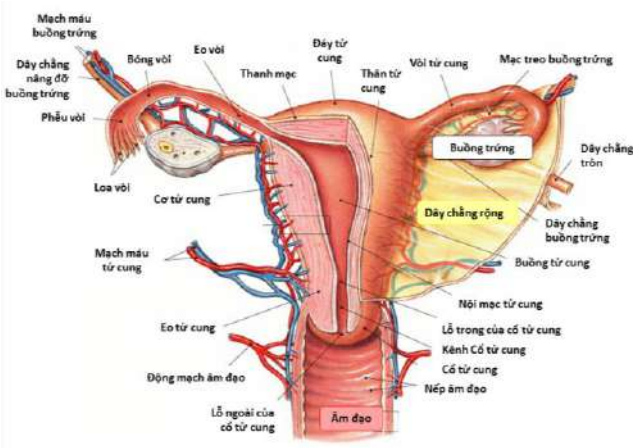
1. Trình bày được giải phẫu học của buồng trứng
2. Trình bày được 4 câu hỏi chính và 4 nguyên lý chính khi tiếp cận một khối ở phần phụ

GIẢI PHẪU HỌC BUỒNG TRỨNG

Buồng trứng là một tuyến kép, đảm nhận đồng thời 2 vai trò nội tiết và ngoại tiết.

Buồng trứng ngoại tiết đảm nhận chức năng tạo noãn bào cho quá trình thụ tinh.

Buồng trứng nội tiết đảm nhận chức năng sản xuất các steroids sinh dục là estrogen và progesterone chuẩn bị cho quá trình làm tổ của trứng đã thụ tinh và duy trì thai kỳ.



Hình 1: Giải phẫu của tử cung và buồng trứng
Nguồn: studyblue.com

Buồng trứng là một cơ quan nằm trong ổ bụng và không được thanh mạc bao phủ.

Có hai buồng trứng, một bên phải và một bên trái nằm áp vào thành bên của chậu hông, phía sau dây chằng rộng.

Buồng trứng có hình một hạt đậu dẹt, nặng từ 4-8 gram, kích thước khoảng 2 cm x 3 cm x 3 cm. Buồng trứng có màu hồng nhạt, bề mặt buồng trứng thường nhẵn cho tới lúc dậy thì, sau đó càng ngày càng sần sùi vì hiện tượng phóng noãn tạo thành những vết sẹo trên bề mặt.

Buồng trứng có hai mặt: mặt trong và mặt ngoài. Mặt trong lồi, tiếp xúc với các tua của phễu vòi tử cung và các quai ruột. Mặt ngoài áp vào phúc mạc của thành bên chậu hông nằm trong hố lõm gọi là hố buồng trứng.

Hố buồng trứng được giới hạn do các thành phần nằm ngoài phúc mạc đội lên. Phía trước dưới là dây chằng rộng, phía trên là động mạch chậu ngoài, phía sau là động mạch chậu trong và niệu quản. Ở đáy hố là động mạch rốn, mạch và thần kinh bịt. Ở người sanh nhiều lần, buồng trứng có thể sa xuống thấp hơn, nằm trong hố Claudius.

Mặt ngoài buồng trứng có một vết lõm gọi là rốn buồng trứng là nơi mạch máu và thần kinh đi vào buồng trứng.

Buồng trứng có hai bờ: bờ tự do và bờ mạc treo buồng trứng. Bờ tự do quay ra phía sau và liên hệ với các quai ruột, còn bờ mạc treo thì có mạc treo, mạc này treo buồng trứng vào mặt sau dây chằng rộng.

Buồng trứng có hai đầu: đầu vòi và đầu tử cung. Đầu vòi hướng lên trên, là nơi bám của dây chằng treo buồng trứng. Đầu tử cung nhỏ hơn, quay xuống dưới, hướng về phía tử cung, là nơi bám của dây chằng riêng buồng trứng.

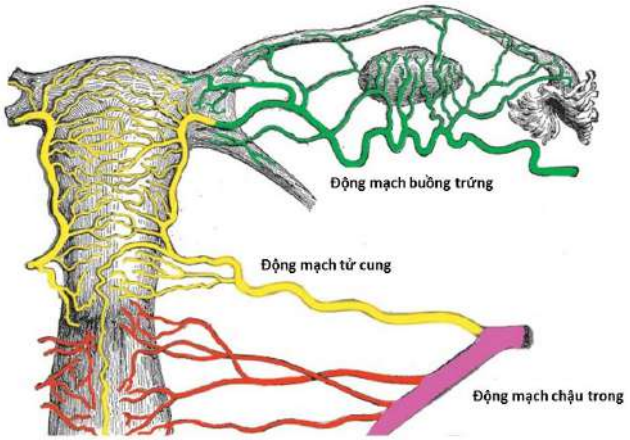
Buồng trứng được treo lơ lửng trong ổ phúc mạc nhờ một hệ thống dây chằng và mạc treo buồng trứng.

Động mạch buồng trứng tách ra từ động mạch chủ bụng ở vùng thắt lưng đi trong dây chằng treo buồng trứng để vào buồng trứng ở đầu vòi, ngoài ra còn có nhánh buồng trứng của động mạch tử cung.

Tĩnh mạch đi theo động mạch và tạo thành một đám rối tĩnh mạch hình dây leo ở gần rốn buồng trứng.

Bạch huyết theo các mạch và đổ vào các hạch bạch huyết ở vùng thắt lưng.

Thần kinh tách ra từ đám rối buồng trứng đi theo động mạch buồng trứng để vào buồng trứng.



Hình 2: Giải phẫu mạch máu của của tử cung và buồng trứng
Động mạch chậu trong cấp máu cho tử cung, và qua các nhánh nối, cấp một phần máu cho buồng trứng.
Tuy nhiên, động mạch tử cung không phải là nguồn cấp máu chính cho buồng trứng.
Nguồn cấp máu chính của buồng trứng đến từ động mạch chủ bụng ở vùng thắt lưng đi trong dây chằng treo buồng trứng để vào buồng trứng ở đầu vòi.
Nguồn: teachmeanatomy.info

PHẦN PHỤ VÀ CÁC KHỐI Ở PHẦN PHỤ

NGUYÊN LÝ TIẾP CẬN MỘT KHỐI Ở PHẦN PHỤ

Phần phụ là thuật ngữ dùng để chỉ tất cả các cấu trúc nằm trong khoang giữa thành chậu và thân tử cung.

Phần phụ bao gồm: buồng trứng, vòi trứng, mạc treo vòi trứng, phần trên của dây chằng rộng và phần di tích của ống Muller.

Khối ở phần phụ (adnexal mass) là thuật ngữ dùng để chỉ tất cả các cấu trúc ở phần phụ, gồm:

1. Các cấu trúc chức năng
2. Các cấu trúc thực thể không tân lập và tân lập xuất phát từ các thành phần khác nhau của phần phụ

Tuyệt đại đa số các cấu trúc tân lập của phần phụ là các tân lập có nguồn gốc từ buồng trứng.

Tân lập có thể là lành tính và cũng có thể là ác tính. Vấn đề ác tính của các tân lập của buồng trứng là vấn đề quan trọng nhất trong quản lý các khối ở phần phụ.

Mọi vấn đề liên quan đến các khối ở phần phụ đều liên quan đến các câu hỏi chính sau:

1. Khối ở phần phụ này có nguồn gốc từ cấu trúc nào của phần phụ?
2. Nếu là của buồng trứng thì đây là một cấu trúc cơ năng hay thực thể?
3. Nếu là cấu trúc thực thể thì đây là một cấu trúc tân lập hay không tân lập?
4. Nếu là cấu trúc tân lập thì cấu trúc này là lành tính hay ác tính?

Các câu hỏi (1), (2) và (3) thường không phải là các câu hỏi khó.

Khó khăn lớn nhất là câu hỏi về khả năng khối tân lập ở buồng trứng là lành hay ác.

Nguyên lý của tiếp cận một vấn đề của phần phụ bao gồm:

1. Luôn khám lâm sàng toàn bộ vùng chậu
2. Phải đặt buồng trứng trong khuôn khổ của các hoạt động chức năng của nó
3. Phải cảnh giác trước khả năng ác tính
4. Siêu âm là phương tiện đầu tay trong đánh giá

Khám lâm sàng toàn bộ vùng chậu là cần thiết trong đánh giá bệnh lý phần phụ.

Trước tiên loại trừ các bệnh lý liên quan đến các cấu trúc ngoài sinh dục. Trong đa số các trường hợp, việc này thường không khó khăn. Do tương quan về giải phẫu học, bệnh lý phần phụ cần phải được chẩn đoán phân biệt với nhiễm trùng đường niệu, sỏi thận-niệu quản, thận dị dạng và/hoặc lạc chỗ, viêm ruột thừa, viêm đại tràng, túi thừa đại tràng, ung thư đại-trực tràng và các khối u cùng-cụt.

Khám lâm sàng toàn bộ vùng chậu là cần thiết trong đánh giá bệnh lý phần phụ.

Các kết quả thăm khám phải xét trong mối liên hệ với các hoạt động chức năng của buồng trứng.

Buồng trứng có chức năng nội tiết và ngoại tiết. Đánh giá một bất thường giải phẫu ở buồng trứng phải song hành với nhận định lâm sàng về chức năng của nó. Một cấu trúc chức năng của buồng trứng thường không đòi hỏi can thiệp, trong khi đó, một cấu trúc thực thể đòi hỏi một đánh giá chi tiết và cẩn trọng.

Cũng vì liên quan đến hoạy động chức năng của buồng trứng nên việc đánh giá kết quả thăm khám cũng phải xem xét tương quan với buồng trứng trong các giai đoạn của cuộc đời của người phụ nữ, tức trước dậy thì, dậy thì, trong độ tuổi sinh sản và mãn kinh, cũng như việc dùng các nội tiết có nguồn gốc ngoại lai.

Phải luôn cảnh giác trước khả năng có hay không có ác tính trước mọi cấu trúc tân lập ở buồng trứng.

Phải tìm mọi cách để xác nhận khả năng cấu trúc tân lập này có khả năng cao là lành tính, hay không đủ những yếu tố để kết luận về tình trạng khả năng lành tính của khối u.

Tỉ lệ ác tính của khối u buồng trứng ở bệnh nhân mãn kinh cao hơn so với bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản.

Siêu âm là phương tiện đầu tay trong đánh giá khối u phần phụ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. WHO. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th edition. 2014.

Phôi thai học và mô học của buồng trứng

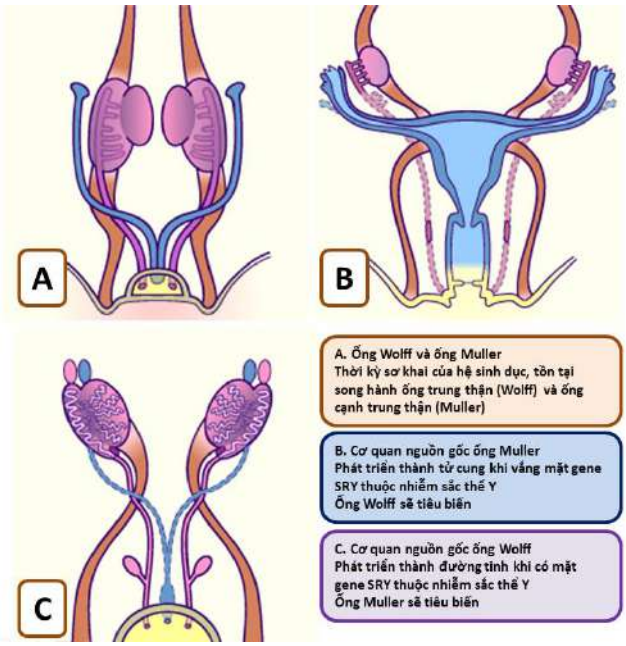
Hồ Viết Thắng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

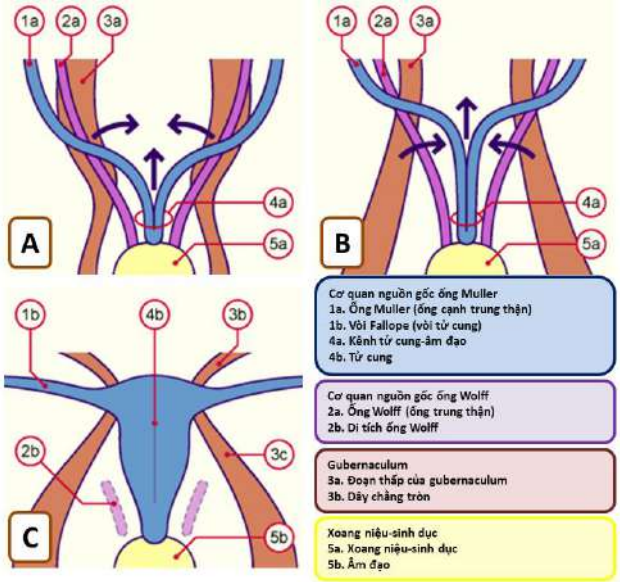
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cấu trúc mô học buồng trứng
2. Trình bày được quá trình hình thành buồng trứng và giải thích được nguồn gốc các thành phần của noãn nang

TIẾN TRÌNH HÌNH THÀNH TUYẾN SINH DỤC Ở THỜI KỲ PHÔI THAI



Hình 1: Cơ quan sinh dục sơ khai (A) và biệt hóa của các ống Wolff và ống Muller, khi vắng mặt (B) hay có mặt gene SRY (C).
Nguồn: embryology.ch



Hình 2: Sự hình thành cơ quan sinh dục nữ từ ống Muller
Hai ống Muller hợp nhất lại tạo thành kênh tử cung-âm đạo (A, B) và cuối cùng tạo thành tử cung (C). Ống Wolff sẽ tiêu đi (C).
Nguồn: embryology.ch

Tuần thứ 6 của thai kỳ, ở phôi thai nam và nữ đều có 2 cặp ống sinh dục, mỗi cặp gồm có một ống Wolff và một ống Muller, ống này chạy song song với ống Wolff. Tùy theo thai nhi là trai hay gái mà một trong hai ống này phát triển. Nếu là con gái thì ống Wolff sẽ thoái triển và ống Muller sẽ phát triển thành tử cung, vòi tử cung.

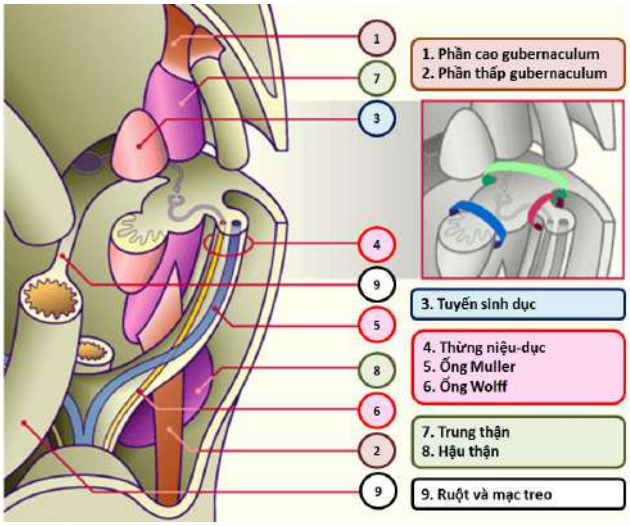
Lòng ống Muller được lát bởi một biểu mô có nguồn gốc biểu mô chung của phúc mạc nguyên thủy.

Ống Muller có bản chất là một nếp gấp của phúc mạc nguyên thủy, xuất hiện gần ụ sinh dục nguyên thủy.

Cùng lúc với quá trình hình thành buồng trứng nguyên thủy, hình thành một rãnh ở phúc mạc nguyên thủy, dọc theo ống Wolff. Hõm phúc mạc này bị lún sâu dần vào mô bên dưới, cuối cùng tách biệt hẳn với phúc mạc nguyên thủy, tạo ra ống Muller.

Như vậy, lòng ống Muller được lát bởi một biểu mô có nguồn gốc biểu mô chung của phúc mạc nguyên thủy.

Ống Muller sẽ tạo ra tử cung, vòi tử cung và ⅓ trên của âm đạo. Biểu mô lòng ống Muller sẽ trở thành biểu mô lát các vùng tương ứng của ống Muller. Như vậy, thượng mô chung sẽ chuyển sản thành các loại biểu mô trụ thấp lát bên trong vòi tử cung, biểu mô tuyến lát nội mạc tử cung, biểu mô tiết nhầy lát lòng kênh tử cung và biểu mô gai lát ⅓ trên của âm đạo.



Hình 2: Tuyến sinh dục nguyên thủy, thừng niệu- dục và thừng sinh niệu Ống Muller (ống cạnh trung thận) (màu xanh dương) nằm song song với ống Wolff (màu vàng) (ống trung thận).
Ống Muller được hình thành từ một chỗ hõm của phúc mạc cạnh gờ sinh dục, sau đó, trở nên tách biệt với xoang phúc mạc.
Như vậy, lòng ống Muller được lót bởi thượng mô có nguồn gốc phúc mạc nguyên thủy.
Nguồn: embryology.ch

Buồng trứng được hình thành từ biểu mô gờ sinh dục và tế bào sinh dục nguyên thủy.

Tế bào sinh dục nguyên thủy xuất phát từ thành túi noãn hoàng nơi gần niệu nang, di chuyển dọc theo mạc treo lưng của ruột sau đến gờ sinh dục nằm ở trung bì trung gian giữa mạc treo ruột và trung thận và rồi xâm nhập vào lớp biểu mô của gờ sinh dục.

Tại gờ sinh dục, các tế bào sinh dục nguyên thủy vừa đến trú đóng tại đó sẽ phân chia nguyên nhiễm, tăng về số lượng, tạo ra một dự trữ tế bào sinh dục nguyên thủy tại u sinh dục.

Vào tuần thứ 7, sau khi bị chiếm đóng bởi các tế bào sinh dục nguyên thủy, bề mặt lớp biểu mô của gờ sinh dục phát triển dầy lên. Biểu mô này chính là biểu mô chung của phúc mạc nguyên thủy.

Những dây tế bào biểu mô phát triển và bao quanh các tế bào sinh dục nguyên thủy. Các tế bào sinh dục nguyên thủy được "đóng gói" bởi các tế bào có nguồn gốc biểu mô chung. Dây tế bào có nguồn gốc từ biểu mô chung có nhiệm vụ đóng gói tế bào sinh dục nguyên thủy được gọi là dây giới bào.

Dây giới bào phát triển về phía trung tâm buồng trứng và bị đứt đoạn, thoái triển, tạo ra các đám tế bào gồm tế bào của dây giới bào và tế bào sinh dục nguyên thủy.

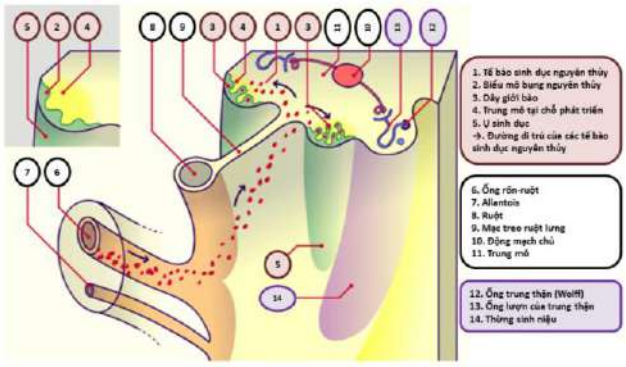
Phát triển của tế bào đến từ trung mô sẽ tách rời các cấu trúc biểu mô-tế bào sinh dục nguyên thủy thành từng đám, rồi thành từng đơn vị.

Các đơn vị là tiền thân của các nang noãn sau này.

Sự phát triển của trung mô và hệ thống mạch máu sẽ tách rời các cấu trúc nguyên thủy ra thành từng đám nhỏ, rồi từng đơn vị.

Mỗi đơn vị gồm một đám tế bào biểu mô (sau này sẽ phát triển thành những tế bào hạt) bao xung quanh noãn nguyên bào ở trung tâm. Những đơn vị này phát triển và biệt hóa thành những noãn sơ cấp.

Những tế bào vỏ bao quanh nang bắt nguồn từ mô đệm của gờ sinh dục.



Hình 3: Di trú của tế bào sinh dục nguyên thủy từ xoang ngoài phôi, dọc theo mạc treo ruột nguyên thủy về phía ụ sinh dục nguyên thủy
Tại u sinh dục, các tế bào của thượng mô phúc mạc nguyên thủy sẽ dầy lên, để bao quanh và đóng gói các tế bào sinh dục vừa di trú đến.
Thoái triển của dây giới bào và sự chia cắt bởi các lưỡi trung mô sẽ chia cắt các cụm tế bào sinh dục nguyên thủy-tế bào thượng mô nguyên thủy thành các đơn vị cấu tạo, tiền thân của nang noãn.
Nguồn: embryology.ch

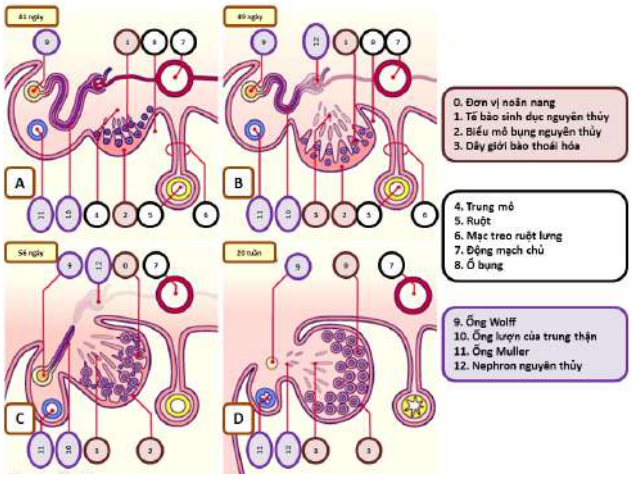
Như vậy, buồng trứng có 3 nguồn gốc:

- Các tế bào sinh dục nguyên thủy
- Các tế bào biểu mô chung của phúc mạc nguyên thủy
- Các tế bào có nguồn gốc trung mô

Mỗi thành phần tạo nên buồng trứng đều có thể phát triển bất thường và trở thành nguồn gốc của tân sinh.

Như vậy, các tân lập ở buồng trứng có thể có 3 nguồn gốc phôi học khác nhau:

- Tân sinh của các tế bào có nguồn gốc biểu mô chung
- Tân sinh của các tế bào dòng sinh dục
- Tân sinh của các tế bào có nguồn gốc trung mô



Hình 4: Sự hình thành buồng trứng
Khi phôi 41 ngày tuổi, các tế bào sinh dục nguyên thủy đến trú đóng tại ụ sinh dục. Khi tế bào sinh dục nguyên thủy đến trú đóng, biểu mô của phúc mạc nguyên thủy dầy lên, phát triển về phía trung tâm tạo ra dây giới bào (A).
Khi phôi 49 ngày tuổi, biểu mô phúc mạc nguyên thủy dầy lên để bao quanh và "đóng gói" tế bào sinh dục nguyên thủy đến trú đóng. Phần dây giới bào sát bề mặt buồng trứng vẫn tiếp tục phát triển dầy, trong khi phần gần trung tâm thoái triển dần (B).
Khi phôi 56 ngày tuổi, Phát triển của trung mô và của các mạch máu chia cắt các đám tế bào sinh dục nguyên thủy được bao bọc thành từng đám nhỏ, và ngày càng nhỏ dần. Cuối cùng hình thành các đơn vị gồm có một tế bào sinh dục nguyên thủy, một ít tế bào của dây giới bào. Các đơn vị cách biệt nhau bởi các cấu trúc trung mô (C).
Khi phôi 20 tuần tuổi, tiến trình thành tạo buồng trứng hoàn tất. Các cấu trúc gọi là noãn nang nguyên thủy được tách rời nhau, và phân bố đều trên bề mặt của buồng trứng phôi thai (D).
Nguồn: embryology.ch

MÔ HỌC BUỒNG TRỨNG

Buồng trứng không được phúc mạc chính danh bao phủ, tức không có thanh mạc.

Phần vỏ của buồng trứng

Phần vỏ của buồng trứng gồm phần ngoài được lót bởi những tế bào biểu mô vuông đơn, nhân hình cầu to.

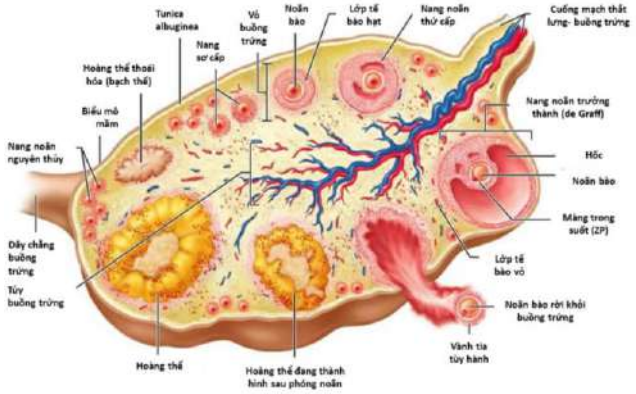
Tiếp theo là *tuna albuginea*, là một màng liên kết ít sợi và tế bào liên kết nhưng nhiều chất căn bản, dưới *tuna albuginea* là lớp đệm.

Phần vỏ gồm nhiều mô liên kết có nhiều tế bào sợi, trong lớp này có nhiều nang trứng to nhỏ không đều.

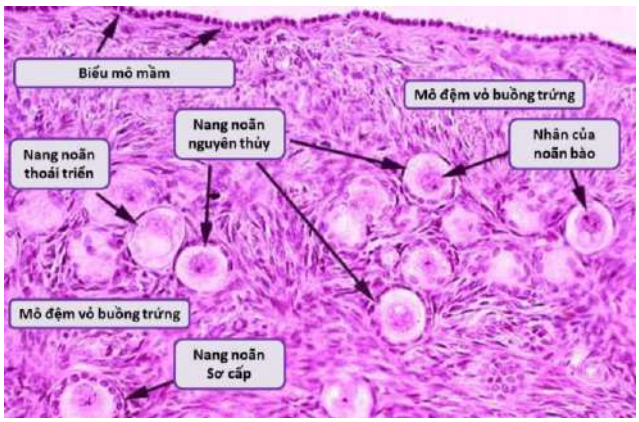
Các nang noãn là thành phần quan trọng nhất của phần vỏ buồng trứng.

Các nang noãn này là các cấu trúc gồm một tế bào sinh dục nguyên thủy, đang ở trạng thái nghỉ với một phân bào giảm nhiễm dở dang.

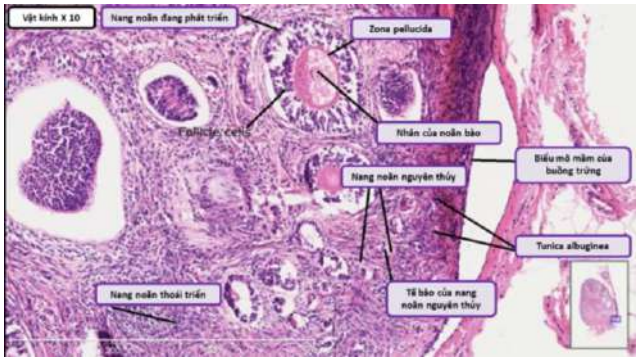
Noãn bào nguyên thủy được bao bởi các tế bào có nguồn gốc trung mô-dây giới bào.



Hình 5: Cấu trúc đại thể của buồng trứng
Buồng trứng gồm có phần vỏ, là nơi lưu giữ các nang noãn.
Phần tủy buồng trứng là mô liên kết giàu mạch máu.
Nguồn: apsubiology.org

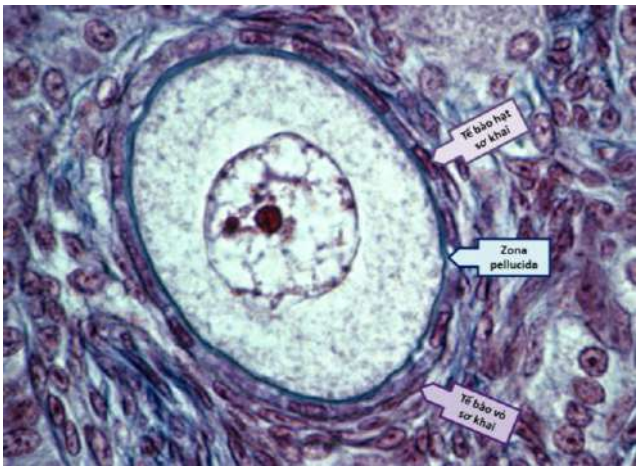


Hình 6: Cấu trúc vi thể của phần vỏ buồng trứng. Biểu mô mầm
Lớp biểu mô vuông đơn nằm ở phía ngoài cùng, nhân hình cầu to.
Nguồn: legacy.owensboro.kctcs.edu



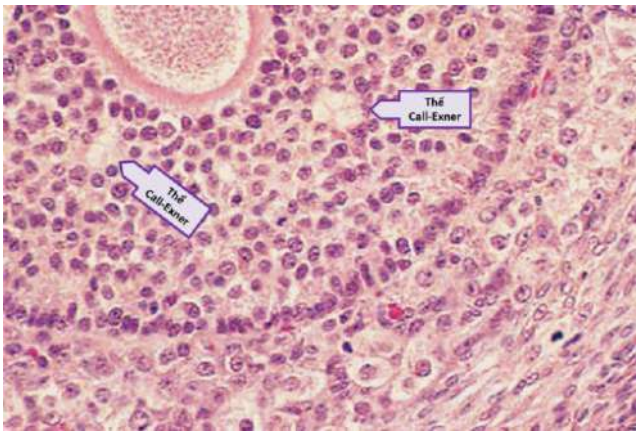
Hình 7: Cấu trúc vi thể của phần vỏ buồng trứng. Tuna albuginea
Tuna albuginea nằm ngay dưới lớp biểu mô mầm. Tuna albuginea là một màng liên kết ít sợi và tế bào liên kết nhưng nhiều chất căn bản. Dưới tuna albuginea là lớp đệm. Phía dưới là cấu trúc với nhiều nang noãn ở các giai đoạn khác nhau.
Nguồn: onlineveterinaryanatomy.net

Tế bào mầm (tế bào nguồn dòng sinh dục) nằm trong các cấu trúc noãn nang. Tế bào dòng sinh dục không sản xuất steroid lẫn các paracrine hay autocrine. Các tế bào hạt và vỏ tùy hành mới là nguồn của các hormone này.



Hình 8: Cấu tạo một nang noãn nguyên thủy
Bên trong cùng là tế bào dòng sinh dục, được bọc bởi zona pellucida (nhuộm màu xanh). Zona pellucida là do các tế bào thuộc dây giới bào tiết ra và bao quanh noãn bào, đảm nhận nhiều chức năng quan trọng.
Sát bên ngoài là các tế bào vỏ, có nguồn gốc dây giới bào.
Ngoài cùng là một lớp mỏng tế bào trung mô, tiền thân của tế bào vỏ.
Nguồn: gettyimages.com

Tế bào hạt là lớp tế bào bao quanh noãn có nguồn gốc từ các tế bào của dây giới bào xuất phát từ tế bào biểu mô khoang nguyên thủy. Lớp tế bào này dưới tác dụng của FSH sẽ tăng trưởng và tiết ra một glycoprotein bao quanh noãn, tạo ra zona pellucida bao quanh noãn. Các tế bào hạt, thông qua zona pellucida để tiếp xúc với noãn dinh dưỡng cho noãn. Tế bào hạt tăng trưởng và chế tiết tạo nên một hốc gọi là nang noãn. Ở giai đoạn này, noãn bào gắn chặt với các tế bào hạt ở mô đệm, tạo ra một cấu trúc nhô vào bên trong lòng của nang noãn gọi là gờ noãn (corona radiata). Nang noãn trưởng thành, còn được gọi là nang De Graff, có đường kính 20-25 mm. Giữa tế bào hạt là những khối nhỏ do tế bào hạt tiết ra, bao quanh các tế bào xếp theo hình hoa hồng, tạo nên hình ảnh đặc trưng gọi là thể Call-Exner. Thể này cũng được gặp trong u tế bào hạt.



Hình 9: Nang noãn trưởng thành
Nhìn thấy nhiều lớp tế bào hạt dầy. Trong khối tế bào hạt, thấy được nhiều thể Call-Exner (mũi tên).
Nguồn: flylib.com

Tế bào hạt tạo ra estrogen từ androgen của tế bào vỏ thông qua quá trình thơm hóa dưới tác dụng kích thích của FSH và men aromatase P450. Dưới tác động của đỉnh LH, các tế bào hạt thuộc gò noãn tách rời ra và tạo ra một đám mây noãn (cumulus oophorus). Sau khi rụng trứng, tế bào hạt thay đổi cấu trúc, hoàng thể hóa và tạo nên hoàng thể.

Tế bào vỏ có nguồn gốc trung mô. Trong quá trình thành tạo và phát triển noãn nang, tế bào trung mô của mô đệm bao quanh sẽ phì đại lên để thành lớp tế bào vỏ, chia ra lớp vỏ trong và lớp vỏ ngoài. Tế bào lớp vỏ trong tăng trưởng có dạng đa giác chứa nhiều chất mỡ để cung cấp dưỡng chất cho tế bào hạt vốn không mạch máu nuôi dưỡng. Sự thay đổi này được gọi là hiện tượng hoàng thể hóa, tế bào vỏ trong tiết ra các tiền chất của estrogen.

Mỗi chu kỳ buồng trứng có một nang noãn phát triển, tuy nhiên chỉ có một nang noãn là đạt tới mức cao nhất và gây ra hiện tượng rụng trứng, những nang khác sẽ thoái triển.

Vì thế, trên vỏ buồng trứng, đồng thời tìm thấy rất nhiều các cấu trúc noãn nang ở các giai đoạn khác nhau, gồm các nang noãn nguyên thủy, nang noãn sơ cấp, nang noãn thứ cấp sớm, nang noãn thứ cấp muộn, nang noãn trưởng thành tiền phóng noãn và cuối cùng là hoàng thể cũng như sẹo của nó là bạch thể.

Phần tủy của buồng trứng

Phần tủy của buồng trứng là mô liên kết lỏng lẻo có nhiều mạch máu, thần kinh và sợi cơ trơn. Lớp mô đệm bên trong chứa mạch máu, thần kinh.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Moore KL. The developing human. Clinical oriented embryology. 9th edition. 2013.

Phân loại khối u buồng trứng theo Tổ chức Y tế Thế giới
Đặc điểm lâm sàng của các khối u buồng trứng

Hồ Viết Thắng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được nguyên lý xây dựng bảng phân loại khối u buồng trứng dựa trên mô và phôi học của WHO, 2014
2. Trình bày được các đặc điểm bệnh học của một vài loại u buồng trứng thường gặp

PHÂN LOẠI KHỐI U BUỒNG TRỨNG THEO TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI (2014) (ấn bản lần thứ tư)

Phân loại các khối u buồng trứng của Tổ chức Y tế Thế giới được dựa trên cơ sở mô và phôi học của các tân sinh [1].

Theo phân loại này, các khối u buồng trứng được phân ra theo nguồn gốc phôi thai học của chúng.

Các cấu trúc cơ năng của buồng trứng

Các cấu trúc cơ năng của buồng trứng: Các nang cơ năng của buồng trứng hình thành do hoạt động chức năng của buồng trứng [2]. Các cấu trúc cơ năng này gồm:

1. Nang noãn nang (follicle cyst)
2. Nang hoàng thể (corpus luteum cyst)

Nang noãn nang hình thành khi một nang noãn không vỡ trong quá trình trưởng thành nang, sự phóng noãn không xảy ra. Một "u" nang buồng trứng có thể hình thành. Các dấu hiệu có thể đi kèm gồm kéo dài giai đoạn phát triển nang noãn của chu kỳ kinh nguyệt, vô kinh thứ phát thoáng qua. Dịch trong nang giàu estrogen. Đa số các nang noãn nang tự biến mất trong vòng 6 tuần. Ức chế phóng thích gonadotropin bằng viên tránh thai chứa estrogen-progestogen phối hợp không làm mất hay làm giảm kích thước của nang noãn nang. Tuy nhiên nó sẽ làm giảm hình thành các nang noãn nang mới. Nếu một khối u đã được chẩn đoán là nang noãn nang mà vẫn tồn tại dù đã trải qua các liệu pháp điều trị, thì chẩn đoán về một loại nang hay một cấu trúc khối tân lập khác nên được nghĩ đến và phải được đánh giá chuyên sâu hơn qua hình ảnh.

Thuật ngữ nang hoàng thể mô tả một hoàng thể "không bình thường". Khi đường kính hoàng thể vượt quá 3 cm nó được nhận dạng như là một loại nang chứ không còn là hoàng thể đơn thuần. Có hai loại nang hoàng thể đã được ghi nhận. Nang hoàng thể phì đại nhẹ, có thể vẫn tiếp tục sản xuất progesterone dài ngày hơn so với thông thường. Kỳ kinh nguyệt bị trì hoãn từ vài ngày đến vài tuần, thông thường là trong vòng hai tuần so với chu kỳ đã lỡ, gọi là nang hoàng thể tồn lưu. Nang hoàng thể to nhanh do xuất huyết trong nang vào giai đoạn hoàng thể của chu kỳ kinh nguyệt được gọi là nang hoàng thể xuất huyết, có thể diễn tiến tới vỡ muộn trong giai đoạn hoàng thể.

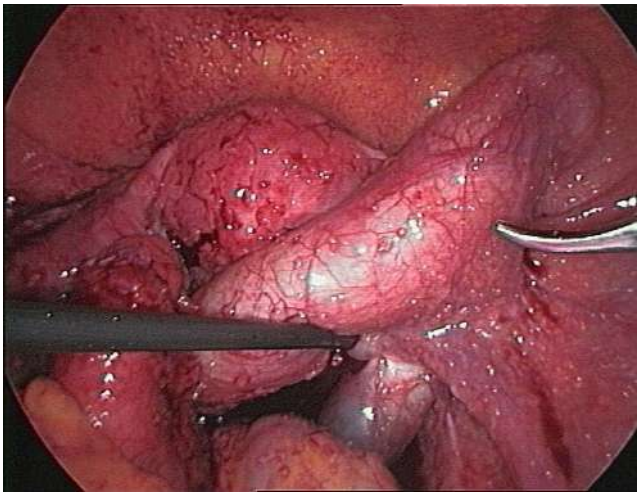
Nang hoàng tuyến là loại nang hiếm gặp nhất và liên quan đến thai kỳ. Nang thường xuất hiện ở cả hai bên, thường gặp ở bệnh nhân đa thai, bệnh lý tế bào nuôi hoặc được kích thích buồng trứng. Có nhiều nang phì đại cùng lúc. Tuy nhiên loại nang này thường tự thoái triển trong đa số trường hợp mà không cần bất cứ can thiệp y khoa nào.

Các cấu trúc không tân lập tại phần phụ

Các cấu trúc không tân lập tại phần phụ làm phần phụ to lên và được nhận diện như một khối.

1. Cấu trúc hình thành do viêm
2. Buồng trứng đa nang
3. Nang lạc nội mạc tử cung (endometrioma)

Mọi cấu trúc hình thành do viêm đều có thể tạo ra các khối ở phần phụ. Ứ máu, viêm mủ, viêm lao ống dẫn trứng hay buồng trứng và các cấu trúc của phần phụ là các nguyên nhân thường nhất.



Hình 1: Lao vùng chậu
Vùng chậu viêm hạt. Vòi Fallope chứa bã đậu tạo một khối cạnh tử cung
Nguồn: agenciasinc.es

Đa nang buồng trứng [3] là một hội chứng phổ biến, xuất hiện ở trên 20% phụ nữ tuổi sinh đẻ.

Đa nang buồng trứng là tình trạng mà trong đó các nang noãn không phát triển đến trưởng thành được, hình thành các cấu trúc nang thứ cấp muộn có kích thước nhỏ tại lớp vỏ buồng trứng. Các nang này không hoàn thành được tiến trình phát triển, tiết ra chủ yếu là androgen.

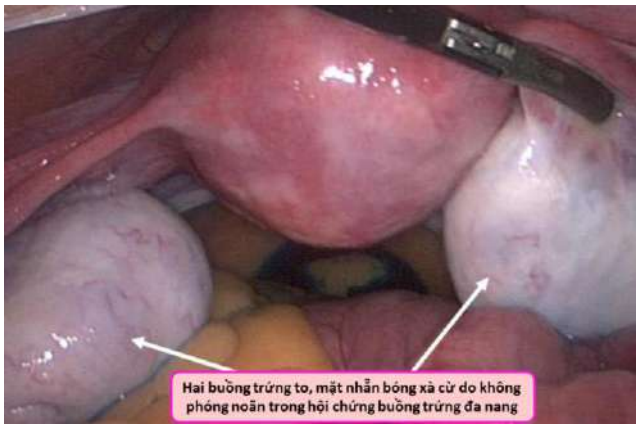
Đa nang buồng trứng là nguyên nhân gây ra cường androgen, rối loạn kinh nguyệt với hình ảnh điển hình của buồng trứng với các nang nhỏ xếp thành chuỗi ở ngoại vi

[1] Ấn bản lần thứ tư, có hiệu chỉnh. 2014. Ấn bản lần thứ ba được xuất bản năm 2003.

[2] Xem bài Quản lý các cấu trúc cơ năng của buồng trứng

[3] Xem bài xuất huyết tử cung bất thường có liên quan đến chu kỳ không phóng noãn.

trên siêu âm. Cường androgen có thể rất nặng đến mức gây rậm lông (hirsutism).



Hình 2: Buồng trứng đa nang nhìn qua nội soi ổ bụng
Cả hai buồng trứng to đều do có rất nhiều nang thứ cấp muộn nhỏ.
Nguồn: queenswaygynaecologyclinic.com

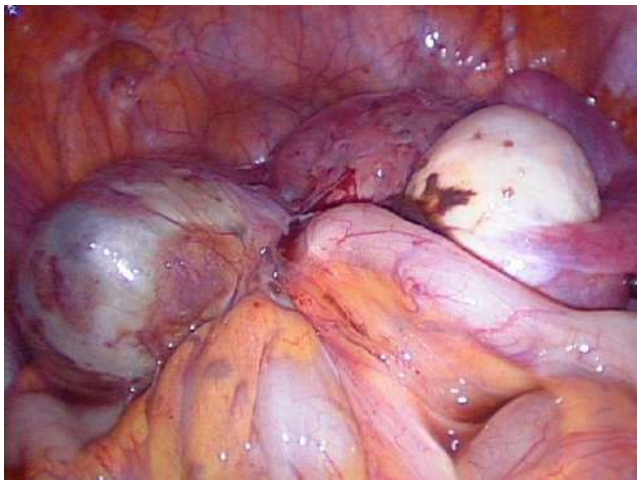
Lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng là một cấu trúc không tân lập có ý nghĩa quan trọng nhất.

Lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng là một cấu trúc không tân lập lành tính, gây đau vùng chậu và hiếm muộn.

Nang lạc nội mạc tử cung được hình thành do sự cấy ghép lên bề mặt buồng trứng của mô nội mạc tử cung bình thường có nguồn gốc từ máu kinh trào ngược.

Sự cấy ghép này được tiếp nhận khi có các bất thường về đáp ứng miễn dịch thải trừ mô cấy ghép. Khi có bất thường về khả năng đáp ứng miễn dịch (có thể do liên quan đến các đột biến gene), cấy ghép bất thường sẽ thành công dẫn đến hình thành các tuyến nội mạc tử cung lạc vị, vẫn còn hoạt động chức năng trên bề mặt buồng trứng.

Xuất huyết kinh làm cho các nang bịt này lớn dần lên do chứa đầy máu "kinh" không có đường thoát, gây ra một cấu trúc nang, với đặc trưng là viêm, với tân mạch và tàn phá cấu trúc vùng chậu.



Hình 3: Nang lạc nội mạc tử cung
Nang chứa dịch chocolate hình thành do ứ máu "kinh" trong bề mặt buồng trứng. Viêm là hiện tượng đi kèm rất phổ biến, gây dính vùng chậu, với hệ quả là hiếm muộn.
Nguồn: pinterest.com

Khả năng ác tính của nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng là rất thấp, nhưng không thể loại trừ.

Chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng là u tân sinh dạng nội mạc tử cung của buồng trứng, là một tân lập, với tế bào giống tế bào nội mạc, nhưng không có mô đệm tùy hành. Nếu như bản chất của nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng lành tính, thì các nang dạng nội mạc tử cung của buồng trứng có liên quan mạnh đến ác tính.

Các cấu trúc tân lập được phân loại dựa trên nguồn gốc mô và phôi học của thành phần tân sinh.

Phân loại dựa trên nguồn gốc mô học và phôi học giúp hiểu rõ được tính đa dạng về hình thái, tiên lượng, cũng như hệ thống hóa các tân sinh của buồng trứng [4].

1. U xuất phát từ thượng mô (epithelial tumours)
2. U xuất phát từ tế bào mầm (germ cell tumours)
3. U xuất phát từ dây giới bào-mô đệm (sex cord-stromal tumours)
4. U xuất phát từ trung mô (mesenchymal tumours)
5. U tân sinh có nguồn gốc ở nơi khác di căn đến buồng trứng (secondary tumours)
6. Những tổn thương giống u (tumour-like lesions)

CÁC KHỐI U TÂN SINH PHÁT XUẤT TỪ THƯỢNG MÔ (EPITHELIAL TUMOURS)

Đây là tân sinh của các tế bào tại buồng trứng có nguồn gốc xa xôi là biểu mô nguyên thủy đi theo các tế bào sinh dục nguyên thủy.

Trong tân sinh này, các tế bào sẽ có dạng của một trong các dạng mà các tế bào biểu mô lát lòng ống Muller có thể chuyển dạng được.

1. Biểu mô trụ thấp có lông chuyển: U tuyến thanh dịch
2. Biểu mô trụ tiết nhầy: U tuyến dịch nhầy
3. Biểu mô trụ tuyến nội mạc: U dạng nội mạc tử cung
4. Biểu mô dạng ống: U tế bào sáng
5. Biểu mô kiểu chuyển tiếp: U Brenner
6. U tế bào ống Muller hỗn hợp ác tính

Đây là các tân sinh thường gặp nhất của cấu trúc tân lập buồng trứng, chiếm 50-60% các khối u buồng trứng.

Đáng ngại nhất là các tân lập này chiếm đến 85% các ung thư buồng trứng.

Về mặt mô học, chúng được cấu tạo từ một hay nhiều kiểu thượng mô và có sự thay đổi ở mô đệm.

U tuyến thanh dịch (serous cystadenoma)

Lòng u được lát bởi các tế bào trụ thấp, giống như tế bào của biểu mô lát lòng vòi trứng.

U tuyến thanh dịch buồng trứng có thể là:

- U tuyến thanh dịch lành tính
- U tuyến thanh dịch giáp biên ác
- U tuyến thanh dịch ác tính

[4] Thuật ngữ trong bài là thuật ngữ theo ấn bản lần thứ tư, 2014. Thuật ngữ này có thay đổi nhiều so với ấn bản lần thứ 3rd.

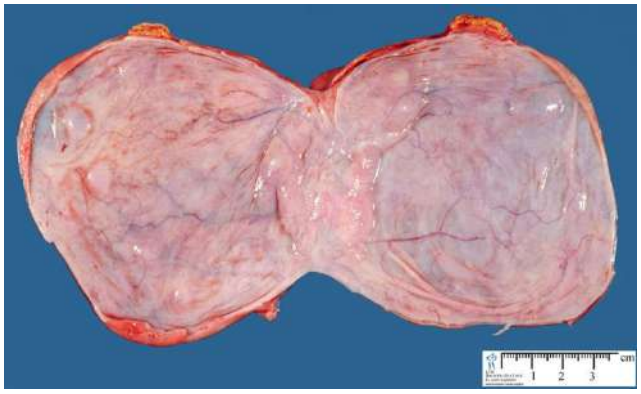
Là một loại tân lập phổ biến ở buồng trứng.

70% các u tuyến thanh dịch là lành tính.

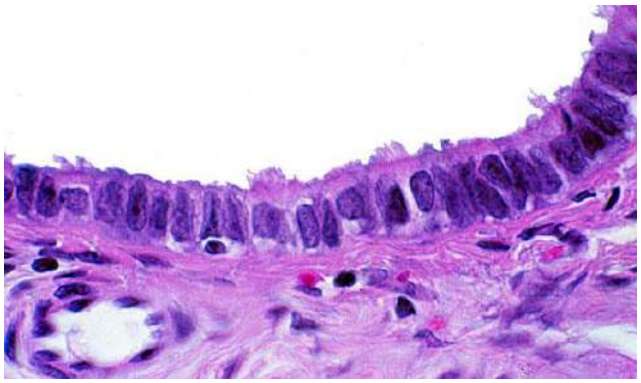
Thường xảy ra trong độ tuổi sanh đẻ.

Chiếm 30% các u buồng trứng. 70% là lành tính.

U trơn láng, vỏ mỏng, đơn thùy hoặc đa thùy, bên trong chứa dịch trong. 15% các trường hợp thấy u ở cả hai bên.



Hình 4a: U tuyến thanh dịch lành tính.
Đại thể: khối u có thể to, mặt nhẵn.
Trên bề mặt lòng nang không thấy các chồi nhú.
Nguồn: webpathology.com



Hình 4b: U tuyến thanh dịch lành tính.
Vi thể: thành nang lót bởi tế bào trụ thấp giống tế bào vòi Fallope.
Nguồn: uaz.edu.mx

U giáp biên không phải là u lành vì đặc tính tái phát.

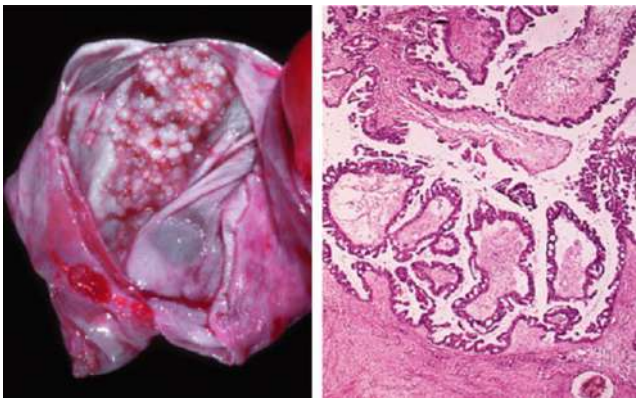
U giáp biên không phải là u ác vì không xâm lấn và không di căn.

Đặc điểm tế bào có các đặc điểm của ác tính.

U tuyến thanh dịch giáp biên chiếm khoảng 10% các u tuyến thanh dịch.

Tuổi trung bình của u thanh dịch giáp biên ác là 40.

30% các u thanh dịch giáp biên ác là 2 bên. U có thể đạt đến kích thước to đến 25 cm. Về mặt vi thể, các cấu trúc u nhú được tạo bởi các lớp tế bào thượng mô xếp tầng với nhân không điển hình ở những mức độ khác nhau, có sự tăng phân bào nhưng không có xâm lấn.



Hình 5: U tuyến thanh dịch giáp biên ác
Đại thể: ghi nhận các chồi nhú ở mặt trong u.
Vi thể: ghi nhận tế bào tăng sinh, với nhân bất thường, tạo các nhú.
Nguồn: intechopen.com

U tuyến thanh dịch ác tính chiếm khoảng 20% các u tuyến thanh dịch.

Kích thước khối u thường nhỏ khi được phát hiện.

Hình 6: U tuyến thanh dịch giáp ác
Đại thể: ghi nhận các chồi nhú ở mặt trong u.
Nguồn: slidesharecdn.com

U tuyến dịch nhầy (mucinous cystadenoma)

Lòng u được lát bởi các tế bào trụ cao tiết nhầy, giống như tế bào của biểu mô lát kênh cổ tử cung.

U tuyến dịch nhầy buồng trứng có thể là:

- U tuyến dịch nhầy lành tính
- U tuyến dịch nhầy ác tính
- U tuyến dịch nhầy giáp biên ác

Là một loại tân lập phổ biến ở buồng trứng.
15% các u tuyến dịch nhầy là ác tính.

Chiếm 60% các trường hợp u buồng trứng.

U tuyến dịch nhầy thường khá lớn, đôi khi lấp đầy khoang chậu và chèn ép vào khoang bụng. Thường có nhiều vách và phân thùy.

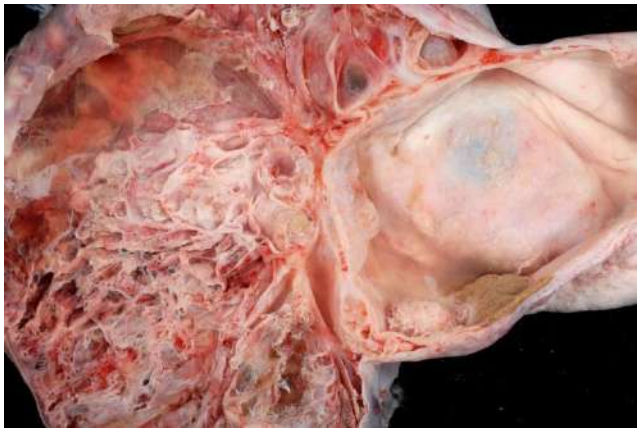
U tuyến dịch nhầy giáp biên ác có thể thể hiện dưới dạng pseudomyxoma peritonei.

U tuyến dịch nhầy giáp biên ác có thể thể hiện dưới một dạng thức đặc biệt, được gọi không chính xác là viêm phúc mạc giả nhầy (pseudomyxoma peritonei).

Trước đây, người ta nghĩ rằng đó là do phẫu thuật khối u dịch nhầy bị vỡ vào khoang phúc mạc.

Ngày nay, người ta thừa nhận rằng nó có bản chất là một nang dịch nhầy giáp biên. Trong trường hợp này, khối u có đặc tính tái phát dai dẳng, không thể điều trị dứt với phẫu thuật, nhưng không cho di căn. Bệnh nhân chết vì suy kiệt.

Hình 7a: U tuyến dịch nhầy buồng trứng.
Đại thể: là một khối rất to, nhiều thùy, bên trong chứa chất nhầy
Nguồn: webpathology.com



Hình 7b: Mặt cắt của u tuyến dịch nhầy buồng trứng
Nguồn: wikipedia.com

Hình 7c: U tuyến dịch nhầy buồng trứng lành tính.
Vi thể: thành nang lót bởi tế bào trụ tiết nhầy giống tế bào kênh tử cung.
Nguồn: webpathology.com

U dạng nội mạc tử cung (endometroid tumour)

Lòng u được lát bởi các tế bào giống như tế bào của tuyến nội mạc tử cung.

Tuy nhiên, không giống như trường hợp của nang lạc nội mạc tử cung (nang thực thể không tân lập, gồm vỏ là nội mạc tử cung và mô đệm tùy hành), nang dạng nội mạc tử cung là một tân lập, chỉ gồm tế bào tương tự tế bào nội mạc tử cung, hoàn toàn không kèm theo mô đệm tùy hành.

Hầu hết u dạng nội mạc tử cung là ác tính.

Những u này có hình ảnh mô học tương tự với ung thư nội mạc tử cung thường đi kèm với ung thư nội mạc tử cung, và trong 15% trường hợp có kèm theo lạc nội mạc tử cung.

Vì thế, chẩn đoán phân biệt giữa u dạng nội mạc tử cung với nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng là rất quan trọng và rất khó khăn.

U tế bào sáng (clear cell tumour)

Hầu hết các u tế bào sáng là ác tính.

Có sự liên quan chặt chẽ giữa u tế bào sáng và lạc tuyến nội mạc tử cung vùng chậu.

Lạc tuyến nội mạc tử cung ở vùng chậu bị nghi ngờ là tiền tố của ung thư tế bào sáng.

U này cũng có liên quan đến đột biến gene. Tuy nhiên, u không liên quan đến đột biến *BRCA* [5].

U Brenner (Brenner tumour)

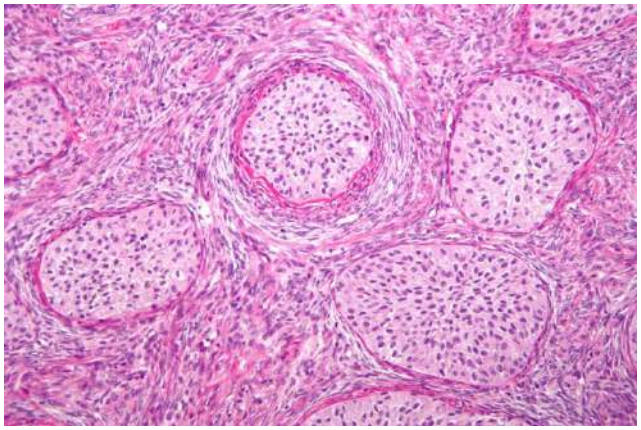
Khối u này có dạng đặc vì chứa nhiều mô đệm và mô xơ bao quanh lớp tế bào biểu mô.

U Brenner hiếm khi ác tính. Đây là một dạng tân sinh biểu mô lành tính hiếm gặp của buồng trứng.

U Brenner thường gặp hơn ở phụ nữ lớn tuổi và có thể có mối liên quan với u dịch nhầy tại buồng trứng.

U Brenner đơn độc phát hiện được thường tương đối nhỏ, so với những khối u dịch trong và đặc biệt là u nhầy.

[5] Các gene có liên quan là PIK3CA và PTEN. Ung thư tế bào sáng cũng có liên quan với hội chứng Lynch.



Hình 8: U Brenner với các tổ đặc trưng
Vi thể: Ghi nhận tỉ lệ cao mô đệm. Đây là u có dạng đặc.
Nguồn: wikipedia.com

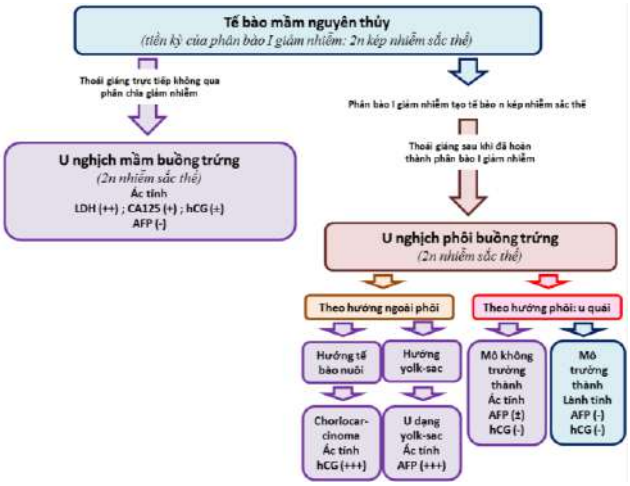
U TÂN SINH PHÁT XUẤT TỪ TẾ BÀO MẦM (GERM CELL TUMOURS)

Là khối u có nguồn gốc là các tế bào nguồn dòng sinh dục.

Đây là các tế bào đã trải qua một phần của phân bào I giam nhiễm, và đang có bộ nhiễm sắc thể 2n kép (4n).

Trong loại u này, các tế bào đã trải qua một phần của phân bào giảm nhiễm trong thời kỳ bào thai, nay trở thành khối u theo hai cách khác nhau:

1. Thoái giáng trực tiếp từ 2n kép thành 2n, không thông qua phân bào I giảm nhiễm. Đây là các khối u nghịch mầm, với khả năng ác tính rất cao.
2. Đi qua phân bào I giảm nhiễm, tạo ra các tế bào n kép. Các tế bào n kép mới thoái giáng thành khối u. Đây là các khối u nghịch phôi, với tiềm năng ác tính thay đổi, nhưng trong đa số các trường hợp là lành tính.



Sơ đồ 1: Sơ đồ *cổ điển* và *giản lược* về các khối u tế bào mầm
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐH Y Dược TP HCM

Các u nghịch phôi của buồng trứng phát triển theo chiều hướng cấu trúc phôi

Các u nghịch phôi là các u được tạo thành từ các tế bào dòng sinh dục đã trải qua phân bào I giảm nhiễm, nhưng sau đó lại thoái giáng trực tiếp từ n kép thành 2n mà không qua phân bào II giảm nhiễm và thụ tinh.

Do được hình thành sau phân bào giảm nhiễm, với thoái giáng trực tiếp từ n kép sang 2n không qua phân bào II và thụ tinh, nên u có dạng phôi không hoàn chỉnh, với tất cả các thành phần của 3 lá phôi.

Do đã hoàn thành một lần phân bào giảm nhiễm, nên tiềm năng ác tính là rất thấp, trong đa số trường hợp.

U quái trưởng thành (teratoma) lành tính là dạng thường thấy nhất của các u nghịch phôi lành tính của buồng trứng.

95% các u quái là trưởng thành.

U quái trưởng thành có thể là đơn mô hay đa mô.

U quái đa mô có tỉ lệ ác tính rất thấp.

Có thể có tân sinh ác tính xuất hiện thứ phát từ u quái dạng bọc trưởng thành.

U quái trưởng thành lành tính có dạng nang bì, chứa các mô trưởng thành có nguồn gốc ngoại bì, trung bì, và/hoặc nội bì. Các thành phần thường gặp nhất là các cấu trúc ngoại bì gồm da, nang tóc, răng, xương và tuyến bã hoặc tuyến mồ hôi và các thành phần tuyến của đường tiêu hóa, đều ở dạng biệt hóa tốt.

U quái trưởng thành lành tính là khối u buồng trứng thường gặp nhất, từ 10-30 tuổi. U có bề mặt trơn láng, tổn thương chứa mô ngoại bì, trung bì hoặc nội bì đã trưởng thành (răng, da, tóc, nang, tuyến mồ hôi và tuyến bã). Nang được lót bởi thượng bì và cấu trúc phụ của nó, nên còn gọi là u bọc bì. Về vi thể, các mô đều trưởng thành.

Hình 9: U bì buồng trứng (u quái trưởng thành đa mô buồng trứng)
Thành phần của nang có các thành phần thuộc 3 lá phôi, thường nhất là ngoại bì phôi, tức da và các phần phụ của da.
Nguồn: pinterest.com

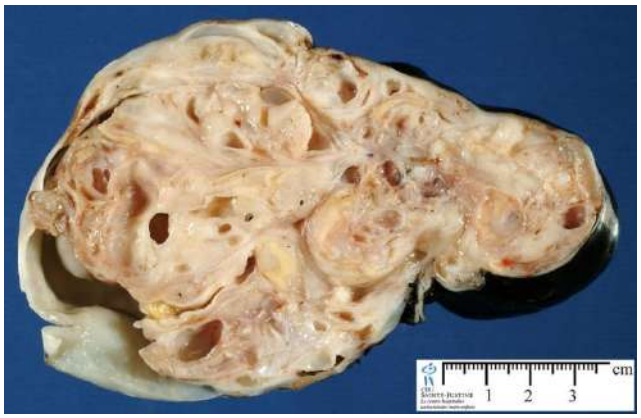
Các u quái không trưởng thành luôn luôn ác tính.

Các u quái không trưởng thành (u quái biệt hóa một phần) có các thành phần với mức độ biệt hóa kém.

Đây là nhóm u tế bào mầm thường gặp thứ 3 (15%). Độ tuổi trung bình là 19.

Về đại thể, u có đường kính trung bình 18 cm, bề mặt trơn láng, mặt cắt chủ yếu là phần đặc và cấu trúc nang.

Về vi thể, cấu trúc của khối u bao gồm gồm những mô tương tự mô phôi, ở nhiều mức độ biệt hóa tế bào khác nhau ở cả 3 lá mầm, thường thấy mô thần kinh chưa trưởng thành.



Hình 10: U quái không trưởng thành
Không thấy các cấu trúc trưởng thành.
Các mô của các lá phôi chỉ thấy trên vi thể với mức biệt hóa khác nhau.
Nguồn: humpath.com

U quái giáp đơn mô có tiềm năng ác tính cao.

Đôi khi cường giáp không có bướu giáp là triệu chứng lâm sàng duy nhất của các u này.

Cường giáp "không giải thích được" với xạ hình giáp bình thường và tập trung Iod phóng xạ bất thường ở vùng chậu là các dấu hiệu chỉ điểm.

Các u nghịch phôi của buồng trứng phát triển theo chiều hướng cấu trúc ngoài phôi

Nếu tế bào sau phân bào I giảm nhiễm bị thoái giáng nhưng không biệt hóa theo hướng các cấu trúc phôi, mà lại biệt hóa theo hướng các cấu trúc ngoài phôi kiểu lá nuôi hoặc kiểu túi noãn hoàng (yolk-sac), ta sẽ các khối u nghịch phôi với thành phần là các cấu trúc ngoài phôi.

Phần lớn các u nghịch phôi theo hướng cấu trúc ngoài phôi là các u ác tính.

Các u nghịch phôi theo hướng cấu trúc ngoài phôi ác tính thường thấy là choriocarcinoma không thai kỳ và u túi noãn hoàng.

U yolk-sac [6] là loại u tế bào mầm có tỉ lệ tử vong cao nhất.

Là một trong các u nghịch phôi phát triển theo chiều hướng ngoài phôi, u yolk-sac chiếm 20% u tế bào mầm (thường gặp thứ 2) và có tiềm năng ác tính cao nhất trong tất cả u tế bào mầm.

U có độ tuổi chẩn đoán trung bình là 19. U thường 1 bên.

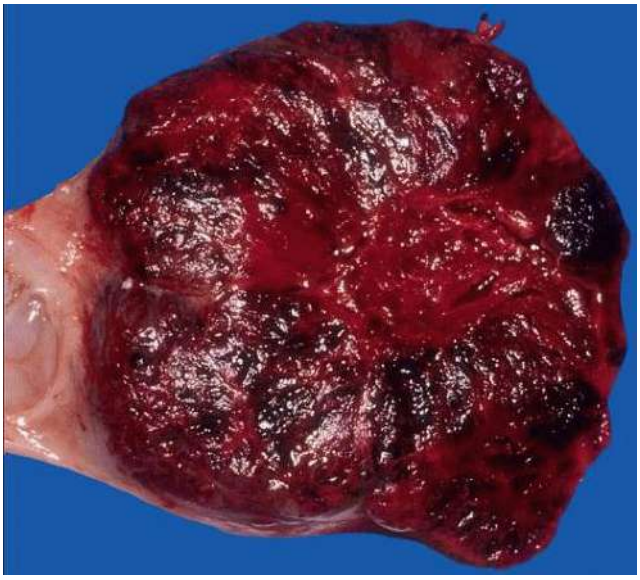
Choriocarcinoma không thai kỳ là một u tế bào mầm hiếm gặp, không liên quan đến thai kỳ.

Choriocarcinoma không thai kỳ là một thuật ngữ cần phân biệt với choriocarcinoma thai kỳ.

Các tế bào nuôi ở đây có nguồn gốc từ thoái giáng theo chiều hướng ngoài phôi của các tế bào mầm đã qua phân bào I giảm nhiễm.

Trong choriocarcinoma không thai kỳ vẫn có tăng hCG, nhưng tăng ít. hCG tăng dẫn đến hệ quả kích thích buồng trứng, gây nên các động nội tiết của buồng trứng và từ đó gây dậy thì sớm, chảy máu tử cung hoặc vô kinh.

Vi thể u gồm nguyên bào nuôi, nguyên bào nuôi trung gian và hợp bào nuôi. Độ ác tính thường cao.



Hình 11: Choriocarcinoma không thai kỳ
Về đại thể giống choriocarcinoma thai kỳ di căn trên buồng trứng.
Nguồn: basicmedicalkey.com

Các u nghịch mầm của buồng trứng (dysgerminoma)

Các u nghịch mầm là các u được tạo thành từ các tế bào dòng sinh dục chưa hoàn thành phân bào I giảm nhiễm, mà đã thoái giáng trực tiếp từ n kép thành 2n.

Tuổi trung bình là 22. 50% u nghịch mầm được phát hiện tình cờ trong thai kỳ. Khoảng 20% trường hợp u ở 2 bên.

Chỉ báo khối u dùng cho u nghịch mầm là lactic dehydrogenase huyết tương (LDH). LDH thường được dùng cho theo dõi tái phát của u nghịch mầm.

U nghịch mầm của buồng trứng là các khối u ác tính

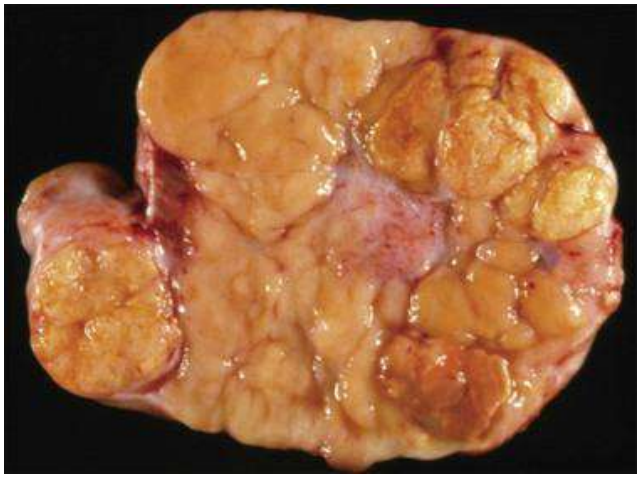
U nghịch mầm buồng trứng là một loại u phổ biến, chiếm 45% các khối u tế bào mầm ác tính. ⅔ trường hợp các u nghịch mầm được chẩn đoán ở giai đoạn I. Tuy ác tính nhưng u nghịch mầm có tiên lượng tốt.

Vấn đề lớn nhất của u nghịch mầm là phần lớn các bệnh nhân đều còn cần phải bảo tồn khả năng sinh sản.

U nghịch mầm đáp ứng rất tốt với xạ trị bổ túc. Tuy nhiên, do ảnh hưởng trên trữ lượng noãn nang, nên xạ trị chỉ có thể thực hiện trong trường hợp bệnh nhân đã đủ con, không còn có ý định sanh thêm.

U nghịch mầm cũng đáp ứng khả quan với hóa trị bổ túc. Hóa trị là biện pháp được chọn cho các bệnh nhân còn muốn sanh thêm.

[6] Thuật ngữ cũ là u xoang nội bì phôi (endodermal sinus tumour) không được khuyến cáo dùng. Một thuật ngữ khác được khuyến nghị dùng gần đây là u nội bì nguyên phát (primitive endodermal tumour) vì nó nói lên được các cấu thành của khối u gồm trung mô và biểu mô.



Hình 12: U nghịch mầm buồng trứng
Là một u đặc, với mặt cắt màu vàng trắng, có thùy, không đồng nhất. Thường không kèm xuất huyết hay hoại tử.
Nguồn: clinicalgate.com

TÂN SINH XUẤT PHÁT TỪ DÂY GIỚI BÀO-MÔ ĐỆM (SEX CORD-STROMAL TUMOURS)

U xuất phát từ mô đệm sinh dục thường là các u xuất phát từ mô đệm hay từ dây giới bào, xuất hiện đơn thuần hay kết hợp.

U mô đệm đơn thuần: u sợi và hội chứng Meigs (fibroma)

Là một hội chứng hiếm và khá đặc biệt, trong đó bệnh nhân đến khám không phải vì khối u buồng trứng mà là vì một tình trạng nội khoa khác là báng bụng và tràn dịch màng phổi.

Hội chứng Meigs gồm tam chứng (1) u sợi buồng trứng, (2) báng bụng và (3) tràn dịch màng phổi. U sợi buồng trứng trong hội chứng Meigs là khối u lành tính một bên.

Bệnh học của hội chứng được giải thích bằng các yếu tố tăng trưởng nội mạc mạc máu (VEGF) làm tăng tính thấm mao mạch [7]. Bệnh thoái lui sau khi cắt bỏ khối u buồng trứng.

Hình 13: U sợi buồng trứng trong hội chứng Demons-Meigs
Nguồn: ojhas.org

[7] Ishiko và cs., 2001

U mô đệm đơn thuần: u tế bào vỏ (Thecoma)

Hầu hết các u tế bào vỏ là lành tính.

U tế bào vỏ là một khối u chế tiết estrogen.

Hầu hết các khối u tế bào vỏ xuất hiện ở tuổi mãn kinh. U tế bào vỏ chế tiết estrogen. Rất hiếm khi u tế bào vỏ chế tiết androgen.

Trên đại thể, u là một u đặc. Tổn thương dạng sợi, màu vàng điển hình do hormones steroid.

Do chế tiết steroid, nên xuất huyết tử cung do cường estrogen và tăng sinh nội mạc tử cung là các biểu hiện thường gặp.

Hình 14: U tế bào vỏ
U đặc, dạng sợi, màu vàng điển hình do hormones steroid.
Nguồn: humpath.com

U xuất phát từ dây giới bào-mô đệm thường là các u xuất phát từ dây giới bào. Các u này chiếm 5-8% các tân lập ở buồng trứng, và chiếm 2% các u ác tính ở buồng trứng.

U dây giới bào đơn thuần

U xuất phát từ dây giới bào thường là các u chế tiết steroid.

U phát triển biệt hóa theo hướng nữ chế tiết estrogen.

U phát triển theo hướng nam chế tiết androgen.

Phát triển từ dây giới bào có thể trải qua quá trình biệt hóa theo hướng nữ tạo u tế bào hạt hay theo hướng nam tạo u tế bào sertoli.

U tế bào hạt (granulosa cell tumour)

U tế bào hạt là loại u có mức ác tính thấp.

U có đặc trưng vi thể của tế bào hạt và chế tiết estrogen.

U tế bào hạt là loại u dây giới bào thường gặp.

U thường xảy ra ở một bên, kích thước trung bình 15 cm. U có dạng nang, mật độ mềm hoặc chắc. Nhìn mặt cắt của khối u giống với u tuyến nhầy, nhưng chứa đầy dịch máu.

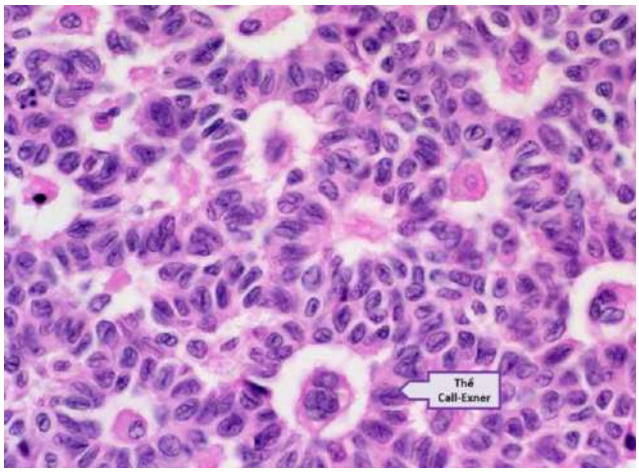
U có đặc trưng vi thể của tế bào hạt. Mô bệnh học của u này được đặc trưng bởi thể Call-Exner.

U có mức ác tính thấp, 80-90% bệnh nhân được chẩn đoán ở giai đoạn I.

- 95% type mô học trưởng thành, xảy ra vào những năm đầu sau mãn kinh (adult granulosa tumour).
- 5% type mô học trẻ xảy ra giữa dậy thì và những năm đầu thời kì sinh sản (juvenile granulosa tumour).

Hình 15: U tế bào hạt thể người lớn, với kết hợp của tế bào vỏ.
Là một u có mặt cắt nhìn giống như u dịch nhầy, với xuất huyết.

Hình 16: U tế bào hạt thể thiếu niên
U thể thiếu niên với tiềm năng ác tính rất thấp, thường khu trú ở một buồng trứng và tiên lượng tốt.
Nguồn: humpath.com



Hình 17: U tế bào hạt
Vi thể đặc trưng bởi các thể "Call-Exner".
Nguồn: studyblue.com

Do là một khối u chế tiết, nên steroid (estrogen) và Inhibin có thể là hai chất đánh dấu có ích.

Các dấu hiệu lâm sàng là các dấu hiệu của hiện diện bất thường estrogen. Các triệu chứng liên quan với cường estrogen với khối u ở bụng, tăng sinh nội mạc tử cung, xuất huyết bất thường. Dậy thì sớm, rong huyết đôi khi xuất hiện đơn độc, như một chỉ báo khối u. Đau do vỡ u không thường gặp.

U tế bào Sertoli (Sertoli cell tumour)

U tế bào Sertoli là một tân sinh xuất phát từ dây giới bào biệt hóa theo hướng nam. Là một u hiếm, với ác tính thấp.

U thường xảy ra ở người dưới 30 tuổi, và chế tiết trong hơn 95% trường hợp. U Sertoli đơn thuần thường có xu hướng chế tiết estrogen.

U gây nam hóa, và vì thế dễ được phát hiện sớm ở giai đoạn I.

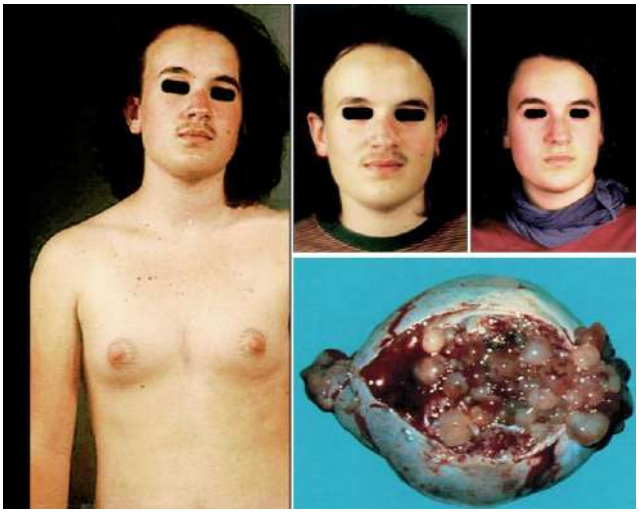
U hỗn hợp mô đệm và dây giới bào: u tế bào Sertoli-Leydig (Sertoli-Leydig cell tumour) hay (androblastoma)

U tế bào Sertoli-Leydig là một u hiếm. Do chế tiết androgen nên u này còn có tên gọi là Androsblastoma.

Nhìn chung, là một u với ác tính thấp, nhưng còn lệ thuộc vào độ biệt hóa tế bào.

Loại u này chế tiết androgen. 40-60% bệnh nhân có biểu hiện rậm lông, vú teo, phì đại âm vật. U cũng gây dậy thì sớm, gây rong huyết ở trẻ gái mắc bệnh.

Với u Sertoli-Leydig, các khảo sát như testosterone, androstenedione, và tiền chất 17-hydroxy progesterone có thể có giá trị.



Hình 18: U tế bào Sertoli-Leydig với biểu hiện cường Androgen
Một bé gái, 14 tuổi, khám vì mọc ria mép và lông ngực. Bé đã được phẫu thuật cắt u buồng trứng loại tế bào Sertoli-Leydig. Hình trái và hình giữa là ảnh chụp trước mổ của bé. Hình trên cùng bên phải là ảnh chụp 6 tháng sau khi mổ cắt buồng trứng có u.
Nguồn: Pediatrics in Review. July 2001,22(7). pedsinreview.aappublications.org

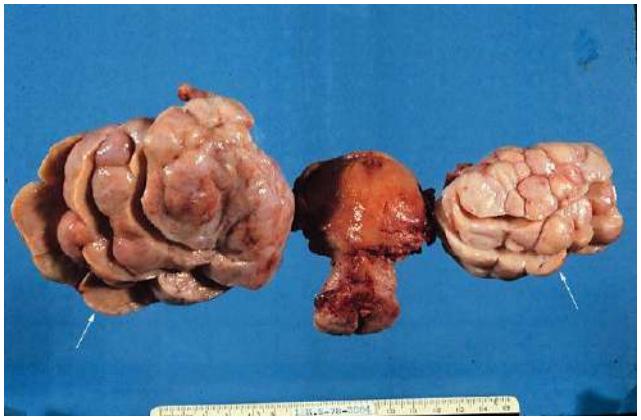
CÁC U TÂN SINH DI CĂN ĐẾN BUỒNG TRỨNG (SECONDARY TUMOUR)

Buồng trứng là nơi di căn của nhiều loại ung thư khác nhau, nhưng phổ biến nhất là các ung thư các tạng bụng.

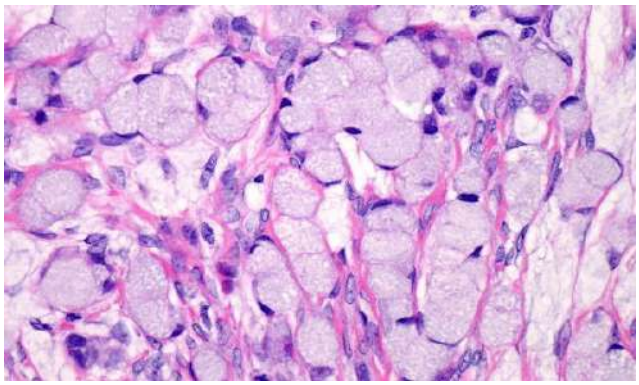
Ung thư đại tràng, ung thư dạ dày các là ung thư được nhắc đến nhiều nhất về khả năng cho di căn buồng trứng, dưới tên gọi u Krukenberg. Khi phẫu thuật một u buồng trứng có dạng u Krukenberg, buộc phải đi tìm khối u

nguyên phát, đôi khi nằm ở tầng trên mạc treo đại tràng ngang, thậm chí nằm ngoài ổ bụng.

Mô học của u Krukenberg có các tế bào hình nhẫn rất đặc trưng.



Hình 19: U Krukenberg, di căn từ ung thư dạ dày
Đại thể: u đặc, có thể một hay hai bên.
Nguồn: pathologyoutlines.com



Hình 20: U Krukenberg
Vi thể: Các tế bào hình nhẫn (signet ring cell) kinh điển trong u Krukenberg di căn từ dạ dày.
Nguồn: webpathology.com

BIỂU HIỆN TRÊN LÂM SÀNG CỦA CÁC KHỐI U TÂN LẬP CỦA BUỒNG TRỨNG

Các biểu hiện trên lâm sàng của khối u buồng trứng mang hai đặc điểm:

1. Triệu chứng học đa dạng
2. Phát hiện khi đã tiến triển xa

Triệu chứng của các khối u buồng trứng rất đa dạng. Tuy nhiên, các triệu chứng này lại ít có liên quan đến các hoạt động của buồng trứng. Các khối u tân lập buồng trứng không gây rối loạn nội tiết hay thay đổi chu kỳ kinh.

Rối loạn kinh nguyệt chỉ thấy trong các u chế tiết steroid (u tế bào vỏ, u tế bào hạt) hay trong các cấu trúc cơ năng hậu quả của rối loạn cơ chế điều hòa chu kỳ buồng trứng.

Phần lớn các khối u buồng trứng được phát hiện tình cờ khi kiểm tra sức khỏe, siêu âm bụng tổng quát hay phát hiện khối vùng chậu qua khám bụng và phụ khoa.

Một số ít trường hợp gây các triệu chứng mơ hồ, không có tính gợi ý như cảm giác nặng tức vùng bụng dưới.

Phần lớn các khối tân lập của buồng trứng đều tiến triển âm thầm không triệu chứng.

Do không có triệu chứng nên các ung thư của buồng trứng thường được phát hiện rất muộn, khi đã tiến triển xa. Ngay cả lúc này, các triệu chứng vẫn không phải là triệu chứng của buồng trứng, mà chủ yếu là là các triệu chứng ngoài phụ khoa. Bệnh nhân đến trong bệnh cảnh của các bệnh lý thực thể khác do khối u di căn hay chèn ép các cấu trúc lân cận, hay đến do báng bụng, là hình ảnh của di căn phúc mạc của ung thư buồng trứng.

Một vài triệu chứng có thể mang tính chất gợi ý, nhưng không mang tính xác định như:

- U rất lớn hay có xu hướng giáp biên ác, grade thấp
- U nhầy có thể có kích thước rất lớn
- U ác tính thường có các vùng hoại tử và xuất huyết
- Báng bụng thường là dấu chỉ của các bệnh lý ác tính

Hình 21: Báng bụng do di căn phúc mạc của ung thư buồng trứng
Di căn phúc mạc là kiểu di căn phổ biến nhất của ung thư buồng trứng. Khảo sát tế bào học dịch báng phúc mạc thường được thực hiện khi phẫu thuật các khối u buồng trứng.
Nguồn: cqmsjt.com

BIẾN CHỨNG CỦA KHỐI U BUỒNG TRỨNG

Bản chất của hiện tượng hóa ác

Khối u buồng trứng không thoái hóa ác tính.

Chỉ có các khối u buồng trứng có bản chất ác tính nhưng bị bỏ sót, không được nhận ra.

Đặc điểm bệnh học của các ung thư buồng trứng là rất khó nhận biết lành-ác. Vấn đề khó khăn là khối u tiến triển âm thầm làm cho chẩn đoán khó khăn hoặc dễ bỏ sót chẩn đoán. Phân định lành-ác của tân lập ở buồng trứng là rất khó khăn khi dựa trên lâm sàng, hình ảnh học. Khó khăn trong phân định lành-ác cũng cũng gặp cả trên giải phẫu bệnh. Đôi khi, trên cả khối u, chỉ có một vài vùng mang các đặc điểm bệnh học điển hình của ác tính. Bỏ sót thương tổn làm cho nhận định sai về tình trạng ác tính sẵn có của khối u. Quan điểm hiện nay cho rằng các tân lập ở buồng trứng không có khuynh hướng hóa ác, mà bản chất của hóa ác là không nhận ra một tân lập đã ác tính từ trước và bị bỏ sót chẩn đoán ác tính.

Xoắn khối u buồng trứng

Các khối u buồng trứng di động, có tỉ trọng lớn có nhiều khả năng bị xoắn

Hình 22: Khối u buồng trứng xoắn trong thai kỳ
Ảnh chụp một u buồng trứng bị xoắn ở một thai phụ có thai ở tam cá nguyệt thứ nhì. Khi tử cung to lên, khối u sẽ lọt ra khỏi vùng chậu. Lúc này, với tỉ trọng lớn và khoảng không gian rộng, các khối u buồng trứng sẽ rất dễ bị xoắn.
Trường hợp này u buồng trứng xoắn bị mổ muộn, với buồng trứng hoại tử tím đen
jmidlifehealth.org

Buồng trứng là một cơ quan tự do trong xoang phúc mạc, chỉ được cố định bằng mạc treo buồng trứng, dây chằng thắt lưng buồng trứng, dây chằng tử cung buồng trứng. Cả ba cấu trúc này rất lỏng lẻo, làm cho buồng trứng là cơ quan rất dễ thay đổi vị trí. Do không được cố định tốt, nên nếu có một khối u buồng trứng có tỉ trọng lớn (thường là u bì), không bị dính với cơ quan khác và có một khoảng không gian đủ rộng thì có thể xảy ra biến chứng xoắn u.

Xoắn khối u buồng trứng thường có khởi phát bằng đau đột ngột và dữ dội vùng bụng, có thể có sốc do đau. Thăm khám thấy một khối cạnh tử cung rất đau. Phúc mạc bị kích thích gây nôn ói. Tuy nhiên bụng vẫn mềm nếu khối u không bị vỡ.

Điều trị ngoại khoa là bắt buộc. Việc chẩn đoán và can thiệp phải được tiến hành càng sớm càng tốt, nhằm mục đích bảo tồn buồng trứng.

Nếu thời gian từ lúc xoắn đến khi can thiệp phẫu thuật là ngắn, và khả năng lành tính của khối u là cao, thì việc điều trị có thể được thực hiện theo hướng bảo tồn bằng cách tháo xoắn và chờ đợi quan sát sự hồi phục của tưới máu buồng trứng. Nếu tưới máu được hồi phục tốt thì phẫu thuật được tiếp theo bằng bóc khối u như trong các điều kiện thông thường. Phẫu thuật bảo tồn có thể được thực hiện qua nội soi ổ bụng hay mở bụng hở.

Nếu không có đủ bằng chứng đảm bảo khả năng lành tính của khối u, phẫu thuật được thực hiện bằng cách mở bụng cắt bỏ trọn phần phụ bị xoắn.

Các biến chứng khác

Các biến chứng khác hiếm gặp trong u buồng trứng, gồm xuất huyết trong nang, vỡ khối u, chèn ép và nhiễm trùng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. WHO. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th edition. 2014.

Dịch tễ học ung thư buồng trứng
Tầm soát ung thư buồng trứng

Hồ Viết Thắng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày và lý giải được được những đặc điểm dịch tễ học trọng yếu của ung thư buồng trứng
2. Trình bày được chiến lược tầm soát ung thư buồng trứng và lý giải được các cơ sở của chiến lược tầm soát

DỊCH TỄ HỌC CỦA KHỐI U BUỒNG TRỨNG

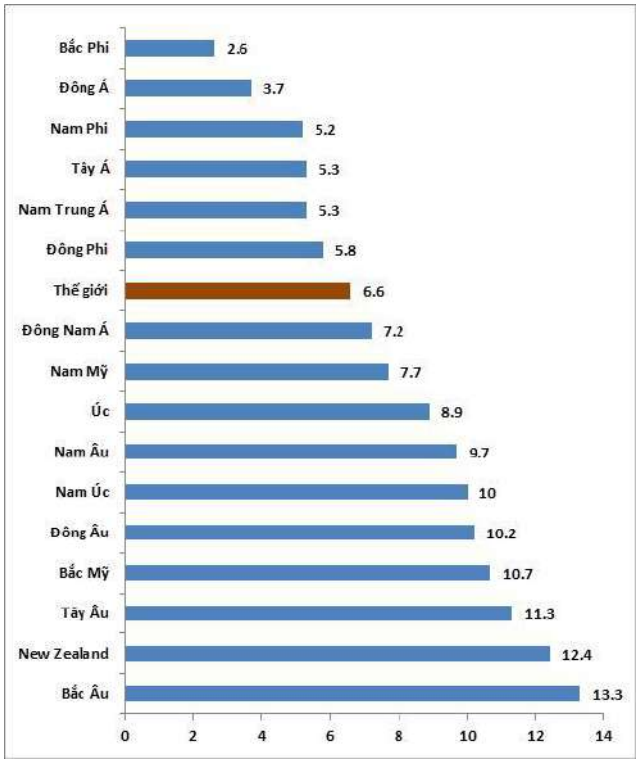
Nếu tính trong suốt cuộc đời người nữ (lifetime), thì cứ 73 phụ nữ sẽ có 1 người bị mắc ung thư buồng trứng.

Các khối u tân lập của buồng trứng là một tình trạng bệnh lý phổ biến ở phụ nữ ở mọi độ tuổi.

Một điều quan trọng nhất là có đến 15% các khối u buồng trứng là ác tính. Ung thư buồng trứng chiếm 30% tổng số các ung thư của sinh dục nữ. Ung thư buồng trứng chiếm 4% tổng số các ung thư ở phụ nữ, và là ung thư đứng hàng thứ 5 của phụ nữ.

Do phát hiện muộn nên tỉ lệ sống còn sau 5 năm của bệnh nhân với ung thư buồng trứng rất thấp.

Do đặc điểm diễn tiến thầm lặng của khối u và do khó khăn trong tiếp cận, nên ung thư buồng trứng được phát hiện khi đã tiến triển xa. Ngay cả tại Mỹ, tỉ lệ sống còn sau 5 năm của ung thư buồng trứng cũng chỉ đạt đến 45.6% [1].



Hình 1: Tần xuất mắc ung thư buồng trứng tại các Quốc gia, khu vực trên thế giới (Tỉ lệ : 100,000).
Nguồn ASR world pop., Globocan 2002

Xuất độ ung thư buồng trứng rất thay đổi. Xuất độ ung thư mới ghi nhận thay đổi tùy theo quốc gia, từ 0.9 đến 12 trường hợp trên 100,000 người.

Xuất độ của ung thư buồng trứng cao ở các nước phát triển (ngoại trừ Nhật Bản), và thấp ở các nước đang phát triển.

Tần suất cao ở các nước phát triển được cho rằng có liên quan đến lối sống, thuốc lá.

Yếu tố tuổi

Các khối u buồng trứng xuất hiện ở mọi lứa tuổi, với đỉnh tần xuất ở 55-60 tuổi. Ở người trẻ, các khối u thường là lành tính hay là các cấu trúc cơ năng, không tân lập. Tỉ lệ tân lập ác tính cao 50-70 tuổi, tức sau mãn kinh.

Đột biến gene và di truyền

95% các khối u tân lập của buồng trứng là các biến cố nguyên phát và rời rạc (sporadic).

Chỉ có 5% khối u tân lập của buồng trứng là liên quan đến các yếu tố di truyền.

Các đột biến gene được xem là điều kiện cần để gây ung thư buồng trứng có nguồn gốc từ thượng mô. Tiền sử gia đình có ung thư buồng trứng, tiền sử gia đình có ung thư vú là các yếu tố gợi ý có đột biến gene. Tuy nhiên, tự thân đột biến gene chỉ là điều kiện cần nhưng là chưa phải là điều kiện đủ để gây ung thư.

Nhiều đột biến gene được cho là có liên quan đến ung thư buồng trứng, trong đó có đột biến gene BRCA.

Có liên quan mật thiết giữa ung thư vú, ung thư đại tràng và ung thư buồng trứng.

Nhận định nguy cơ rất quan trọng trong tầm soát và phát hiện sớm bệnh. Tiền sử gia đình đóng góp nhiều trong ước tính nguy cơ ung thư buồng trứng. Tiền sử có người thân trực hệ, nhất là trực hệ 1, có ung thư buồng trứng làm tăng tăng nguy cơ mắc ung thư buồng trứng 2-5 lần. Khảo sát đột biến *BRCA* thường được chỉ định khi có tiền căn gia đình gợi ý.

Các đột biến khác cũng được biết đến gồm đột biến của gene *TP53*, *PICK3CA*, *CTNNB1* exon 3…

Ung thư đại trực tràng không polype có tính di truyền (HNPCC) hay còn gọi là hội chứng Lynch là một bệnh lý di truyền gene trội, trong đó nguy cơ mắc ung thư đại-trực tràng trong cuộc đời (lifetime risk) lên đến 80%. Hội chứng có thể có bao gồm cả ung thư buồng trứng.

Thuyết chấn thương vỏ buồng trứng không ngừng nghỉ

Tránh thai với COCs làm giảm nguy cơ mắc ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

[1] Theo số liệu của OCNA (Ovarian Cancer National Alliance) 2005-2011

Giả thuyết chấn thương vỏ buồng trứng không ngừng nghỉ giải thích xuất độ thấp mắc ung thư buồng trứng ở người tránh thai bằng thuốc tránh thai nội tiết estrogen-progestogen phối hợp (COCs) hay những người sanh nhiều. Khi phóng noãn, vỏ buồng trứng bị chấn thương và lành. Tiến trình này kích thích vỏ buồng trứng. Người phụ nữ càng phóng noãn nhiều lần trong đời, thì vỏ buồng trứng càng bị kích thích nhiều lần hơn, nên càng có nguy cơ cao trở thành ung thư. Người dùng COCs tránh thai sẽ không có phóng noãn, do đó giảm được các kích thích trên vỏ buồng trứng. Nguy cơ tương đối của ung thư buồng trứng ở người có dùng COCs thấp hơn so với người không dùng COCs. Ngay cả trong trường hợp người mang đột biến BRCA, dùng COCs vẫn làm giảm hơn ½ khả năng bị ung thư buồng trứng ở những người này.

Theo chiều hướng ngược lại, kích thích buồng trứng và chọc hút noãn làm thụ tinh trong ống nghiệm bị nghi ngờ làm tăng khả năng mắc ung thư buồng trứng.

Kích thích buồng trứng với gonadotropin gây phát triển đa noãn, với khả năng gây chấn thương nhiều hơn cho vỏ buồng trứng. Chọc hút noãn bằng kim gây nhiều tổn thương lớp vỏ buồng trứng trong một lần chọc hút noãn, và nguy cơ này càng cao nếu chọc hút noãn thụ tinh trong ống nghiệm được lặp lại nhiều lần. Nhiều nghi ngờ về khả năng làm tăng nguy cơ ung thư biểu mô buồng trứng trong các kỹ thuật sinh sản hỗ trợ, tuy nhiên, do kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm vẫn còn rất non trẻ (1978) nên vẫn chưa có số liệu dài hạn để chứng minh về mối liên quan này.

TẦM SOÁT UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Ung thư buồng trứng là bệnh lý tiên lượng xấu. Tiến triển âm thầm không triệu chứng làm cho bệnh lý này rất dễ bị bỏ sót, không được nhận diện sớm. Phát hiện muộn làm mất đi cơ hội điều trị hiệu quả. Thời gian sống còn 5 năm tùy vào giai đoạn mà ung thư buồng trứng được chẩn đoán.

CA 125, HE4 tăng trong ung thư buồng trứng, nhưng điều này không đủ để dùng nó như một test tầm soát.

Các ung thư buồng trứng chủ yếu là các ung thư có nguồn gốc thượng mô. Ung thư tuyến thanh dịch buồng trứng, ung thư tuyến dịch nhầy buồng trứng và ung thư dạng nội mạc tử cung có thể được nhận diện sớm nhờ các chỉ báo sinh học CA 125, HE4 hay ROMA test.

ROMA test là một test dùng để phân định nguy cơ xảy ra ác tính là cao hay thấp cho một khối ở vùng chậu đã biết, và đã có quyết định sẽ phẫu thuật. ROMA test phải được đặt trong một bối cảnh hình ảnh của khối u đã biết, yếu tố tiền sử để phân định đường lối phẫu thuật. ROMA test không được dùng như test tầm soát, khi không có khối vùng chậu trên siêu âm và không có chỉ định phẫu thuật.

CA 125 tăng trong ung thư biểu mô buồng trứng. Dù rằng 85% ung thư biểu mô buồng trứng đã tiến triển có CA 125 > 35 IU/mL, nhưng trong các giai đoạn sớm của ung thư, khả năng nhận diện bằng CA 125 là rất thấp, chỉ là 15% trong giai đoạn I. Việc CA 125 chỉ có thể nhận diện ra các ung thư buồng trứng đã tiến triển (IIb-IV) đã làm cho việc dùng CA 125 tầm soát không có hiệu quả trên kết cục là giảm tỉ lệ tử vong do ung thư buồng trứng. Nhiều tình trạng sinh lý và bệnh lý khác cũng có CA 125 tăng cao như lạc nội mạc tử cung, viêm vùng chậu, bệnh tuyến cơ tử cung, bệnh gan, viêm tụy, viêm phúc mạc, ung thư biểu mô tuyến nội mạc tử cung, khối u đường mật, carcinoma gan, tụy, vú và đại tràng... Điều này làm cho CA 125 không đủ tính đặc hiệu cần thiết cho mục đích tầm soát ung thư buồng trứng sớm. Sự gia tăng dần dần CA 125 huyết thanh là chỉ điểm ung thư của buồng trứng có giá trị hơn là một trị số cao CA 125 ở một thời điểm duy nhất.

Tầm soát ung thư buồng trứng không đơn giản.

Tuy nhiên, việc tầm soát trên cơ sở các chỉ báo sinh học này không giúp đỡ tầm soát các tân lập ác tính không có nguồn gốc biểu mô. Chiến lược tầm soát ung thư buồng trứng chỉ có thể nhằm vào các ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô, mà không thể nhằm vào các ung thư buồng trứng hiếm hơn, có nguồn gốc không biểu mô.

FDA khuyến cáo không thực hiện các test tầm soát ung thư buồng trứng [2].

FDA cho rằng không có bất cứ test nào an toàn và hiệu quả cho tầm soát ung thư buồng trứng, kể cả cho đối tượng nguy cơ cao. FDA khuyến cáo không nên căn cứ vào các kết quả tầm soát ung thư buồng trứng để quyết định các vấn đề liên quan đến sức khỏe dự phòng. Theo FDA, các đối tượng nguy cơ cao cần có được tư vấn di truyền đầy đủ, và nên tuân thủ các theo dõi đặc biệt bởi các chuyên gia về ung thư phụ khoa.

UKCTOCS (UK collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening) nhận định rằng tầm soát là khả thi.

Các kết quả nghiên cứu của UKCTOCS cho rằng việc tầm soát ung thư buồng trứng ở nhóm nguy cơ cao là *khả thi*, với độ nhạy cao, độ chuyên biệt cao, PPV cao với điều kiện sử dụng kết hợp CA 125 với diễn giải kết quả bằng toán đồ ROCA, phân loại hình ảnh IOTA và khám lâm sàng. Nghiên cứu của UKCTOCS cho rằng có nhiều ung thư giai đoạn sớm đã được phát hiện [3].

Vì thế, việc tầm soát ung thư buồng trứng nếu được tiến hành thì phải tuân theo những nguyên tắc chuyên biệt:

- Chỉ có thể hiệu quả cho đối tượng nguy cơ cao.
- Phối hợp nhiều công cụ. Các công cụ được nhận diện là siêu âm Doppler, CA 125 và ROCA [4].
- Cần hiểu rõ rằng lợi ích thật sự của tầm soát vẫn chưa được chứng minh.

[2] FDA, Sep 2016.

[3] United Kingdom Collaborative of ovarian cancer screening, Sep 2016.

[4] Risk of Ovarian Cancer Algorithm. Không phải là ROMA.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. NICE (National Instititute for Health and care Excellence) . Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (CG122). 2011

Các phương tiện dùng trong tiếp cận chẩn đoán khối u buồng trứng
Siêu âm, cộng hưởng từ, chỉ báo sinh học khối u

Hồ Viết Thắng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được giá trị của siêu âm trong khảo sát khối u buồng trứng. Ý nghĩa của phân loại Tokyo và IOTA 2010
2. Trình bày được giá trị của các chỉ báo sinh học khối u trong khảo sát khối u buồng trứng

KHẢO SÁT HÌNH ẢNH HỌC

Do tiến triển thầm lặng của u buồng trứng, nên trong khảo sát, hình ảnh học đóng một vai trò rất quan trọng.

Các phương pháp hình ảnh được dùng cho khảo sát và đánh giá khối u buồng trứng gồm

- Siêu âm grey-scale
- Siêu âm Doppler
- Cộng hưởng từ-hạt nhân
- CT scan và các phương tiện tương tự

Siêu âm thang xám và hệ thống Tokyo

Siêu âm cung cấp chi tiết về các đặc điểm hình ảnh học của khối u.

Siêu âm không thể cung cấp các nhận định về mô bệnh học của u.

Siêu âm thang xám có thể được thực hiện qua ngả bụng hay qua ngả âm đạo. Siêu âm thang xám thực hiện qua ngả bụng sử dụng sóng âm có tần số thấp nên có tầm quan sát rộng, cho phép có được nhận định tổng quát về vùng chậu, đánh giá được các khối u rất to, và đánh giá sự lan tràn của ung thư trong khoang phúc mạc. Hạn chế của siêu âm thang xám đường bụng là chất lượng chi tiết hình ảnh không cao do tần số sóng âm thấp.

Siêu âm thang xám thực hiện qua đường âm đạo sử dụng sóng âm tần số cao, cung cấp hình ảnh có độ phân giải cao, cho phép đánh giá chi tiết cấu trúc u và giúp đánh giá khả năng *lành tính* của khối u là cao hay thấp. Hạn chế của siêu âm thang xám đường âm đạo là phạm vi quan sát bị giới hạn.

Trong phần lớn các trường hợp với kích thước u nhỏ hay trung bình, người ta dùng siêu âm qua đường âm đạo để khảo sát và phân loại hình ảnh học một cách chi tiết.

Việc mô tả một cách chi tiết các đặc điểm *hình ảnh học* của khối u đóng vai trò quan trọng trong việc phân định khả năng lành tính cao và ít có khả năng là lành tính.

Các đặc điểm có ý nghĩa, và thường được dùng là:

1. Cấu trúc dạng nang hay dạng đặc
2. Tính chất của phản âm bên trong
3. Các cấu trúc vách và chồi

Các mô tả hình ảnh phải nói được tất cả các tính chất căn bản này của khối u. Hình ảnh có được sẽ được dùng để phân định khả năng lành tính của u. Nhiều hệ thống phân loại hình ảnh được đưa ra, với các thông số giá trị gần như tương đồng. Việc chọn một hệ thống phân loại hình ảnh nào đó tùy thuộc vào cơ sở y tế đó quen thuộc với hệ thống phân loại nào.

Tại Thành phố Hồ Chí Minh, hiện vẫn còn dùng nhiều hệ thống phân loại hình ảnh khác nhau. Hệ thống phân loại hình ảnh học siêu âm u buồng trứng theo Đại học Tokyo được dùng khá phổ biến.

Phân loại u buồng trứng theo hình thái, trên siêu âm thang xám, Tokyo

Kiểu	Phản âm ở trong	Loại	Tiêu chuẩn	Hình ảnh
I *Nang*	Không có phản âm bên trong	**A**	Một hay hơn một nang đơn độc	
		B	Có trên 3 nang	
II *Nang*	Những đường phản âm *hay* những nốt phản âm không rõ	A	Có đốm phản âm một phần *hay* toàn bộ	
		B	Phản âm chấm ở ngoại vi	
III *Nang hoặc đặc*	Những đường phản âm sáng	**A**	Có hơn một khối phản âm sáng	
		B	Có những đường phản âm sáng	
		C	Có những đường phản âm không đều và vùng sáng đồng nhất	
IV *Nang*	Có vách	**A**	Vách mỏng và nhẵn	
		B	Vách dầy và không đều	
V *Đặc*	Một vùng đặc chiếm trên 50%	**A**	Hoàn toàn đặc và đồng nhất	
		B	Phần đặc đồng nhất và phần u bên trong	
		C	Phần đặc không đều và không kể có phần nang hay không	
VI *Nang*	Nhú ở thành nang	**A**	Nhú bờ đều hay dạng polyps	
		B	Nhú bờ không đều *hay* răng cưa	

Bảng 1: Phân loại hình ảnh khối u buồng trứng theo đại học Tokyo
Nguồn: Khoa hình ảnh, bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương TP HCM

1. Có một mối liên quan mạnh giữa kiểu I, II và III với khả năng lành tính rất cao.
2. Có một mối liên quan giữa kiểu IV, V và VI với khả năng thấp sẽ là lành tính.

Phân tích liên quan giữa phân loại hình ảnh học trên siêu âm thang xám theo Tokyo với mô bệnh học cho thấy:

Những cấu trúc u dạng nang của buồng trứng kiểu I đa số là những u nang thanh dịch hay các nang cơ năng.

Những cấu trúc u dạng nang của buồng trứng kiểu II đa phần là những nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng, u nang thanh dịch hay u nang dịch nhầy.

Đa số những cấu trúc u dạng nang hay đặc của buồng trứng kiểu III, với đặc điểm có khối phản âm sáng hay đường phản âm sáng bên trong là những u nang dạng bì.

Đa số những u có phân loại hình ảnh siêu âm thang xám từ kiểu I đến kiểu III có tỉ lệ ung thư rất thấp, gần bằng 0.

Các khối u có phân loại hình ảnh siêu âm thang xám các kiểu IV, V, VI có liên quan đến khả năng có ung thư, nhưng giá trị dự báo dương (PPV) không đủ cao. Chỉ có các hình ảnh siêu âm kiểu VI mới có có giá trị dự đoán ung thư buồng trứng với độ đặc hiệu đủ cao, tức trên 90%.

Như vậy, hệ thống phân loại Tokyo cho phép đánh giá được một cách đáng tin cậy về triển vọng lành tính của khối u buồng trứng.

Giá trị dự báo âm (negative predictive value) (NPV) của ung thư buồng trứng khi được khảo sát bằng siêu âm thang xám qua đường âm đạo gần tuyệt đối, khoảng 91-100%.

Siêu âm với sự hiện diện của các tiêu chuẩn lành tính cho phép an tâm về tình trạng lành tính của khối u, với khả năng chẩn đoán sai là rất thấp.

Trái lại, giá trị dự báo dương (positive predictive value) (PPV) của của ung thư buồng trứng khi được khảo sát bằng siêu âm thang xám qua đường âm đạo chỉ từ 35-75%.

Siêu âm với sự vắng mặt của các tiêu chuẩn lành tính và sự hiện diện của các hình ảnh "không lành tính" không đủ để kết luận tình trạng ác tính.

Khi không thỏa các tiêu chuẩn của lành tính, người làm siêu âm và nhà lâm sàng chỉ được phép kết luận rằng khả năng lành tính của khối u là thấp.

***Siêu âm Doppler và hệ thống* IOTA 2010**

Cũng như mọi tân sinh ác tính khác, các cấu trúc tân lập ác tính của buồng trứng có hiện tượng tân tạo mạch.

Tân tạo mạch làm giảm trở kháng các dòng chảy, và trở thành một đặc điểm bổ sung quan trọng nhằm mục tiêu cải thiện dự báo dương có ác tính của khối tân lập.

Khảo sát động học dòng chảy với Doppler cho ý niệm về tân tạo mạch của khối u, được kết hợp với siêu âm thang xám. Kết hợp của siêu âm thang xám và siêu âm Doppler cho phép cải thiện kết quả dự báo dương có ác tính của khối tân lập của buồng trứng.

So với siêu âm thang xám đơn độc, việc kết hợp của siêu âm Doppler và siêu âm thang xám cải thiện rõ rệt độ chuyên biệt cũng như giá trị dự báo dương có ung thư buồng trứng, với Pooled Specificity lên đến 0.78.

Trên cơ sở này, một hệ thống phân loại hình ảnh khác được xây dựng và nhanh chóng được chấp nhận.

Hệ thống phân tích IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) được Timmerman 2010 trình bày vào năm 2010, sử dụng thêm các đặc điểm siêu âm Doppler. Các kết quả báo cáo cho thấy độ nhạy với ung thư buồng trứng là 91% và độ chuyên biệt lên đến 95%.

Do đạt được một độ chuyên biệt chấp nhận được nên hệ thống IOTA cho phép việc phân chia hình ảnh thành các qui tắc lành tính (B1-B5) và các qui tắc ác tính (M1-M5).

Các qui tắc của lành tính (B-rules) gồm:

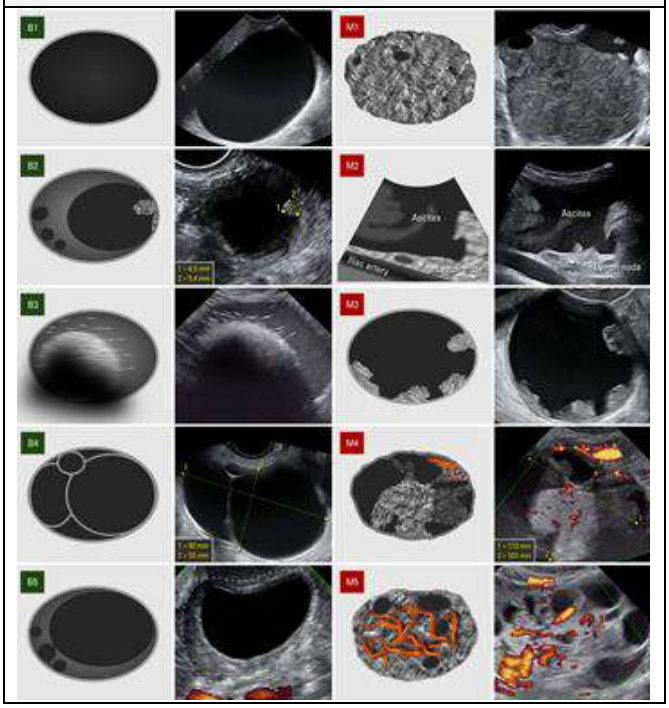
- B1: U chỉ gồm một thùy đơn độc
- B2: Hiện diện của thành phần rắn, kích thước tối đa không vượt quá 7 mm
- B3: Hiện diện bóng âm
- B4: Khối u nhiều thùy, trơn láng, kích thước tối đa không vượt quá 100 mm
- B5: Không có dòng chảy (điểm màu 1)

Các qui tắc của ác tính (M-rules) gồm:

- M1: Khối u đặc không thuần nhất
- M2: Có dịch báng bụng
- M3: Có ít nhất 4 cấu trúc chồi nhú
- M4: U đặc đa thùy không thuần nhất, kích thước tối đa vượt quá 100 mm
- M5: Dòng chảy rất mạnh (điểm màu 4)

Các qui tắc đơn giản phân tích khối u buồng trứng (IOTA simple rules)

B1: U chỉ gồm một thùy đơn độc	**M1**: Khối u đặc không thuần nhất
B2: Có thành phần rắn, tối đa ≤7mm	**M2**: Có dịch báng bụng
B3: Hiện diện bóng âm	**M3**: Có ít nhất 4 cấu trúc chồi nhú
B4: U đa thùy, nhẵn, tối đa ≤ 100mm	**M4**: U đặc đa thùy không đều, tối đa ≥ 100mm
B5: Không có dòng chảy (điểm màu 1)	**M5**: Dòng chảy rất mạnh (điểm màu 4)



Hình 2: Hệ thống phân loại IOTA 2010. Timmerman et al.
Hệ thống được chấp nhận rộng rãi. Được dùng phổ biến tại TP. HCM.
Nguồn: iotagroup.org

Chụp X-quang điện toán cắt lớp CT-scan

So với siêu âm, giá trị dự báo ung thư của X-quang thấp hơn. X-quang điện toán cắt lớp là một khảo sát không bắt buộc, được chỉ định khi muốn đánh giá các yếu tố: (1) tổn thương trong bối cảnh của một tình trạng đã lan tràn ở vùng chậu và (2) cấu trúc tổn thương và mối liên quan với cơ quan vùng chậu.

X-quang điện toán cắt lớp cũng có thể có hữu ích khi được chụp có thuốc cản quang.

Cộng hưởng từ-hạt nhân (MRI)

Tương tự như X-quang, MRI là một khảo sát không bắt buộc, được chỉ định khi muốn đánh giá các yếu tố: (1) tổn thương trong bối cảnh của một bệnh lý đã lan tràn ở vùng chậu, và (2) khảo sát cấu trúc tổn thương và mối liên quan với cơ quan vùng chậu.

MRI có hiệu quả trong mục tiêu (1) mô tả các các khối u vùng bụng rất nhỏ, (2) giúp xác định vị trí khối u, cũng như khả năng dính vào các cơ quan xung quanh, và (3) các tổn thương di căn hoặc chèn ép.

CÁC CHỈ BÁO SINH HỌC KHỐI U

Giá trị của các chỉ báo khối u trước mổ vẫn chưa được khẳng định.

Vị trí quan trọng nhất của các chỉ báo khối u vẫn là theo dõi sau phẫu thuật ung thư buồng trứng.

Hoạt động chế tiết của các tế bào ung thư cho phép nhận diện chúng qua các sản phẩm sinh học, gọi là các dấu chỉ sinh học (biomarkers). Các biomarkers thay đổi tùy theo loại khối u. Vì thế, người ta mong đợi rằng các chỉ báo sinh học có thể giúp ích cho việc phân định lành ác. Tuy nhiên, cho đến nay, trái với kỳ vọng, vai trò của các chỉ báo khối u trong chẩn đoán lành ác trước phẫu thuật vẫn chưa được khẳng định. Vị trí quan trọng nhất của các chỉ báo khối u vẫn là theo dõi sau phẫu thuật ung thư buồng trứng.

CA 125

CA 125 có liên quan đến hoạt động của các biểu mô có nguồn gốc sâu xa liên quan đến phúc mạc nguyên thủy.

CA 125 (carcinoma antigen 125) (hay MUC16) là một glycoprotein giống mucin. Trong thời kỳ bào thai, CA 125 có nguồn gốc từ thượng mô phúc mạc nguyên thủy (fetal coelomic epithelia) là nguồn gốc của màng lót hệ Mullerian và biểu mô sơ khai bề mặt ụ sinh dục nguyên thủy. Tương tự, ở người trưởng thành, CA 125 có nguồn gốc từ các biểu mô có nguồn gốc trung bì như màng bụng, màng phổi, màng ngoài tim, và các biểu mô của các cơ quan nguồn gốc Mullerian: vòi trứng, nội mạc tử cung và cổ trong cổ tử cung.

Nồng độ tăng cao của CA 125 có liên quan đến hoạt động chế tiết của các tế bào ung thư có liên quan đến các biểu mô này.

Khi có ung thư thuộc các cơ quan có liên quan đến thượng mô phúc mạc nguyên thủy, kể cả các tế bào có nguồn gốc xa xưa có liên quan đến phúc mạc nguyên thủy như ung thư buồng trứng… thì CA 125 được tăng tiết và tạo nồng độ huyết thanh cao bất thường của CA 125. CA 125 cao còn thấy trong các bệnh lý ác tính khác như ung thư buồng trứng, vú, phổi, tụy, đại tràng và tiêu hóa khác.

Tuy nhiên, nhiều tình trạng không tân sinh, nhưng có kích thích các biểu mô này cũng gây nên tình trạng tăng của nồng độ CA 125. CA 125 tăng trong một số trạng thái sinh lý như thai kỳ, lạc nội mạc tử cung, khi hành kinh. CA 125 cũng tăng trong một số bệnh lý lành tính như tràn dịch màng bụng và/hoặc màng phổi do lao, suy tim, hội chứng thận hư…

Hiện nay, trị số 35 IU/mL thường được dùng là giá trị ngưỡng phân biệt (cut-off point) bình thường với bất thường. Tuy nhiên, đối với những người đã mãn kinh hoặc đã cắt tử cung kèm hai buồng trứng thì nên chọn giá trị ngưỡng thấp hơn. Ngưỡng cắt được đặt ở 20-26 IU/mL.

Trong các ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô nguyên thủy, CA 125 thường tăng trong u thanh dịch hơn là trong u nhầy, tế bào sáng hoặc bướu giáp biên ác.

Phân tích giá trị của CA 125 trong ung thư buồng trứng cho thấy vai trò của CA 125 thay đổi tùy theo giai đoạn của ung thư.

Vì thế CA 125 không được dùng để chẩn đoán và tầm soát sơ cấp các giai đoạn sớm của ung thư buồng trứng.

Nếu được dùng cho mục đích tầm soát sơ cấp (primary screening) cho ung thư buồng trứng, thì CA 125 là một công cụ không có giá trị. Độ nhạy của CA 125 cho tầm soát ung thư buồng trứng không triệu chứng chỉ là 10%, với độ đặc hiệu là 30%. Độ nhạy của tầm soát ung thư buồng trứng bằng CA 125 không cao hơn 50% trong ung thư buồng trứng giai đoạn sớm. Vì thế CA 125 không được dùng để chẩn đoán và tầm soát sơ cấp các giai đoạn sớm của ung thư buồng trứng.

Độ nhạy của tầm soát ung thư buồng trứng bằng CA 125 có tăng lên, đạt đến 85% khi ung thư đã tiến triển xa. Tuy nhiên, điều này không giúp nâng cao vị trí của CA 125, do khi ung thư đã tiến triển xa thì các phương tiện hình ảnh vẫn có một giá trị cao hơn CA 125 rất nhiều.

CA 125 là chỉ báo cho mục đích phát hiện sớm tái phát của các loại ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

Trong theo dõi sau phẫu thuật các loại ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô chung (trừ ung thư tuyến dịch nhầy), CA 125 đã chứng tỏ nó là một chỉ báo hữu ích. Trong mục đích phát hiện sớm tái phát, độ nhạy của CA 125 lên đến 60%. Độ nhạy cao là ưu thế của CA 125 trong theo dõi, bất chấp độ chuyên biệt của test rất thấp trong mục đích này, chỉ có 20%.

HE4

HE4 là chỉ báo cho mục đích phát hiện sớm tái phát và tiến triển của các ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

HE4 (Human Epididymal Secretory Protein 4) được nhận biết tại biểu mô phần xa mào tinh và được cho là chất ức chế protease giúp tinh trùng trưởng thành. Tuy nhiên chức năng cụ thể của HE4 vẫn chưa được xác định.

HE4 tăng cao trong 93% u tuyến dịch trong, 100% u dạng nội mạc tử cung và 50% u tế bào sáng của buồng trứng. Trái lại, HE4 tăng ít trong u tuyến dịch nhầy.

Tương tự CA 125, HE4 cũng thay đổi theo tuổi và nhiều tình trạng khác.

Độ nhạy của HE4 cho mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng khoảng 67%. Độ chuyên biệt cho mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng của HE4 có thể lên đến trên 90%. Do các tính chất này, FDA công nhận HE4 là chỉ báo sinh học dùng để theo dõi sự tái phát, phát triển của các loại ung thư buồng trứng có nguồn gốc biểu mô.

HE4 thường được thực hiện chung với CA 125, với kết quả diễn giải nguy cơ có được nhờ một toán đồ gọi là ROMA test.

ROMA test

ROMA test là một toán đồ sử dụng cùng một lúc 2 chỉ báo khối u là CA 125 [1] và HE4, kết hợp với đặc điểm cá nhân và tiền sử bệnh nhân.

Nhìn chung, ROMA test (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) kết hợp khảo sát HE4 với CA 125 có độ nhạy cao hơn so với khảo sát từng chỉ báo riêng lẽ.

ROMA test cho phép phân tầng các bệnh nhân có khối u vùng chậu ra 2 nhóm: (1) nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao và (2) nhóm bệnh nhân có nguy cơ thấp của ung thư có nguồn gốc biểu mô của buồng trứng.

Có sự khác biệt về điểm cắt (cut-off) ở hai dân số khác nhau: (1) nhóm trước mãn kinh và (2) nhóm sau mãn kinh.

ROMA test có giá trị dự báo âm rất cao, lên đến 99%.

94% trong tổng số các ung thư biểu mô buồng trứng đã được nhận diện vào nhóm nguy cơ cao khi sử dụng ROMA test.

Trong mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng, HE4 có độ chuyên biệt là 93.6%, và là chỉ báo có độ chuyên biệt cao nhất so với CA 125 (82.1%) và ROMA (82.4%).

Cũng với mục tiêu chẩn đoán ung thư buồng trứng, nhưng ở trong nhóm phụ nữ tiền mãn kinh, độ chuyên biệt của HE4 cho chẩn đoán ung thư buồng trứng lên đến 93.8%, và vẫn là chỉ báo có độ chuyên biệt cao nhất so với CA 125 (76.3%) và ROMA (85.1%).

Tuy nhiên, ở nhóm phụ nữ đã mãn kinh, CA 125 và ROMA có khả năng phân biệt biệt cao hơn so với HE4.

Lưu ý rằng ROMA test không được dùng cho mục đích tầm soát ung thư biểu mô buồng trứng.

Alpha-fetoprotein (AFP)

AFP là protein chính trong thời kỳ phôi thai, được tổng hợp tại gan thai nhi, bản chất là glycoprotein giống mucin.

Giá trị bình thường của AFP < 5.4 ng/mL.

AFP thường tăng trong các u tế bào mầm, ngoài ra còn tăng cao trong trong một số bệnh lý như carcinoma tế bào gan, bệnh lý ác tính dạ dày, đường mật, tụy.

[1] Test sử dụng HE4 EIA và ARCHITECT CA125 II

Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

hCG là một glycoprotein được sản xuất chủ yếu bởi các hợp bào nuôi do nhau thai tiết ra. Nồng độ hCG tăng cao khi có thai hoặc các bệnh lý tân sinh nguyên bào nuôi hoặc các bệnh lý ác tính không liên quan đến nguyên bào nuôi như trường hợp bướu tế bào mầm.

Các chỉ báo khối u khác

LDH, steroid… được thực hiện một cách chọn lọc.

KHẢO SÁT CÁC ĐỘT BIẾN GENE

Một số đột gene được ghi nhận có liên quan đến ung thư buồng trứng.

95% các ung thư buồng trứng không liên quan đến di truyền. Tuy nhiên, 5% ung thư buồng trứng còn lại có liên quan đến các đột biến gene.

Đột biến gene BRCA

Đột biến gene *BRCA1*, *BRCA2* làm mất khả năng sản xuất các protein bảo vệ và sửa chữa DNA.

Đột biến các gene *BRCA1*, *BRCA2* là khảo sát được khuyến cáo cho các đối tượng có nguy cơ có liên quan đến ung thư vú, ung thư buồng trứng. Không phải mọi người đều phải khảo sát đột biến *BRCA*. Khảo sát đột biến *BRCA* thường được chỉ định khi có tiền căn gia đình gợi ý:

- Có ≥ 3 người trong gia đình được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, trong đó có 1 người dưới 50 tuổi
- Có 2 người trong gia đình thế hệ thứ nhất hoặc thế hệ thứ nhì bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng
- Có người trong gia đình bị ung thư vú nam giới
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trước 50 tuổi
- Có người trong gia đình cùng lúc mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng

Các đột biến gene khác

Một số đột biến gene khác cũng được đề cập:

- Đột biến gene *TP53* là một đột biến sinh dưỡng, và được cho là có mối liên quan với nhiều ung thư khác nhau. Đối với một số ung thư như ung thư vú, đột biến gene *TP53* có giá trị như một chỉ báo tiên lượng xấu. Tại buồng trứng, đột biến này có liên quan đến các trường hợp ung thư buồng trứng thanh dịch grade cao.
- Đột biến gene *PICK3CA* cũng là một đột biến sinh dưỡng, và cũng được cho là có mối liên quan với nhiều ung thư khác nhau. Tại buồng trứng, đột biến này có liên quan đến u tế bào sáng, u tuyến dịch nhầy và u dạng nội mạc.
- Đột biến gene *CTNNB1* exon 3 được tìm thấy ở bệnh nhân có u dạng nội mạc ác tính grade thấp và ở giai đoạn sớm.
- Đột biến gen *KRAS* và *BRAF* thường thấy ở ung thư grade thấp.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. NICE (National Instititute for Health and care Excellence) . Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (CG122). 2011

Quản lý các cấu trúc cơ năng tại buồng trứng

Nguyễn Hữu Trung, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm hình thành các nang cơ năng ở buồng trứng
2. Trình bày được các đặc điểm lâm sàng của nang noãn nang và hội chứng hoàng thể tồn lưu

Các cấu trúc cơ năng của buồng trứng không phải là các tân sinh (non-neoplasia).

Các cấu trúc cơ năng của buồng trứng là các cấu trúc của buồng trứng, hình thành do các hoạt động chức năng của buồng trứng.

Các cấu trúc này là những thay đổi về mặt giải phẫu, có nguồn gốc phát sinh từ các hoạt động sinh lý chức năng của buồng trứng.

Một chu kỳ buồng trứng gọi là bình thường khi:

- Có một đoàn hệ noãn được chiêu mộ, đi vào phát triển
- Có một nang noãn được chọn lọc và đi đến trưởng thành, nang noãn này phải sản xuất được một lượng đủ cao estradiol
- Trục hạ đồi-yên phải hoạt động bình thường để đảm bảo các feed-back của steroid sinh dục trên hạ đồi-yên, gây phóng noãn, thành lập hoàng thể và ly giải sinh lý của hoàng thể
- Hoặc có sự chuyển đổi từ hoàng thể chu kỳ sang hoàng thể thai kỳ dưới sự có mặt của hCG

Dưới ảnh hưởng của một yếu tố bất thường nào đó (stress, dùng thuốc…) hoạt động chức năng không xảy ra một cách bình thường được, và dẫn đến một số lệch lạc, hình thành các cấu trúc chức năng của buồng trứng.

Do liên quan đến hoạt động chức năng của buồng trứng, nên các cấu trúc chức năng của buồng trứng thường được biểu hiện bằng hai nhóm triệu chứng:

- Khối ở buồng trứng
- Các triệu chứng liên quan đến chu kỳ buồng trứng hay với thai kỳ

Các cấu trúc cơ năng của buồng trứng sẽ tự thoái lui khi không còn có sự hiện diện, hay không còn chịu tác động của yếu tố tác động dẫn đến hình thành cấu trúc này.

Các cấu trúc chức năng của buồng trứng thường thấy là:

1. Nang noãn nang (follicle cyst)
2. Nang hoàng thể (corpus luteum cyst)
3. Nang hoàng tuyến thai kỳ (pregnancy luteoma)

NANG NOÃN NANG (FOLLICLE CYST)

Nang noãn nang là một nang noãn, nhưng nang noãn này không đi đến được trưởng thành cuối cùng của noãn nang và không đi đến được hiện tượng phóng noãn.

Nang noãn không phóng noãn dẫn đến hình thành một cấu trúc nang. Nang tiếp tục lớn lên với hoạt động sản xuất steroid bất thường.

Nguyên nhân của không phóng noãn dẫn đến hình thành nang noãn nang là mọi nguyên nhân làm triệt tiêu các phản hồi của steroid trên trục hạ đồi-yên hay làm cho phản hồi này không hiệu quả. Dậy thì, quanh mãn kinh là các thời điểm sinh lý thường quan sát thấy nang noãn nang, do hoạt động bất ổn của trục trong khoảng thời gian này. Steroid ngoại sinh hay stress là các nguyên nhân thường thấy của hình thành nang noãn nang.

Thành của nang noãn nang được lót bởi nhiều lớp tế bào hạt. Bên ngoài của tế bào hạt là các tế bào vỏ. Bên trong lòng nang là dịch nang, chứa estrogen. Đôi khi, các tế bào tróc ra, và chỉ còn trơ lại các tế bào vỏ.

Do không bị vỡ, các nang noãn nang tiếp tục lớn lên trong một thời gian dài sau đó, có thể đạt đến kích thước 5-8 cm, và tồn tại trong nhiều chu kỳ kinh.

Không phóng noãn kèm chế tiết steroid bất thường dẫn đến bất thường của kinh nguyệt trong lần hành kinh kế tiếp.

Chu kỳ không phóng noãn, bất thường chu kỳ kinh và hình thành cấu trúc nang tại buồng trứng là các đặc điểm của nang noãn nang.

Một nang noãn nang trở nên có ý nghĩa về mặt lâm sàng nếu nang này đủ lớn để gây đau hoặc tồn tại kéo dài quá một chu kỳ kinh.

Đau có thể là ở vùng bụng dưới, lệch một bên, với mức độ nhẹ tới trung bình. Đau thường kèm rối loạn kinh nguyệt. Rối loạn kinh nguyệt là hậu quả của tình trạng vắng mặt của progesterone do phóng noãn. Nội mạc tử cung chịu ảnh hưởng đơn độc của estrogen sẽ không bị phân tiết, và sụp đổ không hoàn toàn. Thăm khám vùng chậu có thể phát hiện khối ở phần phụ dạng nang, di động.

Đôi khi nang noãn có thể vỡ gây đau bụng cấp. Tuy nhiên, do phóng thích dịch nang vào khoang màng bụng chỉ gây ra triệu chứng thoáng qua nên can thiệp phẫu thuật hiếm khi thực sự cần thiết. Trong trường hợp này, có thể dùng các loại thuốc giảm đau thông thường, nhằm mục đích xoa dịu triệu chứng bệnh trong một thời gian ngắn.

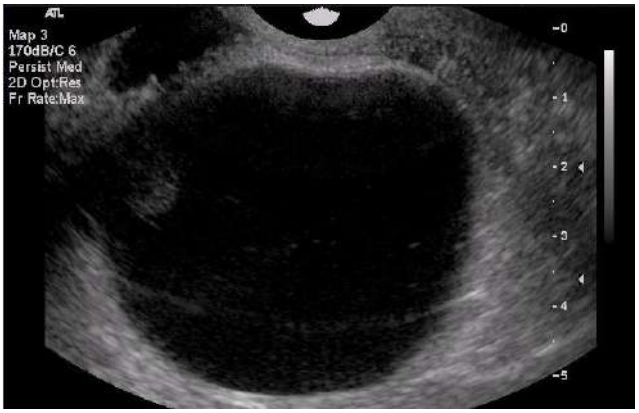
Siêu âm thấy cấu trúc nang phản âm trống, đường kính trên 5 cm, đơn độc, không thùy, vách mỏng, không chồi.

Đa số các u nang noãn tự biến mất trong vòng 6 tuần, mà không cần bất cứ một can thiệp điều trị nào.

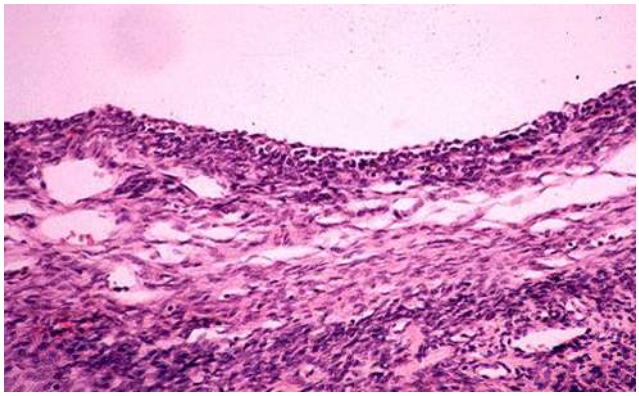
Không có can thiệp nào có thể làm mất nang noãn nang.

Trong trường hợp nang noãn nang, có thể chỉ định thuốc tránh thai estrogen-progestogen phối hợp (COC). COC không làm nang noãn nang biến mất. Mục tiêu của việc dùng COC là ngăn không cho các nang noãn thuộc một

đoàn hệ noãn mới phát triển, nhằm tránh hình thành một nang noãn nang mới, trong khi chờ đợi nang noãn nang cũ thoái triển.



Hình 1: Nang noãn nang
Nang đơn, 5-8 cm, thành mỏng, không chồi, không vách.
Nang noãn nang thường tự mất sau vài chu kỳ.
Nguồn: glowm.com



Hình 2: Nang noãn nang
Vách nang được lót bởi các tế bào hạt, bên dưới là các tế bào vỏ.
Nguồn: webpathology.com

Nếu một nang đã được chẩn đoán là nang noãn nang mà vẫn tồn tại qua nhiều chu kỳ, thì việc nghĩ đến một loại nang hay tân sinh và phải được đánh giá chuyên sâu hơn qua hình ảnh hoặc các thăm dò khác.

NANG HOÀNG THỂ (CORPUS LUTEUM CYST)

Hoàng thể là một cấu trúc chức năng, được thành lập sau phóng noãn, do sự biến đổi của các tế bào vỏ-hạt thành tế bào hoàng thể dưới tác dụng của luteinizing hormone.

Hoàng thể có nhiệm vụ chế tiết estrogen và progesterone, chuẩn bị cho làm tổ của trứng đã thụ tinh và duy trì thai kỳ. Progesterone của hoàng thể gây một phản hồi âm trên hạ đồi, làm giảm nhịp độ chế tiết xung GnRH, dẫn đến giảm nhịp điệu các xung LH, với hệ quả là ly giai tự nhiên của hoàng thể.

Bất thường của hoàng thể có thể đến từ:

- Progesterone không ức chế được nhịp điệu của LH, gây ly giải hoàng thể bất toàn, hay tồn tại kéo dài hoàng thể. Tình trạng hoàng thể tồn tại kéo dài với hoạt năng không ổn định gây ra hội chứng hoàng thể tồn lưu.
- Sự kích thích quá đáng hoàng thể do các chất có hoạt tính LH (LH activities) như hCG của nguyên bào nuôi có thể làm hoàng thể gia tăng kích thước, trở thành nang hoàng thể hay nang hoàng tuyến.

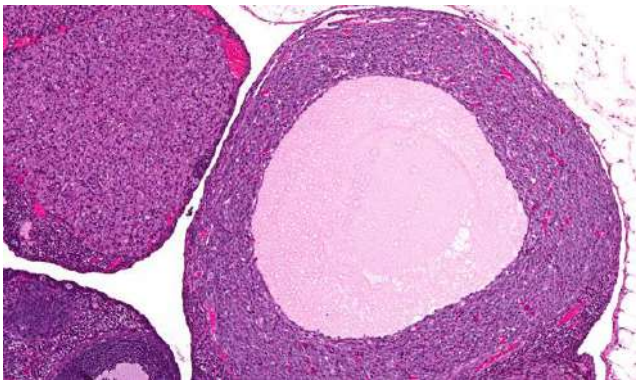
Hội chứng hoàng thể tồn lưu

Trong hội chứng hoàng thể tồn lưu (Halban disesase), hoàng thể phì đại nhẹ, tiếp tục sản xuất progesterone dài ngày hơn so với thông thường. Tuy nhiên, sản xuất progesterone từ hoàng thể tồn lưu không ổn định, do kích thích LH không đầy đủ. Sản xuất progesterone kéo dài gây trễ kinh, hoàng thể phì đại gây đau bụng âm ỉ ở ¼ dưới bụng cùng bên, nồng độ biến động và không đủ cao của progesterone gây rong huyết, thăm khám vùng chậu thấy có khối ở phần phụ, mật độ mềm, có dạng nang hoặc đặc.

Như vậy, triệu chứng lâm sàng của hội chứng hoàng thể tồn lưu là trễ kinh, đau bụng, ra huyết âm đạo bất thường và khối cạnh tử cung, rất giống như thai ngoài tử cung.

Khác biệt duy nhất giữa hội chứng Halban và thai ngoài tử cung là kết quả định lượng hCG âm tính trong hội chứng hoàng thể tồn lưu.

Nguyên nhân của hội chứng hoàng thể tồn lưu là bất thường của feed-back âm của progesterone trên hạ đồi. Nguyên nhân gây bất thường của feed-back có thể là ngắn hạn nhưng cũng có thể là tồn tại kéo dài và gây ra tình trạng lặp lại của tồn tạ kéo dài hoàng thể qua nhiều chu kỳ. COC có thể là một giải pháp tạm thời, giúp trục hạ đồi-yên được tạm nghỉ trong một thời gian để có thể hồi phục.



Hình 3: Nang hoàng thể
Nang hoàng thể là hoàng thể nhưng phát triển phì đại dưới kích thích LH hoặc hCG.
Có hiện tượng hoàng thể hóa các tế bào vỏ-hạt.
Nang hoàng thể sẽ biến mất khi không bị kích thích bởi các hoạt chất có hoạt tính LH (như hCG nội sinh hay ngoại sinh).
Nguồn: ntp.niehs.nih.gov

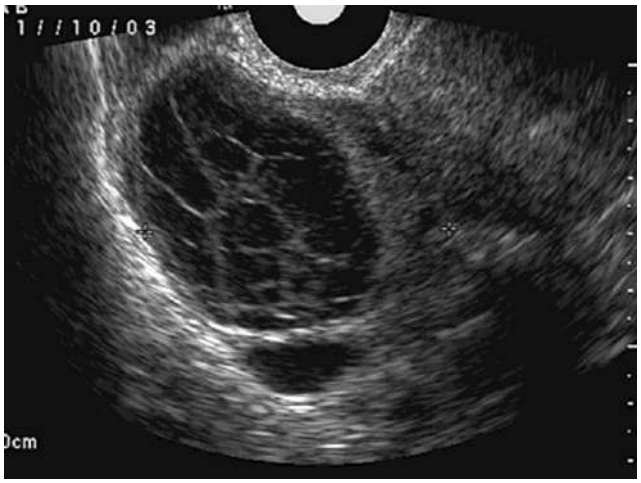
Các hoàng thể xuất huyết

Ở thời điểm thành lập hoàng thể, nang noãn vỡ ra, sau đó là các mạch máu từ phía ngoài sẽ xâm nhập lòng nang và hoàng thể hóa các tế bào vỏ hạt.

Hiện tượng xuất huyết bên trong lòng hoàng thể là phổ biến. Thông thường, xuất huyết trong nang sẽ tự cầm.

Trong một vài trường hợp, xuất huyết hoàng thể không tự giới hạn, làm hoàng thể to nhanh. Kích thước hoàng thể to hơn 3 cm, với xuất huyết trong lòng.

Nếu chảy máu vẫn không tự cầm, hoàng thể có thể bị vỡ và gây ra xuất huyết nội do vỡ nang hoàng thể. Nếu chảy máu tự cầm, nhưng hoàng thể chứa máu bị căng, sẽ có một khối ở phần phụ gây đau.



Hình 4: Hoàng thể xuất huyết
Hoàng thể to ra do bị xuất huyết trong lòng nang, tạo phản âm dạng lưới điển hình.
Nguồn: pinterest.com

Một bệnh nhân điển hình là người không đang thực hiện tránh thai bằng estrogen-progestogen phối hợp đường uống, có chu kỳ kinh đều, đến khám vì triệu chứng đau cấp tính vùng bụng dưới khi đang ở trong giai đoạn trễ của pha hoàng thể. Một số rất nhỏ bệnh nhân biểu hiện bằng triệu chứng của chảy máu trong ổ bụng, đôi khi cần được phẫu thuật để cầm máu. Với những bệnh nhân còn lại, cơn đau cấp tính và sự mất máu tự giới hạn. Các bệnh nhân này có thể được xử trí với thuốc giảm đau nhẹ và trấn an tinh thần bệnh nhân.

Nhóm bệnh nhân có nang hoàng thể xuất huyết tái phát hoặc có nguy cơ tái phát bao gồm những bệnh nhân đang sử dụng thuốc chống đông máu và hoặc đang mắc chứng rối loạn đông máu. Bệnh cảnh này có thể trở thành lý do để các nhà lâm sàng tiến hành khảo sát chức năng đông máu của bệnh nhân.

NANG HOÀNG TUYẾN (PREGNANCY LUTEOMA)

Điểm khác biệt quan trọng nhất giữa nang hoàng tuyến và nang hoàng thể là nang hoàng tuyến hình thành do toàn bộ các cấu trúc noãn nang (kể các noãn nang còn nhỏ, chưa phóng noãn) bị kích thích bởi hCG. Thông thường, chỉ có các nồng độ hCG cực cao mới gây nang hoàng tuyến.

Bệnh cảnh thường thấy nhất là nang hoàng tuyến trong thai trứng hay trong thai kỳ với đa thai. Thai kỳ cũng có thể gây hình thành nang hoàng tuyến, nhưng với mức độ kích thích yếu hơn, do nồng hCG không phải là quá cao như trong thai trứng. Sử dụng hCG ngoại sinh để gây phóng noãn trong điều trị hiếm muộn cũng có thể gây kích hoạt quá đáng các cấu trúc nang noãn, và gây ra một dạng đặc biệt của tình trạng này, gọi là hội chứng quá kích buồng trứng (hyperreactio futeinalis).

Hình 5: Nang hoàng tuyến
Khối u đặc tạo bởi các thành phần tế bào vỏ-hạt bị kích thích mạnh bởi hCG. Sẽ tự thoái triển khi nguồn cấp hCG bị cắt đứt.
Nguồn: wikipedia.org

Do tất cả các cấu trúc noãn nang đều bị kích thích nên nang hoàng tuyến thường gặp cùng lúc ở cả hai buồng trứng. Các cấu trúc noãn nang phì đại, tạo ra một cấu trúc dạng hỗn hợp, rất to.
Nang hoàng tuyến sẽ tự thoái triển khi kích thích bằng hCG kết thúc.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. WHO. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th edition. 2014.

Quản lý một khối thực thể không tân lập ở phần phụ: Nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng (endometrioma) Ứ dịch vòi Fallope

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các nguyên tắc chung của quản lý các cấu trúc thực thể không tân lập ở phần phụ
2. Trình bày được các nguyên tắc chung của quản lý nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng và ứ dịch vòi Fallope

ĐẶC ĐIỂM CHUNG CỦA CÁC KHỐI THỰC THỂ KHÔNG TÂN LẬP TẠI PHẦN PHỤ

Các khối thực thể không tân lập tại phần phụ là thuật ngữ tổng quát dùng để chỉ mọi cấu trúc dạng khối bất thường ở phần phụ, với cấu trúc mô học không mang các đặc điểm của tân sinh.

Các khối thực thể không tân lập tại phần phụ không phục vụ cũng như không liên quan đến bất cứ hoạt động chức năng nào của buồng trứng.

Các khối thực thể không tân lập được hình thành bằng nhiều con đường khác nhau, và đưa đến các đặc điểm lâm sàng và mô bệnh học khác nhau.

Các khối thực thể không tân lập của phần phụ thường thấy nhất là nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng (endometrioma), ứ dịch vòi Fallope do di chứng nhiễm *Chlamydia trachomatis* hay do các yếu tố gây viêm dính vùng chậu khác, các khối dính ở phần phụ do lao, các giả nang phúc mạc di chứng của nhiễm trùng kinh niên vùng chậu hay sau phẫu thuật…

Luôn có một vấn đề chủ đặc trưng trong tiếp cận một khối thực thể không tân lập.

Khai thác vấn đề chủ là chìa khóa trong chiến lược tiếp cận các khối này.

Đặc điểm của các cấu trúc tân lập ở buồng trứng là rất im hơi lặng tiếng, diễn tiến âm thầm không triệu chứng, thỉnh thoảng lộ diện bằng các triệu chứng vay mượn.

Điều này hoàn toàn trái ngược khi tiếp cận các khối thực thể không tân lập. Đặc trưng chung của các khối thực thể không tân lập tại phần phụ là thường rất "ồn ào" về mặt triệu chứng học. Các triệu chứng thay đổi tùy nguyên nhân, nhưng luôn luôn có một vấn đề chủ gợi ý định hướng chẩn đoán, và đó cũng thường là vấn đề khiến bệnh nhân đến khám.

Tiếp cận một khối thực thể không tân lập tại phần phụ có thể là nội khoa, nhưng cũng có thể là ngoại khoa.

Lựa chọn phương thức quản lý tùy thuộc vào vấn đề chủ cũng như yêu cầu được đặt ra khi giải quyết vấn đề chủ.

Quản lý một cấu trúc cơ năng tại buồng trứng chủ yếu là nội khoa. Quản lý một cấu trúc tân lập, bất kể lành hay ác đều là ngoại khoa.

Trái lại, quản lý một khối thực thể không tân lập tại phần phụ có thể là nội khoa hay là ngoại khoa. Bản chất của bệnh lý là một trong những yếu tố định hướng điều trị. Tuy nhiên, bên cạnh đó, việc quyết định phương thức điều trị còn bị ảnh hưởng bởi mục tiêu của điều trị. Thay đổi mục tiêu điều trị (có nghĩa là vấn đề chủ khác nhau) sẽ làm thay đổi hoàn toàn phương thức tiếp cận và quản lý các khối thực thể không tân lập tại phần phụ.

Trong khuôn khổ của chương trình năm thứ sáu, hai cấu trúc thực thể không tân lập được chọn để phân tích là:

1. Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng
2. Ứ dịch vòi Fallope do di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis*

NANG LẠC TUYẾN NỘI MẠC TỬ CUNG Ở BUỒNG TRỨNG (ENDOMETRIOMA)

Bệnh học và bệnh sinh

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng là một giả nang, phát triển bề mặt của buồng trứng, được cấu tạo bởi biểu mô nội mạc tử cung và mô đệm tùy hành.

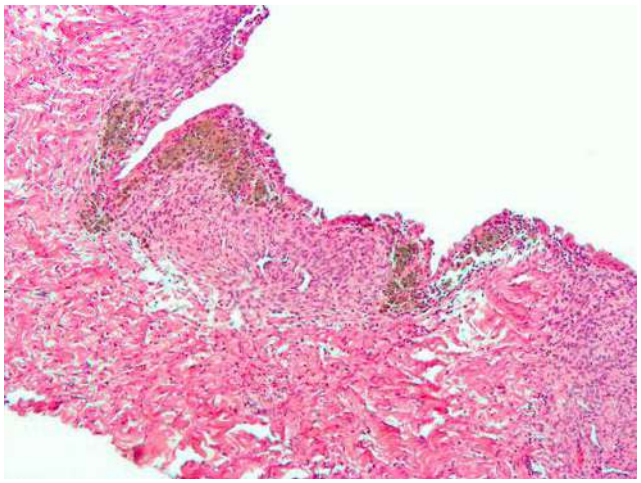
Nang lạc tuyến nội mạc tử cung là một cấu trúc dạng nang tại buồng trứng. Nang lạc nội mạc tử cung tại buồng trứng là một giả nang, không có vỏ bao thật ngăn cách nang với mô buồng trứng. Cấu trúc của nang có liên hệ mật thiết với mô lành của buồng trứng. Thành của nang là một lớp biểu mô lót. Biểu mô này giống hệt biểu mô của một nội mạc tử cung chính vị về cấu tạo cũng như về chức năng. Cùng với biểu mô là mô đệm tùy hành, giống hệt như tại nội mạc tử cung.

Như vậy, về bản chất, đây là một nội mạc tử cung chức năng lạc vị tại bề mặt buồng trứng. Trong chu kỳ kinh nguyệt, khi tại nội mạc tử cung chính vị xảy ra hành kinh, thì tại cấu trúc lạc vị cũng xảy ra hiện tượng sụp đổ nội mạc và xuất huyết. Tuy nhiên, máu chảy ra bị giam cầm trong nang, bị hấp thu một phần, với đậm độ hemosiderin đậm đặc dần theo sự cô đặc của dịch nang theo thời gian, hình thành một dịch nang đặc quánh, màu nâu chocolate, giàu hemosiderin.

Cơ chế hình thành nang lạc tuyến nội mạc tử cung được chấp nhận rộng rãi nhất là thuyết cấy ghép của John A. Sampson. Theo thuyết này, máu kinh trào ngược qua ngả vòi Fallope sẽ gieo rắc các mảnh vụn của nội mạc vào khoang phúc mạc, trong đó có bề mặt buồng trứng. Bề mặt buồng trứng sần sùi, nhiều khe rãnh là nơi bám rất tốt của các mảnh vụn nội mạc tử cung. Từ các vị trí bám nguyên thủy này, các tế bào nội mạc sẽ phát triển thành các mô nội mạc bị cầm tù trong các khe rãnh sâu của bề mặt buồng trứng, xuất huyết và hình thành cấu trúc giả nang của nang

lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng. Thuyết Sampson cũng giải thích được liên quan mật thiết giữa nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng với lạc nội mạc tử cung phúc mạc.

Hình 1a: Nang lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng
Đại thể: giả nang, không vỏ bọc thật, lòng chứa dịch nâu chocolate.
Nguồn: ovarian-cyst-symptoms.info



Hình 1b: Nang lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng
Vi thể: lòng nang lót bởi một lớp tế bào tuyến nội mạc tử cung với mô đệm tùy hành, có thể có tẩm nhuận hemosiderin.
Nguồn: ovarian-cyst-symptoms.info

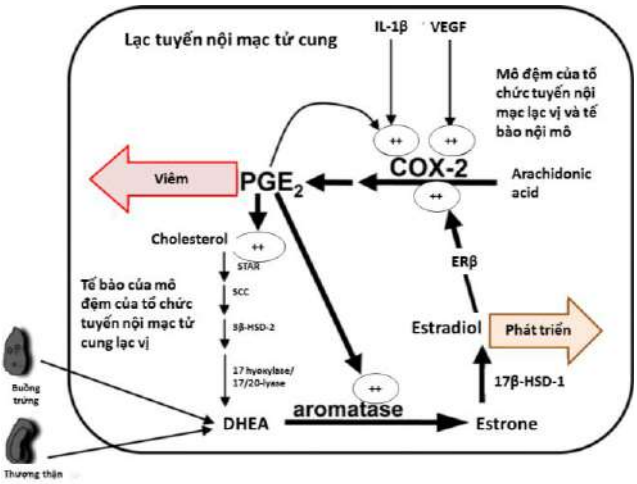
Tuy nhiên, việc trào ngược máu kinh chỉ là điều kiện cần nhưng chưa đủ để gây ra một tình trạng lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng hay phúc mạc chậu. Cần phải có các yếu tố ảnh hưởng trên qua trình cấy ghép, cho phép tiến trình này hoàn tất.

Giả thuyết cấy ghép hiện đại giữ lại ý tưởng của Sampson, nhưng cho rằng tế bào được cấy ghép là các tế bào có đặc tính nguyên thủy hơn, tức là các progenitor chưa biệt hóa của nội mạc. Sau khi được gieo rắc trên bề mặt buồng trứng, các progenitor sẽ xâm nhập và phát triển *khi và chỉ khi* có các điều kiện đáp ứng miễn dịch thuận lợi. Đột biến tái cấu trúc các gene HMGA1 và HMGA2 được ghi nhận có liên quan mật thiết đến hình thành của các cấu trúc lạc tuyến nội mạc tử cung [1].

[1] Đột biến tái cấu trúc các gene HMGA1 và HMGA2 (High Mobility Group A) quan sát thấy có liên quan nhiều đến các bất thường cấu trúc lien quan đến trung biểu mô.

Đáp ứng miễn dịch bẩm sinh được kích hoạt dẫn đến tiến trình viêm. Acid arachidonic rồi COX-2 và cuối cùng là các prostaglandin gây ra biểu hiện viêm tại vị trí xâm nhập.

Prostaglandin PGE2 của tiến trình viêm sẽ gián tiếp kích hoạt tổng hợp estrogen thông qua aromatase P450 và STAR (steroidogenic acute regulatory protein). Estrogen là điều kiện quan trọng cho duy trì và phát triển các tổ chức nội mạc lạc vị.



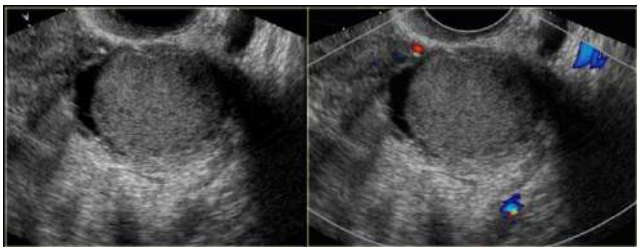
Hình 2: Thuyết cấy ghép, quá trình viêm và cường estrogen
Nguồn: pharmrev.aspetjournals.org

Hình ảnh học và CA125

Siêu âm là phương tiện quan trọng nhất để chẩn đoán lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng.

Trên siêu âm thang xám, nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng thường được xếp vào loại IIA hay IIB.

Trong trường hợp điển hình, nang lạc nội mạc tử cung ở buồng trứng thể hiện trên siêu âm thang xám là một hay nhiều cấu trúc nang, có phản âm kém đều. Nang có giới hạn rõ với cấu trúc buồng trứng chung quanh, thường không có chồi hay vách. Không có tăng dòng chảy quanh nang. Mô tả IOTA không hiện diện các M-rules.



Hình 3: Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng trên siêu âm thang xám (trái) và siêu âm Doppler (phải)
Nguồn: radiologyassistant.nl

Siêu âm là đủ để chẩn đoán lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng. Các phương tiện hình ảnh khác thường không cần thiết cho việc xác lập chẩn đoán nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng. MRI có thể có ích trong việc khảo sát và xác định thương tổn lạc tuyến nội mạc tử cung tùy hành như lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu vùng chậu khi có thống kinh hay giao hợp đau…

CA125 tăng cao trong nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng.

CA125 là một chỉ báo sinh học của biểu mô phúc mạc nguyên thủy. CA125 tăng cao, thậm chí rất cao, trong nang lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng, nhưng là một triệu chứng không đặc hiệu. CA125 tăng cao trong cả nang lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng lẫn trong trường hợp u tân lập biểu mô buồng trứng dạng nội mạc tử cung (và các u buồng trứng biểu mô khác). Điều này gây rất nhiều khó khăn cho việc phân biệt hai tình trạng này. Cả hai khối đều có đặc điểm hình ảnh tương đồng, và cùng có CA125 tăng cao. Khác biệt duy nhất giữa hai tình trạng này là có hay không có mô đệm tùy hành khi khảo sát bằng mô bệnh học.

Vấn đề chủ của lạc nội mạc tử cung

Vấn đề chủ của lạc nội mạc tử cung gồm:

1. Nang lạc nội mạc tử cung không triệu chứng với tiềm năng ác tính thấp
2. Đau, chủ yếu trong các trường hợp nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng có kèm theo lạc tuyến nội mạc tử cung ở phúc mạc
3. Hiếm muộn do hệ quả của tiến trình viêm trên phúc mạc và trên giải phẫu học của vòi Fallope và của vùng chậu

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng có thể chỉ là nang đơn thuần, không triệu chứng cơ năng, hoặc gây hiếm muộn, hoặc gây đau.

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng không triệu chứng lâm sàng, không vấn đề chủ khác

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng là một bệnh lý lành tính.

Khả năng có ác tính trên một nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng là rất thấp, nhưng không thể bỏ qua.

Một phần lớn các nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng đơn thuần ít khi gây đau, và hiếm khi là ác tính.

Trong trường hợp này, nang lạc tuyến nội mạc tử cung đơn thuần phát hiện tình cờ qua khám định kỳ, và không kèm theo bất cứ triệu chứng nào khác.

Nếu bệnh nhân đến vì triệu chứng khối đơn thuần thì cần nhớ rằng:

1. Phẫu thuật chỉ làm sạch các mảnh cấy ghép nội mạc trên buồng trứng mà không ngăn chặn các cấy ghép mới trong tương lai. Tái phát nang lạc tuyến nội mạc tử cung sau phẫu thuật gần như là chắc chắn. Vì thế, hiếm khi có chỉ định phẫu thuật vì lý do khối u đơn thuần.
2. Phẫu thuật chỉ cần thiết khi cần thiết tìm bằng chứng của lành tính và để loại trừ khả năng ác tính khi có các dấu chỉ nghi ngờ.

Không có điều trị nội khoa nào làm thoái triển các nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng. Nếu bệnh nhân hoàn toàn không đau, không có vấn đề về hiếm muộn, và nang lạc tuyến nội mạc tử cung được đánh giá là nguy cơ thấp có ác tính thì không có chỉ định điều trị nội khoa. Nếu bệnh nhân không có ý định có thai, có thể dùng COCs nhằm mục đích không làm cho nang lạc tuyến nội mạc tử cung lớn thêm, đồng thời tránh một thai kỳ ngoài ý muốn.

Chỉ chỉ định phẫu thuật vì lý do khối u đơn thuần khi không thể loại trừ được một khả năng ác tính, dù rất hiếm, như trên siêu âm có các nguyên tắc của ác tính (M-rules, IOTA), hay khi có diễn biến bất thường của CA125, hay khi nang to nhanh bất thường, hay khi nang có kích thước to, đường kính nang > 5-6 cm. Khi đó, phẫu thuật là nhằm tìm kiếm bằng chứng giải phẫu bệnh học của lành tính. Tuy nhiên, cần cân nhắc mọi yếu tố tùy hành như tình trạng hôn nhân, kế hoạch sanh con, triệu chứng đau…

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng và đau

Đau không phải là chỉ định phẫu thuật của nang lạc tuyến nội mạc tử cung.

Lạc tuyến nội mạc tử cung đơn độc hiếm khi gây đau. Đau là hậu quả của các lạc tuyến nội mạc tử cung khác là lạc tuyến nội mạc tử cung ở phúc mạc, lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu hay bệnh tuyến cơ tử cung. 12-32% phụ nữ được nội soi ổ bụng vì triệu chứng đau vùng chậu có lạc tuyến nội mạc tử cung ở nhiều dạng thức.

Như vậy, đau không phải là chỉ định phẫu thuật của nang lạc tuyến nội mạc tử cung. Điều trị nội khoa là ưu tiên cho triệu chứng đau.

Điều trị nội khoa hàng thứ nhất là NSAIDs nói chung, và các chất ức chế COX-2 nói riêng.

Do cơ chế bệnh sinh chủ yếu của đau là tiến trình viêm thông qua COX-2 và prostaglandin PGE2 nên NSAIDs thông thường, ức chế COX-2 là các điều trị ưu tiên, được xem như lựa chọn đầu tay. Việc dùng NSAIDs không ảnh hưởng đến các điều trị hiếm muộn, nếu như đau có kèm theo vấn đề hiếm muộn.

Điều trị nội khoa hàng thứ nhì là COCs và progestogen. Trong các progestogen, IUS-LNG có ưu thế giảm đau hơn các điều trị progestogen khác.

COCs, progestogen, là các lựa chọn hàng thứ nhì, được dung sau thất bại của NSAIDs trong giảm đau. Trái với NSAIDs, việc dùng COCs và progestogen đối lập hoàn toàn với các điều trị hiếm muộn.

Có nhiều phương thức dùng progestogen cho đau, nhưng IUS-LNG (Mirena®) là progestogen có hiệu quả cao trong giảm đau của nang lạc tuyến nội mạc tử cung. IUS-LNG cũng ít tác dụng phụ hơn so với các progestogen khác.

COCs có thể được dùng theo cách dùng tiêu chuẩn. Việc dùng COCs liên tục không khoảng nghỉ trong thời gian dài liên tục (nhằm tránh có kinh, để tăng hiệu quả) không mang lại khác biệt trong hiệu quả điều trị.

Danazol cũng có hiệu quả tương tự như các thuốc hàng thứ nhì, tuy nhiên, danazol gây nam hóa, và gây trầm giọng không hồi phục. Danazol không được khuyến cáo cho sử dụng thường qui để điều trị lạc tuyến nội mạc tử cung.

GnRH đồng vận là các thuốc hàng thứ ba, với nhiều ảnh hưởng toàn thân. Được chỉ định trong bối cảnh của một kế hoạch điều trị tổng thể.

Ức chế men aromatase, GnRH đồng vận là các biện pháp điều trị nhắm vào mục đích triệt tiêu nguồn cung cấp estrogen. Là một điều trị đứng hàng thứ ba, sau thất bại

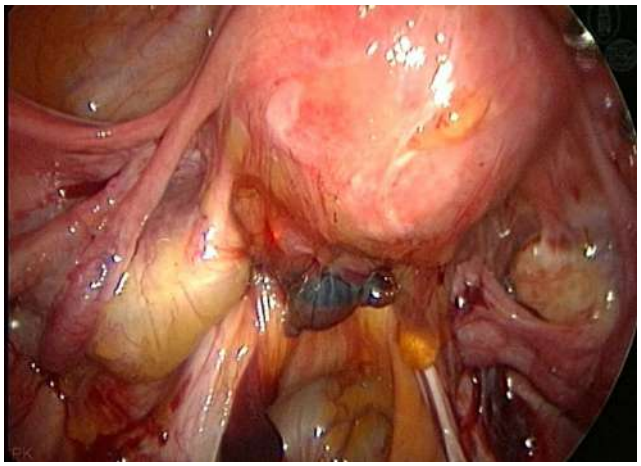
của các điều trị hàng thứ nhất và thứ nhì. Tuy nhiên, GnRH đồng vận không thể dùng kéo dài, do nhiều tác dụng phụ liên quan đến thiếu hụt nghiêm trọng và dài hạn estrogen, nhất là nguy cơ gây loãng xương. GnRH đồng vận phải được đặt trong bối cảnh của một kế hoạch điều trị tổng thể. Một điều trị "add-back" có thể là cần thiết trong một số trường hợp.

Rất hiếm khi phải phẫu thuật do đau vì nang lạc tuyến nội mạc tử cung đơn thuần. Cần lưu ý rằng bản thân nang lạc tuyến nội mạc tử cung đơn thuần không gây đau. Đau là do các tổn thương đi kèm. Vì thế, bóc nang lạc tuyến nội mạc tử cung đơn thuần không có hiệu quả giảm đau. Trong phẫu thuật, cần tìm hiểu các nguyên nhân khả dĩ có thể giải thích được đau như các tổn thương lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu, hay các tổn thương viêm dính của phúc mạc gây bởi lạc tuyến nội mạc tử cung phúc mạc.

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng có kèm theo tình trạng hiếm muộn

Nếu bệnh nhân với nang lạc tuyến nội mạc tử cung đến vì hiếm muộn, thì việc quyết định phẫu thuật hay không lệ thuộc vào rất nhiều yếu tố tùy hành.

21-48% phụ nữ được nội soi ổ bụng vì hiếm muộn có lạc tuyến nội mạc tử cung ở nhiều dạng thức khác nhau. Nang lạc tuyến nội mạc tử cung không có ảnh hưởng trực tiếp trên chất lượng và khả năng thụ tinh của noãn bào. Dù sự hiện diện của nồng độ cao hemosiderin có làm tăng nồng độ hemosiderin trong nang noãn, nhưng điều này không ảnh hưởng đến kết quả của thụ tinh trong ống nghiệm. Như vậy, điều trị nang lạc tuyến nội mạc tử cung có hiếm muộn không đồng nghĩa với phẫu thuật.

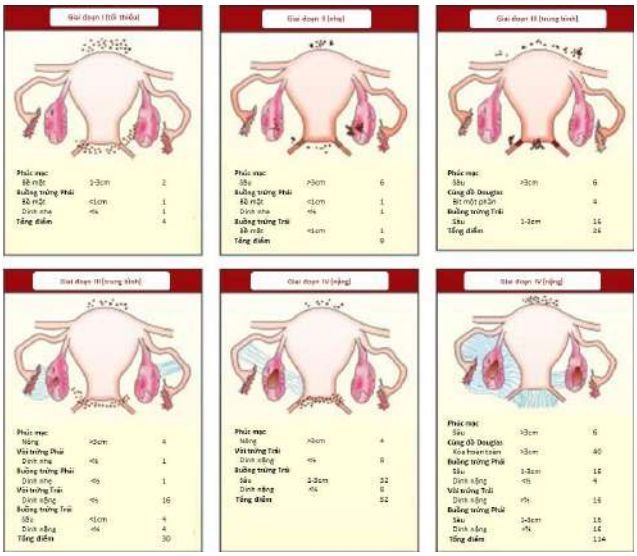


Hình 4: Lạc tuyến nội mạc tử cung vùng chậu Stage IV AFS
Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng trái. Vùng chậu viêm dính toàn bộ, với các tổn thương lạc tuyến nội mạc tử cung ở phúc mạc. Cùng đồ Douglas bị xóa. Giải phẫu học của hai vòi Fallope bị thay đổi.
Nguồn: pinterest.com

Vai trò của phẫu thuật chủ yếu nhằm để đánh giá giai đoạn của lạc tuyến nội mạc tử cung vùng chậu.

Đây là mục đích quan trọng nhất, giúp đánh giá và lên kế hoạch tổng thể cho điều trị hiếm muộn, gồm sinh sản hỗ trợ hay ngoài sinh sản hỗ trợ.

Nếu bệnh nhân với nang lạc tuyến nội mạc tử cung đến vì hiếm muộn, thì việc quyết định phẫu thuật hay không lệ thuộc vào rất nhiều yếu tố tùy hành, gồm tuổi, yếu tố chồng, dự trữ buồng trứng, đã từng phẫu thuật trước đó hay chưa… Vì thế, phẫu thuật nhằm đánh giá vùng chậu, cải thiện khả năng mang thai… phải được đặt trong bối cảnh chung của một kế hoạch điều trị dài hạn hiếm muộn.

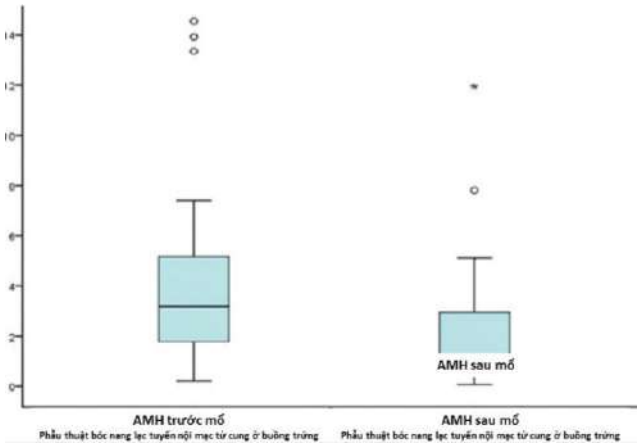


Hình 5: Phân giai đoạn lạc tuyến nội mạc tử cung vùng chậu (AFS-ASRM)
Hệ thống này được chấp nhận rộng rãi. Dù còn hạn chế, nhưng hệ thống phân loại này là một mẫu tiêu chuẩn để ghi nhận các bằng chứng lâm sàng và so sánh hiệu quả của các phương pháp điều trị khác nhau.
Nguồn: jaypeejournals.com

Phẫu thuật không nhằm mục tiêu duy nhất là lấy bỏ nang lạc tuyến nội mạc tử cung.

Lấy bỏ nang lạc tuyến có thể làm cho tiến trình điều trị thuận lợi hơn về mặt kỹ thuật, nhưng làm cho dự trữ buồng trứng có thể bị suy giảm.

Quyết định phẫu thuật sẽ đưa bệnh nhân trực diện với suy giảm dự trữ buồng trứng và gây ra khó khăn cho các điều trị sau đó. Bóc một giả nang liên quan trực tiếp đến vỏ buồng trứng sẽ có ảnh hưởng trực tiếp đến trữ lượng noãn nang tại vỏ buồng trứng.



Hình 6: Suy giảm dự trữ buồng trước (trái) và sau (phải) mổ bóc nang lạc tuyến nội mạc tử cung tại buồng trứng
Nồng độ AMH sau phẫu thuật thấp hơn có ý nghĩa so với nồng độ AMH trước phẫu thuật. Đáng lo ngại là nồng độ AMH sau phẫu thuật nằm ở mức đe dọa gây rất nhiều khó khăn cho điều trị bằng sinh sản hỗ trợ.
Nguồn: advbiores.net

Vì thế, nếu buộc phải phẫu thuật để cải thiện kết cục của điều trị hiếm muộn thì phải cân nhắc tính toán đến 3 "tiền đề" sau:

1. Tái phát sau phẫu thuật là chắc chắn
2. Suy giảm dự trữ buồng trứng là chắc chắn
3. Hiệu quả của phẫu thuật trên kết cục điều trị hiếm muộn là không chắc chắn

Đối với nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng, do nguy cơ của suy giảm dự trữ buồng trứng sau phẫu thuật và do khả năng tái phát là chắc chắn, nên điều trị ngoại khoa cho các cấu trúc thực thể không tân lập này là một điều trị cần phải hết sức cân nhắc.

Ứ DỊCH VÒI FALLOPE DO DI CHỨNG CỦA NHIỄM *CHLAMYDIA TRACHOMATIS*

Các cấu trúc thực thể không tân lập do di chứng nhiễm trùng là các chỉ định ngoại khoa của khối ở phần phụ.

Ứ dịch ống dẫn trứng di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis*, áp-xe tai vòi buồng trứng không đáp ứng với kháng sinh, lao vòi trứng là các cấu trúc thực thể không tân lập có chỉ định ngoại khoa ưu tiên.

Điều trị ngoại khoa trong bối cảnh này được xem như là một điều trị bổ túc, song hành với một điều trị khác như kháng sinh trong áp-xe tai vòi buồng trứng, kháng lao trong lao, hay thụ tinh trong ống nghiệm trong ứ dịch ống dẫn trứng…

Hình 7: Vòi Fallope ứ dịch trên siêu âm thang xám
Hình ảnh một khối ở phần phụ luôn đặt ra câu hỏi về nguồn gốc của khối này. Khi có hình ảnh tương tự, buộc phải tìm thấy cấu trúc buồng trứng với noãn nang, biệt lập với cấu trúc phản âm trống, dạng dài, có vách của ứ dịch vòi Fallope. Trên hình này, ta vẫn chưa nhìn thấy buồng trứng.
Nguồn: imagingpathways.health.wa.gov.au

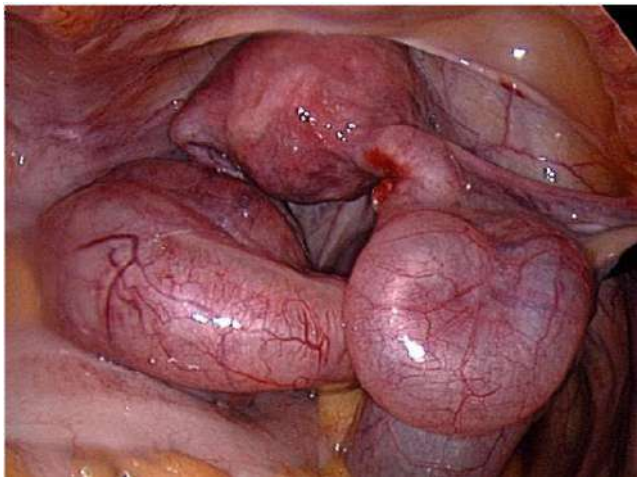
Vi sinh-miễn dịch của vòi Fallope sau tổn thương nguyên thủy bởi Chlamydia

Sau nhiễm *Chlamydia trachomatis*, các di chứng tắc vòi tạo ra một rối loạn vi sinh thứ phát đa khuẩn, yếm khí, giàu độc tố.

Do các phản ứng viêm, vòi Fallope bị tổn hại, xơ hóa và bít tắc.

Thay đổi môi trường tại vòi Fallope là điều kiện thuận lợi phát sinh các nhiễm khuẩn thứ cấp đa vi khuẩn, kể cả với vi khuẩn yếm khí. Nhiễm khuẩn thứ phát tạo ra nội độc tố (endotoxins), cytokines, gốc tự do (oxidative stress), và rò rỉ chúng vào buồng tử cung. Nhiễm khuẩn thứ phát còn tạo nên một môi trường dịch vòi Fallope nghèo dinh dưỡng, chủ yếu là nghèo glucose do cạnh tranh.

Các khảo sát thực nghiệm hiện ủng hộ giả thuyết rằng nuôi cấy phôi trong môi trường dịch vòi Fallope bị ứ dịch ảnh hưởng xấu trên khả năng tạo phôi nang.



Hình 7: Ứ dịch vòi Fallope hai bên qua nội soi ổ bụng
Vòi Fallope ứ dịch, hoàn toàn mất chức năng, và là nguồn độc chất.
Nguồn: vmede.org

Ứ dịch vòi Fallope sau nhiễm Chlamydia trachomatis gây kết cục xấu cho thụ tinh trong ống nghiệm

Cơ chế chính xác vì sao ứ dịch vòi Fallope sau nhiễm *Chlamydia trachomatis* gây kết cục xấu cho thụ tinh trong ống nghiệm vẫn chưa được rõ.

Nếu phẫu thuật lấy bỏ vòi Fallope ứ dịch trước khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, thì kết quả sẽ được cải thiện đáng kể khi so với không được cắt bỏ vòi Fallope ứ dịch trước thụ tinh trong ống nghiệm.

Một điều chắc chắn là ứ dịch vòi Fallope làm giảm nghiêm trọng khả năng có thai sau đó, kể cả với thụ tinh trong ống nghiệm, lẫn khả năng có thai tự nhiên bằng vòi Fallope "lành lặn" còn lại.

Một điều chắc chắn khác là nếu ta phẫu thuật lấy bỏ vòi Fallope ứ dịch trước khi thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm, thì kết quả sẽ được cải thiện đáng kể khi so với nhóm không được cắt bỏ vòi Fallope ứ dịch trước thụ tinh trong ống nghiệm.

Tuy nhiên tranh luận về cơ chế chính xác mà qua đó vòi Fallope ứ dịch làm giảm khả năng thành công của thụ tinh trong ống nghiệm hay khả năng có thai tự nhiên còn rất tranh cãi.

Các khảo sát dựa trên sinh vật thực nghiệm cho kết quả rất khác biệt và rất mâu thuẫn. Các khảo sát nuôi cấy phôi chuột trong môi trường dịch vòi Fallope ứ dịch không chứng minh được tác động xấu của dịch này trên phát triển phôi cũng như khả năng tạo phôi nang. Có thể nghĩ rằng dịch vòi Fallope ứ dịch không có tác động trực tiếp trên phôi.

Xu hướng hiện nay có vẻ thiên về các ảnh hưởng của các độc tố từ vòi Fallope trên khả năng làm tổ của phôi (tức ảnh hưởng gây hỗn loạn dòng thác đối thoại miễn nhiễm

trước chấp nhận mảnh bán dị ghép) mà rối loạn vi sinh-sinh hóa-miễn nhiễm tại vòi Fallope sau nhiễm *Chlamydia trachomatis* gây ra.

Ở một người bình thường, đối thoại miễn nhiễm thể hiện bằng việc chế tiết một số cytokins quanh cửa sổ làm tổ gồm cytokines like IL-1, LIF, colony stimulating factor-1 (CSF-1) và integrin αvβ3.

Dịch từ vòi Fallope tổn thương có thể ảnh hưởng đến sản xuất các thành tố này từ phôi hay nội mạc tử cung và ảnh hưởng đến làm tổ.

Gián đoạn thông thương giữa vòi Fallope ứ dịch và buồng tử cung là một giải pháp thay thế cho cắt bỏ vòi Fallope ứ dịch, cải thiện kết cục của thụ tinh trong ống nghiệm.

Trong các tình huống khó khăn, quá dính, không thể thực hiện cắt vòi Fallope, như "đông đặc vùng chậu", việc chọn giải pháp thay thế là làm gián đoạn thông thương vòi Fallope tại đoạn gần cũng mang lại hiệu quả tương đồng với cắt vòi.

Vấn đề duy nhất của giải pháp này là vấn đề để lại một ổ có tiềm năng đe dọa lâu dài về mặt vi sinh học.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ESHRE. Management of women with endometriosis. European Society for Human Reproduction and Embryology Guideline. 2013
2. Hafner. Chlamydia trachomatis infection: host immune responses and potential vaccines. Nature vol 1, n2, Mar 2008

Các nguyên lý của điều trị khối u buồng trứng

Hồ Viết Thắng, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các nguyên tắc chung của điều trị các cấu trúc chức năng và thực thể không tân lập của buồng trứng
2. Trình bày được các nguyên tắc chung của điều trị các khối u thực thể tân lập của buồng trứng

CÁC NGUYÊN TẮC CHUNG CỦA ĐIỀU TRỊ

Một cách tổng quát, không có chỉ định điều trị ngoại khoa cho các cấu trúc cơ năng của buồng trứng.

Các nang noãn nang của buồng trứng được hình thành do rối loạn điều hòa phóng noãn. Rối loạn điều hòa phóng noãn có thể là thường trực hay không thường trực.

Nếu một nang noãn nang là hệ quả của một rối loạn cơ chế điều hòa phóng noãn không thường trực, thì nó chỉ tồn tại một thời gian và tự tiêu biến. Trong trường hợp này, không cần đến bất cứ can thiệp nội hay ngoại khoa nào.

Nếu như tình trạng rối loạn cơ chế điều hòa phóng noãn là thường trực, như ở quanh mãn kinh với đỉnh LH bất toàn, thì việc kiểm soát việc hình thành các nang cơ năng mới có thể được thực hiện bằng việc ức chế trục hạ đồi-yên bằng các tác nhân như thuốc tránh thai nội tiết estrogen-progestogen phối hợp (COCs). COCs không làm tiêu biến các nang noãn nang, mà chỉ ngăn cản việc hình thành các nang noãn nang mới gây khó khăn cho việc theo dõi các nang noãn nang sẵn có. Khi không có nang mới, và nang cũ đã tiêu đi, thì việc chẩn đoán nang cơ năng được xác lập, và đương nhiên loại trừ hoàn toàn các cấu trúc tân lập lành hay ác tính.

Nang hoàng tuyến được hình thành do các thành phần noãn nang tại vỏ buồng trứng bị kích thích bởi hCG. Sau khi loại bỏ được nguồn tiết hCG, nang hoàng tuyến sẽ biến mất mà không cần bất cứ điều trị bổ sung nào. Nang hoàng tuyến chỉ đòi hỏi điều trị ngoại khi khi có biến chứng xoắn hay vỡ nang.

Nang hoàng thể cũng chỉ đòi hỏi cân nhắc sự cần thiết của điều trị ngoại khoa khi có biến chứng vỡ nang. Phần lớn các nang hoàng thể xuất huyết có thể tự cầm máu. Điều trị ngoại khoa chỉ cần thiết trong trường hợp có chảy máu nghiêm trọng không tự cầm.

Đối với nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng, do nguy cơ của suy giảm dự trữ buồng trứng sau phẫu thuật và do khả năng tái phát là chắc chắn, nên điều trị ngoại khoa cho các cấu trúc thực thể không tân lập này là một điều trị cần phải hết sức cân nhắc.

Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng là một bệnh lý lành tính. Khả năng có ác tính trên một nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng là rất thấp. Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng có thể chỉ là nang đơn thuần, không triệu chứng cơ năng, hoặc gây hiếm muộn, hoặc gây đau.

Nếu bệnh nhân với nang lạc tuyến nội mạc tử cung đến vì hiếm muộn, thì việc quyết định phẫu thuật hay không lệ thuộc vào rất nhiều yếu tố tùy hành, gồm tuổi, yếu tố chồng, dự trữ buồng trứng, đã từng phẫu thuật trước đó hay chưa… Quyết định phẫu thuật sẽ đưa bệnh nhân trực diện với suy giảm dự trữ buồng trứng và gây ra khó khăn cho các điều trị sau đó. Vì thế, phẫu thuật nhằm đánh giá vùng chậu, cải thiện khả năng mang thai… phải được đặt trong một bối cảnh chung của cả một kế hoạch điều trị dài hạn hiếm muộn, trong đó phải tính đến cả khả năng đáp ứng buồng trứng kém khi làm thụ tinh trong ống nghiệm.

Nếu bệnh nhân đến vì triệu chứng khối đơn thuần thì cần nhớ rằng phẫu thuật chỉ làm sạch các mảnh cấy ghép nội mạc trên buồng trứng mà không ngăn chặn các cấy ghép mới trong tương lai. Tái phát nang lạc tuyến nội mạc tử cung sau phẫu thuật gần như là chắc chắn. Vì thế, hiếm khi có chỉ định phẫu thuật vì lý do khối u đơn thuần. Chỉ chỉ định phẫu thuật vì lý do khối u đơn thuần khi không thể loại trừ được một khả năng ác tính, dù rất hiếm. Khi đó, phẫu thuật là nhằm tìm kiếm bằng chứng giải phẫu bệnh học của lành tính.

Đau không phải là chỉ định phẫu thuật của nang lạc tuyến nội mạc tử cung. Nang lạc tuyến nội mạc tử cung ở buồng trứng đơn độc hiếm khi gây đau. Đau là hậu quả của các lạc tuyến nội mạc tử cung khác là lạc tuyến nội mạc tử cung ở phúc mạc, lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu hay bệnh tuyến cơ tử cung. Điều trị nội khoa là ưu tiên cho triệu chứng đau. NSAIDs thông thường, ức chế COX-2, COCs, progestogen, ức chế men aromatase, GnRH đồng vận là các biện pháp điều trị thông dụng. Rất hiếm khi phải phẫu thuật do đau vì nang lạc tuyến nội mạc tử cung đơn thuần.

Các cấu trúc thực thể không tân lập do di chứng nhiễm trùng là các chỉ định ngoại khoa của khối ở phần phụ.

Ứ dịch ống dẫn trứng di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis*, áp-xe tai vòi buồng trứng không đáp ứng với kháng sinh, lao vòi trứng là các cấu trúc thực thể không tân lập có chỉ định ngoại khoa ưu tiên. Điều trị ngoại khoa trong bối cảnh này được xem như là một điều trị bổ túc, song hành với một điều trị khác như kháng sinh trong áp-xe tai vòi buồng trứng, kháng lao trong lao, hay thụ tinh trong ống nghiệm trong ứ dịch ống dẫn trứng…

Tất cả các cấu trúc tân lập ở buồng trứng đều phải được điều trị bằng ngoại khoa.

Chẩn đoán một khối tân lập ở buồng trứng luôn luôn phải đi kèm với dự đoán về khả năng lành tính hay không lành tính của khối này. Điểm quan trọng nhất khi tiến hành điều trị ngoại khoa các khối tân lập ở buồng trứng là cố gắng ước đoán đến mức chính xác nhất có thể được về khả năng lành tính hay ác tính của khối tân lập, bằng các phương tiện gồm tiền sử, lâm sàng, hình ảnh, chỉ báo khối u…

Đối với các cấu trúc có khả năng lành tính cao: thuộc dân số nguy cơ thấp, thỏa các qui tắc lành tính IOTA, ROMA thấp… thì có thể chỉ định phẫu thuật nội soi bảo tồn.

Qua nội soi, một lần nữa đánh giá lại khả năng lành-ác của u qua đại thể quan sát được trước khi thực hiện bóc u bảo tồn mô lành ở người trẻ. Phẫu thuật phải ở mức sang chấn thấp nhất có thể, nhằm tránh ảnh hưởng xấu đến dự trữ buồng trứng. Đối với người lớn tuổi, phẫn thuật cắt phần phụ được khuyến cáo thay vì phẫu thuật bảo tồn.

Đối với các cấu trúc có khả năng lành tính thấp, hay nghi ngờ ác tính, mang các đặc tính của các qui tắc ác tính IOTA, ROMA cao… thì phải được đánh giá qua mở bụng.

Khi đã vào ổ bụng, việc thám sát một cách cẩn trọng tình trạng ở bụng là một đòi hỏi tiên quyết.

1. Tế bào học dịch báng, dịch ổ bụng phải được thực hiện trước tiên, nhằm đánh giá sự lan truyền trong phúc mạc của ung thư.
2. Thám sát tất cả các cơ quan có thể có liên quan gồm dạ dày, các tạng bụng, kể cả ruột thừa nhằm giúp đánh giá các cơ quan có liên hệ mật thiết về mặt ung thư học (di căn Krukenberg, kèm theo các ung thư khác như ung thư đại trực tràng…).
3. Khi đã xác định ung thư, với khối u, thực hiện phẫu thuật ở mức tối đa nhưng hợp lý, cắt bỏ khối ung thư trên buồng trứng và những vị trí u xâm lấn hay di căn nếu có thể. Mục đích của phẫu thuật là để loại bỏ càng nhiều khối u càng tốt. Phải cắt trọn u, không được làm vỡ u. Cắt ruột thừa, cắt mạc nối lớn là cần thiết.
4. Sau khi phẫu thuật, cần cung cấp đủ thông tin TNM cho xác định giai đoạn của ung thư (FIGO).
5. Điều trị bổ sung sau phẫu thuật sẽ được xác định bởi loại ung thư, giai đoạn của bệnh, và grade mô bệnh học. Điều trị bổ túc có thể là xạ trị hay hóa trị phối hợp (carboplatin, cisplatin, palitaxel…) tùy theo giải phẫu bệnh và giai đoạn ung thư. Tuy nhiên, chủ yếu vẫn là hóa trị
6. Nội soi lần thứ nhì để đánh giá (second look) nhằm đánh giá hiệu quả điều trị và tái phát của u.

PHÒNG NGỪA UNG THƯ BUỒNG TRỨNG

Mang thai kỳ đủ tháng, cho con bú và sử dụng COCs làm giảm đáng kể nguy cơ ung thư thượng mô buồng trứng.

Các hành động này có tác dụng bảo vệ khỏi ung thư buồng trứng do làm giảm số chu kỳ có phóng noãn trong suốt cuộc đời.

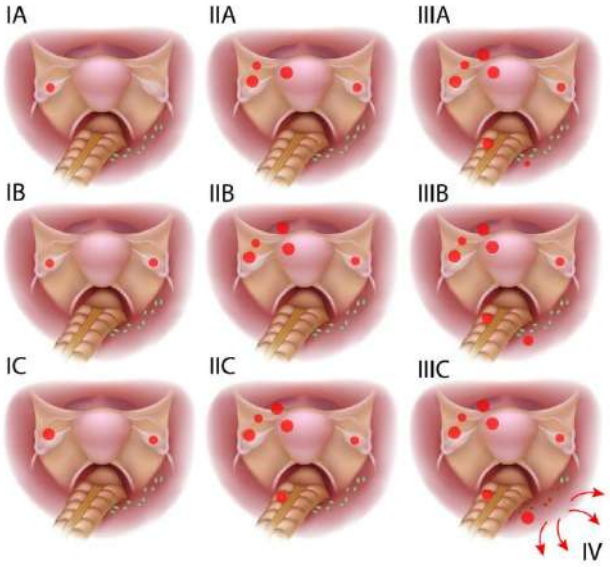
Cắt buồng trứng dự phòng là biện pháp duy nhất có thể ngăn ngừa ung thư buồng trứng.

Có hai tình huống bàn cãi về cắt buồng trứng dự phòng.

Đối với những người có nguy cơ cực cao mắc ung thư buồng trứng do di truyền liên quan đến đột biến gene BRCA, việc cắt buồng trứng dự phòng có thể được chấp nhận. Cắt buồng trứng dự phòng có thể được thực hiện trong một cuộc mổ riêng hay trong một cuộc mổ cắt tử cung vì một lý do nào khác.

Đối với những người không có nguy cơ cao của ung thư buồng trứng, tranh cãi nằm ở vấn đề là cắt buồng trứng hay chừa buồng trứng khi thực hiện một phẫu thuật cắt tử cung vì một lý do khác.

Ở những phụ nữ không có nguy cơ cao ung thư buồng trứng và hiện phải cắt tử cung vì lý do khác với u buồng trứng, Hiệp Hội Sản Phụ Khoa Hoa Kỳ (ACOG) viết: "*Khuyến cáo để lại buồng trứng nếu như người phụ nữ đó chưa mãn kinh. [Tuy nhiên], xem xét nguy cơ có thể xảy ra ung thư buồng trứng ở tuổi mãn kinh, việc cắt bỏ buồng trứng có thể được xem xét*". Đến nay, tranh luận vẫn chưa có câu trả lời.



Hình 1: Các giai đoạn của ung thư buồng trứng theo FIGO

Giai đoạn I: giới hạn ở buồng trứng
- Ia: 1 buồng trứng
- Ib: 2 buồng trứng
- Ic: 1 hoặc 2 buồng trứng, vỏ bọc vỡ hoặc dịch ổ bụng hoặc dịch rửa ổ bụng có chứa TB ác tính

Giai đoạn II: ung thư 1 hay 2 buồng trứng có di căn vùng chậu
- IIa: di căn tử cung và/hoặc vòi trứng
- IIb: di căn các nơi khác trong vùng chậu
- IIc: IIa hoặc IIb, vỏ bọc vỡ, dịch ổ bụng hoặc dịch rửa ổ bụng có tế bào ác tính

Giai đoạn III: ung thư 1 hay 2 buồng trứng lan ra ngoài vùng chậu và/hoặc có hạch sau phúc mạc, hạch bẹn, di căn bề mặt gan, di căn vi thể mạc nối lớn, mạc treo ruột non
- IIIa: không di căn hạch nhưng có di căn phúc mạc vi thể
- IIIb: có di căn phúc mạc bụng đại thể > 2cm, không di căn hạch
- IIIc: IIIb và/hoặc có di căn hạch sau phúc mạc hay hạch bẹn

Giai đoạn IV: di căn xa, tràn dịch màng phổi, di căn nhu mô gan.

Nguồn: nethealthbook.com

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. NICE (National Instititute for Health and care Excellence) . Ovarian cancer: the recognition and initial management of ovarian cancer (CG122). 2011

U xơ-cơ tử cung: bệnh học và các vấn đề liên quan

Nguyễn Chí Quang, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các đặc điểm mô bệnh học của u xơ-cơ tử cung
2. Trình bày được đặc điểm mô bệnh học của leiomyosarcoma và STUMP

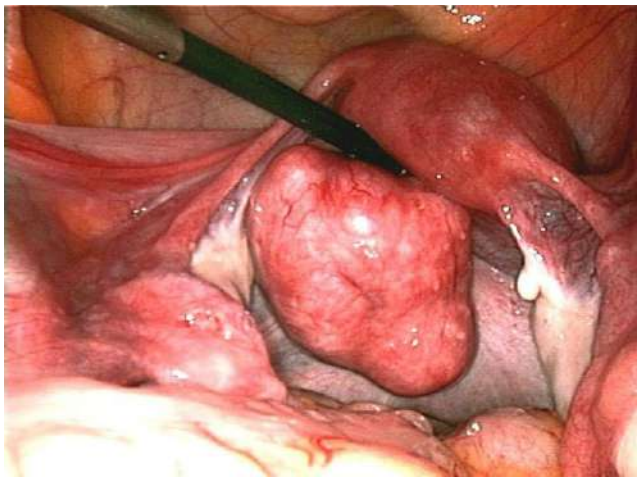
U xơ-cơ tử cung là khối u sinh dục thường gặp nhất.

Xuất độ của u xơ-cơ tử cung tăng theo tuổi, với đỉnh xuất độ ở khoảng độ tuổi 40.

70-80% phụ nữ ở độ tuổi 50 có mang trong mình ít nhất một nhân xơ tử cung.

Khoảng gần 80% số bệnh phẩm cắt tử cung vì mọi lý do có chứa ít nhất một nhân xơ tử cung.

Trên đại thể, u xơ-cơ tử cung là một là một khối u đặc, mật độ chắc, có vỏ bọc giả, di động theo tử cung khi khám.



Hình 1: U xơ-cơ tử cung mặt sau thân tử cung
Khối mật độ chắc, di dộng theo tử cung khi khám âm đạo bằng hai tay.
Nguồn: virachgyne.blogspot.com

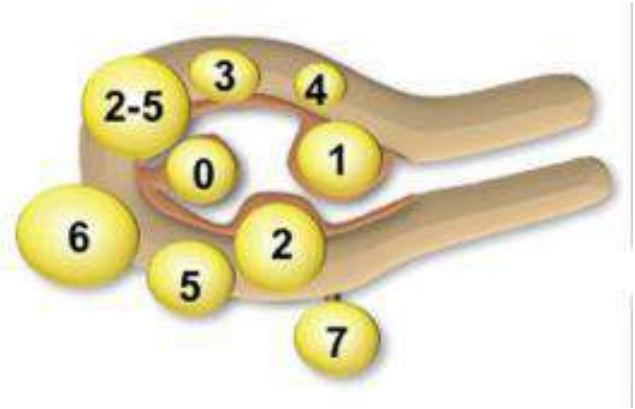
Hình 2: Nhiều nhân xơ trên bệnh phẩm cắt tử cung
Các nhân xơ là các khối u có vỏ bọc giả, gồm mô cơ-sợi, mật độ mô chắc, mặt cắt màu trắng ngà, phồng. Với các nhân xơ lớn, có thể quan sát thấy thoái hóa bên trong nhân xơ.
Nguồn: pinterest.com

U xơ-cơ tử cung xuất hiện ở rất nhiều vị trí khác nhau. Tùy vị trí hiện diện của u xơ-cơ tử cung mà u xơ-cơ tử cung có thể có biểu hiện bằng triệu chứng lâm sàng hay hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng.

Có thể thấy u xơ-cơ tử cung ở 3 nhóm vị trí chính

1. Dưới niêm mạc
2. Trong cơ
3. Dưới thanh mạc

Hiệp hội Quốc tế các nhà Sản khoa và Phụ khoa đề nghị một cách mô tả phân bố các u xơ-cơ tử cung theo vị trí.

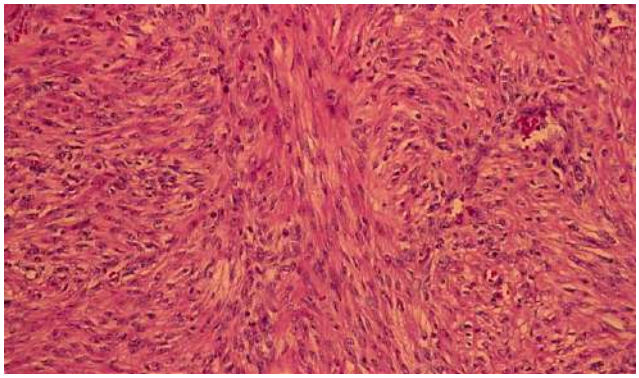


S (Submucosal) Dưới niêm mạc	0	Có cuống, hoàn toàn trong lòng tử cung
	1	< 50 % trong cơ
	2	≥ 50% trong cơ
O (Other) Khác	3	Tiếp xúc nội mạc. 100% trong cơ
	4	Trong cơ
	5	Dưới thanh mạc, ≥ 50% trong cơ
	6	Dưới thanh mạc, < 50 % trong cơ
	7	Dưới thanh mạc, có cuống
	8	Khác: Ghi rõ: cổ tử cung…
H (Hybrid leiomyomas) (Tiếp xúc đồng thời thanh và niêm mạc)	Thể hiện bằng 2 con số. Theo qui ước, con số thứ nhất thể hiện liên quan đến niêm mạc, và con số thứ nhì nhất thể hiện liên quan đến thanh mạc. Ví dụ dưới cho thấy rõ cách ghi	
	2-5	Dưới thanh mạc và dưới niêm mạc. Cả hai phía đều có ≥ 50% trong cơ

Hình 3 và bảng: Cách ghi mô tả vị trí u xơ-cơ tử cung theo FIGO
Nguồn: International journal of Gynecology and Obstetrics 113(2011)3-13

U xơ-cơ tử cung là các khối u đơn dòng, phát triển từ các sợi cơ tử cung. U là một tân sinh lành tính, gồm các "nguyên bào cơ sợi" (myofibroblasts) sắp xếp vô trật tự.

Trên vi thể, u được cấu tạo bởi các nguyên bào cơ sợi. Các tế bào của u xơ-cơ tử cung xếp thành từng bó, với hướng đi rất khác nhau. Trong các tế bào này, có thể thấy hoạt động phân bào với các mức độ khác nhau.



Hình 4: Các bó tế bào cơ trơn trong u xơ-cơ tử cung
Ghi nhận chúng sắp xếp theo các hướng khác nhau, rất hỗn độn
Nguồn: www2.tulane.edu

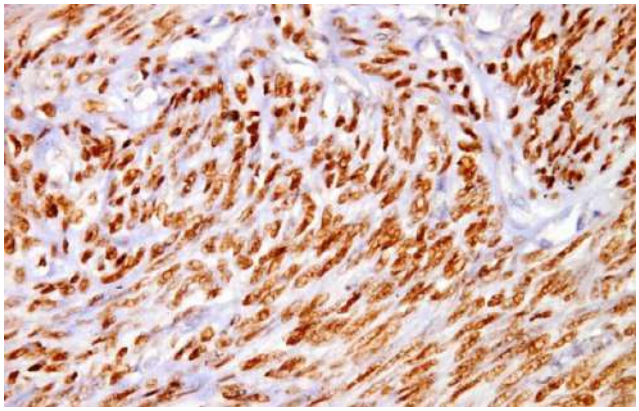
Nguyên nhân gây ra u xơ-cơ tử cung vẫn chưa được biết rõ. Giả thuyết được chấp nhận rộng rãi nhất hiện nay là các tế bào cơ trơn của khối u xơ-cơ tử cung có nguồn gốc từ các tế bào gốc (progenitor cell), và có thể có một mối liên quan với đột biến hay tái cấu trúc gene [1].

Các tế bào của u xơ-cơ là các tế bào chịu ảnh hưởng của các steroids sinh dục.

U xơ-cơ tử cung sở hữu những đặc tính sinh học quan trọng. Các thụ thể của estrogen (ER) và của progesterone (PR) được tìm thấy trên các tế bào của u xơ-cơ tử cung. Vì thế, các tế bào của u xơ-cơ là các tế bào chịu ảnh hưởng của các steroids sinh dục. Dưới ảnh hưởng của steroid sinh dục, chúng phát triển với một tốc độ chậm. Khi bị cắt nguồn cung cấp steroid, hầu hết các u xơ-cơ tử cung sẽ có chiều hướng thoái triển.

Estrogen tác động thông qua thụ thể ER-α để tạo ra PR.

PR đóng vai trò cốt lõi trong phát triển của u xơ-cơ tử cung. Progesterone là yếu tố thiết yếu cho phát triển của u xơ-cơ tử cung. Progesterone thúc đẩy phân bào nguyên nhiễm tại khối u, đồng thời đảm bảo thiết lập và duy trì thể khối của cấu trúc matrix ngoại bào. Khi vắng mặt thụ thể PR, một mình ER-α không đủ khả năng để gây ra sự phát triển của u xơ-cơ tử cung.



Hình 5: Hóa mô miễn nhiễm nhuộm thụ thể progesterone
U xơ-cơ tử cung rất giàu thụ thể progesterone, vì thế u xơ-cơ tử cung sẽ phát triển trong giai đoạn phân tiết khi có mặt của progesterone.
Nguồn: diagnosticpathology.biomedcentral.com

[1] Các gene được cho là có liên quan với hình thành và liên quan với đặc tính của u xơ-cơ tử cung là các gene mã hóa *MED12* hay gene *HMGA2*.

Các yếu tố tăng trưởng (growth factor) với hoạt tính thúc đẩy phân bào nguyên nhiễm như epidermal growth factor (EGF), và insulin-like growth factor-I (ILGF-1)… đều tăng trong u xơ-cơ tử cung.

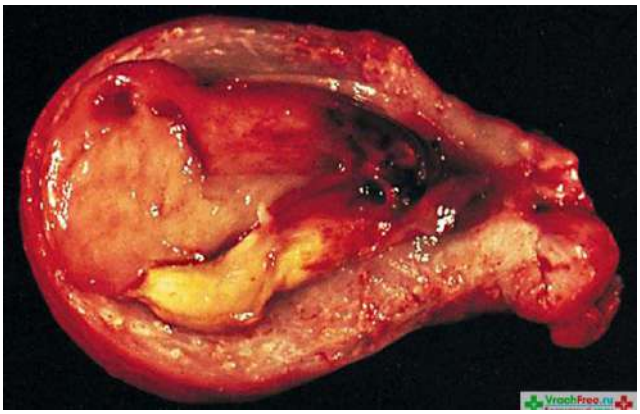
BỆNH LÝ ÁC TÍNH Ở THÂN TỬ CUNG

Sarcoma cơ trơn thân tử cung (leiomyosarcomas)

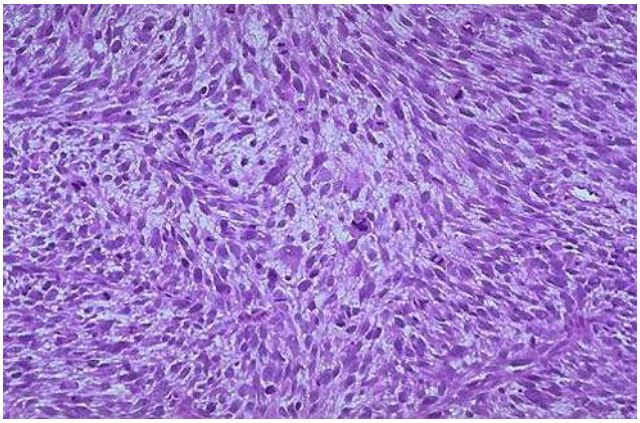
Sarcoma cơ trơn thân tử cung là một tình trạng hiếm gặp.

Thử thách nan giải nhất là thực tế về việc không thể phân định một cách rạch ròi và đáng tin cậy một u xơ-cơ tử cung với sarcoma cơ trơn thân tử cung bởi bất cứ kỹ thuật hình ảnh nào.

Hơn nữa, cho đến nay, người ta vẫn không thể biết được là liệu sarcoma thân tử cung là một bệnh lý phát triển từ một u xơ-cơ tử cung hay là một bệnh lý độc lập.



Hình 6: Leiomyosarcoma thân tử cung
Không phải lúc nào cũng có thể phân biệt được giữa leiomyosarcoma và u xơ-cơ tử cung lành tính.
Nguồn: wikidoc.org



Hình 7: Sarcoma cơ trơn thân tử cung ở một phụ nữ 56 tuổi
Tế bào tăng sinh mạnh, chỉ số phân bào cao với phân bào bất thường và xâm lấn mạch máu.
Nguồn: library.med.utah.edu

Dựa trên thống kê, sự tăng nhanh về kích thước của một khối u "giống u xơ-cơ tử cung" không phải là chỉ báo chắc chắn của sarcoma cơ trơn thân tử cung.

Trong tổng số các trường hợp được cắt tử cung vì lý do bất kỳ, tần suất tìm thấy của sarcoma cơ trơn thân tử cung chỉ vào khoảng 0.26%. Tần suất này là 0.27% khi dân số được khảo sát là dân số có khối u phát triển nhanh.

Tuy nhiên, một khối u xơ-cơ tử cung đã biết từ trước đột ngột phát triển gia tăng kích thước trên người phụ nữ đã mãn kinh, hay u mới xuất hiện khi đã mãn kinh là một chỉ báo rất mạnh của ác tính.

Các u cơ trơn với khuynh hướng ác tính không xác định (smooth muscle tumours of uncertain malignant potential)

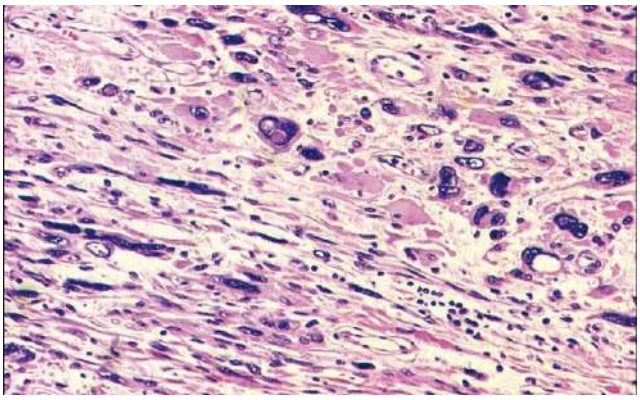
Các u cơ trơn với khuynh hướng ác tính không xác định (STUMP) là một khái niệm được Tổ chức Y tế Thế giới đưa vào hệ thống phân loại vào năm 2003.

Khái niệm này thể hiện, *về mặt hình thái mô-bệnh học*, một phổ các khối u cơ trơn tử cung nằm giữa các tiêu chuẩn của u xơ-cơ tử cung lành tính có tiên lượng tốt và các sarcoma cơ trơn thân tử cung có tiên lượng xấu.

Phổ này bao gồm rất nhiều biến thể với các đặc trưng không thường gặp của bất thường nhân, chỉ số gián phân và hoại tử. Các trạng thái này mang một số những đặc điểm của ác tính nhưng lại không thỏa đủ các tiêu chuẩn để xác lập một chẩn đoán ác tính. Vì thế, không thể phân định một cách rạch ròi về khả năng tiến triển của chúng.

Tình trạng sẽ không khó xử nếu kết luận được rút ra từ một bệnh phẩm cắt tử cung. Ngược lại, sẽ sực kỳ khó xử nếu kết luận này có được từ một bệnh phẩm bóc nhân xơ ở một phụ nữ đang có ý định bảo tồn tử cung để sanh đẻ.

Theo dõi sau phẫu thuật bóc u xơ-cơ tử cung bảo tồn, với kết quả mô bệnh học là STUMP bao gồm: theo dõi các thay đổi trên lâm sàng và hình ảnh của tử cung khi tái khám và X-quang phổi khi có bất thường trên tử cung.



Hình 8: Hình ảnh của một STUMP
Khó có thể phân định rằng đây là một cấu trúc lành hay ác tính.
Nguồn: ijpmonline.org

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. SOGC. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC clinical practice guideline. No. 318, February 2015.

Vai trò của hình ảnh học trong các bệnh lý lành tính ở tử cung

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Nhận diện được u xơ-cơ tử cung trên các khảo sát hình ảnh dựa trên nền tảng siêu âm
2. Nhận diện được adenomyosis trên các khảo sát hình ảnh dựa trên nền tảng siêu âm
3. Trình bày được vai trò của cộng hưởng từ chẩn đoán u xơ-cơ tử cung và adenomyosis

Mục tiêu của khảo sát hình ảnh trong bệnh lý lành tính của tử cung là

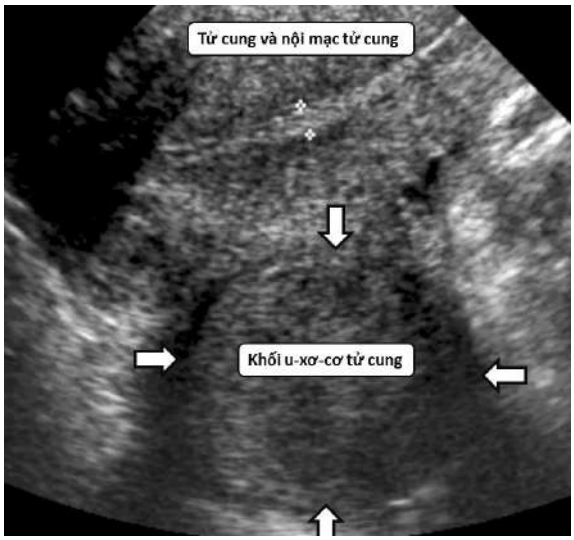
1. Xác định bản chất khối u
2. Số lượng, kích thước, vị trí của các khối u (bản đồ u)
3. Tương quan và ảnh hưởng của u đến cấu trúc lân cận

CÁC KHẢO SÁT DỰA TRÊN NỀN TẢNG CỦA SIÊU ÂM: SIÊU ÂM GREY-SCALE, SIÊU ÂM DOPPLER, SIÊU ÂM BƠM NƯỚC BUỒNG TỬ CUNG, SIÊU ÂM 4D VÀ SIÊU ÂM ĐÀN HỒI MÔ

Siêu âm là phương tiện khảo sát hình ảnh chủ lực trong khảo sát, đánh giá các bệnh lý lành tính của tử cung.

Hình ảnh điển hình của u xơ-cơ tử cung trên siêu âm thang xám là ổ hồi âm kém hoặc không đồng nhất, có giảm âm phía sau, giới hạn rõ, phân biệt rõ với mô chung quanh.

Đối với u xơ-cơ tử cung, siêu âm thang xám (grey-scale) có giá trị chẩn đoán rất cao, với độ nhạy 95-100%.



Hình 1: U xơ-cơ tử cung trên siêu âm thang xám
U xơ-cơ tử cung thể hiện bằng hình ảnh một khối phản âm kém, có giới hạn rõ. Độ hồi âm độ không giống với độ hồi âm của tử cung, có bóng giảm âm phía sau.
Nguồn: jultrasoundmed.org

Một hình ảnh điển hình của u xơ-cơ tử cung trên siêu âm thang xám giúp nghĩ đến u xơ-cơ tử cung.

Do độ nhạy rất cao và hình ảnh điển hình, nên việc thiết lập và xác định chẩn đoán u xơ-cơ tử cung hầu như chỉ căn cứ vào siêu âm thang xám. Nó có thể cung cấp hầu hết các thông tin cần thiết cho thiết lập chẩn đoán u xơ-cơ tử cung.

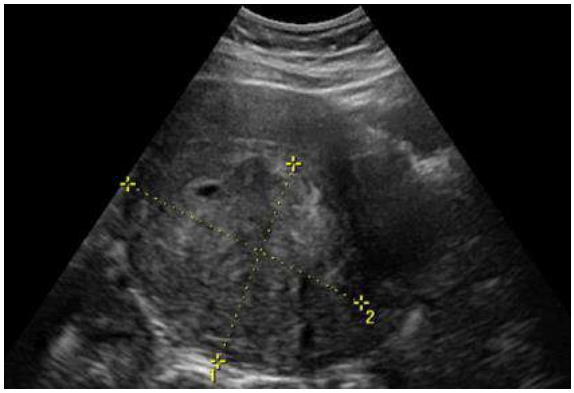
Trong u xơ-cơ tử cung, chẩn đoán phân biệt khó khăn nhất về mặt hình ảnh học khi sử dụng siêu âm thang xám là với adenomyosis và với leiomyosarcoma.

Trên siêu âm thang xám, adenomyosis có tính chất âm học tương tự u xơ-cơ tử cung.

Cấu trúc âm của adenomyosis kém đồng nhất, giới hạn không rõ. Do cấu trúc kém đồng nhất, nên vùng giảm âm phía sau có dạng sọc dưa.

Trên siêu âm thang xám, leiomyosarcoma có các tính chất âm học hầu như không thể phân biệt với u xơ-cơ tử cung.

Hình 2: Adenomyosis trên siêu âm thang xám
Khối phản âm kém không thuần nhất, giới hạn không rõ, với phản âm kém phía sau hình sọc dưa
Nguồn: pinterest.com



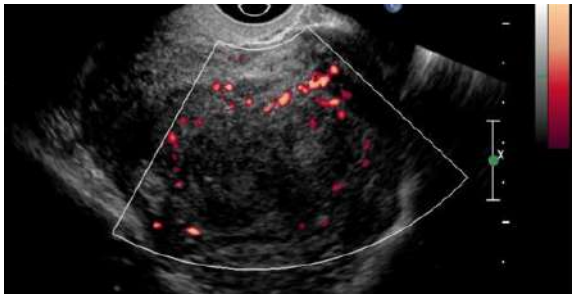
Hình 3: Leiomyosarcoma trên siêu âm thang xám
Khối phản âm kém không thuần nhất, hầu như có tất cả các đặc tính âm học của u xơ-cơ tử cung.
Nguồn: omicsgroup.org

Như vậy, một hình ảnh không điển hình buộc phải tìm cách để phân biệt và loại trừ với các khả năng khác.

Trong trường hợp siêu âm thang xám cho hình ảnh "không giống như hình ảnh điển hình", thì khai thác cẩn thận bệnh sử, tiền sử là biện pháp có ích để thực hiện phân biệt này.

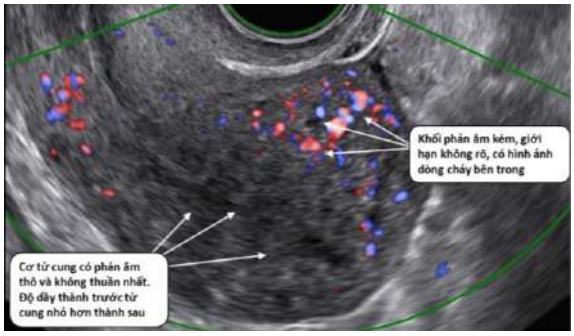
Siêu âm khảo sát dòng chảy bằng Doppler cung cấp những chi tiết giúp phân biệt trong trường hợp gặp khó khăn.

U xơ-cơ tử cung được cấp máu bằng mạch máu quanh u.



Hình 4: U xơ-cơ tử cung trên siêu âm Doppler
Khối phản âm kém khá thuần nhất, mạch máu ít, phân bố ở ngoại vi u.
Nguồn: iame.com

Ngược lại, trong adenomyosis, hình ảnh mạch máu có thể thấy bên trong lòng khối u.



Hình 5: Adenomyosis trên siêu âm Doppler
Trong adenomyosis, phân bố mạch máu dồi dào, phân bố khắp khối u.
Nguồn: abdel-gadir.com

Khảo sát adenomyosis bằng Doppler có giá trị rất cao, tương đương với cộng hưởng từ.

Các đặc tính trên Doppler của adenomyosis cho phép phân biệt bệnh lý này với u xơ-cơ tử cung, với giá trị rất cao, gần như tương đương với cộng hưởng từ.

Khảo sát adenomyosis bằng Doppler lệ thuộc nhiều vào kinh nghiệm người đọc siêu âm, trong khi đó, cộng hưởng từ không lệ thuộc người đọc.

Siêu âm Doppler cũng có thể khảo sát được vùng kết nối (JZ) nhưng không rõ như cộng hưởng từ.

Siêu âm với bơm nước lòng tử cung (SIS) đặc biệt có giá trị trong khảo sát các u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc.

Trong các u xơ-cơ dưới niêm mạc, phân loại vị trí có vai trò quan trọng trong quyết định cách can thiệp.

U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc loại FIGO 0-1 là chỉ định rất tốt của các can thiệp qua soi buồng tử cung, trong khi đó, can thiệp qua soi buồng tử cung cho các u xơ-cơ tử cung loại FIGO 2 sẽ khó khăn hơn.

SIS giúp đánh giá tỉ lệ (%) của khối u nhô vào trong buồng tử cung, từ đó cho phân loại FIGO chính xác vị trí u.

Hình 6: U xơ-cơ tử cung FIGO 0 qua SIS.
U nằm hẳn trong lòng tử cung
Nguồn: ultrasoundforwomenpenrith.com.au

Hình 7: U xơ-cơ tử cung FIGO 1.
Trên 50% khối u ở trong lòng tử cung. Chỉ định can thiệp qua nội soi buồng tử cung là khả thi.
Nguồn: npvfertilitycenter.com

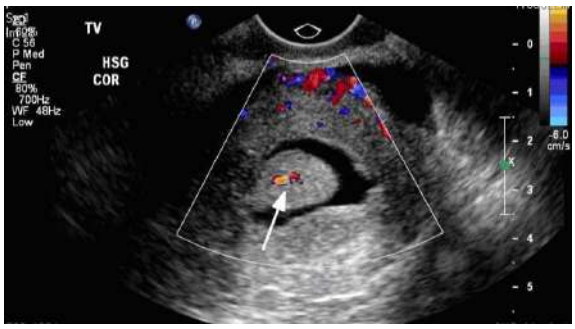
Khi có cấu trúc trong lòng tử cung trên SIS, cần phân biệt:

1. Giữa u xơ-cơ tử cung FIGO 0 với polyps lòng tử cung
2. Giữa polyps chân rộng với u xơ-cơ tử cung FIGO 1

Đôi khi các u xơ-cơ dưới niêm mạc có cuống (FIGO 0) có thể bị nhầm với polyp nội mạc tử cung, và ngược lại polyp nội mạc tử cung chân rộng sẽ dễ lầm với u xơ-cơ.

Do hai bệnh lý này có ý nghĩa cũng như cách xử lý khác nhau nên cần phải nhờ vào Doppler để phân định.

Trong u xơ-cơ dưới niêm mạc, Doppler cho thấy có hình ảnh tưới máu quanh u. Trong khi đó, do polyp nội mạc xuất phát hoàn toàn từ nội mạc, nên chỉ có một mạch máu duy nhất đi vào trung tâm của polyp.



Hình 8: Phân biệt polyp và u xơ-cơ tử cung FIGO 1 bằng Doppler
Một mạch máu duy nhất đi thẳng từ nội mạc vào trung tâm của polyp.
Nguồn: dbwmpns0f8ewg.cloudfront.net

Gần đây, có hai phương tiện hình ảnh khảo sát khác, cũng dựa trên nền tảng siêu âm, đã được dùng cho mục đích nhận diện và phân biệt adenomyosis: siêu âm 4D và siêu âm đàn hồi.

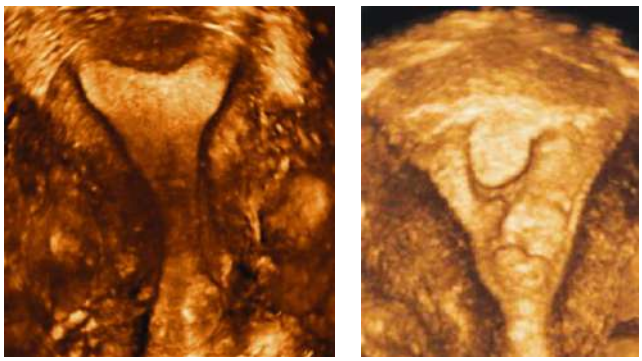
Siêu âm 4D "nhập khẩu" khái niệm JZ từ MRI, đồng thời có thể giúp xây dựng bản đồ tổn thương.

So với siêu âm grey-scale hay siêu âm Doppler, siêu âm 4D có 2 ưu thế quan trọng:

Khả năng xây dựng hình ảnh 3 chiều động làm cho việc lập bản đồ tổn thương dễ dàng hơn.

Độ phân giải hình ảnh cao, cho phép "nhập khẩu" khái niệm khảo sát vùng kết nối (JZ).

Hai ưu thế này của siêu âm 4D giúp cho phương tiện này nhanh chóng có được vị trí quan trọng trong khảo sát các cấu trúc lành tính của tử cung.



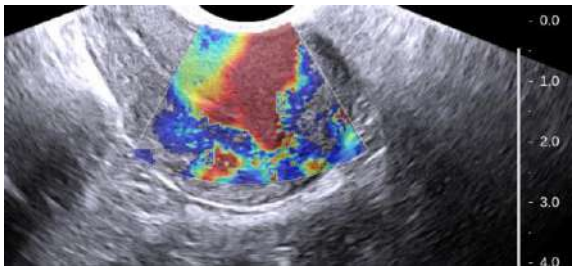
Hình 9: Các ưu thế của siêu âm 4D
Hình 9a (trái) cho phép nhận diện được JZ (đường viện tối màu quanh nội mạc tử cung.
Hình 9b (phải) cho phép thiết lập bản đồ phân bố của các cấu trúc cần khảo sát.
Nguồn: accessObGyn. McGraw-Hill Medical

Báo cáo ban đầu cho thấy tính giá trị rất cao (Se, Sp, NPV, PPV) của siêu âm đàn hồi trong nhận diện adenomyosis.

Siêu âm đàn hồi giúp khảo sát mức độ đàn hồi mô. Trước đây, khảo sát này đã được ứng dụng cho khảo sát các khối u khác như u gan…

U xơ-cơ tử cung được cấu tạo chỉ bằng mô cơ-sợi. Adenomyosis được cấu tạo từ các tổ chức tuyến nội mạc tử cung lạc vị nằm trong lớp cơ, kèm theo là cấu trúc sợi cơ tăng dưỡng và tăng sản.

Tính cứng, kém đàn hồi là các đặc tính quan trọng của adenomyosis.



Hình 10: Siêu âm đàn hồi mô cho adenomyosis
Cấu trúc adenomyosis là các cấu trúc cứng, kém đàn hồi (đỏ).
Các vùng có độ đàn hồi cao là các vùng cơ tử cung có cấu trúc mô học bình thường.
Nguồn: ultrasoundimaging.blogspot.com

Do đặc điểm cấu tạo này mà adenomyosis không đàn hồi như mô tử cung, cũng như có độ cứng và độ đàn hồi khác với các u xơ-cơ tử cung.

Siêu âm khảo sát đàn hồi mô sẽ giúp nhận diện và phân biệt các cấu trúc này.

CỘNG HƯỞNG TỪ (MRI)

Không vượt trội hơn siêu âm trong tuyệt đại đa số các chỉ định khảo sát thông thường, thành giá cao và không sẵn có là các nhược điểm của MRI.

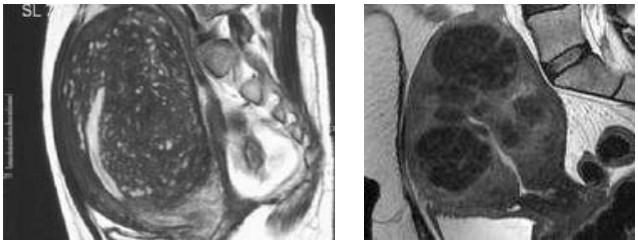
Một cách tổng quát, so với siêu âm, MRI có ưu thế là một phương pháp không lệ thuộc người đọc, đồng thời có thể cung cấp được chi tiết bản đồ tổn thương.

Điểm mạnh nhất của MRI so với siêu âm trong khảo sát các bệnh lý lành tính của thân tử cung là khả năng phân biệt giữa adenomyosis với u xơ-cơ tử cung.

MRI phân biệt được hai bệnh lý này là nhờ vào khảo sát vùng kết nối (JZ) và đặc tính cấu trúc mô học khác biệt giữa adenomyosis với u xơ-cơ tử cung.

Cấu trúc của u xơ-cơ tử cung là mô cơ sợi, thuần nhất, trong khi cấu trúc của adenomyosis là mô tuyến nội mạc, vì thế sẽ có hình ảnh các thành phần cấu trúc khác nhau.

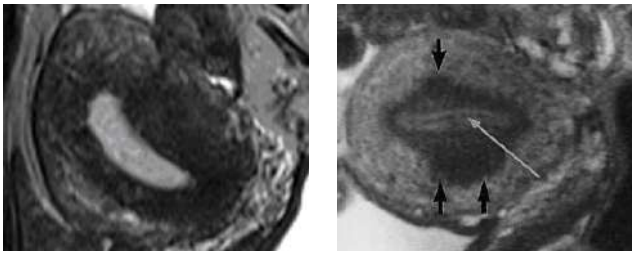
Siêu âm có thể không phân định được giữa u xơ-cơ tử cung và adenomyosis trong trường hợp u xơ-cơ tử cung có thoái hóa, do cấu trúc trở nên không đồng nhất. Trong các tình huống này, MRI sẽ là một phương pháp hữu hiệu để giúp thực hiện chẩn đoán phân biệt.



Hình 11: Hình ảnh MRI của adenomyosis (trái) và u xơ-cơ tử cung (phải).
Trong adenomyosis, trên T2W, các ổ xuất huyết nhỏ thể hiện bằng các điểm tăng tín hiệu.
Các u xơ-cơ tử cung có biểu hiện trên MRI như các vùng có tín hiệu kém.
Nguồn: keyword-suggestions.com

Adenomyosis thể hiện trên MRI với các điểm tăng tín hiệu trên T2W, hoặc các vùng khuyết, khác hẳn với cấu trúc tín hiệu của cơ tử cung bình thường.

JZ dầy là đặc trưng của adenomyosis. Bình thường, độ dầy của JZ không vượt quá 40% độ dầy của thành tử cung. JZ dầy trên 40% là một dấu hiệu gợi ý của adenomyosis.



Hình 12: Junctional Zone (JZ) trong adenomyosis
JZ thể hiện trên T2W là vùng tín hiệu kém nằm giữa nội mạc tử cung chức năng có tín hiệu mạnh và cơ tử cung có tín hiệu yếu.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản ĐH Y Dược TP HCM

Nhờ thiết lập được bản đồ tổn thương, MRI còn dùng để lên kế hoạch điều trị cho những trường hợp phức tạp, hoặc trước khi làm thuyên tắc động mạch tử cung.

Việc thiết lập bản đồ tổn thương có ý nghĩa lớn trong trường hợp có quá nhiều tổn thương, hay cần xác định một cách rõ ràng ảnh hưởng của tổn thương trên hình thái buồng tử cung và chức năng nội mạc.

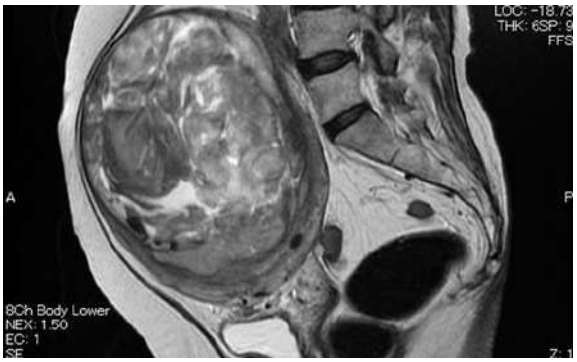
Khi đó, thiết lập bản đồ tổn thương là nột thành tố quan trọng giúp hoạch định chiến lược can thiệp.

Trên siêu âm Doppler, có thể nhận diện được JZ, nhưng khả năng phân biệt JZ không cao và không rõ ràng.

Khả năng phân biệt này được cải thiện qua siêu âm 4D.

Phân biệt với leiomyosarcoma cũng là chỉ định của MRI.

Phân định leiomyosarcoma và u xơ-cơ tử cung là rất khó khăn bằng cách phương tiện khảo sát hình ảnh thông thường. Chúng chỉ khác nhau về tế bào. Dị biệt về tính chất tế bào tạo ra các dị biệt về đậm độ tín hiệu trên MRI.



Hình 13: Leiomyosarcoma trên MRI
Hình ảnh dị thường của khối u tạo ra do đậm độ tín hiệu rất dị biệt, đến từ sự dị biệt của đậm độ proton của thành phần u.
Nguồn: file.scirp.org

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Comprehensive gynecology 7th edition. Tác giả Lobo RA. Nhà xuất bản Elsevier 2017.

Nguyên lý tiếp cận điều trị u xơ-cơ tử cung

Nguyễn Chí Quang, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các than phiền chủ thường gặp có liên quan đến u xơ-cơ tử cung
2. Trình bày được quan điểm tiếp cận dựa trên vấn đề chủ trong quản lý u xơ-cơ tử cung

Mọi điều trị của u xơ-cơ tử cung, nội khoa cũng như ngoại khoa, cùng chỉ có một mục tiêu duy nhất là giải quyết vấn đề chủ, chứ không phải là giải quyết khối u.

Có cơ sở để xác nhận rằng u xơ-cơ tử cung có nguồn gốc từ các tế bào gốc. Tuy nhiên, bệnh sinh của u xơ-cơ tử cung, tức lý do vì sao các tế bào gốc phát triển thành u xơ-cơ tử cung vẫn chưa được hiểu thấu đáo. Vì thế, việc *điều trị u xơ-cơ tử cung có bản chất là một điều trị triệu chứng*.

Mọi điều trị của u xơ-cơ tử cung, nội khoa cũng như ngoại khoa, cùng chỉ có một mục tiêu là giải quyết vấn đề chủ, chứ không phải là giải quyết khối u. Triệu chứng cần phải được điều trị của u xơ-cơ tử cung không phải là khối u. Nếu khối u không gây ra bất cứ một than phiền chủ nào cho bệnh nhân và nếu ta lấy việc lấy bỏ khối u hay làm nhỏ khối u làm mục tiêu điều trị, thì ta chỉ đơn thuần lấy được khối u mà không giải quyết được vấn đề bệnh sinh. Trong trường hợp này, tái phát là hiển nhiên.

Phải khảo sát mô bệnh học bệnh phẩm phẫu thuật.

Điều này hoàn toàn không đồng nghĩa với việc phải cố lấy khối u để khảo sát giải phẫu bệnh.

Thêm vào đó, u xơ-cơ tử cung là một u lành tính. Trong tuyệt đại đa số các trường hợp phẫu thuật vì u xơ-cơ tử cung, không cần sự xác nhận của giải phẫu bệnh. Tuy nhiên, có một tỉ lệ rất nhỏ các trường hợp được chẩn đoán phẫu thuật là u xơ-cơ tử cung lại có kết quả giải phẫu bệnh là STUMP hay leiomyosarcoma. Vì thế, vẫn phải thực hiện khảo sát mô bệnh học bệnh phẩm phẫu thuật. Điều này hoàn toàn không đồng nghĩa với việc phải cố lấy khối u để khảo sát giải phẫu bệnh. Ngay cả trong trường hợp u xơ-cơ tử cung lớn nhanh, tỉ lệ có kết quả khảo sát mô bệnh học là leiomyosarcoma cũng chỉ là 0.27%. Tỉ lệ quá thấp này không đủ ủng hộ cho việc chỉ định điều trị với mục đích duy nhất là lấy bỏ khối u.

CÁC VẤN ĐỀ CHỦ TRONG U XƠ-CƠ TỬ CUNG

Mục tiêu của điều trị u xơ-cơ tử cung là giải quyết được vấn đề chủ có liên quan đến u xơ-cơ tử cung.

Ở nhiều bệnh nhân, các khối u xơ-cơ tử cung hoàn toàn không có triệu chứng lâm sàng. U xơ-cơ tử cung chỉ được phát hiện thông qua khám định kỳ, thấy tử cung to, và chẩn đoán u xơ-cơ tử cung được xác lập qua hình ảnh học.

Trong các trường hợp còn lại, u xơ-cơ tử cung được biểu hiện qua các dấu hiệu lâm sàng, tức các vấn đề chủ. Các vấn chủ của u xơ-cơ cơ tử cung thường là:

1. Xuất huyết tử cung bất thường
2. Chèn ép và đau
3. Ảnh hưởng đến kết cục sanh sản

Tùy thuộc vấn đề chủ mà một liệu pháp này sẽ trở nên ưu tiên hơn một liệu pháp khác.

Xuất huyết tử cung bất thường là vấn đề chủ thường gặp nhất của u xơ-cơ tử cung. Xuất huyết tử cung bao gồm chảy máu lượng nhiều, và kéo dài.

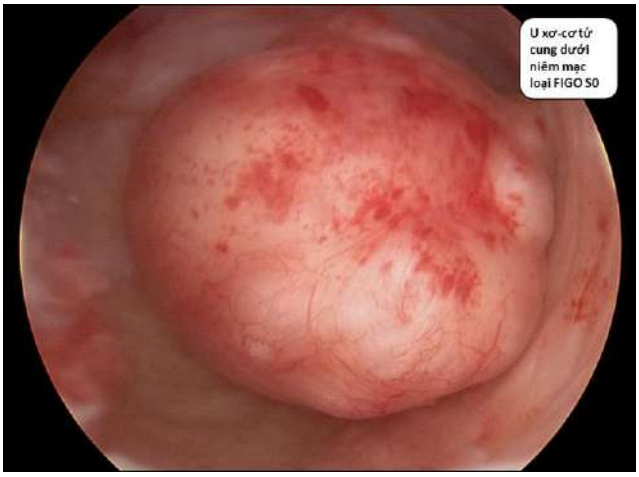
Chảy máu lượng nhiều (cường kinh) và có kinh kéo dài (rong kinh) là biểu hiện phổ biến của u xơ-cơ tử cung. Cường kinh chiếm 30% tổng số các chỉ định can thiệp có liên quan đến u xơ-cơ tử cung.

Cơ chế của chảy máu lượng nhiều vẫn chưa được giải thích hoàn toàn thỏa đáng. Các giải thích được chấp nhận nhiều nhất là tăng qua đáng diện tích bề mặt niêm mạc, bất thường cấu trúc mạch máu tử cung cả về vi thể lẫn đại thể, và suy yếu hệ thống cầm máu tại chỗ của nội mạc tử cung.

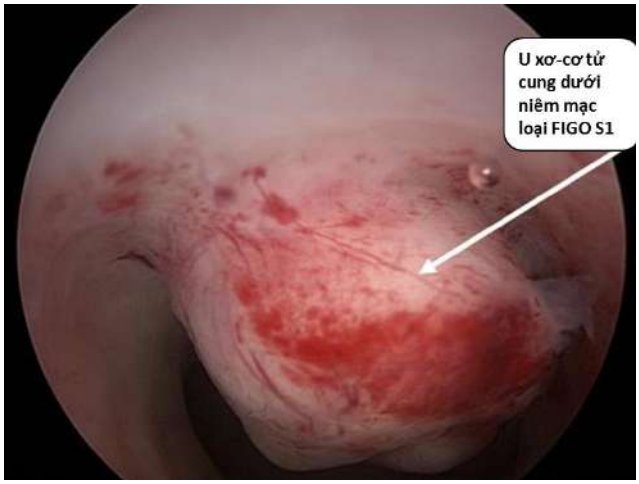
Mức độ xuất huyết phụ thuộc vào vị trí hơn là kích thước u xơ-cơ. U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc dù nhỏ nhưng vẫn có thể gây cường kinh nhiều.

Buộc phải tìm các nguyên nhân không phải là u xơ-cơ tử cung để lý giải các chảy máu tử cung bất thường kiểu rong huyết hay xuất huyết tử cung bất thường hậu mãn kinh.

Một điểm quan trọng phải lưu ý là chảy máu bất thường (rong huyết) và xuất huyết hậu mãn kinh không phải là đặc tính của u xơ-cơ tử cung. U xơ-cơ tử cung hiếm khi gây chảy máu bất chợt, và càng không bao giờ gây chảy máu hậu mãn kinh. Do đó, bắt buộc phải đi tìm các nguyên nhân khác, không phải là u xơ-cơ tử cung, để lý giải các chảy máu này, nhất là xuất huyết tử cung bất thường hậu mãn kinh. Cường kinh và rong kinh có thể dẫn đến thiếu máu, giảm năng suất làm việc, giảm chất lượng cuộc sống.



Hình 1: U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc FIGO S0 qua soi buồng tử cung
Kiểu nhân xơ này là kiểu thường có liên quan đến xuất huyết.
Nguồn: gynsafe.com



Hình 2: U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc FIGO S1 qua soi buồng tử cung
Kiểu nhân xơ này cũng là kiểu thường có liên quan đến xuất huyết.
Nguồn: queenswaygynaecologyclinic.com

U xơ-cơ tử cung có thể chèn ép các cơ quan lân cận thuộc vùng chậu.

Chèn ép gây ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống hay gây nguy hiểm là chỉ định can thiệp.

Chèn ép niệu quản gây thận ứ nước là triệu chứng nguy hiểm nhất, nhưng may thay lại là tình trạng hiếm gặp.

Chèn ép bàng quang là triệu chứng phổ biến, gây biểu hiện là rối loạn đi tiểu. Bàng quang bị kích thích, gây tiểu nhiều lần, tiểu không hết, tiểu gấp.

Khi có triệu chứng đường tiểu, buộc phải thăm dò và loại trừ mọi nguyên nhân khác trước khi có kết luận rằng các triệu chứng tiết niệu này có liên quan đến u xơ-cơ tử cung.

U xơ-cơ mặt sau có thể chèn ép đại tràng gây táo bón.

Một số trường hợp u xơ-cơ rất to chèn ép mạnh tĩnh mạch chủ dưới, gây ra phù và nguy cơ huyết khối do hồi lưu tĩnh mạch suy giảm.

Đau trong u xơ-cơ tử cung trước tiên liên quan đến sự thoái hóa của u xơ-cơ tử cung.

Đau cũng có thể do xoắn một u xơ-cơ tử cung có cuống.

Đau của u xơ-cơ tử cung không đáp ứng với điều trị là một chỉ định của phẫu thuật cho u xơ-cơ tử cung.

Thoái hóa của u xơ-cơ có thể do u xơ-cơ phát triển nhanh và không được cấp máu đầy đủ.

Đau vùng hạ vị, kèm sốt nhẹ, tăng bạch cầu, đau tử cung khi chạm, và có thể có dấu hiệu cảm ứng phúc mạc. Các triệu chứng này đáp ứng tốt với các thuốc giảm đau không steroid (NSAID), và thường tự giới hạn.

Chẩn đoán thoái hóa có thể được xác lập nhờ vào MRI.

Đau bụng cấp và đột ngột có thể do xoắn một u xơ-cơ tử cung có cuống.

Mặc dù thống kinh không phải là hiếm gặp trên phụ nữ có u xơ-cơ tử cung, nhưng thống kinh trên một tử cung to có thể có nguyên nhân là adenomyosis.

Adenomyosis là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của thống kinh trên bệnh nhân có u xơ-cơ tử cung.

Đau của u xơ-cơ tử cung không đáp ứng với điều trị là một chỉ định của phẫu thuật cho u xơ-cơ tử cung.

Trước khi có chỉ định phẫu thuật, buộc phải loại trừ nguyên nhân của đau là do các bệnh lý khác gồm adenomyosis, lạc nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu (deeply infiltrating endometriosis) (DIE), sỏi tiết niệu hoặc các bệnh lý ngoại khoa khác.

Đau và chảy máu tử cung bất thường ở phụ nữ sau mãn kinh, trên một khối u tử cung đã biết trước hay mới phát hiện buộc phải nghĩ đến khả năng có thể có của leiomyosarcoma và phải tìm cách xác nhận hay loại trừ chẩn đoán này.

Đau do DIE hay do adenomyosis không phải là một chỉ định thường qui của phẫu thuật.

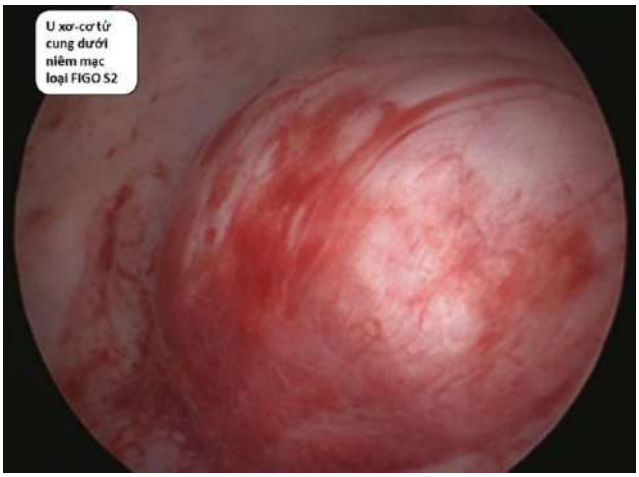
U xơ-cơ tử cung có gây giao hợp đau hay không vẫn là điều còn tranh cãi.

Một điều chắc chắn rằng gần một ½ số phụ nữ biết có u xơ-cơ tử cung than phiền về chất lượng của cuộc sống tình dục. Kích thước, số lượng của u xơ-cơ tử cung có vẻ không ảnh hưởng đến xuất độ và cường độ của giao hợp đau. Tuy nhiên, trong số những phụ nữ có u xơ-cơ tử cung và đồng thời có giao hợp đau thì u xơ-cơ tử cung ở mặt trước và ở đáy tử cung liên quan đến đau khi giao hợp nhiều hơn so với u xơ-cơ tử cung ở các vị trí khác.

Ảnh hưởng của u xơ-cơ tử cung trên kết cục thai sản không phải là hằng định.

U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc làm giảm khả năng có thai, tăng nguy cơ sẩy thai.

Ảnh hưởng này có thể là rất rõ ràng như trong trường hợp của các u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc. U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc làm giảm khả năng có thai, tăng nguy cơ sẩy thai. U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc cần phải được xử lý bằng phẫu thuật.



Hình 3: U xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc FIGO S2 qua soi buồng tử cung
Kiểu nhân xơ này là kiểu thường có liên quan đến xuất huyết và kết cục thai sản xấu.
Nguồn: cmdrc.com

Ảnh hưởng có thể không rõ ràng như các trường gợp u xơ-cơ tử cung trong cơ. Các u xơ-cơ tử cung trong cơ gây biến dạng lòng tử cung sẽ làm giảm khả năng thụ thai cũng như tăng nguy cơ sảy thai.

Chưa có đồng thuận về mức độ ảnh hưởng của thai kỳ trên u xơ-cơ tử cung.

U xơ cơ tử cung có thể tăng kích thước khi mang thai.

Ảnh hưởng của thai kỳ trên u xơ-cơ tử cung không được các tác giả đồng thuận. Các nghiên cứu khá mâu thuẫn nhau trong nhận định sự thay đổi kích thước của u xơ-cơ tử cung trong thai kỳ. Một số tác giả cho rằng các u xơ-cơ không thay đổi về kích thước trong khi mang thai. Một số khác ghi nhận có sự gia tăng kích thước của u xơ-cơ tử cung khi mang thai.

U xơ-cơ tử cung có thể ảnh hưởng bất lợi trên kết cục sản khoa của thai kỳ.

Tuy nhiên, theo hướng ngược lại, các tác giả đều đồng thuận rằng u xơ-cơ tử cung có ảnh hưởng trên kết cục của thai kỳ. Có sự gia tăng của tần suất sanh non, ngôi bất thường và tăng tần suất của mổ sanh trong chuyển dạ. Một số kết cục khác cũng được đề cập như nhau bong non, thai với giới hạn tăng trưởng trong tử cung...

QUAN ĐIỂM CÁ THỂ HÓA ĐIỀU TRỊ U XƠ-CƠ TỬ CUNG DỰA TRÊN VẤN ĐỀ CHỦ

Điều trị u xơ-cơ tử cung là điều trị được cá thể hóa và dựa trên vấn đề chủ.

Hầu hết các u xơ-cơ tử cung đều không gây bất cứ triệu chứng khó chịu nào cho người phụ nữ cũng như không ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống. Trong đa phần các trường hợp, các u xơ-cơ tử cung tiến triển rất chậm chạp và giữ nguyên tình trạng không triệu chứng

Đứng trên quan điểm tiếp cận này, những phụ nữ có u xơ-cơ tử cung không triệu chứng có thể được theo dõi và không cần can thiệp gì. Một tư vấn đầy đủ sẽ giúp cho các phụ nữ có u xơ-cơ tử cung không triệu chứng an tâm theo dõi, đồng thời tránh được những can thiệp không cần thiết.

Do đặc điểm bệnh học của khối u và của tiến triển của u xơ-cơ tử cung, hiện nay, quan điểm điều trị dự phòng để tránh những biến chứng có thể xảy ra trong tương lai không được khuyến cáo.

Chỉ có một vài ngoại lệ như trường hợp phụ nữ có u xơ-cơ dưới niêm mạc không triệu chứng và có dự định mang thai thì có thể xem xét đến việc điều trị dự phòng để tránh biến chứng sảy thai.

Quyết định điều trị u xơ-cơ tử cung phải căn cứ vào:

1. Sự hiện diện của vấn đề than phiền chủ
2. Cân nhắc các yếu tố tùy hành, trong khuôn khổ của một điều trị được cá thể hóa

Các than phiền chủ thường gặp nhất, có thể đặt ra vấn đề phải điều trị là :

1. Xuất huyết tử cung bất thường
2. Chèn ép và đau
3. Ảnh hưởng đến kết cục sanh sản

Các yếu tố tùy hành giúp định hướng cho việc thực hiện cá thể hóa điều trị gồm:

- Tuổi
- Mức độ nặng triệu chứng
- Kích thước và vị trí của các u xơ-cơ tử cung
- Tiền sử sản khoa
- Kế hoạch sinh sản và
- Tình trạng của yếu tố nam trong các chỉ định có liên quan đến hiếm muộn

Tùy thuộc vấn đề chủ và các yếu tố tùy hành mà một liệu pháp này sẽ trở nên ưu tiên hơn một liệu pháp khác.

Lưu đồ 1: Quan điểm tiếp cận dựa trên vấn đề chủ
Chỉ tiến hành điều trị khi có vấn đề chủ, và vấn đề chủ này phải được giải thích thành công bằng sự hiện diện của khối u xơ-cơ tử cung.
Nếu không có vấn đề chủ, tức u xơ-cơ tử cung không triệu chứng, hoặc thất bại trong việc giải thích các triệu chứng bằng khối u xơ-cơ tử cung thì không có chỉ định can thiệp điều trị, cả nội khoa lẫn ngoại khoa.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐH Y Dược TP HCM

Chỉ tiến hành điều trị khi có vấn đề chủ, và vấn đề chủ này phải được giải thích thành công bằng sự hiện diện của khối u xơ-cơ tử cung.

Nếu không có vấn đề chủ, tức u xơ-cơ tử cung không triệu chứng, hoặc thất bại trong việc giải thích các triệu chứng bằng khối u xơ-cơ tử cung thì không có chỉ định can thiệp điều trị, cả nội khoa lẫn ngoại khoa.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. SOGC. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC clinical practice guideline. No. 318, February 2015.

Điều trị nội khoa u xơ-cơ tử cung

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được chỉ định của điều trị nội khoa u xơ-cơ tử cung với progestin
2. Trình bày được chỉ định của điều trị nội khoa u xơ-cơ tử cung với các chất tương tự GnRH
3. Trình bày được chỉ định của điều trị nội khoa u xơ-cơ tử cung với chất ức chế men aromatase
4. Trình bày được chỉ định của điều trị nội khoa u xơ-cơ tử cung với các chất điều hòa chọn lọc thụ thể progesterone

Điều trị u xơ-cơ tử cung là điều trị dựa trên vấn đề chủ.

Một khi đã xác định được vấn đề chủ, chọn lựa điều trị thích hợp phải được dựa trên:

1. Điều trị này có giải quyết được một cách hiệu quả vấn đề chủ hay không?
2. Có yếu tố ủng hộ hay chống đối việc chọn lựa điều trị này không?

Do khả năng u sẽ thoái triển khi vào mãn kinh, nên có thể căn cứ vào mức độ biểu hiện của vấn đề chủ mà người phụ nữ có thể chọn lựa chờ đợi đến thời điểm bắt đầu mãn kinh để quyết định có điều trị hay không.

Các chứng cứ cho thấy rằng có khoảng 3-7% các u xơ-cơ tử cung quan sát thấy ở độ tuổi tiền mãn kinh sẽ thoái triển sau 6 tháng đến 3 năm. Hầu hết các phụ nữ đều cảm nhận được sự thoái triển của u xơ-cơ tử cung sau khi đã bước vào mãn kinh. Do khả năng u sẽ thoái triển khi vào mãn kinh, nên nếu mức độ biểu hiện của vấn đề chủ không quá nghiêm trọng cần can thiệp ngay, người phụ nữ có thể chọn lựa chờ đợi đến thời điểm bắt đầu mãn kinh. Ở thời điểm mãn kinh đã xác lập, căn cứ vào tiến triển của khối u để quyết định có điều trị hay không.

U xơ-cơ tử cung không phải là chống chỉ định của điều trị nội tiết thay thế hậu mãn kinh, dù rằng nó có thể làm cho u xơ-cơ tử cung lớn lên trở lại và có thể kèm theo triệu chứng lâm sàng.

Các giải pháp nội khoa hiện đại dựa trên nền tảng điều trị nội tiết, thụ thể và gene.

Cho đến tận cuối thập niên trước, giá trị của các giải pháp nội khoa cho u xơ-cơ tử cung vẫn còn bị nghi ngờ do tính hạn chế của chúng. Các hạn chế này đến từ hiệu quả không cao của điều trị nội khoa và các tác dụng phụ của các giải pháp nội khoa.

Việc nhìn nhận vai trò của điều trị nội khoa là rất quan trọng. Tần suất phổ biến của u xơ-cơ tử cung, tỉ lệ không nhỏ các khối u xơ-cơ tử cung gây ra các vấn đề chủ đòi hỏi phải được giải quyết thúc đẩy việc tìm kiếm các giải pháp nội khoa hay các giải pháp ít xâm lấn hơn so với điều trị ngoại khoa.

Hiện nay, điều trị nội khoa đã trở nên thuyết phục hơn, nhờ vào các tiến bộ trong hiểu biết về bệnh sinh và bệnh học của bệnh lý này. Các giải pháp nội khoa hiện đại dựa trên nền tảng điều trị nội tiết, thụ thể và gene.

Trong pha noãn, estrogen có tác dụng *điều hòa lên* (upregulation) trên cả thụ thể estrogen (ER) lẫn thụ thể progesterone (PR). Điều này dẫn đến hệ quả là thúc đẩy phân chia nguyên nhiễm của các tế bào nhạy cảm với steroid sinh dục trong pha hoàng thể. Trên cơ sở đó, tất cả mọi liệu pháp nội tiết đều nhắm vào hai steroids sinh dục này.

LIỆU PHÁP VỚI STEROIDS SINH DỤC

Thuốc tránh thai nội tiết có thể làm giảm lượng máu kinh trong một khoảng thời gian điều trị ngắn hạn.

Không có bằng chứng để nói rằng các thuốc tránh thai nội tiết estrogen-progestogen đường uống (COC) thúc đẩy u xơ-cơ tử cung phát triển thêm. Hiện diện của u xơ-cơ tử cung không phải là chống chỉ định của COC.

Hơn nữa, COC có thể tạm thời giúp làm giảm lượng máu hành kinh, với một điều trị ngắn hạn, và có thể trì hoãn sự phát triển của u xơ-cơ tử cung nhờ vào sự có mặt của progestin trong công thức.

Progestin điều hòa giảm cả thụ thể estrogen (ER) lẫn thụ thể progesterone (PR) trong u xơ-cơ tử cung.

Progesterone và progestin không tác dụng như nhau trên u xơ-cơ tử cung.

Cả progesterone tự nhiên lẫn progestin đều có thể gây teo nội mạc, và vì thế có tác dụng giảm chảy máu khi có u xơ-cơ tử cung.

Tuy nhiên, progesterone tự nhiên làm tăng epidermal growth factor (EGF), là chất có tác dụng thúc đẩy u xơ-cơ tử cung phát triển, đồng thời ức chế insulin-like growth factor-1 (ILGF1) là chất có tác dụng ức chế phát triển u xơ-cơ tử cung.

Trong khi đó, progestin (progestogen) điều hòa giảm cả ER lẫn PR trong u xơ-cơ tử cung. Điều hòa giảm trên ER và PR này của progestogen cho phép nó có điều hòa sinh học trong u và có tác dụng ức chế tăng trưởng các u xơ-cơ tử cung.

Dụng cụ tử cung phóng thích chậm levonorgestrel (LNG-IUS) có hiệu quả trong việc làm giảm lượng máu kinh ở các phụ nữ có rong huyết có u xơ-cơ tử cung đi kèm, dù rằng LNG-IUS không làm giảm thể tích của khối u-xơ tử cung.

Cơ sở dữ liệu hiện hữu cũng chứng minh rằng progestogen không có hiệu quả trong việc làm giảm thể tích của u xơ-cơ tử cung.

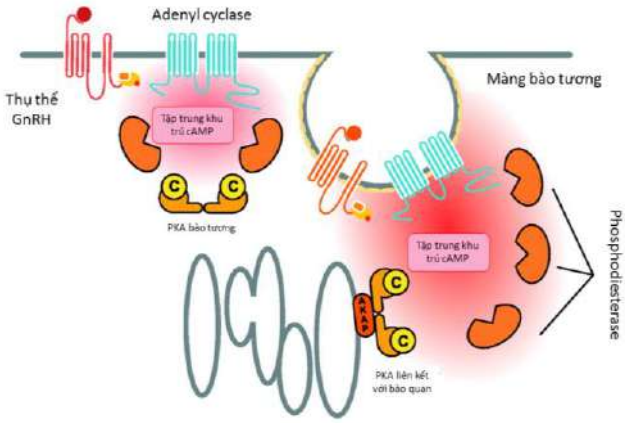
Vì thế, không có chỉ định dùng progestogen để điều trị u xơ-cơ tử cung với mục đích này.

LIỆU PHÁP VỚI CÁC CHẤT TƯƠNG TỰ GnRH: GnRH ĐỒNG VẬN VÀ GnRH ĐỐI VẬN

Dưới tác dụng liên tục và kéo dài của GnRH đồng vận, buồng trứng không sản xuất estrogen, gây thoái triển các u xơ-cơ tử cung.

Các chế phẩm đồng vận của Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRHa) hiện có gồm xịt mũi, tiêm dưới da và dạng phóng thích dài.

Cơ sở của sử dụng GnRHa cho điều trị u xơ-cơ tử cung là việc dùng GnRHa liên tục sẽ gây ra hiện tượng nội hóa các thụ thể của GnRH tại tuyến yên, dẫn đến việc giải mẫn cảm kéo dài của tuyến yên với GnRH. Tuyến yên bị giải mẫn cảm không còn khả năng phóng thích FSH, dẫn đến hệ quả là không còn gây ra được phát triển noãn nang tại buồng trứng và do đó triệt tiêu nguồn estrogen nội sinh.



Hình 1: Sơ đồ giải thích hiện tượng nội hóa các thụ thể màng kiểu GCPR của GnRH khi chịu tác động kéo dài của GnRH đồng vận. Thụ thể bị nội hóa không còn đáp ứng với hormone GnRH
Nguồn: physrev.physiology.org

Một cách tổng quát, sau 3 tháng điều trị với GnRHa, thể khối của các u xơ-cơ tử cung sẽ giảm đến 50% so với thể khối trước điều trị.

Việc điều trị kéo dài GnRHa gây ra tình trạng thiếu hụt kéo dài estrogen và progesterone, dẫn đến các hệ quả nghiêm trọng về dự trữ calcium xương và nguy cơ tim mạch. Do các tác dụng phụ này của tình trạng không có estrogen gây bởi GnRHa, điều trị GnRHa bị giới hạn về thời gian, với các khoảng nghỉ bắt buộc.

Hầu hết các khối u xơ-cơ tử cung sẽ phát triển trở lại ngay sau khi ngưng GnRHa. Khoảng thời gian đủ để u xơ-cơ tử cung phát triển trở lại không dài hơn 12 tuần.

Hỗ trợ bằng estrogen (estrogen add-back) nhằm có thể kéo dài hơn thời gian điều trị bằng GnRHa chưa được chứng minh là có lợi. Hỗ trợ bằng progestin (progestin add-back) nhằm có thể kéo dài hơn thời gian điều trị bằng GnRHa cho thấy có những tác dụng bất lợi trên thể khối của u xơ-cơ tử cung.

GnRHa được chỉ định khi:

- Muốn giảm thể khối u tạm thời, nhằm thay đổi phương thức phẫu thuật
- Muốn giải quyết tạm thời tình trạng chảy máu liên quan đến u xơ-cơ tử cung

Như vậy việc điều trị với GnRHa là một điều trị tạm thời, nhằm chuẩn bị cho một điều trị khác. Không có đủ cơ sở ủng hộ cho việc xem điều trị bằng GnRHa như một điều trị chính yếu và duy nhất trong u xơ-cơ tử cung.

Do làm giảm rất nhanh và đáng kể thể khối u xơ-cơ tử cung, nên GnRHa được dùng để chuẩn bị cho phẫu thuật, và có thể làm thay đổi cục diện và phương pháp phẫu thuật, như có thể biến một cuộc mổ từ mở bụng hở sang nội soi hay sang mổ qua đường âm đạo.

GnRHa cũng thường được dùng như một biện pháp làm giảm thiếu máu liên quan đến u xơ-cơ tử cung.

Đối vận của GnRH đường tiêm cũng gây tình trạng thiếu hụt estrogen, nhưng với thời gian bắt đầu có hiệu quả nhanh hơn.

Đối vận của Gonadotropin-Releasing Hormone (GnRH antagonist) tác dụng bằng cách cạnh tranh với GnRH trên thụ thể của nó tại tuyến yên. Sự cạnh tranh này làm cho thụ thể không còn tiếp nhận GnRH hạ đồi. Hệ quả là một tình trạng tê liệt trong phóng thích cả hai loại gonadotropin tuyến yên (FSH và LH). Không có FSH, buồng trứng không thể sản xuất được estrogen từ các noãn nang.

Ưu điểm quan trọng nhất của điều trị u xơ-cơ tử cung với GnRH anta đường tiêm cổ điển là tránh được hiệu ứng dội (flare-up) [1] xảy ra khi bắt đầu GnRH a. Do tránh được thời gian hiệu ứng dội, về mặt lý thuyết, điều trị bằng GnRH anta sẽ bắt đầu có tác dụng sớm hơn nếu so với GnRHa.

Ngoài khác biệt về thời điểm bắt đầu có hiệu quả, mọi vấn đề khác liên quan đến việc điều trị u xơ-cơ tử cung bằng GnRH anta đường tiêm cổ điển không khác biệt so với điều trị bằng GnRH a [2].

Phân tử GnRH anta mới, dùng qua đường uống, cho phép đạt được cùng hiệu quả như đường tiêm, nhưng cho phép kiểm soát được mức giảm estrogen lưu hành.

Khác biệt quan trọng nhất giữa GnRH đồng vận và đối vận là hiện tượng giải mẫn cảm tuyến yên dưới GnRH đồng vận. GnRH đối vận phong bế các thụ thể GCPR, nhưng bằng cách chiếm dụng có thời hạn. Khi không còn chiếm dụng nữa, thì ngay sau đó, tế bào tuyến yên sẽ nhạy cảm trở lại với GnRH tuyến yên.

Tùy theo hàm lượng GnRH đối vận mà các thụ thể GCPR màng sẽ bị chiếm dụng khác nhau. Tỉ lệ thụ thể GCPR bị chiếm dụng quyết định khả năng còn nhạy hay không với kích thích bằng GnRH từ hạ đồi.

Phân tử GnRH anta mới cho phép dùng qua đường uống, với liều lượng thay đổi, thỏa được các mục tiêu là khống chế ở mức mong muốn chế tiết FSH tuyến yên, qua đó là khống chế ở mức mong muốn hoạt động chế tiết estrogen của buồng trứng. Như vậy, khi dùng GnRH anta thế hệ mới, các vấn đề liên quan đến thiếu estrogen sẽ được khắc phục.

[1] Hiệu ứng dội xảy ra trong vài ngày đầu sau GnRHa. GnRHa gây đáp ứng tăng tiết FSH và LH ngay sau tiêm các liều đầu, trước khi làm cho các thụ thể của nó ở tế bào tuyến yên rơi vào tình trạng nội hóa. Tiến trình giải mẫn cảm tuyến yên bằng GnRHa chỉ có thể hoàn tất sau khoảng 10-14 ngày GnRHa.

[2] Lưu ý rằng điều trị bằng GnRH anta có thành giá cao hơn điều trị bằng GnRHa rất nhiều (khoảng 10 lần cao hơn) (theo giá thị trường 2016)

TRIỆT TIÊU ESTROGEN BẰNG CÁC CHẤT ỨC CHẾ AROMATASE

Aromatase P450 là một enzyme quan trọng trong chu trình sinh tổng hợp steroid tại nang noãn. Dưới tác dụng của FSH, tại tế bào hạt, aromatase P450 xúc tiến quá trình thơm hóa dihydroepiandrostenedione (đến từ tế bào vỏ ở lớp ngoài nang noãn) thành estrone. Estrone sau đó sẽ được chuyển đổi thuận nghịch thành estradiol, một estrogen chủ lực.

Buồng trứng là nguồn cung cấp chủ yếu estrogen. Ức chế hoạt động chuyển đổi tổng hợp estrogen tại buồng trứng sẽ làm cho estrogen lưu hành gần như bị triệt tiêu.

Nghiên cứu trên chính các tế bào cơ trơn tử cung còn cho thấy rằng tự thân các tế bào cơ trơn cũng sản xuất estrogen thông qua hoạt động của aromatase P450 để đảm cho sự tăng trưởng của chúng.

Cơ sở để dùng các chất ức chế Aromatase trong điều trị u xơ-cơ tử cung là triệt tiêu estrogen ngoại vi cũng như triệt tiêu estrogen tại chỗ. Qua đó, làm cho u xơ-cơ tử cung không thể phát triển. Như vậy, cơ sở để sử dụng chất ức chế aromatase là tương tự với GnRHa hay GnRH anta.

Chất ức chế Aromatase thường dùng nhất là Letrozole.

So sánh với liệu trình điều trị 3 tháng bằng GnRHa, liệu trình điều trị 12 tuần bằng letrozole cho cùng hiệu quả trên thông số giảm kích thước u xơ-cơ tử cung, nhưng ít tác dụng phụ khó chịu liên quan đến tình trạng thiếu hụt estrogen hơn.

Hiện nay, vẫn chưa có đủ chứng cứ ủng hộ việc xem các chất ức chế aromatase như là một điều trị có thể dùng đơn độc và dài hạn cho u xơ-cơ tử cung.

CHẤT ĐIỀU HÒA CHỌN LỌC THỤ THỂ PROGESTERONE (SELECTIVE PROGESTERONE RECEPTOR MODULATORS) (SPRM)

Các nghiên cứu hóa mô miễn nhiễm cho thấy rằng có một sự gia tăng đáng kể các thụ thể ER và PR tại các tế bào của u xơ-cơ tử cung, đồng thời có sự "đối thoại chéo" giữa ER và PR.

Các thông tin hiện hữu cũng đã cho biết rằng khối u xơ-cơ tử cung tăng trưởng nhiều nhất trong giai đoạn phân tiết của chu kỳ kinh nguyệt, và cũng cho biết rằng progesterone ngoại sinh làm gia tăng phân chia nguyên nhiễm tại tế bào u xơ-cơ tử cung. Các nghiên cứu sử dụng steroid để add-back cho điều trị với GnRHa cũng cho thấy rằng khi add-back bằng progestogen sẽ vô hiệu hóa hiệu quả của điều trị GnRHa.

Progesterone là yếu tố chủ lực cho phát triển của u xơ-cơ tử cung. Khống chế được ảnh hưởng của progesterone trên u xơ-cơ tử cung có thể giúp kiểm soát được bệnh lý này.

Các chất điều hòa thụ thể progesterone (SPRM) có khả năng gắn kết rất mạnh trên PR và có thể mang lại các tác dụng đồng vận, đối kháng, hay hỗn hợp trên các mô đích khác nhau của progesterone.

Hai loại SPRM được nghiên cứu rất nhiều cho điều trị u xơ-cơ tử cung là Mifepristone và Ulipristal acetate (UPA). Nếu như Mifepristone hầu như sở hữu đơn thuần hoạt tính kháng progesterone, thì trái lại các SPRM khác như UPA lại sở hữu một hoạt tính hỗn hợp giữa đồng vận và đối kháng với progesterone.

Cho đến nay, rất nhiều nghiên cứu xác nhận hiệu quả của SPRM trên sự thoái triển của u xơ-cơ tử cung và trên giảm chảy máu tử cung có liên quan đến u xơ-cơ tử cung.

Các kết quả không giống nhau cho mifepristone và UPA.

Hiệu quả của mifepristone trên việc làm giảm thể khối u xơ-cơ tử cung cũng như làm giảm các triệu chứng có liên quan với u xơ-cơ tử cung là rõ ràng.

Mifepristone là một SPRM có tác dụng đơn thuần đối vận với progesterone. Mifepristone làm giảm số lượng PR tại mô cơ trơn tử cung và u xơ-cơ tử cung. Cơ chế chính xác vì sao mifepristone làm giảm thể khối của u xơ-cơ tử cung vẫn còn chưa sáng tỏ.

Hiệu quả của mifepristone trên việc làm giảm thể khối u xơ-cơ tử cung cũng như làm giảm các triệu chứng có liên quan với u xơ-cơ tử cung là rõ ràng. Một phân tích gộp (2013) trên 11 RCT cho phép khuyến nghị một liệu trình từ 3 đến 6 tháng với liều dùng hàng ngày 2.5 mg mifepristone.

Có nhận định cho rằng mifepristone có thể gây tăng sinh không điển hình của tuyến nội mạc tử cung (atypical endometrial hyperplasia). Tuy nhiên, các biến đổi này có thể hồi phục hoàn toàn sau liệu trình.

Hình 2: So sánh phân tử progesterone với phân tử mifepristone và với phân tử ulipristal
Cấu tạo vòng A tương đồng cho phép các SPRM gắn vào receptor của progesterone và điều hòa trên thụ thể này
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐH Y Dược TP HCM

Hiệu quả của UPA trên việc làm giảm chảy máu có liên quan với u xơ-cơ tử cung là rõ ràng.

So với GnRHa, liệu pháp với UPA ít tác dụng phụ hơn, và mang lại một hiệu quả kéo dài hơn.

UPA là một SPRM, và tương tự như mifepristone, nó cũng có tác dụng chống phát triển trên các tế bào cơ trơn tử cung và trên u xơ-cơ tử cung.

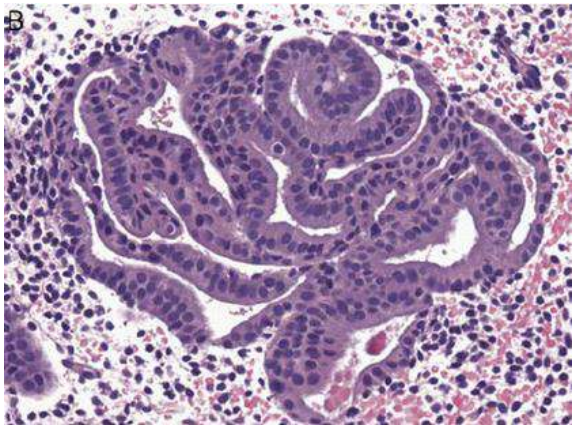
Trong điều trị u xơ-cơ tử cung với triệu chứng chủ là chảy máu, khi so với GnRHa, UPA có khả năng kiểm soát chảy máu tương đương, làm giảm thể khối u xơ-cơ kém hơn, và không phát triển trở lại trong vòng 6 tháng sau khi ngưng liệu trình UPA.

Tác dụng phụ về vận mạch kiểu bốc hỏa ít gặp hơn trong điều trị với UPA.

UPA cũng có thể gây ra các biến đổi trên nội mạc tử cung làm cho các nhà giải phẫu bệnh học nhầm lẫn với tăng sinh không điển hình tuyến nội mạc tử cung. Các biến đổi này có thể hồi phục hoàn toàn sau liệu trình. Cần cung cấp thông tin về việc đang dùng UPA cho nhà giải phẫu bệnh.

Bảng 1: So sánh Ulipristal acetate và Leuprolide acetate

	UPA 5 mg	UPA 10 mg	Leuprolide acetate
Giảm chảy máu nặng (%)	90	98	89
Thời gian cần để ngưng chảy máu (ngày)	7	5	21
Mức giảm thể khối so với thể khối trước điều trị (%)	20	22	47
Bốc hỏa (%)	11	10	40
Duy trì hiệu quả sau ngưng liệu trình	Đến 6 tháng hay hơn nữa		12 tuần



Hình 3: Biến đổi nội mạc tử cung sau điều trị u xơ-cơ tử cung với SPRM
Các biến đổi với đặc tính tương tự nhưng không hoàn toàn giống như tăng sinh nội mạc tử cung.
Cần thông báo cho nhà giải phẫu bệnh biết về liệu trình điều trị để tránh nhầm lẫn
Nguồn: researchgate.net

CÁC ĐIỀU TRỊ CÓ THỂ CÓ HIỆU QUẢ NHƯNG KHÔNG NÊN DÙNG

Danazol có thể có tác dụng trong giảm thể khối u, nhưng hiệu quả này không bù đắp được cho tác dụng phụ gây nam hóa của danazol.

Danazol là một androgen, dẫn xuất của 17-α ethinyl testosterone.

Danazol cạnh tranh với các steroid sinh dục và không sinh dục trên các thụ thể của chúng ở các mức độ khác nhau thuộc trục.

Tương tự như COC, danazol làm giảm sản xuất estrogen từ buồng trứng bằng cách làm giảm gonadotropin tuyến yên.

Danazol có thể làm giảm thể khối u đến 20-25%. Tác dụng dài hạn của danazol cũng chỉ ở mức trung bình, và không vượt trội hơn so với các điều trị khác.

Tuy nhiên, vấn đề quan trọng nhất của danazol là tác dụng phụ. Tác dụng nam hóa của danazol là rất nhiều, trong đó có khàn giọng không hồi phục.

Hiệu quả làm giảm thể khối u xơ-cơ của chất điều hòa chọn lọc thụ thể với estrogen (Selective Estrogen Receptor Modulators) (SERM) không được chứng minh.

SERM là các phân tử không steroid gắn vào ER, gây tác dụng đồng vận hay đối vận với estrogen, có tính chuyên biệt mô. Vì thế, SERM được kỳ vọng có tác dụng trên u xơ-cơ tử cung.

Trong các SERM, raloxifene là phân tử được khảo sát nhiều nhất do ái lực trên cơ tử cung. Các nghiên cứu đã không chứng minh được rằng raloxifene đơn độc có khả năng làm giảm thể khối của u xơ-cơ tử cung.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. SOGC. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC clinical practice guideline. No. 318, February 2015.

Điều trị ngoại khoa u xơ-cơ tử cung
Thuyên tắc động mạch tử cung cho điều trị u xơ-cơ tử cung

Nguyễn Chí Quang, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được chỉ định của điều trị u xơ-cơ tử cung bằng phẫu thuật cắt nhân xơ qua nội soi buồng tử cung
2. Trình bày được chỉ định của điều trị u xơ-cơ tử cung bằng phẫu thuật bóc nhân xơ qua đường bụng
3. Trình bày được chỉ định của điều trị u xơ-cơ tử cung bằng phẫu thuật cắt tử cung
4. Trình bày được ưu và nhược điểm của điều trị u xơ-cơ tử cung bằng thuyên tắc chọn lọc động mạch tử cung

ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA U XƠ-CƠ TỬ CUNG

Nội soi buồng tử cung là phẫu thuật được lựa chọn cho các nhân xơ dưới niêm mạc FIGO S0 hay FIGO S1

Đối với các u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc, loại FIGO S0 hay FIGO S1, can thiệp đơn giản nhất và cũng là can thiệp được chọn (of choice) là cắt u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc qua nội soi buồng tử cung.

Ngay cả với các u xơ-cơ tử cung FIGO S0 và FIGO S1 gây biến chứng xuất huyết, điều trị nội khoa cũng không phải là giải pháp tốt nhất.

Phẫu thuật cắt u xơ-cơ tử cung qua nội soi buồng tử cung được thực hiện bằng quai cao tần đơn cực. Buồng tử cung được bơm căng bằng một môi trường không điện ly. Dùng quai cao tần đơn cực để cắt từng phần của nhân xơ tử cung cho đến khi cắt trọn khối u.

Vài trường hợp u xơ-cơ tử cung FIGO S0 chui qua cổ tử cung vào âm đạo được xử lý một cách đơn giản bằng xoắn.

Đối với các khối u xơ-cơ có kiểu vị trí FIGO S2, cắt u xơ-cơ dưới niêm mạc qua nội soi buồng tử cung không còn được xem là một biện pháp được lựa chọn. Khi đó, cần cân nhắc với các điều trị khác.

Hình 1: Phẫu thuật cắt u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc loại FIGO S1 bằng lưỡi cắt cao tần đơn cực qua nội soi buồng tử cung
Buồng tử cung được bơm căng bằng một môi trường không điện ly. Dùng quai cao tần đơn cực để cắt từng phần của nhân xơ tử cung cho đến khi cắt trọn khối u. U xơ-cơ tử cung FIGO S0, S1 là các chỉ định tốt.
Nguồn: npvfertilitycenter.com

Bóc nhân xơ tử cung là lựa chọn cho các trường hợp u xơ-cơ tử cung có chỉ định can thiệp nhưng bệnh nhân lại chưa đủ con hay chưa hoàn thành kế hoạch sinh con (tức có nguyện vọng muốn giữ tử cung).

Phẫu thuật bóc nhân xơ có thể được thực hiện qua phẫu thuật bụng mở hay qua nội soi ổ bụng.

Bất lợi lớn nhất là tái phát. Khả năng tái phát sau bóc nhân xơ rất cao. Một điểm quan trọng cần lưu ý rằng không phải mọi trường hợp tái phát là hiển nhiên hay là bình thường.

Tái phát nhanh, tái phát sớm, tái phát sau mãn kinh là các dấu hiệu nghiêm trọng, mà trong đó cần phải xác định sự hiện diện của leiomyosarcoma hay của một trường STUMP chuyển xấu.

Một lưu ý khác nữa là nếu kết quả mô bệnh học của bóc nhân xơ là STUMP, thì việc theo dõi sau bóc nhân xơ sẽ trở nên phức tạp hơn, do tính không xác định về tiềm năng ác tính của khối u đã bóc. Một theo dõi chuyên biệt là cần thiết, cho dù rằng cắt tử cung không phải chỉ định khi có kết quả là STUMP.

Hình 2: U xơ-cơ tử cung dưới phẫu thuật nội soi
Bóc nhân xơ là phẫu thuật được lựa chọn cho các u xơ-cơ tử cung trong cơ. Có thể bóc u xơ-cơ tử cung qua nội soi ổ bụng hay qua mở bụng hở.
Nguồn: wagynaescope.com.au

Cắt tử cung được xem là cách duy nhất giải quyết vĩnh viễn vấn đề u xơ-cơ tử cung.

Tuy nhiên, trong phần lớn các trường hợp, cắt tử cung lại không phải là giải pháp thích hợp nhất.

Luôn cố tìm giải pháp thích hợp hơn cắt tử cung là một điểm quan trọng trong cá thể hóa điều trị u xơ-cơ tử cung.

Ưu điểm lớn nhất của cắt tử cung so với những phương pháp khác đó là vừa giải quyết triệu chứng, vừa ngăn ngừa tái phát vĩnh viễn.

Tuy nhiên, do bản chất của điều trị u xơ-cơ tử cung là một điều trị triệu chứng, nên:

- Trong đa phần các trường hợp, ta có thể tìm thấy một giải pháp phù hợp với người phụ nữ hơn là cắt tử cung
- Cắt tử cung có thể làm xấu đi chất lượng cuộc sống của người phụ nữ về nhiều mặt.

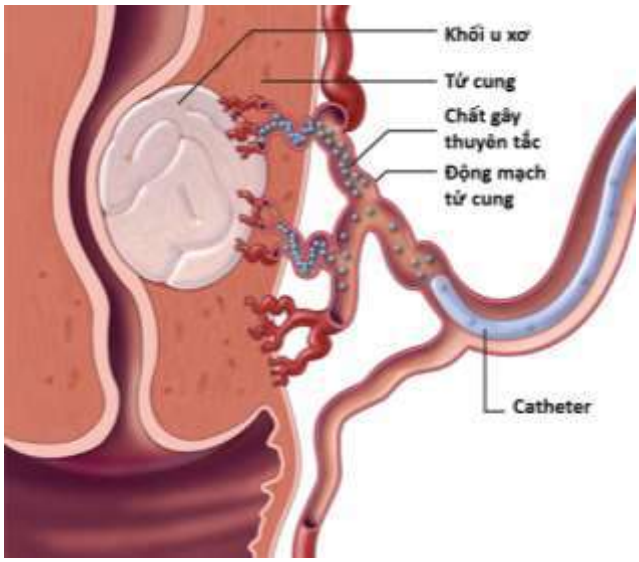
Một điều trị được xem là điều trị triệu chứng mà lại tác động xấu trên chất lượng cuộc sống thì không thể được xem như một điều ưu tiên.

Hiện nay, có thể cân nhắc đến phẫu thuật cắt tử cung cho điều trị u xơ-cơ tử cung trong các tình huống:

1. Xuất huyết tử cung có liên quan với u xơ-cơ tử cung và thất bại với các phương pháp nội khoa thích hợp và đúng trước đó
2. Người phụ nữ đã hoàn thành kế hoạch sinh sản của mình (không đặt ra vấn đề sanh thêm con) và có bệnh lý đồng thời mà có thể điều trị hết khi cắt tử cung
3. U xơ-cơ có triệu chứng nặng, đủ con, mong muốn một phương pháp triệt để, không có điều kiện theo dõi

THUYÊN TẮC CHỌN LỌC ĐỘNG MẠCH TỬ CUNG CHO ĐIỀU TRỊ U XƠ-CƠ TỬ CUNG

Thuyên tắc động mạch tử cung là một là phương pháp can thiệp với xâm lấn tối thiểu.



Hình 3: Thuyên tắc chọn lọc động mạch tử cung cho u xơ tử cung thực hiện qua catheter chọn lọc động mạch
Nguồn: emedmd.com

Thuyên tắc động mạch tử cung (uterine artery embolization) (UAE) là phương pháp xâm lấn tối thiểu, nhằm tạo ra tình trạng thiếu máu nuôi đến khối u xơ-cơ tử cung, với kết cục là gây hoại tử khối này.

Tổn hại niêm mạc tử cung kiểu xơ hóa có thể gây mất vĩnh viễn khả năng mang thai, giảm trữ lượng buồng trứng gây không còn khả năng phóng noãn để có thai hay suy yếu thành tử cung gây ra các biến chứng nghiêm trọng trong các lần mang thai sau đó (vỡ tử cung) là những di chứng phổ biến.

Vì thế, UAE có ý nghĩa tương đương với cắt tử cung.

Sau khi hoại tử, khối u sẽ thoái triển, và mất đi cùng với sự biến mất của các triệu chứng của vấn đề chủ. Tuy nhiên, song song với sự biến mất của khối u là sự xuất hiện các di chứng. Vì thế, có một nghịch lý trong chỉ định của UAE là UAE được chỉ định cho phụ nữ muốn bảo tồn tử cung và không còn dự định sanh thêm con nữa. Các khuyến cáo đều xem UAE là một biện pháp giống như cắt tử cung về mặt ý nghĩa.

Hình 4: Soi buồng tử cung 4 tháng sau UAE
Trên soi buồng tử cung, quan sát thấy một hốc rất to để lại trong thành tử cung, nơi khối u bị hoại tử. Vùng mất niêm mạc rất rộng, kèm theo xơ hóa niêm mạc tử cung. UAE có ý nghĩa như là cắt tử cung.
Nguồn: dovepress.com

UAE bị chống chỉ định trong các tình huống u xơ-cơ tử cung có cuống, u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc, kích thước tử cung quá lớn, lạc nội mạc tử cung trong cơ tiến triển, có tiền căn cột động mạch hạ vị, và còn có ý định sanh con.

Sau UAE, 95% phụ nữ có cải thiện triệu chứng của vấn đề chủ, 29% sẽ rơi vào tình trạng vô kinh vô kinh, trong đó có 21% vô kinh dưới 45 tuổi. Vô kinh sau UAE có thể là do:

- Suy buồng trứng do tắc động mạch nuôi buồng trứng
- Hoại tử và xơ hóa toàn bộ nội mạc tử cung

Sau UAE, có 14.4% cần phải can thiệp thêm sau đó (9.8% cắt tử cung, 2.8% bóc nhân xơ, 1.8% phải lặp lại UAE).

So với cắt tử cung, ưu điểm của UAE là có thời gian nằm viện ngắn hơn và ít đau hơn. Tuy nhiên, UAE đòi hỏi phải tái khám nhiều lần, tỉ lệ nhập viện cao sau UAE do các biến chứng sốt, dị ứng, chảy máu, phẫu thuật bổ túc.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. SOGC. The Management of Uterine Leiomyomas. SOGC clinical practice guideline. No. 318, February 2015.

Bệnh tuyến-cơ tử cung (adenomyosis): bệnh sinh và một số vấn đề liên quan

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được hai đặc trưng mô bệnh học của adenomyosis
2. Giải thích được hai giả thuyết chính về bệnh sinh của adenomyosis
3. Giải thích được các triệu chứng của adenomyosis

BỆNH HỌC CỦA ADENOMYOSIS

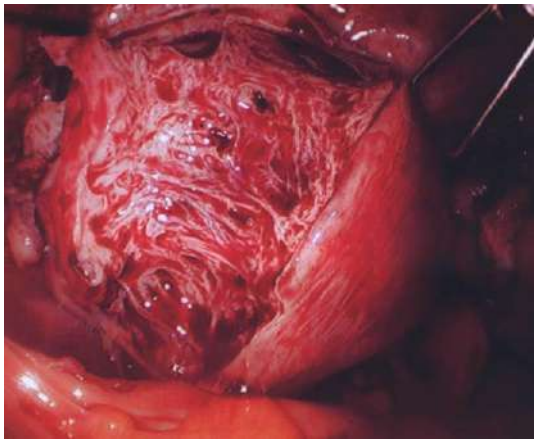
Bệnh tuyến-cơ tử cung (adenomyosis) là chẩn đoán phân biệt quan trọng nhất của u xơ-cơ tử cung trong thực hành hàng ngày.

Dù rằng biểu hiện trên lâm sàng cùng là một khối u làm cho tử cung to lên, đôi khi rất giống nhau, nhưng chúng lại có bệnh sinh khác hẳn nhau, vì thế, có các nguyên tắc quản lý khác hẳn nhau.

Hai đặc trưng mô bệnh học của adenomyosis là:

1. Hiện diện của mô tuyến nội mạc tử cung cùng mô đệm tùy hành của nó tại lớp cơ của tử cung.
2. Tăng sản và tăng dưỡng của lớp cơ tử cung lân cận.

Tính chất bệnh học quan trọng đầu tiên giúp nhận diện adenomyosis là tìm thấy được ở tại lớp cơ của tử cung sự hiện diện của các cấu trúc tuyến nội mạc tử cung cùng với mô đệm tùy hành của tuyến nội mạc tử cung.

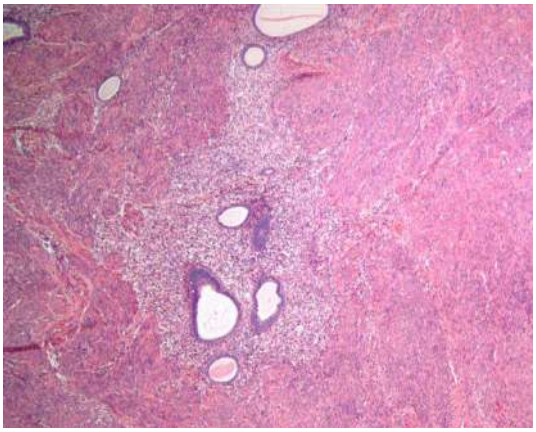


Hình 1: Adenomyosis trên phẫu thuật
Adenomyosis là cấu trúc tuyến nội mạc tử cung hiện diện tại lớp cơ của tử cung. Ranh giới với cơ tử cung không được phân định rõ ràng, không có vỏ bao. Biểu hiện viêm rất rõ ràng quanh tổ chức tuyến nội mạc lạc vị.
Nguồn: fibroidsecondopinion.com

Hiện diện lạc vị của mô tuyến nội mạc tử cung tại lớp cơ của tử cung là lý do mà trong một thời gian rất dài người ta đã gọi nó dưới tên gọi là "lạc nội mạc tử cung trong cơ".

Kỳ thực, tên gọi "lạc nội mạc tử cung trong cơ" quá đơn giản, gây nhiều nhầm lẫn, cũng như không phản ánh được các đặc điểm sinh bệnh học phức tạp của adenomyosis.

Mô tuyến nội mạc tử cung trong lớp cơ tử cung có đặc điểm hình thái giống với tuyến nội mạc tử cung chính vị.

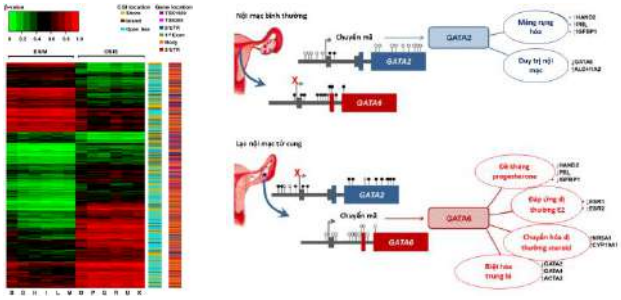


Hình 2: Vi thể của adenomyosis
Là tổ chức tuyến nội mạc tử cung với mô đệm tùy hành nằm trong tổ chức cơ tử cung. Cạnh bên là các sợi cơ tử cung tăng dưỡng và tăng sản.
Nguồn: pathologyoutlines.com

Nội mạc tử cung chính vị và lạc vị rất khác nhau trong kiểm soát biểu hiện gene.

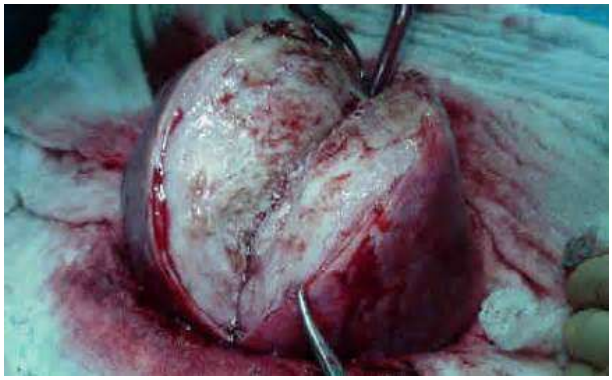
Khi khảo sát về biểu hiện gene, nội mạc tử cung lạc vị có biểu hiện gene khác với nội mạc tử cung chính vị.

Biểu hiện gene khác nhau là hệ quả của tình trạng lệch lạc trong điều hòa gene, gây bởi các bất thường trong tiến trình kiểm soát chuyển mã và sau chuyển mã.



Hình 3: Methyl hóa các đảo CpG tại mô tuyến nội mạc chính vị và lạc vị
Hình trái cho thấy profile của Methyl hóa các đảo CpG tại nội mạc tử cung, ở tại nội mạc lạc vị (cột phải) so với nội mạc chính vị (cột trái).
Ở nội mạc bình thường GATA2 được khử methyl nên có biểu hiện gene, và GATA6 không được khử methyl (phải, trên)
Trong andometriosis GATA2 không được khử methyl, và GATA6 được khử methyl nên có biểu hiện gene (phải, dưới)
Nguồn: researchgate.net

Tăng sản về số lượng sợi cơ và tăng dưỡng về kích thước tế bào cơ tử cung làm thay đổi kích thước và hình dạng của tử cung.

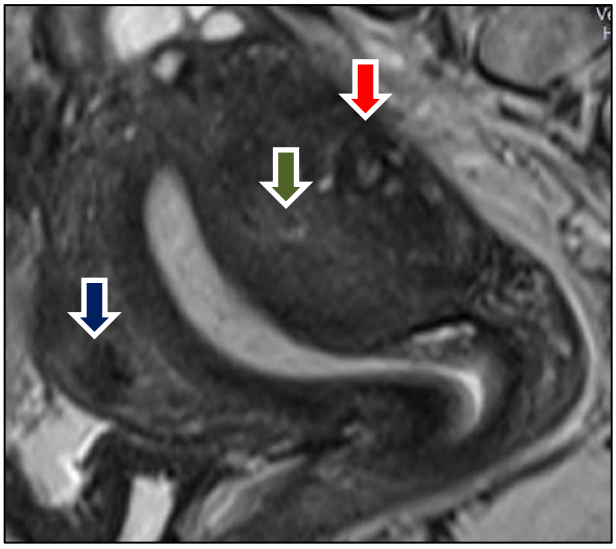


Hình 4: Mặt cắt của adenomyosis
Trên đại thể, mặt cắt của adenomyosis không đều, do có các cấu trúc tuyến, mô đệm và các sợi cơ xen lẫn vào nhau, và không có ranh giới với mô cơ tử cung lân cận.
Nguồn: internetdict.com

Tình trạng cường estrogen, hệ quả của các thay đổi sinh bệnh học gây bởi sự tồn tại lạc vị của mô tuyến, cấu trúc của lớp cơ tử cung mang tổn thương adenomyosis cũng thay đổi mạnh.

Các sợi cơ tử cung bị tăng sản và tăng dưỡng làm thay đổi kích thước và hình dạng của tử cung.

Tổn thương tăng dưỡng và tăng sản cơ của adenomyosis có thể là lan tỏa khắp cơ tử cung, làm cho tử cung có dạng hình cầu, với bề dầy của các thành trước và sau không cân đối, thường là thành sau dầy hơn thành trước. Mật độ của tử cung rất cứng. Một cách hình tượng, có thể nói tử cung như "một quả cầu bằng gỗ".



Hình 5: Hình ảnh qua cộng hưởng từ của adenomyosis
Adenomyosis được biểu hiện bằng các cấu trúc tuyến cho tín hiệu mạnh trên T2W (mũi tên đỏ), mô đệm cho tín hiệu yếu hơn. Các sợi cơ tăng dưỡng và tăng sản làm cho tử cung to không đều ở các mặt (mũi tên xanh lá). Có thể thấy hình ảnh các u xơ-cơ tử cung kèm theo (mũi tên xanh). Không có ranh giới với mô cơ tử cung lân cận.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM

Tổn thương tăng dưỡng và tăng sản cơ của adenomyosis có thể là khu trú tại một vùng trên tử cung và tạo cho mình một hình ảnh tương tự một nhân xơ tử cung.

Trong nhiều trường hợp, adenomyosis có thể kèm theo u xơ-cơ tử cung. U xơ-cơ tử cung xuất hiện kèm theo adenomyosis làm cho chẩn đoán phân biệt giữa chúng càng trở nên khó khăn hơn.

Tùy theo thành phần cấu tạo chủ yếu là tuyến hay là cơ, adenomyosis sẽ có đặc tính hình ảnh học khác biệt.

Hình 6: Kết hợp adenomyosis và u xơ-cơ tử cung
Ghi nhận JZ dầy, không đều. Kèm theo là hình ảnh của các u xơ-cơ tử cung to làm biến dạng lòng tử cung
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐH Y Dược TP HCM

BỆNH SINH CỦA ADENOMYOSIS

Bệnh sinh của adenomyosis liên quan đến sự xâm nhập của mô tuyến vào cấu trúc bên dưới.

Cho đến ngày nay, người ta vẫn chưa đồng thuận khi được yêu cầu phải giải thích về nguồn gốc của mô tuyến nội mạc lạc vị. Có hai nguồn gốc chính:

1. Thuyết vi sang chấn.
2. Thuyết tử cung nguyên thủy.

MÔ HÌNH VI SANG CHẤN VÀ TÁI TẠO (TIAR)

Mô hình bệnh học vi sang chấn và tái tạo (TIAR) là thuyết được chấp nhận nhiều nhất hiện nay để giải thích bệnh sinh của adenomyosis[1].

Vi sang chấn → xâm nhập → viêm → cường estrogen → đề kháng progesterone → co thắt nghịch thường→ tăng nặng vi sang chấn.

Nội dung chủ yếu của mô hình này bắt đầu từ vi sang chấn và kết thúc bằng sự tăng nặng của vi sang chấn.

Adenomyosis được hình thành do các chấn thương vi thể tại màng đáy của nội mạc tử cung. Các chấn thương vi thể này có thể có nguồn gốc đa dạng, tự nhiên (hình thành do

[1] Dù được chấp nhận rộng rãi, nhưng mô hình này vẫn còn phải đối mặt với nhiều vấn đề chưa được giải thích thỏa đáng.

các hoạt động co thắt nghịch thường của tử cung) hay thụ đắc (tổn thương màng đáy của nội mạc do sanh đẻ hay thủ thuật).

Tổn thương màng đáy của nội mạc nội mạc tạo điều kiện cho sự xâm nhập vào mô đệm bên dưới của các tế bào gốc.

Tế bào xâm nhập lạc vị là các tế bào gốc trung mô.

Tùy theo đáp ứng miễn nhiễm của cơ thể, sự xâm nhập này có thể bị loại trừ.

Ở những cá thể không mắc adenomyosis, cơ chế miễn nhiễm đóng vai trò quan trọng trong việc "dọn sạch" các tế bào xâm nhập.

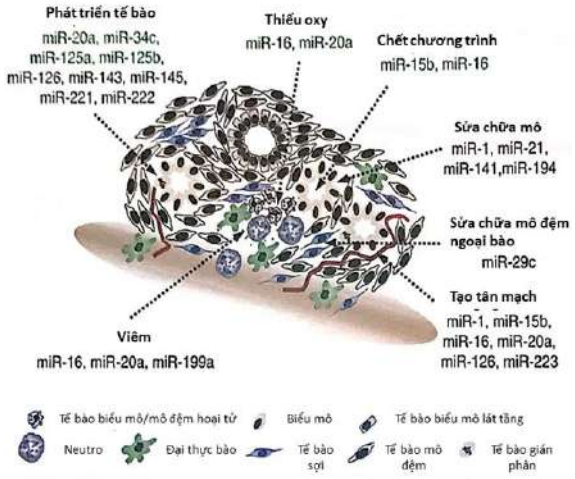
Bất thường kiểm soát qua mi-RNA là thành tố quan trọng dẫn đến sự trường tồn của các nội mạc tử cung lạc vị.

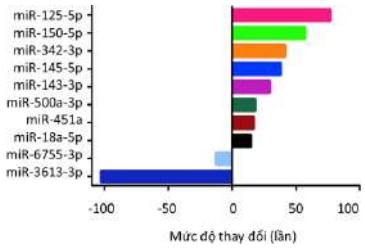
Câu hỏi quan trọng nhất là vì sao ở những cá thể mắc adenomyosis, cơ chế miễn nhiễm đã thất bại trong việc loại trừ các tế bào xâm nhập.

Giả thuyết về bất thường trong kiểm soát chu trình tế bào, viêm… thông qua các micro-RNA là giả thuyết được chấp nhận nhiều nhất hiện nay.

Khảo sát profiling của mi-RNA ở các bệnh nhân có adenomyosis, người ta tìm thấy hàng loạt các biến đổi quan trọng. Các bất thường của mi-RNA profiling liên quan chủ yếu đến các mi-RNA kiểm soát chu trình chết tế bào, tạo mạch và viêm. Dưới bất thường của kiểm soát mi-RNA. Tế bào trở thành tế bào "bất tử".

Vì lý do này mà mi-RNA profiling được xem như một khảo sát hứa hẹn cho tầm soát và nhận diện các endometriosis dưới lâm sàng.





Hình 7: mi-RNA profilingtrong adenomyosis
Trong adenomyosis, mi-RNA profiling rất khác biệt với profile mi-RNA ở người bình thường. Sự thay đổi này ảnh hưởng đến chết chương trình, tân tạo mạch và phát triển tế bào…
Nguồn: Fert Ster

Cơ thể sẽ phản ứng lại sự xâm nhập này của tế bào gốc bằng một tiến trình viêm.

Trong trường hợp sự xâm nhập không bị loại trừ, tiến trình viêm sẽ tiếp diễn.

Viêm tại mô bị xâm nhập bởi các cấu trúc tuyến nội mạc lạc vị khởi động một vòng xoắn bệnh lý trong đó mối liên quan giữa viêm và tình trạng cường estrogen đóng vai trò quan trọng. COX-2 dường như đóng vai trò chủ lực trong tiến trình này.

Thông qua PGE2 và được tiếp theo bằng STAR (steroidogenic acute regulatory protein) và enzyme P_{450} aromatase, tiến trình sản xuất estrogen bị kích hoạt.

Tình trạng cường estrogen là hiện tượng quan trọng được quan sát thấy trong mô nội mạc tử cung lạc vị.

Cường estrogen làm tăng nặng tiến trình xâm nhập của mô tuyến nội mạc tử cung lạc vị.

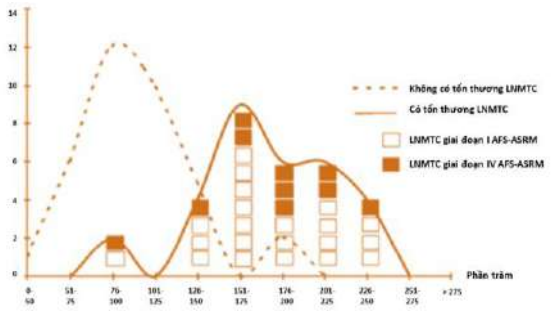
Estrogen được tìm thấy với nồng độ rất cao tại mô tuyến nội mạc tử cung chính vị cũng như mô tuyến nội mạc tử cung lạc vị ở các bệnh nhân có adenomyosis.

Tương tự, các thụ thể với estrogen, đặc biệt là ER-α, aromatase P_{450} và 17-β hydroxy dehydrogenase cũng tăng cao trong mô tuyến nội mạc lạc vị.

Hoạt động bất thường của men aromatase P_{450} và của men 17-β hydroxy dehydrogenase tại mô tuyến nội mạc tử cung lạc vị gây ra sự tăng estrogen cục bộ, mà không lệ thuộc vào estrogen buồng trứng.

Cường estrogen kích hoạt tổng hợp các ER, trong đó có ER-α, làm tăng thêm các hoạt động nghịch thường của tử cung, cuối cùng làm tăng thêm các vi sang chấn.

Như vậy, viêm dẫn đến kết cục là tình trạng hoạt động co thắt nghịch thường của cơ tử cung, làm cho tiến trình vi sang chấn tiến triển xa hơn và làm nặng thêm tình trạng xâm nhập bất thường vào cấu trúc bên dưới của tổ chức tuyến nội mạc. Vòng xoắn bệnh lý của adenomyosis được xác lập (vòng Leyendecke).



Hình 8: Nhu động nghịch thường trong adenomyosis
Trong adenomyosis, nhu động tử cung trở nên nghịch thường, với các nhu động trái chiều, có xu hướng lên trên, và tăng nhu động.
Nguồn: researchgate.net

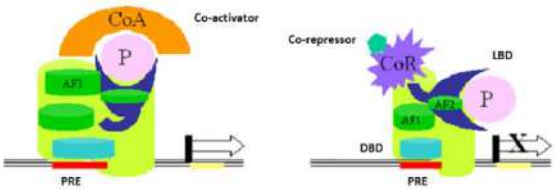
Tăng tổng hợp ER-β gây ra viêm thần kinh-sinh mạch.

Cường estrogen cũng kích hoạt tổng hợp ER-β, chi phối hoạt động tân tạo mạch và thần kinh. Đại thực bào sẽ phóng thích các hoạt chất tạo mạch và sinh thần kinh, tạo ra một tình trạng đặc biệt là viêm thần kinh-sinh mạch.

Đề kháng progesterone là hệ quả của điều hoà lên bất thường của PR-A, có nguồn gốc do cường estrogen, làm thay đổi tương quan PR-A:PR-B tại nội mạc tử cung.

Dưới ảnh hưởng của tình trạng cường estrogen tại chỗ, biểu hiện gene của gene *PGR* bị ảnh hưởng. Gene *PGR* lúc này sẽ biểu hiện chủ yếu bằng PR-A thay vì PR-B.

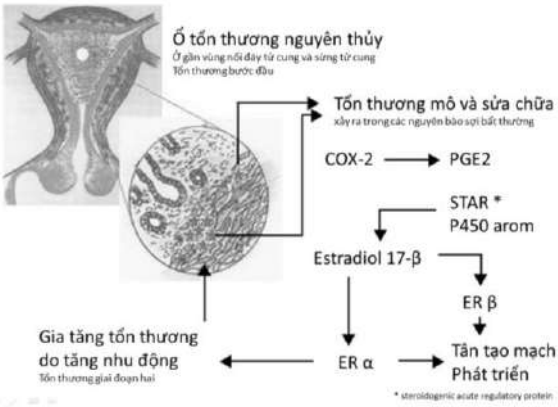
Biểu hiện ưu thế PR-A làm thay đổi tỉ lệ PR-A:PR-B tại nội mạc. Nội mạc tử cung trở nên đề kháng với progesterone, dù rằng nồng độ progesterone trong máu ngoại vi là không thay đổi.



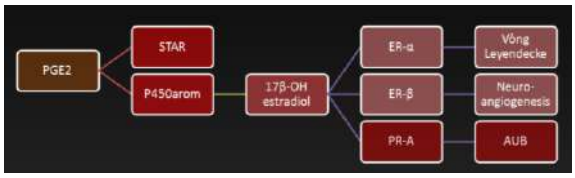
Hình 9: Biểu hiện gene của *PGR* với ưu thế cho PR-A gây ra hiện tượng đề kháng progesterone
Phân bố không gian của PR-A làm phức bộ hormone-thụ thể chỉ gắn được với với corepressor, từ đó gây đề kháng progesterone.
Nguồn: Hormone

Đề kháng progesterone gây ra các kết cục xấu cho sinh sản và các khó khăn cho điều trị trên nền tảng progestin.

Tình trạng đề kháng progesterone trong adenomyosis là nguồn gốc của xuất huyết tử cung bất thường (AUB-A), gây ra các khó khăn cho các liệu pháp nội tiết trên cơ sở steroid, và đồng thời cũng ảnh hưởng nghiêm trọng trên chức năng sinh sản của người phụ nữ như sẩy thai, tiền sản giật…



Hình 10: Sơ đồ của mô hình TIAR
Lưu ý mối tương quan giữa xâm nhập nguyên thủy do vi sang chấn với viêm và COX-2, aromatase P450, estrogen và nhu động nghịch thường.
Nguồn: openi.nlm.nih.gov



Hình 11: Thay đổi biểu hiện gene của thụ thể steroid (mô hình TIAR)
Các bất thường trong biểu hiện gene của ER và PR gây ra các hệ quả là vòng Leyendecke, viêm thần kinh sinh mạch và đề kháng progesterone.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM

THUYẾT TỬ CUNG HAI NGUỒN GỐC

Giả thuyết thứ nhì giải thích bệnh sinh của adenomyosis là thuyết về vùng kết nối.

Theo thuyết tử cung hai nguồn gốc, tử cung được hình thành từ sự hợp nhất của tử cung cổ (có nguồn gốc Muller) và tử cung mới (có nguồn gốc trung mô).

Nguồn gốc Muller tạo ra một tử cung cổ hay tử cung nguyên thủy. Tử cung nguyên thủy chịu trách nhiệm hình thành nội mạc tử cung chức năng lệ thuộc steroid.

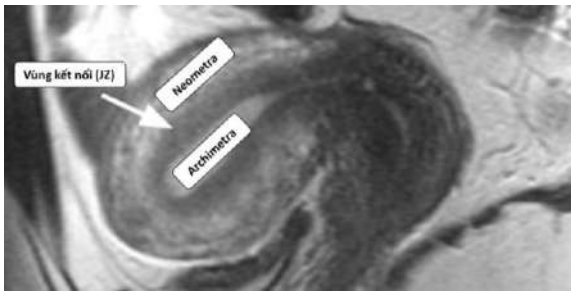
Sau khi hoàn thành tiến trình hợp nhất hai ống Muller, sẽ có sự tăng cường hoạt động của trung mô để hình thành nên cấu trúc cơ tử cung.

Tử cung cổ và tử cung mới sẽ nối với nhau tại một vùng trung chuyển, gọi là vùng kết nối (JZ).

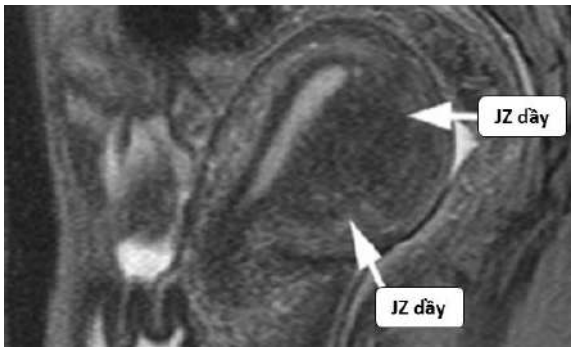
Trên mô học JZ có thể được nhận ra bằng một vùng có hoạt động phân bào khác với hoạt động phân bào của các cơ tử cung bình thường.

Sự khác biệt về hoạt động của các tế bào tại JZ tạo ra hình ảnh khác biệt trên MRI. Trên T2W của MRI các tế bào của JZ cho một mức tín hiệu thấp hơn so với cường độ tín hiệu của các tế bào cơ tử cung bình thường.

Trong adenomyosis, có bất thường trong kết nối giữa tử cung cổ và tử cung mới. Kết nối bất thường của tử cung cổ và tử cung mới tạo ra các vùng chồng lấn, trong đó tử cung cổ hiện diện bên trong lòng của tử cung mới. Hình ảnh này thể hiện qua bất thường JZ, thấy được trên MRI.



Hình 12: Tử cung bình thường trên MRI
Nội mạc tử cung bình thường có tín hiện cao.
Cơ tử cung bình thường có tín hiệu trung gian.
JZ có tín hiệu thấp.
Nguồn: appliedradiology.com



Hình 13: Adenomyosis (mũi tên)
Tử cung hình cầu bất đối xứng, với JZ tăng rất dầy, khu trú ở thành sau tử cung, xâm nhập ra gần đến thanh mạc tử cung. Tiêu chuẩn JZ là một trong các tiêu chuẩn quan trọng để nhận diện adenomyosis trên MRI.
Nguồn: researchgate.net

Giả thuyết tử cung hai nguồn gốc giải thích được sự kết hợp thường xuyên giữa u xơ-cơ tử cung với adenomyosis cũng như giải thích được các trường hợp adenomyosis thầm lặng không kèm theo triệu chứng lâm sàng.

Thuyết tử cung hai nguồn gốc cũng giải thích được sự kết hợp giữa adenomyosis và bệnh lý lạc tuyến nội mạc tử cung sâu trong vùng chậu.

ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG CỦA ADENOMYOSIS

Biểu hiện lâm sàng của adenomyosis là các biệu hiện của viêm, của cường estrogen tại chỗ và của đề kháng với progesterone.

Trái với tính "trầm lặng" về mặt triệu chứng của u-xơ cơ tử cung, adenomyosis rất "ồn ào" về mặt triệu chứng học.

Chỉ có một số nhỏ trường hợp adenomyosis là không có triệu chứng lâm sàng, chỉ phát hiện khi khám định kỳ thấy một tử cung to, với những đặc trưng hình ảnh học của adenomyosis.

Trong đa phần các trường hợp, adenomyosis thường biệu hiện các triệu chứng của viêm, của cường estrogen tại chỗ và của đề kháng với progesterone.

Thống kinh là than phiền thường thấy nhất của adenomyosis.

Lúc đầu là đau do viêm, sau đó là viêm thần kinh sinh mạch và cuối cùng là đau do nhạy cảm trung ương.

Đau bụng kinh trong adenomyosis khá điển hình. Đau thường bắt đầu ngay từ trước khi hành kinh, và kéo dài trong suốt thời gian hành kinh và không chấm dứt hoàn toàn sau khi sạch kinh.

Đau bụng kéo dài, mức độ nặng, kèm theo tử cung to, cứng chắc, di động kém, chạm đau gợi ý tình trạng thống kinh do adenomyosis, chứ không phải một trường hợp đau bụng kinh thông thường.

Thống kinh trong adenomyosis khởi đầu bằng viêm, thông qua trung gian của IL-1β, của COX-2 và của PGE2.

Sau đó, thống kinh có xu hướng tăng nặng dần. Hiện tượng tăng nặng của thống kinh là do sự hiện diện của viêm thần kinh-sinh mạch. Viêm thần kinh-sinh mạch là hệ quả của cường estrogen, chuyển dạng các macrophage, tân tạo mạch và sinh thần kinh hướng về tổn thương.

Cuối cùng, sau một thời gian dài bị kích thích bởi đau, đau trong adenomyosis trở thành đau với nhạy cảm trung ương. Lúc này, một kích thích nhỏ cũng đủ để gây ra một tình trạng đau dữ dội.

Rong huyết là than phiền thường gặp (AUB-A).

Rong huyết liên quan đến cường estrogen tại chỗ, cũng như là hệ quả của đề kháng progesterone.

Ở bệnh nhân với adenomyosis, cường năng estrogen được quan sát thấy tại cả nội mạc tử cung chính vị và lạc vị.

Tại mô tuyến nội mạc chính vị và lạc vị, sự tăng hoạt động của men aromatase P_{450} và bất thường trong hoạt động của men 17-β hydroxy dehydrogenase gây ra tăng bất thường của estrogen tại chỗ.

Nội mạc tử cung dầy, kèm theo chảy máu tử cung bất thường khá thường gặp.

Hình 14: Adenomyosis qua soi buồng tử cung.
Nội mạc tử cung dầy cục bộ với các vùng tuyến xâm nhập.
Nguồn: abdel-gadir.com

Xuất huyết tử cung bất thường do cường estrogen trong adenomyosis gây ra những khó khăn trong điều trị, do kèm theo đó là hiện tượng đề kháng với progesterone.

Do tình trạng đề kháng với progesterone nên điều trị AUB-A bằng các liệu pháp trên nền progestin thường hoạt động kém hiệu quả.

Adenomyosis có liên quan đến hiếm muộn và tỉ lệ thành công thấp của điều trị hiếm muộn.

Hiện tại, đã có đủ chứng cứ xác nhận mối liên quan giữa adenomyosis và hiếm muộn. Adenomyosis gây hiếm muộn, đồng thời cũng ảnh hưởng đến kết cục của các điều trị hiếm muộn.

Tỉ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân có adenomyosis thấp hơn của thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân hiếm muộn không có liên quan với adenomyosis.

Tình trạng cường estrogen tại chỗ, đề kháng progesterone có ảnh hưởng trực tiếp đến hiện tượng làm tổ của trứng đã thụ tinh. Thất bại làm tổ là một yếu tố quan trọng làm giảm khả năng thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở bệnh nhân có adenomyosis.

Adenomyosis có ảnh hưởng trên khả năng mang thai cũng kết cục của thai kỳ.

Adenomyosis cũng ảnh hưởng đến kết cục thai kỳ.

Thai ngoài tử cung xảy ra với tần xuất cao hơn bình thường trên bệnh nhân có adenomyosis, ngay cả trên bệnh nhân đã bị cắt bỏ hai vòi Fallope. Người ta giả định rằng các nhu động nghịch thường của adenomyosis có xu hướng gây ra các dòng vận chuyển ngược dòng về phía vòi Fallope.

Nhau tiền đạo và nhau cài răng lược cũng thường gặp hơn trong các thai kỳ ở bệnh nhan có adenomyosis.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Comprehensive gynecology 7th edition. Tác giả Lobo RA. Nhà xuất bản Elsevier 2017.

Các nguyên lý của điều trị bệnh tuyến-cơ tử cung (adenomyosis)

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được nguyên lý của điều trị adenomyosis theo vấn đề chủ
2. Trình bày được các phương tiện dùng trong điều trị adenomyosis

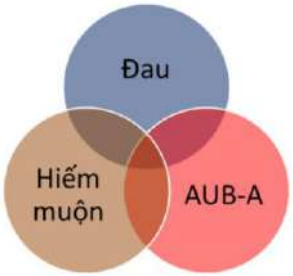
NGUYÊN LÝ TIẾP CẬN QUẢN LÝ MỘT TRƯỜNG HỢP ADENOMYOSIS

Một số nhỏ các trường hợp adenomyosis là không có triệu chứng, và không cần phải can thiệp điều trị.

Tương tự với u xơ-cơ tử cung, việc tiếp cận điều trị adenomyosis là một tiếp cận dựa trên vấn đề chủ.

Trong adenomyosis, có các vấn đề chủ là:

1. Đau bụng kinh
2. Xuất huyết tử cung bất thường
3. Hiếm muộn

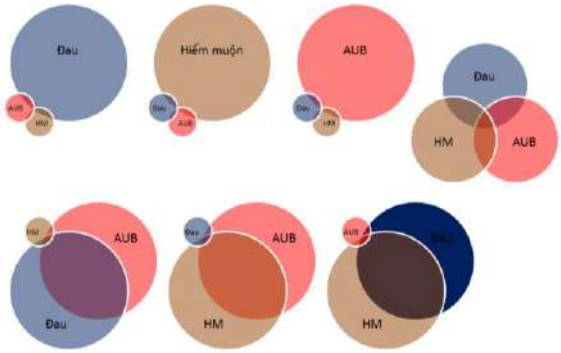


Điều trị adenomyosis là điều trị người bệnh adenomyosis, chứ không điều trị bản thân bệnh lý adenomyosis.

Mỗi bệnh nhân sẽ hoặc có đơn độc một vấn đề chủ duy nhất hoặc cùng tồn tại đồng thời nhiều vấn đề chủ, với các mức độ biểu hiện khác nhau.

Như vậy, chỉ có *người bệnh* adenomyosis, với các *vấn đề chủ đặc thù* của người đó, chứ không có một bệnh lý adenomyosis chung cho mọi người.

Vì lý do này nên trong quá trình tiếp cận với người bệnh, nhà lâm sàng phải hoạch định được cho mỗi bệnh nhân với adenomyosis một kế hoạch điều trị thích hợp với (các) vấn đề chủ của bà ta.



Hình 1: Điều trị adenomyosis là điều trị người bệnh có adenomyosis
Các người bệnh với các tổ hợp vấn đề chủ khác nhau phải được quản lý khác nhau. Việc điều trị phải được cá thể hóa theo vấn đề chủ.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, ĐHYD TP.HCM.

ĐIỀU TRỊ THỐNG KINH TRONG ADENOMYOSIS

Nếu thống kinh trong adenomyosis không kèm theo hiếm muộn, thì tình trạng có thể được điều trị bằng các can thiệp khác nhau trên các giai đoạn khác nhau của cơ chế sinh bệnh học.

Hai điểm mấu chốt trong quản lý đau do adenomyosis là viêm thần kinh sinh mạch và nhạy cảm trung ương.

Đau khởi đầu như hệ quả trực tiếp của phản ứng viêm, theo sau các yếu tố tiền viêm là IL-1β và yếu tố viêm gồm COX-2 và PGE2.

Điều trị bằng các NSAIDs là điều trị đầu tay cho triệu chứng đau trong adenomyosis.

Trong đau do viêm, tức trong thời kỳ đầu, bệnh nhân thường đáp ứng với các kháng viêm thông thường. Trong thời kỳ này, thống kinh có thể được kiểm soát bằng cách khống chế chế tiết PGE2 với các NSAIDs. Các NSAIDs có thể được dùng mà không cần có bằng chứng mô bệnh học của adenomyosis. Có thể chấp nhận việc dùng NSAIDs như là một empirical treatment (điều trị theo kinh nghiệm mà không cần bằng chứng).

Tuy nhiên, khi đau đã diễn tiến xa hơn, đến giai đoạn của viêm thần kinh-sinh mạch, hay xa hơn nữa, đến giai đoạn nhạy cảm trung ương, thì việc dùng các NSAIDs thường tỏ ra không còn hiệu quả.

Các thuốc tránh thai estro-progestogen phối hợp (COCs) cũng có hiệu quả trên đau nguyên khởi, và cũng có thể được dùng như một điều trị empirical.

Dù rằng COCs không được dán nhãn cho điều trị đau trong adenomyosis, nhưng các bằng chứng EBM xác nhận rằng COCs có hiệu quả làm giảm đau trong adenomyosis.

Cơ chế giảm đau của COCs trong adenomyosis có liên quan đến khả năng ức chế COX-2.

Hàm lượng ethinyl estradiol trong COCs không ảnh hưởng trên hiệu quả giảm đau cho adenomyosis của COCs, cũng như không ảnh hưởng trên phát triển của sang thương adenomyosis. COCs có hàm lượng EE 20 µg hay 30 µg có hiệu quả giảm đau như nhau.

Các chứng cứ EBM cho thấy việc dùng kéo dài COCs không có HFI, tức liên tục nhiều chu kỳ không khoảng nghỉ, không hiệu quả hơn là cách dùng COCs với các khoảng HFI truyền thống.

Do COCs có hiệu quả trên đau, với các tác dụng phụ tối thiểu, nên nó cũng được dùng như một empirical treatment cho điều trị đau trong adenomyosis.

Khi đau đã tiến triển xa, cần phải nghĩ đến các điều trị khác với NSAIDs và COCs.

Khi đau đã diễn tiến đến đau do viêm thần kinh-sinh mạch thì các điều trị empirical nói chung sẽ không còn đạt được hiệu quả mong muốn. Các điều trị kế tiếp thường nhắm vào việc khắc phục các vấn đề gây bởi cường estrogen.

Do có nhiều tác dụng phụ liên quan đến thiếu hụt estrogen toàn thân nên các AIs không được khuyên dùng một cách đơn độc để giải quyết đau do adenomyosis.

STAR và P_{450} arom là một khâu trọng yếu của bệnh sinh của adenomyosis. Tình trạng cường estrogen tại nội mạc tử cung chính vị và tại nội mạc tử cung lạc vị có thể được khắc phục bằng các chất ức chế hoạt động của men aromatase P_{450} (AIs).

Tuy nhiên, việc dùng AIs sẽ ảnh hưởng lên cả hoạt động sản xuất estrogen của tế bào hạt của noãn nang, vì thế tạo nên một tình trạng thiếu hụt toàn thân của estrogen.

Hệ quả là việc dùng AIs kéo dài sẽ tạo nên các tác dụng phụ không mong muốn liên quan đến thiếu hụt estrogen, bao gồm giảm mật độ xương, các bệnh lý mạch máu…

Vì vậy, AIs không được khuyến cáo dùng cho điều trị trong các thì đầu tình trạng đau trong adenomyosis.

Chỉ định của AIs thường là các trường hợp đau tái phát, hay thất bại với các điều trị giảm đau adenomyosis chuyên biệt khác, hay dùng phối hợp với các điều trị khác.

Do có nhiều tác dụng phụ liên quan đến thiếu hụt estrogen toàn thân nên chất đồng vận của GnRH không được khuyên dùng như điều trị đơn độc để giải quyết đau do adenomyosis.

Việc dùng liên tục và kéo dài các đồng vận của GnRH gây ra tình trạng giải mẫn cảm tuyến yên[1], ức chế hoạt động chế tiết gonadotropin của tuyến này, từ đó ngăn cản hoạt động tổng hợp hoạt động estrogen tại buồng trứng. Tương tự như AIs, các đồng vận của GnRH gây ra một tình trạng giảm sâu của estrogen lưu hành trong máu ngoại vi.

Vì thế chỉ định của điều trị bằng các đồng vận GnRH cũng tương tự với chỉ định của điều trị bằng các AIs.

Dùng kéo dài các đồng vận của GnRH làm bất hoạt các thương tổn adenomyosis một cách tạm thời.

Các triệu chứng được cải thiện trong thời gian điều trị với đồng vận của GnRH, nhưng sẽ tái phát trở lại sau khi ngưng điều trị. Khoảng thời gian tái phát trung bình của đau sau đồng vận của GnRH là 12-18 tháng.

Dù rằng có tình trạng đề kháng progesterone, nhưng một số điều trị dựa trên nền tảng progestin vẫn được chứng minh là có hiệu quả.

Dienogest có thể được dùng như một điều trị empirical hay dùng như một điều trị khi có bằng chứng.

Trong các điều trị trên nền tảng progestin, không phải điều trị nào cũng kém hiệu quả.

Dienogest hoạt động trên cả bình diện hạ đồi (ức chế phóng noãn) lẫn bình diện tại chỗ.

Dưới Dienogest, các hoạt động viêm của sang thương bị khống chế, từ đó ngăn cản sự tiếp diễn của bệnh sinh, bao gồm cả cường estrogen và bất thường biểu hiện của gene *ER* lẫn *PGR*. Phân tử này được biết như là một progestin có hiệu quả trên IL-1β và tái lập cân bằng PR-A:PR-B.

Dienogest được xem là một điều trị giảm đau hiệu quả. Do ít tác dụng phụ hơn các điều trị khác, phân tử này có thể được dùng như một điều trị khi có bằng chứng, lẫn điều trị theo kinh nghiệm (empirical).

Dụng cụ tử cung phóng thích LNG (IUS-LNG) phóng thích tại chỗ các lượng nhỏ levonorgestrel, cũng đã được chứng minh là có hiệu quả trong quản lý dau do adenomyosis.

Nếu đau đã đi đến giai đoạn nhạy cảm trung ương, các điều trị cho tự thân tổn thương adenomyosis không còn đủ để điều trị đau có nhạy cảm trung ương.

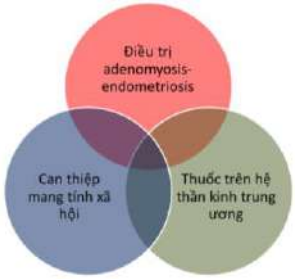
Khi đau đã diễn biến đến giai đoạn nhạy cảm trung ương thì thường phải cần đến một điều trị đa ngành.

Đau do nhạy cảm trung ương là hệ quả của các kích thích đau kéo dài trong quá khứ.

Đau còn tăng nặng do tăng dẫn truyền và tăng nhạy cảm trên các tế bào Schwann.

Nếu đau đã đi đến giai đoạn nhạy cảm trung ương, các điều trị cho tự thân tổn thương adenomyosis không còn đủ để điều trị đau có nhạy cảm trung ương. Việc quản lý đau trong trường hợp này có thể cần đến các quản lý về mặt thần kinh (các thuốc hướng thần kinh) và sự hỗ trợ đặc biệ của xã hội.

Một điều quan trọng là xã hội cần có cái nhìn khác về đau với nhạy cảm trung ương. Phải có thái độ để hỗ trợ người bị đau vượt qua được các khó khăn của đau do nhạy cảm trung ương.



Nếu thống kinh trong adenomyosis có kèm theo hiếm muộn, thì việc điều trị thống kinh chỉ được phép dừng lại ở điều trị triệu chứng.

Trước khi điều trị thống kinh trong adenomyosis, cần xác định được các vấn đề tùy hành.

Các vấn đề tùy hành gồm tình trạng lạc tuyến nội mạc tử cung vùng chậu (endometrioma, endometriosis phúc mạc và lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu), tình trạng hiếm muộn để quyết định điều trị.

ĐIỀU TRỊ AUB-A

Điều trị rong huyết do adenomyosis gặp nhiều khó khăn do tình trạng đề kháng progesterone.

COCs hay LNG-IUS là các lựa chọn đầu tay cho AUB-A.

COC là một lựa chọn trước tiên cho rong huyết trên adenomyosis do hoạt tính của progestogen trong COC cũng như khả năng điều hòa COX-2 của nó.

[1] Xem điều trị u xơ-cơ tử cung.

Progestogen tại chỗ kiểu IUS-LNG sẽ là lựa chọn thứ nhì.

Lưu ý rằng trong adenomyosis, các kho chứa phóng thích steroid tác dụng dài khác (Implant, DMPA) không mang lại hiệu quả mong muốn trên điều trị rong huyết.

Các điều trị tác động trên cường estrogen, như ức chế men aromatase P_{450}, hay cắt hẳn chế tiết estrogen từ buồng trứng, hay tái lập cân bằng PR-A:PR-B cũng có thể là các giải pháp cho tình trạng xuất huyết tử cung bất thường.

Tuy nhiên, do các tác dụng phụ liên quan đến tình trạng thiểu hụt toàn thân, nên GnRH đồng vận và AIs không được xem là các điều trị đầu tay.

Riêng Dienogest, do không được dán nhãn cho điều trị rong huyết do adenomyosis, nên chỉ được xem là một giải pháp khả dụng nhưng không có khuyến cáo.

ĐIỀU TRỊ HIẾM MUỘN CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ADENOMYOSIS

Điều trị hiếm muộn có kèm adenomyosis là một điều trị khó khăn.

Điều trị hiếm muộn có kèm theo adenomyosis thường bao gồm hai điều trị song hành hay không song hành: điều trị adenomyosis và điều trị nguyên nhân hiếm muộn.

Mọi điều trị nội khoa adenomyosis (ngoại trừ NSAIDs) đều gây trì hoãn việc điều trị hiếm muộn.

Nếu thống kinh trong adenomyosis có kèm theo hiếm muộn, thì việc điều trị thống kinh chỉ được phép dừng lại ở điều trị triệu chứng.

Nguyên tắc của điều trị là điều trị hiếm muộn chỉ có thể đạt được hiệu quả mong muốn khi tạm thời ổn định adenomyosis.

Vì thế, trong điều trị hiếm muộn có adenomyosis, GnRHa được dùng để tạo ra một giai đoạn tạm ổn định để chuẩn bị cho một điều trị khác như chuyển phôi trong thụ tinh trong ống nghiệm.

Điều trị nội khoa adenomyosis bằng GnRHa dài ngày trước trước thụ tinh trong ống nghiệm cải thiện đáng kể kết quả thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở những phụ nữ hiếm muộn có kèm adenomyosis.

CÁC ĐIỀU TRỊ NGOẠI KHOA/CAN THIỆP TRONG ADENOMYOSIS

Hiểu biết đương đại về bệnh sinh của adenomyosis không ủng hộ các quản lý ngoại khoa/can thiệp cho bệnh lý này.

Các điều trị ngoại khoa hay can thiệp đã được đề cập đến trong y văn bao gồm:

1. Sóng siêu âm cao tần phá hủy sang thương.
2. Phẫu thuật giảm khối (phẫu thuật Osada)
3. Phẫu thuật cắt tử cung toàn phần.

HIFU không hiệu quả và kém an toàn.

HIFU (High-intensity focused ultrasound) dùng sóng siêu âm tần số cao nhằm mục đích phá hủy sang thương đã được đề cập nhiều trong quản lý u xơ-cơ tử cung.

Tuy nhiên, khi thực hiện cho adenomyosis, HIFU bộc lộ các nhược điểm quan trọng là tính không hiệu quả và tính không an toàn.

Đặc trưng của adenomyosis là tính chất đa ổ và lan tỏa của tổn thương. Tổn thương không có giới hạn rõ, lan tỏa trên nhiều vùng cơ tử cung và liên quan đến nội mạc tử cung chức năng là các lý do làm cho HIFU không hiệu quả với bệnh lý này. Hơn nữa, quản lý bằng HIFU chỉ là quản lý tổn thương, không giải quyết tận gốc các vấn đề chủ là đau, rong huyết hay hiếm muộn.

Do tính chất lan tỏa của tổn thương, nên khi dùng HIFU cho adenomyosis, phải đối diện với việc lựa chọn tiêu cự của chùm sóng, và điều này có thể ảnh hưởng nguy hiểm, gây tổn thương cho các cấu trúc đường tiêu hóa hay tiết niệu bị dính chặt vào vùng chậu do hiện tượng viêm.

Phẫu thuật giảm khối theo phương pháp Osada là một phẫu thuật khó khăn và nguy hiểm.

Phẫu thuật Osada nhằm vào hai mục tiêu chính: (1) lấy bỏ một phần tổn thương adenomyosis, nhằm tái lập lại cấu trúc giải phẫu bình thường của tử cung, và (2) giảm nhẹ các hỗn loạn bệnh sinh gây ra bởi tiến trình viêm.

Phẫu thuật Osada là một phẫu thuật khó khăn, do đặc tính của tổn thương là không có giới hạn rõ rệt. Khó nhận định chính xác được vùng tổn thương phải lấy bỏ và các nguy cơ khác trong phẫu thuật, bao gồm cả việc phải chuyển sang phẫu thuật cắt tử cung.

Phẫu thuật cắt tử cung được chỉ định khi không còn giải pháp nào khác.

Với một bệnh lý có bản chất là một tình trạng nội khoa, phẫu thuật cắt tử cung là thao tác điều trị cuối cùng.

Điều trị cắt tử cung có thể lấy đi phần lớn tổn thương, nhưng không phải là một đảm bảo cho điều trị dứt điểm tình trạng đau.

Vì thế, cắt tử cung được xem như giải pháp cuối cùng, khi không còn giải pháp khác. Tiếp theo sau điều trị cắt tử cung, một số không nhỏ bệnh nhân vẫn đến các giải pháp hỗ trợ.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Comprehensive gynecology 7th edition. Tác giả Lobo RA. Nhà xuất bản Elsevier 2017.

Các đặc tính của một phương pháp tránh thai
Tư vấn lựa chọn một phương pháp tránh thai

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Phân tích được tính hiệu quả của một phương pháp tránh thai
2. Phân tích được tính an toàn của một phương pháp tránh thai
3. Phân tích được khía cạnh kinh tế của một phương pháp tránh thai
4. Phân tích được tính phù hợp của một phương pháp tránh thai cụ thể với hoàn cảnh cá nhân, gia đình và xã hội
5. Mô tả được các giai đoạn của tiến trình tư vấn lựa chọn một phương pháp tránh thai

Tránh thai được định nghĩa là hành động có chủ ý dùng các biện pháp nhân tạo hay các kỹ thuật để ngăn ngừa mang thai hậu quả của giao hợp.

Có nhiều phương pháp tránh thai, hoạt động dựa trên những nguyên lý và cơ chế khác nhau.

Mỗi phương pháp được đặc trưng bằng:

1. Tính hiệu quả
2. Tính an toàn
3. Tính kinh tế
4. Khả năng chấp nhận của người dùng cụ thể

Hiệu quả của một phương pháp tránh thai được tính bằng chỉ số Pearl.

Chỉ số Pearl được định nghĩa là số thai kỳ quan sát thấy trên 100 năm phụ nữ [1].

Năm 1933, Raymond Pearl đề nghị một phương pháp để mô tả tính hiệu quả của một phương pháp tránh thai: Chỉ số Pearl (Pearl Index) (PI).

Dù đã hơn 80 năm qua, nhưng chỉ số Pearl PI hiện vẫn được dùng rộng rãi do rất đơn giản.

Đơn vị của PI là số thai kỳ thấy được trong 100 năm phụ nữ (Hundred Woman Years) (HWY).

Có hai cách tính Chỉ số Pearl:

- Chỉ số Pearl = [Số thai kỳ quan sát thấy: Tổng số chu kỳ thực tế đã quan sát] x 1200
- Chỉ số Pearl = [Số thai kỳ quan sát thấy: Tổng số chu kỳ thực tế đã quan sát] x 1300

PI thể hiện tính hiệu quả của một phương pháp tránh thai trong trường hợp sử dụng hoàn hảo.

Trong trường hợp sử dụng không hoàn hảo, thường thì người ta không dùng PI.

Đôi khi, người ta dùng PI để so sánh hiệu quả của 2 phương pháp tránh thai khác nhau với nhau.

Tính hiệu quả của phương pháp lệ thuộc vào bản thân của phương pháp, đồng thời cũng bị thay đổi theo tình trạng thể chất của người dùng cụ thể.

[1] Lưu ý: 100 năm, mỗi năm có 13 chu kỳ 28 ngày

Hình 1: Hiệu quả của các phương pháp tránh thai
Tính hiệu quả của một phương pháp tránh thai được thể hiện qua chỉ số Pearl. Các phương pháp tránh thai có chỉ số Pearl thấp nhất là các phương pháp có hiệu quả cao nhất.
Trong số các phương pháp tránh thai tạm thời, que cấy phóng thích chậm progestogen, dụng cụ tử cung phóng thích chậm progestogen và dụng cụ tử cung chứa đồng là các phương pháp hiệu quả nhất.
Thuốc tiêm phóng thích chậm progestogen, viên estrogen-progestogen phối hợp, vòng đặt âm đạo phóng thích chậm estrogen-progestogen cũng có hiệu quả tránh thai khá cao.
Nguồn: wikipedia.org

Tính an toàn của một phương pháp tránh thai được WHO xếp theo các mức độ giới hạn việc dùng, từ loại 1 đến 4.

Mỗi phương pháp tránh thai đều có thể có tác động ngoài tránh thai. Phương pháp có thể làm thay đổi tình trạng sức khỏe của người dùng theo chiều hướng xấu đi hoặc có thể gây hại cho người dùng. Vì thế, khi quyết định dùng một phương pháp tránh thai, phải cân nhắc giữa hiệu quả tránh thai và những bất lợi mà phương pháp này có thể gây ra cho người dùng cụ thể.

Hầu hết các hướng dẫn tránh thai hiện đại đều không còn dùng các từ "chỉ định" và "chống chỉ định" khi nói về các phương pháp tránh thai.

Một cách hiển nhiên, "chỉ định" dùng một phương pháp tránh thai là để tránh thai. Nói đến "chỉ định" là không cần thiết.

Khi đã có ý định tránh thai thì chỉ còn lại vấn đề lựa chọn. Khi lựa chọn, cần cân nhắc giữa lợi ích và khả năng gây hại cho người dùng cụ thể của phương pháp. Vì thế, các khuyến cáo thường nói đến các điều kiện mà trong đó việc dùng bị giới hạn (các điều kiện giới hạn việc dùng phương pháp).

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, các điều kiện giới hạn việc dùng một phương pháp tránh thai nào đó được chia ra 4 loại (categories):

1. Loại 1: có thể dùng mà không có vấn đề phải lo ngại
2. Loại 2: có thể dùng, bởi lợi ích tránh thai là vượt trội so với các nguy cơ lý thuyết có thể có
3. Loại 3: một cách tổng quát, sự tồn tại của nguy cơ về mặt lý thuyết là lớn hơn lợi ích tránh thai của phương pháp
4. Loại 4: nguy cơ khi dùng trong điều kiện đó là rõ ràng, không nên dùng phương pháp này cho người dùng cụ thể đó

Nói một cách khác, có thể xem loại 4 gần giống như một "chống chỉ định", xem loại 3 gần giống như một "chống chỉ định tương đối". Tuy nhiên, ý nghĩa của các thuật ngữ "chống chỉ định" và "chống chỉ định tương đối" hoàn toàn bị thay đổi khi thay chúng bằng thuật ngữ "điều kiện dùng bị giới hạn loại 4" và "điều kiện dùng bị giới hạn loại 3".

Tính kinh tế của một phương pháp tránh thai được xét trên 2 mặt: đối với cá nhân và tổng chi phí cho cộng đồng.

Tính kinh tế của một phương pháp không đồng nghĩa với thành giá của phương pháp.

Thành giá của một đơn vị của phương tiện tránh thai có thể thấp, nhưng cần phải xét đến những khoản chi phí mà cộng đồng phải gánh chịu để theo dõi, xử lý các vấn đề phát sinh. Ví dụ cụ thể như khi nói đến tính kinh tế của dụng cụ tử cung tránh thai chứa đồng (Cu-IUD), phải xét đến giá thành của một đơn vị dụng cụ tử cung (thường rất thấp), nhưng phải kể đến cả chi phí khám định kỳ để theo dõi và xử lý như thất bại tránh thai, chi phí vận hành phòng khám trong 10 năm sau đó để theo dõi dụng cụ tử cung, chi phí cho phẫu thuật lấy dụng cụ tử cung di trú lạc chỗ …

Chỉ có người dùng quyết định chọn cho mình phương thức tránh thai phù hợp với hoàn cảnh cá nhân, gia đình, xã hội.

Nếu chỉ dựa trên tính hiệu quả, tính an toàn và tính kinh tế thì một người dùng sẽ có nhiều lựa chọn, nhất là trong trường hợp người dùng không có bất cứ một vấn đề nào đặc biệt gây giới hạn việc dùng phương pháp tránh thai ở loại 3 và loại 4.

Khi đó, người dùng sẽ phải chọn một trong các phương pháp tránh thai có giới hạn việc dùng ở loại 1 (và có thể là loại 2) căn cứ trên tính phù hợp của phương pháp cho người dùng cụ thể đó.

Người dùng cụ thể là người dùng với tất cả những đặc điểm tâm lý, đặc điểm sinh lý, đặt trong mối quan hệ tổng hòa của lối sống, quan hệ gia đình, kế hoạch sinh con, quan hệ xã hội, quan hệ nghề nghiệp… Trong cùng một điều kiện thể chất, một phương pháp có thể phù hợp với một người dùng cụ thể này mà không phù hợp với một người dùng cụ thể khác.

Tiến trình tư vấn lựa chọn một biện pháp tránh thai diễn ra theo trình tự:

1. An toàn
2. Hiệu quả
3. Phù hợp

Khi tư vấn lựa chọn một phương pháp tránh thai, người tư vấn nên thực hiện theo qui trình sau:

1. Sàng lọc về tính an toàn: Hỏi chi tiết về các yếu tố giới hạn sử dụng của phương pháp: Có hay không một nguy cơ huyết khối? Có hay không một nguy cơ mạch máu? Có hay không một nguy cơ nhiễm trùng? Có hay không một giới hạn sử dụng đặc biệt như bệnh lý lệ thuộc steroid, đang dùng thuốc thúc đẩy hoạt động men gan, xuất huyết tử cung bất thường, thống kinh nghiêm trọng… Nếu có vấn đề giới hạn việc dùng phương pháp, cần phải xem nó có bị xếp vào loại 3 hay 4 không. Nếu việc dùng có rơi vào giới hạn ở loại 3 hay 4, không nên đưa phương pháp này vào danh sách (menu) đề nghị người dùng lựa chọn. Người tư vấn cũng nên tìm hiểu đặc điểm lối sống, mối quan hệ cá nhân, gia đình và xã hội, để có một ý niệm về tính phù hợp.
2. Thiết lập một danh sách theo thứ tự ưu tiên: Sau khi hỏi xong các câu hỏi sàng lọc và khám để xác nhận các yếu tố bất thường, cần thiết lập một danh sách các phương pháp tránh thai có thể được dùng theo thứ tự ưu tiên. Trong danh sách này, ưu tiên được dành cho các phương pháp có giới hạn việc dùng ở loại 1, theo thứ tự hiệu quả giảm dần, kế đến là các phương pháp có giới hạn việc dùng ở loại 2, cũng theo thứ tự hiệu quả giảm dần. Các phương pháp được đề nghị buộc phải kèm theo các tư vấn một cách trung thực và đầy đủ về nguyên lý dùng và các tác dụng ngoại ý của phương pháp. Danh sách này có thể kèm theo các bình luận chi tiết về tính phù hợp, dựa trên các đặc điểm của người dùng.
3. Lựa chọn của người dùng: Người dùng sẽ thực hiện việc chọn lựa phương pháp phù hợp với các đặc điểm cá nhân, gia đình và xã hội của mình, từ danh sách được người tư vấn đề nghị.
4. Chỉ định dùng một phương tiện cụ thể: Sau khi người dùng đã lựa chọn xong phương pháp, người cung cấp dịch vụ tránh thai sẽ thực hiện việc chọn lựa phương tiện tránh thai cụ thể, thực sự phù hợp cho người dùng: loại thương phẩm có hàm lượng nào? loại thương phẩm nào hiện có một cách ổn định trên thị trường? kích cỡ dụng cụ tử cung?…

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

2. WHO: Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th Ed, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Các nguyên lý của tránh thai bằng cách dùng nội tiết ngoại sinh
Estrogen tổng hợp và Progestogen

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

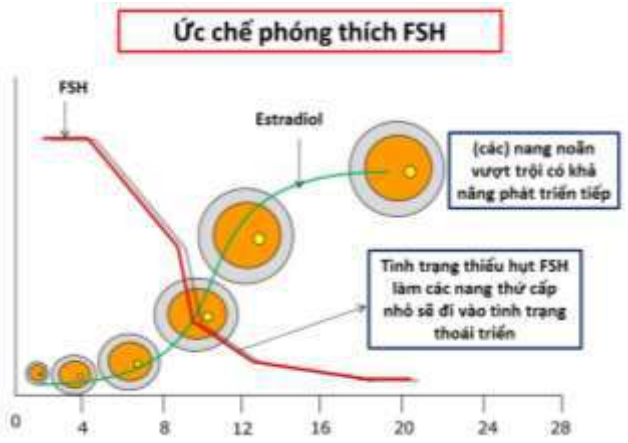
1. Trình bày các điểm khác biệt giữa 17-β estradiol và 17-α ethinyl estradiol
2. Trình bày các điểm khác biệt giữa Δ4-progesterone và các progestogen
3. Lý giải được việc sử dụng các steroid sinh dục nguồn gốc tổng hợp cho mục đích tránh thai
4. Trình bày được các nguy cơ liên quan đến việc dùng steroid sinh dục ngoại sinh trong mục đích tránh thai

ESTROGEN

Nguyên lý thứ nhất của tránh thai nội tiết: cần đưa một lượng lớn E_2 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là phong tỏa hoàn toàn sự tiết FSH của tuyến yên, và đạt mục tiêu cuối là có được các chu kỳ không có nang noãn vượt trội.

17-β hydroxy estradiol (E_2) là hormone thiên nhiên, do tế bào hạt của các noãn nang thứ cấp sản xuất.

Trong chu kỳ buồng trứng tự nhiên, dưới tác động của FSH, các nang noãn thứ cấp phát triển sẽ phóng thích E_2 vào máu ngoại vi, làm nồng độ E_2 trong máu ngoại vi tăng dần. FSH là động lực của phát triển noãn nang. Sự tăng dần của nồng độ E_2 sẽ dẫn đến phản hồi âm của E_2 trên tuyến yên, ức chế sự phóng thích FSH. Lượng FSH giảm dần gây hệ quả trực tiếp là sự thoái triển của các nang noãn thứ cấp không có khả năng tiếp nhận đủ FSH. Chỉ còn một nang noãn duy nhất, mang nhiều thụ thể với FSH nhất mới có đủ khả năng phát triển tiếp để trở thành nang de Graaf. Phản hồi âm của E_2 trên tuyến yên là động lực của chọn lọc noãn nang.



Hình 1: Estradiol là hormone của chọn lọc noãn nang
Trong chu kỳ tự nhiên, feed-back thứ nhất của estradiol trên tuyến yên là một feed-back âm, làm giảm sản xuất FSH từ tuyến yên, gây ra sự chọn lọc noãn nang.
Nguồn: slideshare.net

Nếu đưa E_2 ngoại sinh vào cơ thể để tạo ra một nồng độ E_2 cao, thì nồng độ cao nhân tạo của E_2 sẽ dẫn đến phản hồi âm trên tuyến yên. Nếu nồng độ E_2 nhân tạo lên đến mức rất cao thì sản xuất FSH từ tuyến yên hầu như bị triệt tiêu. Khi đó, tất cả mọi noãn nang thứ cấp, dù có sở hữu hay không một lượng lớn thụ thể với FSH, cũng không còn khả năng bắt đủ FSH để phát triển. Chu kỳ buồng trứng sẽ kết thúc bằng sự thoái triển của mọi noãn nang mà không có nang noãn vượt trội được chọn lọc. Nếu E_2 ngoại sinh được dùng với liều lượng thấp hơn liều ức chế hoàn toàn thì sự ức chế sẽ dẫn đến phát triển noãn nang không hoàn toàn. Trong trường hợp này, các nang noãn có thể sẽ bắt đầu đi vào phát triển, nhưng sẽ không có nang noãn vượt trội do hàm lượng không đủ cao của FSH lưu hành.

Như vậy, nguyên lý thứ nhất của tránh thai nội tiết là: cần phải đưa một lượng lớn E_2 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là phong tỏa hoàn toàn sự tiết FSH của tuyến yên và để đạt mục tiêu cuối cùng là có được các chu kỳ không có nang noãn vượt trội sẵn sàng cho phóng noãn.

Trong chu kỳ buồng trứng tự nhiên, FSH sẽ đạt đỉnh vào N6 của chu kỳ. Nếu E_2 ngoại sinh được dùng muộn, sau khi FSH tự nhiên đã đạt đỉnh sinh lý thì sự ức chế cũng sẽ dẫn đến phát triển noãn nang không hoàn toàn. Như vậy, để triệt tiêu hoạt động chế tiết FSH của buồng trứng, E_2 cần phải được dùng càng sớm càng tốt trong chu kỳ, ngay từ trong các ngày đầu của chu kỳ kinh nguyệt.

Nếu muốn thực hiện tránh thai qua đường uống thì ethinyl estradiol là phân tử estrogen thích hợp nhất để đạt được mục đích này.

Muốn sử dụng được E_2 vào mục đích tránh thai, cần phải đưa một lượng lớn E_2 ngoại sinh vào cơ thể, sao cho các phân tử E_2 vẫn giữ nguyên cấu trúc cũng như tính khả dụng sinh học của nó.

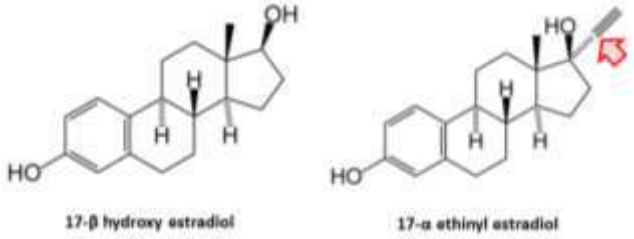
Nếu E_2 được đưa vào cơ thể bằng đường uống, nó sẽ được hấp thu, rồi theo tĩnh mạch cửa về gan. Tại gan, E_2 nhanh chóng bị chuyển hóa và bất hoạt sau lần qua gan đầu tiên (hiệu ứng qua gan lần đầu). Muốn tránh được hiệu ứng qua gan lần đầu, có thể chọn một trong hai cách:

1. Phải thay đổi đường dùng sang đường ngoài tiêu hóa
2. Dùng một cách nào đó bảo vệ phân tử E_2 không bị hủy hoại bởi hiệu ứng qua gan lần đầu.

Nếu chọn đường ngoài tiêu hóa, thì cần phải giải bài toán liên quan đến việc đưa một lượng lớn E_2 vào cơ thể một cách thường xuyên và dài hạn, mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho người dùng. Nhiều dạng bào chế đã từng được thử nghiệm cho mục tiêu tránh thai như miếng dán da phóng thích chậm E_2, các dạng tiêm bắp phóng thích dài

hạn E_2… nhưng tất cả đều không nhận được sự ủng hộ của người dùng do có quá nhiều bất tiện liên quan đến việc dùng ngoài đường tiêu hóa.

Nếu chọn đường tiêu hóa, nhất thiết phải thay đổi cấu trúc phân tử E_2. Phân tử E_2 có thể được thay đổi bằng nhiều cách như ester hóa (estradiol valerate), gắn thêm nhóm chức (17-α ethinyl estradiol, mestranol), hay vi hạt mịn (micronized estradiol). Sau khi được hấp thu ở đường tiêu hóa, các phân tử đã chuyển đổi được vận chuyển đến gan, ở đó chúng sẽ được hoàn nguyên thành E_2.



Hình 2a: (trái) Phân tử 17-β hydroxy estradiol (estradiol tự nhiên)
Phân tử E_2 có một chức rượu ở vị trí 17-β, sẽ bị hủy khi qua gan.

Hình 2b: (phải) Phân tử 17-α ethinyl estradiol (EE)
EE có cấu trúc giống hệt E_2, ngoại trừ việc có thêm một chức Ethinyl ở vị trí C_{17} trên khung steroid (mũi tên đỏ). Việc thay thế chức rượu bằng chức ethinyl ở vị trí 17-α này đảm bảo các đặc tính sinh hóa của EE là chống được hiện tượng qua gan lần đầu để được tái sử dụng trong chu trình gan-ruột.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Một điểm quan trọng nữa cần lưu ý là dược lực học và dược động học của các dạng bào chế này không như nhau. Dạng ester và dạng vi hạt mịn phải được dùng nhiều lần trong ngày để có thể duy trì nồng độ đủ cao E_2, trong khi đó 17-α ethinyl estradiol (EE) có thể duy trì ở nồng độ đủ cao E_2 trong máu bằng một lần dùng duy nhất trong ngày.

EE có được đặc tính này là do chu trình tái sử dụng của EE tại tá tràng và hỗng tràng. Các phức bộ EE gắn đường được bài thải theo đường mật vào tá tràng. Hệ vi khuẩn tá tràng sẽ lấy đường ra khỏi phức bộ EE-đường, hoàn nguyên EE để được tái hấp thu. Chu trình gan-ruột là điều kiện quan trọng đảm bảo cho EE có tác dụng kéo dài đến 24 giờ, sau một lần dùng duy nhất hàng ngày. Nhờ đặc điểm này mà EE có thể được dùng với mục đích tránh thai. Mọi thay đổi của khuẩn hệ ruột sẽ ảnh hưởng đến dược động học của EE.

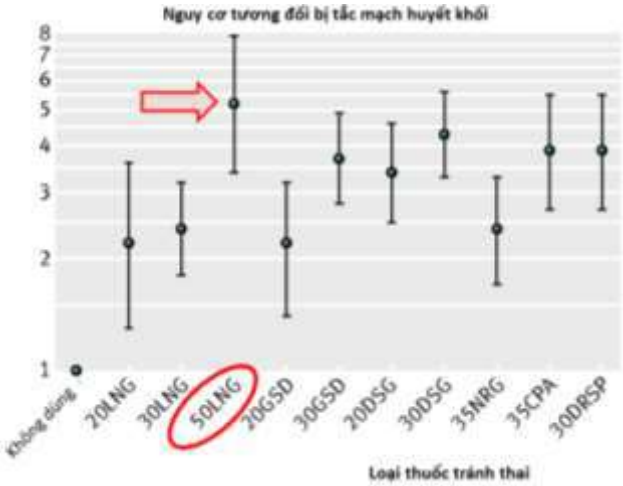
> EE có thể gây thuyên tắc mạch do huyết khối.
>
> Nguy cơ thuyên tắc mạch do huyết khối của EE lệ thuộc chủ yếu vào cơ địa và một phần vào liều của EE.

Tuy nhiên, việc dùng EE liên quan đến một tác dụng phụ nghiêm trọng. EE có khả năng gây tăng đông, dẫn đến hình thành huyết khối. Khả năng xuất hiện của huyết khối khi dùng EE xuất hiện thường xuyên với những liều EE cao, lớn hơn 35 µg mỗi ngày.

Khi giảm liều EE xuống còn ≤ 35 µg mỗi ngày, khả năng xuất hiện huyết khối có giảm đi, nhưng không bị triệt tiêu, do nó còn lệ thuộc vào yếu tố cơ địa như các đột biến tăng đông máu, tiền sử, bệnh lý van tim …

Khi giảm liều EE xuống còn thấp hơn 20 µg mỗi ngày, ta sẽ mất đi khả năng ức chế tuyến yên. Hệ quả là các nang noãn thứ cấp có thể được chọn lọc, nhưng chưa đủ FSH để trở thành nang de Graaf. Chúng có thể trở thành nang de Graaf bất cứ lúc nào, khi nồng độ FSH bị vượt ngưỡng.

Cần nhớ rằng việc giảm liều EE xuống rất thấp cũng không loại bỏ hoàn toàn nguy cơ huyết khối.



Hình 3: 17-α ethinyl estradiol và nguy cơ tương đối (RR) xảy ra huyết khối, theo hàm lượng EE và theo loại progestogen
Nguy cơ tắc mạch do huyết khối có liên quan đến việc sử dụng EE. Mọi chế phẩm có chứa EE đều làm tăng nguy cơ bị tắc mạch do huyết khối.
Liều 50 µg (mũi tên đỏ) EE mỗi ngày liên quan đến nguy cơ cao của tắc mạch do huyết khối.
Với liều dùng ≤ 35µg EE mỗi ngày, ta không ghi nhận được sự sự khác biệt về nguy cơ huyết khối với các liều dùng EE khác nhau, tuy nhiên lại ghi nhận thấy có sự khác biệt khi quan tâm đến loại progestogen được dùng trong công thức. Nguy cơ gia tăng của thuyên tắc mạch do huyết khối với một số loại progestogen có lẽ liên quan đến khả năng chuyển hóa thành EE của progestogen hơn là liên quan đến bản thân của progestogen.
Ghi chú: viết tắt tên các progestogen

LNG: Levonorgestrel	GSD: Gestodene
DSG: Desogestrel	NRG: Norgestimate
CPA: Cyproterone Acetate	DRSP: Drosperinone

Nguồn: bmj.com

> EE có thể gây tăng nguy cơ xơ vữa mạch máu.
>
> Nguy cơ này lệ thuộc vào liều của EE, cơ địa và các yếu tố tùy hành khác.

EE còn làm tăng nguy cơ xảy ra xơ vữa mạch máu. Nguy cơ này lệ thuộc chủ yếu vào cơ địa, nhất là tuổi và sự hiện diện các yếu nguy cơ như tiền sử đột quị, hút thuốc lá.

Hiện diện các yếu tố nguy cơ sẽ giới hạn chỉ định của EE trong tránh thai.

PROGESTOGEN

> Nguyên lý thứ nhì của tránh thai nội tiết: cần đưa một lượng lớn P4 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là ngăn chặn hoàn toàn sự xuất hiện đỉnh LH của tuyến yên và để đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn phóng noãn.

Δ4-Progesterone (P_4) là một hormone do hoàng thể sản xuất. Trong chu kỳ tự nhiên, tế bào hoàng thể sẽ phóng thích P_4 vào máu ngoại vi. Nồng độ P_4 tăng dần sẽ tạo phản hồi âm mạnh dần trên tuyến yên và hạ đồi, làm giảm dần sự phóng thích GnRH và LH, đồng thời gây ly giải hoàng thể.

Nếu đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể để tạo ra một nồng độ P_4 cao, thì nồng độ cao nhân tạo của P_4 sẽ dẫn đến phản hồi âm trên hạ đồi-yên. Nếu nồng độ P_4 nhân tạo lên đến mức rất cao thì sản xuất LH từ tuyến yên hầu như bị triệt tiêu. Do vắng mặt của LH, mọi noãn nang, kể cả các noãn nang giả định rằng đã được chọn lọc, cũng sẽ không thể đạt được đến trưởng thành cuối cùng để có thể trở thành nguồn cung cấp giao tử cái đơn bội. Chu kỳ sẽ kết thúc như là một chu kỳ không có phóng noãn.

Như vậy, nguyên lý thứ nhì của tránh thai nội tiết là: cần phải đưa một lượng lớn P_4 ngoại sinh vào cơ thể để đạt được mục tiêu trung gian là ngăn chặn hoàn toàn sự xuất hiện đỉnh LH của tuyến yên và để đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn phóng noãn.

Nguyên lý 3rd của tránh thai nội tiết: thời điểm bắt đầu và độ dài của việc đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể sẽ ảnh hưởng đến cửa sổ làm tổ, giúp đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn sự làm tổ của phôi, nếu có thụ tinh.

Trong chu kỳ tự nhiên, cửa sổ làm tổ được mở ra vào ngày thứ 5 sau khi bắt đầu có sự hiện diện của P_4, và đóng lại 5 ngày sau đó.

Nếu bắt đầu đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể sớm hơn thời điểm phóng noãn, thì cửa sổ làm tổ sẽ bị di dời ra phía trước. Khi đó, giả định rằng nếu phóng noãn và có thụ tinh thì phôi vẫn không thể làm tổ do cửa sổ làm tổ đã đóng lại ở thời điểm phôi thoát màng.

Cũng do tác dụng đối kháng estrogen của P_4, nếu đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể một cách liên tục và kéo dài, thì cửa sổ làm tổ sẽ đóng thường trực, nội mạc tử cung sẽ bị thay đổi theo chiều hướng không thể tiếp nhận phôi làm tổ.

Như vậy, nguyên lý thứ ba của tránh thai nội tiết là: thời điểm bắt đầu và độ dài của việc đưa P_4 ngoại sinh vào cơ thể sẽ ảnh hưởng đến cửa sổ làm tổ, giúp đạt mục tiêu cuối cùng là ngăn chặn sự làm tổ của phôi, nếu có thụ tinh.

Progestogen là một nội tiết tổng hợp, với đường dùng đa dạng, khả dụng cho mục đích tránh thai.

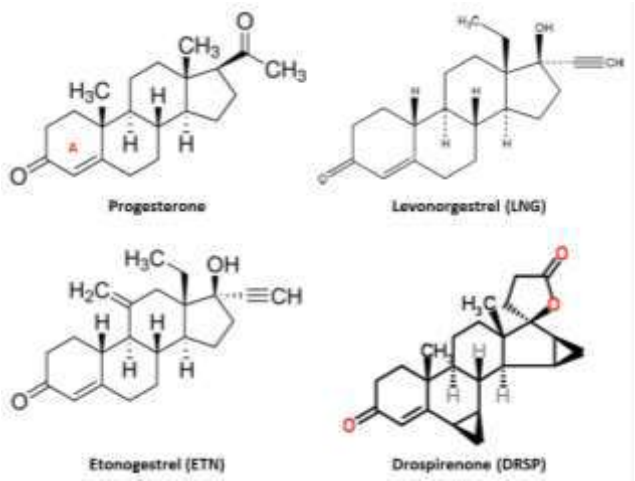
Tương tự E_2, muốn sử dụng được P_4 vào mục đích tránh thai, cần phải đưa một lượng lớn P_4 ngoại sinh vào cơ thể, sao cho các phân tử P_4 vẫn giữ nguyên tính khả dụng sinh học của nó.

Khi dùng qua đường uống, P_4 cũng chịu tác động của hiệu ứng qua gan lần đầu. Để tránh hiệu ứng này, ngày nay, người ta dùng progestogen, là tên gọi chung của các phân tử có tính năng tương tự với P_4, dùng qua đường ngoài tiêu hóa hoặc qua đường tiêu hóa nhưng không bị hủy hoại bởi hiệu ứng qua gan lần đầu.

Progestogen có khả năng gắn với thụ thể của P_4. Do gắn được trên thụ thể của P_4, các progestogen có chung đặc điểm là khả năng ức chế rất mạnh trên LH, hoạt tính mạnh trên nội mạc tử cung. Vì thế, chúng đóng vai trò không thể thay thế trong tránh thai bằng nội tiết ngoại sinh. Tùy cấu trúc phân tử mà các progestogen khác nhau có khả năng ức chế khác nhau trên LH. Khả năng gây biến đổi cửa sổ làm tổ cũng thay đổi theo loại progestogen.

Hóa dược hiện đại đã cung cấp được giải pháp cho việc đưa một lượng lớn progestogen vào cơ thể một cách thường xuyên và dài hạn, mà không gây ảnh hưởng bất lợi cho người dùng. Các hệ thống cho phép phóng thích dài hạn progestogen đã được dùng rộng rãi cho mục tiêu tránh thai. Các hệ thống này có hiệu quả tránh thai rất cao do cơ chế tác dụng nhiều tầng, nhưng phải đối mặt với các tác dụng ngoại ý liên quan đến việc bộc lộ dài hạn với progestogen mà không có E_2 đối kháng.

Hóa dược hiện đại cũng phát triển rất nhiều các dạng progestogen khả dụng qua đường uống. Điều này cho phép thực hiện sự kết hợp giữa EE và progestogen trong công thức của tránh thai nội tiết qua đường uống.



Hình 4: Progesterone và các progestogen
P_4 có khả năng gắn trên thụ thể của nó nhờ vào vòng **A** đặc trưng có 1 chức ketone và một nối đôi ở vị trí C_4. Mọi progestogen đều có khả năng gắn kết trên thụ thể của P_4 do có cấu trúc vòng A của khung steroid giống hệt với vòng A của P_4.
Các progestogen không bị ảnh hưởng bởi hiệu ứng qua gan lần đầu là nhờ vào chức ethinyl ở vị trí 17-α, ngoại trừ Drospirenone.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Hình 5: Progestogen là thành phần chủ lực của nhiều phương pháp tránh thai khác nhau, với progestogen đơn độc hay phối hợp với EE.

Hình 5a: (trên, trái) Dụng cụ tử cung tránh thai phóng thích chậm LNG.

Hình 5b: (trên, phải) Thuốc tránh thai khẩn cấp có LNG.

Hình 5c: (dưới, trái) Thuốc tránh thai uống hàng ngày chỉ chứa DSG.

Hình 5d: (dưới, phải) Thuốc tránh thai tiêm phóng thích chậm MPA.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Progestogen có tác dụng bất lợi trên chuyển hóa glucid. Nguy cơ này lệ thuộc vào loại progestogen.

Ngoài khả năng ức chế trên GnRH, LH và đối kháng estrogen, tất cả các progestogen đều có các hoạt tính khác như khả năng giữ muối, nam hóa, ảnh hưởng bất lợi trên chuyển hóa lipid và glucid. Do phải dùng dài hạn, nên nếu muốn được dùng trong tránh thai thì progestogen phải không có các tác dụng này, hoặc nếu có phải là ở mức tối thiểu. Các progestogen hiện hữu đều không gây giữ nước và muối, không gây nam hóa, nhưng vẫn còn một ít khả năng gây rối loạn chuyển hóa glucid. Dù chỉ là bất thường về sinh hóa của chuyển hóa carbohydrate, rối loạn này vẫn là một điểm cần phải lưu ý khi dùng progestogen trong tránh thai.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Tránh thai nội tiết: viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp (COCs)

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được thành phần của viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp
2. Trình bày được cơ chế của tác dụng tránh thai của viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp
3. Phân tích được tính hiệu quả của viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp
4. Phân tích được tính an toàn của viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp
5. Trình bày được các mức độ giới hạn việc dùng của viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp
6. Hướng dẫn được cách dùng viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp cho mục đích tránh thai

Tránh thai bằng estro-progestogen phối hợp đường uống (Combined Oral Contraceptive) (COCs) là một trong ba phương pháp tránh thai tạm thời phổ biến nhất. COCs là phương pháp tránh thai hiệu quả, an toàn, giá rẻ và dễ được chấp nhận.

Thành phần của viên thuốc tránh thai nội tiết estro-progestogen phối hợp (COCs) gồm có EE và progestogen.

Thành phần chính của COCs là 17α-Ethinyl Estradiol (EE) và một loại progestogen, khả dụng qua đường uống.

Cơ chế tránh thai của COCs là

1. Ngăn phát triển noãn nang
2. Ngăn phóng noãn
3. Làm nội mạc không tương thích cho làm tổ

COCs không tác động trên chiêu mộ noãn nang, do quá trình này không lệ thuộc FSH mà chỉ lệ thuộc vào autocrine và paracrine.

EE đảm bảo thực hiện cơ chế tránh thai sơ cấp (primary) của COCs là không để xảy ra hiện tượng phát triển noãn nang. EE tạo ra một nồng độ cao thường trực của E_2 huyết tương, duy trì thường trực phản hồi âm trên FSH của E_2, giữ cho nồng độ FSH huyết tương luôn ở mức thấp. Do nồng độ FSH được khống chế liên tục ở mức thấp nên sẽ không thể xảy ra hiện tượng phát triển noãn nang, bất chấp các noãn nang này đã được chiêu mộ.

Song song với cơ chế tránh thai sơ cấp của EE, progestogen còn đảm bảo thực hiện hai cơ chế tránh thai thứ cấp (secondary và back-up) khác của COCs là không để xảy ra hiện tượng phóng noãn và ngăn cản sự làm tổ của trứng thụ tinh.

Progestogen tạo ra áp lực thường trực trên chế tiết LH của tuyến yên, giữ cho nồng độ LH huyết tương luôn ở mức thấp. Do nồng độ LH được khống chế liên tục ở mức thấp, nên sẽ không thể xảy ra hiện tượng phóng noãn nếu như có noãn nang được chọn lọc.

Duy trì sự hiện diện liên tục và kéo dài của progestogen gây ra sự biến đổi nội mạc tử cung kiểu màng rụng hóa (decidualization), do không còn cửa sổ làm tổ nên sẽ không thể xảy ra hiện tượng làm tổ, trong trường hợp có phóng noãn có thụ tinh.

Các dạng thương phẩm của COCs khác nhau tùy theo hàm lượng EE và loại progestogen.

Các thương phẩm của COCs khác nhau ở hàm lượng EE trong mỗi viên thuốc và ở loại progestogen được dùng phối hợp với EE. Một cách tổng quát, có thể phân biệt 2 nhóm thương phẩm sau:

1. Nhóm các COCs mà mọi viên thuốc có hoạt chất đều có hàm lượng EE và progestogen hoàn toàn như nhau
2. Nhóm các COCs với các viên thuốc có hàm lượng nội tiết ngoại sinh thay đổi tùy theo pha

COCs mà mọi viên thuốc có chứa hoạt chất đều có hàm lượng EE và progestogen toàn hoàn toàn như nhau là dạng thương phẩm phổ biến và tiện dụng.

Hình 1: COCs với các viên thuốc giống nhau về hàm lượng hoạt chất 21 viên của vỉ Mercilon® đều chứa như nhau 150 µg DSG và 20 µg EE.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Các COCs thuộc nhóm thương phẩm mà mọi viên thuốc có chứa hoạt chất đều có hàm lượng EE và progestogen toàn hoàn toàn như nhau lại được phân biệt thành 2 nhóm nhỏ, tùy theo hàm lượng EE:

- EE hàm lượng chuẩn: 30-35 µg EE trong mỗi viên
- EE hàm lượng thấp: 20 µg EE trong mỗi viên

Tùy theo hàm lượng EE, loại progestogen đi kèm có thể khác nhau. Thương phẩm có chứa hàm lượng càng thấp EE thì loại progestogen đi kèm cần phải có hoạt tính ức chế LH càng mạnh.

Các thương phẩm COCs phát triển theo chiều hướng giảm dần liều lượng EE nhằm giảm tác dụng phụ và theo chiều hướng sử dụng các progestogen chỉ có tác dụng chọn lọc trên LH và trên nội mạc tử cung.

Các COCs hiện đại thường chứa 30 µg EE và một progestogen chuyên biệt với các tác dụng có tính chọn lọc cao. Một số thương phẩm khác chứa 20 µg EE.

Các thương phẩm nhóm này được trình bày dưới 2 dạng:

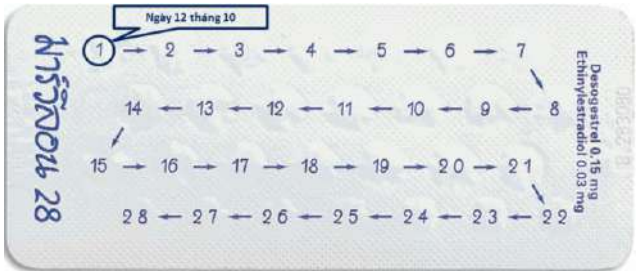
- Vỉ 21viên. Khi dùng dạng này, cần tuân thủ khoảng nghỉ 7 ngày không thuốc. Ưu điểm của dạng trình bày này là có thể bắt đầu vỉ thuốc bằng bất cứ viên nào.

Hình 2a: Dạng vỉ 21 viên giống nhau. Có thể bắt đầu với bất cứ viên nào.

Hình 2b: Mặt lưng của dạng trình bày vỉ 21 viên.
Do có thể bắt đầu bằng bất cứ viên nào nên người ta in các ngày trong tuần vào cả hai mặt của vỉ. Người dùng bắt đầu với viên có ghi ngày thích hợp. Ưu điểm của loại vỉ này là người dùng sẽ được báo động khi quên thuốc, do ngày ghi trên vỉ không trùng với thời điểm uống.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

- Vỉ 28viên, với 21 viên chứa hoạt chất nội tiết và 7 viên giả dược. Ưu điểm của dạng này là người dùng duy trì thói quen dùng thuốc hàng ngày.

Hình 3a: Dạng trình bày vỉ 28 viên (dạng 21+7)
21 viên đầu chứa nội tiết, giống hệt nhau. 7 viên cuối chỉ có giả dược.



Hình 3b: Mặt lưng của dạng trình bày vỉ 28 viên.
Vỉ thuốc phải được bắt đầu từ viên có thuốc đầu tiên và chỉ sang viên giả dược khi đã uống đủ 21 viên có chứa hoạt chất.
Do chỉ có thể bắt đầu bằng viên có hoạt chất, và phải uống liên tục đủ 21 viên có hoạt chất, nên người ta in thứ tự của các viên vào mặt sau.
Người dùng bắt đầu với viên có ghi số 1 và kết thúc bằng viên số 28.
Khi dùng bắt đầu một vỉ thuốc loại này, phải ghi ngày vào cạnh số 1 để giới hạn việc quên thuốc mà không biết.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Độ dài khoảng không thuốc HFI thay đổi tùy loại COCs. Với COCs cổ điển, độ dài của HFI là 7 ngày.

Khoảng không thuốc (Hormone Free Interval) (HFI) là khoảng thời gian người dùng không uống nội tiết ngoại sinh. Cần phải có HFI để "rửa sạch" hormone ngoại sinh, tạo ra một hành kinh "nhân tạo" do ngưng hormone, nhằm tránh các tác dụng ngoại ý trên nội mạc tử cung của việc dùng liên tục hormone ngoại sinh.

Vấn đề lớn nhất của khoảng HFI là việc không có EE trong một khoảng thời gian dài có nguy cơ dẫn đến sự hiện diện của 1 nang noãn vượt trội sẵn sàng cho phóng noãn.

Với các COCs có hàm lượng EE từ 20 µg EE trở lên, khoảng HFI dài 7 ngày là đủ để không xảy ra phát triển nang noãn. HFI dài hơn 7 ngày làm tăng mạnh khả năng xuất hiện nang noãn vượt trội.

Các COCs có hàm lượng EE dưới 20 µg đặt ra các vấn đề chuyên biệt về sử dụng liên quan đến việc phải rút ngắn khoảng không thuốc (HFI).

Riêng các COCs với hàm lượng EE dưới 20 µg sẽ gặp vấn đề lớn là do nồng độ EE rất thấp, nên trong khoảng thời gian có thuốc, các nang noãn vẫn không hoàn toàn bị ức chế, mà luôn ở tại ranh giới sẵn sàng để trở thành nang noãn vượt trội. Vì thế, khi giảm hàm lượng EE xuống thêm nữa, còn dưới 20 µg thì buộc phải thu ngắn HFI.

Trong công thức COCs chứa 10 µg EE, HFI phải được rút ngắn xuống còn 4 ngày tạo ra định dạng vỉ 24+4, với một progestin ức chế LH mạnh (với nhiều tác dụng phụ của progestin). Nếu dùng một progestin ức chế LH kém hơn (với ít tác dụng phụ của progestin hơn), buộc phải thu ngắn hơn nữa HFI, tạo ra định dạng 24+2+2.

Như vậy, hệ quả của giảm hàm lượng EE trong COCs là tạo ra các định dạng mới với HFI ngắn và nhiều pha hơn.

COCs với các viên thuốc có hàm lượng nội tiết ngoại sinh thay đổi theo nhiều pha ít phổ biến do đòi hỏi sự tuân thủ cao hơn khi dùng thuốc.

Thực ra thì có 2 lý do hình thành COCs nhiều pha.

Lý do cổ điển là tạo ra một chu kỳ nhân tạo với môi trường nội tiết gần giống với biến đổi sinh lý của chu kỳ. Khái niệm này hình thành khi các COCs với hàm lượng EE cao hơn 30 µg còn phổ biến.

Ngày nay, các COCs nhiều pha được thiết kế dựa trên khái niệm này đã không còn tồn tại nữa.

Khái niệm và cũng là lý do chủ yếu để thiết kế COCs nhiều pha kiểu 24+2+2 như Lo Loestrin® 10 là do các vấn đề liên quan đến HFI.

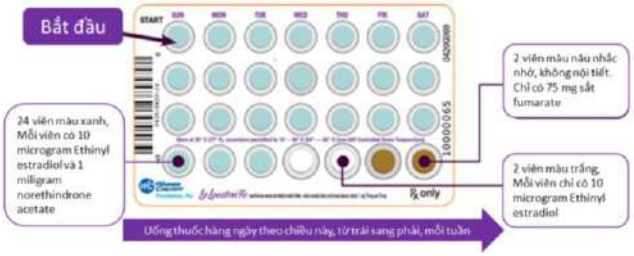
Các COCs này đòi hỏi sự tuân thủ nghiêm ngặt khi dùng.

Cho đến hiện nay, vẫn còn rất hiếm các thương phẩm COCs chứa 15µg EE hay thấp hơn nữa được lưu hành trên thị trường, do tính ổn định kém và do nhiều tác dụng phụ [1].

[1] Do có phát triển noãn nang nên thường thấy có các triệu chứng của hiện tượng mất cân bằng giữa estrogen và progesterone, gây nên các triệu chứng khó chịu của tình trạng cường estrogen tương đối.

Khả năng thất bại cao hơn định dạng chuẩn, cường estrogen tương đối, ra huyết bất thường do mất cân bằng estrogen-progesterone là các vấn đề mà các viện COCs có hàm lượng cực thấp EE phải đối mặt.

Hình 4: Minesse® chứa 15 µg EE mỗi viên có định dạng 24+4
Liều cực thấp EE gây hệ quả là ức chế FSH không tuyệt đối, dẫn đến việc noãn nang có thể phát triển và ở giới hạn mấp mé khả năng được chọn lọc. Do đó, HFI của Minesse® là 4 ngày.
Nguồn: contraceptions.org



Hình 5: Lo Loestrin® chứa 10 µg EE mỗi viên có định dạng 24+2+2
HFI của progestogen là 4 ngày và HFI của EE chỉ có thể là 2 ngày, thay vì 7 ngày cho cả EE và progestogen như trong các định dạng chuẩn 21 viên.
Nguồn: Warner Chilcott pharmaceutical

COCs là biện pháp tránh thai hiệu quả. Chỉ số Pearl là 9 HWY. Hiệu quả thực tế thay đổi theo tuân thủ dùng thuốc.

Do cơ chế tránh thai nhiều tầng, COCs có hiệu quả tránh thai rất cao. Trong trường hợp người dùng lý tưởng, tuân thủ đúng cách dùng, thì hiệu quả tránh thai lý thuyết của COCs là khoảng 9 thai kỳ trên 100 năm phụ nữ (hundred woman years) (HWY).

Tuy nhiên, hiệu quả thực tế của tránh thai của COCs thấp hơn hiệu quả lý thuyết khá nhiều. Các yếu tố làm giảm hiệu quả tránh thai của COCs gồm

- Bắt đầu vỉ thuốc muộn trong chu kỳ, khi đã có sự hiện diện của noãn nang vượt trội
- Không tuân thủ giờ uống thuốc
- Quên uống thuốc
- Khoảng nghỉ không thuốc (HFI) bị kéo dài
- Dùng thuốc có tương tác chéo với hormone
- Dùng kháng sinh như điều trị lao với rifampicin…

Các yếu tố này làm suy giảm ức chế trên gonadotropin, ảnh hưởng trên cả cơ chế tránh thai sơ cấp lẫn cơ chế tránh thai thứ cấp của COCs.

COCs là một biện pháp tránh thai an toàn. Tác dụng bất lợi liên quan chủ yếu đến thành phần EE.

EE trong COCs là yếu tố chính gây nên các tác dụng bất lợi của COCs. Do EE có liên quan đến nguy cơ gây thuyên tắc mạch và xơ vữa mạch máu, nên sự hiện diện của nó quyết định các yếu tố giới hạn chỉ định của COCs.

Một cách tổng quát, khi thành phần EE càng cao thì tính ổn định của chu kỳ và hiệu quả tránh thai của COCs càng cao, đổi lại nguy cơ thuyên tắc mạch do huyết khối và nguy cơ đột quị sẽ càng tăng.

Thương phẩm COCs càng chứa ít EE thì sẽ càng mất đi tính ổn định của chu kỳ. Người dùng các thương phẩm COCs với 20µg EE phải tuân thủ thật tốt việc dùng thuốc. Khi đó, bất cứ một sai sót nào xảy ra khi dùng thuốc sẽ dễ dàng dẫn đến thất bại.

Progestogen cũng tạo ra một số giới hạn của chỉ định của COCs, chủ yếu liên quan đến đường mật và chuyển hóa carbonhydrate. Thêm vào đó, thành phần progestogen trong viên thuốc có thể làm phát sinh ra các tác dụng ngoại ý. Khi có tác dụng ngoại ý liên quan đế một loại progestogen nhất định, nên nghĩ đến việc thay đổi sang thương phẩm COCs khác có chứa loại progestogen phù hợp hơn cho mỗi cá nhân.

Theo WHO, trong phần lớn trường hợp, việc dùng COCs được xếp loại 1 hay 2.

Dùng COCs hiếm khi được xếp loại 3 hay 4.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [2], các yếu tố giới hạn việc dùng của COCs gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

- Liên quan đến thuyên tắc mạch do huyết khối: người có tiền sử tắc mạch huyết khối, người có bệnh van tim hậu thấp với biến chứng, trong vòng 6 tuần đầu hậu sản nếu có cho con bú mẹ, trong vòng 3 tuần đầu hậu sản nếu không cho con bú mẹ và có yếu tố nguy cơ khác của thuyên tắc mạch, người có đột biến tăng đông máu.
- Liên quan đến xơ vữa mạch máu: người có yếu tố nguy cơ của xơ vữa mạch máu, người có cao huyết áp, người có tiền sử đột quị, người ≥ 35 tuổi và có hút thuốc lá ≥ 15điếu/ngày, lupus ban đỏ có kháng thể kháng phospholipid, migraine nặng với biến chứng, tiểu đường có biến chứng.
- Liên quan đến các bệnh lý lệ thuộc estrogen hoặc bị tăng nặng bởi progestogen: ung thư vú đang diễn tiến, viêm gan, u tế bào gan.

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Liên quan đến thuyên tắc mạch do huyết khối: Từ sau 6 tuần hậu sản đến hết 6 tháng nếu có cho con bú mẹ, trong vòng 3 tuần đầu hậu sản nếu không cho bú mẹ và có yếu tố nguy cơ khác của thuyên tắc mạch, từ 3 tuần đầu hậu sản đến hết 6 tuần nếu không cho con bú mẹ và có yếu tố nguy cơ khác của thuyên tắc mạch

[2] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 111-133.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

- Liên quan đến xơ vữa mạch máu: người có tiền sử cao huyết áp, người có cao huyết áp hiện đang ổn định với thuốc chống tăng huyết áp, người ≥ 35 tuổi và có hút thuốc lá < 15điếu/ngày, người ≥ 35 tuổi có migraine
- Liên quan đến các bệnh lý lệ thuộc estrogen hoặc bị tăng nặng bởi progestogen: ung thư vú đang điều trị và đã khỏi hơn 5 năm, bệnh lý đường mật, đang điều trị động kinh.
- Người dùng nhóm Rifampicin cần cân nhắc khi dùng COCs do thuốc bị mất hoạt lực bởi rifampicin.

COCs có thể có một số tác dụng ngoại ý, tuy nhiên chỉ một số trường hợp hiếm hoi là phải ngưng thuốc .

Thuật ngữ tác dụng ngoại ý (side effects) thường được dùng để thể hiện các tác dụng ngoài tránh thai, nhưng không đe dọa người dùng COCs.

Tác dụng ngoại ý của COCs thường do mất cân bằng giữa tính estrogen và tính progestogen. Mỗi cá thể thường có thể tạng nội tiết khác nhau, nên sẽ có mức độ nhạy cảm khác nhau với các loại nội tiết tổng hợp ngoại sinh khác nhau. Vì thế, trong phần lớn các trường hợp, người dùng COCs không cần phải ngưng thuốc khi có tác dụng ngoại ý, mà chỉ cần chuyển đổi sang một thương phẩm khác có hàm lượng EE khác đi hoặc có một loại progestogen khác.

Tác dụng ngoại ý phổ biến của COCs là:

- Thay đổi tính chất của hành kinh dưới nhiều hình thức như thay đổi lượng của máu kinh, độ dài kỳ kinh…
- Triệu chứng của cường estrogen tương đối như đau căng vú, nhức đầu, buồn nôn…
- Triệu chứng đến từ nguồn gốc androgen của progestogen dùng trong loại COCs đó như rụng tóc…

Ở người dùng COCs, rất hiếm khi tác dụng ngoại ý trở nên nghiêm trọng.

Vô kinh, nhức đầu nặng là những tình huống buộc phải đình chỉ việc dùng COCs và chuyển sang một phương pháp tránh thai tạm thời khác thích hợp hơn.

Các biến chứng của COCs như tắc mạch sâu, bệnh lý mạch máu là tình huống buộc phải ngưng COCs.

Người dùng COCs phải tuân thủ cách dùng.

Cách dùng thay đổi tùy theo hàm lượng hoạt chất EE và Progestogen.

Phải tuân thủ hướng dẫn cho mỗi thương phẩm COCs.

Cách dùng COCs có định dạng chuẩn 21 viên
Hàm lượng EE trong mỗi viên ≥ 20 µg

Vỉ thuốc đầu tiên:

1. Uống viên đầu tiên của vỉ thuốc càng sớm càng tốt trong chu kỳ, trong vòng 3 ngày đầu của chu kỳ kinh.
2. Mỗi ngày uống một viên , vào cùng một giờ nhất định. Phải uống thuốc đúng giờ.
3. Không được quên thuốc
4. Tiếp uống thuốc theo chiều chỉ dẫn của các mũi tên, đến khi hết vỉ thuốc.
5. Khi uống xong viên cuối cùng của vỉ, nghỉ thuốc đúng 7 ngày.

Người dùng sẽ có kinh trong các ngày không uống thuốc này.

Các vỉ thuốc sau:

1. Viên đầu tiên được uống tròn 7 ngày sau khi chấm dứt vỉ thuốc trước đó (sau khi uống viên cuối cùng của vỉ thuốc trước, ngưng đúng 7 ngày, rồi bắt đầu uống ngay viên đầu tiên của vỉ thuốc mới).
2. Uống theo trình tự và điều kiện tương tự.

Một trong các nguyên nhân gây thất bại của COCs là các tình huống quên uống thuốc. Có rất nhiều cách để xử lý quên uống thuốc tránh thai.

Tất cả các cách xử lý quên thuốc đều dựa trên 3 nguyên tắc chính của khoảng HFI:

1. Nếu khoảng HFI dài hơn 24 giờ nhưng chưa đến 36 giờ thì ức chế noãn nang chưa bị ảnh hưởng nhiều
2. Nếu khoảng HFI dài hơn 7 ngày thì sẽ có nguy cơ hiện diện nang noãn trội. Noãn trội này sẽ tiếp tục phát triển và không còn bị thoái triển bởi sự giảm FSH do dùng COCs sau khi đã có nang noãn trội.
3. Nếu khoảng thời gian dùng thuốc chưa đến 7 ngày, thì sự ức chế trên phát triển noãn nang có thể chưa hoàn toàn. Nếu xảy ra quên thuốc khi uống thuốc chưa đủ 7 ngày liên tục thì sẽ có khả năng xuất hiện nang trội, thoát khỏi sự chi phối của các viên COCs sau đó.

Hai nguyên lý trên đây chỉ áp dụng cho các COCs có hàm lượng từ 20-35 µg EE. Chúng không áp dụng cho các trường hợp dùng COCs có hàm lượng EE nhỏ hơn 20 µg

Dựa trên các nguyên lý này có thể phân việc quên thuốc tránh thai ra các tình huống như sau:

Quên uống 1 viên thuốc, bất cứ thời điểm nào trong vỉ thuốc, phát hiện được trong ngày hôm sau: Uống ngay viên thuốc bị quên ngay khi phát hiện ra, sớm nhất có thể được. Đêm hôm đó, vẫn tiếp tục uống viên thuốc thường lệ. Tiếp tục đến hết vỉ. Không cần phải áp dụng tránh thai bổ sung.

Quên uống 2 viên thuốc của 2 ngày liên tiếp nhau. Cách xử lý lệ thuộc vào khoảng cách từ lúc vỉ thuốc được bắt đầu cho đến thời điểm quên thuốc:

1. Vỉ thuốc chỉ mới bắt đầu chưa đến 7 ngày.
2. Vỉ thuốc đã bắt đầu trên 7 ngày, và còn lại hơn 7 viên nữa mới kết thúc vỉ (*không tính* 2 viên bị quên).
3. Vỉ thuốc đã bắt đầu trên 14 ngày.

Khi vỉ thuốc chỉ mới bắt đầu chưa được 7 ngày, nguy cơ có một nang noãn vừa mới bứt phá lên trong khoảng HFI mới tạo ra do quên thuốc.

Khi đó, uống bù một viên bị quên ngay khi phát hiện ra, sớm nhất có thể được. Ngày hôm đó vẫn tiếp tục uống một viên. Từ ngày hôm sau, tiếp tục vỉ thuốc bình thường. Phải dùng một biện pháp tránh thai bổ sung nếu có giao hợp sau đó, cho đến khi đã bắt đầu thuốc lại tối thiểu 7 ngày.

Khi đã uống thuốc được tối thiểu 7 ngày, nguy cơ có một nang noãn bứt phá được là thấp.

Khi đó, uống bù ngay viên bị quên. Ngày hôm đó vẫn tiếp tục uống viên thuốc thường lệ. Từ ngày hôm sau, tiếp tục

vỉ thuốc bình thường. Không cần phải dùng biện pháp tránh thai bổ sung.

SOGC khuyên *nên* bắt đầu ngay vỉ mới sau khi chấm dứt vỉ hiện hành, không để có HFI.

Khi đã uống thuốc được hơn 2 tuần, nguy cơ có một nang noãn bứt phá được là thấp.

Tuy nhiên, số ngày thuốc còn lại là chưa đến 7 ngày. Do đó phải loại bỏ việc khoảng HFI sắp đến phải diễn ra sau chưa đầy 7 ngày có thuốc.

Có 2 cách:

Hoặc ngưng hẳn vỉ thuốc. Chờ có kinh. Ngày đầu của kinh sẽ bắt đầu ngay vỉ mới. Nói cách khác, sẽ bắt đầu vỉ thuốc mới đúng 7 ngày kể từ khi uống viên thuốc sau cùng.

Hoặc uống bù một viên ngay. Ngày hôm đó vẫn tiếp tục uống viên bị quên. Ngày hôm sau uống 2 lần 1 viên. Và buộc phải bắt đầu một vỉ mới ngay sau vỉ cũ, không có khoảng trống và chấp nhận không có kinh chu kỳ đó.

Ngoài hiệu quả tránh thai, COCs còn có khả năng bảo vệ người dùng đối với ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung

Khi dùng COCs, sẽ không có hiện tượng phóng noãn. Tình trạng không phóng noãn này làm giảm thiểu các sang chấn lặp lại trên vỏ buồng trứng. Vỏ buồng trứng không còn bị kích thích bởi sang chấn sẽ làm giảm nguy cơ bị ung thư biểu mô. Người ta ghi nhận rằng khả năng mắc ung thư buồng trứng sẽ giảm 50% nếu dùng COCs 5 năm và giảm 80% nếu dùng 10 năm.

Sự hiện diện thường trực của progestogen sẽ cân bằng tác dụng phát triển (proliferative) của estrogen. Tác dụng kháng estrogenic của progestin trong COCs dẫn đến hiệu quả làm giảm 20% nguy cơ ung thư nội mạc tử cung nếu dùng COCS 1 năm, giảm 60% nếu dùng 4 năm. Tác dụng bảo vệ này kéo dài đến 30 năm kể từ sau lần dùng cuối cùng của COCs.

Ngoài hiệu quả tránh thai, COCs còn làm giảm đau bụng kinh, làm giảm đau trong các dạng thức khác nhau của lạc tuyến nội mạc tử cung.

Những người bị đau bụng kinh, nguyên phát hay thứ phát, có thể chọn tránh thai bằng COCs để tranh thủ hiệu quả làm giảm đau bụng kinh của COCs[3].

Đối với đau trong các dạng thức khác nhau của lạc tuyến nội mạc tử cung (lạc tuyến nội mạc tử cung phúc mạc, lạc tuyến nội mạc tử cung thâm nhiễm sâu và bệnh tuyến-cơ tử cung), COCs là điều trị hàng thứ nhì, sau khi thất bại với NSAIDs.

Với những người thường xuyên bị hội chứng đau bụng-xuất huyết giữa kỳ kinh (mittel schmerz), dùng COCs để tránh thai sẽ giúp họ tránh được các phiền toái do phóng noãn gây ra vào thời điểm giữa chu kỳ.

COCs có thể được dùng cho các rối loạn kinh nguyệt liên quan đến phóng noãn, khi người này chưa có kế hoạch sanh con.

Với những người phóng noãn không đều đặn, thể hiện bằng chu kỳ kinh không đều kèm theo các dạng thức bất thường kinh nguyệt khác nhau, đồng thời không có nhu cầu hay chưa có kế hoạch sanh con, thì việc đưa vào cơ thể một cách đều đặn các hàm lượng steroid ngoại sinh thấpkhi dùng COCs sẽ làm giảm lượng máu kinh, tạo ra một chu kỳ giả, đều đặn.

Đối với người đang phải dùng các thuốc thuộc các nhóm barbiturates, benzodiazepines, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, sulfonamides, COCs được xếp vào nhóm có điều kiện sử dụng loại 3.

COCs có thể có tương tác thuốc với nhiều thuốc khác nhau, làm giảm hiệu quả tránh thai của COCs.

Một số thuốc có thể làm giảm hiệu quả tránh thai như barbiturates, benzodiazepines, phenytoin, carbamazepine, rifampicin, sulfonamides. Chúng làm giảm hiệu quả tránh thai do tác động thúc đẩy enzyme phụ trách chuyển hóa của progestogen4, đẩy nhanh tiến trình thoái giáng của progestogen.

Đối với người đang phải dùng các thuốc thuộc các nhóm liệt kê trên, COCs được xếp vào nhóm có điều kiện sử dụng loại 3.

Theo chiều ngược lại, COCs có thể làm giảm hiệu quả của một số thuốc dùng chung.

Các thuốc có thể bị giảm tác dụng nếu được dùng chung với COCs gồm: phenothiazines, methyldopa, thuốc chống đông, các thuốc chống trầm cảm nhóm chứa vòng ba của reserpin (reserpinetricyclic antidepressants).

[3] Lưu ý rằng COCs không được dán nhãn cho chỉ định này. Đây là một chỉ định không được dán nhãn (off-labellled).

[4] Cytochrome P450 3A4

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Tránh thai nội tiết: viên thuốc tránh thai chỉ có progestogen (POPs)

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cấu tạo của viên thuốc tránh thai chỉ có progestogen (Progestogen Only Pills) (POPs)
2. Trình bày được cơ chế của tác dụng tránh thai của các POPs truyền thống và hiện đại
3. Phân tích được tính hiệu quả tránh thai của POPs
4. Phân tích được tính an toàn của POPs
5. Trình bày được các mức độ giới hạn việc dùng của POPs
6. Hướng dẫn được cách tránh thai bằng POPs

Tránh thai bằng viên thuốc tránh thai chỉ có progestogen (Progestogen Only Pills) (POPs) là các phương pháp tránh thai tạm thời được dùng khi người dùng không thể dùng EE trong công thức của COCs.

Trước đây, ở Việt Nam, POPs còn được biết đến dưới tên gọi "thuốc tránh thai dành cho phụ nữ cho con bú". Đây là một kiểu gọi rất phiến diện, do phạm vi áp dụng của POPs rộng hơn rất nhiều.

POPs có rất nhiều điểm tương tự LASDS [1].

POPs có thành phần hoạt chất là một progestogen.

EE giúp tránh thai bằng cách ngăn sự phát triển của noãn nang. Tuy nhiên, EE không phải là yếu tố duy nhất giúp tránh thai.

Progestogen ngăn hiện tượng phóng noãn. Nếu không có EE, thì progestogen vẫn có thể tạo được hiệu quả tránh thai nhờ nhiều cơ chế khác.

Thành phần chính của POPs là một progestogen. Các POPs được thiết kế trên nền tảng phương pháp tránh thai không EE, nhằm tránh được tác dụng không mong muốn quan trọng nhất của EE là tắc mạch do huyết khối.

Các POPs khác nhau về loại progestogen.

Sự khác biệt về thành tố progestogen tạo ra sự khác biệt giữa các POPs.

Tất cả các POPs được trình bày dưới dạng vỉ 28 viên. Tất cả các viên thuốc trong vỉ là như nhau, cùng có chứa hoạt chất. Do hàm lượng progestogen dùng trong viên thuốc rất thấp, nên POPs thường có một tên khác là các mini-pill.

Các thương phẩm POPs khác nhau về hoạt chất progestogen, nên có cơ chế khác nhau.

- Các progestogen cổ điển, dẫn xuất từ nhân estrane, có tính kháng estrogen. Khả năng ức chế LH yếu.
- Các progestogen mới hơn, dẫn xuất từ nhân gonane, có tính ức chế mạnh trên LH.

Dựa trên thành phần progestogen, có 2 nhóm POPs chính:

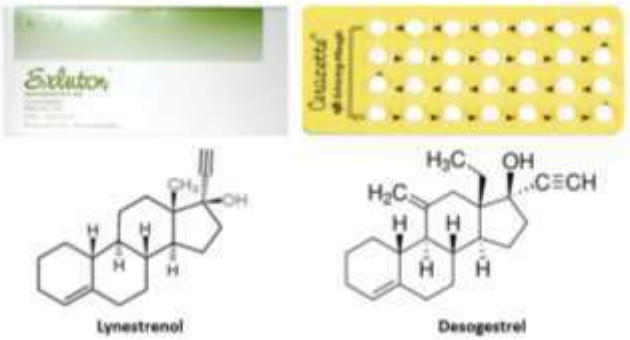
1. POPs cổ điển
2. POPs mới

Các POPs cổ điển có tác dụng tránh thai chủ yếu nhờ vào việc làm đặc chất nhầy cổ tử cung.

POPs cổ điển chứa các progestogen dẫn xuất từ nhân estrane: lynestrenol 0.5 mg (Exluton®), ethynodiol 0.5 mg (Femulen®).

Các POPs cổ điển tác dụng chủ yếu trên chất nhầy cổ tử cung. Do hoạt tính kháng estrogen, progestogen trong POPs cổ điển làm chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc. Đây là cơ chế tránh thai chủ yếu của POPs cổ điển.

Thêm vào đó, sự hiện diện liên tục của progestogen có thể làm thay đổi khả năng tiếp nhận trứng thụ tinh đến làm tổ. Tuy nhiên, đây chỉ là cơ chế tránh thai thứ cấp, mang tính chất dự phòng (back-up).



Hình 1: (trái) POPs cổ điển: Exluton 0.5 mg® dùng lynestrenol và (phải) POPs mới: Cerazette 75µg® dùng Desogestrel
Tất cả các POPs được trình bày dưới dạng vỉ 28 viên. Tất cả các viên thuốc trong vỉ là như nhau, cùng có chứa hoạt chất. Do hàm lượng progestogen dùng trong viên thuốc rất thấp, nên POPs thường có một tên khác là các mini-pill.
Progestogen trong POPs cổ điển là lynestrenol, một dẫn xuất từ nhân estrane có tính kháng estrogen mạnh, nên cơ chế tránh thai chính của POPs cổ điển là làm đặc chất nhầy cổ tử cung.
Progestogen trong POPs mới là desogestrel, một dẫn xuất từ nhân gonane có tính kháng hạ đồi mạnh hơn lynestrenol, nên có khả năng ức chế phóng noãn.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Các POPs mới có tác dụng tránh thai chủ yếu ngăn cản hiện tượng phóng noãn.

POPs mới chứa progestogen dẫn xuất từ nhân gonane: desogestrel 0.075mg (Cerazette®, Embevin®).

POPs mới dùng progestogen thế hệ sau, dẫn xuất từ nhân gonane có khả năng ức chế trên LH. Ngăn phóng noãn là cơ chế chính của POPs mới.

[1] Xem bài tránh thai bằng LASDS.

Đương nhiên, POPs mới cũng sở hữu các cơ chế tránh thai của POPs cổ điển, và được xem như cơ chế dự phòng.

Sự khác nhau trong công thức progestogen còn dẫn đến một vài khác biệt nhỏ trong cách dùng POPs. Do cơ chế bảo vệ nhiều tầng nên POPs mới được kỳ vọng là có hiệu quả hơn, với một cách dùng "ít nghiêm ngặt" hơn.

Hình 2: Embevin® 28, một POPs mới, chứa 0.075 mg desogestrel, hiện có bán trên thị trường Việt Nam
Nguồn: Laboratorios Recalcine S.A, pharmaceutical company

POPs có hiệu quả tránh thai cao, hiệu quả của POPs mới có vẻ cao hơn.

Một cách tổng quát, nếu được dùng đúng cách, POPs có hiệu quả tránh thai rất cao. POPs cổ điển có chỉ số Pearl là từ 0.3 đến 8 HWY.

Dù rằng tần suất xảy ra chu kỳ có phóng noãn là rất thấp với POPs mới (tần suất này là khá cao với POPs cổ điển), nhưng dường như điều này không tạo được nhiều khác biệt trong hiệu quả tránh thai. Chưa có nhiều nghiên cứu so sánh POPs mới và POPs cổ điển về hiệu quả. Trong một nghiên cứu đáng tin cậy so sánh hiệu quả tránh thai của POPs cổ điển và POPs mới, POPs cổ điển có chỉ số Pearl là 1.55 so với 0.41 HWY của POPs mới, tuy nhiên khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Người dùng POPs phải tuân thủ nghiêm ngặt cách dùng.

Do POPs dùng các hàm lượng rất thấp các progestogen, và hoạt động trên cơ chế bảo vệ ít tầng, nên người dùng POPs phải tuân thủ nghiêm ngặt cách dùng.

POPs phải được bắt đầu không muộn hơn ngày thứ 5 của chu kỳ. Nếu bắt đầu POPs muộn hơn ngày thứ 5, phải dùng thêm bao cao su hoặc tránh giao hợp trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu uống thuốc.

Nếu được chỉ định trong thời gian hậu sản cho người nuôi con bằng sữa mẹ, POPs phải được bắt đầu không muộn hơn ngày thứ 21 sau sanh. Nếu bắt đầu POPs muộn hơn ngày thứ 21, phải dùng thêm bao cao su hoặc tránh giao hợp trong vòng 48 giờ sau khi bắt đầu uống thuốc.

Người dùng cần lưu ý 2 vấn đề thường ảnh hưởng đến hiệu quả tránh thai của POPs là nôn ói sau uống và quên thuốc.

Nếu người dùng POPs bị ói trong vòng 2 giờ sau khi uống thuốc, thì phải uống lại ngay một viên.

Xử lý quên POPs tùy thuộc vào loại POPs. POPs cổ điển có một khoảng uống muộn giờ cho phép là 3 giờ. Sau 3 giờ, phải xử lý như quên thuốc.

POPs mới có một khoảng uống muộn giờ cho phép là 12 giờ. Sau 12 giờ, phải xử lý như quên thuốc. Khi phát hiện ra quên thuốc hay uống thuốc muộn hơn giờ chỉ định, uống ngay viên thuốc bị quên hay bị chậm giờ, sau đó vẫn uống viên thường lệ như cũ, đồng thời phải dùng một một biện pháp bảo vệ song hành trong vòng 48 giờ sau khi uống viên thuốc bù.

POPs là một biện pháp tránh thai an toàn. Cần lưu ý một số tác dụng bất lợi liên quan đến progestogen.

Khi tránh thai nội tiết bằng POPs, do không dùng EE, nên ta đã loại được một số lớn các giới hạn chỉ định của tránh thai nội tiết.

Theo WHO, chỉ trong một số rất hiếm trường hợp, việc dùng POPs mới bị xếp loại 3. Ung thư vú đang tiến triển được xếp loại 4.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [2], các yếu tố giới hạn việc dùng của POPs gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

- Ung thư vú đang tiến triển hay đang điều trị.

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Nguy cơ thuyên tắc mạch máu: đang có bệnh lý thuyên tắc.
- Nguy cơ xơ vữa mạch máu: đột quị ở thời điểm hiện tại; cao huyết áp chưa ổn định; lupus ban đỏ có kháng thể kháng phospholipid.
- Liên quan đến các bệnh lý lệ thuộc estrogen hoặc bị tăng nặng bởi progestogen: ung thư vú đã điều trị và đã khỏi hơn 5 năm; bệnh lý đường mật; xơ gan, u gan.

POPs có thể có một số tác dụng ngoại ý, chủ yếu liên quan đến bất thường trong hành kinh.

Khi dùng POPs, nội mạc tử cung bị ảnh hưởng rất nhiều do mất đồng bộ, không còn sự hiệp đồng estrogen-progesterone. Khi dùng POPs, 20% người dùng sẽ không có kinh, 40% sẽ có hành kinh bình thường, và 40% sẽ có bất thường trong hành kinh. Tuy nhiên, hiếm khi phải ngưng POPs vì xuất huyết bất thường. Tư vấn tốt sẽ giúp làm tăng khả năng chấp nhận tác dụng phụ này.

[2] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 156-174.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 6th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2010.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Tránh thai nội tiết: Các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (LASDS)

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được cấu tạo của các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (Long Acting Steroid Delivery Systems)
2. Trình bày được cơ chế của tác dụng tránh thai của các LASDS
3. Phân tích được tính hiệu quả tránh thai của LASDS
4. Phân tích được tính an toàn của LASDS
5. Trình bày được các mức độ giới hạn việc dùng của LASDS
6. Hướng dẫn được cách tránh thai bằng DMPA tiêm, LNG Implant, dụng cụ tử cung phóng thích LNG

Tránh thai bằng các hệ thống phóng thích steroid tác dụng dài (Long Acting Steroid Delivery Systems) (LASDS) là các phương pháp tránh thai tạm thời có hiệu quả tránh thai cao nhất.

Tiếc rằng, dù là hiệu quả tránh thai cao, nhưng tính chấp nhận lại không cao. Vì thế, tư vấn đóng vai trò rất quan trọng trong việc giúp khách hàng tiếp tục sử dụng hay ngưng một LASDS cụ thể nào đó, đặc biệt là khi có tác dụng phụ.

Các LASDS có thành phần hoạt chất là một progestogen.

Progestogen được phóng thích với lượng vừa đủ hàng ngày.

EE giúp tránh thai bằng cách ngăn sự phát triển của noãn nang. Tuy nhiên, EE không phải là yếu tố duy nhất giúp tránh thai.

Progestogen ngăn hiện tượng phóng noãn. Nếu không có EE, thì progestogen vẫn có thể tạo được hiệu quả tránh thai nhờ nhiều cơ chế khác. Các LASDS được thiết kế trên nên tảng phương pháp tránh thai không EE, nhằm tránh được tác dụng không mong muốn quan trọng nhất của EE là tắc mạch do huyết khối.

Thành phần chính của LASDS là một progestogen. Các LASDS phóng thích mỗi ngày một lượng vừa đủ progestogen để đảm bảo tác dụng.

Các LASDS khác nhau về loại progestogen, đường dùng cũng như lượng progestogen được phóng thích hàng ngày.

Các LASDS khác nhau tùy theo loại progestogen, trữ lượng, đường dùng và phương thức phóng thích.

1. Các "kho chứa trong mô"
2. Que cấy dưới da
3. Dụng cụ tử cung phóng thích progestogen
4. Vòng đặt âm đạo phóng thích chậm steroid

Các "kho chứa trong mô" (depot) phóng thích chậm Medroxy Progesterone Acetate là dạng phổ biến nhất của LASDS tại Việt Nam cũng như các nước đang phát triển.

Medroxy Progesterone Acetate (MPA) ở dạng huyền dịch treo trong nước, được đưa vào cơ thể bằng đường tiêm:

- Tiêm bắp sâu: Depo-provera-IM® thương phẩm trình bày dưới dạng lọ chứa huyền dịch MPA. Khi tiêm phải dùng kim 18G dài để nạp thuốc và tiêm bắp sâu.
- Tiêm dưới da: Depo-provera-SC ® thương phẩm là ống tiêm chuẩn bị sẵn có kim nhỏ, chứa huyền dịch MPA treo trong nước.

Sau khi được tiêm, MPA được tồn trữ ngay tại vị trí tiêm, dưới dạng một "kho chứa" trong cơ hay dưới da, và được phóng thích dần vào huyết tương. Để đảm bảo hình thành kho chứa, không xoa sau khi tiêm.

Sau một lần tiêm 150 mg Depo-provera-IM®, hoặc104 mg Depo-provera-SC®, mỗi ngày sẽ có một lượng cao MPA được phóng thích khỏi kho dự trữ để tạo nên một nồng độ huyết thanh bình nguyên của MPA, khoảng 1 ng/mL, giúp tránh thai. Thời gian tiêu thụ toàn bộ lượng MPA đưa vào cơ thể là 12 tuần.

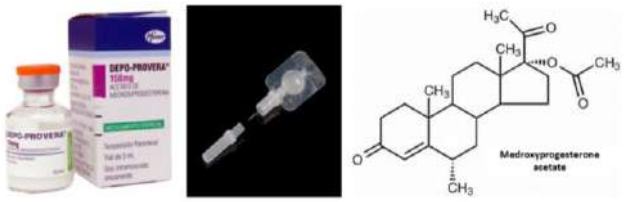
Ngoài đường dùng khác biệt, không có khác biệt nào khác giữa Depo-provera-IM® và Depo-provera-SC®.

Vô kinh và rong huyết thường hay gặp, và thường không đáp ứng hay cải thiện với việc cho thêm nội tiết ngoại sinh khác. Các tác dụng ngoại ý thường có xu hướng tăng nhiều hơn sau hơn 1 năm dùng thuốc.

Rong huyết dưới DMPA thường là do nội mạc tử cung bị ảnh hưởng không đều bởi tác dụng kháng estrogenic của MPA. Nội mạc tầm nhuận nội tiết không đều, gây sụp đổ từng phần ở nội mạc.

Khi có rong huyết kéo dài, biện pháp trước tiên có thể dùng thử là NSAIDs.

Estrogen liều thấp có thể được dùng trong trường hợp thất bại với NSAIDs.



Hình 1: Depo-provera IM® (trái), Depo-provera SC® (giữa) và công thức của medroxyprogesterone acetate (MPA)
2 dạng bào chế của DMPA chỉ khác nhau ở đường dùng.
DMPA được tiêm vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi chắc chắn rằng người dùng không đang có thai.
Một mũi tiêm DMPA cho tác dụng tránh thai kéo dài trong 12 tuần.
Các mũi tiêm cách nhau 12 tuần, bất kể hành kinh.
Không xoa vùng tiêm sau khi tiêm.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Các que cấy dưới da có bản chất là một "kho chứa".

Trong các que cấy dưới da, hormone ngoại sinh được cách ly với mô bằng một màng đặc biệt đảm bảo việc phóng thích một lượng hằng định progestogen mỗi ngày vào huyết tương.

Các thương phẩm que cấy tránh thai khác nhau ở loại progestogen và số que phải cấy mỗi lần.

Các thương phẩm que cấy trước đây (Norplant®) sử dụng một progestogen thế hệ cũ là levonorgestrel (LNG). Do đặc tính dược động học và dược lực học của LNG, cần phải cấy 6 que ở mỗi lần, gây nhiều bất tiện cho người dùng, cả khi đặt vào lẫn khi tháo ra. Norplant® được cấy vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi đã chắc chắn rằng người dùng không đang có thai. Một bộ Norplant® cho tác dụng tránh thai kéo dài trong 5 năm. Cần thay Norplant® sau mỗi 5 năm. Trong 6%, việc lấy que gặp nhiều khó khăn và đau đớn, làm nản lòng khi người dùng muốn dùng tiếp. Vô kinh rất thường gặp với Norplant®. Vì thế cần tư vấn kỹ về vấn đề này cho người dùng.

Hình 2a: Vị trí đặt và cách phân bố 6 thanh của Norplant®
Norplant® không được ủng hộ do phải đặt quá nhiều thanh, gây khó khăn cho cả khi đặt và tháo.

Hình 2b: Lấy Norplant® luôn là một việc khó khăn
Chính các khó khăn khi đặt và tháo làm nản lòng người dùng Norplant®
Nguồn: Mlb-community.org

Thương phẩm gần đây, Implanon®, dùng một progestogen thế hệ mới là etonogestrel (ETG). Implanon® có ưu điểm là chỉ gồm một que cấy duy nhất, có trữ lượng ETG là 68 mg, phóng thích khoảng 60 µg ETG mỗi ngày, đảm bảo duy trì hiệu quả tránh thai trong 3 năm. Vị trí đặt kín đáo, việc đặt và tháo ra để thay dễ dàng hơn Norplant® làm tăng tỉ lệ chấp nhận của người dùng. Implanon® cũng được cấy vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi đã chắc chắn rằng người dùng không đang có thai.

Hình 3: Vị trí đặt của Implanon®: mặt trong cánh tay.
Implanon® chỉ có một que, cho tác dụng tránh thai kéo dài trong 3 năm. Tuy nhiên, việc lấy que không phải lúc nào cũng dễ dàng, làm nản lòng khi người dùng muốn dùng tiếp. Vô kinh rất thường gặp với Implanon®. Cần tư vấn kỹ.
Nguồn: Schering-Plough pharmaceutical Ltd.

Dụng cụ tử cung tránh thai phóng thích LNG cũng là "kho chứa" phóng thích chậm LNG. Được đặt trong buồng tử cung, đây là "kho chứa" nằm nửa trong nửa ngoài cơ thể.

Mirena® , Liletta® là một loại dụng cụ tử cung tránh thai phóng thích progestogen (IUD-LNG).Chúng có hình dạng là một dụng cụ tử cung dạng chữ T, với phần thân mang một bầu với màng đặc biệt, cho phép phóng thích một lượng hằng định khoảng 20 µg LNG mỗi ngày.

Lượng LNG phóng thích hàng ngày có thể giảm dần sau 3 năm, nhưng vẫn trên ngưỡng đảm bảo hiệu lực tránh thai. Mirena® có trữ lượng LNG là 52mg, đảm bảo duy trì hiệu quả tránh thai trong 5 năm. Các IUD-LNG có nhiều nồng độ, nhưng các dung lượng cao được ưa chuộng hơn do thời hạn phải thay xa hơn. Liletta® chỉ có tác dụng trong 3 năm.

Hình 4: Mirena® (trái) và Liletta® (phải)
Mirena® có bầu chứa to LNG hơn, làm cho nó không thật mềm dẻo.
Liletta® có bầu chứa nhỏ hơn, nên làm tăng tính mềm dẻo, làm giảm sự khó chịu liên quan đến độ cứng của dụng cụ tử cung.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Mirena® và Liletta® có ưu điểm quan trọng là một kho chứa nằm "ngoài" cơ thể. Chúng được đặt vào buồng tử cung, vị trí rất dễ tiếp cận cho cả việc đặt và tháo. LNG-IUD được đặt vào đầu của một chu kỳ kinh bình thường, muộn nhất là vào ngày thứ 5, khi đã chắc chắn rằng người dùng không đang có thai. Việc thay LNG-IUD rất dễ dàng, làm tăng tỉ lệ duy trì dùng tiếp.

Vô kinh khá thường gặp với LNG-IUD, nên cần tư vấn kỹ.

Vòng đặt âm đạo Nuva-Ring® chứa cả 2 steroids là EE và etonogestrel. Nuva-Ring® được đặt vào âm đạo, là một kho chứa nằm gần như là ngoài cơ thể.

Mỗi ngày, Nuva-Ring® phóng thích 120 µg ETG và 15 µg EE, và được hấp thu tại âm đạo. Nuva-Ring® được đặt vào âm đạo và lưu lại trong 21 ngày. Sau đó cần lấy ra, và đặt mới lại sau 7 ngày.

Dù là dùng ngả âm đạo, Nuva-Ring® vẫn có đủ các tác dụng bất lợi của EE, đặc biệt là thuyên tắc mạch. Nói một cách khác, về mặt bản chất, Nuva-Ring® giống một COCs, nhưng được dùng qua đường âm đạo, với steroids được phóng thích chậm.

Hình 5: Nuva-Ring®: LASDS duy nhất có chứa EE, được đặt vào âm đạo. Dù dùng ngả âm đạo, Nuva-Ring® vẫn có đủ các tác dụng bất lợi của EE.
Nguồn: drugdefectinjuries.com (hình trái), edc2.healthtap.com (hình phải)

Cơ chế tránh thai của các LASDS không giống nhau, do sự khác biệt trong liều lượng phóng thích progestogen hàng ngày của từng loại LASDS cũng như hoạt tính progestogenic của hoạt chất.

Cơ chế tránh thai của LASDS có thể là

1. Ngăn phóng noãn bằng cách ức chế LH
2. Tác dụng progestogenic làm nội mạc không tương thích cho làm tổ và thay đổi chất nhầy CTC
3. LNG-IUD còn có thêm cơ chế tác dụng của IUD

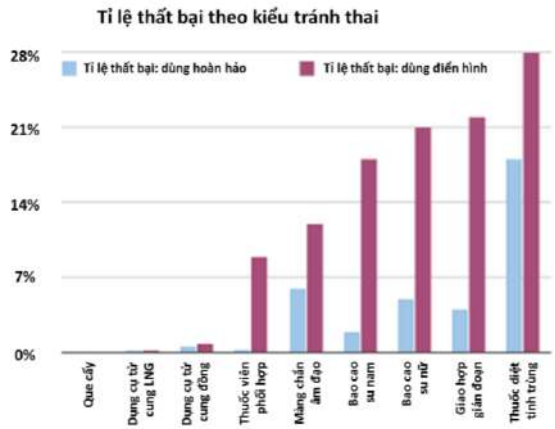
Depo-provera® phóng thích hàng ngày một lượng tương đối lớn MPA. Lượng MPA này đủ để gây ức chế LH nội sinh, và ngăn sự phóng noãn. MPA làm cho chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, làm cho tinh trùng không thể xâm nhập chất nhầy cổ tử cung. Sự hiện diện kéo dài và liên tục của MPA làm nội mạc tử cung không còn thích hợp cho sự làm tổ của trứng trong trường hợp có hiện tượng thụ tinh.

Implanon® phóng thích hàng ngày một lượng nhỏ ETG. Lượng ETG này đủ để gây ức chế LH nội sinh, và ngăn sự phóng noãn. ETG làm cho chất nhầy cổ tử cung trở nên đặc, làm cho tinh trùng không thể xâm nhập chất nhầy cổ tử cung. Sự hiện diện kéo dài và liên tục của ETG làm nội mạc tử cung không còn thích hợp cho sự làm tổ của trứng trong trường hợp có hiện tượng thụ tinh.

Khác với 2 LASDS trên, LNG-IUD không tạo ra được một ức chế hoàn toàn trên trên LH, vì vậy dưới LNG-IUD phóng noãn bị thay đổi ở các mức độ khác nhau. Tác dụng tránh thai chủ yếu của LNG-IUD là tạo ra các thay đổi tại nội mạc tử cung, đông đặc chất nhầy cổ tử cung. LNG-IUD còn có tác dụng bằng cơ chế tránh thai tại chỗ của dụng cụ tử cung.

LASDS có hiệu quả tránh thai rất cao, và không lệ thuộc người dùng. Cần tuân thủ hạn tác dụng để duy trì hiệu quả.

Các LASDS khác nhau ở cơ chế tránh thai, vì thế chúng có hiệu quả khác nhau.



Hình 6: Các LASDS có hiệu quả tránh thai rất cao, cao nhất trong các biện pháp tránh thai tạm thời
Nguồn: FertilityDeva.com

Implanon® có cơ chế tránh thai đa tầng, với ức chế hoàn toàn phóng noãn nên có hiệu quả tránh thai rất cao, khoảng 0.05 HWY. DMPA cũng ức chế phóng noãn, nhưng hình thức "kho chứa trong cơ" làm cho sự hàm lượng huyết tương của MPA không ổn định, đặc biệt là trong các tuần cuối của thời hạn 12 tuần. Vì thế, dù cũng tránh thai bằng cơ chế đa tầng, nhưng hiệu quả tránh thai của Depo-provera® chỉ là 6 HWY.

LNG-IUD không ức chế tuyệt đối phóng noãn, nhưng cơ chế tránh thai đa tầng phối hợp với cơ chế tránh thai của dụng cụ tử cung, vốn đã có hiệu quả cao, nên LNG-IUD có hiệu quả tránh thai khoảng 0.2 HWY.

Do progestogen từ các LASDS được đưa vào cơ thể một cách hằng định, cũng như không đòi hỏi một tuân thủ dùng thuốc, nên hiệu quả tránh thai thực tế của các LASDS không khác biệt so với hiệu quả lý thuyết của chúng.

Tuy nhiên, một số yếu tố có thể làm thay đổi dược động học của progestogen như trong trường hợp béo phì. Ở người dùng có béo phì, nồng độ steroid có thể bị ảnh hưởng, tuy nhiên không có chứng cứ chứng minh rằng béo phì làm giảm hiệu quả của các LASDS.

Các thuốc ảnh hưởng đến chuyển hóa progestogen, như các thuốc chống động kinh, cũng làm giảm hiệu quả tránh thai của nhiều loại LASDS hay COCs.

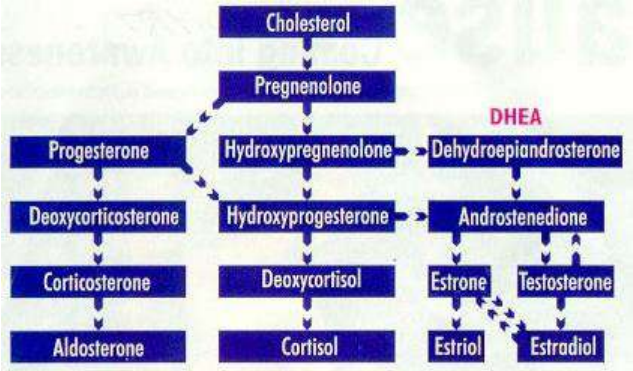
LASDS dưới bất cứ hình thức nào cũng phóng thích progestogen từ kho chứa. Khi đến hạn tác dụng được khuyến cáo, thì dù vẫn còn một lượng hoạt chất trong các kho, người dùng vẫn phải thay mới kho chứa để duy trì nồng độ progestogen ở ngưỡng tác dụng. Chậm trễ trong thay mới có thể dẫn đến thai kỳ ngoài ý muốn.

LASDS là một biện pháp tránh thai an toàn. Cần lưu ý một số tác dụng bất lợi liên quan đến progestogen.

Do có liên quan đến nguy cơ gây thuyên tắc mạch và xơ vữa mạch máu, EE là yếu tố chính gây nên các tác dụng bất lợi của tránh thai nội tiết. Thành tố EE quyết định các yếu tố giới hạn chỉ định của tránh thai nội tiết. Khi tránh thai nội tiết bằng LASDS (ngoại trừ Nuva-Ring®), do không dùng EE, nên ta đã loại được một số lớn các giới hạn chỉ định của tránh thai nội tiết.

Tuy nhiên, thuyên tắc mạch máu không chỉ liên quan đến EE. Một số progestogen cũng bị nghi ngờ có thể gây thuyên tắc, có lẽ qua các chuyển hóa chất trung gian là các estrogen yếu. Vì thế các yếu tố giới hạn chỉ định chỉ còn liên quan đến loại progestogen được dùng. Nor-ehindrone (NET) và MPA có nguy cơ tiềm ẩn cao hơn LNG và ETG.

Progestogen cũng tạo ra một số giới hạn của chỉ định khác của LASDS, liên quan đến đường mật, xơ vữa mạch máu.



Hình 7: Chuyển hóa của progesterone và testosterone
Progesterone, testosterone cùng là tiền chất của estrogen. Chất chuyển hóa của progestogen có thể gây tác dụng bất lợi liên quan với estrogen.
Nguồn: Estrogen and progestin

Theo WHO, ở vài trường hợp, việc dùng LASDS được xếp loại 3. Dùng LASDS rất hiếm khi được xếp vào loại 4.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [1], các yếu tố giới hạn việc dùng của LASDS gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

- Ung thư vú đang tiến triển hay đang điều trị.

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Do nguy cơ nam hóa của progestogen gây cho trẻ sơ sinh: hậu sản dưới 6 tuần và có nuôi con bằng sữa mẹ.
- Nguy cơ thuyên tắc mạch máu: đang có bệnh lý thuyên tắc; hiện diện cùng lúc nhiều yếu tố nguy cơ của bệnh lý tắc mạch [2].
- Nguy cơ xơ vữa mạch máu: có tiền sử hay đang có bệnh lý mạch vành hay đột quị; tình trạng tăng huyết áp chưa ổn định [3]; lupus ban đỏ có kháng thể kháng phospholipid; tiểu đường có biến chứng võng mạc [4] hay tiểu đường kéo dài trên 20 năm [5].
- Liên quan đến các bệnh lý lệ thuộc estrogen hoặc bị tăng nặng bởi progestogen: ung thư vú đã điều trị và đã khỏi hơn 5 năm; xuất huyết tử cung bất thường nhưng chưa xác lập được chẩn đoán; bệnh lý đường mật; xơ gan hay u gan.

LASDS có thể có một số tác dụng ngoại ý liên quan đến bất thường trong hành kinh gồm AUB-I và vô kinh.

Tư vấn là quan trọng.

Nội mạc tử cung bị ảnh hưởng rất nhiều do mất đồng bộ, không còn sự hiệp đồng estrogen-progesterone. Chính điều này tạo ra hiệu quả tránh thai cho LASDS, nhưng cũng chính nó lại gây khó chịu cho người dùng do thay đổi tính chất hành kinh.

DMPA, que cấy gây vô kinh do không phóng noãn, trong khi đó LNG-IUD gây vô kinh do tác dụng trực tiếp của LNG trên nội mạc tử cung.

Cả DMPA, que cấy lẫn LNG-IUD đều có thể gây rong huyết, không có tính chu kỳ do tác động không đồng bộ của estrogen-progesterone trên nội mạc.

Xuất huyết tử cung bất thường có thể thấy khi dùng bất cứ LASDS nào. Tuy nhiên thường thấy xuất huyết tử cung bất thường khi dùng DMPA, so với khi dùng các LASDS khác. Các LASDS thường gây xuất huyết bất thường nhưng tỉ lệ này sẽ giảm dần theo thời gian.

Nếu ra huyết rỉ rả kéo dài có thể sử dụng estrogen đường uống, trong 7-10 ngày.

Vô kinh có thể gặp trong tất cả các LASDS, phổ biến nhất là với Implant, LNG-IUS. 80% phụ nữ dùng DMPA sẽ vô kinh sau 5 năm tiêm thuốc.

Sau khi ngưng ngừa thai bằng DMPA, 50% phụ nữ sẽ có kinh lại trong vòng 6 tháng, nhưng 25% sẽ không có kinh lại trong vòng 1 năm.

Vì những lý do trên, người dùng LASDS cần được tư vấn một cách đầy đủ về các rối loạn hành kinh, nhằm tránh việc ngưng phương pháp do không hiểu biết về các tác dụng ngoại ý này.

Mất cân bằng estrogen-progesterone còn thể hiện bằng các khó chịu khác như đau vú, ói, nhức đầu… Vì thế, khi tư vấn dùng LASDS, cần lưu ý đến các tác dụng phụ này.

DMPA (không phải là tất cả các LASDS) có liên quan đến giảm mật độ xương không hồi phục.

Do DMPA ức chế một phần hoạt động chế tiết estrogen từ buồng trứng nên DMPA (không phải là tất cả các LASDS) có liên quan đến giảm mật độ xương không hồi phục.

Vì thế, DMPA không phải là lựa chọn ưu tiên cho tránh thai ở trẻ vị thành niên hay người có nguy cơ loãng xương.

[1] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 156-174.

[2] Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

[3] Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

[4] Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

[5] Xếp loại 3 nếu loại progestogen dùng là NET hay MPA, nhưng chỉ là loại 2 nếu progestogen là LNG hay ETG.

Nên cân nhắc việc dùng DMPA kéo dài, nhất là khi thời gian dùng là trên 2 năm.

Ngoài tác dụng tránh thai, các LASDS còn thường xuyên được dùng trong điều trị nhiều bệnh lý phụ khoa cần đến hoạt tính kháng estrogenic hay hoạt tính progestogenic.

DMPA được dùng trong rất nhiều điều trị cần đến hoạt tính progestogenic kéo dài hay cần đến hoạt tính kháng estrogenic kéo dài. Tăng sinh nội mạc tử cung là ví dụ điển hình của sử dụng DMPA ngoài mục tiêu tránh thai.

LNG-IUS được dùng trong các điều trị cần phải đối kháng với estrogen, nhất là tình trạng cường estrogenic tại chỗ. adenomyosis, rong huyết do u xơ-cơ tử cung dưới niêm mạc là các ứng dụng của LNG-IUS.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015.

Dụng cụ tử cung tránh thai (IUD)

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Liệt kê được 3 nhóm dụng cụ tử cung tránh thai (Intra Uterine Devices - IUD)
2. Trình bày được cơ chế tác dụng của dụng cụ tử cung tránh thai có chứa đồng
3. Phân tích được tính hiệu quả của dụng cụ tử cung tránh thai có chứa đồng
4. Phân tích được tính an toàn của dụng cụ tử cung tránh thai có chứa đồng
5. Trình bày được các mức độ giới hạn sử dụng của dụng cụ tử cung tránh thai có chứa đồng
6. Tư vấn được cách tránh thai bằng dụng cụ tử cung tránh thai có chứa đồng

Dụng cụ tử cung tránh thai (Intra Uterine Devices) (IUD) là phương pháp tránh thai được dùng nhiều nhất ở Việt Nam.

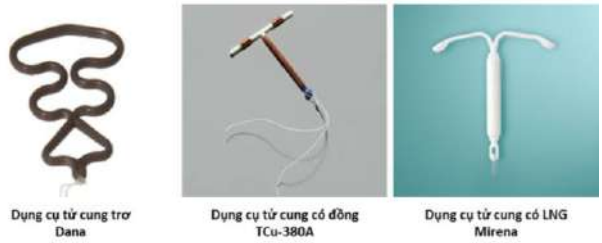
Có 3 nhóm IUD

1. IUD trơ
2. IUD chứa đồng
3. IUD phóng thích chậm progestogen

Thập niên 60 của thế kỷ trước là kỷ nguyên của các IUD trơ. Chúng là một dụng cụ bằng chất dẻo (plastic), được định hình để có thể đặt vừa khít vào buồng tử cung. Chúng có rất nhiều hình dạng khác nhau nhưng hoạt động trên cùng nguyên lý. Các IUD trơ thường được pha thêm $BaSO_4$ để có thể dễ dàng được nhìn thấy khi chụp X-quang. IUD trơ có hiệu quả tránh thai không cao, vì thế ngay nay, IUD trơ hầu như không còn được dùng nữa.

Nhằm cải thiện hiệu quả của IUD, người ta đưa thêm đồng kim loại vào IUD. Ion Cu^{++} sẽ được phóng thích dần trong suốt thời gian hiện diện của dụng cụ tử cung. Việc này đã cải thiện đáng kể hiệu quả tránh thai của IUD, đồng thời cũng làm phát sinh một số vấn đề mới liên quan đến ion Cu^{++} và độ cứng của IUD.

Cuối thế kỷ XX, người ta đưa thêm progestogen vào IUD. Loại progestogen được dùng là levonorgestrel (LNG). Các IUD này mang một bầu chứa có khả năng phóng thích chậm LNG. Tùy dung lượng, chúng phóng thích LNG trong thời hạn 3 năm hay 5 năm.



Hình 1a: (trái) IUD trơ loại Dana. Rất phổ biến ở thập niên 70-80 tại VN.

Hình 1b: (giữa) IUD Cu++ loại T380A. Rất phổ biến hiện nay tại VN.

Hình 1c: (phải) IUD LNG loại Mirena. Rất phổ biến ở các nước phát triển

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Cơ chế tránh thai của IUD trơ là gây ra một phản ứng viêm tại chỗ do hiện diện của dị vật.

Hiện diện của vật thể lạ trong buồng tử cung khởi động các phản ứng viêm, ảnh hưởng đến giao tử và tiến trình làm tổ. Cơ chế đơn độc này của IUD trơ dẫn đến hiệu quả tránh thai khá thấp của nhóm IUD trơ.

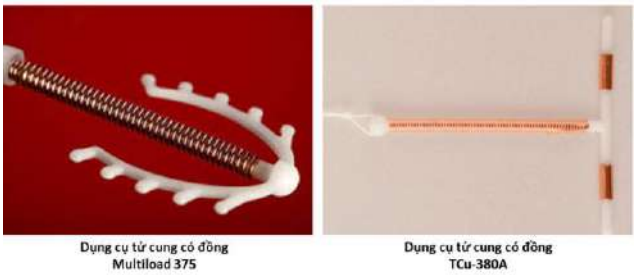
Cơ chế tránh thai chủ yếu của Cu-IUD là phản ứng viêm. Cu^{++} ảnh hưởng mạnh trên năng lực của giao tử và hợp tử.

Cơ chế tránh thai của Cu-IUD là khả năng làm tăng đáp ứng viêm của đồng. Đồng nguyên tố trong Cu-IUD sẽ được oxy hóa một cách chậm rãi và phóng thích ion Cu^{++}.

Tác động của Cu^{++} xảy ra trên toàn bộ đường sinh dục nữ. Trong môi trường dịch của đường sinh dục nữ, nồng độ Cu^{++} có thể đạt đến ngưỡng độc cho giao tử và phôi. Chức năng sống của các loại giao tử, năng lực thụ tinh và cơ hội sống còn của phôi đều bị ảnh hưởng. Luận điểm được chấp nhận nhiều nhất hiện nay là dưới ảnh hưởng của Cu^{++}, tinh trùng bị tiêu diệt và vì thế có rất ít tinh trùng đến được ống dẫn trứng. Các tinh trùng đến được ống dẫn trứng cũng bị suy yếu nhiều về chức năng, vì thế ít có cơ hội thụ tinh thành công cho noãn bào. Nếu trứng có thể thụ tinh, thì cơ hội tiếp tục phát triển được của nó trong môi trường bất thường của ống dẫn trứng là rất thấp.

Giả thuyết cho rằng sự hiện diện của IUD làm tăng hoạt động của cơ trơn đường sinh dục, làm thời điểm hợp tử đến buồng tử cung bị lệch pha so với cửa sổ làm tổ tỏ ra không phải là cơ chế chính, không có nhiều chứng cứ ủng hộ giả thuyết này.

Các chứng cứ hiện nay có thể giúp bác bỏ luận điểm cho rằng Cu-IUD là một hình thức phá thai cực sớm, tiêu diệt phôi thai khi nó hiện diện trong buồng tử cung.



Hình 2: Các loại IUD chứa đồng phổ biến tại Việt Nam

Hình 2a: (trái) Dụng cụ tử cung loại Multiload 375.

Hình 2b: (phải) Dụng cụ tử cung loại TCu-380A

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Cơ chế tránh thai của IUD phóng thích chậm LNG là một cơ chế kép, gồm cơ chế tránh thai của IUD trơ và của LNG tại chỗ.

Cơ chế nội tiết của IUD-LNG được đề cập chi tiết trong bài LASDS . LNG là tác nhân chính đảm bảo hiệu quả của IUD-LNG, làm cho nhóm IUD này có hiệu quả rất cao. Việc phóng thích chậm LNG với tác dụng tại chỗ còn tạo cho IUD-LNG những ứng dụng điều trị khác, ngoài mục đích tránh thai.

Hình 3: 2 loại IUD-LNG phổ biến ở các nước phát triển

Hình 3a: (trái) Mirena với thời hạn tác dụng 5 năm. Hiện có ở Việt Nam

Hình 3b: (phải) Liletta hay Skyla với hạn tác dụng 3 năm

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

IUD hiện đại là một phương pháp tránh thai hiệu quả.

PI của Cu-IUD # 0.8 HWY.

PI của LNG-IUD # 0.2 HWY.

Do cơ chế tác động trực tiếp trên giao tử và cơ chế miễn dịch, hiệu quả tránh thai của IUD rất cao. Với người dùng hoàn hảo, Cu-IUD có PI là 0.6 HWY, còn LNG có PI là 0.2 HWY. Thêm vào đó sự chênh lệch rất thấp giữa hiệu quả ở người dùng hoàn hảo và hiệu quả thực tế rất thấp, cho thấy rằng IUD là một phương pháp tránh thai không lệ thuộc người dùng.

Thất bại của IUD lệ thuộc vào những sự kiện xảy ra trong quá trình tránh thai với IUD như dùng các kháng viêm, hay sự di trú của IUD khỏi vị trí ban đầu do co thắt của tử cung.

IUD là một phương pháp tránh thai an toàn.

2 thời điểm nguy hiểm nhất là khi đặt và tháo IUD.

Một cách tổng quát, Cu-IUD là một phương pháp tránh thai an toàn, do không có tác động toàn thân. Tác động toàn thân chỉ xảy ra trong một số trường hợp hiếm hoi bị rối loạn chuyển hóa của đồng kim loại (hội chứng Wilson).

Cu-IUD có thể được đặt và tháo bất cứ lúc nào trong chu kỳ kinh, với điều kiện rằng người dùng không đang có thai. Tháo IUD khi đang có thai do vỡ thất bại của IUD là trường hợp hãn hữu và cần cân nhắc tùy tình huống cụ thể.

LNG-IUD chỉ được đặt vào đầu chu kỳ kinh.

Thủng tử cung khi đặt IUD là một biến chứng hiếm.

Nguy cơ thực tế duy nhất khi thực hiện tránh thai bằng Cu-IUD là nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng. Nguy cơ nhiễm trùng liên quan đến dụng cụ tử cung chỉ tăng cao ở 2 thời điểm: đặt và tháo IUD, do có thể kích hoạt và làm bùng dậy một nhiễm trùng tiềm ẩn. Vì thế, với những người tránh thai bằng IUD, cần hạn chế các can thiệp không cần thiết lên IUD, nói cách khác, cần hạn chế tối đa số lần phải đặt và tháo IUD.

Với LNG-IUD, ngoài nguy cơ nhiễm trùng liên quan đến IUD, cần phải lưu ý đến các nguy cơ liên quan đến progestogen .

Test NAATS tầm soát *Chlamydia trachomatis* là test quan trọng trước khi bắt đầu IUD.

Nếu không thực hiện được, cần dự phòng với Doxycyclin hay azithromycin.

Để giảm thiểu nguy cơ nhiễm trùng xảy ra khi thao tác trên IUD, nên tuân thủ việc tầm soát *Chlamydia trachomatis* khi thực hiện đặt IUD.

Tầm soát *Chlamydia trachomatis* được thực hiện bằng phương pháp NAATS. Tầm soát dựa trên cơ sở huyết thanh *Chlamydia trachomatis* IgG có độ nhạy rất kém, do thời gian tồn tại của IgG rất thay đổi. Vì thế, nếu không thể tầm soát một cách tin cậy bằng NAATS, thì cần dự phòng khi đặt IUD với Doxycyclin hay với azithromycin.

Nhiễm *Chlamydia trachomatis* đang tiến triển hay chưa điều trị là một yếu tố giới hạn việc sử dụng IUD. Trong trường hợp đã được điều trị, thì mức độ giới hạn của sử dụng được xếp loại 2, tức lợi ích của tránh thai là vượt trội hơn so với nguy cơ.

Nên tuân thủ thời hạn của Cu-IUD là 11 năm với TCu 380A, và 5 năm với LNG-IUD Mirena

Do nguy cơ chỉ tăng cao ở các thời điểm can thiệp trên dụng cụ tử cung, nên để hạn chế số lần phải đặt và thay IUD, người ta cố gắng duy trì đến mức lâu nhất có thể được một IUD đã được đặt vào buồng tử cung.

IUD kiểu TCu 380A® có thời hạn tác dụng ổn định là 11 năm. Sau đó, nếu không được thay, nó vẫn còn có thể duy trì tác dụng như một IUD trơ.

Các IUD chứa ít đồng hơn (như TCu 200®) sẽ có thời hạn tác dụng ngắn hơn.

LNG-IUD (Mirena®) có thời hạn tác dụng là 5 năm. Sau đó, nếu không được thay, nó vẫn còn có thể duy trì tác dụng như một IUD trơ.

Theo WHO, dùng Cu-IUD được xếp loại 1 hay 2.

Vài tình huống ít phổ biến bị giới hạn sử dụng ở loại 3-4.

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [1], các yếu tố giới hạn chỉ định của Cu-IUD gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

- Đang có thai.
- Tình trạng nhiễm trùng đang diễn tiến: nhiễm trùng hậu sản, sau phá thai nhiễm trùng, viêm vùng chậu cấp đang tiến triển*,viêm mủ cổ tử cung do *Neisseria gonorrhoeae**, đang có nhiễm *Chlamydia trachomatis**, viêm lao vùng chậu*.
- Tình trạng xuất huyết tử cung chưa có chẩn đoán, hoặc có thể tăng nặng với Cu-IUD hoặc Cu-IUD gây khó khăn cho theo dõi: sau bệnh nguyên bào nuôi và

[1] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 189-210.

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

hCG chưa trở về âm tính, u xơ tử cung có biến dạng buồng tử cung, dị dạng tử cung, ung thư cổ tử cung*, xuất huyết tử cung bất thường chưa có chẩn đoán*.

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Nguy cơ liên quan đến nhiễm trùng: hậu sản từ sau 2 ngày đến hết 4 tuần, lao vùng chậu với IUD đã có tại chỗ, nguy cơ cao mắc lây truyền qua đường tình dục*, HIV ở giai đoạn WHO 3 hay 4*, đang điều trị ARV*
- Tình trạng có thể tăng nặng với Cu-IUD hoặc Cu-IUD gây khó khăn cho theo dõi: xuất huyết giảm tiểu cầu nặng. sau bệnh nguyên bào nuôi hCG đã về âm tính, ung thư buồng trứng*

Loại 2 (có thể có một số nguy cơ lý thuyết, nhưng lợi ích được mong đợi ở phương pháp là lớn hơn so với nguy cơ):

Với Cu-IUD, rất nhiều tình trạng được xếp vào nhóm có giới hạn việc sử dụng ở loại 2. Các tình trạng này, chính hiệu quả tránh thai rất cao của Cu-IUD đã vượt trội hơn tất cả những nguy cơ lý thuyết. Tiền sử thai ngoài tử cung là một ví dụ điển hình cho các yếu tố giới hạn sử dụng loại 2 này của Cu-IUD.

*Lưu ý: Các tình trạng có dấu * là các tình trạng giới hạn sử dụng mà không nên thực hiện đặt Cu-IUD nếu hiện tại người phụ nữ đó không đang mang Cu-IUD. Trong các tình trạng có dấu * này, nếu người phụ nữ đã có sẵn Cu-IUD được đặt sẵn trước đó khi chưa xảy ra tình trạng hiện tại thì vẫn có thể tiếp tục duy trì Cu-IUD (loại 2), do việc duy trì Cu-IUD vẫn có lợi hơn nguy cơ khi tháo bỏ IUD.

Theo WHO, dùng LNG-IUD được xếp loại 1 hay 2.

Các tình huống giới hạn sử dụng là phần hợp của IUD và LASDS.

LNG-IUD có tất cả các giới hạn sử dụng của Cu-IUD, đồng thời, có các giới hạn trong sử dụng của LASDS, tức của progestogen .

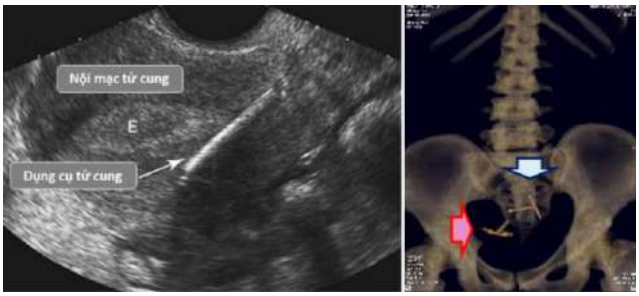
Cu-IUD có 3 tác dụng ngoại ý chính:

1. Xuất huyết
2. Đau bụng dưới
3. Di trú của IUD

Người mang Cu-IUD có thể hành kinh với thời gian dài hơn, tăng lượng máu kinh và có thể có xuất huyết tử cung bất thường. Thay đổi trong hành kinh liên quan đến sự hiện diện của đồng kim loại trong IUD. Các thay đổi trong tính chất máu kinh thường được quan sát thấy trong các chu kỳ đầu tiên, và trở nên ổn định trong thời gian sau đó.

Đau trằn bụng dưới và đau bụng khi hành kinh là một trong các tác dụng phụ phổ biến của IUD. Đau bụng liên quan trực tiếp với độ "cứng" của IUD. Một IUD càng cứng thì khả năng gây đau càng nhiều. Đau bụng có thể được xử trí bằng NSAIDs, nếu đã xác định rằng nguyên nhân của đau bụng không phải là nhiễm trùng.

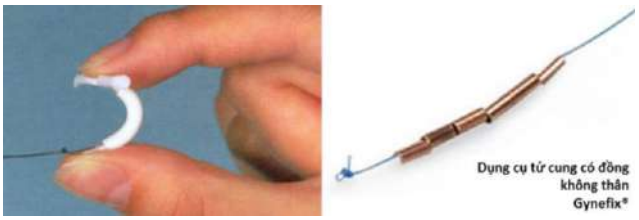
Dưới sự co thắt tự nhiên của tử cung, IUD có thể di trú khỏi vị trí được đặt ban đầu của nó. Cách thức di chuyển của IUD tương tự như kiểu "sâu róm", tức cong lại rồi bung ra để tiến tới. Một IUD càng "mềm" thì càng dễ bị di trú. Sự di trú có thể diễn ra theo cả 2 chiều: bị tống xuất ra ngoài qua cổ tử cung ("rơi" IUD) hay di chuyển lên trên, xuyên qua lớp cơ tử cung.



Hình 4a: (trái) IUD xuyên vào cơ tử cung, thấy trên siêu âm

Hình 4b: (phải) IUD lọt vào ổ bụng. Trên hình có 2 IUD. Một IUD mới được đặt vào trong buồng tử cung để đánh dấu buồng tử cung (mũi tên xanh), và cho thấy IUD cũ đã rời khỏi buồng tử cung (mũi tên đỏ). Cũng có thể đánh dấu buồng tử cung bằng thước đo buồng tử cung hay chụp phim buồng tử cung cản quang.
Nguồn: radiologykey.com (4a), MEDIC đăng trên wordpress.com (4b)

Hình 5: IUD xuyên cơ và đi vào trong bàng quang, tạo sỏi bàng quang
Siêu âm thấy tử cung trống (mũi tên đỏ), với hình ảnh IUD và sỏi trong bàng quang (mũi tên xanh).
Nguồn: researchgate.net (5a) ispub.com (5b)



Hình 6: Cơ chế di trú của IUD

Hình 6a: (trái) IUD di trú được là do cơn co tử cung và tính mềm dẻo của IUD. Cách di chuyển của IUD tương tự như kiểu "sâu róm", tức cong lại rồi bung ra để tiến tới. Một IUD càng "mềm" thì càng dễ bị di trú.

Hình 6b: (phải) Gynefix® là một loại IUD được đề nghị để chống tình trạng di trú. Gynefix gồm các mảnh đồng rời rạc, được neo vào đáy tử cung. Do không có sự uốn cong nên Gynefix không thể di trú.
Nguồn: publichealthwatchdog.com (6a), wms.co.uk (6b)

Nếu phát hiện có thai khi đang mang IUD, thì nên tháo IUD nếu như đánh giá việc này là dễ dàng.

Nếu như không thể tháo IUD một cách dễ dàng, nên cân nhắc gữa nguy cơ sẩy thai và lợi ích có được.

Nếu người dùng có thai trong tử cung khi đang mang dụng cụ tử cung, thì nguy cơ sẩy thai tự nhiên trong tam cá nguyệt 1 là rất cao, khoảng 40-50%.

Ngoài ra, sự hiện diện của IUD còn làm tăng các nguy cơ khác như sinh non (tăng 2-3 lần), nhiễm trùng (sẩy thai

nhiễm trùng hoặc nhiễm trùng ối). Bài học đã học được qua vụ án IUD loại Dalkon shield trong thập niên 1960's vẫn còn có một giá trị nhất định nào đó.

Hình 7: IUD Dalkon Shield và vụ án chấn động về nhiễm trùng nặng trong thai kỳ, xảy ra trong thập niên 1960's
Nguồn: http://advocatesaz.org

Nếu người phụ nữ muốn tiếp tục theo dõi thai kỳ, Hiệp hội các nhà Sản Phụ khoa Hoa Kỳ khuyến cáo tháo bỏ dụng cụ tử cung. Điều này nên được thực hiện nếu như quan sát thấy dây IUD hoặc khi IUD nằm thấp, ở dưới túi thai hay ở khu vực cổ tử cung. Động thái này sẽ làm giảm nguy cơ sẩy thai khoảng 30%.

Ngược lại, nếu không quan sát thấy dây của IUD, cần cân nhắc việc lấy bỏ hay để nguyên IUD tại vị trí. Trong trường hợp này, việc cố gắng lấy bỏ IUD có thể sẽ làm tăng cao nguy cơ sẩy thai.

Ở người có tiền sử thai ngoài tử cung *và* đang tránh thai bằng IUD *và* phát hiện có thai, thì nhiệm vụ quan trọng nhất là tìm cách xác định hay loại trừ thai ngoài tử cung.

Tiền sử thai ngoài tử cung là điều kiện giới hạn sử dụng loại 2 của IUD.

Xuất độ tuyệt đối của thai ngoài tử cung giảm khi dùng IUD tránh thai ở người có tiền sử thai ngoài tử cung. Vì thế, người có tiền sử thai ngoài tử cung vẫn có thể tránh thai bằng IUD, làm giảm xuất độ tuyệt đối của thai kỳ cũng như của thai ngoài tử cung.

Tuy nhiên, khi đã có vỡ kế hoạch ở các đối tượng này, thì khả năng có thai ngoài tử cung vào khoảng 1:20. Vì thế, trong tình huống này, nhiệm vụ quan trọng nhất là tìm cách xác định hay loại trừ thai ngoài tử cung.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015.

Các phương pháp tránh thai khẩn cấp

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Liệt kê được 4 nhóm tránh thai khẩn cấp
2. Trình bày được các vấn đề liên quan đến cơ chế tác dụng của 4 nhóm tránh thai khẩn cấp
3. Phân tích được tính hiệu quả của 4 nhóm tránh thai khẩn cấp
4. Phân tích được tính an toàn của 4 nhóm tránh thai khẩn cấp
5. Trình bày được các điều kiện giới hạn sử dụng của 3 nhóm tránh thai khẩn cấp bằng nội tiết
6. Hướng dẫn được cách tránh thai bằng 4 nhóm tránh thai khẩn cấp

CÁC PHƯƠNG PHÁP TRÁNH THAI KHẨN CẤP

Một phương pháp tránh thai gọi là phương pháp tránh thai khẩn cấp khi phương pháp này được bắt đầu sau khi có một giao hợp có nguy cơ có thai.

Tránh thai khẩn cấp không được chỉ định sau mỗi giao hợp bất kỳ, mà chỉ được chỉ định sau các giao hợp có nguy cơ có thai ngoài ý muốn.

Ở người có vòng kinh đều, các giao hợp ở khoảng tuần 2nd và 3rd của chu kỳ là các giao hợp có nguy cơ có thai.

Ở người có vòng kinh không đều, rất khó để có thể nói được rằng đây có phải là một giao hợp có nguy cơ có thai hay không, vì thế chỉ định tránh thai khẩn cấp rất hạn chế trong trường hợp này.

Có 4 nhóm phương pháp tránh thai khẩn cấp:

1. Estrogen-Progestogen phối hợp liều cao
2. Progestogen đơn thuần liều cao
3. Chất điều hoà chọn lọc thụ thể của progesterone
4. Dụng cụ tử cung

Trong 4 nhóm kể trên, 3 nhóm đầu là các nhóm dùng nội tiết ngoại sinh. Các nhóm tránh thai khẩn cấp dùng nội tiết ngoại sinh này khác nhau về hiệu quả cũng như khác nhau về tác dụng ngoại ý.

Hiện nay, tránh thai khẩn cấp dùng progestogen đơn thuần liều cao và tránh thai khẩn cấp dùng chất điều hoà chọn lọc thụ thể của progesterone là hai nhóm tránh thai khẩn cấp phổ biến nhất, do tính hiệu quả ở mức có thể chấp nhận được, và do có ít tác dụng ngoại ý. Chúng được gọi chung là các viên thuốc tránh thai khẩn cấp (Emergency Contraceptive Pills - ECPs).

Tránh thai khẩn cấp bằng dụng cụ tử cung là một giải pháp tình huống cần được lưu tâm, do tính hiệu quả rất cao.

Công thức Yuzpe

Tránh thai khẩn cấp bằng các liều cao ethinyl estradiol (EE) và progestogen có hiệu quả thấp hơn các ECPs khác, và nhiều tác dụng phụ liên quan đến liều rất cao của EE.

Tránh thai khẩn cấp bằng cách dùng liều cao EE và progestogen được đề nghị bởi Yuzpe.

Hiện nay, phương pháp Yuzpe được mô tả như sau: "Trong vòng muộn nhất là 72 giờ sau một giao hợp có nguy cơ có thai, người dùng phải dùng hai liều COCs, cách nhau 12 giờ, mỗi liều gồm 4 viên COCs có hàm lượng 30 µg EE mỗi viên".

Các tổng quan y học chứng cứ cho thấy công thức Yuzpe có hiệu quả bảo vệ khỏi thai kỳ ngoài ý muốn thấp một cách có ý nghĩa so với các nhóm tránh thai khẩn cấp khác, lại có nhiều tác dụng ngoại ý, hay nguy hiểm (do dùng EE liều rất cao).

Công thức Yuzpe có nhiều tác dụng phụ, có thể là nguy hiểm, liên quan đến liều rất cao của EE.

Vì hai lý do này nên hiện nay công thức Yuzpe không còn phổ biến nữa.

Tuy nhiên, công thức này vẫn được nhiều phụ nữ lựa chọn vì dễ tiếp cận và kín đáo hơn các phương thức tránh thai khẩn cấp khác.

Trong thực hành, vẫn nên nhớ đến công thức Yuzpe, và xem nó như một phương pháp thay thế cần thiết (alternative), phòng khi không có sẵn các ECPs.

ECP dùng LNG

Tránh thai khẩn cấp bằng levonorgestrel (LNG) đơn thuần liều cao là một biện pháp hiệu quả và thông dụng.

Hình 1: Hai chế độ dùng LNG cho tránh thai khẩn cấp

Với cả 2 chế độ ECP dùng LNG, khuyến cáo thời hạn tối đa có thể bắt đầu dùng là 72 giờ. Không khuyến cáo mốc 120 giờ.

Hình 1a: (trái) 1 liều duy nhất, gồm duy nhất 1 viên chứa 150µg LNG (Postinor®)

Liều duy nhất này phải được uống càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 72 giờ.

Hình 1b: (phải) 2 liều, mỗi liều 1 viên chứa 75 µg LNG (Postinor 2®), cách nhau đúng 12 giờ.
Liều đầu tiên phải được uống càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 72 giờ.
Nguồn: Richter-Gedeon pharmaceutical

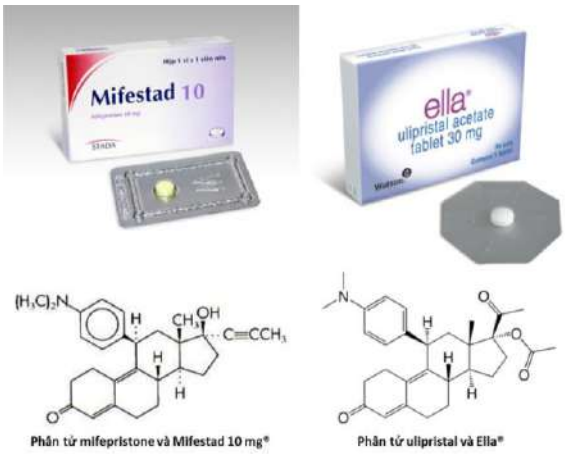
LNG là progestogen được chọn để thực hiện tránh thai khẩn cấp dùng progestogen đơn thuần liều cao.

Có 2 chế độ dùng LNG cho tránh thai khẩn cấp.

- 2 liều, cách nhau đúng 12 giờ, càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 72 giờ, mỗi liều 1 viên chứa 75 µg LNG (Postinor 2®).
- 1 liều duy nhất, càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 72 giờ, gồm duy nhất 1 viên chứa 150 µg LNG (Postinor®).

ECP dùng SPRM

Xu hướng hiện nay trong tránh thai khẩn cấp là dùng SPRM liều thấp. Ở Việt Nam phổ biến là mifepristone.



Hình 2: SPRM có cấu tạo rất giống progesterone nên có khả năng gắn vào thụ thể của progesterone và điều hòa thụ thể này theo hướng giảm hay tăng. Khi điều hòa theo hướng giảm, ta có tác dụng kháng progesterone. 2 loại SPRM thường dùng là mifepristone và ulipristal.

Hình 2a: Mifepristone (Mifestad 10®) được dùng phổ biến ở Việt Nam, Trung Quốc và các nước đang phát triển

Hình 2b: Ulipristal (Ella®) được dùng ở Mỹ

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

SPRM (Selective Progesterone Receptor Modulator) là một chất điều hòa chọn lọc thụ thể của progesterone.

SPRM có thể hiểu một cách đơn giản là một chất kháng progesterone do cạnh tranh với progesterone trên thụ thể.

- Mifepristone là một SPRM rất thông dụng trong phụ khoa nội tiết. Trong tránh thai khẩn cấp, mifepristone được dùng với liều thấp. Chế phẩm chứa mifepristone dùng cho tránh thai khẩn cấp gồm duy nhất một viên chứa 10mg mifepristone (Mifestad®). Chế phẩm này khá phổ biến ở Việt Nam, và được dùng như sau: dùng liều duy nhất, càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 120 giờ.
- Ulipristal (UPA) là một SPRM được thiết kế cho tránh thai khẩn cấp[1]. ECP chứa UPA phổ biến ở Mỹ. Chế phẩm chứa UPA dùng cho tránh thai khẩn cấp gồm duy nhất một viên chứa 30mg Ulipristal (Ella®), và được dùng như sau: dùng liều duy nhất, càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 120 giờ.

[1] Sau này, UPA còn được dùng cho các mục tiêu khác trong phụ khoa nội tiết như điều trị AUB-L.

Không có sự khác biệt về hiệu quả của tránh thai khẩn cấp dùng mifepristone và Ulipristal.

Việc chọn mifepristone hay ulipristal cho tránh thai khẩn cấp là do chính sách của từng quốc gia[2].

Tránh thai khẩn cấp dùng Cu-IUD

Dụng cụ tử cung chứa đồng cung cấp tránh thai khẩn cấp và tránh thai lâu dài sau tránh thai khẩn cấp.

Tổng quan cho thấy rằng trong các nhóm tránh thai khẩn cấp thì hiệu quả của tránh thai khẩn cấp bằng dụng cụ tử cung chứa đồng (cooper intra uterine devices) (Cu-IUD) là cao nhất, hơn hẳn so với các ECP.

Một ưu điểm quan trọng của tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD là khả năng lưu giữ cho tránh thai thường trực sau đó.

Tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD được chú ý trong những trường hợp mà các ECPs có thể hoạt động không tốt, như đối với những phụ nữ béo phì.

Cơ chế tác động tránh thai khẩn cấp của Cu-IUD giống như cơ chế của nó trong trường hợp đặt thường qui, chủ yếu là tác động lên sự làm tổ của trứng đã thụ tinh. Vì thế, Cu-IUD tránh thai khẩn cấp phải được đặt muộn nhất là thời điểm trước làm tổ. Cu-IUD được đặt càng sớm càng tốt sau giao hợp có nguy cơ có thai, muộn nhất là 7 ngày.

Nếu được đặt sau khi phôi đã làm tổ, Cu-IUD không thể ngăn cản tiến trình làm tổ đang xảy ra.

Sau khi đã đạt mục đích tránh thai khẩn cấp, Cu-IUD có thể được lưu giữ lại cho mục đích tránh thai lâu dài. Ở các nước phát triển, một tỉ lệ cao các phụ nữ vẫn tiếp tục ngừa thai bằng Cu-IUD sau khi dùng nó để tránh thai khẩn cấp.

Tuy nhiên, do yếu kém trong tư vấn, nên tránh thai khẩn cấp bằng dụng cụ tử cung chưa được người dùng chấp nhận rộng rãi.

Khi thực hiện tư vấn về tránh thai khẩn cấp, cần nói đến tránh thai khẩn cấp bằng dụng cụ tử cung và hiệu quả lâu dài của nó.

Vấn đề duy nhất của tránh thai khẩn cấp dùng Cu-IUD là khả năng làm tăng nguy cơ viêm vùng chậu, nếu như người dùng có nhiễm *Neisseria gonorrhoeae* hay nhiễm *Chlamydia trachomatis* tại thời điểm đặt. Vì thế, không dùng tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD nếu biết có tình trạng nhiễm lậu hay *Chlamydia* gần đây, hoặc đang có tình trạng viêm cổ tử cung cấp. Trong tình huống rất đặc biệt là cưỡng dâm thì không được thực hiện tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD do nguy cơ cao dẫn đến viêm vùng chậu.

CÁC VẤN ĐỀ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN CƠ CHẾ TÁC DỤNG CỦA CÁC ECPs

Cơ chế tránh thai của ECP có thể thay đổi, tuỳ thuộc vào:

1. Phương thức tránh thai khẩn cấp.
2. Cách dùng, thời gian dùng thuốc so với thời gian quan hệ tình dục và so với thời điểm phóng noãn.

[2] Do mifepristone được nghiên cứu rất nhiều để phá thai trước đó nên nó được biết là hormone để "phá thai". Việc dùng mifepristone để tránh thai là một ứng dụng sau này của mifepristone.

Vì thế, về mặt tâm lý, nó gây ấn tượng rằng đang dùng thuốc phá thai. Việc thay mifepristone bằng ulipristal là nằm trong bối cảnh lịch sử này.

Cơ chế tác dụng chính xác của tránh thai khẩn cấp bằng các ECPs vẫn chưa được hiểu một cách thấu đáo. Có vẻ như cơ chế hoạt động của chúng lệ thuộc vào cả phương thức, cách dùng lẫn thời điểm dùng.

Trên lý thuyết, tránh thai khẩn cấp có thể tác động lên (1) tiến trình trưởng thành cuối cùng của noãn bào và quá trình phóng noãn, (2) làm đặc chất nhầy cổ tử cung ngăn cản sự xâm nhập của tinh trùng, (3) di dời cửa sổ làm tổ và ảnh hưởng đến tính chấp nhận của nội mạc tử cung trong tiến trình làm tổ, (4) gây khiếm khuyết hay ly giải sớm hoàng thể.

Các bằng chứng cho thấy cơ chế tác dụng chính của tránh thai khẩn cấp là ngăn chặn phóng noãn.

Các phương pháp tránh thai khẩn cấp dùng nội tiết đều nhằm mục đích ngăn chặn phóng noãn. Tác động này có được nhờ vào đặc tính kháng hạ đồi của progestogen. Cả LNG và SPRM đều tác động trên hạ đồi, qua đó ngăn cản không cho tuyến yên phóng thích đỉnh LH.

Nếu sử dụng trước thời điểm phóng noãn, cả công thức Yuzpe, levonorgestrel hay SPRM đều ngăn chặn được hoặc trì hoãn được hiện tượng phóng noãn.

Những số liệu gần đây cho thấy tránh thai khẩn cấp bằng levonorgestrel chỉ có hiệu quả nếu được uống trước khi có hiện tượng thụ tinh xảy ra.

Trong khi đó, SPRM có thể ngăn chặn phóng noãn kể cả khi LH bắt đầu tăng (nhưng chưa đạt đỉnh), là thời điểm mà levonorgestrel không còn hiệu quả nữa.

Nếu đã phóng noãn, tránh thai khẩn cấp dường như vô hiệu. Nếu dùng tránh thai khẩn cấp tại thời điểm phóng noãn hay khi đã phóng noãn, không thể ngăn chặn được hiện tượng này.

Tuy nhiên, nếu chỉ dựa trên tác động ngăn chặn phóng noãn cũng không thể lí giải toàn bộ hiệu quả của tránh thai khẩn cấp bằng nội tiết. Cần nhiều dữ liệu lâm sàng hơn để có thể đánh giá được các cơ chế tác động khác của ECP.

Người ta cho rằng, trong tránh thai khẩn cấp, một trong các cơ chế của nhóm estrogen-progestogen phối hợp hay progestogen đơn thuần là di dời cửa sổ làm tổ.

Một nhận định quan trọng là tránh thai khẩn cấp dường như không có hiệu quả, nếu như nó được bắt đầu trong pha hoàng thể.

Mục đích của tránh thai khẩn cấp là tránh xảy ra các thai kỳ ngoài ý muốn theo sau các giao hợp có nguy cơ. Vì thế, các phương pháp tránh thai khẩn cấp nhằm vào việc di dời cửa sổ làm tổ. Các liều thật cao LNG hay COCs làm cho cửa sổ làm tổ mở ra và đóng lại sớm hơn, trước khi có đối thoại phôi-nội mạc tử cung. Nói cách khác, LNG và COCs liều cao di dời cửa sổ làm tổ ra phía trước.

Muốn di dời cửa sổ làm tổ "đủ xa có ý nghĩa" về phía trước thì ECP phải được uống trước khi có phóng noãn.

ECP được khuyên uống càng sớm càng tốt sau một giao hợp có nguy cơ, và không muộn hơn 72 giờ.

Uống ECP càng muộn thì khoảng di dời càng ít, và khả năng làm tổ thành công của phôi thoát màng càng cao.

Tuy nhiên, hiệu quả của LNG hoặc tránh thai khẩn cấp bằng thuốc tránh thai phối hợp cho kết quả không ổn định.

Thêm vào đó, hầu hết những nghiên cứu gần đây đều không cho thấy được tác động của thuốc lên tính chấp nhận của nội mạc tử cung.

Nhóm SPRM tác dụng qua thay đổi nội mạc tử cung và hiện tượng ly giải hoàng thể.

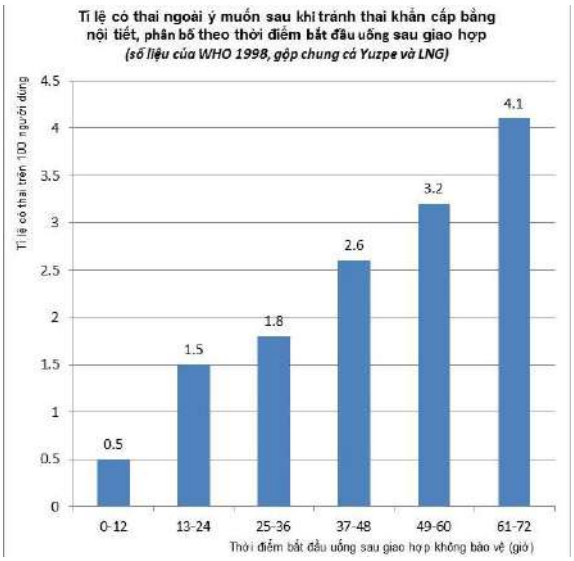
Hoàng thể đóng vai trò quan trọng trong làm tổ và duy trì thai kỳ. Progesterone từ hoàng thể - bằng tác động qua gene - mở ra cửa sổ làm tổ, đồng thời duy trì thai kỳ.

SPRM gắn trên thụ thể trong nhân của progesterone, nhưng phức bộ hormone-thụ thể lại không kết hợp được với co-activator của phức bộ, vì thế làm cho thụ thể progesterone ở nội mạc tử cung bị bão hòa mà không có tác dụng progestogenic. Nội mạc tử cung sẽ không nhận được progesterone thật, vì thế không thể phân tiết. Cửa sổ làm tổ bị phá hủy, dẫn đến việc phôi không thể làm tổ.

SPRM còn có tác động không qua gene trên thụ thể progesterone ở hạ đồi yên, gây ức chế LH và gây ly giải sớm hoàng thể, tạo ra sự thiếu hụt sớm của progesterone.

Cần hiểu rằng các nhận định trên đến từ các nghiên cứu khảo sát cơ chế tác động của mifepristone trong phá thai nội khoa, dùng liều rất cao (200 mg) của mifepristone. Không có đủ chứng cứ rằng các liều thấp hơn của mifepristone có thể tạo ra các hiệu quả tương tự.

Hiệu quả của tránh thai khẩn cấp lệ thuộc thời điểm dùng.



Hình 3: Tỉ lệ có thai ngoài ý muốn sau khi tránh thai khẩn cấp bằng nội tiết, phân bố theo thời điểm bắt đầu uống sau giao hợp
ECP càng được thực hiện muộn bao nhiêu thì tỉ lệ thành công càng thấp bấy nhiêu.
Nguồn: WHO, 1998

Hiệu quả của tránh thai khẩn cấp lệ thuộc rất nhiều vào thời điểm dùng.

Nếu được dùng sớm trong 24 giờ đầu sau giao hợp có nguy cơ, khả năng bảo vệ khỏi thai kỳ ngoài ý muốn của tránh thai khẩn cấp có thể đạt đến 90%.

Khả năng bảo vệ nói chung khi dùng trong vòng 72 giờ vào khoảng 85%.

Dùng tránh thai khẩn cấp càng muộn thì khả năng bảo vệ càng thấp dần.

Trong số các ECP thì SPRM với liều cao 25-50mg có hiệu quả hơn LNG.

Các chứng cứ xác nhận rằng ECPs dùng UPA có hiệu quả ít nhất là bằng hoặc thậm chí cao hơn levonorgestrel, trong khi tác dụng phụ của chúng là tương đương nhau.

CÁC ĐIỀU KIỆN GIỚI HẠN DÙNG ECPs

Theo WHO, dùng ECP được xếp loại 1.

Vài tình huống được xếp loại 2.

ECP không bị giới hạn chỉ định ở loại 3-4

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [3], các yếu tố giới hạn việc dùng của Emergency Contraceptive Pills gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

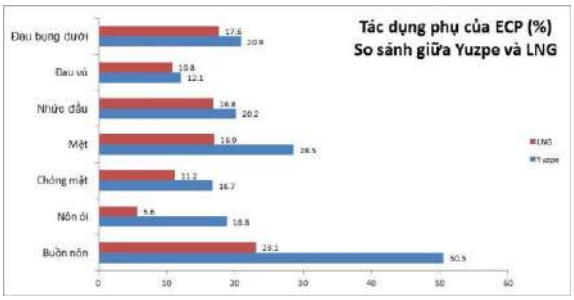
- Không có.

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Không có.

Loại 2 (có thể có một số nguy cơ lý thuyết, nhưng lợi ích được mong đợi ở phương pháp là lớn hơn so với nguy cơ):

- Migraine, bệnh lý gan mật đang diễn tiến, tiền sử có bệnh lý tim mạch.
- Đang thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ: nên cân nhắc khi dùng SPRM.



Hình 4: Tác dụng ngoại ý của ECP
ECP dùng LNG hay Yuzpe có chung các tác dụng phụ phổ biến gồm nhức đầu, nôn ói, đau trằn bụng dưới, mệt, chóng mặt, đau vú. Tần suất xuất hiện tác dụng phụ của Yuzpe cao hơn hẳn của LNG.
Nguồn: WHO & USAID. fphandbook.org

Các yếu tố giới hạn chỉ định của tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD cũng tương tự như của tránh thai bằng Cu-IUD, và được trình bày trong bài tránh thai bằng IUD.

CÁC TÁC DỤNG NGOẠI Ý CỦA CÁC PHƯƠNG PHÁP TRÁNH THAI KHẨN CẤP

Công thức Yuzpe và thuyên tắc mạch do huyết khối

Tránh thai khẩn cấp bằng công thức Yuzpe liên quan đến nguy cơ tắc mạch do huyết khối do tổng liều EE cao.

Tránh thai khẩn cấp bằng công thức Yuzpe có nhiều tác dụng ngoại ý khó chịu, do phải dùng một tổng liều EE lên đến 200 µg.

Tổng liều cao EE gây các triệu chứng nhức đầu, buồn nôn… nhưng nguy hiểm nhất là có thể khởi động tình trạng huyết khối, dù rằng EE chỉ được dùng trong một thời gian ngắn.

Tuy nhiên, WHO vẫn xếp công thức Yuzpe vào loại 2, do thời gian dùng ngắn, và một phần lớn đối tượng nguy cơ của biến chứng thuyên tắc có thể được sàng lọc qua khai thác chi tiết bệnh sử và tiền sử.

Thay đổi tính chất hành kinh sau LNG và SPRM

ECP có thể có một số tác dụng ngoại ý, chủ yếu liên quan đến bất thường trong hành kinh.

Tư vấn là quan trọng.

Vì SPRM gây trì hoãn phóng noãn, nên thường quan sát thấy hiện tượng chậm trễ ngày có kinh sau dùng SPRM. Điều này sẽ gây lo lắng cho người phụ nữ về việc có thai ngoài ý muốn. Thời gian trễ kinh trung bình là 2.1 ngày khi dùng SPRM, trong khi levonorgestrel sẽ có kinh sớm hơn khoảng 1.2 ngày.

Vấn đề khác của ECP dùng LNG và SPRM là các tác động trên nội mạc tử cung và ly giải sớm hoàng thể, dẫn đến xuất huyết tử cung bất thường. Dùng một liều cao LNG và ngưng ngay sau đó sẽ dẫn đến việc bong tróc một phần của niêm mạc tử cung, gây xuất huyết. Vì thế, cần lưu ý tư vấn cho người dùng về khả năng có xuất huyết tử cung bất thường khi dùng ECP.

Do xuất huyết tử cung bất thường là một triệu chứng thường gặp, và cũng do khả năng bảo vệ khỏi thai kỳ là không tuyệt đối, nên mọi trường hợp có xuất huyết tử cung bất thường xuất hiện muộn sau ECP đều phải được xem xét cẩn thận để loại trừ khả năng có thai ngoài tử cung mà không được nhận biết.

Buồn nôn và nôn sau ECPs

Nôn có thể xảy ra khi dùng ECPs.

Các ECP khác cũng có thể có triệu chứng khó chịu như nhức đầu, buồn nôn nhưng có tần suất và mức độ thấp hơn.

Nếu người dùng bị nôn trong vòng 3 giờ sau khi uống thuốc tránh thai khẩn cấp chứa nội tiết, cần uống thuốc chống nôn và lặp lại liều thuốc.

Nếu người dùng hay bị nôn và không thể uống thuốc, thì có thể xem xét tránh thai khẩn cấp bằng dụng cụ tử cung.

Tác dụng ngoại ý của tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD

Các tác dụng ngoại ý của tránh thai khẩn cấp bằng Cu-IUD được trình bày trong bài tránh thai bằng IUD.

TRÁNH THAI DÀI HẠN (THƯỜNG TRỰC) SAU TRÁNH THAI KHẨN CẤP

Nhận thức đúng vai trò của tránh thai khẩn cấp rất quan trọng. Không nên xem ECP là một phương pháp tránh thai thường trực. Phải xem là một biện pháp tình huống quan trọng (back-up) phải được thực hiện khi có một giao hợp có nguy cơ.

Không nên xem ECP là một phương pháp tránh thai thường trực.

Tránh thai khẩn cấp không được chỉ định sau mỗi giao hợp bất kỳ, mà chỉ được chỉ định sau các giao hợp có nguy cơ có thai ngoài ý muốn.

[3] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 186-188.

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Vai trò của ECP là bảo vệ khỏi các thai kỳ ngoài ý muốn. Phải xem ECP là một biện pháp tình huống quan trọng cần được thực hiện khi có một giao hợp có nguy cơ.

Nếu không dùng ECP, khả năng này là 8%. Nếu có dùng ECP, ta sẽ hạn chế được tối đa khả năng có thai ngoài ý muốn. Nếu như những người này thực hiện tránh thai khẩn cấp bằng công thức Yuzpe, thì sẽ có 2 trường hợp có thai. Nếu như họ dùng ECP bằng LNG, thì sẽ có 1 trường hợp có thai. Đó là ý nghĩa thật sự của tránh thai khẩn cấp.

Hình 5: Hiệu quả của tránh thai khẩn cấp
Nguồn: WHO & USAID. fphandbook.org

Tránh thai dài hạn nên bắt đầu sớm ngay sau ECPs.

Tránh thai dài hạn nên bắt đầu sớm ngay sau tránh thai khẩn cấp, với LNG hay SPRM.

Sau ECP dùng LNG

Đối với tránh thai khẩn cấp chứa levonorgestrel, nếu người dùng lựa chọn tránh thai dài hạn bằng các phương thức nội tiết, có thể bắt đầu ngay cùng ngày uống thuốc tránh thai khẩn cấp, và cần một biện pháp tránh thai hỗ trợ trong 7 ngày.

Nếu không thấy kinh sau 3 tuần dùng thuốc, cần thử thai vì có thể đã mang thai ngoài ý muốn.

Sau ECP dùng SPRM

Nếu tránh thai khẩn cấp bằng SPRM, do lo ngại về nguy cơ tương tác giữa các progestins trong thuốc tránh thai dài hạn và SPRM sẽ làm giảm hiệu quả của biện pháp tránh thai khẩn cấp, người dùng được khuyên bắt đầu thuốc tránh thai nội tiết dài hạn 5 ngày sau khi uống SPRM.

Tuy nhiên, nếu xem xét đến khía cạnh cân nhắc giữa lợi ích (tránh không để xảy ra thai ngoài ý muốn trong tương lai) và nguy cơ (giảm hiệu quả của SPRM trong chu kỳ này), thì vẫn có thể bắt đầu ngay thuốc tránh thai nội tiết dài hạn nếu muốn.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8th edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2019.
2. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Các phương pháp tránh thai rào chắn
Bao cao su nam, bao cao su nữ, thuốc diệt tinh trùng

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Liệt kê được 2 nhóm tránh thai rào chắn chính
2. Phân tích được tính hiệu quả của tránh thai rào chắn
3. Phân tích được tính an toàn của tránh thai rào chắn
4. Hướng dẫn được cách tránh thai bằng bao cao su nam
5. Hướng dẫn được cách tránh thai bằng bao cao su nữ

Dù có hiệu quả tương đối hạn chế, nhưng tránh thai bằng các phương pháp rào chắn (barrier) vẫn là một phương pháp thông dụng, do chúng có thể được dùng một cách tình huống. Bao cao su nam và nữ là các phương pháp tránh thai duy nhất có thể tránh được các bệnh nhiễm trùng lây qua đường tình dục (Sexually Transmissible Infections) (STIs).

Bài giảng này đề cập đến bao cao su dành cho nam, bao cao su dành cho nữ, các chế phẩm diệt tinh trùng.

Đặc điểm chung của các phương pháp tránh thai bằng rào chắn là chúng được dùng trong tiến trình giao hợp.

Tránh thai bằng phương pháp rào chắn dùng để chỉ một nhóm lớn gồm nhiều phương pháp khác nhau: màng chắn âm đạo, mũ chụp cổ tử cung, bao cao su dành cho nam, bao cao su dành cho nữ, các chế phẩm diệt tinh trùng… Chúng có chung một đặc điểm là được dùng trong tiến trình giao hợp.

Bao cao su nam và nữ là các màng chắn ngăn không cho tinh trùng xâm nhập vào đường sinh dục nữ.

Condom dành cho nam là một túi trùm ôm khít dương vật đang ở trạng thái cương, nhằm ngăn cản tinh trùng được phóng vào đường sinh dục nữ.

Do condom thường được làm bằng cao su, nên thường được gọi là bao cao su. Nhiều loại condom được làm với nguyên liệu khác như chất dẻo tổng hợp.

Condom làm bằng cao su có ưu điểm là độ đàn hồi cao nên ít bị tụt khi dùng, giá thành rẻ.

Nhược điểm của condom làm bằng cao su là có mùi khó chịu, có thể gây dị ứng, độ bền nhiệt kém nên khó bảo quản và có thể bị hư hỏng khi tiếp xúc với chất bôi trơn, đặc biệt là chất bôi trơn nền dầu.

Condom làm bằng chất dẻo tổng hợp có nhiều ưu điểm như không có mùi khó chịu, không gây dị ứng, có độ bền nhiệt cao hơn cao su, dễ bảo quản, đồng thời có thể dùng được chung với các chất khác như dung dịch bôi trơn nền dầu, thuốc diệt tinh trùng.

Nhược điểm lớn nhất của bao bằng chất dẻo tổng hợp là tính đàn hồi không cao, do đó dễ xảy ra sự cố bị tụt bao.

Người dùng cũng thường than phiền rằng bao làm bằng chất dẻo tổng hợp có làm giảm cảm giác khi giao hợp.

Condom nữ là một túi chắn làm với một đầu kín, được đặt vào âm đạo, nhằm ngăn cản tinh trùng xâm nhập vào đường sinh dục nữ. Túi thường được làm bằng cao su nhân tạo (nitrile), có 2 vòng đàn hồi ở 2 đầu cùng.

Gần đây, người ta có xu hướng chế tạo condom nữ bằng cao su tự nhiên, với mục đích làm giảm "tiếng ồn ào" khi giao hợp, là một nhược điểm cố hữu của màng chắn âm đạo nữ làm bằng cao su nhân tạo.

Hình 1a: (trên, trái) Màng chắn âm đạo
Màng có nhiều kích cỡ và hình dạng, phù hợp cho từng cá thể.
Hiệu quả của màng chắn âm đạo thấp hơn của bao cao su nữ do khả năng cách ly kém hơn bao cao su.

Hình 1b: (trên, phải) Mũ chụp cổ tử cung
Hiệu quả của mũ chụp cổ tử cung thấp hơn của bao cao su nữ do khả năng cách ly kém hơn bao cao su.

Hình 1c: (dưới, trái) Condom nữ
Đuôc làm bằng chất dẻo tổng hợp. Đầu trong kín. Đầu ngoài mở.

Hình 1d: (dưới, phải) Bọt biển có chứa thuốc diệt tinh trùng
Là phối hợp giữa màng ngăn âm đạo và thuốc diệt tinh trùng.
Nguồn: collegetimes.com (1a) wikipedia.org (1b), wordpress.com (1c), pooyingnaka.com (1d)

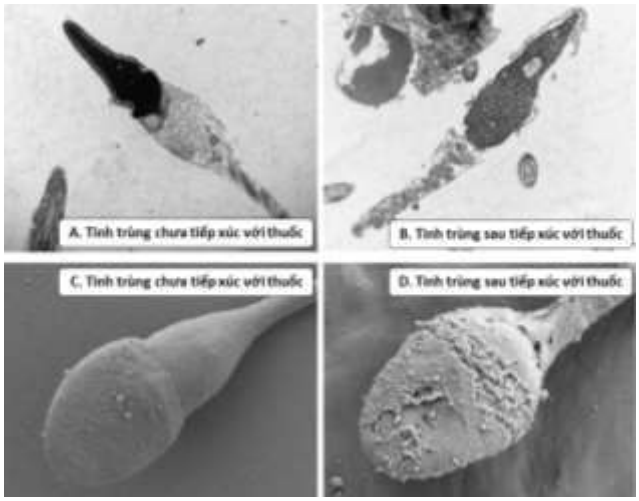
Thuốc diệt tinh trùng có tác dụng làm bất hoạt khả năng của tinh trùng khi xâm nhập đường sinh dục nữ.

Nhiều hóa chất đã được dùng như chất diệt tinh trùng. Mỗi hóa chất có cơ chế tác dụng khác nhau, và do đó có hướng dẫn sử dụng khác nhau. Nonoxynol-9 hoặc benzalkonium chloride là 2 hóa chất thường dùng nhất.

Nonoxynol-9 làm thay đổi cấu trúc màng acrosome, đồng thời làm tinh trùng mất khả năng xâm nhập đường sinh dục nữ.

Benzalkonium chloride tạo ra một màng chắn cation, bao phủ toàn bộ âm đạo, làm hư hoại cấu trúc màng tinh trùng, gây mất khả năng di chuyển và thụ tinh.

Tác dụng của chúng trên các vi sinh gây STIs chưa được chứng minh. Chúng không được xem là có hiệu quả phòng tránh STIs.



Hình 2: Tác động của thuốc diệt tinh trùng
Thuốc diệt tinh trùng không giết chết tinh trùng, mà chỉ làm cho tinh trùng không còn năng lực thụ tinh cho noãn.
Thuốc diệt tinh trùng chủ yếu tác động trên acrosome của tinh trùng.

Hình 2a, 2c: Ảnh quét trên kính hiển vi điện tử cho thấy tinh trùng với acrosome bình thường khi chưa tiếp xúc với thuốc.

Hình 2b, 2d: Ảnh quét trên kính hiển vi điện tử cho thấy cấu trúc acrosome bị hủy hoại gần như hoàn toàn sau khi tiếp xúc với thuốc.
Nguồn: journals.plos.org

Hiệu quả lý thuyết của các biện pháp tránh thai bằng rào chắn không cao.

Hiệu quả của chúng còn bị ảnh hưởng bởi tính lệ thuộc rất nhiều vào người dùng, cách dùng.

Condom nam có PI lý thuyết # 2, và PI thực tế # 15 HWY.

Condom nữ có PI lý thuyết và thực tế lần lượt là 5 HWY và 21 HWY.

Các hóa chất diệt tinh trùng có PI thay đổi tùy theo loại hóa chất, nhưng thường rất cao # trên 20 HWY.

Sự chênh lệch rất lớn giữa PI lý thuyết và PI thực tế thể hiện ảnh hưởng rất lớn của sự tuân thủ thực hiện của người dùng lên hiệu quả của phương pháp.

Các yếu tố làm giảm mạnh hiệu quả của condom nam như bắt đầu mang bao muộn, rút dương vật ra muộn khi dương vật đã mềm và nhỏ lại gây trào ngược tinh dịch khỏi bao, phối hợp với các tác nhân làm hỏng cao su và gây vỡ bao như chất bôi trơn nền dầu, bảo quản bao không tốt….

Trào ngược hoặc dây dính tinh dịch cũng là các yếu tố làm giảm mạnh hiệu quả của condom nữ.

Hiệu quả của thuốc diệt tinh trùng thay đổi mạnh theo sự tuân thủ. Khoảng cách từ thời điểm dùng thuốc cho đến khi có hành vi giao hợp, tương tác với các chất khác như xà phòng, chất bôi trơn làm giảm mạnh hiệu quả của phương pháp này.

Màng chắn là phương pháp tránh thai duy nhất có thể ngăn được STIs.

Không ảnh hưởng bất lợi trên toàn thân, chỉ dùng khi có quan hệ tình dục là các ưu điểm mà các phương pháp khác không có được.

Tuy nhiên, các lợi ích này không đủ để bù đắp lại hiệu quả tránh thai không cao của phương pháp.

Yếu tố quan trọng nhất giúp condom nam và nữ chiếm một vị trí quan trọng trong thái độ thực hành tránh thai là khả năng phòng được các bệnh nhiễm trùng lây qua đường tình dục.

Các thăm dò ý kiến người dùng xác nhận nhận định này. Kết quả thăm dò cho biết rằng lý do chính khiến một cặp vợ chồng không dùng bao cao su để tránh thai là (1) họ đảm bảo rằng không có các quan hệ tình dục ngoài hôn nhân, (2) họ chắc chắn rằng ở họ, nguy cơ có bệnh lây qua đường tình dục đã được loại trừ.

Hiện nay, không đủ bằng chứng để kết luận rằng các thuốc diệt tinh trùng có thể giúp phòng tránh STIs.

Người dùng các biện pháp rào chắn cần phải tuân thủ cách thực hiện, đồng thời biết rõ phương pháp xử lý sự cố.

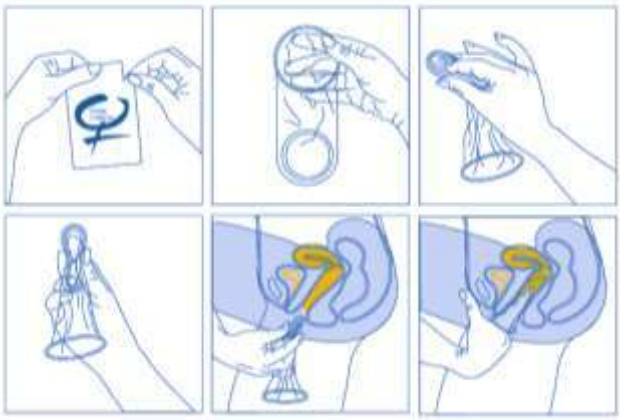
Khi dùng condom nam cần chú ý tuân thủ các bước sau

1. Kiểm tra tình trạng bao bì trước khi dùng, không dùng condom không được bảo quản đúng cách hoặc condom chứa trong bao bì bị hỏng
2. Phải bắt đầu mang condom khi dương vật đã cương hoàn toàn, trước khi có mọi tiếp xúc sinh dục-sinh dục
3. Bóp nhẹ túi khí ở đầu cùng condom khi mang
4. Bao cao su phải bao trùm toàn bộ dương vật cho đến tận gốc của dương vật
5. Phải rút dương vật ra khỏi âm đạo ngay sau khi xuất tinh, đồng thời giữ chặt miệng bao để tránh tụt bao và trào ngược tinh dịch
6. Kiểm tra xem bao có bị vỡ hay thủng hay không
7. Cột thắt bao lại và vất vào thùng rác. Tuyệt đối không tái sử dụng bao

Hình 3: Hình minh họa để dùng khi hướng dẫn người dùng về cách mang bao cao su nam.
Nguồn: euroclinix.net

Khi dùng condom nữ cần chú ý tuân thủ các bước sau

1. Kiểm tra tình trạng bao bì trước khi dùng, không dùng femidom không được bảo quản đúng cách hoặc femidom chứa trong bao bì bị hỏng
2. Phải đưa femidom vào vị trí trước khi thực hiện mọi tiếp xúc sinh dục-sinh dục
3. Bóp nhỏ đầu trong của femidom bằng 2 ngón tay, đưa vào đầu trong đến sâu nhất có thể được.
4. Cho ngón tay vào lòng bao, đẩy vòng trong đến mức sâu nhất có thể được
5. Phần ngoài âm hộ của femidom sẽ che một phần của âm hộ
6. Sau xuất tinh, xoắn miệng ngoài trước khi rút bao khỏi âm đạo.
7. Kiểm tra xem bao có bị vỡ hay thủng hay không
8. Cột thắt bao lại và vất vào thùng rác. Tuyệt đối không tái sử dụng bao



Hình 4: Hình minh họa để dùng khi hướng dẫn người dùng về cách sử dụng femidom.
Nguồn: euroclinix.net

Các sự cố thường thấy khi dùng condom là:

1. Tụt bao
2. Vỡ bao hay rò rỉ
3. Trào ngược tinh dịch

Nếu nghi ngờ có sự cố, và nếu sự cố này xảy ra vào thời điểm có nguy cơ có thai thì nên khuyên người dùng sử dụng biện pháp tránh thai khẩn cấp để thực hiện back-up.

Với các thuốc diệt tinh trùng, mỗi thương phẩm có cách dùng rất khác nhau, tùy thuộc vào hoạt chất và tùy thuộc vào dạng trình bày.

Khi dùng thuốc diệt tinh trùng, phải tuân thủ tuyệt đối hướng dẫn cụ thể cho thương phẩm có ghi trên bao bì.

Có thể lấy một ví dụ như trường hợp dùng viên đặt Belzalkonium Chloride hoạt động bằng cách tạo ra một màng cation bao phủ khắp bề mặt âm đạo.

Viên chứa benzalkonium phải được đặt vào âm đạo ít nhất 30 phút trước khi giao hợp để có thể tạo được một màng ngăn NH_4^+. Trước và sau khi giao hợp, không được rửa bằng xà phòng vì xà phòng phá hủy cấu trúc của màng NH_4^+, lan tỏa dây chuyền vào trong.

Theo WHO, phần lớn các rào chắn được xếp loại 1. Rất hiếm khi bị giới hạn sử dụng ở loại 3-4

Theo Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [1], các yếu tố giới hạn việc dùng của các biện pháp rào chắn gồm:

Loại 4 (không được dùng trong mọi điều kiện, do nguy cơ đã xác định):

- Thuốc diệt tinh trùng và mũ chụp cổ tử cung: nguy cơ cao nhiễm HIV

Loại 3 (không nên dùng do nguy cơ lý thuyết là lớn, lớn hơn lợi ích được mong đợi ở phương pháp):

- Người nhiễm HIV không triệu chứng hay có triệu chứng ở mọi giai đoạn không nên dùng mũ chụp cổ tử cung hay thuốc diệt tinh trùng do có thể gây trầy sướt niêm mạc, làm tăng nguy cơ gây lây nhiễm cho bạn tình HIV (-).
- Người đang điều trị ARVs không nên dùng mũ chụp cổ tử cung hay thuốc diệt tinh trùng. Cho dù không có chứng cứ về tương tác giữa ARVs và rào chắn, nhưng do tình trạng nhiễm HIV ở các người dùng này đã bị xếp loại 3, nên dùng ARVs được xếp loại 3
- Dị ứng với latex, dị ứng với thuốc diệt tinh trùng.

[1] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 214-225.
http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

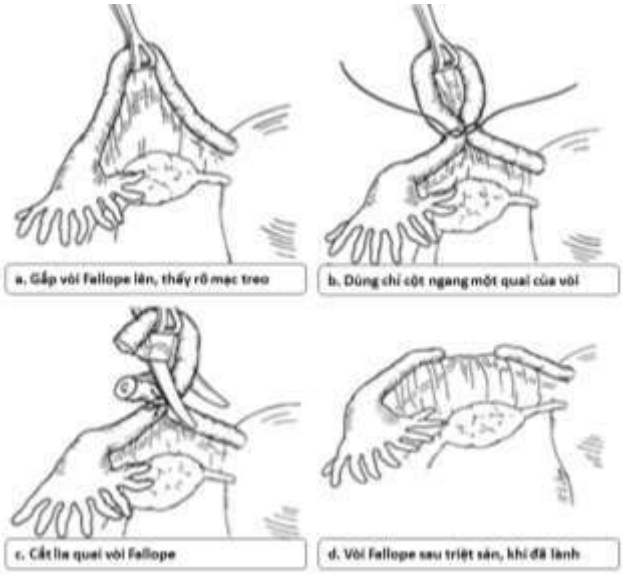
Các phương pháp tránh thai vĩnh viễn

Âu Nhựt Luân

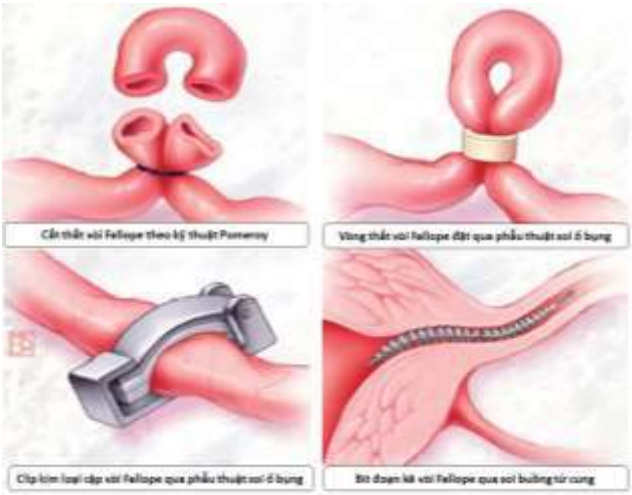
Mục tiêu bài giảng
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng: 1. Phân tích được tính hiệu quả của 2 nhóm tránh thai vĩnh viễn 2. Phân tích được tính an toàn của 2 nhóm tránh thai vĩnh viễn

Nguyên tắc của tránh thai vĩnh viễn là làm gián đoạn vận chuyển của giao tử, làm cho chúng không thể tiếp cận nhau, vì thế không xảy ra hiện tượng thụ tinh.

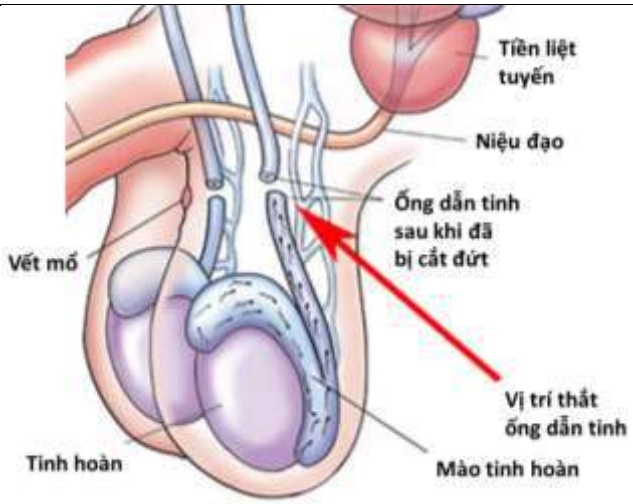
Tránh thai vĩnh viễn gồm có:
1. Cắt thắt ống dẫn trứng
2. Cắt thắt ống dẫn tinh



Hình 1: Các bước của kỹ thuật Pomeroy cổ điển cắt thắt ống dẫn trứng
Nguồn: glowm.com



Hình 2: Các phương pháp gián đoạn thông thương ống dẫn trứng
Cắt thắt vòi Fallope theo phương pháp Pomeroy là phương pháp cắt thắt ống dẫn trứng cổ điển. Gián đoạn thông thương của vòi Fallope còn có thể được thực hiện qua nội soi ổ bụng hay nội soi buồng tử cung.
Nguồn: contemporaryobgyn.modernmedicine.com



Hình 3: Vị trí thực hiện thắt ống dẫn tinh (mũi tên)
Vị trí thực hiện là đoạn thừng tinh đi trong bìu, dễ tiếp cận.
Nguồn: bestvasectomy.com

Tránh thai vĩnh viễn có thể là cắt thắt ống dẫn trứng (tubal ligation) gây gián đoạn đường xâm nhập của tinh trùng lên đoạn xa của ống dẫn trứng và ngăn cản trứng di chuyển từ đoạn xa của ống dẫn trứng vào buồng tử cung.

Tránh thai vĩnh viễn cũng có thể là cắt thắt ống dẫn tinh (vasectomy), ngăn cản tinh trùng di chuyển từ mào tinh xuống túi tinh.

Tránh thai vĩnh viễn được dùng khi người dùng đã quyết định dừng hẳn việc có thêm con.

Nếu người muốn tránh thai chưa có thái độ dứt khoát trong kế hoạch có thêm con thì không nên nghĩ đến việc thực hiện các phương pháp tránh thai vĩnh viễn.

Các phẫu thuật phục hồi tổn thương gây ra do phẫu thuật gián đoạn (reversible) có hiệu quả rất thay đổi, từ khá cao đến rất thấp.

Hiệu quả này thay đổi tùy thuộc phương thức và kỹ thuật thực hiện gián đoạn, thời gian từ lúc thực hiện phẫu thuật gián đoạn đến lúc thực hiện kỹ thuật phục hồi, sự sản sinh các kháng thể kháng tinh trùng…

Vì lý do này, các phương pháp tránh thai vĩnh viễn được xem là các phương pháp không hồi phục (irreversible). Do tính không hồi phục này, tránh thai vĩnh viễn chỉ nên được thực hiện ở những người đã có quyết định dừng hẳn việc sinh con. Nếu người muốn tránh thai chưa có thái độ dứt khoát trong kế hoạch có thêm con thì không nên nghĩ đến việc thực hiện các phương pháp tránh thai vĩnh viễn.

Hiệu quả của tránh thai vĩnh viễn # 0.5 HWY cho thắt ống dẫn trứng, và # 0.15 HWY cho thắt ống dẫn tinh

Tránh thai bằng cắt thắt ống dẫn trứng có thể thất bại do thực hiện sai kỹ thuật hay ống dẫn trứng có khả năng tự nối lại sau phẫu thuật. Khả năng ống dẫn trứng tự nối lại sẽ tăng cao nếu phẫu thuật được thực hiện trong thời gian hậu sản, hay mô ống dẫn trứng bị bầm giập trong phẫu thuật.

Tránh thai bằng cắt thắt ống dẫn tinh có thể thất bại do thực hiện sai kỹ thuật, hay do không tuân thủ các hướng dẫn sau khi thực hiện phẫu thuật. Sau phẫu thuật, tinh trùng đang còn tồn đọng ở hạ lưu của ống dẫn tinh và đang chứa trong túi tinh vẫn còn hiện diện trong tinh dịch của nhiều lần xuất tinh sau đó. Sau thắt ống dẫn tinh, người nam được khuyên nên dùng bao cao su trong 20 lần xuất tinh sau đó, để đạt được trạng thái vô tinh hoàn toàn.

Nếu người đã thực hiện tránh thai vĩnh viễn muốn có con lại, nên nghĩ đến thụ tinh trong ống nghiệm.

Sau phẫu thuật cắt thắt ống dẫn trứng, khả năng phục hồi thông thương và chức năng của ống dẫn trứng bằng phẫu thuật rất thay đổi. So sánh hiệu quả không ổn định của phẫu thuật với hiệu quả rất ổn định và khá cao của thụ tinh trong ống nghiệm, nên thụ tinh trong ống nghiệm thường là phương pháp được chọn để giúp cho các cặp vợ chồng đã thực hiện phương pháp cắt thắt ống dẫn trứng có thể có thai, nếu họ thực sự mong muốn sinh tiếp.

Sau phẫu thuật cắt thắt ống dẫn tinh, do màng cơ bản bị tổn thương, nên sẽ phát khởi các phản ứng miễn nhiễm tạo các kháng thể kháng tinh trùng. Sự hiện diện của các kháng thể kháng tinh trùng làm cho phẫu thuật phục hồi thông thương ống dẫn tinh không đạt được hiệu quả về khả năng sinh sản. So sánh hiệu quả không ổn định của phẫu thuật với hiệu quả rất ổn định và khá cao của thụ tinh trong ống nghiệm, nên thụ tinh trong ống nghiệm thường là phương pháp được chọn để giúp cho các cặp vợ chồng đã thực hiện phương pháp cắt thắt ống dẫn tinh có thể có thai, nếu họ thực sự mong muốn sinh tiếp.

Theo WHO, tránh thai vĩnh viễn là một phương pháp an toàn. Một số trường hợp cần thận trọng hay trì hoãn.

Sự cân nhắc áp dụng tránh thai vĩnh viễn được Tổ chức Y tế Thế giới (2015) [1] phân ra các tình huống mà tránh thai vĩnh viễn được chấp nhận (A), các tình huống mà tránh thai vĩnh viễn có thể thực hiện nhưng phải trì hoãn (D), các tình huống mà tránh thai vĩnh viễn có thể thực hiện nhưng phải rất thận trọng (C), các tình huống đặc biệt (S).

C (thực hiện với sự cẩn trọng tối đa): Lý do của sự cẩn trọng thay đổi tùy tình huống. Người trẻ tuổi, béo phì, tiền sử viêm vùng chậu, tiền sử nhiều phẫu thuật bụng chậu, hậu sản. Nhiều bệnh lý nội khoa cần cân nhắc giữa nguy cơ gây mê và lợi ích.

D (cần trì hoãn phẫu thuật): Lý do của sự trì hoãn thay đổi tùy tình huống. Hậu sản 7-42 ngày, hậu sản nhiễm trùng, sau phá thai nhiễm trùng, sau sang chấn đường sinh dục, tình trạng thuyên tắc mạch, viêm vùng chậu cấp. Nhiều trường hợp bệnh lý nội khoa cần cân nhắc giữa nguy cơ của gây mê và việc thực hiện ngay phẫu thuật tránh thai vĩnh viễn.

[1] World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. Trang 232-245.

http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

1. A = accept
2. D = delay
3. C = caution
4. S = special

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. World Health Organization: Medical eligibility criteria for contraceptive use. Fifth edition, 2015. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/MEC-5/en/

Tránh thai trong thời kỳ hậu sản
Tránh thai ở sản phụ có thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ
Tránh thai ở sản phụ không thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ

Âu Nhựt Luân [1]

© Bộ môn Phụ Sản, Khoa Y, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh.

[1] Giảng viên, Bộ môn Phụ Sản Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh. e-mail: aunhutluan@gmail.com

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các yếu tố ảnh hưởng đến thực hành tránh thai trong thời kỳ hậu sản
2. Trình bày được tính khả dụng của tránh thai bằng nội tiết estrogen-progestogen ngoại sinh (CHC) trong thời kỳ hậu sản
3. Trình bày được tính khả dụng của tránh thai bằng progestogen đơn thuần (POC) trong thời kỳ hậu sản
4. Trình bày được tính khả dụng của tránh thai bằng dụng cụ tử cung (IUD) trong thời kỳ hậu sản
5. Trình bày được nguyên tắc của thực hành tránh thai bằng cho con bú vô kinh (LAM)

TÓM TẮT CÁC PHƯƠNG PHÁP TRÁNH THAI CÓ THỂ DÙNG TRONG THỜI KỲ HẬU SẢN, THEO TỔ CHỨC Y TẾ THẾ GIỚI, 2015

Thời kỳ hậu sản là thời kỳ có rất nhiều biến động về sinh lý, để đưa sản phụ trở về trạng thái sinh lý như lúc trước khi mang thai. Tiết sữa với tăng prolactin, buồng trứng với hoạt động phóng noãn không ổn định và tình trạng tăng đông máu là 3 đặc trưng sinh lý của thời kỳ hậu sản.

Bảng dưới đây trích từ hướng dẫn thực hành tránh thai của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), trình bày một cách tóm tắt tất cả những biện pháp tránh thai có thể dùng và không được phép dùng trong thời gian hậu sản, khi sản phụ có hay không thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ.

SUMMARY TABLE							
	COC/P/HCVR	CIC	POP	DMPA/NET-EN	LNG/ETG/ IMPLANTS	CU-IUD	LNG-IUD
POSTPARTUM (breastfeeding or non-breastfeeding women, including after caesarean section)							
a) < 48 hours including insertion immediately after delivery of the placenta						1	not BF=1; BF=2
b) ≥ 48 hours to < 4 weeks						3	3
c) ≥ 4 weeks						1	1
d) Puerperal sepsis						4	4
BREASTFEEDING							
a) < 6 weeks postpartum	4	4	2[a]	3[a]	2[a]		
b) ≥ 6 weeks to < 6 months (primarily breastfeeding)	3	3	1	1	1		
c) ≥ 6 months postpartum	2	2	1	1	1		
POSTPARTUM (non-breastfeeding women)							
a) < 21 days			1	1	1		
i) without other risk factors for venous thromboembolism (VTE)	3[a]	3[a]					
ii) with other risk factors for VTE	4[a]	4[a]					
b) ≥ 21 days to 42 days			1	1	1		
i) without other risk factors for VTE	2[a]	2[a]					
ii) with other risk factors for VTE	3[a]	3[a]					
c) > 42 days	1	1	1	1	1		

Bảng 1: Các biện pháp tránh thai và tính khả dụng trong thời kỳ hậu sản

1. COC: Thuốc uống tránh thai nội tiết phối hợp
2. CIC: Thuốc tiêm tránh thai chứa nội tiết phối hợp
3. POP: Viên thuốc tránh thai chỉ có progestogen
4. DMPA/NET-EN: Thuốc tiêm tránh thai chứa progestogen
5. Implants: Que cấy phóng thích nội tiết tránh thai
6. Cu-IUD: Dụng cụ tử cung tránh thai chứa đồng
7. LNG-IUD: Dụng cụ tử cung tránh thai chứa progestogen

Category **1** = Dùng được trong mọi trường hợp
Category **2** = Dùng được. Lợi ích vượt trội hơn nguy cơ
Category **3** = Rất thận trọng. Nguy cơ vượt trội hơn lợi ích
Category **4** = Nguy hiểm. Nguy cơ là rõ rệt

Nguồn: WHO, Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015

Các vấn đề chủ yếu liên quan đến tránh thai hậu sản gồm:

1. Nguy cơ gây thuyên tắc mạch máu của các phương pháp tránh thai dùng steroids ngoại sinh làm tăng nguy cơ thuyên tắc mạch do huyết khối, vốn đã rất cao ở sản phụ hậu sản.
2. Nguy cơ nhiễm trùng có thể tăng ở sản phụ hậu sản.
3. Các biến đổi hoạt động buồng trứng liên quan đến việc thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ.
4. Ảnh hưởng của việc dùng tránh thai đến việc thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ.

Vì thế, cần có một cái nhìn tổng thể về tránh thai trong thời kỳ hậu sản.

Có 3 tình huống chính của tránh thai trong thời kỳ hậu sản:

1. Hậu sản gần, bà mẹ không thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ
2. Hậu sản gần, bà mẹ có thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ
3. Bà mẹ tiếp tục nuôi con bằng sữa mẹ sau khi kết thúc thời gian hậu sản

TRÁNH THAI BẰNG CÁC ESTROGEN-PROGESTOGEN NGOẠI SINH PHỐI HỢP (CHC)

Có hai vấn đề chính liên quan đến việc dùng estrogen-progestogen ngoại sinh phối hợp (Combined Hormonal Contraceptive) (CHC) để tránh thai trong thời kỳ hậu sản:

1. Nguy cơ của thuyên tắc mạch do huyết khối (Venous Thromboembolism) (VTE)
2. Ảnh hưởng ngắn hay dài hạn của CHC trên trẻ sơ sinh

Nguy cơ VTE là tương đồng giữa người có hay không thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ, nên nhìn chung không khuyến cáo việc dùng CHC ở các sản phụ trong thời gian hậu sản.

Do nguy cơ VTE, CHC bị xếp vào loại 4. Nguy cơ VTE rất cao trong 21 ngày đầu hậu sản, với một NNH (Number Needed to Harm) rất thấp. Nguy cơ VTE chỉ trở về mức căn bản sau 42 ngày.

Nếu người mẹ thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ, các chứng cứ cho thấy các kết quả mâu thuẫn nhau liên quan đến ảnh

hưởng của việc sử dụng steroids ngoại sinh trên nuôi con bằng sữa mẹ.

Không có báo cáo nào được ghi nhận về các ảnh hưởng trên trẻ sơ sinh khi người mẹ dùng steroids tránh thai khi đang cho con bú mẹ. Tuy nhiên chưa đủ chứng cứ do thiếu các nghiên cứu được thiết kế tốt về ảnh hưởng dài hạn trên phát triển sau này của trẻ.

Một cách thận trọng, nếu sản phụ thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ, nên trì hoãn CHC cho đến ít nhất 6 tháng kể từ khi sinh.

Tránh thai bằng nội tiết estrogen-progestogen ngoại sinh phối hợp (CHC)						
Tình trạng			COC	P	CVR	CIC
Có nuôi con bằng sữa mẹ	< 6 tuần hậu sản		4	4	4	4
	> 6 tuần đến < 6 tháng		3	3	3	3
	Sau sanh > 6 tháng		2	2	2	2
Không nuôi con bằng sữa mẹ	< 21 ngày	có yếu tố nguy cơ VTE *	4	4	4	4
	21-42 ngày	không yếu tố nguy cơ VTE *	3	3	3	3
	21-42 ngày	có yếu tố nguy cơ VTE *	3	3	3	3
		không yếu tố nguy cơ VTE *	2	2	2	2
	(*) Các yếu tố nguy cơ cao VTE gồm: nằm bất động sau sanh, có truyền máu khi sanh, BMI > 30 kg/m^2, băng huyết sau sanh, sanh mổ, tiền sản giật, mẹ hút thuốc lá					
	Sau 42 ngày		1	1	1	1

COC: combined oral contraceptive. Tránh thai nội tiết estrogen-progestogen phối hợp đường uống

P: combined contraceptive patch. Miếng dán da tránh thai nội tiết estrogen-progestogen phối hợp

CVR: combined contraceptive vaginal ring. Vòng đặt âm đạo phóng thích estrogen-progestogen phối hợp tránh thai

CIC: combined injectable contraceptive. Tránh thai nội tiết estrogen-progestogen phối hợp đường tiêm

TRÁNH THAI BẰNG PROGESTOGEN ĐƠN THUẦN

Vấn đề duy nhất liên quan đến việc dùng progestogen ngoại sinh đơn thuần (Progestogen Only Contraceptive) (POC) để tránh thai trong thời kỳ hậu sản là có hay không có tồn tại ảnh hưởng ngắn hay dài hạn của POC trên trẻ sơ sinh.

Tồn tại một nguy cơ lý thuyết về khả năng ảnh hưởng Depot Medroxy Progesterone Acetate - DMPA, và của Nor-Ethisterone enanthate - NET-EN, là các progestogen tránh thai, trên sơ sinh khi được dùng trong 6 tuần lễ đầu tiên hậu sản.

Nguy cơ này không được chứng minh ở loài người. Chứng cứ cho thấy không có nguy cơ thực tế của tránh thai với progestogen đơn thuần trên việc thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ, cũng như trên sức khoẻ và sự phát triển của trẻ sơ sinh.

Tuy nhiên, các nghiên cứu này còn bị hạn chế do chưa khảo sát các ảnh hưởng dài hạn của phương pháp.

Trong điều kiện thực hành, đặc biệt ở các nước đang phát triển, bệnh suất và tử suất liên quan đến thai kỳ rất cao nếu xảy ra thai kỳ ngoài ý muốn, do các khó khăn liên quan đến khả năng tiếp cận dịch vụ y tế.

Vì thế, trong các điều kiện này, có thể xem DMPA/NET-EN là một trong các biện pháp khả dụng và có sẵn ngay sau sanh cho các sản phụ.

Tránh thai bằng progestogen đơn thuần, đường uống và ngoài đường uống (POC)				
Tình trạng		POP	LNG ETG	DMPA NET-EN
Có nuôi con bằng sữa mẹ	< 6 tuần hậu sản	2	3	2
	> 6 tuần đến < 6 tháng	1	1	1
	Sau sanh > 6 tháng	1	1	1
Không nuôi con bằng sữa mẹ	< 21 ngày	1	1	1
	< 21 ngày	1	1	1

POP: progestogen-only pill. Tránh thai bằng viên progestogen đơn thuần liều thấp. Đường uống

LNG/ETG: levonorgestrel and etonogestrel (implants). Tránh thai bằng que cấy phóng thích chậm levonorgestrel và etonogestrel.

DMPA: depot medroxyprogesterone acetate (injectable). Thuốc tiêm bắp tránh thai liều trung bình phóng thích chậm Medroxy Progesterone Acetate

NET-EN: norethisterone enanthate (injectable): Thuốc tiêm bắp tránh thai liều trung bình phóng thích chậm Norethisterone Enanthate

TRÁNH THAI BẰNG DỤNG CỤ TỬ CUNG

Tránh thai bằng dụng cụ tử cung (Intra Uterine Devices - IUD) trong thời kỳ hậu sản gồm cả:

1. Đặt ngay IUD sau sổ nhau sau sanh thường hay mổ
2. Đặt trì hoãn vài tuần sau sanh

Tránh thai bằng IUD trong thời kỳ hậu sản liên quan đến bốn vấn đề là:

1. Hiện tại có hay không có tình trạng nhiễm trùng
2. Khả năng IUD bị tống xuất
3. Biến chứng thủng hay di trú của IUD
4. Ảnh hưởng của progestogen lên nuôi con bằng sữa mẹ

Liên quan đến di trú và thủng tử cung sau đặt IUD, một điều ngạc nhiên là nếu đặt IUD tránh thai chứa đồng (Cu-IUD) ngay sau sổ nhau thì sẽ ít bị tống xuất hơn là nếu đặt muộn hơn, trong thời kỳ hậu sản.

Tỉ lệ tống xuất còn thấp hơn nữa nếu Cu-IUD được đặt ngay sau khi sổ nhau trong cuộc mổ sanh, so với đặt qua ngả âm đạo sau sanh thường.

Tần suất của thủng tử cung và nhiễm trùng do đặt IUD không tăng khi thực hiện đặt IUD tránh thai, bất chấp nó được đặt trong thời điểm nào trong giai đoạn hậu sản.

Nhiễm trùng hậu sản là điều kiện duy nhất hạn chế việc dùng tránh thai bằng IUD trong thời gian hậu sản.

Dù có một số mâu thuẫn, nhưng dường như việc đặt IUD phóng thích levonorgestrel (LNG-IUD) sớm có thể ảnh hưởng lên kết cục nuôi con bằng sữa mẹ, về mặt thời gian. Có vẻ như đặt trì hoãn LNG-IUD có thể là tốt hơn cho nuôi con bằng sữa mẹ.

Tránh thai bằng dụng cụ tử cung, loại chứa đồng và loại phóng thích nội tiết			
Tình trạng		Cu-IUD	LNG-IUD
Có nhiễm trùng hậu sản		4	4
Dưới 48 giờ	Có nuôi con bằng sữa mẹ	1	2
	Không nuôi con bằng sữa mẹ	1	1
Trên 48 giờ đến dưới 4 tuần		3	3
Trên 4 tuần		1	1

Cu-IUD: copper-bearing IUD. Tránh thai bằng dụng cụ tử cung chứa đồng

LNG-IUD: levonorgestrel-releasing IUD (20 µg/24 hours). Tránh thai bằng dụng cụ tử cung phóng thích chậm levonorgestrel (20 µg/24 giờ).

TRÁNH THAI BẰNG PHƯƠNG PHÁP CHO CON BÚ VÔ KINH

Tránh thai bằng phương pháp cho con bú vô kinh (Lactational Amenorrhoea Method - LAM) dựa trên khả năng ức chế hoạt động buồng trứng của hành động nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn. Đồng thuận Bellagio cung cấp các cơ sở khoa học của LAM, cho mục đích tránh thai an toàn và hiệu quả.

Dựa theo đồng thuận này, WHO phát triển các hướng dẫn liên quan đến tránh thai bằng LAM với 3 tiêu chuẩn buộc phải thoả một cách đồng thời, để đảm bảo rằng LAM đạt được hiệu quả thoả đáng để bảo vệ khỏi thai kỳ ngoài ý muốn. 3 tiêu chuẩn này là:

1. Vô kinh
2. Nuôi con bằng sữa mẹ hoàn toàn
3. Kéo dài không quá 6 tháng

Khi thực hiện tránh thai bằng LAM, cần lưu ý một số vấn đề đặc biệt sau:

Nếu như người phụ nữ tuyệt đối không chấp nhận việc có thai lại sớm sau sanh, thì bà ta phải được cảnh báo rằng LAM sẽ không phải là biện pháp thích hợp cho bà ta vì có một tỉ lệ cao thất bại khi phương pháp được dùng đúng cách.

LAM không bảo vệ người phụ nữ khỏi các bệnh nhiễm trùng lây truyền qua đường tình dục (Sexualy Transmitted Infections - STIs), kể cả HIV. Nếu có nguy cơ rõ rệt của nhiễm HIV, nên khuyến cáo việc dùng bao cao su đúng cách, do bao cao su là biện pháp tránh thai hiệu quả, đồng thời giúp bảo vệ khỏi STIs và HIV.

Do sữa mẹ là thức ăn lý tưởng nhất cho trẻ, đồng thời cung cấp nhiều lợi ích cho trẻ, nhất là bảo vệ trẻ khỏi các bệnh lý thông thường, nên vấn đề của LAM là vấn đề nuôi con bằng sữa mẹ. Tự thân LAM không bị giới hạn chỉ định, và LAM không hề có bất cứ ảnh hưởng bất lợi nào trên sức khoẻ bà mẹ. Tuy nhiên, khi có các vấn đề ảnh hưởng đến việc thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ thì vấn đề đó cũng ảnh hưởng đến thực hành tránh thai bằng LAM. Các vấn đề này gồm (1) mẹ dùng các thuốc ảnh hưởng đến con, (2) một số tình huống bệnh lý của con gây khó khăn cho bú mẹ và (3) mẹ nhiễm HIV.

- Một số thuốc mẹ dùng có thể ảnh hưởng đến con, và vì thế không được thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ. Các thuốc này gồm: thuốc chống chuyển hoá, dopamin agonist (bromocriptine, cabergoline), một số kháng đông, liều cao corticosteroids, ciclosporin, ergotamine, lithium, các chất phóng xạ và reserpine.
- Các bệnh lý của trẻ làm trẻ khó có thể bú mẹ, và vì thế ảnh hưởng đến LAM gồm các bệnh lý bẩm sinh với biến dạng hay bất toàn vòm khẩu, trẻ cực non hay quá nhẹ cân cần phải chăm sóc tại NICU, và một vài bệnh lý chuyển hoá đặc biệt ở sơ sinh như thiếu G_6PD.

Nuôi con bằng sữa mẹ ở mẹ nhiễm HIV sẽ được trình bày chi tiết trong bài "Thực hành nuôi con bằng sữa mẹ".

CÁC PHƯƠNG PHÁP TRÁNH THAI THEO NGÀY PHÓNG NOÃN PHỎNG ĐOÁN

Các phương pháp tránh thai theo ngày phóng noãn phỏng đoán (Fertility Awareness-Based methods - FAB) gồm các phương pháp dựa trên dấu hiệu hiện diện của nang noãn trưởng thành (Symptoms-Based Method - SYM), và phương pháp theo lịch (Calendar-Based Method - CAL). Các phương pháp này vốn đã có một hiệu quả tránh thai lý thuyết thấp.

Vấn đề chính của việc áp dụng các FAB trong thời gian hậu sản, kể cả SYM lẫn CAL, là tính không ổn định của chu kỳ buồng trứng sau khi sanh. Sự ổn định của chu kỳ sau sanh lệ thuộc vào rất nhiều yếu tố, mà chủ yếu là tính bất định trong thời gian để buồng trứng lấy lại hoạt động bình thường của nó sau sanh.

Tránh thai bằng các phương pháp tránh ngày phóng noãn phỏng đoán (FAB)			
Tình trạng		SYM	CAL
Hậu sản Có thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ	Dưới 6 tuần hậu sản	D	D
	Trên 6 tuần hậu sản	C	D
	Sau khi đã có kinh lại	C	C
Hậu sản Không nuôi con bằng sữa mẹ	Dưới 4 tuần	D	D
	Trên 4 tuần	A	D
SYM: Symptoms-Based Method. Tránh thai bằng phương pháp dựa trên dấu hiệu hiện diện của nang noãn trưởng thành CAL: Calendar-Based Method. Tránh thai bằng phương pháp theo lịch (Ogino-Knauss…) A: Chấp nhận được C: Thận trọng D: Trì hoãn			

Nói chung, không khuyến khích các sản phụ tránh thai bằng FAB.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th Ed. 2015.

Phá thai an toàn: khái niệm cơ bản về cung cấp dịch vụ phá thai an toàn

Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được định nghĩa phá thai không an toàn, các biến chứng có thể gặp
2. Trình bày được định nghĩa phá thai an toàn
3. Trình bày được các bước của của dịch vụ phá thai an toàn

Phá thai là một hành vi phổ biến trên toàn cầu.

Mặc dù số phá thai trên toàn cầu giảm từ 46 triệu (năm 1995) còn 42 triệu (năm 2003), nhưng phần lớn chỉ giảm ở những nước đã phát triển. Trong khi đó, hơn 50% phá thai không hợp pháp và không an toàn xảy ra ở những nước đang phát triển.

Những nơi phá thai thai hợp pháp thường là an toàn. Nếu phá thai không hợp pháp thì biến chứng rất thường gặp.

Hàng năm trên thế giới khoảng 47.000 phụ nữ tử vong vì những biến chứng của phá thai không an toàn [WHO 2015]. Trong một nghiên cứu về tỷ lệ tử vong liên quan đến thai kỳ và phá thai, sử dụng các dữ liệu từ năm 1998-2005, tỷ lệ tử vong liên quan đến phá thai là 0.6 trên 100.000 trường hợp phá thai so với 8-10 phụ nữ tử vong liên quan đến thai kỳ trong 100.000 trường hợp sinh sống (cao hơn 14 lần), điều này có nghĩa là phá thai an toàn hơn là tiếp tục thai kỳ [Grimes 2012]. Tỷ lệ tử vong do phá thai nội khoa là 0,7/100.000 người.

Phá thai không an toàn gây ra nhiều ảnh hưởng xấu lên sức khoẻ và khả năng sinh sản của người phụ nữ.

Tổ chức Y tế Thế giới định nghĩa "phá thai không an toàn" là quá trình chấm dứt một thai kỳ ngoài ý muốn được thực hiện bởi những người thiếu những kỹ năng cần thiết hay là thực hiện trong môi trường không đáp ứng được các tiêu chuẩn y tế tối thiểu hoặc cả hai.

Kết cục của phá thai không an toàn phụ thuộc vào kỹ năng của người thực hiện, cách thức phá thai, sức khoẻ của người phụ nữ, và tuổi thai.

Các biến chứng của phá thai không an toàn gồm: chảy máu nhiều, chấn thương âm đạo, cổ tử cung, tử cung, các cơ quan trong ổ bụng, nhiễm trùng, viêm phúc mạc, và hiếm muộn về sau.

Phá thai an toàn là phá thai ở các quốc gia cho phép phá thai vì lý do xã hội hay kinh tế, được luật pháp bảo vệ.

Phá thai an toàn giúp giảm thiểu tỉ lệ gặp các tai biến so với phá thai không an toàn. Từ đó giúp bảo vệ sức khoẻ cho người phụ nữ và giảm chi phí y tế cho xã hội do giảm chi phí điều trị các biến chứng của phá thai không an toàn.

Nguy cơ tử vong do phá thai an toàn giảm đáng kể từ 4:100000 (năm 1972) xuống 1:100000 (năm 1987). Nguy cơ chết do hút thai dưới 8 tuần từ 0:100000 tăng lên 0.2:100000 nếu tuổi thai 9-10 tuần, đến 7.2:100000 nếu tuổi thai từ 21 tuần trở lên. Khoảng 87% tử vong do phá thai to có thể tránh được nếu thai phụ chấm dứt thai kỳ trước 8 tuần. Như vậy nguy cơ sẽ tăng nếu tuổi thai càng lớn.

Tại các quốc gia mà việc phá thai là hợp pháp, thì nhà nước có trách nhiệm đảm bảo cung cấp dịch vụ phá thai an toàn.

Cung cấp dịch vụ phá thai an toàn bao gồm:

1. Khám và tư vấn trước phá thai
2. Lựa chọn phương pháp phá thai
3. Theo dõi và chăm sóc sau phá thai

Khám và tư vấn trước phá thai là điều kiện tiên quyết của phá thai an toàn.

Khám trước phá thai cung cấp một cái nhìn tổng thể, giúp quyết định kế hoạch thực hiện phá thai an toàn phù hợp cho mỗi cá nhân khách hàng.

Nội dung của khám trước phá thai gồm:

1. Xác định tuổi thai
2. Loại trừ các thai kỳ bất thường như thai ngoài tử cung, thai ở sẹo mổ sanh cũ, thai trứng
3. Loại trừ các trường hợp chống chỉ định của một hay nhiều phương pháp như nhiễm trùng sinh dục, các khối u tử cung, các tình trạng nội khoa

Trước phá thai, xác định tuổi thai là yếu tố rất quan trọng để chọn cách chấm dứt thai kỳ. Dựa trên bệnh sử, khám bụng, âm đạo, xét nghiệm và siêu âm nếu cần.

Nội dung của tư vấn trước phá thai gồm:

1. Thông tin về tiến trình phá thai
2. Biến chứng và cách heo dõi biến chứng
3. Tránh thai sau phá thai

Cần có tờ thông tin hướng dẫn đầy đủ, dễ hiểu về cách tiến hành phá thai, các biến chứng và theo dõi sau phá thai để khách hàng có thể hiểu và tự theo dõi. Tư vấn ngừa thai sau phá thai cũng rất quan trọng.

Đối với phá thai ngoại khoa, cần cho kháng sinh dự phòng trước hay ngay khi làm thủ thuật.

Lựa chọn phương pháp phá thai thích hợp với tình trạng thai kỳ và với cá nhân người khách hàng.

Biện pháp phá thai thích hợp được hiểu là thích hợp theo:

1. Tình trạng thai.

   Tuổi thai là yếu tố có ảnh hưởng quyết định.
2. Tình trạng sức khỏe, bệnh tật của người khách hàng.

   Chống chỉ định của phá thai nội khoa, tình trạng viêm âm đạo… sẽ ảnh hưởng đến quyết định lựa chọn phương pháp.
3. Điều kiện thực hành phá thai.

Là điều kiện về cả 2 phía: phía cơ sở y tế lẫn phía người khách hàng. Điều kiện cung cấp dịch vụ an toàn, điều kiện tái khám như địa lý…

4. Nguyện vọng và điều kiện đáp ứng nguyện vọng của khách hàng

Những khuyến cáo dưới đây liên quan đến mục (1), sử dụng cho phá thai trong tam cá nguyệt đầu

1. Nong và nạo là phương pháp đã lỗi thời, cần được thay thế bởi hút chân không hoặc phá thai nội khoa
2. Hút chân không, có thể sử dụng cho tuổi thai tới 12 đến 14 tuần.
3. Phá thai nội khoa có thể dùng cho tuổi thai tới 9 tuần.
4. Phá thai nội khoa sau 9 tuần cần lặp lại liều misoprostol.

Những khuyến cáo dưới đây liên quan đến mục (1), sử dụng cho phá thai trên 12 đến 14 tuần

1. Nong và hút chân không, dùng dụng cụ hút và kềm forceps.
2. Cần lặp lại liều misoprostol khi phá thai nội khoa.
3. Chuẩn bị cổ tử cung trước khi thực hiện phá thai ngoại khoa cho thai trên 12-14 tuần là cần thiết.
4. Cần dùng các phương tiện giảm đau khi làm phá thai nội khoa lẫn ngoại khoa.

Theo dõi và chăm sóc sau phá thai gồm 3 nội dung, hoàn tất tiến trình phá thai an toàn.

1. Theo dõi, phát hiện và xử trí biến chứng sớm
2. Tái khám theo hẹn và tái khám bất thường
3. Tránh thai sau phá thai

Sau phá thai ngoại khoa, khách hàng có thể về ngay khi cảm thấy đủ khoẻ và dấu hiệu sinh tồn bình thường.

Sau phá thai nội khoa hay ngoại khoa, khách hàng cần khám lại sau 7 hoặc 14 ngày.

Trước khi về, khách hàng cần được cung cấp các hướng dẫn theo dõi tại nhà: lượng máu ra, cách nhận biết các biến chứng, khi nào thì phải khám lại và khám ở đâu…

Trước khi về nhà sau phá thai nội hay ngoại khoa, khách hàng cần được cung cấp kiến thức về ngừa thai an toàn.

NGỪA THAI SAU PHÁ THAI

Tất cả các phương pháp có thể bắt đầu sử dụng ngay sau phá thai.

Thuận lợi của việc bắt đầu sử dụng ngay: biết rõ bệnh nhân không mang thai, có tác dụng ngừa thai ngay.

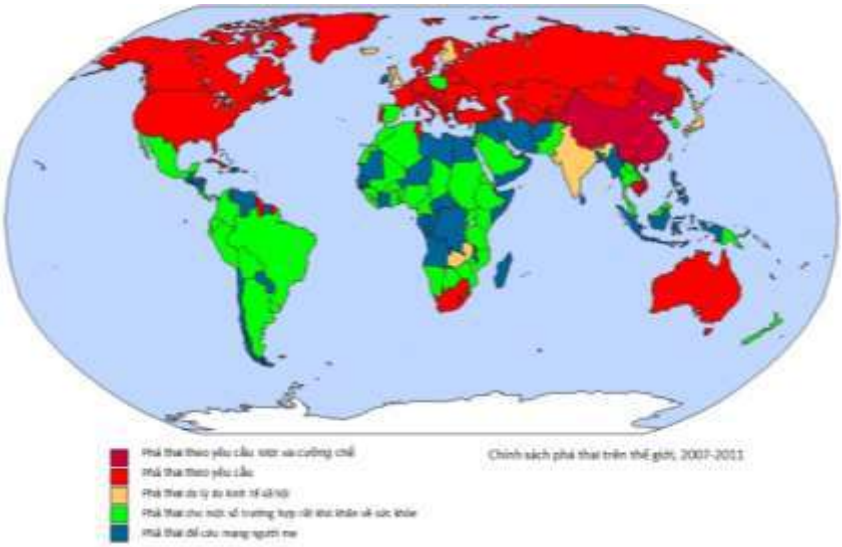
Nếu đặt dụng cụ ngay sau phá thai tam cá nguyệt giữa, tỷ lệ tuột vòng có thể tăng nhẹ.

Đối với phá thai nội khoa, bắt đầu ngừa thai vào ngày khách hàng tái khám sau khi xác định thai kỳ đã chấm dứt.

Có dữ liệu ủng hộ việc đặt que cấy ngừa thai vào ngày khách hàng uống mifepristone [1]. Điều này không làm giảm hiệu quả của mifepristone mà có thể thuận tiện hơn cho khách hàng đối với những khách hàng không muốn hay không có điều kiện tái khám.

Hình 1: Chính sách quốc gia về phá thai Jonhstonsarchive.net

[1] Medical Abortion Outcomes following quickstart of contraceptive implants and DMPA. Elizabeth Raymond et al, Presented at the North American Forum on Family Planning, November 2015



Hình 1: Chính sách quốc gia về phá thai
Nguồn: Jonhstonsarchive.net

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM VÀ TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. WHO. Safe abortion: Technical and policy guidance for health systems. 2012.

Phá thai nội khoa:
Chất điều hoà chọn lọc thụ thể progesterone và misoprostol
Hiệu quả, biến chứng và giới hạn của chỉ định

Lê Hồng Cẩm

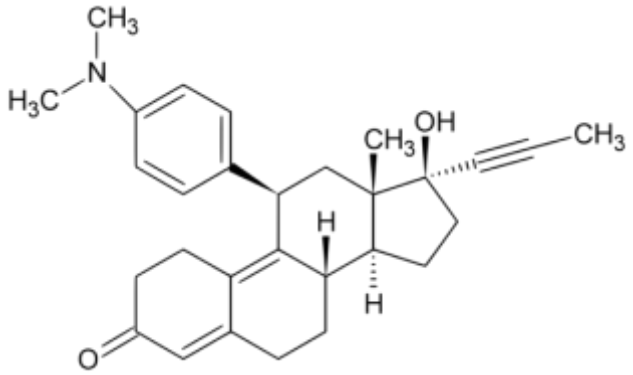
Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được tác dụng của mifepristone và misoprostol trong phá thai nội khoa
2. Trình bày được cách dùng mifepristone và misoprostol trong phá thai nội khoa cho thai dưới 12 tuần
3. Trình bày được hiệu quả và chống chỉ định của phá thai nội khoa
4. Trình bày được tác dụng phụ và biến chứng của phá thai nội khoa

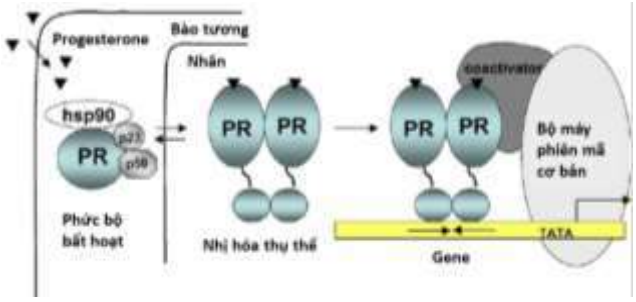
Mifepristone là một Selective Progesterone Receptor Modulator.

Mifepristone là một chất dẫn xuất của norethindrone. Vòng A của phân tử mifepristone có một chức ketone và một nối đôi ở vị trí C_4 giúp mifepristone gắn kết vào thụ thể của progesterone, với ái lực cao hơn của progesterone rất nhiều. Điều này cho phép mifepristone cạnh tranh với progesterone trên thụ thể của progesterone, chiếm chỗ của progesterone và ngăn không cho progesterone gắn vào thụ thể của nó.



Hình 1: Phân tử mifepristone
Cấu trúc vòng A với chức ketone và nối đôi ở C_4, tạo ái lực mạnh với receptor của progesterone, cạnh tranh mạnh với progesterone.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Khi gắn vào thụ thể của progesterone, hoạt tính chủ yếu của mifepristone là kháng progesterone.



Hình 2: Gắn kết bình thường của progesterone lên thụ thể
Mifepristone không gắn được với co-activator, nên không điều hoà được gene, gây hoạt tính kháng progesterone.
Nguồn: researchgate.ne

Tuy gắn được với thụ thể của progesterone nhưng do cấu trúc phần còn lại của phân tử mifepristone đã ngăn cản phức bộ [Progesterone-Thụ thể-Heat shock protein 90] gắn với co-activator, vì thế không điều hoà được các gene tương ứng của progesterone. Các gene này không được điều hoà lên, gây hệ quả là một hoạt tính kháng progesterone.

Do gắn kết cạnh tranh và bất hoạt thụ thể nên mifepristone là chất ngăn chặn hoạt động của progesterone.

Trên hạ đồi, do tác động non-genomic, mifepristone có hoạt tính progestogenic, gây ức chế nhịp điệu của xung GnRH và gây sụt giảm LH. Hệ quả là ly giải hoàng thể. Như vậy, không chỉ cạnh tranh với progesterone tự nhiên, mifepristone còn gây tiêu huỷ nguồn progesterone tự nhiên duy nhất của cơ thể là hoàng thể, nếu như nó đang tồn tại.

Kết hợp mifepristone và misoprostol tạo được kết cục gây sẩy thai thành công cao trên cả thai sống và thai lưu.

Về mặt thực hành, trên tử cung có thai, hoạt tính kháng progesterone của mifepristone làm hoại tử lớp màng rụng. Vắng mặt hoạt tính progestogenic gây tăng tương đối hoạt tính estrogenic, với hệ quả là co thắt cơ tử cung, tăng nhạy cảm với prostaglandin và mềm cổ tử cung.

Do các tác dụng trên, mifepristone có thể gây sẩy thai mà không cần phối hợp với bất cứ hoạt chất nào khác. Tuy nhiên, khả năng gây sẩy thai thành công và hoàn toàn của mifepristone không cao. Nghiên cứu trên người cho thấy, việc dùng thêm misoprostol theo sau mifepristone làm tăng hiệu quả gây sẩy thai của mifepristone lên nhiều lần. Ngược lại, việc chuẩn bị trước với mifepristone cũng làm tăng hiệu quả gây sẩy thai của misoprostol so với dùng misoprostol đơn độc trong các trường hợp thai lưu.

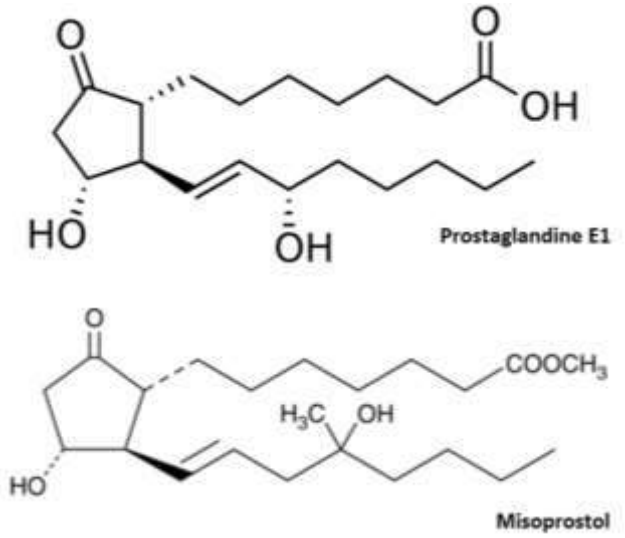
Misoprostol là chất tương tự prostaglndine E_1, có tác dụng gây co thắt tử cung, tống xuất các sản phẩm thụ thai.

Cấu trúc gần giống hệt prostaglandin E_1 của misoprostol làm tử cung co thắt làm tống xuất thai và các sản phẩm thụ thai ra khỏi tử cung.

Là thuốc nguyên thuỷ có tác dụng bảo vệ niêm mạc dạ dày ở những người dùng NSAID. Sau này, misoprostol đã được FDA chấp nhận cho sử dụng trong phá thai nội khoa.

Trên thai sống, trong môi trường giàu progesterone, misoprostol không thể gây sẩy thai một cách hiệu quả. Trên thai chết, khi lượng progesterone từ nhau và hoàng

thể đã tụt xuống rất thấp, misoprostol có khả năng đơn độc gây sẩy thai thành công với tỉ lệ cao hơn so với thai sống.



Hình 3: Prostaglandine E_1 và misoprostol
Cấu trúc rất giống nhau giữa misoprostol và prostaglandine E_1 tạo cho nó tính chất của prostaglandine E_1.
Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Dược động học của misoprostol rất khác nhau tuỳ theo đường dùng.

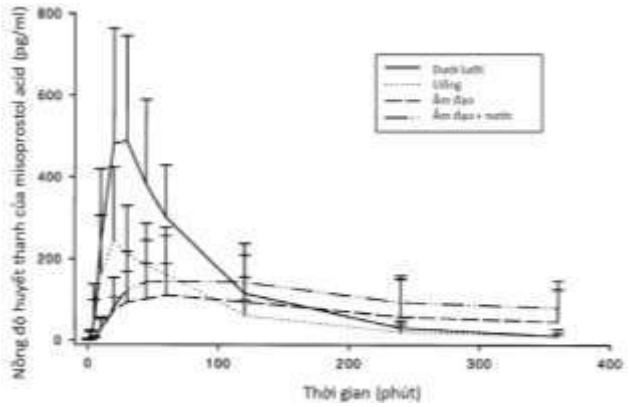
Sau khi được dùng qua đường ngậm dưới lưỡi hoặc áp má, misoprostol đạt nồng độ đỉnh rất nhanh, chỉ sau khỏng chưa đến 30 phút, rồi xuống chậm và ổn định ở mức có tác dụng trong nhiều giờ sau đó.

Nếu được dùng đường uống, misoprostol cũng nhanh chóng đạt nồng độ đỉnh sau 30 phút, tuy nhiên, đỉnh này thấp hơn rất nhiều so với đỉnh được tạo ra bằng đường ngậm dưới lưỡi hay áp má. Sau đó, nồng độ cũng xuống chậm và duy trì trong nhiều giờ.

Misoprostol dùng đường âm đạo tạo một nồng độ thấp, nhưng ổn định kéo dài sau khi đặt.

Khác biệt về dược động học ảnh hưởng đến thành công của phá thai.

Đường dùng misoprostol là tùy tuổi thai và tình trạng thai.



Hình 4: Dược động học của misoprostol
Ghi nhận sự khác nhau về nồng độ đỉnh của misoprostol sau khi được dùng đường dưới lưỡi, đường uống và đường âm đạo.
Nguồn: humrep.oxfordjournals.org

Liều dùng của mifepristone và misoprostol lệ thuộc vào tuổi thai và tình trạng thai.

Mifepristone có thành giá cao.

Hạn chế liều dùng mifepristone sẽ làm giảm chi phí của phá thai.

Vấn đề của misoprostol là tác dụng phụ. Liều misoprostol càng cao thì càng gây nhiều tác dụng phụ.

Mọi phác đồ đều phải cân nhắc giữa liều thấp nhất mifepristone và misoprostol có thể, sao cho đạt được hiệu quả (thành công) cao nhất.

Phá thai nội khoa được xem là thành công khi việc chấm dứt thai kỳ hoàn tất, tống xuất trọn cẹn các sản phẩm thụ thai mà không cần đến thủ thuật ngoại khoa bổ túc.

Các nghiên cứu tiên khởi với RU-486 (tên đăng ký nghiên cứu của mifepristone) dùng liều 600 mg RU-486 đã gây được sẩy thai với thành công rất cao. Các nghiên cứu sau này cho thấy với liều 200 mg mifepristone cho hiệu quả tương đương với liều 600mg. Có khoảng 5% phụ nữ tống xuất các sản phẩm thụ thai sau khi uống mifepristone mà chưa cần dùng đến misoprostol.

Misoprostol hoàn tất tiến trình gây sẩy thai, sau khi mifepristone đã gây hoại tử và bong tróc màng rụng và ly giải hoàng thể. Có thể đến 2 giờ để hoàn tất tiến trình tống xuất. Đa số sẩy thai sẽ xảy ra trong vòng 24 giờ sau khi sử dụng misoprostol. Liều 400 µg misoprostol đường ngậm áp má, ngậm dưới lưỡi hay đặt âm đạo tăng hiệu quả, giảm tỉ lệ sót thai, và tăng ngưỡng tuổi thai có thể sử dụng.

Căn cứ vào dược động học của misoprostol, với thai kỳ nhỏ hơn 49 ngày vô kinh, misoprostol có thể dùng qua đường uống. Tuy nhiên, khi tuổi thai lớn hơn 49 ngày vô kinh, và cho đến 63 ngày vô kinh, việc dùng đường ngậm dưới lưỡi hay áp má cho một tỉ lệ thành công cao hơn. Vì vậy, để đơn giản hoá phác đồ, người ta có xu hướng dùng misoprostol đường ngậm hay áp má bất kể tuổi thai, miễn là dưới 63 ngày.

Với thai kỳ nhỏ hơn hay bằng 63 ngày vô kinh:

- Mifepristone 200mg uống. Misoprostol dùng sau đó 2 ngày (48 giờ). Có thể cho liều misoprostol sớm hơn (1 ngày), nhưng việc này có thể làm giảm thành công trong thì đầu, và đòi hỏi nhiều misoprostol hơn. Misoprostol có thể dùng bằng đường ngậm dưới lưỡi, ngậm áp má với liều là 800 µg.
- Với các thai dưới 49 ngày vô kinh, có thể dùng misoprostol với liều 400 µg đường uống. Đương nhiên, vẫn có thể dùng qua các đường khác: âm đạo, áp má, dưới lưỡi hay uống.
- Không nên dùng misoprostol đường uống khi tuổi thai trên 49 ngày vô kinh. Từ 50- đến 63 ngày vô kinh, misoprostol chỉ được dùng bằng đường ngậm áp má, ngậm dưới lưỡi, với liều là 800 µg.

Với thai kỳ với tuổi thai 9-12 tuần vô kinh:

- Chỉ được thực hiện tại cơ sơ y tế.
- Mifepristone 200mg uống. Misoprostol dùng sau đó 36-48 giờ, với liều 800 µg đặt âm đạo.
- Sau liều đầu misoprostol, có thể dùng thêm các liều 400 µg misoprostol mỗi 3 giờ đường âm đạo hoặc

ngậm dưới lưỡi. Liều misoprostol bổ túc tối đa không được vượt quá 1600 µg (tối đa dùng thêm 4 lần).

Tỉ lệ thành công của phá thai nội khoa trong 3 tháng đầu lên đến 95%.

Tỉ lệ thành công này lên đến 98% khi tuổi thai dưới 9 tuần vô kinh.

Không phải mọi phụ nữ đều có thể thực hiện phá thai nội khoa. Cần tuân thủ các chống chỉ định, mà đa số đều liên quan với:

1. Bỏ sót thai ngoài tử cung không chẩn đoán trước
2. Các chống chỉ định liên quan đến misoprostol
3. Các chống chỉ định liên quan đến mifepristone
4. Chống chỉ định liên quan đến khả năng dung nạp mất máu khi sẩy thai

Do tình trạng rong huyết và đau bụng xảy ra sau phá thai nội khoa dễ gây bỏ sót một chẩn đoán thai ngoài tử cung, nên việc buộc phải thiết lập một cách chắc chắn chẩn đoán thai trong tử cung trước khi thực hiện phá thai nội khoa là điều kiện tiên quyết.

Do không được phép thực hiện phá thai nội khoa khi chưa thiết lập được chẩn đoán thai trong tử cung, nên một siêu âm xác nhận hiện diện của túi thai trong tử cung ở thời điểm sớm nhất có thể được, tức là khoảng 5 tuần vô kinh gần như là bắt buộc.

Các chống chỉ định khác bao gồm:

- Khối u phần phụ chưa được chẩn đoán
- Có vòng tránh thai trong tử cung
- Suy thận mạn
- Đang điều trị corticoid kéo dài
- Rối loạn đông máu hay đang điều trị kháng đông
- Bệnh rối loạn chuyển hoá porphyrin do di truyền
- Không thể hiểu và tuân thủ các bước điều trị
- Dị ứng với misoprostol và các prostaglandins

Phá thai nội khoa có thể có một số tác dụng phụ cũng như biến chứng.

Thai phụ cần được thông tin đầy đủ về các vấn đề này trước khi thực hiện.

Một bản đồng thuận là bắt buộc trước khi thực hiện phá thai nội khoa.

Thai phụ phải được cung cấp một cách đầy đủ và trung thực thông tin về những vấn đề sau:

Đau: Các cơn đau sẽ xuất hiện do co bóp của tử cung khi tống xuất thai và các sản phẩm thụ thai. Mức độ đau thay đổi tuỳ theo cảm nhận mỗi người, đồng thời cũng tuỳ vào từng trường hợp sự tống xuất các sản phẩm thai có thuận lợi, hoàn toàn không. Khách hàng cần phải được giải thích và tư vấn về triệu chứng đau. Có thể dùng các biện pháp nâng đỡ trong cơn đau như chườm nóng, uống thuốc giảm đau kiểu paracetamol hay ibuprofen.

Chảy máu: cũng như đau, chảy máu là tác dụng phụ luôn có khi phá thai nội khoa. Ra máu là do bong tróc túi thai, khi túi thai chưa được tống xuất. Chỉ khi nào túi thai tống xuất hoàn toàn thì chảy máu mới chấm dứt nhờ vào cầm máu cơ học diện nhau bám. Sau khi tống xuất, máu còn tiếp tục chảy lượng ít, thường thì ra máu với lượng nhiều hơn có kinh, kéo dài từ 1 đến 2 tuần, có khi tới 4 tuần. Tổng lượng máu mất có liên quan đến tuổi thai. Khách hàng cần được tư vấn trước về triệu chứng này và nhận biết khi nào là chảy máu quá mức và cần đến bệnh viện (ướt đẫm 2 băng vệ sinh lớn trong 1 giờ, trong 2 giờ liên tục). Khi chảy máu nhiều, cần truyền dịch. Có thể phải truyền máu nếu cần. Hiếm khi, nhưng không phải là không có, phải can thiệp ngoại khoa, tức hút lòng tử cung, để kiểm soát chảy máu.

Sốt là tác dụng phụ phổ biến của misoprostol, đặc biệt là khi dùng liều cao. Misoprostol thường gây tăng thân nhiệt tức thời và ngắn hạn (dưới 2 giờ). Phải lưu ý rằng nếu có sốt dai dẳng và khởi phát sốt vài ngày sau dùng misoprostol thì phải nghĩ đến nhiễm trùng đường sinh dục và đến ngay cơ sở y tế.

Buồn nôn và nôn thường có liên quan đến thai kỳ và thuốc phá thai nội khoa. Chúng có thể xuất hiện và tăng lên sau khi dùng mifepristone và thường giảm đi vài giờ sau khi dùng misoprostol. Có thể sử dụng các thuốc chống buồn nôn, nôn khi có triệu chứng nặng.

Tiêu chảy thường là thoáng qua, nên hiếm khi cần thiết phải điều trị.

Nhức đầu, suy nhược, chóng mặt: thường tự giới hạn và thoáng qua. Dùng thuốc giảm đau nếu cần thiết.

Nhiễm trùng: nhiễm trùng nặng sau phá thai nội khoa là hiếm gặp. Đa số nhiễm trùng là không nghiêm trọng, cần một đợt điều trị kháng sinh uống và ngoại trú. Nếu có bằng chứng viêm nội mạc tử cung hay sẩy thai không trọn, cần điều trị ngoại khoa và kháng sinh tĩnh mạch.

Một khi đã dùng misoprostol và thai còn sống, không sẩy, thì buộc phải chấm dứt thai kỳ bằng mọi giá, mà không có bất cứ một lựa chọn nào khác.

Phá thai nội khoa thất bại với thai còn sống là một tình trạng hiếm. Tuy nhiên phải thông tin về điều này cho khách hàng, do không thể tiếp tục duy trì thai kỳ sau khi đã dùng misoprostol. Không có bằng chứng rằng mifepristone gây dị tật thai, nhưng có đủ bằng chứng về khả năng gây dị tật nặng của misoprostol. Một khi đã dùng misoprostol và thai còn sống, không sẩy, thì buộc phải chấm dứt thai kỳ bằng mọi giá, mà không có bất cứ một lựa chọn nào khác.

Cần tư vấn thực hiện ngừa thai sau phá thai nội khoa.

Tất cả phụ nữ sau phá thai nội khoa cần được tư vấn phương pháp tránh thai hiệu quả trong lần tái khám đầu tiên. Một phương pháp thích hợp tuỳ thuộc vào nhu cầu, sở thích của từng khách hàng.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. ACOG 2014. Practice bulletin: medical management of first-trimeter abortion.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

2. WHO 2012. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems.

Phá thai ngoại khoa: hiệu quả, biến chứng và giới hạn của chỉ định

Lê Hồng Cẩm

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các bước chuẩn bị khi phá thai ngoại khoa
2. Trình bày được các phương pháp phá thai ngoại khoa
3. Trình bày được các lưu ý khi chăm sóc sau thủ thuật
4. Trình bày được các biến chứng của phá thai ngoại khoa

Phá thai được định nghĩa là kết thúc thai kỳ trước khi thai có thể sống được.

Tại Việt Nam, lý do của phá thai hợp pháp có thể là:

- Do thai dị tật
- Lý do sức khỏe của mẹ
- Theo yêu cầu của khách hàng
- Do hoang thai

Phá thai ngoại khoa là chấm dứt thai kỳ bằng cách sử dụng hút lòng tử cung ở những trường hợp thai nhỏ.

Ở những trường hợp thai kỳ lớn hơn (sau 14-16 tuần), sử dụng dụng cụ để lấy mô.

Thủ thuật có thể là thủ thuật tiêu chuẩn là nong và nạo (D&E).

Trong trường hợp cần thiết có thể thực hiện nong và cắt thai (D&X).

TRƯỚC KHI THỰC HIỆN PHÁ THAI NÓI CHUNG

Trước khi tiến hành phá thai, cần tuân thủ các bước sau:

1. Hỏi bệnh sử và tất cả các vấn đề tiền sử có liên quan
2. Khám tổng quát và khám phụ khoa. Siêu âm định vị trí thai, tuổi thai. Xét nghiệm cần thiết
3. Tư vấn và thảo luận về quyết định phá thai hay các chiều hướng khác
4. Tư vấn về kỹ thuật phá thai

1. Hỏi bệnh sử kinh chót, kinh áp chót, chu kỳ kinh, tiền căn sản phụ khoa, các phẫu thuật ở cổ tử cung, tử cung, dị ứng thuốc tê, thuốc mê, thuốc đang dùng, tiền căn nghiện rượu, ma túy, các bệnh lý nội khoa. Cách ngừa thai đã và sẽ sử dụng.
2. Khám tổng quát, tuyến giáp tim phổi, bụng. Khám phụ khoa xác định có thai hay không, kích thước và tư thế của tử cung. Siêu âm xác định vị trí thai, tuổi thai. Xét nghiệm CTM, nhóm máu, Rh, PAP, tìm lậu và *Chlamydia trachomatis*.
3. Thảo luận chi tiết tất cả khả năng có thể có của thai kỳ, bao gồm cả khả năng tiếp tục nuôi dưỡng thai cho đến khi sinh, cho con nuôi và các chương trình sẵn có để hỗ trợ trong mỗi trường hợp.
4. Nếu đã chọn phá thai, thảo luận các kỹ thuật có thể thực hiện (phá thai nội khoa hay ngoại khoa), bàn luận chi tiết về cách thực hiện, hiệu quả của phương pháp và các biến chứng có thể xảy ra.

CÁC PHƯƠNG PHÁP PHÁ THAI NGOẠI KHOA

Có 3 phương pháp ngoại khoa được dùng cho 3 tháng đầu:

1. Hút chân không
2. Nong và nạo
3. Nong và hút chân không

Hút chân không là phương pháp hút các sản phẩm của thai trong tử cung thông qua một ống bằng chất dẻo (hay kim loại) nối với một nguồn tạo áp lực âm.

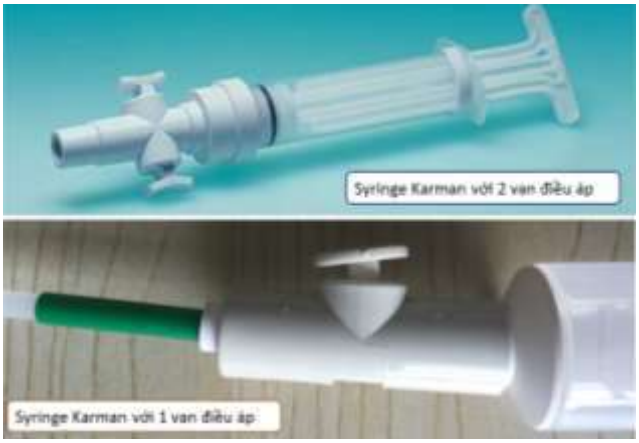
Có thể thực hiện ở phòng khám ngoại trú. Chỉ cần tê cạnh cổ tử cung, có hay không kết hợp giảm đau bằng an thần.

Đối với thai nhỏ hơn 7 tuần vô kinh, có thể không cần nong cổ tử cung. Khi thực hiện nong với laminar hay prostaglandin, cần phải theo dõi thường xuyên nên ít khi được sử dụng đối với thai trong tam cá nguyệt đầu.

Nguồn áp lực âm được tạo ra bằng máy hút hay bằng syringe (thường là ống Karman cho thai dưới 10 tuần).

Hút bằng máy có ưu thế là có thể tùy chỉnh áp suất, theo chủ định của người thực hiện thủ thuật. Điều này có mặt thuận lợi cũng như có nhược điểm là việc "set" áp suất quá lớn có thể nhiều tổn thương hơn cho nội mạc tử cung.

Ống syringe Karman là một hệ thống tạo áp lực âm đơn giản, với trị số chân không vừa đủ tương thích để hút thai.



Hình 1: Syringe Karman
Syringe bằng chất dẻo, dung tích 50 mL. Piston được trang bị 2 chốt có nhiệm vụ ngăn không cho piston bị hút vào trong, đảm bảo duy trì áp suất chân không.
Hai (1a) hoặc một (1b) van điều áp dùng để khóa và mở. Khi xong thủ thuật, mở van điều áp để chấm dứt tình trạng chân không.
Nguồn: alibaba.com (1a), portable-ultrasound-scanner.com (1b)

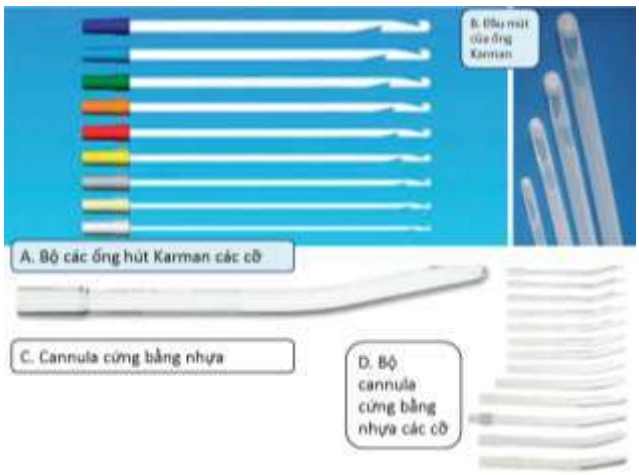
Với dung tích chân không là 50 mL, áp lực chân không tạo bởi syringe Karman không quá cao để gây thương tổn cho nội mạc, cũng không quá yếu để gây sót sản phẩm thụ thai. Syringe cũng được trang bị van điều áp để duy trì và chấm dứt tình trạng chân không.

Các cannula hút được làm bằng kim loại, bằng nhựa cứng (gọi chung là cannula cứng) (rigid uterine cannuloa) hay bằng chất dẻo mềm (cannula mềm).

Cannula mềm an toàn hơn cannula cứng.

Cannula cứng không có độ mềm dẻo và linh động, vì thế có nguy cơ gây thủng tử cung cao hơn cannula mềm.

Cannula mềm là loại cannula thông dụng hiện nay. Cannula có rất nhiều cỡ, gọi tên theo khẩu kính ngoài của cannula, được dùng phổ biến là số 5 và số 6 (khẩu kính 5 mm và 6 mm). Cannula dẻo rất mềm, đi theo dạng của kênh và buồng tử cung, nên ít có nguy cơ gây thủng so với canule kim loại. Đầu cùng của cannula chất dẻo là một đầu tù, làm giảm thêm nữa nguy cơ gây thủng tử cung. Thiết kế có 2 cửa sổ cho phép đảm nhận chức năng là hút thai khi được dịch chuyển và xoay tròn trong buồng tử cung. Cannula mềm không được thiết kế cho nạo.



Hình 2a: Các cannula mềm Karman
Chọn khẩu kính tùy tuổi thai (2a). Chú ý thiết kế đầu tù và 2 cửa sổ (2b).

Hình 2b: Cannula cứng bằng nhựa
Ghi nhận sự khác biệt ở đầu cannula và cửa sổ (2c).
Nguồn: medicalexpo.com (2a)(2d) tradeindia.com (2a) hsc.com.pk (2c)

Thành công của phương pháp này 95-100%.

Theo WHO [1], đối với thai nhỏ hơn 10 tuần, hút chân không ít đau, ít biến chứng hơn và nhanh hơn so với phương pháp nong và nạo.

Phá thai bằng hút chân không có thể được thực hiện cho các thai đến dưới 15 tuần. Đối với các thai lớn, nạo lòng tử cung sau hút làm giảm tỉ lệ sót các sản phẩm thai.

Nong và nạo là phương pháp mà trong đó cổ tử cung được nong rộng trước khi dùng phương tiện gắp nạo thai.

Chỉ định nong và hút thai cho tuổi thai dưới 7 tuần. Với thai nhỏ hơn 7 tuần, đôi khi không cần nong cổ tử cung.

[1] WHO. Safe abortion: Technical and policy guidance for health systems. 2012

Nong và gắp thai khi tuổi thai từ trên 13 tuần cho đến dưới 22 tuần vô kinh (phá thai kế hoạch).

Trong phương pháp này, nong cổ tử cung có thể bằng phương pháp cơ học (que nong) hay sử dụng các chất có tính chất hút nước để giãn nỡ (laminar) hoặc sử dụng prostaglandin. Thường dùng misoprostol 200 µg uống hay đặt âm đạo trước thủ thuật 3-4 giờ.

Nong cơ học với que nong kim loại được dùng nhiều trong 3 tháng đầu. Que nong thường được chế tạo bằng kim loại, với các cỡ từ 5 mm đến 12 mm, với mỗi bước tăng khẩu kính là 0.5 mm.

Hình 3: Bộ que nong Hegar
Nguồn: wikiwand.com

Thành công còn phụ thuộc và kỹ năng, kinh nghiệm của người thực hiện thủ thuật. Vì thế, thủ thuật này chỉ được phép thực hiện bởi người được huấn luyện và có kinh nghiệm.

Thủ thuật này cũng cần nong cổ tử cung, tuỳ tuổi thai mà thời gian nong có thể thay đổi từ 2-24 giờ, sau đó làm sạch lòng tử cung bằng cannula 12-16 mm và kềm forceps dài.

Siêu âm hướng dẫn khi thực hiện thủ thuật sẽ tránh tai biến và sót mô.

Bảng 1: So sánh phá thai nội khoa và phá thai ngoại khoa

Phá thai nội khoa	Phá thai ngoại khoa
Không xâm lấn	Xâm lấn
Đòi hỏi tái khám nhiều lần	Đòi hỏi một lần khám
Mất vài ngày đến hàng tuần để hoàn thành	Thường hoàn thành trong vài phút
Áp dụng trong thai nhỏ	Áp dụng trong thai nhỏ và thai lớn
Tỷ lệ thành công cao (94-97%)	Tỷ lệ thành công cao hơn (99%)
Đòi hỏi phải theo dõi để đảm bảo hoàn thành phá thai	Không đòi hỏi theo dõi trong đa số các trường hợp
Có tính bảo mật cho một số trường hợp, thay đổi tùy từng đối tượng	Có tính bảo mật cho một số trường hợp, thay đổi tùy từng đối tượng
Sự tham gia của khách hàng trong nhiều bước	Sự tham gia của khách hàng trong ít bước hơn
Có thể dùng giảm đau nếu muốn	Cho phép dùng an thần, giảm đau
Không đòi hỏi huấn luyện ngoại khoa, nhưng đòi hỏi có thể phải sử dụng biện pháp ngoại khoa	Đòi hỏi huấn luyện ngoại khoa và đôi khi phải có giấy phép

TIẾN TRÌNH PHÁ THAI NGOẠI KHOA

Sau khi tư vấn khách hàng và khách hàng ký giấy cam kết đồng thuận, loại thủ thuật được thực hiện tùy theo tuổi thai và mong muốn của bệnh nhân.

Thăm khám bằng tay cẩn thận để xác định kích thước và tư thế của tử cung.

Trong tam ca nguyệt thứ hai, nong cổ tử cung bằng dụng cụ nong áp lực thẩm thấu (luminaria hoặc dilapan) hoặc một prostaglandin analogue (misoprostol) có hoặc không có nong áp lực thẩm thấu kèm theo [2]. Chuẩn bị cổ tử cung bằng Dilapan hay Misoprostol làm giảm tỉ lệ tai biến và giúp rút ngắn thời gian thực hiện thủ thuật ở những thai kỳ có tuổi thai lớn. Việc nong cổ tử cung cùng ngày thực hiện thủ thuật giúp thuận tiện cho khách hàng.

Kháng sinh quanh thời điểm thủ thuật giúp giảm nguy cơ nhiễm trùng sau thủ thuật. Tuy nhiên, chưa có nghiên cứu nào chứng minh phác đồ đơn liều hiệu quả hơn phác đồ khác.

- Nghiên cứu tốt nhất ủng hộ việc sử dụng Doxycycline
- 1g Azithromycin có thể được sử dụng
- Nếu có nhiễm chlamydia, sử dụng Doxycycline trong 7 ngày hay Azithromycin 1g liều duy nhất.
- Nếu có viêm đạo do vi khuẩn (bacterial vaginosis), điều trị kháng sinh thích hợp [3]

Lau cổ ngoài cổ tử cung, và cổ trong cổ tử cung

Gây tê cổ tử cung, có thể sử dụng thuốc an thần nếu muốn.

Kẹp cổ tử cung bằng kềm pozzi và nong cổ tử cung cơ học nếu cổ tử cung chưa được nong đủ.

Sử dụng kỹ thuật vô trùng, đặt một ống bằng nhựa và hút thai hoặc bằng máy hay hút hoặc bằng tay hoặc bằng dụng cụ hút chân không bằng tay (MVA)

Đánh giá mô để xác định sự hiện diện của túi thai, gai nhau nếu thai nhỏ. Nếu thai trên 9 tuần, phải thấy được mô thai. Nếu không thấy gai nhau, cần lưu ý đi tìm khả năng thai ngoài tử cung.

Tiêm Globulin miễn dịch Rhesus nếu khách hàng có nhóm máu Rhesus âm.

CÁC BIẾN CHỨNG CỦA PHÁ THAI NGOẠI KHOA

So với phá thai nội khoa, phá thai ngoại khoa ít có nguy cơ sót sản phẩm thụ thai hơn. NNT = 8.

Tuy nhiên, nguy cơ xảy ra biến chứng thủng, nhiễm trùng là cao hơn phá thai nội khoa.

Khi thực hiện phá thai nội khoa, việc sót sản phẩm thụ thai lệ thuộc vào khả năng tống xuất bằng cơn co tử cung. Sót sản phẩm thụ thai thường gặp ở phá thai nội khoa hơn là phá thai ngoại khoa. Tuy nhiên, điều này không làm giảm giá trị của phá thai nội khoa, do phá thai nội khoa phải đối mặt với các nhuy cơ quan trọng là nhiễm trùng và thủng tử cung khi thực hiện thủ thuật.

[2] Hai nghiên cứu gần đây [Lyons 2013], [Maurer 2013] cho thấy việc chuẩn bị cổ tử cung bằng Dilapan hay Misoprostol có liên quan đến giảm tỉ lệ tai biến và giúp rút ngắn thời gian thực hiện thủ thuật ở những thai kỳ có tuổi thai đến 21 tuần 6 ngày.

[3] [Reeves M. et al. 2011]

Nhiễm trùng là biến chứng muộn của phá thai ngoại khoa, có thể kèm theo sót sản phẩm thụ thai.

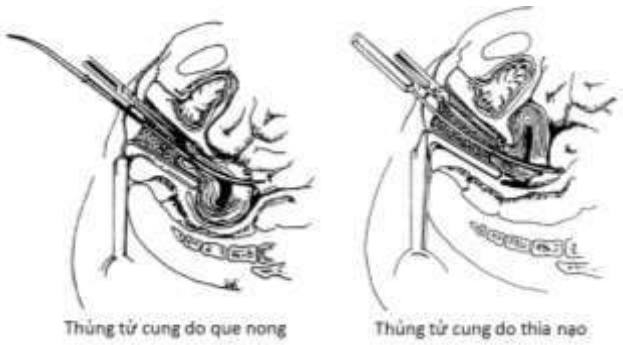
Triệu chứng lâm sàng của nhiễm trùng sau phá thai ngoại khoa cũng giống như các trường hợp viêm nội mạc tử cung và thêm vào đó là có sót sản phẩm thụ thai trong lòng tử cung (mô nhau, mô thai, màng thai). Các triệu chứng gồm sốt, tử cung lớn và mềm, đau bụng dưới và ra máu âm đạo nhiều hơn mong đợi. Siêu âm sẽ giúp xác định có sót mô hay không. Việc điều trị phải tuân thủ nguyên tắc là lấy hết mô còn sót, kết hợp với kháng sinh phổ rộng, bao phủ cả vi khuẩn yếm khí.

Tần suất của nhiễm trùng nội mạc tử cung sau phá thai ngoại khoa vào khoảng 5-20% khi không sử dụng kháng sinh. Kháng sinh dự phòng làm giảm đi ½ số ca bị viêm nội mạc tử cung. Các kháng sinh thường dùng là: doxycycline 100 mg uống 2 lần mỗi ngày (lúc no), hay ofloxacin 400 mg uống 2 lần mỗi ngày, trong ngày làm thủ thuật, hoặc ceftriaxone 1 g truyền tĩnh mạch 30 phút trước thủ thuật.

Thủng tử cung là biến chứng sớm của phá thai ngoại khoa, có thể xảy ra cho mọi phá thai ở bất cứ tuổi thai nào.

Thủng tử cung có thể xảy ra cho mọi phá thai ở bất cứ tuổi thai nào, với tỉ lệ chung là 0.6%. Tuy nhiên, thủng tử cung thường xảy ra hơn với các thai to hơn là thai nhỏ, với ống hút cứng hơn là ống hút mềm, với thủ thuật có nong cổ tử cung bằng dụng cụ hơn là thủ thuật không có nong cổ tử cung bằng dụng cụ.

Có thể hạn chế biến chứng này khi người làm thủ thuật có nhiều kinh nghiệm và nong cổ tử cung bằng các chất hút nước khi phải thực hiện phá thai to trên 12 tuần.



Hình 4: Thủng tử cung do que nong Hegar (trái) và do thìa nạo (phải) Thủng thường xảy ra ở đoạn eo tử cung.

Hình 4a: Thủng tử cung thường xảy ra nhất ở thì nong, khi que nong cứng vượt qua một trở kháng lớn là cổ tử cung chật và cứng.

Hình 4b: Thủng cũng có thể xảy ra ở thì nạo bằng thìa.
Vì thế, ngày nay, trong phá thai an toàn, người ta rất hạn chế dùng thìa kim loại để nạo buồng tử cung.
Nguồn: glowm.com

Chảy máu nhiều là triệu chứng của một biến chứng sớm và nặng. Cần phải tìm nguyên nhân để có xử trí thích hợp.

Chảy máu nhiều sau thủ thuật phá thai có thể do rách cổ tử cung, âm đạo, thủng tử cung, sót mô hay đờ tử cung.

Một số nguyên nhân khác hiếm gặp hơn như phân bố động tĩnh mạch ở tử cung bất thường, nhau cài răng lược hay

bệnh lý đông máu. Nhiễm trùng có thể gây chảy máu nhiều, nhưng muộn hơn.

Máu có thể chảy ra ngoài, hay gây ứ máu trong tử cung. Ứ máu gây đau đột ngột sau thủ thuật, với ra máu âm đạo ít. Khám thấy tử cung là khối cầu to mềm, căng. Triệu chứng thường xảy ra trong vòng 1 giờ sau thủ thuật. Cần hút lòng tử cung ngay và cho thuốc co hồi tử cung.

Trong các nguyên nhân chảy máu, đáng sợ nhất là nhau bám ở vùng eo tử cung hay trên vết mổ sanh cũ. Về bản chất, đây là một thai ngoài tử cung (do làm tổ ở vị trí bên ngoài buồng tử cung). Việc phá thai trên các thai này sẽ gây nguy hiểm chết người, với chảy máu ồ ạt, lượng lớn. Vì thế, loại trừ chắc chắn một thai làm tổ ở vị trí bất thường trước khi phá thai là cần thiết, bất chấp đó là phá thai theo phương pháp nào.

Hình 5: Thai ngoài tử cung ở đoạn eo tử cung
Phá thai ngoại khoa trong tình huống này sẽ dẫn đến chảy máu ồ ạt.
Nguồn: embryology.med.unsw.edu.au

Sót trọn vẹn túi thai hiếm gặp. Thai vẫn phát triển sau phá thai, các triệu chứng của thai vẫn còn. Cần tư vấn với bệnh nhân về cách giải quyết tiếp thai kỳ.

CHĂM SÓC SAU PHÁ THAI NGOẠI KHOA

Sau thủ thuật, khách hàng cần được theo dõi sát lượng máu âm đạo và sinh hiệu trong vòng 30 phút sau khi kết thúc thủ thuật. Có thể dùng thuốc co tử cung như misoprostol hay methylergotamin để ngăn chảy máu nhiều.

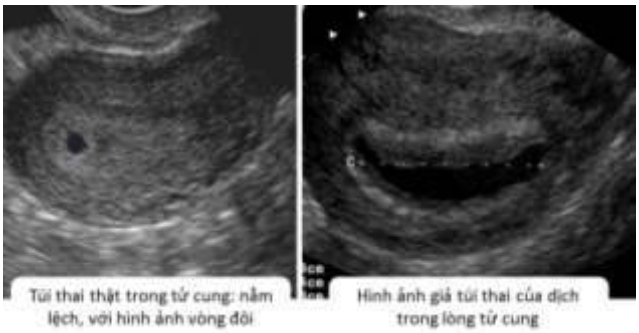
Khách hàng cần được thông tin về hiện tượng ra máu âm đạo, có thể có mô sau thủ thuật.

Nhiều khách hàng sẽ cảm thấy đau quặn bụng dưới trong 2 đến 4 ngày sau thủ thuật. Trong trường hợp này, có thể dùng thuốc kháng viêm không steroid để giảm bớt triệu chứng nếu cần thiết.

Cũng phải hướng dẫn khách hàng rằng bà ta cần phải đến cơ sở y tế ngay khi có các triệu chứng bất thường sau (các triệu chứng này thường xảy ra trong tuần đầu):

- Ra máu âm đạo nhiều
- Sốt
- Đau bụng nhiều

Khi có các triệu chứng này, phải nhận biết đây là biến chứng của phá thai ngoại khoa hay của một tình trạng thai ngoài tử cung bị bỏ sót.



Hình 6: Túi thai thật trong tử cung (trái) và túi thai giả của thai ngoài tử cung (phải)

Hình 6a: (trái) Túi thai thật, 5 tuần, đúng vị trong buồng tử cung. Túi thai thật hình dạng tròn đều, có quầng nguyên bào nuôi (dấu vòng đôi), nằm lệch về một phía so với đường giữa lòng tử cung.

Hình 6b: (phải) Túi thai giả, bờ không tròn đều, nằm ngay giữa lòng tử cung, không có quầng nguyên bào nuôi. Hình ảnh này bắt buộc phải nhận biết trước khi phá thai ngoại khoa, do tình trạng rong huyết và đau sau phá thai và của thai ngoài tử cung rất khó phân biệt. Buộc phải loại trừ khả năng có thai ngoài tử cung nếu có đau bụng và rong huyết lượng ít kéo dài sau phá thai.
Nguồn: fetalultrasound.com (6a), obgyn.net (6b)

Để tránh bỏ sót một thai tiến triển, khách hàng cũng cần phải đi khám lại khi:

- Các triệu chứng nghén không mất đi sau 1 tuần
- Không có kinh trở lại sau 6 tuần

Không nên quan hệ tình dục, hay đặt tampon âm đạo trong 2 tuần đầu, để tránh nhiễm trùng.

Nên áp dụng các biện pháp tránh thai hiệu quả cao: dụng cụ tử cung, que cấy tránh thai, tránh dùng các biện pháp ít hiệu quả như tránh ngày phóng noãn, giao hợp gián đoạn.

Nếu có thai ngoài ý muốn nên chấm dứt thai kỳ sớm trước 8 tuần vô kinh.

Phá thai nội khoa là phương pháp ít xâm lấn so với hút nạo thai.

Sau khi phá thai, phải tư vấn khách hàng dùng biện pháp tránh thai hiệu quả.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Uptodate 2015. Overview of pregnancy termination.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

2. WHO. Safe abortion: technical and policy guidance for health systems. 2012

Giải phẫu học, mô học và hình ảnh học bình thường của tuyến vú

Âu Nhựt Luân

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được giải phẫu học của tuyến vú
2. Trình bày được cấu trúc mô học của tuyến vú
3. Trình bày được vai trò của các nhũ ảnh trong tầm soát thường qui
4. Trình bày được mối liên quan giữa đột biến gene *BRCA* và ung thư vú

GIẢI PHẪU HỌC TUYẾN VÚ

Vú được cấu tạo bởi 2 thành phần là mô tuyến vú và mô mỡ-liên kết.

Tỉ lệ mô tuyến: mô liên kết thay đổi theo tình trạng hoạt động nội tiết.

Tuyến vú được xem như một phần phụ của da, có chức năng sản xuất sữa. Tuyến vú là một tuyến lớn, nằm trên thành ngực, phía trên các cơ ngực lớn và bé. Tuyến vú được cố định bằng một hệ thống cân mạc và dây chằng lỏng lẻo đi từ da đến thành ngực.

Tuyến vú có dạng hình bán cầu, với chóp bán cầu là núm vú và quầng vú. Núm vú là nơi đổ ra ngoài của hệ thống các ống tuyến sữa. Quầng vú là một quầng sắc tố quanh núm vú. Bên dưới của quầng vú là vị trí mà các ống dẫn sữa dãn rộng ra, gọi là các xoang sữa. Bầu vú được cấu tạo bởi mô tuyến vú và mô mỡ-liên kết. Tỉ lệ mô tuyến:mô liên kết thay đổi theo tuổi, thai và cho con bú.

Hình 1a: (trái) Giải phẫu học tuyến vú
Nguồn: wikipedia.org

Hình 1b: (phải) Dẫn lưu bạch dịch của vú
Dẫn lưu bạch dịch của tuyến vú đi theo các con đường nách, ức và hạ đòn. Xương đòn là một mốc quan trọng đánh giá tình trạng di căn hạch của ung thư vú
Nguồn: aboutcancer.com

Khảo sát di căn hạch là một nội dung quan trọng khi đánh giá các khối u vú.

Trong đánh giá di căn hạch, xương đòn là một mốc quan trọng để đánh giá di căn hạch của các ung thư vú.

Tuyến vú được cấp máu bởi các mạch máu từ thành ngực.

Hệ bạch dịch của tuyến vú đổ vào nách và hạch vú (cạnh ức), sau đó nối tiếp với hệ thống bạch dịch trên xương đòn. Xương đòn là một mốc quan trọng để đánh giá mức độ di căn hạch của các ung thư vú.

Khảo sát các hạch nách và hạch thượng đòn là một nội dung quan trọng khi hướng dẫn người phụ nữ tự khám vú cũng như khi thực hiện đánh giá giai đoạn qua phẫu thuật các khối u vú.

MÔ HỌC TUYẾN VÚ

Thành của hệ thống ống dẫn sữa (duct) và nang sữa (acini) được cấu tạo bởi 2 lớp: lớp biểu mô trụ thấp hay trụ lót trong lòng ống, bên ngoài là lớp cơ biểu mô.

Biểu mô là vị trí xuất phát thường gặp nhất của các u vú.

Carcinoma ống tuyến vú thường gặp hơn là từ nang sữa.

Về mặt mô học, tuyến vú được cấu tạo bởi khoảng từ 10-20 đơn vị gọi là các tiểu thùy vú (breast lobe). Các tiểu thùy được phân cách với nhau bằng tổ chức mô liên kết và mô mỡ. Chúng đổ vào các lỗ tận cùng ở núm vú (nipple).

Nếu xuất phát từ lỗ đổ vào núm vú, mỗi đơn vị bắt đầu bằng một ống rộng, gọi là ống dẫn sữa (lactiferous duct). Khẩu kính của ống dẫn sữa gần nơi xuất phát vào khoảng 0.5 mm. Ở gần núm vú, khẩu kính của ống rộng hơn, tạo một xoang để chứa sữa (lactiferous sinus). Từ đó, các ống đi sâu vào bên trong và bắt đầu chia nhỏ dần. Cuối cùng, mỗi nhánh nhỏ của hệ thống ống dẫn sữa kết thúc bằng cách nối với các nang sữa (acinus) bằng đơn vị ống tuyến tận (terminal duct lobular unit) (TDLU).

Thành ống dẫn sữa được cấu tạo bởi 2 lớp, một lớp biểu mô lót bên trong lòng ống là biểu mô trụ thấp hay trụ, bên ngoài là một lớp cơ biểu mô. Tại núm vú, cấu trúc cơ được tăng cường bằng nhiều bó cơ trơn và mô collagen dầy, có nhiệm vụ tống xuất sữa từ các xoang sữa khi cho con bú. Cấu trúc các nang sữa cũng tương tự như cấu trúc ống dẫn sữa. Lòng nang cũng được lót bởi một lớp biểu mô trụ thấp, tựa trên một màng đáy. Bên ngoài của các nang là các cơ biểu mô.

Biểu mô là vị trí xuất phát thường gặp nhất của các u vú. Carcinoma ống tuyến vú thường gặp hơn là từ nang sữa.

THỤ THỂ VỚI ESTROGEN VÀ PROGESTERONE

Tế bào của tuyến vú là các tế bào lệ thuộc steroid sinh dục.

Khảo sát estrogen receptor (ER) và progesterone receptor (PR) là khảo sát thường qui cho các bệnh phẩm từ vú.

Các tế bào tuyến của tuyến vú được trang bị các thụ thể với estrogen (estrogen receptor) (ER) và progesterone (PR). ER và PR làm cho mô tuyến vú nhạy cảm với các steroid này, tạo ra biến đổi có tính chu kỳ, cũng như các biến đổi đặc biệt trong thai kỳ và khi cho con bú.

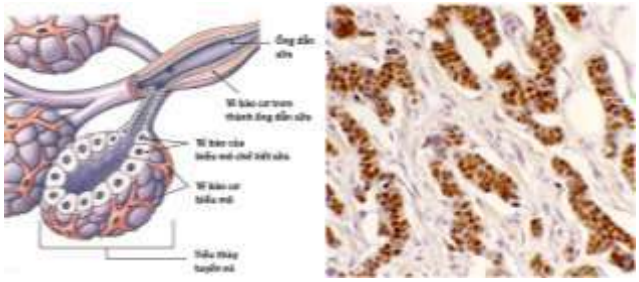
Phát triển tuyến vú được đảm bảo bởi estrogen, trong khi đó phân tiết của các tế bào nang sữa được đảm bảo bởi progesterone.

Thay đổi có tính chu kỳ trên vú gây ra các triệu chứng mà người phụ nữ có thể nhận ra được như đau căng vú trong nửa sau chu kỳ kinh nguyệt. Các biến đổi đôi khi thái quá và gây ra khó chịu thật sự cho người phụ nữ (mastodynia).

Ảnh hưởng của steroids sinh dục trên tuyến vú	
Estrogen	Progesterone
Phát triển tuyến vú Phát triển mô mỡ ở vú	Hỗ trợ phát triển các tiểu thùy Phân chia các nang sữa Phân tiết nang sữa

Khảo sát ER và PR là bắt buộc cho mọi bệnh phẩm lấy ra từ tuyến vú. Đánh giá receptor cho phép quyết định điều trị và tiên lượng sau phẫu thuật các u ở vú.

Các tế bào ung thư vú có thể có ER (ER dương) hoặc không có ER (ER âm). Tương tự, tế bào ung thư có thể có PR dương hay PR âm. Các tế bào ung thư có ER hay PR dương sẽ đáp ứng với hormone liệu pháp, và có tiến triển chậm hơn là các ung thư với receptor âm tính.



Hình 2a: (trái) Nang sữa
Nang sữa được cấu tạo bởi một lớp tế bào cơ biểu mô bên ngoài. Tế bào tuyến của nang sữa là các tế bào từ trụ thấp đến trụ, nằm trên màng đáy.
Nguồn: austincc.edu

Hình 2b: (phải) Cấu trúc ống tuyến vú trên hóa mô miễn nhiễm cho thấy các thụ thể với steroid (màu nâu)
Trên ảnh là các thụ thể với estrogen.
Nguồn: biomol.com

HÌNH ẢNH HỌC BÌNH THƯỜNG TUYẾN VÚ

Tuyến vú có thể được khảo sát bằng:

1. Siêu âm
2. Nhũ ảnh
3. Cộng hưởng từ

Trong các khảo sát hình ảnh được dùng cho tuyến vú, nhũ ảnh có vai trò nổi bật nhất, do lãnh vực áp dụng của nhũ ảnh rất rộng, gồm cả tầm soát lẫn chẩn đoán.

Nhũ ảnh (mammography) khảo sát tuyến vú bằng tia X, dùng năng lượng thấp. Nhũ ảnh kỹ thuật số (digital mammography) có giá trị (accuracy) cao hơn do chất lượng xử lý hình ảnh tốt hơn, không gian quan sát mở rộng và có thể cung cấp các thông tin bổ sung khi cần thiết bằng cách xử lý thông tin số. Ngày nay, nhũ ảnh kỹ thuật số toàn trường (Full Field Digital Mammography) (FFDM) là một chuẩn mực của kỹ thuật nhũ ảnh.

Nhũ ảnh là khảo sát hình ảnh thường qui, áp dụng cho mọi phụ nữ trên 45 tuổi, ở mọi mức nguy cơ.

Thực hiện thường qui và định kỳ nhũ ảnh đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong tầm soát ung thư vú. Nhũ ảnh là tầm soát thường qui bắt buộc cho mọi thăm khám phụ khoa từ thời điểm 45 tuổi.

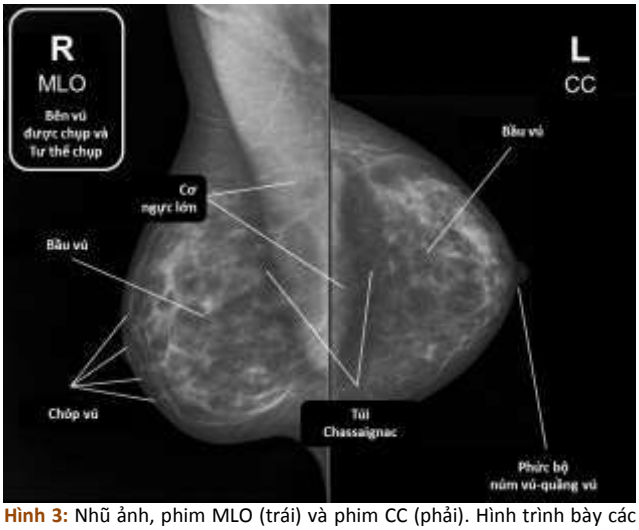
Siêu âm không thay được cho nhũ ảnh ở tuổi trên 45 tuổi.

Nhũ ảnh khảo sát tuyến vú từ nhiều góc nhìn khác nhau.

Các tư thế tiêu chuẩn, bắt buộc và quan trọng nhất là các phim CC (craniocaudal view) và phim giữa chéo bên (mediolateral oblique view) (MLO).

Phim CC đạt yêu cầu phải cho thấy được toàn bộ tuyến vú. Phía sau của phim phải thấy được cơ ngực lớn, mô mỡ sau vú (túi Chassaignac). Hai bên là phần bên ngoài cùng của tuyến vú. Phía trước phải nhìn rõ được toàn bộ núm vú.

Phim MLO đạt yêu cầu phải cho thấy được cơ ngực. Phần cơ ngực lớn nhìn thấy xác định khối lượng mô vú thấy được trên phim. Quan sát cơ ngực quyết định chất lượng phim chụp, và làm giảm âm tính giả của nhũ ảnh. Hơn nữa, phần lớn các tổn thương ung thư vú xuất hiện ở ¼ trên ngoài, nên vùng này bắt buộc phải quan sát một cách rõ ràng trên phim MLO.

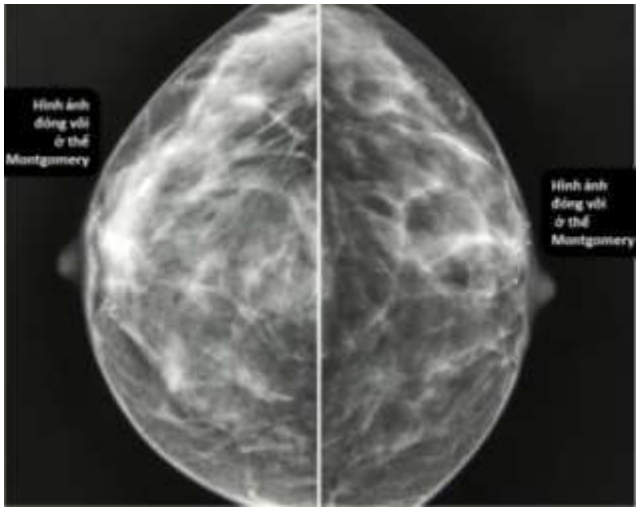


Hình 3: Nhũ ảnh, phim MLO (trái) và phim CC (phải). Hình trình bày các tiêu chuẩn của một phim nhũ ảnh đạt yêu cầu để đọc phim.
Phim MLO (trái) cho thấy toàn bộ mô vú. Cơ ngực là tiêu chuẩn quan trọng nhất để đánh giá chất lượng phim MLO. Một phim tốt sẽ cho thấy được mô vú ở mức độ tối da, đồng thời quan sát rõ được ¼ trên ngoài của vú, nơi xuất phát của một phần quan trọng các ung thư vú.
Trên phim CC (phải), về phía sau phải trình bày cho thấy được cơ ngực lớn và túi Chassaignac, về phía trước là phức bộ núm-quầng vú. Hai bên biên phải thấy trọn tuyến vú.
Nguồn: radiopaedia.org

Hình ảnh gây chú ý nhiều nhất trên nhũ ảnh là hình ảnh đóng vôi.

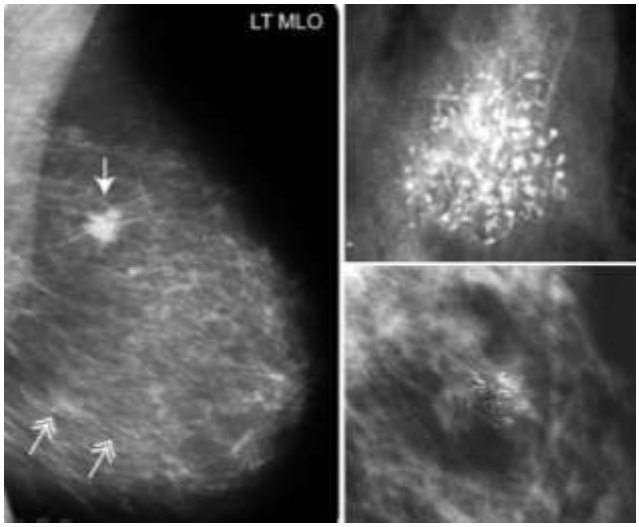
Đóng vôi ở vú là kết quả của lắng đọng calcium trong chủ mô tuyến vú. Đóng vôi thường rất nhỏ để cảm nhận qua khám vú, nhưng lại là hình ảnh thường thấy nhất qua nhũ ảnh. Chúng là các đốm sáng nhỏ.

1. Đóng vôi có thể là hình ảnh của một vấn đề lành tính trong đa phần các trường hợp. Thường gặp sau mãn kinh, nhiễm trùng cũ ở vú, phẫu thuật vú.



Hình 4: Lắng đọng vôi bình thường ở các thể Montgomery
Tại quầng vú có thể có hình ảnh đóng vôi. Các điểm rất phân tán, chỉ thấy duy nhất ở quầng vú.
Nguồn: radiopaedia.org

2. Đóng vôi có thể là dấu hiệu rất sớm của ác tính. Vì thế, phân tích đặc tính của đóng vôi, nhất là đóng vôi vi thể có thể giúp phát hiện sớm ung thư vú.



Hình 5a: (trái) Đóng vôi lớn và nhỏ trong một thương tổn ác tính
Đóng vôi có thể xuất hiện như những hạt rất mịn mũi tên kép, dưới). Đóng vôi cũng có thể xuất hiện dưới dạng đóng vôi to (mũi tên đơn, trên). Giải phẫu bệnh của hai thương tổn này là carcinoma in-situ ống tuyến vú.

Hình 5b: (phải, trên) Ảnh nhìn qua kính lúp một đóng vôi nhỏ của một carcinoma vi xâm lấn.

Hình 5c: (phải, dưới) Đóng vôi có thể xuất hiện như những hạt rất mịn. Ảnh nhìn qua kính lúp một đóng vôi nhỏ của một carcinoma in situ.
Nguồn: breastimaging.vcu.edu (5a), meddean.luc.edu (5b) lubbockonline.com (5c)

Đóng vôi có thể là lớn (macrocalcification) hay nhỏ (microcalcification).

Cả hai đều thường là lành tính, nhưng cả hai cùng có thể thấy trong ác tính.

Tuy nhiên, so với đóng vôi lớn, thì đóng vôi vi thể thường đòi hỏi một đánh giá rất thận trọng.

Các thương tổn đóng vôi sẽ được phân ra:

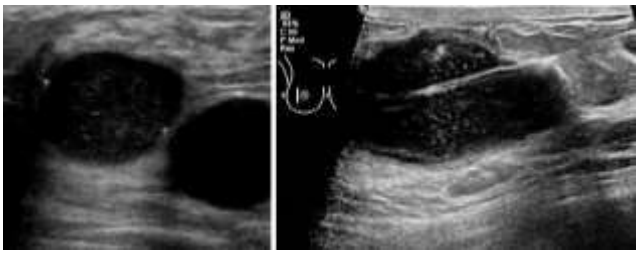
1. Lành tính
2. Có khả năng lành tính
3. Trung gian
4. Nghi ngờ

Siêu âm tuyến vú là khảo sát hỗ trợ cho chẩn đoán.

Không dùng cho tầm soát thường qui ở người trên 45 tuổi.

Siêu âm tuyến vú dùng các sóng âm tần số cao, 7-12 MHz, nhằm có được hình ảnh cự ly gần với mức phân giải cao. Siêu âm tuyến vú không có vị trí trong một tầm soát ung thư vú theo đúng nghĩa của từ này. Chỉ có thể xem siêu âm tuyến vú như biện pháp "khám tuyến vú" sơ cấp cho người độ tuổi 30, có đậm độ mô vú dầy, và khi nhũ ảnh chưa phải là nội dung tầm soát thường qui ở lứa tuổi này. Siêu âm tuyến vú thường được dùng để kết hợp với nhũ ảnh để thực hiện chẩn đoán khi kết quả nhũ ảnh không xác định, hoặc để hướng dẫn sinh thiết. Siêu âm Doppler tuyến vú giúp khảo sát dòng chảy mạch máu ở vùng nghi ngờ.

Siêu âm hữu ích trong mô tả tính chất của nang: (1) số lượng nang, (2) hình dáng và tính chất bờ: bờ trơn láng và mỏng hay thành dầy với chồi trong nang, (3) phản âm bên trong trống, đồng nhất hay là u đặc.



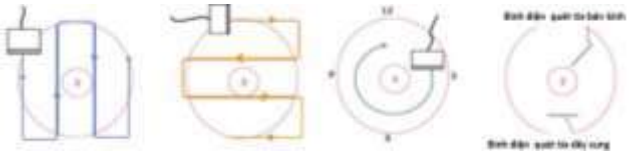
Hình 6a: (trái) Siêu âm vú thường được dùng cho "khám tầm soát" ở người trẻ, hay hỗ trợ cho chẩn đoán
Hình cho thấy hai cấu trúc nang ở vú trên siêu âm, với cấu tạo âm học khác nhau, một phản âm hỗn hợp (trái) và một phản âm trống (phải).

Hình 6b: (phải) Sinh thiết nang vú hướng dẫn bởi siêu âm
Nguồn: ultrasoundpaedia.com (6a), e-ultrasonography.org (6b)

Siêu âm tuyến vú được thực hiện ở tư thế nằm ngửa. Các chùm sóng được gửi đến thẳng đứng với bề mặt da.

Lần lượt thực hiện các lát cắt:

1. Các lát cắt theo dạng lưới dọc-ngang (grid)
2. Các lát cắt hình nan hoa và theo phương tiếp tuyến
3. Khảo sát hạch nách



Hình 10: Các lát cắt khảo sát trên siêu âm
Nguồn: ultrasoundpaedia.com

Cộng hưởng từ là phương pháp khảo sát hình ảnh được dùng cho các đối tượng đặc biệt, có nguy cơ cao.

Kỹ thuật cộng hưởng từ (MRI) cho phép tạo ra những hình ảnh chi tiết nhất của mô vú. Tuy nhiên MRI không được xem là biện pháp tương đồng với nhũ ảnh cho tầm soát

ung thư vú ở các đối tượng nguy cơ trung bình hay thấp. Do ở đối tượng nguy cơ thấp, cộng hưởng từ không mang lại kết quả tầm soát tốt hơn. Vì thế, nó được dùng như một biện pháp tầm soát ở đối tượng có nguy cơ cao. Hội ung thư Hoa kỳ (ACS) khuyến cáo thực hiện MRI vú hàng năm cho các đối tượng chuyên biệt, là các phụ nữ:

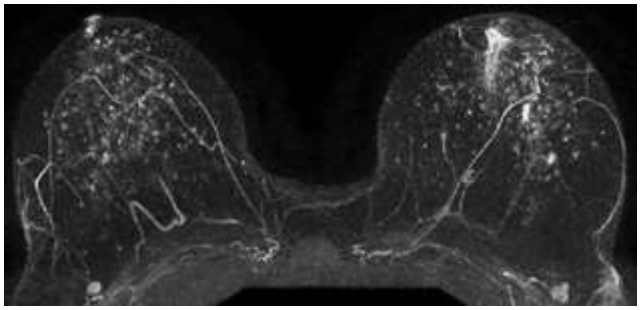
- Có đột biết *BRCA1* hay *BRCA2*
- Có người thân trực hệ bị ung thư vú
- Có người thân trực hệ có đột biết *BRCA1* hay *BRCA2*
- Từng bị chiếu xạ vùng ngực giữa 10-30 tuổi

hoặc

- Đặt túi ngực
- Từng bị ung thư vú đối bên
- Vú có mật độ dầy

Chỉ định chính của MRI là phối hợp để chẩn đoán, cùng với các biện pháp khảo sát hình ảnh khác, nhằm:

- Phối hợp đánh giá bất thường nhũ ảnh hay siêu âm
- Đánh giá các khối u đa ổ
- Đánh giá hiệu quả của hóa trị liệu



Hình 11: Cộng hưởng từ tuyến vú
MRI cung cấp các hình ảnh rất chi tiết về cấu trúc mô tuyến vú.
MRI này chụp ở một đối tượng nguy cơ rất cao của ung thư vú.
Nguồn: press.rsna.org

GENE *BRCA 1* VÀ GENE *BRCA 2*

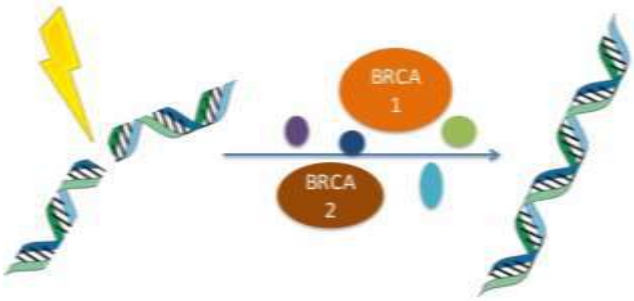
BRCA là từ viết tắt của Breast Cancer. BRCA thể hiện các gene và các protein tương ứng. *BRCA1* và *BRCA2* là các gene tổng hợp ra protein tương ứng là BRCA1 và BRCA2.

Các gene này được biết bởi tính năng ức chế u (tumor suppressor gene). Các protein BRCA1 và BRCA2 được trích xuất từ mô vú và nhiều mô khác. Nhiệm vụ của BRCA1 và BRCA2 là sửa chữa DNA bị hỏng của tế bào, hay phá hủy tế bào nếu không sửa chữa được hư hỏng.

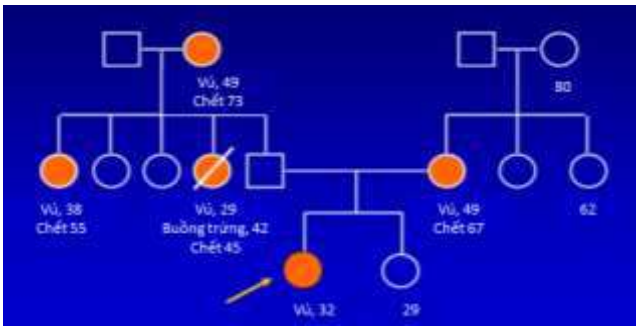
Không phải mọi người đều phải khảo sát đột biến *BRCA*. Khảo sát này được chỉ định khi có tiền căn gia đình gợi ý:

- Có ≥ 3 người trong gia đình được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng trong đó có 1 người dưới 50 tuổi
- Có 2 người trong gia đình thế hệ thứ nhất hoặc thế hệ thứ nhì bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng
- Có người trong gia đình bị ung thư vú nam giới
- Cá nhân được chẩn đoán ung thư trước 50 tuổi
- Có người trong gia đình cùng lúc mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng

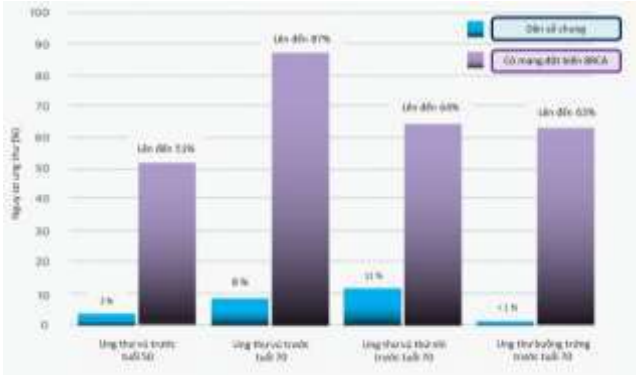
Đột biến (mutation) của gene *BRCA1* và *BRCA2* sẽ làm mất khả năng sửa chửa các hư hỏng về DNA tại mô tế bào, và gây ra gia tăng của ung thư, như là ung thư vú hay ung thư buồng trứng.



Hình 12a: Vai trò của các gene BRCA1 và BRCA2 là sản xuất các protein BRCA1 và BRCA2 nhằm mục đích sửa chữa tổn thương DNA tế bào



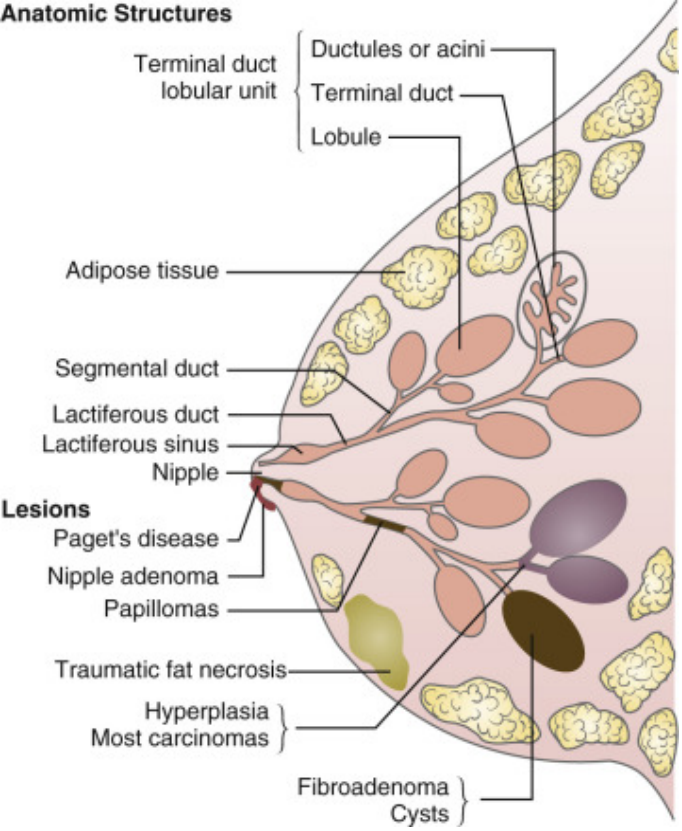
Hình 12b: Cây phả hệ của một gia đình có nhiều thành viên mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng liên quan đến đột biến gene BRCA1

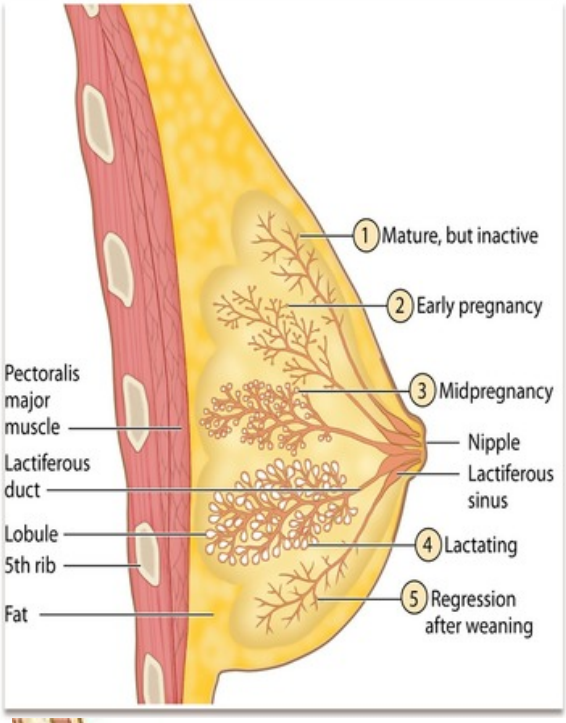


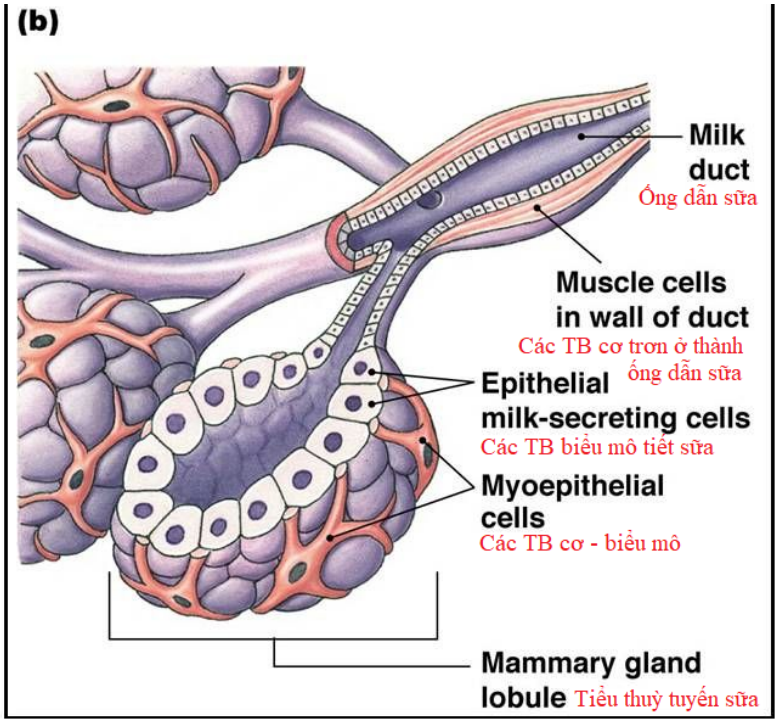
Hình 12c: Ảnh hưởng của đột biến gene BRCA trên khả năng mắc ung thư vú và ung thư buồng trứng
Các cá thể với đột biến gene BRCA có nguy cơ tăng cao mắc ung thư vú và nguy cơ cao mắc ung thư buồng trứng.
Nguồn: slidesharecdn.com (12a), pinterest.com (12b, 12c)

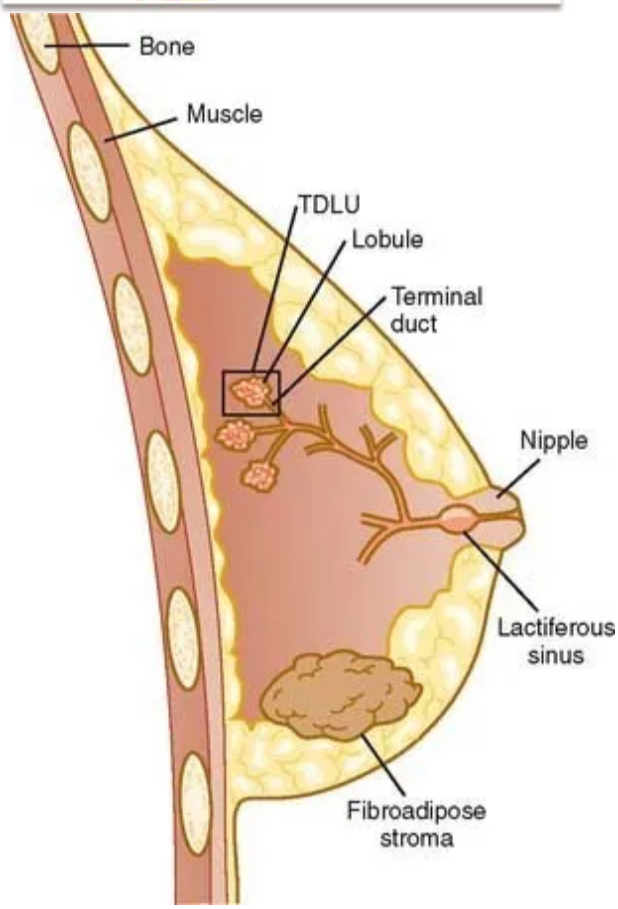
TÀI LIỆU ĐỌC THÊM
1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH
1. Breast Cancer Screening for Women at Average Risk. 2015 Guideline Update From the American Cancer Society.


Anatomic Structures
Terminal duct lobular unit
Ductules or acini
Terminal duct
Lobule
Adipose tissue
Segmental duct
Lactiferous duct
Lactiferous sinus
Nipple
Lesions
Paget's disease
Nipple adenoma
Papillomas
Traumatic fat necrosis
Hyperplasia
Most carcinomas
Fibroadenoma
Cysts


1 Mature, but inactive
2 Early pregnancy
3 Midpregnancy
Nipple
Lactiferous sinus
4 Lactating
5 Regression after weaning
Pectoralis major muscle
Lactiferous duct
Lobule
5th rib
Fat


(b)
Milk duct
Ống dẫn sữa
Muscle cells in wall of duct
Các TB cơ trơn ở thành ống dẫn sữa
Epithelial milk-secreting cells
Các TB biểu mô tiết sữa
Myoepithelial cells
Các TB cơ - biểu mô
Mammary gland lobule Tiểu thuỳ tuyến sữa


Bone
Muscle
TDLU
Lobule
Terminal duct
Nipple
Lactiferous sinus
Fibroadipose stroma

Bệnh lý lành tính của tuyến vú

Võ Minh Tuấn

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được phân loại bệnh lý lành tính tuyến vú
2. Chẩn đoán một số bệnh lý lành tính tuyến vú thường gặp

Bệnh lý lành tính của tuyến vú có thể được phân loại theo:

1. Đặc điểm lâm sàng
2. Mô học

Dựa vào đặc điểm lâm sàng, có thể phân các bệnh lý lành tính tuyến vú ra:

Bảng 1: Phân loại bệnh lý lành tính tuyến vú theo đặc điểm lâm sàng

Đau vú	Đau vú
Các mảng và khối u (Tumors and masses)	Khối u hoặc nốt sần (Nodularity and glandular)
	Nang
	Nang bọc sữa (Galactoceles)
	Bướu sợi tuyến
	Xơ nang tuyến vú (Sclerosing adenosis)
	Bướu mỡ
	Harmatoma
	Bệnh lí tuyến vú do tiểu đường
	Bướu diệp thể (Cystosarcoma phylloides)
Tiết dịch núm vú	Tiết dịch núm vú
Nhiễm trùng vú và viêm vú	Viêm vú nội sinh (Intrinsic mastitis)
	Căng sữa sau sanh
	Viêm vú khi cho bú
	Áp xe vú khi cho bú
	Áp xe dưới quầng vú tái phát mạn tính
	Viêm vú cấp tính liên quan đến các nang vú
	Nhiễm trùng vú ngoại sinh (Extrinsic infection)
	Bệnh Mondor
Những tổn thương có nguy cơ phát triển thành ung thư vú	Tăng sinh trong ống dẫn sữa (Ductal hyperplasia)
	Bệnh lí xơ nang tuyến vú (Sclerosing adenosis)
	Bướu sợi tuyến phức tạp (Complex fibroadenomas)
	Tăng sản không điển hình (Atypical hyperplasia)
	Sẹo hình sao (Radial scar)

Dựa vào đặc điểm mô học, có thể phân ra:

Bảng 2: Phân loại bệnh lý lành tính tuyến vú theo đặc điểm mô học

Tổn thương không tăng sinh	Nang đơn giản
	Nang phức tạp
Tổn thương tăng sinh không có tế bào không điển hình (without atypia)	Tăng sinh ống tuyến vú (Ductal hyperplasia)
	Bướu sợi tuyến
	U nhú trong ống tuyến (Intraductal adenoma)
	Bệnh xơ nang tuyến vú (Sclerosing adenoma)
	Sẹo hình sao (Radical scars)
Tăng sinh không điển hình	Tăng sinh ống tuyến không điển hình (Ductal)
	Tăng sinh tiểu thùy không điển hình (Lobular)

CÁC BẤT THƯỜNG LÀNH TÍNH THƯỜNG GẶP

Bướu sợi tuyến

Bướu sợi tuyến là loại bướu có sự tăng sản của biểu mô và mô đệm, xuất phát từ những ống và mô đệm của phần cuối của hệ thống ống của tuyến vú (đơn vị tuyến tận) và có thể được xem như một tiểu thùy phát triển to lên.

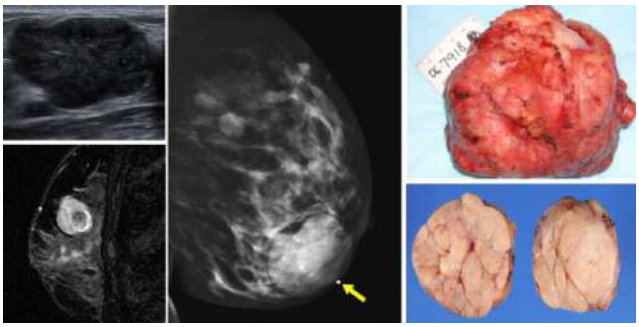
Bướu sợi-tuyến của tuyến vú thường gặp nhất ở phụ nữ 20-30 tuổi.

Bướu thường được phát hiện tình cờ do bệnh nhân sờ thấy, không đau.

Bướu có vị trí thường gặp nhất là ở ¼ trên ngoài của vú, có dạng hình cầu, mật độ chắc, giới hạn rõ, rất di động, không dính mô xung quanh, kích thước bướu thay đổi từ 1-5cm. Bướu thường đơn độc, ít khi có nhiều khối.

Biểu hiện trên siêu âm của bướu sợi-tuyến gồm bờ đều đặn hay có múi, thành trước dày, tăng âm phía sau vừa phải, phản âm bên trong đồng nhất ở mức thấp (đôi khi dày).

Trên nhũ ảnh, bướu sợi-tuyến có đặc điểm chung của một sang thương dạng cục đơn độc lành tính của vú: bướu hình tròn hay bầu dục, bờ đều, có thùy, không xâm lấn, thường có một lớp mỏng mỡ thấu quang xung quanh bướu, và hiếm khi kèm theo những thay đổi thứ phát của vú. Có khi trong mô bướu có mật độ đồng nhất có một vùng thấu quang, đó là mô mỡ nằm trong bướu.



Hình 1a: (trái, trên) Siêu âm bướu sợi-tuyến
Bướu có giới hạn rõ, đồng nhất, bờ đa cung.

Hình 1b: (trái, dưới) MRI bướu sợi-tuyến
Bướu có giới hạn rõ, đồng nhất. Bên trong của bướu này có thoái hóa.

Hình 1c: (giữa) Nhũ ảnh bướu sợi-tuyến, phim MLO
Nhìn thấy một lớp mỡ mỏng quanh u.

Hình 1d: Bướu sợi tuyến-tuyến vú trên đại thể
Đại thể: bướu có thùy và vỏ bao rõ.

Hình 1e: Bướu sợi tuyến-tuyến vú trên đại thể
Mặt cắt ngang cho thấy một mặt cắt phồng, đồng nhất.
Nguồn: wikimedia.org (1a), pinimg.com (1b), wikimedia.org (1c) medicalpicturesinfo.com (1d) webpathology.com (1e)

Chẩn đoán phân biệt với ung thư vú. Bướu sợi-tuyến có đóng vôi bao quanh ngoại vi, trong khi ung thư sẽ có hình ảnh can-xi hóa li ti ở trung tâm bướu (microcalcification).

Cũng cần chẩn đoán phân biệt với nang vú. Chọc hút bằng kim nhỏ là phương tiên hữu ích giúp chẩn đoán phân biệt.

Phẫu thuật là phương pháp hiệu quả duy nhất.

Nên mổ lấy bướu để biết bản chất mô học, vì một số bướu được cho là bướu sợi-tuyến điển hình nhưng lại có kết quả giải phẫu bệnh là loại bệnh lý lành tính khác, hay đôi khi là ung thư.

Bướu diệp thể

Bướu diệp thể gồm 3 loại: lành (60%), giáp biên (20%) và ác (20%).

Bướu thường thấy ở bệnh nhân trên 40 tuổi.

Bướu thường có kích thước to, phát triển nhanh.

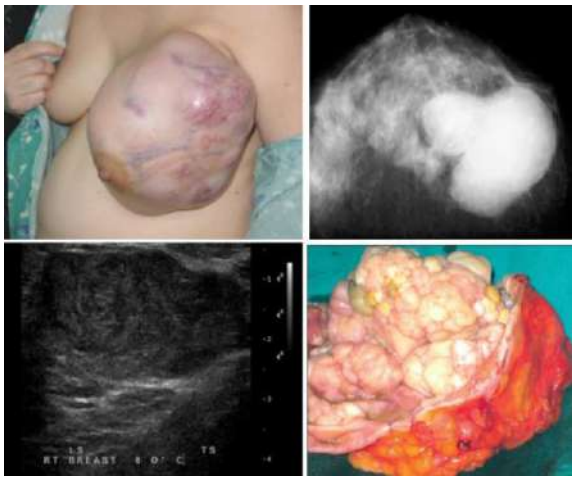
Da trên bướu căng, bóng, mỏng. Có thể thấy giãn tĩnh mạch do bướu đè sát vào da. Loét da có thể xảy ra do căng và đè ép gây thiếu máu. Núm vú có thể bị ảnh hưởng nhưng rất ít bị xâm lấn hay co kéo. Hạch vùng nách có thể to và sờ thấy trong 20% trường hợp.

Bướu diệp thể hiếm khi có di căn. Chỉ thấy có di căn trong khoảng 5% trường hợp.

Trên siêu âm, bướu diệp thể hiện diện như là một khối giảm âm, giới hạn rõ, có thể có rải rác vài vùng hóa nang. Khi hình ảnh siêu âm là hình ảnh có vùng hóa nang và khe rãnh, khả năng chẩn đoán thường là bướu diệp thể. Tuy nhiên, dễ nhầm giữa bướu sợi-tuyến với bướu diệp thể lành và ác.

Trên nhũ ảnh, bướu diệp thể thường là một khối lớn giới hạn rõ, hình tròn, bầu dục hay chia thành nhiều thùy có thể có vôi hóa.

FNA kém tin cậy trong bướu diệp thể. Do tính chất không đồng nhất của các thành phần của bướu diệp thể, nên khó phân biệt bướu diệp thể lành, ác với bướu sợi tuyến.



Hình 2a: Bướu diệp thể là khối u rất to và lớn nhanh
Hình 2b: Siêu âm bướu diệp thể với hình ảnh đặc trưng hình ảnh có vùng hóa nang và khe rãnh
Hình 2c: Nhũ ảnh bướu diệp thể là một khối lớn giới hạn rõ, hình tròn, bầu dục hay chia thành nhiều thùy có thể có vôi hóa.
Hình 2d: Đại thể bướu diệp thể
Nguồn: wikimedia.org (2a) radiopaedia.org (2b) openi.nlm.nih.gov (2c) cancerjournal.ne (2d)

Phẫu thuật cắt rộng là phương pháp điều trị chủ yếu của bướu diệp thể lành.

Tái phát có liên quan đến bờ phẫu thuật.

Phẫu thuật đoạn nhũ nên thực hiện khi bướu quá lớn so với kích thước của vú, bất kể loại giải phẫu bệnh

Tái phát có liên quan đến bờ phẫu thuật nhưng không liên quan đến độ mô học của bướu và kích thước bướu. Khoảng 20% bướu diệp thể sẽ tái phát nếu phẫu thuật bờ bướu không đủ rộng. Khi đó, cần phẫu thuật tiếp thêm sau phẫu thuật lần đầu.

Phẫu thuật đoạn nhũ nên thực hiện khi bướu quá lớn so với kích thước của vú, bất kể loại giải phẫu bệnh.

Bướu nhú trong ống dẫn sữa

Bướu nhú (còn gọi là bướu gai) trong ống dẫn sữa là tổn thương thường gặp khi có tiết dịch núm vú dạng máu hoặc huyết thanh-máu.

Tần suất của tổn thương này là 60-80% khi có tiết dịch núm vú dạng máu hoặc huyết thanh-máu.

Đây là một tổn thương lành tính, đơn độc, thường chỉ thấy ở một bên vú, ở trong vòng 1 cm quanh quầng vú. U phát xuất từ tế bào biểu mô của ống tuyến và tạo nên những tăng sinh dạng nhú làm căng phồng ống.

Bướu nhú trong ống tuyến sẽ được phân biệt với tổn thương dạng nhú khác của vú như bệnh nhú, đa bướu nhú và đặc biệt là carcinôm dạng nhú.

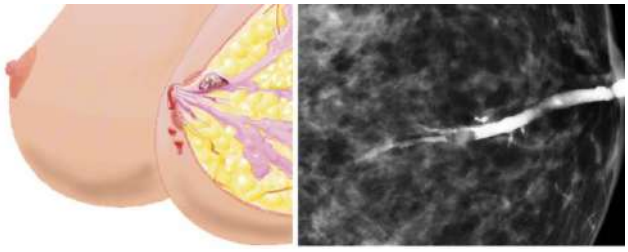
Trên siêu âm, có 3 dạng hình ảnh được nhìn thấy: dạng trong ống tuyến, dạng trong nang, và dạng đặc. Nếu bướu nhú quá nhỏ, chỉ nhìn thấy được ống tuyến giãn.

Hầu hết các trường hợp đều không thấy bất thường trên nhũ ảnh, trừ khi có kết hợp với một u có thể nhìn thấy.

Chụp ống dẫn sữa cản quang rất có giá trị chẩn đoán với bướu nhỏ trong ống dẫn sữa (hình dưới).

Khi có bướu nhú, cần sinh thiết trọn sang thương. Sau đó điều trị theo kết quả mô học có được. Có thể thay thế sinh thiết mở bằng sinh thiết định vị dưới siêu âm. Siêu âm hướng dẫn việc định vị sang thương trong ống tuyến bằng kim định vị quy ước, nhằm phẫu thuật lấy chính xác tổn thương và tránh lấy nhiều mô vú không cần thiết.

Chọc hút bằng kim nhỏ có thể không thể phân biệt được với các loại tổn thương thay đổi sợi bọc, bướu nhú, bệnh nhú, carcinôm tại chỗ hoặc xâm lấn. Đa số cần phải sinh thiết trọn.



Hình 3a: (trái) Sơ đồ vị trí một u nhú gây tiết dịch-máu ở vú
60-80% tiết dịch núm vú dạng máu này là các u nhú
Hình 3b: (phải) Chụp cản quang ống tuyến vú với hình ảnh u nhú trong ống tuyến
Nguồn: onedreamdesign.com(3a), radiopaedia.org (3b)

Nang vú

Các nang vú là do các tiểu thùy vú bị thoái triển và căng dãn. Nang vú có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi nào nhưng tình trạng này không thường gặp sau mãn kinh. Nang có thể thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt.

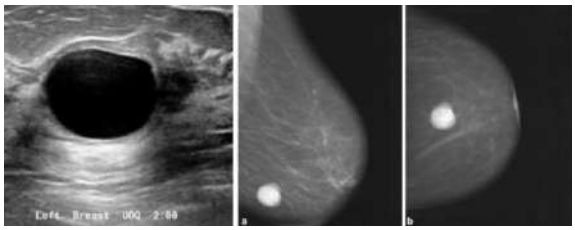
Nang vú thường phân biệt rõ với mô xung quanh, với các đặc trưng là chắc và di động. Nang có thể đau, khó phân biệt với mô đặc.

Trên siêu âm, nang vú có thể là các nang điển hình hoặc không điển hình.

Trên nhũ ảnh, nang vú là các cấu trúc có bờ rõ, tròn hoặc bầu dục, không can-xi hóa và không tăng đậm độ.

Khi có các hình ảnh nang, có thể thực hiện chọc hút bằng kim nhỏ. Thường chọc không có máu, nang xẹp sau khi hút dịch. Cần tái khám lại 4-6 tuần sau khi hút dịch.

Nếu chọc hút có máu, cần phải phẫu thuật để sinh thiết.



Hình 4a: Nang vú trên siêu âm

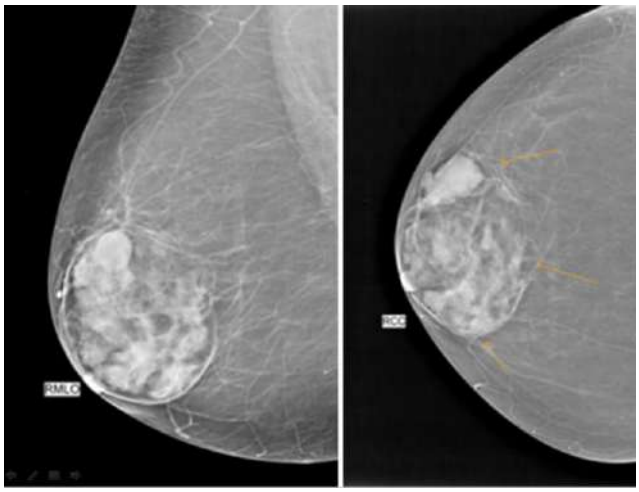
Hình 4b: Nang vú trên nhũ ảnh, phim MLO

Hình 4c: Nang vú trên nhũ ảnh, phim CC

Nguồn: radiopaedia.org (4a), ajtmh.org (4b)

Bệnh Hamartomas (Fibroadenolipomas)

Hamartomas có thể xảy ra ở nhiều vị trí khác nhau trên cơ thể. Một cách tổng quát, hamartoma là một tình trạng lành tính, khu trú, tương tự như tân sinh, nằm trong mô xuất phát của hamartoma. Các hamartoma thường phát triển với cùng tốc độ của mô nguyên thủy mà từ đó hamartoma xuất hiện. Hamartoma được cấu tạo bởi các thành phần giống hệt như mô xuất phát, nhưng chỉ có rối loạn về cấu trúc và phân bố. Các hamartoma thường không có triệu chứng.



Hình 5: Nhũ ảnh của hamartoma vú, phim LMO vú phải và phim CC
Vỏ bao mỏng có mô thấu quang và cản quang xen kẽ nhau, hình ảnh "Breast within Breast"

Nguồn: sumerdoc.blogspot.com

Hamartoma ở vú có cấu tạo gồm mô tuyến và sợi bao quanh bởi mô mỡ và một vỏ bao. Có thể nhầm lẫn với bướu sợi tuyến.

Do đặc điểm trên, trên lâm sàng hamartoma là một khối rất rõ. Trên nhũ ảnh, hamartoma vú cho hình ảnh "vú trong vú" với vỏ bao mỏng bao quanh mô thấu quang và cản quang xen kẽ nhau.

Xử trí là bằng phẫu thuật cắt bỏ u. Cần lưu ý rằng đa hamartoma (hamartoma cùng lúc ở nhiều cơ quan) là thành phần của hội chứng Cowden và của hội chứng Bannayan-Riley-Ruvalcaba, là biểu hiện của đột biến gene PTEN. Chỉ trong trường hợp có các hội chứng này, thì mới phải có chính sách tầm soát như đối tượng nguy cơ cao.

Bệnh Mondor

Bệnh Mondor có nguyên nhân là do huyết khối ở tĩnh mạch nông vùng da vú, thường gặp ở tĩnh mạch ngực-thượng vị. Bệnh thường xuất hiện sau phẫu thuật, sau chấn thương hoặc kèm bệnh lý đông máu bất thường như yếu tố V Leiden. Không có điều trị đặc hiệu.

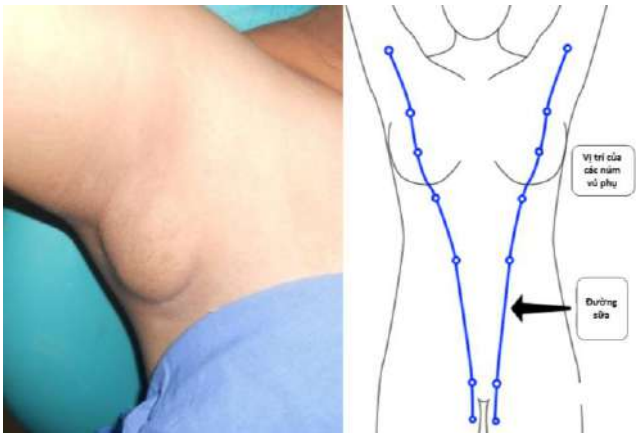
U mỡ

U mỡ là sang thương lành tính khá phổ biến, thường gặp ở giai đoạn sau tuổi sinh sản.

Lâm sàng là khối u đơn độc, mềm và di động. Trên vi thể u mỡ bao gồm tế bào mỡ trưởng thành hình tròn. Vì vú chứa nhiều mô mỡ nên những trường hợp u mỡ nghi ngờ cần phẫu thuật cẩn thận lấy trọn sang thương cùng vỏ bao. Tuy nhiên cần phân biệt với u giả mỡ là khối mềm nằm xung quanh ung thư vú.

Tuyến vú phụ (polythelia)

Tuyến vú phụ hoặc núm vú phụ được tìm thấy ở khoảng 1-5% phụ nữ. Tuyến vú phụ thường gặp hơn núm vú phụ. Vị trí phát triển của các tuyến vú phụ là dọc theo đường sữa.



Hình 6a: (trái) Tuyến vú phụ ở nách
Hình 6b: (phải) Đường sữa

Nguồn: kellymom.com

Vị trí thường gặp nhất của núm vú phụ là dưới vú bình thường. Vị trí thường gặp nhất của tuyến vú phụ là ở nách.

Núm vú phụ và tuyến vú phụ chỉ điều trị khi có vấn đề thẩm mỹ.

Lưu ý rằng mô vú phụ vẫn có thể mắc những bệnh lý như mô vú bình thường.

Bệnh vú thay đổi sợi bọc

Thường gặp nhất ở độ tuổi 20-50.

Nguyên nhân của bệnh vú thay đổi sợi bọc được cho rằng do liên quan đến tình trạng mất cân bằng giữa progesterone và estrogen.

53% có thay đổi về mặt mô học. Thường thấy nhất là một biến thể của sự thoái triển nhu mô vú theo hướng phát triển quá mức mô sợi hoặc xơ hóa khu trú, tạo ra hai nhóm bệnh học: (1) bệnh lí xơ hóa tuyến vú (sclerosing adenosis) và (2) tổn thương xơ phức tạp hay sẹo hình sao (complex sclerosing lesion or radial scar)

Khoảng 50% bệnh nhân có thay đổi sợi bọc ở vú có biểu hiện lâm sàng, với biểu hiện đau vú 2 bên, nặng căng vú theo chu kỳ, sờ thấy khối u. Khám thấy mô vú đậm đặc hơn, cảm giác có nhiều mô nốt hoặc hạt, có thể có tiết dịch núm vú tự nhiên.

Tiết dịch núm vú

Phần lớn nguyên nhân gây tiết dịch núm vú là lành tính.

Dịch thường thấy nhất là tiết sữa.

Trong trường hợp này khai thác bệnh sử về dùng thuốc như hướng thần kinh, thuốc chống trầm cảm hay ức chế bơm proton… có thể cho biết nguyên nhân do dùng thuốc của tăng tiết sữa gây tăng prolactin.

Khảo sát nội tiết để tìm các nguyên nhân xa hơn như microadenoma tuyến yên hay nhược giáp là cần thiết.

Kích thích núm vú quá mức cũng thường gặp.

Cần thận trọng khi có tiết dịch tự phát, một bên, có máu.

Trong trường hợp tiết dịch tự phát, một bên, có máu, cần lưu ý khả năng có bướu nhú hay các carcinom khác và trong ống tuyến vú.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Dixon J Michael (2006) “ABC of Breast Disease” Blackwell Publishing. 3rd Edition.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Hughes Mansel & Webster's Benign Disorders and Diseases of the Breast. 3rd ed. Saunders, Edinburgh. 2009.

Ung thư vú

Huỳnh Vĩnh Phạm Uyên, Võ Minh Tuấn

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được các yếu tố nguy cơ của ung thư vú
2. Trình bày được phân chia giai đoạn ung thư vú theo TNM
3. Trình bày được nguyên tắc của điều trị ung thư vú

CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ CỦA UNG THƯ VÚ

Ung thư vú là bệnh lý ác tính thường gặp nhất ở phụ nữ, chiếm 18% ung thư ở phụ nữ, và là nguyên nhân gây tử vong hàng đầu ở phụ nữ trong độ tuổi từ 40-50.

Yếu tố nguy cơ của ung thư vú là giới tính nữ (99% các trường hợp ung thư vú gặp ở phụ nữ), lớn tuổi.

Các bác sĩ lâm sàng nên đánh giá các yếu tố nguy cơ của ung thư vú bằng cách khai thác thông tin bệnh sử (bảng 1).

Bảng 1: Yếu tố nguy cơ của ung thư vú
Tiền sử gia đình: ung thư vú, ung thư buồng trứng hoặc các loại ung thư có nguồn gốc từ tế bào mầm (ung thư tiền liệt tuyến, ung thư tuỵ)
Xác định có đột biến gen
Kết quả giải phẫu bệnh bất thường • Tăng sản không điển hình (tiểu thuỳ/ống dẫn sữa) • Ung thư tiểu thuỳ tại chỗ
Dậy thì sớm
Mãn kinh muộn
Chưa từng sinh con
Lớn tuổi khi sinh con đầu tiên
Điều trị nột tiết tố gồm estrogen phối hợp với progestin
Không cho con bú mẹ
Phụ nữ lớn tuổi
Chủng tộc (phụ nữ Do Thái Askenazi có nguy cơ cao bị đột biến BRCA)
Chỉ số khối cơ thể lớn
Uống rượu
Thuốc lá
Mật độ mô vú dày trên nhũ ảnh
Tiếp xúc với tia xạ cường độ cao lúc trẻ (10-30 tuổi)

Các mô hình đánh giá rủi ro ung thư vú

Qua thông tin bệnh sử ban đầu, các phụ nữ có nguy cơ cao bị ung thư vú cần được đánh giá thêm dựa vào một số mô hình đánh giá rủi ro.

Một số mô hình đánh giá rủi ro thường được đề cập là: mô hình Gail, mô hình Claus, mô hình BRCAPRO, mô hình Cuziick-Tyrer.

Các mô hình đánh giá rủi ro được sử dụng để xác định những phụ nữ nên được tư vấn di truyền, sàng lọc nâng cao như sàng lọc hình ảnh cộng hưởng từ, khám lâm sàng thường xuyên hơn hoặc chiến lược giảm nguy cơ.

Độ chính xác của các mô hình cho từng trường hợp được đánh giá bằng cách sử dụng các đường cong đặc tính[1].

Kết quả cho thấy cho thấy diện tích dưới đường cong (AUC) cho mô hình Gail là 0.735, cho mô hình Claus là 0.716, cho mô hình BRCAPRO là 0.737 và cho mô hình Cuzick-Tyrer là 0.762.

Theo nghiên cứu này thì có vẻ như mô hình Cuzick-Tyrer là mô hình chính xác nhất để tiên đoán ung thư vú.

Yếu tố tuổi

Tuổi có liên quan đến ung thư vú.

Chỉ 1% ung thư vú xảy ra ở phụ nữ dưới 25 tuổi. Sau 30 tuổi, tỷ lệ ung thư vú tăng đột ngột. Nguy cơ ung thư vú tăng gấp đôi sau mỗi 10 năm tuổi.

Hoạt động nội tiết

Một yếu tố nguy cơ của ung thư vú là nguy cơ dương tính với thụ thể nội tiết (hormone receptor-positive breast cancer).

Phụ nữ không sinh con có nguy cơ ung thư vú cao hơn phụ nữ đã sinh nhiều lần.

Một tổng quan hệ thống cho thấy rằng phụ nữ chưa từng sinh con và phụ nữ có giai đoạn sinh sản dài có liên quan với tăng nguy cơ dương tính với thụ thể nội tiết.

Phụ nữ không sinh con có nguy cơ ung thư vú cao hơn phụ nữ đã sinh nhiều lần.

---

[1] Độ chính xác và độ phù hợp của bốn mô hình trên được đánh giá bằng dữ liệu từ 1.933 phụ nữ tham gia Chương trình Tầm soát và Đánh giá tiền sử Gia đình ở Manchester, Vương quốc Anh.

Tất cả các mô hình đã được ứng dụng cho đối tượng tham gia và thời gian theo dõi trung bình là 5.27 năm để ước tính nguy cơ ung thư vú.

Tỷ lệ kỳ vọng quan sát thấy số người bị ung thư vú (với khoảng tin cậy 95%) là 0.48 (0,37-0,64) đối với mô hình Gail; 0,56 (0,43-0,75) đối với mô hình Claus; 0,49 (0,37-0,65) đối với mô hình BRCAPRO và 0,81 (0,62-1,08) đối với mô hình Cuzick-Tyrer.

Độ chính xác của các mô hình cho từng trường hợp được đánh giá bằng cách sử dụng các đường cong đặc tính. Kết quả cho thấy cho thấy nằm trong khu vực dưới đường cong là mô hình Gail (0.735), cho mô hình Claus (0.716), cho mô hình BRCAPRO (0.737) và cho mô hình Cuzick-Tyrer (0.762). Mô hình Cuzick-Tyrer là mô hình chính xác nhất để tiên đoán ung thư vú.

Các mô hình Gail, Claus và BRCAPRO đều có nguy cơ đánh giá thấp.

Mặc dù độ chính xác của mô hình Claus có thể được cải thiện bằng cách điều chỉnh các yếu tố nguy cơ khác bằng cách trừ đi nguy cơ suốt đời cho yếu tố dương tính với thụ thể nội tiết (ví dụ: nguy cơ suốt đời có thể thay đổi từ 1/5 đến 1/4 nếu tuổi mẹ lớn khi mang thai lần đầu).

Các mô hình Gail, Claus và BRCAPRO đều không đánh giá đúng nguy cơ thật sự ở một số trường hợp, ví dụ ở những phụ nữ có một người trong gia đình thuộc thế hệ 1 bị ung thư vú, hoặc ở những phụ nữ chưa từng sinh con hoặc sinh con đầu tiên sau 30 tuổi.

Tiếp xúc với các yếu tố nội tiết sinh sản lâu dài được xem là một yếu tố quan trọng trong sự phát triển của bệnh ung thư vú.

Tiếp xúc kéo dài với estrogens nội sinh là một yếu tố nguy cơ bất lợi đối với ung thư vú.

Dậy sớm và mãn kinh muộn làm tăng nguy cơ ung thư vú khi chúng kéo dài thời gian tiếp xúc với estrogen và progesterone.

Phụ nữ dậy thì sớm trước 11 tuổi hoặc mãn kinh trễ sau 55 tuổi có nguy cơ ung thư vú tăng hơn 2-3 lần.

Tuổi lúc mang thai đầu tiên ảnh hưởng đến nguy cơ tương đối của ung thư vú.

Tuổi lúc mang thai đầu tiên ảnh hưởng đến nguy cơ tương đối của ung thư vú do tình trạng thai kỳ làm biến đổi các tế bào nhu mô vú sang trạng thái ổn định hơn, làm giảm tăng sinh trong nửa sau của chu kỳ kinh nguyệt. Kết quả là, thai kỳ đầu tiên mang lại một số bảo vệ.

Phụ nữ có con đầu tiên sau 30 tuổi có nguy cơ cao gấp đôi phụ nữ sinh đứa con đầu lòng dưới 20 tuổi. Sanh con muộn sau 35 tuổi có nguy cơ ung thư vú tăng hơn 3 lần.

Sinh con nhiều lần và cho con bú mẹ là các yếu tố sinh sản có liên quan đến giảm nguy cơ ung thư vú.

Sinh con nhiều lần và cho con bú mẹ có liên quan đến việc giảm nguy cơ dương tính thụ thể nội tiết, đồng thời âm tính với 3 nhóm thụ thể estrogen, progesterone và ERBB2 (HER2/Neu).

Sử dụng hormone thay thế kéo dài sau khi mãn kinh cũng làm tăng nguy cơ có ung thư vú xâm lấn.

Điều trị liệu pháp nội tiết tố kết hợp lâu dài (hơn 5 năm) sau khi mãn kinh có liên quan với sự gia tăng đáng kể nguy cơ ung thư vú.

Tuy nhiên, các phương pháp điều trị ngắn hạn hơn vẫn có thể liên quan đến nguy cơ đối với những người có tiền sử gia đình.

Trong một phân tích tổng hợp lớn, nguy cơ cộng dồn tăng lên 1-2% mỗi năm, và biến mất sau 5 năm không sử dụng nội tiết tố.

Nguy cơ ung thư vú khác nhau giữa phụ nữ mãn kinh có điều trị nội tiết tố kết hợp và phụ nữ điều trị nội tiết tố chỉ có estrogen đơn thuần. Một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có nhóm chứng, phụ nữ mãn kinh sử dụng phối hợp estrogen và progestin có nguy cơ bị ung thư vú cao hơn so với phụ nữ mãn kinh đã cắt tử cung và chỉ dùng estrogen đơn thuần.

Một phân tích gộp khác cũng cho thấy có thể có sự gia tăng 24% nguy cơ ung thư vú cả trong thời gian sử dụng thuốc ngừa thai dạng viên kết hợp và kéo dài đến 10 năm sau khi ngưng.

Yếu tố tiền căn gia đình

Yếu tố nguy cơ trong cuộc đời người phụ nữ của ung thư vú thay đổi lệ thuộc nhiều yếu tố, trong đó có các yếu tố di truyền và môi trường.

Yếu tố tiền căn gia đình là các yếu tố làm tăng nguy cơ ung thư vú.

Tiền căn gia đình có ung thư vú, ung thư buồng trứng[2], cùng một vài loại ung thư khác[3] là các yếu tố làm tăng nguy cơ ung thư vú.

Nếu phụ nữ có người trực hệ trong gia đình bị ung thư, ung thư vú xuất hiện ở tuổi trẻ thì tăng nguy cơ ung thư có liên quan đến đến đột biến tế bào mầm.

20-30% số trường hợp ung thư vú được phát hiện có yếu tố tiền căn gia đình bị ung thư vú[4].

Đột biến thường gặp nhất là đột biến ở gene *BRCA1* và hoặc gene *BRCA2*.

Người mang gene đột biến *BRCA* có nguy cơ ung thư vú tăng 4% mỗi năm, nguy cơ mắc ung thư vú 35-85% và nguy cơ mắc ung thư vú đối bên 65%.

5-10% số trường hợp ung thư vú có liên quan đến yếu tố di truyền. Đột biến gene *BRCA1* còn liên quan đến ung thư buồng trứng và ung thư tiền liệt tuyến.

Đột biến gene *BRCA2* liên quan đến ung thư vú nam giới và ung thư tiền liệt tuyến.

Các đối tượng rơi vào trong một trong các trường hợp sau nên được thực hiện khảo sát đột biến gene BRCA:

- Bệnh nhân có ≥ 3 người thân được chẩn đoán ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng, trong đó có 1 người dưới < 50 tuổi
- 2 người thân thế hệ 1 hoặc 2 bị ung thư vú hoặc ung thư buồng trứng
- Có người thân bị ung thư vú nam giới
- Bệnh nhân được chẩn đoán ung thư trước 50 tuổi
- Người thân bị ung thư vú *và* ung thư buồng trứng nên xét nghiệm BRCA

Các yếu tố môi trường

Tiếp xúc với tia xạ làm tăng nguy cơ ung thư vú.

Phụ nữ được điều trị ung thư hạch Hodgkin bằng liệu pháp xạ trị ngực ở tuổi từ 10 đến 30 (và có thể là muộn nhất là 45 tuổi) có nguy cơ gia tăng ung thư vú[5].

Các bé gái từ 10 – 14 tuổi được điều trị dường như có nhiều nguy cơ bị ung thư vú trong tương lai.

Một số yếu tố nguy cơ khác về lối sống và môi trường có liên quan đến ung thư vú.

Các yếu tố nguy cơ khác như uống rượu, thuốc lá, béo phì, ăn kiêng, thể dục, mật độ vú (tỷ trọng) có thể có mối liên quan.

---

[2] Bao gồm cả ung thư loa vòi và ung thư nguyên phát tại phúc mạc

[3] Các loại ung thư có nguồn gốc từ tế bào mầm (ung thư tiền liệt tuyến, ung thư tuỵ)

[4] Mô hình Claus cho thấy ở một phụ nữ, nguy cơ tăng cao nếu trong gia đình có người mắc ung thư là đối tượng trực hệ (mẹ, chị em gái). Nếu người phụ nữ có người trực hệ bị ung thư vú một bên thì người phụ nữ đó có *lifetime risk* của ung thư vú 30%. Nếu người phụ nữ có người trực hệ bị ung thư vú hai bên thì người phụ nữ đó có *lifetime risk* ung thư vú 40-50%. Mô hình Claus cũng ghi nhận tiền sử gia đình, đặc biệt là trực hệ, hoặc bản thân người phụ nữ đó bị ung thư đại tràng, ung thư buồng trứng, ung thư nội mạc tử cung… là các yếu tố đẩy *lifetime risk* của ung thư vú lên cao.

[5] Ghi nhận bởi mô hình Claus.

Tuy nhiên, không có yếu tố nào trong số này được đưa vào các mô hình đánh giá rủi ro có sẵn.

Tiền căn bệnh lý tuyến vú

Tiền căn bệnh lý vú làm tăng nguy cơ ung thư vú đối bên.

Nguy cơ thay đổi tùy theo loại bệnh lý vú.

Phụ nữ có tiền căn bệnh lý vú có nguy cơ mắc ung thư vú ở vú đối bên dưới lâm sàng là 50% và là 20-30% với ung thư vú lâm sàng.

Ung thư vú tiểu thùy có nguy cơ mắc ung thư vú đối bên cao hơn ung thư ống tuyến vú. Tiền căn tăng sản vú không điển hình làm tăng nguy cơ ung thư vú 4-5 lần. Carcinoma tiểu thùy tại chỗ cũng có liên quan ung thư vú đối bên.

ĐẶC ĐIỂM BỆNH HỌC CỦA UNG THƯ VÚ

Tổn thương bệnh học của ung thư vú được xếp theo:

- Mức độ biệt hóa
- Dạng ung thư vú
- Các chỉ báo

Có 3 mức độ biệt hóa:

- Độ 1 có mức biệt hóa tốt
- Độ 2 có mức biệt hóa trung bình
- Độ 3 có mức biệt hóa kém

Có 2 dạng ung thư thường gặp là:

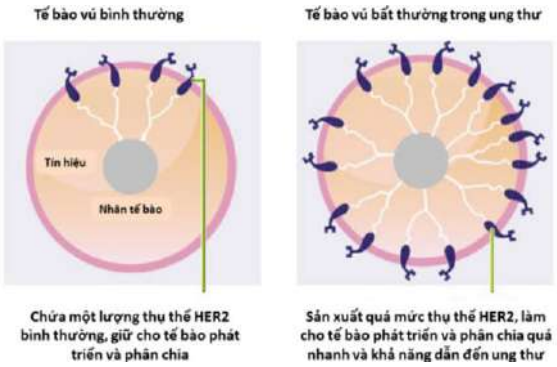
- Ung thư ống xâm lấn
- Ung thư tiểu thùy xâm lấn

Các chỉ báo thường dùng gồm

- Steroid receptor ER và PR. Được phân ra dương tính hay âm tính với thụ thể steroid
- Her/neu (HER2). HER2 (viết tắt của Her/neu) cũng được báo cáo theo kiểu dương tính hay âm tính.

  Ung thư với HER2 dương tính có nhiều HER2 hơn.

  Ung thư với HER2 dương tính có xu hướng phát triển nhanh.



Hình 1: Quá sản thụ thể HER2 trong ung thư vú làm tiến triển của ung thư vú trở nên nhanh hơn
Nguồn: emaze.com

Tốc độ phát triển của ung thư vú thay đổi tùy cá nhân, đặc điểm và giai đoạn. Tốc độ nhân đôi thay đổi từ vài tuần đến vài tháng.

Thời gian tiềm ẩn dưới lâm sàng của ung thư vú thường dài, tạo cơ hội cho tầm soát phát hiện và được điều trị sớm, trước khi có biểu hiện lâm sàng.

Ung thư vú có khuynh hướng xâm lấn và di căn sớm. Ung thư vú có thể cho di căn đến tất cả các cơ quan, thường nhất là di căn xương, phổi, gan.

PHÂN CHIA GIAI ĐOẠN UNG THƯ VÚ

Cũng như mọi ung thư khác, ung thư vú được phân giai đoạn theo TNM và UICC.

Bảng 1: Giai đoạn TNM		
0	Tis, N0, M0	Tis: ung thư tại chỗ [6] N0: không di căn hạch M0: không di căn
IA	T1, N0, M0	T0: không có bằng chứng u nguyên phát T1: đường kính lớn nhất ≤ 2 cm T1mi: u ≤ 0.1 cm N0: không di căn hạch M0: không di căn
IB	T0-1, N1mi, M0	
IIA	T0-1, N1, M0 *hoặc* T2, N0, M0	T0: không có bằng chứng u nguyên phát T1: đường kính lớn nhất ≤ 2 cm T2: 2 cm < đường kính u lớn nhất ≤ 5 cm T3: đường kính u lớn nhất > 5 cm N0: không di căn hạch N1: hạch nách cùng bên di động M0: không di căn
IIB	T2 N1 M0 *hoặc* T3 N0 M0	
IIIA	T0-2 N2 M0 *hoặc* T3 N1-2 M0	T0: không có bằng chứng u nguyên phát T1: đường kính lớn nhất ≤ 2 cm T2: 2 cm < đường kính u lớn nhất ≤ 5 cm T4: u bất kể kích thước có lan đến thành ngực, da T4a: lan đến thành ngực T4b: lan đến da (loét, phù, nốt vệ tinh cùng bên) T4c: T4a và T4b T4d: ung thư bội nhiễm N0: không di căn hạch N1: hạch nách cùng bên di động N2a: hạch nách cùng bên không di động N2b: trên lâm sàng có hạch vú cùng bên nhưng không có bằng chứng di căn hạch nách N3a: di căn hạch dưới đòn cùng bên N3b: di căn hạch vú cùng bên và hạch nách N3c: di căn hạch trên đòn M0: không di căn
IIIB	T4, N0-2, M0	
IIIC	T bất kỳ, N3, M0	
IV	T bất kỳ, N bất kỳ, M1	M1: di căn xa

ĐIỀU TRỊ UNG THƯ VÚ

Đánh giá trước phẫu thuật nhằm mục đích quyết định chiến lược điều trị trước phẫu thuật, phẫu thuật và sau phẫu thuật.

Kết quả sinh thiết lõi (hay sinh thiết) có ý nghĩa xác nhận ung thư, đồng thời cho biết định hướng điều trị hay chuẩn bị trước phẫu thuật nếu cần.

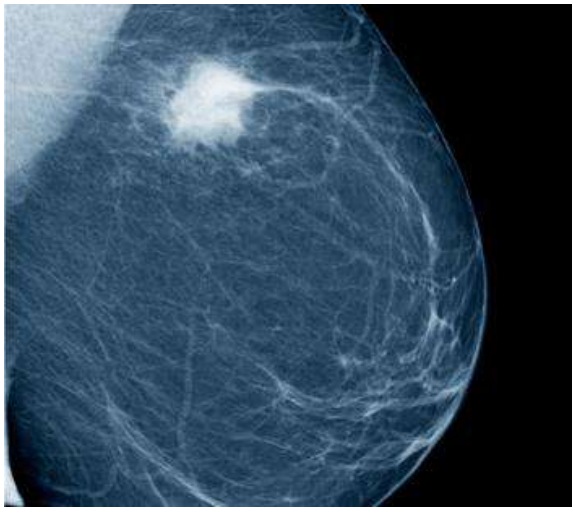
Đánh giá trước phẫu thuật được căn cứ trên kết quả của nhũ ảnh hai bên, kết quả sinh thiết lõi (hay sinh thiết), X-quang ngực, huyết đồ, sinh hóa máu.

Kết quả sinh thiết lõi có ý nghĩa xác nhận ung thư, đồng thời cho biết định hướng điều trị trước phẫu thuật nếu cần.

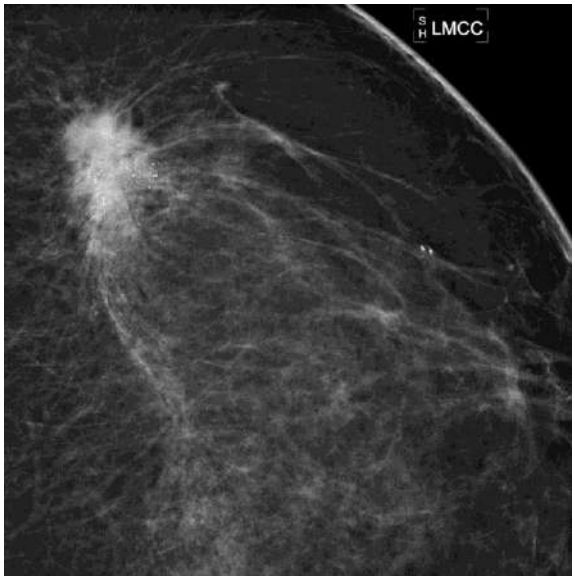
CT scan, MRI, xạ hình xương không cần thiết trừ khi có triệu chứng hoặc bất thường sinh hóa máu.

[6] Gồm: Tis (DCIS) ung thư ống tuyến tại chỗ, Tis (LCIS) ung thư tiểu thùy tại chỗ, Tis (Paget) bệnh Paget tại núm vú không liên quan carcinoma xâm lấn và hoặc Tis (DCIS) và hoặc Tis (LCIS) ở chủ mô vú bên dưới.

Carcinoma của chủ mô vú và có kèm theo bệnh Paget được xếp loại căn cứ trên kích thước và đặc điểm của bệnh lý chủ mô, dù rằng sự hiện diện của Paget vẫn phải được ghi nhận.



Hình 2: Hình ảnh của ung thư vú trên nhũ ảnh
Nguồn: fda.gov



Hình 3: Ung thư vú trên nhũ ảnh, kèm đóng vôi vi thể
Nguồn: rsna.org

Phẫu thuật trước tiên nếu thỏa các yếu tố:
1. U nhỏ
2. Lâm sàng không phát hiện hạch
3. Không có bằng chứng di căn xa

Nếu lâm sàng nghi ngờ là ung thư giai đoạn II hay có hạch, thì cần chuẩn bị thêm xạ hình xương, CT scan bụng.

PET scan được chỉ định thêm nếu lâm sàng nghi ngờ ở giai đoạn III hoặc IV.

Các phẫu thuật gồm có
- Phẫu thuật bảo tồn vú
- Phẫu thuật đoạn nhũ

Phẫu thuật bảo tồn vú cắt bỏ khối u và thêm 1 cm mô vú bình thường xung quanh.

Phẫu thuật bảo tồn vú được chỉ định trong sang thương đơn độc trên nhũ ảnh và lâm sàng, u ≤ 4 cm hoặc > 4 cm trên vú lớn, không di căn hạch và di căn xa.

Sau phẫu thuật bảo tồn vú, các yếu tố tiên lượng tái phát tại chỗ gồm:
- Dương tính ở bờ phẫu thuật
- Tuổi trẻ hơn 35 tuổi
- Xâm lấn mạch máu và bạch huyết
- Mô học grade II và III
- Thành phần dư thừa tại chỗ

Phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc (phẫu thuật Halsted) cắt bỏ toàn bộ vú, cơ ngực bên dưới và nạo hạch nách toàn bộ.

Do tử suất của phẫu thuật Halsted rất cao, nhiều di chứng nặng nề nên ngày nay, người ta không còn thực hiện phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc nữa, ngoại trừ trường hợp khối u đã xâm lấn rộng vào cơ ngực.

Hiện nay, người ta thực hiện các biến thể của phẫu thuật đoạn nhũ gồm:
- Phẫu thuật đoạn nhũ
- Phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc cải tiến bảo tồn cơ ngực

Phẫu thuật đoạn nhũ (simple mastectomy) cắt bỏ mô vú, núm vú, quầng vú, không cắt cơ ngực. Nạo hạch ¼ trên ngoài vú và hạch nách dưới.

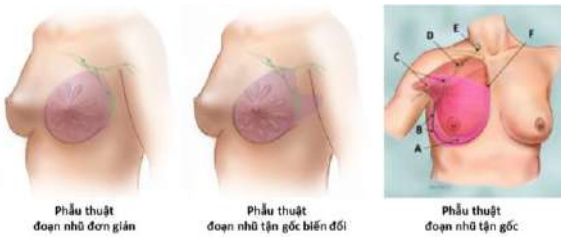
Phẫu thuật đoạn nhũ tận gốc cải tiến bảo tồn cơ ngực.

Phẫu thuật đoạn nhũ tiết kiệm da và núm vú thường chỉ định trên những bệnh nhân ung thư vú nhỏ giai đoạn sớm hoặc cắt vú dự phòng do đột biến gene hoặc sang thương nguy cơ cao.

Không có sự khác biệt đáng kể về tiên lượng sống còn sau 20 năm và tái phát tại chỗ giữa 2 phương pháp phẫu thuật đoạn nhũ và phẫu thuật bảo tồn vú.

Chỉ định đoạn nhũ được căn cứ trên tính chất của sang thương trung tâm, u lớn hơn 4 cm, đa sang thương trên nhũ ảnh và lâm sàng và có chú ý đến yêu cầu của bệnh nhân.

Biến chứng sau mổ thường gặp là tụ dịch, nhiễm trùng, hoại tử vạt da.



Hình 4a: Đoạn nhũ đơn giản (Simple mastectomy)
Đòi hỏi phải cắt bỏ mô vú, núm vú, quầng vú, không cắt cơ ngực. Nạo hạch ¼ trên ngoài vú và hạch nách dưới.

Hình 4b: Đoạn nhũ tận gốc biến đổi (Modified radical mastectomy)
Cho phép bảo tồn cả hai cơ ngực lớn và ngực bé, nhưng đòi hỏi nạo hạch mức I và II. Không nạo hạch nách trên.

Hình 4c: Đoạn nhũ tận gốc (Radical mastectomy: Halsted)
Lấy bỏ toàn bộ vú, các cơ ngực và nạo hạch nách toàn bộ. Tử suất cao. Ngày nay không còn được thực hiện.
Nguồn: mayoclinic.org (1a, 1b), slideplayer.com (1c)

Theo dõi sau phẫu thuật bao gồm:
- Nhũ ảnh hàng năm
- Khám lâm sàng

Sau mổ, việc theo dõi được thực hiện chủ yếu bằng nhũ ảnh. Nhũ ảnh được thực hiện hàng năm.

Không đủ chứng cứ để khuyến cáo rằng sau phẫu thuật ung thư vú, việc theo dõi bằng MRI phối hợp với nhũ ảnh sẽ tốt hơn bằng nhũ ảnh đơn thuần.

Vì thế MRI không được xem là nội dung theo dõi thường qui sau phẫu thuật ung thư vú để theo dõi vú đối bên.

Nhũ ảnh gặp khó khăn trong trường hợp sẹo lớn sau phẫu thuật hay sau phẫu thuật bảo tồn. Lúc này MRI và siêu âm có thể giúp ích cho chẩn đoán.

Khám lâm sàng hàng năm trong 5 năm đầu đối với đoạn nhũ và 5-10 năm đối với phẫu thuật bảo tồn vú.

YẾU TỐ TIÊN LƯỢNG TÁI PHÁT VÀ XẠ TRỊ

Yếu tố tiên lượng tái phát tại chỗ sau đoạn nhũ gồm:

- Di căn hạch nách
- Ung thư xâm lấn mạch máu và mạch bạch huyết
- Ung thư grade III
- Khối u ≥ 4 cm
- Các thụ thể ER, PR
- Các biomarker như HER2

Sau phẫu thuật, cần đánh giá các yếu tố nguy cơ tái phát để có thể hoạch định chiến lược theo dõi.

Xạ trị được chỉ định cho các bệnh nhân có nguy cơ tái phát tại chỗ sau phẫu thuật.

ACS khuyến cáo xạ trị sau đoạn nhũ trên những bệnh nhân có u nguyên phát > 5 cm, và có ≥ 4 hạch nách.

Biến chứng thường gặp của xạ trị gồm có phản ứng da, dãn mao mạch, viêm phổi phóng xạ, hoại tử da-xương do phóng xạ…

Bảng 2: Yếu tố nguy cơ của tái phát

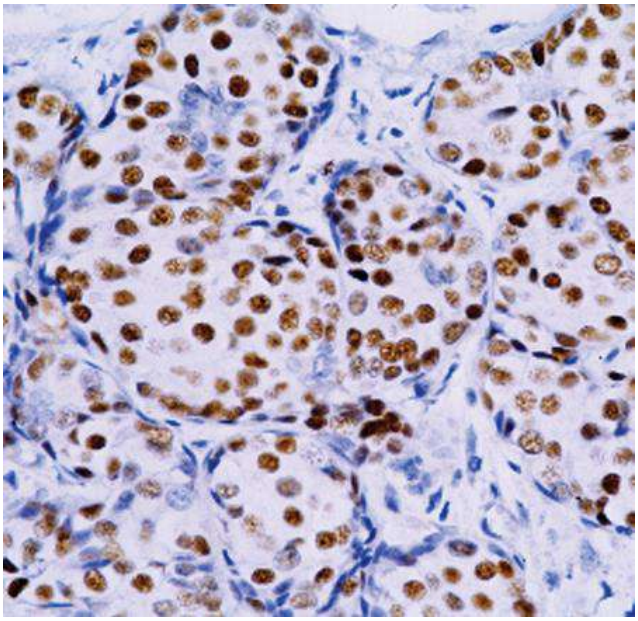
Yếu tố	Tăng nguy cơ tái phát	Giảm nguy cơ tái phát
Kích thước u	T3, T2	T1, T0
Độ biệt hóa	Thấp	Cao
Xâm lấn mạch máu hoặc mạch lympho	Có	Không
Thụ thể hormon	Âm tính	Dương tính
Her-2/neu	Cao	Thấp

CÁC LIỆU PHÁP HỖ TRỢ

Liệu pháp hỗ trợ toàn thân nhằm loại bỏ những di căn nằm sâu trong giai đoạn hậu phẫu sớm và giảm nguy cơ tái phát tại chỗ và tái phát xa.

Liệu pháp hỗ trợ toàn thân giúp kéo dài thời gian sống còn ở bênh nhân ung thư vú như:

- Bệnh nhân có nguy cơ cao
- Hạch dương tính
- Dấu ấn sinh học không thuận lợi như Her-2/neu dương tính



Hình 5: Thụ thể estrogen ER trong ung thư vú ER (+)
Nguồn: biomol.com

Liệu pháp hỗ trợ toàn thân gồm:

1. Hóa trị
2. Liệu pháp nội tiết

Do có nhiều tác dụng phụ, nên lựa chọn liệu pháp hỗ trợ trên những bệnh nhân có nguy cơ tái phát 10% trong vòng 10 năm.

Các liệu pháp hỗ trợ thường có nhiều tác dụng phụ. Hóa trị có nguy cơ sụt giảm nhận thức thần kinh. Liệu pháp nội tiết với Tamoxifen làm tăng nguy cơ ung thư tử cung, khô âm đạo và bốc hỏa. Liệu pháp nội tiết với aromatase inhibitors liên quan với loãng xương và triệu chứng cơ xương.

Do có nhiều tác dụng phụ, nên lựa chọn liệu pháp hỗ trợ trên những bệnh nhân có nguy cơ tái phát 10% trong vòng 10 năm.

UNG THƯ VÚ THAI KỲ

Ung thư vú thai kỳ là ung thư vú xảy ra trong thời kỳ mang thai và trong một năm sau sinh.

Ung thư vú thai kỳ chiếm khoảng 1-2% tổng số ung thư vú. 25% ung thư vú ở phụ nữ dưới 35 tuổi có liên quan đến thai kỳ, con số này là 15% ở phụ nữ tuổi trên 40.

Không có bằng chứng chứng minh ung thư vú thai kỳ xâm lấn hơn ung thư vú, tuy nhiên ung thư vú thai kỳ thường phát hiện trễ do tuyến vú phát triển to trong thai kỳ. 65% ung thư vú và thai kỳ có xâm lấn hạch nách.

Điều trị ung thư vú trong thai kỳ

Ung thư vú thai kỳ phát hiện ở tam cá nguyệt I và II của thai kỳ được chỉ định đoạn nhũ.

Xạ trị bị chống chỉ định do tình trạng mang thai. Hóa trị có thể được chỉ định nhưng có nguy cơ gây tổn thương thai, đặc biệt là khi hóa được thực hiện ở tam cá nguyệt I.

Ung thư vú thai kỳ phát hiện ở tam cá nguyệt III có thể phẫu thuật ngay hoặc theo dõi khối u.

Việc chấm dứt thai kỳ được đặt ra nếu tuổi thai đạt mức đủ sống (tức 30-32 tuần).

Chấm dứt thai kỳ theo sau bằng tiếp tục điều trị ung thư vú sau sinh.

Trong thời gian theo dõi, nếu u tăng kích thước có thể phải phẫu thuật hoặc hóa trị trước sinh.

Khuyến cáo thực hiện tránh thai sau điều trị ung thư vú. Thời gian tránh thai được khuyến nghị là 2-3 năm. Lý do của khuyến cáo này là do 80% các ung thư tái phát đều xảy ra trong 2 năm đầu tiên sau mổ.

Phụ nữ có tiền căn phẫu thuật bảo tồn ung thư vú vẫn có thể cho con bú.

BỆNH PAGET NÚM VÚ

Bệnh Paget chiếm 1-2 % ung thư vú.

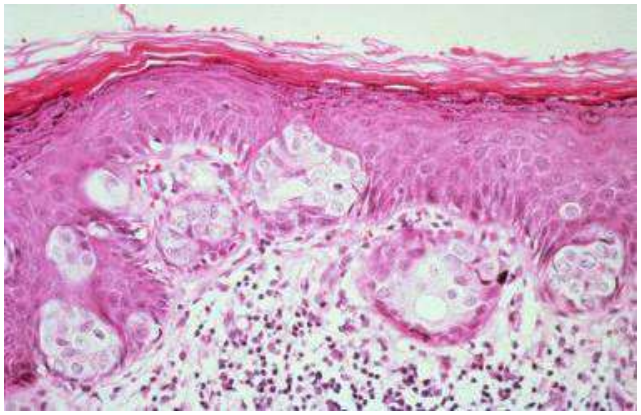
Bệnh Paget vú là một ung thư ở da vùng núm vú và quầng vú.

Hầu hết các bệnh nhân có Paget vú đều có kèm theo một hay nhiều ung thư của mô vú bên dưới, tức tuyến vú cùng bên, có thể là DCIS hay LCIS hay ung thư xâm lấn.

Bệnh Paget có biểu hiện đầu tiên bên ngoài như là một thay đổi dạng chàm ở núm vú. Cảm giác ngứa và nóng khó chịu kèm theo biến đổi dạng chàm.

Khi tiến triển hơn, sẽ kèm chảy dịch và thay đổi ở núm vú, như tụt núm vú vào trong. Do biểu hiện không điển hình, rất giống như chàm, nên thường được chẩn đoán trễ.

Chẩn đoán được xác nhận qua sinh thiết với hiện diện của các tế bào Paget.



Hình 6: Các tế bào Paget
Nguồn: emedicine.medscape.com

Tuy nhiên, vấn đề quan trọng nhất của Paget là phải tìm các thương tổn ung thư tại chỗ hoặc xâm lấn trong chủ mô bên dưới của vú bị bệnh.

Việc điều trị tùy thuộc trước tiên vào sự hiện diện hay vắng mặt của ung thư ở mô bên dưới.

Nếu có ung thư của mô bên dưới, việc điều trị được thực hiện giống như cho ung thư ở mô bên dưới.

Hình 7: Bệnh Paget thường bị chẩn đoán trễ do biểu hiện bên ngoài hết sức "hiền lành" như một tổn thương chàm
Biểu hiện đầu tiên bên ngoài như là một thay đổi dạng chàm ở núm vú. Cảm giác ngứa và nóng khó chịu kèm theo biến đổi dạng chàm.
Nguồn: memorangapp.com

Tuy nhiên, nếu bệnh Paget không kèm theo khối u ở mô bên dưới xác nhận qua nhũ ảnh thì phẫu thuật cắt u bảo tồn, kèm theo lấy bỏ bắt buộc núm vú và quầng vú và kèm theo bắt buộc điều trị chiếu xạ toàn vú sau phẫu thuật cũng được xem là một lựa chọn an toàn.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Dixon J Michael (2006) "ABC of Breast Disease" Blackwell Publishing. 3rd Edition.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Junko Ozao-Choy, Armando E. Giuliano. Chapter 40: Breast Cancer. Berek and Novaks Gynecology 15th Ed. 2012.

Chiến lược tầm soát ung thư vú

Huỳnh Vĩnh Phạm Uyên, Âu Nhựt Luân, Võ Minh Tuấn.

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được chiến lược tầm soát ung thư vú nói chung
2. Trình bày được cách tự khám vú và các dấu hiệu báo động cho người phụ nữ
3. Trình bày được lịch trình tầm soát bằng các phương tiện khảo sát hình ảnh tuyến vú ở các đối tượng có nguy cơ khác nhau

Mục tiêu của tầm soát ung thư vú là tìm ra ung thư vú trước khi ung thư vú thể hiện ra ngoài bằng các triệu chứng như sờ thấy khối u.

Tầm soát thể hiện bằng các thăm dò nhằm vào tìm ra bệnh lý ung thư vú ở các phụ nữ hoàn toàn không có biểu hiện trên lâm sàng. Phát hiện sớm đồng nghĩa với tìm thấy và chẩn đoán ung thư vú sớm hơn là việc bạn chờ có các triệu chứng lâm sàng rồi mới đi tìm cách chẩn đoán.

Khả năng sống còn sau 5 năm của ung thư vú tùy thuộc vào giai đoạn ung thư lúc phẫu thuật. Vì thế, tầm soát ung thư vú đóng vai trò quan trọng trong phát hiện và điều trị sớm ung thư vú. Khả năng này là 98% nếu ung thư vú được phát hiện ở giai đoạn sớm, còn khu trú ở vú và điều trị bằng phẫu thuật kèm nạo hạch. 89% trường hợp u ≤ 1 cm điều trị bằng đoạn nhũ và nạo hạch không phát hiện di căn sau 18 năm.

Công cụ tầm soát ung thư vú gồm hai phương tiện:

1. Nhũ ảnh
2. Cộng hưởng từ vú

TỰ NHẬN THỨC VỀ VÚ

Tự khám vú được định nghĩa là việc tự khám bộ ngực của người phụ nữ một cách thường xuyên, lặp đi lặp lại với mục đích là *phát hiện* ung thư vú.

Như vậy, tự khám vú không được xem như là một biện pháp cho *tầm soát* ung thư vú.

Dù tự khám vú không được Hiệp hội Ung thư Hoa Kỳ xem như biện pháp tầm soát ung thư, nhưng hội vẫn khuyến cáo mọi phụ nữ ≥ 20 tuổi nên thực hiện tự khám vú. Khoảng ½ số ung thư vú được phát hiện qua tự khám vú.

Phụ nữ có nguy cơ bình quân nên được tư vấn về việc tự nhận thức về vú (breast self-awareness) và khuyến khích đi khám ngay nếu họ cảm thấy vú có thay đổi.

ACOG nhấn mạnh rằng phụ nữ có nguy cơ bình quân nên được tư vấn về việc tự nhận thức về vú (breast self-awareness) và khuyến khích đi khám ngay nếu họ cảm thấy vú có thay đổi.

Tự nhận thức về vú (breast self-awareness) được định nghĩa là nhận thức của người phụ nữ về nhìn thấy và cảm giác thấy ngực của họ bình thường.

Phụ nữ nên được giáo dục về các dấu hiệu và triệu chứng của ung thư vú. Họ cần thông báo cho bác sĩ phụ khoa ngay khi họ nhận thấy một sự thay đổi như đau vú, khối ở vú, thay đổi màu sắc (đỏ), tiết dịch bất thường.

Theo ACOG, 2017, tự khám vú không được khuyến cáo ở phụ nữ có nguy cơ bình quân với mục đích là tầm soát ung thư vú. Điều này xuất phát từ nhận định đến từ kết quả dương tính giả khá cao và không đủ bằng chứng cho thấy có lợi ích, theo đúng nghĩa của thuật ngữ *tầm soát*.

Năm 2009, nhóm đặc trách về phòng dịch ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ (U.S. Preventive Services Task Force) không khuyến cáo tự khám vú (với mục đích là tầm soát ung thư vú), do không đủ chứng cớ ủng hộ cho việc tự khám vú và bên cạnh đó có một số bất lợi do kết quả dương tính giả.

Cập nhật 2016 của hướng dẫn của Đơn vị phòng dịch ngừa dịch bệnh, Hoa Kỳ vẫn giữ nguyên lập luận này.

Năm 2016, Hiệp hội ung thư Hoa kỳcũng không còn khuyến cáo tự khám vú (với mục đích là tầm soát ung thư vú) cho các đối tượng có nguy cơ bình quân.

Tự nhận thức về vú cần được duy trì như một thói quen.

Mặc dù tự khám vú không còn được khuyến cáo nữa, tuy nhiên một số bằng chứng cho thấy tần suất tự phát hiện ung thư vú là khá cao.

Nhận định này ủng hộ cho việc tự nhận thức về vú trong việc phát hiện ung thư vú.

Nếu như nhũ ảnh cho phép phát hiện được các khối u trước khi nó được cảm nhận, thì *tự nhận thức về vú* giúp người phụ nữ làm quen với tình trạng vú của mình và báo động cho nhân viên y tế khi người phụ nữ cảm nhận bất cứ điều gì đó không bình thường ở vú.

Theo ACOG, 2017, có khoảng 50% trường hợp ung thư vú ở phụ nữ từ 50 tuổi trở lên và 71% trường hợp ung thư vú ở phụ nữ dưới 50 tuổi được phát hiện bởi chính phụ nữ.

Theo cuộc điều tra sức khỏe quốc gia Mỹ năm 2003, 43% trong số 361 người sống sót sau ung thư vú là nhờ tự phát hiện ra ung thư vú. Bên cạnh đó, bằng chứng cho thấy tự khám vú có giá trị phát hiện ung thư vú ở những phụ nữ có thu nhập thấp ở tiểu bang California. Trong số 921 phụ nữ trong nhóm, 64% tự phát hiện ung thư vú của họ. Mặc dù không có nghiên cứu ở Hoa Kỳ để trực tiếp kiểm tra hiệu quả của việc tự nhận thức về vú, nhưng dựa trên tỷ lệ phát hiện bệnh ung thư vú nhờ tự phát hiện, có thể kết luận rằng bệnh nhân nên được hướng dẫn tự nhận thức về vú.

KHÁM VÚ

Tầm soát ung thư vú bằng khám lâm sàng có thể thực hiện cho các phụ nữ không có triệu chứng, có nguy cơ bình quân, sau khi đã tư vấn về việc khám vú có thể mang lại lợi ích không chắc chắn, cũng như tư vấn về khả năng mang lại một số ảnh hưởng không tốt.

Mạng lưới ung thư toàn quốc, Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, Đơn vị phòng dịch ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ không đồng thuận trong tầm soát ung thư vú bằng khám vú ở các đối tượng có nguy cơ bình quân.

Tổng quan hệ thống của hiệp hội ung thư Hoa Kỳ không tìm thấy một nghiên cứu nào đánh giá mối liên quan giữa tầm soát bằng khám vú làm giảm tỷ lệ tử vong.

Bên cạnh đó, tổng quan báo cáo tỷ lệ dương tính giả của khám vú là 55%. Theo hướng dẫn của Hiệp hội ung thư Hoa Kỳ, không khuyến cáo khám vú để tầm soát ung thư vú.

Theo ACOG, nên thực hiện khám vú để sàng lọc ung thư vú cho phụ nữ thuộc nhóm có nguy cơ bình quân và không có triệu chứng, bắt đầu từ 25-39 tuổi, trong khoảng thời gian 1-3 năm. Nhịp độ được tăng lên thành khám hàng năm đối với phụ nữ từ sau 40 tuổi.

Đối với phụ nữ có nguy cơ cao hoặc phụ nữ có triệu chứng, dù rằng đã có các phương tiện khác là nhũ ảnh và cộng hưởng từ, nhưng khám vú vẫn được xem là một phần trong khuyến cáo của ACOG.

Đơn vị phòng dịch ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ vẫn khuyến cáo khám vú mỗi 1-3 năm cho các đối tượng nguy cơ bình quân từ 25-39 tuổi, và mỗi năm cho phụ nữ từ 40 tuổi trở lên.

Thời điểm thực hiện tự nhận thức về vú cũng như là khám vú tốt nhất là ngày thứ 8 của chu kỳ.

Lúc này, mô vú ít bị ảnh hưởng của estrogen, kích thước vú là nhỏ nhất, mật độ vú không dầy nên dễ phân biệt.

Cả tự quan sát lẫn thăm khám bởi bác sĩ đều phải được quan sát qua các công đoạn tương tự nhau.

Quan sát ở nhiều tư thế nhằm bộc lộ các bất thường:

- Hai tay để sau gáy
- Hai tay chống trên hông
- Hai tay buông xuôi theo thân

Mục đích của quan sát là cảm nhận hình dạng, kích thước, sự cân đối của vú, cũng như các thay đổi trên da vú (ửng đỏ, co kéo, loét, thụt núm vú).

Nếu như tự quan sát, thì tốt nhất là đứng trước gương.

Tự sờ nắn: được thực hiện lúc tắm, khi nằm thư giãn.

Lần lượt khám mỗi ¼ vú, hạch đòn và hạch nách.

Các dấu hiệu bất thường có thể nhận thấy khi tự khám vú buộc người phụ nữ phải gặp bác sĩ gồm:

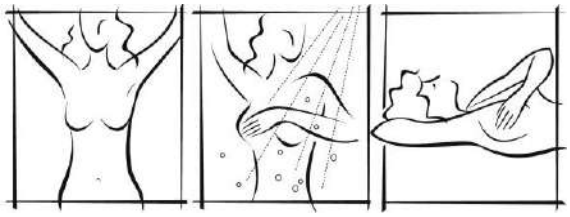
- Khối u
- Phì đại hạch nách hay hạch đòn
- Đau
- Tiết dịch núm vú

Khối u ở vú phát hiện được có thể là (1) khối u mới, đơn độc hoặc (2) khối u mới xuất hiện ở vùng mô lồn nhồn trước đó. Đôi khi, không hẳn là cảm nhận khối u mà là cảm nhận một vùng mô lồn nhồn, không đối xứng ở phụ nữ tiền mãn kinh hay đã mãn kinh. Một tình trạng viêm hay áp-xe vú không đáp ứng với điều trị cũng là một triệu chứng buộc người phụ nữ phải đi khám để không bỏ sót một ác tính ẩn mình phía sau biểu hiện bên ngoài là áp-xe hay viêm.

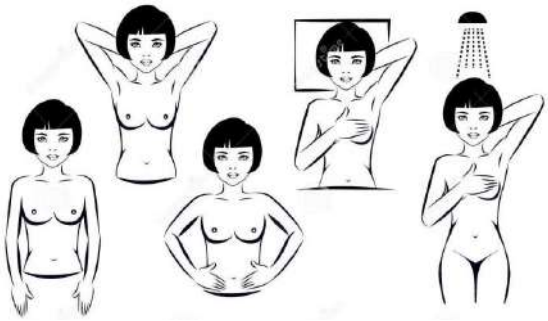
Mọi hạch nách phì đại mới phát hiện cần được đánh giá cẩn thận, vì có thể là hình ảnh của một di căn đến từ vú.

Khi có biểu hiện đau vú, cần mô tả tính chất đau, vị trí, mức độ đau, tính chu kỳ. Đau vú (1) có hay không kèm theo khối u, (2) các trường hợp đau vú nhiều, ảnh hưởng đến chức lượng cuộc sống của người bệnh, (3) đau vú liên tục không có tính chu kỳ, (4) đau vú không đáp ứng với giảm đau hay các progesterone điều trị đau căng vú (mastodynia), (5) đau chỉ khu trú ở một bên vú, (6) đau vú ở phụ nữ đã mãn kinh đều là triệu chứng cần lưu ý.

Tiết dịch bất thường ở vú là một triệu chứng báo động. Nên ấn quầng vú và núm vú để tìm tiết dịch bất thường. Cần nhận định tiết dịch là 1 hay 2 bên, màu và độ quánh của dịch. Các tiết dịch có thể là nghiêm trọng gồm (1) tiết dịch ở phụ nữ ≥ 50 tuổi, (2) tiết dịch một bên ở phụ nữ < 50 tuổi, (3) tiết dịch lẫn máu, (4) tiết dịch kèm co rút hay biến dạng núm vú…

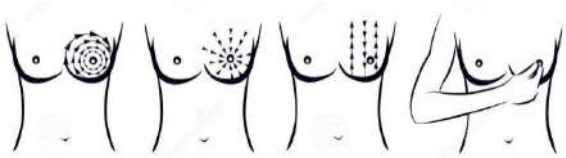


Hình 1a: Tự quan sát trước gương và tự sờ nắn khi tắm và khi nằm



Hình 1b: Các tư thế tự quan sát trước gương và các tư thế để tự sờ nắn
Khi tự sờ nắn, bàn tay để sau gáy sẽ giúp cảm nhận được tốt hơn

Hình 1c: Khám vú bằng cách dùng 3 ngón giữa của 2 bàn tay



Hình 1d: Lộ trình của các ngón tay khi tự khám vú
theheartysoul.com (1a), newhealthadvisor.com (1b), (1d), alexandrgudzmd.com (1c)

HÌNH ẢNH HỌC TẦM SOÁT UNG THƯ VÚ

Năm 2015, Hiệp hội ung thư Hoa kỳ khuyến cáo lịch tầm soát dựa trên cơ sở khảo sát hình ảnh phải được căn cứ trên hai yếu tố:

1. Tuổi của người phụ nữ
2. Đánh giá nguy cơ

Khảo sát hình ảnh cho tầm soát ung thư vú gồm:

1. Nhũ ảnh
2. Cộng hưởng từ

Siêu âm không được xem là biện pháp hình ảnh thích hợp cho tầm soát ung thư vú.

Nhũ ảnh là phương tiện tầm soát đầu tay cho mọi phụ nữ với nguy cơ bình quân (average risk) [1] của ung thư vú.

Khoảng 10-50% ung thư vú được phát hiện trên nhũ ảnh là các khối không sờ thấy được. Khi thực hiện chiến lược tầm soát thường qui bằng nhũ ảnh, có thể cứu được 1.8 trường hợp khỏi chết do ung thư vú cho mỗi 50,000 nhũ ảnh được thực hiện.

Nhũ ảnh là một phương tiện tầm soát có giá trị. Khi thực hiện tầm soát bằng nhũ ảnh cho đối tượng nguy cơ bình quân, nhũ ảnh thường qui sẽ:

- Làm giảm được 16-35% tử vong do ung thư vú ở phụ nữ ≥ 50 tuổi
- Làm giảm được 15-20% tử vong do ung thư vú ở phụ nữ ≥ 40-49 tuổi

Lý do của hiện tượng nhũ ảnh có hiệu quả giảm tử suất do ung thư vú kém hơn ở tuổi trẻ so với tuổi lớn là do tần suất mắc thấp hơn của ung thư vú ở lứa tuổi này, do các khối u thường phát triển nhanh hơn và đậm độ mô vú dầy làm giảm giá trị của nhũ ảnh.

Kết quả nhũ ảnh được thể hiện qua hệ thống BI-RADS. Việc xử lý kết quả tầm soát có thể dựa trên gợi ý của hệ thống BI-RADS.

1. BI-RADS 0 thể hiện rằng đã có một vài điểm bất thường được nhìn thấy trên nhũ ảnh, tuy nhiên không rõ ràng để cho kết luận. Cần phải thực hiện thêm các khảo sát chuyên biệt như ép điểm khi thực hiện nhũ ảnh (spot compression), phóng đại mạnh hơn, hay siêu âm… Cần phải xem lại các phim nhũ ảnh đã có trước đó và so sánh với hình ảnh hiện có, để phát hiện thay đổi của hình ảnh qua các phim.
2. BI-RADS 1 thể hiện rằng không có hình ảnh bất thường phải báo cáo. Vú cân đối, không khối u, không bất thường về cấu trúc, không có đóng vôi bất thường. Thuật ngữ "kết quả âm tính" có nghĩa là âm tính với ung thư.
3. BI-RADS 2 cũng là một báo cáo kết quả âm tính với ung thư trên nhũ ảnh. Tuy nhiên, ở đây có các tổn thương lành tính như đóng vôi lành tính, hình ảnh các hạch không ung thư hay bướu sợi-tuyến tuyến vú.
4. BI-RADS 3 thể hiện rằng đặc điểm hình ảnh trên nhũ ảnh rất có khả năng (98%) có liên quan đến một tổn thương lành tính. Tuy nhiên, không có xác nhận lành tính. Các tổn thương BI-RADS 3 phải được xem xét theo thời gian. BI-RADS 3 phải được theo dõi mỗi 6 tháng, tập trung quan sát sự thay đổi của tổn thương. Việc theo dõi tổn thương BI-RADS 3 chỉ ngừng lại khi đã xác nhận rằng tổn thương là ổn định, không thay đổi sau khoảng thời gian theo dõi ít nhất là 2 năm. Ý nghĩa của việc theo dõi này là hạn chế các sinh thiết không thật sự cần thiết.
5. BI-RADS 4 có thể là tổn thương ung thư, cũng có thể là không phải ung thư, nhưng lại nhìn giống ung thư. Trong trường hợp này, các biện pháp quyết liệt hơn như là sinh thiết là cần thiết.
6. BI-RADS 5 là tổn thương có khả năng rất cao, lên đến trên 95% là ung thư. Bắt buộc phải sinh thiết.
7. BI-RADS 6 là loại chỉ được dùng cho các nhũ ảnh đã được xác định là ung thư qua sinh thiết trước đó. Trong trường hợp này, nhũ ảnh là biện pháp theo dõi điều trị.

BI-RADS (Breast Imaging-Reporting and Data System) (2015) [2]			
Loại			Kết quả
0		Không đầy đủ	Cần xem xét các nhũ ảnh đã có hay cần thêm các phương tiện hình ảnh khác
1		Âm tính	Nhũ ảnh tầm soát
2		Lành tính	Nhũ ảnh tầm soát
3		Có khả năng lành tính	Nhũ ảnh 6 tháng
4	A	Mức nghi ngờ ác tính thấp	Xem xét sinh thiết
	B	Mức nghi ngờ ác tính trung bình	
	C	Gợi ý, nhưng không cổ điển của ác tính	
5		Gợi ý mạnh ác tính	Cần sinh thiết
6		Đã có xác nhận ác tính từ sinh thiết	Can thiệp

Nguồn: Hiệp hội Quang tuyến Hoa kỳ (American College of Radiology)

GIẢI PHẪU BỆNH LÀ BIỆN PHÁP KHUYẾN NGHỊ CHO CÁC LOẠI 4 VÀ 5 BI-RADS

Sinh thiết lõi dưới hướng dẫn của khảo sát hình ảnh là tiêu chuẩn chẩn đoán mô học.

Sinh thiết lõi dùng một kim rỗng hút mô từ tổn thương vú, thực hiện dưới hướng dẫn nhũ ảnh hoặc siêu âm khi u không sờ thấy, hoặc trực tiếp khi u sờ thấy.

[1] Nguy cơ bình quân được tính trên yếu tố tiền sử. Nguy cơ mắc trong suốt cuộc đời được tính theo mô hình Claus.

Mô hình này căn cứ trên số liệu quốc gia. Tại Mỹ, nguy cơ bình quân mắc ung thư trong suốt cuộc đời (*average lifetime risk*) là 12.8%.

Nguy cơ mắc trong cuộc đời trên 20% gọi là nguy cơ cao.

[2] BI-RADS được xây dựng bởi nhiều Hiệp hội khác nhau như ACS, ACOG và Hiệp hội Quang tuyến (Radiology) Hoa kỳ. Tuy nhiên, đứng tên bản quyền là của Hiệp hội Quang tuyến Hoa kỳ.

Các phiên bản trước đây của BI-RADS không chia loại 4 ra 3 mức A, B, C. Loại 6 cũng mới được đưa vào phiên bản BI-RADS 2015.

So với FNA, sinh thiết lõi lấy được nhiều mô hơn.

Sinh thiết lõi cho phép có được bằng chứng mô học và đồng thời đánh giá ER, PR, Her trước khi có quyết định điều trị.

Có thể dùng kim Titanium đánh dấu vị trí sinh thiết để hướng dẫn phẫu thuật sau sinh thiết.

Chọc hút kim nhỏ (FNA) dùng kim nhỏ 20G hoặc 22G lấy mẫu mô từ vùng vú bất thường.

FNA có độ chính xác cao, âm tính giả 10-15%, dương tính giả dưới 1%. FNA được dùng để xác định chẩn đoán khi khám vú hoặc hình ảnh học dương tính, tuy nhiên nếu FNA âm tính không loại trừ được u ác tính, cần sinh thiết lõi hoặc sinh thiết trọn khối u.

FNA còn gặp hạn chế trong việc chọc hút hạch lympho nghi ngờ ác tính hoặc nang có triệu chứng.

Sinh thiết trọn khối u, cắt bỏ toàn bộ sang thương vú được thực hiện khi chọc hút bằng kim nhỏ hay sinh thiết lõi không thực hiện được hoặc kết quả âm tính, không rõ ràng hoặc trái ngược với dấu hiệu lâm sàng.

Có thể tóm tắt giá trị của các phương pháp như sau:

Bảng 1: Giá trị của các phương tiện chẩn đoán

	Độ nhạy (%)	Độ chuyên (%)	PPV (%)
Lâm sàng	86	90	95
Nhũ ảnh	86	90	95
Siêu âm	90	92	95
MRI	98	75	80
FNA	95	95	99.8
Sinh thiết lõi	85-98	95	100

Nguồn: ACS

LỊCH TẦM SOÁT BẰNG CÁC PHƯƠNG TIỆN KHẢO SÁT HÌNH ẢNH TUYẾN VÚ Ở CÁC ĐỐI TƯỢNG CÓ NGUY CƠ KHÁC NHAU

Mục tiêu tầm soát ung thư là phát hiện bệnh ở giai đoạn tiền lâm sàng ở những người khỏe mạnh, không có triệu chứng để ngăn chặn các kết cục bất lợi, cải thiện sự sống còn và tránh nhu cầu điều trị chuyên sâu hơn.

Mọi test tầm soát có thể đem lại một số lợi ích như cải thiện kết quả chăm sóc sức khỏe, nhưng cũng có thể đưa đến một số hệ quả không mong muốn như bất tiện, tăng chi phí chăm sóc y tế cho cá nhân/cộng đồng, gây lo lắng khi có kết quả dương tính giả, hay kết quả dương giả đưa đến chẩn đoán và điều trị quá mức cần thiết.

Kết quả của tổng quan hệ thống[3], cũng như của các nghiên cứu quan sát, ngẫu nhiên đều đồng thuận rằng tầm soát ung thư vú bằng chụp nhũ ảnh làm giảm tỉ lệ tử vong do ung thư vú.

Mặc dù các tổng quan hệ thống này không đưa ra bằng chứng cho thấy việc chụp nhũ giúp ảnh ngăn được sự cần thiết phải điều trị các ung thư tiến triển, nhưng tìm thấy được sự giảm nguy cơ phải chịu một điều trị ung thư tiến triển.

Các tổ chức/hiệp hội khác nhau đưa ra các quan điểm khác nhau về chiến lược tầm soát, như trình bày trong bảng 1.

Lịch khuyến cáo về nhũ ảnh cho tầm soát ung thư vú, dành cho phụ nữ có nguy cơ bình quân
(theo các tổ chức/hiệp hội khác nhau ở Mỹ)

	ACOG, 2017	Nhóm chuyên trách phòng ngừa dịch bệnh, 2016	ACS, 2016	Mạng lưới ung thư toàn quốc, 2016
Khám vú	1-3 năm ở phụ nữ 25-39 tuổi Mỗi năm ở phụ nữ ≥ 40 tuổi	Không có bằng chứng để nói có khuyến cáo hay không	Không khuyến cáo	1-3 năm ở phụ nữ 25-39 tuổi Mỗi năm ở phụ nữ ≥ 40 tuổi
Tuổi bắt đầu chụp nhũ ảnh	Từ tuổi 40 Phụ nữ 40-49 tuổi: nên tư vấn, và chỉ định chụp nếu người phụ nữ đồng ý Không muộn hơn 50 tuổi	Từ 50 tuổi Phụ nữ 40-49 tuổi: chỉ định chụp nhũ ảnh tuỳ theo từng cá thể	Trong khoảng 40-45 tuổi Nên bắt đầu lúc 45 tuổi	Từ 40 tuổi
Khoảng cách giữa các lần chụp nhũ ảnh	1 lần mỗi năm hoặc 1 lần mỗi 2 năm	1 lần mỗi 2 năm	1 lần mỗi năm, cho phụ nữ 40-54 tuổi 1 lần mỗi 2 năm, cho phụ nữ trên 55 tuổi, nếu người đó đã chụp 1 lần mỗi năm trước đó	1 lần mỗi năm
Tuổi ngưng tầm soát bằng nhũ ảnh	Tầm soát cho đến 75 tuổi	Không đủ dữ liệu để kết luận việc tầm soát từ sau 75 tuổi là lợi hay không có lợi	Khi thời gian kỳ vọng sống dưới 10 năm	Khi có bệnh lý trầm trọng làm giảm thời gian kỳ vọng sống còn dưới 10 năm

Bảng 1: Lịch tầm soát ung thư vú bằng nhũ ảnh cho phụ nữ với nguy cơ bình quân, theo các tổ chức/hiệp hội khác nhau tại Hoa Kỳ

Hình 2: Lịch tầm soát ung thư vú cho phụ nữ với nguy cơ trung bình, theo khuyến cáo của Hiệp hội Ung thư Hoa kỳ (2015)
Tầm soát dựa trên nhũ ảnh. Ở tuổi 40, người phụ nữ với nguy cơ trung bình có thể bắt đầu chương trình tầm soát nếu như họ muốn. Tuổi 45 là lứa tuổi bắt buộc của tầm soát nhữ ảnh hàng năm, và kéo dài cho đến năm 55 tuổi. Sau 55 tuổi, việc tầm soát nhũ ảnh bắt buộc sẽ chuyển sang được thực hiện một lần cho mỗi 2 năm. Việc tầm soát được tiếp tục cho đến khi nào người phụ nữ còn cảm nhận rằng mình vẫn khỏe mạnh.
Nguồn: American Cancer Society

Ví dụ như cho đối tượng có nguy cơ bình quân, Hiệp hội Ung thư Hoa kỳ đề nghị lịch tầm soát bằng nhũ ảnh như sau:

- Không có chỉ định nhũ ảnh tầm soát cho người dưới 35 tuổi. Ở người trẻ, nhũ ảnh là nhũ ảnh chẩn đoán khi lâm sàng, mô học, sinh thiết lõi nghi ngờ ung thư.
- Với phụ nữ ≥ 40 tuổi và có nguy cơ bình quân, nhũ ảnh cơ hội có thể được chỉ định hàng năm.

[3] Thực hiện bởi American Cancer Society (ACS) và bởi U.S. Preventive Services Task Force, nhằm khảo sát các bằng chứng về hiệu quả của chương trình tầm soát ung thư vú ở phụ nữ có nguy cơ bình quân.

Tổng quan hệ thống của ACS cho thấy chụp nhũ ảnh có liên quan đến giảm nguy cơ tử vong do ung thư vú. RR = 0.80-0.82 trong các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, và RR = 0.75; CI 95%, 0.69-0.81 trong khảo sát đoàn hệ.

U.S. Preventive Services Task Force cũng tìm thấy sự giảm nguy cơ ung thư vú tiến triển đi theo việc tầm soát ở phụ nữ từ 50 tuổi trở lên, với RR = 0.62; CI 95% 0.46-0.83.

- Với phụ nữ ≥ 45 tuổi và có nguy cơ bình quân, nhũ ảnh thường qui được chỉ định hàng năm.
- Sau 55 tuổi, nhũ ảnh có thể được tiếp tục với mật độ thưa hơn, mỗi 2 năm một lần.

Âm tính giả (FNR) của nhũ ảnh với tầm soát ung thư vú là 25-30% ở phụ nữ 40-49 tuổi, và là 10% ở phụ nữ trên 49 tuổi.

Khi thực hiện nhũ ảnh thường qui tầm soát ung thư vú ở mọi phụ nữ trong độ tuổi 40-49 tuổi, sẽ có ít nhất một lần dương tính giả.

Nhũ ảnh thường qui đơn thuần không được chỉ định ở những đối tượng có nguy cơ cao theo mô hình Claus, và các đối tượng có nguy cơ cao đặc biệt khác.

Dù rằng MRI có độ nhạy rất cao, nhưng vẫn có khả năng bỏ sót tổn thương.

MRI phải được *thực hiện kèm theo* chứ *không phải là thay cho* nhũ ảnh ở các đối tượng có nguy cơ cao ung thư vú.

Đối với các đối tượng nguy cao đặc biệt của ung thư vú, không thực hiện tầm soát bằng nhũ ảnh đơn thuần .

Ở các đối tượng này, việc tầm soát phải được thực hiện bằng cộng hưởng từ (MRI) và nhũ ảnh hàng năm.

Các tổ chức/hiệp hội khác nhau đưa ra các quan điểm khác nhau về chiến lược tầm soát, như trình bày trong bảng 2.

Lịch tầm soát ung thư vú cho phụ nữ có nguy cơ cao		
ACOG, 2011	Nhóm đặc trách về phòng tránh dịch bệnh Hoa Kỳ, 2016	ACS, 2015
Đối với những phụ nữ có đột biến *BRCA1* hoặc *BRCA2*, nên khám tầm soát bao gồm: Khám vú hai lần/một năm, Chụp nhũ ảnh hàng năm MRI vú hàng năm Tự khám vú.	Phụ nữ (có cha mẹ, anh chị em, hoặc con bị ung thư vú) có nguy cơ mắc ung thư vú cao: Các đối tượng này tốt nhất nên bắt đầu tầm soát từ tuổi 40	Phụ nữ có nguy cơ cao bị ung thư vú dựa trên các yếu tố nhất định (chẳng hạn như có cha mẹ, anh chị em, hoặc con có xét nghiệm dương tính với đột biến gen BRCA 1 hoặc BRCA2): Chụp MRI hàng năm và chụp nhũ ảnh hàng năm
Đối với những phụ nữ từng bị tiếp xúc với tia xạ vùng ngực trong độ tuổi từ 10 đến 30, nên khám tầm soát vú hàng năm: MRI hàng năm Khám vú mỗi 6 đến 12 tháng, bắt đầu từ 8 đến 10 năm sau khi bị xạ trị hoặc bắt đầu tầm soát ở tuổi 25		

Bảng 2: Lịch tầm soát ung thư vú bằng các phương tiện khác nhau cho phụ nữ với nguy cơ cao, theo các tổ chức/hiệp hội khác nhau tại Hoa Kỳ

Các phụ nữ sau được xếp vào nhóm có nguy cơ cao của ung thư vú và cần được thực hiện tầm soát hàng năm bằng MRI phối hợp với nhũ ảnh:

- Có *lifetime risk* theo tiền sử bị ung thư vú 20-25% hoặc cao hơn
- Có đột biến gene *BRCA*
- Chưa được khảo sát đột biến *BRCA* nhưng có người thân trực hệ (cha mẹ, anh, chị, em hay con) có mang đột biến gene *BRCA1* hay *BRCA2*
- Từng bị chiếu xạ vùng ngực trong độ tuổi 10-30 tuổi
- Mắc hội chứng Li-Fraumeni [4], hội chứng Cowden [5], hay hội chứng Bannayan-Riley-Ruvalcaba [6], hay có người thân trực hệ có một trong các hội chứng này

Do chưa đủ bằng chứng cho dân số có nguy cơ cao ung thư vú, nên ACS đề nghị thực hiện tầm soát phối hợp trên kể từ năm 30 tuổi, với sự đồng thuận của bệnh nhân, cho hầu hết các trường hợp nguy cơ cao.

Phụ nữ có tiền căn chiếu xạ ngực lúc 10-30 tuổi cần được thực hiện tầm soát kép nhũ ảnh-MRI hàng năm, bắt đầu từ 8-10 năm kể từ khi bị chiếu xạ hoặc bắt đầu lúc 25 tuổi

Không đủ bằng chứng về hiệu quả của việc thực hiện đơn thuần MRI hàng năm ở phụ nữ có tiền căn ung thư vú (cùng hay đối bên), sinh thiết vú với kết quả nguy cơ cao như tăng sinh ống không điển hình (atypical ductal hyperplasia) (ADH), carcinom tại chỗ tiểu thùy (lobular carcinoma in situ) (LCIS), carcinom ống tại chỗ (ductal carcinoma in situ) (DCIS).

Các bệnh nhân có nguy cơ đặc biệt cao này phải được theo dõi bằng phối hợp nhũ ảnh-MRI, có hay không kèm theo các biện pháp hỗ trợ khác.

[4] Hội chứng Li–Fraumeni là một ung thư hiếm, di truyền theo kiểu gen trội trên nhiễm sắc thể thường. Đặc trưng bởi sarcoma, vú, bệnh bạch cầu và tuyến thượng thận.

Bệnh liên quan đến đột biến của gene p53 ức chế khối u.

[5] Hội chứng Cowden hay còn gọi là hội chứng đa hamartoma là một bệnh hiếm, đặc trưng bởi các tình trạng giống khối u không ung thư gọi là hamartoma.

Là một bệnh di truyền theo gene trội trên nhiễm sắc thể thường, liên quan đến gene PTEN, là một gene ức chế khối u.

[6] Tương tự như hội chứng Cowden, hội chứng Bannayan-Riley-Ruvalcaba cũng là một bệnh di truyền gene trội trên nhiễm sắc thể thường và cũng có liên quan đến đột biến gene PTEN.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 7th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2014.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Siu AL. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. U.S. Preventive Services Task Force [published erratum appears in Ann Intern Med 2016;164:448]. Ann Intern Med 2016;164:279–96. (Level III)
2. National Comprehensive Cancer Network. Breast cancer screening and diagnosis. Version 1.2016. (Level III)
3. Diagnosis and management of benign breast disorders. Practice Bulletin No. 164. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2016;127:e141–56. (Level III)
4. Breast cancer risk assessment and screening in average risk women. Practice Bulletin No. 179. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2017;130(1):e1-e16.
5. Oeffinger KC, Fontham ET, Etzioni R, Herzig A, Michaelson JS, Shih YC, et al. Breast cancer screening for women at average risk: 2015 guideline update from the American Cancer Society [published erratum appears in JAMA 2016;315:1406]. JAMA 2015;314:1599–614. (Level III)
6. Nelson HD, Cantor A, Humphrey L, Fu R, Pappas M, Daeges M, et al. Screening for breast cancer: a systematic review to update the 2009 U.S. Preventive Services Task Force recommendation. Evidence Syntheses, No. 124. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality; 2016. (Systematic Review)
7. American College of Obstetricians-Gynecologists. Practice bulletin no. 122: Breast cancer screening. Obstetrics and Gynecology 2011;118(2 Pt 1):372–382.

Tiếp cận một trường hợp đau vú

Huỳnh Vĩnh Phạm Uyên, Nguyễn Đăng Phước Hiền

Mục tiêu bài giảng

Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Liệt kê được hình thái đau vú
2. Trình bày được nguyên tắc quản lý một trường hợp đau vú

Đau vú là triệu chứng thường gặp nhất của vú và là nguyên nhân chính khiến bệnh nhân đi khám vú.

Đứng trước một trường hợp đau vú, bác sĩ phụ khoa cần phải loại trừ ung thư vú, trấn an khách hàng.

Đau vú (mastalgia) là một triệu chứng thường gặp và là nguyên nhất chủ yếu khiến người phụ nữ đến khám vú. Khoảng 50% phụ nữ đến khám vú là do đau vú.

Có khoảng 60-70% phụ nữ từng bị ít nhất một lần bị đau vú ở mức độ nhẹ, 10-20% phụ nữ từng trải nghiệm qua đau vú trầm trọng.

Hai vấn đề mà người phụ nữ bị đau vú lo lắng nhất là: "đau vú là triệu chứng của ung thư vú" và (2) đau vú làm ảnh hưởng sinh hoạt, hoạt động tình dục.

Đau vú có 3 hình thái khác nhau:

1. Đau vú theo chu kỳ
2. Đau vú không theo chu kỳ
3. Đau vú là biểu hiện của bệnh lý ngoài vú

Đau vú theo chu kỳ

Đau vú theo chu kỳ có liên quan đến chu kỳ kinh, thường xảy ra trước khi hành kinh 1-2 tuần.

Đau vú theo chu kỳ (cyclical mastalgia) thường xảy ra khoảng quanh độ tuổi 30-40.

Đau thường là đau lan toả ở 2 bên, không xác định rõ vị trí. Một số trường hợp có thể đau nhiều ở một bên vú hơn so với bên vú còn lại. Người phụ nữ than phiền về cảm giác nặng, sưng, đau lan ra nách hoặc cánh tay. Đau vú theo chu kỳ thường khỏi tự nhiên khi bắt đầu ra máu kinh. Đau vú theo chu kỳ có thể tự khỏi sau một số hoàn cảnh đặc biệt như: thai kỳ, mãn kinh. Tuy nhiên, một số trường hợp vẫn tồn tại đau vú sau mãn kinh.

Đau vú theo chu kỳ có thể liên quan đến sự thay đổi nội tiết trong chu kỳ kinh nguyệt.

Nhiều luận cứ cho phép nghĩ rằng sự thay đổi của nội tiết tố trong chu kỳ kinh nguyệt đến đau vú theo chu kỳ.

Các thay đổi có chu kỳ của steroids sinh dục tạo một số kích thích lên mô vú, thường là vào cuối giai đoạn hoàng thể của chu kỳ buồng trứng.

Đau vú theo chu kỳ cũng xuất hiện ở người dùng nội tiết theo chu kỳ.

Có 3 giả thuyết giải thích cơ chế của đau vú theo chu kỳ

1. Tăng nồng độ estrogen
2. Thiếu progesterone
3. Tăng prolactin

Các nghiên cứu khảo sát nồng độ nội tiết tố không ủng hộ hai giả thuyết đầu tiên, do người ta tìm thấy rằng nồng độ nội tiết tố là tương tự ở nhóm nghiên cứu và nhóm chứng.

Theo một chiều hướng khác, một số phụ nữ có triệu chứng đau vú theo chu kỳ thường có nồng độ progesterone thấp hơn nồng độ estrogen trong nửa sau của chu kỳ kinh nguyệt. Một nghiên cứu tại cho thấy tình trạng giảm đáng kể nồng độ progesterone trong pha hoàng thể, do đó giả thuyết thiếu progesterone có vẻ phù hợp.

Tuy nhiên, nếu cho rằng có đau vú theo chu kỳ có liên quan đến giảm progesterone thì việc đau vú sẽ phải có xu hướng đau như nhau ở cả hai vú. Trên thực tế, một số trường hợp có đau vú thường nghiêm trọng hơn ở một bên ngực, nên việc thay đổi nội tiết tố có thể chưa phải là câu trả lời đầy đủ cho nguyên nhân của đau vú theo chu kỳ.

Câu trả lời hợp lý có thể là do mối liên quan kết hợp của hoạt động nội tiết tố và một điều gì đó trong vú đáp ứng với hoạt động này.

Nồng độ prolactin cao bất thường có thể gây ra đau vú.

Stress cũng có thể liên quan đến đau vú theo chu kỳ. Stress gây một số thay đổi nội tiết tố, có thể dẫn đến tăng đau vú hoặc thay đổi hình thái đau vú.

Một số yếu tố khác cũng có thể là giải thích cho đau vú theo chu kỳ: giữ nước theo chu kỳ, chất kích thích.

Giữ nước trong cơ thể trong chu kỳ kinh được cho là nguyên nhân gây đau vú.

Tuy nhiên, khảo sát so sánh tổng lượng nước trong cơ thể[1] ở phụ nữ bị đau ngực và phụ nữ không triệu chứng không tìm thấy khác biệt đáng kể về mức độ giữ nước giữa ngày kinh thứ 5 và ngày kinh thứ 25 của nhóm nghiên cứu so với nhóm chứng.

Caffein và chất Methylxanthine và đau vú: người ta cho rằng quá kích các mô tế bào vú có thể có do sự xuất hiện của triphosphate adenosine dưới sự xúc tác của methylxanthine. Tuy nhiên các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên về hiệu quả trên đau vú của các chế độ không caffein không cho thấy việc hạn chế caffeine có lợi ích trong giảm triệu chứng đau vú.

Đau vú không theo chu kỳ

Đau vú không theo chu kỳ (noncyclical mastalgia) thường gặp nhất 40-50 tuổi, quanh tuổi mãn kinh.

Đau vú không theo chu kỳ thường là một bên, khu trú ở ¼ vú. Người phụ nữ thường mô tả một cảm giác đau nóng bỏng trong vú.

[1] Được ước tính bằng cách sử dụng nước nặng (D_2O)

Đau vú không theo chu kỳ có thể liên quan đến tình trạng chu kỳ kinh nguyệt không đều, các stress tâm lí, hoại tử mô mỡ sau chấn thương, sẹo mổ cũ ở vú, tình trạng viêm ở vú, xoắn dây chằng Cooper, hội chứng Mondor, bệnh lý tuyến vú ở người tiểu đường. Đôi khi đau vú không theo chu kỳ là biểu hiện của bướu hay nang vú, thậm chí là ung thư.

Đau vú có thể là biểu hiện của bệnh lý ngoài tuyến vú như viêm sụn sườn (hội chứng Teitze), chấn thương thành ngực, gãy xương sườn, đau thần kinh liên sườn, viêm rễ thần kinh, Herpes zoster, trào ngược dạ dày thực quản, hoặc do thai kỳ, thiếu máu cơ tim, viêm đường mật.

Ghi chép và mô tả đau vú

Người bị đau vú có thể đau ở nhiều mức độ khác nhau, và thường thì triệu chứng đau là chủ quan. Vì thế, đánh giá một cách đáng tin cậy mức độ đau vú là cần thiết trước khi thực hiện điều trị.

Thông tin bệnh sử và khám lâm sàng một cách cẩn thận có thể chẩn đoán đau vú ở phần lớn các trường hợp.

Tuy nhiên khi thông tin khách hàng cung cấp thiếu chính xác, việc sử dụng nhật ký đau có thể giúp chẩn đoán nhờ hồi cứu lại thời điểm xuất hiện, mức độ đau vú.

Biểu đồ Cardiff Breast Pain thường được sử dụng cho tự ghi chép đau vú. Nó giúp chẩn đoán đau vú theo chu kỳ hay không theo chu kỳ. Phụ nữ bị đau vú trầm trọng nên được tư vấn ghi chép nhật ký liên tục trong 2 tháng.

Trong nhật ký này, người phụ nữ được yêu cầu điền trải nghiệm đau của mình vào các ô. Việc này được thực hiện hàng ngày. Đau nhiều được ký hiệu bằng ô vuông được tô đầy kín. Mức độ đau ít hơn được biểu hiện bằng một ô vuông tô nửa kín. Ngày có kinh được đánh dấu bằng một ký tự qui ước như là "K" chẳng hạn (trong nguyên bản là ký tự "P").

Nhược điểm của biểu đồ này là không ghi được nhiều về mức độ đau.

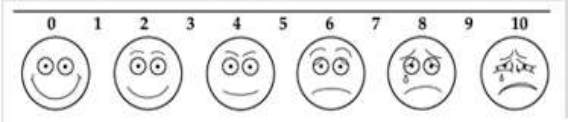
Hình 1: Bảng ghi chép (nhật ký) đau vú, theo Cardiff Mastalgia clinic (2009)

Trong nhật ký này, người phụ nữ được yêu cầu điền trải nghiệm đau của mình vào các ô. Việc này được thực hiện hàng ngày. Đau nhiều được ký hiệu bằng ô vuông được tô đầy kín. Mức độ đau ít hơn được biểu hiện bằng một ô vuông tô nửa kín. Ngày có kinh được đánh dấu bằng một ký tự qui ước như là "K" chẳng hạn (trong nguyên bản là ký tự "P").
Nhược điểm của biểu đồ này là không ghi được nhiều về mức độ đau.

Nguồn: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907922/

Các ý định ghi lại một cách cụ thể mức độ đau thường dùng thang 10.

Một số nơi, người ta còn đề nghị ghi chép riêng cho từng bên vú.



Hình 2: Mức độ đau vú ghi trên thang 10.

Người phụ nữ được yêu cầu mô tả mức độ đau bằng thang 10
Nguồn: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4907922/

Chụp nhũ ảnh và siêu âm vú

Nếu có đau vú, thì chụp nhũ ảnh nên được thực hiện cho phụ nữ từ 35 tuổi trở lên.

Kiểm tra siêu âm là hữu ích nếu khám lâm sàng ghi nhận khối bất thường hoặc nếu khách hàng cho biết đau vú khu trú và không theo chu kỳ kinh nguyệt. Siêu âm toàn bộ vú có thể được thực hiện tùy thuộc vào khả năng chuyên môn.

Khách hàng nên được trấn an khi có các tổn thương lành tính trên phim nhũ ảnh và siêu âm mà hoàn toàn không khám thấy khối u trên lâm sàng.

Một số trường hợp có thể xem xét sinh thiết dưới hướng dẫn của siêu âm nếu các tổn thương nghi ngờ có dạng nang hoặc tiết dịch, máu bất thường từ núm vú.

QUẢN LÝ ĐAU VÚ

Đau vú có thể ảnh hưởng đến người phụ nữ ở nhiều mức độ khác nhau từ trung bình nhẹ đến nặng.

Đau vú ảnh hưởng đến chất lượng cuộc sống của người phụ nữ.

Chỉ thực hiện điều trị đau vú khi đau vú ảnh hưởng đến chất lượng sống của người phụ nữ.

Do nguyên nhân đau vú chưa rõ ràng nên việc điều trị còn nhiều tranh cãi.

Đối với đau vú do nguyên nhân ngoài vú cần điều trị dựa vào nguyên nhân.

Do phần lớn các các nguyên nhân gây đau vú ngoài vú là các nguyên nhân có thể phân định rõ ràng, nên việc điều trị cần phải dựa vào nguyên nhân.

Với đau vú không xác định rõ nguyên nhân, việc điều trị còn rất nhiều tranh cãi về tính hiệu quả của điều trị.

Điều trị đau vú theo chu kỳ

Quyết định điều trị đau vú theo chu kỳ phụ thuộc vào các triệu chứng, mức độ trầm trọng của triệu chứng, tuổi tác và tổng trạng.

Có nhiều phương pháp điều trị khác nhau, nhưng chưa có nhiều bằng chứng ủng hộ.

Liệu pháp không thuốc như chọn lựa loại áo ngực phù hợp, liệu pháp thư giãn, hoạt động thể dục, bổ sung vitamin E, thoa dầu thảo dược vào buổi tối, chế độ ăn ít chất béo, hạn chế caffein, hạn chế methylxanthine.

NSAIDs, xem xét lại việc dùng các nội tiết tố (COCs, điều trị nội tiết tố khi mãn kinh, nội tiết tuyến giáp), dùng Danazol, Tamoxifen và Bromocriptine cho thấy có hiệu quả trong điều trị đau vú, hoặc phẫu thuật.

Khắc phục thói quen xấu trong việc chọn kích cỡ áo ngực là biện pháp đầu tiên nên nghĩ đến.

Ước tính có khoảng 70% phụ nữ mặc áo ngực không phù hợp với kích cỡ ngực. Do đó cần phải loại trừ nguyên nhân này đầu tiên.

Việc này được thấy là rất có ý nghĩa trên các phụ nữ có kích cỡ ngực to. Áo ngực thể thao có thể làm giảm đau bằng cách giảm co kéo dây chằng Cooper[2].

Thư giãn có thể làm giảm đau vú.

Liệu pháp thư giãn trong 4 tuần cho thấy giảm triệu chứng đau ngực ở 60% phụ nữ.

Các thuốc kháng viêm không steroid (NSAIDs) có thể có hiệu quả tới 80% phụ nữ bị đau vú.

Diclofenac dạng gel được dùng để thoa tại chỗ các vùng đau ngực bị đau.

Diclofenac dạng gel có thể có hiệu quả hơn so với nhóm chứng và gel ibuprofen[3]. Thang điểm đau giảm đáng kể ở nhóm thoa gel Diclofenac. Không có tác dụng phụ nào được báo cáo khi dùng NSAIDs tại chỗ.

Các can thiệp sau đây không cung cấp được bằng chứng đủ mạnh về tính hiệu quả:

1. Vitamin
2. Thoa dầu thảo dược vào buổi tối
3. Chế độ ăn ít chất béo
4. Hạn chế caffein, methylxanthine
5. Tập thể dục

Không có bằng chứng thuyết phục cho thấy việc bổ sung các vitamin làm giảm triệu chứng đau ngực. Tuy nhiên, vitamin B_1, B_6 và E đều được sử dụng theo kinh nghiệm của các bác sĩ lâm sàng. Tuy nhiên khuyến cáo không nên lạm dụng vitamin, vì không phải là vô hại.

Một vài thử nghiệm cho thấy hiệu quả giảm đau của thoa dầu thảo dược lên vú vào buổi tối. Tuy nhiên, phân tích gộp cho thấy lợi ích giảm đau tương tự như lợi ích của giả dược. Một số bác sĩ vẫn thích sử dụng dầu thảo dược buổi tối để giảm đau ngực.

Chế độ ăn ít béo được cho là có thể làm giảm một số nội tiết như prolactin, và do đó được thực hiện trong làm giảm đau vú. Ngoài ra, béo phì có liên quan đến nồng độ cao estrogens ở phụ nữ sau mãn kinh. Về mặt lý thuyết, việc giảm trọng lượng cơ thể ở những người béo phì có thể làm giảm khả năng bị đau vú. Tuy nhiên, thiếu bằng chứng trực tiếp để chứng minh cho giả thuyết này. Cần có thêm nghiên cứu để đánh giá vấn đề này.

Caffeine thường được xem như là một yếu tố có liên quan đến đau vú. Mặc dù mối liên quan giữa caffeine và đau vú đã được chứng minh, nhưng các tác giả tìm thấy việc loại bỏ chất methylxanthine (chất có trong trà, cà phê, Coca và sôcôla) đưa đến các kết quả với các bằng chứng trái ngược nhau.

Tập thể dục cũng làm giảm nồng độ estrogen và điều này cũng có thể là một cách thay đổi lối sống. Tuy nhiên, chưa có đủ bằng chứng trực tiếp cho thấy việc tập thể dục như là một điều trị cho đau vú.

Điều trị đau vú bằng các nội tiết tố

Do nguy cơ tác dụng phụ, thuốc nội tiết tố chỉ nên được sử dụng trong khoảng thời gian từ 2 đến 6 tháng.

Việc điều trị bằng nội tiết tố có thể đi kèm một số tác dụng phụ. Nhân viên y tế cần thảo luận một cách chi tiết với khách hàng về các nguy cơ rủi ro và lợi ích của việc điều trị này.

Hiệu quả của điều trị bằng nội tiếp kết hợp rất thay đổi.

Đáp ứng đau vú với điều trị bằng COCs rất thay đổi ở những phụ nữ khác nhau.

Một số phụ nữ có thể bị đau vú khi bắt đầu COCs. Một số khác có thể cảm thấy giảm triệu chứng đau vú với COCs.

Các nghiên cứu về COCs liều thấp (20 µg EE) đã không phát hiện thấy triệu chứng đau vú tăng so với giả dược.

Progestogen dùng tại chỗ, uống và tiêm để điều trị đau vú cũng cho các kết quả khác nhau.

Trường phái châu Âu thường dùng các chế phẩm progesterone tại chỗ. Trị liệu này ít tác dụng phụ, đáng tiếc là không đủ chứng cứ ủng hộ cho nhóm liệu pháp này.

Các progestogens uống, lynestrenol và promegestone được dùng trong giai đoạn hoàng thể đưa đến cải thiện đáng kể đau vú ở 66-80% phụ nữ.

Tamoxifen với liều dùng 10 mg hàng ngày được xác nhận là điều trị đau vú có hiệu quả.

Tái phát đau vú là 50% sau khi ngưng điều trị.

Tamoxifen chưa được cấp phép là thuốc đều trị đau vú.

Điều trị này được khuyến cáo bởi Hiệp hội các nhà Sản Phụ khoa Canada.

Tamoxifen với liều 10 mg mỗi ngày làm giảm từ 70-90% phụ nữ bị đau vú theo chu kỳ và 56% trường hợp đau vú không theo chu kỳ.

Việc điều trị Tamoxifen liều thấp trong 3 tháng đi kèm một số tác dụng phụ, bao gồm rối loạn kinh nguyệt và nóng bừng mặt.

Trước khi sử dụng, phải xác định với khách hàng rằng Tamoxifen dùng trong trường hợp này nhằm điều trị đau vú, không phải là điều trị ung thư vú.

Tái phát đau vú là 50% sau khi ngưng điều trị.

Các nghiên cứu trên bệnh nhân ung thư vú điều trị bằng Tamoxifen cho thấy có tăng nguy cơ ung thư nội mạc tử cung sau đó 5 năm. Do vậy, việc điều trị đau vú bằng Tamoxifen không được kéo dài hơn 6 tháng.

[2] Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên với 200 phụ nữ bị đau vú, 100 phụ nữ được điều trị bằng Danazol và 100 người khác được yêu cầu mặc áo ngực thể thao trong 12 tuần. Nhóm danazol đã giảm 58% các triệu chứng (với tác dụng phụ của thuốc trong 42%), trong khi ở 85% phụ nữ ở nhóm mặc áo ngực thể thao đã giảm các triệu chứng.

[3] Tác giả Colak đã nghiên cứu ảnh hưởng của gel diclofenac tại chỗ trên đau vú theo chu kỳ và không theo chu kỳ ở 108 phụ nữ: 60 (người đau vú theo chu kỳ) và 48 (người đau vú không theo chu kỳ). 2 nhóm được ngẫu nhiên thoa gel diclofenac hoặc kem giả dược, ba lần mỗi ngày trong 6 tháng. Thang điểm đau giảm đáng kể ở nhóm thoa gel Diclofenac so với giả dược. Không có tác dụng phụ nào được báo cáo trong cả 2 nhóm.

Cần lưu ý rằng Tamoxifen chưa được cấp phép là thuốc đều trị đau vú. Việc dùng Tamoxifen cho đau vú vẫn là off-labelled.

Danazol là thuốc duy nhất được FDA công nhận trong điều trị đau vú.

Danazol là dẫn xuất testosterone, có tính đối kháng gonadotrophin, và có tác dụng androgenic nhẹ.

Danazol gắn kết với các thụ thể progesterone và androgen.

Cơ chế điều trị đau vú của Danazol chưa được rõ, nhưng Danazol làm giảm triệu chứng ở 70% phụ nữ đau vú theo chu kỳ và 31% trường hợp đau vú không theo chu kỳ.

Tỷ lệ tái phát là 50% sau khi ngưng điều trị.

Vấn đề chính của Danazol là các tác dụng phụ liên quan đến nam hóa.

Danazol là một liệu pháp với nhiều tác dụng phụ .

Các tác dụng phụ thường gặp với Danazol là mọc tóc, rậm lông, mụn trứng cá, tăng cân và rối loạn kinh nguyệt.

Thay đổi âm vực của giọng nói xảy ra sau Danazol có thể không hồi phục, nên cần phải rất cân nhắc khi quyết định sử dụng liệu pháp này cho đau vú.

Danazol có thể gây trầm cảm, làm giảm hiệu quả của thuốc viên ngừa thai kết hợp. Người dùng cần phải được tư vấn dùng thêm bao cao su để tránh thai.

Danazol có thể gây quái thai.

Do tác dụng phụ, nên Danazol chỉ dùng cho các trường hợp đau vú nặng, thất bại sau 3-6 tháng điều trị với Tamoxifen.

Tại Mỹ, Danazol với liều 200 mg hàng ngày là thuốc duy nhất được FDA công nhận trong điều trị đau vú. Điều trị thường 3-6 tháng rồi giảm liều sau đó ngưng điều trị. Tuy nhiên,

Tại Ấn Độ, liều khởi đầu 50 mg mỗi ngày một lần và sau đó tăng lên 50 mg hai lần mỗi ngày nếu không đáp ứng điều trị. Một khi có đáp ứng, duy trì liều trong ít nhất 3 tháng.

Tại các nước phương tây, khuyến cáo liều duy trì là 100 mg mỗi ngày.

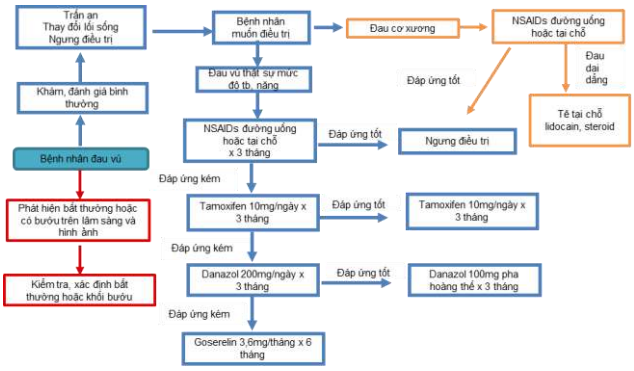
Các nghiên cứu gần đây, cho thấy Danazol có hiệu quả trong điều trị đau vú khi được dùng sử dụng trong pha hoàng thể (ngày 12 đến ngày 28 của chu kỳ kinh).

Bromocriptine có hiệu quả nhưng nhiều tác dụng phụ.

Bromocriptine là một chất đồng vận dopamine. Bromocriptine và kích thích thụ thể dopaminergic ở thuỳ trước tuyến yên và ngăn chặn sự giải phóng prolactin.

Liều 5 mg ngày giúp 47-88% phụ nữ giảm đau vú đáng kể. Bromocriptine làm giảm điểm số đau vú trung bình 16.31 so với nhóm dùng giả dược.

Bromocriptine gây ra một tác dụng phụ nghiêm trọng, phổ biến nhất là buồn nôn, nôn và chóng mặt. Chính các tác dụng phụ này thường khiến khách hàng ngưng sử dụng thuốc.



Lưu đồ 1 (tham khảo): Điều trị đau vú theo phác đồ Cardiff, Anh (2009)

Do có quá nhiều tranh cãi, nên lưu đồ này chỉ có tính chất tham khảo.

Do những lý do trên, nên chỉ khuyến cáo thực hiện điều trị đau vú khi đau vú thật sự ảnh hưởng đến chất lượng sống của người phụ nữ.

Phẫu thuật có vai trò rất hạn chế.

Phẫu thuật có thể có lợi ở những bệnh nhân một điểm đau cụ thể. Ở những người này, triệu chứng đau có thể được giảm bớt bằng cách cắt bỏ các vùng bị đau.

Đối với chứng đau vú lan toả, không khuyến cáo phẫu thuật cắt bỏ vú[4]. Nếu bệnh nhân đề nghị phẫu thuật cắt bỏ vú để tái tạo, cần đánh giá tâm lý của khách hàng một cách cẩn thận trước khi đồng ý phẫu thuật. Khách hàng cần được thông báo về các biến chứng có thể có của phẫu thuật tạo hình và cảnh báo rằng trong 50% trường hợp đau vú của họ sẽ không được cải thiện sau phẫu thuật.

[4] kèm theo tạo hình vú

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Obstetrics and gynecology 8th edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2018.

TÀI LIỆU THAM KHẢO CHÍNH

1. Diagnosis and Management of Benign Breast Disorders ACOG Practice Bulletin 164, 2016. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27214189
2. Kataria K, Dhar A, Srivastava A, Kumar S, Goyal A. A systematic review of current understanding and management of mastalgia. Indian J Surg. 2014 Jun;76(3):217-22. doi: 10.1007/s12262-013-0813-8. Epub 2013 Feb 5.
3. SOGC clinical practice guideline. Mastalgia. N.170, January 2006. https://sogc.org/wp-content/uploads/2013/01/170E-CPG-January20061.pdf

PHỤ KHOA

TEAM – BASED LEARNING

© Quyền sở hữu trí tuệ thuộc về

Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

(TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ)

PHỤ KHOA

TEAM – BASED LEARNING

© Quyền sở hữu trí tuệ thuộc về

Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh