

Sữa mẹ ở loài người

Lê Thị Mỹ Trinh¹, Âu Nhật Luân²

© 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: trinhle1501@gmail.com

² 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. Giải thích vì sao sữa mẹ là thức ăn lý tưởng nhất cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ
2. Phân tích được vai trò của các hormone prolactin, oxytocin và các chất ức chế tạo sữa

Ở loài người, sữa mẹ là thức ăn lý tưởng nhất cho trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ.

Không chỉ là nguồn dinh dưỡng tiêu chuẩn, nuôi con bằng sữa mẹ còn có nhiều lợi ích về sức khỏe, kinh tế và xã hội.

Sữa mẹ giúp hệ thống đường ruột và tế bào não của trẻ trưởng thành. Các chất diệt khuẩn như lactoferrin, bạch cầu, lysozyme, yếu tố bifidus... giúp trẻ tăng cường sức đề kháng. IgA trong sữa mẹ còn phòng tránh nhiều bệnh dị ứng cho trẻ như chàm, suyễn...

Về phía mẹ, cho con bú mẹ giúp tử cung co hồi tốt, mẹ chậm có kinh, nhanh chóng lấy lại vóc dáng sau sinh.

Khi cho con bú, tình cảm mẹ con phát triển, gắn bó. Trẻ có cảm giác yêu thương, an toàn nên dễ dàng thích nghi và tồn tại với cuộc sống mới bên ngoài bụng tử cung. Nuôi con bằng sữa mẹ vừa an toàn, vừa sinh lý và tiết kiệm chi phí hơn so với sữa công thức.

Sữa mẹ có những điểm ưu việt cho sự phát triển của trẻ mà không một loại thức ăn nào có thể thay thế được.

Nên cho trẻ bú mẹ hoàn toàn trong 6 tháng đầu đời và duy trì tiếp tục ít nhất 1 năm hay lâu hơn nữa.

Theo khuyến cáo của AAP, nên cho trẻ bú mẹ hoàn toàn trong sáu tháng đầu đời và duy trì tiếp tục ít nhất một năm hay lâu hơn nữa tùy theo nguyện vọng của mẹ và trẻ.

Nhìn chung, việc quyết định thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ phải dựa trên sự cân nhắc giữa nguy cơ có thể có và lợi ích của sữa mẹ, lệ thuộc vào hoàn cảnh kinh tế-xã hội của chính bà mẹ.

Việc nuôi con bằng sữa mẹ rất hiếm khi bị chống chỉ định. Chống chỉ định cho con bú sữa mẹ chỉ có trong một số trường hợp hãn hữu như trẻ bị rối loạn chuyển hóa galactose, mẹ bị lao không điều trị.

Trong một số trường hợp, việc nuôi con bằng sữa mẹ có thể diễn ra với một số điều kiện phải tuân thủ nghiêm ngặt như trong trường hợp mẹ bị nhiễm HIV hay HBV. Các trường hợp mẹ bị nhiễm virus H1N1, virus hướng bạch cầu T type I hay II, mẹ có sang thương ở vú do nhiễm trùng hoặc do Herpes đang tiến triển cũng là các trường hợp mà nuôi con bằng sữa mẹ có thể diễn ra có điều kiện.

SẢN XUẤT SỮA MẸ Ở LOÀI NGƯỜI

Sữa mẹ được sản xuất tại các nang tuyến sữa. Trong thai kỳ, tuyến sữa phát triển mạnh dưới tác dụng của các steroids sinh dục, sẵn sàng cho nhiệm vụ sản xuất sữa sau khi sanh. Lúc này, các tuyến này chỉ sản xuất ra một ít

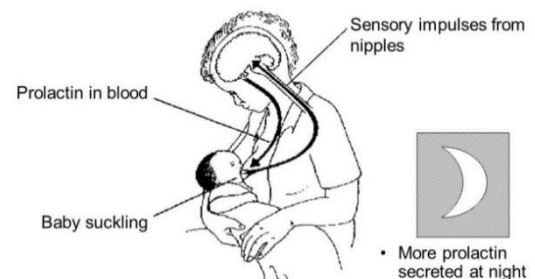
dịch sữa. Chỉ sau khi sanh, tuyến sữa mới thật sự sản xuất sữa để thực hiện nuôi con bằng sữa mẹ.

Nếu cho bú đúng cách, người phụ nữ bình thường có thể nuôi con hoàn toàn bằng sữa mẹ ngay cả khi sinh đa thai.

Lượng sữa mẹ ít phụ thuộc vào kích thước vú mà phụ thuộc vào động tác bú của trẻ và sự hoạt động của các tuyến vú dưới tác động của các hormone prolactin, oxytocin và các chất ức chế tạo sữa. Động tác trẻ bú mẹ tạo nên những xung động cảm giác từ núm vú, kích thích tuyến yên tiết ra hai hormone là prolactin và oxytocin vào tuần hoàn máu mẹ.

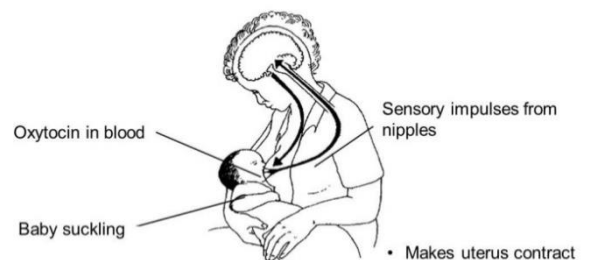
Prolactin là hormone quan trọng trong sản xuất sữa

Oxytocin là hormone quan trọng trong tổng xuất tia sữa



Hình 1: Phản xạ prolactin

Phản xạ prolactin cũng xuất hiện trong bữa bú do kích thích núm vú, hoạt động sau bữa bú để kích thích tạo sữa cho bữa bú tiếp theo. Prolactin được sản xuất nhiều vào ban đêm.



Hình 2: Phản xạ oxytocin

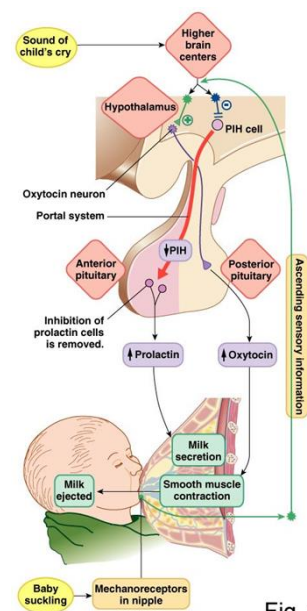
Phản xạ oxytocin xuất hiện trong bữa bú, do kích thích núm vú, gây co thắt hệ thống cơ quanh ống dẫn sữa và làm chảy sữa.

Prolactin là hormone của tuyến yên, được tiết ra sau mỗi cử bú để tạo sữa cho cử bú tiếp theo. Prolactin kích thích các tế bào tuyến vú tạo sữa và ức chế sự rụng trứng. Prolactin thường được tiết nhiều vào ban đêm hơn ban ngày.

Oxytocin là hormone của thùy sau tuyến yên, kích thích tế bào cơ trơn quanh nang sữa ở tuyến vú co bóp, đẩy sữa ra ngoài qua hệ thống ống tuyến. Oxytocin còn tác động gây co cơ tử cung giúp tử cung co hồi và tổng xuất sản dịch.

Mẹ nghĩ đến con một cách yêu thương, ru con, ngắm nhìn con... hỗ trợ tích cực cho phản xạ oxytocin.

Ngược lại mẹ lo lắng, căng thẳng, đau đớn... làm cản trở xảy ra cả hai phản xạ prolactin và oxytocin.

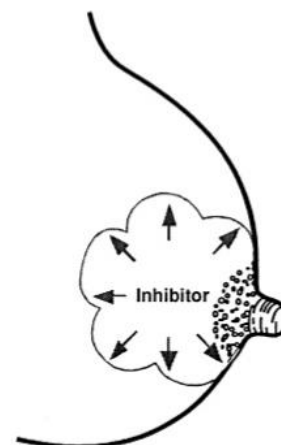


Hình 3: Mối liên quan giữa Nút vú-Prolactin-Oxytocin
Động tác nút vú của trẻ kích thích hướng về các trung tâm thần kinh tại não. Thông qua hạ đồi, các tín hiệu trung ương kích thích thùy sau tuyến yên phóng thích oxytocin để gây co thắt hệ thống cơ ống dẫn sữa. Cũng từ các tín hiệu của não, hạ đồi giảm sản xuất PIH (chất ức chế prolactin hạ đồi) giải phóng khả năng sản xuất prolactin của tiền yên.

Các chất ức chế tạo sữa hiện diện trong sữa mẹ, có vai trò ngăn cản tạo sữa mới khi còn tồn đọng sữa trong nang sữa

Trong sữa mẹ có những chất ức chế tạo sữa, nếu một lượng sữa lớn ứ đọng trong vú, các chất này sẽ làm giảm dần sự tạo và tiết sữa.

Đây là phản hồi âm nhằm bảo vệ mô vú khỏi bị tổn hại do quá căng đầy.



Hình 4: Chất ức chế tạo sữa tại chỗ ở trong sữa mẹ
Trong sữa có chất ức chế tạo sữa. Các chất này có tác dụng tại chỗ, làm cho tế bào tuyến sữa ngưng sản xuất sữa.
Vì thế, bầu vú đầy thường trực, không được làm trống là yếu tố dẫn đến mất khả năng tái sản xuất sữa.

Do đó, muốn duy trì sữa mẹ, chất ức chế tiết sữa phải được lấy ra bằng cách cho trẻ bú hoặc hút sạch, không để vú ứ đọng sữa.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. http://www.who.int/child-adolescenthealth/New_Publications/NUTRITION/Breastfeeding/Participants_Manual_Part4.pdf. World Health Organization, UNICEF, Breastfeeding counselling: a training course.
2. Ruth A. Lawrence. Breastfeeding. A guide for the medical profession. 8th edition. Elsevier 2015.

Tiến trình sản sinh sữa mẹ

Hóa học của sữa mẹ

Lê Thị Mỹ Trinh¹, Âu Nhật Luân²

© 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: trinhle1501@gmail.com

² 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 tiến trình sản sinh sữa mẹ
2. Trình bày được các thành phần cấu tạo của sữa mẹ

TUYẾN VÚ SẢN XUẤT SỮA MẸ NGAY TỪ TRONG THAI KỲ

Ngay từ trong thai kỳ, tại tuyến vú đã có những thay đổi quan trọng và đã có những hoạt động sản xuất sữa đầu tiên.

Quá trình tạo và tiết sữa ở người gồm 2 pha:

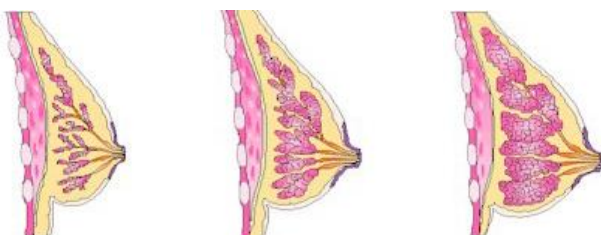
1. Mammogenesis
2. Lactogenesis

Pha mammogenesis: bắt đầu từ tuần thứ 10 và kéo dài suốt thai kỳ. Trong pha này, hệ thống cấu trúc nang tuyến của vú phát triển dẫn đến gia tăng thể tích mô vú sẵn sàng cho quá trình tiết sữa của pha lactogenesis.

Pha lactogenesis: gồm 2 giai đoạn

Giai đoạn 1: bắt đầu từ rất sớm trong thai kỳ ngay khi mô tuyến vú chế tiết những thành phần đầu tiên của sữa mẹ như casein, lactose... kéo dài cho đến khoảng 10 ngày sau sanh. Sữa non và sữa chuyển tiếp thuộc giai đoạn 1 của pha lactogenesis.

Giai đoạn 2: chế tiết sữa trưởng thành, bắt đầu khoảng từ ngày thứ 10 sau sanh kéo dài suốt thời gian cho con bú.



Hình 1: Tuyến vú ở phụ nữ không mang thai (trái), tuyến vú trong pha mammogenesis (giữa) và tuyến vú trong pha lactogenesis (phải)

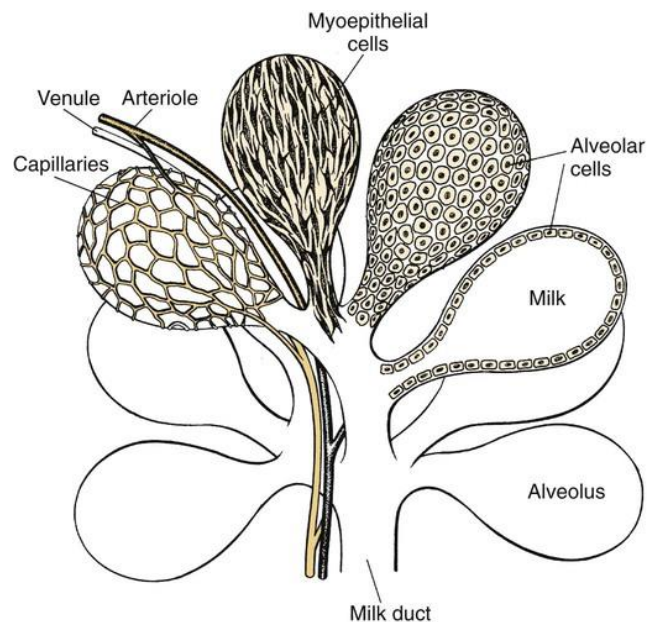
Quá trình sản xuất sữa tại nang sữa xảy ra dưới ảnh hưởng của prolactin. Sữa được tổng xuất do cơ bóp bởi oxytocin.

Trong thai kỳ, hệ thống ống dẫn sữa và nang tuyến vú phát triển mạnh. Mỗi nang sữa được tạo thành từ các tuyến sữa, các nang tuyến được bao quanh bởi các tế bào cơ biểu mô (myoepithelial cell).

Tế bào của tuyến sữa chịu tác động của prolactin từ thùy trước tuyến yên, có nhiệm vụ sản xuất sữa.

Các tế bào cơ biểu mô quanh tuyến sữa chịu tác động của oxytocin từ thùy sau tuyến yên.

Cả hai hormone này của tuyến yên đều được kích thích bởi động tác nút vú của trẻ.



Hình 2: Tế bào nang tuyến sữa, tế bào cơ biểu mô và hệ mao mạch. Nang sữa (alveolus) được tạo bởi tế bào tuyến (alveolar cells) chịu ảnh hưởng của prolactin. Phía ngoài nang được bọc bằng các tế bào cơ biểu mô (myoepithelial cells), co thắt dưới oxytocin. Cấp máu cho tuyến sữa là một hệ mạch phong phú (capillaries).

SỮA MẸ LÀ MỘT DUNG DỊCH VÀ CŨNG LÀ MỘT HUYỀN DỊCH, GỒM CÁC ĐẠI CHẤT VÀ VI CHẤT

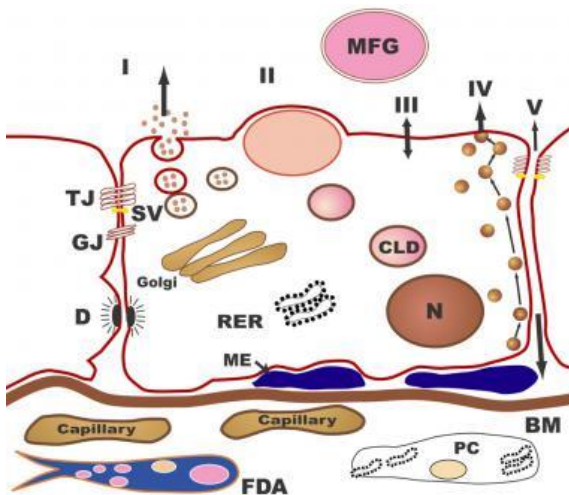
Sữa mẹ là một dung dịch-huyền dịch phức tạp của nước, lipid, carbohydrate, protein, vitamin, khoáng và yếu tố vi lượng.

Sữa mẹ gồm các thành phần dinh dưỡng (macronutrient) và cả các thành phần không dinh dưỡng thiết yếu (micronutrient), phù hợp cho trẻ sơ sinh tăng trưởng và phát triển. Đây là một dung dịch-huyền dịch phức tạp của nước, lipid, carbohydrate, protein, vitamin, khoáng chất và các thành phần vi lượng khác. Giai đoạn trẻ phát triển nhanh, sữa đậm đặc. Giai đoạn trẻ phát triển chậm, sữa loãng dần.

Thành phần của dung dịch-huyền dịch này không hằng định. Trong một bữa bú, giọt sữa mẹ đầu tiên khác giọt sau cùng. Trong một ngày, bữa bú sáng khác bữa bú chiều. Cùng một người, sữa non không giống sữa chuyển tiếp và có thành phần khác biệt rất lớn với sữa trưởng thành. Một sự biến đổi nhỏ trong thành phần hóa học sẽ dẫn đến sự thay đổi của hàng loạt các thông số vật lý của sữa như độ pH, độ thẩm thấu, hằng số phân ly và độ hòa tan...

Tiến trình tạo sữa mẹ rất phức tạp, gồm 5 pha độc lập:

- (I) Tổng xuất (exocytosis) từ các tiểu thể nguồn gốc Golgi: protein của sữa mẹ, lactose.
- (II) Chế tiết chất béo của sữa mẹ qua các thể cầu chứa chất béo.
- (III) Di chuyển trực tiếp qua màng của các chất đơn giản: ions, nước, glucose qua bờ trên của tế bào.
- (IV) Di chuyển xuyên tế bào của các thành phần từ mô kẽ.
- (V) Di chuyển cạnh tế bào của các thành phần bạch cầu và các thành phần huyết tương. Con đường này chỉ mở ra trong thai kỳ mà thôi.



Hình 3: Sơ đồ tiến trình tạo lập sữa mẹ bằng 5 con đường độc lập

- (I) Tổng xuất
- (II) Chế tiết qua các thể cầu
- (III) Di chuyển trực tiếp qua màng
- (IV) Di chuyển xuyên tế bào
- (V) Di chuyển cạnh tế bào

Ghi chú trên hình:

1. SV = Secretory vesicle: tiểu thể chế tiết
2. RER = Rough endoplasmic reticulum: lưới nội sinh chất
3. BM = Basement membrane: màng đáy
4. MFG = Milk fat globule: thể cầu chứa chất béo
5. CLD = Cytoplasmic lipid droplet: các giọt chất béo bào tương
6. N = Nucleus: nhân
7. PC = Plasma cell: Tế bào plasma
8. GJ = Gap junction: điểm nối tiếp bào
9. D = Desmosome: Desmosome
10. ME = Myoepithelial cell: tế bào cơ biểu mô

SỮA NON (COLOSTRUM)

Nhờ thành phần đặc biệt và hợp lý, sữa non là thức ăn lý tưởng nhất cho sơ sinh trong những ngày đầu tiên của trẻ.

Sữa non (colostrum) là một hỗn hợp màu vàng, đậm đặc, gồm các chất có sẵn trong hệ thống nang tuyến của vú từ trong thai kỳ và sữa mới vừa được tiết ra ngay sau sanh.

Thể tích sữa non rất thay đổi, khoảng 2-20 mL cho mỗi cử bú đầu tiên, sau đó tăng dần và đạt trung bình 100 mL sau 24 giờ.

Thành phần các chất và tỷ lệ của chúng trong sữa non có sự khác biệt rất lớn so với sữa chuyển tiếp và sữa trưởng thành: sữa non ít béo hơn, giàu vitamin, khoáng chất, bạch cầu, natri, kali, chlor, lactose, lactoferrin, oligosaccharides, proteins mà đặc biệt là globulin miễn dịch IgA...

Nhờ thành phần các chất đặc biệt và hợp lý, sữa non là thức ăn lý tưởng nhất cho trẻ sơ sinh trong những ngày đầu tiên của cuộc sống.

- Sữa non tạo điều kiện để hình thành và tổng xuất phân su. Phân su chứa những yếu tố thuận lợi cho sự tạo lập vi khuẩn có lợi ở đường tiêu hóa là *Lactobacillus*.
- Sữa non cũng có nồng độ cao các chất chống oxy hóa và kháng thể bảo vệ trẻ khỏi sự xâm nhập và khỏi sự gây bệnh của vi sinh vật trong ống sanh và trong môi trường mới ngoài bụng tử cung.



Hình 4: Sữa non

Sữa non là một hỗn hợp màu vàng, đậm đặc, gồm các chất có sẵn trong hệ thống nang tuyến của vú từ trong thai kỳ và sữa mới vừa được tiết ra ngay sau sanh

SỮA CHUYỂN TIẾP (FOREMILK)

Sữa chuyển tiếp thường được tuyến vú tiết ra trong khoảng 1-2 tuần sau sanh.

So với sữa non, sữa chuyển tiếp (foremilk) có nồng độ proteins, globulin miễn dịch thấp hơn. Trong khi đó, có sự tăng nồng độ chất béo, lactose và nhiều năng lượng hơn.

So với sữa trưởng thành, sữa chuyển tiếp có nồng độ cao các vitamin tan trong nước, nồng độ thấp các vitamin tan trong dầu.



Hình 5: Sữa non, sữa chuyển tiếp và sữa trưởng thành

So sánh sữa non (trái), sữa chuyển tiếp (giữa) và sữa trưởng thành (phải)

SỮA TRƯỞNG THÀNH (HINDMILK)

Nước là thành phần chính yếu của sữa mẹ.

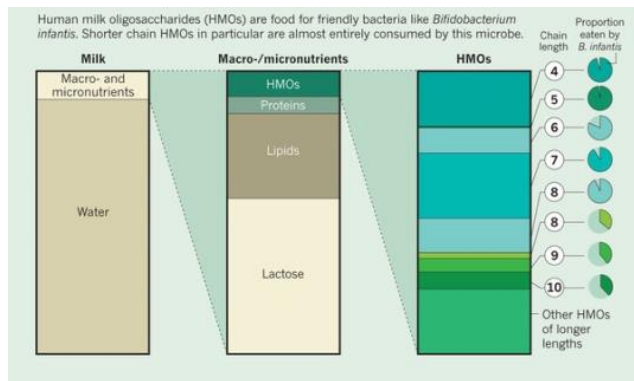
Cũng như đa số động vật hữu nhũ, nước là thành phần chính yếu của sữa mẹ. Nước là dung môi hòa tan các chất khác nhau có trong sữa mẹ.

Nước trong sữa mẹ đóng vai trò quan trọng vào cơ chế điều nhiệt ở trẻ sơ sinh. 25% nhiệt lượng cơ thể thất thoát trong quá trình nước bay hơi qua da và qua hô hấp. Nhiều nghiên cứu cho thấy ngay cả ở những nơi có khí hậu nóng ẩm, sự mất nhiệt tăng lên đáng kể, trẻ sơ sinh bú mẹ hoàn toàn vẫn đảm bảo được cung cấp nước đầy đủ, không cần bổ sung nước từ bất cứ nguồn nào khác.

Carbohydrate là đại chất chính cung cấp năng lượng ở loài người.

Carbohydrate chính yếu trong sữa mẹ là lactose do tuyến vú tổng hợp.

Ngoài ra, còn có glucose, các loại oligosaccharide sữa người (Human Milk Oligosaccharides - HMOs) với độ dài chuỗi khác nhau và các glycoprotein có hoạt tính bifidus - quan trọng trong sự phát triển của hệ vi sinh vật đường ruột.



Hình 6: Các thành phần hóa học của sữa mẹ
Cột trái: Phân bố nước và đại chất-vi chất
Cột giữa: Phân bố giữa các đại chất
Cột phải: Các loại oligosaccharides người (HMOs)

Lipid là thành phần có tỷ lệ cao thứ 2nd trong sữa mẹ sau nước, có vai trò quyết định sự phát triển lâu dài của trẻ.

Lipid cũng là thành phần biến đổi nhất trong sữa mẹ. Tùy chế độ ăn của từng cá nhân, tùy từng bên vú, tùy từng bữa bú và tùy từng thời điểm trong ngày sữa mẹ có tỷ lệ khác nhau. Sữa của bữa bú chiều tối nhiều lipid hơn bữa bú đêm và sáng sớm.

Lipid trong sữa mẹ nhận được sự quan tâm đặc biệt, kể từ khi các nghiên cứu tin cậy cho thấy trẻ bú mẹ về lâu dài có sự phát triển tốt hơn trẻ bú sữa công thức.

- Lipid đóng vai trò thiết yếu trong sự tăng trưởng, phát triển của trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ: giúp hấp thu tối đa các acid béo tại đường ruột, cung cấp cholesterol, acid béo thiết yếu, acid béo không bão hòa- những hợp chất quan trọng của hàng loạt quá trình chuyển hóa, cung cấp 50% năng lượng cho cơ thể.
- Lipid có vai trò quyết định sự phát triển não bộ trẻ em. Trong năm đầu tiên của cuộc sống, não người tăng gấp 2 lần về kích thước, tăng gấp 3 lần về trọng lượng. 50-60% não bộ được cấu tạo từ lipid gồm các phospholipid, sphingomyelin, phosphatidylcholine và

các lipid khác. DHA là lipid không thể thiếu cho sự phát triển của võng mạc.

Cũng vì lý do này, các lipid như cholesterol, DHA... lần lượt được bổ sung để sữa công thức có các thành phần giống với sữa mẹ nhất.

Sữa một số loài sống ở vùng băng giá, cần năng lượng nhiều nên lipid là thành phần chủ đạo.

Sữa mẹ chứa 0.9% là protein bao gồm casein, albumin, α -lactalbumin, β -lactoglobulin, globulin miễn dịch, glycoprotein, lactoferrin và các amino acid, nucleotide.

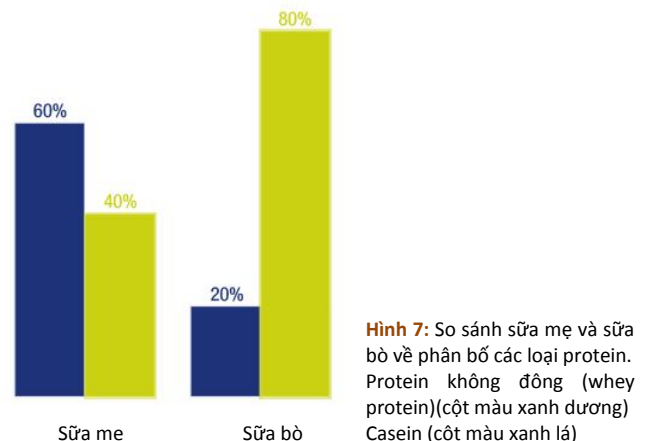
Hàm lượng và phân bố các loại protein trong sữa thay đổi tùy loài. Các protein chính yếu gồm:

1. Casein
2. Lactalbumin
3. Các amino acid
4. Globulin miễn dịch
5. Globulin không miễn dịch
6. Nucleotide

Casein, còn gọi là các protein dễ đông, cấu tạo hóa học đặc trưng bởi cầu nối este-phosphate, có độ hòa tan thấp. Casein có acid amin đặc hiệu loài và tỷ lệ luôn thay đổi. Sữa ở loài người nhiều Casein hơn sữa bò. Lúc đầu nồng độ Casein thấp sau đó tăng dần nhanh chóng rồi giảm dần về cuối mỗi cử trẻ bú mẹ.

Lactalbumin hay còn gọi là protein không đông, hòa tan trong sữa và dễ hấp thu hơn casein. Lactalbumin chiếm 60% protein sữa mẹ trong khi casein chiếm 80% protein trong sữa bò.

- Lactoferrin là một lactalbumin trong sữa mẹ cấu trúc hóa học gồm 2 nhánh peptide liên kết với 1 nguyên tử sắt. Lactoferrin tạo điều kiện để chúng vi khuẩn *E. coli* phát triển, ức chế sự phát triển của các vi khuẩn khác trong đường ruột.
- Ngoài ra lactoferrin còn có hoạt tính enzyme, có chức năng như yếu tố kháng khuẩn, kháng virus, kháng u và các chức năng miễn dịch khác.



Hình 7: So sánh sữa mẹ và sữa bò về phân bố các loại protein. Protein không đông (whey protein)(cột màu xanh dương) Casein (cột màu xanh lá)

Các amino acid. Nhờ tỷ lệ methionine/cystein hợp lý đồng thời ít các acid amin có vòng thơm nên sữa mẹ dễ tiêu hóa, dễ hấp thu hơn sữa bò và sữa động vật khác.

- Sữa mẹ có tỷ lệ methionine/cystein là 1- tương đương với sữa thực vật và phù hợp với hệ tiêu hóa non nớt

của sơ sinh. Sữa bò có tỷ lệ này cao gấp 2-3 lần so với sữa của các động vật có vú khác và gấp hơn 7 lần so với sữa của người mẹ.

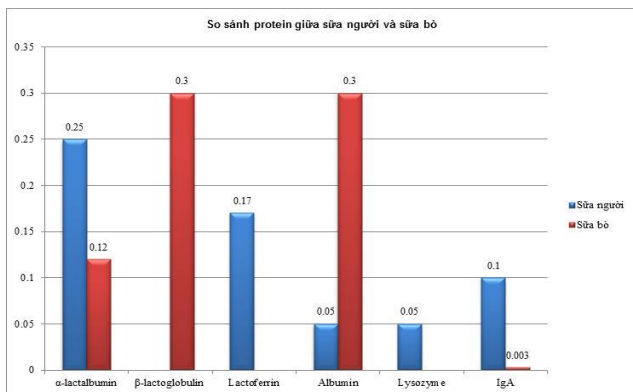
- Sữa mẹ cũng có ít acid amin có vòng thơm như phenylalanine, tyrosin.
- Taurin cũng là acid amin có nồng độ cao trong sữa mẹ, hầu như vắng mặt trong sữa bò, đóng vai trò liên hợp với acid mật tự do, hỗ trợ hệ tiêu hóa sơ sinh.

Globulin miễn dịch trong sữa có 2 nguồn gốc: từ huyết thanh mẹ và do tuyến vú tổng hợp. Tỷ lệ IgA/IgG giảm dần theo thời gian.

- Sữa non có nồng độ IgA cao gấp 5 lần so với IgG trong khi điều ngược lại xảy ra ở sữa trưởng thành (IgG cao gấp 5 lần IgA).
- Nồng độ cao IgA trong những ngày đầu tiên của cuộc sống giúp sơ sinh chống lại sự xâm nhập của vi sinh vật, thích nghi với môi trường ngoài bụng tử cung.

Globulin không miễn dịch

- Glycoprotein, mucin đã được chứng minh ngăn cản sự sao chép của Rotavirus, bảo vệ khỏi viêm dạ dày ruột.
- Lysozyme là yếu tố kháng khuẩn không đặc hiệu, nồng độ cao trong sữa mẹ, giúp bảo vệ và tăng cường sự phát triển của hệ sinh vật có lợi ở đường ruột.
- Polyamine trong sữa mẹ đóng vai trò như chất chống dị ứng đường tiêu hóa.



Hình 8: So sánh các loại protein khác nhau trong sữa người và sữa bò. Khác biệt được tìm thấy ở tất cả các loại protein chủ lực lactalbumin, lactoferrin, IgA

Nucleotide là nguyên liệu tạo vật chất di truyền RNA, DNA. Nucleotide cung cấp ATP cho các phản ứng sinh tổng hợp, và là co-enzyme trong quá trình chuyển hóa lipid, carbohydrate và protein.

Các vitamin và các vi chất khác đóng vai trò thiết yếu cho sự phát triển

Hàm lượng của vitamin D trong sữa mẹ là không đủ nhu cầu của trẻ.

Vitamin A và carotene đóng vai trò thiết yếu cho sự phát triển của võng mạc và có nhiều trong sữa mẹ đặc biệt là sữa non. Đối với các nước đang phát triển, sữa mẹ là nguồn cung cấp vitamin A quan trọng. Chế độ ăn của mẹ

quyết định hàm lượng vitamin A trong sữa. Nếu mẹ được bổ sung hợp lý, trẻ bú mẹ trong năm đầu tiên của cuộc sống được cung cấp đầy đủ vitamin A.

Vitamin D tan trong dầu có vai trò quan trọng trong sự phát triển của xương. Vitamin D hiện diện trong sữa non nhiều hơn sữa trưởng thành, tuy nhiên không đủ cung cấp cho nhu cầu của trẻ. Các chứng cứ cho thấy cần bổ sung 400 IU/ngày bắt đầu từ ngày sau sinh.

Vitamin E cần thiết cho sức bền của hồng cầu, cho sự toàn vẹn của hệ cơ và các chức năng khác. Hàm lượng trong sữa mẹ đủ cung cấp cho nhu cầu cơ thể.

Vitamin K cần thiết cho tổng hợp các yếu tố đông máu. Vitamin K là sản phẩm do hệ vi sinh vật đường ruột, chỉ tổng hợp sau sinh vài ngày. Trẻ sơ sinh cần bổ sung vitamin K ngay sau sinh để ngừa xuất huyết não.

Vitamin C là thành phần cấu tạo của nhiều enzyme, hormone, collagen, là chất xúc tác của nhiều phản ứng hóa học trong cơ thể. Chế độ ăn của mẹ hợp lý cung cấp đủ nhu cầu vitamin C cho trẻ bú mẹ.

Các khoáng chất khác.

Nồng độ Kali trong sữa mẹ cao, trong khi Natri và Chlor thấp. Ngược lại, sữa bò có nồng độ Natri cao gấp 3.6 lần và nồng độ Kali rất thấp. Vì vậy, trẻ bú sữa công thức dễ bị kiềm chuyển hóa, hạ Kali máu và thậm chí đào thải lượng muối Natri không cần thiết.

So với sữa bò, sữa mẹ có nồng độ Calcium cao hơn. Tỷ lệ Calci:Phospho của sữa mẹ là 1:1 trong khi của sữa bò là 1:4. Bổ sung Calcium cho mẹ không ảnh hưởng đến nồng độ calcium trong sữa mà giúp tăng cường mật độ xương mẹ sau cai sữa.

Sắt có nồng độ cao trong sữa mẹ và tồn tại dưới dạng dễ hấp thu. Trẻ bú mẹ phòng tránh được thiếu máu thiếu sắt.

Kẽm cũng tồn tại trong sữa mẹ dưới dạng dễ hấp thu so với sữa bò và sữa công thức. Kẽm là thành phần cấu tạo và kích hoạt của nhiều enzyme, bảo vệ hệ da.

Ngoài ra trong sữa mẹ còn có đồng, selen, crom, magie, niken, flor, iod và các thành phần khác.

Các enzyme.

Amylase, lipase, protease, phosphatase có trong sữa mẹ hỗ trợ tích cực cho tiêu hóa non nớt của trẻ sơ sinh.

Các hormone.

Sữa mẹ cũng chứa các hormone gồm prolactin, hormone steroid (estrogen, corticoid, androgen), TSH, erythropoietin, prostaglandin, relaxin hormone...

Sữa người được đặc trưng bởi thành phần rất cao của sIgA, alpha-lactalbumin, lactoferrin, lysozyme. Đây là các thành phần thiết yếu cho cuộc sống ngoài tử cung của trẻ sơ sinh.

Sữa bò có thành phần rất cao của casein, beta-lactoglobulin, albumin. Các thành phần này hầu như không có chức năng với người.

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

- Ruth A. Lawrence. Breastfeeding. A guide for the medical profession. 8th edition. Elsevier 2015.

Miễn dịch học của sữa mẹ

Âu Nhựt Luân¹

© 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:

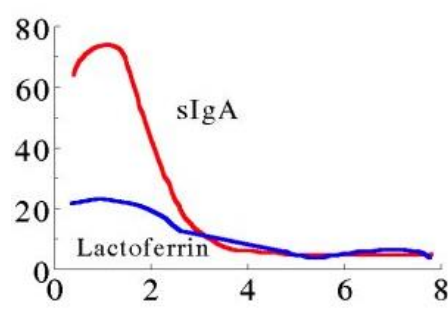
1. Trình bày được sự tổng hợp của sIgA trong sữa mẹ
2. Trình bày được vai trò của sIgA và của lactoferrin có trong sữa mẹ

Sữa mẹ là một chất tiết đặc biệt của tình thương yêu không mưu cầu lợi ích của mẹ dành cho con.

Khi nuôi con bằng sữa mẹ, người mẹ ra sức bảo vệ đứa trẻ mà không mưu cầu bất cứ một lợi ích cá nhân nào cho người mẹ.

Không những trong sữa mẹ có một nồng độ rất cao IgA, 10-100 lần nhiều hơn trong huyết tương, mà các kháng thể có trong sữa mẹ còn có một khả năng bảo vệ rất rộng, thể hiện đồng thời ký ức miễn dịch của người mẹ cũng như các nhiễm trùng không hề tác động đến tuyến vú. Các kháng thể được tiết ra trong sữa mẹ phản ánh sự hoạt hóa các mô lympho liên đới với niêm mạc (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) (MALT) của mẹ trong đường ruột và đường hô hấp, là các tác nhân thường tấn công trẻ nhất trong những ngày đầu khi trẻ vẫn còn đang trong quá trình thích nghi với môi trường ngoài tử cung. Có thể ví người mẹ như một nhà máy sản xuất kháng thể để cung cấp cho con khi đứa trẻ chưa thể tự sản xuất được kháng thể cho mình, đồng thời biết rõ nhu cầu miễn dịch của con cần được bảo vệ khỏi tác nhân nào.

Ngoài 90% là IgA, trong sữa mẹ còn có sự hiện diện của IgG và IgM với nồng độ thấp hơn, và một số tác nhân bảo vệ khác. Nồng độ IgA trong sữa non ở người > 1 g/L. IgA, và được duy trì ở tốc độ sản xuất khoảng 0.5 g/ngày.



Hình 1: Biến thiên nồng độ IgA trong sữa mẹ
Trục hoành tính theo đơn vị ngày hậu sản. Trục tung là nồng độ tính bằng mg/mL của sIgA (đỏ) và của Lactoferrin (xanh)

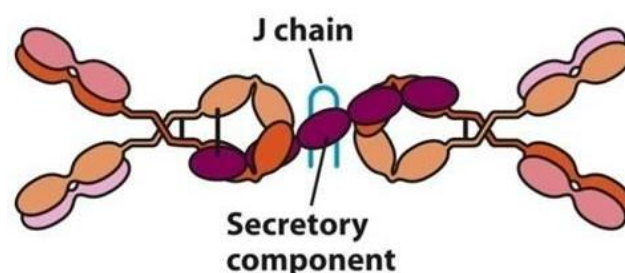
IMMUNOGLOBULIN A

IgA trong sữa mẹ là sIgA (secretory Immunoglobulin A).

Có 2 loại IgA là IgA huyết tương và IgA chế tiết.

IgA trong sữa mẹ chủ yếu là IgA chế tiết (secretory IgA - sIgA), là các IgA của biểu mô, được chế tiết từ biểu mô. sIgA gồm 2 thành tố liên kết với nhau bằng một chuỗi J (J chain) là polypeptid giàu cystein sản xuất từ tế bào biểu mô, và thành phần chế tiết biểu mô (secretory component).

Nhờ đó, sIgA có cấu trúc cũng như tính năng khác hẳn các globulin miễn dịch khác.



Hình 2: sIgA

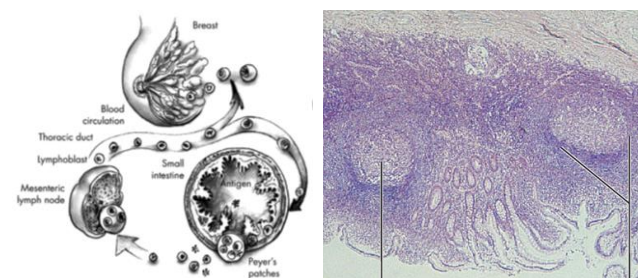
Sơ đồ cấu trúc của sIgA với chuỗi J và thành phần chế tiết

Nguyên liệu của sIgA được cung cấp từ tương bào, với kháng nguyên từ hệ thống MALT.

Tế bào tuyến vú dùng nguyên liệu Ig từ tương bào để lắp ghép sIgA.

Giả thuyết về con đường “ruột-tuyến vú” giải thích sự hình thành IgA trong sữa mẹ là một lý thuyết được chấp nhận rộng rãi.

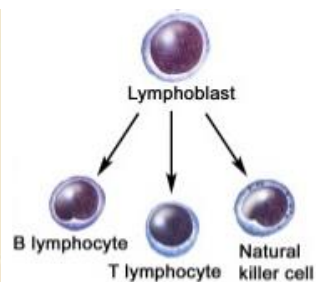
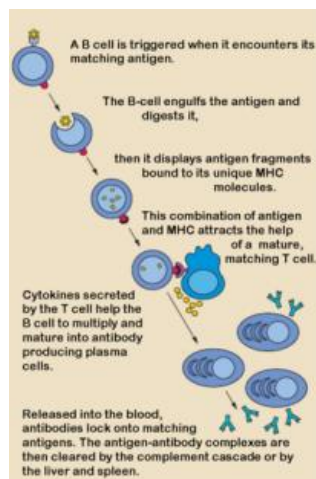
1. Các kháng nguyên trong đường ruột được bắt bởi các mảng Peyer (Peyer patches), một trong các mô lympho liên đới với niêm mạc (Mucosa-Associated Lymphoid Tissue) (MALT) của mẹ trong đường ruột, và được vận chuyển đến các hạch lympho mạc treo. Tại hạch lympho mạc treo, chúng được bắt bởi các tế bào lympho B, có nguồn gốc từ nguyên bào lympho.



Hình 3: Con đường ruột-tuyến vú của IgA

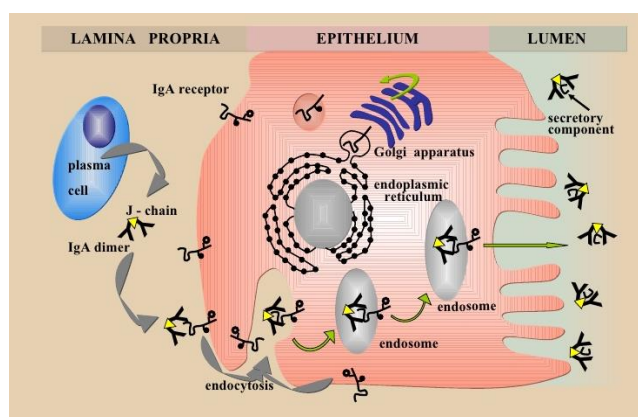
Sơ đồ trên trình bày một cách khái quát con đường ruột-tuyến vú. Hệ MALT đóng một vai trò quan trọng. Hình phải là cấu trúc một MALT.

2. Với sự hỗ trợ của các cytokins từ lympho T, các lympho B hoàn tất quá trình biệt hóa và thành tạo các tương bào (plasma cell) với khả năng sản xuất kháng thể đặc hiệu.



Hình 4: Tiến trình thành tạo tương bào, nguồn gốc của các IgA

3. Tương bào sẽ đến tuyến vú, để tại đó chúng tham gia vào tiến trình tổng hợp sIgA.
4. IgA từ tương bào, được gắn với thành phần chế tiết và được vận chuyển trong tế bào biểu mô để đi đến bề mặt biểu mô vú.
5. Khi đến biểu mô tuyến vú, các tương bào sẽ phóng thích các IgA được tổng hợp trước đó. Các dimer IgA được gắn kết với nhau bằng chuỗi J sẽ di chuyển về phía các tế bào biểu mô tuyến vú.
6. Trong tuyến vú, secretory component của IgA được sản xuất từ phức bộ Golgi và lưới nội sinh chất, sau đó được đưa ra ngoài để gắn vào phân tử dimeric của IgA. Phức bộ sIgA hoàn chỉnh sẽ được chuyển vào nội bào, và được vận chuyển bởi các nội thể (endosome) về phía bề mặt của biểu mô và được phóng thích ra ngoài.
7. IgA sẽ được vận chuyển xuyên tế bào để đưa vào lòng tuyến sữa.



Hình 5: sIgA tại tế bào tuyến vú
Sơ đồ lắp ghép và thành tạo sIgA tại tế bào biểu mô tuyến vú.

1. Lamina propria: màng đáy
2. Epithelium: biểu mô
3. Lumen: lòng nang sữa

Như vậy, bé bú mẹ sẽ nhận trực tiếp sIgA từ sữa mẹ. sIgA trong sữa mẹ là nguồn kháng thể quan trọng nhất, khoảng 80%, cho trẻ trong những tháng đầu đời.

sIgA trong đường tiêu hóa trẻ, một phần giữ nhiệm vụ bảo vệ niêm mạc trẻ khỏi các nhiễm trùng tiêu hóa.

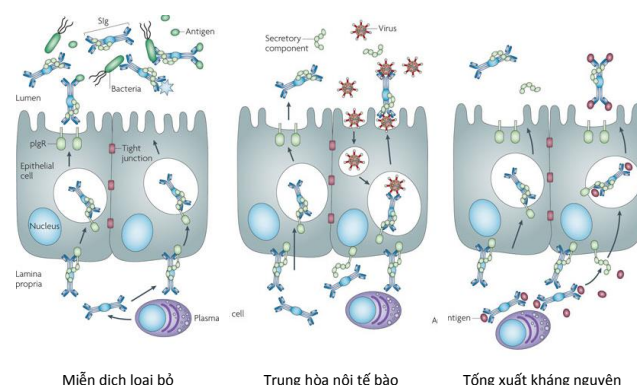
Một mặt khác đi theo hệ thống vận chuyển gian bào để tham gia bảo vệ đường hô hấp của trẻ.

IgA trong sữa mẹ còn có thể có nguồn gốc ngoài tuyến vú, được vận chuyển đến tuyến vú bằng con đường huyết tương.

sIgA hoạt động theo 3 cơ chế:

1. Miễn dịch loại bỏ
 2. Trung hòa nội tế bào
 3. Tổng xuất kháng nguyên
1. Cơ chế miễn dịch loại trừ là cơ chế chủ yếu. Trong cơ chế này, sIgA gắn với các vi sinh vật gây bệnh, và ngăn cản thành công khả năng gắn của tác nhân gây bệnh vào tế bào biểu mô. Các phức bộ kháng nguyên và kháng thể sẽ được đưa vào dịch niêm mạc và thải trừ ra ngoài. Như vậy cơ chế này là sự kết hợp hoàn hảo của ngưng kết, bẫy chất nhầy và thải trừ nhưng mao. sIgA còn có thể thông qua các cấu trúc carbohydrate để gắn kết với các phần tử gắn kết của vi sinh vật (lectin-like), và do đó, ngăn cản việc gắn kết chúng vào các thụ thể tế bào.
 2. Cơ chế trung hòa nội tế bào là cơ chế xảy ra khi đã có sự xâm nhập vào tế bào của vi sinh vật. Trong cơ chế này, kháng thể gắn kết với vi sinh vật và sau đó bắt giữ các vi sinh vật trong các tiểu thể bào tương, trước khi tổng xuất trọn phức bộ ra ngoài.

Kết hợp của nhiều cơ chế trên làm cho bảo vệ bằng sIgA trở nên cực kỳ hiệu quả với nhiều khuẩn đường ruột khác nhau: *Shigella*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Vibrio cholerae* và *Clostridium botulinum*, cũng như với nhiều ký sinh và nấm. sIgA có khả năng trung hòa trực tiếp enteroviruses, respiratory syncytial virus, rubella và rotavirus. Một vài nghiên cứu gần đây có đề cập đến vai trò của sIgA trên HIV, mở ra một hướng suy nghĩ mới cho nuôi con bằng sữa mẹ ở phụ nữ có huyết thanh HIV dương tính.



Hình 6: Các cơ chế tác dụng của sIgA

sIgA rất bền vững trong môi trường giàu protease.

Khác với các kháng thể khác, một đặc trưng quan trọng của sIgA là khả năng đề kháng với các protease của vi sinh vật, và bền vững trong môi trường giàu protease, trải dài trên suốt ống tiêu hóa trẻ.

Ngoài ra, sIgA còn có vai trò quan trọng trong điều hòa khuẩn hệ đường ruột ở sơ sinh, thông qua các cơ chế đặc biệt. Khuẩn hệ đường ruột lành mạnh là một thành tố quan

trọng để kích hoạt các tế bào miễn dịch tại chỗ của đường ruột trẻ. Mối liên quan giữa bộ ba sIgA - tế bào biểu mô tiêu hóa - khuẩn hệ ruột đã được chứng minh. Kết quả là các đáp ứng miễn dịch của trẻ với kháng nguyên được cải thiện rõ rệt.

Trẻ có thể nhận được miễn dịch thụ động qua sữa khi mẹ được tiêm phòng.

Một số luận điểm cho rằng tiêm vaccin cho mẹ có thể ảnh hưởng bất lợi, ức chế đáp ứng miễn dịch tự thân của trẻ sau này.

Vấn đề này vẫn còn đang là một tranh cãi lớn, tuy nhiên, có thể việc tiêm phòng ở mẹ có thể mang lại lợi ích.

- Tiêm vaccin đa giá với phế cầu khuẩn có thể tạo sự hiện diện trong sữa non của IgA và IgG chuyên biệt.
- Tiêm vaccin phòng ho gà cho mẹ cũng mang lại được kết quả tương tự.

LACTOFERRIN

Lactoferrin là một protein gắn với sắt (iron-binding protein), tương tự như các protein vận chuyển khác. Lactoferrin được tìm thấy trong các dịch tiết niêm mạc, đặc biệt trong sữa và sữa non.

Nồng độ của lactoferrin rất cao trong sữa mẹ, khoảng 600 mg/dL, và giảm dần đi trong thời gian sau đó, chỉ còn khoảng 180 mg/dL. Lactoferrin chiếm khoảng 10-15% tổng lượng protein của sữa mẹ. Thiếu dinh dưỡng của người mẹ khi mang thai ảnh hưởng mạnh đến khả năng sản xuất lactoferrin.

Lactoferrin được xem như một protein điều hòa miễn dịch.

Tác dụng kiểm trùng (bacteriostatic effect) của lactoferrin thể hiện trên một phổ rất rộng các vi sinh vật kể cả các khuẩn gram dương và gram âm hiếu khí và kỵ khí, virus, nấm và ký sinh.

Cơ chế của tác dụng của lactoferrin là tước bỏ sắt của các cấu trúc vi sinh vật. Cần thận khi cho trẻ dùng sắt khi bú mẹ.

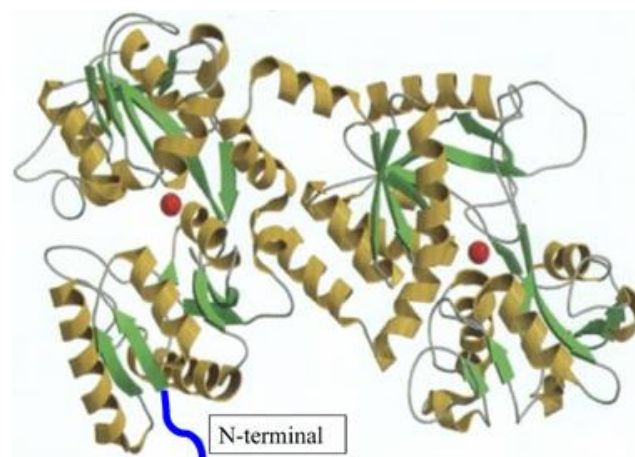
Cơ chế của tác dụng của lactoferrin là tước bỏ sắt của các cấu trúc vi sinh vật, do ái lực với sắt của nó mạnh gấp 300 lần transferrin.

Cấu trúc phân tử của lactoferrin có chứa 2 vị trí gắn sắt (hình cầu đỏ). Lactoferrin của sữa người có đặc điểm là không bão hòa sắt, chỉ khoảng 40%. Lactoferrin sữa mẹ còn có mức độ bão hòa sắt kém hơn nữa, chỉ vào khoảng 10%, làm cho chúng trở nên háo sắt cực độ, luôn luôn tìm cách giành giật và bắt các ion Fe^{3+} .

TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Ruth A. Lawrence. Breastfeeding. A guide for the medical profession. 8th edition. Elsevier 2015.

Đầu tận cùng N-terminal của lactoferrin, đặc biệt là 5 5 amino acids đầu tiên (1Gly-Arg-Arg-Arg-Arg5) (màu xanh) có điện tích dương (cation) cực lớn, cho phép bám chặt vào các cấu trúc có điện tích âm gồm lysozyme, DNA, và các sản phẩm khác của vi khuẩn. Cấu trúc này rất quan trọng để đảm bảo chức năng kiểm khuẩn và điều hòa miễn dịch của lactoferrin.



Hình 7: Cấu trúc của Lactoferrin

Lưu ý đầu tận cùng N-terminal và 2 vị trí ái lực mạnh với Fe^{3+}

Bổ sung chất sắt cho mẹ không làm suy giảm hoạt lực của lactoferrin. Tuy nhiên, nếu đứa trẻ được nuôi bằng sữa mẹ có dùng sắt để điều trị vì một lý do nào đó thì lượng sắt bổ sung có thể làm mất khả năng bảo vệ của lactoferrin. Cơ chế bảo vệ này không có tác dụng với *Helicobacter pylori*, *Neisseria*, *Treponema*, *Shigella* spp.

Thêm vào đó, lactoferrin tác dụng trực tiếp trên bề mặt của vi khuẩn, gắn với các phân tử mang điện tích (lipoteichoic acid) trên bề mặt của các vi khuẩn, làm trung hòa điện tích, tạo điều kiện cho các chất khác như lysozyme có điều kiện thực thi chức năng phá hủy màng tế bào vi khuẩn. Lactoferrin còn có thể làm thay đổi tính thấm màng tế bào của *Candida albicans*.

Lactoferrin gắn trực tiếp trên glycosamino glycans (GAGs) và do đó ngăn cản tiến trình gắn các virus vào tế bào chủ của nhiều loại virus khác nhau như herpes simplex virus, HIV, adenovirus, CMV, hepatitis B virus.

Còn rất nhiều cơ chế bảo vệ khác nữa của lactoferrin đang được làm sáng tỏ.