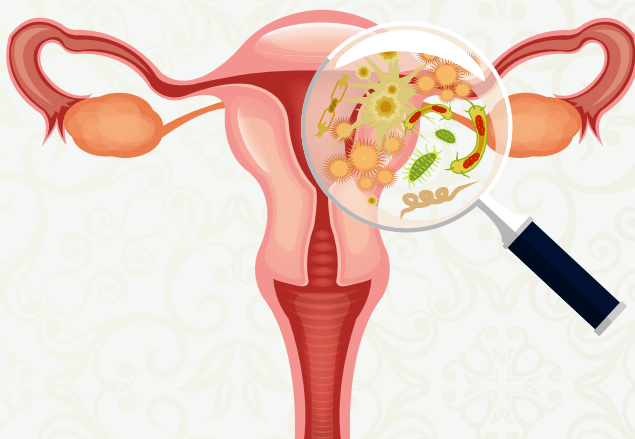


HỆ VI KHUẨN NỘI MẠC TỬ CUNG – MỘT GÓC NHÌN MỚI

Hồ Ngọc Anh Vũ

IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức



HỆ VI KHUẨN NIỆU DỤC

Tổng số tế bào trong cơ thể người chiếm từ 1-3% trọng lượng cơ thể. Trong đó, hệ vi khuẩn ở đường niệu dục chiếm tới 9% tổng lượng vi khuẩn trong cơ thể.

Một hệ vi khuẩn bình thường trong âm đạo được đặc trưng bởi sự có mặt của các loài vi khuẩn thuộc chủng *Lactobacillus*, có đặc tính thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt và phụ thuộc vào các yếu tố như: tình trạng vệ sinh của âm đạo, hoạt động tình dục, loại dung dịch vệ sinh phụ khoa được sử dụng, chất liệu quần lót. Ngoài ra, sự ổn định của hệ vi khuẩn này tốt hơn khi có đỉnh estradiol xuất hiện khi rụng trứng và có sự gia tăng nồng độ progesterone trong pha hoàng thể (Peterson và cs, 2009).

Sự thay đổi hệ vi khuẩn âm đạo có thể gây ra một số bệnh lý như: viêm âm đạo do sự phát triển quá mức của các vi khuẩn kỵ khí *Atopobium vaginiae*, *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus curtisii* và *Mycoplasma hominis* (Burton và cs, 2002; Onderdonk và cs, 2016). Ngoài ra, hệ vi khuẩn âm đạo cũng được chứng minh là khác nhau ở phụ nữ có thai và phụ nữ không có thai về sự ổn định và các chủng vi khuẩn cấu thành. Điều này đưa đến giả thuyết về ảnh hưởng của hệ vi khuẩn âm đạo với khả năng sinh sản và tình trạng thai nghén (Romero và cs, 2014).

Mặc dù từ lâu, đã được biết trong âm đạo có chứa nhiều chủng vi sinh vật nhưng lòng tử cung vẫn được xem là nơi hoàn toàn vô trùng. Tuy nhiên, một vài báo cáo cho thấy sự có mặt của các loài vi khuẩn khác nhau trong các mẫu sinh thiết mô nội mạc tử cung. Bên cạnh đó, khi sử dụng các kỹ thuật phân tử để xác định các chủng vi khuẩn ở nội mạc tử cung của những bệnh nhân đã được cắt tử cung vì các chỉ định lành tính cũng cho thấy lòng tử cung không vô trùng.

Bài viết này đề cập về các giả thuyết hiện nay liên quan đến đặc điểm và vai trò của hệ vi khuẩn âm đạo và nội mạc tử cung.

Lactobacillus và sinh sản

Lactobacillus là một chi vi khuẩn gồm nhiều chủng vi khuẩn, được phân nhóm trực khuẩn, gram dương. Hệ vi sinh vật bình thường của cơ quan sinh sản bao gồm rất nhiều chủng *Lactobacillus* khác nhau. Kể từ thời điểm Stanley Thomas phân lập thành công chủng *Lactobacillus acidophilus* năm 1928 cho đến nay các kỹ thuật nuôi cấy vi sinh đã phát triển vượt bậc. Bên cạnh đó, cùng với sự ra đời của các kỹ thuật sinh học phân tử, có hơn 20 chủng *Lactobacillus* đã được phân lập trong đường niệu dục của người phụ nữ, với 4 chủng chủ đạo *L. crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, và *L. gasseri*.

Các chủng vi khuẩn này có vai trò góp phần tạo nên một hệ niệu dục khỏe mạnh không chỉ bởi sự có mặt của chúng (probiotics: vi khuẩn thân thiện, do có hoạt tính kháng khuẩn, chống lại các loại vi khuẩn bất lợi) mà còn nhờ sự sản xuất ra axit lactic; chất kháng khuẩn: hydrogen peroxide (H_2O_2), 22 bacteriocins; antibiotic toxic hydroxyl radicals. Việc sản xuất axit lactic giúp làm giảm pH âm đạo và tạo ra một môi trường không thuận lợi cho sự phát sinh của các chủng vi khuẩn bất lợi khác nhau, bao gồm viêm âm đạo do vi khuẩn (Sirota và cs, 2014).

Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống có tương quan trực tiếp với nồng độ H_2O_2 tạo ra từ *Lactobacillus* lấy từ đầu của catheter chuyển phôi và có tương quan nghịch với tình trạng viêm âm đạo do vi khuẩn (Yamamoto và cs, 2009; Eschenbach và cs, 1989).

Các bệnh lý và hệ vi khuẩn âm đạo: viêm âm đạo do vi khuẩn và hiếm muộn

Viêm âm đạo do vi khuẩn (BV: Bacterial vaginosis)

là trạng thái hỗn loạn của môi trường ưu thế bởi *Lactobacillus* ở âm đạo, do sự phát triển quá mức của *Gardnerella vaginalis*. BV là bệnh lý bất thường hay gặp nhất ở tuổi sinh sản và được cho là có liên quan đến hiếm muộn, sinh non, lạc nội mạc tử cung, viêm nhiễm vùng chậu, và tăng nguy cơ mắc phải AIDS.

Các nghiên cứu cho thấy 40% bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm có bất thường về hệ vi khuẩn ở đường niệu dục.

Một tổng quan của van Oostrum và cộng sự năm 2013 cho thấy phụ nữ bị BV có nguy cơ hiếm muộn cao hơn với OR 3,32; KTC 95% 1,53-7,20. Phụ nữ hiếm muộn do bất thường ở ống dẫn trứng có tỷ lệ mắc BV cao hơn so với các nhóm phụ nữ hiếm muộn do các nguyên nhân khác (OR 2,77; KTC 95% 1,62-4,75).

Một nghiên cứu khác trên 91 bệnh nhân được chuyển phôi cho thấy tỷ lệ thai sinh sống giảm khi cấy thấy sự có mặt của *Streptococcus viridans* ở đầu catheter chuyển phôi nhưng không liên quan tới các chủng như chủng *Lactobacillus* không sản xuất H_2O_2 , *Enterococcus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, nhóm cocci kỵ khí gram dương, *Ureaplasma urealyticum* và *M. hominis* (Moore và cs, 2000).

Trong một nghiên cứu được tiến hành bởi Hymann và cộng sự năm 2012 đánh giá sự tương quan của đặc tính hệ vi khuẩn âm đạo trong suốt chu kỳ điều trị thụ tinh ống nghiệm với kết quả thai trên 31 bệnh nhân. Mẫu sinh phẩm được lấy từ túi cùng trước bằng tăm bông vào các thời điểm khác nhau trong chu kỳ điều trị thụ tinh ống nghiệm và khi đã có thai (tới tuần thứ 6-8 của thai kỳ). Sinh phẩm được phân tích bằng kỹ thuật giải trình tự đoạn 16S. Kết quả nghiên cứu cho thấy sự phong phú hệ vi khuẩn âm đạo ở thời điểm chuyển phôi là yếu tố quan trọng cho thành công của điều trị, trong đó với hệ vi sinh vật có sự phát triển đơn thuần của *Lactobacillus* cho kết quả thành công cao nhất.

Tình trạng kháng progesterone cũng là một trong các giả thuyết được đề cập để giải thích cho sự thất bại làm tổ, gây ra do những bất thường trong biểu hiện và hoạt động của các thụ thể với P4 của nội mạc tử cung. Tình trạng này được ghi nhận ở phụ nữ có lạc nội mạc tử cung, hội chứng buồng trứng đa nang hay cường androgen với sự thiếu hụt biểu hiện của các gen như GFBP-1 và PRL. Một nguyên nhân khác gây ra tình trạng này là do sự thay đổi của hệ vi khuẩn khi phản ứng với tình trạng viêm của âm đạo. Trong các trường hợp viêm âm đạo, sự xuất hiện của một hợp chất có tên TCDD (2,3,7,8- tetrachlorodibenzo-p-dioxin) là yếu tố được cho là gây ra tình trạng kháng progesterone, làm tăng độ nhạy cảm với quá trình viêm của nội mạc

tử cung và chất này xuất hiện ở các trường hợp sinh non (Sirota và cs, 2014; Bruner-Tran và cs, 2011).

Như vậy, dường như có tác động của hệ vi khuẩn âm đạo lên môi trường bên trong tử cung ở thời điểm quanh làm tổ và làm tổ.

NGHIÊN CỨU VỀ ẢNH HƯỞNG CỦA HỆ VI KHUẨN NỘI MẠC TỬ CUNG LÊN SỰ PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI

Nhiều nghiên cứu tập trung phân tích ảnh hưởng của hệ vi khuẩn âm đạo lên khả năng có thai. Tuy nhiên, tới thời điểm hiện tại, chưa có nhiều nghiên cứu chuyên sâu, cũng như đồng thuận nào được đưa ra đánh giá đến ảnh hưởng của hệ vi khuẩn nội mạc tử cung lên khả năng làm tổ của phôi. Khó khăn lớn nhất trong các nghiên cứu về vấn đề này nằm ở việc cần phải phân lập và tránh lây nhiễm chéo các loại vi khuẩn ở đầu catheter với các vi khuẩn trong âm đạo hoặc trong kênh cổ tử cung.

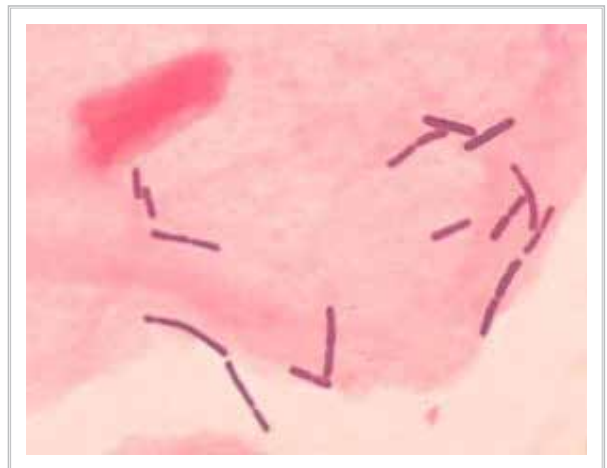
Ba nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu gần đây được tiến hành nhằm xác định sự tồn tại của các hệ vi khuẩn nội mạc tử cung khác nhau có nguồn gốc từ hệ vi khuẩn âm đạo, mối liên quan của chúng với sự biến thiên nội tiết và phân tích ảnh hưởng của hệ vi khuẩn nội mạc tử cung lên kết cục thai kỳ ở phụ nữ điều trị thụ tinh ống nghiệm (Moreno và cs, 2016).

Kết quả của các nghiên cứu này vừa được công bố trên Tạp chí American Obstetrics và Gynecology ấn phẩm tháng 12/2016.

Đối tượng nghiên cứu

Để so sánh hệ vi khuẩn âm đạo và nội mạc tử cung, mối liên quan của chúng với sự biến thiên nội tiết, mẫu sinh phẩm được thu thập từ các phụ nữ hiến tặng noãn tại Trung tâm IVI, Tây Ban Nha.

Trên đối tượng phụ nữ điều trị hiếm muộn được tiến hành đánh giá chức năng của hệ vi khuẩn nội mạc tử cung lên kết quả sinh sản, khả năng tiếp nhận của



nội mạc tử cung sẽ được đánh giá bằng xét nghiệm ERA (Igenomix SL, Valencia, Spain).

Phương pháp thực hiện

Để xác định sự có mặt của các hệ vi sinh vật nội mạc tử cung khác nhau, có tổng cộng 26 cặp sinh phẩm lấy đồng thời: dịch lòng tử cung và từ huyết trắng âm đạo từ 13 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản, tại thời điểm trước khi vào pha chế tiết (2 ngày trước khi đỉnh LH xuất hiện) và ở pha chế tiết (7 ngày sau khi LH xuất hiện). Trong đó, nội tiết tố LH (Luteinizing hormone) là hormone do thùy trước của tuyến yên tiết ra. Thu thập huyết trắng từ thành sau âm đạo bằng Catheter vô khuẩn với thể tích từ 20-80 μ L.

Để xác định sự điều hòa nội tiết của hệ vi khuẩn nội mạc tử cung, 42 mẫu dịch lòng tử cung được thu thập tại thời điểm trước khi vào pha chế tiết (2 ngày trước khi đỉnh LH xuất hiện) và ở pha chế tiết (7 ngày sau khi LH xuất hiện) từ 22 phụ nữ trong độ tuổi sinh sản.

Để xác định ảnh hưởng lên khả năng sinh sản của hệ vi khuẩn nội mạc tử cung trong dịch lòng tử cung, tỷ lệ làm tổ, sảy thai, thai diễn tiến và trẻ sinh sống được đánh giá trên 35 phụ nữ hiếm muộn điều trị thụ tinh ống nghiệm. Mẫu dịch lòng tử cung được thu thập trước khi chuyển phôi. Các bệnh nhân sẽ được phân tích dựa trên việc có hay không có sự có mặt của hệ vi khuẩn với sự chiếm ưu thế của *Lactobacillus* và tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai (diễn tiến, trẻ sinh sống, sảy thai).

Ngoài ra, trong nghiên cứu này, 5 phụ nữ có nội mạc tử cung phân nhóm “không tiếp nhận” được theo dõi liên tục (tiến hành xét nghiệm ERA và lấy dịch nội mạc tử cung phân tích đồng thời) đến khi cửa sổ làm tổ được xác định. Như vậy, kết quả thai được đánh giá trên 2 phương diện có hay không sự có mặt của hệ vi khuẩn với sự chiếm ưu thế của *Lactobacillus* và có hay không sự tiếp nhận của nội mạc tử cung.

Khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung được đánh giá bằng xét nghiệm ERA (endometrial receptivity array). ERA (endometrial receptivity array) là một loại xét nghiệm đánh giá khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung dựa theo cơ chế phân tử bên cạnh việc đánh giá bằng các ấn chỉ mô học, sinh hóa, giải trình tự RNA. Kỹ thuật này dựa trên việc phát triển kỹ thuật chẩn đoán phân tử. Nó được thiết kế để xác định khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung bằng cách phân tích 238 gen khác nhau nhằm so sánh cấu hình di truyền của mẫu nội mạc tử cung cần đánh giá với mẫu chứng ở chu kỳ tự nhiên tại thời điểm LH+7, hoặc vào ngày thứ 5 sau đặt progesterone (P+5) sau khi tiếp xúc với E2 ở chu kỳ sử dụng liệu pháp nội tiết thay thế (HRT). Đặc điểm gen được sử dụng làm ấn chỉ sinh học được

ghi nhận từ việc phân tích các gene không thay đổi nội mạc tử cung ở các nhóm đối tượng khác nhau (chu kỳ tự nhiên, chu kỳ kích thích buồng trứng, chu kỳ có nội mạc tử cung không tương thích để chuyển phôi). Kết quả phân tích sẽ phân nhóm nội mạc tử cung thành 2 nhóm: tiếp nhận hoặc không tiếp nhận. Nội mạc tử cung không tiếp nhận sẽ tiếp tục được phân nhóm thành: trước hay sau giai đoạn tiếp nhận. Cửa sổ làm tổ của bệnh nhân được xác định bằng phân tích sinh tin học mà không quan tâm đến đặc điểm mô học.

Kết quả

Dựa vào đặc điểm cấu thành, hệ vi sinh vật trong dịch nội mạc tử cung, bao gồm 191 đơn vị phân loại có hoạt động, được xác định là hệ vi khuẩn với *Lactobacillus* chiếm ưu thế (90% *Lactobacillus* spp) hoặc hệ vi sinh vật không chiếm ưu thế bởi *Lactobacillus* (<90% *Lactobacillus* spp) và >10% các vi khuẩn khác. Mặc dù hệ vi sinh vật nội mạc tử cung không được điều hòa bởi nội tiết tố sinh dục trong thời điểm tiếp nhận của nội mạc tử cung, sự hiện diện của một hệ vi sinh vật không được chiếm ưu thế bởi *Lactobacillus* có liên quan đến sự giảm sút đáng kể khả năng làm tổ [60,7% so với 23,1% ($p=0,02$)], có thai [70,6% so với 33,3% ($p=0,03$)], thai diễn tiến [58,8% so với 13,3% ($p=0,02$)], sinh sống [58,8% so với 6,7% ($p=0,002$)].

KẾT LUẬN

Lòng tử cung vốn dĩ luôn được cho là vô khuẩn nhưng lại có khả năng chịu tác động bởi vi khuẩn âm đạo. Có sự có mặt của hệ vi khuẩn không được chiếm ưu thế bởi *Lactobacillus* trong nội mạc tử cung có những ảnh hưởng tiêu cực đến kết quả thai và cần được xem như là một yếu tố có liên quan đến tình trạng thất bại làm tổ. Khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung không chỉ cần được xem xét trên phương diện mô học, phân tử mà còn cần được xem xét trên phương diện vi sinh vật học. Vi sinh vật vừa là kẻ thù mà cũng là đồng minh trong khả năng sinh sản của con người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Burton JP, Reid G. Evaluation of the bacterial vaginal flora of 20 postmenopausal women by direct (Nugent score) and molecular (polymerase chain reaction and denaturing gradient gel electrophoresis) techniques. *J Infect Dis* 2002;186:1770-80.
2. Bruner-Tran KL, Osteen KG. Developmental exposure to TCDD reduces fertility and negatively affects pregnancy outcomes across multiple generations. *Reprod Toxicol* 2011;31(3):344-350.
3. Eschenbach DA, Davick PR, Williams BL, et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis. *J Clin Microbiol* 1989;27(2):251-256.
4. Hyman RW, Herndon CK, Jiang H, et al. The dynamics of the vaginal microbiome during infertility therapy with in vitro fertilization-embryo transfer. *J Assist Reprod Genet* 2012;29(2):105-115.
5. Moore DE, Soules MR, Klein NA, Fujimoto YY, Agnew KJ, Eschenbach DA. Bacteria in the transfer catheter tip influence the live-birth rate after in vitro fertilization. *Fertil Steril* 2000;74(6):1118-1124.
6. Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, Valbuena D, Martinez-Blanch JF, Jimenez-Almazán J, Alonso R, Alamá P, Remohi J, Pellicer A, Ramon D, Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Dec;215(6):684-703.
7. Onderdonk AB, Delaney ML, Fichorova RN. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 2016;29:223-38.
8. Peterson J, Garges S, Giovanni M, et al. NIH HMP Working Group. The NIH Human Microbiome Project. *Genome Res* 2009;19(12):2317-2323.
9. Romero R, Hassan SS, Gajer P, et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014;2:4.
10. Sirota I, Zarek SM, Segars JH. Potential influence of the microbiome on infertility and assisted reproductive technology. *Semin Reprod Med*. 2014 Jan;32(1):35-42.
11. van Oostrum N, De Sutter P, Meys J, Verstraeten H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* 2013;28(7):1809-1815.
12. Yamamoto T, Zhou X, Williams CJ, Hochwalt A, Forney LJ. Bacterial populations in the vaginas of healthy adolescent women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2009;22(1):11-18.