

NHỮNG XU HƯỚNG MỚI TRONG ĐIỀU TRỊ TÁI TẠO NỘI MẠC TỬ CUNG SAU PHẪU THUẬT NỘI SOI TÁCH DÍNH BUỒNG TỬ CUNG

BS. Dương Công Bằng, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

MỞ ĐẦU

Dính buồng tử cung (IUA – intrauterine adhesion) hay hội chứng Asherman là bệnh lý phổ biến, đặc trưng bởi xơ và dính một phần hoặc toàn bộ buồng tử cung và/hoặc cổ tử cung, gây thiếu kinh, vô kinh, đau vùng bụng dưới theo chu kỳ, vô sinh, sảy thai liên tiếp. Phụ nữ có IUA nếu mang thai có nguy cơ nhau tiền đạo, nhau cài răng lược và sinh non.

Mục tiêu điều trị IUA là khôi phục hình dạng buồng tử cung, giảm tỷ lệ tái dính sau phẫu thuật gỡ dính, hỗ trợ hồi phục nội mạc và cải thiện khả năng sinh sản. Gỡ dính bằng kéo (TCRA – transcervical resection of adhesion) qua nội soi buồng tử cung là phương pháp điều trị đầu tay nhưng tỷ lệ tái dính cao, từ 20 – 62,5%^[1]. Dự phòng tái dính, phục hồi chức năng nội mạc để cải thiện kết cục sinh sản là vấn đề bản lề. Bài viết này nhằm mục đích cập nhật những bằng chứng về hiệu quả của các phương pháp can thiệp dự phòng hiện tại và giới thiệu những xu hướng mới trong quản lý IUA.

CÁC BIỆN PHÁP CAN THIỆP DỰ PHÒNG HIỆN TẠI

Điều trị nội khoa

Liệu pháp hormone

Bệnh nhân IUA có tổn thương lớp đáy của nội mạc tử cung và mô lành cũng có thể tổn thương trong TCRA. Estrogen có vai trò

quan trọng trong phục hồi tổn thương: (i) hỗ trợ sửa chữa nội mạc, (ii) cải thiện lượng máu kinh, (iii) giảm nguy cơ tái dính và liệu pháp estrogen sau TCRA là bước không thể thiếu. Hiện chưa có đồng thuận về liều và loại estrogen sử dụng. Hướng dẫn thực hành của Hiệp hội phẫu thuật nội soi ổ bụng trong phụ khoa tại Hoa Kỳ (AAGL) và Hội nội soi trong phụ khoa tại châu Âu (ESGE) cùng đề xuất sử dụng liều 2,5 mg/ngày estrogen chiết xuất từ nước tiểu ngựa liên hợp (CEE) trong 2 đến 3 chu kỳ và có thể kết hợp với progestin hoặc không^[1].

Tác động lên nội mạc tử cung dường như không tăng lên khi tăng liều estrogen. Một nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng (RCT) cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tái dính sau phẫu thuật tách dính khi điều trị với liều 6 mg/ngày hay 2 mg/ngày^[2]. Liều cao estrogen làm tăng nguy cơ biến chứng, nguy hiểm nhất là huyết khối tĩnh mạch. Hiện có ít nghiên cứu về hiệu quả của các đường dùng estrogen khác như chuyển thuốc vào buồng tử cung hoặc sử dụng đường dưới da.

Hormone tăng trưởng

(Growth hormone – GH)

Thụ thể GH cũng có nhiều tại nội mạc tử cung^[3]. GH và estrogen hiệp đồng làm tăng ái lực của thụ thể hormone và thúc đẩy chuyển hóa, tổng hợp các protein cần thiết. GH tác động tăng độ dày nội mạc tử cung và tăng

tươi máu. Kết quả từ một RCT (năm 2019) trên 93 bệnh nhân cho thấy GH làm tăng khả năng tiếp nhận phôi và tỷ lệ có thai ở bệnh nhân có nội mạc tử cung mỏng^[3].

Liệu pháp kháng sinh

Hiện không có bằng chứng về sử dụng liệu pháp kháng sinh thường quy trước, trong và sau phẫu thuật cho bệnh nhân IUA^[1]. Hướng dẫn lâm sàng của Hiệp hội sản phụ khoa Hoa Kỳ (ACOG, năm 2018) không khuyến cáo dùng kháng sinh khi phẫu thuật nội soi buồng tử cung chẩn đoán và điều trị^[4]. Do nguy cơ về giả thuyết của nhiễm trùng thứ phát và là nguyên nhân nguyên phát của IUA nên nhiều phẫu thuật viên vẫn sử dụng kháng sinh trước, trong hoặc cả sau TCRA.

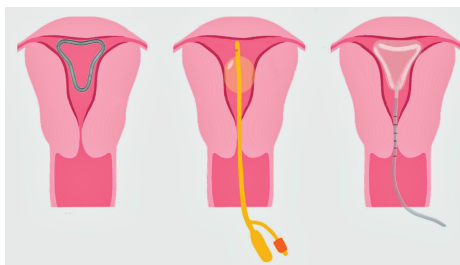
Các phương pháp tạo hàng rào vật lý

Các vật liệu nâng đỡ buồng tử cung tạm thời (Uterine stent/non-degradable scaffold)

Dựa vào nguyên lý IUA chỉ xuất hiện khi 2 mặt của buồng tử cung tiếp xúc với nhau và các vật liệu gồm: dụng cụ tử cung (intrauterine devices – IUDs), ống thông Foley và bóng đồng dạng với buồng tử cung (intrauterine suitable balloons – ISBs). Lựa chọn vật liệu tùy vào phẫu thuật viên, dựa trên đánh giá về mức độ và kiểu dính.

Dụng cụ tử cung

IUD thường dùng để tránh thai, nhưng đã được sử dụng cho bệnh nhân IUA. Tùy vị trí và mức độ dính mà các loại IUD (dạng chữ T, chữ O hoặc hình dạng giống buồng tử cung) được lựa chọn. IUD có bề mặt tiếp xúc giới hạn, khả năng tách thành trước và thành sau không hoàn toàn, nhất là khi dính nhiều. IUD dạng chữ T có chứa đồng không được khuyến cáo do kích thích phản ứng viêm tại chỗ. IUD có thể kết hợp với các liệu pháp khác như liệu pháp hormone, acid hyaluronic hay màng ối; nhưng kết quả second – look và



Hình 1. Các vật liệu nâng đỡ tử cung tạm thời.

(A) Dụng cụ tử cung; (B) Ống thông Foley;

(C) Bóng đồng dạng buồng tử cung (ISB).

theo dõi tỷ lệ mang thai không khác biệt^[1]. Nguy cơ nhiễm trùng nếu đưa IUD vào buồng tử cung sau TCRA khoảng 8%, thậm chí là xuyên cơ. IUD để lại trong buồng tử cung lâu có thể là con đường xâm nhập của tác nhân nhiễm trùng, gây xơ hóa nội mạc.

Ống thông Foley

Ngoài mục đích thông tiểu, ống thông Foley còn được dùng điều trị IUA. So với IUDs, đặt ống thông Foley sau TCRA có nhiều ưu điểm hơn như giảm nhiễm trùng và có hiệu quả với diện tích tổn thương lớn. Sự vượt trội của ống thông Foley so với IUDs được chứng minh bằng một tổng quan hệ thống của tác giả Di Spiezio và cộng sự đăng trên *Tạp san Sản phụ khoa và sinh sản châu Âu* (2016)^[5].

Bóng đồng dạng với buồng tử cung

ISBs giống hình dạng buồng tử cung dùng dự phòng chảy máu sau phẫu thuật và đã được sử dụng phổ biến nhằm giảm IUA thứ phát sau can thiệp buồng tử cung và TCRA. ISBs được đưa vào ngay sau phẫu thuật, với một lượng nước nhằm tách các thành và góc của buồng tử cung ở mức độ phù hợp. Một nghiên cứu trên bệnh nhân IUA mức độ trung bình đến nặng so sánh hiệu quả của ISB và ống thông Foley. Kết quả cho thấy ISBs có hiệu quả hơn ống thông Foley, đặc biệt ở trường hợp nặng^[6]. Chưa có đồng thuận về lượng nước bơm vào ISBs vì: nếu lượng nước

bơm vào ít thì sẽ không đạt hiệu quả nâng đỡ trong khi lượng nhiều thì có nguy cơ tăng áp lực quá mức gây chèn ép nội mạc, thiếu máu, hoại tử và ảnh hưởng đến sửa chữa, tái tạo sau TCRA. Trong tương lai cần có thêm những nghiên cứu để làm rõ vấn đề này.

CÁC XU HƯỚNG MỚI TRONG CAN THIỆP DỰ PHÒNG

Các vật liệu sinh học

Ngoài đặc tính tạo hàng rào cô lập tổn thương, vật liệu sinh học có khả năng tự phân hủy sinh học và một số đặc tính riêng.

Cấy ghép màng ối (Amniotic membrane transplantation – AMT)

Tế bào biểu mô màng ối (Amniotic membrane – AM) tiết ra collagen, yếu tố tăng trưởng, cytokines, acid hyaluronic có vai trò kích hoạt quá trình tăng trưởng, di chuyển của tế bào biểu mô. AM còn có tế bào sinh dưỡng trung mô màng ối người (hAMSCs), là tế bào gốc toàn năng (pluripotent stem cell). AM lần đầu tiên được sử dụng điều trị IUA mức độ trung bình và nặng năm 2006 bằng cách phủ lên phần đầu và phần “bóng cuff” của ống thông Foley 10F và để lại trong buồng tử cung sau TCRA với phần lớn phía dưới “bóng cuff” được cắt bỏ. Đã có bằng chứng cho thấy AMT an toàn, hiệu quả trong dự phòng tái dính, khôi phục lượng máu kinh nhưng không tác động lên tỷ lệ có thai và tỷ lệ sẩy thai tự nhiên^[7]. Trong tương lai, cần có

thêm những nghiên cứu RCT với thời gian theo dõi dài hơn.

Chất nền ngoại bào của bàng quang (UBM)

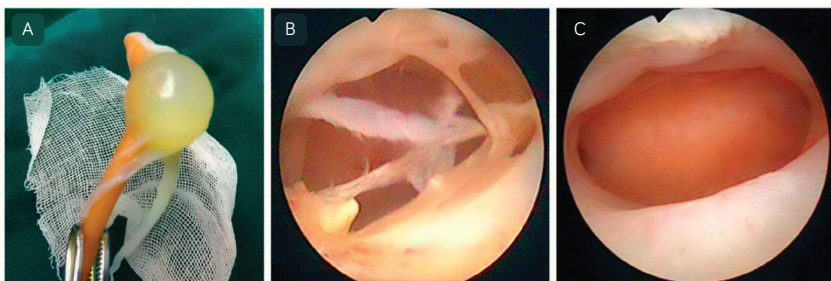
Bàng quang lợn được xử lý để thu được chất nền ngoại bào và màng nền có tác động tạo môi trường hỗ trợ tế bào di chuyển, tăng sinh và điều hòa quá trình hình thành xơ dính. Ngoài ra, UBM có hoạt tính miễn dịch tự nhiên, đề kháng nhiễm khuẩn, cấu trúc 3 chiều của một hàng rào cơ học lý tưởng và khả năng khởi động quá trình tái tạo mô. Bằng chứng in vivo trên chuột IUA thực nghiệm cho thấy sự tái tạo nội mạc hiệu quả, độ dày tăng lên, vùng xơ dính giảm xuống và tăng sinh các tuyến nội tại, cải thiện khả năng tiếp nhận^[7].

Lớp dưới niêm ruột non (SIS)

SIS được tạo thành khi loại bỏ tế bào và giữ lại chất nền ngoại bào của mô dưới niêm ruột non lợn có chứa các yếu tố tăng trưởng và là vật liệu nâng đỡ mô lý tưởng. Nghiên cứu in vivo cho thấy tác động thay đổi thành phần các yếu tố phản ánh khả năng tiếp nhận, tăng đáng kể độ dày nội mạc, giảm tỷ lệ xơ ở mô hình IUA thực nghiệm và có nhiều triển vọng của một vật liệu vừa nâng đỡ, vừa có tác động sinh học^[7].

Acid hyaluronic (HA)

HA có đặc tính là dịch lỏng nên dễ dàn trải đều ra và tạo hàng rào cô lập tổn thương trong khoảng 72 giờ, ngăn dính sau phẫu



Hình 2. Cấy ghép màng ối dự phòng tái dính sau TCRA^[11]

(A) Màng ối bọc phần đầu ống thông Foley; (B) Nội soi buồng tử cung sau 4 tuần, vẫn còn sự hiện diện màng ối. (C) Nội soi buồng tử cung sau 12 tuần, hình dạng bình thường và không còn màng ối.

thuật. HA được dùng dưới dạng liên hợp (CHA – crosslinked hyaluronic acid). Một phân tích gộp cho thấy sử dụng CHA có hiệu quả: giảm tỷ lệ phát sinh IUA = 0,42; KTC 95%, 0,30 – 0,57; P < 0,01); giảm độ nặng IUA (sai khác về trung bình điểm số dính (MD) = -1,29, KTC 95%, -1,73 – 0,84, P < 0,001)^[8]. Hiệu quả của CHA không phụ thuộc loại tổn thương như u xơ cơ tử cung dưới niêm, polyp nội mạc tử cung, vách ngăn tử cung. Tỷ lệ có thai sau TCRA có sử dụng CHA tăng lên (RR = 1,94; KTC 95%, 1,46 – 2,6; P < 0,01)^[8]. Cần thêm những nghiên cứu so sánh hiệu quả của các chế phẩm CHA có nồng độ khác nhau.

Chitosan

Ngoài đặc tính của một hàng rào vật lý, chitosan còn có 2 tác động quan trọng: Đầu tiên, nó kích hoạt tăng trưởng tế bào sợi (fibrocyte), tế bào biểu mô, tế bào nội mô mạch máu và ức chế hình thành mô sẹo, tạo thuận lợi cho quá trình chữa lành tổn thương. Tiếp theo, nó tác động lên khả năng cầm máu và ức chế tăng trưởng của vi khuẩn tại chỗ, giảm nguy cơ nhiễm trùng thứ phát. Chitosan là dẫn xuất của chitin, là một hợp chất rất dồi dào trong tự nhiên như vỏ các loài giáp xác (tôm, cua) và thành tế bào nấm. Hiện chưa có nhiều nghiên cứu trên lâm sàng ở nhóm bệnh nhân IUA^[7].

Cellulose oxy hóa

Cellulose được oxy hóa và trùng hợp thành sợi, dệt thành tấm vật liệu có tên thương mại là INTERCEED. Đây là sản phẩm đầu tiên được Cơ quan quản lý dược phẩm và thuốc Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận dự phòng dính sau mổ. Interceed được cơ thể hấp thu dễ dàng và không có tác động bất lợi lên nội mô. Tác động chống dính của interceed theo cơ chế: (i) tạo hàng rào vật lý, (ii) giảm đáp ứng viêm tại chỗ; (iii) kích thích giải phóng men protease phân giải sợi fibrin, là mắt xích của

quá trình tạo xơ dính; (iv) tăng sinh tuyến, đưa đến cải thiện khả năng tiếp nhận của nội mạc tử cung^[7].

Huyết tương giàu tiểu cầu (Platelets rich plasma – PRP)

Tiểu cầu trong PRP nhiều gấp 3 – 5 lần nồng độ trong huyết tương tươi. PRP chứa yếu tố tăng trưởng, peptide, chemokines, cytokines có khả năng kích thích tăng sinh, biệt hóa tế bào nội mạc hoặc tế bào gốc nội mạc tử cung, khởi động các con đường cận tiết nhằm cải thiện đáp ứng của nội mạc tử cung với hormone và kích hoạt quá trình làm tổ của phôi. Một RCT khảo sát sử dụng PRP cho những bệnh nhân có nội mạc mỏng hay đáp ứng kém với hormone đạt kết quả nội mạc tăng sinh phù hợp hơn và tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ thai lâm sàng đều cao hơn nhóm chứng^[9].

Liệu pháp phóng thích tế bào hoặc phân tử dược chất

Hệ thống phóng thích tế bào gốc

Tế bào gốc có khả năng biệt hóa thành tế bào của nội mạc tử cung và nội mô mạch máu, tiết cytokine điều hòa quá trình chết theo chu trình của tế bào tại vùng tổn thương, nhất là tế bào gốc nội mạc tử cung, đảm bảo nguồn cung tế bào cho sửa chữa và hồi phục. Các nguồn tế bào gốc gồm: tủy xương (BMDSCs), mô mỡ (ADSCs), tế bào ối của người (AMSCs), tế bào dây rốn (UC – MSCs), tế bào nội mạc tử cung (ESCs). Tác động sẽ được tối đa khi kết hợp với hệ thống phóng thích như mảnh ghép collagen, có khả năng phân hủy sinh học, tính tương hợp mô cao và không gây đáp ứng viêm. Một nghiên cứu ở pha I nhằm đánh giá hiệu quả của UC – MSCs phóng thích từ mảnh ghép collagen điều trị cho bệnh nhân vô sinh do IUA tái phát cho kết quả độ dày nội mạc tăng lên, số điểm mức độ dính giảm hơn so với các biện pháp điều trị trước đây^[7]. Ở thời điểm sau 30 tháng theo dõi, có 10/26 bệnh nhân đã có thai.

Hạt heparin – Poloxamer

Estradiol thường được dùng sau TCRA, nhưng nồng độ của dược chất tại nội mạc tử cung thấp; và cấu trúc hạt micelle heparin – poloxamer đóng gói 17β – estradiol bên trong là một hệ thống phóng thích dược chất tại chỗ lý tưởng. Nghiên cứu thực nghiệm trên chuột được sử dụng liệu pháp trên đã mang lại kết quả kích hoạt sự tăng sinh tế bào và ức chế quá trình chết tự nhiên của tế bào, giúp tăng cường quá trình hồi phục tổn thương^[10].

KẾT LUẬN

Tỷ lệ tái phát IUA sau TCRA cao nếu không dự phòng. IUD dạng chữ T hay các loại khác đều không có hiệu quả dự phòng tái dính. Các biện pháp dự phòng hiện tại như hàng rào vật lý (ống thông Foley, bóng đồng dạng tử cung), liệu pháp hormone giúp khôi phục lại hình dạng bình thường của buồng tử cung, cải thiện lượng máu kinh nhưng các vấn đề liên quan đến chức năng của nội mạc chưa được giải quyết. Nghiên cứu về các vật liệu sinh học đã cho kết quả khả quan. Công

nghệ tế bào gốc mở ra cơ hội sửa chữa tổn thương hiệu quả và đạt tính đặc hiệu mô cao, nhưng vẫn cần thêm bằng chứng có giá trị. Trên thực hành lâm sàng, trước khi có được biện pháp điều trị tối ưu thì ý thức về nguy cơ dính buồng tử cung của các thủ thuật, phẫu thuật có liên quan cần được nâng cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Au, A.E.G.S.j.a.u.e, AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE). *Gynecological Surgery*, 2017. 14(1): p. 6.
2. Guo, J, et al, A prospective, randomized, controlled trial comparing two doses of oestrogen therapy after hysteroscopic adhesiolysis to prevent intrauterine adhesion recurrence. *Reproductive biomedicine online*, 2017. 35(5): p. 555 – 561.
3. Cui, N, et al, Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium. *Journal of endocrinological investigation*, 2019. 42: p. 27 – 35.
4. Obstetricians, A.C.o. And Gynecologists, Prevention of infection after gynecologic procedures. *ACOG Practice bulletin no. 195. Obstet Gynecol*, 2018. 131(6): p. E172 – e189.
5. Sardo, A.D.S., et al, Prevention of intrauterine post – surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2016. 203: p. 182 – 192.
6. Zhu, R, et al., Comparison of intrauterine suitable balloon and Foley balloon in the prevention of adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *Biomed Research International*, 2018. 2018.
7. Ma, J, et al., Recent trends in therapeutic strategies for repairing endometrial tissue in intrauterine adhesion. *Biomaterials Research*, 2021. 25(1): p. 1 – 25.
8. Zheng, F., et al., Meta – analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesion after intrauterine operations. *Experimental and therapeutic medicine*, 2020. 19(4): p. 2672 – 2678.
9. Chang, Y., et al., Autologous platelet – rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium. *Medicine*, 2019. 98(3).
10. Yao, Q, et al., Aloe/poloxamer hydrogel as an injectable β – estradiol delivery scaffold with multi – therapeutic effects to promote endometrial regeneration for intrauterine adhesion treatment. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020. 148: p. 105316.