

TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA GEL VI BỌT ExEm TRONG KHẢO SÁT LÒNG TỬ CUNG VÀ ỐNG DẪN TRỨNG

BS. Phạm Thị Phương Anh

Bệnh viện Mỹ Đức Phú Nhuận

Niek Exalto là tác giả đầu tiên sử dụng gel vi bọt trong khảo sát lòng tử cung vào năm 1987. Ông cùng với đồng nghiệp Mark Hans Emanuel, hai người đã phát minh ra gel vi bọt ExEm sử dụng thường quy trong khảo sát ống dẫn trứng sau khi bơm nước vào buồng tử cung. Hiện tại gel vi bọt ExEm được sử dụng rộng rãi trong khảo sát buồng tử cung và ống dẫn trứng trên bệnh nhân ngoại trú.

Những cập nhật mới nhất về độ an toàn, tác dụng phụ của gel vi bọt ExEm trong khảo sát lòng tử cung và tình trạng thông của 2 ống dẫn trứng đã được báo cáo trên nhiều y văn. Tất cả các nguồn tài liệu như PubMed, sách giáo khoa chuyên ngành, các dữ liệu về dược đều công bố đây là một chất vô hại. Các dữ kiện lâm sàng trên người và mô hình động vật thí nghiệm được thu thập, phân nhóm dựa theo thành phần của gel như: glycerol, hydroxyethyl cellulose và nước tinh khiết. Mục tiêu khảo sát là độ độc hại của gel và ảnh hưởng của nó đối với tinh trùng, trứng, sự phát triển của phôi nang, độ giãn nở của buồng tử cung, khảo sát ống dẫn trứng, mức độ đau và ứng dụng trong sản khoa. Kết quả là không có tác dụng bất lợi nào được ghi nhận về độ an toàn của gel vi bọt trên các mô cơ thể người. Sự kết hợp của các chất glycerol, hydroxyethyl cellulose, nước tinh khiết trong gel vi bọt được xem là an toàn trong khảo sát lòng tử cung và ống dẫn trứng. Nếu được ứng dụng trên lâm sàng thì lợi ích hơn hẳn nguy cơ. Để an

toàn nhất thì nên sử dụng gel vi bọt này vào nửa đầu chu kỳ kinh, khi chưa có hiện tượng phóng noãn.

GIỚI THIỆU

ExEm-gel (GynaecologIQ/GISKIT BV, Delft, the Netherlands) được xem là chất thay thế nước dùng trong khảo sát buồng tử cung (GIS) (Exalto và cs, 2007). Yêu cầu cần thiết khi khảo sát một khoang trong cơ thể là có thể dễ dàng bơm chất dịch đó vào cơ thể để tách hai lớp của khoang rỗng ra, ngoài ra có thể có độ tương phản tốt để quan sát các bất thường cấu trúc (Goldstein, 2010). Hiện tại, gel ExEm tỏ ra ưu thế hơn về độ tương phản so với nước muối sinh lý. Ngoài ra, đây cũng là một kỹ thuật khảo sát buồng tử cung ít gây bất tiện nhất cho bệnh nhân (Bij de Vaate và cs, 2010).

ExEm-foam (gel vi bọt) (GynaecologIQ/GISKIT BV, Delft, the Netherlands) được dùng trong siêu âm sử dụng vi bọt khảo sát buồng tử cung và ống dẫn trứng – hysterosalpingo-foam sonography (HyFoSy) nhằm thay thế các kỹ thuật như hysterosalpingo-contrast sonography (HyCoSy) và hysterosalpingography (HSG) (Emanuel và Exalto, 2011; Emanuel và cs, 2012; Van Schoubroeck và cs, 2013).

ExEm-foam (GynaecologIQ/GISKIT BV) được tạo bởi sự pha trộn giữa gel và nước tinh khiết. Loại gel này được nén chặt trong một ống kín, có nắp mở nhỏ. Khi mở nắp ống chứa gel

này ra, áp suất hạ, khí sẽ hòa vào dung dịch này tạo các bóng khí nhỏ. Chính các bóng khí nhỏ này đã tạo nên các vi bọt, các vi bọt này có thể tồn tại vài phút đủ tạo sự tương phản trong khảo sát ống dẫn trứng. Theo các ghi nhận từ thực tế, các vi bọt này có thể tạo hình ảnh tương phản trong ống dẫn trứng ít nhất là 1 phút. Nếu không quan sát thấy 2 ống dẫn trứng thì khả năng là ống dẫn trứng đã tắc. Lượng gel vi bọt sau khi thoát qua ống dẫn trứng sẽ vào khoang bụng và được cơ thể tự hấp thụ.

ExEm-gel (GynaecologIQ/GISKIT BV) chứa glycerol (GL Y), hydroxyethyl cellulose (HEC) và nước tinh khiết. Các thành phần trên đều tuân thủ theo tiêu chuẩn của dược điển quốc tế - international Pharmacopeia (USP, BP, Ph.Eur). Độ nhớt của gel ít nhất là 1.800 (mPa.s) và độ pH từ 5,0 – 7,5. Gel không chứa các hoạt chất như lidocaine và chlorhexidine (Instillagel, Farco-Pharma GmbH, Köln, Germany; Urogliss, Pharmazeutische Fabrik Montavitz GmbH, Absam/Tirol, Austria), chlorhexidine alone (Endosgel, Farco-Pharma GmbH, Köln, Germany) và các loại hóa chất khác (KY Jelly, Johnson and Johnson, New Brunswick, New Jersey, USA). Những loại gel vừa kể trên được dùng trong bôi trơn ống thông tiểu, ống nội soi, ống thông khí quản trong gây mê, bôi trơn âm đạo. (Bressel and Staube, 1968; Doherty, 1999). Hiện tại có vài ca báo cáo về phản ứng dị ứng với thành phần chlorhexidine trong các gel kể trên (TOXNET, 2013).

Cho đến thời điểm hiện tại, chưa ghi nhận báo cáo nào về phản ứng bất lợi của các thành phần có trong ExEm-gel. Đây được xem là chất an toàn trong khảo sát hệ sinh sản nữ.

Thu thập dữ liệu, phương pháp nghiên cứu

Dữ liệu được thu thập từ y văn công bố trên PubMed, sách chuyên ngành, các dữ liệu về dược được công bố bởi các nhà sản xuất ExEm®-gel và ExEm®-foam (Farco-Pharma GmbH, Köln, Germany and GynaecologIQ/GISKIT BV, Delft, the Netherlands).

Các dữ kiện lâm sàng thu thập trên người và mô hình động vật thí nghiệm được thu thập và phân nhóm dựa theo thành phần của gel như: glycerol, hydroxyethyl cellulose và nước tinh khiết. Mục tiêu khảo sát là độ độc hại của gel và ảnh hưởng của nó đối với tinh trùng, trứng, sự phát triển của các phôi nang, độ giãn nở của buồng tử cung, khảo sát ống dẫn trứng, mức độ đau và khả năng ứng dụng sản khoa.

KẾT QUẢ

Glycerol

Glycerol, còn gọi là glycerin, là chất trong suốt, không màu, không mùi, có độ nhớt tương đương nước. Chất này được hình thành trong cơ thể như là kết quả của quá trình chuyển hóa bình thường. Glycerol là thành phần quan trọng của màng tế bào, là tiền chất để tổng hợp phospholipid, tri-glyceride trong gan và mô mỡ. Chất này được chuyển hóa tại cơ và tế bào mỡ (Van Hall và cs, 2002). Đây là chất được sử dụng rộng rãi trong các thành phần dược hiện nay.

Trong các công thức dược phẩm, glycerol được sử dụng chủ yếu cho các đặc tính làm ẩm và làm mềm. Trong các dung dịch uống và công thức tiêm, glycerol được sử dụng chủ yếu như một chất làm tăng dung môi và độ nhớt. Glycerol từ lâu đã được biết đến như một loại thuốc nhuận tràng có tác dụng khử nước thẩm thấu. Glycerol được sử dụng trong thuốc nhỏ tai, kem thủy lực và hỗn hợp. Ứng dụng tiêm tĩnh mạch có hiệu quả trong việc giảm áp lực nội sọ cao liên quan đến đột quỵ, nhồi máu não, hội chứng Reye và các khối u của hệ thống thần kinh trung ương (Berger và cs, 2005). Glycerol cũng có hiệu quả trong điều trị phù não do chấn thương não, cũng như viêm màng não do vi khuẩn (Van de Beek và cs, 2012). Tác dụng phụ tiềm tàng chỉ được nhìn thấy trong trường hợp dùng liều cao: tán huyết nội mạch, tăng huyết áp và rối loạn nhịp tim, nhức đầu, tăng đường huyết, buồn nôn và nôn, nhiễm độc thận và hạ kali máu (Rowe và cs, 2009). Nó cũng được sử dụng để bảo tồn giác mạc của người hiến (Chen và cs, 2010).

Các tác động bất lợi chủ yếu được gây ra bởi các yếu tố khử nước. Vì ít độc đối với tế bào phúc mạc hơn glucose, nên glycerol cũng được sử dụng trong dịch lọc màng bụng. Do đó, đây là một tác nhân thẩm thấu hiệu quả mà không gây tổn thương trung mô cấp tính (Smit và cs, 2000). Trong các nghiên cứu trong ống nghiệm về tác dụng của GLY trên các tế bào trung biểu mô màng bụng của con người, sự tương thích sinh học thích hợp của GLY cũng đã được ghi nhận, giảm dần so với glucose (Witowski và Knapowski, 1994).

Hydroxyethyl cellulose

Hydroxyethyl cellulose là một hợp chất hóa học hữu cơ có nguồn gốc từ cellulose, là một loại polymer không tan trong nước, có tính tương thích sinh học và phân hủy sinh học, được biết đến từ đầu thế kỷ trước (Kamel và cs, 2008; Reese và cs, 1950). Nó thể hiện dưới dạng màu nâu nhạt, dạng kem hoặc bột hút ẩm màu trắng, không mùi và không vị. Sau khi xem xét dữ liệu về sử dụng lâm sàng ở người và dữ liệu về tình trạng động vật, bao gồm cả nghiên cứu về tiềm năng mạch cho chó, HEC được coi là không độc hại. Trong điều trị táo bón, HEC được biết đến là một loại thuốc nhuận tràng hiệu quả. Hydroxyethyl cellulose cũng được sử dụng như một chất trong viên nang để đưa thuốc vào đường tiêu hóa và như một lớp phủ viên. Hydroxyethyl cellulose có mặt trong các chế phẩm bôi trơn cho mắt khô, chăm sóc kính áp tròng và khô miệng (Nilforoushan và cs, 2005). Polymer này cũng đã được sử dụng trong phúc mạc để giảm sự hình thành độ bám dính (Falk và cs, 1998). Hydroxyethyl cellulose có mặt trong clysters, và đã được sử dụng để làm giảm phản ứng mô cục bộ (Elam và Elam, 1993). Trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng lớn gần đây ($n = 772$), người ta đã kết luận rằng gel HEC thích hợp làm giả được cho nghiên cứu lâm sàng về thuốc diệt vi khuẩn âm đạo (Richardson và cs, 2013). Không có sự khác biệt nào giữa gel HEC và các loại gel khác về an toàn cho bộ phận sinh dục,

kết quả mang thai hoặc các bệnh lây truyền qua đường tình dục. Ngoài ra, Tiến và cộng sự đã kết luận rằng gel HEC âm đạo có các đặc tính vật lý đầy đủ và an toàn, không phải là chất diệt vi khuẩn để phòng ngừa lây truyền virus suy giảm miễn dịch ở người (Tiến và cs, 2005).

Nước tinh khiết

Nước tinh khiết, đã có trong gel và được thêm vào để tạo bột, là một loại nước chất lượng tốt được dùng phổ biến trong dược điển quốc tế. Nó là một chất lỏng trong suốt, không màu, không mùi được sử dụng làm dung môi. Nước tinh khiết được điều chế từ nước uống, thu được bằng cách chưng cất, xử lý trao đổi ion, thẩm thấu ngược hoặc quy trình phù hợp khác. Nó có độ pH từ 5 đến 7, và được coi là an toàn trong các môi trường nội mạch, ổ bụng.

Xét nghiệm độc tính

Độc tính toàn thân cấp tính của gel đã được thử nghiệm trong BIOSERV analytikund medizininprodukte GmbH tại Rostock, Đức. Môi trường chiết có cực và vô cực được điều chế từ gel được tiêm vào tĩnh mạch đuôi của 5 con chuột 12 tháng tuổi khỏe mạnh. Điều này không gây ra bất kỳ phản ứng độc hại nào trong khoảng thời gian 72 giờ. Các miếng dán tấm gel được dán vào da của 3 con thỏ. Không có kích ứng được xác định theo chỉ số kích thích chính. Hơn nữa, với thử nghiệm độ nhạy của miếng dán kín ở 10 con chuột lang, có thể chứng minh rằng gel không gây ra bất kỳ sự nhạy cảm nào. Không có thiệt hại nghiêm trọng về độc tính sinh học được gây ra bởi gel đối với lớp tế bào đơn và không có sự ức chế tăng trưởng xảy ra đối với nguyên bào sợi chuột (Báo cáo độc tính, 2007). Độc tính di truyền đã được thử nghiệm trong cùng phòng thí nghiệm bằng cách sử dụng xét nghiệm lymphoma chuột và xét nghiệm salmonella typhimurium. Với các xét nghiệm này, không có chất nào có nguồn gốc gây ra nhiễm độc gen. Vật liệu được thử nghiệm không gây ra bất kỳ phản ứng nội bào nào. Không thấy tan máu gián

tiếp đáng kể, và xét nghiệm khả năng tan máu không dẫn đến sự biến dạng của đông máu (Báo cáo độc tính gen, 2009). Sự tái hấp thu HEC của các tế bào trung biểu mô đã được thử nghiệm trong ống nghiệm bằng cách nhỏ bột trên một lớp tế bào trung mô của người và đo nồng độ hấp thu. Sau 48 giờ, chỉ có thể phát hiện tàn dư nhỏ của HEC (Thử nghiệm tái hấp thu, 2013).

ẢNH HƯỞNG TRÊN TINH TRÙNG

Hoạt tính diệt tinh trùng và độc tính tế bào của gel HEC đã được chứng minh trong một nghiên cứu trong ống nghiệm, sử dụng tế bào tinh trùng của con người (Tiến và cs, 2005). Trái ngược với KY Jelly (Johnson và Johnson), không thấy tác dụng gây hại đáng kể nào của gel HEC đối với sự di động của tinh trùng, ngay cả sau khi ủ 60 phút. Được biết từ một nghiên cứu khác (Shimonovitz và cs, 1994) rằng gel siêu âm trong âm đạo có thể làm giảm khả năng vận động của tinh trùng và do đó, không nên sử dụng các gel này làm chất bôi trơn cho đầu dò siêu âm âm đạo trong quá trình theo dõi canh nang trứng. Trong bảo quản lạnh các tế bào tinh trùng của con người, GLY thường được sử dụng làm chất bảo vệ lạnh thẩm thấu (Agca và Critser, 2002; Benson và cs, 2012). Tuy nhiên, vì gel và bột được sử dụng ở bệnh nhân vô sinh, nên kiểm tra tác động của các dung dịch gel khác nhau đối với độc tính và khả năng vận động của tế bào tinh trùng trong tương lai gần hơn là dựa vào dữ liệu nghiên cứu về từng thành phần của gel này.

ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ PHÁT TRIỂN TẾ BÀO TRỨNG VÀ PHÔI NANG

Mặc dù tác dụng của gel đối với tế bào trứng cũng thú vị như tác dụng đối với tế bào tinh trùng, nhưng chúng rất khó nghiên cứu vì tế bào trứng của con người có sẵn rất ít. Trong một nghiên cứu gần đây về bảo quản lạnh của nang noãn và nuôi cấy nang trứng thứ cấp, GLY đã được sử dụng thành công như một chất bảo quản lạnh (Ting và cs, 2013). Tuy nhiên, để bảo quản lạnh tế bào trứng và nang trứng của con người,

dimethylsulfoxide được ưa thích hơn GLY vì tỷ lệ phân bào tốt hơn sau khi thụ tinh (Fabbri, 2006). Sự phát triển của phôi nang không bị ảnh hưởng bởi gel, như đã được thử nghiệm trên phôi chuột đông lạnh (Tucker, 2010). Ống thông GIS (GynaecologIQ / GISKIT BV, Delft, Hà Lan) cũng được chứng minh là không độc hại trong cùng một xét nghiệm thử nghiệm phôi chuột. Cho đến nay, chưa có dị tật thai nào được báo cáo khi sử dụng GLY hoặc HEC (TOXNET, 2013).

KHẢO SÁT ĐỘ CĂNG CỦA BUỒNG TỬ CUNG

Khảo sát hình dạng và tình trạng căng của khoang tử cung bằng gel được mô tả lần đầu tiên trong một nghiên cứu về nội soi buồng tử cung (van Roessel và cs, 1987). Trong nghiên cứu này, người ta đã sử dụng 32% dextran 70 (Hyskon, Pharmac Laboratory, Piscataway, New Jersey, USA). Trong một công bố khác, Gel-KHSG (Kohlenhydrat-Sol-Gel) đã được sử dụng (Klug, 1991). Sau đó, SIS đã phát triển như một kỹ thuật chẩn đoán rộng rãi (de Kroon và cs, 2004; Goldstein, 2010). Trong báo cáo đầu tiên về GIS, một chế phẩm gel GLY / HEC vô trùng cũng đã được sử dụng cũng có chứa capocaine và chlorhexidine (Exalto và cs, 2007). Một nghiên cứu cho thấy hai chất này có nguy cơ gây ra biến chứng tim và phản ứng dị ứng (Rijksen và Spaans, 2009). Độ an toàn của GIS và HyFoSy sau đó đã được cải thiện bằng cách bỏ qua capocaine và chlorhexidine trong gel CE hay ExEm gel (Emanuel và Exalto, 2011; Emanuel và cs, 2012; Van den Bosch và cs, 2011b; Van Schoubroeck và cs, 2013). Sau hơn 60.000 trường hợp thủ thuật dùng ExEm gel, không có phản ứng dị ứng hoặc nhiễm trùng nào được báo cáo.

TÌNH TRẠNG THÔNG CỦA ỐNG DẪN TRỨNG

Khảo sát tình trạng thông của hai ống dẫn trứng là một phần của đánh giá vô sinh nữ. GIS đã được chứng minh là có độ chính xác tương tự

như HSG, mà bệnh nhân không bị phơi nhiễm với phóng xạ (Lim và cs, 2011; Luciano và cs, 2011). Trong một nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, người ta đã kết luận rằng siêu âm buồng tử cung và ống dẫn trứng có dùng chất tương phản là một xét nghiệm sàng lọc chấp nhận được đối với bệnh nhân hiếm muộn, với ưu điểm tiềm năng là đưa ra đánh giá toàn diện, đơn giản về phương pháp, hiệu quả về chi phí và thời gian (Saunders và cs, 2011). Một chất thường được sử dụng cho HyCoSy là Echovist (Bayer Schering Pharma AG, Berlin, Đức), một loại huyền phù của các vi hạt galactose hòa tan, hiện không còn được sử dụng. Một chất mới với sự kết hợp giữa không khí và nước muối đã được sử dụng thay thế (Spalding và cs, 1997). Sự phát triển của HyFoSy với bọt đóng vai trò thay thế thích hợp cho HyCoSy với Echovist (Bayer Schering Pharma AG) hoặc nước muối (Emanuel và Exalto, 2011; Emanuel và cs, 2012; Van Schoubroeck và cs, 2013).

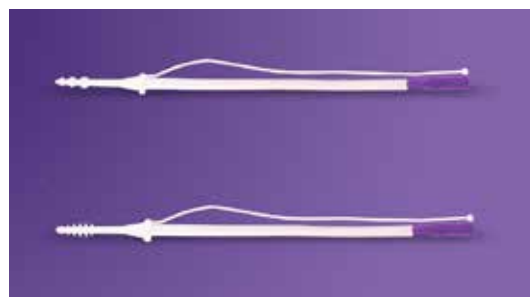
TÌNH TRẠNG ĐAU

Người ta biết rằng việc áp dụng thuốc cản quang trong tử cung có thể gây khó chịu, thậm chí là đau. Điều này có thể là do sự căng giãn của cổ tử cung, do bóng cổ định căng chèn ép và sự làm đầy nhanh chóng khoang tử cung dưới áp lực quá cao. Những người có kinh nghiệm với HSG biết rằng cơn đau có thể tránh được bằng cách bơm đầy khoang tử cung mà không sử dụng áp lực cao. Một khó khăn thứ hai nữa là trong trường hợp SIS, có hiện tượng triệt tiêu tín hiệu màu khi sử dụng Power Doppler trong đánh giá nội mạc tử cung; Tuy nhiên, GIS không ảnh hưởng đến tín hiệu Power Doppler trong polyp nội mạc tử cung. (Van den Bosch và cộng sự, 2011a). HyCoSy với Echovist (Bayer Schering Pharma AG) và HSG được chấp nhận tốt như nhau trong các trường hợp điều trị ngoại trú để xác định mức độ tổn thương của ống dẫn trứng (Ayida và cs, 1996). Khả năng dung nạp của HyCoSy với nước muối đã được thử nghiệm trong một nghiên cứu lớn trên 483 bệnh nhân (Savelli và cộng sự, 2009). Trong một nghiên

cứu khác, cảm giác đau gây ra bởi độ ẩm khác nhau của các chất tương phản (nước muối vô trùng và Echovist, Bayer Schering Pharma AG) đã được so sánh (Fenzl, 2012). Echovist (Bayer Schering Pharma AG) gây ra đau ít hơn đáng kể về mặt thống kê so với nước muối vô trùng có cùng nhiệt độ. Nhiệt độ chịu đựng tốt nhất cho bệnh nhân là ở nhiệt độ cơ thể. Một số nghiên cứu đã sử dụng gel HEC và GLY có chứa lidocaine và chlorhexidine làm thuốc gây tê tại chỗ trước khi tiến hành chẩn đoán và điều trị, mà không có tác dụng giảm đau như mong muốn (Zilbert, 2002). Một trường hợp đã được báo cáo ở Hà Lan về ngừng tim xảy ra sau khi sử dụng GIS với 16 ml Instillagel (Farco-Pharma GmbH) (Rijksen và Spaans, 2009). Rõ ràng là cơn đau liên quan đến thủ thuật đã không giảm bằng cách thêm chất gây tê vào gel trong cả GIS, nội soi buồng tử cung, SIS hoặc HSG (Frishman và cs, 2004; Guney và cs, 2007; Van den Bosch và cs, 2011b). Như vậy có thể kết luận, không có lý do nào cho việc sử dụng thuốc gây tê trong tử cung để giảm đau.

KINH NGHIỆM CÁ NHÂN

Trong hơn 250 trường hợp, ống thông đặc biệt có ống cổ tử cung hoạt động hoàn hảo và ít đau hơn so với việc sử dụng ống thông tiêu, ống thông bóng hoặc cốc chân không (Hình 1). Sau khi đặt ống thông vào cổ tử cung, chúng ta bắt đầu truyền một ít gel hoặc bọt để quan sát sự khuếch tán. Trong quá trình phát triển ban đầu của kỹ



Hình 1. Dụng cụ ống thông với thiết kế đặc biệt dùng trong siêu âm bơm gel và gel vi bọt trong khảo sát buồng tử cung, ống dẫn trứng.

thuật HyFoSy, người ta thấy rằng pha loãng gel với nước tinh khiết so với nước muối tốt hơn để tạo bọt và bệnh nhân cảm thấy đỡ đau hơn. Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng gần đây so sánh HyFoSy với hysterosalpingogram truyền thống, kết quả cho thấy HyFoSy có thang điểm đau thấp hơn (Dreyer và cs, 2014).

ỨNG DỤNG SẢN KHOA

Trong một nghiên cứu mù đôi ngẫu nhiên cho thấy gel HEC không ảnh hưởng đến hiệu quả của prostaglandin oestradiol trong khi tiêm truyền cổ tử cung, âm đạo và màng ối (Chatterjee và cs, 1991). Gel HEC được sử dụng như một chất dẫn âm trong siêu âm đánh giá cổ tử cung khi mang thai (OoiBrien và cs, 2003). Trong một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, sử dụng mặc dù không thường xuyên gel sản khoa có chứa HEC và GLY trong đánh giá độ mở của cổ tử cung, kết quả cho thấy rút ngắn đáng kể giai đoạn thứ hai của chuyển dạ.

THẢO LUẬN

Sự ra đời của GIS đã làm tăng mối lo ngại về độ an toàn (Exalto và cs, 2007). Một cuộc khảo sát về tính toàn vẹn của đáy chậu (Schaub và cs, 2008). Không có tác dụng phụ của gel được công bố sau 6 năm sử dụng. Mặt khác, nhiều thông tin hơn dự kiến đã có sẵn về việc không thấy tác dụng bất lợi của các thành phần có trong gel trên các mô khác nhau của con người. Vì gel được sử dụng để khảo sát khoang tử cung trong các thủ thuật chẩn đoán, người ta đã tìm kiếm ảnh hưởng trực tiếp từ các thành phần của GLY và HEC trên các mô khác nhau của đường sinh dục nữ. Hiệu quả khử nước thẩm thấu của GLY là thuộc tính chính, khi được sử dụng cho các tác dụng bảo vệ mô hệ thống và tại chỗ (Van de Beek và cs, 2012). Nghiên cứu cho thấy HEC ít hút ẩm hơn và không tìm thấy tác dụng phụ hoặc phản ứng mô không phù hợp; HEC cũng đã được sử dụng như một giả dược (Richardson và cs, 2013). Trong nhiều năm, GLY và HEC đã được sử dụng cho các ứng dụng trong mạch

máu, đường tiêu hóa, trong phúc mạc, trong tử cung và tại chỗ. Không có phản ứng dị ứng nào được mô tả.

Các thử nghiệm trên động vật về độc tính hệ thống và độc tính của gel đã được thực hiện, không có mối lo ngại nào về an toàn (Báo cáo độc tính gen, 2009; Báo cáo độc tính, 2007). Hydroxyethyl cellulose đã được các tế bào trung mô của con người hấp thụ trong vòng 48 giờ ở một thử nghiệm trong ống nghiệm (Thử nghiệm tái hấp thu, 2013). Các nghiên cứu về sự tái hấp thu in-vivo vẫn chưa có sẵn. Việc sử dụng bọt để khảo sát ống dẫn trứng ở bệnh nhân vô sinh làm nổi bật sự cần thiết phải xem xét ảnh hưởng của các thành phần trên tế bào tinh trùng, tế bào trứng và hợp tử. Mặc dù HEC không ảnh hưởng đến khả năng vận động của tinh trùng và GLY được sử dụng trong bảo quản lạnh tế bào tinh trùng người, nhưng cần nghiên cứu về độc tính và khả năng vận động của tinh trùng trước khi kết luận rằng bọt này an toàn cho tế bào tinh trùng (Benson và cs, 2012; Shimonovitz và cs, 1994). Điều quan trọng là gel không ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi nang, như đã được thử nghiệm trong phôi chuột đông lạnh một tế bào (Tucker, 2010). Các dữ liệu thu thập được cho thấy gel tương đối an toàn. Tuy nhiên, vì các khía cạnh an toàn trong điều trị vô sinh là vô cùng quan trọng, chiến lược an toàn nhất là hạn chế dùng gel vào giai đoạn tiền rụng trứng.

Tác dụng phụ của GIS và HyFoSy được đề cập trong thực hành thường quy là cơn đau do co bóp tử cung, phản ứng vận mạch, mất dịch và ra ít huyết âm đạo. Những tác dụng phụ này không khác biệt so với các thủ thuật chẩn đoán khác. Ưu điểm của việc sử dụng gel là làm đầy khoang tử cung từ từ, và giữ áp suất làm đầy thấp, đây là cách tiếp cận tốt nhất để tránh đau. Có đủ bằng chứng để kết luận rằng không có lý do nào cho việc sử dụng thuốc bôi capocaine trong tử cung để giảm đau.

Mời xem tiếp
ở trang 74

Kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) được thực hiện cho tất cả các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm. Chuyên viên phôi học phân loại noãn theo giai đoạn mầm, kỳ giữa I hay kỳ giữa II (dựa vào sự hiện diện của thể cực) và quyết định có thụ tinh sau 17 – 20 giờ sau thủ thuật dựa vào số lượng noãn có 2 tiền nhân. Tỷ lệ thụ tinh là tổng số noãn được thụ tinh chia cho số lượng noãn kỳ giữa II. Phôi được theo dõi số lượng tế bào và chất lượng hình thái (1 = tốt nhất đến 5 = tệ nhất) vào ngày 3. Phôi đạt 6 – 8 tế bào vào ngày 3 được xem là phân chia tốc độ bình thường, trong khi những phôi có ≤ 5 tế bào và ≥ 9 tế bào được xếp là phân chia chậm hoặc tăng tốc. Trong phân tích nghiên cứu, các tác giả xếp những phôi có chất lượng cao nếu chúng có ít nhất 8 tế bào vào ngày 3 và chất lượng hình thái là 1 hoặc 2 điểm. Bệnh nhân được chuyển tối đa 4 phôi, theo Quy định pháp luật Hy Lạp về hướng dẫn chuyển phôi (Greek National Authority of Assisted Reproduction; Law 3305/01/2005; <http://eaiya.gov.gr/en/law-fek/>).

Xác định có thai khi nồng độ β -hCG > 20 IU/l đo được sau 14 – 21 ngày sau lấy noãn. Có

thai lâm sàng được xác định khi có sự xác nhận của siêu âm là có thai trong lòng tử cung (ít nhất 1 túi phôi và có tim thai ở tuần thứ 6 của thai kỳ) và tỷ lệ sinh sống khi đứa bé được sinh ra hoặc thai kỳ kéo dài trên 24 tuần. Tất cả những thông tin lâm sàng, bao gồm chẩn đoán vô sinh, nồng độ nội tiết tố và phác đồ điều trị đều được tóm tắt từ bệnh án điện tử của bệnh nhân. Kết quả ban đầu là việc cấy phôi, thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống, trong khi dự trữ buồng trứng, tỷ lệ thụ tinh và các chỉ số chất lượng phôi được sử dụng như kết quả trung gian.

(còn tiếp kỳ 2)

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Afeiche MC, Chiu YH, Gaskins AJ, Williams PL, Souter I, Wright DL, Hauser R, Chavarro JE and Team ES (2016). Dairy intake in relation to in vitro fertilization outcomes among women from a fertility clinic. *Hum Reprod*, 31, 563-71.
2. Braga DP, Halpern G, Setti AS, Figueira RC, Iaconelli, A., Jr. & Borges, E., Jr. 2015. The impact of food intake and social habits on embryo quality and the likelihood of blastocyst formation. *Reprod Biomed Online*, 31, 30-8.
3. Broughton, D. E. & Moley, K. H. 2017. Obesity And Female Infertility: Potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*, 107, 840-847.
4. Diamanti-Kandarakis, E., Dattilo, M., Macut, D., Duntas, L., Gonos, E. S., Goulis, D. G., Gantenbein, C. K., Kapetanou, M., Koukkou, E., Lambrinoudaki, I., Michalaki, M., Eftekhar-Nader, S., Pasquali, R., Peppas, M., Tzaneta, M., Vassiliadou, E., Vryonidou, A. & Combo Endo, T. 2017. Mechanisms in endocrinology: aging and anti-aging: A combo-endocrinology overview. *Eur J Endocrinol*, 176, r283-r308.
5. Garruti, G., De Palo, R. & De Angelis, M. 2017. Weighing the Impact of Diet and Lifestyle on Female Reproductive Function. *Curr Med Chem Online*. available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28521685> accessed may 17.

Tiếp theo
trang 64

TÍNH AN TOÀN VÀ TÁC DỤNG PHỤ CỦA GEL VI BỌT ExEm

Tóm lại, dữ liệu về an toàn cũng như tác dụng phụ của gel và bột đáng tin cậy, ủng hộ trong ứng dụng lâm sàng vì lợi ích vượt trội nguy cơ. Sử dụng HEC và GLY được coi là an toàn trong các trường hợp áp dụng bơm vào trong tử cung, qua ống dẫn trứng vào khoang bụng, thậm chí nếu thoát vào trong mạch máu trong một vài trường hợp hiếm gặp. Phản ứng dị ứng và tác dụng phụ chưa được báo cáo. Tuy nhiên, phải thận trọng, hạn chế dùng gel vào giai đoạn tiền rụng trứng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benson JJ, Woods EJ, Walters EM, Critter JK, 2012. The cryo- biology of spermatozoa. *Theriogenology* 78, 1682–1699.

2. Dreyer K, Out R, Hompes PGA, Mijatovic V, 2014. Hysterosalpingo-Foam Sonography (HyFoSy): a less painful procedure for tubal patency testing during fertility work-up compared to (serial) hysterosalpingography. A Randomised Controlled Trial. *Fertil. Steril.* doi:10.1016/j.fertnstert.2014.05. 042; pii: S0015-0282(14)00505-6, [Epub ahead of print].
3. Resorption Test, 2013. Resorption test of hydroxyethyl cellulose by mesothelial ceels in vitro, BioTeSys GMBH, Esslingen. Code No. BTS 703/13.
4. Richardson BA, Kelly C, Ramjee G, Fleming T, Makanani B, Roberts S, Musara P, Mkandawire N, Moench T, Coletti A, Soto-Torres L, Karim S.A., 2013. For the HPTN 035 Study Team. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 63, 120–125.
5. Saunders RD, Shwayder JM, Nakajima ST, 2011. Current methods of tubal patency assessment. *Fertil. Steril.* 95, 2171– 2179.
6. Ting AY, Yeoman RR, Campos JR, Lawson MS, Mullen SF, Fahy GM, Zelinski MB, 2013. Morphological and functional preservation of pre-antral follicles after vitrification of macaque ovarian tissue in a closed system. *Hum. Reprod.* 28, 1267 – 1279.
7. TOXNET, 2013. Toxicology data network, Toxline search. <http://toxnet.nlm.nih.gov>.
8. Van de Beek D, Brouwer MC, Thwaites GE, Tunkel AR, 2012. Advances in treatment of bacterial meningitis. *Lancet* 380, 1693– 1702.
9. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Luts J, Bignardi T, Condous G, Epstein E, Leone FP, Testa AC., Valentin, L., Van Huffel, S., Bourne, T., Timmerman, D., 2011a. Effect of gel-instillation sonography on Doppler ultrasound findings in endometrial polyps. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 38, 355–359.
10. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Daemen A, Domali E, Vandenbroucke V, De Moor B, Deprest J, Timmerman D, 2011b. Lidocaine does not reduce pain perception during gel instillation sonography or subsequent office hysteroscopy: results of a randomized trial. *Gynecol. Obstet. Invest.* 71, 236–239.