

HIỂM MUỘN DO BẤT THƯỜNG TINH TRÙNG

LÝ DO

Buổi học nhóm này giúp sinh viên hiểu được quá trình sinh tinh trùng, bao gồm hai tiến trình sinh tinh trùng từ các tế bào nguồn dòng tinh (spermatogenesis) và tiến trình biệt hóa từ tinh tử tròn thành tinh trùng (spermiogenesis). Buổi học cũng giúp sinh viên hiểu được vai trò của các tế bào nâng đỡ (Sertoli) và của các tế bào mô kẽ tinh hoàn (Leydig) trong quá trình sinh tinh, dưới sự chi phối của trục hạ đồi-tuyến yên-tinh hoàn.

MỤC TIÊU

1. Trình bày được cấu trúc mô học của tinh hoàn và của biểu mô tinh
2. Trình bày được vai trò của tế bào Sertoli và của tế bào Leydig trong quá trình sinh tinh
3. Áp dụng được kiến thức về trục hạ đồi-tuyến yên-tinh hoàn để giải thích cơ chế tác động của clomiphene citrate trong cải thiện bất thường về chất lượng của tinh dịch

TÀI LIỆU THAM KHẢO

Sinh viên phải học những tài liệu hướng dẫn dưới đây trước khi vào buổi học nhóm

Tài liệu tiếng Việt

1. Lê Văn Cường và cộng sự (2015) Giải Phẫu Học hệ thống, Nhà xuất bản Y Học
2. Mô học (2016), PGS. Trần Công Toại, NXB Đại học quốc gia TP. Hồ Chí Minh

Tài liệu tiếng Anh

Marieb E. M. (1992), "Reproductive System", Human Anatomy and Physiology, The Belljamine/Cummings Publishing Company, Inc

Sinh viên hãy đọc tài liệu và tìm hiểu các thuật ngữ: sinh tinh trùng, tinh dịch đồ là gì ?

CA LÂM SÀNG

Vợ chồng chị X. và anh Y. đến khám vì hiếm muộn. Họ đã mong con từ 5 năm qua.

Năm nay, chị X. đã 35 tuổi và chị chưa từng mang thai. Anh Y. hiện đã 47 tuổi, đã từng có một đời vợ nhưng họ không có con chung sau nhiều năm chung sống. Anh Y. cho biết rằng sau khi ly dị với anh, thì người vợ đầu đã lập gia đình mới, và hiện đã có 2 con.

Khai thác không có tiền sử bị viêm tinh hoàn. Anh Y. đã thực hiện khảo sát định lượng nội tiết ghi nhận nồng độ FSH máu ở mức bình thường-thấp (3,0 IU/L); LH máu cũng ở mức bình thường-thấp (2,3 IU/L); nồng độ Testosterone ở mức bình thường. Tinh dịch đồ cho thấy thể tích xuất tinh bình thường (4 mL); nhưng mật độ tinh trùng thấp (10 triệu/mL); với tỉ lệ di động tiến tới thấp (11%). Khám thần kinh và hình ảnh không ghi nhận tổn thương thực thể ở vùng sàn sọ.

Thăm dò về phía chị Y. xác nhận rằng hoạt động của trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng là bình thường; không có bất thường của tử cung và vòi Fallope. Không có bằng chứng của nhiễm hay di chứng của nhiễm *Chlamydia trachomatis*.

...

Người ta tư vấn cho anh Y. rằng anh cần phải được điều trị với nội tiết tố. Họ đã đưa ra một số giải pháp, rồi đề nghị anh nên bắt đầu với việc thử dùng clomiphene citrate hàng ngày. Định lượng FSH một thời gian ngắn sau khi bắt đầu liệu pháp với clomiphene citrate cho thấy nồng độ của FSH và của LH cùng được "bình thường hóa".

...

Hai tháng sau, khi chưa đến hẹn kiểm tra lại tinh dịch đồ thì chị X. đã thông báo rằng họ đã có thai. Phần còn lại của thai kỳ diễn tiến hoàn toàn bình thường, và họ đã có một bé gái khỏe mạnh đủ tháng.

Các thuốc có thể dùng
- CL (sơ giới thích)
- FSH ngoại sinh: máu tiền
- testosterone → estradiol → có estrogen feedback neg

...

Khi đã biết tin vui, nhưng để yên tâm rằng mình “đã khỏi bệnh”, anh Y. vẫn đi thử lại tinh dịch đồ theo hẹn. Kết quả cho thấy rằng mật độ tinh trùng là 86 triệu/mL, với tỉ lệ di động tiến tới 63%; tức ở trên mức chuẩn tối thiểu của WHO.

Anh Y. nêu thắc mắc rằng anh muốn duy trì hiệu quả của điều trị, nhưng không biết rằng việc kéo dài thêm điều trị hiện tại có cần thiết hay không?

...

CÂU HỎI THẢO LUẬN

1. Trong phân đoạn đầu, hãy tìm và giải thích mối liên quan giữa các kết quả định lượng nội tiết và kết quả phân tích tinh dịch. Từ đó hãy cho biết rằng bạn có thể dùng (các) loại hormone ngoại sinh nào để cải thiện kết quả phân tích tinh dịch.
2. Trong phân đoạn thứ nhì, hãy giải thích vì sao việc dùng clomiphene citrate (một chất ức chế cạnh tranh với estrogen trên thụ thể GCPR của estrogen ở tầng trên của trục) lại có thể bình thường hóa được kết quả định lượng nội tiết.
3. Cũng trong phân đoạn thứ nhì, giải pháp thứ nhì mà các bác sĩ có nhắc đến, nhưng chưa thực hiện là giải pháp nào? Vì sao họ không giải pháp đó như giải pháp ưu tiên?
4. Trong phân đoạn ba, hãy cho biết rằng có phải vợ anh Y. có thai là do “chất lượng tinh trùng được cải thiện” hay chẳng qua là do “bác sĩ ăn may”?
5. Trong phân đoạn bốn hãy trả lời câu hỏi của anh Y. về việc nên hay không nên tiếp tục điều trị với clomiphene citrate?

ĐÁP ÁN

1. **Câu 1:** Hãy vận dụng kiến thức về sự sinh tinh trùng để giải thích nguyên nhân tinh trùng bất thường ở anh Y.

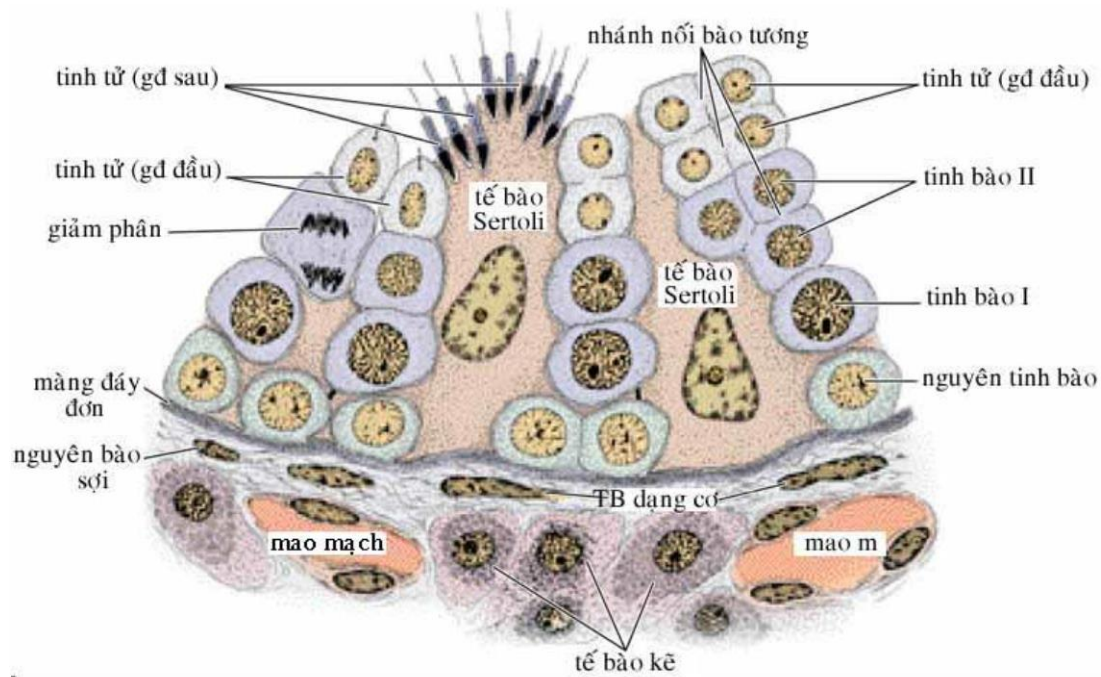
Quá trình sinh tinh trùng xảy ra tại biểu mô tinh của ống sinh tinh. Biểu mô tinh có 2 loại tế bào: **tế bào Sertoli** (Sertoli cell) hay **tế bào nâng đỡ** (supporting cell) và các **tế bào dòng tinh** (spermatogenic lineage).

Quá trình sản xuất tinh trùng được gọi là **quá trình tạo tinh trùng** (spermatogenesis) bao gồm các lần nguyên phân và giảm phân, và khâu cuối cùng là biệt hóa tạo tinh trùng, còn được gọi là **quá trình phát triển tinh trùng** (spermiogenesis). Ở người đàn ông trưởng thành, tế bào dòng tinh gồm có: tinh nguyên bào, tinh bào I, tinh bào II, tinh tử (tiền tinh trùng) và tinh trùng.

Bình thường FSH được sản xuất từ tuyến yên có vai trò như một chất kích thích nguyên phát tế bào Sertoli, từ đó, thúc đẩy quá trình tạo tinh nguyên bào B và sinh tinh trùng trong ống sinh tinh. Sau khi được khởi động, thì tiến trình này sẽ tiếp tục chịu sự chi phối của testosterone từ tế bào Leyding.

Trường hợp anh Y có nồng độ FSH thấp, do đó, nghi ngờ anh Y có bất thường tinh trùng do thiếu kích thích của FSH từ tuyến yên.

- vì ưu tiên
- vì tránh tác dụng phụ
- k' duy cũng c' ảnh hưởng chất lượng cuộc sống nì, testosterone của ông hay bị



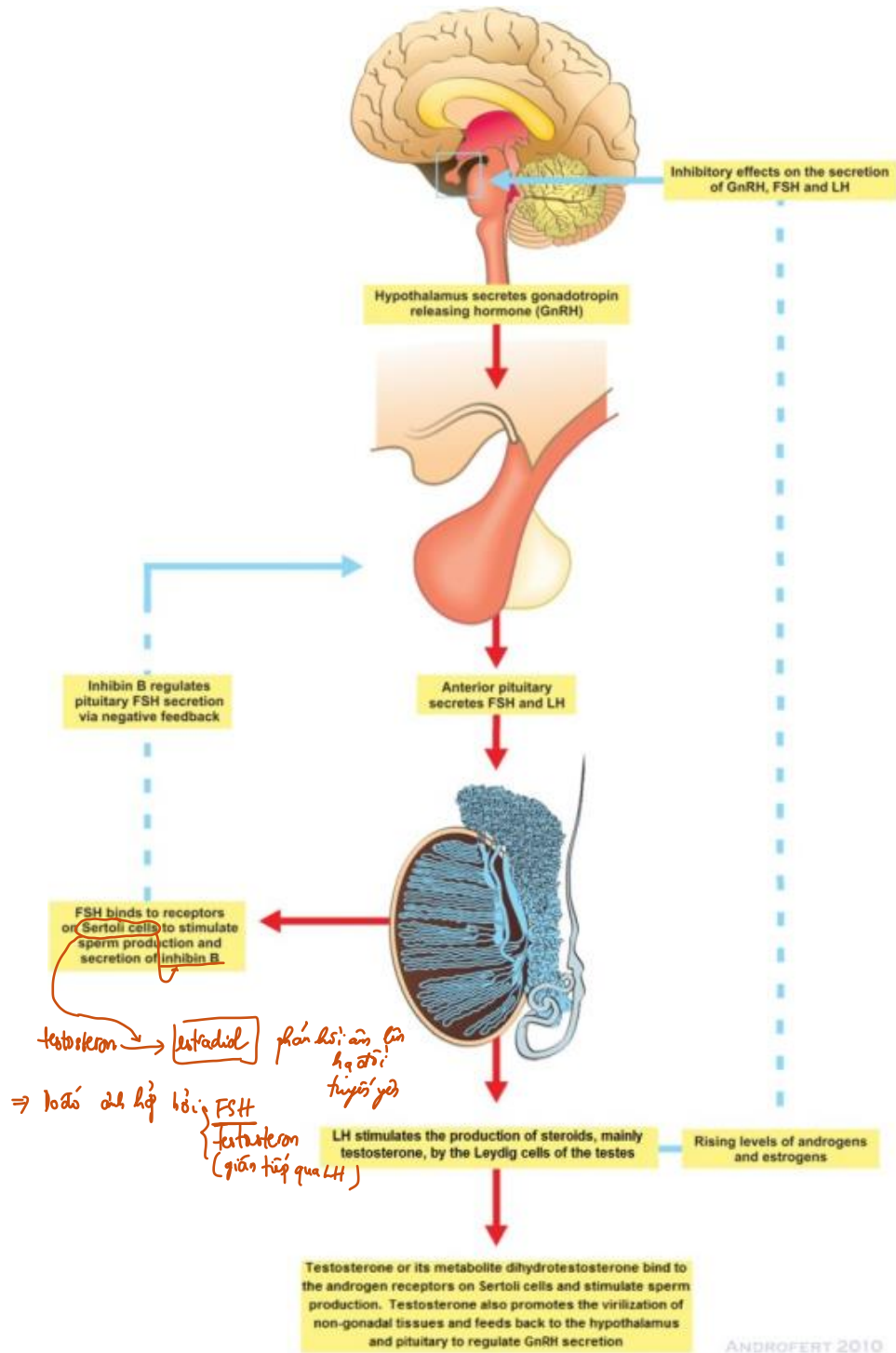
Hình 1: Biểu mô tinh với mô liên kết bao quanh. Biểu mô tinh được tạo nên bởi 2 loại tế bào: tế bào dòng tinh và tế bào nâng đỡ Sertoli

- Tuất sản và chỉ ngược không qua estradiol*
2. **Câu 2:** Hãy vận dụng kiến thức về trục hạ đồi - tuyến yên - tinh hoàn để giải thích cơ chế tác động của clomiphene citrate trong điều trị tình trùng bất thường.

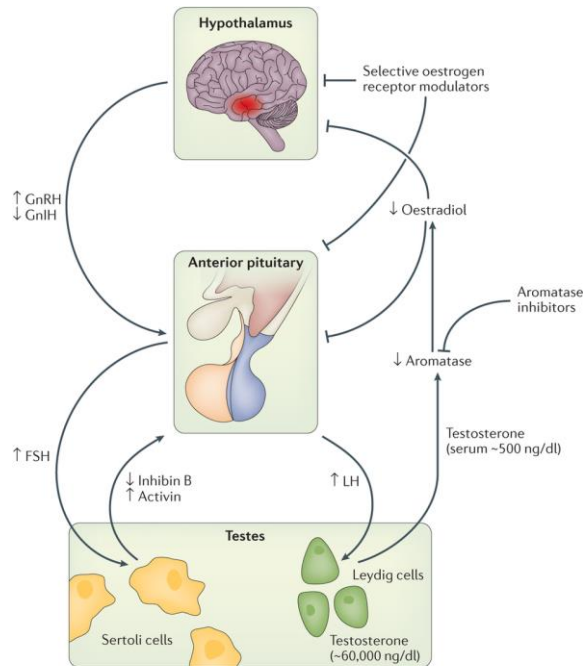
ức chế cạnh tranh thụ thể estrogen tại vùng hạ đồi → tuyến yên ↑ tiết FSH, LH

Clomiphene citrate (CC) là chất điều hòa chọn lọc thụ thể estrogen. CC cạnh tranh với estrogen ở vị trí thụ thể GCPR của estrogen tại vùng dưới đồi và tuyến yên, ngăn chặn phản hồi âm của estrogen được sản xuất từ tế bào Leydig ở tinh hoàn. Kết quả sau cùng là tuyến yên bị kích thích sản xuất một lượng lớn FSH lẫn LH nội sinh. Sau đó, FSH kích thích quá trình tạo tinh trùng, còn LH kích thích tế bào Leydig.

CC đơn giản và không gây hại cho người đàn ông. Đánh giá tinh dịch đồ, FSH, LH và testosterone trước và lặp lại nhiều lần trong quá trình điều trị CC. Đánh giá lần cuối xem CC có hiệu quả không được thực hiện ở thời điểm 90 ngày từ ngày bắt đầu điều trị.



Hình 2: Trục hạ đồi-tuyến yên-tinh hoàn.



Nature Reviews | Urology

Hình 3. Cơ chế tác động của Clomiphene citrate trên trục hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng tinh hoàn

3. Câu 3: Có thể dùng FSH ngoại sinh như một giải pháp điều trị?

Có thể dùng FSH ngoại sinh để điều trị, tuy nhiên, đây là một loại thuốc tiêm và đắt tiền. Cần cân nhắc về chi phí-hiệu quả khi điều trị. Một số trường hợp phải dùng kèm với hCG.

4. Câu 4: Một chu kỳ sinh tinh trùng kéo dài khoảng 3 tháng, tại sao tinh trùng có cải thiện và người vợ có thai chỉ sau 2 tháng điều trị clomiphene citrate?

Thứ nhất là hiệu quả của CC trong cải thiện sinh tinh là rõ ràng, điều này cải thiện probability có thai của cặp vợ chồng mà không cần đến sự “bình thường hóa” của kết quả tinh dịch đồ. Thứ nhì là 90 ngày chỉ là một thời gian tương đối. Thật ra, một chu kỳ sinh tinh trùng được tính dựa trên số lần xuất tinh hơn là khoảng thời gian tuyệt đối. Cặp vợ chồng này có tần suất giao hợp thường xuyên hơn nên thai kỳ xảy ra sau 60 ngày thay vì 90 ngày.

5. Câu 5: Nếu sau này cặp vợ chồng muốn có thêm con thì có cần duy trì CC từ bây giờ cho người chồng?

Thứ nhất là tình trạng hiếm muộn này không được xác nhận rõ ràng là hypo-hypo, vì thế, điều trị CC trong trường hợp này vẫn mang tính empirical. Hơn nữa, anh Y. hoàn toàn không có than phiền về chức năng cương dương, tức không có bất thường chức năng tế bào Leydig. Thêm vào đó, CC mặc dù ít có hại nhưng vẫn có thể có tác dụng phụ như mờ mắt, khô miệng, nhức đầu, thay đổi tâm tính, thỉnh thoảng có cơn bốc hỏa. Các tác dụng phụ sẽ hết khi ngưng điều trị. Sau khi ngưng CC, tinh trùng sẽ quay trở lại như trước điều trị vào khoảng 3 tháng sau. Căn cứ vào các lập luận trên, việc kéo dài CC là không cần thiết. Cũng có thể nghĩ đến một alternative option khác “cho chắc ăn” là trữ lạnh tinh trùng, phòng khi sản sinh tinh trùng bị “mất đi” về sau (mà không dự báo được).

./.HẾT./.