

CHẤT CHỐNG OXY HÓA: QUAN ĐIỂM TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM

Mai Bá Tiến Dũng

Bệnh viện Bình Dân



TÓM TẮT

Nguyên nhân vô sinh nam khoảng 45-50%, với những tiến bộ trong y học chẩn đoán và điều trị vô sinh nam bằng phẫu thuật cũng như thụ tinh trong ống nghiệm để có một phôi phát triển tốt thì vấn đề chất lượng tinh trùng cần phải được quan tâm điều trị. Vai trò của tác nhân gây oxy hóa (ROS: reactive oxygen species) và cân bằng oxy hóa đã được đặt ra, sự mất cân bằng giữa tác nhân gây oxy hóa và hệ thống khử oxy hóa của cơ thể gây ra tổn thương tinh trùng qua cơ chế thay đổi tính ổn định màng tế bào, tổn thương DNA của tinh trùng và gia tăng quá trình chết tế bào theo chương trình của tinh trùng. Quá trình này sẽ dẫn đến sự bất thường của tinh trùng và gây vô sinh.

Điều trị các chất oxy hóa kết hợp (L-Carnitin, L-Arginin, Coenzyme Q10, Vitamin E, Zinc, Folic acid, Glutathione, Selenium) giúp cải thiện chất lượng tinh trùng về mật độ, di chuyển, tiến tới cũng như hình thái học của tinh trùng, cải thiện chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng, cải thiện tỷ lệ có thai tự nhiên và cải thiện tỷ lệ trẻ sinh sống.

Vai trò của chất oxy hóa điều trị vô sinh nam không thể thay thế phẫu thuật trong điều trị giãn tĩnh mạch tinh, thông nối đường dẫn tinh, tạo hình cơ quan sinh dục ...

Cần khuyến cáo sử dụng các chất chống oxy hóa như là một biện pháp hỗ trợ trong quá trình điều trị vô sinh nam.

Từ khóa: vô sinh nam, chất chống oxy hóa, tác nhân gây oxy hóa, mất cân bằng quá trình oxy hóa.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo định nghĩa của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO), một cặp vợ chồng sau khi lập gia đình một năm, không áp dụng bất kỳ biện pháp kế hoạch hóa gia đình nào mà vẫn không có con, thì được xếp vào nhóm vô sinh.

Theo thống kê của Tổ chức Y tế thế giới, cứ 100 cặp vợ chồng vô sinh thì nguyên nhân do vợ là 40%, do chồng là 30%, do cả hai người đều có bệnh là 20% và 10% không rõ nguyên nhân^[31].

Hiện tại chúng ta có thể tìm ra các nguyên nhân về vô sinh như: vô sinh do tắc đường dẫn tinh, vô sinh do giãn tĩnh mạch tinh, vô sinh do bất thường cơ quan sinh dục, vô sinh do bất thường về nhiễm sắc thể... nhưng hầu hết tất cả các trường hợp do bất thường về chất lượng tinh trùng^[14]. Vô sinh nam cũng bị ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường như: hóa chất, tia xạ, kim loại nặng, nhiệt độ, thói quen như thuốc lá, bia rượu, các chất gây nghiện cũng như nhiễm trùng tiết niệu^[9,18,28,30].

Đặc biệt vai trò của phản ứng oxy hóa của cơ thể trước các tác nhân gây hại đến tinh trùng đã được đề cập trong các nghiên cứu trong hai mươi lăm năm qua. Màng tế bào của tinh trùng đặc biệt dễ tổn thương trước tác nhân oxy hóa vì cấu trúc đặc trưng chứa các chất béo không bão hòa và nhân tế bào chứa một lượng nhỏ enzyme có khả năng trung hòa các tác nhân gây oxy hóa tế bào. Điều này dẫn đến thay đổi tính thấm của màng tế bào, bất hoạt enzyme màng tế bào, cấu trúc DNA bị tổn thương và quá trình chết của tế bào^[2].

Hậu quả của mất cân bằng giữa hệ thống bảo vệ chống oxy hóa của cơ thể (antioxidant system) và tác nhân gây oxy hóa tế bào (ROS: reactive oxygen species) là giảm số lượng tinh trùng, di chuyển và bất thường về hình dạng^[2,3,33]. Khoảng 25% trường hợp vô sinh nam có tăng ROS và giảm đáng kể chất chống oxy hóa. Ngoài việc thực hiện phẫu thuật nối thông đường dẫn tinh, cột tinh mạch tinh vi phẫu, phẫu thuật tạo hình đường sinh dục ... thì vấn đề sử dụng các chất chống oxy hóa cũng cần phải đề cập trong điều trị vô sinh nam^[19,25,29].

VAI TRÒ CỦA ROS TRONG PHÁT TRIỂN CỦA TINH TRÙNG

Một trong những nguồn sản sinh ROS là tế bào tinh trùng. Từ trong những giai đoạn sớm của quá trình biệt hóa tế bào mầm nguyên thủy thành tinh trùng đã có sản sinh một lượng nhỏ ROS và đóng vai trò đóng gói nhiễm sắc thể của tinh trùng, điều chỉnh số lượng tế bào sinh tinh, điều chỉnh quá trình thoái triển của tế bào^[10]. Trong giai đoạn biệt hóa của tinh trùng, ROS đóng vai trò quan trọng việc hoạt hóa cực đầu, phản ứng của acrosome, ổn định ty thể và di động của tinh trùng^[4]. Đồng thời ROS thể hiện vai trò của tín hiệu sinh học, điều này chứng minh qua tác động trên những vị trí hoạt hóa enzyme trên màng tế bào và trên ty thể.

Tuy nhiên việc gia tăng ROS có thể dẫn đến mất cân bằng oxy hóa (OS: oxidative stress), tác động xấu

lên tinh trùng và gây vô sinh nam. Mất cân bằng oxy hóa có thể gây vô sinh nam theo các cơ chế: (1) Gây tổn thương màng tinh trùng, do đó làm giảm khả năng di động và khả năng thụ tinh của tinh trùng; (2) Gây tổn thương ADN của tinh trùng dẫn đến giảm khả năng thụ tinh và ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi sau khi thụ tinh; (3) Tăng quá trình thoái triển của tinh trùng. Qua đó, tăng ROS có thể làm giảm khả năng sinh sản của nam giới, ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của phôi và thai nhi sau này. Nhiều chứng cứ khoa học cho thấy mất cân bằng oxy hóa (oxidative stress) là nguyên nhân phổ biến nhất gây nên sự phân mảnh ADN tinh trùng^[5,12].

VAI TRÒ CHẤT CHỐNG OXY HÓA TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM

Hệ thống chống oxy hóa trong tinh dịch của nam giới bao gồm: hệ thống men và hệ thống chống oxy hóa không thuộc hệ thống men.

Hệ thống men ^[23,26]

- **Superoxide dismutase (SOD):** Xúc tác kim loại chuyển hóa bao gồm đồng và kẽm;
- **Catalase:** Tác động hoạt hóa cực đầu của tinh trùng và chuyển hóa các gốc oxy hóa thành oxy và nước.
- **Glutathione:** Hệ thống trên ty thể, nhân tế bào, bảo vệ nhiễm sắc thể của tinh trùng tránh bị oxy hóa, bảo vệ quá trình phân hủy màng tế bào bởi chặn quá trình phân hủy lipid.

Bảng 1. Các nguyên nhân gây mất cân bằng oxy hóa có tác động đến tinh trùng và gây vô sinh nam^[3,4,9,30].

Tình trạng lâm sàng	Testosterone (ng/dL)
Lối sống	Môi trường
– Hút thuốc lá	– Ô nhiễm
– Dinh dưỡng không hợp lý	– Kim loại nặng
– Căng thẳng tâm lý	– Nhiệt độ
– Béo phì	– Các hóa chất công nghiệp nhựa
– Nghiện rượu	– Hóa chất
– Tuổi	
Nhiễm trùng	Miễn dịch
– Nhiễm trùng toàn thân	– Viêm tiền liệt tuyến
– Nhiễm trùng tiết niệu	– Triệt sản
	– Xoắn tinh hoàn
Tại tinh hoàn	Bệnh mạn tính
Không rõ nguyên nhân	Tác động ngoại ý: do thuốc, trữ lạnh tinh trùng

Hệ thống chống oxy hóa không thuộc hệ thống men

- **Vitamin A:** Là một chất chống oxy hóa tự nhiên, đóng vai trò ổn định màng tế bào, sự thiếu hụt vitamin A gây ra tình trạng giảm di động của tinh trùng^[13].
- **Vitamin E:** Tan trong chất béo và chủ yếu trên màng tế bào. Vai trò của vitamin E xem như chất ngăn cản quá trình tác động của ROS trong thay đổi oxy hóa lipid của màng tế bào, bảo vệ màng tế bào và giảm sản xuất ROS. Sử dụng vitamin E trong nghiên cứu cải thiện số lượng và tăng tính di động của tinh trùng^[17].
- **Selenium:** vì chất đóng vai trò quan trọng phát triển tinh hoàn, sinh tổng hợp tinh trùng, di chuyển của tinh trùng và chức năng của tinh trùng. Thiếu hụt selenium gây ra teo tinh hoàn, xơ hóa ống sinh tinh, rối loạn sinh tổng hợp tinh trùng và đặc biệt trưởng thành tinh trùng tại mào tinh. Khi kết hợp với selenium với vitamin E sẽ cải thiện đáng kể độ di động của tinh trùng và giảm tổn thương DNA của tinh trùng^[16].
- **Vitamin C:** Với đặc điểm mật độ trong tinh dịch tăng gấp 10 lần nồng độ trong huyết thanh. Vitamin C đóng vai trò quan trọng bảo vệ DNA của tinh trùng trước tấn công của ROS. Thiếu hụt vitamin C được chứng minh trên những bệnh nhân dị dạng và giảm số lượng tinh trùng, đặc biệt những bệnh nhân hút thuốc lá thì sự thiếu hụt vitamin C thể hiện rất rõ trên tinh dịch đồ^[8]. Kết hợp vitamin C và E đã chứng minh cải thiện sinh tổng hợp tinh trùng và giảm những tác động của mất cân bằng oxy hóa^[6].
- **Vai trò của kẽm:** Kẽm tham gia trong cấu trúc của 200 men trong cơ thể trong quá trình sinh tổng hợp nucleic và protein, rất quan trọng trong quá trình phân chia tế bào. Nồng độ của kẽm, đồng và selenium trong tinh dịch có liên quan đến chất lượng tinh trùng^[7].
- **Glucathion:** Đóng vai trò bảo vệ màng tế bào do chống lại quá trình oxy hóa lipid. Thiết hụt glucathion dẫn đến tổn thương vùng cổ của tinh trùng và gây ra rối loạn di chuyển của tinh trùng. Một tiền chất của glucathion là N-acetyl-cysteine, cũng cải thiện tính di động của tinh trùng và chống lại quá trình oxy hóa.^[15,22]

ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM VỚI CÁC HỢP CHẤT CHỐNG OXY HÓA

Trong nghiên cứu được thực hiện trong thời gian từ 2006-2008 tại Trung tâm Hiếm muộn tại Viena với 120 bệnh nhân nam chẩn đoán vô sinh nam do bất thường tinh dịch đồ. Tất cả bệnh nhân này được điều trị với hợp chất (L-Carnitin, L-Arginin, Coenzyme Q10, Vitamin E, Zinc, Folic acid, Glutathione, Selenium) liên tục trong 3 tháng. Kết thúc nghiên cứu đã cho thấy những kết quả rất khích lệ: mật độ tinh trùng cải thiện +80,54%, thể tích tinh dịch tăng +24,05%, tinh trùng tiến tới +115,3%, cải thiện hình thái học tinh trùng +24,91% – đặc biệt có 21 trường hợp có thai^[21].

Nghiên cứu của Markus Lipovac^[20] thực hiện trên 67 bệnh nhân nam bất thường về tinh dịch đồ trong thời gian 2007-2010 tại Trung tâm Hiếm muộn tại Viena. Tất cả bệnh nhân này được điều trị với hợp chất* (L-Carnitin, L-Arginin, Coenzyme Q10, Vitamin E, Zinc, Folic acid, Glutathione, Selenium) liên tục trong ba tháng, kết quả nhận thấy chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng cao bất thường có thể là nguyên nhân vô sinh nam. Khi điều trị với các chất chống oxy hóa thì cải thiện được chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng giúp 74,6% bệnh nhân ở nhóm điều trị đã đạt được sự toàn vẹn DNA tinh trùng, chỉ số gắn kết hyalunan tăng 19,7% và cải thiện hình thái học của tinh trùng.

Ross và cộng sự^[24] xem xét cẩn thận những nghiên cứu lâm sàng sử dụng các chất oxy hóa trong việc điều trị vô sinh nam để cải thiện chất lượng tinh trùng và tỷ lệ có thai tự nhiên. Tổng kết có 17 nghiên cứu thực hiện trên 1.665 bệnh nhân nam điều trị vô sinh nam với chất chống oxy hóa so sánh với giả được hoặc không điều trị. Kết quả nhận được là: 14 nghiên cứu chứng minh được cải thiện chất lượng tinh trùng, mật độ tinh trùng và hình dạng tinh trùng và có 10 nghiên cứu cho thấy cải thiện tỷ lệ có thai tự nhiên.

Gharagozloo và cộng sự^[11] thu thập 20 thử nghiệm lâm sàng đánh giá hiệu quả của các thuốc chống oxy hóa trên chỉ số phân mảnh DNA của tinh trùng cũng như giảm chỉ số mất cân bằng oxy hóa. Tổng kết các nghiên cứu này cho thấy 95% các báo cáo cho thấy cải thiện tốt các chỉ số phân

mảnh DNA tinh trùng, cải thiện cân bằng oxy hóa sau khi điều trị. Tuy nhiên các nghiên cứu này có nhược điểm số lượng mẫu nhỏ, tập trung ở nhóm bất thường về số lượng tinh trùng.

Zinni và cộng sự^[32] đã tổng kết 24 thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng về việc sử dụng các chất chống oxy hóa (vitamin C, vitamin E, selenium, zinc, folic acid, N-acetyl-cysteine, L-carnitine, L-acetyl carnitine, N-acetyl-cysteine) dạng kết hợp. Kết quả cho các nhận định sau: 18 nghiên cứu cho thấy cải thiện tốt tinh dịch đồ, giảm tỷ lệ tổn thương DNA của tinh trùng và tăng tỷ lệ có thai.

Showell và cộng sự^[27] tổng kết trong thư viện dữ liệu Cochrane với 34 thử nghiệm lâm sàng với 2.876 cặp vợ chồng thụ tinh ống nghiệm – người chồng được bổ sung các chất chống oxy hóa. Đánh giá kết quả với tỷ lệ trẻ sinh sống, tỷ lệ đậu thai, tỷ lệ sảy thai, cải thiện các chỉ số về tinh trùng (chỉ số phân mảnh tinh trùng, mật độ tinh trùng, hình thái, di động của tinh trùng) đồng thời ghi nhận các tác dụng có hại của thuốc. Tác giả nhận định tỷ lệ có thai - trẻ sinh sống cải thiện có ý nghĩa thống kê khi thực hiện kỹ thuật thụ tinh ống nghiệm nếu người chồng được bổ sung các chất chống oxy hóa.

Hiện tại có rất nhiều nghiên cứu chứng minh tính hiệu quả của các chất chống oxy hóa trong điều trị vô sinh nam, tuy nhiên cần thêm nghiên cứu với cỡ mẫu lớn, đa trung tâm, nghiên cứu mù đôi, ngẫu nhiên trên nhiều đối tượng với những tiêu chí khác nhau về tinh dịch đồ cũng như các chỉ số có thai, tỷ lệ sinh sống...

KẾT LUẬN

Với cụm từ “chất chống oxy hóa điều trị vô sinh nam” trong thư viện PubMed chúng ta có 41.000 bài báo cáo về tính hiệu quả khi điều trị vô sinh nam. Các nghiên cứu đã chứng minh được cải thiện chất lượng tinh trùng, giảm tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng cũng như tăng tỷ lệ có thai tự nhiên, tăng tỷ lệ có thai khi thực hiện thụ tinh ống nghiệm, tăng tỷ lệ trẻ sinh sống. Vai trò các chất chống oxy hóa trong điều trị vô sinh nam được thể hiện qua: ổn định màng tế bào, giảm tổn thương DNA của tinh trùng, cải thiện quá trình chết theo chương trình của tế bào.

Tuy nhiên, cần phải chẩn đoán chính xác các nguyên nhân gây vô sinh nam, loại bỏ các tác động của các tác nhân gây oxy hóa nội sinh cũng như ngoại sinh. Vai trò của các chất chống oxy hóa không thể thay thế vai trò điều trị ngoại khoa: vì phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh, vì phẫu nối ống dẫn tinh, phẫu thuật điều trị bế tắc đường dẫn tinh, phẫu thuật tạo hình cơ quan sinh dục nam ...

Trong những năm gần đây, trên thế giới ngày càng có nhiều nghiên cứu về ảnh hưởng của mất cân bằng oxy hóa và phân mảnh DNA của tinh trùng lên vô sinh nam. Nhiều ứng dụng vào thực tiễn lâm sàng để chẩn đoán, theo dõi và điều trị hiếm muộn nam. Tuy nhiên, vấn đề này ít được quan tâm và nghiên cứu ở Việt Nam, do vậy cần phối hợp nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn với nhiều đối tượng khác nhau.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agarwal A and Sekhon LH. The role of antioxidant therapy in the treatment of male infertility. *Hum Fertil (Camb)*. 2010; 13: 217-225.
2. Agarwal A, Sharma RK, Desai NR, Prabakaran S, Tavares A and Sabanegh E. Role of oxidative stress in pathogenesis of varicocele and infertility. *Urology*. 2009; 73: 461-469.
3. Aitken RJ, De Iulius GN, Finnie JM, Hedges A and McLachlan RJ. Analysis of the relationships between oxidative stress, DNA damage and sperm vitality in a patient population: development of diagnostic criteria. *Hum Reprod*. 2010; 25: 2415-2426.
4. Aitken RJ. The Amoroso Lecture. The human spermatozoon-a cell in crisis? *J Reprod Fertil*. 1999; 115: 1-7.
5. Aziz N, Saleh RA, Sharma RK, et al. Novel association between sperm reactive oxygen species production, sperm morphological defects, and the sperm deformity index. *Fertil Steril*. 2004; 81: 349-354.
6. Baker HW, Brindle J, Irvine DS and Aitken RJ. Protective effect of antioxidants on the impairment of sperm motility by activated polymorphonuclear leukocytes. *Fertil Steril*. 1996; 65: 411-419.
7. Colagar AH, Marzoni ET and Chaichi MJ. Zinc levels in seminal plasma are associated with sperm quality in fertile and infertile men. *Nutr Res*. 2009; 29: 82-88.
8. Dawson EB, Harris WA, Teter MC and Powell LC. Effect of ascorbic acid supplementation on the sperm quality of smokers. *Fertil Steril*. 1992; 58: 1034-1039.
9. De Celis R, Pedron-Nuevo N and Feria-Velasco A. Toxicology of male reproduction in animals and humans. *Arch Androl*. 1996; 37: 201-218.
10. Fisher HM and Aitken RJ. Comparative analysis of the ability of precursor germ cells and epididymal spermatozoa to generate reactive oxygen metabolites. *J Exp Zool*. 1997; 277: 390-400.
11. Gharagozloo P and Aitken RJ. The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod*. 2011; 26: 1628-1640.
12. Gomez E, Buckingham DW, Brindle J, Lanzafame J, Irvine DS and Aitken RJ. Development of an image analysis system to monitor the retention of residual cytoplasm by human spermatozoa: correlation with biochemical markers of the cytoplasmic space, oxidative stress, and sperm function. *J Androl*. 1996; 17: 276-287.
13. Hogarth CA and Griswold MD. The key role of vitamin A in spermatogenesis. *J Clin Invest*. 2010; 120: 956-962.
14. Hull MG, Glazener CM, Kelly NJ, Conway DI, Foster PA, Hinton RA, et al. Population study of causes, treatment, and outcome of infertility. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985; 291: 1693-1697.
15. Irvine DS. Glutathione as a treatment for male infertility. *Rev Reprod*. 1996; 1: 6-12.
16. Keskes-Ammar L, Feki-Chakroun N, Rebai T, et al. Sperm oxidative stress and the effect of an oral vitamin E and selenium supplement on semen quality in infertile men. *Arch Androl*. 2003; 49: 83-94.
17. Kessopoulou E, Powers HJ, Sharma KK, Pearson MJ, Russel JM, Cookell D, et al. A double-blind randomized placebo cross-over controlled trial using the antioxidant vitamin E to treat reactive oxygen species associated male infertility. *Fertil Steril*. 1995; 64: 825-831.
18. Lahdetie J. Occupation - and exposure - related studies on human sperm. *J Occup Environ Med*. 1995; 37: 922-930.
19. Lewis SE, Sterling ES, Young IS and Thompson W. Comparison of individual antioxidants of sperm and seminal plasma in fertile and infertile men. *Fertil Steril*. 1997; 67: 142-147.
20. Lipovac M, Bodner F, Schütz A, Kurz H, Riedl C, Mair J, Imhof M. Increased hyaluronan acid binding ability of spermatozoa indicating a better maturity, morphology, and higher DNA integrity after micronutrient supplementation. *EMJ Urol*. 2014; 160: 65.
21. M. Imhof. The use of nutraceutical PROFERTILTM/PROFORTILTM - a therapy of the male factor. *EAU Bratislava 2010*.
22. Oeda T, Henkel R, Ohmori H and Schill WB. Scavenging effect of N-acetyl-L-cysteine against reactive oxygen species in human semen: a possible therapeutic modality for male factor infertility? *Andrologia*. 1997; 29: 125-131.
23. Pecker R, Abramsson L and Marklund SL. Superoxide dismutase isoenzymes in human seminal plasma and spermatozoa. *Mol Hum Reprod*. 1997; 3: 1061-1066.
24. Ross C, Morris A, Khairy M, Khalaf Y, Braude P, Coomarasamy A, El-Toukhy T. A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2010; 20: 711-723.
25. Sanocka D, Miesel R, Jedrzejczak P and Kurpisz MK. Oxidative stress and male infertility. *J Androl*. 1996; 17: 449-454.
26. Scibior D and Czecht H. Katalaza – budowa, właściwości, funkcje [Catalase: structure, properties, functions]. *Postępy Hig Med Dosw*. 2006; 60: 170-180.
27. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT and Hart RJ. Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; CD007411.
28. Słowińska-Hilczer J. Xenobiotics with estrogen or antiandrogen action – disruptors of the male reproductive system. *CEJIM*. 2006; 3: 205-227.
29. Smith R, Vantman D, Ponce J, Escobar J and Lissi E. Total antioxidant capacity of human seminal plasma. *Hum Reprod*. 1996; 11: 1655-1660.
30. Thonneau P, Bujan L, Multigner L and Meusset R. Occupational heat exposure and male fertility: a review. *Hum Reprod*. 1998; 13: 2122-2125.
31. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th edition, World Health Organization, Geneva, 2010.
32. Zini A and Al-Hathal N. Antioxidant therapy in male infertility: fact or fiction? *Asian J Androl*. 2011; 13: 374-381.
33. Zini A, San Gabriel M and Baazeem A. Antioxidants and sperm DNA damage: a clinical perspective. *J Assist Reprod Genet*. 2009; 26: 427-432.