TIẾP CẬN VÀ XỬ LÝ MẪU XUẤT TINH NGƯỢC DÒNG TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

CN. Khổng Tiết Mây Như, CN. Tăng Lê Thái Ngọc, ThS. Phan Thị Kim Anh

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Xuất tinh là một quá trình phức tạp được kiểm soát bởi sự kích hoạt phản xạ tủy sống bằng việc kích thích các thụ thể alpha-adrenergic trên các bộ phận sinh dục nam[1] và gây ra sự hoạt hóa cơ trơn của ống dẫn tinh và niệu đạo. Sau đó, các cơ sàn chậu sẽ co thắt nhịp nhàng dẫn đến sự vận chuyển tinh dịch đến niệu đạo sau. Trong giai đoạn này, cổ bàng quang (cơ vòng niệu đạo trong) cần được đóng lại để ngăn chặn sự trào ngược của tinh dịch vào bàng quang khi áp lực niệu đạo tăng lên.

Xuất tinh ngược dòng (Retrograde ejaculation – RE) là một rối loạn xuất tinh dẫn đến sự chuyển hướng của tinh dịch từ niệu đạo sau vào bàng quang. Tình trạng này xảy ra thứ phát do cổ bàng quang không đóng kín hoặc rối loạn chức năng thần kinh giao cảm hoặc tổn thương cơ quan[2]. Vì vậy, rất ít hoặc không có tinh dịch bị đẩy ra ngoài qua lỗ niệu đạo mà thay vào đó đi ngược vào bàng quang. Các nguyên nhân gây ra xuất tinh ngược dòng bao gồm chấn thương tủy sống, đái tháo đường, phẫu thuật đại trực tràng/phình động mạch chủ, bóc tách hạch bạch huyết do điều trị ung thư tinh hoàn, cắt bỏ tuyến tiền liệt qua niệu đạo và một số trường hợp do tác dụng phụ của thuốc trị liệu tâm thần cũng được ghi nhận[3]. Xuất tinh ngược dòng không ảnh hưởng đến đời sống tình dục, không nguy hiểm tính mạng nhưng ảnh hưởng trực tiếp đến khả năng sinh sản của nam giới; cụ thể là xuất tinh ngược dòng chiếm 0,3% đến 2% các trường hợp vô sinh nam và với những trường hợp vô sinh do không có tinh trùng, tỷ lệ này có thể lên đến 18%[2]. Do đó, chẩn đoán xuất tinh ngược dòng và đánh giá nguyên nhân cơ bản là một bước quan trọng trong điều trị vô sinh nam, cho phép bác sĩ lâm sàng đưa ra lựa chọn điều trị tốt nhất hiện có.

TIẾP CẬN TRƯỜNG HỢP XUẤT TINH NGƯỢC DÒNG

Xuất tinh ngược dòng được chẩn đoán dựa vào tình trạng có cảm giác cực khoái nhưng không thể xuất tinh (aspermia) còn gọi là cực khoái khô (anejaculation) hoặc xuất tinh với lượng rất ít tinh dịch và có sự hiện diện của tinh trùng trong mẫu nước tiểu sau xuất tinh. Hướng điều trị cho xuất tinh ngược dòng sẽ phụ thuộc vào loại nguyên nhân gây ra tình trạng này.

Việc sử dụng thuốc thuộc nhóm thần kinh giao cảm để phục hồi xuất tinh ngược dòng ghi nhận có hiệu quả trong 50 – 100% trường hợp, có ít hoặc không có tác dụng phụ. Do đó, việc sử dụng thuốc cường giao cảm có thể được coi là liệu pháp đầu tay để điều trị xuất tinh ngược dòng. Mặc dù dữ liệu được công bố không đủ để đưa ra kết luận chắc chắn, thời gian điều trị khác nhau giữa các nghiên cứu, các báo cáo giai thoại cho thấy khả năng thu nhận tinh trùng tốt hơn trong 2 tuần so với 1 hoặc 2 ngày điều trị y tế. Lấy tinh trùng qua đường tiểu là kỹ thuật được mô tả phổ biến nhất để phân lập tinh trùng từ nam giới bị xuất tinh ngược dòng không đáp

ứng với liệu pháp y tế. Nước tiểu nên được kiềm hóa trước khi lấy tinh trùng qua đường tiểu[4]. Ở khía cạnh lab, việc xử lý mẫu tinh trùng xuất tinh ngược dòng nên được phân loại tùy theo mục đích là xét nghiệm tinh dịch đồ hay xử lý mẫu cho IUI/IVF/ICSI.

Quy trình xử lý mẫu xuất tinh ngược dòng cho xét nghiệm Tinh dịch đồ

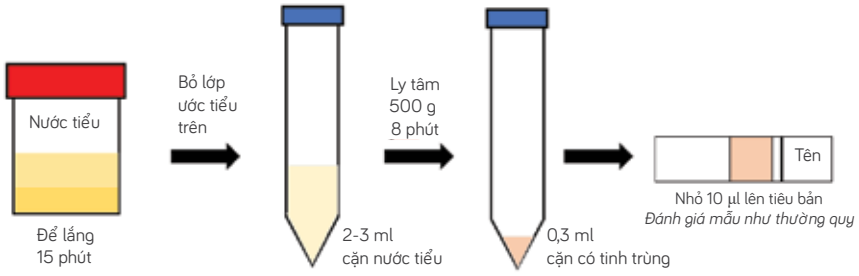
Độ pH và độ thẩm thấu của nước tiểu có ảnh hưởng đến chất lượng mẫu tinh trùng, đặc biệt là độ di động. Mẫu tinh dịch tươi có độ pH trung bình 7,2 – 8,2 và độ thẩm thấu 300 – 380 mOsm/kg[5]. Nếu hai tham số này thấp hoặc cao hơn các giá trị tham chiếu sẽ dẫn đến suy giảm khả năng di động của tinh trùng. Do đó, việc kiềm hóa nước tiểu (alkalinization) bằng cách uống sodium bicarbonate sẽ làm giảm bớt các tác động tiêu cực của nước tiểu lên mẫu tinh trùng. Khi thực hiện nghiên cứu ở nhóm có dùng chất kiềm hóa nước tiểu và nhóm không dùng trước khi lấy mẫu thì kết quả cho thấy độ di động giảm 42,4% (độ lệch chuẩn 7,7 – 79,5%) ở nhóm không dùng so với độ di động ở nhóm có kiềm hóa nước tiểu được ghi nhận là cao hơn, trung bình 99,1% (độ lệch chuẩn 86,7 – 110,7%)[6].

Với trường hợp được chẩn đoán xuất tinh ngược dòng, bệnh nhân được bác sĩ cho chỉ định sử dụng sodium cloride và sodium bicarbonate trước khi lấy mẫu từ 1 – 2 giờ để kiềm hóa nước tiểu, xuất tinh bằng cách thủ dâm, bệnh nhân được hướng dẫn tiểu bỏ một phần, sau đó tiểu vào một lọ đựng mẫu khác sau khi có cảm giác xuất tinh. Lọ nước tiểu lẫn tinh trùng này sẽ gửi lại phòng nam khoa để phân tích tinh dịch đồ theo hướng dẫn WHO. (Hình 1)

Ngoài ra, các trường hợp bệnh nhân không được kiềm hóa nước tiểu từ trước, nhân viên y tế sẽ hướng dẫn bệnh nhân đi tiểu một phần trước khi lấy mẫu, thủ dâm và xuất tinh vào lọ vô trùng có dán nhãn "tinh dịch"; sau đó, tiểu một lần nữa vào một lọ vô trùng khác chứa môi trường chuyên dụng cho tinh trùng có dán nhãn "nước tiểu" để kiềm hóa nước tiểu. Quy trình xử lý đối với trường hợp trên sẽ được thực hiện cụ thể như sau (Hình 2):

A. Giữ ấm 12 ml môi trường rửa tinh trùng HTF (5% HSA) trong tủ ấm 37^{0}C.

B. Chuyển ~9 ml HTF vào một lọ vô trùng có nhãn "nước tiểu" để tủ ấm 20 phút.



Hình 1. Quy trình xử lý mẫu RE cho xét nghiệm Tinh dịch đồ[7].

Hình 2. Quy trình xử lý mẫu xuất tinh ngược dòng[2].

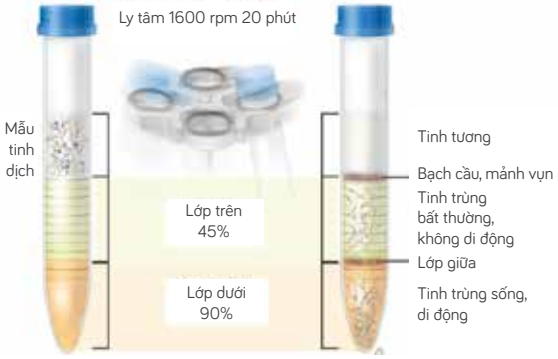
C. Bệnh nhân được hướng dẫn đi tiểu mà không tiểu hoàn toàn rồi xuất tinh vào lọ vô trùng có nhãn "tinh dịch"; sau đó, tiểu tiếp và lọ đựng 9 ml HTF.

D. Chuyển tất cả lượng nước tiểu trong lọ "nước tiểu" vào các ống đáy nhọn và ly tâm 300g – 10 phút, loại bỏ dịch nổi và để lại cặn.

E. Lấy 1 – 2 ml HTF cho vào 1 ống có chứa cặn và trộn đều rồi chuyển qua ống khác cho đến hết ống; nhỏ 6 μl lên tiêu bản để kiểm tra mật độ và độ di động tinh trùng. Thể tích nước tiểu và thể tích sau cùng được ghi nhận.

Chuẩn bị tinh trùng đối với các mẫu xuất tinh ngược dòng cho IUI/IVF/ICSI

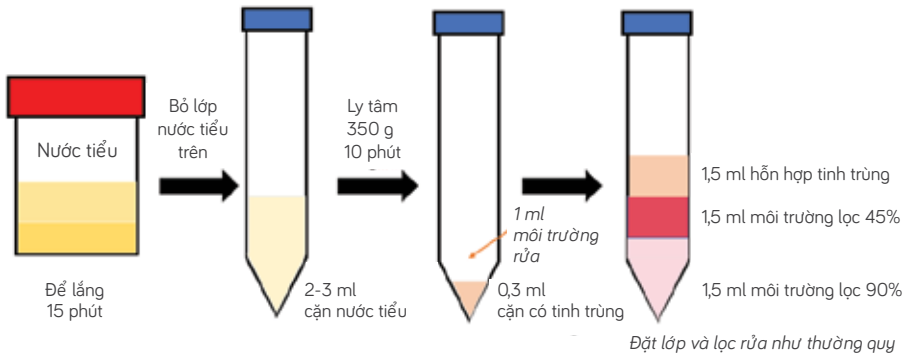
Đối với các trường hợp xuất tinh ngược dòng, các cặp vợ chồng bắt buộc phải can thiệp các phương pháp hỗ trợ sinh sản để có thể có con sinh học. Các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản có thể kể đến như IUI/IVF/ICSI. IVF và ICSI là các lựa chọn cho các cặp vợ chồng thất bại trong các chu kỳ IUI và cho các cặp vợ chồng có đồng thời yếu tố vô sinh nữ. Việc chuẩn bị tinh trùng cho IUI và IVF/ICSI hầu hết được thực hiện theo phương pháp ly tâm thang nồng độ (density-gradient method), cụ thể là đặt lớp cặn tinh trùng thu được sau khi xử lý theo quy trình của mẫu RE. (Hình 3)



Hình 3. Đặt lớp tinh trùng sau xử lý mẫu xuất tinh ngược dòng[3].

Tại IVFMD, quy trình xử lý mẫu RE được tiến hành theo hướng dẫn của WHO. Lọ nước tiểu được để lắng 15 phút, loại bỏ bớt nước tiểu trong lọ, giữ lại phần nước tiểu dưới đáy lọ và chuyển qua 2 – 4 ống đáy nhọn 15 ml rồi ly tâm với tốc độ 350 g 10 phút. Nếu thể tích mẫu nước tiểu quá ít thì có thể tiến hành ly tâm ngay. Phần cặn thu được sẽ trộn với 1ml môi trường rửa trong ống rửa và đánh giá sơ bộ chất lượng mẫu. Sau đó, hỗn hợp thu nhận được lọc rửa như mẫu tinh dịch tùy theo chất lượng mẫu. (Hình 4)

Một kỹ thuật được sử dụng trước đó để thu nhận tinh trùng từ xuất tinh ngược dòng là kỹ thuật Hotchkiss. Kỹ thuật này được ra đời vào năm 1955 nhằm mục đích thu mẫu tinh trùng từ nước tiểu sau khi xuất tinh bằng cách làm sạch bàng quang thông qua đặt ống thông tiểu. Bệnh nhân nam sẽ được yêu cầu hạn chế uống nước 6 giờ trước thủ thuật để giảm lượng nước tiểu cũng như giảm sự tiếp xúc giữa nước tiểu và tinh trùng, làm sạch bàng quang bằng cách đặt thông tiểu rút nước tiểu và rửa bàng quang bằng 180 ml dung dịch glucose-ringer rồi đưa lượng nhỏ 2 ml dung dịch đó vào trong, thực hiện thủ dâm ngay và dẫn lưu bàng quang để thu mẫu bằng ống thông. Sau đó ống này được dùng cho IUI[3].



Hình 4. Quy trình xử lý mẫu xuất tinh ngược dòng cho IUI/IVF/ICSI tại IVFMD.

Hiện nay, nhiều cải tiến dựa trên kỹ thuật Hotchkiss đã được thay đổi với quy trình bao gồm việc sử dụng sodium bicarbonate vài ngày trước thủ thuật để cải thiện độ pH của nước tiểu (7,2 – 7,8); không rửa bàng quang; ly tâm nước tiểu, thu hồi cặn bằng cách dùng môi trường nuôi cấy tinh trùng như Hanks, HTF, TMPA, Tyrode và Ham-F10; thu hồi lượng nhỏ tinh trùng di động đậm đặc từ các thành phần trong bàng quang sau khi thủ dâm. Việc xử lý mẫu RE này được áp dụng đa dạng trong điều trị IVF; IUI và ICSI[3].

KẾT QUẢ LÂM SÀNG Ở BỆNH NHÂN XUẤT TINH NGƯỢC DÒNG

Trước đây, trường hợp những bệnh nhân RE không thể tự lấy mẫu tinh trùng, nhiều nghiên cứu đã đề cập đến một số biện pháp hỗ trợ như kích thích rung dương vật (Penile vibratory stimulation – PVS) được thực hiện trong thời gian 2 – 5 phút xen kẽ với thời gian nghỉ 1 – 2 phút; nhiều báo cáo với cỡ mẫu lớn cũng ghi nhận tỷ lệ xuất tinh thành công dao động từ 65 – 83%[8]. Một lựa chọn khác là phương pháp kích thích phóng tinh bằng xung điện (Electroejacualtion – EEJ) sử dụng máy Seager, phương tiện thân thiện với tinh trùng được truyền qua ống thông vào bàng quang với sự thiết lập dòng điện và điện áp trong phạm vi là 100 – 600mA và 5 – 25V; tỷ lệ lấy được tinh trùng dao động từ 80 – 97%[9]. Ngoài ra, phương pháp chọc hút ống dẫn tinh (Vasal aspiration) bằng cách kích thích xung điện đến ống dẫn tinh rồi chọc hút tinh trùng từ ống dẫn tinh cũng cho hiệu quả; cụ thể là tỷ lệ thai lâm sàng dao động từ 60 – 71% sau IVF hoặc ICSI và 73,1% sau IUI[10]. Tuy nhiên, các phương pháp trên hiện nay không còn được sử dụng phổ biến trong thực hành lâm sàng đối với trường hợp RE do tính chất xâm lấn cao và do sự vượt trội của phương pháp nội khoa (sử dụng thuốc) cũng như các phương pháp thu nhận tinh trùng từ nước tiểu.

Khi phân tích hiệu quả của kỹ thuật Hotchkiss trong 8 bài nghiên cứu hồi cứu, tỷ lệ thai lâm sàng trong mỗi chu kỳ là 25% và tỷ lệ trẻ sinh sống là 28% được báo cáo ở các chu kỳ IVF hoặc ICSI. Trong khi đó, kỹ thuật ly tâm và sự hồi phục khả năng di động của tinh trùng trong môi trường Earle's Hank's chứa HSA và hệ đệm phosphate được thống kê trong 15 bài nghiên cứu với tỷ lệ thai lâm sàng là 15% mỗi chu kỳ điều trị IUI/IVF/ICSI[1]. Ngoài ra, một kỹ thuật khác được dùng trong trường hợp bệnh nhân không thể xuất tinh và thu toàn bộ nước tiểu rồi xử lý trong Baker's buffer cũng được báo cáo, tỷ lệ thai lâm sàng là 60% cao hơn nhiều so với hai kỹ thuật trên với tỷ lệ lần lượt là 24% và 15%[1]. Tuy nhiên, cỡ mẫu nhỏ và phương pháp được mô tả về kỹ thuật này chưa rõ ràng nên chưa thể kết luận về hiệu quả. Đối với bệnh nhân RE kháng lại thuốc điều trị thì tinh trùng thu bằng quy trình Hotchkiss cải tiến được đông lạnh rồi rã đông dùng cho ICSI và kết quả cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống trên mỗi lần chuyển là 28%[11]. Chẳng những vậy, việc lựa chọn phương pháp thụ tinh ống nghiệm cho bệnh nhân RE cũng rất cần thiết. Nhiều báo cáo cho thấy tỷ lệ có thai khi sử dụng tinh trùng thu từ mẫu RE cho IUI dao động từ 20 – 50%. IVF và ICSI nên là những lựa chọn cho các cặp vợ chồng thất bại IUI nhiều lần hoặc vô sinh do đồng thời cả yếu tố nữ[4].

Vì vậy, một số tình trạng hoặc phát hiện lâm sàng và chẩn đoán cho thấy cần phải thực hiện PEUA, bao gồm những bệnh nhân không có tinh trùng (azoospermia), aspermia, oligozoospermia với lượng tinh dịch thấp và tiền sử phẫu thuật tiết niệu trước đó.

KẾT LUẬN

Tóm lại, các vấn đề về khả năng sinh sản liên quan đến RE có thể được kiểm soát bằng cách giải quyết nguyên nhân dù đó là giải phẫu, thần kinh hoặc dược lý. PEUA là cần thiết ở những bệnh nhân vô sinh do hypospermia hoặc aspermia. Đặc biệt, điều kiện lấy mẫu tại phòng xét nghiệm và lấy mẫu nước tiểu trực tiếp vào môi trường rửa tinh trùng là rất quan trọng trong

đánh giá xuất tinh ngược dòng. Bên cạnh đó, việc uống chất kiềm hóa nước tiểu để điều chỉnh độ pH và độ thẩm thấu của nước tiểu nên được xem xét để tối ưu hóa mẫu sử dụng trong điều trị hỗ trợ sinh sản. Mẫu xuất tinh ngược dòng được xử lý thích hợp tùy thuộc vào các thông số tinh trùng và yếu tố nữ với kết quả mang thai ổn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jefferys A, Siassakos D, Wardle P. (2012). The management of retrograde ejaculation: a systematic review and update. Fertility and Sterility.
2. Gupta S, Sharma R, Agarwal A, et al. (2022). A comprehensive guide to sperm recovery in infertile men with retrograde ejaculation. The World Journal of Men's Health, 40(2), 208.
3. Otani T. (2019). Clinical review of ejaculatory dysfunction. Reproductive Medical Biology.
4. Mehta A và Sigman M. (2015). Management of the dry ejaculate: a systematic review of aspermia and retrograde ejaculation. Fertility and Sterility.
5. Makler A, David R, Blumenfeld Z, et al. (1981). Factors affecting sperm motility. VII. Sperm viability as affected by change of pH and osmolarity of semen and urine specimens. Ferility and Sterility, 36, 507-11.
6. Aust T.R, Brookes S, Troup S.A, et al. (2008). Development and in vitro testing of a new method of urine preparation for retrograde ejaculation; the Liverpool solution. Fertility and sterility, 89(4), 885-891.
7. World Health Organization (WHO; 2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5th ed. Geneva.
8. Brackett N.L, Ferrell S.M, Aballa T.C, et al. (1998). An analysis of 653 trials of penile vibratory stimulation in men with spinal cord injury. The Journal of Urology, 159(6), 1931-1934.
9. Ohl DA. (1993). Electroejaculation. Urological Clinic North American, 20, 181-188.
10. Qiu Y, Wang S.M, Yang D.T, Wang L.G. (2003). Percutaneous vasal sperm aspiration and intrauterine insemination for infertile males with anejaculation. Fertility and Sterility, 79: 618-620.
11. Philippon M, Karsenty G, Bernuz B, et al. (2015). Successful pregnancies and healthy live births using frozen-thawed sperm retrieved by a new modified Hotchkiss procedure in males with retrograde ejaculation: first case series. Basic and Clinical Andrology, 25(1), 1-7.