

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

---

**QUÁCH THỊ YẾN**

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI CẤU TRÚC, SIÊU  
CẤU TRÚC ỐNG SINH TINH, TINH TRÙNG SAU UỐNG  
KHANG BẢO TỬ TRÊN BỆNH NHÂN VÔ TINH**

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**HÀ NỘI – 2021**

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO**

**BỘ QUỐC PHÒNG**

**HỌC VIỆN QUÂN Y**

---

**QUÁCH THỊ YẾN**

**NGHIÊN CỨU SỰ BIẾN ĐỔI HÌNH THÁI CẤU TRÚC, SIÊU  
CẤU TRÚC ỐNG SINH TINH, TINH TRÙNG SAU UỐNG  
KHANG BẢO TỬ TRÊN BỆNH NHÂN VÔ TINH**

Chuyên ngành: Khoa học y sinh

Mã số: 9720101

**LUẬN ÁN TIẾN SỸ Y HỌC**

**NGƯỜI HƯỚNG DẪN KHOA HỌC:**

1. PGS.TS. Quán Hoàng Lâm
2. TS. Trịnh Quốc Thành

**HÀ NỘI – 2021**

## LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan đây là công trình nghiên cứu của tôi với sự hướng dẫn khoa học của tập thể cán bộ hướng dẫn.

Các kết quả nêu trong luận án là trung thực và được công bố một phần trong các bài báo khoa học. Luận án chưa từng được công bố. Nếu có điều gì sai tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm.

Tác giả

Quách Thị Yến

## LỜI CẢM ƠN

Tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc tới Ban giám đốc Học viện Quân Y, phòng Sau đại học, Viện mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện Quân Y, Viện 69, Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh, Học viện Y dược học cổ truyền Việt Nam, Bộ môn Mô học – phôi thai học đã tạo điều kiện cho tôi thực hiện thành công luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn các Bộ môn, các thầy cô đã nhiệt tình giảng dạy, giúp đỡ tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

Đặc biệt, tôi xin bày tỏ lòng kính trọng và biết ơn vô hạn tới PGS.TS. Quản Hoàng Lâm và TS. Trịnh Quốc Thành, những người thầy trực tiếp chỉ bảo, truyền dạy những kinh nghiệm quý báu cho tôi trong suốt quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án này.

Tôi xin chân thành cảm ơn các nhà khoa học trong và ngoài quân đội đã giúp đỡ, đóng góp ý kiến quý báu giúp tôi hoàn thành luận án này.

Xin cảm ơn bạn bè, đồng nghiệp và những người thân trong gia đình đã cho tôi nhiều thuận lợi, động viên tôi trong suốt quá trình học tập và nghiên cứu.

*Hà Nội, ngày.....tháng....năm 2021*

Tác giả

Quách Thị Yến

# MỤC LỤC

Trang phụ bìa	
Lời cam đoan	
Lời cảm ơn	
Mục lục	
Danh mục các chữ viết tắt	
Danh mục bảng	
Danh mục biểu đồ	
Danh mục hình	
<b>ĐẶT VẤN ĐỀ .....</b>	<b>1</b>
<b>Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU .....</b>	<b>3</b>
1.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh và tinh trùng .....	3
1.1.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh .....	3
1.1.2. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc tinh trùng .....	8
1.1.3. Quá trình sinh tinh và các yếu tố ảnh hưởng .....	12
1.2. Vô tinh .....	13
1.2.1. Định nghĩa và phân loại .....	13
1.2.2. Nguyên nhân vô tinh.....	14
1.2.3. Đặc điểm hình thái ống sinh tinh ở bệnh nhân vô tinh.....	17
1.2.4. Điều trị nội khoa vô sinh nam và vô tinh.....	19
1.2.5. Các phương pháp thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh .....	22
1.3. Vô tinh, vô sinh nam theo y học cổ truyền .....	24
1.3.1. Quan điểm y học cổ truyền về nguyên nhân bệnh sinh của chứng vô tinh.....	24
1.3.2. Cơ chế bệnh sinh của vô tinh theo y học cổ truyền.....	26
1.3.3. Phân thể điều trị vô tinh theo y học cổ truyền.....	28
1.3.4. Cơ chế tác dụng của thuốc y học cổ truyền điều trị vô sinh nam.....	29

1.3.5. Các nghiên cứu về y học cổ truyền điều trị vô tinh và vô sinh nam.....	31
1.4. Tổng quan viên nang Khang bảo tử .....	33
1.4.1. Nguồn gốc, thành phần của viên nang Khang bảo tử .....	33
1.4.2. Những nghiên cứu về viên nang Hồi xuân hoàn đã được thực hiện .....	34
<b>Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>36</b>
2.1. Đối tượng nghiên cứu .....	36
2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân .....	36
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ .....	36
2.2. Chất liệu nghiên cứu .....	36
2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu .....	37
2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu .....	37
2.5. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.5.1. Thiết kế nghiên cứu .....	38
2.5.2. Các kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu .....	39
2.5.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu.....	54
2.6. Xử lý số liệu.....	57
2.6.1. Phương pháp xử lý số liệu .....	57
2.6.2. Không chế sai số .....	57
2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu .....	58
<b>Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU .....</b>	<b>60</b>
3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân vô tinh trong nghiên cứu .....	60
3.1.1. Đặc điểm phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu.....	60
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu .....	61
3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu .....	67
3.2. Đặc điểm vi thể, siêu vi thể tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh .....	70
3.2.1. Đặc điểm vi thể tinh trùng thu được từ mào tinh .....	70
3.2.2. Đặc điểm vi thể, siêu vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn .....	76

3.3. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân vô tinh không do tắc.....	85
3.3.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc ống sinh tinh .....	85
3.3.2. Đặc điểm hình thái siêu cấu trúc ống sinh tinh .....	90
3.4. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh. Mối liên quan của một số yếu tố tới tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc .....	94
3.4.1. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh .....	94
3.4.2. Một số yếu tố liên quan tới thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc.....	95
<b>Chương 4. BÀN LUẬN.....</b>	<b>103</b>
4.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu .....	103
4.1.1. Phân nhóm bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu .....	103
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu .....	105
4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng.....	108
4.2. Đặc điểm vi thể và siêu vi thể tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh .....	110
4.2.1. Đặc điểm vi thể tinh trùng thu được từ mào tinh.....	110
4.2.2. Đặc điểm vi thể, siêu vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn .....	114
4.3. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân vô tinh không do tắc.....	118
4.3.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc ống sinh tinh .....	118
4.3.2. Đặc điểm hình thái siêu cấu trúc ống sinh tinh .....	126
4.3.3. Sự khác nhau về kết quả tìm thấy tinh trùng ở các vị trí sinh thiết.....	129
4.4. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh. Liên quan một số yếu tố tới thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc.....	130
4.4.1. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh.....	130
4.4.2. Liên quan một số yếu tố tới tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc.....	135

<b>NHỮNG HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN.....</b>	<b>143</b>
<b>KẾT LUẬN .....</b>	<b>144</b>
<b>KHUYẾN NGHỊ.....</b>	<b>146</b>
<b>DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN.....</b>	<b>147</b>
<b>TÀI LIỆU THAM KHẢO.....</b>	<b>148</b>
<b>PHỤ LỤC.....</b>	<b>161</b>



## DANH MỤC CÁC CHỮ, KÝ HIỆU VIẾT TẮT

Phần viết tắt	Phần viết đầy đủ
ABP	Androgen – binding protein ( <i>Protein mang Androgen</i> )
DNA	Deoxyribonucleic acid
Antioxidant	Chất chống oxy hóa
AZF	Azoospermia factor ( <i>Yếu tố gây vô tinh</i> )
BMI	Body Mass Index ( <i>Chỉ số khối cơ thể</i> )
cs	Cộng sự
FSH	Follicle – Stimulating Hormone ( <i>Hormon kích thích nang noãn</i> )
GDNF	Glial Cell Line Derived Neurotrophic Factor ( <i>Yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ dòng tế bào thần kinh đệm</i> )
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone ( <i>Hormon giải phóng</i> )
GTMT	Giãn tĩnh mạch tinh
hCG	Human Chorionic Gonadotropin ( <i>Hormon rau thai người</i> )
HE	Haematoxylin – eosin
hMG	Human Menopausal Gonadotrophin
HP	Hypospermatogenesis ( <i>Suy giảm sinh tinh</i> )
ICSI	Intra Cytoplasmic Sperm Injection ( <i>Tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn</i> )
IM	Immotile ( <i>bất động</i> )
IMSI	Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection ( <i>Tiêm tinh trùng có chọn lọc hình dạng vào bào tương noãn</i> )
IUI	Intrauterin Insemination ( <i>Bơm tinh trùng vào buồng tử cung</i> )
IVF	In Vitro Fertilization ( <i>Thụ tinh trong ống nghiệm</i> )

<b>Phần viết tắt</b>	<b>Phần viết đầy đủ</b>
LH	Luteinizing Hormone ( <i>Hormon hoàng thể hóa</i> )
MA	Maturation arrest ( <i>Dừng sinh tinh nửa chừng</i> )
MESA	Microsurgical Epidymal Sperm Extraction ( <i>Vi phẫu trích tinh trùng từ mào tinh</i> )
Micro TESE	Microdissection Testicular Sperm Extraction ( <i>Thu tinh trùng từ tinh hoàn bằng vi phẫu thuật</i> )
MSOME	Motile Sperm Organelle Morphology Examination ( <i>Tiêu chuẩn được áp dụng để lựa chọn tinh trùng trong IMSI</i> )
NP	Non – Progressive motility ( <i>Di động không tiến tới</i> )
NST	Nhiễm sắc thể
NOA	Non – Obstructive Azoospermia ( <i>Vô tinh không do tắc</i> )
OA	Obstructive Azoospermia ( <i>Vô tinh do tắc</i> )
OS	Oxydase stress ( <i>Mất cân bằng oxy hóa</i> )
P	Phải
PESA	Percutaneuos Epididymal Sperm Aspiration ( <i>Chọc hút tinh trùng từ mào tinh qua da</i> )
PL	Phụ lục
PR	Progressive motility ( <i>Di động tiến tới</i> )
ROS	Reactive Oxygen Spieces ( <i>Gốc oxy tự do</i> )
SCOS	Sertoli – cell – only syndrome ( <i>Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli</i> )
SDI	Spermdeformity Index ( <i>Chỉ số tinh trùng dị dạng</i> )
SEM	Scanelectron microscopy ( <i>Kính hiển vi điện tử quét</i> )
SHBG	Sex Hormone Binding Globulin ( <i>Hormon giới tính liên kết với globulin</i> )
T	Trái

<b>Phần viết tắt</b>	<b>Phần viết đầy đủ</b>
TEFNA	Testicular Fine Needle Aspiration <i>(Chọc hút tinh trùng từ tinh hoàn bằng kim nhỏ)</i>
TEM	Transmission electron microscopy <i>(Kính hiển vi điện tử truyền qua)</i>
TESA	Testicular sperm aspiration <i>(Thu tinh trùng từ tinh hoàn bằng phẫu thuật xẻ tinh hoàn)</i>
TESE	Testicular sperm Extraction <i>(Trích tích trùng từ tinh hoàn)</i>
TLCT	Trọng lượng cơ thể
TZI	Teratozoospermia Index <i>(Chỉ số tinh trùng đa dị dạng)</i>
V <sub>TH</sub>	Thể tích tinh hoàn
VS	Vô sinh
YHCT	Y học cổ truyền
YHHĐ	Y học hiện đại
WHO	World Health Organization <i>(Tổ chức Y tế Thế giới)</i>

## DANH MỤC CÁC BẢNG

<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
<b>2.1.</b>	Thang điểm Johnsen	51
<b>3.1.</b>	Phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu	60
<b>3.2.</b>	Đặc điểm về tuổi, BMI, thời gian vô sinh trong nhóm nghiên cứu	61
<b>3.3.</b>	Phân loại vô sinh trong nhóm nghiên cứu	61
<b>3.4.</b>	Tiền sử bệnh liên quan đến vô tinh trong nhóm nghiên cứu	62
<b>3.5.</b>	Thể tích tinh hoàn (P), (T) trong nhóm nghiên cứu	63
<b>3.6.</b>	Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân OA và NOA	64
<b>3.7.</b>	Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân OA trong 3 nhóm nghiên cứu	65
<b>3.8.</b>	Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân NOA trong 3 nhóm nghiên cứu	66
<b>3.9.</b>	Nồng độ nội tiết trong nhóm nghiên cứu	67
<b>3.10.</b>	Nồng độ nội tiết ở bệnh nhân OA và NOA trong nghiên cứu	67
<b>3.11.</b>	Nồng độ nội tiết ở bệnh nhân OA trong 3 nhóm nghiên cứu	68
<b>3.12.</b>	Nồng độ nội tiết ở bệnh nhân NOA trong 3 nhóm nghiên cứu	69
<b>3.13.</b>	Mật độ tinh trùng thu được từ mào tinh ở 3 nhóm	71
<b>3.14.</b>	Tỷ lệ tinh trùng sống và hình thái tinh trùng bình thường thu được từ mào tinh ở 3 nhóm	71
<b>3.15.</b>	Tỷ lệ tinh trùng di động thu được từ mào tinh ở 3 nhóm	72
<b>3.16.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng thu được từ mào tinh ở 3 nhóm	73
<b>3.17.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đầu thu được từ mào tinh ở 3 nhóm	74
<b>3.18.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường cổ và đoạn trung gian ở 3 nhóm nghiên cứu	75
<b>3.19.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đuôi ở 3 nhóm	75
<b>3.20.</b>	Chỉ số TZI, SDI ở 3 nhóm nghiên cứu	76
<b>3.21.</b>	Mật độ tinh trùng thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm	77

<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
<b>3.22.</b>	Tỷ lệ tinh trùng di động thu được từ tinh hoàn trong 3 nhóm	78
<b>3.23.</b>	Tỷ lệ tinh trùng sống và hình thái tinh trùng thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm	79
<b>3.24.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm	80
<b>3.25.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đầu thu được từ tinh hoàn	81
<b>3.26.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường cổ và trung gian thu được từ tinh hoàn	82
<b>3.27.</b>	Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đuôi thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm	82
<b>3.28.</b>	Chỉ số TZI, SDI trên các bệnh nhân mổ thấy tinh trùng	83
<b>3.29.</b>	Đặc điểm mô bệnh học ở 3 nhóm bệnh nhân NOA	85
<b>3.30.</b>	Điểm Johnsen ở 3 nhóm bệnh nhân NOA	87
<b>3.31.</b>	Đường kính và chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh ở 3 nhóm bệnh nhân NOA	88
<b>3.32.</b>	Đặc điểm tế bào biểu mô ống sinh tinh ở 3 nhóm bệnh nhân NOA	89
<b>3.33.</b>	Đặc điểm tế bào biểu mô tinh trong các mẫu làm siêu cấu trúc	91
<b>3.34.</b>	Tỷ lệ thu tinh trùng bằng phương pháp PESA và micro TESE ở bệnh nhân nghiên cứu	94
<b>3.35.</b>	Liên quan giữa một số yếu tố tới thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	95
<b>3.36.</b>	Liên quan giữa thể tích tinh hoàn với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	96
<b>3.37.</b>	Liên quan giữa nội tiết với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	98
<b>3.38.</b>	Liên quan giữa AZF với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	99

<b>Bảng</b>	<b>Tên bảng</b>	<b>Trang</b>
<b>3.39.</b>	Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh, chiều dày vỏ xơ, điểm Johnsen với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	100
<b>3.40.</b>	Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh bình thường, chiều dày vỏ xơ bình thường với tỷ lệ thu được tinh trùng ở bệnh nhân NOA	101
<b>3.41.</b>	Liên quan giữa điểm Johnsen với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	101
<b>3.42.</b>	Liên quan giữa số lượng các tế bào biểu mô tinh với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	102

## DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

<b>Biểu đồ</b>	<b>Tên biểu đồ</b>	<b>Trang</b>
3.1.	Phân bố AZF bất thường trong nghiên cứu	69
3.2.	Phân bố mật độ tinh trùng thu được từ mào tinh ở 3 nhóm	70
3.3.	Phân bố mật độ tinh trùng thu được từ tinh hoàn trong 3 nhóm	77
3.4.	Giá trị chẩn đoán của thể tích tinh hoàn đối với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	96
3.5.	Giá trị chẩn đoán của FSH, LH đối với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	97
3.6.	Giá trị chẩn đoán của testosterone đối với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	98
3.7.	Liên quan giữa mô bệnh học với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA	100

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Tên hình	Trang
1.1.	Cấu tạo đại cương tinh hoàn và mào tinh	4
1.2.	Nhân tế bào Sertoli	5
1.3.	Cấu tạo siêu vi của tinh trùng	9
1.4.	Sơ đồ một số dạng bất thường của tinh trùng người	11
1.5.	Sơ đồ quá trình sinh tinh trùng	14
1.6.	Hình ảnh mô bệnh học tinh hoàn	19
2.1.	Thước đo Prader – thước đo thể tích tinh hoàn	40
2.2.	Kỹ thuật chọc hút tinh trùng từ mào tinh qua da (PESA)	41
2.3.	Kỹ thuật thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE	43
2.4.	Kính hiển vi điện tử truyền qua JEOL – 1011	55
3.1.	Siêu cấu trúc tinh trùng từ tinh hoàn bệnh nhân NOA nhóm 1, mã 2574 (TEM, x5.000)	84
3.2.	Siêu cấu trúc đuôi tinh trùng (cắt ngang) từ tinh hoàn bệnh nhân NOA nhóm 1, mã 2574 (TEM, x15.000)	84
3.3.	Ống sinh tinh với hình thái MA bệnh nhân nhóm 2, mã 2680 (HE, x400)	86
3.4.	Hình ảnh siêu cấu trúc lớp vỏ xơ ống sinh tinh bệnh nhân nhóm 3, mã 2654 (TEM, x750)	92
3.5.	Siêu cấu trúc ống sinh tinh teo nhỏ, vỏ xơ dày bệnh nhân nhóm 1, mã 2664 (SEM, x350)	92
3.6.	Siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân nhóm 1, mã 2632 (SEM, x750)	93
3.7.	Siêu cấu trúc tế bào Sertoli bệnh nhân nhóm 3, mã 2654 (TEM, x2.000)	93



<b>Hình</b>	<b>Tên hình</b>	<b>Trang</b>
PL 3.1.	Tinh trùng đầu hình lê bệnh nhân nhóm 1, mã 2649 (Papanicolaou, x2.000)	169
PL 3.2.	Tinh trùng có đầu tròn, đầu bất định; cổ dày, đuôi cong bệnh nhân nhóm 2; mã số 2576 (Papanicolaou, x2.000)	169
PL 3.3.	Tinh trùng có đầu bất định, đuôi cong bệnh nhân nhóm 3 Mã 2553 (Papanicolaou, x2.500)	170
PL 3.4.	Tinh trùng đầu bất định, cổ dày bệnh nhân nhóm 1, mã 2676 (Papanicolaou, x2.500)	170
PL 3.5.	Tinh trùng đầu có không bào lớn bệnh nhân nhóm 2, mã 2648 (Papanicolaou, x2.500)	171
PL 3.6.	Tinh trùng có cổ mảnh bệnh nhân nhóm 3, mã 2654 (Papanicolaou, x2.500)	171
PL 3.7.	Siêu cấu trúc tế bào Sertoli bệnh nhân nhóm 1, mã 2632 (TEM, x1.500)	172
PL 3.8.	Siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân nhóm 1, mã 2632 (SEM, x150)	172
PL 3.9.	Siêu cấu trúc đầu tinh trùng từ tinh hoàn bệnh nhân nhóm 1. Đầu tinh trùng bất thường. Mã 2574 (TEM, x6.000)	173
PL 3.10.	Siêu cấu trúc đầu tinh trùng từ tinh hoàn bệnh nhân nhóm 3. Mã 2633 (TEM, x7.200)	173
PL 4.1.	Ống sinh tinh hyalin hóa bệnh nhân nhóm 1, mã 2483 (HE, x400)	174
PL 4.2.	Ống sinh tinh không có tế bào biểu mô tinh nhóm 3, mã 2690 (HE, x400)	174
PL 4.3.	Ống sinh tinh chỉ có có tế bào Sertoli bệnh nhân nhóm 2. Mã 2623 (HE, x400)	175

<b>Hình</b>	<b>Tên hình</b>	<b>Trang</b>
PL 4.4.	Ống sinh tinh suy giảm sinh tinh bệnh nhân nhóm 1 Mã 2620 (HE, x400)	175
PL 4.5.	Siêu cấu trúc lớp vỏ xơ dày bệnh nhân nhóm 3 Mã 2581 (TEM, x2.750)	176
PL 4.6.	Siêu cấu trúc ống sinh tinh teo nhỏ bệnh nhân nhóm 3 Mã 2654 (SEM, x500)	176
PL 4.7.	Siêu cấu trúc tế bào Sertoli kém hoạt động bệnh nhân nhóm 2, mã 2636 (TEM, x1.200)	177
PL 4.8.	Hình ảnh vỏ xơ tăng sinh tế bào sợi và sự xuất hiện của tế bào Mast, bệnh nhân nhóm 2. Mã 2619 (TEM, x1.200)	177
PL 4.9.	Siêu cấu trúc tế bào Mast bệnh nhân nhóm 2. Mã 2619 (TEM, x5.000).	178
PL 4.10.	Siêu cấu trúc ống sinh tinh lòng rộng, thành ống mỏng bệnh nhân nhóm 3. Mã 2657 (SEM, x750)	178
PL 4.11.	Siêu cấu trúc biểu mô tinh bệnh nhân nghiên cứu nhóm 1 Mã 2574 (TEM, x1.500)	179

## **ĐẶT VẤN ĐỀ**

Vô sinh là một trong những vấn đề chính của chiến lược sức khỏe sinh sản của Tổ chức y tế thế giới. Ở nước ta, trong những năm gần đây, vấn đề vô sinh ngày càng được quan tâm như là một vấn đề sức khỏe sinh sản nổi bật. Nghiên cứu trên toàn quốc năm 2013 do Bệnh viện Phụ Sản Trung ương và Trường đại học Y Hà Nội tiến hành trên 14.300 cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ (15 – 49) ở 8 tỉnh đại diện cho 8 vùng sinh thái nước ta, xác định tỷ lệ vô sinh là 7,7% [1]. Trên thế giới, tỷ lệ vô sinh chiếm khoảng 6 – 12% dân số tùy từng khu vực, thậm chí tại Bắc Mỹ tỷ lệ vô sinh lên tới 15% [1], [2]. Trong các nguyên nhân gây vô sinh, khoảng 40% nguyên nhân do vợ, 40% nguyên nhân do chồng, 10% nguyên nhân do cả hai vợ chồng và 10% không rõ nguyên nhân [3].

Vô tinh là tình trạng không có tinh trùng trong tinh dịch, đã loại trừ xuất tinh ngược dòng. Tần suất vô tinh trong dân số chung được ghi nhận là 1%, ở những trường hợp vô sinh nam là 10 – 20% [4].

Vô tinh được chia làm 2 nhóm: vô tinh do tắc và vô tinh không do tắc. Việc lựa chọn phương pháp điều trị thường dựa vào nguyên nhân gây ra vô tinh. Với vô tinh do tắc có thể lựa chọn vi phẫu nối ống dẫn tinh hoặc phẫu thuật trích tinh trùng từ mào tinh hay tinh hoàn kết hợp với tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn. Với vô tinh không do tắc, có hai xu hướng hiện nay là phẫu thuật tìm tinh trùng từ tinh hoàn ngay hoặc điều trị nội khoa bổ sung các thuốc như nội tiết tố, thuốc chống oxy hóa tế bào. Bên cạnh đó, việc dùng các thuốc y học cổ truyền (YHCT) nhằm kích thích quá trình sinh tinh sau đó mới kết hợp với phẫu thuật tìm tinh trùng từ tinh hoàn để tiến hành tiêm tinh trùng vào bào tương của noãn cũng đang được lựa chọn. Nhờ các biện pháp hỗ trợ sinh sản này, có thể giúp cho các cặp vợ chồng có thể có con của chính mình [4].

Tại Việt Nam cũng như trên thế giới, thuốc YHCT được sử dụng điều trị vô sinh có từ lâu. Năm 2019, Zhou S.H. và cs đã tổng hợp rất nhiều các nghiên

cứu về cơ chế, hiệu quả của thuốc YHCT trong điều trị vô sinh nam và cho thấy thuốc thực sự có hiệu quả cải thiện sinh tinh trên thực nghiệm cũng như trên những bệnh nhân suy giảm sinh tinh [5]. Viên nang Khang bảo tử được đăng ký tên thương mại thay cho viên nang Hồi xuân hoàn gồm các vị thuốc thực địa, hoài sơn, sơn thù, câu kỷ tử, đỗ trọng, phụ tử chế, nhục quế, cam thảo, lộc giác giao có tác dụng ôn bổ thận dương, ích tinh huyết đã được nghiên cứu về tính an toàn và hiệu quả trên động vật thực nghiệm và trên bệnh nhân suy giảm tinh trùng cho kết quả khả quan [6].

Với mục đích tận dụng nguồn YHCT sẵn có của nước nhà, đồng thời tìm ra một phương thuốc điều trị an toàn, hiệu quả trên những bệnh nhân vô sinh nam. Trên cơ sở nghiên cứu bước đầu về hiệu quả của viên nang Hồi xuân hoàn ở bệnh nhân suy giảm tinh trùng, chúng tôi tiến hành đề tài này trên bệnh nhân vô tinh với hai mục tiêu:

*1. Mô tả đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc tinh trùng, ống sinh tinh sau uống Khang bảo tử trên bệnh nhân vô tinh.*

*2. Đánh giá kết quả, một số yếu tố liên quan đến thu tinh trùng sau uống Khang bảo tử ở bệnh nhân vô tinh.*

## CHƯƠNG 1

# TỔNG QUAN TÀI LIỆU

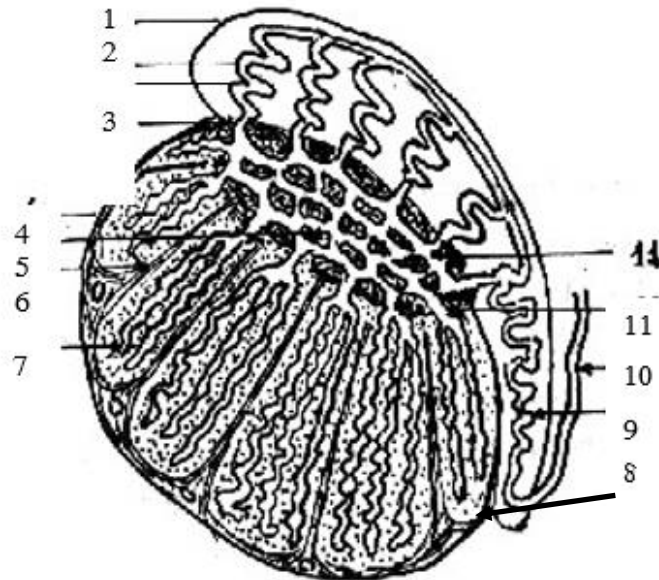
### 1.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh và tinh trùng

#### 1.1.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh

Mỗi tinh hoàn được bọc ngoài bởi một lớp màng trắng, bản chất là mô liên kết giàu sợi collagen. Ở mặt sau trên tinh hoàn, vỏ xơ dày lên thành một khối gọi là thể Highmore. Cực sau trên tinh hoàn được phủ bởi mào tinh và tiến xuống phía dưới theo bờ sau – bên của tinh hoàn để tạo ra phần thân và phần đuôi của mào tinh. Từ màng trắng, những vách xơ tiến sâu vào tinh hoàn rồi quy tụ ở thể Highmore, ngăn tinh hoàn thành nhiều tiểu thùy (khoảng 150 – 200 tiểu thùy). Mỗi tiểu thùy tinh hoàn chứa 3 – 4 ống sinh tinh xoắn có chiều dài duỗi thẳng khoảng 30 – 70cm và có đường kính 150 – 250 $\mu$ m. Trong tiểu thùy, xen kẽ các ống sinh tinh là mô kẽ, chứa tế bào kẽ hay tế bào Leydig. Những tế bào này cùng các mao mạch máu tạo thành tuyến nội tiết kiểu tản mát gọi là tuyến kẽ tinh hoàn. Ống sinh tinh là cấu trúc giải phẫu quan trọng, là nơi diễn ra quá trình hình thành tinh trùng. Các ống sinh tinh xoắn kín một đầu gần với màng trắng. Từ các ống sinh tinh xoắn trong một tiểu thùy đổ chung vào một ống ngắn gọi là ống thẳng tiến về thể Highmore. Các ống thẳng đổ về lưới tinh hoàn nằm gần sát mào tinh. Từ lưới tinh hoàn sẽ đổ ra ống xuất rồi hợp nhất lại đổ vào ống mào tinh. Mào tinh hoàn là một ống nhỏ xoắn, dài khoảng 5 – 7m khi tháo xoắn, chạy dọc theo đầu trên và bờ sau của tinh hoàn. Mào tinh là nơi diễn ra quá trình trưởng thành về chức năng của tinh trùng. Ống mào tinh đi ra tạo thành ống dẫn tinh [7] (Hình 1.1).

Ống sinh tinh là một trong những thành phần quan trọng trong tinh hoàn, đóng vai trò quyết định quá trình sinh tinh. Cấu trúc của ống sinh tinh bao gồm biểu mô tinh và màng đáy kèm vỏ xơ bao bên ngoài. Biểu mô tinh được cấu tạo

bởi 2 loại tế bào: tế bào Sertoli và các tế bào dòng tinh gồm 4 – 8 lớp tế bào (tinh nguyên bào, tinh bào 1, tinh bào 2, tinh tử và tinh trùng) [7].



**Hình 1.1.** Cấu tạo đại cương tinh hoàn và mào tinh

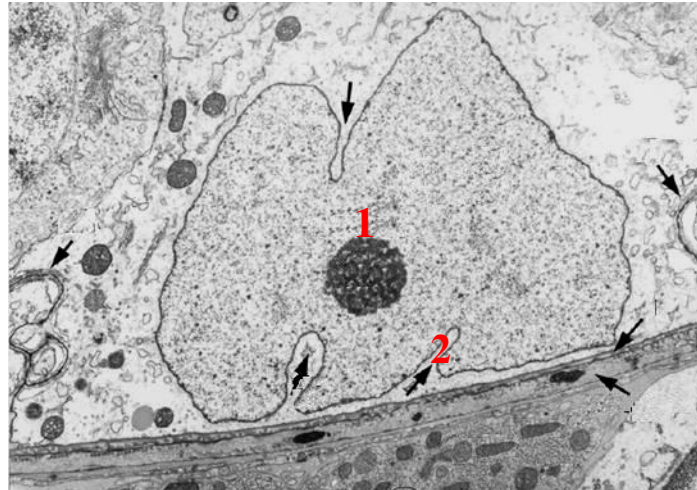
1. Mào tinh; 2. Nón ra; 3. Ống ra; 4. Vỏ xơ; 5. Thể Highmore; 6. Vách xơ;  
7. Ống sinh tinh; 8. Mô kẽ; 9. Ống mào tinh; 10. Ống dẫn tinh; 11. Lưới tinh

\*Nguồn: Trịnh Bình (2015) [7]

#### 1.1.1.1. Đặc điểm cấu trúc, siêu cấu trúc tế bào Sertoli

Tế bào Sertoli có hình trụ. Ở mặt bên tế bào, màng tế bào có những chỗ lõm vào bào tương để tạo ra các khoảng trống chứa các tế bào dòng tinh. Thể tích tế bào Sertoli thay đổi từ  $2000 - 7000\mu\text{m}^3$ . Ở vùng tiếp giáp giữa tế bào Sertoli và tế bào dòng tinh, khoảng gian bào rộng hơn và không có phức hợp liên kết.

Nhân tế bào Sertoli lớn, nằm gần màng đáy, sáng màu vì chứa ít chất nhiễm sắc. Nhân có kích thước từ  $250 - 850\mu\text{m}^3$ , có nhiều hình dạng như hình tháp, hình thấu kính, phụ thuộc vào các giai đoạn của quá trình sinh tinh, cũng như tuổi đời. Bằng phương pháp nhuộm hematoxylin nhân bắt màu base đậm. Màng nhân tế bào Sertoli thường có nếp gấp lõm vào sâu trong chất nhân. Hạt nhân thường nằm giữa nhân và thường có hai khối dị nhiễm sắc hình cầu nằm ở 2 bên.



**Hình 1.2.** Nhân tế bào Sertoli

1. Hạt nhân; 2. Nếp gấp màng nhân

*\*Nguồn Skinner M.K. và cs (2004) [8]*

Bào tương tế bào Sertoli chứa nhiều bào quan như lysosome, bộ máy Golgi phát triển nhưng không có túi hay hạt chế tiết. Ti thể phong phú, dài và thường xếp theo trục dọc của tế bào, nằm xen kẽ giữa các bào quan. Kích thước ti thể thường lớn, có thể lên tới 2 – 3 $\mu$ m hoặc hơn. Lưới nội bào không hạt rất phong phú, đặc biệt là phần đáy tế bào, những ống của lưới nội bào không hạt có thể xếp thành những vòng đồng tâm vây quanh những giọt mỡ. Lưới nội bào không hạt sẽ chiếm ưu thế ở người trưởng thành, khi quá trình tổng hợp lipid hay steroid diễn ra mạnh mẽ. Tế bào Sertoli có một khung chống đỡ rất phát triển, bao gồm: ống siêu vi (microtubule), các xơ actin, xơ trung gian (vimentin). Trong bào tương còn có các thành phần khác như giọt mỡ, glycogen và chất vùi, gọi là những tinh thể Charcot - Bottcher (chỉ thấy ở người). Đây là cấu trúc hình thoi có đường chéo lớn dài 10 – 25 $\mu$ m, cấu tạo bởi 1 bó sợi có đường kính 15nm, các tơ xếp song song với nhau và quy tụ vào các đầu hình thoi (Hình 1.2) [9].

\* Chức năng tế bào Sertoli:

+ Quyết định quá trình hình thành, biệt hoá cơ quan sinh dục: khi có mặt gen SRY ở những giai đoạn phát triển sớm của cá thể, phôi sẽ phát triển thành

nam giới. Trong quá trình phát triển cá thể tiếp theo, ngoài yếu tố SRY, còn có vai trò của các hormon và các yếu tố khác mà phần lớn được mã hoá bởi nhiễm sắc thể (NST) thường. Gen SRY quyết định sự phát triển của tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn. Những tế bào biểu mô của dây sinh dục tuỷ chỉ biệt hoá thành những tế bào Sertoli khi chúng mang gen SRY.

+ Quyết định quá trình sinh tinh: tế bào Sertoli đóng vai trò quan trọng quyết định chức năng của tinh hoàn. Số lượng tế bào Sertoli quyết định số lượng tế bào dòng tinh mà nó hỗ trợ, từ đó quyết định quá trình sinh tinh.

+ Chức năng bảo vệ các tế bào dòng tinh: các tế bào dòng tinh, nhất là các tế bào đang tiến hành giảm phân là những tế bào rất nhạy cảm đối với sự tác động của các yếu tố môi trường bên ngoài, cũng như bên trong cơ thể. Tế bào Sertoli là những tế bào có khả năng đề kháng tốt với các yếu tố này. Tế bào Sertoli có những phân bào tương vây quanh các tế bào dòng tinh để bảo vệ, che chở cho chúng khỏi bị tác động của các yếu tố đó. Nhờ phức hợp liên kết giữa các tế bào Sertoli đã ngăn không cho các protein lạ từ máu tác động vào các tế bào dòng tinh đang tiến triển bên trong.

+ Chức năng vận chuyển và phóng thích tế bào dòng tinh: sự co rút của các xơ actin nằm trong bào tương tế bào Sertoli gây ra sự biến hình của các phân bào tương tế bào này vây quanh các tế bào dòng tinh. Do đó, các tế bào dòng tinh được vận chuyển dần dần từ vùng ngoại vi của ống sinh tinh về phía lòng ống sinh tinh và tinh trùng được phóng thích vào lòng ống.

+ Chức năng tham gia vào sự cấu tạo hàng rào máu – tinh hoàn: các thành phần của máu tới các tế bào dòng tinh thì phải qua hàng rào máu – tinh hoàn bao gồm: thành các mao mạch máu; mô kẽ; vỏ xơ bọc ngoài ống sinh tinh; màng đáy ống sinh tinh; những phức hợp liên kết gắn mặt bên các tế bào Sertoli nằm cạnh nhau. Nếu hàng rào máu – tinh hoàn bị phá vỡ do chấn thương hay do phẫu thuật, tinh trùng sẽ tiếp xúc với máu, có thể kích hoạt tạo kháng thể kháng tinh trùng trong máu, do đó có thể dẫn đến vô sinh [9].



### 1.1.1.2. Đặc điểm cấu trúc, siêu cấu trúc các tế bào dòng tinh

Các tế bào dòng tinh phân chia không ngừng nghỉ và gồm các tế bào ở nhiều giai đoạn phát triển khác nhau. Trong quá trình phân chia và biệt hóa, các tế bào sinh tinh dần dần di chuyển về phía lòng ống. Các tế bào dòng tinh gồm: tinh nguyên bào, tinh bào, tinh tử và tinh trùng.

Tinh nguyên bào: là tế bào tương đối nhỏ, kích thước khoảng 9 – 15 $\mu$ m, nằm ở vùng ngoại vi biểu mô tinh, sát màng đáy. Tinh nguyên bào có bộ NST lưỡng bội  $2n = 46 = 44A + XY$ . Trong bào tương có bộ Golgi nhỏ, ti thể rất thưa và có hình que ngắn và rất nhiều ribosom tự do.

Tinh bào I: có bộ NST lưỡng bội  $2n = 46 = 44A + XY$ , có kích thước lớn nhất trong các tế bào dòng tinh (khoảng 25 $\mu$ m), nằm cách màng đáy bởi một hàng tinh nguyên bào. Nhân hình cầu, chất nhiễm sắc hợp thành đám phân bố đều, hạt nhân thường thấy, bào tương chứa nhiều bào quan: bộ Golgi, ti thể phong phú. Qua lần giảm phân đầu tiên, tinh bào I trở thành các tế bào nhỏ hơn, gọi là tinh bào II

Tinh bào II có bộ NST đơn bội  $n = 23$  và rất khó quan sát trên tiêu bản vì chúng tồn tại trong thời gian rất ngắn, rồi tham gia quá trình giảm phân lần thứ hai và kết quả là tạo ra tinh tử.

Tinh tử có bộ NST đơn bội  $n = 23$ , là các tế bào có kích thước nhỏ, đường kính 7 – 8 $\mu$ m, có một hạt nhân với vùng NST dày đặc. Vị trí của tinh tử là ở gần lòng ống sinh tinh. Tinh tử biệt hóa thành tinh trùng qua một quá trình rất phức tạp.

Tinh trùng: có bộ NST đơn bội  $n = 23$  nằm ở lòng ống sinh tinh và có hai loại: loại mang thể nhiễm sắc X và loại mang thể nhiễm sắc Y. Từ một tinh bào I qua hai lần phân chia của quá trình giảm phân sinh ra 4 tinh trùng [9].

### ***1.1.2. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc tinh trùng***

#### ***1.1.2.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc tinh trùng bình thường***

Tinh trùng có cấu tạo bình thường dài khoảng  $60\mu\text{m}$ , bao gồm đầu, cổ và đuôi.

\* Đầu: hình bầu dục, hơi dẹt, có chiều dài từ  $4 - 5\mu\text{m}$  và rộng là  $2\mu\text{m}$ . Khu vực chứa nhân nằm ở đoạn sau phình to, bắt màu đậm trên tiêu bản nhuộm. Phía trên nhân có một khối bào tương đặc gọi là túi cực đầu. Túi cực đầu chiếm  $40 - 70\%$  so với thể tích vùng đầu. Cực đầu không có không bào lớn hoặc không có nhiều hơn 2 không bào nhỏ và không chiếm quá  $20\%$  thể tích vùng đầu. Vùng sau cực đầu không chứa bất cứ không bào nào.

\* Cổ là đoạn ngắn và hẹp, gắn thẳng trực với đầu.

\* Đuôi: dài khoảng  $55\mu\text{m}$ , chia làm 3 đoạn:

+ Đoạn trung gian: là một đoạn thon nhỏ, bề ngang khoảng  $0,5 - 0,7\mu\text{m}$ , dài khoảng  $4 - 5\mu\text{m}$ , gắn thẳng trực với đầu.

+ Đoạn chính: dài nhất, khoảng  $45\mu\text{m}$ , gồm một dây trục nằm ở trung tâm, vây quanh bởi một bao sợi xơ và bọc ngoài bởi màng tế bào.

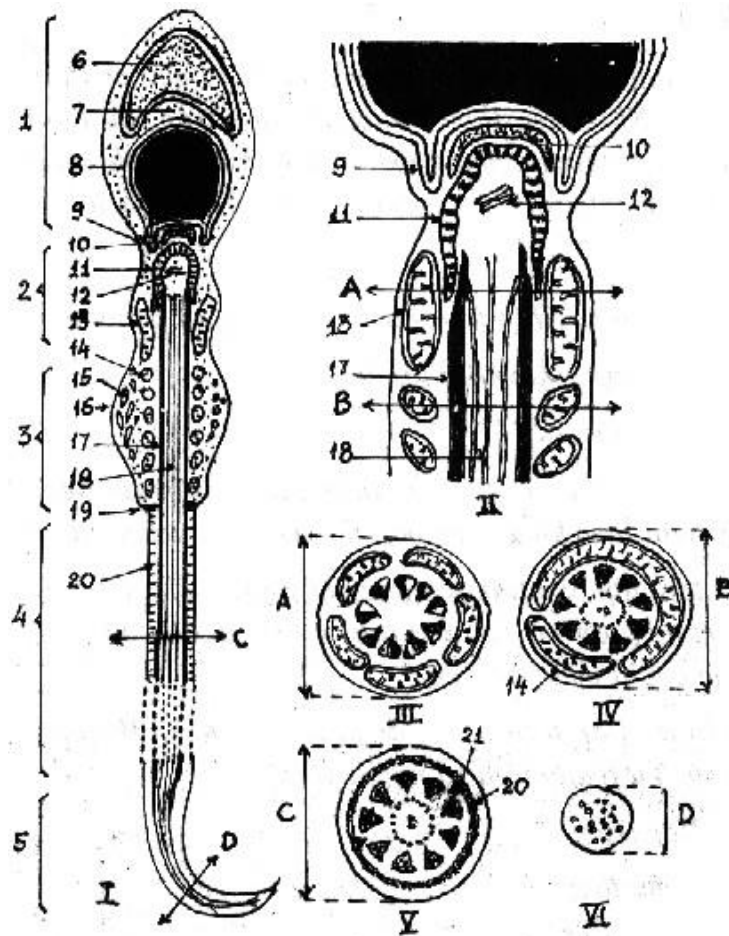
+ Đoạn cuối: dài khoảng  $2 - 3\mu\text{m}$ , tạo thành bởi dây trục được bọc bởi màng tế bào [7].

#### ***1.1.2.2. Đặc điểm hình thái siêu cấu trúc tinh trùng bình thường***

Quan sát dưới kính hiển vi điện tử:

\* Đầu

Đầu tinh trùng chứa nhân ở phần phình nằm về phía giáp với cổ. Đoạn  $2/3$  trước của nhân được chụp bởi túi cực đầu có hình cái mũ. Thành túi có cấu tạo màng kép, gồm hai lá ngoài và trong (Hình 1.3). Lòng túi chứa nhiều enzyme thủy phân có tác dụng tiêu huỷ các chướng ngại vật bao quanh noãn chín để tinh trùng tiến vào bào tương của noãn khi thụ tinh: hyaluronidase, neuramidase, acrosin, phosphatase, phospholipase, proacrosin.



**Hình 1.3.** Cấu tạo siêu vi của tinh trùng

I. Thiết đồ đứng dọc toàn bộ tinh trùng; II. Phóng to một phần đoạn đầu, cổ và một phần đoạn trung gian của tinh trùng ở hình I; III. Thiết đồ ngang đoạn cổ tinh trùng theo đường A ở hình II; IV. Thiết đồ ngang đoạn trung gian theo đường B ở hình II; V. Thiết đồ ngang đoạn chính ở hình I; VI. Thiết đồ ngang đoạn cuối theo đường D ở hình I.

1. Đầu; 2. Cổ; 3. Đoạn trung gian; 4. Đoạn chính ; 5. Đoạn cuối; 6. Túi cực đầu; 7. Khoảng dưới túi cực đầu; 8. Màng nhân; 9. Nếp gấp màng nhân; 10. Tấm đáy (capitellum); 11. Cột chia đoạn; 12. Tiểu thể trung tâm gân; 13. Ti thể dài; 14. Ti thể tạo thành bao ti thể hình lò xo; 15. Lưới nội bào; 16. Giọt bào tương; 17. Sợi đặc; 18. Dây trục (axonema); 19.

Vòng Zensen; 20. Bao xơ; 21. Cột dọc

\*Nguồn: Trịnh Bình (2015) [7]

## \* Cổ:

Cổ có tám đáy, hó cấm, tiểu thể trung tâm và 9 cột chia đoạn xếp thành hình ống. Dây trục nằm chính giữa cổ chạy suốt từ cổ đến chỗ tận cùng của đuôi. Có 9 sợi đặc nối tiếp với 9 cột chia đoạn và tiến về phía đuôi tinh trùng. Những ti thể hình que dài, xếp thành một hàng nằm ở phía bên ngoài và song song với cột chia đoạn ở đoạn trên cổ và sợi đặc ở đoạn đuôi.

## \* Đuôi:

+ Đoạn trung gian có dây trục nằm chính giữa, 9 sợi đặc bao xung quanh. Bao ti thể được cấu tạo bởi những ti thể xếp với nhau theo kiểu xoắn ốc, cuốn quanh dây trục, được bọc bởi màng tế bào.

+ Đoạn chính: từ trung tâm ra ngoài vì gồm: dây trục, 9 sợi đặc, bao xơ, màng tế bào.

+ Đoạn cuối: cấu trúc rất đơn giản, chỉ gồm dây trục bọc ngoài bởi màng tế bào [7].

*1.1.2.3. Các dạng hình thái tinh trùng bất thường*

Theo tổ chức Y tế thế giới (World Health Organization – WHO) (2010), các hình thái tinh trùng bất thường được phân loại như sau:

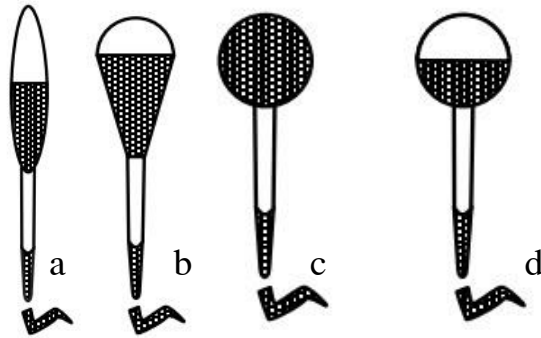
– Bất thường đầu: bao gồm các dạng như đầu to, đầu nhỏ, hình lê, hình nến, đầu tròn, đầu có hình dạng bất định, có không bào (> 2 không bào hoặc không bào > 20% vùng đầu), không bào ở vùng sau cực đầu, cực đầu nhỏ (< 40% vùng đầu) hoặc lớn (> 70% vùng đầu), một tinh trùng có nhiều đầu...

– Bất thường cổ và đoạn trung gian: cổ gập, phân giữa nối với đầu bị lệch, dày (còn màng bào tương ở cổ và đoạn trung gian), không đều và mảnh.

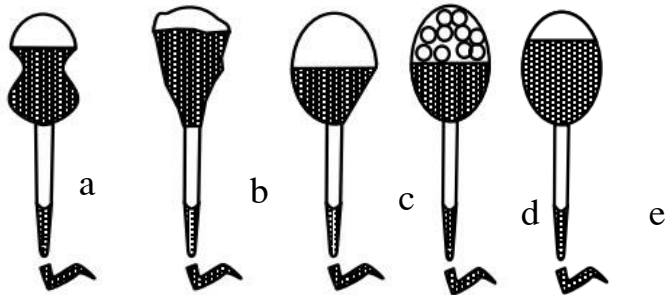
– Bất thường về đuôi: đuôi ngắn, gãy, cong, nhiều đuôi, chiều rộng đuôi không đều, không đuôi, đuôi cuộn thường do rối loạn chức năng sinh tinh hoàn [10].

Các hình dạng bất thường của tinh trùng người được thể hiện qua hình 1.4

**A. Bất thường đầu**

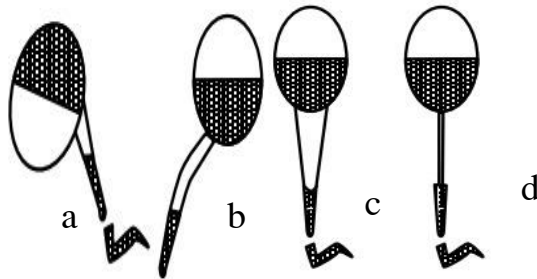


- a. Đầu hình nón
- b. Đầu hình lê
- c. Không có túi cực đầu
- d. Đầu tròn nhỏ



- a, b, c. Đầu dạng bất định
- d. Đầu có không bào
- e. Túi cực đầu nhỏ

**B. Bất thường cổ và đoạn trung gian**



- a. Cổ gập
- b. Cổ cong
- c. Cổ và đoạn trung gian dày
- d. Cổ và đoạn trung gian mảnh

**C. Bất thường đuôi**

Đuôi ngắn



Đuôi cong



Đuôi cuộn



**D. Bào tương còn dư**



**Hình 1.4.** Sơ đồ một số dạng bất thường của tinh trùng người

\* Nguồn: WHO (2010) [10]

### ***1.1.3. Quá trình sinh tinh và các yếu tố ảnh hưởng***

#### ***1.1.3.1. Quá trình sinh tinh***

Quá trình sinh tinh được diễn ra trong lòng ống sinh tinh của tinh hoàn và kéo dài khoảng 72 ngày (Hình 1.5). Tuy nhiên, để trưởng thành hoàn toàn về mặt chức năng, tinh trùng phải trải qua một giai đoạn cuối cùng tại mào tinh khoảng 12 – 21 ngày. Quá trình sinh tinh bao gồm ba thời kỳ: (1) thời kỳ tạo tinh bào, (2) thời kỳ phân bào giảm nhiễm và (3) thời kỳ tạo tinh trùng. Các giai đoạn này diễn ra không đồng bộ ở các ống sinh tinh, do đó ở bất cứ thời điểm nào, khi sinh thiết mô tinh hoàn người ta có thể tìm thấy các tế bào sinh tinh ở nhiều giai đoạn phát triển khác nhau [7], [9].

#### ***1.1.3.2. Điều hòa quá trình sinh tinh***

Các nội tiết liên quan đến quá trình sinh tinh bao gồm GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone – *Hormon giải phóng*), FSH (Follicle Stimulating Hormone – *Hormon kích thích nang noãn*), LH (Luteinizing Hormon – *Hormon hoàng thể hóa*), testosterone, prolactin và inhibin.

Vùng dưới đồi bài tiết ra hormon giải phóng GnRH, hormon này kích thích tuyến yên bài tiết ra FSH và LH, chúng đóng vai trò quan trọng trong việc điều hoà sản sinh tinh trùng. FSH tác dụng trực tiếp lên biểu mô của ống sinh tinh trong khi LH tác động lên quá trình sinh tinh bằng cách kích thích tế bào Leydig bài tiết ra testosterone. Nhờ có testosterone mà quá trình sinh tinh diễn ra bình thường. Người ta cũng thấy FSH kích thích tế bào Sertoli sản xuất ra protein mang testosterone gọi là ABP (Androgen Binding Protein). Nó có ái lực rất cao với testosterone, do vậy testosterone đi từ khoảng kẽ qua màng đáy của ống sinh tinh để vào trong tế bào Sertoli và gắn với protein này. Đây chính là lượng testosterone cần thiết để kích thích sinh tinh trùng. Sau đó, testosterone đi qua màng tế bào để vào trong lòng ống sinh tinh. Đây chính là cơ chế của tế bào Leydig cung cấp testosterone cho quá trình sinh tinh thông qua tế bào Sertoli.

Ngoài ra, testosterone cũng đi vào máu ngoại vi để ức chế tuyến yên bài tiết LH, đó là cơ chế điều hòa ngược.

FSH còn kích thích tế bào Sertoli sản xuất ra hormon Inhibin B có tác dụng ức chế tuyến yên bài tiết ra FSH. Nếu như tổn thương tế bào Sertoli sẽ không sản xuất được Inhibin B dẫn đến không ức chế bài tiết FSH, do vậy nồng độ FSH tăng cao [4].

### *1.1.3.3. Các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh*

Các bất thường về tinh trùng và quá trình sinh tinh còn được cho là do tác động tổn thương của các tác nhân oxy hóa. Tăng các gốc oxy hóa (reactive oxygen species – ROS) có thể dẫn đến mất cân bằng oxy hóa, tác động xấu lên màng tinh trùng, gây tổn thương DNA và gây vô sinh nam.

Các yếu tố gây tăng ROS như nhiệt độ môi trường sống, từ trường, phóng xạ, thuốc trừ sâu, ô nhiễm môi trường sống, rượu, thuốc lá, căng thẳng tinh thần, chế độ ăn không hợp lý, thực phẩm nhiễm hóa chất, nhiễm trùng, nhiễm virus quai bị, miễn dịch và các bệnh mãn tính.

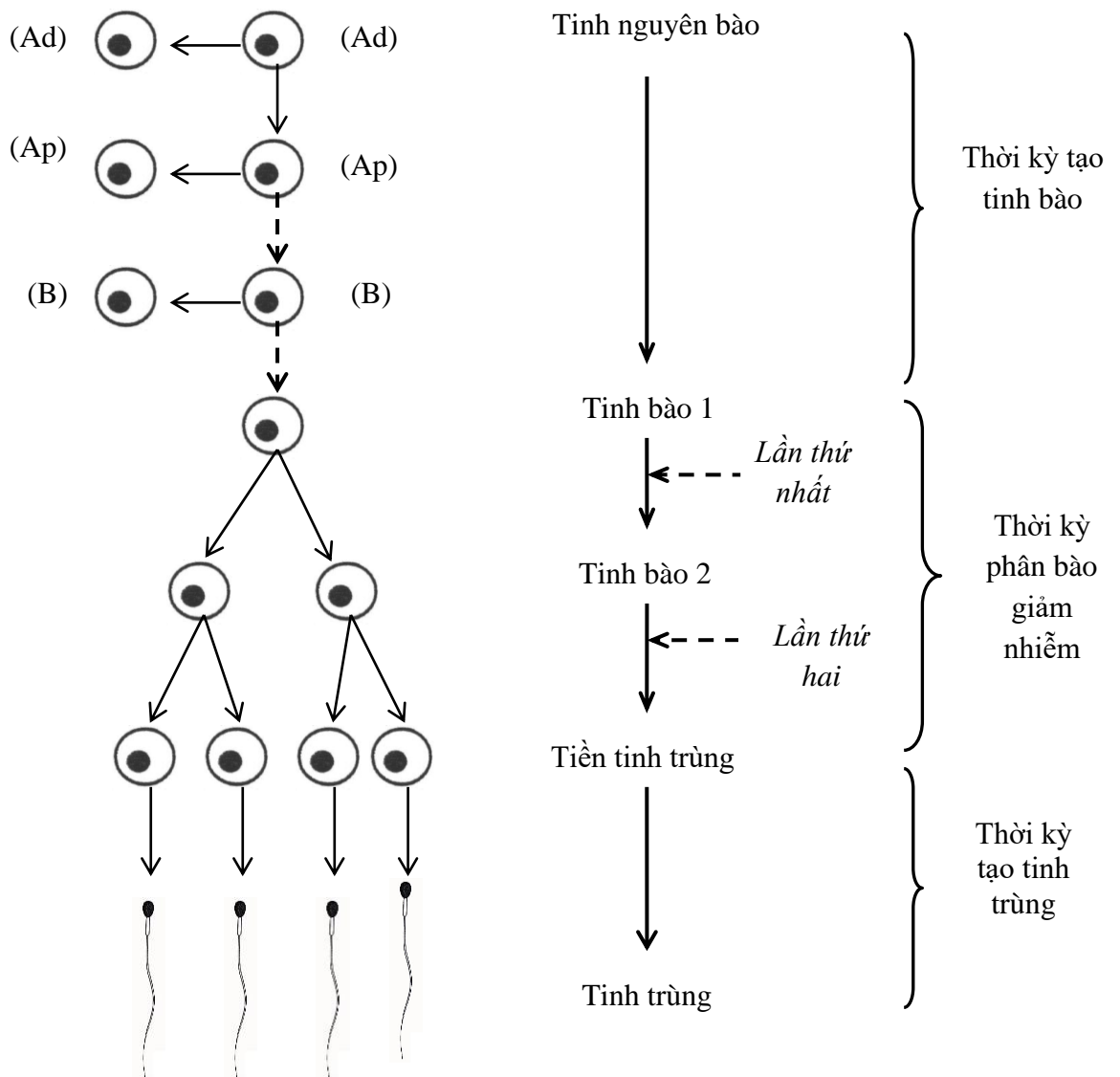
Như vậy, sinh tinh là một quá trình phức tạp. Sự điều hòa sinh tinh chịu ảnh hưởng của rất nhiều yếu tố, trong đó điều hòa nội tiết đóng vai trò quan trọng [4].

## **1.2. Vô tinh**

### *1.2.1. Định nghĩa và phân loại*

Vô tinh là trường hợp không có tinh trùng trong tinh dịch, không phải xuất tinh ngược dòng. Trước đó, mẫu tinh dịch phải được ly tâm 3000 vòng/phút, trong vòng 15 phút, dưới kính hiển vi độ phóng đại lớn, ở hai lần làm tinh dịch đồ khác nhau.

Hiện nay, vô tinh được chia thành 2 nhóm: (1) nhóm vô tinh do tắc (Obstructive Azoospermia – OA): tinh trùng vẫn được sinh ra trong tinh hoàn bình thường, nhưng không đi ra được bên ngoài; (2) nhóm vô tinh không do tắc (Non – Obstructive Azoospermia – NOA): do tinh hoàn giảm sinh tinh nặng hay hoàn toàn không sản xuất tinh trùng [4], [9].



**Hình 1.5.** Sơ đồ quá trình sinh tinh trùng

Ad. Tinh nguyên bào loại A sẫm màu; Ap. Tinh nguyên bào loại A

nhạt màu

\*Nguồn: Trịnh Bình (2015) [7]

## 1.2.2. Nguyên nhân vô tinh

### 1.2.2.1. Nguyên nhân vô tinh không do tắc

Đây là nhóm nguyên nhân chiếm chủ yếu trong vô sinh nam

+ Vô tinh do các bệnh của vùng dưới đồi – tuyến yên

Các bệnh của vùng dưới đồi hay tuyến yên có thể là nguyên nhân làm rối loạn sự giải phóng các hormon GnRH, từ đó dẫn đến tình trạng vô tinh.



– Nguyên nhân tiên phát: bệnh nhân thường có triệu chứng như cơ quan sinh dục nhi tính, vài trường hợp suy giảm chức năng khứu giác, thính giác, mù màu, tinh hoàn ẩn (như hội chứng Kallmann).

– Nguyên nhân mắc phải: u tuyến yên, di chứng sau phẫu thuật tuyến yên... Bệnh nhân tăng tiết prolactin, do tế bào  $\alpha_2$  ở thùy trước tuyến yên tăng tiết, dẫn đến ức chế tiết FSH và GnRH từ đó ức chế quá trình sinh tinh.

+ Vô tinh do bất thường di truyền:

– Bất thường số lượng NST:

*Hội chứng Klinefelter*, dạng 47,XXY: là nguyên nhân phổ biến nhất trong các bệnh nhân vô tinh, chiếm khoảng 82,5% các trường hợp bị bất thường số lượng NST giới tính, chiếm khoảng 3% các trường hợp bệnh nhân vô sinh nam, 3,5 – 14% các trường hợp bệnh nhân vô tinh.

*Hội chứng nam XX*: xảy ra khi mảnh mô nhỏ của đầu xa nhất trên nhánh ngắn của NST Y nằm đâu đó trong bộ NST. Mảnh nhỏ này có thể chứa gen SRY – gen quyết định giới tính nam. Do gen SRY vẫn có, nên kiểu hình vẫn là nam. Ở các bệnh nhân này không có quá trình sinh tinh nên không bao giờ tìm được tinh trùng.

*Hội chứng Noonan*: bệnh nhân có bộ NST giới tính giống hội chứng Turner 45,XO nhưng một đoạn nhiễm sắc thể Y lại dính lên một trong các NST trong bộ NST. Do đó bệnh nhân có kiểu hình là nam giới. Bệnh nhân có tinh hoàn rất nhỏ và thường lạc chỗ, lượng testosterone thấp, mô bệnh học ống sinh tinh biểu hiện ống sinh tinh teo nhỏ, mặc dù có bệnh nhân vẫn có rất ít tinh trùng trong tinh dịch.

Một số bất thường về số lượng NST như hội chứng Down, có 3 NST 21 là nguyên nhân của bệnh nhân vô tinh.

– Bất thường cấu trúc NST:

*Bất thường cấu trúc NST giới tính Y:*

Khi toàn bộ nhánh ngắn của NST Y hay phần xa của nhánh này bị mất thì cơ thể mất gen SRY, từ đó dẫn đến sự phát triển của tuyến sinh dục thời kỳ phôi thai bất thường, biểu hiện của các bệnh nhân này giống hội chứng Turner, nghĩa là suy sinh dục nguyên phát.

Khi mất đoạn dài trên NST giới tính Y thì kiểu hình vẫn là nam giới, nhưng tùy theo kích thước của đoạn mất mà quá trình sinh tinh ảnh hưởng theo các mức độ khác nhau. Nếu mất đoạn kéo dài đến dải NST điển hình (dải  $Y_{q11}$ : đây là dải chứa nhiều gen hoạt hóa) thì sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng đến quá trình sinh tinh, có thể dẫn đến vô tinh. Hầu hết đoạn nhỏ này xảy ra trên nhánh dài của NST Y ( $Y_{q11}$ ) có tên là AZF (azoospermia factor):  $AZF_a$  ở đoạn gần,  $AZF_b$  ở trung tâm và  $AZF_c$  ở đoạn xa, nơi chứa gen chi phối sự sinh tinh bình thường. Khi mất đoạn vùng  $AZF_c$  thì bệnh nhân chỉ thiếu tinh nặng hoặc xuất tinh không có tinh trùng nhưng có tinh trùng trong tinh hoàn. Khi mất đoạn  $AZF_a$  hay  $AZF_b$  thì không có tinh trùng và tiên lượng tìm thấy tinh trùng ở tinh hoàn rất kém.

Ngoài những bất thường trên, người ta còn nhận thấy có một số sai lệch khác về cấu trúc NST Y như: đảo đoạn quanh tâm: trường hợp này hầu như không ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh; chuyển đoạn tương hỗ giữa NST Y và NST thường: đây là trường hợp hiếm xảy ra, nhưng lại ảnh hưởng trầm trọng đến quá trình sinh tinh và có thể dẫn đến vô tinh.

#### *Bất thường cấu trúc NST giới tính X:*

Hội chứng Kallmann: hội chứng này có biểu hiện mất khứu giác và suy sinh dục hạ đồi. Bệnh này do gen lặn nằm trên NST X, gen này nằm trên nhánh ngắn của X và có tên là  $KAL_{-1}$ , nếu bị đột biến, làm mất gen này sẽ gây nên hội chứng Kallmann.

Sự chuyển đoạn giữa NST X và NST thường làm quá trình sinh tinh bị ngừng trệ, gây nên không có tinh trùng hoặc thiếu năng tinh trùng. Nếu chỉ là sự đảo đoạn của NST X thì sẽ không ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh.

Các chuyển đoạn giữa NST thường với NST Y hoặc X đều dẫn đến vô tinh.

*Bất thường cấu trúc NST thường:*

Các bất thường về cấu trúc NST có thể làm ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới, chiếm tỷ lệ 1 – 2% các trường hợp vô sinh nam.

+ Yếu tố khác: tinh hoàn ẩn, biến đổi thụ cảm thể của androgen, nhiễm trùng, phóng xạ, thuốc, hóa chất...cũng đã được chứng minh gây suy giảm sinh tinh và gây vô tinh [9].

#### *1.2.2.2. Nguyên nhân vô tinh do tắc*

Tổn thương do tắc là một trong các nguyên nhân thường gặp trong vô sinh nam. Quá trình tắc có thể xảy ra tại nhiều vị trí khác nhau và với nhiều mức độ, có thể do bẩm sinh, có thể do mắc phải như teo ống dẫn tinh bẩm sinh, thất ống dẫn tinh và tắc ống phóng tinh. Nếu tắc hoàn toàn 2 bên dẫn đến vô tinh, nếu tắc không hoàn toàn hay chỉ tắc ở 1 bên có thể dẫn đến thiếu năng tinh trùng (oligozoospermia). Trong các vị trí, tắc mào tinh chiếm tỷ lệ cao nhất, lên đến trên 50%. Để chẩn đoán có thể thông qua phân tích các thành phần trong tinh dịch [9].

#### *1.2.3. Đặc điểm hình thái ống sinh tinh ở bệnh nhân vô tinh*

Theo hướng dẫn của Hiệp hội tiết niệu châu Âu 2010 (European Association of Urology recommendations), phân chia mô bệnh học tinh hoàn thành 4 nhóm [11] (Hình 1.6):

- (1) Suy giảm sinh tinh – Hypospermatogenesis (HP)
- (2) Dừng sinh tinh nửa chừng – Maturation arrest (MA)
- (3) Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli – Sertoli cell only syndrome (SCOS)
- (4) Ống sinh tinh hyaline hóa – Seminiferous tubule hyalinization

\* Suy giảm quá trình sinh tinh

Suy giảm quá trình sinh tinh (HP) biểu hiện bằng sự giảm toàn bộ các tế bào dòng tinh ở các giai đoạn khác nhau, cụ thể là biểu mô ống sinh tinh thấp, đường kính ống sinh tinh nhỏ, nhưng biểu mô ống sinh tinh có đầy đủ các giai

đoạn của tế bào dòng tinh. Biểu mô ống sinh tinh, các tế bào dòng tinh sắp xếp không theo trật tự, có thể thấy các tế bào dòng tinh chưa trưởng thành xuất hiện trong lòng ống sinh tinh. Quá trình này có thể dẫn đến vô tinh hay thiếu năng tinh trùng. Người ta có thể chia loại tổn thương này thành các mức độ nặng, vừa, nhẹ. Dạng tổn thương này thường kết hợp với ngưng trệ quá trình sinh tinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy bệnh nhân có tổn thương phối hợp lên đến 55% các trường hợp.

\* Dừng sinh tinh nửa chừng

Dừng sinh tinh nửa chừng (MA) là quá trình sinh tinh bị dừng lại ở một giai đoạn nào đó, nhưng mật độ các loại tế bào không đổi. Khi ngưng trệ ở giai đoạn muộn thường dừng ở tinh tử, ở giai đoạn sớm thường ở tinh bào I hoặc II, nhưng không bao giờ có tinh trùng trưởng thành. MA thường thấy trong các bệnh nhân vô tinh do tắc.

\* Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCOS)

Ở bệnh nhân này không thấy có tế bào dòng tinh trong ống sinh tinh. Trong ống sinh tinh chỉ có duy nhất tế bào Sertoli. Bệnh nhân nhóm này chiếm khoảng 13% các bệnh nhân vô tinh. Màng đáy ống sinh tinh bình thường, đường kính ống sinh tinh có thể bình thường hoặc giảm, mô kẽ cấu trúc bình thường. Tổn thương này có thể xảy ra sau hoá trị liệu, tia xạ, suy tuyến yên. Hội chứng này có 2 loại:

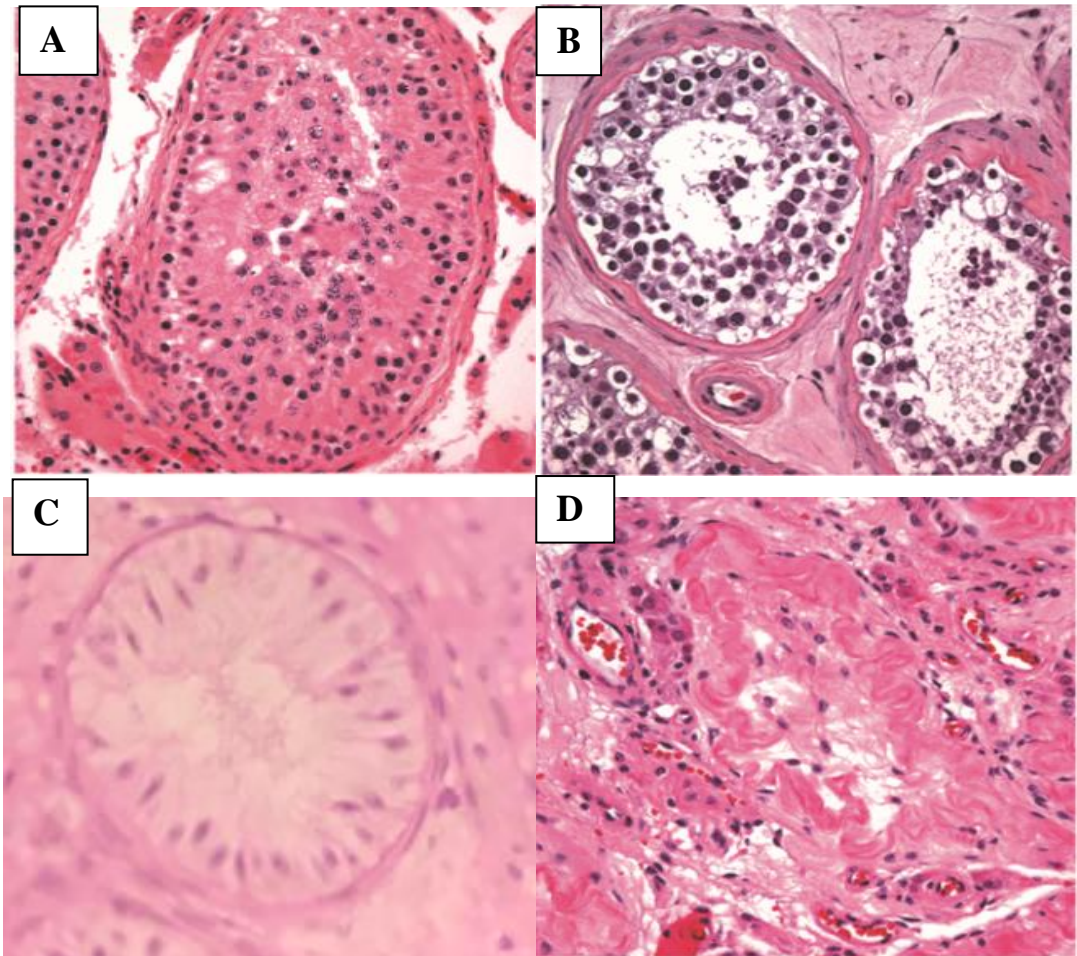
+ Dạng toàn bộ: tất cả các ống sinh tinh đều chỉ có tế bào Sertoli. Đường kính ống sinh tinh bình thường, kích thước tinh hoàn bình thường. Loại này chiếm khoảng 30% các bệnh nhân SCOS.

+ Dạng cục bộ: tinh hoàn có các ống sinh tinh teo nhỏ và chỉ có tế bào Sertoli xen kẽ với các ống sinh tinh bình thường.

\* Ống sinh tinh hyaline hóa

Ống sinh tinh và vùng xung quanh ống sinh tinh bị hyaline hóa hay không thấy ống sinh tinh. Dạng tổn thương này biểu hiện màng đáy ống sinh tinh dày

lên ở bên trong, tăng sinh các thành phần sợi ở bên ngoài. Xơ hoá quanh ống sinh tinh biểu hiện tăng sinh các lớp cơ trơn. Biểu hiện này có thể gặp ở các biến chứng sau viêm tinh hoàn. Các tế bào dòng tinh không có, tế bào Leydig tập trung thành những đám tế bào to; khám lâm sàng thấy tinh hoàn nhỏ và chắc. Tổn thương này cũng có thể xuất hiện ở các bệnh nhân Klinefelter.



**Hình 1.6.** Hình ảnh mô bệnh học tinh hoàn (HE, x400)

- A. Suy giảm sinh tinh; B. Dừng sinh tinh nửa chừng  
C. Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli; D. Hyalin hóa

\* Nguồn: Cerilli L.A. và cs (2010) [11]

#### **1.2.4. Điều trị nội khoa vô sinh nam và vô tinh**

##### **1.2.4.1. Vai trò của nội tiết**

Gonadotropin có vai trò cực kỳ quan trọng trong việc khởi động quá trình sinh tinh nên đã có nhiều nghiên cứu kết hợp các loại với nhau trong điều trị vô

sinh nam. Phác đồ sử dụng gonadotropin thường chỉ hiệu quả với trường hợp không có tinh trùng do suy tuyến yên hay hạ đồi. Các trường hợp này thường được điều trị bằng hCG, hMG hoặc sử dụng FSH [12]. Shiraishi K. và cs (2012) nghiên cứu trên 48 nam giới NOA thất bại với micro TESE lần 1 cho kết quả: những bệnh nhân được bổ sung bằng hCG trong 4 – 5 tháng có tỷ lệ thu tinh trùng từ micro TESE lần 2 là 21% so với 0% ở nhóm không điều trị gì ( $p < 0,05$ ); 54% bệnh nhân có giảm LH và FSH vì đã nâng được testosterone trong máu [13]. Hussein A. và cs (2012) nghiên cứu trong tổng số 612 bệnh nhân NOA, 116 bệnh nhân được làm micro TESE luôn mà không điều trị gì; 496 bệnh nhân được dùng clomiphene citrate hoặc FSH, hCG, hMG. Kết quả: trong số những bệnh nhân được điều trị nội tiết, có 54 bệnh nhân có tinh trùng trong tinh dịch (chiếm 10,9%); 442 bệnh nhân không có tinh trùng trong tinh dịch và được làm micro TESE cho thấy tỷ lệ thu được tinh trùng cao hơn một cách có ý nghĩa so với nhóm không được điều trị bằng nội tiết (57% so với 33,6%,  $p < 0,05$ ). Việc bổ sung nội tiết đã làm tăng FSH và từ đó dẫn đến tăng testosterone toàn phần [14]. Shinjo E. và cs (2013) cho thấy có sự tăng nồng độ testosterone trong ống sinh tinh một cách có ý nghĩa giữa trước và sau liệu pháp hormon hCG ( $p < 0,001$ ;  $273,6 \pm 134,4$  và  $1348,1 \pm 505,4$  ng/mL tương ứng). Như vậy, liệu pháp hCG làm tăng nồng độ testosterone trong ống sinh tinh và làm tăng tổng hợp DNA tinh trùng, từ đó kích thích quá trình sinh tinh [15]. Một vài nghiên cứu cho thấy việc bổ sung FSH tái tổ hợp trước khi tiến hành thu tinh trùng sẽ cho hiệu quả cao hơn. Aydos K. và cs (2003) nghiên cứu 108 bệnh nhân NOA có nồng độ FSH bình thường, sau khi bổ sung FSH trong 3 tháng và tiến hành thu tinh trùng bằng micro TESE cho kết quả tỷ lệ thu tinh trùng là 64% so với 33% ở nhóm không điều trị [16].

Đối với những bệnh nhân suy vùng dưới đồi và tuyến yên dẫn đến thiếu hụt testosterone thì liệu pháp thay thế testosterone cần thiết để bình thường hóa các hoạt động của androgen. Tuy nhiên, việc điều trị androgen đơn thuần lâu

ngày có thể làm giảm số lượng tinh trùng do cơ chế phản hồi âm tính của testosterone lên vùng dưới đồi – tuyến yên, dẫn đến nồng độ testosterone tự nhiên ít dần đi. Hiện nay có rất nhiều chế phẩm testosterone trên thị trường, trong đó testosterone undecanoate và mesterolone là 2 loại thuốc thường được sử dụng để điều trị vô sinh nam. Mesterolone được điều trị ở tất cả những trường hợp có thiếu hụt androgen nội sinh. 98% mesterolone gắn với protein huyết tương, trong đó khoảng 40% gắn với albumin, 58% gắn với SHBG (Sex Hormone Binding Globulin – hormon giới tính liên kết với globulin); mesterolone nhanh chóng mất hoạt tính do bị chuyển hóa. Thuốc có tác dụng làm cân bằng tình trạng thiếu hụt androgen, không làm suy yếu khả năng sinh tinh trùng [4]. Từ đó, số lượng và chất lượng tinh trùng cũng như nồng độ fructose khi xuất tinh có thể được cải thiện hoặc trở nên bình thường.

Các thuốc kháng estrogen: cho đến nay có rất nhiều nghiên cứu về sử dụng clomiphene citrate, tamoxifen trong vô sinh nam ở các điều kiện khác nhau, từ tinh trùng ít đến không có tinh trùng. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đến thời điểm hiện nay là những nghiên cứu không có đối chứng, tiêu chuẩn nhận vào và tiêu chuẩn đánh giá kết quả điều trị không đồng nhất. Do đó, hiệu quả của clomiphene citrate cũng như tamoxifen trong điều trị vô sinh nam do tinh trùng bất thường không rõ nguyên nhân vẫn chưa được chứng minh, việc lựa chọn điều trị bằng clomiphene citrate chủ yếu theo kinh nghiệm và do giá thành rẻ, ít tác dụng phụ [4].

#### *1.2.4.2. Vai trò của các chất chống oxy hóa (antioxidant)*

Mất cân bằng oxy hóa và tổn thương DNA đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân gây hiếm muộn nam giới. Việc điều trị để tái tạo cân bằng oxy hóa rất quan trọng do hai lý do: thứ nhất là tinh trùng rất nhạy cảm với tình trạng mất cân bằng oxy hóa (oxidative stress – OS); thứ hai là do đặc điểm cấu tạo tế bào chất của tinh trùng không có khả năng hồi phục các tổn thương DNA

như những tế bào khác. Việc điều trị bằng antioxidant nhằm mục đích tái lập cân bằng và giảm thiểu những bất lợi của OS lên tinh trùng là phù hợp.

Các antioxidant có thể có tác động làm sạch và loại trừ tác động của các gốc oxy hóa tự do (Reactive Oxygen Species – ROS) thông qua việc ức chế sự hình thành và đối kháng với các tác động của ROS. Việc sử dụng antioxidant có thể có tác động cải thiện số lượng và chất lượng tinh trùng. Các antioxidant được sử dụng phổ biến gồm: vitamin C, vitamin E, kẽm, selenium, acid folic, carnitine, astaxanthin, N – acetyl cysteine, Glutathion, L – arginin [4], [17]. Ross C. và cs (2010) phân tích kết quả của 17 nghiên cứu ngẫu nhiên có nhóm chứng, trên tổng cộng 1.665 bệnh nhân, đánh giá hiệu quả của antioxidant. Tất cả 17 nghiên cứu đều cho thấy antioxidant đường uống làm giảm rõ rệt OS và tổn thương DNA tinh trùng. 12/16 thử nghiệm (chiếm 75%) cho thấy cải thiện ít nhất một thông số về đặc điểm của tinh trùng so với nhóm chứng. Thậm chí có 10/16 nghiên cứu cho kết quả tỷ lệ di động tinh trùng tăng có ý nghĩa so với nhóm chứng [18]. Gharagozloo P. và cs (2011) phân tích kết quả của 20 nghiên cứu đánh giá hiệu quả của antioxidant đều cho kết quả tương tự [17]. Aydemir B. và cs (2006) nghiên cứu ảnh hưởng của nồng độ Cu và Fe đối với những tổn thương oxy hóa ở vô sinh nam. Kết quả nghiên cứu cho thấy Cu và Fe có thể là trung gian về tác động của oxy hóa và đóng vai trò thiết yếu trong quá trình sinh tinh và vô sinh nam [19]. Liu R.Z. và cs (2010) nghiên cứu tinh dịch của 79 nam giới không hút thuốc và 68 nam giới có hút thuốc cho kết quả: khói thuốc lá có ảnh hưởng đến các thông số của tinh trùng và khi hút thuốc sẽ làm giảm nồng độ kẽm trong tinh dịch ( $p < 0,05$ ), từ đó gây ảnh hưởng đến chất lượng và số lượng tinh trùng [20].

#### ***1.2.5. Các phương pháp thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh***

Hiện nay có hai kỹ thuật thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh: (1) kỹ thuật thu tinh trùng qua da và (2) kỹ thuật sinh thiết mở vào mào tinh hoặc tinh hoàn. Mỗi phương pháp có ưu và nhược điểm khác nhau [21].



Hiện nay, đối với những bệnh nhân OA, kỹ thuật chọc hút tinh trùng từ mào tinh qua da được khuyến cáo lựa chọn đầu tiên. Đối với những bệnh nhân NOA, vi phẫu thuật thu tinh trùng từ tinh hoàn là kỹ thuật tối ưu nhất.

*1.2.5.1. Chọc hút tinh trùng từ mào tinh qua da (Percutaneous Epididymal Sperm Aspiration – PESA)*

- Chỉ định: vô tinh do tắc.
- Ưu điểm: phương pháp đơn giản, không đòi hỏi kỹ thuật, dụng cụ vi phẫu. Kết quả thành công cao, ít nguy cơ teo tinh hoàn.
- Biến chứng: sưng và đau vùng bìu, tụ máu, nhiễm trùng.

*1.2.5.2. Vi phẫu thuật thu tinh trùng từ mào tinh (Microsurgical Epidymal Sperm Aspiration – MESA)*

- Chỉ định: không có tinh trùng do tắc.
- Ưu điểm: hạn chế tổn thương nhiều vị trí ống mào tinh.
- Nhược điểm: cần dụng cụ vi phẫu, kính phẫu thuật cũng như kỹ thuật phức tạp, thời gian tiến hành lâu hơn thủ thuật PESA, chính vì vậy nên thủ thuật này ít được làm.
- Biến chứng: tụ máu, nhiễm trùng

*1.2.5.3. Chọc hút tinh trùng từ tinh hoàn bằng kim qua da (Percutaneous testicular sperm aspiration – TESA) hay chọc hút tinh trùng từ tinh hoàn bằng kim nhỏ (Testicular Fine Needle Aspiration – TFNA)*

- Chỉ định: vô tinh do tắc và không do tắc
- Tai biến: nguy cơ nhiễm trùng, tràn dịch màng tinh hoàn, tụ máu và teo tinh hoàn.
- Ưu điểm: thủ thuật đơn giản, dễ thực hiện.
- Nhược điểm: số lượng tinh trùng thu được ít, tinh trùng ít trưởng thành hơn so với lấy từ mào tinh.

#### *1.2.5.4. Thu tinh trùng từ tinh hoàn bằng phẫu thuật xẻ tinh hoàn (Testicular sperm extraction – TESE)*

- Chỉ định: không có tinh trùng trong mào tinh hoặc không có mào tinh.
- Biện chứng: nhiễm trùng, teo tinh hoàn

#### *1.2.5.5. Thu tinh trùng từ tinh hoàn bằng vi phẫu thuật (Microdissection Testicular Sperm Extraction – micro TESE)*

- Chỉ định: vô tinh không do tắc
- Ưu điểm: đây là kỹ thuật ít tai biến về mạch máu, giảm nguy cơ tổn thương tinh hoàn, giúp lựa chọn được những ống sinh tinh tốt nhất, tăng cơ hội tìm thấy tinh trùng.
- Nhược điểm: đòi hỏi kính vi phẫu và kinh nghiệm của phẫu thuật viên [22].

### **1.3. Vô tinh, vô sinh nam theo y học cổ truyền**

#### ***1.3.1. Quan điểm y học cổ truyền về nguyên nhân bệnh sinh của chứng vô tinh***

Vô tinh gây vô sinh nam giới dù không phải là bệnh danh theo YHCT nhưng đã được ghi lại trong các y văn của YHCT từ vài nghìn năm trước với các kiến thức về lý luận và lâm sàng phong phú. Khi các biện pháp điều trị của y học hiện đại (YHHĐ) chưa phát triển thì YHCT đã đóng góp vai trò rất lớn trong điều trị bệnh này.

Theo YHHĐ, “chứng vô tinh” là tình trạng không có tinh trùng trong tinh dịch. Theo lý luận của YHCT, chứng vô tinh thuộc phạm vi của chứng “vô tử”, “tinh thanh”, “tinh hàn”, “tuyệt dục”, “bất dục”, “tinh bạc”.

Theo YHCT, cơ chế bệnh sinh của chứng vô tinh có liên quan đến sự rối loạn và suy giảm chức năng của tạng thận. Trong “Tổ Vấn – Thượng cổ thiên chân luận” có nói: “Thận chủ sinh dục”, thông qua thận khí và mối quan hệ “thận tinh – thiên quý – tinh phòng” để giải thích sự thăng giáng của thận tinh và thận khí đóng vai trò quyết định trong sinh trưởng, phát dục và duy trì nòi giống... Mặt khác, trong mối quan hệ này, tạng thận có vai trò quyết định đối với việc sinh sản ở người. Có nghĩa là khi thận tinh và thận khí phát triển tới

một mức độ nhất định (thiên quý thịnh, bễ tinh tràn đầy) thì cơ thể mới bắt đầu khả năng sinh sản. Sau khi thiên quý thịnh, nam giới có hiện tượng xuất tinh lần đầu tiên (mộng tinh). Đây là dấu hiệu đánh dấu thời điểm nam giới bắt đầu có khả năng sinh sản. Theo quá trình lão suy của cơ thể, thận tinh và thận khí dần suy giảm, kéo theo sự suy giảm của thiên quý thì khả năng sinh sản cũng theo đó mà giảm dần cho tới khi mất hẳn. Theo Sào Nguyên Phương, một danh y đời nhà Tùy, trong “*Chư bệnh nguyên hậu luận*” đã viết, những bệnh nhân vô sinh nam thường có tinh dịch trong như nước, lạnh như băng và những nam giới bị “tiết tinh” hoặc “không xuất tinh” đều có thể dẫn tới “Vô tử”. Binh Phủ Gia – một danh y về nam nữ khoa đã đề xuất phương pháp bảo dưỡng thận tinh bao gồm:

- Thanh tâm quả dục, tiết chế số lần quan hệ tình dục để không gây tổn thương thận tinh từ đó dẫn đến vô tinh.

- Cân bằng lao động và nghỉ ngơi, tránh lao lực quá độ làm ảnh hưởng đến quá trình sản sinh âm tinh.

- Giữ cho tinh thần thư thái, kiềm chế cáu giận, không làm ảnh hưởng đến sự sơ tiết của can khí làm ảnh hưởng đến sự thăng giáng của thận tinh và thận khí.

- Bỏ rượu, ăn uống điều độ: vì khi dùng quá nhiều rượu, ăn uống không lành mạnh sẽ gây tổn thương tỳ vị, làm rối loạn công năng của tỳ vị, từ đó gây ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh.

“*Chứng trị chuẩn thăng – Cầu tự luận*” cũng đã khẳng định thận tinh và thận khí đóng vai trò quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của chứng vô sinh nam, là nguyên nhân chính dẫn đến vô sinh ở nam giới. Vì vậy, trong trị liệu vô sinh nam phải lấy “bổ thận làm chủ”. Điều này cũng được khẳng định trong “*Nữ khoa kinh luận – cầu tự tu hoà tiên thiên khí luận*” với nguyên tắc: điều trị vô sinh ở nam giới lấy bổ thận làm đầu. Trong “*Y phương tập giải*” cũng cho rằng “thận hàn” và “tinh suy” là hai nguyên nhân chủ yếu gây vô sinh ở nam

giới. Như vậy “tinh” và “thận” là hai yếu tố quyết định khả năng sinh sản ở nam giới. Từ đó, bổ thận điền tinh trở thành phương pháp điều trị cốt lõi đối với vô sinh nam. Diệp Thiên Sỹ thời nhà Thanh đã nói “dưỡng tinh” là điều bắt buộc để sinh con khoẻ.

Ngoài ra, các yếu tố như thấp nhiệt, ngoại cảm tà độc, dịch độc, thất tinh nội thương, phòng lao quá độ, ẩm thực quá độ đều có thể gây tổn hại thận tinh, dẫn đến vô sinh. Trần Sĩ Đạc, thời kỳ nhà Thanh trong “Thạch phòng bí lục tử tự luận” đã quy nạp ra 6 nguyên nhân chính của vô sinh nam giới gồm có: tinh hàn, khí suy, đa đàm, tướng hoả suy, tinh thiếu và tà khí [23], [24].

### ***1.3.2. Cơ chế bệnh sinh của vô tinh theo y học cổ truyền***

YHCT không có chẩn đoán vô tinh dựa trên kết quả xét nghiệm tinh dịch đồ như YHHĐ. Dựa trên các kinh nghiệm được tích lũy, cơ chế bệnh sinh của vô sinh nam giới do không có tinh trùng được chia ra làm 6 nhóm chính:

(1) Thận tinh hư, bẩm tố bất túc: khi thận tinh đầy đủ, thận khí thịnh vượng, sản sinh thiên quý và âm dương giao hoà thì có thể sinh sản. Nếu tiên thiên bất túc, thận tinh hư, mệnh môn hoả suy, sẽ dẫn đến dương nuy, thậm chí dương khí suy dẫn tới không xuất tinh được. Hoặc do phòng dục quá độ, gây tổn thương đến tinh khí, tinh huyết hao tán, dẫn đến thiếu tinh, tinh lạnh; hoặc do thận tinh hư, âm hư hoả vượng, tướng hoả bốc lên dẫn tới di tinh, đạo hãn, tinh không hoá dịch được đều dẫn tới vô sinh.

(2) Khí huyết bất túc, tỳ vị hư hàn: khí huyết lưỡng hư, huyết hư không có khả năng hoá sinh ra tinh dịch, dẫn đến thiếu tinh hoặc vô tinh; khí hư gây mệt mỏi lờ đờ, vận động không có lực, không xuất được tinh hay thậm chí là tắc ống dẫn tinh, từ đó gây ra vô sinh nam giới. Tỳ vị hư hàn, không vận hóa được thủy cốc, không có nguồn để sinh ra khí huyết, không dưỡng được tiên thiên, lâu ngày gây ra thận tinh hư suy; tỳ thận dương hư cũng có thể dẫn đến đàm thấp nội sinh tắc trở ở tinh phòng, tràn ngập âm tinh, dẫn đến tinh không dịch hoá được dẫn đến vô sinh.

(3) Âm thực bất điều, thấp nhiệt hạ chú: ăn quá nhiều thịt, uống quá nhiều rượu hoặc những đồ cay nóng, làm tổn thương tỳ vị, làm tỳ mất vận hoá, âm thực kết ở vị tràng, đàm thấp nội sinh, lâu ngày hoá hoả, thấp nhiệt tập kết ở hạ tiêu, tắc trở ở mệnh môn hoả, có thể dẫn đến dương nuy, tiết tảo, di tinh.... Hoặc ngoại cảm thấp nhiệt, thấp nhiệt hạ chú, tinh tử chết kèm huyết ú tắc ở tinh đạo, tinh đạo không thông, bụng dưới trướng đau, tinh không dịch hoá hoặc không xuất tinh được dẫn đến vô sinh; tỳ vị tổn thương, cũng gây ra thiếu hụt thận tinh, dẫn đến thiếu tinh, vô tinh và cuối cùng là vô sinh.

(4) Tinh thần uất ức, can uất khí trệ: can chủ sơ tiết, thận chủ bế tàng, sự tàng trữ và điều xuất tinh dịch của nam giới phụ thuộc vào sự phối hợp nhịp nhàng của hai tạng can thận, nếu như tinh thần không thư thái dễ dẫn đến can khí uất kết, khí cơ không thông, sơ tiết không điều hòa, có thể dẫn tới bất thường trong xuất tinh. Hoặc can khí uất kết, uất lâu ngày hoá hoả, can hoả thượng cang, tổn thương thận âm, âm không chế hoá được dương, thủy không dưỡng được mộc, can mộc không được nuôi dưỡng, cân cơ co đột ngột, đường tinh đạo tắc trở, dẫn đến vô sinh.

(5) Đàm trệ huyết ú, tinh đạo tắc trở: vì chấn thương lâu ngày hoặc chấn thương làm cho xuất huyết ra khỏi mạch, huyết ú tại đường sinh dục ngoài trong đó có ống dẫn tinh, làm cho ống dẫn tinh tắc trở, dẫn đến vô tinh rồi vô sinh; hoặc nội sinh huyết ú, ú kết tại cơ quan sinh dục ngoài, khí huyết lưu hành không thông, không nuôi dưỡng được tinh hoàn, dẫn đến suy giảm hoặc mất khả năng sinh tinh, lâu ngày cũng dẫn đến chứng vô tinh.

(6) Dịch độc ngoại tà: do bao quy đầu hẹp và dài khiến cho các chất cặn bã tích tụ bên trong, lâu ngày gây ra thấp nhiệt, dịch độc (viêm nhiễm); hoặc do phòng sự bừa bãi, nhiễm phải kết độc, hoặc nội nhiệt, dịch độc, phong hàn lưu trú ở hạ tiêu, uất tại kinh bàng quang hoặc kinh can làm cho khí huyết tắc trở tại khu vực sinh dục, thấp nhiệt thiêu đốt dẫn tới tổ chức trong lòng ống sinh tinh mục ruỗng hoặc tinh trùng chết gây tắc trở đường dẫn tinh, dẫn đến vô tinh

rồi vô sinh; hoặc bệnh tại thận lâu ngày gây thận âm hư suy, không có khả năng sinh tinh, cũng dẫn đến vô tinh [23], [24], [25].

### ***1.3.3. Phân thể điều trị vô tinh theo y học cổ truyền***

#### ***1.3.3.1. Hàn ngưng tinh đạo***

Triệu chứng chính: kết hôn nhiều năm mà không có con, xét nghiệm tinh dịch không có tinh trùng, vùng bìu ẩm và lạnh, sung và đau hoặc sờ thấy u cục ở tinh hoàn, bụng dưới căng cứng, chất lưỡi nhợt, rêu lưỡi nhờn, mạch trầm trì hoãn.

Pháp điều trị: bổ thận tán hàn, ôn kinh thông tinh.

#### ***1.3.3.2. Chứng âm hư hỏa vượng***

Triệu chứng chính: họng khô, ra mồ hôi trộm, nóng nhức trong xương, nóng bức từng cơn, hai gò má đỏ, bứt rứt, dễ cáu giận, chất lưỡi đỏ thẫm, nứt nẻ, ít rêu, mạch tế sác, mơ nhiều, hồi hộp đánh trống ngực, tiểu tiện đỏ hoặc chóng mặt, mặt đỏ, hai mắt khô, miệng đắng, đại tiện táo, mạch huyền; hoặc ù tai, sốt nhẹ về chiều, di tinh, tinh dịch dính và có màu vàng.

Pháp điều trị: Tri bá địa hoàng hoàn gia vị.

#### ***1.3.3.3. Chứng khí huyết hao hư***

Triệu chứng chính: kết hôn nhiều năm mà không có con, xét nghiệm tinh dịch không có tinh trùng, tinh dịch số lượng ít và loãng, suy nhược cơ thể, sắc mặt ám vàng, hụt hơi, lưỡi nói, tim đập nhanh, liệt dương và xuất tinh sớm, tinh hoàn nhỏ và mềm, chất lưỡi bệu nhợt, mạch tế nhược.

Pháp điều trị: bổ dưỡng khí huyết, bổ thận sinh tinh.

#### ***1.3.3.4. Chứng tỳ thận lưỡng hư***

Triệu chứng chính: sắc mặt trắng nhợt hoặc vàng nhợt, tiếng nói nhỏ, khí đoản, ngại nói, tinh thần kém, mệt mỏi, ăn ít, đại tiện lỏng, người gầy yếu, cơ nhẽo, bụng chướng, ăn xong chướng tăng lên, chân tay và người phù thũng, chất lưỡi nhợt, rêu trắng, mạch hư nhược hoặc trầm tế nhược.

Pháp điều trị: Tứ quân tử thang gia giảm.

#### 1.3.3.5. Chứng khí trệ huyết ứ

Triệu chứng chính: kết hôn nhiều năm mà không có con, xét nghiệm tinh dịch không có tinh trùng, tinh hoàn đau âm ỉ, hoặc thấy giãn tĩnh mạch tinh, hoặc đau tầng sinh môn; kèm theo đau ngực sườn, chán ăn, đắng miệng, bứt rứt, giảm ham muốn tinh dục.

Pháp điều trị: sơ can lý khí, thông lạc sinh tinh

#### 1.3.3.6. Chứng thận tinh bất túc

Triệu chứng chính: kết hôn nhiều năm mà không có con, xét nghiệm tinh dịch không có tinh trùng, chóng mặt, ù tai, mệt mỏi, thiếu ngủ và hay mơ, hay quên, đau lưng và đầu gối, lãnh cảm, liệt dương, xuất tinh sớm; râu và lông mu thưa thớt, không nhìn thấy rõ yết hầu. Nếu thiên về âm hư còn thấy ngũ tâm phiền nhiệt, khô miệng, ít tân dịch, chất lưỡi đỏ, mạch tế huyền sáp. Nếu thiên về dương hư thấy ớn lạnh, chân tay lạnh, sắc da nhợt nhạt, chất lưỡi nhợt, râu lưỡi trắng, mạch trầm nhược vô lực.

Pháp điều trị: bổ thận trấn tinh.

#### 1.3.3.7. Chứng ứ nhiệt trở trệ

Triệu chứng chính: kết hôn nhiều năm mà không có con, xét nghiệm tinh dịch không có tinh trùng, tiền sử bệnh viêm mào tinh hoàn, tinh hoàn đau hoặc đau tầng sinh môn, đau lưng, chất lưỡi hồng đỏ, mạch sắc hoặc sáp.

Pháp điều trị: hóa ứ thanh nhiệt, thông lợi tinh đạo [23], [24], [25].

### 1.3.4. Cơ chế tác dụng của thuốc y học cổ truyền điều trị vô sinh nam

#### Điều hoà hệ thống nội tiết sinh sản

Theo lý luận của YHCT, thận tàng tinh, chủ sinh trưởng, phát triển và quyết định quá trình phát dục và sinh dục của con người. Do đó, sự suy yếu trong chức năng của thận là nguyên nhân cơ bản của chứng vô sinh nói chung và chứng vô tinh ở nam giới. Chính vì vậy, bổ thận được coi như nguyên tắc chính trong điều trị vô sinh và vô tinh ở nam giới. Thận hư thường biểu hiện ra sự mất bình thường trong hoạt động của trục hạ đòì – tuyền yên – tinh hoàn.

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra bổ thận theo nguyên tắc của YHCT có thể khôi phục lại cấu trúc và chức năng của trục hạ đồi – tuyến yên – tinh hoàn, qua đó cân bằng nồng độ các hormon FSH và LH, cuối cùng là nâng cao nồng độ testosterone giúp nâng cao khả năng sản xuất tinh trùng. Các vị thuốc như Kỳ tử, Bạch tật lê, Thỏ ty tử... đã được chứng minh giúp điều hoà nồng độ FSH, LH và testosterone theo hướng có lợi cho sinh sản [26], [27], [28].

#### *Nâng cao chức năng của tế bào Sertoli và tế bào Leydig*

Tế bào Sertoli đóng vai trò quan trọng trong hoạt động sản xuất tinh trùng. Sự suy giảm về số lượng tế bào Sertoli dẫn tới sự suy giảm số lượng tế bào dòng tinh và tế bào Leydig [29]. Điều này dẫn đến nhiều trở ngại cho quá trình sinh sản. Dưới sự điều hòa của FSH, tế bào Sertoli tiết ra protein gắn với androgen, đồng thời tế bào Leydig tổng hợp testosterone dưới sự kích thích của LH. Hai quá trình này phối hợp với nhau để duy trì quá trình sinh tinh bình thường. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra các thuốc YHCT làm gia tăng hoạt động của tế bào Sertoli và Leydig, từ đó thúc đẩy quá trình từ tế bào mầm thành tinh trùng [30], [31], [32], [33], [34].

#### *Kích thích sự tăng trưởng và giảm sự chết của tế bào mầm*

Các tế bào Sertoli có vai trò như một bộ máy điều hòa nội tiết của quá trình sinh tinh, đồng thời tiết ra yếu tố dinh dưỡng thần kinh có nguồn gốc từ dòng tế bào thần kinh đệm (GDNF – Glial cell line derived neurotrophic factor), là yếu tố tăng trưởng quan trọng điều chỉnh sự biệt hóa và tự đổi mới của tế bào mầm sinh tinh [35], [36]. Nhiều thuốc YHCT như năm ngọc cầu hay viên Ngũ tử diễn tông có tác dụng kích thích sự bài tiết GDNF cũng như điều hòa quá trình phân bào trong chu trình sinh tinh [37], [38].

Ngoài ra, quá trình chết tế bào quá ngưỡng cũng có thể được coi như một nguyên nhân chính dẫn đến vô tinh ở nam giới. Nhiều nghiên cứu cũng đã chỉ ra quá trình chết tế bào quá ngưỡng cũng có thể được cải thiện nếu sử dụng thuốc YHCT [39], [40].



### *Phòng các chất oxy hóa*

Trong những thập kỷ gần đây, sự gia tăng của các vấn đề liên quan đến lây nhiễm, ô nhiễm môi trường và lối sống không lành mạnh gây ra tổn hại tế bào do sự gia tăng nồng độ các chất oxy hóa trong cơ thể trở thành một vấn đề được quan tâm. Chính sự gia tăng quá ngưỡng của các chất oxy hóa này đã tấn công màng và DNA của tinh trùng, dẫn đến sự chết tinh trùng hoặc chính các tế bào sinh tinh, dẫn đến vô sinh. Các thuốc YHCT đã được chứng minh có tác dụng điều chỉnh theo hướng có lợi nồng độ các chất oxy hóa trong cơ thể, qua đó bảo vệ hệ thống sinh sản của nam giới trong đó có quá trình sinh tinh trùng [34], [41]. Như vậy có thể nói thuốc YHCT có tác dụng chống oxy hóa rất hiệu quả.

### ***1.3.5. Các nghiên cứu về y học cổ truyền điều trị vô tinh và vô sinh nam***

#### ***1.3.5.1. Thế giới***

Xiangning L. và cs (2011) nhận thấy đối với những bệnh nhân vô tinh do tắc nghẽn ống dẫn tinh, sau khi được phẫu thuật cắt đoạn tắc và bổ sung Ngũ tử diễn tông hoàn có thể làm tăng đáng kể chất lượng tinh trùng so với nhóm điều trị bằng phẫu thuật đơn thuần ( $p < 0,05$ ) [42].

Xue – you HE. và cs (2012) nghiên cứu hiệu quả của viên nang Hữu quy hoàn và viên Ngũ tử diễn tông hoàn ở bệnh nhân thiếu tinh. Tác giả nghiên cứu trên 80 nam giới thiếu tinh và chia ngẫu nhiên thành 2 nhóm. Nhóm 1 uống Hữu quy hoàn, nhóm 2 uống viên Ngũ tử diễn tông hoàn trong 12 tuần. Kết quả cho thấy: tỷ lệ tinh trùng sống, tinh trùng di động tiến tới cao hơn sau điều trị ở cả hai nhóm, trong đó nhóm 1 cao hơn nhóm 2 ( $p < 0,05$ ) [43].

Jinju W. và cs (2014) nghiên cứu hiệu quả của viên nang Hữu quy hoàn kết hợp với uống Levocarnitine trong 3 tháng trên 192 bệnh nhân thiếu tinh trùng cho kết quả: mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống đều tăng ở cả hai nhóm sau điều trị, tăng nhiều hơn ở nhóm kết hợp cả hai chế phẩm trên ( $p < 0,05$ ) [44].

Zhichao Z. và cs (2015) nghiên cứu trên 76 bệnh nhân thiếu tinh được uống Ngũ tử diễn tông hoàn và uống kết hợp Ngũ tử diễn tông hoàn với Hữu

quy hoàn (mỗi nhóm 38 bệnh nhân), cho kết quả: mật độ tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới, tỷ lệ tinh trùng sống cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị kết hợp ( $p < 0,05$ ) [45].

Luu Vĩ và cs (2015) sử dụng viên cường tinh kết hợp với nôi vi phẫu 50 bệnh nhân OA cho kết quả 40/50 bệnh nhân tìm thấy tinh trùng trong tinh dịch; trong khi chỉ có 32/50 bệnh nhân OA trong nhóm chứng có được tinh trùng. Đồng thời, nghiên cứu cũng cho thấy thuốc làm tăng đáng kể tỷ lệ di động của tinh trùng so với nhóm chứng [46].

Yi – min X. và cs (2018) nghiên cứu hiệu quả của Hữu quy hoàn lên quá trình sinh tinh ở chuột thể thận dương hư cho kết quả thuốc làm tăng kích thước mào tinh, tăng tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới và tăng nồng độ testosterone [47].

Lý Quân Sinh và cs (2019) đã sử dụng Quế hồng cao (quế chi, hồng hoa, địa long, sừng hươu, trạch tả, vương bất lưu hành, lộ lộ thông) kết hợp với dụng cụ tái thông trên bệnh nhân tắc nghẽn mào tinh hoàn cho tỷ lệ tái thông là 90% và tỷ lệ có thai là 26,7% [48].

Tăng Hiến Lạc (2019) sử dụng thuốc Ích thận sinh tinh điều trị vô tinh nguyên nhân tinh hoàn trên 31 bệnh nhân. Sau 2 tháng, số lượng tinh trùng tăng đáng kể, nồng độ FSH và LH giảm so với trước điều trị ( $p < 0,05$ ) và tỷ lệ testosterone/LH tăng đáng kể ( $p < 0,05$ ). Hình ảnh mô học cho thấy sự hình thành và trưởng thành của một số lượng lớn các tế bào mầm nguyên thủy, các tế bào hỗ trợ và sản xuất tinh trùng trưởng thành [49].

#### 1.3.5.2. Việt nam

Phan Hoài Trung (2004) nghiên cứu bài thuốc Sinh tinh thang bao gồm một số thành phần như thực địa, bạch truật, kỷ tử, nhân sâm, hoài sơn, phụ tử chế..., cho kết luận: thuốc có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở bệnh nhân suy giảm tinh trùng [50].

Đậu Xuân Cảnh (2007) nghiên cứu về Hải mã sâm lên hình thái cấu trúc và chức năng của tinh hoàn chuột cống bình thường, cho thấy: thuốc làm tăng

quá trình sinh tinh, tăng đường kính trung bình ống sinh tinh và làm tăng bài tiết testosterone. Khi gây tổn thương tinh hoàn bởi nhiệt độ 43<sup>0</sup>C trong 30 phút, “Hải mã sâm” làm tăng khả năng hồi phục của các tế bào dòng tinh, tỷ lệ ống sinh tinh có tinh trùng sớm hơn so với nhóm chứng [51].

Dương Thị Ly Hương (2012) nghiên cứu về tác dụng của rễ Bá bệnh (*Eurycoma longifolia J*) cho thấy rễ cây làm tăng đáng kể nồng độ testosterone máu ở chuột cống đực trưởng thành, cải thiện được số lượng, độ di động và hình thái bình thường của tinh trùng [52].

#### **1.4. Tổng quan viên nang Khang bảo tử**

##### ***1.4.1. Nguồn gốc, thành phần của viên nang Khang bảo tử***

Viên nang Khang bảo tử bao gồm các thành phần dược liệu và hàm lượng tương đương viên nang Hồi xuân hoàn của Đoàn Minh Thụy và được sản xuất dựa trên bài thuốc Hồi xuân hoàn với các thành phần: thực địa 24g, hoài sơn 16g, sơn thù 12g, câu kỷ tử 16g, cam thảo trích 12g, phụ tử chế 12g, nhục quế 12g, đỗ trọng 16g, lộc giác giao 10g [6].

Bài thuốc Hồi xuân hoàn có nguồn gốc từ bài HỮU quy âm gia vị.

HỮU quy âm được giới thiệu trong Cảnh Nhạc toàn thư gồm 8 vị sau: thực địa hoàng 6 – 30g, sơn thù du 3g, cam thảo 6g, nhục quế 6g, sơn dược 6g, câu kỷ tử 6g, đỗ trọng 6g, phụ tử chế 9g [53]. Cho đến nay, ở Trung Quốc cũng như Việt Nam các thầy thuốc lâm sàng vẫn dùng bài HỮU quy âm để chữa chứng thận dương hư, lộc giác giao để bồi bổ cơ thể.

Các vị thuốc thực địa, hoài sơn, sơn thù, kỷ tử, lộc giác có chứa acid amin, chất béo, chất đường, vitamin là những yếu tố cần thiết cho việc tăng sinh biểu mô tinh và tăng tạo tinh trùng. Các yếu tố vi lượng như Zn, Mg, Cu cũng như các vitamin C, E được xếp vào nhóm các chất antioxidant. Zn gắn với các men mang kim loại, hệ men này có tác dụng tới quá trình sinh tổng hợp protein và tăng sinh năng lượng. Trong kỷ tử có chứa các yếu tố vi lượng (Ca, P, Fe, Zn) nên có tác dụng thúc đẩy hoạt động các men làm tăng tổng hợp protein, đặc biệt

kẽm có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng. Khi thiếu hụt kẽm có thể làm suy giảm sản xuất tinh trùng hoặc làm ngưng trệ quá trình sinh tinh.

#### ***1.4.2. Những nghiên cứu về viên nang Hồi xuân hoàn đã được thực hiện***

##### ***1.4.2.1. Nghiên cứu độc tính***

– Độc tính cấp: không xác định được độc tính cấp của viên nang Hồi xuân hoàn (LD<sub>50</sub>) dùng đường uống với liều cao 25g/kg trọng lượng cơ thể (TLCT) trên chuột nhắt trắng.

– Độc tính bán trường diễn: khi cho thỏ uống Hồi xuân hoàn ở 2 liều 1,2g/kg TLCT và 2,4g/kg TLCT liên tục trong 28 ngày không thấy thay đổi trên điện tim, công thức máu ngoại vi, chức năng gan, thận, lách so với nhóm chứng. Đồng thời thuốc không làm thay đổi cấu trúc mô bệnh học của gan, lách, thận so với nhóm chứng.

– Độc tính trên nhiễm sắc thể: khi cho chuột uống Hồi xuân hoàn ở liều 3g/kg TLCT, 9g/kg TLCT liên tục trong 1 tháng không gây ra đột biến về số lượng cũng như đột biến cấu trúc ở NST tế bào tủy xương và NST tế bào mô tinh hoàn.

– Khả năng sinh sản: khi cho chuột đực uống Hồi xuân hoàn ở liều 3g/kg TLCT, 9g/kg TLCT liên tục trong 2 tháng, chuột cái uống liên tục trong ít nhất 15 ngày, không thấy ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở các thế hệ P, F1, F2.

Hồi xuân hoàn không gây ảnh hưởng bất lợi nào trên lâm sàng cũng như chức năng gan, thận ở những bệnh nhân nghiên cứu khi dùng liều 15g/ngày liên tục trong 3 tháng [6].

##### ***1.4.2.2. Nghiên cứu tác dụng của viên nang Hồi xuân hoàn lên quá trình sinh tinh***

Trên chuột thực nghiệm: Hồi xuân hoàn làm tăng sinh tế bào dòng tinh, số lượng tinh trùng trong lòng ống sinh tinh tăng so với nhóm chứng; kích thích tăng sinh biểu mô tinh ở tất cả các giai đoạn của quá trình sinh sản và biệt hóa các tế bào dòng tinh để tạo thành tinh trùng; không làm tổn thương tế bào Sertoli so với nhóm chứng [6].

Doan Minh Thuy và cs (2015) nghiên cứu về hiệu quả của Hồi xuân hoàn lên nồng độ testosterone và số lượng, chất lượng tinh trùng ở 60 chuột đực trưởng thành được gây tổn thương tinh hoàn bởi nhiệt độ ( $43^{\circ}\text{C}$ ). Kết quả cho thấy: thuốc làm tăng có ý nghĩa nồng độ testosterone cũng như tăng số lượng và chất lượng tinh trùng so với nhóm chứng ( $p < 0,05$ ) [54].

Trên bệnh nhân suy giảm tinh trùng:

+ Những bệnh nhân có LH và FSH tăng cao trên mức sinh lý trước điều trị, biến đổi của các gonadotropin sau điều trị lại giảm, trong đó LH giảm có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ).

+ Nồng độ testosterone huyết thanh sau điều trị cao hơn trước điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân mà mức testosterone trước điều trị thấp dưới mức sinh lý thì sự tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Nồng độ testosterone huyết thanh tăng cao là do Hồi xuân hoàn tác động trực tiếp làm tăng hoạt động của tế bào Leydig mà không có sự tăng sinh số lượng tế bào [6].

+ Doan Minh Thuy và cs (2017) nghiên cứu trên 51 bệnh nhân thiếu tinh được uống viên nang Hồi xuân hoàn với liều 0,3g/kg TLCT trong 2 tháng, xét nghiệm tinh dịch đồ sau 3 tháng cho kết quả: thuốc làm tăng mật độ tinh trùng từ  $14,06 \times 10^6/\text{mL}$  lên  $24,01 \times 10^6/\text{mL}$  và tăng tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường từ 23,24% lên 31,24% ( $p < 0,01$ ) [55].

## CHƯƠNG 2

# ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân được chẩn đoán vô tình đến khám tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội từ tháng 5/2017 đến tháng 12/2019.

#### 2.1.1. Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

– Các bệnh nhân được lựa chọn là những người không có tình trùng trong tinh dịch được xác định theo tiêu chuẩn của WHO 2010, không phải xuất tinh ngược dòng.

#### 2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân xuất tinh ngược dòng.
- Những bệnh nhân suy sinh dục thứ phát.
- Những bệnh nhân đang mắc các bệnh cấp tính, HIV, bệnh lây truyền qua đường tình dục.
- Những bệnh nhân đang phải sử dụng các liệu pháp điều trị hoặc các loại thuốc ảnh hưởng đến sự sản sinh tinh trùng.
- Những bệnh nhân không đồng ý hợp tác.
- Những bệnh nhân không chấp hành nghiêm ngặt phác đồ điều trị hoặc bỏ điều trị.

### 2.2. Chất liệu nghiên cứu

+ Viên nang Khang bảo tử (Hồi xuân hoàn) 500mg bao gồm thành phần dược liệu: thực địa 2,4g, hoài sơn 1,6g, sơn thù 1,2g, câu kỷ tử 1,6g, đỗ trọng 1,6g, phụ tử chế 1,2g, nhục quế 1,2g, cam thảo 1,2g, lộc giác giao 1,0g và tá dược vừa đủ 1 viên.

+ Tiêu chuẩn của sản phẩm:

- Các dược liệu đạt tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam IV

- Cao khô được liệu đạt tiêu chuẩn dược điển Việt Nam IV
- Viên nang cứng 500mg, với nguyên liệu là bột cao khô hỗn hợp từ dược liệu. Viên nang đạt tiêu chuẩn cơ sở dựa trên tiêu chuẩn cao thuốc trong Dược điển Việt Nam IV.

- Số VISA: 1497/2015/ATTP – XNCB

- Nơi sản xuất: Viện hóa học các hợp chất thiên nhiên. Địa chỉ: Nhà H1, 18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam (Phụ lục 6).

### 2.3. Địa điểm, thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện Quân y và khoa Hình thái viện 69, Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh từ tháng 5 năm 2017 đến tháng 5 năm 2020.

### 2.4. Cỡ mẫu và cách chọn mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu cho nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, nhằm kiểm định sự khác nhau giữa 2 tỷ lệ.

$$n = \frac{\left[ Z_{\alpha/2} \sqrt{2\bar{p}(1-\bar{p})} + z_{\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{\Delta^2}$$

Trong đó:

n: là cỡ mẫu tối thiểu cần thiết cho mỗi nhóm nghiên cứu, đủ lớn và đủ độ tin cậy.

$p_1$ : tỷ lệ thu được tinh trùng ở nhóm không điều trị bằng phương pháp micro TESE, theo nghiên cứu của Franco G. và cs (2016) ước tính là 28,1% [56]  $\rightarrow p_1 = 0,281$ .

$p_2$ : tỷ lệ tinh trùng thu được (mong muốn) ở nhóm điều trị Khang bảo tử bằng phương pháp micro TESE. Do chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả thu tinh trùng sau dùng viên nang Khang bảo tử. Vì vậy để đảm bảo được cỡ mẫu nhỏ nhất có ý nghĩa thống kê nên chúng tôi lấy tỷ lệ thu được tinh trùng là 50%  $\rightarrow p_2 = 0,5$ .

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_2}{2} \qquad \Delta = |p_2 - p_1|$$

$\alpha$ : sai lầm loại I, lấy bằng 0,05; tương ứng độ tin cậy 95%.

$\beta$ : xác suất của việc phạm phải sai lầm loại II, lấy bằng 0,2

$$Z_{\alpha/2} = 1,96; Z_{\beta} = 0,842 \text{ (tra bảng với } \alpha = 0,05; \beta = 0,2)$$

Thay vào công thức ta được cỡ mẫu tối thiểu cho mỗi nhóm nghiên cứu là 49 người bệnh vô tinh. Lấy tròn cỡ mẫu là 66 bệnh nhân.

## 2.5. Phương pháp nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng.

### 2.5.1. Thiết kế nghiên cứu

– Chọn các bệnh nhân vô tinh từ các cặp vợ chồng đến khám: các bệnh nhân được xét nghiệm tinh dịch đồ theo tiêu chuẩn của WHO 2010, xét nghiệm loại trừ các bệnh truyền nhiễm HIV, HBV, BW; xét nghiệm nội tiết, di truyền...; khám loại trừ các bệnh nhân không thuộc nhóm nghiên cứu.

– Từ các bệnh nhân vô tinh đủ tiêu chuẩn, đánh số thứ tự theo thời gian đến khám và chia ngẫu nhiên làm 3 nhóm, mỗi nhóm có 66 bệnh nhân:

Nhóm 1: chọn các bệnh nhân có số thứ tự 1,4,7,..., (3n + 1), 196 được điều trị bằng viên nang Khang bảo tử 500mg với liều: 10 viên/ngày chia 3 lần.

Nhóm 2: chọn các bệnh nhân có số thứ tự 2,5,8, ..., (3n + 2), 197 được điều trị bằng phác đồ gồm kẽm và vitamin E. Liều dùng như sau:

+ Vitamin E 400UI: uống 2 viên/ngày chia 2 lần

+ Subzex (kẽm): uống 2 viên/ngày chia 2 lần

Nhóm 3: chọn các bệnh nhân có số thứ tự 3,6,9,..., (3n + 3), 198 và không điều trị gì.

Trong đó: n là số tự nhiên liên tiếp (n từ 0 đến 65)

– Các bệnh nhân trong nhóm 1 và nhóm 2 được điều trị ít nhất 3 tháng. Cơ sở dùng thuốc 3 tháng là do quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn và sự trưởng thành của tinh trùng tại mào tinh mất khoảng 3 tháng [9]. Sau đó bệnh



nhân được thực hiện kỹ thuật PESA để tìm tinh trùng. Nếu có tinh trùng, đánh giá hình thái cấu trúc vi thể tinh trùng thu được từ phương pháp PESA; nếu không thu được tinh trùng bằng kỹ thuật PESA, bệnh nhân được làm micro TESE để tìm tinh trùng và đánh giá hình thái cấu trúc vi thể, siêu vi thể tinh trùng, ống sinh tinh.

- So sánh kết quả nghiên cứu sau điều trị của các nhóm nghiên cứu.

## **2.5.2. Các kỹ thuật thực hiện trong nghiên cứu**

### **2.5.2.1. Xét nghiệm tinh dịch đồ (theo WHO 2010)**

– Tinh dịch được lấy bằng tay và đựng vào lọ nhựa trung tính vô trùng do phòng xét nghiệm cung cấp và được lấy tại phòng lấy tinh dịch. Trên thành lọ nhựa có ghi tên, tuổi bệnh nhân. Không dùng bao cao su để lấy tinh dịch.

– Thời gian kiêng xuất tinh từ 2 đến 7 ngày. Trường hợp cần kiểm tra lại thì số ngày kiêng của hai lần giống nhau. Tất cả các mẫu được thực hiện trong vòng 1 giờ sau khi lấy mẫu. Bệnh nhân nắm rõ thông tin về cách lấy mẫu, thu thập toàn bộ mẫu và phải thông báo cho nhân viên y tế nếu có làm rơi vãi.

– Sau khi mẫu tinh dịch ly giải, sử dụng kính hiển vi ở vật kính 10x và 40x để phân tích, xác định các thông số của mẫu. Nếu không thấy tinh trùng trong mẫu tinh dịch, tinh dịch sẽ được ly tâm với tốc độ 3000 vòng/phút trong 15 phút. Khảo sát hệ thống toàn bộ cận ly tâm không thấy tinh trùng thì mẫu đó mới kết luận không có tinh trùng trong tinh dịch. Bên cạnh đó, khai thác tiền sử về xuất tinh, nếu nghi ngờ xuất tinh ngược dòng bệnh nhân được tiến hành kiểm tra nước tiểu xem có tinh trùng hay không. Hẹn bệnh nhân làm lại xét nghiệm tinh dịch đồ sau 2 tuần với số ngày kiêng xuất tinh giống như làm tinh dịch đồ lần 1. Sau 2 lần xét nghiệm không tìm thấy tinh trùng trong cận ly tâm thì bệnh nhân được chẩn đoán là vô tinh [10].

### 2.5.2.2. Xét nghiệm nội tiết tố

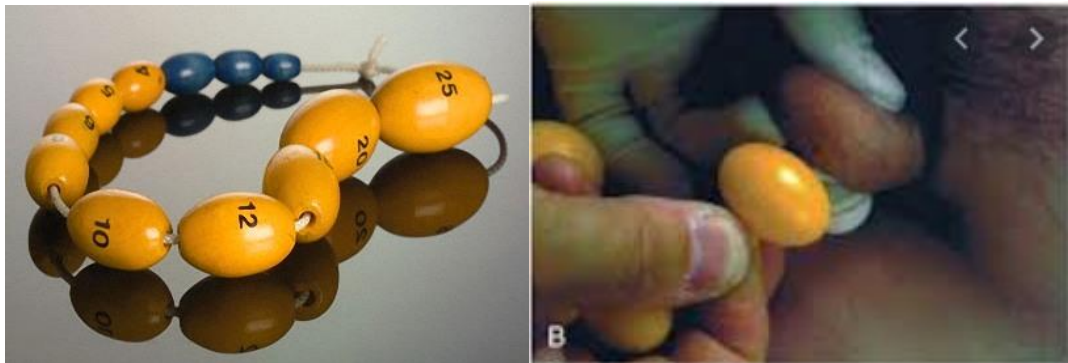
Máu ngoại vi của tất cả các bệnh nhân vô tinh được xét nghiệm trên máy bằng hệ thống tự động Elecsys 2010 của hãng Roche. Dựa trên nguyên lý Sandwich và kỹ thuật điện hóa phát quang. Bao gồm các bước sau:

- Mẫu xét nghiệm là huyết thanh hoặc huyết tương.
- Số lượng máu cần lấy: 3mL cho vào ống nghiệm có chất chống đông (mẫu huyết tương) hoặc ống nghiệm không có chất chống đông (mẫu huyết thanh).
- Ly tâm với tốc độ 5000 vòng/phút trong khoảng 10 – 15 phút để tách lấy huyết thanh hoặc huyết tương.
- Hút lấy huyết thanh hoặc huyết tương số lượng khoảng 400 – 600 $\mu$ L cho vào bộ phận nhận mẫu của máy Elecsys 2010.
- Khai báo thông số mẫu xét nghiệm.
- Sau đó tiến hành cho máy chạy tự động xác định nồng độ FSH, LH, testosterone.

### 2.5.2.3. Đo thể tích tinh hoàn

Việc đo thể tích tinh hoàn có giá trị trong việc chẩn đoán bệnh vô sinh. Thể tích tinh hoàn là một thông số đặc biệt cho phép ước lượng số lượng và khả năng hoạt động của các ống sinh tinh; giúp cho bác sĩ tìm nguyên nhân vô tinh do tinh hoàn hay do bế tắc đường dẫn tinh.

Thể tích tinh hoàn được đo bằng thước Prader.



**Hình 2.1.** Thước đo Prader – thước đo thể tích tinh hoàn

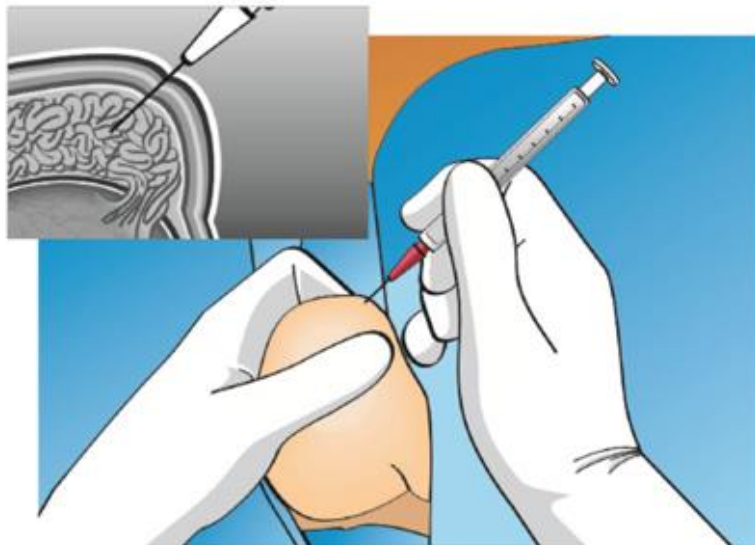
\* Nguồn: *Dagli P. và cs (2014) [57]*

#### 2.5.2.4. Các kỹ thuật lấy mẫu

##### a, Chọc hút tinh trùng từ mào tinh qua da (PESA)

###### \* Kỹ thuật:

- Gây tê tại chỗ vùng thừng tinh hai bên bằng Lidocain 2%
- Sử dụng bơm tiêm 1mL có sẵn 0,3mL môi trường, kim số 23G
- Dùng ngón cái và ngón trỏ cố định mào tinh
- Chọc kim vuông góc mào tinh, hút mạnh, vừa hút vừa rút kim ra.
- Nhỏ dịch hút vào đĩa Petri, chuyển vào phòng Lab để tìm tinh trùng dưới kính hiển vi đảo ngược.
- Sát trùng, dùng kháng sinh đường uống [22].
- Dịch thu được từ mào tinh sẽ được quan sát và tìm tinh trùng dưới kính hiển vi quang học ở vật kính 10x và 40x.



**Hình 2.2.** Kỹ thuật chọc hút tinh trùng từ mào tinh qua da (PESA)

*\*Nguồn: Esteves S.C. và cs (2013) [22]*

##### b, Thu tinh trùng từ tinh hoàn bằng vi phẫu thuật (micro TESE)

###### \* Trang thiết bị:

- + Kính vi phẫu Carl Zeiss Meditec AG – Germany.
- + Bàn phẫu thuật chuyên dụng.

- + Bộ dụng cụ vi phẫu thuật.
- + Máy monitor theo dõi mạch, huyết áp bệnh nhân.
- + Tủ CO<sub>2</sub> Thermo Forma – USA.
- + Máy li tâm Eppendorf 5702 – Germany.
- + Kính phân tích tinh trùng tự động Olympus – Japan.

\* Các bước thực hiện kỹ thuật:

+ Bệnh nhân ở tư thế nằm ngửa, vệ sinh tại chỗ, gây tê thừng tinh, gây tê tại chỗ bằng Lidocain 2%.

+ Kéo căng da bìu. Rạch một đường giữa dài khoảng 1,5cm bộc lộ tinh hoàn. Rạch qua màng trắng ở vùng không mạch máu bằng dao vi phẫu trong khi vẫn giữ được sự toàn vẹn của các mạch máu cung cấp cho tinh hoàn. Tay không thuận của phẫu thuật viên giữ mô tinh hoàn đã được lộn ra và tay thuận cắt cẩn thận các ống sinh tinh dưới kính hiển vi vi phẫu (Karl Zeiss, Đức) để nhìn rõ các cấu trúc. Dùng dao điện lưỡng cực cắt và cầm máu. Bơm rửa phẫu trường bằng nước muối sinh lý để nhìn rõ các mạch máu. Việc sử dụng kính có độ phóng đại lớn (16 – 25 lần) giúp xác định được các ống sinh tinh có khả năng chứa tinh trùng là các ống có đường kính rộng hơn và màu đục hơn so với các ống chỉ có tế bào Sertoli và bảo tồn được các mạch máu dưới bao cũng như trong tinh hoàn.

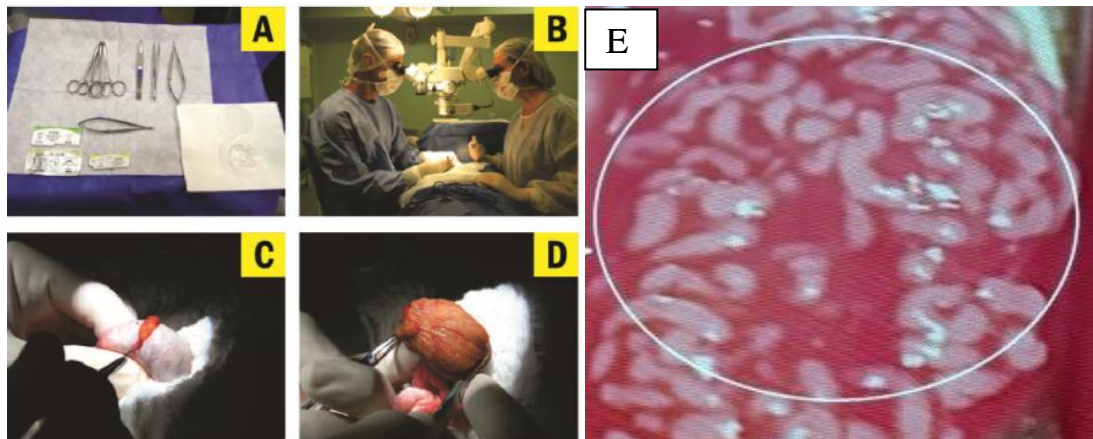
+ Các mẫu mô lấy ra được cho vào dung dịch enzym Collagenase type IA ly giải và kiểm tra có tinh trùng không; đồng thời lấy mẫu mô làm tiêu bản mô học thông thường và mẫu mô làm tiêu bản siêu cấu trúc để đánh giá mức độ tổn thương. Đối với mẫu cho vào enzym ly giải, chúng tôi chọn những vị trí có ống sinh tinh với đặc điểm kích thước lớn hơn và màu đục hơn; đối với mẫu làm tiêu bản mô học và tiêu bản siêu cấu trúc, lấy miếng mô có kích thước khoảng 3mm x 3mm x 3mm. Mỗi lần phẫu thuật chỉ lấy từ 1 – 3mg mô tinh hoàn [58].

+ Sau khi lấy xong mẫu mô tinh hoàn, tiến hành khâu lớp bao trắng tinh hoàn và lớp tinh mạc bằng mũi rời, chỉ 5 – 0. Khâu da bằng chỉ 5 – 0.

+ Bệnh nhân được dùng kháng sinh sau phẫu thuật. Xuất viện cùng ngày và hẹn tái khám sau 7 đến 10 ngày.

+ Mẫu mô tinh hoàn thu được tại phòng làm thủ thuật được đưa vào 2mL môi trường G IVF bổ sung 0,8mg/mL collagenase loại IA (Sigma). Các mẫu mô để trong tủ ấm ở 37°C trong 2 giờ để ly giải. Lắc đều ống chứa mẫu mô sau 10 – 15 phút giúp mẫu được ly giải tốt hơn. Cuối cùng, thêm 10mL môi trường G IVF, ly tâm tối thiểu 2000 vòng/phút trong 10 phút. Loại bỏ chất nổi bên trên lấy 0,5mL dịch cặn lắng lắc đều, soi tìm tinh trùng trên kính hiển vi vật kính 10x và 40x. Nếu thấy tinh trùng, tiến hành khảo sát về mật độ, di động, tỷ lệ tinh trùng sống/chết và hình thái tinh trùng [59].

+ Kỹ thuật micro TESE được đánh giá thành công khi tìm thấy có sự hiện diện tối thiểu của một tinh trùng. Tinh trùng thu được có thể được bảo quản hoặc sử dụng cho ICSI.



**Hình 2.3.** Kỹ thuật thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE  
 Các ống sinh tinh được bóc lộ trên kính vi phẫu độ phóng đại 25x là các ống có kích thước lớn hơn, đục hơn (E)

\* Nguồn: Esteves S.C. và cs (2013) [22]; (E): Bệnh nhân Mai Đức CH, mã 2574

2.5.2.5. Các kỹ thuật đánh giá đặc điểm vi thể tinh trùng thu được từ mào tinh và tinh hoàn

Tinh trùng thu được từ mào tinh và tinh hoàn sẽ tiến hành khảo sát về mật độ, độ di động; nhuộm eosin – nigrosin để đánh giá tỷ lệ tinh trùng sống/chết, nhuộm Papanicolaou để đánh giá hình thái tinh trùng. Nếu cần thiết, dịch thu được từ mào tinh và tinh hoàn có tinh trùng sẽ được trữ lạnh để tiến hành làm ICSI.

\* Đối với tinh trùng thu được từ mào tinh

+ Mật độ tinh trùng: nhỏ 10 $\mu$ L dịch hút từ mào tinh lấy từ bơm tiêm đã có sẵn 0,3mL môi trường lên buồng đếm và khảo sát mật độ tinh trùng ở vật kính 40x theo hướng dẫn của WHO (2010). Mật độ tinh trùng được tính theo công thức: Mật độ tinh trùng (tinh trùng/mL) =  $\frac{N}{n} \times \frac{1}{20} \times 10^6$

Trong đó: N: tổng số tinh trùng đếm được trong 2 buồng đếm

n: tổng số hàng khảo sát

20: thể tích của 1 hàng trong 1 lưới ô vuông 4, 5, 6

Đối với những mẫu chọc hút từ mào tinh có số lượng tinh trùng quá ít (0 – 4 tinh trùng/vi trường 40x), có thể ước lượng mật độ tinh trùng như sau:

< 4 tinh trùng/vi trường 40x → Mật độ tinh trùng là < 1 x 10<sup>6</sup> (tinh trùng/mL)

< 2 tinh trùng/vi trường 40x → Mật độ tinh trùng là < 0,5 x 10<sup>6</sup> (tinh trùng/mL)

+ Di động tinh trùng: tạo ít nhất 2 tiêu bản (lam) tươi và đánh giá cả 2 lam ở vật kính 10x. Nếu có sự sai số giữa 2 lam thì kết quả sẽ lấy trung bình. Cách đánh giá như sau: đếm đủ 200 tinh trùng/vi trường; nếu không đủ, tiếp tục đếm đủ 200 tinh trùng ở các vi trường khác. Riêng với những mẫu có mật độ tinh trùng < 1 x 10<sup>6</sup> → ly tâm toàn bộ mẫu ở 600g trong 10 phút, loại bỏ dịch nổi phía trên, trộn đều cặn và sau đó tạo 3 – 5 tiêu bản tươi và đếm đủ 200

tinh trùng; nếu không đủ → đếm toàn bộ vi trường và đánh giá phân loại các loại tinh trùng trùng di động theo tiêu chuẩn của WHO (2010) [10].

+ Tỷ lệ tinh trùng sống/chết: mỗi mẫu tạo từ 1 đến 3 lam để nhuộm eosin – nigrosin và đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO (2010). Riêng với những mẫu có mật độ tinh trùng  $< 1 \times 10^6$  → ly tâm toàn bộ mẫu ở 600g trong 10 phút, loại bỏ dịch nổi phía trên, trộn đều cặn và sau đó nhuộm, đánh giá tỷ lệ tinh trùng sống/chết. Đối với những mẫu có mật độ nhiều, đếm đủ 200 tinh trùng rồi tính tỷ lệ sống/chết; đối với những mẫu có mật độ tinh trùng ít, đếm tất cả tinh trùng trên cả 3 lam rồi tính tỷ lệ sống/chết.

+ Hình thái tinh trùng:

– Nếu mật độ tinh trùng  $> 20 \times 10^6$  → nhỏ 5 – 10 $\mu$ L dịch lên lam kính để kéo lam.

– Nếu mật độ tinh trùng  $< 20 \times 10^6$  → nhỏ 10 – 20 $\mu$ L dịch lên lam kính để kéo lam.

– Nếu mật độ tinh trùng  $< 2 \times 10^6$  → ly tâm toàn bộ mẫu ở 600g trong 10 phút, loại bỏ dịch nổi phía trên, trộn đều cặn và sau đó phết lam kính và kéo lam rồi để khô tự nhiên. Tiến hành nhuộm Papanicolaou để đánh giá các dạng hình thái tinh trùng. Đối với mẫu  $\geq 15$  triệu/mL → tạo 2 lam; đối với mẫu  $< 15$  triệu/mL → tạo 5 lam.

Đối với những mẫu có mật độ tinh trùng  $\geq 15$  triệu/mL → đếm 100 tinh trùng/lam và đánh giá trên 2 lam để hạn chế sai số; đối với những mẫu có mật độ tinh trùng  $< 15$  triệu/mL → đếm đủ 100 tinh trùng hoặc đếm tất cả tinh trùng có trên 5 lam. Sau đó, đánh giá phần trăm tinh trùng có hình dạng bình thường và phần trăm tinh trùng các dạng hình thái bất thường ở mỗi mẫu theo tiêu chuẩn của WHO (2010) [10].

\* Đối với tinh trùng thu được từ tinh hoàn

+ Mật độ tinh trùng: nhỏ 10 $\mu$ L cặn ly tâm lên buồng đếm và khảo sát mật độ tinh trùng ở vật kính 40x. Do tinh trùng thu được từ tinh hoàn có mật độ rất thấp, nên áp dụng theo nguyên tắc ước lượng mật độ tinh trùng của WHO (2010) như sau:

– < 2 tinh trùng/vi trường 40x  $\rightarrow$  Mật độ tinh trùng < 0,5 x 10<sup>6</sup> (tinh trùng/mL).

– < 4 tinh trùng/vi trường 40x  $\rightarrow$  Mật độ tinh trùng < 1 x 10<sup>6</sup> (tinh trùng/mL).

– Từ 4 đến dưới 60 tinh trùng/vi trường 40x  $\rightarrow$  Mật độ tinh trùng từ 1 x 10<sup>6</sup> đến dưới 15 x 10<sup>6</sup> (tinh trùng/mL).

– Từ  $\geq$  60 tinh trùng/vi trường 40x  $\rightarrow$  Mật độ tinh trùng  $\geq$  15 x 10<sup>6</sup> (tinh trùng/mL).

+ Tinh trùng di động: do tinh trùng thu được từ tinh hoàn có mật độ rất thấp và lượng cặn sau ly tâm chỉ còn 0,5mL nên chúng tôi tạo 3 lam tươi và đánh giá cả 3 lam ở vật kính 10x. Cách đánh giá như sau: đếm đủ 200 tinh trùng/vi trường/lam; nếu không đủ, tiếp tục đếm đủ 200 tinh trùng ở các vi trường khác trên các lam; nếu không đủ 200 tinh trùng  $\rightarrow$  đếm toàn bộ vi trường trên 3 lam và đánh giá phân loại các loại tinh trùng di động theo tiêu chuẩn của WHO (2010).

+ Tỷ lệ tinh trùng sống/chết: trộn đều cặn, nhỏ 50 $\mu$ L lên lam kính và tiến hành nhuộm eosin – nigrosin, đánh giá tỷ lệ tinh trùng sống/chết theo tiêu chuẩn của WHO (2010).

+ Hình thái tinh trùng:

Tiến hành nhuộm Papanicolaou để đánh giá các dạng hình thái tinh trùng. Mỗi bệnh nhân chuẩn bị 2 lam và đánh giá trên 2 lam để hạn chế sai số. Do tinh trùng thu được từ tinh hoàn có mật độ rất thấp nên chúng tôi tiến hành đếm 20 tinh trùng/mẫu từ các lam. Sau đó, đánh giá phần trăm tinh trùng có hình dạng



bình thường và phần trăm tinh trùng các dạng hình thái bất thường ở mỗi mẫu theo tiêu chuẩn của WHO (2010) [10].

\* Phương pháp nhuộm hình thái tinh trùng (Papanicolaou, theo WHO 2010)

+ Làm sạch lam kính bằng cồn 70%, để khô. Mỗi mẫu chuẩn bị ít nhất hai lam kính.

+ Nếu mật độ tinh trùng  $\geq 20.10^6/\text{mL}$  thì nhỏ  $5\mu\text{L}$  tinh dịch lên lam kính.

+ Nếu mật độ tinh trùng  $< 20.10^6/\text{mL}$  thì nhỏ 10 – 20 $\mu\text{L}$  tinh dịch lên lam kính.

+ Dàn đều giọt tinh dịch trên lam (tạo phiến phết).

+ Dùng phương pháp nhuộm Papanicolaou qua các bước sau:

Bước 1: để phiến phết trên tiêu bản thật khô trước khi cố định và nhuộm.

Bước 2 (cố định): ngâm phiến phết trong Ethanol 95% ít nhất 15 phút trước khi nhuộm.

Bước 3 (nhuộm): ngâm phiến phết liên tục theo các bước sau:

1. Ethanol 80% trong 30 giây
2. Ethanol 50% trong 30 giây
3. Nước cất trong 30 giây
4. Heamatoxylin trong 4 phút
5. Nước cất trong 30 giây
6. Acidic ethanol trong 4 – 8 giây
7. Rửa bằng nước trong 5 phút
8. Ethanol 50% trong 30 giây
9. Ethanol 80% trong 30 giây
10. Ethanol 95% trong 15 phút
11. Orange G6 trong 1 phút
12. Ethanol 95% trong 30 giây
13. Ethanol 95% trong 30 giây

14. Ethanol 95% trong 30 giây

15. EA 50 trong 1 phút

16. Ethanol 95% trong 30 giây

17. Ethanol 95% trong 30 giây

18. Ethanol 100% trong 15 giây

19. Ethanol 100% trong 15 giây

+ Trong đó:

– Ethanol có tác dụng cố định tế bào và khử nước.

– Nước cất: loại bỏ Ethanol trước khi nhuộm Haematoxylin (chất hòa tan trong nước) Haematoxylin: nhuộm nhân tế bào (bắt màu xanh).

– Rửa nước: loại bỏ thành phần không nhuộm màu Haematoxylin.

– Acidic ethanol (1mL acid hydrochloric đậm đặc + 200mL ethanol 70%): tẩy sạch các thành phần không bắt màu Haematoxylin.

– Ethanol: khử nước phiên phết trước khi nhuộm OG6, EA50 (chất hòa tan trong Ethanol).

– Orange G6: nhuộm tế bào chất, bào tương bắt màu hồng.

– EA50: nhuộm tế bào chất, bào tương bắt màu hồng.

+ Đánh giá hình thái vi thể của tinh trùng (theo WHO 2010):

Theo WHO (2010), tinh trùng bao gồm: đầu, cổ và đoạn trung gian, đuôi.

Về phân loại hình thái bất thường của tinh trùng, bao gồm các loại như sau:

(1) Bất thường đầu

(2) Bất thường cổ và đoạn trung gian

(3) Bất thường đuôi

(4) Bào tương còn dư

Cả hai mẫu tinh trùng thu được từ mào tinh và tinh hoàn đều được đánh giá ở vật kính 100x (không đếm những tinh trùng chồng lên nhau và cuốn vào nhau) để phân tích kết quả dựa vào cách phân loại của WHO (2010) [10].

Cách đánh giá các loại hình thái tinh trùng bình thường và bất thường như sau: tiến hành đồng thời 2 cách đếm trên máy đếm bách phân bạch cầu:

– Cách đếm thứ nhất: đếm theo phương pháp phân loại: tinh trùng bình thường, tinh trùng bất thường đầu, tinh trùng bất thường cổ và đoạn trung gian, tinh trùng bất thường đuôi và tinh trùng bất thường phần bào tương còn dư; tinh trùng có bất thường phối hợp.

– Cách đếm thứ hai: vì một tinh trùng có thể có nhiều dị dạng, nên cách đếm này là đếm lần lượt từng loại dị dạng. Cách đếm này cho kết quả tổng số dị dạng lớn hơn tổng số tinh trùng mà ta đếm.

Từ cách đếm thứ 2, một số chỉ số sẽ được xác định:

- Chỉ số tinh trùng đa dị dạng (Teratozoospermia Index) TZI = tổng số lượt dị dạng/tổng số tinh trùng dị dạng. Trong đó:

Tổng số lượt dị dạng = tinh trùng dị dạng đầu + tinh trùng dị dạng cổ và đoạn trung gian + tinh trùng dị dạng đuôi + tinh trùng dị dạng phần bào tương còn dư trong 100 tinh trùng được đếm (đối với tinh trùng thu từ mào tinh) hoặc 20 tinh trùng được đếm (đối với tinh trùng thu từ tinh hoàn) của mỗi mẫu theo cách đếm hai.

Tổng số tinh trùng dị dạng = tổng số tinh trùng được đếm trong mỗi mẫu – tổng số tinh trùng bình thường trong mỗi mẫu.

- Chỉ số tinh trùng dị dạng (Spermdeformity Index) SDI = tổng số lượt dị dạng/tổng số tinh trùng được đếm trong mỗi mẫu [10].

#### 2.5.2.6. Các kỹ thuật xác định và đánh giá tổn thương cấu trúc ống sinh tinh

\* Kỹ thuật làm tiêu bản mô học thông thường

Tiến hành làm tiêu bản nhuộm Haematoxylin – Eosin (HE) qua các bước chính sau:

+ Lấy bệnh phẩm và pha nhỏ thành các mảnh 3mm x 3mm x 3mm, thấm sạch dịch máu. Cố định vật phẩm trong dung dịch Bouin 12 giờ.

+ Khử nước trong mẫu bằng cách chuyển qua cồn 100% x 2 lần, mỗi lần 90 phút, sau đó chuyển qua xylen 2 lần, mỗi lần 90 phút.

+ Tẩm đúc trong parafin ở 56°C trong 6 – 8 giờ. Đúc vật phẩm trong khuôn chuyên dụng.

+ Cắt lát mỏng 5µm trên máy cắt microtom, mỗi vật phẩm lấy 3 lát cắt trên lam kính làm tiêu bản.

+ Lát cắt được tẩy paraffin bằng xylen trong 20 phút, chuyển qua cồn nồng độ giảm dần: 100% - 90% - 80% - 70%, mỗi loại 2 lần trong 10 phút, rửa nước 2 phút.

+ Nhuộm nhân tế bào của mảnh cắt từ 30 – 35 phút trong dung dịch hematoxylin 0,5%. Rửa qua nước máy, biệt hóa lát cắt 1 – 2 phút trong dung dịch cồn 70% có 0,25% acid clohydric, rửa nước, sau đó ngâm 10 – 15 phút trong natribicarbonat 2,5% để trung hòa, rồi rửa nước máy.

+ Nhuộm bào tương bằng eosin 0,5% 2 – 3 phút, rửa trong nước máy. Làm mất nước ở tiêu bản bằng cách nhúng qua cồn 96% và 100%, mỗi loại 10 – 30 giây.

+ Làm trong tiêu bản 2 phút với xylen, dán lamen lên trên tiêu bản bằng nhựa Canada.

+ Đọc kết quả và chụp ảnh trên kính hiển vi quang học [9].

Kết quả phân chia mô bệnh học tinh hoàn thành 4 nhóm theo hướng dẫn của Hiệp hội tiết niệu Châu Âu, gồm:

- (1) Suy giảm sinh tinh (HP)
- (2) Dừng sinh tinh nửa chừng (MA)
- (3) Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCOS)
- (4) Ống sinh tinh Hyalin hóa [11]

\* Phương pháp đánh giá mức độ tổn thương tinh hoàn (định lượng và bán định lượng)

Ở mỗi bệnh nhân, chọn 3 tiêu bản ngẫu nhiên để định lượng và bán định lượng.

+ Định lượng theo phương pháp của Alukal J. P. và cs (2009) bằng cách đếm từng loại tế bào trên biểu mô ống sinh tinh dưới vật kính 40x, chỉ quan sát và đánh giá trên các ống sinh tinh có hình dạng tròn đều, mỗi bệnh nhân đếm 20 ống sinh tinh, sau đó tính số lượng từng loại tế bào trên ống sinh tinh ở mỗi bệnh nhân và ở mỗi nhóm [60].

+ Bán định lượng theo phương pháp của Johnsen S.G. (1970) có cải tiến (Johnsen score) bằng thang điểm từ 1 đến 10. Đánh giá và cho điểm 20 ống sinh tinh trên mỗi bệnh nhân và sau đó tính điểm trung bình cho mỗi bệnh nhân ở mỗi nhóm. Đây là một phương pháp bán định lượng mức độ tổn thương ống sinh tinh đơn giản, chính xác. Cách cho điểm dựa vào bảng 2.1

**Bảng 2.1.** Thang điểm Johnsen

Không có tế bào trong thành ống sinh tinh	1 điểm
Chỉ có tế bào Sertoli trong thành ống sinh tinh	2 điểm
Chỉ có tế bào Sertoli và tinh nguyên bào trong thành ống sinh tinh	3 điểm
Số lượng tinh bào < 5 nhưng không có tinh tử	4 điểm
Không có tinh tử nhưng có nhiều tinh bào	5 điểm
Không có tinh trùng, số lượng tinh tử < 5	6 điểm
Không có tinh trùng nhưng có nhiều tinh tử	7 điểm
Số lượng tinh trùng < 10	8 điểm
Có nhiều tinh trùng trong ống sinh tinh nhưng cấu trúc ống sinh tinh bị đảo lộn	9 điểm
Quá trình sinh tinh xảy ra bình thường, có nhiều tinh trùng trong ống sinh tinh	10 điểm

\*Nguồn: Johnsen S.G. (1970) [61]

\* Phương pháp đo đường kính ống sinh tinh (theo McVicar C.M. và cs (2005))

Chọn ngẫu nhiên 3 tiêu bản nhuộm bằng phương pháp HE của mỗi bệnh nhân vô tinh, chúng tôi tiến hành đo đường kính cho 20 ống sinh tinh có hình

dạng tròn đều. Việc đo được tiến hành trên kính hiển vi video có phần mềm Axiovision 4 của hãng Carl Zeiss [62].

\* Phương pháp đo chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh (theo McVicar C.M. và cs (2005))

Do chiều dày lớp vỏ xơ phụ thuộc vào góc cắt qua ống sinh tinh nên khi đo độ dày ống sinh tinh thì phải đo tại vị trí mỏng nhất và đo ở các ống có hình dạng tròn đều. Chọn ngẫu nhiên 3 tiêu bản của mỗi bệnh nhân vô tinh, chúng tôi đo chiều dày lớp vỏ xơ của 20 ống sinh tinh. Đo chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh được tiến hành trên kính hiển vi video có phần mềm Axiovision 4 của hãng Carl Zeiss. Theo nghiên cứu của Mc Vicar C.M. và cs (2005), cấu trúc tinh hoàn người bình thường có chiều dày vỏ xơ là  $4,86 \pm 0,34\mu\text{m}$ . Nếu coi chiều dày vỏ xơ là phân bố chuẩn thì khoảng tin cậy 95% của chiều dày vỏ xơ sẽ nằm trong khoảng  $\bar{X} \pm 1,96*SD$ . Từ đó chúng tôi tính ra chiều dày vỏ xơ của ống sinh tinh người bình thường nhỏ nhất là  $4,19\mu\text{m}$  và lớn nhất là  $5,53\mu\text{m}$  [62].

#### 2.5.2.7. Phương pháp làm tiêu bản siêu cấu trúc mô tinh hoàn

\* Phương pháp làm tiêu bản cho kính hiển vi điện tử truyền qua (Nguyễn Kim Giao, 2004)

Bước 1: vật phẩm được cố định trong dung dịch glutaraldehyt 4% trong dung dịch đệm cacodylat thời gian 5 giờ ở  $4^{\circ}\text{C}$ .

Bước 2: rửa bằng dung dịch đệm cacodylat một lần sau đó cố định mẫu trong dung dịch cacodylat để qua đêm ở nhiệt độ  $4^{\circ}\text{C}$ .

Bước 3: thấm khô mẫu vật và cố định trong dung dịch osmic 2% trong 60 phút.

Bước 4: rửa bằng dung dịch Palade 3 lần mỗi lần 2 – 3 phút.

Bước 5: rửa nước bằng cồn có nồng độ từ thấp đến cao theo thứ tự:

- + Cồn 30% trong 30 phút
- + Cồn 40% trong 30 phút
- + Cồn 70% trong 30 phút
- + Cồn 90% trong 30 phút

+ Cồn 100% lần 1 trong 30 phút

+ Cồn 100% lần 2 trong 30 phút

+ Cồn 100% lần 3 trong 1 giờ

Bước 6: chuyển mẫu vật qua cồn + Propylen oxyt tỉ lệ 1/15.

Bước 7: để mẫu vật ở propylen oxyt trong 15 phút.

Bước 8: chuyển trong propylen oxyt + hỗn hợp Epon 812 tỉ lệ 1/1 trong 2 giờ.

Bước 9: cho mẫu vật vào hỗn dịch đúc để ở nhiệt độ phòng thời gian 24 giờ.

Bước 10: cho mẫu vật vào khuôn đúc, đổ hỗn dịch vào trong khuôn để trong tủ ấm 30°C thời gian 24 giờ, sau đó 45°C trong thời gian 24 giờ, sau đó lại 60°C trong 72 giờ.

Các block được cắt lát siêu mỏng trên máy Ultramicrotom L.K.B.4 độ dày lát cắt 50 – 70nm. Mỗi block làm 3 tiêu bản.

Nhuộm tiêu bản bằng uranyl acetate 10% và citrat chì 4% [63].

Đọc tiêu bản trên kính hiển vi truyền qua JEOL – 1011 có độ phân giải 2A<sup>0</sup>, điện áp 100KV, tại Khoa Hình thái – Viện 69, Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh (Hình 2.4).

\* Phương pháp làm tiêu bản cho kính hiển vi điện tử quét

Các bước làm tiêu bản cho kính hiển vi điện tử quét theo Nguyễn Kim Giao (2004):

Bước 1: làm sạch mặt mẫu bằng cách rửa qua dung dịch đệm 3 lần.

Bước 2: cố định mẫu:

+ Vật phẩm được cố định trong dung dịch glutaraldehyt 4% trong dung dịch đệm cacodylat thời gian 5 giờ ở 4°C.

+ Rửa bằng dung dịch đệm cacodylat một lần sau đó cố định mẫu trong dung dịch cacodylat để quan đêm ở nhiệt độ 4°C.

+ Thấm khô mẫu vật và cố định trong dung dịch osmic 1% trong 60 phút.

Bước 3: rửa và khử nước mẫu:

+ Rửa bằng dung dịch đệm cacodylat 3 lần, mỗi lần 2 – 3 phút.

+ Rửa nước bằng cồn có nồng độ từ thấp đến cao theo thứ tự:

Cồn 30% trong 30 phút

Cồn 40% trong 30 phút

Cồn 70% trong 30 phút

Cồn 90% trong 30 phút

Cồn 100% lần 1 trong 30 phút

Cồn 100% lần 2 trong 30 phút

Cồn 100% lần 3 trong 1 giờ

Bước 4: làm khô mẫu

Bước 5: đặt mẫu trên giá đỡ

Bước 6: tạo màng dẫn điện cho mẫu

Bước 7: bảo quản mẫu [63].

Đọc tiêu bản trên kính hiển vi điện tử quét JSM 5410LV của hãng JEOL

– Nhật Bản, tại Khoa Hình thái, Viện 69, Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh.

### **2.5.3. Các chỉ tiêu nghiên cứu**

#### **2.5.3.1. Các chỉ tiêu về đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu**

– Tuổi: tính theo năm dương lịch

– Chỉ số BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ )

– Loại vô sinh: vô sinh nguyên phát (vô sinh I) và thứ phát (vô sinh II)

– Thời gian vô sinh (năm)

– Tiền sử: quai bị, mổ GTMT, mổ hạ tinh hoàn lạc chỗ, bệnh nội khoa, phẫu thuật tìm tinh trùng.

– Phân nhóm vô tinh: vô tinh do tắc (OA) và vô tinh không do tắc (NOA)

– Thể tích tinh hoàn trước mổ: dựa vào thước đo thể tích tinh hoàn Prader, đơn vị bằng mL.





**Hình 2.4.** Kính hiển vi điện tử truyền qua JEOL – 1011 tại Viện 69 – Bộ tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh

*2.5.3.2. Các biến về đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu*

- Kết quả xét nghiệm nội tiết (FSH, LH, testosteron) trước điều trị
- Xét nghiệm tổn thương gen AZF: bất thường AZFa, AZFb, AZFc và bất thường AZF phối hợp
- Nhuộm Haematoxylin – Eosin đánh giá mô bệnh học tinh hoàn

*2.5.3.3. Kết quả tinh trùng thu được bằng phương pháp PESA*

- Tỷ lệ thu tinh trùng ở 3 nhóm nghiên cứu
- Đánh giá và so sánh về mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống/chết thu được giữa 3 nhóm nghiên cứu.
- Đánh giá và so sánh về hình thái tinh trùng bình thường, bất thường; các dạng hình thái tinh trùng bất thường bằng phương pháp nhuộm Papanicolaou ở 3 nhóm nghiên cứu (có ảnh kèm theo).
- So sánh chỉ số tinh trùng đa dị dạng (TZI) và chỉ số tinh trùng dị dạng (SDI) ở 3 nhóm nghiên cứu.

*2.5.3.4. Kết quả của kỹ thuật micro TESE*

- Tỷ lệ thu được tinh trùng

- Đánh giá và so sánh về mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống/chết thu được giữa 3 nhóm nghiên cứu.

- Đánh giá và so sánh về hình thái tinh trùng bình thường, bất thường; các dạng hình thái tinh trùng bất thường bằng phương pháp nhuộm Papanicolaou ở 3 nhóm nghiên cứu (có ảnh kèm theo).

- So sánh chỉ số tinh trùng đa dị dạng (TZI) và chỉ số tinh trùng dị dạng (SDI) ở 3 nhóm nghiên cứu.

- Nhận xét về đặc điểm hình thái siêu cấu trúc tinh trùng thu được từ micro TESE trong nhóm nghiên cứu (có hình ảnh kèm theo).

- So sánh đặc điểm hình thái cấu trúc ống sinh tinh giữa 3 nhóm nghiên cứu về các tiêu chí: điểm Johnsen, đường kính ống sinh tinh; chiều dày vỏ xơ, số lượng của các tế bào biểu mô tinh: tế bào Sertoli, tinh nguyên bào, tinh bào, tinh tử, tinh trùng.

- Đánh giá và so sánh tổn thương mô bệnh học bằng phương pháp nhuộm Haematoxylin – Eosin ở 3 nhóm nghiên cứu (có hình ảnh kèm theo)

- Nhận xét về đặc điểm hình thái siêu cấu trúc ống sinh tinh, vỏ xơ, các tế bào biểu mô tinh của nhóm nghiên cứu (có hình ảnh kèm theo)

#### *2.5.3.5. Mối liên quan của một số yếu tố với thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE ở bệnh nhân vô tinh không do tắc*

- Các yếu tố đánh giá: tuổi, BMI, thời gian vô sinh, thể tích tinh hoàn trước mổ, nội tiết, AZF, mô bệnh học.

- Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh bình thường với tỷ lệ thu tinh trùng (đường kính ống sinh tinh bình thường là 150 – 250 $\mu$ m) [9].

- Liên quan giữa chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh bình thường với tỷ lệ thu tinh trùng (chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh bình thường là 4,19 – 5,53 $\mu$ m) [62].

- Liên quan giữa điểm Johnsen với tỷ lệ thu tinh trùng.

- Liên quan giữa các tế bào biểu mô tinh với tỷ lệ thu tinh trùng

## 2.6. Xử lý số liệu

### 2.6.1. Phương pháp xử lý số liệu

– Số liệu nghiên cứu được xử lý bằng chương trình xử lý số liệu SPSS 20.0 for Window.

– Các số liệu thu được từ nghiên cứu được xử lý bằng các thuật toán thống kê trong y học.

– Khi số liệu tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn dưới dạng số trung bình ( $\bar{X}$ ), độ lệch chuẩn (SD). Khi số liệu không tuân theo phân phối chuẩn được biểu diễn dưới dạng trung vị, min – max.

– So sánh các biến định tính bằng kiểm định Chi – square, Fisher’s exact. Khi  $p < 0,05$  thì có ý nghĩa thống kê.

– So sánh trung vị bằng Mann – Whitney test, Kruskal – wallis test. Khi  $p < 0,05$  thì có ý nghĩa thống kê.

– Phân tích đường cong ROC (ROC –receiver operating characteristic) để xác định giá trị chẩn đoán điểm cắt tốt nhất của thể tích tinh hoàn, FSH, LH, testosterone đối với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc. Khi  $p < 0,05$  thì có ý nghĩa thống kê.

### 2.6.2. Không chế sai số

– Sử dụng mẫu bệnh án nghiên cứu thống nhất của Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện Quân Y. Đây là mẫu bệnh án đã và đang được sử dụng nhiều năm nay tại Học viện Quân y.

– Các tiêu bản cấu trúc và siêu cấu trúc được làm bởi các cán bộ có kinh nghiệm tại labo mô học, Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện Quân y và Khoa Hình thái, Viện 69 – Bộ Tư lệnh bảo vệ Lăng Chủ tịch Hồ Chí Minh với quy trình chuẩn. Các cán bộ tham gia nghiên cứu được tập huấn về cách đánh giá đặc điểm vi thể tinh trùng tại mào tinh, tinh hoàn, đo đường kính ống sinh tinh, chiều dày vỏ xơ, đếm số lượng tế bào biểu mô tinh. Tiêu bản siêu cấu

trúc được đọc bởi các chuyên gia Mô phôi thai học tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội.

– Số liệu nghiên cứu sử dụng trong luận án được nhập 2 lần để tránh sai số do nhập liệu và được xử lý trên những phần mềm chuyên dụng đủ mạnh.

## **2.7. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu**

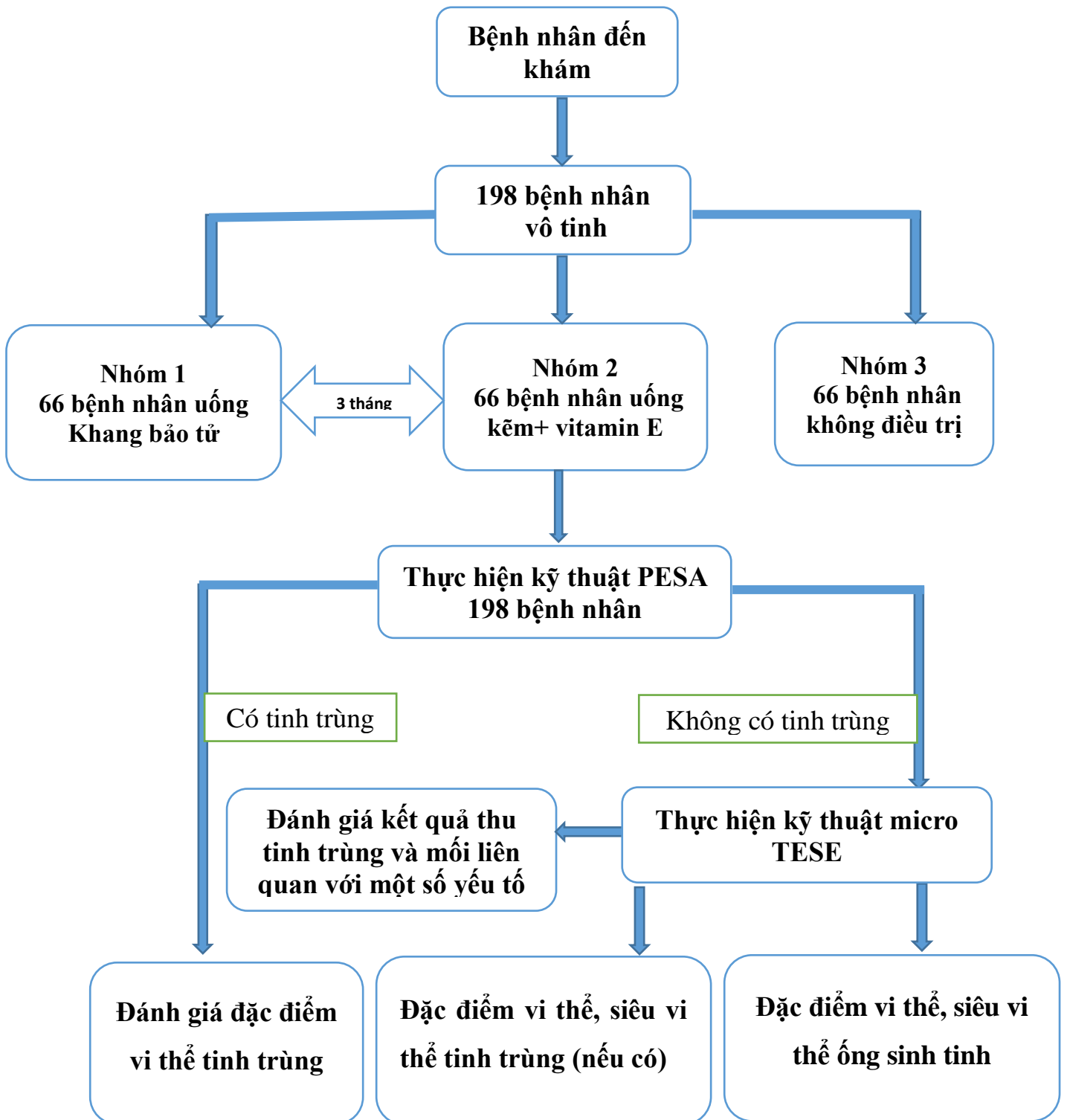
Trước khi tiến hành nghiên cứu, tất cả các đối tượng nghiên cứu được thông báo về mục đích nghiên cứu, quyền lợi và trách nhiệm khi tham gia nghiên cứu. Sau khi đọc kỹ phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu theo mẫu quy định, đối tượng nghiên cứu tự ký vào phiếu và hợp tác với cán bộ nghiên cứu.

Bệnh nhân có quyền từ chối không tham gia vào nghiên cứu.

Mọi thông tin về cá nhân của đối tượng nghiên cứu được giữ kín, các kết quả xét nghiệm được trả trực tiếp cho đối tượng nghiên cứu. Phiếu trả lời kết quả xét nghiệm được sử dụng cho công tác tư vấn và điều trị của bệnh nhân.

Mục tiêu nghiên cứu, các kỹ thuật áp dụng cho nghiên cứu không làm ảnh hưởng tới sức khỏe của đối tượng nghiên cứu. Mục đích cuối cùng của đề tài là góp phần tìm ra một phác đồ điều trị mới nhằm cải thiện khả năng sinh tinh, giúp cho các bệnh nhân vô tinh có thể có con của chính mình.

## Sơ đồ nghiên cứu



## CHƯƠNG 3

### KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Một số đặc điểm của bệnh nhân vô tinh trong nghiên cứu

##### 3.1.1. Đặc điểm phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Trong 198 bệnh nhân vô tinh, chúng tôi chia đều làm 3 nhóm:

Nhóm 1: gồm 66 bệnh nhân điều trị bằng viên nang Khang bảo tử

Nhóm 2: gồm 66 bệnh nhân điều trị bằng kẽm và vitamin E

Nhóm 3: gồm 66 bệnh nhân không điều trị

Các bệnh nhân được tiến hành thu tinh trùng bằng phương pháp PESA hoặc micro TESE ở mỗi nhóm. Nếu tìm thấy tinh trùng bằng phương pháp PESA thì xếp vào nhóm OA, nếu bệnh nhân được thực hiện micro TESE sẽ xếp vào nhóm NOA.

**Bảng 3.1.** Phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu

<b>Nhóm</b>	<b>Nhóm 1 n (%)</b>	<b>Nhóm 2 n (%)</b>	<b>Nhóm 3 n (%)</b>	<b>Tổng</b>
OA	25 (37,88)	22 (33,33)	19 (28,79)	<b>66 (33,33)</b>
NOA	41 (62,12)	44 (66,67)	47 (71,21)	<b>132 (66,67)</b>
<b>Tổng</b>	<b>66 (100)</b>	<b>66 (100)</b>	<b>66 (100)</b>	<b>198 (100)</b>

Trong tổng số 198 bệnh nhân vô tinh, có 66 bệnh nhân OA (chiếm 33,33%), 132 bệnh nhân NOA (chiếm 66,67%). Bệnh nhân OA và NOA phân bố ở nhóm 1, nhóm 2, nhóm 3 lần lượt là 37,88%; 33,33%; 28,79%; và 62,12%; 66,67% và 71,21% tương ứng.

### 3.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.1.2.1. Đặc điểm về tuổi, BMI, thời gian vô sinh trong nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.2.** Đặc điểm về tuổi, BMI, thời gian vô sinh trong nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm 1 ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm 2 ( $\bar{X} \pm SD$ )	Nhóm 3 ( $\bar{X} \pm SD$ )
	Trung vị (min-max)	Trung vị (min-max)	Trung vị (min-max)
Tuổi (năm)	31,95 ± 4,86 32 (21 – 45)	32,47 ± 5,03 31 (25 – 45)	31,50 ± 4,10 32 (24 – 43)
Tuổi trung bình chung: 31,97 ± 4,67; trung vị (min – max): 32 (21 – 45) p12* = 0,816, p13* = 0,753, p23* = 0,538; p** = 0,837			
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,71 ± 2,63 22,63 (18,2 – 29,1)	22,99 ± 2,89 22,72 (16,0 – 29,4)	22,65 ± 2,33 22,49 (17,9 – 28,4)
BMI trung bình chung: 22,78 ± 2,62; trung vị (min – max) : 22,68 (16,0 – 29,4) p12* = 0,626, p13* = 0,989, p23* = 0,626; p** = 0,853			
Thời gian VS (năm)	4,38 ± 3,18 3 (1 – 14)	5,17 ± 3,72 4 (1 – 20)	4,55 ± 3,46 3,50 (1 – 20)
Thời gian vô sinh trung bình chung: 4,70 ± 3,46; trung vị (min – max): 4,0 (1 – 20) p12* = 0,161, p13* = 0,642, p23* = 0,326; p** = 0,350			

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Bảng 3.2 cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, BMI, thời gian vô sinh ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

#### 3.1.2.2. Phân loại vô sinh trong nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.3.** Phân loại vô sinh trong nhóm nghiên cứu

Phân loại	Tổng n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p*
VS nguyên phát	185 (93,43)	59 (89,39)	61 (92,42)	65 (98,48)	0,087
VS thứ phát	13 (6,57)	7 (10,61)	5 (7,58)	1 (1,52)	
Tổng	198	66	66	66	

\*Fisher's exact

Tỷ lệ vô sinh nguyên phát ở bệnh nhân vô tinh chiếm 93,43%, vô sinh thứ phát chiếm 6,57%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ vô sinh giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Khi nghiên cứu trong từng nhóm bệnh nhân OA và NOA, chúng tôi không thấy có sự khác biệt về loại vô sinh ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.2.3. Tiền sử bệnh liên quan đến vô tinh trong nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.4.** Tiền sử bệnh liên quan đến vô tinh trong nhóm nghiên cứu

<b>Tiền sử bệnh</b>	<b>Tổng n, %</b>	<b>Nhóm 1 n, %</b>	<b>Nhóm 2 n, %</b>	<b>Nhóm 3 n, %</b>
Tiền sử bệnh nội khoa	<b>10 (5,05)</b>	3 (4,55)	3 (4,55)	4 (6,06)
Tiền sử phẫu thuật GTMT	<b>1 (0,51)</b>	0	0	1 (1,52)
Tiền sử phẫu thuật tinh hoàn lạc chỗ	<b>1 (0,51)</b>	1 (1,52)	0	0
Tiền sử quai bị	<b>74 (37,37)</b>	<b>28 (42,42)</b>	<b>23 (34,85)</b>	<b>23 (34,85)</b>
Tiền sử phẫu thuật tinh trùng	<b>10 (5,05)</b>	2 (3,03)	1 (1,52)	7 (10,61)
<b>Tổng</b>	<b>198 (100)</b>	<b>66 (100)</b>	<b>66 (100)</b>	<b>66 (100)</b>

Bảng 3.4 cho thấy trong tổng số 198 bệnh nhân vô tinh, có 74/198 bệnh nhân có tiền sử quai bị, chiếm 37,37% và thấp nhất là bệnh nhân đã từng mổ GTMT hoặc mổ tinh hoàn lạc chỗ, chiếm 0,51%; tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử quai bị cao nhất trong 3 nhóm, chiếm từ 34,85% đến 42,42%.



### 3.1.2.4. Thể tích tinh hoàn trong nhóm nghiên cứu

**Bảng 3.5.** Thể tích tinh hoàn (P), (T) trong nhóm nghiên cứu

<b>V<sub>TH</sub></b> <b>(mL)</b>	<b>Nhóm 1: n (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b> <b>Trung vị (min-max)</b>	<b>Nhóm 2: n (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b> <b>Trung vị (min-max)</b>	<b>Nhóm 3: n (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b> <b>Trung vị (min-max)</b>
V <sub>TH</sub> (P)	66 (8,12 ± 3,58) 8 (3 – 20)	66 (7,49 ± 3,25) 8 (1 – 16)	64 (7,58 ± 3,87) 8 (1 – 25)
<p>V<sub>TH</sub> (P) trung bình chung (n = 196): 7,73 ± 3,56;            Trung vị (min – max): 8 (1 – 25)            p12* = 0,491, p13* = 0,501, p23* = 0,961; p** = 0,733</p>			
V <sub>TH</sub> (T)	63 (8,03 ± 3,50) 8 (2 – 20)	65 (7,40 ± 3,09) 7 (2 – 16)	65 (7,69 ± 3,55) 8 (1 – 20)
<p>V<sub>TH</sub> (T) trung bình chung (n = 193): 7,71 ± 3,38            Trung vị (min – max): 8 (1 – 20)            p12* = 0,457, p13* = 0,817, p23* = 0,629; p** = 0,756</p>			

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Bảng 3.5 cho thấy trong 198 bệnh nhân vô tinh có 2 trường hợp tinh hoàn ẩn bên (P) gặp ở nhóm 3; 5 trường hợp tinh hoàn ẩn bên (T) gặp ở cả 3 nhóm. Trung vị thể tích tinh hoàn (P) và (T) là 8mL, trong đó thể tích nhỏ nhất là 1mL và lớn nhất là 25mL. Không có sự khác biệt về thể tích tinh hoàn 2 bên giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

3.1.2.5. Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân vô tinh do tắc và không do tắc trong nghiên cứu

**Bảng 3.6.** Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân OA và NOA

Đặc điểm	OA (n = 66)	NOA (n = 132)	p*
	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	
Tuổi (năm)	31,82 ± 4,77 31,5 (25 – 43)	32,05 ± 4,64 32 (21 – 45)	0,557
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,79 ± 2,73 22,82 (15,97 – 29,07)	22,78 ± 2,57 22,57 (17,93 – 29,41)	0,869
Thời gian VS (năm)	4,77 ± 4,15 3 (1 – 20)	4,66 ± 3,07 4 (1 – 14)	0,510
V <sub>TH P</sub> (mL)	n = 66 10,26 ± 3,07 10 (4 – 20)	n = 130 6,45 ± 3,08 6 (1 – 25)	< 0,001
V <sub>TH T</sub> (mL)	n = 65 10,17 ± 2,87 10 (6 – 20)	n = 128 6,45 ± 2,90 6 (1 – 20)	< 0,001

\*Mann – Whitney test

Bảng 3.6 cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, BMI, thời gian vô sinh ở hai nhóm bệnh nhân OA và NOA ( $p > 0,05$ ); có sự khác biệt về thể tích tinh hoàn ở hai nhóm ( $p < 0,001$ ).

**Bảng 3.7.** Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân OA trong 3 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm I (n = 25)	Nhóm II (n = 22)	Nhóm III (n = 19)	p12* p13* p23*
	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	
Tuổi (năm)	32,16 ± 4,97 32 (25 – 42)	31,68 ± 4,96 30 (25 – 42)	31,53 ± 4,48 32 (25 – 43)	0,724 0,775 0,979
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,74 ± 2,64 23,05 (18,2 – 29,1)	22,84 ± 3,27 22,72 (16 -29)	22,81 ± 2,28 22,04 (20 – 28,4)	0,915 0,972 0,969
Thời gian VS (năm)	4,16 ± 3,36 3 (1 – 11)	4,68 ± 4,26 3,5 (1 – 20)	5,68 ± 4,94 4 (1 – 20)	0,558 0,166 0,418
V <sub>TH P</sub> (mL)	10,72 ± 3,94 10 (4 -20)	9,91 ± 2,27 10 (5 – 14)	10,05 ± 2,61 10 (6 -15)	0,523 0,631 0,915
V <sub>TH T</sub> (mL)	n = 25 10,56 ± 3,66 10 (6 -20)	n = 21 9,71 ± 2,08 10 (7 – 14)	n = 19 10,16 ± 2,48 10 (6 -15)	0,509 0,848 0,560

\*Mann – Whitney test

**Bảng 3.8.** Đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân NOA trong 3 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm I (n = 41)	Nhóm II (n = 44)	Nhóm III (n = 47)	p12* p13* p23*
	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	
Tuổi (năm)	31,83 ± 4,84 32 (21 – 45)	32,86 ± 5,07 31,5 (26 – 45)	31,49 ± 3,99 32 (24 – 39)	0,587 0,956 0,444
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,69 ± 2,66 22,15 (18,4 – 28,8)	23,06 ± 2,72 22,72 (18,4 – 29,4)	22,59 ± 2,37 22,49 (17,9 – 28,0)	0,629 0,923 0,543
Thời gian VS (năm)	4,51 ± 3,09 4 (1 – 14)	5,41 ± 3,44 4,5 (1 – 14)	4,10 ± 2,57 3 (1 – 13)	0,197 0,694 0,071
V <sub>TH P</sub> (mL)	n = 41 6,54 ± 2,17 6 (3 – 12)	n = 44 6,27 ± 2,98 6 (1 – 16)	n = 45 6,53 ± 3,85 6 (1 – 25)	0,444 0,668 0,819
V <sub>TH T</sub> (mL)	n = 38 6,37 ± 2,16 6 (2 – 12)	n = 44 6,30 ± 2,88 6 (2 – 16)	n = 46 6,66 ± 3,45 6 (1 – 20)	0,598 0,840 0,544

\*Mann – Whitney test

Bảng 3.7 và 3.8 cho thấy không có sự khác biệt về các đặc điểm lâm sàng giữa các nhóm ở bệnh nhân OA và NOA ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu

#### 3.1.3.1. Đặc điểm nội tiết bệnh nhân nghiên cứu

**Bảng 3.9.** Nồng độ nội tiết trong nhóm nghiên cứu

Nồng độ nội tiết	Nhóm 1 (n = 66) ( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min – max)	Nhóm 2 (n = 66) ( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min – max)	Nhóm 3 (n = 66) ( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min – max)	p12* p23* p13*	p**
FSH (mIU/mL)	13,37 ± 11,62 10,27 (0,20 – 47,06)	13,91 ± 12,46 8,37 (1,55 – 48,58)	16,04 ± 13,51 12,51 (0,23 – 68,56)	0,831 0,308 0,221	0,422
	$\bar{X} \pm SD$ : 14,44 ± 12,54; trung vị: 10,27; min – max: 0,20 – 68,56				
LH (mIU/mL)	7,26 ± 5,91 5,69 (0,10 – 32,12)	8,74 ± 6,17 7,45 (1,43 – 33,05)	8,68 ± 6,59 6,32 (1,14 – 27,35)	0,104 0,719 0,272	0,265
	$\bar{X} \pm SD$ : 8,23 ± 6,24; trung vị: 6,33; min – max: 0,10 – 33,05				
Testosteron (ng/mL)	4,18 ± 2,56 3,63 (0,99 – 13,96)	4,54 ± 2,50 4,15 (0,31 – 14,48)	4,40 ± 2,04 3,77 (1,17 – 10,13)	0,168 0,799 0,230	0,321
	$\bar{X} \pm SD$ : 4,38 ± 2,37; trung vị: 3,78; min – max: 0,31 – 14,48				

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Qua bảng 3.9 cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ nội tiết giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.10.** Nồng độ nội tiết ở bệnh nhân OA và NOA trong nghiên cứu

Đặc điểm	OA (n = 66) ( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	NOA (n = 132) ( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	p*
FSH (mIU/mL)	4,61 ± 4,23 3,8 (0,20 – 31,38)	19,35 ± 12,43 18,25 (1,36 – 68,56)	< 0,001
LH (mIU/mL)	4,58 ± 3,96 3,93 (0,1 – 32,12)	10,05 ± 6,38 8,79 (1,14 – 33,05)	< 0,001
Testosteron (ng/mL)	4,64 ± 2,28 4,43 (0,99 – 11,54)	4,24 ± 2,41 3,73 (0,31 – 14,48)	0,161

\*Mann – Whitney test

Kết quả từ bảng 3.10 cho thấy có sự khác biệt về nồng độ nội tiết FSH, LH ở hai nhóm OA và NOA ( $p < 0,001$ ), nhưng không có sự khác biệt về testosterone ở hai nhóm ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.11.** Nồng độ nội tiết ở bệnh nhân OA trong 3 nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	Nhóm I (n = 25)	Nhóm II (n = 22)	Nhóm III (n = 19)	p12* p23* p13*
	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	
FSH (mIU/mL)	5,04 ± 6,23 3,77 (0,20 – 31,38)	4,41 ± 2,17 3,86 (1,91 – 9,54)	4,26 ± 2,65 3,85 (0,23 – 11,48)	0,502 0,896 0,696
LH (mIU/mL)	4,99 ± 6,07 3,61 (0,1 – 32,12)	4,81 ± 2,03 4,53(1,55 – 9,01)	3,77 ± 1,24 3,62 (1,94 – 6,18)	0,144 0,123 0,822
Testosteron (ng/mL)	4,49 ± 2,64 3,88 (0,99 – 11,37)	4,52 ± 2,09 4,10 (1,81 – 11,54)	4,98 ± 2,05 4,93(1,53 – 8,95)	0,693 0,333 0,260

*\*Mann – Whitney test*

**Bảng 3.12.** Nồng độ nội tiết ở bệnh nhân NOA trong 3 nhóm nghiên cứu

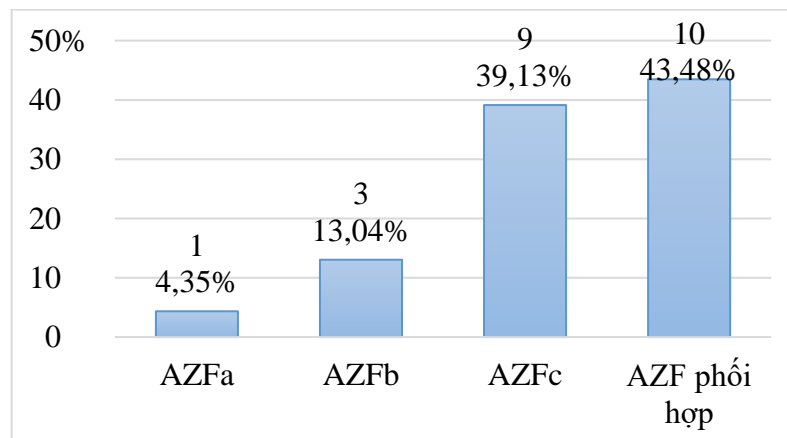
Đặc điểm	Nhóm I (n = 41)	Nhóm II (n = 44)	Nhóm III (n = 47)	p12* p23* p13*
	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	
FSH (mIU/mL)	18,44 ± 11,24 17,21 (1,36 – 47,06)	18,67 ± 12,76 17,70 (1,55 – 48,58)	20,80 ± 13,22 20,85 (2,18 – 68,56)	0,892 0,395 0,401
LH (mIU/mL)	8,64 ± 5,43 7,38 (1,43 – 26,13)	10,70 ± 6,61 9,81 (1,43 – 33,05)	10,66 ± 6,84 8,85 (1,14 – 27,35)	0,099 0,883 0,168
Testosteron (ng/mL)	4,00 ± 2,52 3,45 (1,12 – 13,96)	4,55 ± 2,70 4,15 (0,31 – 14,48)	4,17 ± 2,01 3,43 (1,17 – 10,13)	0,155 0,429 0,391

\*Mann – Whitney test

Bảng 3.11 và 3.12 cho thấy không có sự khác biệt về nồng độ nội tiết giữa các nhóm ở bệnh nhân OA và NOA ( $p > 0,05$ ).

### 3.1.3.2. Đặc điểm AZF bệnh nhân nghiên cứu

Có 175/198 bệnh nhân có AZF bình thường (chiếm 88,38%) và 23/198 bệnh nhân có bất thường AZF (chiếm 11,62%). Phân bố các loại AZF bất thường được trình bày ở biểu đồ 3.1.

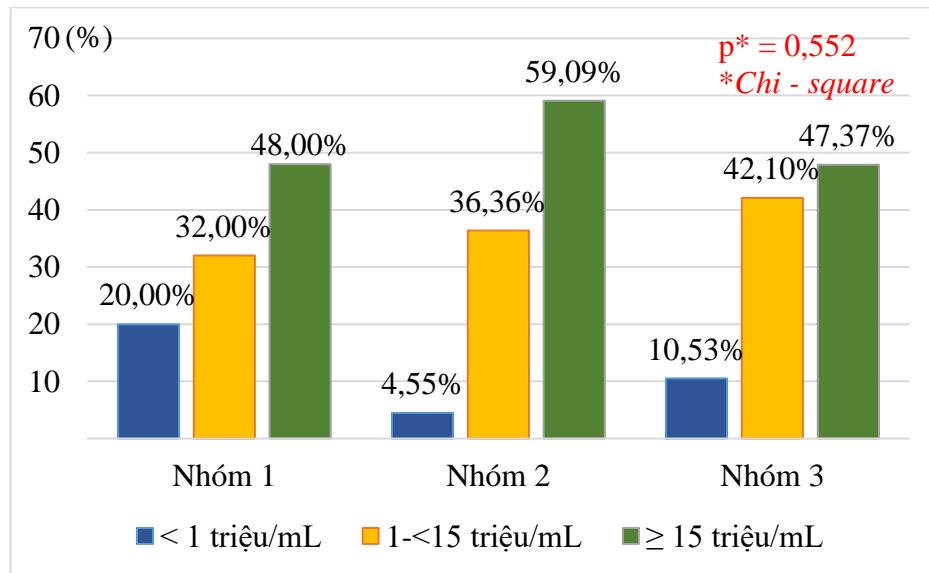
**Biểu đồ 3.1.** Phân bố AZF bất thường trong nghiên cứu

Biểu đồ 3.1 cho thấy trong 23 bệnh nhân bất thường AZF có 43,48% AZF phối hợp; 39,13% AZFc; 13,04% AZFb và 4,35% AZFa. Các bất thường AZF phân bố khá đều trong 3 nhóm, chỉ có 1 bệnh nhân AZFa và gặp ở nhóm 1.

### 3.2. Đặc điểm vi thể, siêu vi thể tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh

#### 3.2.1. Đặc điểm vi thể tinh trùng thu được từ mào tinh

Trong 198 bệnh nhân vô tinh, có 66 bệnh nhân thu được tinh trùng bằng kỹ thuật PESA (chiếm tỷ lệ 33,33%), trong đó nhóm 1 có 25 bệnh nhân; nhóm 2 có 22 bệnh nhân và nhóm 3 có 19 bệnh nhân. Tinh trùng thu được sẽ đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO (2010) về mật độ, tỷ lệ di động, tỷ lệ sống/chết và hình thái tinh trùng dưới kính hiển vi quang học. Do có nhiều mẫu thu được với số lượng ít nên chúng tôi đếm 100 tinh trùng/mẫu và đánh giá các tiêu chí. Như vậy, tổng số tinh trùng đánh giá là 6.600, trong đó nhóm 1 là 2.500, nhóm 2 là 2.200 và nhóm 3 là 1.900 tinh trùng. Kết quả nghiên cứu về mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống/chết và hình thái tinh trùng được tổng hợp trong các bảng 3.13 – 3.19 và biểu đồ 3.2.



**Biểu đồ 3.2.** Phân bố mật độ tinh trùng thu được từ mào tinh ở 3 nhóm



**Bảng 3.13.** Mật độ tinh trùng thu được từ mào tinh ở 3 nhóm

Mật độ tinh trùng (triệu/mL)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min – max	p
Chung (n = 66)	23,98 ± 24,85	15	0,4 – 100	p12* = 0,506
Nhóm 1 (n = 25)	26,19 ± 28,27	10	0,5 – 100	p13* = 0,568
Nhóm 2 (n = 22)	26,02 ± 21,36	20	0,4 – 70	p23* = 0,144
Nhóm 3 (n = 19)	18,71 ± 24,32	10	0,5 – 100	p** = 0,397

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Qua biểu đồ 3.2 và bảng 3.13 chúng tôi thấy: trung vị mật độ tinh trùng ở nhóm 1 là 10 triệu/mL, thấp nhất là 0,5 triệu/mL và cao nhất là 100 triệu/mL; mật độ này có xu hướng thấp hơn nhóm 2 nhưng tương tự ở nhóm 3; sự phân bố mật độ tinh trùng ở nhóm 1 tập trung cao nhất ở nhóm  $\geq 15$  triệu/mL chiếm 48,0% và thấp nhất là mật độ  $< 1$  triệu/mL, chiếm 20,0%. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về mật độ cũng như sự phân bố mật độ tinh trùng ở cả 3 nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ .

**Bảng 3.14.** Tỷ lệ tinh trùng sống và hình thái tinh trùng bình thường thu được từ mào tinh ở 3 nhóm

(chung = 6.600; nhóm 1 = 2.500; nhóm 2 = 2.200; nhóm 3 = 1.900)

Tỷ lệ tinh trùng (%)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min – max	p	
Sống	Chung	43,47 ± 25,04	42	0 – 100	p12* = 0,550
	<b>Nhóm 1</b>	<b>43,20 ± 29,58</b>	<b>42</b>	<b>0 – 100</b>	p13* = 0,812
	Nhóm 2	47,09 ± 22,24	48	5 – 85	p23* = 0,333
	Nhóm 3	39,63 ± 22,09	42	0 – 73	p** = 0,646
Hình thái bình thường	Chung	1,97 ± 1,41	2	0 – 5	p12* = 0,415
	<b>Nhóm 1</b>	<b>1,80 ± 1,41</b>	<b>2</b>	<b>0 – 5</b>	p13* = 0,670
	Nhóm 2	2,14 ± 1,61	2	0 – 4	p23* = 0,789
	Nhóm 3	2,00 ± 1,20	2	0 – 5	p** = 0,726

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Trung vị tỷ lệ tinh trùng sống ở nhóm 1 là 42%, thấp nhất là 0% và cao nhất là 100%. Tỷ lệ này có xu hướng thấp hơn ở nhóm 2 nhưng cao hơn ở nhóm 3.

Trung vị tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường trong nhóm 1 là 2%, thấp nhất là 0% và cao nhất là 5%.

Không có sự khác biệt về tỷ lệ tinh trùng sống và tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường trong 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.15.** Tỷ lệ tinh trùng di động thu được từ mào tinh ở 3 nhóm (chung = 6.600; nhóm 1 = 2.500; nhóm 2 = 2.200; nhóm 3 = 1.900)

Tỷ lệ di động (%)		$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min – max
PR	Chung	10,58 ± 10,92	5	0 – 40
	Nhóm 1	11,84 ± 12,97	5	0 – 40
	Nhóm 2	12,00 ± 9,97	10	0 – 35
	Nhóm 3	7,26 ± 8,62	5	0 – 30
p12* = 0,541; p23* = 0,085; p13* = 0,416; p** = 0,281				
NP	Chung	19,68 ± 15,86	17,5	0 – 70
	Nhóm 1	20,00 ± 19,31	13	0 – 70
	Nhóm 2	19,82 ± 14,14	17,5	0 – 60
	Nhóm 3	19,11 ± 13,29	23	0 – 41
p12* = 0,638; p23* = 0,958; p13* = 0,849; p** = 0,916				
IM	Chung	69,76 ± 25,20	74	0 – 100
	Nhóm 1	68,16 ± 31,12	77	0 – 100
	Nhóm 2	68,23 ± 21,79	72,5	25 – 100
	Nhóm 3	73,63 ± 20,63	68	29 – 100
p12* = 0,586; p23* = 0,417; p13* = 0,730; p** = 0,703				

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Kết quả nghiên cứu cho thấy: ở nhóm 1, trung vị tỷ lệ tinh trùng bất động (IM) cao nhất, tiếp đến là tinh trùng di động không tiến tới (NP) và thấp nhất là di động tiến tới (PR). Không có sự khác biệt về tỷ lệ các loại tinh trùng di động trong 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.16.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng thu được từ mào tinh ở 3 nhóm

Các dạng hình thái tinh trùng	Chung n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p12* p13* p23*	p*		
Bình thường	130 (1,97)	45 (1,80)	47 (2,14)	38 (2,00)	0,406	0,705		
Bất thường	6470 (98,03)	2455 (98,20)	2153 (97,86)	1862 (98,00)	0,629 0,760			
Bất thường đầu	2443 (37,76)	920 (37,47)	809 (37,58)	714 (38,35)	0,846 0,920 0,953	0,979		
Bất thường cổ và đoạn trung gian	750 (11,59)	278 (11,32)	261 (12,12)	211 (11,33)				
Bất thường đuôi	621 (9,60)	239 (9,74)	205 (9,52)	177 (9,51)				
Bào tương còn dư	277 (4,28)	113 (4,60)	88 (4,09)	76 (4,08)				
Bất thường phối hợp	2379 (36,77)	905 (36,86)	790 (36,69)	684 (36,73)				
<b>Tổng</b>	<b>6600</b>	<b>2500</b>	<b>2200</b>	<b>1900</b>				

\*Chi – square

Bảng 3.16 cho thấy tỷ lệ tinh trùng có hình thái bình thường ở nhóm 1 là 1,80%; tỷ lệ này thấp hơn so với nhóm 2 và nhóm 3. Không có sự khác biệt về tỷ lệ hình thái tinh trùng ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Trong số các dạng bất thường ở nhóm 1, dạng bất thường đầu chiếm tỷ lệ cao nhất là 37,47%; tiếp đến là dạng bất thường phối hợp chiếm 36,86%; thấp nhất là bất thường dạng bào tương còn dư, chiếm 4,60%. Kết quả này tương tự như ở nhóm 2 và nhóm 3 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.17.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đầu thu được từ mào tinh ở 3 nhóm

Các dạng tinh trùng bất thường đầu	Tổng n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p* p12* p13* p23*
Đầu dẹt (nhọn)	363 (14,86)	140 (15,22)	132 (16,32)	91 (12,75)	0,077 0,708 <b>&lt; 0,05</b> 0,090
Đầu hình lê	335 (13,71)	129 (14,02)	97 (11,99)	109 (15,27)	
Không có túi cực đầu	368 (15,06)	136 (14,78)	123 (15,20)	109 (15,27)	
Đầu tròn	278 (11,38)	103 (11,20)	87 (10,75)	88 (12,32)	
Đầu bất định	325 (13,30)	143 (15,54)	109 (13,47)	73 (10,22)	
Đầu có không bào	294 (12,03)	107 (11,63)	99 (12,24)	88 (12,32)	
Túi cực đầu nhỏ	256 (10,48)	91 (9,89)	89 (11,00)	76 (10,64)	
Khác	224 (9,17)	71 (7,72)	73 (9,02)	80 (11,20)	
<b>Tổng</b>	<b>2443</b>	<b>920</b>	<b>809</b>	<b>714</b>	

\**Chi – square*

Trong số 920 tinh trùng có hình thái bất thường đầu ở nhóm 1, tỷ lệ đầu bất định là cao nhất, chiếm 15,54% và thấp nhất là dạng bất thường khác chiếm 7,72%. Có sự khác biệt về các dạng bất thường đầu giữa nhóm 1 – 3 ( $p < 0,05$ ), nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 2 và nhóm 2 – 3 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.18.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường cổ và đoạn trung gian ở 3 nhóm nghiên cứu

Các dạng tinh trùng bất thường cổ và đoạn trung gian	Tổng n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p* p12* p13* p23*
Gập nhọn	213 (28,40)	84 (30,22)	68 (26,05)	61 (28,91)	0,090 <b>&lt; 0,05</b> 0,219 0,723
Không cân đối	225 (30,00)	69 (24,82)	92 (35,25)	64 (30,33)	
Dày	184 (24,53)	82 (29,50)	55 (21,07)	47 (22,27)	
Mảnh	128 (17,07)	43 (15,47)	46 (17,62)	39 (18,48)	
<b>Tổng</b>	<b>750</b>	<b>278</b>	<b>261</b>	<b>211</b>	

*\*Chi – square*

Kết quả từ bảng 3.18 cho thấy trong số 278 tinh trùng có hình thái bất thường về cổ và đoạn trung gian ở nhóm 1 thì tinh trùng có cổ gập nhọn chiếm tỷ lệ cao nhất (30,22%) và thấp nhất là cổ mảnh (15,47%). Không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 3 và nhóm 2 – 3 ( $p > 0,05$ ); có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 2 ( $p < 0,05$ ).

**Bảng 3.19.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đuôi ở 3 nhóm

Các dạng tinh trùng bất thường đuôi	Tổng n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p* p12* p13* p23*
Ngắn	152 (24,48)	58 (24,27)	45 (21,95)	49 (27,68)	0,423 0,347 0,827 0,185
Gập góc	153 (24,64)	54 (22,59)	60 (29,27)	39 (22,03)	
Cuộn xoắn	189 (30,43)	77 (32,22)	55 (26,83)	57 (32,20)	
Khác	127 (20,45)	50 (20,92)	45 (21,95)	32 (18,08)	
<b>Tổng</b>	<b>621</b>	<b>239</b>	<b>205</b>	<b>177</b>	

*\*Chi – square*

Từ bảng 3.19 cho thấy: trong tổng số 239 tinh trùng có hình thái bất thường đuôi ở nhóm 1 thì tỷ lệ cuộn xoắn là cao nhất, chiếm 32,22%; các dạng bất thường đuôi khác chiếm tỷ lệ thấp nhất là 20,92%. Tỷ lệ này phân bố tương tự ở hai nhóm còn lại ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.20.** Chỉ số TZI, SDI ở 3 nhóm nghiên cứu

Chỉ số		Tổng n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p*
TZI	$\geq 1,72$	40 (60,61)	14 (56,00)	14 (63,64)	12 (63,16)	0,836
	$< 1,72$	26 (39,39)	11 (44,00)	8 (36,36)	7 (36,84)	
SDI	$\geq 1,62$	48 (72,73)	17 (68,00)	16 (72,73)	15 (78,95)	0,722
	$< 1,62$	18 (27,27)	8 (32,00)	6 (27,27)	4 (21,05)	

\*Chi – square

Bảng 3.20 cho thấy: trong 25 bệnh nhân thu được tinh trùng từ mào tinh ở nhóm 1, có 56% bệnh nhân có chỉ số TZI  $\geq 1,72$  và 44% bệnh nhân có chỉ số TZI  $< 1,72$ ; 68% bệnh nhân có chỉ số SDI  $\geq 1,62$  và 32% bệnh nhân có chỉ số SDI  $< 1,62$ . Không có sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### 3.2.2. Đặc điểm vi thể, siêu vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn

#### 3.2.2.1. Đặc điểm vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn

Trong 132 bệnh nhân NOA được làm micro TESE có 53 ca thu được tinh trùng, trong đó có 19 ca ở nhóm 1; 18 ca ở nhóm 2 và 16 ca ở nhóm 3.

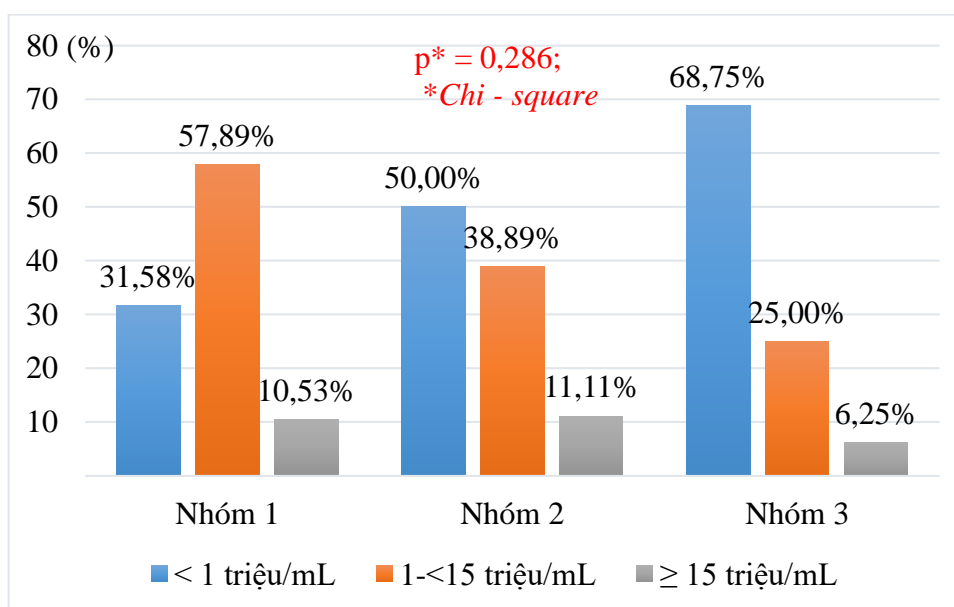
Dưới kính hiển vi vi phẫu, mẫu nghiên cứu được lấy ra từ tinh hoàn bệnh nhân sau đó được cho vào môi trường Collagenase type IA để làm tan mẫu mô. Ly tâm mẫu lấy cặn đọc kết quả về mật độ, độ di động, tỷ lệ sống/chết và nhuộm hình thái tinh trùng. Tinh trùng thu được từ những mẫu nghiên cứu này thường có mật độ rất thấp, đa phần là tinh trùng bất động và có hình thái bất thường cao.

Chính vì vậy, ở mỗi mẫu nhuộm hình thái đọc ngẫu nhiên 20 tinh trùng để phân tích kết quả. Như vậy tổng số tinh trùng được nghiên cứu hình thái là 1060 (20 tinh trùng x 53 mẫu). Kết quả nghiên cứu về đặc điểm vi thể của tinh trùng được tổng hợp trong các biểu đồ 3.3 và bảng 3.21 – 3.27.

**Bảng 3.21.** Mật độ tinh trùng thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm

Mật độ tinh trùng (triệu/mL)	$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min – max	p
Chung (n = 53)	3,59 ± 6,60	1,50	0,2 – 30	p12* = 0,135
Nhóm 1 (n = 19)	4,44 ± 7,35	2,00	0,5 – 30	p13* < 0,01
Nhóm 2 (n = 18)	3,73 ± 6,96	1,15	0,4 – 25	p23* = 0,055
Nhóm 3 (n = 16)	2,43 ± 5,37	0,50	0,2 – 22	p*** < 0,05

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test



**Biểu đồ 3.3.** Phân bố mật độ tinh trùng thu được từ tinh hoàn trong 3 nhóm

Bảng 3.21 và biểu đồ 3.3 cho thấy trung vị mật độ tinh trùng ở nhóm 1 là 2 triệu/mL, thấp nhất là 0,5 triệu/mL và cao nhất là 30 triệu/mL, giá trị này cao hơn so với nhóm 2 và nhóm 3. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm 1 và 2; nhóm 2 và 3 ( $p > 0,05$ ), nhưng có sự khác biệt giữa nhóm 1 và 3 ( $p < 0,01$ ). Tỷ lệ bệnh nhân có mật độ  $\geq 15$  triệu/mL là rất thấp,

chiếm 9,43%. Ở nhóm 1, mật độ tập trung chủ yếu từ 1 đến dưới 15 triệu/mL chiếm 57,89%, trong khi đó nhóm 2 và nhóm 3 gặp chủ yếu mật độ < 1 triệu/mL, chiếm 50,0% và 68,75% tương ứng. Tuy nhiên, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.22.** Tỷ lệ tinh trùng di động thu được từ tinh hoàn trong 3 nhóm (chung = 1.060; nhóm 1 = 380; nhóm 2 = 360; nhóm 3 = 320)

Tỷ lệ di động (%)		$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min – max
PR	Chung	4,00 ± 7,21	0	0 – 25
	Nhóm 1	5,89 ± 8,64	0	0 – 25
	Nhóm 2	2,50 ± 4,62	0	0 – 15
	Nhóm 3	3,44 ± 7,69	0	0 – 25
$p_{12}^* = 0,246$ ; $p_{23}^* = 0,763$ ; $p_{13}^* = 0,198$ ; $p^{**} = 0,329$				
NP	Chung	11,64 ± 10,14	12	0 – 35
	Nhóm 1	12,74 ± 10,23	10	0 – 35
	Nhóm 2	12,94 ± 9,67	15	0 – 31
	Nhóm 3	8,88 ± 10,63	2,5	0 – 31
$p_{12}^* = 0,746$ ; $p_{23}^* = 0,260$ ; $p_{13}^* = 0,231$ ; $p^{**} = 0,408$				
IM	Chung	84,55 ± 14,98	85	44 – 100
	Nhóm 1	81,89 ± 16,35	85	44 – 100
	Nhóm 2	84,56 ± 11,85	85	65 – 100
	Nhóm 3	87,69 ± 16,70	97,5	54 – 100
$p_{12}^* = 0,842$ ; $p_{23}^* = 0,286$ ; $p_{13}^* = 0,152$ ; $p^{**} = 0,350$				

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Bảng 3.22 cho thấy trung vị tỷ lệ di động tinh trùng dạng tiến tới ở nhóm 1 là 0%, thấp nhất là 0% và cao nhất là 25%. Tỷ lệ này có xu hướng cao hơn so với nhóm 2 và nhóm 3. Đối với tỷ lệ tinh trùng di động không tiến tới, trung vị ở nhóm 1 là 10%, cao hơn nhóm 3 nhưng thấp hơn nhóm 2. Đối với tỷ lệ tinh trùng bất động, trung vị ở nhóm 1 là 85%; kết quả này tương tự nhóm 2 nhưng



thấp hơn so với nhóm 3. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về các loại tỷ lệ tinh trùng di động trong 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.23.** Tỷ lệ tinh trùng sống và hình thái tinh trùng thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm (chung = 1.060; nhóm 1 = 380; nhóm 2 = 360; nhóm 3 = 320)

Tỷ lệ tinh trùng (%)		$\bar{X} \pm SD$	Trung vị	Min – max
Sống	Chung	31,83 ± 20,41	31	0 – 80
	Nhóm 1	35,11 ± 21,27	31	10 – 80
	Nhóm 2	31,67 ± 15,67	33,5	5 – 65
	Nhóm 3	28,13 ± 24,39	17,5	0 – 68
p12* = 0,807; p23* = 0,387; p13* = 0,252; p** = 0,496				
Hình thái bình thường	Chung	1,70 ± 2,39	0	0 – 5
	Nhóm 1	2,37 ± 2,57	0	0 – 5
	Nhóm 2	1,67 ± 2,43	0	0 – 5
	Nhóm 3	0,94 ± 2,02	0	0 – 5
p12* = 0,391; p23* = 0,343; p13* = 0,080; p** = 0,210				
Hình thái bất thường	Chung	98,30 ± 2,39	100	95 – 100
	Nhóm 1	97,63 ± 2,57	100	95 – 100
	Nhóm 2	98,33 ± 2,43	100	95 – 100
	Nhóm 3	99,06 ± 2,02	100	95 – 100
p12* = 0,391; p23* = 0,343; p13* = 0,080; p** = 0,210				

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Bảng 3.23 cho thấy trung vị tỷ lệ tinh trùng sống ở nhóm 1 là 31%, thấp nhất là 10% và cao nhất là 80%; trung vị hình thái tinh trùng bình thường ở nhóm 1 là 0%, thấp nhất là 0% và cao nhất là 5%; trung vị hình thái tinh trùng bất thường ở nhóm 1 là 100%, thấp nhất là 95% và cao nhất là 100%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường, tinh trùng bất thường, tinh trùng sống trong 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.24.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm

Các dạng hình thái tinh trùng	Chung n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p12 p13 p23	p*
Bình thường	18 (1,70)	9 (2,37)	6 (1,67)	3 (0,94)	0,498*	0,344
Bất thường chung	1042 (98,30)	371 (97,63)	354 (98,33)	317 (99,06)	0,146* 0,512**	
Bất thường đầu	329 (31,57)	115 (31,00)	111 (31,36)	103 (32,49)	0,652* 0,791* 0,715*	0,842
Bất thường cổ và đoạn trung gian	155 (14,88)	50 (13,48)	55 (15,54)	50 (15,77)		
Bất thường đuôi	140 (13,44)	53 (14,29)	41 (11,58)	46 (14,51)		
Bào tương còn dư	22 (2,11)	10 (2,70)	6 (1,69)	6 (1,89)		
Bất thường phối hợp	396 (38,00)	143 (38,54)	141 (39,83)	112 (35,33)		
<b>Tổng</b>	<b>1060</b>	<b>380</b>	<b>360</b>	<b>320</b>		

\**Chi – square*; \*\**Fisher's exact*

Tinh trùng có hình thái bình thường ở nhóm 1 cao nhất chiếm 2,37%; tiếp đến là nhóm 2, chiếm 1,67% và thấp nhất là nhóm 3, chiếm 0,94%. Trong số tinh trùng bất thường ở nhóm 1, dạng bất thường phối hợp chiếm tỷ lệ cao nhất là 38,54% và thấp nhất là dạng bào tương còn dư, chiếm 2,70%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường và bất thường cũng như tỷ lệ các dạng bất thường ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.25.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đầu thu được từ tinh hoàn

<b>Các dạng tinh trùng bất thường đầu</b>	<b>Tổng n (%)</b>	<b>Nhóm 1 n (%)</b>	<b>Nhóm 2 n (%)</b>	<b>Nhóm 3 n (%)</b>	<b>p* p12* p13* p23*</b>
Đầu dẹt (nhọn)	45 (13,68)	15 (13,04)	16 (14,41)	14 (13,59)	0,950 0,875 0,708 0,938
Đầu hình lê	53 (16,11)	20 (17,39)	16 (14,41)	17 (16,50)	
Không có túi cực đầu	39 (11,85)	10 (8,70)	15 (13,51)	14 (13,59)	
Đầu tròn	41 (12,46)	15 (13,04)	14 (12,61)	12 (11,65)	
Đầu bất định	43 (13,07)	13 (11,30)	16 (14,41)	14 (13,59)	
Đầu có không bào	72 (21,88)	26 (22,61)	21 (18,92)	25 (24,27)	
Túi cực đầu nhỏ	23 (6,99)	9 (7,83)	9 (8,11)	5 (4,85)	
Khác	13 (3,95)	7 (6,09)	4 (3,60)	2 (1,94)	
<b>Tổng</b>	<b>329</b>	<b>115</b>	<b>111</b>	<b>103</b>	

\*Chi – square

Trong số 115 tinh trùng có hình thái bất thường đầu ở nhóm 1, tỷ lệ bất thường đầu có không bào là cao nhất, chiếm 22,61% và thấp nhất là các loại bất thường đầu khác, chiếm 6,09%. Kết quả này tương tự ở nhóm 2 và nhóm 3 ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.26.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường cổ và trung gian thu được từ tinh hoàn

<b>Các dạng tinh trùng bất thường cổ và đoạn trung gian</b>	<b>Tổng n (%)</b>	<b>Nhóm 1 n (%)</b>	<b>Nhóm 2 n (%)</b>	<b>Nhóm 3 n (%)</b>	<b>p* p12* p13* p23*</b>
Gập nhọn	40 (25,81)	13 (26,00)	14 (25,45)	13 (26,00)	0,946
Không cân đối	37 (23,87)	14 (28,00)	14 (25,45)	9 (18,00)	0,989
Dày	55 (35,48)	16 (32,00)	19 (34,55)	20 (40,00)	0,660
Mảnh	23 (14,84)	7 (14,00)	8 (14,55)	8 (16,00)	0,822
<b>Tổng</b>	<b>155</b>	<b>50</b>	<b>55</b>	<b>50</b>	

*\*Chi – square*

Trong nhóm 1, tinh trùng có cổ dày chiếm tỷ lệ cao nhất là 32,00% và thấp nhất là cổ mảnh, chiếm 14,00%. Không có sự khác biệt về các dạng bất thường cổ và đoạn trung gian ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.27.** Tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường đuôi thu được từ tinh hoàn ở 3 nhóm

<b>Các dạng tinh trùng bất thường đuôi (%)</b>	<b>Chung n (%)</b>	<b>Nhóm 1 n (%)</b>	<b>Nhóm 2 n (%)</b>	<b>Nhóm 3 n (%)</b>	<b>p* p12* p13* p23*</b>
Ngắn	38 (27,14)	13 (24,53)	12 (29,27)	13 (28,26)	0,372
Gập góc	38 (27,14)	18 (33,96)	8 (19,51)	12 (26,09)	0,119
Cuộn xoắn	45 (32,14)	19 (35,85)	13 (31,71)	13 (28,26)	0,248
Khác	19 (13,57)	3 (5,66)	8 (19,51)	8 (17,39)	0,907
<b>Tổng</b>	<b>140</b>	<b>53</b>	<b>41</b>	<b>46</b>	

*\*Chi – square*

Bảng 3.27 cho thấy trong nhóm 1, tỷ lệ cuộn xoắn cao nhất, chiếm 35,85% và thấp nhất là bất thường dạng khác, chiếm 5,66%. Không có sự khác biệt về các dạng bất thường đuôi ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

**Bảng 3.28.** Chỉ số TZI, SDI trên các bệnh nhân mổ thấy tinh trùng

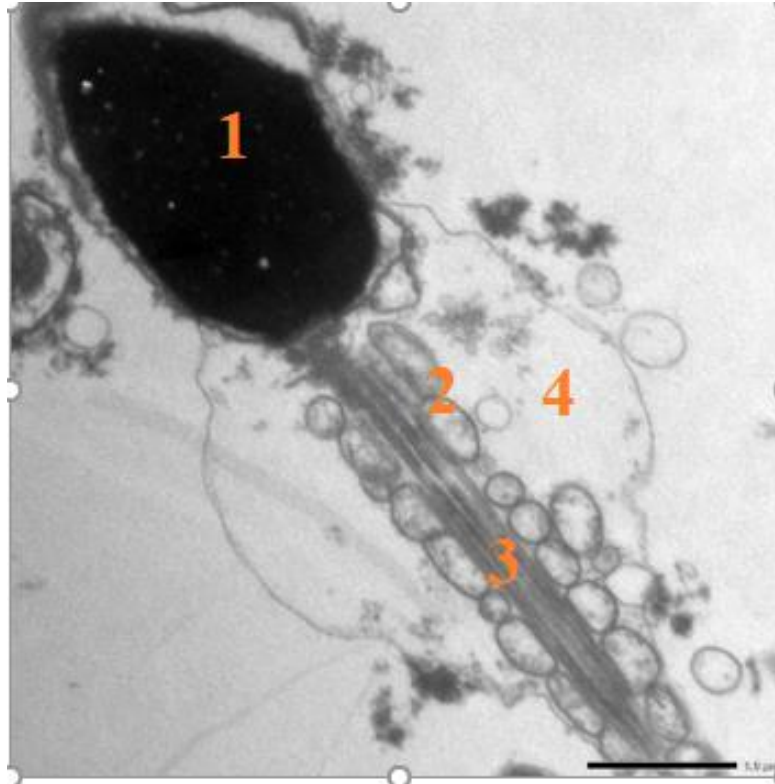
Chỉ số		Chung n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p
TZI	$\geq 1,72$	<b>34 (64,15)</b>	14 (73,68)	10 (55,56)	10 (62,50)	0,510*
	$< 1,72$	<b>19 (35,85)</b>	5 (26,32)	8 (44,44)	6 (37,50)	
SDI	$\geq 1,62$	<b>40 (75,47)</b>	17 (89,47)	13 (72,22)	10 (62,50)	0,160**
	$< 1,62$	<b>13 (24,53)</b>	2 (10,53)	5 (27,78)	6 (37,50)	

\*Chi – square; \*\*Fisher's exact

Bảng 3.28 cho thấy: trong 19 bệnh nhân mổ thấy tinh trùng ở nhóm 1, có 73,68% bệnh nhân có chỉ số TZI  $\geq 1,72$  và 26,32% bệnh nhân có chỉ số TZI  $< 1,72$ . Đồng thời, có 89,47% bệnh nhân có chỉ số SDI  $\geq 1,62$  và 10,53% bệnh nhân có chỉ số SDI  $< 1,62$ . Không có sự khác biệt ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

#### 3.2.2.2. Đặc điểm siêu vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn

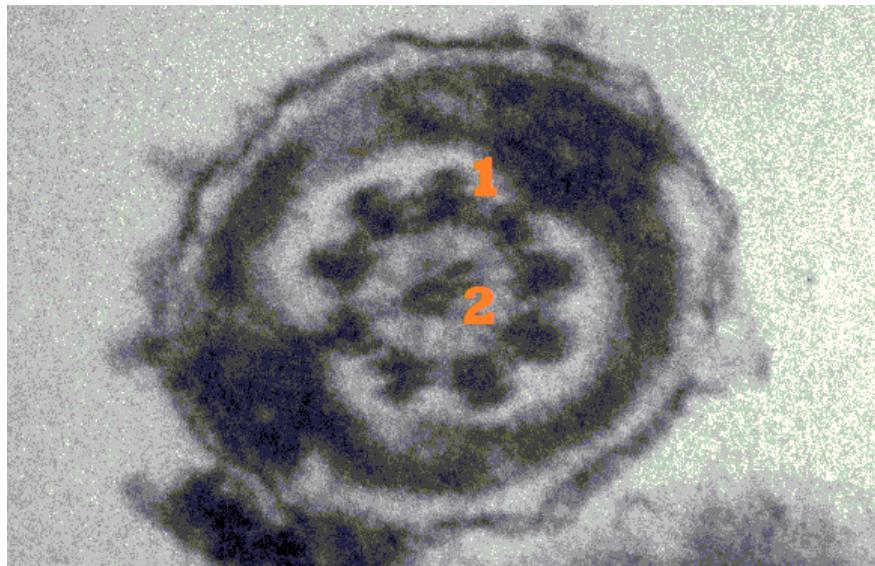
Trong tổng số 13 mẫu mô tinh hoàn làm siêu cấu trúc, có 02 mẫu tìm thấy tinh trùng. Đa số là bất thường về đầu biểu hiện ở màng tế bào phần đầu nhân nhúm, thậm chí không liên tục, túi cực đầu có hình dạng méo mó bất thường. Ở nhân một số tế bào, chất nhiễm sắc tụ đặc không đồng nhất, có những vùng khuyết thể hiện bằng vùng mật độ điện tử thấp, màng nhân méo mó. Phần cổ bào tương dày, ti thể ở đuôi mất các nếp gấp (Hình 3.1; 3.2; PL 3.9 và PL 3.10).



**Hình 3.1.** Siêu cấu trúc tinh trùng từ tinh hoàn bệnh nhân NOA nhóm 1

Mã 2574 (TEM, x5.000)

1.Chất nhiễm sắc tụ đặc; 2. Bao ty thể; 3. Đoạn trục; 4. Cỗ bào tương dày



**Hình 3.2.** Siêu cấu trúc đuôi tinh trùng (cắt ngang) từ tinh hoàn bệnh nhân

NOA nhóm 1, mã 2574 (TEM, x15.000)

1. Cặp ống siêu vi ngoại vi; 2. Cặp ống siêu vi trung tâm

### 3.3. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân vô tinh không do tắc

#### 3.3.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc ống sinh tinh

##### 3.3.1.1. Đặc điểm mô bệnh học

Tổn thương mô bệnh học tinh hoàn bệnh nhân NOA gặp 4 dạng hình thái và được minh họa ở bảng 3.29

**Bảng 3.29.** Đặc điểm mô bệnh học ở 3 nhóm bệnh nhân NOA

Đặc điểm mô bệnh học	Chung (n = 132) n (%)	Nhóm 1 (n = 41) n (%)	Nhóm 2 (n = 44) n (%)	Nhóm 3 (n = 47) n (%)	p* p12* p13* p23*
HP	11 (8,33)	5 (12,20)	5 (11,36)	1 (2,13)	0,180
MA	27 (20,45)	8 (19,51)	7 (15,91)	12 (25,53)	0,981
SCOS	79 (59,85)	25 (60,98)	29 (65,91)	25 (53,19)	0,124
Hyalin hóa	15 (11,36)	3 (7,32)	3 (6,82)	9 (19,15)	0,075

*\*Fisher's exact*

Bảng 3.29 cho thấy đối với bệnh nhân NOA ở nhóm 1, hình thái SCOS gặp nhiều nhất, chiếm 60,98%; tiếp đến là MA, chiếm 19,51%; HP chiếm 12,20% và thấp nhất là Hyalin với 7,32%. Không có sự khác biệt về mô bệnh học giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

##### 3.3.1.2. Định tính mức độ thoái hóa ống sinh tinh

Kết quả định tính mức độ thoái hóa ống sinh tinh ở bệnh nhân NOA ở nhóm 1 cũng như nhóm 2 và nhóm 3 trong nghiên cứu của chúng tôi gặp với nhiều dạng khác nhau:

+ Các tế bào biểu mô tinh của ống sinh tinh bị thoái hoá không đều. Mức độ thoái hoá và đặc điểm tổn thương của các ống sinh tinh có thể rất khác nhau trên cùng một tiêu bản cũng như trên các tiêu bản khác nhau.

+ Ống sinh tinh bị thoái hóa và thay vào đó là mô liên kết, không thấy các tế bào dòng tinh và các tế bào Sertoli (Hình PL 4.1).

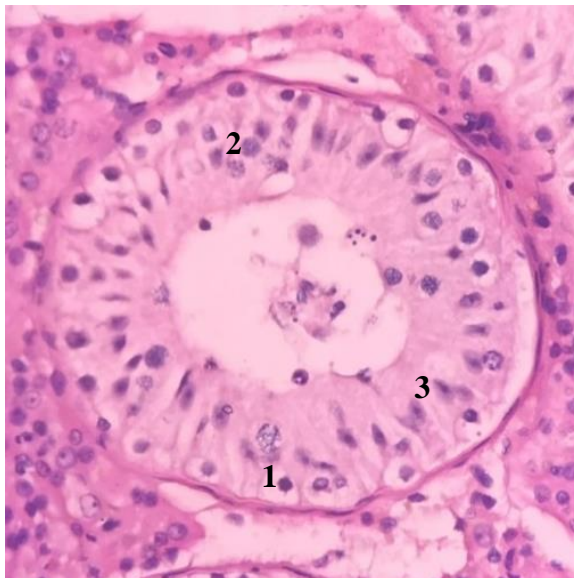
+ Ống sinh tinh vẫn giữ nguyên cấu trúc hình ống, trên thành ống sinh tinh không có các tế bào dòng tinh và tế bào Sertoli, thành ống sinh tinh chỉ bao gồm nguyên bào sợi và các tế bào sợi tăng sinh (Hình PL 4.2).

+ Thành ống sinh tinh chỉ bao gồm một lớp tế bào nằm trên màng đáy, không thấy tinh bào I, tinh bào II, tinh tử và tinh trùng. Đây là các bệnh nhân thuộc SCOS (Hình PL 4.3).

+ Trên thành ống sinh tinh có thể thấy các tế bào Sertoli, tinh nguyên bào và tinh bào, không thấy tinh tử, tinh trùng. Đây là các bệnh nhân ở dạng MA (Hình 3.3).

+ Một số ít trường hợp thấy ống sinh tinh có đầy đủ tế bào dòng tinh: tinh nguyên bào, tinh bào, tinh tử và tinh trùng, tuy nhiên trật tự các tế bào thay đổi. Đây là các bệnh nhân ở trạng thái HP (Hình PL 4.4).

+ Ngoài ra, quan sát các ống sinh tinh ở bệnh nhân nhóm này còn thấy các tổn thương xuất hiện với hình ảnh thoái hóa hóc.



**Hình 3.3.** Ống sinh tinh với hình thái MA bệnh nhân nhóm 2  
Mã 2680 (HE, x400); 1.Tinh nguyên bào, 2. Tinh bào, 3. Tế bào Sertoli



### 3.3.1.3. Bán định lượng mức độ thoái hóa ống sinh tinh

Tiến hành đánh giá mức độ tổn thương theo phương pháp của Johnsen (1970) bằng thang điểm từ 1 đến 10. Mỗi bệnh nhân chúng tôi đếm và cho điểm trên 20 ống sinh tinh, tổng số ống sinh tinh tiến hành cho điểm là 2640. Sau đó tính điểm trung bình cho từng nhóm ở bệnh nhân NOA. Mức độ thoái hoá chung của cả 3 nhóm được minh họa ở bảng 3.30.

**Bảng 3.30.** Điểm Johnsen ở 3 nhóm bệnh nhân NOA

Nhóm	Nhóm 1 (n = 820)	Nhóm 2 (n = 880)	Nhóm 3 (n = 940)
	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)	( $\bar{X} \pm SD$ ) Trung vị (min-max)
Điểm Johnsen	3,32 ± 2,39 2,0 (1 – 9)	3,28 ± 2,36 2,0 (1 – 9)	2,75 ± 1,94 2,0 (1 – 9)
Điểm Johnsen trung bình chung (n = 2640): 3,11 ± 2,24 Trung vị (min – max): 2,0 (1 – 9) p12* = 0,907; p13* < 0,001; p23* < 0,001; p** < 0,001			

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Trung vị điểm bán định lượng của bệnh nhân NOA nhóm 1 là 2 điểm, thấp nhất là 1 và cao nhất là 9 điểm. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm 1 – 3 ; nhóm 2 – 3 với  $p < 0,001$ , không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 2 ( $p > 0,05$ ).

### 3.3.1.4. Định lượng mức độ thoái hóa ống sinh tinh

\* Đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ

Đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh của bệnh nhân được nghiên cứu trên các tiêu bản tinh hoàn nhuộm bằng phương pháp HE. Mỗi bệnh nhân tiến hành đo 20 ống, kết quả nghiên cứu với 2640 ống được thể hiện ở bảng 3.31.

**Bảng 3.31.** Đường kính và chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh ở 3 nhóm bệnh nhân NOA

Ống sinh tinh ( $\mu\text{m}$ )	Nhóm 1 (n = 820) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	Nhóm 2 (n = 880) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )	Nhóm 3 (n = 940) ( $\bar{X} \pm \text{SD}$ )
	Trung vị (min – max)	Trung vị (min – max)	Trung vị (min – max)
Đường kính ống sinh tinh	128,17 $\pm$ 27,25 126,65 (61,2 – 210,2)	125,32 $\pm$ 28,62 129,90 (46,5 – 195,3)	125,33 $\pm$ 28,41 129,35 (46,8 – 200,1)
Đường kính ống sinh tinh trung bình chung (n = 2640): 126,21 $\pm$ 28,15 Trung vị (min – max): 129,30 (46,50 – 210,20) p12* = 0,367; p13* = 0,383; p23* = 0,679; p** = 0,571			
Chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh	10,43 $\pm$ 2,96 9,90 (4,4 – 22,8)	10,50 $\pm$ 2,79 10,50 (4,4 – 18,2)	10,50 $\pm$ 2,91 10,10 (4,3 – 22,9)
Chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh trung bình chung (n = 2640): 10,48 $\pm$ 2,88 Trung vị (min – max): 10,20 (4,30 – 22,90) p12* = 0,055; p13* = 0,319; p23* = 0,322; p** = 0,157			

\**Mann – Whitney test*; \*\* *Kruskal – wallis test*

Trung vị đường kính ống sinh tinh ở bệnh nhân NOA nhóm 1 là 126,65 $\mu\text{m}$ , ống nhỏ nhất là 61,2 $\mu\text{m}$  và ống lớn nhất là 210,2 $\mu\text{m}$ .

Trung vị chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh ở bệnh nhân NOA nhóm 1 là 9,90 $\mu\text{m}$ , mỏng nhất là 4,4 $\mu\text{m}$  và dày nhất là 22,8 $\mu\text{m}$ .

Không có sự khác biệt về đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ ở 3 nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$ .

\* Đặc điểm tế bào biểu mô ống sinh tinh

**Bảng 3.32.** Đặc điểm tế bào biểu mô ống sinh tinh ở 3 nhóm bệnh nhân NOA

<b>Tế bào biểu mô tinh (<math>\bar{X} \pm SD</math>)</b>	<b>Nhóm 1 (n = 820) Trung vị (min – max)</b>	<b>Nhóm 2 (n = 880) Trung vị (min – max)</b>	<b>Nhóm 3 (n = 940) Trung vị (min – max)</b>
Tế bào Sertoli	8,93 ± 8,34 7 (0 – 37)	10,87 ± 6,40 11 (0 – 35)	13,40 ± 8,46 13 (0 – 44)
Tế bào Sertoli trung bình chung: 11,17 ± 8,00; trung vị (min – max): 10 (0 – 44) <b>p12* &lt; 0,001; p13* &lt; 0,001; p23* &lt; 0,001; p** &lt; 0,001</b>			
Tinh nguyên bào	8,08 ± 13,24 0 (0 – 78)	7,56 ± 13,01 0 (0 – 48)	3,09 ± 5,72 0 (0 – 80)
Tinh nguyên bào trung bình chung: 6,13 ± 11,30 Trung vị (min – max): 0 (0 – 80); <b>p12* = 0,200; p13* &lt; 0,001; p23* &lt; 0,05; p** &lt; 0,001</b>			
Tinh bào	4,75 ± 8,44 0 (0 – 54)	3,19 ± 7,18 0 (0 – 44)	2,26 ± 5,15 0 (0 – 25)
Tinh bào trung bình chung: 3,35 ± 7,05; trung vị (min – max): 0 (0 – 54) <b>p12* &lt; 0,01; p13* &lt; 0,001; p23* = 0,143; p** &lt; 0,001</b>			
Tinh tử	2,60 ± 5,88 0 (0 – 51)	1,67 ± 4,05 0 (0 – 31)	0,59 ± 2,16 0 (0 – 20)
Tinh tử trung bình chung: 1,57 ± 4,31; trung vị (min – max): 0 (0 – 51) <b>p12* = 0,915; p13* &lt; 0,001; p23* &lt; 0,001; p** &lt; 0,001</b>			
Tinh trùng	1,06 ± 4,10 0 (0 – 31)	0,50 ± 2,15 0 (0 – 22)	0,41 ± 2,96 0 (0 – 30)
Tinh trùng trung bình chung: 0,64 ± 3,16; trung vị (min – max): 0 (0 – 31) <b>p12* = 0,363; p13* &lt; 0,001; p23* &lt; 0,001; p** &lt; 0,001</b>			

\*Mann – Whitney test; \*\* Kruskal – wallis test

Bảng 3.32 cho thấy số lượng tế bào trên thành ống sinh tinh chiếm nhiều nhất là tế bào Sertoli, rất ít tinh tử và tinh trùng.

Đối với tế bào Sertoli: có sự khác biệt về số lượng tế bào giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p < 0,001$ ).

Đối với tinh nguyên bào: có sự khác biệt giữa 2 nhóm 1 và nhóm 3 ( $p < 0,001$ ), nhóm 2 và nhóm 3 ( $p < 0,05$ ), nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm 1 và nhóm 2 ( $p > 0,05$ ).

Đối với tinh bào: có sự khác biệt giữa nhóm 1 với nhóm 2 ( $p < 0,05$ ); nhóm 1 với nhóm 3 ( $p < 0,01$ ), nhưng không có sự khác biệt giữa nhóm 2 và nhóm 3 ( $p > 0,05$ ).

Có sự khác biệt về số lượng tinh tử và tinh trùng giữa nhóm 1 và nhóm 3; nhóm 2 và nhóm 3 với  $p < 0,001$ ; tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm 1 và 2 ( $p > 0,05$ ).

### **3.3.2. Đặc điểm hình thái siêu cấu trúc ống sinh tinh**

#### **3.3.2.1. Vỏ xơ ống sinh tinh**

Qua nghiên cứu, có thể nhận thấy: đa số các bệnh nhân NOA ở 3 nhóm có chiều dày lớp vỏ xơ ống sinh tinh tăng. Biểu hiện của cấu trúc này là số lượng, kích thước các bó sợi collagen và các tế bào liên kết tăng lên (Hình 3.4, 3.5; PL 4.5 và PL 4.8).

#### **3.3.2.2. Đường kính ống sinh tinh**

Trong các bệnh nhân NOA ở 3 nhóm nghiên cứu, đa số các ống sinh tinh của tinh hoàn teo nhỏ (Hình 3.5 và PL 4.6). Bên cạnh đó, cũng gặp một số ít ống sinh tinh có kích thước bình thường, biểu mô tinh dày với nhiều hàng tế bào (Hình 3.6 và PL3.8).

### 3.3.2.3. Tế bào biểu mô ống sinh tinh

**Bảng 3.33.** Đặc điểm tế bào biểu mô tinh trong các mẫu làm siêu cấu trúc

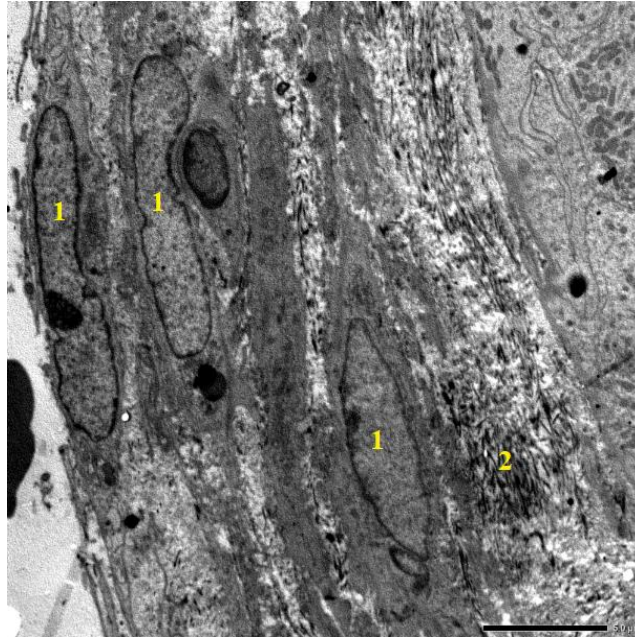
<b>Tế bào biểu mô tinh</b>	<b>Số lượng (n)</b>	<b>(%)</b>
Có đến tinh trùng	2	15,38
Có đến tinh tử	2	15,38
Có đến tinh bào	2	15,38
Chỉ có tinh nguyên bào	2	15,38
Chỉ có tế bào Sertoli	3	23,08
Không tế bào	2	15,38
<b>Tổng số mẫu</b>	<b>13</b>	<b>100</b>

Trong 13 mẫu làm siêu cấu trúc mô tinh hoàn phân bố ở cả 3 nhóm, chỉ có 2 mẫu tìm thấy đầy đủ các tế bào dòng tinh (có tới tinh trùng); 2 mẫu tìm tới tinh tử, 2 mẫu chỉ thấy tới tinh bào và 2 mẫu có tinh nguyên bào. Cá biệt có 3 mẫu chỉ có tế bào Sertoli và 2 mẫu không thấy tế bào trên thành biểu mô tinh.

Quan sát dưới kính hiển vi điện tử chúng tôi nhận thấy: đặc điểm cấu trúc các tế bào biểu mô tinh rất khác nhau giữa các vị trí. Sự xuất hiện các không bào với nhiều kích thước khác nhau ở cả các tế bào dòng tinh và tế bào Sertoli là một trong những hình ảnh phổ biến xuất hiện ở bệnh nhân NOA (Hình 3.7 và PL 3.7). Đa số tế bào Sertoli có cấu trúc kém hoạt động với đặc điểm các bào quan thưa thớt, nhân thường hình tròn hoặc hình bầu dục nằm giữa tế bào, không quan sát thấy hạt nhân, màng nhân không có nếp gấp (Hình PL 4.7). Một số mẫu có thể nhận thấy tế bào Sertoli hoạt động mạnh với hình ảnh tế bào Sertoli trưởng thành, thể hiện màng nhân gấp nếp, nhiều ty thể, xuất hiện thể thực bào, đặc biệt xuất hiện tinh thể Charcot – Bottcher, loại tinh thể được ghi nhận chỉ thấy trong bào tương tế bào Sertoli người (Hình 3.7; PL 3.7).

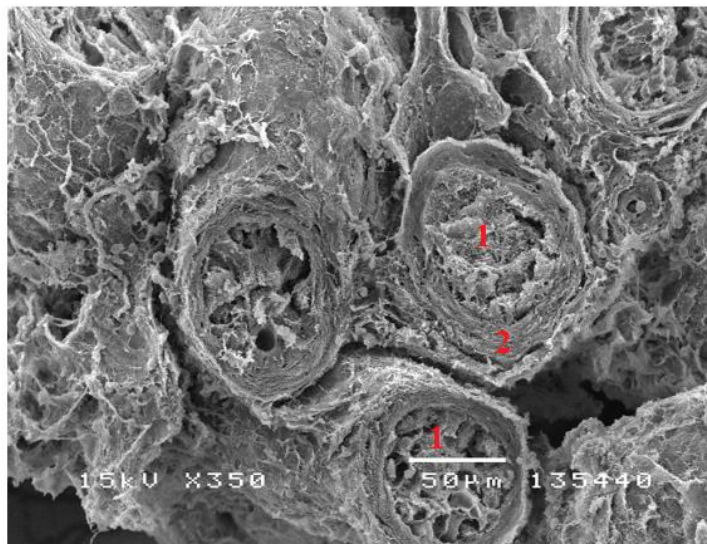
Các tinh trùng đa số là bất thường về đầu (Hình PL 3.9 và PL 3.10) với biểu hiện màng tế bào ở phần đầu nhăn nhúm, thậm chí không liên tục, túi cực đầu có hình dạng méo mó bất thường. Đặc biệt, có thể thấy hình ảnh nhân phân

thùy. Ở nhân một số tế bào, chất nhiễm sắc tụ đặc không đồng nhất, có những vùng khuyết thể hiện bằng vùng mật độ điện tử thấp. Các hình ảnh này là kết quả của sự biến đổi chất nhiễm sắc của các tế bào này tại biểu mô ống sinh tinh.



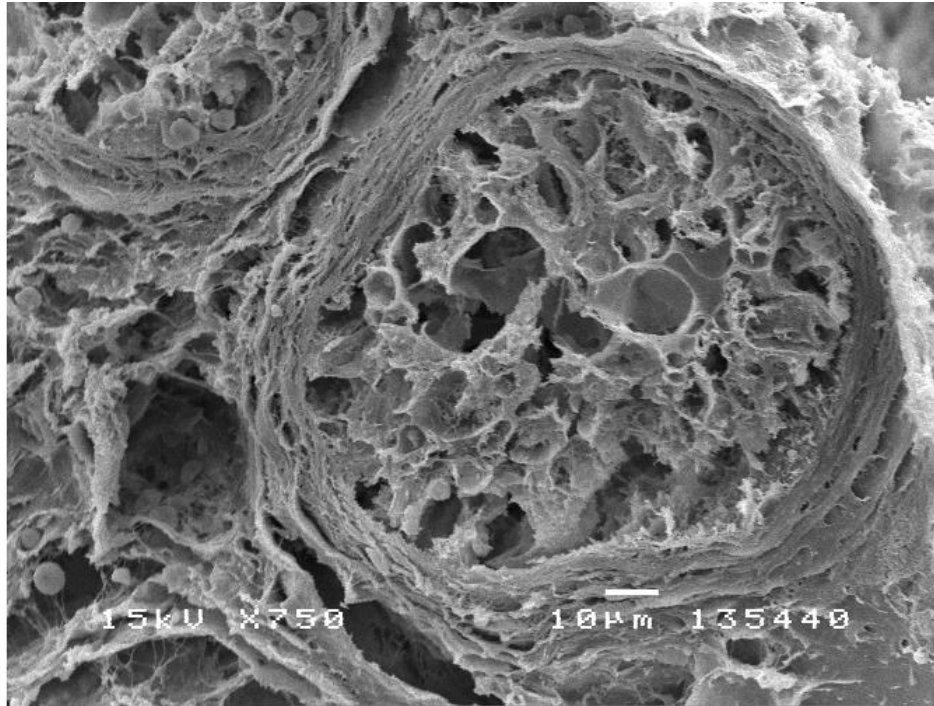
**Hình 3.4.** Hình ảnh siêu cấu trúc lớp vỏ xơ ống sinh tinh bệnh nhân nhóm 3  
Mã 2654 (TEM, x750)

1. Nguyên bào sợi, 2. Bó sợi collagen



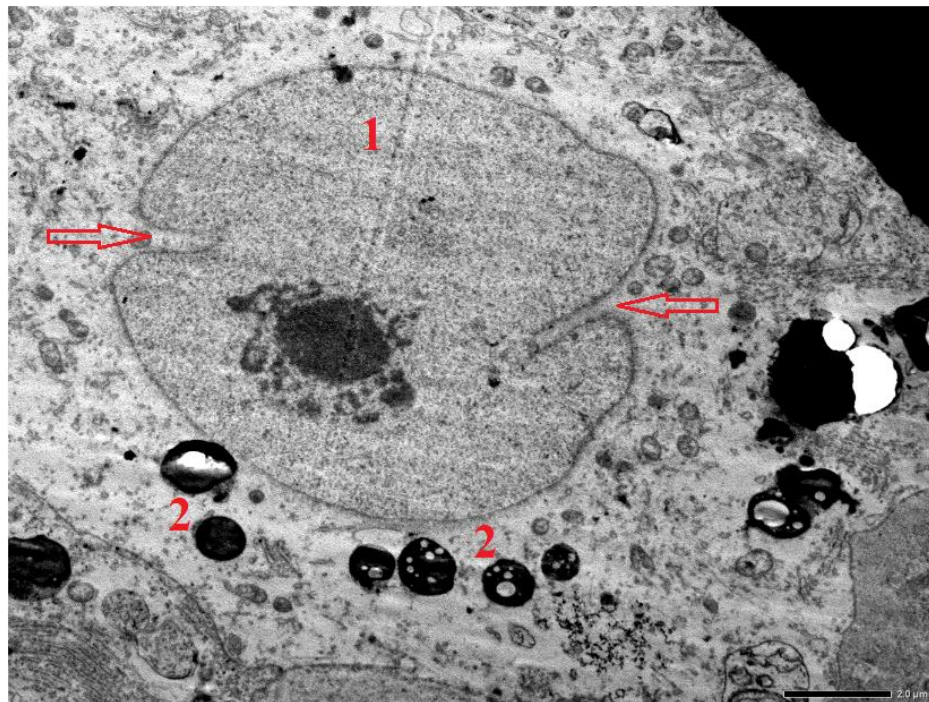
**Hình 3.5.** Siêu cấu trúc ống sinh tinh teo nhỏ, vỏ xơ dày bệnh nhân nhóm 1  
Mã 2664 (SEM, x350)

1. Ống sinh tinh teo nhỏ; 2. Vỏ xơ ống sinh tinh



**Hình 3.6.** Siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân nhóm 1  
Mã 2632 (SEM, x750)

Ống sinh tinh với biểu mô tinh dày, lòng ống không rõ



**Hình 3.7.** Siêu cấu trúc tế bào Sertoli bệnh nhân nhóm 3  
Mã 2654 (TEM, x 2.000)

1. Nhân; 2. Hình ảnh không bào; Nếp gấp màng nhân (mũi tên màu đỏ)

### 3.4. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh. Mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc

#### 3.4.1. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh

**Bảng 3.34.** Tỷ lệ thu tinh trùng bằng phương pháp PESA và micro TESE ở bệnh nhân nghiên cứu

Tỷ lệ thu hồi tinh trùng	Tổng n (%)	Nhóm 1 n (%)	Nhóm 2 n (%)	Nhóm 3 n (%)	p12* p13* p23*	p*
PESA/micro TESE	119/198 (60,10)	44/66 (66,67)	40/66 (60,61)	35/66 (53,03)	0,469 <b>&lt; 0,05</b> <b>&lt; 0,05</b>	0,277
PESA	66/198 (33,33%)	25/66 (37,88%)	22/66 (33,33%)	19/66 (28,79%)	0,586 0,268 0,573	0,541
Micro TESE	53/132 (40,15)	19/41 (46,34)	18/44 (40,91)	16/47 (34,04)	0,614 0,240 0,499	0,498

\*Chi – square

Bảng 3.34 cho thấy trong 198 bệnh nhân vô tinh, tỷ lệ thu tinh trùng bằng một trong hai phương pháp PESA hoặc micro TESE là 60,10%, trong đó cao nhất ở nhóm 1 và thấp nhất là nhóm 3. Có sự khác biệt về tỷ lệ thu tinh trùng giữa nhóm 1 – 3 và nhóm 2 – 3 ( $p < 0,05$ ), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 2 ( $p > 0,05$ ).

Có 66 bệnh nhân thu được tinh trùng bằng phương pháp PESA chiếm 33,33%; cao nhất là nhóm 1 với 37,88% và thấp nhất là nhóm 3 với 28,79%. Không có sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Có 132 bệnh nhân thực hiện kỹ thuật thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE, trong đó tỷ lệ thu tinh trùng chiếm 40,15%. Tỷ lệ thu tinh trùng cao



nhất ở nhóm 1 là 46,34%, tiếp đến là nhóm 2 chiếm 40,91% và nhóm 3 là 34,04%. Tuy nhiên không có sự khác biệt ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

### 3.4.2. Một số yếu tố liên quan tới thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc

**Bảng 3.35.** Liên quan giữa một số yếu tố tới thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

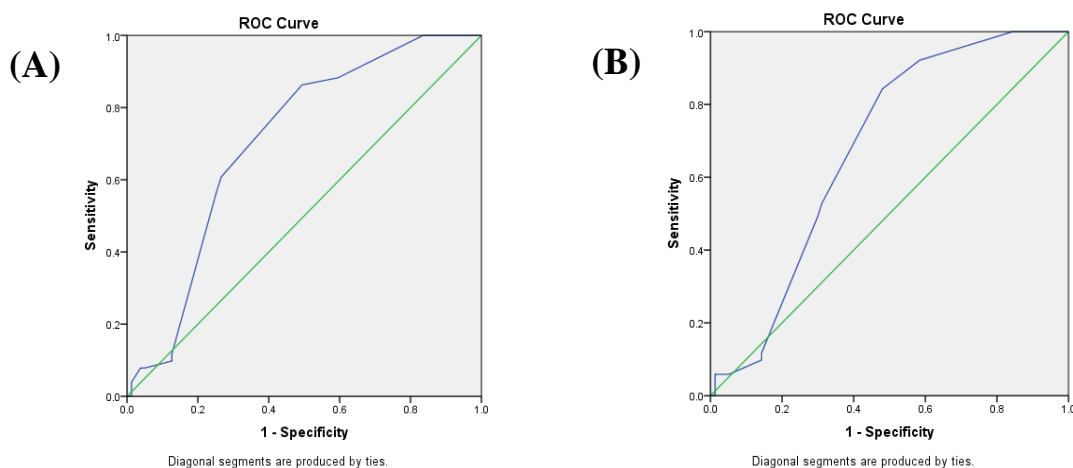
Đặc điểm	Micro TESE (+) (n = 53)	Micro TESE (-) (n = 79)	p
Tuổi (năm)	31,68 ± 4,54	32,30 ± 4,72	0,383
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,04 ± 2,82	22,60 ± 2,39	0,302
Thời gian vô sinh (năm)	4,28 ± 3,10	4,92 ± 3,04	0,127
V <sub>TH</sub> P (mL)	7,41 ± 2,36 (n = 51)	5,82 ± 3,34 (n = 79)	< 0,001
V <sub>TH</sub> T (mL)	7,29 ± 2,44 (n = 51)	5,90 ± 3,05 (n = 77)	< 0,01
FSH (mIU/mL)	15,15 ± 10,47	22,18 ± 12,90	< 0,01
LH (mIU/mL)	8,42 ± 5,34	11,14 ± 6,81	< 0,05
Testosteron (ng/mL)	4,58 ± 2,04	4,02 ± 2,62	< 0,01

*\*Mann – Whitney test*

Bảng 3.35 cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, BMI, thời gian vô sinh ở hai nhóm có và không có tinh trùng thu được bằng phương pháp micro TESE ( $p > 0,05$ ); tuy nhiên, có sự khác biệt về thể tích tinh hoàn và nồng độ nội tiết ở hai nhóm với  $p < 0,001$ ;  $p < 0,01$  và  $p < 0,05$ .

\*Liên quan giữa thể tích tinh hoàn với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Chúng tôi tiến hành tìm điểm cắt của thể tích tinh hoàn hai bên với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA. Điểm cắt của thể tích tinh hoàn được minh họa bằng biểu đồ 3.4



**Biểu đồ 3.4.** Giá trị chẩn đoán của thể tích tinh hoàn đối với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA.

(A): Tinh hoàn (P), diện tích đường cong ROC: 0,707;  $p < 0,001$

(B): Tinh hoàn (T), diện tích đường cong ROC: 0,676;  $p < 0,01$

**Bảng 3.36.** Liên quan giữa thể tích tinh hoàn với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Thể tích tinh hoàn (P) (mL)	Tinh hoàn (P) (n,%)		Thể tích tinh hoàn (T) (mL)	Tinh hoàn (T) (n, %)	
	$\geq 5,5$	$< 5,5$		$\geq 5,5$	$< 5,5$
Có tinh trùng	44 53,01	9 18,37	Có tinh trùng	43 53,75	8 16,67
Không tinh trùng	39 46,99	40 81,63	Không tinh trùng	37 46,25	40 83,33
$p^*$ , OR 95%CI	$< 0,001$ ; 5,01 2,16 – 11,64		$p^*$ , OR 95%CI	$< 0,001$ ; 5,81 2,42 – 12,97	

\*Chi – square

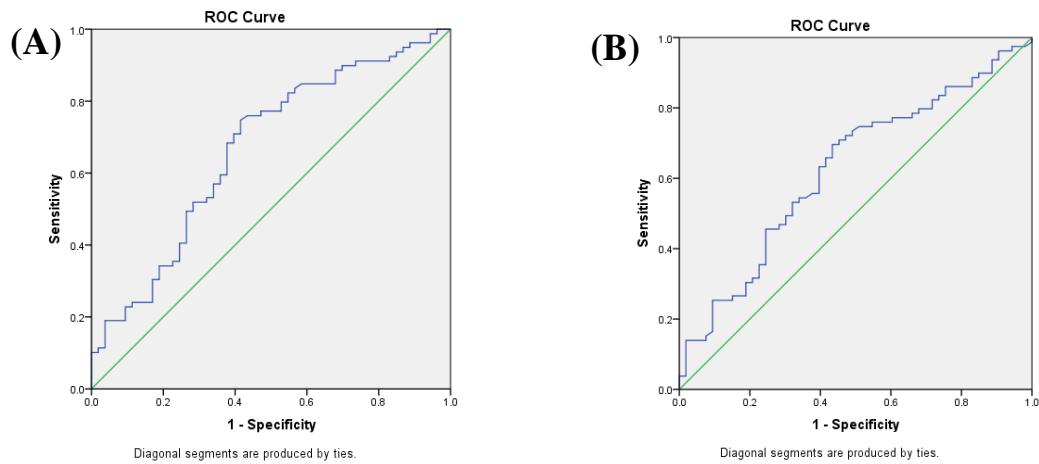
Qua bảng 3.36 và biểu đồ 3.4 cho thấy: điểm cắt của thể tích tinh hoàn (P) là 5,5mL với độ nhạy là 86,3% và độ đặc hiệu là 50,6%. Những bệnh nhân có thể tích  $\geq 5,5$ mL có khả năng thu được tinh trùng gấp 5,01 lần những bệnh nhân có thể tích  $< 5,5$ mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95%CI là 2,16 – 11,64.

Điểm cắt của thể tích tinh hoàn (T) là 5,5mL với độ nhạy là 84,3% và độ đặc hiệu là 51,9%. Những bệnh nhân có thể tích  $\geq 5,5$ mL có khả năng thu được tinh trùng gấp 5,81 lần những bệnh nhân có thể tích  $< 5,5$ mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95%CI là 2,42 – 12,97.

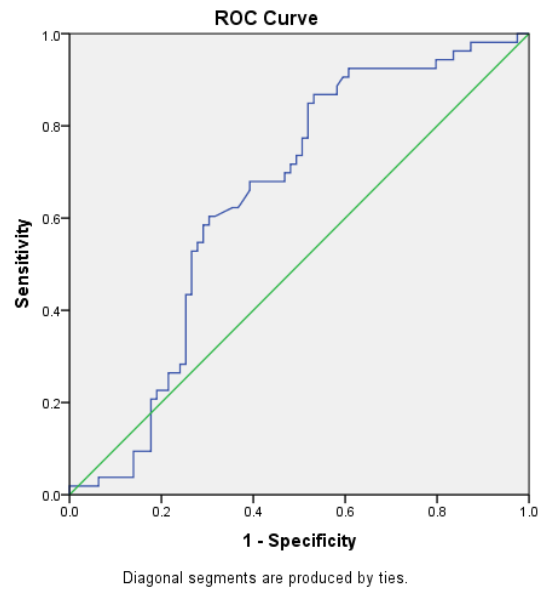
Như vậy, có mối liên quan giữa thể tích tinh hoàn với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA.

\* Liên quan giữa nội tiết với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Chúng tôi tiến hành tìm điểm cắt của FSH, LH, testosterone với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA. Điểm cắt được minh họa bằng biểu đồ 3.5, 3.6.



**Biểu đồ 3.5.** Giá trị chẩn đoán của FSH, LH đối với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA. (A): FSH, diện tích đường cong ROC: 0,666;  $p < 0,01$ ; (B): LH, diện tích đường cong ROC: 0,625;  $p < 0,05$



**Biểu đồ 3.6.** Giá trị chẩn đoán của testosterone với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA (Diện tích đường cong ROC: 0,647,  $p < 0,05$ )

**Bảng 3.37.** Liên quan giữa nội tiết với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Nội tiết		Có tinh trùng: n (%)	Không tinh trùng: n (%)	p*, OR 95%CI
FSH (mIU/mL)	< 13,41	31 (59,62)	21 (40,38)	< 0,001; 3,89
	≥ 13,41	22 (27,50)	58 (72,50)	1,86 – 8,15
LH (mIU/mL)	< 7,64	30 (55,56)	24 (44,44)	< 0,01; 2,99
	≥ 7,64	23 (29,49)	55 (70,51)	1,45 – 6,17
Testosteron (ng/mL)	≥ 3,02	46 (53,27)	42 (47,73)	< 0,001; 5,79
	< 3,02	7 (15,91)	37 (84,09)	2,33 – 14,38

\*Chi – square

Qua biểu đồ 3.5, 3.6 và bảng 3.37 cho thấy:

Điểm cắt của FSH là 13,41mIU/mL với độ nhạy là 74,4% và độ đặc hiệu là 58,5%. Những bệnh nhân có FSH < 13,41mIU/mL có xác suất tìm thấy tinh trùng gấp 3,89 lần so với những bệnh nhân có FSH ≥ 13,41mIU/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  và 95%CI là 1,86 – 8,15.

Điểm cắt của LH là 7,64mIU/mL với độ nhạy là 69,9% và độ đặc hiệu là 56,6%. Những bệnh nhân có LH < 7,64mIU/mL có xác suất thu được tinh trùng gấp 2,99 lần so với nhóm có LH  $\geq$  7,64mIU/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$  và 95%CI là 1,45 – 6,17.

Điểm cắt của testosterone là 3,02ng/mL với độ nhạy là 86,8% và độ đặc hiệu là 46,8%. Những bệnh nhân có testosterone  $\geq$  3,02ng/mL có xác suất thu được tinh trùng gấp 5,79 lần so với nhóm có testosterone < 3,02ng/mL, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  và 95%CI là 2,33 – 14,38.

Như vậy có mối liên quan giữa FSH, LH và testosterone với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA.

\* Liên quan giữa AZF với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

**Bảng 3.38.** Liên quan giữa AZF với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

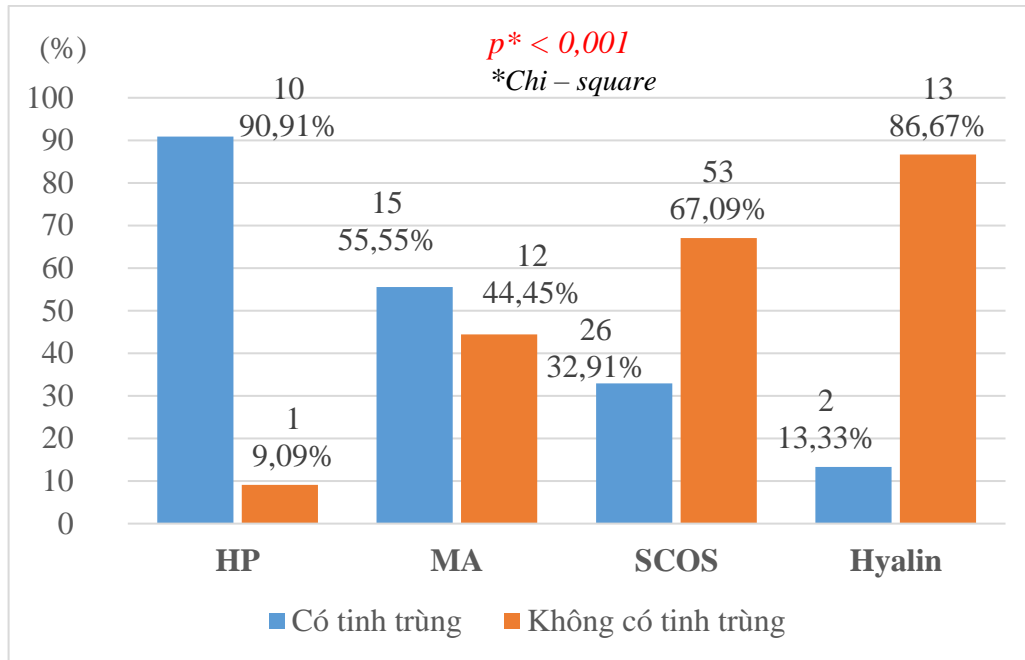
<b>AZF</b>	<b>AZFa</b>	<b>AZFb</b>	<b>AZFc</b>	<b>AZF phối hợp</b>	<b>Tổng AZF bất thường</b>	<b>Tổng AZF bình thường</b>
Có tinh trùng (n)	0	2	6	1	9	44
Không tinh trùng (n)	1	1	2	9	13	66
p*					0,937	

*\*Chi – square*

Không có sự khác biệt về AZF bình thường, bất thường với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA ( $p > 0,05$ ).

Trong 22 bệnh nhân bất thường AZF, có 6/8 bệnh nhân AZFc và 2/3 bệnh nhân AZFb tìm thấy tinh trùng; có 1 bệnh nhân AZFa và 9/10 bệnh nhân AZF phối hợp không tìm thấy tinh trùng.

\* Liên quan giữa mô bệnh học với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA



**Biểu đồ 3.7.** Liên quan giữa mô bệnh học với thu tình trùng ở bệnh nhân NOA

Biểu đồ 3.7 cho thấy có sự khác biệt về mô bệnh học ở hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tình trùng ở bệnh nhân NOA với  $p < 0,001$ .

\* Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh, chiều dày vỏ xơ, điểm Johnsen với thu tình trùng ở bệnh nhân NOA

**Bảng 3.39.** Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh, chiều dày vỏ xơ, điểm Johnsen với thu tình trùng ở bệnh nhân NOA

Đặc điểm ống sinh tinh	Đường kính ống sinh tinh ( $\mu\text{m}$ )	Chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh ( $\mu\text{m}$ )	Điểm Johnsen
	$(\bar{X} \pm \text{SD});$ trung vị (min – max)		
Có tình trùng	$143,66 \pm 22,10$ 140,30 (47,5 – 210,2)	$9,35 \pm 2,36$ 9,30 (4,4 – 22,9)	$4,14 \pm 2,61$ 3 (1 – 9)
Không tình trùng	$114,51 \pm 25,60$ 115,8 (46,5 – 200,1)	$11,23 \pm 2,96$ 10,70 (4,3 – 22,8)	$2,41 \pm 1,63$ 2 (1 – 9)
$p^*$	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p < 0,001$

\*Mann – Whitney test

Có sự khác biệt giữa hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tinh trùng về các thông số đường kính ống sinh tinh, chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh và điểm Johnsen ở bệnh nhân NOA với  $p < 0,001$ .

**Bảng 3.40.** Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh bình thường, chiều dày vỏ xơ bình thường với khả năng thu được tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Đặc điểm	Đường kính ống sinh tinh (n, %)		Chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh (n, %)	
	Bình thường	Bất thường	Bình thường	Bất thường
<b>Có tinh trùng</b>	334 (73,57)	726 (33,21)	48 (80)	1012 (39,22)
<b>Không có tinh trùng</b>	120 26,43	1460 66,79	12 20	1568 60,78
p*; OR 95%CI	<b>&lt; 0,001</b> ; 5,58 4,46 – 7,02		<b>p &lt; 0,001</b> ; 6,20 3,28 – 11,72	

*\*Chi – square*

Đường kính ống sinh tinh bình thường từ 150 – 250 $\mu$ m; chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh bình thường từ 4,19 – 5,53 $\mu$ m. Xác suất tìm thấy tinh trùng ở bệnh nhân có đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ bình thường gấp 5,58 lần và 6,20 lần so với những bệnh nhân nằm ngoài giá trị bình thường. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  và 95%CI là 4,46 – 7,02 và 3,28 – 11,72 tương ứng. Như vậy có mối liên quan giữa đường kính ống sinh tinh bình thường và chiều dày vỏ xơ bình thường với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA.

**Bảng 3.41.** Liên quan giữa điểm Johnsen với thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Điểm Johnsen	$\geq 8$	$< 8$
<b>Có tinh trùng: n (%)</b>	183 (79,22)	877 (36,41)
<b>Không có tinh trùng: n (%)</b>	48 (20,78)	1532 (63,59)
p*; OR; 95%CI	<b>&lt; 0,001</b> ; 6,66; 4,8 – 9,25	

*\*Chi – square*

Xác suất tìm thấy tinh trùng ở những bệnh nhân có điểm Johnsen  $\geq 8$  gấp 6,66 lần so với những bệnh nhân có điểm Johnsen  $< 8$ , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với 95%CI là 4,8 – 9,25. Như vậy, có mối liên quan giữa điểm Johnsen  $\geq 8$  với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA.

**Bảng 3.42.** Liên quan giữa số lượng các tế bào biểu mô tinh với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA

Tế bào	Tb Sertoli	TNB	TB	Tinh tử	Tinh trùng
	$\bar{X} \pm SD$ ; trung vị (min – max)				
Có tinh trùng	11,12 $\pm$ 8,58 10,0 (0 – 44)	11,19 $\pm$ 14,13 0 (0 – 78)	6,65 $\pm$ 9,22 0 (0 – 54)	3,04 $\pm$ 5,78 0 (0 – 51)	1,58 $\pm$ 4,83 0 (0 – 31)
Không tinh trùng	11,20 $\pm$ 7,60 11 (0 – 37)	2,74 $\pm$ 7,13 0 (0 – 80)	1,13 $\pm$ 3,73 0 (0 – 32)	0,59 $\pm$ 2,48 0 (0 – 21)	0,01 $\pm$ 0,14 0 (0 – 2)
p*	0,236	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001

*Mann – Whitney test*

Có sự khác biệt về số lượng các tế bào dòng tinh giữa hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tinh trùng với  $p < 0,001$  nhưng không có sự khác biệt giữa hai nhóm về số lượng tế bào Sertoli ( $p > 0,05$ ).



## CHƯƠNG 4

### BÀN LUẬN

#### **4.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu**

##### ***4.1.1. Phân nhóm bệnh nhân và phương pháp nghiên cứu***

###### *4.1.1.1. Phân nhóm bệnh nhân nghiên cứu*

Trong 198 bệnh nhân vô tinh, chúng tôi chia đều làm 3 nhóm: nhóm 1 gồm 66 bệnh nhân được điều trị bằng viên nang Khang bảo tử, nhóm 2 gồm 66 bệnh nhân được điều trị bằng kẽm, vitamin E và nhóm 3 gồm 66 bệnh nhân không điều trị và được tiến hành tìm tinh trùng. Thời gian điều trị cho bệnh nhân nhóm 1 và nhóm 2 ít nhất là 3 tháng, sau đó chúng tôi thực hiện kỹ thuật thu tinh trùng từ mào tinh qua da (PESA). Với những trường hợp thành công từ kỹ thuật PESA, chúng tôi bệnh nhân có tắc tại mào tinh, ống dẫn tinh hoặc ống phóng tinh và chúng tôi xếp những bệnh nhân này là vô tinh do tắc (OA). Những trường hợp thất bại bằng kỹ thuật PESA, chúng tôi tiếp tục tiến hành thu tinh trùng bằng kỹ thuật micro TESE – đây là kỹ thuật hiệu quả nhất hiện nay để tìm tinh trùng. Với những trường hợp này, có thể bị tắc tại đường dẫn tinh bên trong tinh hoàn hoặc quá trình sinh tinh tại tinh hoàn bị tổn thương trầm trọng. Bệnh nhân thực hiện kỹ thuật micro TESE để tìm tinh trùng được xếp vào nhóm vô tinh không do tắc (NOA).

Cơ sở chọn thêm nhóm 2 làm nhóm chứng là do nhiều nghiên cứu đã chỉ ra hiệu quả bổ sung các chế phẩm antioxidant ở những bệnh nhân vô sinh nam làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng [17], [18]. Kẽm và vitamin E là các chất antioxidant và là một trong các chế phẩm được điều trị cho những bệnh nhân vô sinh nam đến khám tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện Quân y. Với mong muốn tìm hiểu và so sánh bước đầu về hiệu quả sinh tinh

giữa nhóm 1 và nhóm 2 trên các bệnh nhân vô tình để từ đó có thể giúp các nhà lâm sàng tư vấn lựa chọn chế phẩm điều trị.

Một số nghiên cứu cũng chỉ ra tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tình không có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị và không điều trị nội khoa trước khi tiến hành thủ thuật [64]. Vì vậy, nghiên cứu đã lựa chọn nhóm 3 – nhóm không điều trị nội khoa mà cho tiến hành thu tinh trùng luôn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu chúng tôi cũng gặp khó khăn ở nhóm này vì tâm lý bệnh nhân đi khám là mong muốn được điều trị để làm tăng cơ hội thu tinh trùng.

Sự phân bố bệnh nhân OA và NOA ở 3 nhóm trong nghiên cứu được minh họa ở bảng 3.1. Trong 198 bệnh nhân vô tình, tỷ lệ bệnh nhân OA chiếm 33,33% và NOA chiếm 66,67%. Nhiều tác giả nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự. Theo Trịnh Thế Sơn (2011), tỷ lệ bệnh nhân OA là 33,83% và NOA là 66,17% [65]. Manzoor M. và cs (2016) cho thấy tỷ lệ bệnh nhân OA là 26,76% và NOA là 73,24% [66]. Cito G. và cs (2018) nghiên cứu trên 60 bệnh nhân vô tình cho kết quả tỷ lệ bệnh nhân OA là 33,33% và NOA là 66,67% [67]. Điều này chứng tỏ trong các bệnh nhân vô tình, tỷ lệ bệnh nhân NOA gặp nhiều hơn, đây thực sự là vấn đề đáng lo ngại cho sức khỏe sinh sản của những bệnh nhân vô tình.

Khi nghiên cứu trong 3 nhóm: những bệnh nhân tìm được tinh trùng từ mào tinh ở nhóm điều trị cao hơn ở nhóm không được điều trị. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.1).

#### 4.1.1.2. Phương pháp nghiên cứu

Một thiết kế tối ưu cho nghiên cứu đánh giá hiệu quả của thuốc là nghiên cứu trước – sau. Tuy nhiên, những bệnh nhân vô tình thường có quá trình tổn thương tinh hoàn nặng nề, việc chọc hoặc sinh thiết tinh hoàn nhiều lần có thể làm tổn thương tinh hoàn nặng nề hơn, đặc biệt ở những bệnh nhân NOA. Để khắc phục cho hạn chế này, chúng tôi chia ngẫu nhiên và đảm bảo các bệnh nhân trong 3 nhóm trước khi can thiệp thủ thuật thu tinh trùng đều không có sự khác biệt về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Từ đó, đánh giá khách quan

về kết quả thu tinh trùng cũng như quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn ở 3 nhóm nghiên cứu.

Quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn và sự trưởng thành tinh trùng tại mào tinh kéo dài khoảng 3 tháng. Đây là cơ sở cho việc dùng thuốc ở nhóm 1 và nhóm 2 trong nghiên cứu. Tuy nhiên, những bệnh nhân NOA thường có quá trình tổn thương tinh hoàn nặng nề và kéo dài. Việc dùng thuốc với hy vọng cải thiện quá trình sinh tinh ở những bệnh nhân này có lẽ cần thời gian kéo dài hơn. Do thời gian nghiên cứu và kinh phí của luận án hạn chế, cùng với tâm lý thiếu kiên nhẫn của bệnh nhân và số lượng bệnh nhân đến khám ít. Vì vậy, để có thời gian dùng thuốc kéo dài hơn thực sự là khó khăn cho nghiên cứu.

Khi tìm hiểu về mối liên quan của một số yếu tố với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA, nếu tính riêng cho từng nhóm thì cỡ mẫu tương đối nhỏ (41, 44 và 47 bệnh nhân tương ứng trong nhóm 1, 2 và 3) và như vậy giá trị của nghiên cứu sẽ thấp. Chính vì vậy, chúng tôi đã nghiên cứu trên toàn bộ 132 bệnh nhân NOA để tìm ra những điểm cốt về thể tích tinh hoàn, nồng độ nội tiết có giá trị, giúp các nhà lâm sàng có thể sử dụng để tiên lượng cơ hội tìm thấy tinh trùng trước khi thực hiện thủ thuật.

#### **4.1.2. Đặc điểm lâm sàng bệnh nhân nghiên cứu**

##### **4.1.2.1. Tuổi**

Trong 198 bệnh nhân vô tinh nghiên cứu, trung vị tuổi là 32 tuổi, nhỏ nhất là 21 và cao nhất là 45 tuổi, trong đó lứa tuổi  $\leq 35$  chiếm tới 81,82%. Khi so sánh về tuổi trong 3 nhóm nghiên cứu chúng tôi không thấy sự khác biệt với  $p > 0,05$  (bảng 3.2). Độ tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Hồ Sỹ Hùng (2013) trên 249 bệnh nhân vô tinh cho kết quả tuổi trung bình là  $32,37 \pm 5,6$  tuổi [68]. Hussein A. (2013) nghiên cứu 552 bệnh nhân vô tinh cho kết quả tuổi trung bình là  $31,6 \pm 5,5$  tuổi [69]. Theo Trịnh Thế Sơn (2011) nghiên cứu 467 bệnh nhân vô tinh cho kết quả tuổi trung bình là  $34,25 \pm 5$  tuổi, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi [65]. Điều

này có thể do trước đây việc tiếp cận với các thông tin liên quan đến sức khỏe sinh sản trên các phương tiện còn hạn chế. Một số các nghiên cứu khác trên thế giới cho thấy tuổi trung bình cao hơn trong nghiên cứu của chúng tôi. Hao L. và cs (2017) nghiên cứu 96 bệnh nhân vô tinh thấy tuổi trung bình là 34,5 tuổi [70]; thậm chí tuổi trung bình trong nghiên cứu của Cito G. và cs (2018) là 40,5 ± 6,12 [67]. Lý giải điều này có thể do xu hướng kết hôn của người phương tây thường muộn hơn so với người châu Á.

So sánh về tuổi giữa hai nhóm bệnh nhân OA và NOA, cũng như so sánh trong 3 nhóm ở bệnh nhân OA và NOA trong nghiên cứu không thấy có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.6; 3.7 và 3.8).

#### 4.1.2.2. BMI

Trong nghiên cứu của chúng tôi, trung vị BMI là 22,68, nhỏ nhất là 16,0 và lớn nhất là 29,4 (bảng 3.2). Cito G. và cs (2018) cho kết quả BMI trung bình là 25,26 ± 3,37 [67]. Pavan – Jukic D. và cs (2019) nghiên cứu 62 bệnh nhân NOA cho kết quả BMI là 26,9 ± 4,2 [71]. Sự khác biệt này có thể do chủng tộc, chế độ ăn của người châu Á và châu Âu khác nhau. Khi so sánh về chỉ số BMI của 3 nhóm ở bệnh nhân OA và NOA, cũng như của hai nhóm OA và NOA chúng tôi không thấy có sự khác biệt với  $p > 0,05$  (bảng 3.2; 3.6; 3.7 và 3.8).

#### 4.1.2.3. Thời gian vô sinh

Kết quả nghiên cứu cho thấy, trung vị thời gian vô sinh ở 198 bệnh nhân là 4 năm, ngắn nhất là 1 năm và dài nhất là 20 năm, đặc biệt thời gian vô sinh ≥ 5 năm trong nghiên cứu chiếm tới 42,42%, thời gian vô sinh < 2 năm chỉ chiếm 9,6%; không có sự khác biệt về thời gian vô sinh ở 3 nhóm với  $p > 0,05$  (bảng 3.2). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với một số tác giả như Trịnh Thế Sơn (2011) thời gian vô sinh trung bình ở các bệnh nhân vô tinh là 5,67 ± 4,50 năm [65]; Hao L. và cs (2017) là 4,5 năm [70]. Amer M. và cs (2000), nghiên cứu 116 bệnh nhân vô tinh cho kết quả thời gian vô sinh trung bình là 4,7 ± 3,1 năm [72]. Như vậy, tỷ lệ các cặp vợ chồng đi khám vô sinh dưới 2

năm còn thấp, điều này gây ảnh hưởng khá nhiều đến kết quả điều trị. Vì vậy, cần đẩy mạnh hơn nữa công tác tuyên truyền và tư vấn về sức khỏe sinh sản đến người dân, đặc biệt tới các đối tượng trong độ tuổi sinh sản.

So sánh về thời gian vô sinh giữa hai nhóm bệnh nhân OA và NOA cũng như so sánh trong 3 nhóm ở từng đối tượng bệnh nhân OA và NOA không thấy có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.6; 3.7 và 3.8).

#### 4.1.2.4. Phân loại vô sinh

Đặc điểm chung của bệnh nhân vô tinh thường gặp là vô sinh nguyên phát do tổn thương tinh hoàn kéo dài, do bất thường về NST hoặc do tắc đường dẫn tinh bẩm sinh. Kết quả nghiên cứu cho thấy, vô sinh nguyên phát chiếm 93,43% và thứ phát chiếm 6,57% (bảng 3.3). Kết quả này cũng tương tự với nghiên cứu của Hồ Sỹ Hùng (2013) với vô sinh nguyên phát chiếm 94,4%, vô sinh thứ phát chiếm 5,6% [68]. Không có sự khác biệt về loại vô sinh trong 3 nhóm ở bệnh nhân vô tinh nói chung cũng như bệnh nhân OA và NOA ( $p > 0,05$ ).

#### 4.1.2.5. Tiền sử bệnh liên quan đến vô tinh

Vô tinh có thể do bẩm sinh hoặc mắc phải. Việc khai thác tiền sử sẽ giúp tìm ra một số nguyên nhân gây vô tinh. Các nguyên nhân có thể gây nên tình trạng vô tinh là quai bị, tinh hoàn ỉn, GTMT, bệnh lý về thận, nội tiết... Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, tỷ lệ bệnh nhân có tiền sử quai bị là cao nhất (chiếm 37,37%), thấp nhất là bệnh nhân có tiền sử mổ hạ tinh hoàn vì tinh hoàn lạc chỗ hoặc mổ GTMT (chiếm 0,51%). Bên cạnh đó có 10 bệnh nhân đã được phẫu thuật tìm tinh trùng bằng kỹ thuật PESA hoặc TESE trước đó mà thất bại (chiếm 5,05%). Ngoài ra, một số bệnh nội khoa như tiểu đường, suy thận cũng gặp trong nghiên cứu của chúng tôi với tỷ lệ 5,05%. Tỷ lệ các loại tiền sử được phân bố đều ở 3 nhóm nghiên cứu (bảng 3.4).

#### 4.1.2.6. Thể tích tinh hoàn

Kết quả nghiên cứu trên bệnh nhân vô tinh của chúng tôi: trung vị thể tích tinh hoàn phải và trái là 8mL, thấp hơn nhiều so với thể tích tinh hoàn trung

bình của đàn ông Việt Nam trưởng thành là từ 12 – 30mL [73]; trong đó thể tích nhỏ nhất là 1mL và lớn nhất là 25mL; không có sự khác biệt về thể tích tinh hoàn phải và trái ở 3 nhóm nghiên cứu với  $p > 0,05$  (bảng 3.5). Như vậy, những bệnh nhân vô tinh thì thể tích tinh hoàn giảm đáng kể. Theo Cito G. và cs (2018) thể tích tinh hoàn trung bình phải và trái ở bệnh nhân vô tinh tương ứng là  $13,32 \pm 5,48\text{mL}$ ;  $13,18 \pm 6,16\text{mL}$  [67]. Pavan – Jukic D. và cs (2019) nghiên cứu 62 bệnh nhân NOA cho kết quả thể tích tinh hoàn trung bình phải và trái tương ứng là  $11,9 \pm 9,8\text{mL}$  và  $8,7 \pm 7,1\text{mL}$  [71]. Kết quả này lớn hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này là do kích thước tinh hoàn người châu Âu thường lớn hơn người châu Á. Ngoài ra, có thể liên quan đến thời gian và nguyên nhân gây vô tinh. Khi nghiên cứu riêng trên những bệnh nhân OA và NOA, Cito G. và cs (2018) cho kết quả: thể tích trung bình ở bệnh nhân OA là  $17,9 \pm 5,59\text{mL}$ ; NOA là  $11,04 \pm 5,48\text{mL}$  [67]. Liu W. và cs (2016), Eken A. và cs (2018) cho kết quả thể tích trung bình ở bệnh nhân NOA là  $10,0 \pm 4,2\text{mL}$  và  $10,42 \pm 3,76\text{mL}$  tương ứng [74], [75]. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy có sự khác biệt về thể tích tinh hoàn ở hai nhóm bệnh nhân OA và NOA ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.6). Khi so sánh 3 nhóm ở từng đối tượng bệnh nhân OA và NOA không thấy có sự khác biệt ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.7 và 3.8). Như vậy những bệnh nhân NOA thường có thể tích tinh hoàn thấp hơn so với bệnh nhân OA.

### **4.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng**

#### **4.1.3.1. Đặc điểm nội tiết**

Với các bệnh nhân vô tinh trong nghiên cứu, trung vị nồng độ FSH, LH, testosterone tương ứng là  $10,27\text{mIU/mL}$ ;  $6,33\text{mIU/mL}$  và  $3,78\text{ng/mL}$  (bảng 3.9). Như vậy, nồng độ FSH cao hơn so với giá trị bình thường (bình thường từ 2 –  $10\text{mIU/mL}$ ); nồng độ FSH nhỏ nhất trong nghiên cứu là  $0,20\text{mIU/mL}$  và cao nhất là  $68,56\text{mIU/mL}$ . Điều này chứng tỏ, tăng FSH trong máu là yếu tố chỉ điểm có vấn đề về sinh tinh nhưng khi FSH bình thường không đảm bảo khả năng sinh tinh còn nguyên vẹn.

Cito G. và cs (2018) nghiên cứu 60 bệnh nhân vô tinh cho thấy nồng độ FSH, LH, testosterone trung bình tương ứng là  $11,56 \pm 5,32$  mIU/mL;  $4,89 \pm 2,0$  mIU/mL;  $4,70 \pm 1,67$  ng/mL [67]. Pavan – Jukic D. và cs (2019) nghiên cứu 62 bệnh nhân NOA cho kết quả FSH, LH, testosterone trung bình tương ứng là  $18,6 \pm 12,7$  mIU/mL;  $7,4 \pm 5,5$  mIU/mL và  $17,4 \pm 35,3$  nmol/L [71]. Kết quả này cho thấy nồng độ FSH và LH ở bệnh nhân vô tinh của các tác giả tương tự so với nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, nếu chỉ tính riêng những bệnh nhân NOA thì FSH thường tăng hơn nhiều.

Khi so sánh về nồng độ nội tiết FSH, LH, testosterone ở 3 nhóm đối với bệnh nhân vô tinh nói chung cũng như ở riêng từng nhóm OA và NOA, không thấy sự khác biệt với  $p > 0,05$  (bảng 3.9; 3.11 và 3.12). Tuy nhiên, có sự khác biệt về nồng độ FSH, LH ở hai nhóm OA và NOA trong nghiên cứu ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.10). Kết quả này cũng tương tự nghiên cứu của Esteves SC (2014) [76].

#### 4.1.3.2. Đặc điểm AZF

Trong nghiên cứu, có 175/198 bệnh nhân có AZF bình thường (chiếm 88,38%) và 23/198 bệnh nhân có AZF bất thường (chiếm 11,62%). Phân bố các loại AZF được trình bày ở biểu đồ 3.1. Trong 23 bệnh nhân bất thường về AZF, loại AZF phối hợp gặp nhiều nhất là 10 bệnh nhân (chiếm 43,48%); tiếp đến là AZFc có 9 bệnh nhân (chiếm 39,13%); AZFb có 3 bệnh nhân phân bố đều ở 3 nhóm (chiếm 13,04%); AZFa chỉ có 1 bệnh nhân và gặp ở nhóm 1 (chiếm 4,35%). Không có sự khác biệt về AZF bình thường và bất thường ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Hầu hết các nghiên cứu đều cho thấy bất thường AZFc chiếm tỷ lệ cao và là yếu tố tiên lượng tốt cho cơ hội tìm thấy tinh trùng. Guneri C. và cs (2016) gặp 8/15 trường hợp có AZFc ở bệnh nhân NOA [77]. Ambulkar P.S. và cs (2014) nghiên cứu 156 bệnh nhân vô sinh nam, trong đó có 61 bệnh nhân vô tinh cho thấy tỷ lệ bất thường AZF là 8,33%, trong đó AZFc chiếm tỷ lệ cao nhất là 84,6% [78].

## **4.2. Đặc điểm vi thể và siêu vi thể tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh**

### **4.2.1. Đặc điểm vi thể tinh trùng thu được từ mào tinh**

#### *4.2.1.1. Đặc điểm mật độ, tỷ lệ sống/chết, độ di động của tinh trùng thu được từ mào tinh*

Trong 198 bệnh nhân vô tinh có 66 bệnh nhân thu được tinh trùng bằng phương pháp PESA (chiếm 33,33%). Tinh trùng thu được sẽ được đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO (2010) về mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống/chết và hình thái tinh trùng dưới kính hiển vi quang học.

– Về mật độ: kết quả từ bảng 3.13 và biểu đồ 3.2 cho thấy: ở nhóm 1 mật độ chủ yếu là  $\geq 15$  triệu/mL, chiếm 48% mẫu và chỉ có 20% mẫu có mật độ dưới 1 triệu/mL. Trung vị mật độ tinh trùng thu được trong nhóm 1 là 10 triệu/mL, thấp nhất là 0,5 triệu/mL và cao nhất là 100 triệu/mL. Các bệnh nhân thu được tinh trùng từ mào tinh chứng tỏ có tắc tại ống mào tinh hoặc tắc tại ống dẫn tinh, ống phóng tinh. Với kết quả trên chứng tỏ các bệnh nhân OA có thể có quá trình sinh tinh trong tinh hoàn diễn ra bình thường hoặc cũng có thể bị suy giảm một phần. Một vài nghiên cứu đã chứng minh khi tình trạng tắc ống dẫn tinh kéo dài sẽ gây biến đổi cấu trúc bên trong tinh hoàn. Bairati A. và cs (1986) tiến hành sinh thiết tinh hoàn ở những bệnh nhân vô tinh do tắc liên quan đến dị dạng ống dẫn tinh cho thấy ống sinh tinh có hiện tượng tắc nghẽn, bong tróc, thoái hóa tế bào biểu mô tinh và mật độ tế bào dòng tinh thấp hơn so với nhóm nam giới có khả năng sinh sản bình thường [79]. Hirsch I.H. và cs (1990) cho kết luận việc thắt ống dẫn tinh làm tăng chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh [80]. Như vậy, rõ ràng việc tắc ống dẫn tinh đã gây suy giảm quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, vẫn gặp tỷ lệ khá cao các mẫu có mật độ  $\geq 15$  triệu/mL, điều này có thể do các tác nhân gây tắc động trong một thời gian ngắn nên chưa đủ gây biến đổi nhiều cấu trúc bên trong tinh hoàn.



So sánh với nhóm 2 và nhóm 3 chúng tôi thấy: không có sự khác biệt về mật độ tinh trùng cũng như phân bố mật độ tinh trùng giữa các nhóm với nhau ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.13 và biểu đồ 3.2). Như vậy, có thể khẳng định việc điều trị bằng viên nang Khang bảo tử cũng như điều trị bằng phác đồ kẽm và vitamin E chưa thấy có sự thay đổi về mật độ tinh trùng cũng như phân bố mật độ tinh trùng thu được so với nhóm không điều trị. Craft I. và cs (1995) tiến hành ICSI – PESA với 16 mẫu tinh trùng của bệnh nhân vô tinh, kết quả tinh trùng thu từ mào tinh có mật độ từ 0,1 – 50 triệu/mL [81]. Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của tác giả còn ít hoặc do nguyên nhân gây vô tinh làm ảnh hưởng đến sinh tinh bên trong tinh hoàn là khác nhau. Janzen N. và cs (2000) thu được tinh trùng tại mào tinh để tiến hành IVF/ICSI với mật độ khoảng 99 triệu/mL [82]. Das P.J. và cs (2010) cho thấy với những tinh trùng thu từ mào tinh thì mật độ đạt từ 45 – 135 triệu/mL [83]. Việc thu được tinh trùng từ mào tinh sẽ tránh cho bệnh nhân phải chịu một cuộc can thiệp vào tinh hoàn, từ đó giảm được nguy cơ gây tổn thương nhu mô tinh hoàn thứ phát.

– Về tỷ lệ tinh trùng sống: trung vị tinh trùng sống trong nhóm 1 đạt 42%, thấp nhất là 0% và cao nhất là 100% (bảng 3.14). Tỷ lệ tinh trùng sống trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với tiêu chuẩn của WHO (2010) [11]. Điều này có thể do những bệnh nhân bị tắc ống mào tinh hoặc ống dẫn tinh lâu ngày làm biến đổi cấu trúc bên trong tinh hoàn, ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh và gây nên những bất thường nặng nề về tinh trùng hoặc có thể do một số mẫu chưa đủ thời gian trưởng thành về mặt chức năng tại mào tinh dẫn đến tỷ lệ tinh trùng sống giảm. So sánh tỷ lệ tinh trùng sống trong 3 nhóm thấy nhóm 2 có tỷ lệ tinh trùng sống cao nhất và thấp nhất là nhóm 3. Tuy nhiên không có sự khác biệt với  $p > 0,05$ . Như vậy, việc điều trị nội khoa chưa thấy có sự khác biệt về tỷ lệ tinh trùng sống, chết so với việc không được điều trị, tuy nhiên ở nhóm điều trị, tỷ lệ sống có xu hướng cao hơn.

– Về khả năng di động của tinh trùng: kết quả từ bảng 3.15 cho thấy, ở nhóm 1 trung vị tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới thấp hơn nhiều so với tiêu chuẩn của WHO (2010), chỉ đạt 5% [10]; ngược lại, tỷ lệ tinh trùng bất động là cao nhất, chiếm 77%. Điều này có thể do 1 số bệnh nhân bị vô tinh từ rất lâu khiến cho quá trình sinh tinh trong tinh hoàn bị ảnh hưởng, hoặc cũng có thể do tinh trùng ở mào tinh chưa hoàn toàn trưởng thành về mặt chức năng. Craft I. và cs (1995) cho thấy tỷ lệ tinh trùng di động từ 0 – 30% [81]. Das P.J. và cs (2010) thu được 90% tinh trùng di động tại mào tinh [83]. Yafi F.A. và cs (2013) nghiên cứu đặc điểm tinh trùng từ mào tinh bằng kỹ thuật PESA thấy có 75,3% bệnh nhân có tinh trùng di động trên 1%; 9,4% bệnh nhân có tinh trùng di động dưới 1%; 10,6% bệnh nhân có tinh trùng không di động [84]. Nghiên cứu của các tác giả không phân loại về khả năng di động của tinh trùng vì vậy rất khó để so sánh các kết quả nghiên cứu với nhau. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt về độ di động của tinh trùng ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Như vậy, việc bổ sung viên nang Khang bảo tử cũng như kẽm và vitamin E chưa có sự khác biệt về khả năng di động của tinh trùng so với nhóm không điều trị.

#### 4.2.1.2. Đặc điểm hình thái tinh trùng thu được từ mào tinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi, hình thái tinh trùng được đánh giá theo tiêu chuẩn của WHO (2010) và được nhuộm bằng phương pháp Papalicolaou. Phương pháp này phân biệt được rõ nhất cực đầu, vùng sau cực đầu, bào tương và các đoạn cổ, đuôi. Việc đánh giá chính xác hình thái tinh trùng có giá trị tiên lượng kết quả của IUI, IVF, ICSI, từ đó quyết định rất nhiều đến kết quả thụ thai cũng như chất lượng phôi. Kết quả từ bảng 3.14 cho thấy, trung vị tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường ở nhóm 1 là 2%. Không có sự khác biệt về tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường ở 3 nhóm ( $p > 0,05$ ). Như vậy, những tinh trùng thu được từ mào tinh có hình thái bất thường khá cao.

Trong số tinh trùng bất thường ở nhóm 1, loại bất thường đầu chiếm tỷ lệ cao nhất (37,47%). So sánh trong 3 nhóm chúng tôi thấy tỷ lệ các dạng bất thường gặp tương tự ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.16). Craft I. và cs (1995) cho thấy tinh trùng thu từ mào tinh có hình thái bất thường từ 50 – 95% [81]. Việc đánh giá hình thái bất thường dựa vào các tiêu chuẩn khác nhau của WHO nên kết quả giữa các nghiên cứu có sự không tương xứng.

Trong các dạng tinh trùng bất thường ở nhóm 1, dạng đầu bất định, cổ gập nhọn và đuôi cuộn xoắn chiếm tỷ lệ cao nhất. Có sự khác biệt về các dạng bất thường đầu giữa nhóm 1 và 3 ( $p < 0,05$ ); khác biệt về bất thường cổ và đoạn trung gian giữa nhóm 1 và 2 ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt về các dạng bất thường đầu; bất thường cổ và đoạn trung gian ở các nhóm còn lại và bất thường đuôi ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.17; 3.18 và 3.19).

Như vậy việc được điều trị hay không, không làm ảnh hưởng đến mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống/chết; có ảnh hưởng một phần rất nhỏ về hình thái tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh. Tuy nhiên, để đánh giá chính xác cần có thời gian dùng thuốc kéo dài hơn.

– Chỉ số tinh trùng đa dị dạng (TZI) và chỉ số tinh trùng dị dạng (SDI)

Các chỉ số này có ý nghĩa rất quan trọng trong việc tiên lượng khả năng thành công của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Theo WHO (2010), chỉ số TZI và SDI có ý nghĩa khi chỉ số TZI  $\geq 1,72$  và chỉ số SDI  $\geq 1,62$  [10].

Nếu chỉ số TZI  $\geq 1,72$ : tỷ lệ thành công của kỹ thuật IVF thấp

Nếu chỉ số SDI  $\geq 1,62$  mà áp dụng kỹ thuật IVF thì sẽ thất bại

Chính vì lẽ đó mà chỉ số TZI và SDI là những chỉ số rất cần thiết khi phân tích hình thái tinh trùng, đặc biệt đối với những mẫu có chỉ định sử dụng kỹ thuật IVF.

Trong nhóm 1, chỉ số TZI  $\geq 1,72$  chiếm 56% và chỉ số SDI  $\geq 1,62$  chiếm 68%. Chỉ số TZI và SDI không có sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.20). Như vậy, việc bệnh nhân được điều trị bằng viên nang Khang

bảo tử hoặc phác đồ kẽm và vitamin E không làm thay đổi các chỉ số dị dạng của tinh trùng so với nhóm không được điều trị.

#### **4.2.2. Đặc điểm vi thể, siêu vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn**

##### **4.2.2.1. Đặc điểm mật độ, tỷ lệ sống/chết, độ di động của tinh trùng**

Trong 132 bệnh nhân được làm micro TESE, mẫu mô tinh hoàn được cho vào môi trường Collagenase type IA. Sau khi tan mẫu mô, tiến hành ly tâm mẫu lấy cặn đọc kết quả về mật độ, độ di động, tỷ lệ sống/chết của tinh trùng. Kết quả có 53 mẫu thu được tinh trùng (chiếm 40,15%).

– Về mật độ tinh trùng: kết quả từ bảng 3.21 và biểu đồ 3.3 cho thấy, ở nhóm 1 mật độ gặp chủ yếu từ 1 đến dưới 15 triệu/mL chiếm 57,89%, chỉ có 10,53% mẫu có mật độ  $\geq 15$  triệu/mL và 31,58% mẫu có mật độ dưới 1 triệu/mL. So sánh với nhóm 2 và nhóm 3 thấy số mẫu có mật độ  $< 1$  triệu/mL ở nhóm 3 chiếm tỷ lệ cao nhất (68,75%); tiếp đến là nhóm 2 chiếm 50,0%. Không có sự khác biệt về sự phân bố mật độ tinh trùng ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Trung vị mật độ tinh trùng thu được trong nhóm 1 là 2 triệu/mL, có xu hướng cao hơn nhóm 2 và nhóm 3. Tuy nhiên, không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – nhóm 2 và giữa nhóm 2 – nhóm 3 ( $p > 0,05$ ); nhưng có sự khác biệt giữa nhóm 1 và nhóm 3 ( $p < 0,01$ ). Như vậy, về mật độ tinh trùng cũng như phân nhóm mật độ ở 3 nhóm nghiên cứu cho thấy ở nhóm 1 có kết quả tốt nhất và nhóm 3 kết quả thấp nhất. Điều này cho thấy những bệnh nhân được điều trị bằng viên nang Khang bảo tử có mật độ tinh trùng tốt hơn so với nhóm điều trị bằng kẽm và vitamin E cũng như nhóm không được điều trị. Tuy nhiên, để thực sự đánh giá hiệu quả của thuốc cần thời gian dùng thuốc kéo dài hơn và cỡ mẫu lớn hơn.

Với kết quả trên chứng tỏ quá trình sinh tinh trong tinh hoàn của các bệnh nhân NOA bị tổn thương trầm trọng. Điều này dẫn đến mật độ tinh trùng thu được từ tinh hoàn ở bệnh nhân NOA giảm hơn nhiều so với bệnh nhân OA cũng như người bình thường. Hauser R. và cs (2006) nghiên cứu trên 87 bệnh nhân NOA cho thấy tinh trùng thu được từ tinh hoàn chỉ đạt  $1,1 \pm 1,1$  tinh trùng

(với kỹ thuật TESE) và  $0,5 \pm 0,7$  tinh trùng (với kỹ thuật TESA) trên 1 vi trường với độ phóng đại 400 lần [85]. Prins G.S. và cs (1999) tiến hành thu tinh trùng bằng 2 kỹ thuật chọc hút tinh trùng từ tinh hoàn qua da và sinh thiết mở cũng thấy mật độ tinh trùng thu được khá thấp, khoảng từ  $0,44 \pm 0,10$  triệu/mL và  $0,79 \pm 0,12$  triệu/mL tương ứng [86]. Cito G. và cs (2018) cho kết quả mật độ tinh trùng thu được từ tinh hoàn bằng phương pháp TESE ở bệnh nhân vô tinh là  $0,12 \pm 0,25$  triệu/mL, trong đó ở bệnh nhân OA là  $0,24 \pm 0,01$  triệu/mL và NOA là  $0,05 \pm 0,28$  triệu/mL [67]. Như vậy, kỹ thuật thu tinh trùng cũng ảnh hưởng đến hiệu quả thu tinh trùng. Hiện nay, với sự ra đời của kỹ thuật ICSI, chỉ cần bệnh nhân có một tinh trùng đã mang lại tia hy vọng cho các cặp vợ chồng hiếm muộn.

– Về tinh trùng di động: tinh trùng thu được từ tinh hoàn ở nhóm 1 chủ yếu là bất động: trung vị tinh trùng bất động là 85%, nhỏ nhất là 44% và cao nhất là 100%. Tỷ lệ tinh trùng di động ở nhóm 1 có xu hướng cao hơn nhóm 2 và nhóm 3. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về tỷ lệ tinh trùng di động giữa các nhóm ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.22). Hauser R. và cs (2006) cho thấy sự có mặt của tinh trùng di động thu được bằng cả hai kỹ thuật TESE và TESA là 20,7%; tỷ lệ này là 31% nếu thực hiện riêng kỹ thuật TESE nhưng chỉ còn 3,4% nếu thu tinh trùng bằng kỹ thuật TESA [85]. Cito G. và cs (2018) thực hiện thu tinh trùng bằng phương pháp TESE cho thấy tinh trùng di động là  $2,13 \pm 0,58$  %, trong đó ở bệnh nhân OA là  $4,8 \pm 0,57$ %; NOA là  $0,8 \pm 0,7$ % [67]. Điều này chứng tỏ kỹ thuật thu tinh trùng cũng ảnh hưởng đến chất lượng của tinh trùng thu được. Như vậy, tinh trùng thu được từ tinh hoàn trong các nghiên cứu đều có tỷ lệ di động tiến tới rất thấp. Điều này cũng phù hợp vì tinh trùng thu được từ tinh hoàn chưa trưởng thành hoàn toàn về mặt chức năng.

– Về tỷ lệ tinh trùng sống: trung vị tỷ lệ tinh trùng sống trong nhóm 1 đạt 31%, thấp nhất là 10% và cao nhất là 80% và có xu hướng cao hơn so với nhóm 2 và nhóm 3 (bảng 3.23). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống

kê với  $p > 0,05$ . Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với nghiên cứu của Prins G.S. và cs (1999) với tỷ lệ tinh trùng sống là  $55 \pm 7\%$  [86].

#### 4.2.2.2. Đặc điểm hình thái tinh trùng thu được từ tinh hoàn

Dưới kính hiển vi vi phẫu, mẫu nghiên cứu được lấy ra từ tinh hoàn bệnh nhân sau đó được cho vào môi trường Collagenase type IA để làm tan mẫu mô. Ly tâm mẫu lấy cặn nhuộm hình thái tinh trùng bằng phương pháp Papanicolaou.

Kết quả từ bảng 3.23 cho thấy, trung vị tỷ lệ hình thái tinh trùng bình thường ở nhóm 1 là 0%, thấp nhất là 0% và cao nhất là 5%. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Trong số tinh trùng bất thường ở nhóm 1, loại bất thường phối hợp chiếm tỷ lệ cao nhất (38,54%). So sánh trong 3 nhóm chúng tôi thấy tỷ lệ các dạng bất thường gặp tương tự ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.24). Tỷ lệ hình thái tinh trùng bất thường thu được từ tinh hoàn theo nghiên cứu của Prins G.S. và cs (1999) là  $15,2 \pm 3,1\%$  và những bệnh nhân NOA có tỷ lệ hình thái bất thường cao hơn nhóm OA ( $p < 0,05$ ) [86]. Kết quả này cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là do đối tượng nghiên cứu của tác giả bao gồm cả bệnh nhân OA và NOA, trong khi đó đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân NOA; đồng thời có thể do sử dụng các tiêu chuẩn đánh giá hình thái khác nhau nên dẫn đến kết quả là khác nhau.

Trong các dạng bất thường của tinh trùng ở nhóm 1 thì tỷ lệ đầu có không bào, cổ dày và đuôi cuộn xoắn chiếm tỷ lệ cao nhất. Không có sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu về các dạng bất thường ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.25, 3.26, 3.27).

Như vậy, việc dùng viên nang Khang bảo tử chưa thấy có sự khác biệt về mật độ, tỷ lệ sống, tỷ lệ di động, tỷ lệ các dạng hình thái tinh trùng bất thường so với việc điều trị bằng kẽm và vitamin E cũng như không điều trị ( $p > 0,05$ ).

– Chỉ số tinh trùng đa dị dạng (TZI) và chỉ số tinh trùng dị dạng (SDI)

Trong nhóm 1, chỉ số  $TZI \geq 1,72$  chiếm 73,68% và chỉ số  $SDI \geq 1,62$  chiếm 89,47%. Chỉ số TZI và SDI không có sự khác biệt giữa 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.28).

Hiện nay, phương pháp tiêm tinh trùng có chọn lọc hình dạng vào bào tương noãn (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection – IMSI) đã được áp dụng rộng rãi. Phương pháp này đưa ra bởi Bartoov và cs (2002) giúp lựa chọn tinh trùng với hình dạng bình thường và không có không bào ở độ phóng đại cao hơn 6.600 lần dựa theo tiêu chuẩn MSOME (Motile Sperm Organelle Morphology Examination). Việc chọn lựa tinh trùng về hình dạng không nhất thiết phải sử dụng hệ thống phóng đại cao kỹ thuật số, chi phí cao như trên thị trường hiện nay mà về cơ bản, kỹ thuật IMSI cải tiến sử dụng vật kính tương phản pha 40x, kết hợp hệ thống phóng đại phụ có sẵn và chọn lựa tinh trùng bình thường theo hình dạng và sự hiện diện của không bào theo tiêu chuẩn của WHO (2010) dưới độ phóng đại trên 6000 lần, dựa trên hệ thống quang học chuẩn của kính hiển vi đảo ngược. Với MSOME bất thường của hình dạng bên ngoài có thể dễ dàng quan sát ở độ phóng đại thấp, tuy nhiên những bất thường như trung tử, không bào và sự hiện diện của những hóc nhỏ ở đầu tinh trùng không thể nhận thấy ở độ phóng đại thấp. Những bất thường này chỉ có thể được phát hiện ở độ phóng đại cao. Dựa trên những tiêu chí này nên tiêu chuẩn MSOME được áp dụng để lựa chọn tinh trùng trong IMSI. Đây là phương pháp hiện đại có khả năng đánh giá hình thái tinh trùng ở độ phóng đại cao mà không cần nhuộm tế bào. Theo đánh giá thì phương pháp này đã giúp phát hiện và lựa chọn được các tinh trùng có hình thái bình thường từ đó tạo tiền đề cho việc thu được những phôi tốt trong IVF [87]. Chính nhờ những tiến bộ về mặt khoa học như vậy đã giúp cho các cặp vợ chồng hiếm muộn với nguyên nhân từ người chồng bị vô tinh có thể có con của chính mình.

#### 4.2.2.3. Đặc điểm siêu vi thể tinh trùng thu được từ tinh hoàn

Trong tổng số 13 mẫu mô tinh hoàn làm siêu cấu trúc phân bố đều cho cả 3 nhóm, có 02 mẫu tìm thấy tinh trùng. Đa số là bất thường về đầu biểu hiện ở màng tế bào phần đầu nhăn nhúm, thậm chí không liên tục, túi cực đầu có hình dạng méo mó bất thường. Ở nhân một số tế bào, chất nhiễm sắc tụ đặc

không đồng nhất, có những vùng khuyết thể hiện bằng vùng mật độ điện tử thấp. Phần vỏ bào tương dày, ty thể ở đuôi mắt các nếp gấp. Những điều này chỉ ra rằng tinh trùng thu được từ tinh hoàn đang trong quá trình trưởng thành hay nói cách khác là các ống sinh tinh có nhiệm vụ hoàn thiện về cấu trúc cũng như chức năng trong quá trình trưởng thành của tinh trùng (Hình 3.1; PL 3.9; PL 3.10). Tuy nhiên, do số lượng mẫu làm siêu cấu trúc còn ít nên chưa phản ánh được đầy đủ về hình thái cấu trúc siêu vi của tinh trùng trong nghiên cứu.

### **4.3. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân vô tinh không do tắc**

#### **4.3.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc ống sinh tinh**

##### *4.3.1.1. Đặc điểm mô bệnh học ống sinh tinh*

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 132 bệnh nhân NOA được sinh thiết mô tinh hoàn bằng phương pháp micro TESE để đánh giá về hình thái cấu trúc ống sinh tinh, trong đó nhóm 1 có 41 bệnh nhân, nhóm 2 có 44 bệnh nhân và nhóm 3 có 47 bệnh nhân. Đồng thời đánh giá xem liệu việc được điều trị nội khoa trước khi can thiệp có gây biến đổi hình thái cấu trúc ống sinh tinh so với nhóm không được điều trị hay không.

Kết quả từ bảng 3.29 cho thấy: tổn thương mô bệnh học ở bệnh nhân NOA nhóm 1 gặp chủ yếu là SCOS với 60,98%; tiếp đến là MA với 19,51%, HP với 12,20% và Hyalin thấp nhất là 7,32%. Trên mỗi bệnh nhân nghiên cứu, chúng tôi có thể thấy đồng thời tồn tại xen kẽ các hình thái tổn thương trên. Điều này chứng tỏ quá trình sinh tinh trong tinh hoàn của bệnh nhân NOA xảy ra không đồng đều. Abdullah L. và cs (2011) nghiên cứu trên 100 bệnh nhân vô tinh với 100 mẫu mô tinh hoàn đã chứng minh điều trên [88]. So sánh về tổn thương mô bệnh học của 3 nhóm chúng tôi thấy: tình trạng HP gặp ở nhóm 1 và 2 nhiều hơn nhóm 3; ngược lại tình trạng Hyalin hóa ở nhóm 3 gặp nhiều hơn ở nhóm 1 và nhóm 2. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với  $p > 0,05$ . Nói cách khác, tổn thương mô bệnh học tinh hoàn ở những bệnh



nhân được điều trị bằng viên nang Khang bảo tử cũng như bổ sung kẽm và vitamin E chưa gây ra sự khác biệt so với nhóm bệnh nhân không điều trị. Cần phải có thời gian dùng thuốc dài hơn cùng với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá về tác dụng của việc điều trị. Đồng thời, cần có nghiên cứu đối chứng trước – sau về tình trạng mô bệnh học tinh hoàn mới làm tăng giá trị của nghiên cứu. Điều này thực sự là một thách thức đối với các nhà nghiên cứu vì sau mỗi lần sinh thiết tinh hoàn, ít nhiều đều gây ảnh hưởng đến mô tinh hoàn từ đó làm tổn thương trầm trọng hơn ở những bệnh nhân vô tinh.

Tỷ lệ các dạng mô bệnh học trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như một số các nghiên cứu. Caroppo E. và cs (2017) nghiên cứu 356 bệnh nhân NOA cho thấy: tỷ lệ SCOS là cao nhất, chiếm 60,6% và thấp nhất là MA chiếm 15,4% [89]. Cetinkaya M. và cs (2015) nghiên cứu 191 bệnh nhân NOA cho thấy tỷ lệ SCOS, HP, MA tương ứng là 48,7%; 28,6%; 22,7% [90]. Tuy nhiên, Eken A. và cs (2018) nghiên cứu 117 bệnh nhân NOA được làm mô bệnh học thấy tỷ lệ HP là cao nhất, chiếm 48,7% và thấp nhất là Hyalin hóa chiếm 14,5% [75]. Như vậy, tỷ lệ các dạng mô bệnh học khác nhau trong các nghiên cứu và sự khác biệt này có thể do nguyên nhân gây vô tinh khác nhau.

Bên cạnh 4 hình thái trên, tổn thương tinh hoàn ở bệnh nhân NOA còn gặp các hình thái mô tả cụ thể về sự thay đổi cấu tạo của ống sinh tinh:

- Chiều dày vỏ xơ tăng lên, đường kính ống sinh tinh teo nhỏ, số lượng tế bào biểu mô tinh suy giảm.

- Màng đáy của ống sinh tinh dày lên: được thấy phổ biến trong mẫu sinh thiết tinh hoàn của bệnh nhân vô tinh và nó liên quan đến nhiều thay đổi khác nhau của biểu mô ống sinh tinh. Người ta cho rằng có thể đó là nguyên nhân làm giảm sự vận chuyển testosterone vào trong ống sinh tinh.

- Teo ống sinh tinh: đây là tổn thương phổ biến nhất trong tinh hoàn của các bệnh nhân vô tinh do nguyên nhân rối loạn quá trình sinh tinh. Nhưng tổn thương

này cũng có thể thấy trong các bệnh nhân thiếu năng tinh trùng. Đôi khi hiện tượng teo ống sinh tinh kết hợp với hyalin hoá ống sinh tinh (Hình 3.5; PL 4.1 và PL 4.6).

#### 4.3.1.2. Bán định lượng mức độ thoái hóa ống sinh tinh

Thang điểm Johnsen đánh giá dựa vào sự có mặt về số lượng của các tế bào biểu mô tinh. Từ đó giúp chúng ta đánh giá được quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn ra sao, tiên lượng được cơ hội thu tinh trùng cao hay thấp. Việc điều trị nội khoa trước khi can thiệp với hy vọng cải thiện được quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn, từ đó nâng được điểm Johnsen lên. Các bệnh nhân NOA trong cả 3 nhóm đều có điểm Johnsen thấp, trong đó nhóm 1 và nhóm 2 có xu hướng cao hơn nhóm 3. Sự khác biệt về điểm Johnsen giữa nhóm 1 – 3 và nhóm 2 – 3 có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (bảng 3.30). Điều này chứng tỏ các bệnh nhân nhóm 3 có sự tổn thương mô tinh hoàn trầm trọng nhất. Theo Manzoor M. và cs (2016), điểm Johnsen trung bình ở bệnh nhân vô tinh là  $3,31 \pm 1,59$  [66]. Trịnh Thế Sơn (2011) cho thấy điểm Johnsen trung bình ở nhóm OA và NOA tương ứng là  $7,70 \pm 1,49$ ;  $3,31 \pm 2,19$  [65]. Như vậy, với phương pháp bán định lượng Johnsen, có thể nhận thấy tinh hoàn của những bệnh nhân vô tinh bị rối loạn sinh tinh trầm trọng, đặc biệt với những bệnh nhân NOA. Và kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của các tác giả trên.

Mặc dù, điểm Johnsen trung bình ở cả 3 nhóm đều không cao, nhưng qua kết quả nghiên cứu cho thấy những bệnh nhân được dùng thuốc trước khi tiến hành sinh thiết tinh hoàn cũng làm tăng cơ hội xuất hiện các loại tế bào dòng tinh đang tiến triển, từ đó đem lại những tia hy vọng tìm thấy tinh trùng cho các bệnh nhân NOA. Tuy nhiên, những bệnh nhân vô tinh thường có nguyên nhân gây tổn thương tinh hoàn kéo dài và nặng nề. Chính vì vậy bệnh nhân cần được điều trị trong thời gian dài mới hy vọng cải thiện được quá trình sinh tinh mạnh hơn. Đồng thời để đánh giá chính xác liệu việc dùng thuốc có đem lại hiệu quả sinh tinh hay không thì cần tiến hành đánh giá trước – sau điều trị. Việc làm này thực sự là một khó khăn cho nghiên cứu.

#### 4.3.1.3. Định lượng mức độ thoái hóa ống sinh tinh

##### \* Đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ

Đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh là một trong các chỉ tiêu quan trọng đánh giá sự biến đổi mô bệnh học của tinh hoàn. Đường kính ống sinh tinh và chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh của bệnh nhân được nghiên cứu trên các tiêu bản tinh hoàn nhuộm bằng phương pháp HE. Mỗi bệnh nhân tiến hành đo 20 ống, như vậy tổng số ống sinh tinh nghiên cứu là 2640 (20 x 132 bệnh nhân), trong đó nhóm 1 là 820 ống, nhóm 2 là 880 ống và nhóm 3 là 940 ống.

+ Đường kính ống sinh tinh: kết quả từ bảng 3.31 cho thấy trung vị đường kính ống sinh tinh ở nhóm 1 là 126,65 $\mu$ m, bé nhất là 61,2 $\mu$ m và lớn nhất là 210,2 $\mu$ m; không có sự khác biệt về đường kính ống sinh tinh ở 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ). Trong 132 bệnh nhân NOA, trung vị đường kính ống sinh tinh là 129,30 $\mu$ m, nhỏ nhất là 46,5 $\mu$ m và lớn nhất là 210,2 $\mu$ m. Holstein A.F. và cs (2003) cho rằng: ở người bình thường trưởng thành, đường kính ống sinh tinh nhỏ nhất là 180 $\mu$ m [91]. Theo các tác giả khác thì đường kính ống sinh tinh ở người bình thường là từ 150 – 250 $\mu$ m [9]. Trịnh Thế Sơn (2011) cho kết quả đường kính ống sinh tinh ở bệnh nhân NOA và OA tương ứng là 115,73  $\pm$  52,14 $\mu$ m và 142,21  $\pm$  50,88 $\mu$ m [65]. Theo Ashraf C.M. và cs (2014) đường kính trung bình ống sinh tinh ở 180 bệnh nhân NOA vẫn trong giới hạn bình thường (dao động từ 87 – 498 $\mu$ m) [92]. Sự khác biệt của các kết quả nghiên cứu có thể do thời gian và nguyên nhân gây vô tinh khác nhau.

Như vậy, đường kính ống sinh tinh trong nghiên cứu của chúng tôi nhỏ hơn so với người bình thường cũng như các bệnh nhân OA và không có sự khác biệt ở 3 nhóm ( $p > 0,05$ ). Điều này chứng tỏ, quá trình sinh tinh suy giảm ở bệnh nhân nghiên cứu và việc dùng thuốc trong một thời gian ngắn chưa đủ làm thay đổi đường kính ống sinh tinh.

+ Chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh: kết quả từ bảng 3.31 cho thấy trung vị chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh của nhóm 1 là 9,90 $\mu$ m, mỏng nhất là 4,4 $\mu$ m và

dày nhất là 22,8 $\mu$ m; không có sự khác biệt về chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh ở cả 3 nhóm ( $p > 0,05$ ). Đánh giá chung trên 132 bệnh nhân NOA trong nghiên cứu thì trung vị chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh là 10,20 $\mu$ m, mỏng nhất là 4,3 $\mu$ m và dày nhất là 22,9 $\mu$ m. McVicar C.M. và cs (2005) đã nghiên cứu cấu trúc tinh hoàn người bình thường cho thấy: chiều dày lớp vỏ xơ ống sinh tinh là  $4,86 \pm 0,34\mu$ m; ở những người thất ống dẫn tinh trên 10 năm, chiều dày vỏ xơ là  $7,63 \pm 0,42\mu$ m [62]. Theo Trịnh Thế Sơn (2011) chiều dày trung bình của lớp vỏ xơ ống sinh tinh của bệnh nhân nhóm NOA và OA tương ứng là  $7,22 \pm 3,25\mu$ m và  $4,35 \pm 2,17\mu$ m [65]. Như vậy, chiều dày của lớp vỏ xơ ống sinh tinh trong nghiên cứu của chúng tôi khá dày, gấp hơn 2 lần giá trị bình thường và khác khá nhiều so với các nghiên cứu của các tác giả. Sự khác biệt này có lẽ do các bệnh nhân có sự khác nhau về thời gian và nguyên nhân dẫn đến vô tinh. Nguyên nhân tăng chiều dày lớp vỏ xơ ống sinh tinh là do tăng chiều dày màng đáy, tăng kích thước và số lượng của tế bào liên kết cũng như các bó sợi collagen. Hiện tượng này thường gặp ở những bệnh nhân có thời gian tổn thương kéo dài. Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của chúng tôi vì thời gian vô sinh > 5 năm chiếm tới 42,42%, cá biệt có bệnh nhân vô sinh lên tới 20 năm. Đặc biệt trong nghiên cứu có 96 bệnh nhân có tiền sử liên quan tới vô tinh thì có tới 74 bệnh nhân mắc quai bị (chiếm 77,08%), đây là một nguyên nhân có thể gây viêm teo tinh hoàn mãn tính, tăng tổ chức liên kết ở vỏ xơ. Khi lớp vỏ xơ quá dày làm cho testosterone khó thâm qua để kích thích sinh tinh, từ đó làm ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh. Sự tăng kích thước chiều dày vỏ xơ thể hiện bởi sự tăng sinh số lượng và kích thước các tế bào liên kết cũng như các bó sợi collagen và tình trạng này thường gặp trong viêm mãn tính. Vì vậy, để làm giảm được số lượng và kích thước của các tế bào liên kết cũng như các bó sợi collagen là một điều cực kỳ khó khăn.

\* Đặc điểm tế bào biểu mô tinh

+ Nghiên cứu về tế bào Sertoli: qua bảng 3.32 cho thấy, trung vị số lượng tế bào Sertoli ở nhóm 1 là thấp nhất và cao nhất là nhóm 3 (7 tế bào so với 13 tế bào). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở từng nhóm với  $p < 0,001$ . Năm 2003, Kimura M. và cs nghiên cứu, nhận thấy: ở người bình thường trưởng thành, số lượng tế bào Sertoli trên một ống sinh tinh cắt ngang là  $20,9 \pm 4,0$  và ở người lớn tuổi, số lượng tế bào Sertoli giảm đáng kể [93]. Theo Trịnh Thế Sơn (2011), số lượng tế bào Sertoli ở bệnh nhân NOA và OA tương ứng là  $12,31 \pm 7,23$  và  $17,00 \pm 3,72$ . Như vậy, số lượng tế bào Sertoli trong nghiên cứu giảm hơn nhiều so với người bình thường cũng như những bệnh nhân OA, nhưng tương tự với kết quả nghiên cứu của Trịnh Thế Sơn (2011) ở bệnh nhân NOA [65]. Số lượng tế bào Sertoli quyết định số lượng tế bào dòng tinh mà nó hỗ trợ, từ đó quyết định quá trình sinh tinh. Đồng thời tế bào Sertoli có vai trò tham gia tạo hàng rào máu tinh hoàn, từ đó bảo vệ các tế bào dòng tinh. Chính vì vậy, với kết quả số lượng tế bào Sertoli giảm khá nhiều so với người bình thường chắc chắn sẽ ảnh hưởng đến các tế bào dòng tinh. Nguyên nhân dẫn đến số lượng tế bào Sertoli ở nhóm 1 giảm hơn so với hai nhóm còn lại là do số lượng tế bào dòng tinh ở nhóm này cao hơn so với nhóm 2 và nhóm 3.

+ Về tinh nguyên bào: trung vị số lượng tinh nguyên bào ở nhóm 1 là 0 tế bào, trong đó ống có số lượng nhiều nhất là 78 tế bào. Tuy nhiên, không có sự khác biệt về số lượng tinh nguyên bào ở hai nhóm 1 – 2 ( $p > 0,05$ ); nhưng có sự khác biệt ở nhóm 1 và nhóm 3 ( $p < 0,001$ ) và nhóm 2 với nhóm 3 ( $p < 0,05$ ) (bảng 3.32). Ở những bệnh nhân vô tinh thì số lượng tinh nguyên bào giảm nhiều so với người bình thường. Việc dùng viên nang Khang bảo tử cũng như bổ sung kẽm và vitamin E trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hiệu quả làm tăng số lượng tinh nguyên bào so với nhóm bệnh nhân không điều trị. Với kết quả này có thể hy vọng khi bệnh nhân được điều trị dài ngày hơn sẽ làm tăng mạnh hơn số lượng tinh nguyên bào, từ đó kích thích tăng sinh các tế bào dòng tinh đang tiến triển, làm tăng cơ hội thu tinh trùng. Trịnh Thế Sơn

(2011) cho kết quả tinh nguyên bào ở bệnh nhân NOA và OA tương ứng là  $5,71 \pm 4,93$  và  $17,35 \pm 6,05$ . Với kết quả này chúng tôi thấy số lượng tinh nguyên bào trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với người bình thường cũng như bệnh nhân OA [65]. Sự giảm mạnh số lượng tinh nguyên bào trong nghiên cứu là do những bệnh nhân vô tinh thường có tình trạng tổn thương ống sinh tinh kéo dài.

+ Về tinh bào: số lượng tinh bào trên 1 ống sinh tinh cắt ngang trong nghiên cứu tiếp tục giảm mạnh. Số liệu từ bảng 3.32 cho thấy, trung vị số lượng tinh bào ở nhóm 1, 2 và 3 là 0 tế bào, trong đó ống có số lượng nhiều nhất là 54 tế bào (nhóm 1). So sánh về số lượng tinh bào ở 3 nhóm chúng tôi thấy, không có sự khác biệt giữa nhóm 2 và nhóm 3 ( $p > 0,05$ ); nhưng có sự khác biệt giữa nhóm 1 và nhóm 2 với  $p < 0,01$ ; nhóm 1 và nhóm 3 với  $p < 0,001$ . Như vậy, việc điều trị bằng viên nang Khang bảo tử giúp làm tăng số lượng tinh bào so với việc điều trị bằng kẽm và vitamin E cũng như so với nhóm không được điều trị gì. Theo Trịnh Thế Sơn (2011), số lượng tinh bào trung bình trên một ống sinh tinh cắt ngang ở nhóm bệnh nhân NOA và OA tương ứng là  $12,28 \pm 11,47$  và  $45,29 \pm 16,94$ . Như vậy, số lượng tinh bào trong nghiên cứu của chúng tôi giảm rất nhiều so với người bình thường cũng như bệnh nhân OA [65].

+ Về tinh tử: trung vị số lượng tinh tử ở nhóm 1, 2 và 3 đều là 0 tế bào, trong đó ống có số lượng tinh tử nhiều nhất lên đến 51 tế bào (nhóm 1). Trịnh Thế Sơn (2011) cho kết quả số lượng tinh tử trung bình trên 1 ống sinh tinh cắt ngang ở bệnh nhân NOA và OA tương ứng là  $0,52 \pm 0,48$  và  $4,09 \pm 3,95$ . Như vậy, kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn nhiều so với người bình thường và bệnh nhân OA [65].

+ Nghiên cứu về số lượng tinh trùng: trung vị số lượng tinh trùng trên 1 ống sinh tinh cắt ngang ở nhóm 1, 2 và 3 là 0 tế bào, trong đó ống có số lượng tinh trùng nhiều nhất lên đến 31 (nhóm 1). Kết quả của chúng tôi cũng tương

tự nghiên cứu của Trịnh Thế Sơn (2011), số lượng tinh trùng trung bình trên 1 ống sinh tinh cắt ngang ở bệnh nhân NOA và OA tương ứng là  $0,12 \pm 0,11$ ;  $2,35 \pm 2,27$  [65]. Silber S.J. (2000) cho thấy với những bệnh nhân NOA do tổn thương tế bào nguồn thì có 0 – 3 tinh trùng trên một ống sinh tinh, trong khi đó ống sinh tinh ở những người sinh tinh bình thường hoặc vô tinh do tắc có từ 17 – 35 tinh trùng [94].

So sánh về số lượng tinh tử, tinh trùng trên 1 ống sinh tinh cắt ngang giữa 3 nhóm, chúng tôi thấy không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 2 ( $p > 0,05$ ); nhưng có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 3 và nhóm 2 – 3 ( $p < 0,001$ ). Như vậy, việc điều trị nội khoa đã làm tăng số lượng tinh tử, tinh trùng so với những bệnh nhân không được điều trị. Đặc biệt, số liệu cũng cho thấy viên nang Khang bảo tử có hiệu quả hơn so với việc điều trị bằng phác đồ kẽm và vitamin E.

Tổng hợp kết quả từ bảng 3.32 về số lượng các tế bào dòng tinh trên 1 ống sinh tinh cắt ngang cho thấy: viên nang Khang bảo tử đều làm tăng số lượng các tế bào dòng tinh so với nhóm không điều trị (với  $p < 0,01$  và  $p < 0,001$ ). Điều này cũng phù hợp với nghiên cứu của Đoàn Minh Thụy (2011) cho thấy viên nang Khang bảo tử (Hồi xuân hoàn) làm tăng sinh tế bào dòng tinh, số lượng tinh trùng trong lòng ống sinh tinh trên thực nghiệm khi gây suy giảm sinh tinh. Viên nang Khang bảo tử kích thích tăng sinh biểu mô tinh ở tất cả các giai đoạn của quá trình sinh sản và biệt hóa các tế bào dòng tinh để tạo thành tinh trùng [6]. Thuốc cũng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở bệnh nhân suy giảm sinh tinh. Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là những bệnh nhân NOA với một thời gian vô sinh khá dài (42,42% trên 5 năm), cá biệt có bệnh nhân vô sinh lên tới 20 năm; tỷ lệ bệnh nhân bị quai bị trong số những bệnh nhân có tiền sử khá cao (chiếm 77,08%), một số trường hợp có bất thường AZFa, AZFb, AZF phối hợp hoặc Klinefelter; mô bệnh học tổn thương nặng nề... Chính vì vậy, mặc dù thuốc có làm tăng số lượng tế bào dòng tinh so với nhóm không điều trị nhưng số lượng tăng không nhiều. Điều

này có thể do thời gian điều trị còn ngắn. Với kết quả nghiên cứu như vậy, ít nhiều cũng mang lại những tia hy vọng cho các cặp vợ chồng hiếm muộn mà người chồng bị vô tinh có thể có con của chính mình.

Ngoài ra, tổng hợp từ bảng 3.32 cho thấy việc điều trị bằng phác đồ kẽm và vitamin E cũng đem lại hiệu quả nhất định. Thuốc làm tăng số lượng tinh nguyên bào, tinh tử và tinh trùng so với những bệnh nhân không được điều trị ( $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ ). Kẽm và vitamin E là một trong các thành phần của antioxidant. Việc điều trị bằng antioxidant nhằm mục đích tái lập cân bằng và giảm thiểu những tác động bất lợi của sự mất cân bằng oxy hóa (stress oxygen – OS) lên tinh trùng. Ross C. và cs (2010) phân tích kết quả của 17 nghiên cứu ngẫu nhiên đều cho thấy antioxidant đường uống làm giảm rõ rệt OS và tổn thương DNA tinh trùng [18]. Gharagozloo P. và cs (2011) phân tích kết quả của 20 nghiên cứu đều cho thấy cải thiện các chỉ số tinh trùng. Tổng cộng 19/20 nghiên cứu cho kết quả antioxidant giúp giảm nồng độ ROS và giảm tổn thương DNA tinh trùng có ý nghĩa thống kê [17]. Với những bằng chứng về hiệu quả của antioxidant ở những bệnh nhân thiếu tinh, có thể là cơ sở giải thích cho hiệu quả của thuốc lên quá trình sinh tinh ở các bệnh nhân vô tinh. Tuy nhiên, cần một thời gian điều trị kéo dài, với một cỡ mẫu nghiên cứu lớn mới đủ cơ sở đánh giá hiệu quả của thuốc.

Cũng từ kết quả bảng 3.32 cho thấy việc điều trị bằng viên nang Khang bảo tử có xu hướng làm tăng số lượng các tế bào dòng tinh so với việc bổ sung kẽm và vitamin E. Tuy nhiên sự khác biệt chỉ có ở tinh bào ( $p < 0,01$ ).

#### **4.3.2. Đặc điểm hình thái siêu cấu trúc ống sinh tinh**

##### **4.3.2.1. Lớp vỏ xơ ống sinh tinh**

Đa số các trường hợp, chiều dày lớp vỏ xơ ống sinh tinh tăng lên (chiều dày trung bình của lớp vỏ xơ ống sinh tinh trong nghiên cứu là  $10,48 \pm 2,88\mu\text{m}$ ). Biểu hiện của cấu trúc này là các bó sợi collagen và các tế bào liên kết tăng lên cả về số lượng và kích thước (Hình 3.4 và PL 4.5). Sự dày lên của lớp vỏ xơ



ống sinh tinh thường đi kèm với sự xuất hiện nhiều tế bào Mast ở lớp này do tế bào Mast còn có tác dụng hoạt hoá nguyên bào sợi và kích thích tổng hợp collagen. Hình ảnh tế bào Mast quan sát được chủ yếu là các tế bào có dạng kéo dài với nhiều hạt chế tiết trong bào tương (Hình PL 4.8 và PL 4.9). Hình ảnh này cũng được Abalkhail A. và cs (2003) mô tả khi nghiên cứu tinh hoàn ở các bệnh nhân có tinh hoàn lạc chỗ [95]. Sự tăng độ dày lớp vỏ xơ ống sinh tinh và sự xuất hiện các tế bào Mast có mối quan hệ mật thiết với nhau. Hơn nữa, tế bào Mast có chứa tryptase, một yếu tố tăng trưởng của nguyên bào sợi (fibroblast growth factor), từ đó làm tăng số lượng collagen và các tế bào liên kết ở lớp vỏ xơ ống sinh tinh dẫn đến làm tăng độ dày lớp vỏ xơ này [96]. Như kết luận của Camatini M. và cs (1978), nghiên cứu siêu cấu trúc tinh hoàn các bệnh nhân vô tinh cho thấy: thành ống sinh tinh dày lên do xuất hiện nhiều sợi collagen và số lượng các tế bào liên kết [97]. Theo Apa D.D. và cs (2002), Roaiah M.M.F. và cs (2007): ở người có quá trình sinh tinh bất thường thì có sự tăng sinh số lượng tế bào Mast, đặc biệt ở vùng vỏ xơ ống sinh tinh [98], [99].

#### 4.3.2.2. Đường kính ống sinh tinh

Quan sát dưới kính hiển vi điện tử quét, đa phần ống sinh tinh có kích thước to nhỏ không đều, nhiều ống sinh tinh teo nhỏ, điều đó chứng tỏ quá trình sinh tinh suy giảm rất nhiều (Hình 3.5 và PL 4.6). Tuy nhiên, do số lượng mẫu làm siêu cấu trúc còn ít nên chưa đại diện hết được kết quả của nghiên cứu.

#### 4.3.2.3. Tế bào dòng tinh

Trong 13 mẫu làm siêu cấu trúc đại diện cho cả 3 nhóm, chúng tôi chỉ quan sát được 2 mẫu có tinh trùng trong ống sinh tinh; 2 mẫu có tinh tử; 2 mẫu có tinh bào và 3 mẫu chỉ có tế bào Sertoli. Cá biệt có 2 mẫu không tìm thấy các tế bào trong biểu mô tinh (bảng 3.33). Điều này cũng phù hợp với kết quả khi quan sát ống sinh tinh dưới kính hiển vi điện tử quét: với những mẫu tìm thấy tinh trùng, ống sinh tinh có biểu mô tinh dày, lòng ống sinh tinh không rõ (Hình

3.6 và PL 3.8); với những mẫu không tìm thấy tế bào dòng tinh, lòng ống sinh tinh rất rộng, thành ống sinh tinh mỏng (Hình PL 4.10).

Khi nghiên cứu biểu mô tinh, hầu hết chúng tôi chỉ quan sát thấy tinh nguyên bào, tinh bào và tế bào Sertoli, không thấy tinh tử, tinh trùng (Hình PL 4.11). Có những ống sinh tinh chỉ có tế bào Sertoli. Một số ít tiêu bản có thể thấy tinh tử, tinh trùng. Bên cạnh các cấu trúc bình thường, đa số là bất thường về đầu với biểu hiện màng tế bào ở phần đầu nhăn nhúm, thậm chí không liên tục, túi cực đầu có hình dạng méo mó bất thường, chất nhiễm sắc tụ đặc không đồng nhất, có những vùng khuyết thể hiện bằng vùng mật độ điện tử thấp. Các hình ảnh này là kết quả của sự biến đổi chất nhiễm sắc của các tế bào này tại biểu mô ống sinh tinh (Hình PL 3.9 và PL 3.10).

#### 4.3.2.4. Tế bào Sertoli

Tế bào Sertoli có hình trụ kéo dài từ màng đáy đến lòng ống sinh tinh, ở vùng bào tương gần màng đáy có nhiều vi tơ xếp song song nhau, có nhiều giọt mỡ trong bào tương. Ở khu vực đỉnh tế bào có hệ thống lưới nội bào có hạt và bộ máy Golgi. Tế bào Sertoli xuất hiện nhiều nhánh bào tương. Nhân tế bào Sertoli lớn nằm gần màng đáy, có hình tháp, sáng màu (vì chứa ít chất nhiễm sắc); có 1 hạt nhân lớn và rõ rệt. Màng nhân có nhiều vết lõm vào tạo hình ảnh đặc trưng (Hình 3.7 và PL 4.11).

+ Ở các bệnh nhân có tinh trùng trong ống sinh tinh, tế bào Sertoli có cấu trúc tương tự như các tế bào Sertoli ở người bình thường.

+ Ở các bệnh nhân còn lại, các tế bào Sertoli có cấu trúc của tế bào Sertoli giảm hoạt động chức năng. Biểu hiện của sự khác biệt này được thể hiện ở cả nhân và bào tương tế bào, nhưng đặc trưng nhất vẫn là nhân tế bào Sertoli. Nhân có hình tròn hay hình bầu dục và thường kéo dài, hướng về phía lòng ống sinh tinh. Màng nhân không gấp nếp, hạt nhân có thể thấy hoặc không thấy (Hình PL 4.7). Chúng tôi nhận thấy: nhân tế bào Sertoli thường có kích thước nhỏ và

có nhiều trường hợp, nhân tế bào nằm xa màng đáy. Bào tương không phân cực. Các bào quan thừa thớt biểu hiện tế bào Sertoli giảm hoạt động chức năng.

*Các thể thực bào trong bào tương tế bào Sertoli:* Ở các tế bào Sertoli, chúng tôi không thấy những thể thực bào này. Như vậy, quan sát dưới kính hiển vi điện tử, chúng tôi nhận thấy: các thể thực bào có kích thước lớn chỉ xuất hiện ở trong các tế bào Sertoli có hoạt động chức năng bình thường (Hình 3.7). Ngược lại, trong các tế bào Sertoli giảm hoạt động chức năng không bao giờ xuất hiện các thể thực bào.

Như vậy, với số mẫu làm siêu cấu trúc còn ít nên chưa phản ánh được đầy đủ hình ảnh siêu cấu trúc của ống sinh tinh ở các bệnh nhân nghiên cứu.

#### **4.3.3. Sự khác nhau về kết quả tìm thấy tinh trùng ở các vị trí sinh thiết**

Khi thực hiện kỹ thuật micro TESE chúng tôi tiến hành sinh thiết ở nhiều vị trí khác nhau. Mẫu mô sẽ được sử dụng với các mục đích: (1) tiến hành tìm tinh trùng sau khi mẫu được ly giải bằng collagenase; (2) tiến hành nhuộm HE nghiên cứu mô bệnh học biểu mô tinh; (3) mẫu mô được làm tiêu bản siêu cấu trúc bằng kỹ thuật hiển vi điện tử truyền qua hoặc kỹ thuật hiển vi điện tử quét. Kết quả, trong 132 mẫu nghiên cứu có 53 mẫu tìm được tinh trùng sau khi cho ly giải mẫu mô bằng collagenase (chiếm 40,15%). Trong khi đó, chỉ có 19/53 mẫu tìm thấy được tinh trùng trong lòng ống sinh tinh sau khi nhuộm HE (chiếm 35,85%). Đặc biệt trong 13 mẫu mô làm tiêu bản siêu cấu trúc trên kính hiển vi điện tử truyền qua và kính hiển vi điện tử quét, có 9 mẫu chúng tôi tìm thấy tinh trùng bằng cách cho ly giải vào collagenase, nhưng chỉ có 2 trong 9 mẫu đó tìm thấy tinh trùng ở biểu mô tinh. Tuy nhiên với 13 mẫu mô làm tiêu bản siêu cấu trúc chưa đại diện hết được kết quả cho nhóm nghiên cứu. Lý giải cho hiệu quả thu tinh trùng cao nhất ở mẫu ly giải bằng collagenase là do trong quá trình tiến hành micro TESE, chúng tôi thường chọn những vị trí có ống sinh tinh tốt nhất để tìm tinh trùng.

Như vậy, với kết quả tìm thấy tinh trùng bằng 3 phương pháp khác nhau càng chứng tỏ quá trình sinh tinh trong tinh hoàn xảy ra không đồng đều. Kỹ thuật micro TESE sẽ giúp lựa chọn được vị trí ống sinh tinh tốt nhất. Chính vì vậy, đòi hỏi phẫu thuật viên có kinh nghiệm và nên bộc lộ rộng mô tinh hoàn để chọn được những vị trí tối ưu. Tuy nhiên, khi bộc lộ rộng có thể làm tổn thương mô kẽ tinh hoàn dẫn đến chức năng tinh hoàn suy giảm sau phẫu thuật.

#### **4.4. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh. Liên quan của một số yếu tố tới thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc**

##### **4.4.1. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh**

Trong nghiên cứu, chúng tôi tiến hành thu tinh trùng bằng kỹ thuật PESA và micro TESE. 198 bệnh nhân vô tinh đều được tiến hành tìm tinh trùng bằng phương pháp PESA, nếu thất bại bệnh nhân sẽ được tiến hành micro TESE. Số lượng bệnh nhân tiến hành tìm tinh trùng bằng micro TESE là 132 bệnh nhân. Kết quả thu tinh trùng phụ thuộc rất nhiều vào kỹ thuật và nguyên nhân gây vô tinh.

Kết quả nghiên cứu trên 198 bệnh nhân vô tinh về tỷ lệ thu tinh trùng bằng một trong hai kỹ thuật PESA và micro TESE là 60,10%. Nếu tính riêng bệnh nhân NOA thì tỷ lệ thu tinh trùng bằng micro TESE là 40,15%. Phân tích riêng từng nhóm, chúng tôi thấy: kết quả thu tinh trùng bằng phương pháp PESA hoặc micro TESE ở bệnh nhân vô tinh nhóm 1 cao nhất (66,67%), tiếp đến là nhóm 2 (60,61%) và nhóm 3 là thấp nhất (53,03%). Có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 3 và nhóm 2 – 3 ( $p < 0,05$ ), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa nhóm 1 – 2 ( $p > 0,05$ ). Với bệnh nhân NOA, tỷ lệ thu được tinh trùng bằng micro TESE ở nhóm 1 cao nhất là 46,34% và nhóm 3 thấp nhất là 34,04%, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.34). Như vậy, với việc thực hiện cả 2 kỹ thuật ở bệnh nhân vô tinh thì tỷ lệ thu tinh trùng đều cao hơn ở nhóm được điều trị so với nhóm không điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, chưa thấy có sự khác biệt về tỷ lệ thu tinh trùng bằng riêng kỹ thuật PESA ở bệnh nhân OA và micro TESE ở bệnh nhân NOA trong 3 nhóm nghiên cứu ( $p > 0,05$ ).

Mitchell V. và cs (2010) thực hiện thu tinh trùng ở 120 bệnh nhân vô tinh bằng phương pháp MESA và TESE cho kết quả thu tinh trùng là 81,67%, trong đó tỷ lệ thu tinh trùng bằng TESE là 74,71% [100]. Bonarriba C.R. và cs (2013) nghiên cứu 74 bệnh nhân vô tinh, trong đó có 13 bệnh nhân OA (chiếm 17,6%) và 61 bệnh nhân NOA (chiếm 82,4%) cho tỷ lệ thu tinh trùng tại tinh hoàn là 47,29% [101]. Esteves SC. và cs (2014): nghiên cứu 511 bệnh nhân vô tinh, có 146 bệnh nhân thu được tinh trùng bằng PESA, 151/365 thu được tinh trùng từ micro TESE (chiếm 41,37%). Như vậy, có 307/511 bệnh nhân vô tinh thu được tinh trùng bằng 1 trong 2 phương pháp (chiếm 60,08%) [76]. Cito G. và cs (2018) nghiên cứu 56 bệnh nhân vô tinh (20 bệnh nhân OA và 36 bệnh nhân NOA) cho tỷ lệ thu tinh trùng bằng TESE lên tới 93,3% [67].

Thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE là kỹ thuật ít xâm lấn, hiệu quả thu tinh trùng cao nên sẽ là kỹ thuật được ưu tiên lựa chọn. Ishikawa T. (2012) tổng hợp các nghiên cứu so sánh về hiệu quả thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE cho thấy, tỷ lệ thu tinh trùng dao động từ 32 – 63% [102]. Deruyver Y. và cs (2014) tổng hợp 7 nghiên cứu từ 1999 đến 2011 cho thấy tỷ lệ thu tinh trùng bằng micro TESE là 42,9 – 63% [103].

Như vậy, tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh nói chung và bệnh nhân NOA nói riêng có khác biệt giữa các nghiên cứu. Điều này có thể do cỡ mẫu nghiên cứu còn ít hoặc do kinh nghiệm của phẫu thuật viên cũng như do nguyên nhân và thời gian gây vô tinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có khoảng 25% bệnh nhân có thể tích dưới 5mL, thậm chí có bệnh nhân chỉ có thể tích 1mL. Mặt khác cũng có 10 bệnh nhân (chiếm 5,05%) đã từng thất bại với kỹ thuật thu tinh trùng trước đó.

\* Giải thích về cơ chế, hiệu quả điều trị của nhóm 1 và nhóm 2

Những bệnh nhân vô tinh nhóm 1 được dùng viên nang Khang bảo tử ít nhất trong 3 tháng với liều 10 viên/ngày chia 3 lần với mong muốn cải thiện quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn. Thời gian điều trị dựa trên căn cứ quá

trình sinh tinh kéo dài khoảng 72 ngày và thời gian để tinh trùng trưởng thành về mặt chức năng tại mào tinh là 12 – 21 ngày [9]. Tỷ lệ thu tinh trùng bằng một trong hai phương pháp PESA và micro TESE ở bệnh nhân vô tinh trong nhóm 1 là 66,67%, bằng phương pháp micro TESE là 46,34%. Theo nghiên cứu của Đoàn Minh Thụy (2010), viên nang Khang bảo tử (Hồi xuân hoàn) đã được chứng minh có tác dụng kích thích quá trình sinh tinh trên thực nghiệm. Viên nang Hồi xuân hoàn làm tăng sinh tế bào dòng tinh, số lượng tinh trùng trong lòng ống sinh tinh so với nhóm chứng. Viên nang Hồi xuân hoàn kích thích tăng sinh biểu mô tinh ở tất cả các giai đoạn của quá trình sinh sản và biệt hóa các tế bào dòng tinh để tạo thành tinh trùng; không làm tổn thương tế bào Sertoli so với nhóm chứng. Đặc biệt trên bệnh nhân suy giảm tinh trùng, viên nang Hồi xuân hoàn làm tăng mạnh số lượng tinh trùng, tăng tỷ lệ tinh trùng sống, tăng mạnh tỷ lệ tinh trùng có hình dạng bình thường ( $p < 0,05$ ). Thuốc có tác dụng kích thích sinh tinh là do đã làm giảm nồng độ FSH, LH ở những bệnh nhân trước đó tăng cao trên mức sinh lý. Đồng thời, sau điều trị nồng độ testosterone huyết thanh cao hơn nồng độ testosterone trước điều trị, đặc biệt ở những bệnh nhân mà mức testosterone trước điều trị thấp dưới mức sinh lý thì sự tăng có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ ). Nồng độ testosterone huyết thanh tăng cao là do Hồi xuân hoàn tác động trực tiếp làm tăng hoạt động của tế bào Leydig mà không có sự tăng sinh số lượng tế bào [6].

Viên nang Khang bảo tử (Hồi xuân hoàn) có nguồn gốc từ bài Hữu quy âm gia vị và hiện nay, ở Trung Quốc cũng như Việt Nam các thầy thuốc lâm sàng vẫn dùng bài Hữu quy âm để chữa chứng thận dương hư, lệch giác giao đở bồi bổ cơ thể [53]. Các vị thuốc thực địa, hoài sơn, sơn thù, kỷ tử, lệch giác có chứa acid amin, chất béo, chất đường, vitamin là những yếu tố cần thiết cho việc tăng sinh biểu mô tinh và tăng tạo tinh trùng. Các yếu tố vi lượng như Zn, Mg, Cu cũng như các vitamin C, E được xếp vào nhóm các chất antioxidant. Zn gắn với các men mang kim loại, hệ men này có tác dụng tới quá trình sinh

tổng hợp protein và tăng sinh năng lượng. Trong kỹ tử có chứa các yếu tố vi lượng (Ca, P, Fe, Zn) nên có tác dụng thúc đẩy hoạt động các men làm tăng tổng hợp protein, đặc biệt kẽm có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng. Khi thiếu hụt kẽm có thể làm suy giảm sản xuất tinh trùng hoặc làm ngưng trệ quá trình sinh tinh. Liu R.Z. và cs (2010) cho thấy khói thuốc lá có ảnh hưởng đến các thông số của tinh trùng và khi hút thuốc sẽ làm giảm nồng độ kẽm trong tinh dịch, từ đó gây ảnh hưởng đến chất lượng và số lượng tinh trùng [20]. Aydemir B. và cs (2006) cho thấy Cu và Fe có thể là trung gian về tác động của oxy hóa và đóng vai trò thiết yếu trong quá trình sinh tinh và vô sinh nam [19]. Các hoạt chất trong phụ tử chế, thực địa, đỗ trọng có tác dụng làm tăng nhịp tim, tăng sức co bóp cơ tim, làm giãn mạch gây xung huyết, từ đó tăng lượng máu đến tinh hoàn [6].

Một số vị thuốc trong bài cũng được các tác giả gia giảm nghiên cứu có tác dụng lên quá trình sinh tinh ở thực nghiệm và bệnh nhân suy giảm sinh tinh. Xue – you HE. và cs (2012) nghiên cứu hiệu quả của viên nang Hữu quy hoàn và viên Ngũ tử diễm tông ở bệnh nhân thiếu tinh. Kết quả cho thấy: tỷ lệ tinh trùng sống, tinh trùng di động tiến tới cao hơn sau điều trị ở cả hai nhóm, trong đó nhóm dùng Hữu quy hoàn cao hơn nhóm dùng Ngũ tử diễm tông [43]. Jinju W. và cs (2014) nghiên cứu hiệu quả của viên nang Hữu quy hoàn kết hợp với uống Levocarnitine ở bệnh nhân thiếu tinh cho kết quả: sau điều trị mật độ, độ di động, tỷ lệ tinh trùng sống đều tăng khi dùng đơn lẻ Hữu quy hoàn và khi điều trị kết hợp, nhưng tăng nhiều hơn ở nhóm kết hợp cả hai chế phẩm trên ( $p < 0,05$ ) [44]. Zhichao Z. và cs (2015) cho kết quả: mật độ tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới, tỷ lệ tinh trùng sống cao hơn có ý nghĩa ở nhóm điều trị kết hợp hai chế phẩm Ngũ tử diễm tông hoàn và Hữu quy hoàn ( $p < 0,05$ ) [45]. Yi – min X. và cs (2018) nghiên cứu hiệu quả của Hữu quy hoàn lên quá trình sinh tinh ở chuột thể thận dương hư cho thấy thuốc làm tăng kích thước mào tinh, tăng tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới và tăng nồng độ testosterone [47].

Như chúng ta đã biết, quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn được đánh giá dựa vào điểm Johnsen và các tế bào biểu mô tinh. Theo kết quả bảng 3.32 cho thấy số lượng tế bào biểu mô tinh ở nhóm 1 có xu hướng cao hơn so với nhóm 2, riêng tinh bào cao hơn có ý nghĩa ( $p < 0,01$ ); tất cả các tế bào của biểu mô tinh cũng như điểm Johnsen ở nhóm 1 cao hơn so với nhóm 3, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$ . Điều này chứng tỏ quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn xảy ra mạnh nhất ở nhóm 1. Như vậy thuốc đã được chứng minh cải thiện quá trình sinh tinh, làm tăng số lượng tế bào dòng tinh.

Với các căn cứ trên có thể thấy viên nang Khang bảo tử giúp cải thiện quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn, làm tăng cơ hội thu được tinh trùng ở những bệnh nhân suy giảm sinh tinh. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân NOA, để thực sự đánh giá về hiệu quả của thuốc, cần thời gian điều trị kéo dài hơn vì những bệnh nhân này thường có tổn thương tinh hoàn trầm trọng.

Bệnh nhân nhóm 2 được điều trị bằng kẽm và vitamin E ít nhất trong 3 tháng. Tình trạng mất cân bằng oxy hóa và tổn thương DNA đóng vai trò quan trọng trong nguyên nhân gây vô sinh nam giới. Việc điều trị để tái tạo cân bằng oxy hóa rất quan trọng do hai lý do: thứ nhất là tinh trùng rất nhạy cảm với tình trạng mất cân bằng oxy hóa; thứ hai là do đặc điểm cấu tạo tế bào chất của tinh trùng không có khả năng hồi phục các tổn thương DNA như những tế bào khác. Việc điều trị antioxidant nhằm mục đích tái lập cân bằng và giảm thiểu những bất lợi của OS lên tinh trùng là phù hợp. Các chất antioxidant có thể có tác động làm sạch và loại trừ tác động của ROS thông qua việc ức chế sự hình thành và đối kháng với các tác động của ROS. Việc sử dụng antioxidant có thể có tác động cải thiện số lượng và chất lượng tinh trùng. Các antioxidant được sử dụng phổ biến gồm: vitamin C, vitamin E, kẽm, selenium, acid folic, carnitine, astaxanthin, N – acetyl cysteine, Glutathion, L – arginin [104]. Ross C. và cs (2010) phân tích kết quả 7 nghiên cứu cho thấy antioxidant đường uống làm giảm rõ rệt OS và tổn thương DNA tinh trùng [18]. Gharagozloo P. và cs (2011)



phân tích kết quả của 20 nghiên cứu đánh giá hiệu quả của antioxidant đều cho kết quả tương tự [17].

Mặc dù các nghiên cứu về vai trò của antioxidant cho thấy hiệu quả ở bệnh nhân suy giảm sinh tinh nhưng chưa có một nghiên cứu nào trên những bệnh nhân vô tinh. Tuy nhiên, với các bằng chứng về vai trò của các chất antioxidant sẽ là cơ sở cho chúng tôi bổ sung cho bệnh nhân với hi vọng cải thiện quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn. Thực tế trong nghiên cứu cho thấy, các bệnh nhân nhóm 2 có điểm Johnsen và số tượng tế bào biểu mô tinh cao hơn nhóm 3, nhưng sự khác biệt chỉ có ý nghĩa thống kê đối với điểm Johnsen, tế bào Sertoli, tinh nguyên bào, tinh tử và tinh trùng ( $p < 0,05$  và  $p < 0,001$ ), không có sự khác biệt đối với tinh bào ( $p > 0,05$ ). Tế bào Sertoli đã được chứng minh có vai trò quan trọng trong quá trình sinh. Tế bào Sertoli giúp bảo vệ, dinh dưỡng, điều hòa quá trình sinh tinh. Với các kết quả về sự biến đổi mô học bên trong tinh hoàn có thể giải thích phần nào tỷ lệ thu tinh trùng ở nhóm 2 cao hơn nhóm 3. Tuy nhiên, đối với những bệnh nhân NOA, cần có các nghiên cứu với thời gian dùng thuốc kéo dài hơn, cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá về hiệu quả thực sự của thuốc.

#### ***4.4.2. Liên quan một số yếu tố tới thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc***

##### ***4.4.2.1. Liên quan giữa tuổi, BMI, thời gian vô sinh***

Hầu hết các nghiên cứu đều không tìm thấy mối liên quan giữa tuổi với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh mặc dù tuổi càng cao thì quá trình sinh tinh càng giảm [71], [77]. Karamazak S. và cs (2018) cho kết luận tương tự ở bệnh nhân NOA [105].

Béo phì và chỉ số BMI tăng thường liên quan đến chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng tăng. Điều này có thể làm cho tỷ lệ thu tinh trùng bị giảm. Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi, BMI không có sự khác biệt giữa hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tinh trùng ở các bệnh nhân NOA ( $p > 0,05$ ) (bảng 3.35).

Nhiều nghiên cứu cũng đồng quan điểm này. Iwatsuki S. và cs (2017) cho thấy tỷ lệ thu tinh trùng bằng micro TESE ở những nam giới có BMI  $\geq 25$  tương đương với những nam giới có chỉ số BMI  $< 25$  [106]. Karamazak S. và cs (2018) cho thấy không có mối liên quan giữa BMI với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA [105].

Nghiên cứu không thấy có mối liên quan giữa thời gian vô sinh với khả năng thu được tinh trùng ( $p > 0,05$ ). Tuy nhiên, xét trên 53 bệnh nhân thu được tinh trùng thì số bệnh nhân có thời gian vô sinh  $< 5$  năm thu được tinh trùng là nhiều nhất (32 trường hợp) và số bệnh nhân có thời gian vô sinh từ 10 năm trở lên thu được tinh trùng thấp nhất (3 trường hợp). Có thể lý giải kết quả này là do thời gian vô sinh càng lâu, tuổi bệnh nhân càng tăng sẽ ảnh hưởng phần nào tới chức năng tinh hoàn và tăng nguy cơ bệnh lý kèm theo. Vì vậy cần tư vấn cho người bệnh đi khám, phát hiện và điều trị sớm.

#### 4.4.2.2. Liên quan giữa thể tích tinh hoàn (P), (T) với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc

Trong nghiên cứu này, kích thước tinh hoàn 2 bên không đồng đều, đôi khi có gặp trường hợp tinh hoàn ản. Qua kết quả ở bảng 3.36 và biểu đồ 3.4 chúng tôi thấy có mối liên quan giữa thể tích hoàn với tỷ lệ thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE ở bệnh nhân NOA. Chúng tôi tìm được điểm cắt của thể tích tinh hoàn phải và trái là 5,5mL. Cụ thể: với tinh hoàn (P), thể tích tinh hoàn  $\geq 5,5$ mL thì khả năng tìm thấy tinh trùng gấp 5,01 lần so với những bệnh nhân có thể tích  $< 5,5$ mL ( $p < 0,001$ ) và 95%CI là 2,16 – 11,64; tinh hoàn (T): thể tích tinh hoàn  $\geq 5,5$ mL thì khả năng tìm thấy tinh trùng gấp 5,81 lần so với những bệnh nhân có thể tích  $< 5,5$ mL ( $p < 0,001$ ) và 95%CI là 2,42 – 12,97.

Flannigan F. và cs (2017) dựa vào nồng độ FSH và thể tích tinh hoàn để tiên lượng nguyên nhân gây vô tinh cũng như đưa ra khuyến cáo về kỹ thuật thu tinh trùng [2]. Nhiều nghiên cứu khẳng định thể tích tinh hoàn không có giá trị tiên lượng về tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA. Li H. và cs (2018) trong

một phân tích cộng gộp với 1764 bệnh nhân NOA cho thấy thể tích tinh hoàn có giá trị tiên lượng thấp tới tỷ lệ thu tinh trùng [107]. Guneri C. và cs (2016), Caroppo E. và cs (2017), Eken A. và cs (2018) không thấy có sự khác biệt [75], [77], [89]. Thậm chí Bryson C.F. và cs (2014) nghiên cứu 1127 bệnh nhân NOA được thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE cho tỷ lệ thu tinh trùng ở nhóm có thể tích tinh hoàn  $\leq 2\text{mL}$ , từ 2 – 10mL và  $\geq 10\text{mL}$  tương ứng là 55%; 56% và 55%. Điều này chứng tỏ thể tích tinh hoàn không ảnh hưởng đến kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA [108]. Cetinkaya M. và cs (2015) tìm được điểm cắt tốt nhất của thể tích tinh hoàn giữa nhóm tìm thấy tinh trùng và không tìm thấy tinh trùng ở bệnh nhân NOA là 10mL với độ nhạy là 77,8%, độ đặc hiệu là 49% với  $p = 0,002$  và diện tích đường cong (AUC) là 0,66 [90]. Karamazak S. và cs (2018) tìm điểm cắt của thể tích tinh hoàn là 15,5mL, tuy nhiên không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ thu tinh trùng ở nhóm có thể tích trên và dưới điểm cắt ( $p = 0,402$ ) [105].

Như vậy, với kết quả trên cho thấy mặc dù thể tích tinh hoàn hai bên đều có mối liên quan đến tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA, tuy nhiên giá trị tiên lượng là thấp.

#### 4.4.2.3. Liên quan giữa nội tiết với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc

##### \* FSH

Kết quả từ bảng 3.35 cho thấy, FSH ở nhóm không tìm được tinh trùng cao hơn nhiều so với nhóm tìm thấy tinh trùng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,01$ . Chúng tôi cũng tìm được điểm cắt của FSH là 13,41mIU/mL với độ nhạy là 74,7%, độ đặc hiệu là 58,5% và diện tích đường cong là 0,666. Những bệnh nhân có FSH  $< 13,41\text{mIU/mL}$  có cơ hội tìm thấy tinh trùng gấp 3,89 lần những bệnh nhân có FSH  $\geq 13,41\text{mIU/mL}$  với  $p < 0,001$  và 95% CI là 1,86 – 8,15 (bảng 3.37 và biểu đồ 3.5). Như vậy, khi nồng độ FSH càng cao thì tỷ lệ tìm thấy tinh trùng càng giảm. Tuy nhiên vẫn gặp bệnh nhân có FSH rất

cao là 40,79mIU/mL thu được tinh trùng, ngược lại có những bệnh nhân FSH bình thường không tìm được tinh trùng. Qua kết quả trên chúng tôi thấy, có mối liên quan giữa FSH với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh NOA. Kết quả này phù hợp với nghiên cứu của Bonarriba C.R. và cs (2013) [101]. Li H. và cs (2018) trong một phân tích cộng gộp với 5 nghiên cứu, 1261 bệnh nhân NOA cho thấy có rất nhiều giá trị điểm cắt của nồng độ FSH được tìm thấy là 15mIU/mL, 24mIU/mL và 45mIU/mL [107]. Cetinkaya M. và cs (2015) tìm được điểm cắt của FSH là 15mIU/mL với độ nhạy là 75%, độ đặc hiệu là 51,2%, diện tích đường cong là 0,656 [90]. Như vậy, điểm cắt còn khác nhiều giữa các nghiên cứu. Điều này chứng tỏ, giá trị tiên lượng của điểm cắt FSH với tỷ lệ thu tinh trùng là thấp. Yildirim M.E. và cs (2014) nhận xét có sự khác biệt về tỷ lệ thu tinh trùng ở 2 nhóm có FSH trên và dưới 15mIU/mL (66,1% và 43%,  $p < 0,05$ ) [109]. Như vậy, với các nghiên cứu trên cho thấy FSH có vai trò trong tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA. Tuy nhiên, theo Caroppo E. và cs (2017), Eken A. và cs (2018) và Pavan – Jukic D. và cs (2019) cho rằng tỷ lệ thu tinh trùng không phụ thuộc vào nồng độ FSH [71], [75], [89]. Li H. và cs (2018) cho kết quả: nồng độ FSH có giá trị tiên lượng rất thấp tới tỷ lệ thu tinh trùng [107]. Thậm chí Ramasamy R. và cs (2009) nghiên cứu 792 bệnh nhân NOA được làm micro TESE cho kết quả những bệnh nhân có FSH > 15IU/mL có tỷ lệ thu tinh trùng cao hơn ở nhóm có FSH < 15IU/mL (60 – 67% so với 51%, với  $p < 0,05$ ) [110].

Như vậy, nồng độ FSH có liên quan đến tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA trong nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu cho thấy giá trị tiên lượng của FSH là không cao. Cần nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và sử dụng nhiều yếu tố kết hợp để làm tăng giá trị của các yếu tố tiên lượng tới hiệu quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh.

\* LH

Qua bảng 3.35, 3.37 và biểu đồ 3.5 cho thấy có sự khác biệt về nồng độ LH ở hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tinh trùng ( $p < 0,05$ ). Chúng tôi tìm thấy điểm cắt của LH là 7,64mIU/mL, cụ thể những bệnh nhân có LH  $< 7,64$ mIU/mL có tỷ lệ thu tinh trùng cao gấp 2,99 lần so với nhóm bệnh nhân có LH  $\geq 7,64$ mIU/mL với 95%CI là 1,45 – 6,17.

Một số nghiên cứu trên những bệnh nhân NOA cũng có quan điểm trái ngược nhau. Cissen M. và cs (2016) nghiên cứu 1371 bệnh nhân NOA được thực hiện TESE, cho kết quả có mối liên quan giữa tuổi cao, testosterone cao, LH và FSH thấp tới tỷ lệ thu tinh trùng [111]. Guneri C. và cs (2016) cho thấy nhóm thu được tinh trùng có nồng độ LH thấp hơn so với nhóm không thu được tinh trùng ( $p < 0,01$ ) [77]. Cetinkaya M. và cs (2015) nghiên cứu 191 bệnh nhân NOA được thực hiện micro TESE tìm được điểm cắt của LH là 7,5mIU/mL với độ nhạy là 63,1%, độ đặc hiệu là 63,9%, diện tích đường cong là 0,67 [90]. Tuy nhiên, Mitchell V. và cs (2010) cho kết luận không có sự khác biệt về nồng độ LH ở hai nhóm thu được tinh trùng và không thu được tinh trùng ở bệnh nhân NOA ( $p > 0,05$ ) [100].

Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi đều cho thấy có mối liên quan về nồng độ LH ở bệnh nhân NOA với tỷ lệ thu tinh trùng. Tuy nhiên, cùng với các nghiên cứu trên thế giới cho thấy, nồng độ LH có giá trị tiên lượng thấp đối với tỷ lệ thu tinh trùng.

#### \* Testosterone

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ testosterone với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA. Biểu đồ 3.6 cho thấy điểm cắt của testosterone là 3,02ng/mL với độ nhạy 86,8%, độ đặc hiệu 46,8% và diện tích đường cong là 0,647. Những bệnh nhân có nồng độ testosterone  $\geq 3,02$ ng/mL có cơ hội thu tinh trùng gấp 5,79 lần những bệnh nhân có testosterone  $< 3,02$ ng/mL với  $p < 0,001$  và 95%CI là 2,33 – 14,38 (bảng 3.37). Hầu hết các nghiên cứu đều cho kết luận: xét nghiệm nồng độ testosterone trong máu trước

khi thực hiện kỹ thuật thu tinh trùng ít giá trị trong việc tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng [71], [77]. Eken A. và cs (2018) nghiên cứu 145 bệnh nhân NOA cho kết quả không có sự khác biệt về nồng độ testosterone trong máu ở hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tinh trùng bằng kỹ thuật micro TESE [75]. Tuy nhiên, Mehmood S. và cs (2019) nghiên cứu 264 bệnh nhân NOA cho kết quả: tỷ lệ thu tinh trùng bằng phương pháp micro TESE cao hơn ở nhóm có nồng độ testosterone > 10nmol/L so với nhóm < 10nmol/L (tương ứng là 57,25% và 40,60%) [112]. Như vậy vai trò của testosterone trong tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng cũng rất thấp.

#### *4.4.2.4. Liên quan giữa AZF với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc*

Trong nghiên cứu của chúng tôi, với những bệnh nhân NOA, có 22 trường hợp bất thường AZF, trong đó bất thường AZFc có tỷ lệ tìm thấy tinh trùng cao nhất (6/8 trường hợp, chiếm 75%); bất thường AZFa không tìm thấy tinh trùng (1 trường hợp) (bảng 3.38). Kết quả này cũng phù hợp với nhiều nghiên cứu trên thế giới. Klami R. và cs (2018), Wosnitzer M. và cs (2014), Dabaj AA. và cs (2013) cho thấy tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân mất đoạn vùng AZFc là 57 – 72%, trong khi đó ở bệnh nhân mất đoạn vùng AZFa hoặc AZFb hoặc AZF phối hợp thì tỷ lệ thu tinh trùng cực thấp [113], [114], [115]. Guneri C. và cs (2016) báo cáo không thu được tinh trùng với trường hợp mất đoạn AZFa hoặc AZFbc, nhưng vẫn thu được tinh trùng ở bệnh nhân mất đoạn AZFb và AZFc [77]. Đồng thời, chúng tôi không thấy có sự khác biệt về AZF bình thường và AZF bất thường ở hai nhóm có và không có tinh trùng ở bệnh nhân NOA ( $p > 0,05$ ).

#### *4.4.2.5. Liên quan giữa mô bệnh học với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc*

Đánh giá tổn thương mô bệnh học tinh hoàn ở bệnh nhân vô tinh là một tiêu chí quan trọng tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng. Tournaye H. và cs (1997)

cho rằng: không có giá trị tiên đoán nào đủ mạnh trong việc tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng thành công ngoại trừ giải phẫu mô bệnh học tinh hoàn. Nhóm nghiên cứu khảo sát 395 mẫu sinh thiết với các yếu tố ảnh hưởng như FSH, thể tích tinh hoàn, giải phẫu bệnh... Kết quả cho thấy giải phẫu mô bệnh học là xét nghiệm tiên đoán khả năng thu nhận tinh trùng tốt nhất với độ nhạy 86% và độ chuyên biệt 93%, chính xác 0,87 [116]. Tỷ lệ thu tinh trùng còn phụ thuộc vào hình thái tổn thương mô bệnh học tinh hoàn. Đối với trường hợp HP thì tỷ lệ thu tinh trùng gần như 100% trong hầu hết các nghiên cứu, với các trường hợp còn lại, tỷ lệ thu tinh trùng sẽ thấp. Wosnitzer M. và cs (2014), Klami R. và cs (2018) cho thấy tỷ lệ thu tinh trùng bằng micro TESE ở bệnh nhân SCOS là 29% - 44%; với trường hợp MA từ 44% - 50% [113], [114]. Li H. và cs (2018) đã tổng hợp 19 bài báo nghiên cứu về yếu tố mô bệnh học trong việc tiên lượng tới tỷ lệ thu tinh trùng. Nghiên cứu đã chỉ ra rằng, mô bệnh học là yếu tố có giá trị tiên lượng tốt nhất, trong đó HP tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng cao, SCOS tiên lượng thấp hơn và với MA không có giá trị tiên lượng [107]. Eken A. và cs (2018) cho thấy tỷ lệ tìm thấy tinh trùng ở trường hợp HP, MA, Hyalin và SCOS là 96,5%; 42,1%; 35,3% và 29,1%; có sự khác biệt về mô bệnh học ở hai nhóm có và không có tinh trùng ( $p < 0,05$ ) [75].

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với các nghiên cứu trên. Trong 132 bệnh nhân NOA có sự khác biệt về các dạng tổn thương mô bệnh học ở hai nhóm có và không có tinh trùng ( $p < 0,001$ ). Khi so sánh về tỷ lệ thu tinh trùng ở từng loại tổn thương mô bệnh học cho thấy, tỷ lệ tìm thấy tinh trùng ở các trường hợp HP, MA, SCOS và Hyalin lần lượt là 90,91%; 55,55%; 32,91% và 13,33% (biểu đồ 3.7). Một số tác giả cho rằng mô bệnh học trước phẫu thuật không có giá trị tiên lượng tỷ lệ thu tinh trùng [117].

Hầu hết các nghiên cứu đều kết luận rằng: không có một yếu tố đơn lẻ nào được sử dụng trên lâm sàng để tiên lượng sự thành công của micro TESE. Tuy nhiên khi tổng hợp cả ba yếu tố (nội tiết, thể tích tinh hoàn, mô bệnh học)

có thể giúp các nhà lâm sàng tiên lượng được tỷ lệ thu tinh trùng, đặc biệt là mô bệnh học.

*4.4.2.6. Liên quan giữa đường kính ống sinh tinh, chiều dày vỏ xơ, điểm Johnsen đến tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc*

– Đường kính ống sinh tinh: có sự khác biệt giữa hai nhóm có và không có tinh trùng với  $p < 0,001$ . Đồng thời chúng tôi thấy có mối liên quan giữa đường kính ống sinh tinh bình thường với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA (bảng 3.39 và 3.40).

– Chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh: số lượng ống sinh tinh có chiều dày vỏ xơ bình thường rất thấp (60 ống) và 80% tìm thấy tinh trùng; trong khi đó chỉ có 39,22% ống có chiều dày vỏ xơ bất thường tìm thấy tinh trùng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,001$  (bảng 3.40). Như vậy, có mối liên quan giữa chiều dày vỏ xơ với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA.

– Điểm Johnsen: những bệnh nhân có điểm Johnsen  $\geq 8$  là những trường hợp tìm thấy tinh trùng trong biểu mô tinh. Kết quả cho thấy có mối liên quan giữa điểm Johnsen  $\geq 8$  với khả năng thu tinh trùng ở bệnh nhân NOA ( $p < 0,001$ ) (bảng 3.41).

*4.4.2.7. Liên quan giữa các tế bào biểu mô tinh với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc*

Kết quả từ bảng 3.42 cho thấy có sự khác biệt về số lượng tế bào dòng tinh ( $p < 0,001$ ), nhưng không có sự khác biệt về tế bào Sertoli giữa hai nhóm tìm thấy và không tìm thấy tinh trùng ( $p > 0,05$ ).



## NHỮNG HẠN CHẾ CỦA LUẬN ÁN

Đây là nghiên cứu thực nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng, vì vậy để đánh giá chính xác hiệu quả của thuốc cần có nghiên cứu so sánh trước sau. Tuy nhiên, điều này thực sự là một khó khăn cho nghiên cứu.

Những bệnh nhân vô tình thường có nguyên nhân tổn thương nặng nề, thời gian vô tình kéo dài nên việc dùng thuốc 3 tháng có thể chưa đủ để đánh giá hiệu quả của thuốc.

Do kinh phí làm tiêu bản siêu cấu trúc hạn chế nên số lượng mẫu còn ít (13 mẫu) nên chưa đại diện được kết quả nghiên cứu.

Chưa đánh giá được tỷ lệ có thai sau khi dùng thuốc.

## KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 198 bệnh nhân vô tinh và được chia đều làm 3 nhóm, trong đó có 66 bệnh nhân được uống Khang bảo tử, chúng tôi thu được kết quả sau:

### **2. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc tinh trùng, ống sinh tinh bệnh nhân vô tinh sau uống Khang bảo tử**

#### ***1.1. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc tinh trùng bệnh nhân vô tinh sau uống Khang bảo tử***

– Đối với tinh trùng thu được từ mào tinh: trung vị mật độ tinh trùng là 10 triệu/mL, nhỏ nhất là 0,5 triệu/mL và lớn nhất là 100 triệu/mL, trong đó có đến 48,0% bệnh nhân có mật độ  $\geq 15$  triệu/mL; tỷ lệ tinh trùng dị dạng cao, tinh trùng sống và khả năng di động tinh trùng kém.

– Đối với tinh trùng thu được từ tinh hoàn: trung vị mật độ tinh trùng là 2 triệu/mL, nhỏ nhất là 0,5 triệu/mL và lớn nhất là 30 triệu/mL; có sự khác biệt về mật độ tinh trùng ở nhóm uống Khang bảo tử so với nhóm không điều trị ( $p < 0,01$ ); chỉ có 10,53% bệnh nhân có mật độ  $\geq 15$  triệu/mL; tỷ lệ tinh trùng dị dạng và tinh trùng bất động cao; tỷ lệ tinh trùng sống thấp.

– Khi quan sát dưới kính hiển vi điện tử cho thấy, thường gặp là tinh trùng bất thường đầu với đặc điểm chất nhiễm sắc tụ đặc không đồng nhất, phần cổ bào tương dày, ty thể ở đuôi mất các nếp gấp.

#### ***1.2. Đặc điểm hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân vô tinh sau uống Khang bảo tử***

– Biểu mô ống sinh tinh tổn thương khá trầm trọng với các biểu hiện lớp vỏ xơ dày lên, kích thước ống sinh tinh teo nhỏ, biểu mô ống sinh tinh phổ biến ở 4 hình thái là hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (60,98%), dừng sinh tinh nửa chừng (19,51%), suy giảm sinh tinh (12,20%) và ống sinh tinh hyalin hóa (7,32%).

– **Khang bảo tử làm tăng số lượng các tế bào dòng tinh so với nhóm không điều trị ( $p < 0,001$ ) và tăng có ý nghĩa về số lượng tinh bào so với**

**nhóm điều trị bằng kẽm + vitamin E ( $p < 0,01$ ).** Những bệnh nhân được điều trị bằng kẽm + vitamin E làm tăng số lượng tinh nguyên bào, tinh tử, tinh trùng so với nhóm không điều trị ( $p < 0,001$  và  $p < 0,05$ ).

## **2. Kết quả thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh sau uống Khang bảo tử. Mối liên quan của một số yếu tố tới thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc**

– Kết quả thu tinh trùng bằng một trong hai phương pháp PESA/micro TESE ở bệnh nhân vô tinh sau uống Khang bảo tử là 66,67%; tỷ lệ này có sự khác biệt so với nhóm không điều trị ( $p < 0,05$ ).

– 46,34% bệnh nhân thu được tinh trùng bằng phương pháp micro TESE sau uống Khang bảo tử; tuy nhiên không có sự khác biệt so với nhóm bệnh nhân được điều trị bằng kẽm + vitamin E cũng như nhóm không điều trị ( $p > 0,05$ ).

– Có mối liên quan giữa thể tích tinh hoàn, FSH, LH, testosterone với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc: điểm cắt của thể tích tinh hoàn là 5,5mL; FSH là 13,41mIU/mL; LH là 7,64mIU/mL; testosterone là 3,02ng/mL.

– Có mối liên quan giữa đặc điểm mô bệnh học, đường kính ống sinh tinh bình thường, chiều dày vỏ xơ ống sinh tinh bình thường, điểm Johnsen và số lượng tế bào biểu mô tinh với tỷ lệ thu tinh trùng ở bệnh nhân vô tinh không do tắc.

## **KHUYẾN NGHỊ**

Có thể lựa chọn viên nang Khang bảo tử để điều trị cho các bệnh nhân vô tinh trước khi can thiệp thủ thuật tìm tinh trùng tại mào tinh hoặc tinh hoàn.

Cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn, thời gian dùng thuốc dài hơn để đánh giá về hiệu quả của viên nang Khang bảo tử.

Nghiên cứu tỷ lệ có thai và theo dõi những em bé được sinh ra từ tinh trùng của những bệnh nhân vô tinh được điều trị bằng viên nang Khang bảo tử.

Theo dõi, đánh giá chức năng của tinh hoàn ở những bệnh nhân vô tinh không do tắc sau khi được thực hiện kỹ thuật micro TESE.

## **DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN**

1. **Quách Thị Yến, Quãn Hoàng Lâm, Trịnh Quốc Thành, Đoàn Minh Thụy, Vũ Thị Hảo** (2020). Tác dụng của viên nang Hồi xuân hoàn đến hiệu quả thu tinh trùng và hình thái cấu trúc tinh trùng thu được bằng phương pháp micro TESE ở bệnh nhân vô tinh không do tắc. *Tạp chí Y dược học quân sự*, 45(6):15 – 22.
2. **Quách Thị Yến, Quãn Hoàng Lâm, Trịnh Quốc Thành, Nguyễn Huyền Trang, Vương Mai Linh** (2020). Đặc điểm tinh trùng thu được từ mào tinh ở bệnh nhân vô tinh do tắc. *Tạp chí Y học Việt Nam*, 493(1):160 – 163.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2017). Bệnh vô sinh tại Việt Nam đang gia tăng. *Tạp chí Y học thực hành*, 12(1064): 1 - 2.
2. Flannigan R., Bach P.V., Schlegel P.N. (2017). Microdissection testicular sperm extraction. *Transl Androl Urol.*, 6(4):745–752.
3. Trần Thị Phương Mai và cs (2007). *Hiếm muộn - Vô sinh và kỹ thuật hỗ trợ sinh sản*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (2013). *Nội tiết sinh sản*, 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
5. Zhou S.H., Deng Y.F., Weng Z.W., et al. (2019). Traditional Chinese Medicine as a remedy for male infertility: A Review. *World J Mens Health.*, 37(2):175–185.
6. Đoàn Minh Thụy (2010). *Nghiên cứu tính an toàn và hiệu quả của bài thuốc “Hồi xuân hoàn” trong điều trị bệnh nhân bị suy giảm tinh trùng*, Luận án tiến sĩ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Trịnh Bình (2015). *Mô - phôi phần mô học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
8. Skinner M.K., Griswold M.D. (2004). *Sertoli Cell Biology*, Elsevier Academic Press, Washington.
9. Nguyễn Đình Tảo (2018). *Mô phôi ứng dụng trong hỗ trợ sinh sản*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
10. WHO (2010). *WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen*, 5<sup>th</sup> ed., Geneva, Switzerland.
11. Cerilli L.A., Kuang W., Rogers D. (2010). A practical approach to testicular biopsy interpretation for male infertility. *Arch Pathol Lab Med.*, 134:1197 – 1204.

12. Shiraishi K., Matsuyama H. (2017). Gonadotropin actions on spermatogenesis and hormonal therapies for spermatogenic disorders. *Endocrine J.*, 64(2):123–131.
13. Shiraishi K., Ohmi C., Shimabukuro T., et al. (2012). Human chorionic gonadotrophin treatment prior to microdissection testicular sperm extraction in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.*, 27(2):331–339.
14. Hussein A., Ozgok Y., Ross L., et al. (2012). Optimization of spermatogenesis–regulating hormones in patients with non–obstructive azoospermia and its impact on sperm retrieval: a multicentre study. *BJU Inter.*, 111:E110–E114.
15. Shinjo E., Shiraishi K., Matsuyama H. (2013). The effect of human chorionic gonadotropin–based hormonal therapy on intratesticular testosterone levels and spermatogonial DNA synthesis in men with non-obstructive azoospermia. *Andrology.*, 1:929–935.
16. Aydos K., Unlu C., Demirel L.C., et al. (2003). The effect of pure FSH administration in non–obstructive azoospermic men on testicular sperm retrieval. *European J Obstetrics & Gynecology and Reprod Bio.*, 108(1):54–58.
17. Gharagozloo P., Aitken R.J. (2011). The role of sperm oxidative stress in male infertility and the significance of oral antioxidant therapy. *Hum Reprod.*, 26(7):1628–1640.
18. Ross C., Morriss A., Khairy M., et al. (2010). A systematic review of the effect of oral antioxidants on male infertility. *Reprod BioMed Online*, 20(6):711–723.
19. Aydemir B., Kiziler A.R., Onaran I., et al. (2006). Impact of Cu and Fe concentrations on oxidative damage in male infertility. *Biol Trace Element Res.*, 112:193–203.

20. Liu R.Z., Gao J.C., Zhang H.G., et al. (2010). Seminal plasma zinc level may be associated with the effect of cigarette smoking on sperm parameters. *J Int Med Res.*, 38:923–928.
21. Shah R. (2011). Surgical sperm retrieval: Techniques and their indications. *Indian J Urol.*, 27(1):102–109.
22. Esteves S.C., Miyaoka R., Orosz JE., et al. (2013). An update on sperm retrieval techniques for azoospermic males. *Clinics.*, 68(S1):99–110.
23. 徐福松. (2012). 男科临证指要. 人民卫生出版社, 北京.  
Tù Phúc Tùng (2012). *Nam khoa lâm chứng chỉ yếu*, Nhà xuất bản vệ sinh nhân dân, Bắc Kinh.
24. 宾彬., 郑泽棠. (2012). 男科学. 广东高等教育出版, 广州.  
Tân Bân, Trịnh Trạch Đường (2012). *Nam khoa học*, Nhà xuất bản giáo dục cao cấp Quảng Đông, Quảng Châu.
25. 訾红霞, 朱庆国, 刘湘芸 (2004). 无精症的辨证论治体会. 内蒙古中医, 6:6–7.  
Cảnh Hồng Hà, Chu Khánh Quốc, Lưu Thương Vân (2004). Kinh nghiệm biện chứng luận trị chứng vô tinh. *Trung Y Dược Nội Môn*, 6, 6–7.
26. Luo Q., Li.Z., Huang X., et al. (2006). Lycium barbarum polysaccharides: protective effects against heat-induced damage of rat testes and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced DNA damage in mouse testicular cells and beneficial effect on sexual behavior and reproductive function of hemicastrated rats. *Life Sciences.*, 79(7):613–621.
27. Gauthaman K., Ganesan A.P. (2008). The hormonal effects of Tribulus terrestris and its role in the management of male erectile dysfunction – an evaluation using primates, rabbit and rat. *Phytomedicine.*, 15:44–54.
28. Yang J., Wang Y., Bao Y., et al. (2008). The total flavones from Semen cuscutae reverse the reduction of testosterone level and the expression of androgen receptor gene in kidney–yang deficient mice. *J Ethnopharmacology.*, 119:166–171.



29. Rebourcet D., Darbey A., Monteiro A., et al. (2017). Sertoli cell number defines and predicts germ and Leydig cell population sizes in the adult mouse testis. *Endocrinology.*, 1–33.
30. Wang J., Zhao S., Luo L., et al. (2019). Shengjing capsule improves spermatogenesis through upregulating integrin  $\alpha 6/\beta 1$  in the NOA rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Med.*, 1–11.
31. Gu Y., Zhang X., Sun D., et al. (2015). The stimulative effect of Yangjing capsule on testosterone synthesis through Nur77 Pathway in Leydig cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Med.*, 1–8.
32. Ya-ping X., Bao-xing L., Xiu-ping Z., et al. (2014). A Chinese herbal formula, Wuzi Yanzong Pill, improves spermatogenesis by modulating the secretory function of Sertoli cells. *Chin J Integr Med.*, 20(3):194–199.
33. Nan Y., Zhang X., Yang G., et al. (2012). Icaritin stimulates the proliferation of rat Sertoli cells in an ERK1/2-dependent manner in vitro. *Andrologia.*, 1–8.
34. Wu Z.Q., Chen D.L., Lin F.H., et al. (2015). Effect of bajijiasu isolated from *Morinda officinalis* F. C. how on sexual function in male mice and its antioxidant protection of human sperm. *J Ethnopharm.*, 164:283–292.
35. Meng X., Lindahl M., Hyvonen M.E., et al. (2000). Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF. *Science.*, 287:1489–1493.
36. Parekh P.A., Garcia T.X., Hofmann M.C. (2019). Regulation of GDNF expression in Sertoli cells. *Society for Reprod and Fertil.*, 157:R95–R107.
37. Yang W.M., Kim H.Y., Park S.Y., et al. (2010). *Cynomorium songaricum* induces spermatogenesis with glial cell-derived neurotrophic factor (GDNF) enhancement in rat testes. *J Ethnopharmacology.*, 128:693–696.
38. Zhao M., Chan C.P.S., Cheung C.W.C., et al. (2019). A double-blinded, randomized placebo-controlled trial on the effect of traditional Chinese medicine formula Wuzi Yanzong pill on improving semen qualities in men with suboptimal parameters. *Trials.*, 20(540):1–7.

39. Yang Z., Zhang X., Chen Z., et al. (2019). Effect of Wuzi Yanzong on reproductive hormones and TGF- $\beta$ 1/Smads signal pathway in rats with oligoasthenozoospermia. *Evidence-Based Complementary and Alternative Med.*, 1–13.
40. Tempest H.G., Homa S.T., Routledge E.J., et al. (2008). Plants used in Chinese Medicine for the treatment of male infertility possess antioxidant and anti-oestrogenic activity. *Systems Bio in Reprod Med.*, 54:185–195.
41. Shi G.J., Zheng J., Wu J., et al. (2017). Beneficial effects of Lycium barbarum polysaccharide on spermatogenesis by improving antioxidant activity and inhibiting apoptosis in streptozotocin-induced diabetic male mice. *Food and Function.*, 1–37.
42. Xiangning L., Wenjuan W., Bo Y., et al. (2011). Effect of Wuzi Yanzong Pill in improving sperm quality of patients with obstructive azoospermia after transurethral resection of ejaculatory ducts. *Modern J Intergrated Trad Chinese and Western Med.*, 20(18):2219–2220.
43. Xue-you HE., Yi-guang W.U., Chun-yang W., et al. (2012). Clinical efficacy of Yougui capsules and Wuziyanzong pills on oligoasthenospermia. *National J Androl.*, 18(3):281–283.
44. Jinju W., Yongsheng L., Qiuying Z. (2014). Clinical observation on Yougui capsules combined with Levocarnitine oral liquid for 96 cases of oligoasthenospermia. *J Trad Chinese Med.*, 55(17):1493.
45. Zhichao Z., Jianming Z., Sihai S. (2015). Clinical observation of Wuzi Yanzong Wan combined with Yougui Wan for Asthenospermia. *J new Chinese Med.*, 47(12):79–82.
46. 刘伟., 黄晓朋., 安志涛 (2015). 中药加显微吻合术干预梗阻性无精子症 50 例的临床对比疗效观察. *内蒙古中医药*, 1:5–6.

- Lưu Vĩ, Hoàng Hiểu Minh, An Chí Đào (2015). Đánh giá hiệu quả lâm sàng của 50 bệnh nhân vô tinh do tắc bằng phương pháp y học cổ truyền kết hợp vi phẫu thuật. *Tạp chí Trung Y Dược Nội Mông*, 1, 5–6.
47. Yi-min X., Huan Y. (2018). Effects of Yougui wan on the spermatozoa of kidney-yang deficiency rat. *Pharm and Clin of Chinese Materia Med.*, 9(5):27–28.
48. 李群生, 周磊, 杨文涛 (2019). 中药桂红膏对梗阻性无精症显微输精管附睾吻合术后疗效观察. *中华男科学杂志*, 25(12):1147–1149.
- Lý Quân Sinh, Chu Lỗi và Dương Văn Đào (2019). Đánh giá tác dụng của Quế hồng cao kết hợp với phương pháp nối ống dẫn tinh trên bệnh nhân vô tinh do tắc. *Tạp chí Nam khoa Trung hoa*, 25(12), 1147–1149.
49. 曾宪乐 (2019). 益肾生精冲剂治疗睾丸性无精症的临床效果观察. *中医临床研究*, 11(1):73–74.
- Tăng Hiến Lạc (2019). Nghiên cứu hiệu quả lâm sàng của bài thuốc "Ích thận sinh tinh" trên bệnh nhân vô tinh. *Tạp chí Trung Y lâm sàng*, 11(1), 73–74.
50. Phan Hoài Trung (2004). *Nghiên cứu tính an toàn và tác dụng của bài thuốc "sinh tinh thang" đến số lượng, chất lượng tinh trùng*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
51. Đâu Xuân Cảnh (2007). *Nghiên cứu tác dụng của Hải mã và sâm Việt Nam lên hình thái-chức năng của tinh hoàn chuột cống trắng trưởng thành*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
52. Dương Thị Ly Hương (2012). *Nghiên cứu tác dụng lên chức năng sinh sản và độc tính của rễ bá bệnh thu hái tại Việt Nam trên động vật thực nghiệm*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
53. Trình Nhu Hải và Lý Gia Canh (2004). *Trung Quốc danh phương toàn tập*. Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.

54. Doan Minh Thuy., Truong Viet Binh., Quan Hoang Lam., et al. (2015). Studying the effects of Hoixuanhoan remedy for changes in function of local heating injured rat testes. *Integr Med Res.*, 42(144):60.
55. Doan Minh Thuy., Truong Viet Binh. (2017). Effects of Hoixuanhoan on sperm number and morphology in men with oligoteratozoospermia. *Integr Med Res.*, 1–6.
56. Franco G., Scarselli F., Casciani V., et al. (2016). A novel stepwise micro-TESE approach in non obstructive azoospermia. *BMC Urol.*, 16(20):1–8.
57. Dagli P., Jethava V., Sheth J. (2014). Orchidometer–useful office practice tool for assessment of male puberty. *NHL J Med Sciences.*, 3(2):58–63.
58. Schlegel P.N. (1999). Testicular sperm extraction: microdissection improves sperm yield with minimal tissue excision. *Hum Reprod.*, 14(1):131–135.
59. Verheyen G., Todorovic B.P., Tournaye H. (2017). Processing and selection of surgically-retrieved sperm for ICSI: a review. *Basic Clinical Androl.*, 27(6):1–10.
60. Alukal J. P., Khera M., Wheeler T.M. (2009). Testicular biopsy in male infertility evaluation. In: *Infertility in the Male*, Cambridge University Press, 4<sup>th</sup> ed, Washington.
61. Johnsen S.G. (1970). Testicular biopsy score count – A method for registration of spermatogenesis in human testes: normal values and results in 335 hypogonadal males. *Hormones.*, 1:2–25.
62. McVicar C.M., O’Neill D.A., McClure N., et al. (2005). Effects of vasectomy on spermatogenesis and fertility outcome after testicular sperm extraction combined with ICSI. *Hum Reprod.*, 20(10):2795–2800.
63. Nguyễn Kim Giao (2004). *Hiển vi điện tử truyền qua*, Nhà xuất bản Y học.
64. Reifsnnyder J.E., Ramasamy R., Hussein J., et al. (2012). Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol.*, 188(2):532–537.

65. Trịnh Thế Sơn (2011). *Nghiên cứu đặc điểm hình thái ống sinh tinh của bệnh nhân không có tinh trùng trong tinh dịch, đánh giá hiệu quả một số phương pháp hỗ trợ sinh sản*, Luận án Tiến sỹ Y học, Học viện Quân Y.
66. Manzoor M., Mohtasimbillah., Parvez S.N., et al. (2016). Histopathological patterns of testicular biopsy in male infertility in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan. *JBKMC.*, 1(1):42–45.
67. Cito G., Coccia M.E., Picone R., et al. (2018). Novel method of histopathological analysis after testicular sperm extraction in patients with nonobstructive and obstructive azoospermia. *Clin Exp Reprod Med.*, 45(4):170–176.
68. Hồ Sỹ Hùng (2013). *Nghiên cứu hiệu quả của phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn bằng tinh trùng lấy từ mào tinh trong điều trị vô sinh*, Luận án Tiến sỹ Y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
69. Hussein A. (2013). Evaluation of diagnostic testis biopsy and the repetition of testicular sperm extraction surgeries in infertility patients. *Fertil Steril.*, 100(1):88–93.
70. Hao L., Li Z.G., He H.G., et al. (2017). Application of percutaneous epididymal sperm aspiration in azoospermia. *European Review for Med and Pharm Sciences.*, 21:1032–1035.
71. Pavan–Jukic D., Stubljar D., Jukic T., et al. (2019). Predictive factors for sperm retrieval from males with azoospermia who are eligible for testicular sperm extraction (TESE). *Systems Bio in Reprod Med.*, 1–6.
72. Amer M., Ateyah A., Hany R., et al. (2000). Prospective comparative study between microsurgical and conventional testicular sperm extraction in non–obstructive azoospermia: follow-up by serial ultrasound examinations. *Hum Reprod.*, 15(3):653–656.
73. Nguyễn Thành Như (2013). *Nam khoa lâm sàng*, Nhà xuất bản tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh.

74. Liu W., Gao X., Ma G., et al. (2016). Correlation of genetic results with testicular histology, hormones and sperm retrieval in nonobstructive azoospermia patients with testis biopsy. *Androl.*, 1–11.
75. Eken A., Gulec F. (2018). Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE): predictive value of preoperative hormonal levels and pathology in non-obstructive azoospermia. *KJMS.*, 34:103–108.
76. Esteves S.C., Prudencio C., Seol B., et al. (2014). Comparison of sperm retrieval and reproductive outcome in azoospermic men with testicular failure and obstructive azoospermia treated for infertility. *Asian J Androl.*, 16(4):602–606.
77. Guneri C., Alkibay T., Tunc L. (2016). Effects of clinical, laboratory and pathological features on successful sperm retrieval in non-obstructive azoospermia. *Turkish J Urol.*, 42(3):168–177.
78. Ambulkar P.S., Sigh R., Reddy M., et al. (2014). Genetic risk of azoospermia factor (AZF) microdeletions in idiopathic cases of azoospermia and oligozoospermia in central Indian population. *J Clinical Diagn Res.*, 8(3):88–91.
79. Bairati A., Morte E.D., Giarola A., et al. (1986). Testicular biopsy of azoospermic men with vas deferens malformation using two different techniques. *Archives of Androl.*, 17(1):67–78.
80. Hirsch I.H., Choi H. (1990). Quantitative testicular biopsy in congenital and acquired genital obstruction. *J Urol.*, 143:311–312.
81. Craft I., Tsirigotis M., Bennett V., et al. (1995). Percutaneous epididymal sperm aspiration and intracytoplasmic sperm injection in the management of infertility due to obstructive azoospermia. *Fertil Steril.*, 63(5):1038–1042.
82. Janzen N., Goldstein M., Schlegel P.N., et al. (2000). Use of electively cryopreserved microsurgically aspirated epididymal sperm with IVF and

- intracytoplasmic sperm injection for obstructive azoospermia. *Fertil Steril.*, 74(4):696–701.
83. Das P.J., Paria N., Seabury A.G., et al. (2010). Total RNA isolation from stallion sperm and testis biopsies. *Theriogenology.*, 74:1099–1106.
84. Yafi F.A., Zini A. (2013). Percutaneous epididymal sperm aspiration for men with obstructive azoospermia: predictors of successful sperm retrieval. *Urol.*, 82(2):341–344.
85. Hauser R., Yogev L., Paz G., et al. (2006). Comparison of efficacy of two techniques for testicular sperm retrieval in nonobstructive azoospermia: multifocal testicular sperm extraction versus multifocal testicular sperm aspiration. *J Androl.*, 27(1):28–33.
86. Prins G.S., Dolgina R., Studney P., et al. (1999). Quality of cryopreserved testicular sperm in patients with obstructive and nonobstructive azoospermia. *J Urol.*, 161:1504–1508.
87. Bartoov B., Berkovitz A., Eltes F., et al. (2002). Real-time fine morphology of motile human sperm cells is associated with IVF–ICSI outcome. *J Androl.*, 23(1):1–8.
88. Abdullah L., Bondagji N. (2011). Histopathological patterns of testicular biopsy in male infertility: A retrospective study from a tertiary care center in the western part of Saudi Arabia. *Urol Annals.*, 3(1):19–23.
89. Caroppo E., Colpi E.M., Gazzano G., et al. (2017). Testicular histology may predict the successful sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia undergoing conventional TESE: a diagnostic accuracy study. *J Assist Reprod Genet.*, 34:149–154.
90. Cetinkaya M., Onem K., Zorba O.U., et al. (2015). Evaluation of microdissection testicular sperm extraction results in patients with non-obstructive azoospermia: independent predictive factors and best cutoff values for sperm retrieval. *Sex dysfunct and inferti.*, 12(6):2436–2442.

91. Holstein A.F., Schulze W., Davidoff M. (2003). Understanding spermatogenesis is a prerequisite for treatment. *Reprod Bio and Endocrinology.*, 1:1–16.
92. Ashraf CM., Dharmaraj P., Sankalp S., et al. (2014). Microdissection testicular sperm extraction (Micro-TESE): results of a large series from India. *Androl.*, 3(1): 1–8.
93. Kimura M., Itoh N., Takagi S., et al. (2003). Balance of apoptosis and proliferation of germ cells related to spermatogenesis in aged men. *J Androl.*, 24(2):185–191.
94. Silber S.J. (2000). Microsurgical TESE and the distribution of spermatogenesis in non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.*, 15(11):2278–2284.
95. Abalkhail A., Hani I.B., Bagdadi F.A., et al. (2003). Observation on the ultra structure of mast cells in inguinal cryptorchid testes of thirteen-year-old children. *Microsc Microanal.*, 9(S02):1396–1397.
96. Meineke V., Frungieri M.B., Jessberger B., et al. (2000). Human testicular mast cells contain tryptase: increased mast cell number and altered distribution in the testes of infertile men. *Fertil Steril.*, 74(2):239–244.
97. Camatini M., Faleri M., Franchi E. (1978). Testicular biopsy of secretory azoospermia: electron and light microscopic analysis. *Archives of Androl.*, 1(4):281–289.
98. Roaiah M.M.F., Khatab H., Mostafa T. (2007). Mast cells in testicular biopsies of azoospermic men. *Andrologia.*, 39:185–189.
99. Apa D.D., Çayan S., Polat A., et al. (2002). Mast cells and fibrosis on testicular biopsies in male infertility. *Archives of Androl.*, 48(5):337–344.
100. Mitchell V., Robin G., Boitrelle F., et al. (2010). Correlation between testicular sperm extraction outcomes and clinical, endocrine and testicular histology parameters in 120 azoospermic men with normal serum FSH



- levels: normal serum FSH level and sperm extraction. *Inter J Androl.*, 34:299–305.
101. Bonarriba C.R., Burgues J.P., Vidana V., et al. (2013). Predictive factors of successful sperm retrieval in azoospermia. *Actas Urol Esp.*, 37(5):266–272.
102. Ishikawa T. (2012). Surgical recovery of sperm in non-obstructive azoospermia. *Asian J Androl.*, 14:109–115.
103. Deruyver Y., Vanderschueren D., Van der Aa F. (2014). Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review. *Androl.*, 2:20–24.
104. Mai Bá Tiến Dũng (2017). Chất chống oxy hóa: quan điểm trong điều trị vô sinh nam, *Y học sinh sản*, 44, 75–78.
105. Karamazak S., Kızılay F., Bahceci T., et al. (2018). Do body mass index, hormone profile and testicular volume effect sperm retrieval rates of microsurgical sperm extraction in the patients with nonobstructive azoospermia?. *Turk J Urol.*, 44(3):202–207.
106. Iwatsuki S., Sasaki S., Taguchi K., et al. (2017). Effect of obesity on sperm retrieval outcome and reproductive hormone levels in Japanese azoospermic men with and without Klinefelter syndrome. *Androl.*, 5:82–86.
107. Li H., Chen L.P., Yang J., et al. (2018). Predictive value of FSH, testicular volume, and histopathological findings for the sperm retrieval rate of microdissection TESE in nonobstructive azoospermia: a meta-analysis. *Asian J Androl.*, 20:30–36.
108. Bryson C.F., Ramasamy R., Sheehan M., et al. (2014). Severe testicular atrophy does not affect the success of microdissection testicular sperm extraction. *J Urol.*, 191(1):175–178.
109. Yildirim M.E., Koc A., Kaygusuz I.C., et al. (2014). The association between serum Follicle-Stimulating Hormone levels and the success of

- microdissection testicular sperm extraction in patients with azoospermia. *J Urol.*, 11(4):1825–1828.
110. Ramasamy R., Lin K., Gosden L.V., et al. (2009). High serum FSH levels in men with nonobstructive azoospermia does not affect success of microdissection testicular sperm extraction. *Fertil Steril.*, 92(2):590–593.
111. Cissen M., Meijerink A.M., D’Hauwers K.W., et al. (2016). Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod.*, 31(9):1934–1941.
112. Mehmood S., Aldaweesh S., Junejo N., et al. (2019). Microdissection testicular sperm extraction: Overall results and impact of preoperative testosterone level on sperm retrieval rate in patients with nonobstructive azoospermia. *Urol Ann.*, 11(3):287.
113. Klami R., Mankonen H., Perheentupa A. (2018). Successful microdissection testicular sperm extraction for men with non-obstructive azoospermia. *Reprod Bio.*, 18(2):137–142.
114. Wosnitzer M., Goldstein M., Hardy M.P. (2014). Review of azoospermia. *Spermatogenesis.*, 4(1):1–8.
115. Dabaja A.A., Schlegel P.N. (2013). Microdissection testicular sperm extraction: an update. *Asian J Androl.*, 15:35–39.
116. Tournaye H., Verheyen G., Nagy P., et al. (1997). Are there any predictive factors for successful testicular sperm recovery in azoospermic patients?. *Hum Reprod.*, 12(1):80–86.
117. Amer M.K., Ahmed A.R., Hamid A.A.A., et al. (2019). Factors determining the sperm retrieval rate in fresh versus salvage micro-TESE: a comparative cohort study. *Int Urol Nephrol.*, 51:401–408.

**Phụ lục 1****BỆNH ÁN NGHIÊN CỨU**

Số thứ tự:.....

Mã bệnh án.....

**A. THÔNG TIN CHUNG**

Họ tên chồng.....Năm sinh.....

Nghề nghiệp.....Học vấn .....

Họ tên vợ.....Năm sinh.....

Địa chỉ liên lạc.....

Điện thoại liên lạc.....

Loại vô sinh: Nguyên phát  b. Thứ phát 

Thời gian vô sinh:.....(năm)

Nhóm nghiên cứu: Nhóm I  Nhóm II  Nhóm III **B. THÔNG TIN NGƯỜI CHỒNG** P:.....kg; H: ....cm**I. TIỀN SỬ**

1. Tiền sử mắc bệnh nội khoa: không  có ; ghi rõ.....
2. Tiền sử phẫu thuật tim TT: PESA  TESE: ; khác (ghi rõ):...
3. Tiền sử phẫu thuật: có  không 
  - a. Thoát vị bẹn
  - b. Mở GTMT
  - c. Tinh hoàn lạc chỗ
  - d. Khác:  ghi rõ.....
4. Tiền sử hút thuốc, uống rượu, dùng thuốc, tiếp xúc hóa chất....
  - a. Hút thuốc: không  có , số lượng.....điều/ngày
  - b. Uống rượu: không  có , số lượng.....ml/ngày
  - c. Dùng thuốc có thể làm tổn thương quá trình sinh tinh hay tế bào Leydig:
  Các thuốc điều trị, ghi rõ.....
  - d. Tiếp xúc hóa chất: có  không

ghi rõ (nếu có).....

5. Tiền sử quai bị: có ; không ; Tuổi...; Không rõ

biên chứng tinh hoàn: có  không ;

6. Tiền sử hoạt động tình dục: số lần...../tuần

7. Hoạt động tình dục sau dùng thuốc: số lần ...../tuần

## II. KHÁM LÂM SÀNG VÀ KẾT QUẢ SIÊU ÂM

### 1. Cơ quan sinh dục trước dùng thuốc

#### 1.1. Tinh hoàn

##### a) Tinh hoàn phải

##### b) Tinh hoàn trái

\* Hình dạng:

Bình thường

Không bình thường ,.....

\* Thể tích.....(mL)

\* Hình dạng:

Bình thường

Không bình thường , .....

\* Thể tích.....(mL)

#### 1.2. Mào tinh

##### a) Mào tinh phải

##### b) Mào tinh trái

\*Mật độ: Căng

Mềm

Không sờ thấy

\*Mật độ: Căng

Mềm

Không sờ thấy

\* Khác, ghi rõ: ..... \* Khác, ghi rõ: .....

### 2. Các bộ phận khác (toàn thân) trước khi dùng thuốc:

– Tuần hoàn: Bình thường  Bất thường , ghi rõ.....

– Hô hấp: Bình thường  Bất thường , ghi rõ.....

– Tiêu hóa: Bình thường  Bất thường , ghi rõ.....

– Thần kinh: Bình thường  Bất thường , ghi rõ.....

– Khác: Bình thường  Bất thường , ghi rõ.....

### 3. Các phản ứng phụ sau khi dùng thuốc

Không ; Có ; ghi cụ thể.....

### III. XÉT NGHIỆM

#### 1. Xét nghiệm AZF

Bình thường

Bất thường ; Cụ thể:

AZF<sub>a</sub>: ; AZF<sub>b</sub>: ; AZF<sub>c</sub>: ; AZF phối hợp ; ghi rõ.....

#### 2. Nhiễm sắc thể: Bình thường Bất thường

– Dị bội thể XYY: Có  Không

– Dị bội thể XXY: Có  Không

– Đứt đoạn NST: Có  Không

– Đảo đoạn NST: Có  Không

– Chuyển đoạn NST: Có  Không

– Bất thường khác, ghi rõ.....

#### 3. Nồng độ hormone:

FSH:.....(mIU/mL)	Testosterone.....(ng/mL)
LH:.....(mIU/mL)	Prolactin.....(ng/mL)

### IV. THỰC HIỆN KỸ THUẬT PESA/Micro TESE

1. Ngày thực hiện.....; BS thực hiện:.....

2. Kỹ thuật thực hiện: PESA ;

Micro TESE : P ; T ; cả hai ; có TT ; không TT

3. Cơ quan sinh dục sau khi dùng thuốc

Không thay đổi

Có thay đổi ; Ghi cụ thể.....

4. Đặc điểm vi thể tinh trùng (nếu có):

TT thu từ mào tinh (đếm 100TT/mẫu)

TT thu từ tinh hoàn (đếm 20TT/mẫu)

a. Mật độ.....(triệu/mL)

b. Tỷ lệ TT sống .....%; chết.....%

c. Di động: DD tiến tới.....(%); DD tại chỗ.....(%)

Bất động.....(%)

d. Hình dạng: bình thường.....(%); bất thường:.....%

#### 4. Các dạng bất thường TT

##### 4.1. Các dạng bất thường đầu TT: .....

Đầu nhọn (dẹt).....	Dạng bất định.....
Đầu hình lê.....	Đầu có không bào.....
Không có túi cực đầu...	Túi cực đầu nhỏ.....
Đầu tròn.....	Các bất thường đầu khác....

Tổng lượt dị dạng đầu: .....

##### 4.2. Các bất thường cổ và đoạn trung gian TT: .....

Cổ gập.....	Cổ dày.....
Cổ không cân đối.....	Cổ mảnh.....
Tổng lượt dị dạng đoạn cổ và trung gian.....	

##### 4.3. Các bất thường đoạn đuôi TT: .....

Đuôi ngắn.....	Đuôi gập.....
Đuôi cuộn.....	Khác.....
Tổng lượt dị dạng đoạn đuôi.....	

##### 4.4. Bào tương còn dư: .....

Tổng lượt bất thường bào tương còn dư: .....

##### 4.5. Bất thường phối hợp: .....

Tổng TT dị dạng.....; Tổng lượt TT dị dạng: .....

#### 5. Cấu trúc vi thể mô tinh hoàn

##### 5.1. Tổn thương mô bệnh học ống sinh tinh (HE)

Suy giảm quá trình sinh tinh (HP)	<input type="checkbox"/>
Sinh tinh nửa chùng (MA)	<input type="checkbox"/>
Hội chứng chỉ có ở TB Sertoli (SCOS)	<input type="checkbox"/>
Xơ hóa và thoái hóa hyalin	<input type="checkbox"/>

##### 5.2. Bán định lượng mức độ thoái hóa ống sinh tinh (điểm Johnsen)



\* Số lượng tinh bào

OST	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tinh bào										

OST	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	<b>TB</b>
Tinh bào											

\* Số lượng tinh tử

OST	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Tinh tử										

OST	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	<b>TB</b>
Tinh tử											

\* Số lượng tinh trùng:

OST	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
TT										

OST	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	<b>TB</b>
TT											

### 6. Đặc điểm cấu trúc siêu vi ống sinh tinh

- Có đến tinh nguyên bào
- Có đến tinh bào
- Có đến tinh tử
- Có đến tinh trùng
- Chỉ có tế bào Sertoli
- Không có tế bào
- Mô tả cụ thể:.....  
.....

7. Tai biến sau thủ thuật Có  không

Cán bộ hướng dẫn

Nghiên cứu sinh



**Phụ lục 2****PHIẾU ĐỒNG Ý THAM GIA NGHIÊN CỨU**

**Tên đề tài:** *Nghiên cứu sự biến đổi hình thái cấu trúc, siêu cấu trúc ống sinh tinh, tinh trùng sau uống Khang bảo tử trên bệnh nhân vô tinh*

**I. Tên, địa chỉ, điện thoại của cơ quan chủ trì nghiên cứu:**

Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội – Học viện quân y

**II. Tên, địa chỉ, điện thoại của nghiên cứu viên chính**

Quách Thị Yến – Học viện YDHCT Việt Nam, 02 Trần Phú, Hà Đông, Hà Nội  
Điện thoại: 0912661423

**III. Mục đích của nghiên cứu:** tìm ra một phác đồ mới trong điều trị vô sinh nam, giúp các cặp vợ chồng có thể có con của chính mình.

**IV. Thông tin về sản phẩm**

Viên nang Khang bảo tử bao gồm các thành phần dược liệu và hàm lượng tương đương viên nang Hồi xuân hoàn của Đoàn Minh Thụy và được sản xuất dựa trên bài thuốc Hồi xuân hoàn với các thành phần: thực địa 24g, hoài sơn 16g, sơn thù 12g, câu kỷ tử 16g, cam thảo trích 12g, phụ tử chế 12g, nhục quế 12g, đỗ trọng 16g, lộc giác giao 10g.

Viên nang Hồi xuân hoàn đã được nghiên cứu về độc tính và tác dụng cho kết quả: không xác định được độc tính cấp khi uống với liều cao 25g/kg TLCT; không có sự biến đổi về công thức máu, chức năng thận, chức năng gan, mô học gan-thận-lách...; không có biến đổi về số lượng –chất lượng NST; không gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản ở các thế hệ P,F1,F2; thuốc an toàn trên người; thuốc có tác dụng làm tăng số lượng – chất lượng tinh trùng ở những bệnh nhân thiếu tinh.

**V. Qui trình nghiên cứu:** Các bệnh nhân đến khám được chẩn đoán là vô tinh sẽ được cho dùng thuốc trong thời gian ít nhất là 3 tháng. Sau đó bệnh nhân sẽ được kiểm tra tinh dịch đồ để tìm tinh trùng. Nếu không tìm thấy tinh trùng

trong tinh dịch, bệnh nhân sẽ được thực hiện kỹ thuật chọc hút tinh trùng tại mào tinh. Nếu không có tinh trùng tại mào tinh, bệnh nhân sẽ được thực hiện kỹ thuật thu tinh trùng tại tinh hoàn bằng vi phẫu thuật (micro tese) để đánh giá quá trình sinh tinh bên trong tinh hoàn.

#### **VI. Quyền lợi khi tham gia:**

1. Được cung cấp thông tin đầy đủ về nội dung nghiên cứu, lợi ích và nghĩa vụ của người tham gia nghiên cứu, những nguy cơ, tai biến có thể xảy ra trong quá trình nghiên cứu.
2. Việc tham gia nghiên cứu là hoàn toàn tự nguyện, không bị ép buộc và có quyền tự ý rút khỏi nghiên cứu ở bất kỳ thời điểm nào mà không bị phân biệt đối xử.
3. Được bảo vệ, chăm sóc trong suốt quá trình nghiên cứu.
4. Các thông tin bí mật, riêng tư của người tham gia nghiên cứu được đảm bảo, các số liệu và kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích khoa học.
5. Trong thời gian tham gia nghiên cứu, nếu có xảy ra tai biến do nghiên cứu đối với người tình nguyện tham gia nghiên cứu, nhóm nghiên cứu sẽ hoàn toàn chịu trách nhiệm xử lý.

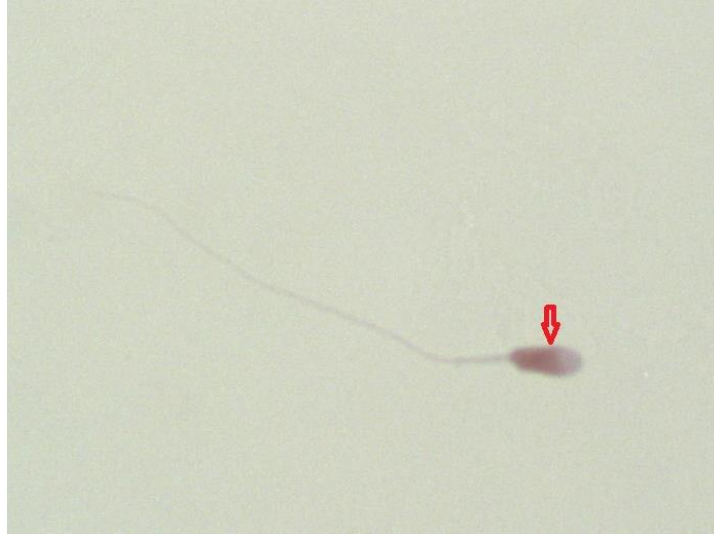
Sau khi đã được nhóm nghiên cứu giải thích các nguy cơ có thể xảy ra, tôi đồng ý tham gia. Việc tham gia nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện.

*Ngày.... tháng....năm .....*

**Người tình nguyện tham gia nghiên cứu  
(Ký và ghi rõ họ tên)**

**Phụ lục 3**

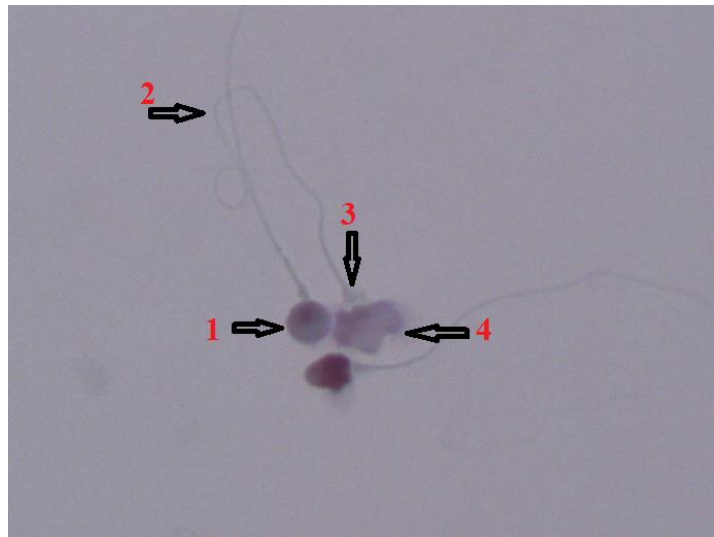
**MỘT SỐ HÌNH ẢNH VI THỂ BẤT THƯỜNG VÀ SIÊU CẤU TRÚC  
TẾ BÀO SERTOLI, TINH TRÙNG THU ĐƯỢC Ở BỆNH NHÂN  
NGHIÊN CỨU**



**Hình PL 3.1.** Tinh trùng đầu hình lê bệnh nhân nhóm 1

Mã 2649 (Papanicolaou, x2.000)

Tinh trùng đầu hình lê: mũi tên đỏ



**Hình PL 3.2.** Tinh trùng có đầu tròn, đầu bất định; cổ dày, đuôi cong bệnh nhân nhóm 2; Mã số 2576 (Papanicolaou, x2.000)

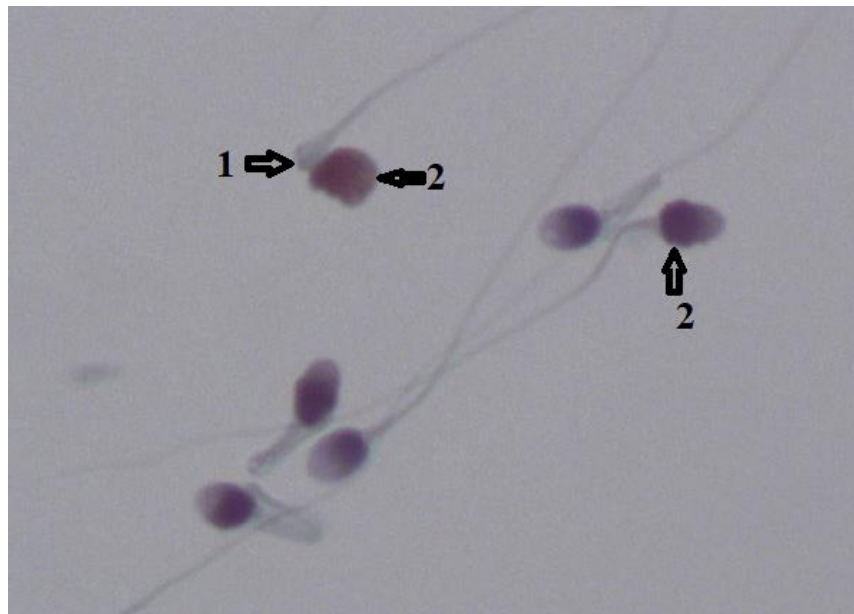
1. Đầu tròn; 2. Đuôi cong; 3. Cổ dày; 4. Đầu bất định



**Hình PL 3.3.** Tinh trùng có đầu bất định, đuôi cong bệnh nhân nhóm 3

Mã 2553 (Papanicolaou, x2.500)

1. Đuôi cong; 2. Đầu bất định



**Hình PL 3.4.** Tinh trùng đầu bất định, cổ dày bệnh nhân nhóm 1

Mã 2676 (Papanicolaou, x2.500)

1. Cổ dày, gập; 2. Đầu bất định



**Hình PL 3.5.** Tinh trùng đầu có không bào lớn bệnh nhân nhóm 2

Mã 2648 (Papanicolaou, x2.500)

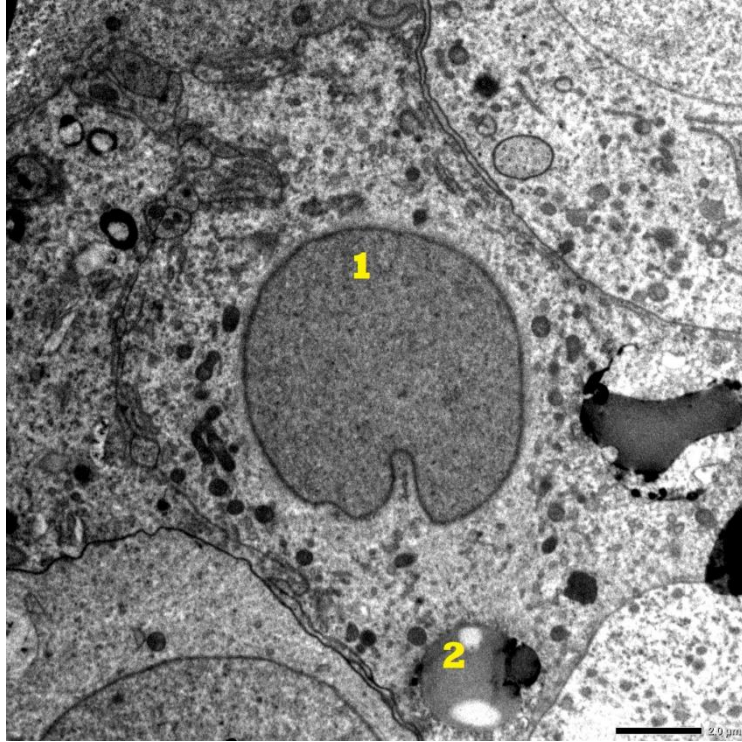
Đầu có không bào lớn: mũi tên xanh



**Hình PL 3.6.** Tinh trùng có cổ mảnh bệnh nhân nhóm 3

Mã 2654 (Papanicolaou, x2.500)

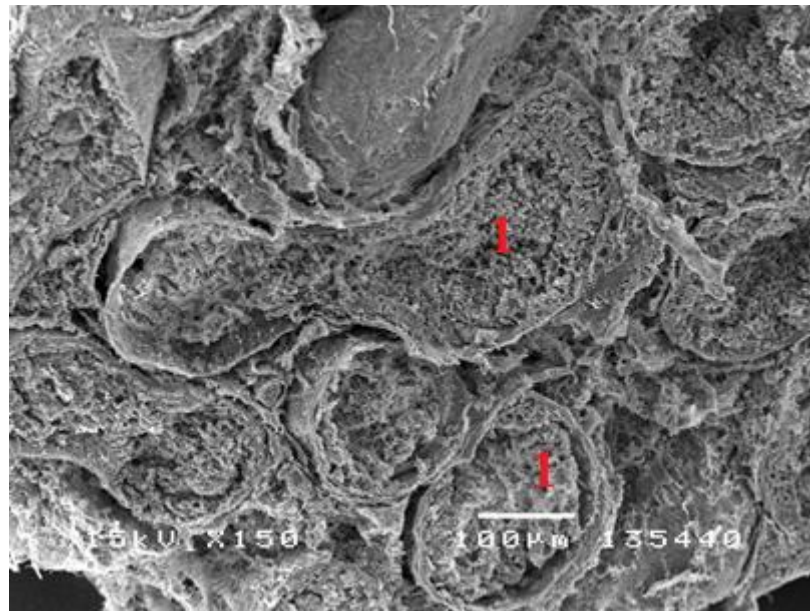
Cổ mảnh (mũi tên đỏ)



**Hình PL 3.7.** Siêu cấu trúc tế bào Sertoli bệnh nhân nhóm 1

Mã 2632 (TEM, x1.500)

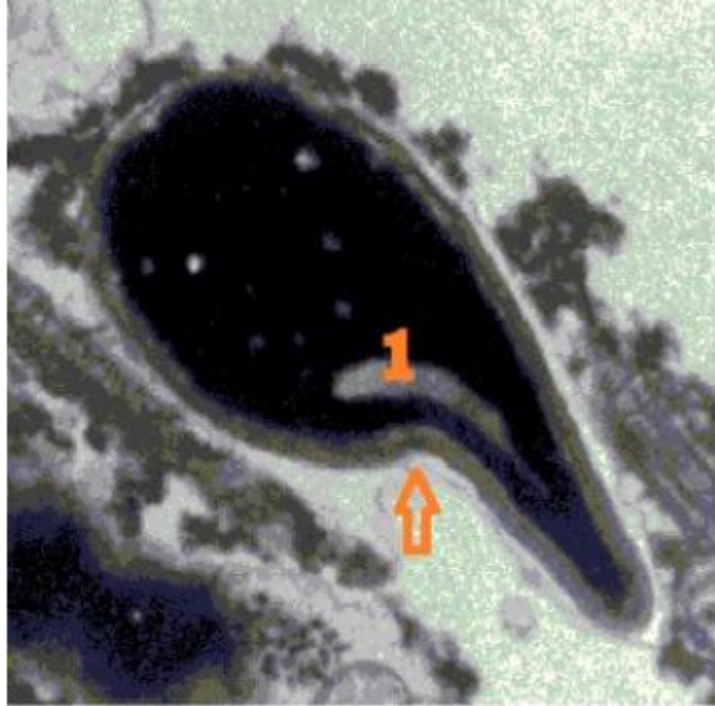
1. Nhân tế bào 2. Không bào.



**Hình PL 3.8.** Siêu cấu trúc ống sinh tinh bệnh nhân nhóm 1

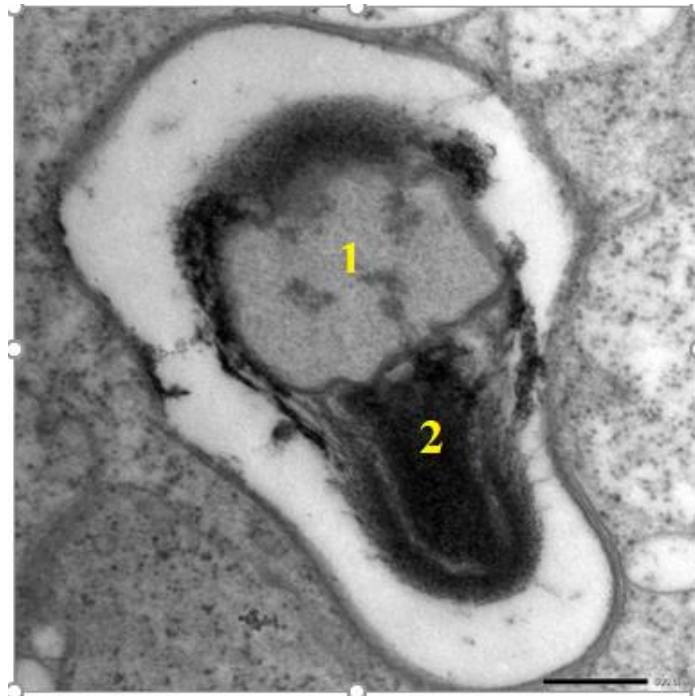
Mã 2632 (SEM, x150)

1. Ống sinh tinh với biểu mô tinh dày, lòng không rõ



**Hình PL 3.9.** Siêu cấu trúc đầu tinh trùng từ tinh hoàn bệnh nhân nhóm 1  
Đầu tinh trùng bất thường. Mã 2574 (TEM, x6.000)

1. Vùng mật độ điện tử thấp, màng tế bào lõm bất thường: mũi tên



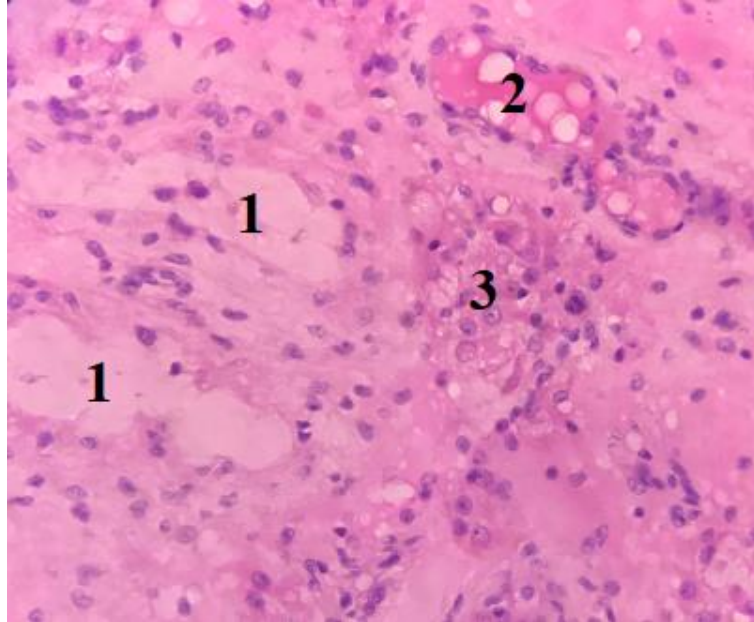
**Hình PL 3.10.** Siêu cấu trúc đầu tinh trùng từ tinh hoàn bệnh nhân nhóm 1  
Mã 2633 (TEM, x7.200)

1. Nhân với màng nhân méo mó; 2 Túi cực đầu nhỏ

## Phụ lục 4

### MỘT SỐ HÌNH ẢNH CẤU TRÚC VI THỂ VÀ SIÊU VI THỂ MÔ TINH HOÀN Ở BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

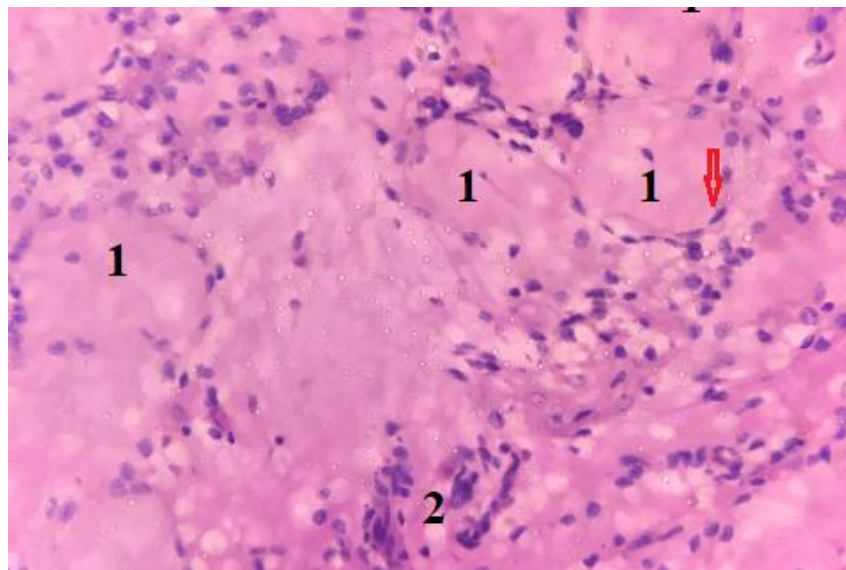
#### 1. Một số hình ảnh cấu trúc vi thể mô tinh hoàn của bệnh nhân nghiên cứu



**Hình PL 4.1.** Ống sinh tinh hyalin hóa bệnh nhân nhóm 1

Mã 2483 (HE, x400)

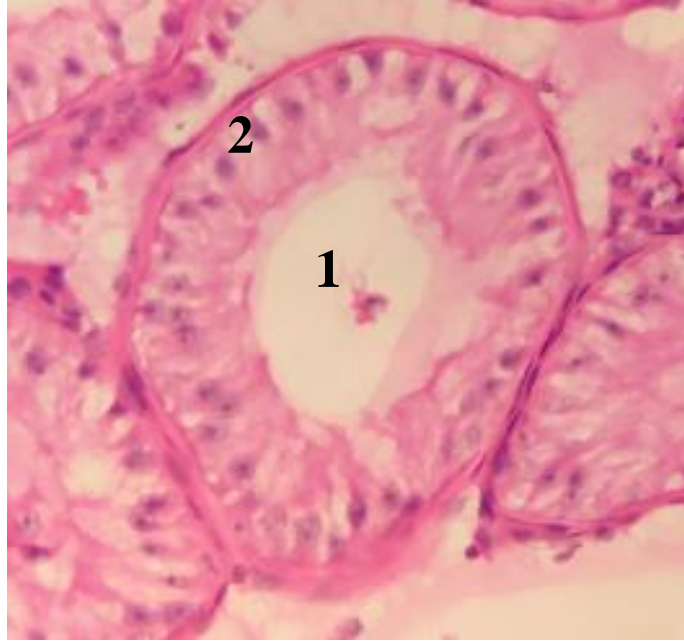
1. Ống sinh tinh thoái hóa; 2. Mao mạch máu; 3. Mô liên kết



**Hình PL 4.2.** Ống sinh tinh không có tế bào biểu mô tinh nhóm 3, mã 2690

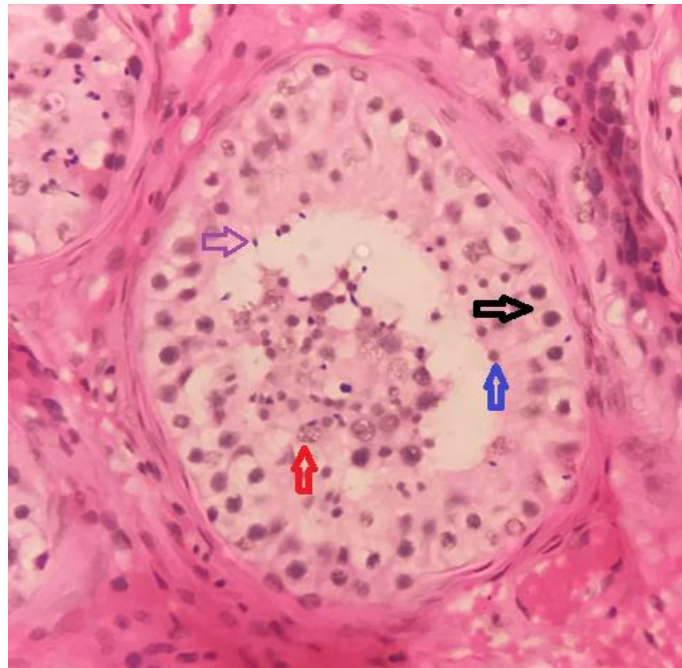
(HE, x400). 1. Lòng ống sinh tinh; 2. Mô liên kết; Tế bào sợi (mũi tên màu đỏ)





**Hình PL 4.3.** Ống sinh tinh chỉ có tế bào Sertoli bệnh nhân nhóm 2  
Mã 2623 (HE, x400)

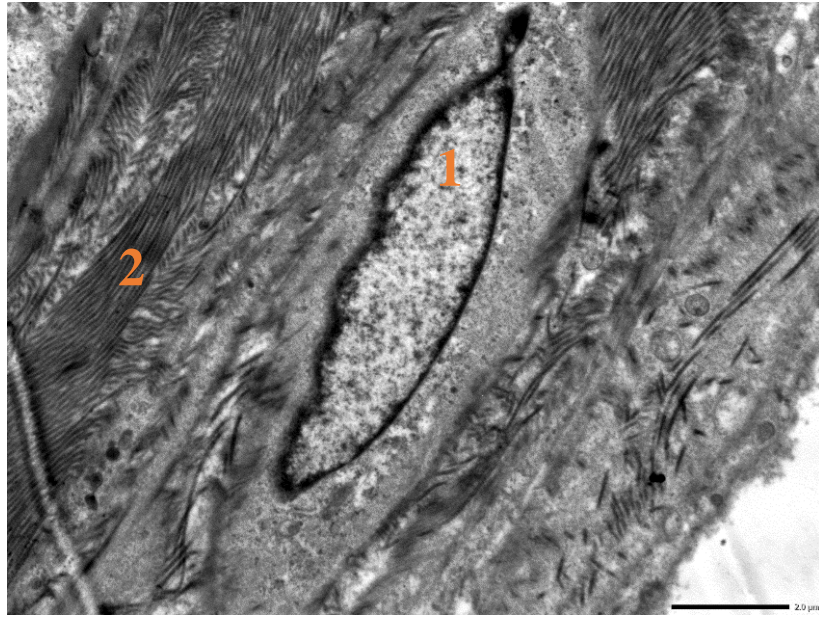
1. Lòng ống sinh tinh; 2. Tế bào Sertloi



**Hình PL 4.4.** Ống sinh tinh suy giảm sinh tinh bệnh nhân nhóm 1  
Mã 2620 (HE, x400)

Tinh nguyên bào (mũi tên đen); Tinh bào (mũi tên đỏ); Tinh tử (mũi tên xanh)  
Tinh trùng (mũi tên tím)

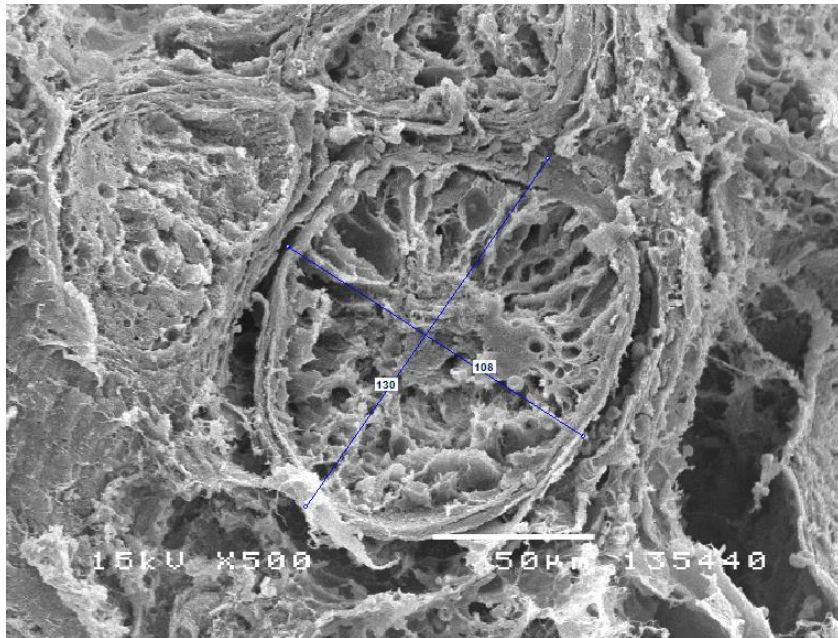
**2. Một số hình ảnh siêu cấu trúc mô tinh hoàn bệnh nhân nghiên cứu**



**Hình PL 4.5.** Siêu cấu trúc lớp vỏ xơ dày bệnh nhân nhóm 3

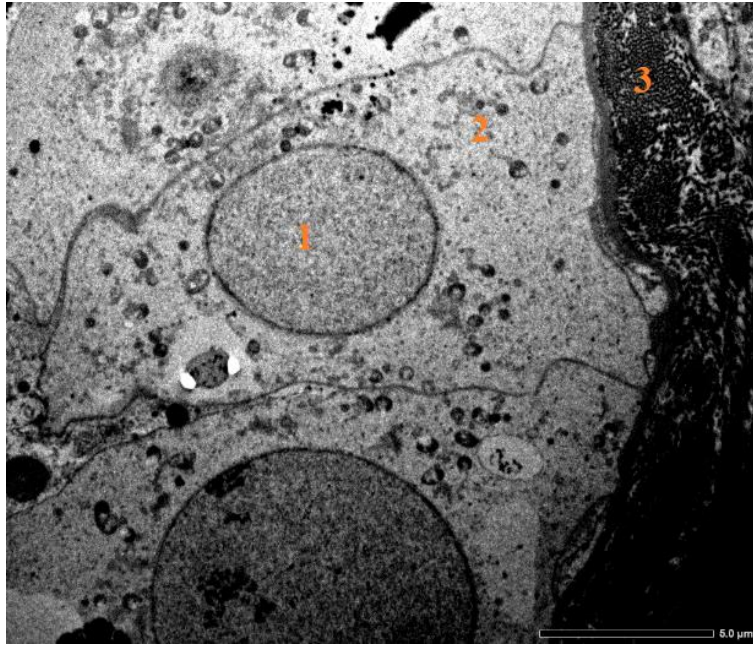
Mã 2581 (TEM, x2.750)

1.Nguyên bào sợi; 2. Bó sợi collagen



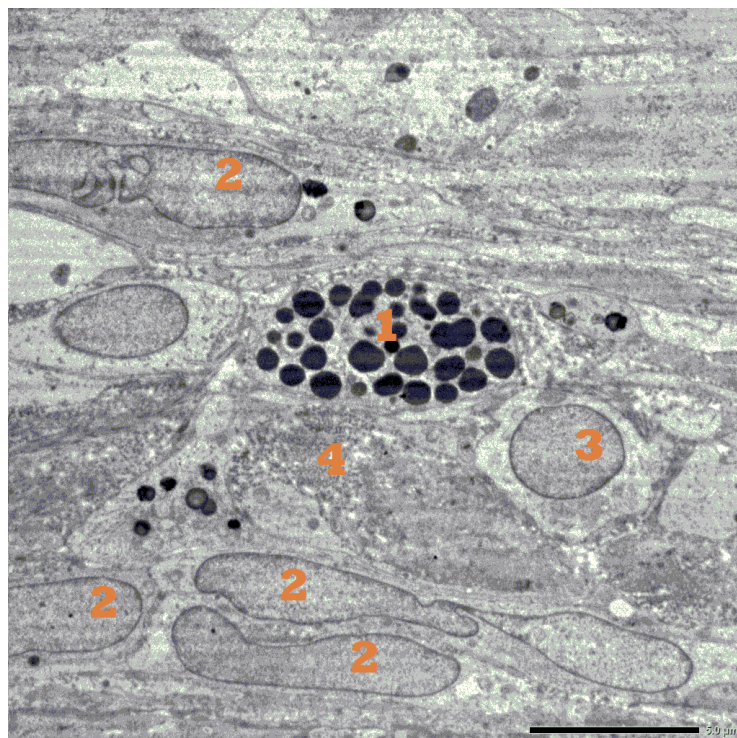
**Hình PL 4.6.** Siêu cấu trúc ống sinh tinh teo nhỏ bệnh nhân nhóm 3

Mã 2654 (SEM, x500)



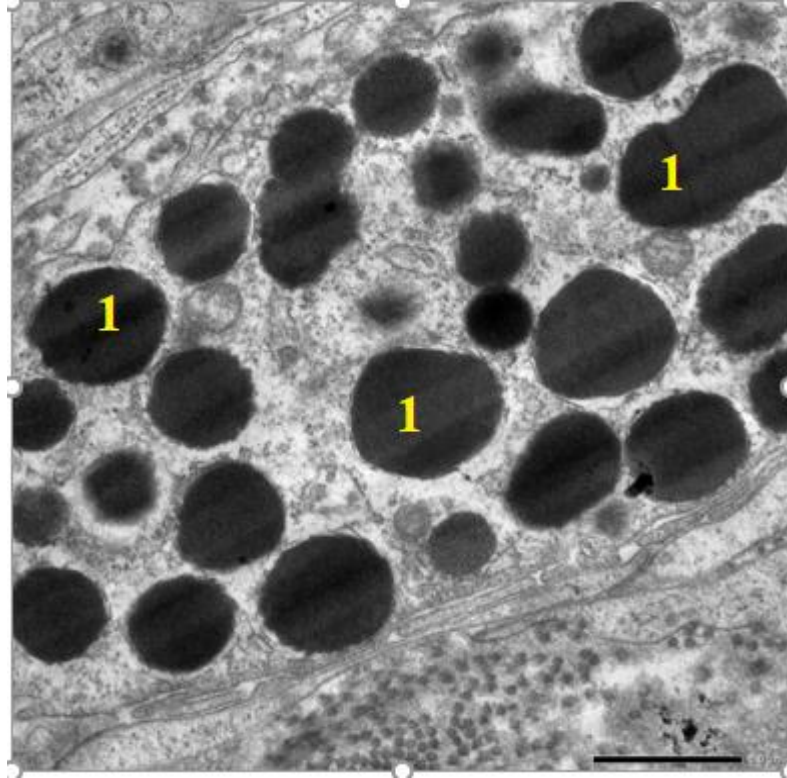
**Hình PL 4.7.** Siêu cấu trúc tế bào Sertoli kém hoạt động bệnh nhân nhóm 2  
Mã 2636 (TEM, x 1.200)

1. Nhân tế bào Sertoli; 2. Bào tương; 3. Bó sợi collagen cắt ngang

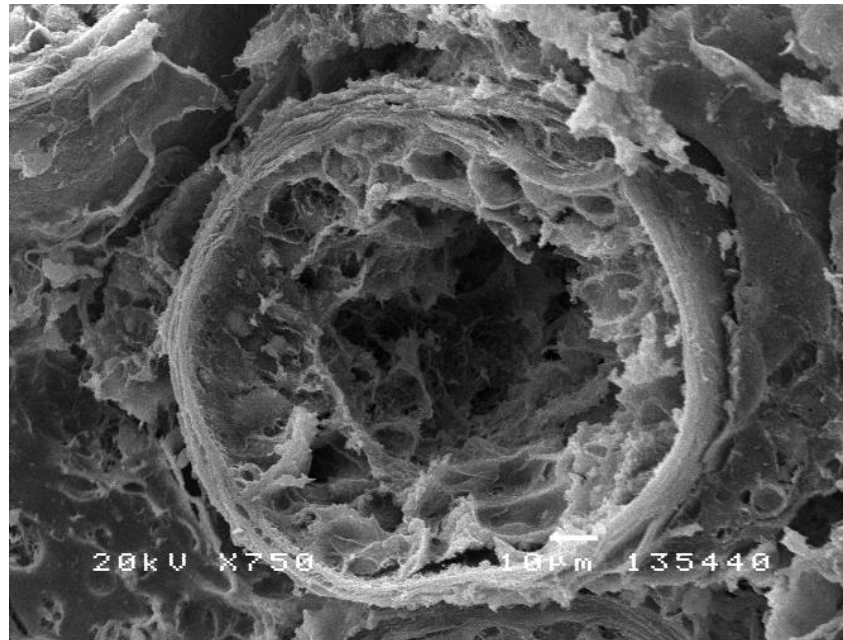


**Hình PL 4.8.** Hình ảnh vỏ xơ tăng sinh tế bào sợi và sự xuất hiện của tế bào  
Mast, bệnh nhân nhóm 2. Mã 2619 (TEM, x1.200)

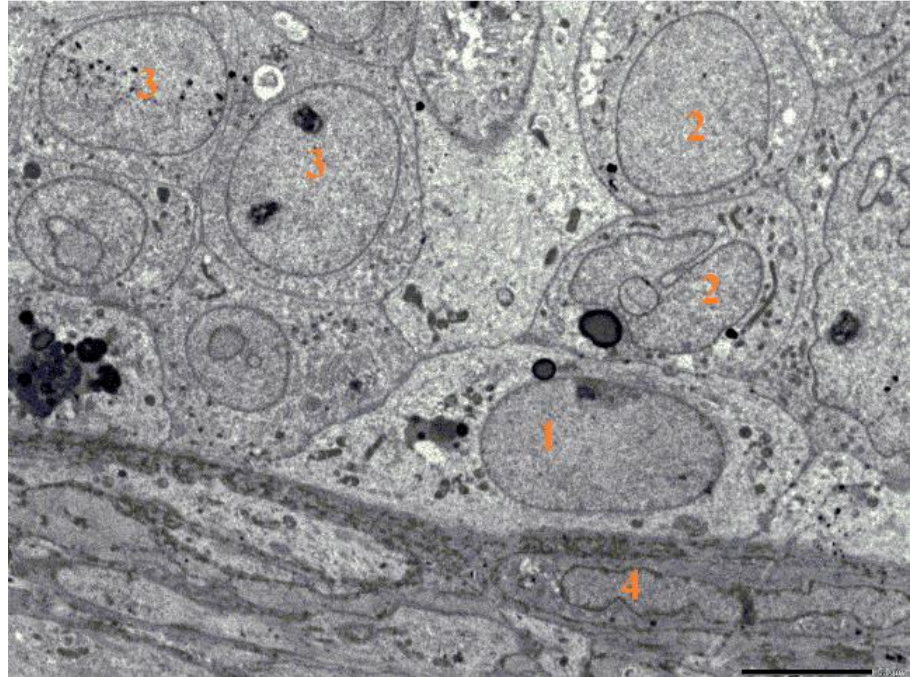
1. Tế bào Mast; 2. Tế bào sợi; 3. Nguyên bào sợi; 4. Bó sợi collagen cắt ngang



**Hình PL 4.9.** Siêu cấu trúc tế bào Mast bệnh nhân nhóm 2  
Mã 2619 (TEM, x5.000). 1. Các hạt chế tiết



**Hình PL 4.10.** Siêu cấu trúc ống sinh tinh lòng rộng, thành ống mỏng  
bệnh nhân nhóm 3. Mã 2657 (SEM, x750)



**Hình PL 4.11.** Siêu cấu trúc biểu mô tinh bệnh nhân nghiên cứu nhóm 1  
Mã 2574 (TEM, x1.500)

1. Tinh nguyên bào; 2. Tế bào Sertoli; 3. Tinh bào; 4. Tế bào sợi

## Phụ lục 5

## DANH SÁCH BỆNH NHÂN NGHIÊN CỨU

STT	MÃ HS	NHÓM	HỌ VÀ TÊN	NS	ĐỊA CHỈ	NGÀY LÀM THỦ THUẬT
1	2468	1	NGUYỄN TUẤN V	1986	Hà Nội	24/5/2017
2	2471	1	NGUYỄN MINH T	1981	Hà Nội	6/5/2017
3	2483	1	NGUYỄN ĐÌNH H	1982	Nam Định	1/8/2017
4	2486	1	HOÀNG VĂN T	1989	Lào Cai	20/7/2017
5	2488	1	LƯU ĐỨC TR	1989	Bắc Giang	26/7/2017
6	2495	1	LƯƠNG VĂN T	1994	Cao Bằng	1/8/2017
7	2496	1	VŨ VĂN T	1990	Hải Phòng	7/8/2017
8	2501	1	LƯU VĂN D	1985	Hà Nội	22/8/2017
9	2508	1	HOÀNG ĐÌNH L	1988	Phú Thọ	15/3/2018
10	2519	1	HOÀNG NGỌC KH	1984	Phú Thọ	30/10/2017
11	2534	1	QUÁCH VĂN N	1984	Thanh Hóa	14/11/2017
12	2538	1	ĐẶNG XUÂN B	1993	Hải phòng	14/12/2017
13	2558	1	HÁN VĂN S	1978	Hà Nội	13/6/2018
14	2559	1	LỖ VĂN T	1988	Vĩnh Phúc	22/1/2018
15	2561	1	TRẦN NGỌC HOÀNG H	1991	Hà Nội	6/3/2018
16	2562	1	PHAN HẢI N	1986	Hà Nội	6/3/2018
17	2566	1	TRẦN QUANG H	1979	Hà Nội	11/4/2018
18	2568	1	NGÔ XUÂN V	1983	Hà Nội	15/3/2018
19	2569	1	MAI VĂN NH	1993	Hải Dương	27/3/2018
20	2574	1	MAI ĐỨC CH	1986	Hà Nội	11/4/2018

21	2588	1	BÙI ĐỨC TR	1988	Tuyên Quang	13/6/2018
22	2593	1	NGUYỄN QUỐC Đ	1979	Quảng Ninh	29/5/2018
23	2594	1	NGUYỄN QUANG Q	1977	Hải Dương	13/6/2018
24	2599	1	NGUYỄN CHÍ TH	1987	Thanh Hóa	31/7/2018
25	2600	1	PHAN TRỌNG Q	1990	Vĩnh Phúc	9/8/2018
26	2603	1	BÙI VIỆT H	1981	Quảng Ninh	31/7/2018
27	2605	1	LÊ VĂN PH	1987	Nghệ An	9/8/2018
28	2606	1	VŨ VĂN NH	1990	Hải Phòng	31/7/2018
29	2608	1	NGUYỄN VĂN X	1986	Hà Nội	15/8/2018
30	2609	1	NGUYỄN ĐỨC O	1981	Hà Nội	6/8/2018
31	2610	1	NGUYỄN PHÚ KH	1991	Hà Nội	9/8/2018
32	2612	1	LÊ THANH N	1976	Ninh Bình	3/8/2018
33	2613	1	TRẦN VĂN D	1991	Ninh Bình	11/9/2018
34	2614	1	NGUYỄN CÔNG N	1992	Hà Nội	27/8/2018
35	2618	1	TRẦN ĐĂNG M	1988	Hải Phòng	6/8/2018
36	2620	1	LÝ ĐỨC T	1981	Hà Nội	15/8/2018
37	2622	1	BÙI VĂN CH	1987	Hòa Bình	21/8/2018
38	2625	1	NGUYỄN VĂN D	1987	Ninh Bình	27/8/2018
39	2626	1	ĐỖ VĂN H	1992	Hà Nam	11/9/2018
40	2627	1	NGUYỄN VĂN TH	1984	Vĩnh Phúc	21/8/2018
41	2629	1	PHẠM VĂN H	1997	Hà Nam	27/8/2018
42	2632	1	NGUYỄN TRUNG C	1989	Thanh Hóa	26/9/2018
43	2633	1	PHAN VĂN Đ	1984	Bắc Giang	26/9/2018
44	2637	1	LÊ ĐĂNG K	1985	Nghệ An	28/10/2018
45	2638	1	NGUYỄN NGỌC TH	1983	Hải Dương	2/10/2018
46	2640	1	PHẠM VĂN C	1983	Hải Phòng	2/10/2018
47	2641	1	NGUYỄN THÀNH TR	1985	Bắc Ninh	28/10/2018

48	2642	1	NGỌC VĂN H	1974	Lạng Sơn	28/11/2018
49	2646	1	ĐƯỜNG VINH TH	1988	Vĩnh Phúc	13/11/2018
50	2649	1	TRẦN ĐĂNG Q	1995	Bắc Ninh	20/11/2018
51	2650	1	LÊ TẤT Đ	1990	Hà Nam	13/12/2018
52	2660	1	PHẠM VĂN H	1985	Nam Định	3/1/2019
53	2662	1	NGUYỄN CHI L	1986	Nam Định	15/1/2019
54	2663	1	PHÙNG QUANG B	1983	Hải Phòng	15/1/2019
55	2664	1	NGUYỄN TRỌNG TH	1986	Hà Nội	15/1/2019
56	2665	1	NGUYỄN KHÁNH T	1974	Hà Nội	12/3/2019
57	2668	1	ĐẶNG MINH T	1986	Hà Nội	3/4/2019
58	2669	1	NGUYỄN VŨ Đ	1988	Bắc Giang	15/1/2020
59	2670	1	PHẠM VƯƠNG TH	1984	Hà Nội	20/2/2019
60	2673	1	HỨA VĂN C	1988	Lạng Sơn	22/4/2019
61	2675	1	LÊ H	1985	Nghệ An	22/4/2019
62	2676	1	NGÔ CAO C	1987	Hà Nội	3/4/2019
63	2682	1	ĐINH VĂN Đ	1986	Nam Định	13/5/2019
64	2688	1	TRIỆU KIM C	1992	Hòa Bình	13/5/2019
65	2713	1	TRẦN VĂN P	1992	Hà Nội	16/9/2019
66	2723	1	TRỊNH MINH V	1983	Nam Định	14/10/2019
67	2474	2	ĐOÀN VĂN T	1987	Nam Định	20/6/2017
68	2475	2	TRIỆU QUANG T	1991	Vĩnh Phúc	20/7/2017
69	2478	2	HÀ THANH G	1986	Hà Nam	20/6/2017
70	2480	2	PHẠM NGỌC KH	1988	Nam Định	16/8/2017
71	2489	2	NGÔ VĂN V	1984	Hà Nội	20/7/2017
72	2498	2	ĐÀO VĂN T	1983	Hải Phòng	22/8/2017
73	2500	2	TRẦN ANH D	1981	Phú Thọ	26/7/2017
74	2502	2	NGUYỄN CAO L	1982	Hà Nội	28/7/2017



75	2503	2	NGUYỄN TUẤN Đ	1988	Hà Nội	12/9/2017
76	2505	2	PHẠM SỸ T	1983	Bắc Ninh	16/8/2017
77	2507	2	NGUYỄN VĂN Q	1983	Ninh Bình	28/8/2017
78	2509	2	NGUYỄN DUY K	1982	Hà Nội	12/9/2017
79	2510	2	NGUYỄN MINH TR	1988	Hà Nội	28/8/2017
80	2512	2	ĐỖ VĂN M	1991	Hà Nội	22/8/2017
81	2513	2	TRẦN NGỌC TH	1988	Hà Nội	12/9/2017
82	2514	2	VŨ CÔNG D	1983	Bắc Ninh	12/9/2017
83	2516	2	NGÔ MINH V	1989	Bắc Giang	18/9/2017
84	2521	2	ĐỖ VĂN N	1989	Hà Nội	9/10/2017
85	2524	2	ĐOÀN MINH T	1983	Bình Định	18/10/2017
86	2525	2	ĐẶNG VĂN NG	1984	Nam Định	9/10/2017
87	2527	2	NGUYỄN NGỌC H	1986	Thanh Hóa	18/10/2017
88	2528	2	BÙI VĂN T	1975	Bắc Giang	9/10/2017
89	2535	2	NGUYỄN ĐÌNH KH	1989	Hà Nội	14/11/2017
90	2536	2	NGUYỄN ANH D	1988	Hà Nội	14/11/2017
91	2537	2	ĐÀO ĐỨC Đ	1982	Đắc Lắc	29/11/2017
92	2539	2	PHẠM KHẮC T	1987	Hải Phòng	29/11/2017
93	2543	2	NGUYỄN VĂN P	1988	Nghệ An	14/11/2017
94	2546	2	NGUYỄN THỨC G	1984	Thanh Hóa	20/1/2018
95	2552	2	ĐỖ HẢI N	1977	Hà Nội	26/12/2017
96	2555	2	LÊ VĂN T	1990	Hà Nội	27/3/2018
97	2556	2	NGUYỄN QUỐC V	1987	Hà Nội	12/11/2018
98	2560	2	NGHIÊM VĂN T	1992	Hà Nội	6/3/2018
99	2563	2	NGUYỄN VĂN C	1987	Bắc Ninh	6/3/2018
100	2564	2	NGUYỄN VĂN S	1990	Sơn La	15/3/2018
101	2571	2	CHU ĐÌNH M	1990	Hà Nội	11/4/2018

102	2572	2	LA MINH C	1977	Hà Nam	6/3/2018
103	2573	2	HOÀNG VŨ TH	1973	Hà Nội	11/4/2018
104	2575	2	CHU VĂN TH	1983	Hà Nội	13/6/2018
105	2576	2	NGUYỄN TUẤN V	1985	Hà Nội	2/5/2018
106	2602	2	VŨ VĂN B	1989	Hải Phòng	3/8/2018
107	2604	2	TRẦN THẾ D	1989	Vĩnh Phúc	31/7/2018
108	2607	2	LƯƠNG VĂN T	1990	Hà Nội	9/8/2018
109	2611	2	TRẦN MINH B	1983	Hưng Yên	15/8/2018
110	2615	2	NGUYỄN DUY T	1992	Thái Bình	9/8/2018
111	2617	2	NGUYỄN VĂN C	1988	Hải Dương	6/8/2018
112	2619	2	NGUYỄN VĂN V	1982	Thái Nguyên	21/8/2018
113	2623	2	ĐỖ SƠN L	1986	Hà Nội	21/8/2018
114	2624	2	ĐẶNG VĂN S	1982	Hà Nội	27/8/2018
115	2628	2	ĐỖ THANH NG	1980	Lạng Sơn	11/9/2018
116	2630	2	VŨ HÁN H	1978	Phú Thọ	11/9/2018
117	2631	2	PHẠM VĂN T	1986	Thái Bình	26/9/2018
118	2634	2	PHẠM NGỌC KH	1974	Lào Cai	28/11/2018
119	2636	2	NGUYỄN ĐĂNG NGH	1979	Hà Nội	28/10/2018
120	2639	2	NGUYỄN VĂN KH	1991	Hà Nội	2/10/2018
121	2643	2	PHAN VŨ CÔNG L	1990	Quảng Nam	13/11/2018
122	2644	2	HÀ VĂN T	1988	Lạng Sơn	13/11/2018
123	2645	2	ĐỖ MẠNH Q	1988	Ninh Bình	13/11/2018
124	2648	2	NGUYỄN M	1977	Quảng Trị	28/11/2018
125	2661	2	MÀU VĂN P	1985	Hà Nam	3/1/2019
126	2674	2	HỒ SỸ NG	1989	Hà Nội	3/4/2019
127	2680	2	MAI XUÂN P	1974	Nam Định	27/5/2019
128	2687	2	NGUYỄN THÀNH L	1990	Hòa Bình	13/5/2019

129	2708	2	TRẦN VĂN C	1994	Thanh Hóa	12/8/2019
130	2721	2	PHẠM VĂN H	1984	Hải Dương	14/10/2019
131	2722	2	PHAN VĂN H	1978	Huế	30/9/2019
132	2724	2	NGUYỄN VĂN H	1992	Nghệ An	30/9/2019
133	2479	3	TRẦN QUANG A	1986	Thái Bình	20/7/2017
134	2481	3	NGUYỄN TUẤN T	1992	Hà Nội	20/7/2017
135	2491	3	TRẦN XUÂN TR	1991	Hà Nội	1/8/2017
136	2499	3	NGÔ KHÁNH T	1974	Phú Thọ	7/8/2017
137	2515	3	PHẠM TRUNG H	1984	Nam Định	12/9/2017
138	2518	3	NGÔ TIẾN KH	1990	Bắc Ninh	18/9/2017
139	2522	3	TRẦN VĂN CH	1989	Bắc Giang	9/10/2017
140	2526	3	TRƯƠNG VĂN B	1986	Hà Nam	30/10/2017
141	2530	3	HÀ NGỌC HOÀNG A	1988	Phú Thọ	30/10/2017
142	2531	3	PHẠM XUÂN TH	1984	Hải Phòng	29/11/2017
143	2532	3	NGUYỄN VĂN D	1993	Thanh Hóa	30/10/2017
144	2540	3	KHUẤT QUANG K	1983	Hà Nội	29/11/2017
145	2542	3	NGUYỄN TRUNG H	1984	Hải Phòng	13/12/2017
146	2544	3	PHẠM VĂN M	1981	Lai Châu	14/12/2017
147	2545	3	NGUYỄN VĂN V	1987	Hà Nội	14/12/2017
148	2548	3	NGUYỄN VĂN PH	1986	Hà Nội	26/12/2017
149	2549	3	ĐINH CÔNG TH	1983	Hà Nội	26/12/2017
150	2550	3	NGUYỄN MINH TH	1982	Hải Phòng	26/12/2017
151	2551	3	ĐỖ VĂN Đ	1982	Hung Yên	10/1/2018
152	2553	3	SÙNG A D	1988	Điện Biên	20/1/2018
153	2554	3	KIỀU THANH H	1991	Hà Nội	20/1/2018
154	2557	3	NGUYỄN HOÀNG H	1981	Hà Nội	22/1/2018
155	2560	3	NGUYỄN ĐÌNH H	1983	Hà Tĩnh	20/1/2018

156	2565	3	NGUYỄN MINH NG	1981	Thanh Hóa	27/3/2018
157	2577	3	HOÀNG ANH P	1990	Lạng Sơn	2/5/2018
158	2578	3	LƯƠNG SỸ T	1991	Phú Thọ	2/5/2018
159	2579	3	ĐIỀN LINH S	1989	Ninh Bình	2/5/2018
160	2580	3	ĐỖ VĂN TH	1987	Hải Phòng	14/5/2018
161	2581	3	CHU VĂN H	1986	Vĩnh Phúc	24/7/2018
162	2582	3	BÙI VĂN M	1985	Hòa Bình	24/7/2018
163	2583	3	NGUYỄN VĂN H	1983	Vĩnh Phúc	14/5/2018
164	2585	3	NGUYỄN VĂN Đ	1986	Bắc Giang	14/5/2018
165	2586	3	HOÀNG VĂN PH	1980	Hải Dương	13/6/2018
166	2587	3	NGUYỄN HUY PH	1992	Hà Nam	29/5/2018
167	2589	3	CAO XUÂN V	1982	Hải Dương	29/5/2018
168	2590	3	TRẦN VĂN NH	1985	Nghệ An	3/8/2018
169	2591	3	TẠ QUANG Q	1987	Thái Bình	24/7/2018
170	2592	3	NGUYỄN ĐỨC B	1984	Phú Thọ	24/7/2018
171	2595	3	NGUYỄN VĂN TH	1983	Lâm Đồng	3/8/2018
172	2596	3	LUU VŨ TRƯỜNG Đ	1987	Hà Nội	26/9/2018
173	2597	3	TRẦN QUANG T	1986	Hà Nội	21/7/2018
174	2598	3	DIÊM VĂN CH	1988	Bắc Giang	31/7/2018
175	2616	3	PHẠM VĂN NG	1991	Nam Định	6/8/2018
176	2651	3	NGUYỄN TRUNG TH	1992	Thanh Hóa	28/11/2018
177	2654	3	VŨ THÁI H	1984	Hải Phòng	3/1/2019
178	2655	3	NGUYỄN ĐÌNH D	1982	Hà Nội	3/1/2019
179	2657	3	LÊ HỒNG PH	1992	Bắc Ninh	13/12/2018
180	2658	3	NGUYỄN DUY NG	1983	Thái Bình	13/12/2018
181	2659	3	HÀ THẾ C	1987	Hải Phòng	3/1/2019
182	2667	3	PHAN VĂN H	1987	Hà Nội	13/3/2019

183	2671	3	LU GUO M	1984	Hải Phòng	20/2/2019
184	2685	3	PHẠM VĂN Đ	1986	Nam Định	6/5/2019
185	2690	3	VŨ VĂN TH	1984	Hà Nội	6/5/2019
186	2692	3	NGUYỄN ANH T	1983	Hà Nội	13/5/2019
187	2693	3	NGUYỄN HUY H	1994	Hải Dương	24/6/2019
188	2694	3	NGUYỄN MINH T	1984	Hải Phòng	3/6/2019
189	2696	3	NGUYỄN HUY A	1980	Ninh Bình	3/6/2019
190	2697	3	NGUYỄN VĂN N	1994	Vĩnh Phúc	3/6/2019
191	2698	3	ĐẶNG NAM H	1990	Hà Nội	10/6/2019
192	2699	3	NGUYỄN GIA NGUYÊN H	1982	Hải Dương	10/6/2019
193	2700	3	NGUYỄN NGỌC Đ	1991	Hà Nội	24/6/2019
194	2701	3	TRỊNH BÁ TUẤN A	1993	Hà Nội	10/6/2019
195	2702	3	PHAN VĂN T	1990	Vĩnh Phúc	29/7/2019
196	2703	3	NGUYỄN VĂN Đ	1994	Bắc Giang	24/6/2019
197	2707	3	DƯƠNG THÀNH T	1987	Hà Nội	12/8/2019
198	2729	3	VŨ VIỆT PH	1992	Thái Bình	14/10/2019



VIỆN 69  
KHOA HÌNH THÁI

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM  
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc

Hà Nội, ngày 20 tháng 6 năm 2019

**DANH SÁCH MẪU LÀM SIÊU CẤU TRÚC  
TRÊN KÍNH HVĐT TRUYỀN QUA VÀ KÍNH HVĐT QUÉT (TEM, SEM)  
TẠI KHOA HÌNH THÁI, VIỆN 69**

Người gửi:

STT	Mã Hồ sơ	Ngày gửi xét nghiệm
1	2547	8/2018
2	2581	8/2018
3	2591	8/2018
4	2616	11/2018
5	2919	11/2018
6	2620	11/2018
7	2632	11/2018
8	2633	11/2018
9	2636	11/2018
10	2639	11/2018
11	2654	1/2019
12	2663	1/2019
13	2662	1/2019
14	2664	1/2019
15	2657	1/2019

VIỆN TRƯỞNG



Đại tá Nguyễn Văn Vận

CHỦ NHIỆM KHOA

Đại tá Phạm Hoàng Lân

Hà Nội, ngày 21 tháng 01 năm 2015

## **XÁC NHẬN CÔNG BỐ PHÙ HỢP QUY ĐỊNH AN TOÀN THỰC PHẨM**

Cục An toàn thực phẩm xác nhận công bố phù hợp quy định an toàn thực phẩm của:

*Tên tổ chức, cá nhân:* CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM PHYTOSANTÉ VIỆT NAM

*Địa chỉ:* P40, nhà B4, tập thể Bộ ngoại giao - Nam Thành Công, Phường Láng Hạ, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội

*Điện thoại:* 0439393620

*Fax:* 0439393620

*Email:* phytosanteabc@gmail.com

*Cho sản phẩm:* Viên nang KHANG BẢO TỬ

Sản phẩm trên thuộc nhóm Thực phẩm chức năng do VIỆN HÓA HỌC CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN; Địa chỉ: Nhà H1, 18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội, Việt Nam sản xuất phù hợp quy định an toàn thực phẩm.

Tổ chức, cá nhân có trách nhiệm thực hiện chế độ kiểm tra và kiểm nghiệm định kỳ theo quy định hiện hành và phải hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính phù hợp của sản phẩm đã công bố.

Định kỳ 3 năm tổ chức, cá nhân phải thực hiện lại việc đăng ký bản công bố phù hợp quy định an toàn thực phẩm.

**Nơi nhận:**

- Tổ chức, cá nhân;
- Lưu trữ.

**KT. CỤC TRƯỞNG  
PHÓ CỤC TRƯỞNG**



**Lê Văn Giang**

**CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM**  
**Độc lập - Tự do - Hạnh phúc**

## **CÔNG BỐ PHÙ HỢP QUY ĐỊNH AN TOÀN THỰC PHẨM**

Số: 003/14- TCTP

Tên tổ chức, cá nhân: **CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM PHYTOSANTÉ VIỆT NAM**

Địa chỉ: P40, nhà B4, tập thể Bộ ngoại giao - Nam Thành Công, Phường Láng Hạ, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội

Điện thoại: 0439393620

Fax: 0439393620

E-mail: phytosanteabc@gmail.com

### **CÔNG BỐ**

Sản phẩm: **Viên nang KHANG BẢO TỬ**

Sản xuất tại: **VIỆN HÓA HỌC CÁC HỢP CHẤT THIÊN NHIÊN**

Địa chỉ: Nhà H1, 18 Hoàng Quốc Việt, Nghĩa Đô, Cầu Giấy, Hà Nội

Xuất xứ: Việt Nam

Phù hợp với quy chuẩn kỹ thuật/quy định an toàn thực phẩm:

46/2007/QĐ-BYT: Quy định giới hạn tối đa ô nhiễm sinh học và hóa học trong thực phẩm

Chúng tôi xin cam kết thực hiện chế độ kiểm tra và kiểm nghiệm định kỳ theo quy định hiện hành và hoàn toàn chịu trách nhiệm về tính phù hợp của sản phẩm đã công bố.

**Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2014**  
**ĐẠI DIỆN TỔ CHỨC, CÁ NHÂN**



**Đinh Văn Hiến**



## BẢN THÔNG TIN CHI TIẾT VỀ SẢN PHẨM

	<b>Thực phẩm chức năng</b>	<b>Số: 003/14- TCTP</b>
<b>CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM PHYTOSANTÉ VIỆT NAM</b>	Viên nang KHANG BẢO TỬ	

### 1. YÊU CẦU KỸ THUẬT

#### 1.1. Các chỉ tiêu cảm quan:

Stt	Tên chỉ tiêu	Yêu cầu
1	Trạng thái	viên nang cứng
2	Màu sắc	đỏ trắng
3	Mùi, vị	mùi thơm dược liệu, không ôi mốc
4	Các đặc tính khác	

#### 1.2. Chỉ tiêu chất lượng chủ yếu:

Stt	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức công bố	Mức đáp ứng/ khẩu phần ăn
1	Thực địa	Định tính	Dương tính	
2	Hoài sơn	Định tính	Dương tính	
3	Son thù	Định tính	Dương tính	
4	Độ ẩm	%	< 9	
5	Độ tan rã	Phút	≤ 30	
6	Hàm lượng tro không tan trong HCl	%	< 10	
7	Khối lượng viên	mg/viên	450-550	

#### 1.3. Các chỉ tiêu vi sinh vật:

Stt	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Tổng số vi khuẩn hiếu khí	CFU/g	10 <sup>4</sup>
2	Coliforms	CFU/g	10
3	Escherichia Coli	CFU/g	3
4	Salmonella	CFU/25g	0
5	Staphylococcus Aureus	CFU/g	10
6	Bacillus Cereus	CFU/g	10
7	TSBTNM-NM	CFU/g	10 <sup>2</sup>



#### 1.4. Hàm lượng kim loại nặng:

Stt	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Pb	ppm	3
2	Hg	ppm	0,1
3	Cd	ppm	1

#### 1.5. Hàm lượng hóa chất không mong muốn

Stt	Tên chỉ tiêu	Đơn vị tính	Mức tối đa
1	Hàm lượng Aflatoxin B1	ppb	≤ 5
2	Hàm lượng Aflatoxin B1,B2,G1,G2	ppb	≤ 15
3	Hàm lượng Sildenafil	Định tính	Âm tính

Dư lượng thuốc bảo vệ thực vật phù hợp với quy định tại quyết định 46/2007/QĐ - BYT Ngày 19/12/2007 của Bộ y Tế

#### 1.6. Các chỉ tiêu khác:

#### 2. THÀNH PHẦN CẤU TẠO

Thực địa 2.4g  
Hoài sơn 1.6g  
Sơn thù 1.2g  
Đỗ trọng 1.6g  
Kỳ tử 1.6g  
Phụ tử chế 1.2g  
Nhục quế 1.2g  
Lộc giác giao 1.0g  
Cam thảo 1.2g  
Thành phần khác (magnesium stearate, talc...) vừa đủ 1 viên

#### 3. THỜI HẠN SỬ DỤNG:

03 năm kể từ ngày sản xuất. Ngày sản xuất và hạn sử dụng ghi ở trên nhãn sản phẩm.

#### 4. HƯỚNG DẪN SỬ DỤNG VÀ BẢO QUẢN:

##### Công dụng:

Ôn bổ can thận, ích tinh huyết. Hỗ trợ các liệu pháp điều trị xuất tinh sớm, rối loạn xuất tinh, mãn dục nam.

##### Đối tượng:

- Đối tượng sử dụng: Đàn ông rối loạn cương dương, xuất tinh sớm, rối loạn xuất tinh, mãn dục nam.

- Chú ý: Sản phẩm này không phải là thuốc và không có tác dụng thay thế thuốc chữa bệnh.

##### Hướng dẫn sử dụng và bảo quản:

- Cách sử dụng: Uống 10- 12 viên/ngày, chia 02 lần, sau ăn. Liệu duy trì: từ 4- 6 viên/ngày

- Bảo quản: Nơi khô ráo thoáng mát tránh ánh sáng.

**5. CHẤT LIỆU BAO BÌ VÀ QUY CÁCH ĐÓNG GÓI**

- Chất liệu bao bì: Lọ nhựa, nắp nhựa, màng nhôm, màng PVC tỷ trọng cao, màu trắng, phù hợp với tiêu chuẩn bao bì dùng cho thực phẩm.
- Qui cách đóng gói:  
Hộp 1 lọ 60 viên; Hộp 1 lọ 30 viên  
Vi 10 viên, hộp 3 vi, 6 vi

**6. QUY TRÌNH SẢN XUẤT**

**7. CÁC BIỆN PHÁP PHÂN BIỆT THẬT, GIẢ (NẾU CÓ)**

Đăng ký bảo hộ nhãn hiệu hàng hoá

**8. NỘI DUNG GHI NHÃN**

Xem phụ lục đính kèm

**9. XUẤT XỨ VÀ THƯƠNG NHÂN CHỊU TRÁCH NHIỆM VỀ CHẤT LƯỢNG HÀNG HÓA**

**Thương nhân nhập khẩu và phân phối:**

- Tên thương nhân: CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM PHYTOSANTÉ VIỆT NAM
- Địa chỉ: P40, nhà B4, tập thể Bộ ngoại giao - Nam Thành Công, Phường Láng Hạ, Quận Đống Đa, Thành phố Hà Nội
- Điện thoại: 0439393620



Hà Nội, ngày 20 tháng 11 năm 2014  
**ĐẠI DIỆN TỔ CHỨC, CÁ NHÂN**



**Đinh Văn Hiến**

Căn bản gốc

**TRUNG TÂM NGHIÊN CỨU ỨNG DỤNG VÀ KIỂM TRA CHẤT LƯỢNG SẢN PHẨM HI-TECH**  
**HI-TECH APPLIED RESEARCH AND TESTING PRODUCT CENTER**

ISO/IEC 17025 - VILAS 866

Địa chỉ: Tầng 3, Lô H6 - Đường D5 - KCN Hòa Xá - Tp. Nam Định

Điện thoại: 0228.3555179 / 024.62858515

Email: hitechqcfoods@gmail.com



**PHIẾU KIỂM NGHIỆM**

Số: 250T12-17/G

Tên mẫu : KHANG BẢO TỬ  
Mã số mẫu : 3528G17  
Số lô : 260417  
Ngày sản xuất : 26/04/2017 Hạn sử dụng : 25/04/2020  
Nơi gửi mẫu : CÔNG TY TNHH DƯỢC PHẨM PHYTOSANTÉ VIỆT NAM  
Địa chỉ : P410, nhà B4, TT Bộ ngoại giao-Nam Thành Công, phường Láng Hạ  
Quận Đống Đa, thành phố Hà Nội.  
Ngày nhận mẫu : 20/12/2017  
Yêu cầu kiểm tra : Theo phiếu yêu cầu kiểm nghiệm.  
Tình trạng mẫu khi nhận và mở niêm phong: Nhấn đầy đủ; rõ ràng.

STT	Tên chỉ tiêu	Đơn vị	Kết quả	Phương pháp thử
1.01	Định tính Thực địa	-	Dương tính	ĐENVN IV
1.02	Định tính Hoài sơn	-	Dương tính	Dược điển Trung Quốc
1.03	Định tính Sơn thù.	-	Dương tính	CP 2010
1.04	Độ ẩm	%	5,04	ĐENVN IV
1.05	Thời gian ră	phút	14,5	ĐENVN IV
1.06	Tổng số bào tử nấm men - nấm mốc	cfu/g	4,0 x 10 <sup>1</sup>	ĐENVN IV
1.07	Tổng số vi sinh vật hiếu khí	cfu/g	9,3 x 10 <sup>1</sup>	ĐENVN IV
1.08.	E.Coli	cfu/g	KPH	TCVN 7924-1 : 2008
1.09.	Cl.Perfringens	cfu/g	KPH	TCVN 4991 : 2005

KPH: là không phát hiện

Nam Định, ngày 26 tháng 12 năm 2017

Phòng Kiểm tra chất lượng

Giám đốc trung tâm

Bùi Hải Yến



GIÁM ĐỐC TRUNG TÂM  
LÊ TUẤN ANH

**Ghi chú:**

1. Kết quả thử nghiệm chỉ có giá trị với mẫu gửi.
2. Thông tin về mẫu do khách hàng cung cấp
3. Không được sao chép một phần kết quả này khi chưa được sự đồng ý của PTN.
4. Chỉ tiêu được đánh dấu \* là chỉ tiêu chưa được công nhận Vilas
5. Phòng thí nghiệm sẽ không nhận khiếu nại về kết quả thử nghiệm nếu hết thời gian lưu hoặc không có mẫu lưu.
6. Thời gian lưu mẫu: Nếu không có yêu cầu đặc biệt, thời gian lưu mẫu 05 ngày kể từ ngày trả kết quả.