

TÌM HIỂU CÁC NGUYÊN NHÂN GÂY VÔ SINH Ở NAM GIỚI

Nguyễn Hoài Bắc✉, Phạm Minh Quân

Trường Đại học Y Hà Nội

Trên thế giới, tỷ lệ vô sinh chiếm 15%, một nửa trong số đó là do nam giới. Vô sinh ở nam giới có thể do rất nhiều nguyên nhân khác nhau, tuy nhiên việc chẩn đoán và điều trị theo căn nguyên còn chưa được coi trọng dẫn tới các can thiệp không cần thiết đối với người bệnh. Nghiên cứu mô tả tiến hành trong 6 năm cho thấy tỷ lệ nam giới đến khám vì vô sinh tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội chiếm 11,7%. Trong số 1.649 nam giới vô sinh được đưa vào nghiên cứu, tỷ lệ vô sinh nam chưa rõ nguyên nhân chiếm đến 67,5% trong tổng số các đối tượng nghiên cứu và đặc biệt lên đến 80,0% đối với các trường hợp có tinh trùng trong tinh dịch. Vô sinh không có tinh trùng chỉ chiếm 20,8% tuy nhiên đến 80,9% các trường hợp tìm thấy nguyên nhân, đồng thời khác biệt rõ rệt về một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng so với nhóm vô sinh có tinh trùng. Nghiên cứu cũng cho thấy không có sự khác biệt về tinh dịch đồ, nội tiết tố, thể tích tinh hoàn giữa các bệnh nhân vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát chưa rõ nguyên nhân. Tóm lại, việc tìm kiếm nguyên nhân vô sinh ở nam giới là vô cùng quan trọng trong việc quyết định điều trị và can thiệp, đặc biệt đối với các trường hợp vô sinh không có tinh trùng.

Từ khóa: Vô sinh nam giới, Vô sinh không có tinh trùng, Đột biến mất đoạn AZF, Giãn tĩnh mạch tinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế Thế giới, vô sinh là tình trạng không có khả năng có thai một cách tự nhiên ở một cặp quan hệ tình dục đều không sử dụng biện pháp tránh thai trong vòng một năm.¹ Tình trạng này xảy ra ở khoảng 15% các cặp vợ chồng, trong đó khoảng 50% các trường hợp vô sinh là do nam giới.² Mặc dù vậy, hiểu biết về các bệnh lý gây vô sinh ở nam giới còn rất hạn chế dẫn tới việc đánh giá trên lâm sàng thường chỉ dừng lại ở xét nghiệm tinh dịch đồ.³ Một số nguyên nhân gây ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới đã được biết đến như: bất thường bẩm sinh hoặc mắc phải của hệ sinh dục tiết niệu, tình trạng bệnh lý ác tính, nhiễm khuẩn hệ sinh dục tiết niệu, tăng nhiệt độ vùng bìu (do giãn tĩnh mạch tinh), rối loạn nội tiết, bất thường vật chất di truyền, các yếu tố

liên quan đến miễn dịch.⁴ Một số nguyên nhân có thể dự phòng hoặc điều trị được,^{1,5} và đa phần các trường hợp kể cả vô sinh không có tinh trùng đều hoàn toàn có thể tìm thấy tinh trùng trong tinh hoàn.¹ Tuy nhiên, với sự phát triển của các kĩ thuật hỗ trợ sinh sản hiện nay, việc chẩn đoán nguyên nhân dẫn đến vô sinh ở nam giới để định hướng điều trị càng ít được chú trọng.² Thiếu sự đánh giá toàn diện trên lâm sàng dẫn đến nhận định kém chính xác và làm tăng tỷ lệ các can thiệp không cần thiết ở bệnh nhân vô sinh nam.

Tại Việt Nam, nghiên cứu trên đối tượng vô sinh nam giới còn khá ít do trong một thời gian dài vấn đề này ít được coi trọng. Mặc dù phần lớn các nguyên nhân gây vô sinh nam đều có thể chẩn đoán được, tuy nhiên do hạn chế về nhận thức cũng như thiếu sự hướng dẫn chuyên sâu, bệnh nhân thường ít được đánh giá và điều trị đầy đủ. Chính vì vậy, chúng tôi quyết định tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu sau:

1 - Tìm hiểu một số nguyên nhân thường gặp gây vô sinh ở nam giới.

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoài Bắc

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenhoaiabc@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 23/12/2019

Ngày được chấp nhận: 14/01/2020

2 - So sánh một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa các nhóm vô sinh khác nhau.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Nghiên cứu được tiến hành trên những bệnh nhân vô sinh nam đến khám tại phòng khám Nam học, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong khoảng thời gian từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 4 năm 2019. Đối tượng tham gia nghiên cứu phải đáp ứng đầy đủ các tiêu chuẩn sau:

- Nam giới quan hệ tình dục với một đối tác ổn định trong 12 tháng mà chưa có con

- Có đầy đủ thông tin về tình trạng hôn nhân, số lần quan hệ tình dục trung bình/tuần (trong 3 tháng gần đây), thời gian chậm con (tính từ lúc bắt đầu mong con cho đến thời điểm đến khám), bệnh sử, tiền sử, các xét nghiệm nội tiết, siêu âm tinh hoàn và ít nhất một mẫu tinh dịch đồ được thực hiện tại Bộ môn Y Sinh học – Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội.

- Loại trừ các yếu tố liên quan đến từ nữ giới: dính buồng tử cung, dính cổ tử cung, buồng trứng đa nang, tắc vòi trứng, tử cung nhỏ, tử cung hai sừng, u xơ tử cung, u nang buồng trứng và các bất thường khác. Các trường hợp đối tác có tiền sử sảy thai, thai lưu, chửa ngoài tử cung nhiều lần cũng được loại khỏi nghiên cứu.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

Quy trình nghiên cứu:

Đối tượng tham gia nghiên cứu được tiến hành thăm khám trên lâm sàng để phát hiện các bất thường về bộ phận sinh dục (teo tinh hoàn; dương vật không phát triển; bất thường ống dẫn tinh, mào tinh, tinh hoàn, tĩnh mạch tinh). Giãn tĩnh mạch tinh được xác định và chia độ trên lâm sàng thành: Độ I – Chỉ sờ thấy tĩnh mạch tinh giãn khi làm nghiệm pháp Valsava;

Độ II – Sờ thấy tĩnh mạch tinh giãn nhưng không quan sát thấy ở bìu; Độ III – Búi giãn tĩnh mạch nổi rõ dưới da bìu và có thể sờ thấy.⁶ Tiền sử các bệnh lý liên quan (quai bị, ẩn tinh hoàn, phẫu thuật vùng bẹn bìu, viêm nhiễm vùng sinh dục) cũng được ghi nhận.

Tất cả các mẫu tinh dịch được phân tích tại phòng xét nghiệm Bộ môn Y Sinh học - Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội bằng máy CASA (Computer Aided Sperm Analysis - Hệ thống phân tích tinh trùng có hỗ trợ của máy tính) của hãng MTG - Đức. Bệnh nhân được hướng dẫn đến làm xét nghiệm sau khi kiêng xuất tinh hoàn toàn 3 - 5 ngày. Mẫu tinh dịch được lấy trực tiếp bằng tay vào một cốc thủy tinh rộng miệng có chia vạch đã ghi sẵn tên tuổi bệnh nhân và ngày giờ lấy mẫu ở phòng lấy mẫu trong khu vực xét nghiệm. Sau đó cốc đựng tinh dịch được giữ ở nhiệt độ 37°C. Mẫu được tiến hành phân tích trong vòng 1 giờ, tại phòng có nhiệt độ ổn định 20 - 24°C. Giá trị tham khảo được lấy theo hướng dẫn của WHO năm 2010.⁷

Nồng độ các nội tiết tố sinh dục trong huyết thanh được xác định theo phương pháp xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang "ECLIA" dùng cho các máy xét nghiệm miễn dịch Cobase. Bộ thuốc thử xét nghiệm do hãng Roche sản xuất và cung cấp. Giá trị tham khảo của LH, FSH, Testosterone lần lượt là 1,7 - 8,6 mIU/ml; 3,5 - 12,5 mIU/ml; 9,9 - 27,8 nmol/l.

Siêu âm được thực hiện tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thể tích tinh hoàn được tính theo công thức $V = L \times W \times H \times 0,71$. Thể tích tinh hoàn < 12 ml được coi như bất thường.⁸

Những trường hợp thiếu tinh nặng (mật độ tinh trùng dưới 5 triệu/ml) hoặc không có tinh trùng sẽ được chỉ định xét nghiệm di truyền để tìm nguyên nhân. Bệnh nhân được tiến hành lấy máu xét nghiệm tại Bộ môn Y sinh học - Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội theo quy trình khép kín.

Dựa trên kết quả khám lâm sàng và cận lâm sàng, chúng tôi phân chia đối tượng nghiên cứu vào các nhóm nguyên nhân cơ bản với thứ tự ưu tiên như sau: (1) Các bất thường về di truyền, (2) Suy sinh dục thứ phát, (3) Các bất thường về cấu trúc giải phẫu cơ quan sinh dục, (4) Suy sinh dục nguyên phát, (5) Các yếu tố khác (ấn tinh hoàn, giãn tĩnh mạch tinh, viêm tinh hoàn quai bị, viêm nhiễm đường sinh dục). Những đối tượng có nhiều nguyên nhân phối hợp sẽ chỉ chọn ra một yếu tố chính quyết định theo thứ tự ưu tiên trên.

3. Xử lý số liệu

Các biến liên tục được mô tả dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn với biến phân bố chuẩn và dưới dạng trung vị (giá trị nhỏ nhất – giá trị lớn nhất) với biến phân bố không chuẩn. Kiểm định Kolmogorov - Smirnov được sử

dụng để kiểm định tính chuẩn của phân bố. Sự khác biệt giữa 2 nhóm được ước tính theo thuật toán T - student test đối với biến phân bố chuẩn và Mann Whitney test với biến phân bố không chuẩn. Các biến phân loại được mô tả dưới dạng số lượng và tỷ lệ phần trăm, sự khác biệt giữa các tỷ lệ được ước tính bằng thuật toán X² hoặc Fisher's exact tests. Phân tích phương sai (ANOVA) và phân tích hậu định Bonferroni được sử dụng để so sánh sự khác biệt giữa nhiều nhóm. Giá trị $p < 0,05$ được cho là có ý nghĩa thống kê. Tất cả các dữ liệu trên được nhập và phân tích bằng phần mềm R.

4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của Ban giám đốc bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Các thông tin liên quan đến người tham gia nghiên cứu được đảm bảo bí mật.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian 6 năm, từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 4 năm 2019, có 3.386/28.963 bệnh nhân đến khám vì vô sinh, chiếm tỉ lệ 11,7%. Trong đó, có 1.649 bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ của nghiên cứu. Kết quả phân tích số liệu của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu như sau:

1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

	Tổng (n)	Trung vị [GTNN – GTLN]	n (%)
Tuổi	1649	31,0 [20,0 – 59,0]	
BMI (kg/m²)	1613	22,5 [10,5 – 31,2]	
< 18,5			91 (5,6%)
18,5 - 22,9			829 (51,4%)
> 22,9			693 (43,0%)
Thời gian chậm con (tháng)	1649	24,0 [12,0 – 240]	
Hút thuốc lá	1354		
Không			985 (72,8%)
Có			369 (27,2%)

	Tổng (n)	Trung vị [GTNN – GTLN]	n (%)
Tần số quan hệ tình dục (lần/tuần)	1405	2,50 [0,00 – 10,0]	
QHTD < 1 lần/tuần			103 (7,3%)
QHTD 1-2 lần/tuần			479 (34,1%)
QHTD > 2 lần/tuần			823 (58,6%)
Phân loại vô sinh	1649		
Vô sinh nguyên phát			1298 (78,7%)
Vô sinh thứ phát			351 (21,3%)

GTNN: Giá trị nhỏ nhất, GTLN: Giá trị lớn nhất, QHTD: Quan hệ tình dục.

Nhóm nghiên cứu có thời gian chậm con dao động trong khoảng 2 năm, trong đó vô sinh nguyên phát chiếm đa số (78,7%), phần lớn không hút thuốc lá. Tỷ lệ thừa cân ở mức 43%. Số lần quan hệ tình dục dao động khoảng 10 lần/tháng, tuy nhiên chỉ có 58,6% bệnh nhân quan hệ tình dục nhiều hơn 2 lần/tuần.

Nguyên nhân gây vô sinh ở nhóm nghiên cứu

Bảng 2. Phân loại vô sinh nam có tinh trùng và không có tinh trùng theo nguyên nhân

Chẩn đoán	Vô sinh nam có tinh trùng (n = 1306) (%)	Vô sinh nam không có tinh trùng (n = 343) (%)	Tổng (n = 1649) (%)
Nguyên nhân không do di truyền	16,7%	20,2%	17,5%
Tinh hoàn ẩn một/hai bên (đã mổ)	0,2%	1,2%	0,4%
Giãn tĩnh mạch tinh (đã/chưa mổ)	10,9%	2,9%	9,3%
Phẫu thuật khác vùng bẹn bìu	1,4%	0,6%	1,2%
Viêm tinh hoàn do quai bị	3,4%	14,0%	5,6%
Viêm nhiễm đường sinh dục do các căn nguyên khác	0,8%	1,5%	0,9%
Nguyên nhân do di truyền			
Bất thường nhiễm sắc thể	0,7%	10,5%	2,7%
Hội chứng Klinefelter	-	6,7%	1,4%
Hội chứng siêu nam (công thức karyotype 47, XYY)	-	0,6%	0,1%
Người nam công thức karyotype 46, XX	-	0,6%	0,1%
Các đột biến nhiễm sắc thể khác	0,7%	2,6%	1,1%
Đột biến mất đoạn nhỏ trên NST Y	1,4%	3,5%	1,8%

Chẩn đoán	Vô sinh nam có tinh trùng (n = 1306) (%)	Vô sinh nam không có tinh trùng (n = 343) (%)	Tổng (n = 1649) (%)
Đột biến gene CFTR gây bất sản ống dẫn tinh	-	12,8%	2,7%
Nguyên nhân suy sinh dục			
Suy sinh dục thứ phát	0,4%	0,3%	0,4%
Suy sinh dục nguyên phát	0,6%	19,0%	4,4%
Tắc đường dẫn tinh do các nguyên nhân khác	0,2%	14,6%	3,1%
Vô sinh không rõ nguyên nhân	80,0%	19,1%	67,5%

Tỷ lệ vô sinh không có tinh trùng chiếm 20,8% và có đến 80,9% tìm thấy nguyên nhân, trong đó vô sinh do tắc đường dẫn tinh chiếm 27,4% (bao gồm các trường hợp bất sản ống dẫn tinh do đột biến gen CFTR và tắc nghẽn do các nguyên nhân khác). Tất cả các bệnh nhân có hội chứng Klinefelter, hội chứng siêu nam (công thức karyotype 47,XY) và người nam công thức karyotype 46,XX đều không có tinh trùng trong tinh dịch. Tỷ lệ vô sinh không rõ nguyên nhân chiếm đến 80,0% ở nhóm bệnh nhân vô sinh có tinh trùng và 67,5% trên tổng số 1.649 đối tượng tham gia nghiên cứu. Giãn tĩnh mạch tinh có tỷ lệ cao nhất trong tất cả các nguyên nhân, chiếm 9,3%.

2. Sự khác biệt giữa nhóm vô sinh không có tinh trùng và vô sinh có tinh trùng

Bảng 3. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa nhóm vô sinh không có tinh trùng và vô sinh có tinh trùng (n = 1649)

	Vô sinh nam có tinh trùng (n = 1306)		Vô sinh nam không có tinh trùng (n = 343)		Giá trị p
	Trung vị [GTNN - GTLN]	%	Trung vị [GTNN - GTLN]	%	
Tuổi	31,0 [20,0 – 59,0]		30,0 [21,0 – 52,0]		0,003
Thời gian chậm con (tháng)	24,0 [12,0 – 240]		24,0 [12,0 – 216]		< 0,001
Tần số quan hệ tình dục (lần/tuần)	2,50 [0,00 – 10,0]		2,50 [0,00 – 8,00]		0,043
Tỷ lệ hút thuốc lá		26,5		30,3	0,198

	Vô sinh nam có tinh trùng (n = 1306)		Vô sinh nam không có tinh trùng (n = 343)		Giá trị p
	Trung vị [GTNN - GTLN]	%	Trung vị [GTNN - GTLN]	%	
BMI (kg/m ²)	22,5 [10,5 – 31,2]		22,2 [16,4 – 31,2]		0,284
LH (mIU/ml)	4,33 [0,81 – 57,3]		7,18 [0,10 – 49,7]		< 0,001
FSH (mIU/ml)	4,48 [0,40 – 56,5]		13,7 [0,10 – 131]		< 0,001
Testosterone (nmol/l)	15,5 [0,89 – 52,1]		14,4 [0,55 – 45,3]		< 0,001
Thể tích tinh dịch (ml)	2,90 [0,10 – 9,30]		2,00 [0,00 – 7,00]		< 0,001
pH tinh dịch	7,50 [6,00 – 8,50]		7,50 [0,00 – 9,00]		< 0,001
Thể tích tinh hoàn trung bình (ml)	17,5 [2,83 – 50,3]		10,2 [0,40 – 46,6]		< 0,001
Bất thường kích thước tinh hoàn					< 0,001
Tinh hoàn 2 bên < 12 ml		14,0		47,2	
Tinh hoàn 1 bên < 12 ml		31,9		24,5	
Tinh hoàn 2 bên > 12 ml		52,5		24,8	

GTNN: Giá trị nhỏ nhất, GTLN: Giá trị lớn nhất

Các chỉ số nội tiết, thể tích tinh hoàn trung bình, thể tích và pH tinh dịch đều có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa nhóm vô sinh không có tinh trùng và vô sinh có tinh trùng.

3. Sự khác biệt giữa nhóm vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát chưa rõ nguyên nhân có tinh trùng trong tinh dịch

Trong số 1.045 nam giới vô sinh có tinh trùng không tìm thấy nguyên nhân, chúng tôi nhận thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về nồng độ nội tiết, các chỉ số tinh dịch đồ, thể tích tinh hoàn giữa nhóm vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát. Nhóm vô sinh thứ phát có thời gian chậm con dài hơn, tuy nhiên tần số quan hệ tình dục lại ít hơn so với nhóm vô sinh thứ phát (Bảng 4)

Bảng 4. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa nhóm vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ

phát chưa rõ nguyên nhân có tinh trùng trong tinh dịch (n = 1045)

	Vô sinh nguyên phát (n = 776)		Vô sinh thứ phát (n = 269)		Giá trị p
	Trung vị [GTNN - GTLN]	%	Trung vị [GTNN - GTLN]	%	
Tuổi	30,0 [20,0 – 53,0]		36,0 [24,0 – 59,0]		< 0,001
Thời gian chậm con (tháng)	18,0 [12,0 – 240]		24,0 [12,0 – 132]		0,008
Tần số quan hệ tình dục (lần/tuần)	2,50 [0,00 – 10,0]		2,00 [0,00 – 7,00]		< 0,001
Tỷ lệ hút thuốc lá		25,7		32,9	0,041
BMI (kg/m ²)	22,5 [10,5 – 31,2]		22,8 [16,5 – 29,7]		0,033
LH (mIU/ml)	4,25 [0,81 – 57,3]		4,27 [1,04 – 21,5]		0,939
FSH (mIU/ml)	4,17 [0,40 – 56,6]		4,60 [0,70 – 40,5]		0,090
Testosterone (nmol/l)	15,4 [3,10 – 52,1]		15,3 [3,56 – 52,1]		0,274
Thể tích tinh dịch (ml)	2,90 [0,10 – 8,20]		2,90 [0,20 – 6,90]		0,469
pH tinh dịch	7,50 [6,00 – 8,50]		7,50 [6,00 – 8,50]		0,577
Mật độ tinh trùng (triệu/ml)	58,0 [0,05 – 259]		72,0 [0,05 – 197]		0,112
Tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới (%)	43,0 [0,00 – 90,0]		47,0 [0,00 – 83,0]		0,186
Tỷ lệ tinh trùng bình thường (%)	7,00 [0,00 – 33,0]		7,00 [0,00 – 34,0]		0,339
Thể tích tinh hoàn trung bình (ml)	13,3 [3,43 – 33,2]		12,7 [2,49 – 32,1]		0,978

GTNN: Giá trị nhỏ nhất, GTLN: Giá trị lớn nhất

IV. BÀN LUẬN

Vô sinh ở nam giới có thể do rất nhiều nguyên nhân khác nhau, tuy nhiên ở Việt Nam gần như không có nghiên cứu nào được thực hiện nhằm đánh giá tỷ lệ thường gặp của các nguyên nhân vô sinh ở nam giới. Trên thế giới, tỷ lệ vô sinh nam không rõ nguyên nhân chỉ chiếm khoảng 30 - 40%.¹ Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ này lên đến 67,5% (Bảng 2). Khác biệt trên chủ yếu đến

từ một số nguyên nhân gây vô sinh hiện khó chẩn đoán cũng như ít gặp ở Việt Nam (như vô sinh do ung thư tinh hoàn, leucemia, hội chứng Kallmann và một số yếu tố khác). Bên cạnh đó, đối với những bệnh nhân có tinh dịch đồ bình thường ít khi có chỉ định đánh giá các bất thường về di truyền, trong khi khoảng 30 - 60% các trường hợp vô sinh không rõ hoặc chưa tìm ra nguyên nhân nghi ngờ có yếu tố liên quan đến di truyền.⁹ Mặc dù vậy, đối với một số nguyên nhân thường gặp như giãn tĩnh mạch tinh, bất thường nhiễm sắc thể, suy sinh dục thứ phát (Bảng 2) không có sự khác biệt nhiều về tỷ lệ mắc so với các nghiên cứu khác.^{1,10} Vô sinh không có tinh trùng chỉ chiếm 20,8% tuy nhiên đến 80,9% tìm thấy nguyên nhân, khá tương đồng với nghiên cứu trên 1.737 nam giới vô sinh trong vòng 9 năm của Punab và cộng sự.² Kết quả trên cho thấy không có sự khác biệt nhiều về tỷ lệ các nguyên nhân gây vô sinh có thể tìm thấy ở Việt Nam so với các nghiên cứu khác trên thế giới.

Nguyên nhân dẫn đến vô sinh có sự khác biệt giữa nhóm bệnh nhân có tinh trùng và không có tinh trùng. Một số nguyên nhân như suy sinh dục nguyên phát, tắc đường dẫn tinh và bất thường di truyền chỉ gặp chủ yếu ở bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng; trong khi ở nhóm bệnh nhân vô sinh có tinh trùng, giãn tĩnh mạch tinh là nguyên nhân chiếm tỷ lệ cao nhất. Trên lâm sàng, giãn tĩnh mạch tinh ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng tinh trùng tuy nhiên đây lại được xem là một trong những nguyên nhân gây vô sinh có thể điều trị được.⁵ Đặc biệt đối với các bệnh nhân không có tinh trùng trong tinh dịch, sau khi loại trừ hết các nguyên nhân, việc phẫu thuật thắt tĩnh mạch tinh có thể giúp tăng tỷ lệ tìm thấy tinh trùng trong tinh hoàn, hỗ trợ điều trị các trường hợp này.⁵

Mặc dù chỉ gặp với tỷ lệ ít hơn 1% đối với nam giới có tinh dịch đồ bình thường, 10 - 15%

với nam giới vô sinh không có tinh trùng,⁹ tuy nhiên việc phát hiện bất thường về nhiễm sắc thể có vai trò quyết định trong chẩn đoán và tiên lượng vô sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 80% các trường hợp bất thường nhiễm sắc thể gây ra vô sinh không có tinh trùng, đặc biệt là bất thường liên quan đến nhiễm sắc thể giới tính (hội chứng Klinefelter; hội chứng siêu nam công thức karyotype 47,XXY; người nam công thức karyotype 46,XX). Chuyển đoạn nhiễm sắc thể khá thường gặp ở bệnh nhân vô sinh nam có bất thường về di truyền, dẫn đến tình trạng mất cân bằng vật chất di truyền trong quá trình hình thành giao tử ở nam giới.⁹ Bên cạnh đó, tỷ lệ bệnh nhân có mất đoạn nhỏ trên nhiễm sắc thể Y trong nghiên cứu lần lượt là 1,4% và 3,5% ở các bệnh nhân vô sinh có tinh trùng và không có tinh trùng (Bảng 2), các đột biến này tùy theo mức độ sẽ dẫn tới tình trạng thiếu tinh nặng đến không có tinh trùng trong tinh dịch.¹

Đối với nam giới vô sinh, không có tinh trùng trong tinh dịch được xem là trường hợp đặc biệt đòi hỏi đánh giá tổng thể trước khi điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy giữa hai nhóm bệnh nhân vô sinh có tinh trùng và không có tinh trùng có sự khác biệt một cách rõ rệt về nhiều chỉ số xét nghiệm: nồng độ LH và FSH huyết thanh cao hơn rất nhiều ở nhóm không có tinh trùng, trong khi thể tích tinh hoàn, nồng độ testosterone huyết thanh, thể tích tinh dịch lại thấp hơn một cách có ý nghĩa thống kê khi so sánh với nhóm vô sinh có tinh trùng (Bảng 3). Chỉ có gần 28% bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng trong nghiên cứu nghi ngờ do tắc (Bảng 2), các trường hợp không do tắc thường kèm theo suy giảm đáng kể chức năng tinh hoàn phản ánh qua những bất thường về nội tiết và thể tích tinh hoàn.¹¹

Các trường hợp vô sinh thứ phát thường được tiên lượng tốt hơn vô sinh nguyên phát,¹ tuy nhiên nguyên nhân dẫn tới vô sinh của hai

nhóm trên gần như không có sự khác biệt.¹² Đối với những trường hợp vô sinh chưa rõ nguyên nhân, không có sự khác biệt về nồng độ nội tiết tố (LH, FSH, testosterone), thể tích tinh hoàn trung bình, các thông số tinh dịch đồ (mật độ, tỷ lệ di động tiến tới, tỷ lệ hình thái bình thường) giữa nhóm vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát (Bảng 4). Tuổi và thời gian vô sinh trung bình của nhóm vô sinh thứ phát lớn hơn một cách có ý nghĩa thống kê (Bảng 4). Tuổi càng cao, càng có nhiều yếu tố tác động đến khả năng sinh sản của nam giới, tuy nhiên cơ chế tác động tới chất lượng tinh trùng, ảnh hưởng đến chức năng tinh dịch, làm kéo dài thời gian chậm con và giảm khả năng sinh sản liên quan đến tuổi còn chưa rõ ràng.¹²

V. KẾT LUẬN

Vô sinh nam giới có thể do nhiều nguyên nhân trong đó chiếm tỷ lệ cao nhất là giãn tĩnh mạch tinh (9,3%), tiền sử viêm tinh hoàn do quai bị (5,6%), suy sinh dục nguyên phát (4,4%). Tỷ lệ phát hiện các bất thường về di truyền chiếm tổng cộng 7,2%. Mặc dù vậy có đến 67,5% các trường hợp vô sinh nam chưa tìm thấy nguyên nhân rõ ràng do thiếu công cụ chẩn đoán cũng như hạn chế trong việc chỉ định xét nghiệm di truyền đối với những trường hợp không có bất thường về tinh dịch đồ.

Các trường hợp vô sinh không có tinh trùng mặc dù chỉ chiếm 20,8% tuy nhiên đến 80,9% xác định được nguyên nhân nhờ việc đánh giá toàn diện có hệ thống. Vô sinh không có tinh trùng phần lớn không do tắc đường dẫn tinh mà thường do suy giảm chức năng tinh hoàn dẫn tới sự khác biệt lớn về nội tiết, thể tích tinh hoàn, cũng như các chỉ số khác so với nhóm vô sinh có tinh trùng.

Trong khi đó, đối với những trường hợp vô sinh có tinh trùng chưa rõ nguyên nhân, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số cận lâm sàng giữa hai nhóm vô sinh nguyên

phát và vô sinh thứ phát.

Lời cảm ơn

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến những bệnh nhân và tập thể cán bộ nhân viên thuộc Trung tâm Y Khoa số 1 Tôn Thất Tùng cũng như Bệnh viện Đại học Y Hà Nội cũng như Bộ môn Y Sinh học - Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội đã hết lòng hỗ trợ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, Krausz C, Minhas S, Tournaye H. EAU Guidelines on Male Infertility 2018. In: European Association of Urology Guidelines. 2018 Edition. Vol presented at the EAU Annual Congress Copenhagen 2018. *Arnhem, The Netherlands: European Association of Urology Guidelines Office; 2018.*
2. Punab M, Poolamets O, Paju P, et al. Causes of male infertility: a 9 - year prospective monocentre study on 1737 patients with reduced total sperm counts. *Hum Reprod.* 2017;32(1):18 - 31.
3. Ferlin A, Garolla A, Ghezzi M, et al. Sperm Count and Hypogonadism as Markers of General Male Health. *Eur Urol Focus.* 2019.
4. Rowe PJ, Comhaire FH, Hargreave TB, Mellows HJ, World Health O. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple / Patrick J. Rowe ... [et al.]. In: Cambridge, Mass. : *Cambridge University Press; 1993.*
5. Jensen CFS, Ostergren P, Dupree JM, Ohl DA, Sonksen J, Fode M. Varicocele and male infertility. *Nat Rev Urol.* 2017;14(9):523 - 533.
6. Dubin L, Amelar RD. Varicocele size and results of varicoectomy in selected subfertile men with varicocele. *Fertility and Sterility.* 1970;21(8):606 - 609.
7. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein

S, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Hum Reprod Update*. 2010;16(3):231 - 245.

8. Condorelli R, Calogero AE, La Vignera S. Relationship between Testicular Volume and Conventional or Nonconventional Sperm Parameters. *Int J Endocrinol*. 2013;2013:145792.

9. Flannigan R, Schlegel PN. Genetic diagnostics of male infertility in clinical practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;44:26 - 37.

10. Olesen IA, Andersson AM, Aksglaede L,

et al. Clinical, genetic, biochemical, and testicular biopsy findings among 1,213 men evaluated for infertility. *Fertil Steril*. 2017;107(1):74 - 82 e77.

11. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society for Male R, Urology. Evaluation of the azoospermic male: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018;109(5):777 - 782.

12. Katib AA, Al-Hawsawi K, Motair W, Bawa AM. Secondary infertility and the aging male, overview. *Central European Journal of Urology*. 2014;67(2):184 - 188.

Summary

STUDY ON CAUSES OF MALE INFERTILITY

Approximatly 15% of couples is infertile and half of these cases came from male problems. Male infertility derives from many causes, however, the diagnosis and treatment of male-infertility-associated factors have been neglected, leading to ineffective interventions in patient. A 6-year cross-sectional study conducted at Hanoi Medical University's Hospital showed that the prevalence of infertility men was 11.7%. In 1,649 men enrolled for final analysis, 67.5% are classified as idiopathic infertility of which 80.0% are non-azoospermia. The proportion of azoospermia was 20.8% and 80.9% of them had clearly associated factors. The significant differences of clinical and laboratorial parameters were found between azoospermia and non-azoospermia group. Semen analysis result, serum hormones and testicular ultrasound volume of primary and secondary idiopathic infertility were not statistically different. In conclusion, cause diagnosis plays an important role in treatment of male infertility, especially with azoospermia.

Keywords: Male infertility, Azoospermia, AZF deletions, Varicocele.