

NGHIÊN CỨU NGUYÊN NHÂN, PHÂN LOẠI LÂM SÀNG VÀ KỸ THUẬT LẤY TINH TRÙNG TRONG VÔ SINH NAM KHÔNG TINH TRÙNG

STUDYING ON AZOOSPERMIA, CAUSES, CLINICAL
CLASSIFICATION and TECHNIQUES OF SPERM RETRIEVAL

TS. BS Lê Vương Văn Vệ và Cs

Công trình hoàn thành tại bệnh viện chuyên khoa nam học và hiếm muộn Hà nội

Tóm tắt: Tác giả công bố kết quả nghiên cứu 415 trường hợp vô sinh nam không có tinh trùng trong tinh dịch (azoospermia) ở 2.150 cặp hiếm muộn được khám và điều trị tại Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 2- 2009 đến tháng 2 – 2011.

Phương pháp nghiên cứu: Phân loại lâm sàng theo giải phẫu (do đường dẫn và không do đường dẫn). Phân loại nguyên nhân gây bệnh: teo tinh hoàn, bất thường nhiễm sắc thể giới tính, tinh hoàn ẩn, lạc chỗ; giãn tĩnh mạch tinh; tiền sử quai bị; bệnh lây qua đường tình dục và không rõ nguyên nhân... Thu nhận tinh trùng từ tinh hoàn, mào tinh..bằng các phương pháp: PESA, MESA , TESA; PESA.. từ ODT; Túi tinh..

Kết quả: Phân loại theo giải phẫu: Azoo do đường dẫn 37.49% (155/415 và không do đường dẫn 62,65% (260/415).

Do nguyên nhân gây bệnh :*Teo tinh hoàn: 55,52%; Rối loạn Nhiễm sắc thể giới tính:6,94%; Tinh hoàn lạc chỗ:4,42%; Giãn tĩnh mạch tinh:4,73%; Tiền sử quai bị:9,14%;Tiền sử TSD10,72; Di chứng chấn thương đứt niệu đạo sau3,78 Không rõ.nguyên nhân: 3,37%*

Các thủ thuật

MESA: Mini-MESA; PESA; TESA- TESE; Biopsy: 84.57% (351/415);

Lấy tinh trùng từ: ODT= Túi tinh, bàng quang- trong xuất tinh ngược)

có tinh trùng trong mào tinh và nhu mô tinh hoàn: 40.17% (141/351):

Abstract: The author published the results of research 415 male infertility cases have no sperm in semen in 2150 infertile couples was examined and treated at Andrology and Infertility hospital of Ha Noi.

Methods:

Clinical Classification cause based on anatomy: obstruction of vas deferent and non-obstruction vas-deferent).

Causes of azoospermia were testicular atrophy, genetic (klinefelter's syndrome; XX male syndrome) , cryptorchidism, varicocele; Post-mumps, history TSD and others

The techniques of sperm retrieval (MESA ; Mini-MESA; PESA; TESA; TESE Biopsy)

Results: Azoo obstructively 37.49% (155/415) and non-obstructively 62.65% (260/415).

MESA, PESA-TESA-biopsy...: 84.57% (351/415) is sperm in epididymis and testicular parenchyma: 40.17% (141/351): No sperm testicular parenchyma atrophy, fibrosis: 59.82% (210/351);

Causes of azoospermia were testicular atrophy: 42,17%, genetic (klinefelter's syndrome; XX male syndrome..): 5,30%, cryptorchidism:3,37%, varicose:3,61%; Post-mumps: 6,98%; history TSD... and other 3,37%.

Keywords: azoospermia/male infertility/obstructive and non-obstructive/ clinical classificaion.

1. Đặt vấn đề:

Trong những năm gần đây, chẩn đoán và điều trị vô sinh có nhiều tiến bộ. Thành công của thụ tinh ống nghiệm (1978), và ICSI (1992)[5] mở ra tương lai mới trong điều trị vô sinh, đặc biệt là không tinh trùng trong tinh dịch (**azoospermia**).

Phân loại azoo có nhiều cách (trước, trong và sau tinh hoàn...do đường dẫn tinh tắc hoặc không do tắc) để hiệu quả trong lâm sàng. Azoo có nhiều nguyên nhân khác nhau: bệnh lý về gene (Klinefelter's syndrome, XX ở nam giới..., mất vi đoạn hay chuyển vị trí trong chuỗi NST...); teo tinh hoàn, tinh hoàn lạc không xuống bìu, hậu qua bị; bệnh lý TSD; giãn tĩnh mạch tinh

Ngày nay do tiến bộ kỹ thuật, có thể sử dụng tinh trùng lấy từ tinh hoàn hay mào tinh bằng các thủ thuật MESA, PESA, TESE, TESE hoặc PESE ở bệnh nhân được chẩn đoán vô sinh do azoo không tinh trùng để hỗ trợ sinh sản. Để tìm hiểu về nguyên nhân azoospermia trên cơ sở đó tiến tới tư vấn và điều trị một cách hiệu quả, chúng tôi tiến hành nghiên cứu 415 vô sinh nam do không tinh trùng trong tinh dịch, nhằm mục tiêu:

1. *Phân loại azoo do đường dẫn và không do đường dẫn, nguyên nhân gây bệnh*
2. *Các phương pháp thu nhận tinh trùng.*

2, Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

Gồm 415 nam giới không tinh trùng trong tinh dịch (azoospermia) trong 2.150 cặp vô sinh được khám và điều trị tại Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Hà Nội Từ: 2- 2009 đến tháng 2 – 2011.

2.2. Phương pháp nghiên cứu:

- Phân tích Tinh dịch đồ theo chuẩn WHO (1999)
- Phân loại Vô sinh: Theo Giải phẫu (do đường dẫn và không do đường dẫn);
- Phân tích nguyên nhân gây bệnh: Teo tinh hoàn, bất thường nhiễm sắc thể giới tính, tinh hoàn không xuống bìu; giãn tĩnh mạch tinh; tiền sử quai bị; bệnh lây qua đường tình dục, di chứng đứt niệu đạo sau và không rõ nguyên nhân
- Các thủ thuật can thiệp: PESA; MESA; PESE; TESA; TESE- Biopsy; chụp ODT
- Phân tích Nội tiết sinh dục (Nhóm do đường dẫn và không do đường dẫn).

2.3. Xử lý số liệu thống kê

Theo chương trình Excel và SPSS

So sánh sự khác biệt giữa 2 giá trị trung bình dựa vào test Student.

3.Kết quả nghiên cứu

Bảng 3.1 Phân loại theo đường dẫn

Nguyên nhân	Do đường dẫn (<i>obstructively</i>)		Không do đường dẫn (<i>non-obstructively</i>)	
	CBAVD	Tắc ODT-MT	NN thực thể	Chưa rõ NN
Số lượng n =415	70	85	246	14
Tỷ lệ %	37,49		62,65	

Ghi chú: CBAVD: Không ống dẫn tinh bẩm sinh; Tắc ống dẫn tinh mào tinh (ODT-MT):

Bảng 3.2. Nội tiết sinh dục:

Phân loại	N=142	FSH	LH	Testosteron	Ghi chú
Do đường dẫn	60	4,47	5.5	21,69	
Không do đường dẫn	84	22,55	18.16	14,54	
p		<0,001	<0,001	<0,001	

Nhận xét: Sự khác biệt giữa nhóm do đường dẫn so với chỉ số bình thường không khác nhau ($p < 0,05$); những thay đổi nhóm Không do đường dẫn khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$)

Bảng 3.3 Phân loại theo Sinh bệnh học

Nguyên nhân	1	2	3	4	5*	6
Số lượng (317)	175	22	14	15	65	16
Tỷ lệ %	5,52	6,94	4,42	4,73	20,50	5,04

Ghi chú: 1. Teo tinh hoàn. 2. Rối loạn Nhiễm sắc thể giới tính; 3. Tinh hoàn lạc chỗ; 4. Giãn tĩnh mạch tinh; 5. Tiền sử quai bị; TSD và Di chứng chấn thương đứt niệu đạo sau; 6. Không rõ nguyên nhân:

Bảng 3.4 Di chứng bệnh mắc phải:

Nguyên nhân	Quai bị	TSD	Đứt niệu đạo sau chấn thương	Ghi chú
Số lượng (317)	26	32	7	
Tỷ lệ %	9,14	10,72	3,78	20.50

Bảng 3.5 Nhiễm sắc thể giới tính

Phân loại	Bình thường	Bất thường				Ghi chú
Kiểu cấu trúc	XY	XXY	XX	Chuyển đoạn	Mất vi đoạn	
Số lượng	150	13	2	4	3	n =172
Tỷ lệ %	87,21	7,56	1,14	2,28	1,74	12,79

Bảng 3.6. Các phương pháp thu nhận tinh trùng

Loại thủ thuật	Mào tinh	Tinh hoàn	Vị trí khác		Chụp ODT n=27	
	MESA, PESA, PESE	TESE, TESA, Biopsy	ODT	Bàng quang	Thông	Tắc
Số lượng: n 361	141	183	4	6	18	9
Tỷ lệ 86,98%	39,06	50,69	1,10	1,66	7,47	

Ghi chú: Can thiệp thủ thuật vào mào tinh và tinh hoàn: 86,98% (361/415), mào tinh 39,06% nhu mô tinh hoàn: 50,59% ;

4. Bàn luận:

Xét nghiệm tinh dịch đồ, chúng ta có được chẩn đoán: Vô sinh nam do không tinh trùng. Trong 2150 cặp có 415 không tinh trùng trong tinh dịch, tỷ lệ: 19,30% (415/2150), tương tự báo cáo của Hendry, Stanwel-Smith and (1984)[3]. azoo chiếm khoảng 10-20% trong phân tích mẫu tinh dịch. Sau khi người bệnh được chẩn đoán xác định là vô sinh do không tinh trùng trong tinh dịch, chúng tôi tiến hành các xét nghiệm và thủ thuật can thiệp:

Phân loại : Phân loại không tinh trùng trong tinh dịch có nhiều cách, như: trước, trong và sau tinh hoàn [8], hoặc phân theo sinh bệnh học.

Chúng tôi chia bệnh nhân thành 2 loại: azoo do đường dẫn (không ODT bẩm sinh; Tắc ống dẫn tinh, mào tinh (ODT- MT). nhóm không do đường dẫn, có ODT-MT bình thường.

Trong bảng 3.1, tỷ lệ của 2 nhóm 37,45% và 62,65%. Phân loại này đơn giản, nhưng lại rất hữu ích trong thực hành lâm sàng. Trên thực tế lâm sàng của chúng tôi, cũng như nghiên cứu của nhiều tác giả: Hendry, W.F., Levison, D.A., Parkinson, M.C. *et al.* (1990)[4]; Uchechukwu I.O. Ezech (2000) [8] về việc phân loại azoo hữu hiệu. Ông biện luận rằng phân loại azoo hiện tại (tắc và không tắc) thay cho mô tả lâm sàng (trước-ông và sau tinh hoàn) Hull et al., (1985)[8], rối loạn sinh tinh 60% và tắc đường dẫn 40% ở 102 bệnh nhân azoo được đánh giá bằng sinh thiết và chụp ODT, đầu túi tinh được Matsumysa et al .1994 [8] báo cáo, trong đó không có bệnh nhân nào rối loạn phóng tinh hay suy sinh dục do thiếu năng nội tiết. Nghiên cứu hồi cứu 96 bệnh nhân azoo Sheffield [8] 58% do khiếm khuyết sinh tinh, 31% do tắc... Sự phân chia theo đường dẫn đơn giản, hữu ích trong thực hành lâm sàng. Đặc biệt tiên lượng điều trị. Nhóm do đường dẫn có thể được phẫu thuật (V-E) hoặc hỗ trợ sinh sản (ART: ICSI)[1,5] khả năng trở thành cha sinh học rất cao.

Nội tiết sinh dục có tác động trực tiếp đến sinh tinh qua chu trình: Đồi thị- tuyến yên và tinh hoàn. Bởi sự giải phóng FSH, LH... tác động đến receptor của tế bào leydig và Sertoli, từ tinh hoàn lên não theo tác động Feedback..

Trong bảng 3.2. Cho thấy: FSH, LH và Testosteron bình thường ở nhóm azoo do đường dẫn thể hiện khả năng sinh tinh, cũng như tình dục ít biến đổi. Nhưng nhóm azoo không do đường dẫn FSH; LH tăng cao và Testosteron giảm có ý nghĩa (với $p < 0,001$). Kết quả là do thương tổn không hồi phục của nhu mô tinh hoàn. Những thay đổi này, vừa là hậu quả, lại là nguyên nhân gây rối loạn chức năng sinh tinh cũng như tình dục. Một số

tác giả [1; 2; 4; 5; 7] nhận thấy kết quả của FSH, LH và Testosteron thay đổi nhiều ở nhóm azoo không do đường dẫn, tương tự kết quả nghiên cứu của chúng tôi.

Nguyên nhân gây bệnh:

Nguyên nhân thực thể: Bảng 3.3 và 3.4. cho thấy, teo tinh hoàn- rối loạn sinh tinh gặp nhiều nhất, sau đó là không ODT bẩm sinh 70; tác ODT- MT 85: Các nguyên nhân khác như rối loạn NST (n=22), tiền sử mắc bệnh quai bị: (n=29), giãn tĩnh mạch tinh (15), tinh hoàn lạc chỗ (14): di chứng quai bị (26), TSD (32) và Đứt niệu đạo sau chấn thương (7) và không rõ nguyên nhân (n=14). Phân chia theo sinh bệnh học cũng là một cách để lựa chọn phương pháp điều trị và tiên lượng kết quả.

Nhiễm sắc thể: Trong các mẫu phân tích Nhiễm sắc thể giới tính (n= 172)(Bảng 3.5), bất thường NST 12,79% (22/172) hội chứng Klinefelter 15; chuyển đoạn 4, mất vi đoạn: 3. Nhiều tác giả Silber, et al, 1998 [7], Uchechukwu I.O. Ezech (2000)[8], cũng gặp nguyên nhân azoo do hội chứng Klinefelter, hoặc chuyển đoạn, mất vi đoạn của NST giới tính. Theo **Kupker et al., 1999**, bất thường di truyền chiếm tới 30% trong vô sinh nam ở bệnh nhân azoo hoặc thiếu tinh trùng trầm trọng. Sự phát hiện mất vi đoạn xa của NST Y có khoảng 13-20% ở bệnh nhân bị azoo và oligospermia (Reijo et al., 1995; Pryor et al., 1997). Vùng này cũng gọi là vùng AZF (the azoospermia factors), vùng này có khoảng 5×10^6 cặp base và phân nhánh thành 3 vùng không trùng hợp *AZF_a*; *AZF_b*; *AZF_c*. Số lượng những gene tương ứng như DAZ (deleted in azoospermia), RBM (RNA- gắn motif), DBY (Dead box on the Y), DFFRY (Drosophila fat –facet-related Y) và những vấn đề khác được mô tả (Vogt et al., 1998). Khiếm khuyết vi đoạn rất hay gặp ở vùng *AZF_c* nó mang các bản sao hoạt động của DAZ. Sự bất thường của các gene tương tự trong sinh tinh cũng đã được báo cáo trong Autosomal chromosome. Không tinh trùng cũng có nhiều nguyên nhân (e.g. Klinefelter syndrome) hoặc những bất thường cấu trúc chromosome (e.g chuyển vị trí) (Chandley et al., 1979)...hoặc gene receptor androgen (Kupker et al., 1999). Như vậy sự thiếu hụt sinh tinh có thể biểu hiện của thiếu hụt của những gene khác nhau.

Kỹ thuật thu nhận tinh trùng và can thiệp khác....

Điều trị azoo có nhiều cách. Có thể phẫu thuật phục hồi lưu thông đường dẫn tinh, nếu do tắc (thất ODT triệt sản; hậu TSD; giãn tĩnh mạch tinh). Hoặc thu nhận tinh trùng để thực hiện kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Trước đây, có tác giả lấy tinh trùng để làm IUI, nếu trên vi trường vật kính 40X có ít nhất 2 tinh trùng di động tốt thì thành công không quá 4%. ..

Ngày nay kỹ thuật ICSI thực sự là một cuộc cách mạng trong điều trị azoo, Có nhiều kỹ thuật thu nhận tinh trùng, theo Mc Goldstein [6]; . Silber, S.J et al [7]; có nhiều kỹ thuật thu nhận tinh trùng như MESA; Mini-MESA; PESA; TESE; PESE. Hoặc lấy tinh trùng từ Ống dẫn tinh hay túi tinh trong trường hợp tắc ở tiểu khung. Bệnh nhân bị di chứng sau chấn thương đứt niệu đạo sau có thể lấy tinh trùng từ túi tinh (nếu tắc ống phóng tinh) hoặc từ nước tiểu sau xuất tinh. Trường hợp này chỉ định cả cho người bệnh bị xuất tinh ngược hoàn toàn.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.6) kỹ thuật hay được sử dụng nhất là PESA nếu không kết quả sẽ làm MESA. Còn kỹ thuật lấy tinh trùng từ nước tiểu hay ODT cũng được thực hiện, chỉ định như các tác giả khác.....

Chúng tôi thực hiện chụp ODT cho trường hợp nghi ngờ tắc hoặc không ODT mà vẫn sờ thấy ODT đến tận lỗ bẹn ngoài. Trong khi tiến hành thủ thuật có kết hợp lấy dịch trong lòng ống soi kính hiển vi xác định và đánh giá khả năng sinh tinh của tinh hoàn.

Nếu azoo do bí tắc đường dẫn có thể phẫu thuật nối ODT-MT.

5. Kết luận

Qua nghiên cứu 415 vô sinh nam do azoo trong 2150 cặp hiếm muộn chúng tôi có một số kết luận như sau:

1. Tỷ lệ azoo chiếm tỷ lệ 19,30% , trong đó azoo do đường dẫn 37,49 %; không do đường dẫn 62,65%. Phân loại azoo do đường dẫn và không do đường dẫn tiện ích và rất hiệu quả trong lựa chọn phương pháp và tiên lượng điều trị. Nội tiết sinh dục (FSH, LH, Testosteron) thay đổi có ý nghĩa ở nhóm azoo không do đường dẫn.
2. Nguyên nhân gây bệnh bao gồm không ODT bẩm sinh, tắc ODT-MT do di chứng quai bị, sau chấn thương đứt niệu đạo sau, mắc bệnh TSD, bất thường NST giới tính, đứt đoạn, chuyển vi đoạn.. di chứng quai bị, giãn tĩnh mạch tinh chiếm tỷ lệ 94,96% và không rõ nguyên nhân chỉ chiếm 5,04%.
3. Các phương pháp thu nhận tinh trùng gồm: PESA; MESA; PESE; TESA; TESE-Biopsy, trong đó PESA là phương pháp ít xâm lấn và hiệu quả.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. David Kgardner, Ariel Weissman, Colin M Howles and Zeev Shoham (2009); Textbook of Assisted Reproductive Technologies; Laboratory and Clinical Perspectives
2. Ezeh, U.I.O., Taub, N., Moore, H.D.M. and Cooke, I.D. (1999) Establishment of predictive variables associated with testicular sperm retrieval in men with non-obstructive **azoospermia**. *Hum. Reprod.*, **14**, 1005–1012
3. Friedler, S., Raziel, A., Strassburger, D. *et al.* (1997) Testicular sperm retrieval by fine needle sperm aspiration compared with testicular sperm extraction by open biopsy in men with non-obstructive azoospermia. *Hum. Reprod.*, **12**, 1488–1493.
4. Hendry, W.F., Levison, D.A., Parkinson, M.C. *et al.* (1990) Testicular obstruction: clinicopathological studies. *Ann. Roy. Coll. Surg. Engl.*, **72**, 396–407.
5. Leon Speroff and Marcafritz (2010). partIV- infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Serventh Edition. Lippincott Williams & Wilkins, 1010-1329.
6. Marc Goldstein, MD Surgical management of male infertility and other scrotal disorders Campbell's Urology eighth edition (2002); 44, 1532-1587
7. Silber, S.J., Alagappan, R., Brown, L.G. and Page, D.C. (1998) Microdeletions in **the Y** chromosome deletions in azoospermic and severely oligospermic men undergoing intracytoplasmic sperm injection after testicular sperm extraction. *Hum. Reprod.*, **13**, 3332–3337.
8. Uchechukwu I.O. Ezeh (2000) Beyond the clinical classification of azoospermia: Opinion Ch Human Reproduction, Vol. 15, No. 11, 2356-2359, November 2000