

*Chẩn đoán và điều trị
vô sinh nam trên lâm sàng*

Editors : Giorgio
Cavallini
Giovanni
Beretta

Mục lục

1	Dẫn nhập	2
	<i>Paolo Turchi, Giovanni Beretta, và Giorgio Cavallini</i>	
2	Định nghĩa, phân loại, tỉ lệ hiện mắc vô sinh nam	5
	<i>Paolo Turchi</i>	
3	Diễn giải kết quả tinh dịch đồ	14
	<i>Giovanni Beretta</i>	
4	Chẩn đoán vô sinh nam	25
	<i>Edoardo S. Pescatori</i>	
5	Các phương pháp tiếp cận điều trị phổ biến	40
	<i>Giorgio Cavallini</i>	
6	Vô tinh	49
	<i>Giorgio Franco, Leonardo Misuraca, và Gabriele Tuderti</i>	
7	Giãn tĩnh mạch tinh và vô sinh	66
	<i>Giovanni Beretta</i>	
8	Bất thường nhiễm sắc thể gây vô sinh	75
	<i>Gianni Paulis</i>	
9	Các bất thường tinh dịch không rõ nguyên nhân	95
	<i>Giorgio Cavallini</i>	
10	Béo phì và vô sinh nam	107
	<i>Carlo Maretti</i>	
11	Vô sinh nam chưa rõ căn nguyên	118
	<i>Giorgio Cavallini</i>	
12	Vô sinh do yếu tố gây viêm	125
	<i>Giorgio Cavallini và Gianni Paulis</i>	

13	Bệnh lý tinh hoàn.....	149
	<i>Fulvio Colombo, Giorgio Gentile, và Alessandro Franceschelli</i>	
14	Vô sinh do nội tiết.....	164
	<i>Giorgio D. Piubello</i>	
15	Vô sinh do can thiệp y khoa.....	176
	<i>Giovanni Beretta</i>	
16	Sử dụng thực phẩm bổ trợ và liệu pháp thảo dược.....	184
	<i>Bruno Giannusso</i>	
17	Ô nhiễm môi trường và vô sinh.....	200
	<i>Giorgio Cavallini</i>	
18	Vai trò của nhà nam học trong hỗ trợ sinh sản.....	210
	<i>Giorgio Cavallini và Giovanni Beretta</i>	
19	Rối loạn chức năng tình dục và vô sinh.....	216
	<i>Giovanni Beretta</i>	
	Tra cứu.....	223

Ngày nay, những người làm việc trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản thường có ít hiểu biết về vô sinh yếu tố nam và các biện pháp khắc phục tình trạng này hiện vẫn chưa được ủng hộ bởi các bằng chứng khoa học vững chắc. Do đó, thường xảy ra trường hợp các cặp vợ chồng bắt đầu tiếp cận ngay đến các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản (ART), ngay cả khi các vấn đề vô sinh yếu tố nam chưa được chẩn đoán hoặc điều trị [1, 2]. Theo cách suy nghĩ thông thường này, việc chỉ quan tâm tới các yếu tố vô sinh xuất phát từ nữ giới sẽ làm giảm cơ hội sinh sản cho cặp vợ chồng. Trên thực tế, có bốn lý do chính để ủng hộ việc quản lý song phương các cặp vợ chồng hiếm muộn, bao gồm cả việc đánh giá yếu tố nam.

Thứ nhất, vô sinh nên được coi là một căn bệnh. Nó có thể là biểu hiện của một số rối loạn nghiêm trọng chưa được chẩn đoán tại thời điểm khám thai [3, 4]. Việc đánh giá vô sinh nam toàn diện có thể cho phép phát hiện (các) bệnh nghiêm trọng ảnh hưởng tới sức khỏe sinh sản, mà nếu không, việc đánh giá yếu tố nam giới chỉ giới hạn trong việc kiểm tra tinh dịch. Các nghiên cứu gần đây đã gợi ý rằng vô sinh nam có thể liên quan đến giảm tuổi thọ [5] và vô sinh nam là một yếu tố nguy cơ gia tăng đối với một số bệnh ác tính [6, 7]. Hơn nữa, tình trạng của một nam giới vô sinh có thể gây ra căng thẳng về tâm lý và hôn nhân [8–10]. Để định lượng rủi ro này, người ta ước tính rằng cứ 15 cặp vợ chồng thì có 1 cặp (6%) người nam giới gặp các vấn đề về bệnh tật [11].

Những kết quả này làm nổi bật quan điểm rằng việc không quan tâm đúng mức tới vô sinh yếu tố nam sẽ được coi là một sai sót và / hoặc thiếu sót của bác sĩ và theo đó, một cơ hội sinh sản đáng quý sẽ bị bỏ lỡ.

Thứ hai, một trình tự thăm khám và chẩn đoán bệnh bài bản cho nam có thể tìm ra các yếu tố vô sinh ở khoảng 70% nam giới vô sinh [12]. Trong đó nhiều yếu tố có thể điều chỉnh hoặc điều trị khỏi hoàn toàn, với mục tiêu cuối cùng là cho phép cặp vợ chồng thụ thai tự nhiên, hoặc ít nhất là có cơ hội thành công cao hơn khi tiếp cận với ART [13–16].

Thứ ba, bằng chứng khoa học cho thấy rằng xét về chi phí (cao), tỷ lệ thành công (thấp) và tác dụng phụ (nhiều) có thể xảy ra sau ART, những nỗ lực sớm nhằm cải thiện khả năng sinh sản của nam giới dường như là một mục tiêu chính có thể đạt được trước khi nghĩ tới ART. Mục đích cuối cùng là đưa ra được những chỉ định có bằng chứng khoa học ủng hộ liên quan đến việc xử lý các nguyên nhân khác nhau dẫn tới vô sinh nam, bao gồm việc phát hiện và điều trị sớm chúng [17].

Cuối cùng, cần phải đánh giá cao rằng các nhà nghiên cứu nam học hiện đại không còn là một nhà tư tưởng học hành động theo kinh nghiệm cá nhân và theo lẽ thường nữa. Thực tế ngày nay đã có bằng chứng khoa học và các hướng dẫn lâm sàng về vấn đề này. Các kỹ năng của bác sĩ nam khoa ngày nay bao gồm nội khoa, nội tiết, tinh trùng học, vi sinh, giải phẫu sinh học phân tử và di truyền học. Các kết luận khoa học dựa trên kết quả các bài báo đã được kiểm duyệt đã đưa ra các hướng dẫn, các lời khuyên và các chiến lược chẩn đoán / điều trị. Những tiến bộ như vậy trong lĩnh vực nam học cho phép nam giới vô sinh ngày nay được đánh giá đúng cách và có khả năng điều trị, biến bác sĩ nam khoa trở thành chuyên gia vô sinh nam được trang bị kiến thức y khoa mới nhất.

Tài liệu tham khảo

1. Nicopoulos JD, Gilling-Smith C, Ramsay JW (2004) Male-factor infertility: do we really need urologists? A gynaecological view. *BJU Int* 93:1188–1190
2. Tournaye H (2006) Evidence-based management of male subfertility. *Curr Opin Obstet Gynecol* 18:253–259
3. Honig SC, Lipshultz LI, Jarow J (1994) Significant medical pathology uncovered by a comprehensive male infertility evaluation. *Fertil Steril* 62:1028–1034
4. Salonia A, Matloob R, Gallina A, Abdollah F, Saccà A, Briganti A, Suardi N, Colombo R, Rocchini L, Guazzoni G, Rigatti P, Montorsi F (2009) Are infertile men less healthy than fertile men? Results of a prospective case-control survey. *Eur Urol* 56(6):1025–1031
5. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E (2009) Good semen quality và life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 170(5):559–565

6. Walsh TJ, Schembri M, Turek PJ, Chan JM, Carroll PR, Smith JF, Eisenberg ML, Van Den Eeden SK, Croughan MS (2010) Increased risk of high-grade prostate cancer among infertile men. *Cancer* 116(9):2140–2147
7. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ (2009) Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med* 169(4):351–356
8. Smith JF, Walsh TJ, Shindel AW, Turek PJ, Wing H, Pasch L, Katz PP, Infertility Outcomes Program Project Group (2009) Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *J Sex Med* 6(9):2505–2515
9. Eisenberg ML, Smith JF, Millstein SG, Walsh TJ, Breyer BN, Katz PP, Infertility Outcomes Program Project Group (2010) Perceived negative consequences of donor gametes from male and female members of infertile couples. *Fertil Steril* 94(3):921–926
10. Nelson CJ, Shindel AW, Naughton CK, Ohebshalom M, Mulhall JP (2008) Prevalence and predictors of sexual problems, relationship stress, and depression in female partners of infertile couples. *J Sex Med* 5(8):1907–1914
11. Kolettis PN, Sabanegh ES (2001) Significant medical pathology discovered during a male infertility evaluation. *J Urol* 166:178–180
12. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C, European Association of Urology Working Group on Male Infertility (2012) European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 62(2):324–332
13. Esteves SC, Oliveira FV, Bertolla RP (2010) Clinical outcome of intracytoplasmic sperm injection in infertile men with treated and untreated clinical varicocele. *J Urol* 184(4):1442–1446
14. Cocuzza M, Cocuzza MA, Bragais FM, Agarwal A (2008) The role of varicocele repair in the new era of assisted reproductive technology. *Clinics (Sao Paulo)* 63(3):395–404
15. Showell MG, Brown J, Yazdani A, Stankiewicz MT, Hart RJ. (2011). Antioxidants for male subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD007411
16. Valenti D, La Vignera S, Condorelli RA, Rago R, Barone N, Vicari E, Calogero AE (2013) Follicle-stimulating hormone treatment in normogonadotropic infertile men. *Nat Rev Urol* 10(1):55–62
17. Campagne DM (2013) Can male fertility be improved prior to assisted reproduction through the control of uncommonly considered factors? *Int J Fertil Steril* 6(4):214–223

Định nghĩa, phân loại, và tỉ lệ hiện mắc vô sinh nam

Paolo Turchi

2

2.1 Định nghĩa

Vô sinh được Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) gọi là “một bệnh của hệ thống sinh sản do không thể thụ thai lâm sàng sau 12 tháng khi quan hệ tình dục thường xuyên mà không sử dụng các biện pháp bảo vệ” [1]. Vô sinh cũng có thể được xác định trên cơ sở xem xét nhân khẩu học, chẳng hạn như “Những người trong độ tuổi sinh sản (15–49 tuổi) không có khả năng mang thai trong vòng 5 năm” [2] hoặc “không có khả năng mang thai và sinh thai sống, trong vòng 5 năm với tần suất quan hệ đều, không sử dụng biện pháp tránh thai, không cho con bú và duy trì mong muốn có con” [3]. WHO cũng định nghĩa vô sinh từ góc độ dịch tễ học: “phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (15–49 tuổi) có khả năng mang thai (tức là chưa mang thai nhưng có quan hệ tình dục, không sử dụng biện pháp tránh thai và không cho con bú) báo cáo rằng đã cố gắng mang thai nhưng không thành công sau 2 năm hoặc hơn.” Không có tài liệu nào coi vô sinh nam là một tình trạng cụ thể, ngoại trừ ấn bản thứ 5 của Sổ tay hướng dẫn trong Phòng thí nghiệm của WHO về Kiểm tra và Điều trị Tinh trùng người, đã trích dẫn yếu tố nam giới: “Vô sinh là tình trạng không có khả năng thụ thai mặc dù vợ chồng sinh hoạt tình dục đều đặn, không sử dụng biện pháp tránh thai trong 1 năm. Bận tình nam có thể được đánh giá về tình trạng vô sinh hoặc hiếm muộn bằng nhiều biện pháp can thiệp lâm sàng, và cũng từ việc đánh giá tinh dịch đồ trong phòng thí nghiệm” [4].

Từng được coi là một chứng rối loạn dẫn tới những bất tiện trong sinh sản, vô sinh đã được phân loại là một căn bệnh trong Đạo luật quản lý của Hoa Kỳ về Người khuyết tật [5]. Thật vậy, vô sinh ở phụ nữ được xếp hạng là tình trạng khuyết tật nghiêm trọng đứng hàng thứ năm trên toàn cầu (trong số những người dân nông thôn dưới 60 tuổi) [6]. Sự thay đổi quan điểm này cũng áp dụng cho nam giới.

Bệnh là bất kỳ sự sai lệch hoặc gián đoạn cấu trúc hoặc chức năng bình thường của bất kỳ bộ phận, cơ quan, hệ thống hoặc sự kết hợp nào của chúng trong cơ thể được biểu hiện bằng một tập hợp các triệu chứng hoặc dấu hiệu đặc trưng. Dựa trên quan điểm này, vô sinh nam đáp ứng các tiêu chí này [7] và do đó nên được coi là một bệnh.

2.2 Dịch tễ học

Trong khi hầu hết các nghiên cứu đồng ý rằng vô sinh ảnh hưởng đến khoảng 15–20% số cặp vợ chồng [8–11], dữ liệu về vô sinh yếu tố nam lại không được tổng hợp. Các nghiên cứu dịch tễ học bắt đầu được triển khai dựa trên thực tế là khả năng sinh sản là một khái niệm liên quan đến cặp vợ chồng và khả năng sinh sản của nam giới (tức là khả năng sinh sản trên phương diện sinh học) là một thành phần trong đó. Cả nam và nữ đều đóng góp độc lập vào khả năng sinh sản của một cặp vợ chồng, nhưng kết quả lại chỉ được đánh giá theo tỷ lệ mang thai hoặc số lần sinh. Việc xác định phía nào đóng góp nhiều nhất vào kết quả sinh sản của một cặp vợ chồng thường rất khó khăn và đây cũng là một đặc trưng của nhóm bệnh lý vô sinh-hiếm muộn. Khó khăn này cũng là một hạn chế quan trọng của các nghiên cứu dịch tễ học, trong đó yếu tố nam giới thường bị đánh giá thấp và không được quan tâm đúng mức.

Các nghiên cứu dịch tễ học về vô sinh nam cũng bị hạn chế nghiêm trọng bởi một số yếu tố khác. Đầu tiên, theo truyền thống, tình trạng hiếm muộn của các cặp vợ chồng được giải quyết bằng cách đánh giá người phụ nữ trong khi các vấn đề của nam giới thường chỉ dựa vào phân tích tinh dịch. Chất lượng và số lượng tinh dịch là những dấu hiệu sinh học được sử dụng rộng rãi nhất về khả năng sinh sản của nam giới và là nguồn thông tin cần thiết để đánh giá khả năng sinh sản của một cặp vợ chồng, nhưng chúng tương quan với các chỉ số về khả năng sinh sản, chẳng hạn như thời gian mang thai (TTP), ngoài ra còn có hoạt động tình dục và một số điều kiện khác [12]. Phân tích tinh dịch dự đoán không chính xác về tình trạng sinh sản của nam giới, mà chủ yếu cung cấp thông tin về tình trạng của đường sinh dục nam và do đó, chỉ là những dấu hiệu gián tiếp về khả năng sinh sản của nam giới. Hơn nữa, phân tích tinh dịch là một xét nghiệm phụ thuộc vào người vận hành và có hệ số biến thiên cao [13]. Hơn nữa, vô sinh nam không phải là một bệnh lý đặc biệt dễ chẩn đoán, ví dụ như ung thư tuyến tiền liệt, có thể dễ dàng phát hiện trong cơ sở dữ liệu quy mô lớn. Ngoài ra, nó thường được đánh giá và điều trị tại cơ sở ngoại trú tư nhân, và dữ liệu lâm sàng không được lưu trữ trong cơ sở dữ liệu của hệ thống y tế công cộng. Do đó, việc xác định gánh nặng thực sự của vô sinh yếu tố nam thường là không thể. Hậu quả

là thiếu dữ liệu để theo dõi chẩn đoán và điều trị bệnh, gặp khó khăn trong việc định lượng nguyên nhân và tần suất của nó. Một yếu tố khác hạn chế sự hiểu biết của dịch tễ học, và góp phần làm mất dữ liệu liên quan đến vô sinh nam, là việc sử dụng thường xuyên các phương pháp điều trị theo kinh nghiệm đối với vô sinh do yếu tố nam, chẳng hạn như thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) mà chủ yếu áp dụng trên cơ thể nữ. Nói chung, các liệu pháp IVF luôn yêu cầu một nguyên nhân chính xác để chỉ định trên người phụ nữ, trong khi yếu tố nam chỉ được phân loại khi có hoặc không có. Khi một nguyên nhân do yếu tố nam được báo cáo, nó hầu như luôn chỉ dựa trên dữ liệu từ mẫu phân tích tinh trùng mà không thực hiện đánh giá lâm sàng, làm cho dữ liệu không phản ánh chính xác thực trạng [14 , 15].

2.3 Tỷ lệ hiện mắc

Phần lớn các nghiên cứu khảo sát tỷ lệ mắc và tỷ lệ lưu hành (1) của vô sinh nam đã được thực hiện ở các vùng địa lý cụ thể. Trong các nghiên cứu này, tỷ lệ vô sinh do yếu tố nam thay đổi đáng kể tùy thuộc vào khu vực được xem xét. Ví dụ, một nghiên cứu được thực hiện ở Siberia báo cáo các yếu tố nữ và nam lần lượt chiếm 52,7% và 6,4% [10], trong khi một nghiên cứu ở Nigeria cho thấy tỷ lệ vô sinh nam cao [16]. Trong nghiên cứu này, vô sinh do yếu tố nam ước tính là 42,4% trong khi do yếu tố nữ ước tính là 25,8%. Ở 20,7% các cặp vợ chồng, cả hai đối tác đều bị ảnh hưởng. Quan hệ tình dục không kiểm soát và các bệnh lây truyền qua đường tình dục (và điều trị không đầy đủ) có liên quan đến tỷ lệ cao vô sinh yếu tố nam [16]. Các nghiên cứu dịch tễ học có rất nhiều nhưng, ngay cả khi xem xét tất cả các dữ liệu hiện có, không có nghiên cứu nào có thể xác định được rõ ràng tỷ lệ vô sinh nam. Vô sinh do yếu tố nam có thể rất khác nhau tùy thuộc vào địa lý (ví dụ, Siberia vs Nigeria) và các yếu tố nguy cơ. Đánh giá các tài liệu hiện có, một thành phần của vô sinh do yếu tố nam có thể dao động rộng rãi, từ 6 đến 50%, với nhiều nhóm ước tính lên tới 30–50% [17–20]. Có lẽ khía cạnh nhất quán duy nhất được tìm thấy trong các tài liệu khoa học là tính suy luận của nam giới có thể thay đổi với vô số các yếu tố góp phần (chủng tộc, quốc gia, địa lý, các biến số kinh tế xã hội, tiếp xúc với môi trường và nghề nghiệp, khả năng sinh sản của bạn tình, v.v.), nhiều trong số đó yêu cầu nghiên cứu thêm để được hoạt động hóa bằng biểu đồ tốt hơn. Tuy nhiên, để hiểu tính gần đúng của những dữ liệu này, cần phải xác định lại rằng mức độ thực sự của vô sinh nam có thể bị đánh giá thấp vì thường xuyên thiếu các khảo sát về yếu tố nam trong quá trình chẩn đoán các cặp vợ chồng hiếm muộn. Eisenberg và cộng sự [21] đã khảo sát tỉ lệ vô sinh nam bằng dữ liệu từ Điều tra

Quốc gia về Tăng trưởng Gia đình, và nhận thấy rằng 18–27% nam giới trong các cặp vợ chồng vô sinh chưa được đánh giá cẩn thận. Nhìn chung, những dữ liệu này gợi ý rằng vô sinh do yếu tố nam là một thành phần quan trọng của vô sinh toàn cầu và cần được định lượng tốt hơn, sử dụng các nghiên cứu quần thể được thực hiện trên quy mô lớn, để giúp các bác sĩ có những nhận định đúng đắn hơn về tình trạng này.

2.4 Phân loại

Khoa học về vô sinh nam, mặc dù nhận được sự quan tâm ngày càng nhiều từ các nghiên cứu y học, vẫn còn nhiều hạn chế. Một mặt, xuất hiện gánh nặng ngày càng tăng về tình trạng vô sinh yếu tố nam, với các nghiên cứu báo cáo sự suy giảm khả năng sinh sản của nam giới trong những năm qua [22–25]. Mặt khác, ngoại trừ một số nguyên nhân cụ thể gây vô sinh như bệnh tinh hoàn ẩn và nguyên nhân di truyền, các yếu tố vô sinh khác, chẳng hạn như giãn tĩnh mạch tinh hoặc nhiễm trùng đường sinh dục, thường vẫn là giả thuyết và không được nghiên cứu.

1 Tỷ lệ hiện mắc được định nghĩa là số trường hợp mắc bệnh mới trong một quần thể cụ thể, có nguy cơ mắc bệnh trong một khoảng thời gian cụ thể. Tỷ lệ lưu hành được tính là tổng số trường hợp mắc bệnh (cả cũ và mới) hiện diện trong một quần thể cụ thể tại một thời điểm duy nhất. Do đó, vô sinh nam tiếp tục được phân loại là do chất lượng tinh dịch kém (thiếu tinh, tinh trùng yếu, hoặc tinh trùng dị dạng đơn thuần hoặc kết hợp) mà không rõ nguyên nhân, điều này gây khó khăn cho công tác xác định căn nguyên gây bệnh [26]. Thay vào đó, một đánh giá lâm sàng chính xác về nam giới vô sinh sẽ xác định được yếu tố vô sinh trong 60–70% trường hợp (Bảng 2.1).

Trong 30–40% trường hợp, không tìm thấy nguyên nhân vô sinh nam; những người đàn ông này, bị ảnh hưởng bởi hội chứng kết hợp giữa thiếu tinh, quái tinh và tinh trùng yếu, có thể được coi là bị vô sinh nam vô căn.

Chẩn đoán	Tổng (n = 12,945)	Bệnh nhân vô tinh (n = 1,446)
Tổng	100 %	11.2 %
Vô sinh do các căn nguyên đã xác định	42.6	42.6
Tinh hoàn ẩn	8.4	17.2
Giãn tĩnh mạch tinh	14.8	10.9
Tự kháng thể kháng tinh trùng	3.9	-
U tinh hoàn	1.2	2.8
Khác	5.0	1.2
Không rõ căn nguyên	30.0	13.3
Suy sinh dục	10.1	16.4
Hội chứng Klinefelter (47, XXY)	2.6	13.7
Nam có NST XX	0.1	0.6
Suy sinh dục nguyên phát	2.3	0.8
Suy sinh dục thứ phát (hypogonatropic)	1.6	1.9
Hội chứng Kallmann	0.3	0.5
Suy sinh dục FSH giảm không rõ căn nguyên	0.4	0.4
Tổn dư sau phẫu thuật tuyến yên	<0.1	0.3
Khác	0.8	0.8
Suy sinh dục khởi phát muộn	2.2	-
Dậy thì muộn	1.4	-
Bệnh lý hệ thống	2.2	0.5
Bệnh lý ác tính	7.8	12.5
U tinh hoàn	5.0	4.3
U lympho	1.5	4.6
Lơ-xê-mi	0.7	2.2
Ung thư mô liên kết	0.6	0.9
Rối loạn cương dương/xuất tinh	2.4	-
Tắc nghẽn	2.2	10.3
Thắt ống dẫn tinh	0.9	5.3
Xơ nang (không có ống dẫn tinh hai bên bẩm sinh)	0.5	3.1
Khác	0.8	1.9

Bảng 2.1 Nguyên nhân vô sinh nam và các yếu tố liên quan, và tỷ lệ phần trăm tương ứng trên khảo sát 10.469 bệnh nhân.

Bảng 2.2 Bảng phân loại các nguyên nhân dẫn tới vô sinh nam

Trước tinh hoàn	5-10 %
Tại tinh hoàn	65-75 %
Sau tinh hoàn	10-20 %

Nghiên cứu Jungwirth [27] và Thonneau cùng các cộng sự [26]

Tinh hoàn ẩn
Bệnh lý di truyền
Giãn T.M tinh
U tinh hoàn
C.thương t.hoàn
Nhiễm trùng đường sinh dục (viêm tinh hoàn, mào tinh hoàn, tuyến tiền liệt, túi tinh)
Do can thiệp y khoa (phẫu thuật, hóa trị, xạ trị)
Bệnh hệ thống
Xoắn thừng tinh

Bảng 2.3 Các bệnh lý chính liên quan tới tình trạng vô sinh nam

Tuổi
Lối sống
Hút thuốc lá
Nghiện chất (cồn, cần sa, ma túy)
Hạn chế vận động/béo phì
Nhiệt độ bìu (quần áo, đồ lót, nghề nghiệp tiếp xúc với nhiệt, xông hơi thường xuyên)
Tiếp xúc với các yếu tố môi trường/ nghề nghiệp độc hại
Tiền sử gia đình hiếm muộn

Bảng 2.4 Yếu tố nguy cơ chính góp phần gây vô sinh yếu tố nam

Khi xem xét vô sinh yếu tố nam, chúng ta cần liệt kê một loạt các yếu tố nguyên nhân có thể được chia thành nguyên nhân trước tinh hoàn (kích thích tinh hoàn bằng gonadotropin không đầy đủ), nguyên nhân tinh hoàn (các bệnh về tinh hoàn) và nguyên nhân sau tinh hoàn (tắc đường dẫn tinh, rối loạn phóng tinh, rối loạn cương dương) (Bảng 2.2). Vì hầu như không có nguyên nhân nào có thể được coi là yếu tố quyết định dẫn tới vô sinh, nên ưu tiên loại trừ từng tình trạng được liệt kê trong Bảng 2.3 mỗi khi thăm khám bệnh nhân nam. Ngoài ra, nhiều yếu tố nguy cơ có liên quan đến sự suy giảm chất lượng tinh dịch (Bảng 2.4) đang thu hút sự chú ý lớn và cần được xem xét trong quá trình khai thác tiền sử bệnh, nhưng hiện tại, các bằng chứng về khoa học là không rõ ràng.

Tài liệu tham khảo

1. Zegers-Hochschild F, Adamson GD, de Mouzon J, Ishihara O, Mansour R, Nygren K, Sullivan E, Vanderpoel S (2009) International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and the World Health Organization (WHO) revised glossary of ART terminology. *Fertil Steril* 92(5):1520–1524.
2. Rutstein SO, Iqbal HS (2004) Infecundity, infertility, và childlessness in developing coun-tries. Demographic và health surveys (DHS) comparative reports No. 9. ORC Macro và World Health Organization Geneva, Switzerland, Calverton
3. Mascarenhas MN, Flaxman SR, Boerma T, Vanderpoel S, Stevens GA (2012) National, regional, và global trends in infertility: a systematic analysis of 277 health surveys. *PLoS Med* 9(12):e1001356
4. World Health Organization (2010) WHO laboratory manual for the examination và process-ing of human semen, 5th edn. World Health Organization, Geneva
5. Meacham RB, Joyce GF, Wise M, Kparker A, Niederberger C (2007) Male infertility. *J Urol* 177(6):2058–2066
6. Krahn GL (2011) World Report on Disability: a review. World Health Organisation và World Bank. *Disabil Health J* 4(3):141–142
7. Winters BR, Walsh TJ (2014) The epidemiology of male infertility. *Urol Clin North Am* 41:195–204
8. Sharlip ID, Jarow JP, Belker AM, Lipshultz LI, Sigman M, Thomas AJ, Schlegel PN, Howards SS, Nehra A, Damewood MD, Overstreet JW, Sadowsky R (2002) Best practice policies for male infertility. *Fertil Steril* 77(5):873–882
9. Gunnell DJ, Ewings P (1994) Infertility prevalence, needs assessment và purchasing. *J Public Health Med* 16(1):29–35

10. Philippov OS, Radionchenko AA, Bolotova VP, Voronovskaya NI, Potemkina TV (1998) Estimation of the prevalence and causes of infertility in Western Siberia. *Bull World Health Organ* 76(2):183–187
11. Sabanegh E, Agarwal A (2011) Male infertility. In: Wein A (ed) *Campbell-Walsh urology*, 10th edn. Elsevier Saunders, Philadelphia, pp 616–647
12. Olsen J, Ramlau-Hansen CH (2014) Epidemiologic methods for investigating male fecundity. *Asian J Androl* 16:17–22
13. Filimberti E, Degli Innocenti S, Borsotti M, Quercioli M, Piomboni P, Natali I, Fino GM, Cagliaresi C, Criscuoli L, Gandini L, Biggeri A, Maggi M, Baldi E (2013) High variability in results of semen analysis in andrology laboratories in Tuscany (Italy): the experience of an external quality control (EQC) programme. *Andrology* 1(3):401–407
14. Smith JF, Walsh TJ, Shindel AW, Turek PJ, Wing H, Pasch L, Katz PP (2009) Sexual, marital, and social impact of a man's perceived infertility diagnosis. *J Sex Med* 6(9):2505–2515
15. Jensen TK, Jacobsen R, Christensen K, Jacobsen R, Christensen K, Nielsen NC, Bostofte E (2009) Good semen quality and life expectancy: a cohort study of 43,277 men. *Am J Epidemiol* 170(5):559–565
16. Ikechebelu JI, Adinma JI, Orie EF, Ikegwuonu SO (2003) High prevalence of male infertility in southeastern Nigeria. *J Obstet Gynaecol* 23(6):657–659
17. Mosher WD, Pratt WF (1991) Fecundity and infertility in the United States: incidence and trends. *Fertil Steril* 56(2):192–193
18. Brugh VM 3rd, Matschke HM, Lipshultz LI (2003) Male factor infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am* 32(3):689–707
19. Leke RJ, Oduma JA, Bassol-Mayagoitia S, Bacha AM, Grigor KM (1993) Regional and geo-graphical variations in infertility: effects of environmental, cultural, and socio economic factors. *Environ Health Perspect* 101(Suppl 2):73–80
20. Tielemans E, Burdorf A, te Velde E, Weber R, van Kooij R, Heederik D (2002) Sources of bias in studies among infertility clients. *Am J Epidemiol* 156(1):86–92
21. Eisenberg ML, Lathi RB, Baker VL, Westphal LM, Milki AA, Nangia AK (2013) Frequency of the male infertility evaluation: data from the national survey of family growth. *J Urol* 189(3):1030–1034
22. Skakkebaek NE, Jorgensen N, Main KM, Toppari J (2006) Is human fecundity declining? *Int J Androl* 29(1):2–11, 3,11,12
23. Auger J, Kunstmann JM, Czyglik F, Jouannet P (1995) Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 332(5):281

24. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE (1992) Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 305(6854):609–613
25. Menchini-Fabris F, Rossi P, Palego P, Simi S, Turchi P (1996) Declining sperm counts in Italy during the past 20 years. *Andrologia* 28(6):304
26. Thonneau P, Marchand S, Tallec A, Ferial ML, Ducot B, Lansac J, Lopes P, Tabaste JM, Spira A (1991) Incidence và main causes of infertility in a resident population (1,850,000) of three French regions (1988–1989). *Hum Reprod* 6(6):811–816
27. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, Krausz C, European Association of Urology Working Group on Male Infertility (2012) European Association of Urology guidelines on male infertility: the 2012 update. *Eur Urol* 62(2):324–332

3.1 Tinh dịch đồ có phải là chỉ báo cho vô sinh nam?

Tinh dịch đồ là một xét nghiệm quan trọng về khả năng sinh sản đối với các cặp vợ chồng hiếm muộn, và người ta khuyến nghị rằng xét nghiệm này nên được thực hiện trước bất kỳ phương pháp điều trị nào ngay cả khi vấn đề của phụ nữ đã được giải quyết. Không được chỉ định cho người phụ nữ làm các thủ thuật và xét nghiệm y khoa mà không biết tình trạng tinh dịch của người chồng. Tinh dịch đồ từ lâu đã trở thành tiêu chuẩn để đánh giá khả năng sinh sản của nam giới và vẫn là nền tảng; tuy nhiên hiện nay, nó là một yếu tố dự báo kém về khả năng sinh sản [1].

Hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) về tinh dịch đồ dựa trên tỷ lệ phần trăm, do đó dựa trên một nhóm nam giới có con trong khoảng thời gian từ 1 năm trở xuống. Ngưỡng giới hạn dưới chấp nhận được là bách phân vị thứ 5. Nói cách khác, ít hơn 5% đàn ông đã sinh con trong năm qua có số đo thông số tinh dịch dưới ngưỡng này. Điều này ngụ ý rằng có con số cao hoặc thấp hơn không nhất thiết tương quan với việc có thể hay không thể thụ thai. Các thông số tinh dịch chỉ là đường hướng dẫn để xem xét khi điều tra các nguyên nhân tiềm ẩn của vô sinh.

Chẩn đoán là quan trọng trong việc quản lý vô sinh nam, nhưng bản thân “vô sinh” không phải là chẩn đoán mà là một triệu chứng, giống như đau. Phân tích tinh trùng chỉ là bước đầu tiên; Tất cả các bệnh nhân nam có tinh trùng bất thường phải được khai thác tiền sử lâm sàng đầy đủ và phải được khám lâm sàng tỉ mỉ.

Nói chung, một người đàn ông được yêu cầu kiêng xuất tinh từ 3 đến 5 ngày trước khi làm tinh dịch đồ. Trong phòng thí nghiệm, nên sử dụng cốc do phòng thí nghiệm cung cấp, vì một số vật liệu độc hại đối với tinh trùng; nếu tinh trùng được lấy tại nhà, mẫu phải được mang đến phòng thí nghiệm trong vòng khoảng 1 giờ.

Việc phân tích tinh trùng phải bao gồm việc đánh giá cả các thông số vĩ mô và vi mô; nếu được phát hiện là bất thường, xét nghiệm nên được thực hiện trên nhiều mẫu tinh dịch trước khi xác định một người

đàn ông là vô sinh [2].

Tuy nhiên, như đã nói, việc số/chất lượng tinh trùng không nhất thiết quyết định kết quả thụ thai nên các giá trị tham chiếu của WHO cũng dần giảm ý nghĩa trên lâm sàng.

Dữ liệu chỉ ra rằng có sự khác biệt về các thông số tinh dịch giữa nam giới ở các vùng địa lý khác nhau và thậm chí giữa các mẫu từ cùng một cá nhân [3, 4].

3.2 Các thông số đại thể

Tinh dịch được tạo thành không chỉ gồm tinh trùng; trong thực tế, tinh trùng không chiếm quá 5% thể tích. Tinh dịch khỏe mạnh bao gồm dịch từ tinh hoàn, túi tinh, tuyến tiền liệt và tuyến hành niệu đạo.

Thể tích tinh dịch bình thường là từ 1,5 đến 6 mL. Tình trạng không có tinh dịch sau khi đạt cực khoái (vô tinh dịch) xảy ra ở nam giới bị bệnh thần kinh do đái tháo đường, sau phẫu thuật hoặc sau khi uống thuốc cường giao cảm. Trong một số trường hợp, do đám rối thần kinh bị tổn thương nên có thể xuất tinh ngược vào bàng quang, và cần tiến hành kiểm tra nước tiểu sau phóng tinh.

Thể tích <1,5 mL (thiếu tinh dịch) có thể do mất một phần tinh dịch trong quá trình thu vào bình chứa, cực khoái không hoàn toàn hoặc do kiếng cũ không đúng cách. pH <7,0 có thể cho thấy không có dịch từ túi tinh hoặc tắc nghẽn / bán tắc ống dẫn tinh. Nếu pH > 8,0, chỉ dấu này có thể nghĩ tới suy sinh dục với đi kèm với tổn thương các tuyến tiết phụ, viêm hoặc uống thuốc an thần.

Tình trạng và màu sắc tinh dịch dường như không thể đánh giá được khả năng thụ tinh của tinh trùng.

Mẫu tinh dịch trong có thể là do không có tinh trùng, trong khi một mẫu đục có thể định hướng tới tình trạng thiếu các thành phần tế bào tinh trùng. Mẫu màu đỏ có thể cho thấy số lượng hồng cầu quá nhiều (tinh máu) và màu vàng là biểu hiện của bệnh vàng da/suy gan.

Khi tinh dịch được xuất ra, nó đặc và dính, để giúp tinh dịch bám chặt vào cổ tử cung. Tinh dịch cuối cùng sẽ hóa lỏng trong vòng 20-30 phút sau khi xuất tinh. Tinh trùng mới xuất ra không đặc có thể do tắc nghẽn hoặc túi tinh không xuất tiết dịch. Quá trình hóa lỏng chậm có thể cho thấy có vấn đề với tuyến tiền liệt, các túi tinh hoặc các tuyến hành niệu đạo, còn được gọi là các tuyến phụ của nam giới.

Độ nhớt là một thông số khác được coi là bất thường nếu chiều dài mẫu tinh dịch khi kéo sợi vượt quá 50 mm; trong những trường hợp này, khả năng di chuyển của tinh trùng thấp và việc di chuyển trong buồng tử

cung có thể bị ảnh hưởng.



3.3 Các thông số vi thể

3.3.1 Mật độ tinh trùng

Số lượng tinh trùng tính bằng đơn vị triệu trên một ml tinh dịch. Các mẫu tinh dịch bình thường có hơn 15 triệu tinh trùng trên mỗi mililit.

Vào năm 2010, giới hạn 15 triệu tinh trùng / mL đã được WHO đề xuất là giá trị giới hạn dưới cho lượng tinh trùng trong một lần xuất tinh. Tinh dịch bình thường có hơn 39 triệu/mL trong mỗi lần xuất tinh [5]. Trong một nghiên cứu đánh giá hai mẫu tinh dịch ở 765 cặp vợ chồng hiếm muộn và 696 cặp vợ chồng bình thường, những người đàn ông hiếm muộn có mật độ tinh trùng $< 13,5 \times 10^6$ / mL [6].

Một nghiên cứu khác đánh giá 166 bệnh nhân vô sinh do yếu tố nam và 56 người hiến tặng tinh trùng đã đưa ra ngưỡng mật độ $31,2 \times 10^6$ / mL là ngưỡng tiên lượng cho khả năng sinh sản của nam giới [7]. Tuy nhiên, có rất nhiều nghiên cứu đưa ra những điểm cutoff khác nhau về mật độ tinh trùng khi đánh giá khả năng sinh sản của họ.

Thiểu tinh là tình trạng cá thể nam có mật độ tinh trùng thấp, được chẩn đoán khi mật độ tinh trùng giảm xuống dưới $5-10 \times 10^6$ / mL, và

có thể do mất một phần khi xuất tinh, tắc bán phần đường sinh dục, sử dụng thuốc hoặc bất thường về di truyền. Các yếu tố khác ví dụ như sử dụng nhiều loại thuốc khác nhau, chẳng hạn như aspirin hoặc nitrofurantoin, và tiếp xúc với nhiệt độ quá cao.

Vô tinh (Azoospermia) tức là tình trạng không có tinh trùng, có thể do tắc nghẽn hoàn toàn, thiếu năng sinh dục hoặc sau các trị liệu y khoa (hóa trị liệu), hoặc vô căn (có thể có nguồn gốc di truyền). Trong những trường hợp này, phân tích tinh dịch đồ phải được lặp lại với mẫu được ly tâm tế bào để xác định tình trạng vô tinh [8].

3.3.2 Tính di động

Tinh trùng cũng được phân loại theo khả năng di động. Tinh trùng di động tiến tới lại được chia thành 2 phân nhóm là nhanh và chậm.

Khả năng di chuyển của tinh trùng được xếp vào nhóm không tiến tới (tại chỗ) nếu phần trăm số tinh trùng di động tiến tới giảm xuống dưới 32% và tỷ lệ di động tổng thể (tiến tới + không tiến tới) dưới 40% trong vòng 60 phút sau khi lấy mẫu [5].

Tinh trùng yếu là tình trạng di động của tinh trùng kém, có thể xảy ra do thời gian xử lý mẫu kéo dài. Bình chứa có thể gây độc cho tinh trùng, và việc tiếp xúc với nhiệt độ khắc nghiệt hoặc ánh sáng mặt trời cũng có thể làm giảm khả năng di động của tinh trùng. Tình trạng kiêng cử trong thời gian dài cũng có thể là nguyên nhân khiến tinh trùng di chuyển kém. Các nguyên nhân khác bao gồm dị dạng trục của tinh trùng, dính bạch cầu và các yếu tố vô căn. Tinh trùng yếu cũng thường liên quan tới sự xuất hiện của các kháng thể chống tinh trùng trong cơ thể người bệnh. Quan sát thấy tinh trùng vón cục kết hợp với khả năng di động của tinh trùng thấp là một dấu hiệu cho thấy sự hiện diện của kháng thể kháng tinh trùng [9].

Khi nghi ngờ tinh trùng yếu nghiêm trọng, người bệnh cần thực hiện các thử nghiệm đánh giá về khả năng sống sót của tinh trùng và xác định dấu hiệu của tinh trùng chết (necrospermia).

Thử nghiệm này được chỉ định khi số lượng tinh trùng bất động > 60%. Đây là một kỹ thuật nhuộm xác định liệu tinh trùng bất động đã chết hay chỉ bất động thôi, và được báo cáo dưới dạng phần trăm. Giá trị bình thường là 58% trở lên.

3.3.3 Hình dạng tinh trùng

Hình dạng và kích thước của tinh trùng được đánh giá trên mẫu

được nhuộm màu. Các hướng dẫn của WHO năm 2010 khuyến khích sử dụng các tiêu chí nghiêm ngặt của Kruger, dựa trên nghiên cứu của Kruger và Menkeveld [10].

Ở những người đàn ông có tinh trùng thụ thai thành công trong vòng 12 tháng đầu, tỉ lệ tinh trùng bình thường phải lớn hơn 4% trong tổng số [5].

Các cuộc tranh luận vẫn đang tiếp diễn xem liệu các tiêu chí hình thái nào sẽ được sử dụng để đánh giá và tiêu chí nào cung cấp khả năng dự đoán cao nhất cho khả năng sinh sản in vivo và in vitro.

Khi ủng hộ việc sử dụng các tiêu chí nghiêm ngặt, WHO gợi ý tỷ lệ lớn hơn 4% là điều kiện cần để có 1 chu kỳ IVF thành công [11]. Tuy nhiên, các nghiên cứu khác đã cho thấy các tiêu chí nghiêm ngặt ít có giá trị hơn trong việc dự đoán kết quả IVF [12].

3.3.4 Các thành phần tế bào không phải tinh trùng

Thông số	N	Phân vị								
		2.5	5	10	25	50	75	90	95	97.5
Thể tích tinh dịch (mL)	1,941	1.2	1.5	2.0	2.7	3.7	4.8	6.0	6.8	7.6
Mật độ tinh trùng (106 / mL)	1,859	9	15	22	41	73	116	169	213	59
Tổng số lượng tinh trùng (106 /lần xuất tinh)	1,859	23	39	69	142	255	422	647	802	928
Di động tiến tới (PR, %)	1,780	28	32	39	47	55	62	69	72	75
Di động tại chỗ (NP, %)	1,778	1	1	2	3	5	9	15	18	22
Không di động (IM, %)	1,863	19	22	25	31	39	46	54	59	65
Hình dạng bthuong (%)	1,851	3	4	5.5	9	15	24.5	36	44	48
Tỷ lệ sống sót (%)	428	53	58	64	72	79	84	88	91	92

Bảng 3.1 Các thông số từ kết quả phân tích tinh dịch đồ của nam giới bình thường (có khả năng thụ thai với bạn tình trong 12 tháng, không sử dụng biện pháp tránh thai) [5]