

KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CÁC TRƯỜNG HỢP ẨN TINH TẠI IVFAS, BỆNH VIỆN AN SINH

Vũ Nhật Khang^(1,2), Lê Văn Khánh⁽¹⁾, Vương Đình Hoàng Dũng⁽¹⁾, Hồ Mạnh Tường^(1,3)

(1) IVFAS, Bệnh viện An Sinh

(2) IVF Mekong, Bệnh viện Phương Châu

(3) Trung tâm Nghiên cứu Di truyền & Sức khỏe Sinh sản-Khoa Y Đại học quốc gia Tp.HCM

TÓM TẮT

Mục đích: Tìm hiểu hiệu quả của phác đồ điều trị các trường hợp ẩn tinh. **Đối tượng:** 69 ca ẩn tinh điều trị TTTON tại đơn vị Hỗ trợ sinh sản BV An Sinh. **Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, báo cáo loạt ca. **Kết quả:** Tỷ lệ đủ tinh trùng để tiêm ICSI từ mẫu tươi là 33,3%, tỷ lệ TESE không có tinh trùng 10,5%. Trữ lạnh tinh trùng đảm bảo đủ tinh trùng để thực hiện ICSI. **Kết luận:** Nên trữ lạnh tinh trùng đối với tất cả các trường hợp ẩn tinh.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the efficacy of protocol for treatment for cryptozoospermia. **Design:** Retrospective study, Case report. **Settings:** IVFAS. Patients: 69 cases cryptozoospermia undergoing ART in IVFAS. **Results:** The rate used freshly sperm 33,3%, the procedure TESE rate not found sperm 10,5%. Frozen sperm is enough to ICSI. **Conclusion:** Frozen spermatozoa should be done before ICSI attempts for cryptozoospermic patients

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) được báo cáo thành công lần đầu tiên vào năm 1992¹. Đây được xem là một cách mạng trong điều trị vô sinh nam. Với ICSI, người chồng có thể có con của chính mình dù bị bất thường tinh trùng nặng, kể cả ở một số trường hợp xuất tinh không có tinh

trùng. Tinh trùng sử dụng trong ICSI có thể tinh trùng tươi từ tinh dịch, tinh trùng trữ lạnh hoặc tinh trùng từ tinh hoàn.

Cryptozoospermia là tình trạng không thấy tinh trùng trong mẫu tươi nhưng có vài tinh trùng trong cặn lắng ly tâm. Trong báo cáo này, chúng tôi dịch là "ẩn tinh". Ở nam giới bị ẩn tinh, sự dao động của tinh trùng trong tinh dịch có thể dẫn đến khó khăn trong việc tìm kiếm đủ tinh trùng để thực hiện ICSI. Trong quá trình điều trị, các trường hợp ẩn tinh không tìm thấy tinh trùng trong tinh dịch vào ngày chọc hút trứng của người vợ thường phải thực hiện phẫu thuật lấy tinh trùng từ tinh hoàn (TESE) để lấy tinh trùng thực hiện ICSI. Tuy nhiên, thủ thuật TESE là một thủ thuật xâm lấn và có thể dẫn đến các biến chứng như chảy máu, viêm nhiễm, xơ hóa, teo tinh hoàn, tắc mạch, suy giảm androgen^{2,3}. Mặc dù các biến chứng trên thường được kiểm soát tốt^{4,5}, nhưng nên hạn chế tối thiểu thực hiện TESE vì ngoài tai biến xảy ra sau thủ thuật còn có một số câu hỏi về hậu quả của trẻ sinh ra từ tinh trùng chưa trưởng thành từ TESE⁶. Cho đến nay, những nghiên cứu về những đứa trẻ sinh ra từ tinh trùng TESE cho thấy trẻ phát triển bình thường^{5,7,8}. Ngoài ra, TESE cũng không đảm bảo chắc chắn là sẽ tìm được tinh trùng. Vì vậy, việc sử dụng tinh trùng từ tinh dịch là một chọn lựa khi có thể. Một biện pháp đơn giản để giảm việc phải thực hiện TESE là thực hiện trữ mẫu tinh trùng và trữ nhiều mẫu.

Hiện tại có rất ít số liệu về quản lý bệnh nhân ẩn tinh. Ở Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào đánh giá kết quả điều trị cho các trường hợp này. Do đó, chúng tôi tiến hành hồi cứu này nhằm tìm hiểu hiệu quả của phác đồ điều trị các trường hợp ẩn tinh hiện nay.

PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU:

Hồi cứu, báo cáo loạt ca

Trong thời gian từ 6/2011 – 3/2012, có 69 trường hợp ẩn tinh được điều trị tại IVFAS. Trong đó có 39 ca có thực hiện trữ lạnh tinh trùng, 30 ca không thực hiện trữ lạnh tinh trùng.

PHƯƠNG PHÁP TIẾN HÀNH

Tất cả các hồ sơ bệnh nhân được xem xét và thu thập số liệu về quá trình chẩn đoán, điều trị và kết quả thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON)

QUY TRÌNH ĐIỀU TRỊ ẨN TINH (IVFAS)

Bệnh nhân nam đến khám hiếm muộn, làm tinh dịch đồ được chẩn đoán ẩn tinh.

Sau khi được chẩn đoán, bệnh nhân được thực hiện khám và đánh giá chi tiết về vô sinh: hỏi tiền sử, khám lâm sàng, đánh giá hormone sinh dục (FSH, Testosterone), ± nhiễm sắc thể đồ. Bệnh nhân được tư vấn và ký cam kết điều trị TTTON.

Trước khi bắt đầu làm TTTON, bệnh nhân được tư vấn trữ lạnh tinh trùng. Mẫu tinh dịch được trữ lạnh nếu tìm thấy tinh trùng di động trong cận ly tâm. Số mẫu trữ để nghị vào khoảng 2-3 mẫu. Mẫu tinh dịch sẽ được ly tâm nhằm loại bỏ bớt dịch, chỉ chừa lại khoảng 0,5-1ml tinh dịch. Sau đó trộn đều mẫu, nhỏ vào mẫu từng giọt môi trường trữ tinh trùng Sperm Freeze, lắc kỹ nhằm trộn đều môi trường trữ và tinh dịch. Tỷ lệ giữa môi trường trữ tinh trùng và tinh

dịch là 1:1. Để ổn định môi trường trữ và tinh dịch trong 10 phút sau đó tiến hành trữ tinh trùng.

Sau đó, người vợ được kích thích buồng trứng bằng phác đồ dài hoặc GnRH đối vận. Theo dõi sự phát triển nang noãn được thực hiện bằng kết hợp siêu âm đầu dò âm đạo, xét nghiệm nội tiết LH, estradiol và progesterone. hCG được tiêm khi ít nhất có 3 nang đạt kích thước 17mm.

Chọc hút noãn được tiến hành vào 36 giờ sau khi tiêm hCG.

Tinh trùng của người chồng lấy vào ngày chọc hút, quay ly tâm nếu thấy có tinh trùng trong cận lắng, thì lọc cận lắng tinh trùng qua lớp lọc Supra sperm 45% nhằm thu nhận tinh trùng. Sau đó rửa lại cận tinh trùng bằng môi trường Sperm Preparation. Kiểm tra lại mẫu tinh trùng thu nhận được xem có đủ số lượng để sử dụng hay không.

Nếu mẫu tinh trùng của người chồng vào ngày chọc hút không đủ số lượng hoặc không có tinh trùng để sử dụng thì tiến hành rửa đông mẫu trữ tinh trùng đông lạnh trước đó. Quy trình lọc rửa mẫu rửa tinh trùng như quy trình lọc rửa ẩn tinh bình thường.

Nếu sử dụng mẫu rửa mà vẫn không đủ số lượng tinh trùng cần thiết, người chồng sẽ được thực hiện TESE. TESE được thực hiện dưới gây mê tĩnh mạch. Rạch da theo đường giữa bìu. Bộc lộ bao trắng và rạch bao trắng lấy mô tinh hoàn gửi phòng lab tìm tinh trùng. Quy trình lọc rửa mẫu tinh trùng như quy trình lọc rửa tinh trùng TESE bình thường.

Đối với các trường hợp không có tinh trùng trong mẫu tinh dịch ngày chọc hút, rửa mẫu tinh trùng không đủ điều kiện để ICSI, TESE cũng không có tinh trùng thì xin tinh trùng từ ngân hàng tinh trùng là phương án cuối cùng để nghị cho cặp vợ chồng. Nếu cặp vợ chồng đã xin được mẫu sẵn từ ngân

hàng tinh trùng, chúng tôi sử dụng tinh trùng từ ngân hàng với noãn tươi của người vợ. Trong trường hợp, cặp vợ chồng chưa xin được tinh trùng, noãn sẽ được đông lạnh. Việc điều trị tiếp theo được thực hiện khi xin được tinh trùng từ ngân hàng tinh trùng, noãn sẽ được rã đông và thực hiện ICSI với tinh trùng xin được.

Phương pháp thụ tinh là tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. Tất cả các trường hợp này đều được hỗ trợ hoạt hóa noãn sau khi ICSI. Chuyển phôi thực hiện 2 ngày sau chọc hút noãn, đánh giá phôi tốt khi phôi có 4-6 tế

bào, các phôi bào không khác biệt nhiều, và tỷ lệ mảnh vỡ $\leq 10\%$. Hỗ trợ giai đoạn hoàng thể bằng cách phối hợp progesterone đường âm đạo với estradiol hay hCG 1000IU. Thử thai thực hiện vào 14 ngày sau khi chuyển phôi. Nếu bệnh nhân có thai, siêu âm xác nhận thai lâm sàng khi có phôi và hoạt động tim thai trong buồng tử cung vào 3 tuần sau ngày thử thai.

KẾT QUẢ

Trong thời gian từ 6/2011 – 3/2012, có 69 trường hợp ẩn tinh thực hiện ICSI tại An Sinh.

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân

Tuổi chồng	35,25 ± 3,35
FSH	18,50 ± 5,67
Testosterone	22,68 ± 5,45
Kích thước tinh hoàn	10 ± 2

Bảng 2. Nguồn tinh trùng sử dụng để ICSI ngày chọc hút

Nguồn tinh trùng sử dụng	Có trữ tinh trùng (41 ca)	Không trữ tinh trùng (28 ca)	Tổng
Mẫu tươi	14	9	23
Mẫu trữ	27	0	27
TESE	0	19	19
Ngân hàng tinh trùng	0	2	2

Bảng 3. Đặc điểm chu kỳ điều trị

	Tinh trùng tươi	Tinh trùng tươi và trữ lạnh	TESE	NHTT
Số chu kỳ	23	27	17	2
Tuổi vợ	33,60 ± 3,45	34,54 ± 2,54	37,54 ± 2,67	29,0
Số trứng chọc hút được	10,22 ± 3,51	12,07 ± 3,52	11,12 ± 3,40	16,5
Số trứng MI	7,26 ± 3,01	8,74 ± 2,86	8,12 ± 2,78	12,0

Bảng 4. Sự phát triển của phôi và tỷ lệ có thai

	Tinh trùng tươi	Tinh trùng tươi và trữ lạnh	TESE	NHTT
Số chu kỳ	23	27	17	2
Số phôi tốt	2,7 ± 1,25	4,15 ± 1,87	3,59 ± 1,97	6,5
Số phôi chuyển	3,96 ± 0,82	4,37 ± 0,629	4,00 ± 0,79	3,5
Thai lâm sàng	30,43%	33,33%	29,4%	50% (1/2)

BÀN LUẬN

Ẩn tinh là những trường hợp xuất tinh có ít tinh trùng và sự hiện diện của tinh trùng trong tinh dịch đôi lúc không có hoặc có rất ít. Với đặc điểm này những cặp vợ chồng điều trị TTTON với phương pháp ICSI với tinh trùng lấy vào ngày chọc hút có thể có nguy cơ không đủ tinh trùng hoặc không có tinh trùng thực hiện ICSI. Khi đó phẫu thuật TESE sẽ được thực hiện nhằm tìm kiếm tinh trùng để thực hiện ICSI, tuy nhiên, một số trường hợp ẩn tinh thực hiện TESE vẫn không có tinh trùng và phải xin ngân hàng tinh trùng. Vì vậy, một biện pháp chủ động trong điều trị đối với các trường hợp này là trữ tinh trùng trước khi chọc hút trứng. Số lượng mẫu trữ tùy thuộc vào chất lượng tinh trùng của mỗi lần xuất tinh cũng như khả năng sống của tinh trùng trữ ở trung tâm của mình. Bên cạnh đó, việc lấy tinh trùng ở các lần trữ cũng giúp bác sĩ lâm sàng tiên lượng

để giải thích các khả năng cho bệnh nhân và có các tình huống dự phòng trước khi điều trị.

Qua bảng 2, tỷ lệ sử dụng tinh trùng từ mẫu tươi là 33,3% (23/69), 39,1% (27/69) số bệnh nhân sử dụng mẫu tinh trùng tươi và tinh trùng trữ lạnh, số còn lại sử dụng TESE. Trong nhóm TESE có 2 trường hợp sử dụng tinh trùng từ ngân hàng tinh trùng, vì TESE không có tinh trùng. Với kết quả trên, cho thấy đa số trường hợp ẩn tinh (66,7%) không đủ hoặc không có tinh trùng ở mẫu tươi để sử dụng vào ngày chọc hút trứng. Ở nhóm không có mẫu trữ tinh trùng, tỷ lệ thực hiện TESE là 67,8%, và nguy cơ phải xin trình trùng từ ngân hàng tinh trùng là 7,1% (2/28). Như vậy, nếu không dự phòng bằng cách trữ tinh trùng thì nguy cơ không đủ tinh trùng để thực hiện vào ngày chọc hút rất cao, đôi khi phải đông lạnh noãn vì không có tinh trùng. Đối với nhóm có sẵn tinh trùng trữ lạnh thì không cần phải TESE hoặc sử dụng tinh trùng từ

NHTT. Các mẫu tinh trùng rõ ràng đều có đủ tinh trùng sống để thực hiện ICSI. Tỷ lệ TESE không có tinh trùng 10,5% (2/19 ca).

Đối với các trường hợp ẩn tinh phải thực hiện TESE, ngoài những biến chứng có thể gặp phải trong và sau phẫu thuật, việc tiên lượng TESE có đủ số lượng tinh trùng để ICSI cũng rất khó khăn. Việc theo dõi những trẻ sinh ra từ tinh trùng lấy từ tinh hoàn là bình thường nhưng thời gian theo dõi của nghiên cứu này quá ngắn để kết luận 7,8. Những nghiên cứu về trẻ sinh ra từ tinh trùng TESE vẫn còn tiếp tục và cần có những nghiên cứu bổ sung để đánh giá việc sử dụng tinh trùng chưa trưởng thành trong ICSI.

Kết quả điều trị hiếm muộn khi sử dụng tinh trùng OAT nặng ở nam giới vẫn còn nhiều tranh cãi.⁹ nhận thấy tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ có thai cao ở những trường hợp OAT nặng và ẩn tinh, kể cả ở những trường hợp không tinh trùng. Ngược lại, **Strassburger và cộng sự (2000)**¹⁰ cho rằng các trường hợp tinh trùng rất ít sẽ có tiên lượng rất xấu trong kết quả ICSI.

Nhiều nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thụ tinh thấp ở các bệnh nhân ẩn tinh. Điều này có thể là do hình thái tinh trùng bất thường khi thực hiện ICSI, vì với số lượng rất ít việc tìm kiếm tinh trùng bình thường về mặt hình thái là một khó khăn. Để tăng tỷ lệ thụ tinh, tất cả các trường hợp ẩn tinh noãn đều được hỗ trợ hoạt hóa sau ICSI (AOA). Theo nghiên cứu của chúng tôi công bố gần đây, việc hỗ trợ hoạt hóa noãn được chứng minh là có hiệu quả cải thiện tỉ lệ thụ tinh và chất lượng phôi trong các trường hợp này¹¹.

Trong nghiên cứu của **Hourvitz và cộng sự (1998)**¹² so sánh kết quả ICSI của hai nhóm tinh trùng từ tinh hoàn và tinh trùng tươi từ xuất tinh nhận thấy tỷ lệ trứng thụ tinh thấp hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tinh trùng từ tinh hoàn (42% so với 55%), nhưng không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê về số lượng phôi chuyển và số phôi giai đoạn phân chia, chất lượng phôi và tỷ lệ thai lâm sàng (22,5% ở nhóm TESE và 20% ở nhóm tinh trùng tươi). Kết quả này khác với chúng tôi,

có thể do trong nghiên cứu này, nguồn tinh trùng sử dụng chỉ có thể là từ tinh hoàn hoặc từ xuất tinh, không có sự phối hợp tinh trùng trữ lạnh, tinh trùng phẫu thuật, tinh trùng xuất tinh như trong nghiên cứu của chúng tôi, ngoài ra chúng tôi còn sử dụng AOA cho các trường hợp này.

Ở bảng 4, cả 3 nhóm tinh trùng có nguồn gốc khác nhau để thực hiện ICSI nhưng tỷ lệ thai lâm sàng là không khác biệt (lần lượt là 30,43%; 33,33% và 29,4%). Trong 2 trường hợp sử dụng tinh trùng từ ngân hàng, có một trường hợp phải đông lạnh noãn do không có sẵn tinh trùng từ ngân hàng tinh trùng. Trường hợp có thai từ xin tinh trùng từ ngân hàng là trường hợp sử dụng noãn đông lạnh.

Trữ tinh trùng trong các trường hợp ẩn tinh còn được lợi về mặt kinh phí, tâm lý của cả hai vợ chồng. Vì hiệu quả của trữ tinh trùng cũng như những lợi ích có được, cách xử trí này nên được xây dựng thành quy trình trong điều trị TTTON đối với các trường hợp ẩn tinh. Trong một số ít trường hợp hoàn toàn không tìm được tinh trùng, việc trữ lạnh noãn và điều trị tiếp tục khi xin được tinh trùng là một biện pháp khả thi.

Hạn chế của đề tài là số lượng bệnh nhân còn ít do số đối tượng bị ẩn tinh cũng khá hiếm gặp trong dân số bình thường. Tuy nhiên, kết quả của nghiên cứu này có thể cung cấp cho bác sĩ lâm sàng hướng chọn lựa phù hợp nhất cho những trường hợp này.

Một hạn chế khác của đề tài là không đánh giá được sợi roi vô sắc của tinh trùng các trường hợp ẩn tinh. **Muratori và cộng sự (2005)**¹³ nhận thấy sự phát triển ở từng giai đoạn khác nhau của tinh trùng sẽ sản xuất ra các chất oxy hóa (ROS) và ảnh hưởng đến sự phân mảnh DNA của tinh trùng, đặc biệt với những tinh trùng chưa trưởng thành cũng như các trường hợp ẩn tinh. Do đó, ở các trường hợp bất thường quá trình sinh tinh nặng, sẽ có một phần tinh trùng sử dụng cho ICSI chứa DNA bị tổn thương, và có khả năng thụ tinh thất bại, điều này có thể giải thích ở một số trường hợp thụ tinh kém của ẩn tinh. Cho tới thời điểm hiện

tại, khó để kết luận rằng sử dụng tinh trùng tươi từ xuất tinh, tinh trùng từ tinh hoàn hay tinh trùng từ trữ lạnh, tinh trùng nào sẽ cho kết quả điều trị hỗ trợ sinh sản tốt hơn, cần nhiều số liệu và nghiên cứu lớn hơn để khẳng định vấn đề này.

KẾT LUẬN

Phác đồ điều trị hiện tại của chúng tôi cho các trường hợp ẩn tinh là khả thi và cho hiệu quả tốt. Việc trữ lạnh tinh trùng dự phòng nên được thực hiện cho các trường hợp ẩn tinh trước khi thực hiện IVF-ICSI để hạn chế việc thực hiện TESE hay xin tinh trùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Palermo G, Joris H, Devroey P and Van Steirteghem AC (1992). Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340,17–18.

2. Schlegel PN, Su LM (1997). Physiological consequences of testicular sperm extraction. *Hum Reprod*; 12: 1688–1692.

3. Schill T, Bals-Pratsch M, Kupker W, Sandmann J, Johannisson R, Diedrich K (2003). Clinical and endocrine follow-up of patients after testicular sperm extraction. *Fertil Steril*; 79: 281–286.

4. Friedler S, Raziel A, Schachter M, Strassburger D, Bern O, Ron-El R (2002). Outcome of first and repeated testicular sperm extraction and ICSI in patients with non-obstructive azoospermia. *Hum Reprod*; 17: 2356–2361.

5. Vernaev V, Verheyen G, Goossens A, Van Steirteghem A, Devroey P, Tournaye H (2006). How successful is repeat testicular sperm extraction in patients with azoospermia? *Hum Reprod*; 21: 1551–1554.

6. Golan, R., Copper, T.G., Oschry, Y. et al. (1996) Changes in chromatin condensation of human spermatozoa during epididymal transit as determined by flow cytometry. *Hum. Reprod.*, 11: 1457 - 1462

7. Bonduelle M, Liebaers I, Deketelaere V, Derde MP, Camus M, Devroey P, Van Steirteghem A (2002). Neonatal data on a cohort of 2889 infants born after ICSI (1991–1999) and of 2995 infants born after IVF (1983–1999). *Hum Reprod*; 17: 671–694.

8. Bonduelle M, Wennerholm UB, Loft A, Tarlatzis BC, Peters C, Henriët S, Mau C, Victorin-Cederquist A, Van Steirteghem A, Balaska A, Emberson JR, Sutcliffe AG (2005). A multi-centre cohort study of the physical health of 5-year-old children conceived after intracytoplasmic sperm injection, in vitro fertilization and natural conception. *Hum Reprod*; 20: 413–419.

9. Nagy ZP, Liu J, Joris H, Verheyen G, Tournaye H, Camus M, Derde MC, Devroey P, Van Steirteghem AC. The results of intracytoplasmic sperm injection is not related to any of the three basic sperm parameters. *Hum Reprod*. 1995;10:1123-112

10. Strassburger D, Friedler S, Raziel A, Schachter M, Kasterstein E, Ron-el R. Very low sperm count affects the result of intracytoplasmic sperm injection. *J Assist Reprod Genet*. 2000;17:431-436.

11. Nguyễn Thị Thu Lan, Mai Công Minh Tâm, Trương Thị Thanh Bình, Huỳnh Gia Bảo, Hà Thanh Quế, Phạm Thanh Xuân, Hồ Mạnh Tuồng. Hoạt hoá noãn bằng Calcium ionophore sau tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. *Thời sự y học* 11/2011, số 66: 3-6.

12. Hourvitz A, Shulman A, Madjar I, Levron J, Levrin D, Mashiach S, Dor J. In vitro fertilization treatment for severe male factor: a comparative study of intracytoplasmic sperm injection with testicular sperm extraction and with spermatozoa from ejaculate. *J Assist Reprod Genet*. 1998;15:386-389.

13. Muratori M, Maggi M, Spinelli S, Filimberti E, Forti G, Baldi E. Spontaneous DNA fragmentation in swim-up selected human spermatozoa during long term incubation. *J Androl*. 2003; 24:253–262.