

# VAI TRÒ CỦA TESTOSTERONE Ở BỆNH NHÂN VÔ TINH KHÔNG BẾ TẮC

BS. Ngô Đình Triệu Vũ, ThS. BS. Lê Đăng Khoa

IVFTA HCM, Bệnh viện đa khoa Tâm Anh TP. Hồ Chí Minh

## GIỚI THIỆU

Testosterone có vai trò quan trọng trong sinh lý sinh sản nam giới. Trong giai đoạn bào thai, nếu không có tác động của androgen sẽ có thể ảnh hưởng đến quá trình hình thành đường sinh dục tiết niệu, cản trở quá trình tinh hoàn di chuyển xuống bìu, bất thường tại các cơ quan chế tiết như mào tinh, tuyến tiền liệt và túi tinh, và quan trọng nhất là ảnh hưởng lên quá trình sinh tinh<sup>[1]</sup>.

Cuộc “đối thoại” giữa testosterone và quá trình sinh tinh được dựa trên mô hình động vật gặm nhấm, linh trưởng và nam giới. Trong những năm gần đây, mô hình chuyển gen (transgenomic model) được tối ưu hóa và cung cấp những thông tin quan trọng về vị trí và cơ chế tác động của androgen trong quá trình sinh tinh. Testosterone là thành phần chính của androgen và là yếu tố cần thiết cho nhiều giai đoạn của quá trình sinh tinh, bao gồm quá trình giảm phân và biệt hóa của các tế bào đơn bội (Spermiogenesis). Đối với bệnh nhân vô tinh không bế tắc (Non-obstructive azoospermia – NOA), vẫn chưa có một phương pháp điều trị tối ưu có thể cải thiện quá trình sinh tinh<sup>[2]</sup>. Tuy vậy, với kỹ thuật vi phẫu trích tinh trùng (micro-TESE) hiện nay kết hợp với kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI), bệnh nhân NOA dần có thêm cơ hội nếu tìm thấy được tinh trùng từ các ống sinh tinh còn sót lại<sup>[3]</sup>.

Các nghiên cứu trước đây đánh giá các yếu tố tiên lượng khả năng tìm thấy tinh trùng trước phẫu thuật micro-TESE hầu hết tập trung vào FSH, LH và các yếu tố khác<sup>[4]</sup>. Tuy nhiên, dựa

trên những bằng chứng từ cơ chế sinh học cũng như các nghiên cứu thực nghiệm gần đây, Testosterone ngày càng thể hiện vai trò quan trọng gợi ý tiên lượng khả năng thu hồi tinh trùng cho những bệnh nhân NOA<sup>[5,6]</sup>. Bên cạnh đó, các liệu pháp hormone nhằm tối ưu hóa nồng độ testosterone ngày càng được quan tâm. Bài viết này sẽ tập trung vào vai trò của testosterone trong quá trình sinh tinh cũng như các ứng dụng tiềm năng của testosterone trong điều trị bệnh nhân vô tinh không bế tắc<sup>[7]</sup>.

## SƠ LƯỢC VỀ QUÁ TRÌNH SINH TINH

Tinh hoàn bao gồm các ống sinh tinh và các cấu trúc mô đệm xung quanh, được bao quanh bởi bao trắng tinh hoàn. Tinh hoàn chiếm phần lớn là các ống sinh tinh, đây là nơi diễn ra toàn bộ quá trình sản sinh giao tử đực hay còn gọi là quá trình sinh tinh. Ống sinh tinh được bao quanh bởi các tế bào cơ quanh ống và lớp màng đáy. Bên cạnh đó, các cấu trúc mô đệm nằm giữa các ống sinh tinh có chứa các tế bào Leydig sản xuất testosterone, các tổ chức mạch máu và bạch huyết cần thiết để vận chuyển hormone và các chất dinh dưỡng. Mô đệm còn có các quần thể đại thực bào tại chỗ<sup>[8]</sup>.

Sự phát triển của các tế bào sinh tinh cần có sự tương tác chặt chẽ của các thành phần tế bào mô đệm của biểu mô ống sinh tinh hay được biết đến với tên gọi tế bào Sertoli<sup>[5]</sup>. Các tế bào Sertoli mang cấu trúc đặc biệt giúp hỗ trợ cho quá trình phát triển của các tế bào mầm cũng như giúp chúng di chuyển từ màng đáy vào

trong lòng ống trước khi phóng thích vào ống sinh tinh<sup>[9]</sup>. Các tế bào Sertoli phân chia trong giai đoạn bào thai và dậy thì; sau đó ổn định và góp phần hình thành thể tích tinh hoàn cũng như sản lượng tinh trùng ở người trưởng thành. Trong giai đoạn cuối của chu kỳ tăng sinh, tế bào Sertoli sẽ trải qua quá trình biệt hóa cuối cùng và hình thành nên các liên kết và nút cổ định giữa các tế bào để hình thành nên hàng rào máu – tinh hoàn, hàng rào cổ định này còn giúp cho tế bào Sertoli định hình nên vi môi trường cho các tế bào trong giai đoạn giảm phân và hậu giảm phân<sup>[10]</sup>.

Quá trình sinh tinh bao gồm các giai đoạn phát triển của tinh trùng bắt đầu từ tế bào mầm sinh tinh (spermatogonia). Tế bào mầm sinh tinh sẽ thực hiện một chuỗi các lần nguyên phân để tích lũy thành một nhóm tế bào trước khi bước vào giảm phân. Sau khi tinh bào sơ cấp (primary spermatogonia) bước vào giai đoạn giảm phân, các tế bào này trải qua pha tiền kỳ (prophase) kéo dài trong một vài tuần, khi đó các nhiễm sắc thể sẽ được sao chép và tái tổ hợp. Sau đó, các tế bào mầm này sẽ trải qua hai lần giảm phân để cho ra các tinh tử tròn đơn bội (haploid round spermatids). Những tinh tử này tiếp tục bước trưởng thành về chức năng, cấu trúc và hình thái, để tạo thành các tinh tử dài (elongated spermatids) và cuối cùng tinh trùng trưởng thành (mature spermatozoa) phóng thích vào trong ống dẫn tinh. Tinh trùng lúc này vẫn chưa có khả năng di động tiến tới nhưng vẫn có khả năng thụ tinh nếu thực hiện kỹ thuật ICSI<sup>[5,11]</sup>. Quá trình hoạt hóa khả năng (capatation) của tinh trùng được tiếp diễn trong đường dẫn tinh giúp cho chúng có khả năng di động về sau.

## TÁC ĐỘNG CỦA TESTOSTERONE TRONG QUÁ TRÌNH SINH TINH

Testosterone tác động lên thụ thể androgen (Androgen receptor – AR) được biểu hiện trên các tế bào Sertoli thông qua cả hai cơ chế là qua gen (genomic) và không qua gen (non-genomic)<sup>[11]</sup>. Theo con đường cổ điển, tác

động qua gen thông qua thụ thể AR tại màng nhân. Phức hợp testosterone và AR sau đó được vận chuyển vào nhân để kích hoạt yếu tố đáp ứng với androgen (Androgen responses elements – AREs) trên các gen mục tiêu. Quá trình dịch mã sau đó sẽ được khởi động để tạo protein phục vụ cho quá trình sinh tinh. Tác động qua gen của AR gây nên hiện tượng dịch mã diễn ra trong 30 – 40 phút, và làm thay đổi protein màng trong vòng vài giờ<sup>[5,11]</sup>.

Đối với tác động không qua gen, có ít nhất hai con đường hoạt động tham gia vào đáp ứng của tế bào Sertoli với androgen. Con đường đầu tiên diễn ra rất nhanh (trong khoảng 20 – 40 giây) sau khi testosterone gắn với thụ thể androgen. Phức hợp hormone thụ thể sẽ kích thích các kênh canxi làm gia tăng nồng độ canxi nội bào của các tế bào Sertoli, hoạt hóa protein G và con đường phospholipase C. Con đường thứ hai là con đường phụ thuộc AR trên màng sinh chất. Phức hợp T/AR nhanh chóng phosphoryl hóa SRC kinase, dẫn đến kích thích thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF), kích hoạt dòng thác MAP-kinase và yếu tố phiên mã CREB sau đó duy trì (trong ít nhất 12 giờ) tăng phosphoryl hóa protein và các thay đổi biểu hiện gen lâu dài do tăng hoạt tính kinase<sup>[12]</sup>.

Cả hai con đường đều cần thiết cho quá trình sinh tinh<sup>[5]</sup>. Tuy nhiên, vẫn rất khó để xác định chính xác tác động của con đường genomic và non-genomic của androgen lên quá trình sinh tinh. Các nghiên cứu in-vitro cho thấy tác động không qua gen AR có thể tham gia vào quá trình gắn kết của tế bào Sertoli và phóng thích tinh trùng vào lòng ống sinh tinh. Tác động qua gen được xem có vai trò quan trọng trong việc khởi động quá trình sinh tinh. Gần đây, các nghiên cứu cho thấy androgen tham gia vào quá trình điều hòa các micro-RNA trong tế bào Sertoli và những microRNA có tác động lên việc tổng hợp protein trong quá trình sinh tinh<sup>[13]</sup>.

Nhìn chung, testosterone là nội tiết cần thiết cho quá trình sinh tinh nhằm giúp cho tinh nguyên bào có thể vượt qua được giai đoạn giảm

phân. Testosterone đóng vai trò trong việc duy trì các liên kết khe (tight junction) giữa các tế bào Sertoli (hình thành nên hàng rào máu tinh hoàn) và tạo nên môi trường đặc hiệu cho quá trình phát triển của các tế bào mầm, giúp các tế bào có thể điều hòa các micro-RNAs của các gen cần thiết để tái cấu trúc các liên kết khe và gắn kết các tế bào Sertoli. Khi không có biểu hiện của testosterone, hàng rào máu tinh hoàn sẽ bị phá vỡ, tách rời sớm các tế bào mầm sinh tinh được các tế bào Sertoli nuôi dưỡng, gián đoạn quá trình trưởng thành của tinh tử từ các tế bào Sertoli và hậu quả là gây nên hiện tượng thực bào tinh tử bởi các tế bào Sertoli<sup>[5]</sup>.

### **NỒNG ĐỘ CỦA ANDROGEN TRONG TINH HOÀN VÀ QUÁ TRÌNH SINH TINH**

Quá trình sinh tinh có thể diễn ra với nồng độ androgen trong tinh hoàn giảm còn một phần tư so với nồng độ bình thường<sup>[5]</sup>. Điều thú vị là với sự thay đổi nồng độ androgen rất nhỏ nhưng cũng có thể đưa đến thay đổi đáng kể hiện tượng sinh tinh. Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa thể giải thích cơ chế của hiện tượng này. Một giả thuyết được đưa ra dựa trên mô hình nghiên cứu ở chuột cho thấy trong mỗi giai đoạn của quá trình sinh tinh có sự nhạy cảm và điều kiện nồng độ khác nhau với androgen.

Khi kích thích quá trình sinh tinh ở chuột bị đột biến gây thiếu hụt GnRH, khi kích thích sản xuất androgen với liều thấp, các tinh nguyên bào có thể bước vào giai đoạn giảm phân nhưng không thể bước sang giai đoạn tinh tử dài. Chỉ với liều androgen cao hơn mới có thể kích hoạt tinh tử tròn chuyển dạng sang tinh tử dài. Mô hình bất hoạt androgen receptor trên chuột cũng cho kết quả tương tự. Khi các AR bị phá hủy hoàn toàn, quá trình giảm phân không diễn ra và ức chế hiện tượng sinh tinh. Nhưng khi chỉ giảm các AR (không phá hủy hoàn toàn), quá trình giảm phân được tiếp diễn nhưng sự sinh tinh bị rối loạn. Khi xác định ngưỡng nồng độ testosterone ảnh hưởng lên sự sinh tinh ở chuột,

nồng độ testosterone giảm còn 3% so với bình thường vẫn có thể duy trì quá trình giảm phân; trong khi nồng độ khoảng 12% vẫn có thể xuất hiện các tinh tử dài<sup>[4]</sup>. Ở nam giới, bị ức chế vùng dưới đồi trong thời gian ngắn gây thiếu hụt LH và FSH sẽ dẫn đến giảm nồng độ testosterone tại tinh hoàn (Intratesticular testosterone – ITT) xuống mức 2,5% và DHT (Dihydrotestosterone) xuống 65% so với bình thường. Tuy vậy, người ta vẫn ghi nhận các tế bào mầm vẫn có thể vượt qua được giai đoạn giảm phân; nhưng số lượng các tế bào mầm có thể đi vào quá trình giảm phân giảm sút đáng kể<sup>[15]</sup>.

Khi ức chế hoạt động của androgen, đầu tiên sẽ ảnh hưởng quá trình phóng thích tinh tử vào ống sinh tinh, sau đó là hiện tượng giảm dần các quần thể tế bào mầm sinh tinh. Điều này cho thấy quá trình sinh tinh ở nam giới rất nhạy cảm với sự thiếu hụt androgen (và/hoặc gonadotropin). Nhưng nhìn chung, hiện tượng giảm phân vẫn có thể được duy trì với nồng độ androgen thấp trong tinh hoàn, cho thấy có sự khác biệt về ngưỡng hoạt động của androgen trong từng giai đoạn của quá trình sinh tinh<sup>[1,5]</sup>. Điều này mở ra nhiều hướng nghiên cứu sâu hơn về hoạt động của androgen ảnh hưởng đến từng giai đoạn đặc hiệu của quá trình sinh tinh.

### **TESTOSTERONE VÀ KHẢ NĂNG TÌM THẤY TINH TRÙNG TRÊN BỆNH NHÂN NOA**

Những nghiên cứu trước đây tiên lượng về khả năng tìm thấy tinh trùng trên bệnh nhân NOA thường tập trung vào nồng độ FSH. Tuy vậy, kết quả của những nghiên cứu này lại chứng minh điều ngược lại về nồng độ FSH trước phẫu thuật kém hoặc không dự đoán được khả năng thu được tinh trùng thành công trên bệnh nhân NOA sau phẫu thuật micro-TESE<sup>[16]</sup>. Ở những bệnh nhân này thường biểu hiện tình trạng suy sinh dục với nồng độ FSH thường ở mức cao nhưng nếu nồng độ FSH thấp hơn cũng không phải là một yếu tố giúp tiên lượng khả năng sinh tinh một cách hiệu quả trên bệnh nhân NOA<sup>[4]</sup>.

Trong khi đó, khi các nhà nghiên cứu bắt đầu tập trung nhiều hơn vào nồng độ testosterone trước phẫu thuật. Về lý thuyết, testosterone là một hormone quan trọng điều hòa quá trình sinh tinh tại tinh hoàn. Testosterone kích thích tế bào Sertoli sản xuất các androgen-binding protein, duy trì hàng rào máu tinh hoàn, tăng cường biểu hiện thụ thể androgen (AR) trên tế bào Sertoli, là yếu tố cần thiết giúp tinh nguyên bào bước vào giai đoạn giảm phân, gắn kết tinh tử với tế bào Sertoli và tham gia vào quá trình phóng thích tinh trùng vào lòng ống sinh tinh. Tất cả những vai trò trên cho thấy testosterone đóng vai trò thiết yếu của quá trình sinh tinh.

Trên bệnh nhân NOA có sự tổn thương của quá trình sinh tinh và suy giảm chức năng tinh hoàn diễn ra. Tùy vào từng giai đoạn và mức độ tổn thương của quá trình sinh tinh mà biểu hiện nội tiết có sự khác biệt. Ở những bệnh nhân NOA có biểu hiện suy sinh dục nặng nề với biểu hiện FSH và LH tăng rất cao, đồng thời đi kèm với nồng độ testosterone thấp thường cho tiên lượng rất kém về cơ hội tìm thấy tinh trùng sau thủ thuật<sup>[17]</sup>. Tuy nhiên, vẫn có những nghiên cứu không cho thấy sự khác biệt có ý nghĩa về nồng độ testosterone liên quan đến khả năng tìm thấy tinh trùng<sup>[18]</sup>. Một phần các nghiên cứu này có sự khác biệt về cỡ mẫu, tiêu chuẩn nhận loại cũng như các yếu tố có thể ảnh hưởng như BMI hoặc thời điểm xét nghiệm trong ngày.

Nhưng gần đây, các nghiên cứu với thiết kế chặt chẽ hơn (cỡ mẫu lớn hơn và hiệu chỉnh các yếu tố gây nhiễu) cho thấy nồng độ testosterone gần với ngưỡng bình thường liên quan đến tiên lượng tìm thấy tinh trùng khả quan hơn. Phân tích tổng hợp dựa trên bảy nghiên cứu hồi cứu, cho thấy bệnh nhân với nồng độ testosterone gần với ngưỡng bình thường có tỷ lệ tìm thấy tinh trùng bằng thủ thuật cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân có nồng độ testosterone thấp (OR 1,63, KTC 95%, 1,08 – 2,45,  $p = 0,02$ )<sup>[7]</sup>. Shanbaz Mehmood và cộng sự (2019) báo cáo trên 264 bệnh nhân NOA được phẫu thuật micro-TESE cho thấy không có sự khác biệt

đáng kể giữa nồng độ FSH và LH giữa hai nhóm có tinh trùng và không có tinh trùng. Trong khi đó, có sự khác biệt về nồng độ testosterone, tác giả báo cáo tỷ lệ thu hồi tinh trùng trung bình là 48,8% nhưng ở nhóm testosterone > 10 nmol/L có tỷ lệ thu hồi tinh trùng cao hơn đáng kể (57,25%) so với nhóm dưới 10 nmol/L với 40,6% tìm thấy tinh trùng<sup>[19]</sup>.

## TESTOSTERONE VÀ LIỆU PHÁP HORMONE Ở BỆNH NHÂN NOA

Như đã đề cập, yếu tố cần thiết nhằm khởi động và duy trì cho quá trình sinh tinh chính là nồng độ testosterone tại tinh hoàn (Intratesticular testosterone – ITT). Mặc dù, mỗi giai đoạn của quá trình sinh tinh sẽ có sự nhạy cảm khác nhau với testosterone nhưng nồng độ ITT cao là yêu cầu cần thiết cho các bước quan trọng của giai đoạn cuối của quá trình này, giúp tinh tử biệt hóa thành tinh trùng trưởng thành. Đây là cơ sở lý luận để tối ưu hóa testosterone huyết thanh nhằm tối ưu hóa khả năng thu hồi tinh trùng trước phẫu thuật. Các liệu pháp hormone được đề xuất như sử dụng gonadotropin ngoại sinh, clomiphene citrate, aromata inhibitor và thậm chí là sử dụng testosterone ngoại sinh với liều thấp đã được nghiên cứu. Mục đích nhằm sự gia tăng testosterone nội sinh thông qua các kích thích nội tiết có thể giúp cải thiện sản xuất tinh trùng trong tinh hoàn.

Có rất nhiều nghiên cứu tập trung mục tiêu tối ưu hóa nồng độ testosterone trước phẫu thuật trích tinh trùng ở bệnh nhân NOA. Tuy nhiên, vẫn chưa có một nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng với cỡ mẫu đủ lớn về các liệu pháp hormone này được báo cáo. Báo cáo của Cavallani và cộng sự là nghiên cứu RCT duy nhất trên 11 bệnh nhân NOA và 35 bệnh nhân cryptospermia có nồng độ testosterone dưới 10 nmol/L. Trong đó nhóm can thiệp điều trị Letrozole 2,5 mg trong vòng 6 tháng gồm 6 bệnh nhân NOA và 16 bệnh nhân cryptospermia. Cả 6 bệnh nhân NOA đều xuất hiện tinh trùng sau 6 tháng can thiệp và có sự cải thiện về nồng độ testosterone đáng kể. Giới

hạn của nghiên cứu nằm ở cỡ mẫu nhỏ và đã loại trừ các bệnh nhân có giãn tĩnh mạch thừng tinh cũng như tỷ lệ mất dấu lên đến 15%<sup>[20]</sup>. Các phân tích tổng hợp 22 nghiên cứu trên 1706 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ tìm thấy tinh trùng cao hơn ở nhóm sử dụng liệu pháp hormone trước điều trị nhằm tối ưu hóa nồng độ testosterone (OR 1,96, KTC 95%, 1,08 – 3,56, P = 0,03). Tuy nhiên, phân tích dưới nhóm thì nồng độ nội tiết có vẻ cải thiện đáng kể hơn ở nhóm có nội tiết gần ngưỡng bình thường (OR 2,13, KTC 95%, 1,10 – 4,14, P = 0,02) hơn là nhóm có suy sinh dục (hypergonadotropic) (OR 1,73, KTC 95%, 0,44 – 6,77, P = 0,43)<sup>[21]</sup>. Ở mức độ bằng chứng thấp hơn, Jennifer E. Reifsnnyder và cộng sự hồi cứu trên 1064 bệnh nhân phẫu thuật micro-TESE có nồng độ testosterone nhỏ hơn 300 ng/dL được sử dụng liệu pháp hormone trước phẫu thuật. Tác giả báo cáo có sự cải thiện đáng kể về nồng độ testosterone trong hơn 736 bệnh nhân, nhưng không có sự khác biệt về tỷ lệ thu hồi tinh trùng (52%, P = 0,29)<sup>[22]</sup>.

Kết quả của các nghiên cứu hiện có, mặc dù đầy hứa hẹn, nhưng vẫn không đủ để khuyến cáo cho việc điều trị nội tiết tố cho tất cả bệnh nhân mắc NOA trước khi phẫu thuật. Do đó, hướng dẫn của AUA / ASRM về chẩn đoán và quản lý vô sinh ở nam giới, bệnh nhân NOA nên được thảo luận về các dữ liệu hạn chế liên quan đến các liệu pháp hormone trước khi can thiệp phẫu thuật<sup>[23]</sup>.

## KẾT LUẬN

Bằng chứng từ các nghiên cứu thực nghiệm trên mô hình động vật, linh trưởng và người đều cho thấy testosterone đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động cũng như duy trì hiện tượng sinh tinh. Dựa trên những cơ sở lý luận này, testosterone dần được tập trung vào vai trò tiên lượng về khả năng thu hồi tinh trùng ở bệnh nhân NOA, mặc dù testosterone không phải là yếu tố tiên lượng duy nhất. Từ đó, nhiều liệu pháp hormone được đề ra với mục tiêu nhằm tối ưu hóa nồng độ testosterone đặc

biệt là testosterone trong tinh hoàn trước phẫu thuật. Mặc dù là một trong những hướng đi hứa hẹn nhưng vẫn cần thêm các nghiên cứu với sức mạnh thống kê đủ lớn để đưa ra những khuyến cáo về việc sử dụng liệu pháp hormone trước phẫu thuật ở bệnh nhân NOA.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Grande G, Barrachina F, Soler-Ventura A, Jodar M, Mancini F, Marana R, et al. The Role of Testosterone in Spermatogenesis: Lessons From Proteome Profiling of Human Spermatozoa in Testosterone Deficiency. *Frontiers in Endocrinology* [Internet]. 2022 [cited 2022 Sep 25];13. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2022.852661>
- Management of nonobstructive azoospermia: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2018 Dec 1;110(7):1239 – 45.
- Althakafi SA, Mustafa OM, Seyam RM, Al-Hathal N, Kattan S. Serum testosterone levels and other determinants of sperm retrieval in microdissection testicular sperm extraction. *Translational Andrology and Urology*. 2017 Apr;6(2):28287 – 28287.
- Li H, Chen LP, Yang J, Li MC, Chen RB, Lan RZ, et al. 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*. 2018 Feb;20(1):30 – 6.
- O'Donnell L, McLachlan RI. The role of testosterone in spermatogenesis. In: Nieschlag E, Behre HM, editors. *Testosterone: Action, Deficiency, Substitution* [Internet]. 4th ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2012 [cited 2022 Sep 25]. p. 123 – 53. Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/testosterone/role-of-testosterone-in-spermatogenesis/FF11FCDDAA60FCC119643589FCD2ACDD>
- Walker WH. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis. *Spermatogenesis*. 2011;1(2):116 – 20.
- Caroppo E, Colpi GM. Hormonal Treatment of Men with Nonobstructive Azoospermia: What Does the Evidence Suggest? *Journal of Clinical Medicine*. 2021 Jan;10(3):387.
- Suede SH, Malik A, Sapra A. Histology, Spermatogenesis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Sep 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK553142/>
- Gerber J, Heinrich J, Brehm R. Blood–testis barrier and Sertoli cell function: lessons from SCCx43KO mice. *Reproduction*. 2016 Feb;151(2):R15–27.
- Griswold MD. The central role of Sertoli cells in spermatogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 1998 Aug;9(4):411 – 6.
- Gilbert SF. Spermatogenesis. *Developmental Biology* 6th edition [Internet]. 2000 [cited 2022 Sep 25]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10095/>
- Walker WH. Non-classical actions of testosterone and spermatogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2010 May 27;365(1546):1557 – 69.
- Procópio MS, de Avelar GF, Costa GMJ, Lacerda SMSN, Resende RR, de França LR. MicroRNAs in Sertoli cells: implications for spermatogenesis and fertility. *Cell Tissue Res*. 2017 Dec;370(3):335 – 46.
- O'Donnell L, Pratis K, Stanton PG, Robertson DM, McLachlan RI. Testosterone-dependent restoration of spermatogenesis in adult rats is impaired by a 5alpha-reductase inhibitor. *J Androl*. 1999 Feb;20(1):109 – 17.
- McLachlan RI, O'Donnell L, Stanton PG, Balmourds G, Frydenberg M, de Kretser DM, et al. Effects of testosterone plus medroxyprogesterone acetate on semen quality, reproductive hormones, and germ cell populations in normal young men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Feb;87(2):546 – 56.
- Ramasamy R, Padilla WQ, Osterberg EC, Srivastava A, Reifsnnyder JE, Niederberger C, et al. A comparison of models for predicting sperm retrieval before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2013 Feb;189(2):638 – 42.
- Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, Meissner A, van der Weide N, Mochtar MH, et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. *Human Reproduction*. 2016 Sep 1;31(9):1934 – 41.
- Tao Y. Endocrine aberrations of human nonobstructive azoospermia. *Asian J Androl*. 2022 Jan 14;24(3):274 – 86.
- Chen XL, Wei YA, Ren XH, Zhang X, Li GY, Lu ZW, et al. Predictive factors for successful sperm retrieval by microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia and a history of cryptorchidism. *Asian J Androl*. 2022 Oct;24(5):503 – 8.
- Cavallini G, Biagiotti G, Bolzon E. Multivariate analysis to predict letrozole efficacy in improving sperm count of non-obstructive azoospermic and cryptozoospermic patients: a pilot study. *Asian J Androl*. 2013 Nov;15(6):806 – 11.
- Tharakan T, Corona G, Foran D, Salonia A, Sofkittis N, Giwercman A, et al. Does hormonal therapy improve sperm retrieval rates in men with non-obstructive azoospermia: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2022 May 8;28(5):609 – 28.
- Reifsnnyder JE, Ramasamy R, Husseini J, Schlegel PN. Role of optimizing testosterone before microdissection testicular sperm extraction in men with nonobstructive azoospermia. *J Urol*. 2012 Aug;188(2):532 – 6.
- Schlegel PN, Sigman M, Collura B, Jonge CJD, Eisenberg ML, Lamb DJ, et al. Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertility and Sterility*. 2021 Jan 1;115(1):62 – 9.