

ĐẶC ĐIỂM MÔ HỌC CỦA TINH HOÀN Ở NHỮNG NAM GIỚI HIẾM MUỘN KHÔNG CÓ TINH TRÙNG TẠI BỆNH VIỆN ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

Nguyễn Hoài Bắc✉, Hạ Hồng Cường

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Bản chất mô học tinh hoàn của những nam giới hiếm muộn không có tinh trùng có ý nghĩa quan trọng trong chẩn đoán, tiên lượng điều trị và điều trị cho một cặp vợ chồng. Tuy nhiên những nghiên cứu về mô học tinh hoàn còn hạn chế trên cơ sở tra cứu dữ liệu thư viện Quốc gia. Chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 79 tiêu bản mô học tinh hoàn của những nam giới hiếm muộn không có tinh trùng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Kết quả cho thấy: Tổn thương mô học phổ biến nhất là hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (35,44%), giảm sinh tinh (29,11%) và hội chứng dừng sinh tinh nửa chừng (21,51%). Có sự khác biệt lớn về thể tích tinh hoàn trung bình, nồng độ LH và FSH giữa nhóm sinh tinh bình thường và các nhóm tổn thương mô học khác. Trên mô hình logistic đa biến cho thấy FSH là yếu tố duy nhất có liên quan chặt chẽ với mức độ tổn thương nhu mô tinh hoàn. Cứ tăng 1 đơn vị FSH thì xác suất gặp tổn thương tinh hoàn nặng hơn lên 7,5% ($p = 0,016$).

Từ khóa: Sinh thiết tinh hoàn, đặc điểm mô bệnh học tinh hoàn, không có tinh trùng, dừng sinh tinh nửa chừng (GCMA), hội chứng chỉ có tế bào sertoli (SCOs), thoái hóa ống sinh tinh.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo WHO, một cặp vợ chồng đang mong con, có quan hệ tình dục đều đặn không dùng biện pháp tránh thai, sau 12 tháng mà người vợ không có thai được coi là một cặp vợ chồng hiếm muộn. Nam giới là nguyên nhân của 50% các cặp vợ chồng hiếm muộn. Mức độ hiếm muộn của người nam giới thay đổi từ nhẹ đến nặng. Trong đó nặng nhất là tình trạng không có tinh trùng. Theo thống kê, không có tinh trùng chiếm tỉ lệ khoảng 1% trong cộng đồng nam giới nói chung và chiếm tỉ lệ 10 - 20% trong cộng đồng nam giới hiếm muộn tại Việt Nam, theo thống kê tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, tỉ lệ không có tinh trùng trong số nam giới hiếm muộn chiếm 20,8%.^{1,2}

Trong thực hành lâm sàng không có tinh trùng là một thể bệnh khó, đòi hỏi phải đánh giá chẩn đoán kỹ lưỡng mới có thể đưa ra các biện pháp điều trị hợp lý. Có nhiều thăm khám lâm sàng và cận lâm sàng để đánh giá chẩn đoán và phân loại không có tinh trùng. Trong đó, sinh thiết tinh hoàn được là một trong những đáng giá quan trọng.

Sinh thiết tinh làm một phương tiện chẩn đoán hữu hiệu các bất thường và tổn thương mô học tại tinh hoàn, đánh giá mức độ hoàn thiện của quá trình sinh tinh. Nhưng quan trọng hơn cả là có khả năng phân biệt được tình trạng tắc nghẽn (OA) hay không tắc (NOA) bằng sự có mặt của tinh trùng trưởng thành trong mẫu bệnh phẩm. Sinh thiết tinh hoàn không chỉ có vai trò trong chẩn đoán mà còn là một khâu quan trọng trong quá trình điều trị. Các nghiên cứu cho thấy khoảng 60% các trường hợp NOA và 100% các trường hợp OA là tìm thấy tinh trùng trong tiêu bản sinh thiết.³ Chính vì vậy

Tác giả liên hệ: Nguyễn Hoài Bắc

Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenhoaiabc@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 02/03/2022

Ngày được chấp nhận: 21/03/2022

trong phiên bản hướng dẫn đánh giá và điều trị hiếm muộn nam giới mới nhất, Hội Nội khoa châu Âu (EAU) đã khuyến cáo sinh thiết tinh hoàn là thủ thuật tốt nhất để chẩn đoán mô học và thu gom tinh trùng đối với các trường hợp không có tinh trùng không do tắc.⁴

Mặc dù sinh thiết tinh hoàn không chỉ ra được các nguyên nhân cụ thể gây hiếm muộn mà chỉ xác định được những thay đổi và tổn thương mô học trong nhu mô tinh hoàn. Tuy nhiên, đây vẫn là cơ sở khoa học giúp các bác sĩ lâm sàng tiên lượng khả năng điều trị thành công hay không và lựa chọn được phương pháp điều trị phù hợp cho nam giới hiếm muộn. Do đó, những hiểu biết về mô học tinh hoàn ở những nam giới hiếm muộn rất quan trọng trong thực hành lâm sàng. Tuy nhiên, trên thực tế, số lượng các nghiên cứu về đặc điểm mô học của tinh hoàn trên nền tảng tra cứu dữ liệu thư viện Quốc gia (OPAC) còn rất hạn chế. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu "Đặc điểm mô bệnh học tinh hoàn ở những nam giới hiếm muộn không có tinh trùng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội" để mô tả đặc điểm mô học tinh hoàn ở những nam giới hiếm muộn không có tinh trùng tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ năm 2014 đến năm 2019, và khảo sát mối liên quan của một số yếu tố cận lâm sàng với mức độ tổn thương mô bệnh học tinh hoàn ở nhóm đối tượng nghiên cứu.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng nghiên cứu

Nam giới hiếm muộn không có tinh trùng đến khám tại Khoa Nam học và Y học Giới tính Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1 năm 2014 đến tháng 12 năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Những nam giới vô tinh được xác định trên ít nhất 2 mẫu tinh dịch đồ.
- Được làm các xét nghiệm nội tiết, siêu âm

tinh hoàn để xác định tình trạng vô tinh không do tắc nghẽn.

- Được chỉ định phẫu thuật thu gom tinh trùng và sinh thiết tinh hoàn tìm hiểu mô học tinh hoàn.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân vô tinh sau thất ống dẫn tinh triệt sản.
- Những bệnh nhân vô tinh có tiền sử phẫu thuật vùng bẹn bìu.
- Những bệnh nhân vô tinh có tiền sử chấn thương vùng bẹn bìu sinh dục.

2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang.
- Lấy mẫu hồi cứu.
- Chọn mẫu thuận tiện.

Quy trình nghiên cứu

Nam giới đến khám vì hiếm muộn được khai thác tiền sử, bệnh sử, xét nghiệm và chẩn đoán hình ảnh theo một quy trình thường quy của Khoa Nam học và Y học Giới tính Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Người bệnh được chẩn đoán hiếm muộn và không có tinh trùng theo khuyến cáo của EAU.

Các xét nghiệm tinh dịch đồ được tiến hành tại Trung tâm Di truyền lâm sàng và Hệ gen - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Các xét nghiệm nội tiết được thực hiện tại Khoa xét nghiệm - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Siêu âm tinh hoàn được thực hiện tại Trung tâm Chẩn đoán hình ảnh và Can thiệp điện quang - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Xét nghiệm mô học tinh hoàn được chỉ định như một bước trong quá trình điều trị (thu gom tinh trùng, trữ đông học làm ICSI) và chẩn đoán tìm tổn thương mô học của tinh hoàn. Xét nghiệm được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh. Quy trình lấy mẫu, cố định mẫu và phân loại tổn thương mô học được thực hiện thống nhất theo khuyến cáo trước đây theo thang

điểm Johnsen.^{3,5}

Phân loại tổn thương mô học tinh hoàn: Tổn thương mô học tinh hoàn được phân loại theo mức độ từ nhẹ nhất đến nặng nhất như sau:

- *Sinh tinh bình thường* (Normal spermatogenesis): Các ống có màng đáy mỏng; cũng như biểu mô tinh bình thường cho thấy sự tiến triển có trật tự từ ống sinh tinh đến tế bào sinh tinh với các tế bào dòng tinh và tinh trùng trưởng thành (Điểm Johnsen = 10).

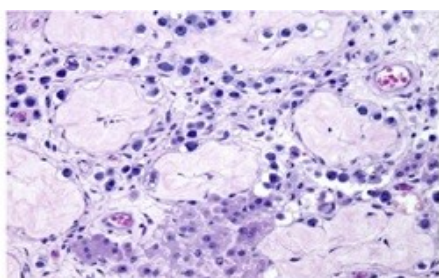
- *Giảm sinh tinh* (Hypospermatogenesis): giảm số lượng tế bào mầm, tất cả các giai đoạn của quá trình sinh tinh đều có mặt nhưng giảm số lượng (Điểm Johnsen 8 - 9).

- *Dừng sinh tinh nửa chừng* (Germ cell maturation arrest - GCMA): Quá trình sinh tinh bị dừng lại ở một giai đoạn tế bào cụ thể, hầu hết ở giai đoạn tinh bào hoặc giai đoạn tiền tinh trùng (Điểm Johnsen 3 - 7).

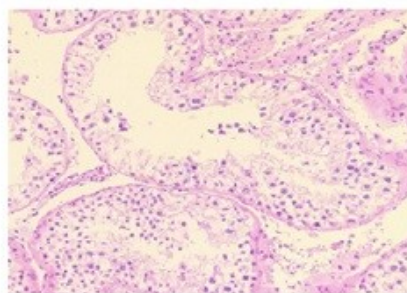
- *Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli* (Sertoli cell only syndrome - SCOs): Trong những trường hợp này, lớp đệm và màng đáy không dày lên đáng kể, các ống sinh tinh bình thường hoặc giảm kích thước, và chỉ chứa tế bào Sertoli mà không có các tế bào dòng tinh. Hầu hết các trường hợp, mô kẽ chứa số lượng tế bào Leydig bình thường (Điểm Johnsen = 2).

- *Hyalin hóa ống sinh tinh* (Seminiferous tubule hyalinization): Các ống sinh tinh có đường kính nhỏ hơn với màng đáy dày hơn nhiều và hyalin hóa, không có các tế bào mầm (Điểm Johnsen = 1).

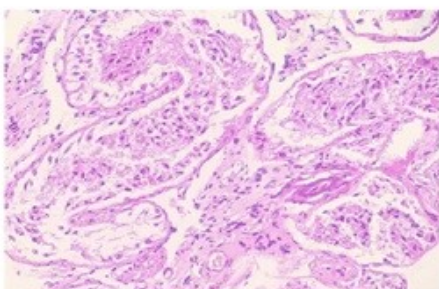
Dựa vào mức độ tổn thương quá trình sinh tinh và nhu mô tinh hoàn chúng tôi xếp mức độ tổn thương mô học tinh hoàn thứ tự sau: quá trình sinh tinh bình thường > giảm sinh tinh > GCMA > SCOs > hyalin hóa ống sinh tinh.



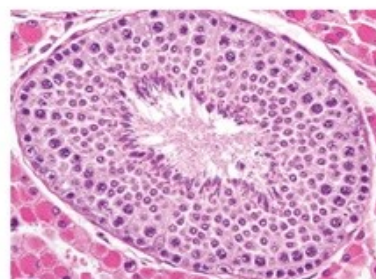
A



B



C



D

Hình 1. Hình ảnh tổn thương giải phẫu bệnh

Hình chụp trên tiêu bản của những đối tượng nghiên cứu: (A) Hyalin hóa ống sinh tinh, (B) Hội chứng SCOs, (C) Hội chứng dừng sinh tinh nửa chừng, (D) Ống sinh tinh bình thường

3. Xử lý số liệu

Phần mềm R phiên bản 4.0.2 được dùng để xử lý số liệu trong nghiên cứu này. Dữ liệu được trình bày dưới dạng giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm. Tính chuẩn của phân bố được kiểm định bằng thuật toán Kolmogorov-Smirnov. Sự khác biệt giữa các nhóm được kiểm định bằng Kruskal - Wallis test với biến định lượng phân bố không chuẩn. Mô hình hồi quy logistic được dùng để dự đoán kết quả giải phẫu mô bệnh học dựa trên các

thông số nội tiết và kích thước tinh hoàn. Kết quả được coi là có ý nghĩa thống kê với giá trị $p < 0,05$.

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. Kết quả nghiên cứu nhằm phục vụ cho công tác giảng dạy, đào tạo và ứng dụng trong thực tế lâm sàng.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

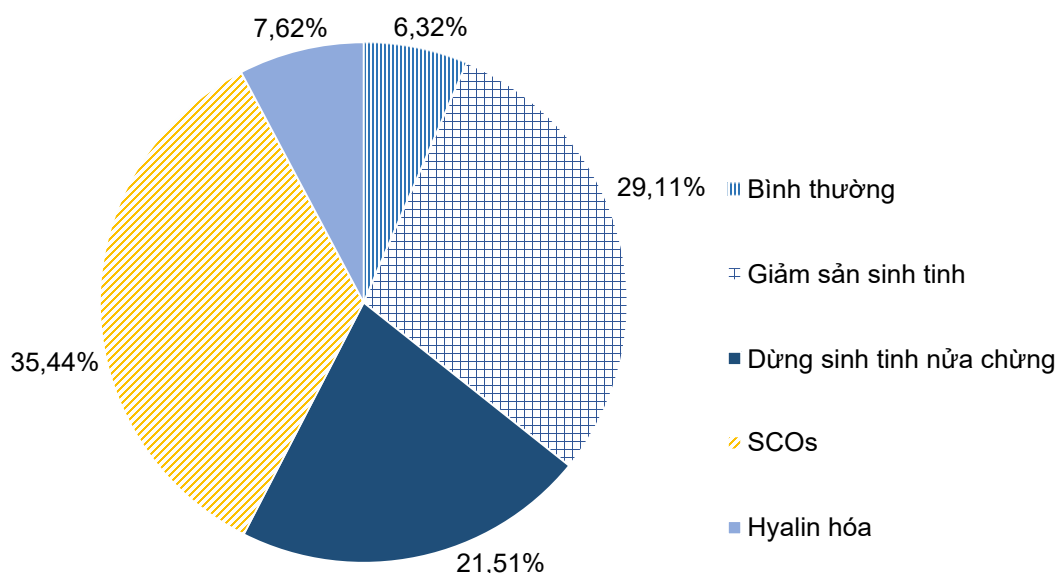
Bảng 1. Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

Đặc điểm	N	%	Trung bình (TB)	Độ lệch chuẩn (SD)
Tuổi (năm)	79		30,17	4,68
Cao (cm)	77		167,45	5,53
Nặng (kg)	77		63,2	9,16
BMI (kg/m ²)	77		22,5	2,7
< 18,5	1	1,3		
18,5 - 23	52	67,53		
> 23	24	31,17		
Hút thuốc lá				
Có	14	17,72		
Không	65	82,28		
Tiền sử viêm tinh hoàn				
Có	20	25,32		
Không	59	74,68		
Phân loại hiếm muộn				
Nguyên phát	61	88,41		
Thứ phát	8	11,59		
Thể tích tinh hoàn trung bình (ml)	77		9,35	4,31
≥ 12	21	27,27		
< 12	56	72,73		

Đặc điểm	N	%	Trung bình (TB)	Độ lệch chuẩn (SD)
Testosterone (nmol/l)	77			
≥ 12	52	67,54		
< 12	25	32,46		

Các người bệnh trong nhóm nghiên cứu đa số không béo phì, không hút thuốc lá, chủ yếu là hiếm muộn nguyên phát và ít có tiền sử bệnh lý liên quan đến cơ quan sinh dục. Phần lớn

bệnh nhân có kích thước tinh hoàn dưới trung bình (< 12ml). Tuy nhiên, 67,54% bệnh nhân có nồng độ testosterone trong giới hạn bình thường (≥12 nmol/l).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các tổn thương mô bệnh học

Trong các nhóm đặc điểm mô bệnh học, tỷ lệ những người bệnh không có tinh trùng có hội chứng SCO là cao nhất (35,44%). Tỷ lệ hyalin hóa hoàn toàn các ống sinh tinh chiếm tỷ lệ thấp nhất là 7,62%.

Bảng 2. So sánh một số đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng giữa các nhóm mô bệnh học tinh hoàn

Đặc điểm	Hyalin hóa	SCOs	GCMA	Giảm sản sinh tinh	Bình thường	p
	TB ± SD	TB ± SD	TB ± SD	TB ± SD	TB ± SD	
Tuổi (năm)	34,66 ± 4,8	29 ± 4,11	29 ± 2,91	31,13 ± 5,7	29,2 ± 4,76	0,45
BMI (kg/m ²)	22,09 ± 2,86	22,87 ± 3,36	22,28 ± 2,51	22,54 ± 2,41	21,42 ± 2,55	0,33
Vth (ml)	8,11 ± 2,12	7,22 ± 3,32	9,14 ± 4,24	11,56 ± 4,86	12,86 ± 1,57	0,001

Đặc điểm	Hyalin hóa	SCOs	GCMA	Giảm sản sinh tinh	Bình thường	p
	TB ± SD	TB ± SD	TB ± SD	TB ± SD	TB ± SD	
Tes (nmol/l)	11,27 ± 3,59	15,84 ± 6,61	14,98 ± 5,24	16,96 ± 6,63	15,86 ± 5,39	0,58
LH (mUI/l)	15,24 ± 5,82	10,63 ± 4,77	7,42 ± 5,09	6,38 ± 3,62	4,73 ± 1,23	0,0001
FSH (mUI/l)	37,04 ± 16,08	23,54 ± 11,8	14,51 ± 11,38	11,6 ± 10,45	3,37 ± 1,58	0,0001

Vth: thể tích tinh hoàn trung bình

Trong các đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng. Ta có thể nhận thấy thể sự khác biệt rõ ràng giữa thể tích tinh hoàn trung bình, nồng độ LH và FSH giữa các đặc điểm giải phẫu bệnh khác nhau. Trong đó, nếu tổn thương giải phẫu bệnh càng nặng thì thể tích tinh hoàn càng giảm nhưng nồng độ LH và FSH càng tăng cao.

Bảng 3. Mối liên quan của một số yếu tố đối với đặc điểm mô học

Đặc điểm	OR	95%CI	p
FSH	1,075	0,88 - 0,98	0,016
LH	1,075	0,8 - 1,08	0,409
Thể tích tinh hoàn TB	0,95	0,93 - 1,19	0,363

Trên mô hình hồi quy logistic đa thức thứ tự (ordinal logistic regression), chỉ có sự thay đổi của FSH là có ý nghĩa thống kê trong các hình thái giải phẫu bệnh khác nhau với mức độ nặng tăng dần (Giảm sinh tinh < Dừng tinh tinh nửa chùng < SCOs < hyalin hóa). Trong đó, FSH cứ tăng 1 đơn vị thì sự gia tăng nguy cơ của mức tổn thương giải phẫu bệnh nặng hơn tổn thương giải phẫu bệnh ngay trước nó lại tăng 7,5% với $p = 0,016$.

IV. BÀN LUẬN

Đối với người bệnh không có tinh trùng, sinh thiết tinh hoàn là một bước thăm quan trọng. Thủ thuật này vừa để chẩn đoán vừa để điều trị. Để chẩn đoán bệnh, thông qua tiêu bản sinh thiết tinh hoàn thầy thuốc có thể thu thập được các thông tin quan trọng như bệnh nhân có tinh trùng hay không, các tổn thương mô học của tinh hoàn là gì và có khả năng hồi phục hay không và có tế bào ác tính hay không. Để điều

trị hiếm muộn, thông qua sinh thiết tinh hoàn, thầy thuốc có thể thu gom tinh trùng trữ lạnh để làm hỗ trợ sinh sản trong tương lai. Tuy nhiên, cũng có thể tiến hành sinh thiết tinh hoàn và làm hỗ trợ sinh sản đồng thời. Nhờ vào thủ thuật này mà nhiều nam giới hiếm muộn không có tinh trùng đã có con bằng chính nguồn gen của mình, đặc biệt đối với những người bệnh có bất thường về mặt di truyền như đột biến số lượng nhiễm sắc thể (hội chứng Klinefelter) hay đột biến gen.

Đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu của chúng tôi bao gồm: tuổi trung bình của nhóm người bệnh nghiên cứu là 30,17 tuổi, lý do khám bệnh là hiếm muộn nguyên phát là chủ yếu, khoảng 25,32% người bệnh không có tinh trùng có tiền sử bị viêm tinh hoàn. Những đặc điểm này cũng tương đồng với các đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu trong nghiên cứu của các tác giả.^{6,7}

Trong nghiên cứu này, tuýp mô học phổ

biến nhất chiếm 35,4% là hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCOs) (Biểu đồ 1). Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu của tác giả Abdullah (16%) và tác giả Siadati (33,3%).^{6,7} SCOs có đặc trưng với ống sinh tinh chỉ chứa tế bào Sertoli mà không có tế bào nào khác tham gia vào quá trình sinh tinh, và khoảng kẽ vẫn có tế bào Leydig bình thường. Nguyên nhân chủ yếu được cho là gây nên SCOs là các đột biến gen AZF trên nhánh dài của nhiễm sắc thể Y ở nam giới.

Đứng hàng thứ hai là giảm sinh tinh với tỉ lệ khoảng 29,11% mẫu sinh thiết (Biểu đồ 1). Kết quả này tương đương với tác giả Abdullah với 29% người bệnh sinh thiết tinh hoàn có giảm sản sinh tinh, nhưng lại cao hơn của tác giả Siadati chỉ 14,9%.^{6,7} Giảm sản sinh tinh là giảm số lượng các tế bào dòng tinh, tất cả các giai đoạn của quá trình sinh tinh đều có mặt nhưng giảm số lượng. Về mặt lâm sàng, quá trình sinh tinh có thể liên quan đến rối loạn điều hòa nội tiết tố, thiếu hụt bẩm sinh các tế bào mầm, không nhạy cảm với androgen, tiếp xúc với hóa chất và tiếp xúc với nhiệt và bức xạ. Sự khác biệt giữa các nghiên cứu khác nhau có thể được giải thích bằng các tiêu chí khác nhau được sử dụng để chọn người bệnh làm sinh thiết. Một số trung tâm coi sinh thiết tinh hoàn chỉ cho người bệnh không có tinh trùng không có tinh trùng, trong khi những trung tâm khác thực hiện sinh thiết tinh hoàn cho cả những người không có tinh trùng và thiếu tinh. người bệnh không có tinh trùng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, sinh thiết tinh hoàn được thực hiện cho những người bệnh không có tinh trùng theo khuyến cáo của EAU 2021.⁴

Dừng sinh tinh nửa chừng (GCMA) là tuýp mô học phổ biến hàng thứ ba trong nghiên cứu này chiếm 21,51%. GCMA được đặc trưng bởi quá trình sinh tinh bị dừng lại ở giai đoạn tế bào sinh tinh bào hoặc giai đoạn tiền tinh trùng,

không có tinh trùng trưởng thành. Nghiên cứu của tác giả Abdullah báo cáo tỉ lệ GCMA là 12%, của tác giả Siadati là 15,6% (6,6% dừng sinh tinh nửa chừng hoàn toàn và 9% dừng sinh tinh nửa chừng không hoàn toàn).^{6,7} Có nhiều căn nguyên dẫn đến GCMA, như các nguyên nhân di truyền (dị thường nhiễm sắc thể, đột biến mất đoạn hoặc đảo đoạn hoặc mất đoạn trên nhiễm sắc thể Y) hoặc do ảnh hưởng thứ cấp (uống quá nhiều rượu, sử dụng nghiện chất, hóa trị liệu...).

Cũng trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy có 6,32% người bệnh có kết quả sinh thiết tinh hoàn với đặc điểm mô học và quá trình sinh tinh diễn ra bình thường. Tác giả Abdullah nhận thấy có 13% người bệnh hiếm muộn không có tinh trùng khi sinh thiết tinh hoàn vẫn có quá trình sinh tinh bình thường.⁶ Tác giả Siadati nghiên cứu đặc điểm mô học và quá trình sinh tinh trên 924 tiêu bản sinh thiết tinh hoàn của những nam giới Iran hiếm muộn từ năm 1990 - 2013 cũng nhận thấy tỉ lệ mô học và quá trình sinh tinh bình thường là 18,1%.⁷ Trên người bệnh không có tinh trùng, việc tìm thấy quá trình sinh tinh bình thường trên tiêu bản sinh thiết tinh hoàn cho thấy nguyên nhân tắc đường dẫn tinh. Trên những người bệnh này, sau thủ thuật có thể tiếp tục đánh giá để tìm vị trí tắc. Một số vị trí tắc có thể can thiệp lưu thông lại đường dẫn tinh thành công, giúp người bệnh có khả năng có con theo con đường tự nhiên như: tắc ống dẫn tinh - mào tinh hoàn, tắc ống dẫn tinh, và tắc ống dẫn tinh đoạn trong ụ núi của niệu đạo người bệnh.

Thoái hóa ống sinh tinh gặp ở 7,6% người bệnh sinh thiết tinh hoàn trong nghiên cứu này, tỷ lệ này thấp hơn so với nhiều nghiên cứu khác.^{6,7} Đây là mức độ tổn thương nặng nề nhất của của tinh hoàn biểu hiện là ống sinh tinh bị hyalin hóa hoàn toàn, tăng sinh tổ chức xơ và liên bào, và không xuất hiện quá trình sinh tinh

trong đó.

Cũng trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về thể tích tinh hoàn trung bình, nồng độ LH huyết thanh và FSH huyết thanh giữa nhóm có quá trình sinh tinh bình thường và các nhóm bất thường: giảm sinh tinh, dừng sinh tinh, hội chứng SCOs và hyalin hóa ống sinh tinh (Bảng 2).

Mức độ tổn thương giải phẫu bệnh càng nặng (nặng nhất là hyalin hóa ống sinh tinh) thì thể tích tinh hoàn càng giảm. Thể tích tinh hoàn trung bình ở nhóm sinh tinh bình thường, nhóm giảm sinh tinh, nhóm GCMA, nhóm SCOs và nhóm hyalin hóa ống sinh tinh lần lượt là 12,86ml, 11,56ml, 9,14ml, 7,22ml và 8,11ml; sự khác biệt về thể tích giữa các nhóm này có ý nghĩa thống kê với $p = 0,001$ (Bảng 2). Mối liên quan này có thể giải thích bởi thể tích các ống sinh tinh chiếm khoảng 70 - 80% thể tích của tinh hoàn. Khi các ống sinh tinh bị tổn thương hoặc vắng mặt làm cho thể tích tinh hoàn giảm đi.

FSH là một chất dimer glycoprotein do tuyến yên sản xuất. Trong sinh lý cơ thể người, vùng dưới đồi tiết ra GnRH, kích thích thùy trước tuyến yên tiết ra FSH và LH. Ở phụ nữ, các thụ thể FSH nằm trong các tế bào hạt của buồng trứng. Ở nam giới, các thụ thể FSH được tìm thấy trong các tế bào Sertoli của tinh hoàn. Nồng độ FSH bình thường trong huyết thanh là 1,5 - 12,4 mU/mL. FSH kích thích tăng sinh các tế bào Sertoli trong ống sinh tinh.⁸ Một điểm đặc biệt, Inhibin B là một peptid chỉ được sản xuất tại tinh hoàn, chủ yếu là bởi các tế bào Sertoli. Inhibin B có tác dụng kiểm soát bài tiết FSH thông qua cơ chế feedback ngược, nghĩa là khi nồng độ Inhibin B trong máu thấp, sẽ kích thích tuyến yên tăng sinh FSH.⁹ Như vậy, khi có sự tổn thương hoặc giảm số lượng tế bào Sertoli nói riêng, hay tổn thương ống sinh tinh

nói chung, Inhibin B trong máu sẽ giảm, dẫn đến tăng FSH huyết thanh. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng sự thiếu hụt FSH không chỉ làm giảm số lượng tinh trùng mà còn ảnh hưởng đến chất lượng của số tinh trùng còn lại.⁸ Trong nghiên cứu của chúng tôi, dễ dàng nhận thấy ở nhóm hình thái giải phẫu bệnh sinh thiết tinh hoàn bình thường hay giảm sinh tinh, nồng độ FSH trong nhóm này nằm trong giới hạn bình thường (Bảng 2). Còn trong nhóm GCMA, SCOs hay thoái hóa ống sinh tinh thì FSH tăng rất cao.

Trong kết quả nghiên cứu có thể thấy nồng độ LH luôn song hành cùng FSH ở những hình thái giải phẫu bệnh. Cả LH và FSH tăng cao ở những nhóm có bất thường quá trình sinh tinh so với nhóm bình thường. Mặc dù LH không có tác dụng trực tiếp trên ống sinh tinh hay quá trình sinh tinh, nhưng LH vẫn tăng do LH cùng với FSH được tuyến yên sản xuất ra dưới sự chỉ huy của GnRH.

Testosterone đa phần do các tế bào Leydig nằm ở khoảng kẽ trong tinh hoàn sản xuất ra. Đây là hormone quan trọng nhất của người nam giới, có tác dụng đến hầu hết các đặc điểm sinh dục phụ ở nam giới, đặc biệt là tăng kích thước tinh hoàn và quá trình sinh tinh.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, testosterone hầu như không có sự khác biệt giữa các nhóm hình thái giải phẫu bệnh của tinh hoàn. Điều đó cho thấy, các tổn thương vi thể ở tinh hoàn ở những người bệnh không có tinh trùng chủ yếu tác động lên ống sinh tinh, chứ không tác động lên khoảng kẽ, nên việc sản xuất testosterone vẫn diễn ra ổn định. Ở nhóm thoái hóa ống sinh tinh (tổn thương giải phẫu bệnh nặng nhất), thể tích tinh hoàn là nhỏ nhất, nhưng nồng độ testosterone không có sự khác biệt đáng kể so với các nhóm khác, điều đó nói lên rằng testosterone không có vai trò quyết định đối với thể tích tinh hoàn cũng như quá trình sinh tinh.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, mức độ tổn thương mô học tế bào được xếp theo thứ bậc tăng dần dựa vào sự toàn vẹn của quá trình sinh tinh và tổn thương mô học tinh hoàn. Quá trình sinh tinh bình thường, nặng hơn là giảm sinh tinh, nặng hơn nữa là dừng sinh tinh, nặng hơn nữa là hội chứng SCOs và cuối cùng là hyalin hóa nhu mô tinh hoàn. Trên mô hình hồi quy logistic đa thức, chỉ có sự thay đổi của FSH là có ý nghĩa thống kê trong các hình thái giải phẫu bệnh khác nhau. Trong đó, FSH cứ tăng 1 đơn vị thì nguy cơ của mức tổn thương giải phẫu bệnh nặng hơn lại tăng 7,5% với $p = 0,016$. Do vậy, FSH có thể được coi như một yếu tố tiên lượng mức độ tổn thương tinh hoàn ở những người bệnh hiếm muộn không có tinh trùng.

V. KẾT LUẬN

Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCOs) và giảm quá trình sinh tinh là tổn thương mô học tinh hoàn phổ biến ở những nam giới hiếm muộn không có tinh trùng.

Thể tích tinh hoàn trung bình càng giảm thì tổn thương mô học càng nặng.

FSH có liên quan mật thiết với mức độ tổn thương mô học của tinh hoàn. Cứ tăng một đơn vị FSH thì khả năng gặp mức độ nặng tổng thương giải phẫu bệnh tăng lên 7,5% ($p = 0,016$).

Lời cảm ơn

Chúng tôi xin trân trọng gửi lời cảm ơn tới các bệnh nhân, gia đình bệnh nhân cùng Ban lãnh đạo Bệnh viện Đại học Y Hà Nội và tập thể nhân viên tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội đã giúp đỡ chúng tôi hoàn thành nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chiba K, Enatsu N, Fujisawa M. Management of non-obstructive azoospermia.

Reprod Med Biol. 2016;15(3):165-173. doi: 10.1007/s12522-016-0234-z.

2. Nguyễn Hoài Bắc, Phạm Minh Quân. Tìm hiểu các nguyên nhân gây vô sinh ở nam giới. *Tạp chí Nghiên cứu Y học.* 2020;125(1):p.119-128.

3. Dohle GR, Elzanaty S, van Casteren NJ. Testicular biopsy: clinical practice and interpretation. *Asian J Androl.* 2012;14(1):88-93. doi: 10.1038/aja.2011.57.

4. A. Salonia (Chair), C. Bettocchi, J. Carvalho. *EAU guidelines on Sexual and Reproductive Health: Male infertility.* IN EAU guidelines. 2021.

5. Cerilli LA, Kuang W, Rogers D. A practical approach to testicular biopsy interpretation for male infertility. *Arch Pathol Lab Med.* 2010;134(8):1197-1204. doi: 10.5858/2009-0379-RA.1.

6. Abdullah L, Bondagji N. Histopathological patterns of testicular biopsy in male infertility: A retrospective study from a tertiary care center in the western part of Saudi Arabia. *Urol Ann.* 2011;3(1):19-23. doi: 10.4103/0974-7796.75867.

7. Siadati S, Shafi H, Ghorbani H. Testicular biopsy in males with infertility: A longitudinal study. *Iran J Pathol.* 2017;12(2):177-182.

8. Schubert M, Pérez Lanuza L, Gromoll J. Pharmacogenetics of FSH action in the male. *Front Endocrinol.* 2019;10. doi: 10.3389/fendo.2019.00047.

9. Meachem SJ, Nieschlag E, Simoni M. Inhibin B in male reproduction: pathophysiology and clinical relevance. *Eur J Endocrinol.* 2001;145(5):561-571. doi: 10.1530/eje.0.1450561.

10. Walker WH. Testosterone signaling and the regulation of spermatogenesis. *Spermatogenesis.* 2011;1(2):116-120. doi: 10.4161/spmg.1.2.16956.

Summary

INVESTIGATING THE TESTICULAR HISTOPATHOLOGY OF AZOOSPERMIC INFERTILE MEN AT HANOI MEDICAL UNIVERSITY HOSPITAL

The testicular histopathological characteristic of azoospermic men has a significant value in the diagnosis, prognosis and treatment of infertile couples. However, there are limited data on the histopathology of the testes on the Oline Public Access Catalogue of Vietnam (OPAC). Therefore, we conducted a study on pathology specimens of 79 azoospermic infertile men at Hanoi Medical University Hospital. The results showed that the most common histopathological pattern was Sertoli cell only syndrome (35.44%), followed by hypospermatogenesis (29.11%) and Germ cell maturation arrest (21.51%). There were significant differences in the mean testicular volume, serum LH and FSH concentration between patients with normal testicular histology and other groups of histopathology. On logistic regression model, only FSH was associated with the severity of histopathological pattern. With each 1 unit increase in the level of FSH, there was a 7.5% increase in the probability of a more severe histopathology ($p = 0.016$).

Keywords: Testicular biopsy, testicular histopathology, azoospermia, Germ cell maturation arrest (GCMA), Sertoli cell only syndrome (SCO), seminiferous tubules hyalinization.