

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN ĐẮC NGUYỄN

**NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG STRESS OXY HOÁ LÊN CHỨC
NĂNG SINH SẢN Ở NAM GIỚI VÀ
KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP CHỐNG OXY HÓA**

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HUẾ - NĂM 2025

ĐẠI HỌC HUẾ
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC

NGUYỄN ĐẮC NGUYỄN

**NGHIÊN CỨU ẢNH HƯỞNG STRESS OXY HOÁ LÊN CHỨC
NĂNG SINH SẢN Ở NAM GIỚI VÀ
KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP CHỐNG OXY HÓA**

Ngành: SẢN PHỤ KHOA
Mã số: 9 72 01 05

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:
PGS.TS. LÊ MINH TÂM
GS.TS. CAO NGỌC THÀNH

HUẾ - NĂM 2025

Công trình được hoàn thành tại:

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y - DƯỢC, ĐẠI HỌC HUẾ

Người hướng dẫn khoa học:

PGS.TS. LÊ MINH TÂM

GS.TS.CAO NGỌC THÀNH

Phản biện 1: PGS.TS. LÊ HOÀNG

Phản biện 2: PGS.TS. VŨ VĂN DU

Phản biện 3: PGS.TS. TRẦN THỪA NGUYỄN

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp Đại học Huế

Vào lúc 08 giờ ngày 06 tháng 08 năm 2025

Tại : Đại học Huế, 03 Lê Lợi, Thành phố Huế

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia
- Trung tâm học liệu - Đại học Huế
- Thư viện Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tình trạng vô sinh hiện đang là một vấn đề rất thường gặp xuất hiện ở các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản. Nhiều báo cáo đã cho thấy tỉ lệ liên quan nam giới xuất hiện ở hơn một nửa các trường hợp vô sinh, và việc đánh giá chức năng sinh sản nam giới ngày càng được quan tâm nhiều hơn trong thời gian gần đây. Trong hai thập kỷ qua, nhiều nghiên cứu trên chức năng tinh trùng, đặc biệt phân mảnh DNA tinh trùng và stress oxy hoá trong tinh dịch đã được đã được thực hiện nhằm đánh giá sâu hơn các rối loạn về chức năng sinh sản nam giới.

Stress oxy hoá là sự mất cân bằng của trạng thái oxy hoá trong cơ thể do mức độ cao của các gốc oxy hoá hoặc quá thấp các chất chống oxy hoá. Tình trạng này có sự ảnh hưởng không những lên chức năng sinh sản mà còn lên hiệu quả điều trị vô sinh thể hiện ở sự suy giảm các chỉ số: tỷ lệ thụ tinh, tỷ lệ có thai sinh hoá và thai lâm sàng. Đánh giá stress oxy hoá và các gốc oxy hoá tinh trùng sẽ cung cấp thêm các thông tin về chức năng của tinh trùng, và tính toàn vẹn của DNA tinh trùng. Vì vậy, việc chẩn đoán stress oxy hoá và hỗ trợ điều trị bằng các liệu pháp chống oxy hoá là một trong những chiến lược rất tiềm năng trong điều trị vô sinh, đặc biệt vô sinh nam.

Một số nghiên cứu đã cho thấy liệu pháp chất chống oxy hoá có tác dụng cải thiện kết quả tinh dịch đồ, giảm thiểu sự đứt gãy DNA tinh trùng, và làm tăng khả năng có thai của bệnh nhân và càng ngày càng được sử dụng rộng rãi ở các trung tâm điều trị vô sinh. Tuy vậy, một số vấn đề khó khăn trong việc áp dụng liệu pháp này là sự chuẩn hoá về phác đồ điều trị, đối tượng, thời gian điều trị... Vì những sai lệch ngẫu nhiên về phương pháp can thiệp và cỡ mẫu chưa đủ mạnh để đưa ra các kết luận cuối cùng, các tác động của liệu pháp chống oxy hoá ở nam giới lên kết quả có thai cuối cùng vẫn chưa được khẳng định. Trong khi đó, hầu như chưa có nghiên cứu nào trong nước được thực hiện nhằm đánh giá ảnh hưởng của stress oxy hoá lên chất lượng tinh trùng thông qua phương pháp đo cân bằng thể oxy hoá - khử.

Xuất phát từ tính cấp thiết, cũng như tầm quan trọng của việc nâng cao hiệu quả điều trị vô sinh, đặc biệt đối với tình trạng stress oxy hoá, chúng tôi quyết định thực hiện luận án: **“Nghiên cứu ảnh hưởng stress oxy hoá lên chức năng sinh sản ở nam giới và kết quả của liệu pháp chống oxy hóa”** với 2 mục tiêu sau:

1. *Khảo sát ảnh hưởng của stress oxy hoá lên chất lượng tinh trùng dựa vào kết quả tinh dịch đồ, đứt gãy DNA tinh trùng ở các trường hợp vô sinh.*

2. *Đánh giá kết quả của liệu pháp chống oxy hoá lên một số chỉ số chất lượng tinh trùng.*

2. ĐÓNG GÓP CỦA LUẬN ÁN

Tình trạng stress oxy hóa tinh dịch là một bất thường rất thường gặp xuất hiện ở các trường hợp nam giới vô sinh và gây ra những suy giảm rõ rệt về chức năng sinh sản ở nam giới thể hiện ở các chỉ số như tinh dịch đồ, độ bền vững DNA tinh trùng, chức năng tinh trùng. Nhiều yếu tố nguy cơ đã được phát hiện có mối liên quan với tình trạng stress oxy hóa trong tinh dịch như: sự bức xạ, nhiệt độ cao, các chất độc, chế độ ăn uống, bệnh giãn tĩnh mạch thừng tinh, rối loạn chuyển hóa, viêm tinh hoàn... Việc kiểm soát các yếu tố nguy cơ là một trong những hướng điều trị nhằm cải thiện chất lượng tinh trùng. Bên cạnh đó, việc sử dụng các chất chống oxy hóa hứa hẹn mang lại nhiều tác động có lợi lên chức năng sinh sản ở nam giới. Những kết quả của nghiên cứu này đã có những đóng góp thiết thực trong việc khẳng định tác động bất lợi của stress oxy hóa tinh dịch lên chất lượng tinh trùng, và tác động của liệu pháp chất chống oxy hóa với các chỉ số chất lượng tinh trùng.

Giá trị khoa học: Đề tài đã đưa ra được đặc điểm về stress oxy hóa trong tinh dịch ở quần thể nam giới từ cặp vợ chồng vô sinh, và xác định được ảnh hưởng của stress oxy hóa lên chất lượng tinh trùng thể hiện ở các chỉ số như tinh dịch đồ, đứt gãy DNA tinh trùng. Ngoài ra, nghiên cứu cho thấy các kết quả có lợi sau khi sử dụng các chất chống oxy hóa thể hiện ở các chỉ số chất lượng tinh trùng, và chức năng tình dục ở nam giới. Điều này càng tăng cường các bằng chứng khoa học về việc chẩn đoán và điều trị tình trạng stress oxy hóa tinh dịch ở nam giới vô sinh.

Giá trị thực tiễn: Có cơ sở để kiến nghị về việc ứng dụng đánh giá stress oxy hóa tinh dịch ở các trường hợp nam giới vô sinh và sử dụng chất chống oxy hóa nhằm hỗ trợ cải thiện chất lượng tinh trùng. Cung cấp bằng chứng về các tác động bất lợi của stress oxy hóa lên chất lượng tinh trùng, và các một số yếu tố nguy cơ có thể ảnh hưởng đến chất lượng tinh trùng thông qua cơ chế stress oxy hóa. Cung cấp bằng chứng về các tác động của stress oxy hóa lên chức năng tình dục ở nam giới.

3. BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án gồm 140 trang: Đặt vấn đề 2 trang, tổng quan tài liệu 38 trang, đối tượng và phương pháp nghiên cứu 30 trang, kết quả nghiên cứu 36 trang, bàn luận 31 trang, kết luận 2 trang, kiến nghị 1 trang. Luận án có 56 bảng, 18 hình, 1 sơ đồ, 08 biểu đồ, 173 tài liệu tham khảo, trong đó có 11 tài liệu tiếng Việt và 162 tài liệu tiếng Anh.

Chương 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. SỰ SINH TINH

1.2. CHỨC NĂNG SINH SẢN CỦA NAM GIỚI

1.3. TỔNG QUAN VỀ STRESS OXY HOÁ

1.3.1. Định nghĩa

Stress oxy hoá là một tình trạng mất cân bằng giữa các gốc oxy hoá và hàng rào sinh học của các chất chống oxy hoá nhằm đảm bảo hoạt động sinh lý của cơ thể.

1.3.2. Nguồn gốc stress oxy hoá

Các tác động của OS tăng lên bởi sự suy giảm của cơ chế bảo vệ tế bào và nhiều yếu tố tiềm tàng có thể dẫn đến tăng ROS bao gồm: nội sinh (từ giao tử và môi trường hoặc các thao tác can thiệp trên phôi/giao tử) và ngoại sinh (các yếu tố trong ống nghiệm như môi trường nuôi cấy, áp suất riêng phần oxy).

1.3.2.1. Nguồn gốc các gốc oxy hoá ở tinh trùng

1.3.2.2. Các bệnh lý gây nên tình trạng stress oxy hoá

Một số bệnh lý liên quan đến stress oxy hóa bao gồm: Giãn tĩnh mạch thừng tinh, ung thư tinh hoàn, béo phì, nhiễm trùng, rối loạn cương.

1.3.3. Các yếu tố nguy cơ của stress oxy hoá

1.3.3.1. Các yếu tố ngoại cảnh

1.3.3.2. Các yếu tố liên quan đến hỗ trợ sinh sản

1.3.4. Cơ chế gây bệnh

1.3.4.1. Tác động về mặt sinh học phân tử

Stress oxy hóa có cơ chế gây bệnh bao gồm: sự lipid peroxidase hoá, tổn thương DNA tinh trùng, tăng quá trình chết tế bào, rối loạn hoạt động của ty thể, gây nên những sự điều chỉnh về mặt di truyền.

1.4. CHẨN ĐOÁN STRESS OXY HOÁ

1.4.1. Các xét nghiệm stress oxy hoá hiện nay

1.4.2. Một số kỹ thuật xét nghiệm OS phổ biến

1.4.2.1. Đo ROS bằng phương pháp quang hoá học

1.4.2.2. Đo tổng lượng chất chống oxy hoá trong tinh dịch (TAC)

1.4.2.3. Đo OS bằng xác định mức độ cân bằng thể oxy hoá - khử (ORP)

ORP là một phương pháp trực tiếp xét nghiệm OS gần đây đánh giá sự cân bằng giữa thể oxy hoá và thể khử trong các mẫu sinh học. Kỹ thuật này được thực hiện dựa trên hệ thống đo lường hiệu thế Oxy hoá ở bệnh nhân Vô sinh nam (Male Infertility Oxidative System - MiOXSYS, Aytu BioScience Inc., Englewood, CO, USA). Hệ thống này bao gồm máy phân tích MiOXSYS và các bộ cảm biến.

Theo Argawal (2019), ORP trên $1.37 \text{ mV}/10^6$ tinh trùng/mL được kết luận là tăng OS. Không giống như những xét nghiệm hay chất chỉ điểm khác, ORP có thể được sử dụng trong tương lai như một phương pháp độc lập nhằm đánh giá chất lượng của tinh trùng ở bệnh nhân vô sinh nam.

Gill và cộng sự đã xác định ngưỡng cắt của giá trị ORP nhằm phân biệt nam giới vô sinh và chức năng bình thường với ORP = $1,40 \text{ mV}$ /triệu tinh trùng/mL (AUC = 0,857).

Tác giả Homa và cộng sự năm 2019 nhận thấy mối liên quan nghịch giữa tổng các gốc oxy hoá, ORP, DFI với tỉ lệ tinh trùng di động ($p = 0,0012$; $0,0002$; $<0,0001$) và tỉ lệ tinh trùng còn sống ($p < 0,0001$; $0,019$; $<0,0001$).

1.5. LIỆU PHÁP CAN THIỆP

1.5.1. Chất chống oxy hoá

Các chất chống oxy hoá bao gồm nhóm chống oxy hoá enzyme (SOD, glutathione reductase - GSH, catalase...) và nhóm chống oxy hoá không phải enzyme (vitamin C, vitamin E, acid folic, L-Carnitine, Coenzyme Q₁₀, và melatonin).

1.5.1.1. Các chất chống oxy hoá là enzyme

1.5.1.2. Các chất chống oxy hoá không phải enzyme

Các chất chống oxy hoá không phải enzyme bao gồm các chất chống oxy hoá tổng hợp hoặc các vi chất, có tác dụng ức chế sự sản xuất ROS như vitamin E, vitamin C, melatonin và các chất chống oxy hoá tự nhiên khác.

1.5.2. Các phương pháp khác liên quan đến yếu tố lối sống

Các bằng chứng hiện nay đều cho thấy được sự cải thiện về chất lượng tinh trùng ở nam giới khi kiểm soát được yếu tố béo phì thông qua quá trình tập luyện hoặc thay đổi chế độ ăn. Mặc dù có thể chỉ số BMI không thay đổi rõ rệt nhưng các chỉ số tinh trùng như mật độ, tỉ lệ di động, hình thái bình thường và độ đứt gãy DNA đều có sự cải thiện tốt.

Ngưng hút thuốc lá hoàn toàn là rất quan trọng để cải thiện các chỉ số tinh dịch đồ, bởi vì hút thuốc lá đã được chứng minh gây nên những suy giảm về chất lượng tinh trùng và chức năng sinh sản nam giới, cũng như hiệu quả điều trị của các chu kỳ hỗ trợ sinh sản.

Điều chỉnh tâm lý cũng rất quan trọng bao gồm ngồi thiền, tập yoga có thể giúp tăng thể lực và hoạt động tình dục nam.

1.6. CÁC NGHIÊN CỨU CÓ LIÊN QUAN TRONG VÀ NGOÀI NƯỚC

1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới

- Theo Alahmar (2019), sự tăng lên về các gốc oxy hoá cùng với khả năng chống oxy hóa giảm sẽ dẫn đến tình trạng OS, dẫn đến peroxid hóa lipid màng tinh trùng, giảm khả năng vận động, tổn thương DNA tinh trùng, ảnh hưởng rõ rệt đến tỉ lệ mang thai và kết quả hỗ trợ sinh sản, và tăng nguy cơ mắc các bệnh di truyền ở các thế hệ sau.

- Tunc (2009) đã nhận thấy rằng nam giới tăng độ đứt gãy DNA được điều trị chống oxy hoá trước khi IVF-ICSI sẽ giúp tăng độ bền vững DNA tinh trùng, và giảm sự sản xuất các gốc oxy hoá trong tinh dịch.

- Một báo cáo khác của Ross (2010) và cộng sự đã phân tích 17 thử nghiệm ngẫu nhiên, bao gồm tổng cộng 1665 trường hợp vô sinh nam kết luận rằng việc sử dụng chất chống oxy hóa đường uống ở đàn ông vô sinh có thể có tác dụng có lợi về chất lượng tinh trùng và tỷ lệ mang thai.

- Tổng quan nghiên cứu Cochrane được thực hiện năm 2019 trên 48 nghiên cứu RCTs với tổng số 4179 bệnh nhân vô sinh nam được so sánh các chỉ số về tỉ lệ có thai, sảy thai, một số chỉ số tinh dịch đồ và đứt gãy DNA tinh trùng. Tác giả đã kết luận rằng các bằng chứng hiện này đều xuất phát từ các nghiên cứu ngẫu nhiên đối chứng với cỡ mẫu rất nhỏ. Hiệu quả của các chất chống oxy hoá rõ ràng giúp cải thiện chức năng sinh sản. Tuy vậy, các kết quả chưa có sự thống nhất bởi vì khác nhau về phác đồ điều trị, phương pháp chọn lựa chỉ số đánh giá và các yếu tố nhiễu khác.

- Theo một tổng quan lớn từ Cochrane năm 2022, các bằng chứng có mức độ yếu từ 12 thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng cho thấy rằng việc bổ sung chất chống oxy hóa ở nam giới hiếm muộn có thể cải thiện tỷ lệ thai sinh sống cho các cặp vợ chồng đến khám tại các phòng khám hỗ trợ sinh sản.

1.6.2. Các nghiên cứu trong nước

- Nghiên cứu của tác giả Huỳnh Thị Hồng Vinh (2013) đã đánh giá tình trạng stress oxy hoá trong tinh dịch ở nam giới vô sinh bằng phương pháp quang hoá học và đã nhận thấy chỉ số đánh giá ROS có mối tương quan nghịch với mật độ tinh trùng ($R=-0,123$, $p<0,01$) và độ di động tinh trùng ($R=-0,166$, $p<0,01$), và nồng độ ROS thấp nhất ở mẫu tinh dịch của nhóm bệnh nhân có chỉ số tinh dịch bình thường.

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU VÀ ĐỊA ĐIỂM NGHIÊN CỨU

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu bao gồm các nam giới từ cặp vợ chồng được chẩn đoán vô sinh theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đến khám và điều trị tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Trường Đại học Y-Dược Huế trong thời gian từ tháng 12/2020 đến tháng 12/2023.

2.1.2. Tiêu chuẩn chọn bệnh

Mục tiêu 1:

Bao gồm các nam giới từ cặp vợ chồng vô sinh thỏa mãn các điều kiện sau:

- Lấy được mẫu tinh dịch bằng cách thủ dâm.
- Mẫu tinh dịch đủ điều kiện nhằm phân tích tinh dịch đồ, đứt gãy DNA tinh trùng, và stress oxy hoá tinh dịch.
- Có đầy đủ thông tin nghiên cứu theo mẫu phiếu điều tra.
- Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Mục tiêu 2:

Bao gồm các trường hợp tham gia nghiên cứu đồng ý tham gia vào điều trị và có bất thường về tinh trùng, thỏa mãn ít nhất 1 trong 3 điều kiện sau:

- Bất thường kết quả tinh dịch đồ
- Đứt gãy DNA tinh trùng xác định theo phương pháp phân tán chất nhuộm sắc.
- Tăng ORP trong mẫu tinh dịch.

2.1.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Những bệnh nhân đang mắc các bệnh toàn thân cấp và mạn tính (nhiễm trùng tiết niệu - sinh dục cấp, xơ gan, suy thận, bệnh lý ác tính,...).
- Tiền sử điều trị bằng các thuốc chống oxy hoá trong khoảng thời gian 6 tháng gần đây.
- Xuất tinh ngược dòng.
- Vô tinh.
- Bệnh nhân ngừng điều trị hoặc mất dấu.

2.2. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Mục tiêu 1: Nghiên cứu mô tả cắt ngang

Mục tiêu 2: Nghiên cứu can thiệp, theo dõi dọc

2.2.2. Cỡ mẫu

Mục tiêu 1:

Cỡ mẫu nam giới ở các cặp vợ chồng vô sinh được đánh giá stress oxy hoá được tính theo công thức ước tính cỡ mẫu theo tỉ lệ mắc bệnh:

$$N = Z^2_{1-\alpha/2} P(1-P)/d^2$$

Cỡ mẫu ước tính là: 325 trường hợp.

Cỡ mẫu nam giới ở cặp vợ chồng vô sinh mà chúng tôi thu thập được bao gồm 351 trường hợp.

Mục tiêu 2:

Cỡ mẫu nam giới được chỉ định điều trị bằng liệu pháp chống oxy hoá và đánh giá hiệu quả trước và sau điều trị được tính theo công thức:

$$N = 2C(1-r)/ES^2$$

Cỡ mẫu dự kiến là: 77 trường hợp

Số lượng nam giới được chỉ định điều trị bằng liệu pháp chống oxy hoá và đánh giá hiệu quả trước và sau điều trị bao gồm 84 trường hợp.

2.2.3. Các bước tiến hành

Mục tiêu 1

Bước 1. Khai thác thông tin hành chính và tiền sử bệnh lý

- Tuổi bệnh nhân, nghề nghiệp, địa dư.
- Thói quen hút thuốc lá trước đây.
- Thói quen uống thức uống có cồn.
- Tiền sử bệnh lý nội ngoại khoa liên quan.

Bước 2. Khai thác, thăm khám các đặc điểm lâm sàng của chồng

Xác định chỉ số cơ thể

- Chiều cao (cm)
- Cân nặng (kg)
- Xác định BMI theo công thức:
$$BMI = \text{Cân nặng (kg)} / \text{Chiều cao (m)}^2$$
- Đo chu vi vòng bụng và vòng mông

Đo huyết áp

Thăm khám cơ quan sinh dục nam

Nam giới được thăm khám hệ cơ quan sinh dục ngoài ở tư thế thẳng đứng, hai tay buông lỏng. Tiến hành đánh giá lần lượt các cấu trúc sau: Dương vật, hai bìu, tinh hoàn hai bên, mào tinh hoàn hai bên, tĩnh mạch thừng tinh hai bên.

Đánh giá chức năng tình dục nam giới

Đánh giá chức năng tình dục tổng thể của bệnh nhân dựa vào thang điểm IIEF-15 (the International Index of Erectile Function - IIEF) gồm 15 câu để đánh giá 5 vấn đề liên quan đến tình trạng cương dương và hoạt động tình dục.

Bước 3. Đánh giá cận lâm sàng

Xét nghiệm sinh hóa máu

- Yêu cầu bệnh nhân nhịn đói để định lượng bilan lipid bao gồm Cholesterol toàn phần, Triglycerid, HDL- Cholesterol, LDL-Cholesterol, và đường máu.

Đánh giá chức năng sinh sản ở nam giới

****Nội tiết sinh sản nam giới***

- FSH, LH, prolactin và testosterone toàn phần được định lượng.

****Siêu âm bìu***

- Siêu âm bìu được sử dụng để đánh giá thể tích cả hai tinh hoàn, mật độ tinh hoàn và độ đồng nhất trong siêu âm; Sự hiện diện của giãn tĩnh mạch tinh được đánh giá bằng siêu âm Doppler màu; Chỉ số trở kháng (RI), vận tốc tâm thu đỉnh (PSV, m/s) và chỉ số vận tốc cuối tâm trương (EDV, m/s) của động mạch nhánh trung tâm tinh hoàn được đo bằng Doppler xung.

****Tinh dịch đồ:***

Bảng 2.1. Đánh giá kết quả tinh dịch đồ

Chỉ số	Giá trị bình thường WHO 2010
Thể tích	$\geq 1,5$ mL
pH	$\geq 7,2$
Sống sót	$\geq 58\%$ tinh trùng sống
Độ di động	$\geq 32\%$ tinh trùng di động tiến tới
Mật độ tinh trùng	$\geq 15 \times 10^6$ tinh trùng/mL
Hình thái tinh trùng	$\geq 4\%$ tinh trùng có hình thái bình thường
Bạch cầu	$\leq 1 \times 10^6$ /mL

****Phân tích đứt gãy DNA tinh trùng bằng phương pháp phân tán chất nhuộm sắc***

Sự phân mảnh DNA tinh trùng đánh giá bằng bộ kit Halosperm® (Halotech DNA SL, Madrid, Tây Ban Nha) và các biến thể của nó.

Nam giới bình thường có chỉ số DFI $\leq 15\%$; nam giới có DFI từ 15% đến 30% có mức độ phân mảnh DNA tinh trùng nhẹ; nam giới có DFI $> 30\%$ có mức độ phân mảnh DNA nặng và khả năng sinh sản thấp.

**Đánh giá stress oxy hoá bằng phương pháp đo cân bằng thế oxy hoá khử:*

Hệ thống MiOXSYS được sử dụng để đánh giá khả năng oxy hóa - khử tinh (sORP) và đo stress oxy hóa trong một mẫu tinh dịch.

- Ngưỡng ORP bình thường chọn mốc 1,34 mV/1 triệu tinh trùng/mL dựa theo nghiên cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn của tác giả Agarwal và cộng sự năm 2019:

- + ORP $> 1,34$ mV/1 triệu tinh trùng/mL được xác định có stress Oxy hoá.
- + ORP $\leq 1,34$ mV/1 triệu tinh trùng/mL được xác định không có stress Oxy hoá.

Mục tiêu 2

Bước 4. Can thiệp bằng thuốc chống oxy hoá

- Các bệnh nhân nam từ các cặp vợ chồng vô sinh thỏa mãn tiêu chuẩn điều trị sẽ được tư vấn điều trị bằng phác đồ chống oxy hoá.

- Sử dụng phác đồ điều trị bằng Profortil (Abbott, USA) 02 viên/ngày trong 3 tháng.

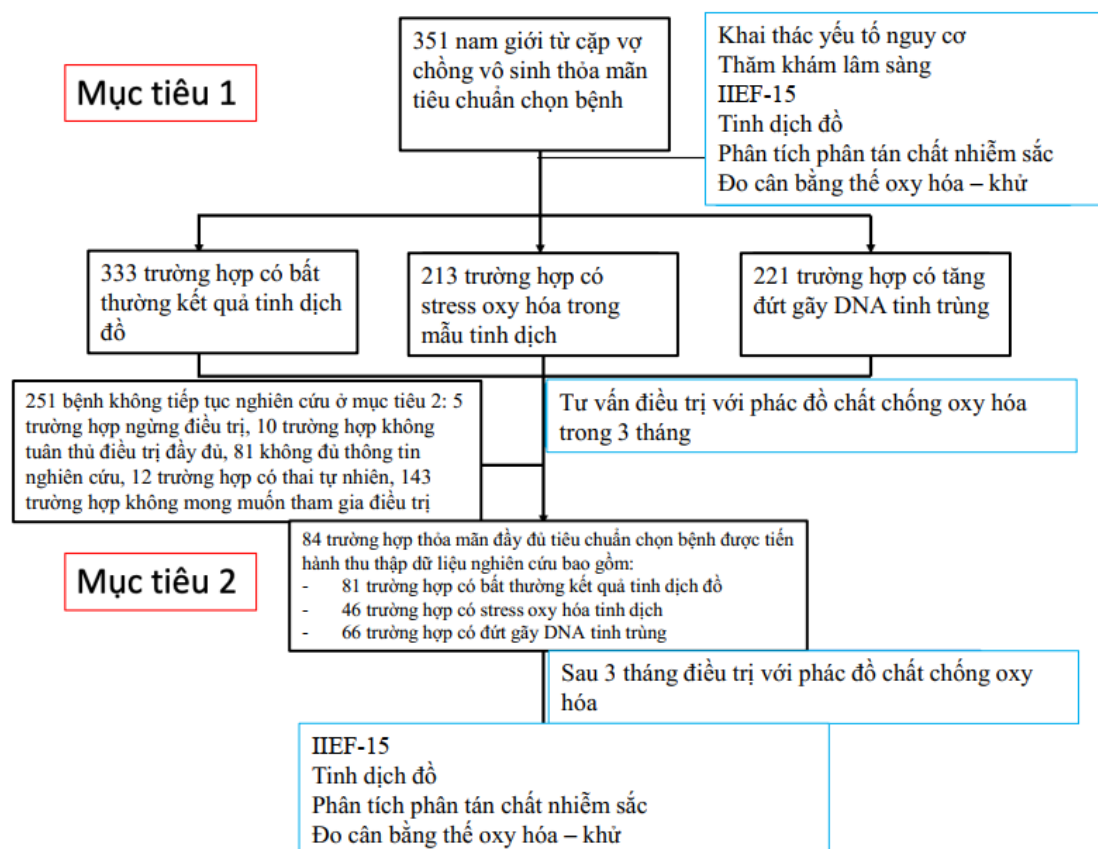
Bước 5. Theo dõi kết quả can thiệp

- Sau 3 tháng điều trị bằng phác đồ chất chống oxy hoá, bệnh nhân sẽ được tái khám.
- Khai thác các đặc điểm về hoạt động tình dục thông qua bộ câu hỏi IIEF-15 sau điều trị.

- Thực hiện phương pháp thăm dò tinh dịch đồ sau điều trị.

- Thực hiện phương pháp đánh giá đứt gãy DNA bằng phương pháp phân tán chất nhuộm sắc sau điều trị.

- Thực hiện phương pháp đánh giá stress oxy hoá trong mẫu tinh dịch bằng phương pháp đo cân bằng thế oxy hoá - khử sau điều trị.



Sơ đồ 2.1. Quy trình thực hiện nghiên cứu

2.2.4. Phương tiện nghiên cứu

Phương tiện đánh giá lâm sàng

- Phiếu nghiên cứu in sẵn.
- Cân bàn có thước đo chiều cao
- Máy đo huyết áp tự động Omron (HEM-7117-AP), của hãng Omron Healthcare, Kyoto, Nhật Bản.
- Thước dây có vạch chia centimet.
- Thước đo Prader.

Phương tiện thăm dò cận lâm sàng

- Máy phân tích xét nghiệm miễn dịch Cobas E (Cobas 6000/8000) của hãng Roche Diagnostic GmbH.
- Máy phân tích xét nghiệm Roche/Cobas C (Module Cobas 6000/8000) của hãng Roche Diagnostics, Indianapolis, Hoa Kỳ.
- Kính hiển vi, buồng đếm tinh trùng.
- Máy quay ly tâm, tủ cấy 37°C và 5% CO₂.
- Bộ kit Halosperm®, công ty Halotech DNA SL, Madrid, Tây Ban Nha.

- Agarose 1%.
- Dung dịch biến tính (Denaturant Agent - DA): dung dịch acid clohydric (HCl 0,08 N).
- Dung dịch ly giải (Lysis Solution - LS): chứa Dithiothreitol và Triton X-100.
- Nước cất, ethanol 70%, ethanol 100%
- Kính hiển vi quang học, tủ lạnh 4°C, máy ủ nhiệt 95°C
- Lam kính phủ agarose 0,65%; lamén (24 x 24 mm); đĩa hoặc khay nhuộm
- Hệ thống máy đo cân bằng thể Oxy hoá - Khử MiOXSYS, công ty CaerusBiotech,

Geneva, Switzerland.

- Máy phân tích tình trạng tự động X12 PRO (Lenshooke, Đài Loan).

2.3. CÁC BIẾN SỐ NGHIÊN CỨU

2.4. XỬ LÝ SỐ LIỆU

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS version 26 (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0), phần mềm GraphPad.

Các phương pháp thống kê:

- Kiểm tra phân phối chuẩn bằng phép kiểm Kolmogorow-Smirnov.
- Biến định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn nếu thuộc phân phối chuẩn hay trung vị (giá trị lớn nhất – giá trị nhỏ nhất) nếu không thuộc phân phối chuẩn.
- So sánh sự khác biệt giữa 2 số trung bình bằng phép kiểm t không ghép cặp (nếu các số trung bình thuộc phân phối chuẩn), phép kiểm Mann- Whitney U test (nếu số trung bình không thuộc phân phối chuẩn)
- Kiểm định sự khác biệt các giá trị trung bình trước và sau điều trị với dữ liệu phân bố chuẩn hoặc xấp xỉ chuẩn bằng phép kiểm định t ghép cặp, nếu dữ liệu không phân bố chuẩn sử dụng kiểm định Wilcoxon để thay thế mức ý nghĩa $\alpha = 0,05$.

- Đánh giá một test chẩn đoán:

Phân tích đường cong ROC qua thông số diện tích dưới đường cong ROC (AUC) để đánh giá giá trị ORP nhằm phân biệt các trường hợp có kết quả tình dịch đồ bất thường, hoặc có đứt gãy DNA tình trùng.

2.5. ĐẠO ĐỨC NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu được chấp thuận của Hội đồng Đạo đức trong nghiên cứu Y sinh học Trường Đại học Y Dược, Đại học Huế số H2021/390.

Nghiên cứu đã được đăng ký thử nghiệm lâm sàng với mã số NCT04509583.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Qua nghiên cứu này, chúng tôi đã thu thập dữ liệu trên 351 bệnh nhân nam thỏa mãn điều kiện chọn bệnh, và được điều trị tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

3.1. ĐẶC ĐIỂM CỦA MẪU NGHIÊN CỨU

3.1.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

3.1.2 Đặc điểm lâm sàng nhóm nghiên cứu

3.1.2.1. Đặc điểm nhân trắc học

Bảng 3.4. Đặc điểm nhân trắc học (N=351)

Đặc điểm	TB $\pm$ DLC	TV	Thấp nhất	Cao nhất
Chiều cao (m)	1,68 $\pm$ 0,05	1,68	1,53	1,83
Cân nặng (kg)	65,89 $\pm$ 8,83	65,00	50	90
Vòng bụng (cm)	85,34 $\pm$ 8,33	86,00	62	110
Vòng hông (cm)	96,43 $\pm$ 5,82	96,00	73	115
Chỉ số bụng/hông	0,88 $\pm$ 0,06	0,89	0,65	1,13
HATT (mmHg)	118,75 $\pm$ 11,67	120,00	90	170
HATTr (mmHg)	75,88 $\pm$ 9,87	80,00	60	120
BMI (kg/m ²)	23,34 $\pm$ 2,71	23,39	16,85	32,69

Bệnh nhân có chiều cao trung bình là 1,68 $\pm$ 0,05 m; cân nặng trung bình là 65,89 $\pm$ 8,83 kg. Chỉ số BMI của nhóm nghiên cứu là 23,34 $\pm$ 2,71 kg/m².

3.1.2.2. Đặc điểm tinh hoàn: vị trí, mật độ, thể tích (thước Prader)

Bảng 3.5. Đặc điểm cơ quan sinh dục (N=351)

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ (%)
Mật độ tinh hoàn	Bình thường	341	97,2
	Bất thường	10	2,8
Thể tích tinh hoàn trái (mL)	TB ± DLC	10,38 ± 3,41 (4-30)	
Thể tích tinh hoàn phải (mL)	TB ± DLC	10,57 ± 3,48 (0-30)	
Mật độ mào tinh hoàn	Bình thường	340	96,9
	Bất thường	11	3,1
Thể tích mào tinh hoàn	Bình thường	338	96,3
	Bất thường	13	3,7
Hẹp bao quy đầu		5	1,4
Tinh hoàn ẩn		2	0,6
Sờ thấy u cục		8	2,3
Hẹp niệu đạo		1	0,3
Giãn tĩnh mạch thừng tinh		81	25,9
Phân độ giãn tĩnh mạch thừng tinh	độ 1	66	18,8
	độ 2	16	4,5
	độ 3	9	2,6

Thể tích tinh hoàn trái và tinh hoàn phải có giá trị tương đương nhau với $10,38 \pm 3,41$ mL và $10,57 \pm 3,48$ mL. Tỷ lệ bệnh nhân phát hiện thấy giãn tĩnh mạch thừng tinh là lớn nhất với 25,9%, trong đó chủ yếu thuộc mức độ nhẹ (độ 1) với 18,8%.

3.1.2.4. Xác định mức độ cương dương theo thang điểm IIEF-15

Bảng 3.6. Mức độ cương dương theo thang điểm IIEF (N=351)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
Không	257	73,2
Nhẹ	88	25,1
Trung bình	4	1,1
Nặng	2	0,6
Tổng	351	100,0
Điểm IIEF	62,49 ± 9,54 (16-75)	

Thang điểm IIEF đánh giá mức độ cương dương vật xác định 73,2% các trường hợp không có rối loạn cương; 25,1% bệnh nhân có rối loạn cương ở mức độ nhẹ; 1,1% và 0,6% nam giới có tình trạng rối loạn cương ở mức độ trung bình và mức độ nặng.

3.1.3. Đặc điểm cận lâm sàng nhóm nghiên cứu

Bảng 3.9. Đặc điểm sinh hoá (N=351)

Đặc điểm	TV	TB ± DLC	Thấp nhất	Cao nhất
FSH (mIU/mL)	4,74	5,30 ± 2,74	1,02	22,51
LH (mIU/mL)	5,24	5,79 ± 2,91	1,60	31,76
Testosterone (ng/mL)	4,47	4,78 ± 2,75	1,01	40,94
Prolactin (mIU/mL)	243,10	294,32 ± 203,77	78,76	2784,00
Glucose huyết thanh (mmol/L)	5,38	5,59 ± 1,06	3,90	15,60
Cholesterol TP (mmol/L)	5,00	5,08 ± 0,90	2,95	8,53
LDL (mmol/L)	3,21	3,24 ± 0,84	0,59	6,12
HDL (mmol/L)	1,23	1,26 ± 0,27	0,65	2,22
Triglycerid (mmol/L)	1,88	2,29 ± 1,57	0,55	15,60

Chỉ số FSH trung bình trong mẫu nghiên cứu là $5,30 \pm 2,74$ mIU/mL; giá trị LH trung bình đạt $5,79 \pm 2,91$ mIU/mL; nồng độ testosterone máu là $4,78 \pm 2,75$ ng/mL. Các chỉ số sinh hoá máu khác gần như trong giới hạn bình thường.

3.2. KHẢO SÁT ẢNH HƯỞNG CỦA STRESS OXY HOÁ LÊN CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG DỰA VÀO KẾT QUẢ TINH DỊCH ĐỒ, ĐÚT GẤY DNA TINH TRÙNG Ở CÁC TRƯỜNG HỢP VÔ SINH

3.2.1. Đặc điểm stress oxy hoá trong tinh dịch và chất lượng tinh trùng

Bảng 3.11. Kết quả đánh giá stress oxy hóa theo ORP (N=351)

Đặc điểm	Số lượng	Tỷ lệ (%)
ORP > 1,34 mV/triệu tinh trùng/mL	213	60,7
ORP ≤ 1,34 mV/triệu tinh trùng/mL	138	39,3
TB ± DLC; Trung vị (min – max)	1,79 ± 2,44; 1,08 (0,09-25,82)	

Có 213 trường hợp (60,7%) có kết quả ORP cao hơn 1,34 mV/triệu tinh trùng/mL; 138 trường hợp (39,3%) có kết quả ORP thấp hơn ngưỡng trên. Giá trị trung bình của độ cân bằng thể oxy hoá - khử là $1,79 \pm 2,44$ mV/triệu tinh trùng/mL.

3.2.2. Liên quan giữa một số đặc điểm chung với stress oxy hóa

3.2.3. Liên quan giữa một số đặc điểm lâm sàng với tình trạng stress oxy hóa

3.2.3.3. Liên quan giữa các bệnh lý phát hiện được với stress oxy hóa

Bảng 3.18. Liên quan giữa các bất thường sinh dục với stress oxy hóa (N=351)

Đặc điểm		Stress oxy hóa				p
		Không		Có		
		N	%	N	%	
Giãn TM thường tinh	Không	167	64,2	93	35,8	0,021
	Có	46	50,5	45	49,5	
Hẹp bao quy đầu	Không	210	60,7	136	39,3	1,00
	Có	3	60,0	2	40,0	
Rối loạn cương	Không	163	63,4	94	36,6	0,082
	Có	50	53,2	44	46,8	

Bệnh nhân giãn tĩnh mạch thường tinh có tỉ lệ ORP cao là 49,5%, cao hơn so với nhóm không mắc giãn tĩnh mạch thường tinh (35,8%), $p=0,021$. Các rối loạn khác như rối loạn cương và hẹp bao quy đầu không quan sát thấy sự khác biệt về tỉ lệ ORP cao giữa hai nhóm với $p = 0,082$ và $p = 1,00$.

3.2.4. Liên quan giữa đặc điểm cận lâm sàng với tình trạng stress oxy hóa

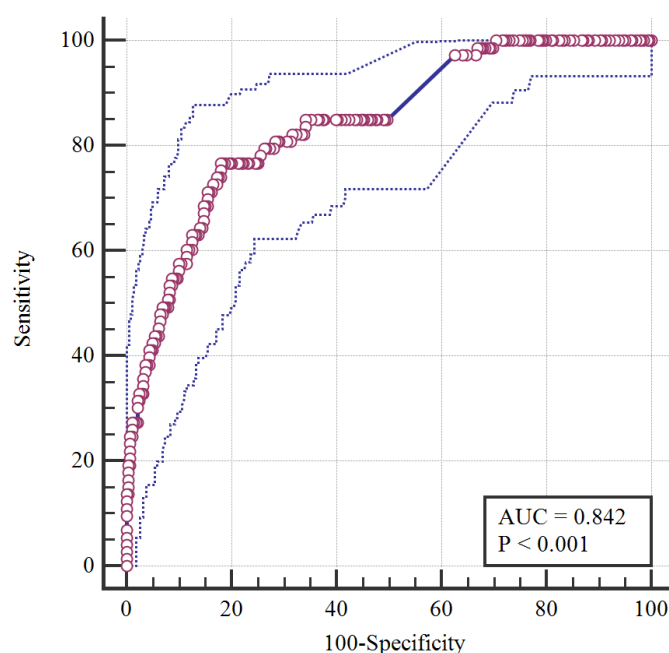
3.2.4.1. Liên quan giữa kết quả tinh dịch đồ với tình trạng stress oxy hóa

Bảng 3.21. Liên quan giữa kết quả tinh dịch đồ và stress oxy hóa (N=351)

Đặc điểm		Stress oxy hóa				p
		Không		Có		
		N	%	N	%	
Thể tích	Bình thường	194	59,7	131	40,3	0,179
	Bất thường	19	73,1	7	26,9	
pH	Bình thường	200	59,5	136	40,5	0,035
	Bất thường	13	86,7	2	13,3	
Tỷ lệ TT sống sót	Bình thường	210	60,7	136	39,3	0,975
	Bất thường	3	60,0	2	40,0	

Độ di động	Bình thường	27	58,7	19	41,3	0,767
	Bất thường	186	61,0	119	39,0	
Mật độ	Bình thường	199	71,6	79	28,4	<0,001
	Bất thường	14	19,2	59	80,8	
Tỷ lệ TT hình thái bình thường	Bình thường	33	63,5	19	36,5	0,657
	Bất thường	180	60,2	119	39,8	
Bất thường đầu (X ± SD)		96,3 ± 2,06		96,8 ± 2,22		0,029
Bất thường cổ - đuôi (X ± SD)		47,12 ± 6,26		50,24 ± 7,36		<0,001
KQ tinh dịch đồ	Bình thường	9	50,0	9	50,0	0,341
	Bất thường	204	61,3	129	38,7	

Mật độ tinh trùng thấp có tỉ lệ stress oxy hoá cao hơn hẳn so với nhóm có mật độ tinh trùng bình thường (80,8% so với 28,4%, $p < 0,001$). Nhóm có stress oxy hoá có tỉ lệ bất thường đầu cao hơn với 96,8% so với 96,3% ở nhóm không có stress oxy hoá ($p = 0,032$). Tỉ lệ bất thường cổ - đuôi cao hơn với 50,24% so với 47,12% ($p < 0,001$).



Biểu đồ 3.3. Giá trị ORP trong phân biệt kết quả mật độ tinh trùng bất thường

Bảng 3.23. Giá trị dưới đường cong ROC của ORP trong dự báo kết quả mật độ tinh trùng bất thường

Yếu tố	AUC (95% CI)	Điểm cắt	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	p
ORP (mV/triệu tinh trùng/mL)	0,84 (0,80 - 0,88)	1,62	82,20	66,20	<0,001

Đường cong ROC đã xác định ngưỡng cắt của giá trị ORP nhằm phân biệt các trường hợp có bất thường về kết quả mật độ tinh trùng là 1,62 mV/triệu tinh trùng/mL với AUC: 0,84 (0,80 - 0,88), $p < 0,001$; độ nhạy là 82,20% và độ đặc hiệu là 66,20%.

3.2.4.2. Liên quan giữa kết quả xét nghiệm Halosperm với tình trạng stress oxy hóa

Bảng 3.24. Liên quan giữa kết quả halosperm và ORP (N=351)

Halosperm	Không stress			Có stress			p
	TV	Nhỏ nhất	Lớn nhất	TV	Nhỏ nhất	Lớn nhất	
Tinh trùng halo lớn	78,00	7	391	99,00	0	435	0,066
Tinh trùng halo trung bình	318,00	74	418	287,50	21	421	<0,001
Tinh trùng halo nhỏ	49,00	13	167	53,00	10	243	0,225
Tinh trùng không có halo	17,00	3	138	18,00	2	162	0,517
Tinh trùng thoái triển	16,00	2	103	16,50	0	83	0,676
DFI (%)	17,20	6,20	63,20	17,80	3,00	68,80	0,188

P: wilcoxon test

Nhóm có stress oxy hoá trong tinh dịch có tổng số tinh trùng có quầng halo lớn là tương đương với nhóm không stress oxy hoá (99,00 so với 78,00, $p = 0,066$). Chỉ số đứt gãy DNA ở nhóm không stress oxy hoá là tương đương với nhóm có stress oxy hoá ($p = 0,188$).

3.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP CHỐNG OXY HOÁ LÊN MỘT SỐ CHỈ SỐ CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG

Trong nghiên cứu này, 84 bệnh nhân đã được điều trị bằng phác đồ chất chống oxy hoá và được chia các nhóm nhỏ dựa trên đặc điểm về chất lượng tinh trùng để đánh giá hiệu quả can thiệp bao gồm: nhóm có kết quả tinh dịch đồ bất thường ($N_1 = 81$), nhóm có chỉ số ORP tăng cao ($N_2 = 46$), nhóm có kết quả đứt gãy DNA cao ($N_3 = 66$).

3.3.1. Đánh giá hiệu quả điều trị trên nhóm có kết quả tinh dịch đồ bất thường (N=81)

3.3.1.1. Hiệu quả điều trị trên rối loạn cương

Bảng 3.29. Điểm rối loạn cương theo thang điểm IIEF trước sau điều trị (N=81)

Điểm IIEF	Trước can thiệp	Sau can thiệp	Khác biệt (TB±SEM)	p Wilcoxon Test
Chung	63,15±9,30	66,36±7,77	-3,21±0,35	<0,001
Khả năng cương dương	25,14±4,44	26,40±3,76	-1,26±0,19	<0,001
Thoả mãn về giao hợp	12,28±2,59	13,11±2,21	-0,83±0,13	<0,001
Khả năng đạt cực khoái	9,17±1,34	9,23±1,25	-0,06±0,08	0,456
Sự ham muốn về tình dục	8,30±1,62	8,30±1,39	-0,53±0,11	<0,001
Sự thoả mãn toàn diện về tình dục	8,26±1,78	8,79±1,38	-0,53±0,10	<0,001

Ở nhóm có kết quả tinh dịch đồ bất thường, bệnh nhân sau điều trị có sự cải thiện về chức năng tình dục thể hiện ở thang điểm IIEF-15.

3.3.1.2. Kết quả tinh dịch đồ

Bảng 3.30. Kết quả tinh dịch đồ trước sau điều trị (N=81)

Tinh dịch đồ	Trước can thiệp	Sau can thiệp	Khác biệt (TB±SEM)	P Wilcoxon Test
Thể tích (ml)	2,78±1,21	2,74±1,07	0,04 ± 0,14	0,805
pH	7,80±0,34	7,80 ± 0,27	0,0±0,04	0,521
Mật độ (Triệu tinh trùng/mL)	26,26 ± 18,15	27,02±15,88	-0,77 ± 1,69	0,241
Tỷ lệ tinh trùng sống (%)	83,10±7,94	82,43±9,96	0,67±0,94	0,559
Tỷ lệ tinh trùng hình thái bình thường (%)	1,72±1,14	2,05±1,28	-0,33±0,14	0,028
Tỷ lệ TT di động (%)	14,93±8,85	17,15±8,74	-2,22±0,97	0,012

*) Wilcoxon signed ranks test

Kết quả tỉ lệ tinh trùng hình thái bình thường có sự cải thiện rõ rệt sau điều trị ($2,05 \pm 1,28\%$ sau điều trị so với $1,72 \pm 1,14 \%$ trước điều trị, $p = 0,028$). Tương tự, tỉ lệ tinh trùng di động tăng từ $14,93\%$ lên $17,15\%$ sau điều trị với $p = 0,012$.

3.3.1.3. Kết quả halosperm và ORP

Bảng 3.31. Kết quả xét nghiệm halosperm trước sau điều trị (N=81)

Tinh dịch đồ	Trước can thiệp	Sau can thiệp	Khác biệt (TB $\pm$ SEM)	P <i>Wilcoxon Test</i>
Tinh trùng quãng halo lớn	83,52 $\pm$ 74,14	118,07 $\pm$ 81,23	-34,56 $\pm$ 11,98	0,002
Tinh trùng quãng halo trung bình	281,79 $\pm$ 68,52	288,48 $\pm$ 70,93	-6,69 $\pm$ 10,15	0,439
Tinh trùng quãng halo nhỏ	74,15 $\pm$ 42,74	52,52 $\pm$ 27,20	21,63 $\pm$ 4,79	<0,001
Tinh trùng Không có halo	35,43 $\pm$ 29,99	20,67 $\pm$ 17,77	14,77 $\pm$ 3,25	<0,001
Tinh trùng thoái triển	25,09 $\pm$ 19,04	20,26 $\pm$ 17,21	4,83 $\pm$ 1,86	0,014
DFI (%)	26,93$\pm$13,58	18,69$\pm$10,54	8,24$\pm$1,47	<0,001
ORP (mv/triệu tinh trùng/mL)	2,64$\pm$3,43	1,47$\pm$1,56	1,17$\pm$0,29	<0,001

Ở nhóm có kết quả tinh dịch đồ bất thường, kết quả phân mảnh DNA tinh trùng có sự cải thiện đáng kể sau khi điều trị.

Bảng 3.32. Kết quả xét nghiệm ROS trước và sau điều trị (N=81)

			Trước can thiệp	Sau can thiệp	P
Stress oxy hoá	Có	N	46	32	0,009
		%	56,79	39,51	
	Không	N	35	49	
		%	43,21	60,49	
	Tổng		81	81	
% khác biệt (KTC 95%)			17,3(5,5 - 29,0)		

Có sự giảm tỉ lệ stress oxy hóa trong tinh dịch sau khi điều trị bằng phác đồ chất chống oxy hóa.

Bảng 3.45. Liên quan giữa kết quả tinh dịch đồ lên hiệu quả điều trị (N=84)

Hiệu số thay đổi	DFI cải thiện	TB $\pm$ DLC	TB khác biệt	p
Thể tích	Có	-0,09 $\pm$ 1,13	-0,16	0,810
	Không	0,07 $\pm$ 1,32		
PH	Có	0,04 $\pm$ 0,22	0,08	0,622
	Không	-0,4 $\pm$ 0,41		
Tỷ lệ di động (a+b)	Có	-4,70 $\pm$ 7,92	-4,04	0,025
	Không	-0,67 $\pm$ 8,86		
Mật độ	Có	-4,70 $\pm$ 16,92	-6,69	0,032
	Không	1,98 $\pm$ 14,75		
Tỷ lệ sống	Có	0,93 $\pm$ 5,72	0,52	0,901
	Không	0,40 $\pm$ 9,29		
Hình thái bình thường	Có	-0,56 $\pm$ 1,28	-0,43	0,096
	Không	-0,12 $\pm$ 1,38		

Sự có thay đổi của DFI sau điều trị có mối liên quan rõ rệt với sự cải thiện của chỉ số tỷ lệ tinh trùng di động, và mật độ tinh trùng.

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1. BÀN LUẬN THIẾT KẾ NGHIÊN CỨU VÀ KỸ THUẬT ĐÁNH GIÁ STRESS OXY HOÁ - KHỬ TRONG TINH DỊCH

4.2. KHẢO SÁT ẢNH HƯỞNG CỦA STRESS OXY HOÁ LÊN CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG DỰA VÀO KẾT QUẢ TINH DỊCH ĐỒ, ĐÚT GẤY DNA TINH TRÙNG Ở CÁC TRƯỜNG HỢP VÔ SINH

4.2.3. Đặc điểm cận lâm sàng

Đặc điểm về stress oxy hoá: Khi so sánh với ngưỡng giá trị của ORP nhằm phân biệt các trường hợp có tinh dịch đồ bất thường, kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi được xếp vào nhóm có tăng tình trạng stress oxy hoá trong mẫu tinh dịch. Một số nghiên cứu khác tương tự sử dụng phương pháp đo cân bằng thể oxy hoá - khử nhằm khảo sát tình trạng stress oxy hoá trong tinh dịch đã cho những dữ liệu khá khác biệt nhau (**Bảng 4.2**).

Bảng 4.2. Giá trị ORP trong tinh dịch ở nam giới

Nghiên cứu	Đối tượng nghiên cứu	Kết quả
Takashi và cộng sự (2019)	Nam giới chức năng sinh sản bình thường, và nam giới giãn tĩnh mạch thừng tinh	Giá trị ORP trung bình ở nam giới chức năng sinh sản bình thường là 1.14 ± 1.78 mV/1 triệu tinh trùng/mL; giá trị ORP trung bình ở nam giới giãn tĩnh mạch thừng tinh là $4,02 \pm 7,56$ mV/1 triệu tinh trùng/mL.
Kazuhisa và cộng sự (2023)	Nam giới từ cặp vợ chồng vô sinh được chỉ định IVF	Giá trị ORP trung bình là 3,4 mV/1 triệu tinh trùng/mL.
Majzoub và cộng sự (2020)	Các trường hợp nam giới vô sinh và nhóm chứng	Giá trị ORP trung bình ở nhóm nam giới vô sinh là 1,8 mV/1 triệu tinh trùng/mL, ở nhóm chứng là 0,9 mV/1 triệu tinh trùng/mL.
Sergio và cộng sự	Nam giới vô sinh không rõ nguyên nhân	Giá trị ORP trung bình là $3,02 \pm 9,50$ mV/1 triệu tinh trùng/mL.
Elbardisi và cộng sự	Nam giới vô sinh	Giá trị ORP trung bình là 2,94 mV/1 triệu tinh trùng/mL.

4.2.4. Các yếu tố liên quan đến stress oxy hoá

Các bệnh lý liên quan:

Một nghiên cứu của Barradas (2021) trên nhóm nam giới sau độ tuổi dậy thì có tình trạng giãn tĩnh mạch thừng tinh đã kết luận rằng tình trạng giãn tĩnh mạch thừng tinh làm tăng quá trình lipid peroxidase hoá tinh trùng. Đây là một trong những cơ chế gây bệnh chính do tình trạng stress oxy hoá gây nên.

4.2.5. Ảnh hưởng của stress oxy hoá lên chất lượng tinh trùng

Kết quả tinh dịch đồ: Theo một phân tích tổng quan gần đây năm 2019 của Alahmar, sự tăng lên về các gốc oxy hoá cùng với khả năng chống oxy hóa giảm sẽ dẫn đến tình trạng OS, dẫn đến peroxid hóa lipid màng tinh trùng, giảm khả năng vận động, tổn thương DNA tinh trùng, ảnh hưởng rõ rệt đến tỉ lệ mang thai và kết quả hỗ trợ sinh sản, và tăng nguy cơ mắc các bệnh di truyền ở các thế hệ sau.

Gill (2023) nhận thấy nam giới có kết quả tinh trùng di động kém thì nguy cơ xuất hiện SDF>20% (mức độ tổn thương DNA tinh trùng cao) và sORP>1,37 cao hơn đáng kể so với nhóm chứng là các trường hợp tinh trùng di chuyển bình thường. Nguy cơ tổn thương DNA

tinh trùng và stress oxy hóa ở nam giới tinh trùng bất động cao hơn lần lượt là 10 lần và 6 lần so với nhóm chứng.

Đứt gãy DNA tinh trùng: Nghiên cứu của Ho (2022) trên nam giới nhiễm các tác nhân gây bệnh đường sinh dục như Ureaplasma hoặc trùng roi đã nhận thấy các trường hợp có viêm sinh dục thường gây tăng tình trạng stress oxy hoá tinh dịch ($p < 0,001$), và từ đó có sự tăng lên đứt gãy DNA tinh trùng ($p < 0,001$).

Tác giả Homa và cộng sự năm 2019 đã kết luận có mối liên quan nghịch giữa tổng các gốc oxy hoá, ORP, DFI với tỉ lệ tinh trùng di động ($p = 0,0012$; $0,0002$; $< 0,0001$) và tỉ lệ tinh trùng còn sống ($p < 0,0001$; $0,019$; $< 0,0001$).

Nghiên cứu gần đây của Liu (2021) cũng tương tự nhận thấy tình trạng viêm đường sinh dục có thể gây tăng bạch cầu tinh dịch, đây là nguồn gốc chính gây nên stress oxy hoá tinh dịch và hậu quả làm tăng tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng.

4.3. ĐÁNH GIÁ KẾT QUẢ CỦA LIỆU PHÁP CHỐNG OXY HOÁ LÊN MỘT SỐ CHỈ SỐ CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG

4.3.1. Hiệu quả can thiệp dựa trên tinh dịch đồ

Ross (2010) và cộng sự đã phân tích 17 thử nghiệm ngẫu nhiên và nhận thấy các thông số tinh dịch sau liệu pháp chống oxy hóa đã được báo cáo là cải thiện rõ rệt trong 14 trong số 17 thử nghiệm. Trong đó, tỉ lệ tinh trùng di động là chỉ số có sự cải thiện rõ rệt nhất khi hiện diện trên 9/17 các thử nghiệm khác nhau.

Tác giả Rochdi (2024) kết luận mật độ tinh trùng cải thiện rõ rệt sau điều trị (trước điều trị $8,67 \pm 1,41$, sau điều trị 3 tháng $12,17 \pm 1,91$, sau điều trị 6 tháng $19,01 \pm 0,86$, $p < 0,01$); các chỉ số khác như tỉ lệ di động và tổng số tinh trùng cũng ghi nhận sự cải thiện với $p < 0,01$.

Một phân tích gần đây của nhóm tác giả Agarwal (2023) trên 1307 công bố và 45 phân tích RCTs ở 4332 bệnh nhân đã đưa ra một số nhận định như sau: tỷ lệ mang thai cao hơn đáng kể ở những bệnh nhân được điều trị bằng chất chống oxy hoá so với nhóm đối chứng được điều trị bằng giả dược hoặc không được điều trị.

Các phân tích Cochrane gần đây (2019, 2022) cho thấy hiệu quả trong việc cải thiện chất lượng tinh trùng thể hiện ở các chỉ số tinh dịch đồ, đặc biệt chỉ số mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động và tỉ lệ tinh trùng hình thái bình thường là những chỉ số có sự thay đổi khá rõ rệt.

4.3.2. Hiệu quả can thiệp dựa trên đứt gãy DNA tinh trùng

Tổng quan nghiên cứu Cochrane được thực hiện năm 2019 đã kết luận rằng hiệu quả của các chất chống oxy hoá rõ ràng giúp cải thiện chức năng sinh sản. Trong đó, chỉ số đứt gãy DNA tinh trùng có sự cải thiện rõ rệt ở các nghiên cứu liên quan sau thời gian điều trị bằng phác đồ 3 tháng hoặc 6 tháng.

Một phân tích tổng hợp của Noegroho (2022) dựa trên 9 nghiên cứu đã đánh giá hiệu quả điều trị bằng phác đồ chống oxy hoá đa vi chất thể hiện ở kết quả đứt gãy DNA tinh trùng

và một số các chỉ số tinh dịch đồ khác. Chính nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ SDF giảm tích cực sau khi bổ sung chất chống oxy hóa.

Trong nghiên cứu của Martinez-Soto và cộng sự (2016), tác giả đã quan sát thấy mức giảm SDF% từ $22,0\% \pm 2,1\%$ xuống $9,3\% \pm 1,3\%$ ($P < 0,01$) sau khi dùng 1500 mg DHA hàng ngày.

4.3.3. Hiệu quả can thiệp dựa trên chỉ số cân bằng thể oxy hoá - khử tinh dịch

Một nghiên cứu từ tác giả Chi (2008) và cộng sự nhận thấy nồng độ ROS thấp hơn đáng kể trong tinh trùng sau khi được rửa bằng chất chống oxy hóa ($196 \sim 312$ rlu) so với tinh trùng đối chứng (604 rlu, $P < 0,05$). Nghiên cứu này kết luận rằng bổ sung môi trường chuẩn bị tinh trùng bằng EDTA hoặc catalase đã cải thiện đáng kể các thông số chức năng tổng thể của tinh trùng bằng cách giảm nồng độ ROS.

Ciftci (2009) cho thấy NAC có tác dụng cải thiện đáng kể về thể tích, khả năng vận động và độ nhớt của tinh dịch. Sau khi điều trị bằng NAC, tổng khả năng chống oxy hóa trong huyết thanh cao hơn và tổng chỉ số peroxide và stress oxy hóa ở nhóm được điều trị bằng NAC thấp hơn so với nhóm đối chứng.

Ahmad (2017) đã chỉ ra axit ascorbic có hiệu quả trong việc giảm stress oxy hóa do nhiệt gây ra trong quá trình chuẩn bị tinh trùng trong ống nghiệm. Việc bổ sung axit ascorbic có thể có lợi cho việc chuẩn bị tinh dịch trong IUI, IVF và ICSI.

4.3.4. Hiệu quả can thiệp dựa trên đặc điểm chức năng tình dục

Theo tác giả Zhang và cộng sự, việc tiêu thụ lâu dài chất chống oxy hóa trong chế độ ăn uống có thể loại bỏ các sản phẩm oxy hóa và cải thiện chức năng cương dương.

Một nghiên cứu khác của Ghamari (2020) đã đánh giá rối loạn tình dục nữ sau khi bổ sung vitamin E và nhân sâm. Những thay đổi về tổng điểm FSFI và các phân nhóm của thang điểm là rõ rệt sau điều trị bằng nhóm chống oxy hóa. Tuy nhiên, chất bổ sung chỉ cải thiện có ý nghĩa thống kê ở đặc điểm ham muốn tình dục và sự thỏa mãn tình dục. Nghiên cứu này đã không thể tìm thấy lợi ích bổ sung của việc bổ sung vitamin E và nhân sâm so với giả dược trong việc tăng cường chức năng tình dục nói chung, nhưng phác đồ này có tác dụng tốt hơn trong việc tăng cường ham muốn và sự thỏa mãn tình dục.

KẾT LUẬN

1. Khảo sát ảnh hưởng của stress oxy hoá lên chất lượng tinh trùng dựa vào kết quả tinh dịch đồ, đứt gãy dna tinh trùng ở các trường hợp vô sinh.

- 60,7% bệnh nhân có stress oxy hoá trong tinh dịch. Giá trị trung bình của độ cân bằng thể oxy hoá - khử là $1,79 \pm 2,44$ mV/triệu tinh trùng/mL; trung vị: 1,08 mV/triệu tinh trùng/mL.

- Stress oxy hoá tinh dịch tăng lên ở người mắc giãn tĩnh mạch thường tinh.

- Giá trị ORP có mối tương quan thuận với tỷ lệ tinh trùng bất thường đầu; tỷ lệ tinh trùng bất thường cổ đuôi; và tương quan nghịch với mật độ tinh trùng; tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới chậm; tỷ lệ tinh trùng hình thái bình thường; số lượng tinh trùng có quầng halo trung bình.

- Đường cong ROC đã xác định ngưỡng cắt của giá trị ORP nhằm phân biệt các trường hợp có bất thường về kết quả mật độ tinh trùng là 1,62 mV/triệu tinh trùng/mL với độ nhạy là 82,20% và độ đặc hiệu là 66,20%.

2. Đánh giá kết quả của liệu pháp chống oxy hoá lên một số chỉ số chất lượng tinh trùng.

- Phác đồ chống oxy hoá trong 3 tháng có tác dụng cải thiện chất lượng tinh trùng thể hiện ở một số chỉ số tinh dịch đồ: tỉ lệ tinh trùng di động, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường, và mật độ tinh trùng.

- Phác đồ chống oxy hoá giúp cải thiện rõ rệt sự bền vững DNA tinh trùng thể hiện ở làm tăng số lượng tinh trùng quầng halo lớn, làm giảm số lượng tinh trùng quầng halo nhỏ, tinh trùng không có quầng halo, tinh trùng thoái triển, và độ phân mảnh DNA tinh trùng.

- Phác đồ chống oxy hoá giúp giảm stress oxy hoá trong tinh dịch thể hiện ở sự giảm cân bằng thể oxy hoá - khử sau điều trị.

KIẾN NGHỊ

1. Có thể sử dụng phương pháp đo cân bằng thể oxy hoá - khử nhằm đánh giá tình trạng stress oxy hoá tinh dịch, đặc biệt ở các trường hợp nam giới vô sinh không rõ nguyên nhân. Có thể sử dụng phác đồ chất chống oxy hoá 3 tháng nhằm cải thiện chất lượng tinh trùng ở nam giới có bất thường kết quả tinh dịch đồ, tăng stress oxy hoá trong tinh dịch và tăng đứt gãy DNA tinh trùng.

2. Tiếp tục các nghiên cứu đánh giá tình trạng stress oxy hoá trong tinh dịch bằng phương pháp cân bằng thể oxy hoá - khử tinh dịch với cỡ mẫu lớn hơn, đa trung tâm từ đó có ngưỡng của chỉ số cân bằng thể oxy hoá - khử nhằm chẩn đoán tình trạng rối loạn chất lượng tinh trùng, và suy giảm chức năng sinh sản ở nam giới trong quần thể người Việt Nam, ngoài ra tập trung xác định rõ các yếu tố nguy cơ gây tăng stress oxy hoá trong tinh dịch, đặc biệt các yếu tố liên quan đến lối sống.

3. Tiếp tục các nghiên cứu có sự so sánh các phác đồ chất chống oxy hoá khác nhau trong cải thiện chất lượng tinh trùng để tối ưu hoá hiệu quả điều trị vô sinh, đặc biệt ở các trường hợp vô sinh nam.

CÁC CÔNG TRÌNH KHOA HỌC ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI

1. Nguyen ND, Le MT, Dang HNT, Van Nguyen T, Nguyen QHV, Cao TN. Impact of semen oxidative stress on sperm quality: initial results from Vietnam. *J Int Med Res.* 2023 Aug;51(8):3000605231188655.
2. Nguyen ND, Le MT, Tran NQT. et al. Micronutrient supplements as antioxidants in improving sperm quality and reducing DNA fragmentation. *Basic Clin. Androl.* 2023;33:23.
3. Nguyễn Đắc Nguyên, Cao Ngọc Thành, Lê Minh Tâm. Nghiên cứu tình trạng stress oxy hoá trong mẫu tinh dịch của nam giới vô sinh và các yếu tố liên quan. *Tạp chí Y Dược Huế - Trường Đại học Y - Dược, Đại học Huế.* 2024; 5(14):184-190.
4. Lê Thị Thuận Mỹ., Nguyễn Đắc Nguyên, Trần Thị Như Quỳnh, Lê Minh Tâm. Nghiên cứu ảnh hưởng hội chứng chuyển hóa ở nam giới cặp vợ chồng vô sinh và kết quả thụ tinh nhân tạo. *Tạp Chí Phụ sản.* 2022;19(3):48-56.
5. Le MT, Tran NQT, Nguyen ND, Nguyen QHV. The Prevalence and Components of Metabolic Syndrome in Men from Infertile Couples and Its Relation on Semen Analysis. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;29(14):1453-1463.
6. Le MT, Nguyen DN, Le DD, Tran NQT. Impact of body mass index and metabolic syndrome on sperm DNA fragmentation in males from infertile couples: A cross-sectional study from Vietnam. *Metabol Open.* 2020;20(7):100054.
7. Le MT, Nguyen DN, Tam Nguyen TT, Nguyen VQH, Pham CK, Le DD, Cao NT. Should Scrotal Color Doppler Ultrasound Be Routinely Indicated in Fertility Evaluation of Non-Azoospermic Men? *Curr Urol.* 2020 Dec;14(4):211-218.