

TÁC DỤNG CỦA VI PHẪU THẮT TĨNH MẠCH TÍNH LÊN ĐỘ PHÂN MẢNH CỦA DNA TÍNH TRÙNG Ở NHỮNG BỆNH NHÂN VÔ SINH DO GIÃN TĨNH MẠCH TÍNH

Nguyễn Hoài Bắc^{1*}, Bùi Cảnh Vinh¹, Nguyễn Cao Thắng¹

TÓM TẮT: Nghiên cứu theo dõi dọc trên 89 bệnh nhân vô sinh nam do giãn tĩnh mạch tinh được thắt tĩnh mạch vi phẫu một bên tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong thời gian từ tháng 1/2014 tới tháng 12/2015. Kết quả nghiên cứu cho thấy trung bình DFI của nhóm giãn tĩnh mạch tinh cao hơn so với nhóm chứng ($34,9 \pm 21,0\%$ so với $21,7 \pm 8,5\%$, $p < 0,001$). Sau vi phẫu thắt tĩnh mạch tinh, trung bình DFI giảm đáng kể so với trước phẫu thuật ($28,2 \pm 22\%$ so với $29,1 \pm 16,6\%$), sự khác biệt trung bình DFI trước và sau phẫu thuật có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$. So với nhóm có DFI thấp, sự cải thiện DFI sau phẫu thuật rõ ràng hơn ở nhóm có DFI cao, sự khác biệt DFI trước và sau phẫu thuật có ý nghĩa thống kê ($Z = -16,1 \pm 18,1$ so với $Z = -0,4 \pm 7,2$, với $p = 0,003$). Ở cả nhóm tinh dịch đồ bình thường và nhóm bất thường, đều có sự cải thiện đáng kể chỉ số DFI sau mổ. Từ kết quả này chúng tôi rút ra kết luận: giãn tĩnh mạch tinh làm gia tăng DFI của tinh trùng. Thắt tĩnh mạch tinh vi phẫu làm cải thiện đáng kể DFI của tinh trùng. Sự cải thiện chỉ số DFI sau mổ phụ thuộc nhiều vào mức độ DFI trước mổ.

Từ khóa: Giãn tĩnh mạch tinh, thắt tĩnh mạch tinh vi phẫu, sự toàn vẹn DNA tinh trùng, chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng (DFI), vô sinh nam.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Giãn tĩnh mạch tinh được coi là một trong số ít các nguyên nhân gây vô sinh nam có thể điều trị khỏi. Bệnh xuất hiện với tần số khoảng 15% nam giới trong cộng đồng nói chung, khoảng 35% trong cộng đồng nam giới vô sinh nguyên phát, và khoảng 75% trong cộng đồng nam giới vô sinh thứ phát [1]. Giãn tĩnh mạch tinh là hiện tượng giãn bất thường của các tĩnh mạch tạo thành những đám rối trong thừng tinh. Khi tĩnh mạch tinh bị giãn, dòng máu tuần hoàn bị ứ trệ trong hệ thống tĩnh mạch tinh, gây ra những hậu quả nghiêm trọng làm ảnh hưởng đến chức năng sinh sản của người nam giới [2].

Có nhiều giả thuyết khác nhau được đưa ra để giải thích sự ảnh hưởng này như thiếu oxy ở tinh hoàn thứ phát do tắc nghẽn các mạch máu nhỏ và ứ máu tĩnh mạch, trào ngược các chất chuyển hóa gây độc từ tuyến thượng thận và thận trái, sự gia tăng nhiệt độ bìu...[2]. Gần đây, người ta nhận thấy hậu

quả của việc ứ trệ tuần hoàn trong hệ tĩnh mạch tinh cũng gây nên tình trạng mất cân bằng oxy hoá, từ đó dẫn đến sự tổn thương DNA của tinh trùng. Đây được coi là một trong những cơ chế quan trọng giải thích ảnh hưởng của giãn tĩnh mạch tinh lên chức năng sinh sản của nam giới. Sự tổn thương DNA được đánh giá thông qua chỉ số phân mảnh DNA (DFI- DNA fragmentation index) [3].

Trên thế giới, đã có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa giãn tĩnh mạch tinh và sự phân mảnh DNA của tinh trùng. Những nghiên cứu này tập trung vào việc đánh giá ảnh hưởng của giãn tĩnh mạch tinh lên độ phân mảnh DNA tinh trùng và tác dụng của phẫu thuật điều trị giãn tĩnh mạch tinh lên chỉ số này [4], [5]. Một số tác giả khác lại đi sâu vào nghiên cứu ảnh hưởng của sự phân mảnh DNA tinh trùng đến khả năng có thai ở những bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh và mối liên quan giữa độ phân mảnh DNA với các thông số tinh dịch đồ [6].

Tại Việt Nam, những nghiên cứu về mối liên quan giữa giãn tĩnh mạch tinh và các thông số tinh dịch đồ đã có nhiều [7] nhưng những nghiên cứu về liên quan giữa giãn tĩnh mạch tinh và độ phân mảnh DNA của tinh trùng thì hầu như chưa có. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài này nhằm mục tiêu: *Đánh giá kết quả thắt tĩnh mạch tinh vi phẫu lên độ*

¹ Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Nguyễn Hoài Bắc

Email: drbac.uro@gmail.com

Ngày nhận bài: 28/7/2017

Ngày phản biện: 4/8/2017

Ngày chấp nhận đăng: 8/9/2017

phân mảnh DNA của tinh trùng ở bệnh nhân vô sinh do giãn tĩnh mạch tinh.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1 Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 120 bệnh nhân nam vô sinh do giãn tĩnh mạch tinh được điều trị tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn bệnh nhân:

- Vô sinh nam: Nam giới không có khả năng làm cho người phụ nữ mang bầu sau 12 tháng quan hệ tình dục đều đặn, không dùng biện pháp tránh thai, sau khi đã loại trừ các yếu tố liên quan đến người nữ [8].

- Được khám và xét nghiệm đầy đủ nhưng không tìm thấy các nguyên nhân khác ngoài giãn tĩnh mạch tinh [8].

2.2 Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: tiến cứu, so sánh trước và sau phẫu thuật điều trị.

- Chỉ tiêu nghiên cứu và phương pháp thu thập

- + Tinh dịch đồ: Tinh dịch được lấy bằng cách tự kích thích sau khi kiêng xuất tinh 3-5 ngày. Mẫu tinh dịch được đựng trong một cốc thủy tinh rộng miệng có chia vạch. Sau đó, cốc đựng tinh dịch được đặt trong tủ ấm 37°C , 30 phút. Tinh dịch được phân tích trên máy CASA, tại labo xét nghiệm của Bộ môn Y sinh học và Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội.

Tinh dịch đồ bình thường: khi mật độ tinh trùng ≥ 20 triệu/ml; độ di động tiến tới $\geq 50\%$, hình thái tinh trùng bình thường $\geq 14\%$ [8].

Tinh dịch đồ bất thường: Tinh dịch đồ được coi là bất thường khi có bất thường các thông số mật độ < 20 triệu/ml, độ di động tiến tới $< 50\%$, và hình thái tinh trùng bình thường $< 14\%$ [8].

- + Độ phân mảnh DNA tinh trùng được đánh giá ngay trên mẫu tinh dịch dùng để phân tích tinh dịch đồ, dựa trên nguyên lý đánh giá độ phân tán chất nhuộm sắc (SCD) cải tiến, tại labo xét nghiệm của Bộ môn Y sinh học và Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội. Tinh dịch đồ và độ phân mảnh DNA được chỉ định vào các thời điểm trước khi phẫu thuật và sau khi phẫu thuật 3 tháng.

- + Phân loại DFI trước khi phẫu thuật: chúng tôi chia bệnh nhân thành 2 nhóm. Nhóm I là nhóm có $\text{DFI} \geq 30\%$ và nhóm II là nhóm có $\text{DFI} < 30\%$.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được biểu diễn theo giá trị trung bình, độ lệch chuẩn và tỉ lệ phần trăm của biến số nghiên cứu. Kiểm định T-test độc lập được dùng để so sánh DFI, kiểm định T-test ghép cặp được dùng để đánh giá kết quả của vi phẫu thắt tĩnh mạch tinh, sự khác biệt được coi là có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$. Sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

2.3 Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu là dựa trên sự chấp thuận của đối tượng nghiên cứu. Các đối tượng tham gia nghiên cứu được quyền từ chối không tham gia hoặc dừng nghiên cứu bất cứ thời điểm nào, vì bất kỳ lý do gì mà không cần cung cấp lý do.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Kết quả nghiên cứu được trình bày trong biểu đồ 1, bảng 1-3

Biểu đồ 1 cho thấy, sau phẫu thuật DFI của nhóm nghiên cứu giảm nhiều so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p = 0,007$. Tuy nhiên, DFI sau phẫu thuật không khác biệt lớn so với DFI của nhóm chứng với $p > 0,05$.

Kết quả trên bảng 1 cho thấy, sự thay đổi đáng kể chỉ số DFI được ghi nhận ở nhóm I

Kết quả bảng 2 cho thấy: Ở nhóm tinh dịch đồ bất thường, sự cải thiện DFI sau phẫu thuật khá rõ ràng với $p = 0,022$. Ở nhóm tinh dịch đồ bình thường, tuy sự cải thiện DFI rất lớn ($z = -14,2 \pm 22,1$) nhưng sự khác biệt DFI trước và sau phẫu thuật lại không có ý nghĩa thống kê.

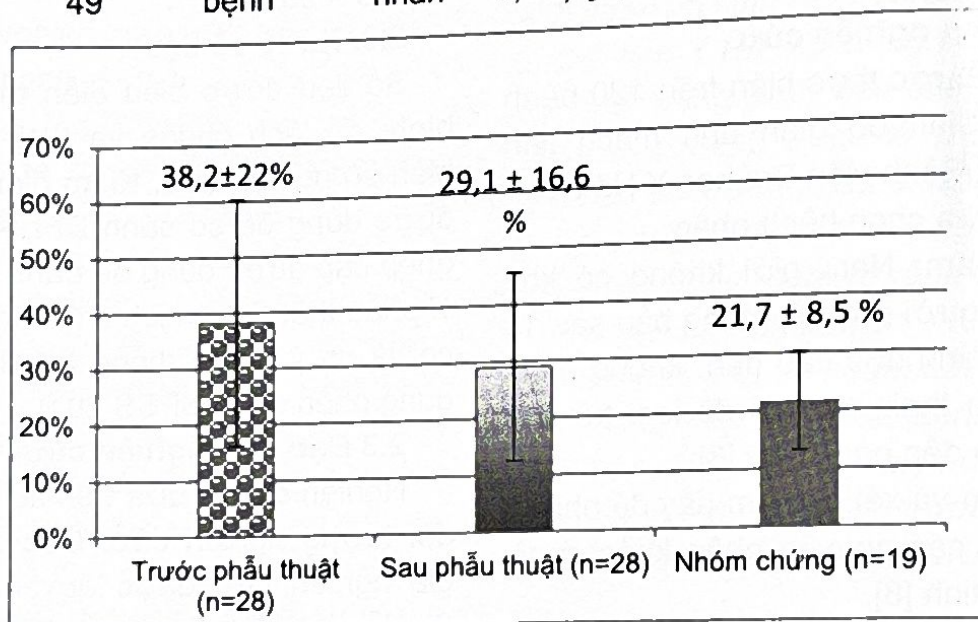
Dựa vào hệ số Z chúng tôi nhận thấy sau phẫu thuật chỉ số DFI giảm nhiều.

4. BÀN LUẬN

Sau vi phẫu thắt tĩnh mạch tinh chỉ số trung bình DFI giảm xuống nhiều so với trước phẫu thuật, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($29,1 \pm 16,6\%$ so với $38,2 \pm 22,0\%$, với $p = 0,007$). Trong đó, có 6/16 bệnh nhân sau phẫu thuật đã chuyển được mức DFI từ nặng sang mức độ

nhẹ hoặc trung bình.. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng phù hợp với kết quả của các tác giả đã thông báo trước đó. Trong một nghiên cứu trên 49 bệnh nhân

sau thất tĩnh mạch tinh, tác tác giả nhận thấy có sự cải thiện đáng kể độ phân mảnh DNA tinh trùng từ 35,2% xuống 30,2% ($p < 0,05$) [3].



Biểu đồ 1. Sự thay đổi DFI trung bình trước và sau phẫu thuật

Bảng 1. So sánh độ phân mảnh DNA trước và sau phẫu thuật theo nhóm DFI trước phẫu thuật.

Phân nhóm DFI trước phẫu thuật	DFI (%) $\bar{X} \pm SD$			p
	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	Thay đổi Z	
Nhóm $\geq 30\%$ (n=16)	52,2 ± 18,2	36,4 ± 18,1	-16,1 ± 18,1	0,003
Nhóm $< 30\%$ (n=12)	19 ± 6,1	19,4 ± 7,0	-0,4 ± 7,2	0,859

Bảng 2. So sánh độ phân mảnh DNA tinh trùng sau phẫu thuật theo đặc điểm tinh dịch đồ trước phẫu thuật

Phân nhóm theo tinh dịch đồ	DFI (%) $\bar{X} \pm SD$			p
	Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	Thay đổi Z	
Bất thường (n=23)	37,9 ± 22,6	29,9 ± 17,8	-7,9 ± 15,4	0,022
Bình thường (n= 5)	39,6 ± 21,3	25,4 ± 10,3	-14,2 ± 22,1	0,255

Bảng 3. So sánh độ phân mảnh DNA tinh trùng trước và sau phẫu thuật theo các thông số tinh dịch đồ

Phân nhóm theo thông số tinh dịch đồ trước phẫu thuật		DFI (%) $\bar{X} \pm SD$			p
		Trước phẫu thuật	Sau phẫu thuật	Thay đổi Z	
Mật độ tinh trùng	Nhóm < 20 triệu/ml; n=5	47,7 ± 28,6	38,6 ± 26	-9,1 ± 17,5	0,31
	Nhóm ≥ 20 triệu/ml; n=23	36,1 ± 20,5	27,1 ± 13,8	-9,0 ± 16,7	0,017
Di động tiến tới	Nhóm $< 50\%$; n=20	40,3 ± 23,2	31,4 ± 18,3	-8,9 ± 15,9	0,021
	Nhóm $\geq 50\%$; n=8	32,7 ± 18,9	23,6 ± 10,4	-9,2 ± 19,1	0,217
Hình thái	Nhóm $< 15\%$; n=21	39,2 ± 23,0	31,8 ± 17,5	-7,4 ± 15,6	0,042
	Nhóm $\geq 15\%$; n=7	35 ± 20,2	21,2 ± 11,1	-13,9 ± 19,5	0,108

Trong một nghiên cứu khác, các tác giả cũng nhận thấy sự cải thiện có ý nghĩa thống kê DFI từ $18 \pm 11\%$ trước phẫu thuật xuống còn $10 \pm 5\%$ sau 4 và 6 tháng [4]. Gần đây hơn, khi tiến hành nghiên cứu phân tích tổng quan trên 177 bệnh nhân được điều trị phẫu thuật thắt tĩnh mạch tinh giãn, các tác giả cũng nhận thấy thắt tĩnh mạch tinh làm cải thiện có ý nghĩa thống kê chỉ số DFI với sự khác biệt trung bình là $3,37\%$ (95%CI 4,09 – 2,65, $p = 0,00001$) [5].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, DFI sau phẫu thuật tuy còn cao hơn DFI của nhóm chứng ($29,1 \pm 16,6\%$ so với $21,7 \pm 8,5\%$), nhưng sự khác biệt giữa hai nhóm này không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Đây là bằng chứng quan trọng chứng minh hiệu quả của vi phẫu thắt TMT. Cải thiện độ phân mảnh DNA sau phẫu thuật có thể là kết quả của việc loại bỏ một loạt các yếu tố ảnh hưởng đến sự phân chia DNA tinh trùng do giãn TMT gây ra như trào ngược chất chuyển hóa độc từ thận trái, giảm nhiệt độ tinh hoàn và đặc biệt là giảm được nồng độ các yếu tố stress oxy hóa, tăng hoạt động của các chất chống oxy hóa tế bào trong tinh dịch. Mức độ cải thiện phân mảnh DNA tinh trùng còn được cho là có liên quan đến sự giảm quá trình chết theo chương trình của tế bào (Apoptosis), cho phép kiểm soát và lựa chọn tế bào mầm để giữ cho các tế bào này trong khả năng kiểm soát của các tế bào Sertoli [3].

Cũng trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy sự cải thiện DFI sau phẫu thuật phụ thuộc vào mức độ DFI trước phẫu thuật chứ không phụ thuộc vào đặc điểm tinh dịch đồ trước phẫu thuật. Khi so sánh sự cải thiện DFI sau mổ giữa hai nhóm DFI $\geq 30\%$ ($n=16$) và nhóm DFI $< 30\%$ ($n= 12$), chúng tôi nhận thấy trong khi không có sự thay đổi DFI ở nhóm bệnh nhân có DFI $< 30\%$ thì ngược lại ở nhóm DFI $\geq 30\%$ lại có sự thay đổi rõ ràng chỉ số này ($52,2 \pm 18,2$ và $36,4 \pm 18,1$; với $p=0,003$). Ngược lại, khi so sánh sự cải thiện DFI sau mổ giữa nhóm có tinh dịch đồ bất thường ($n= 23$) và nhóm bình thường ($n= 5$), chúng tôi lại không nhận thấy sự khác biệt nào về sự cải thiện DFI sau mổ. Ở cả hai

nhóm DFI đều giảm nhiều so với trước phẫu thuật, nhưng chỉ ở nhóm bất thường sự khác biệt mới có ý nghĩa thống kê với $p= 0,022$, còn ở nhóm bình thường lại không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu còn nhỏ ($n= 5$) mặc dù chỉ số Z của nhóm này cao hơn nhóm tinh dịch đồ bất thường ($-14,2 \pm 22,1$ so với $-7,9 \pm 15,4$).

Để tìm hiểu sâu hơn về sự ảnh hưởng của tinh dịch đồ tới sự cải thiện DFI sau mổ, dựa vào mật độ tinh trùng, độ di động tiến tới và hình thái tinh trùng trước phẫu thuật, chúng tôi chia bệnh nhân thành các nhóm khác nhau như trong Bảng 3 đã trình bày. Dựa vào hệ số Z chúng tôi nhận thấy sau phẫu thuật chỉ số DFI giảm nhiều. Tuy nhiên, sự thay đổi chỉ số DFI chỉ có ý nghĩa thống kê đối với những nhóm nào có n đủ lớn. Còn những nhóm có n nhỏ, mặc dù hệ số Z lớn hơn nhưng sự khác biệt vẫn không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy cần thiết phải có các nghiên cứu lớn hơn nữa để có thể phân bố số lượng trong mỗi nhóm đủ lớn để có thể đưa ra kết luận chính xác hơn.

5. KẾT LUẬN

Vi phẫu thắt tĩnh mạch tinh có tác dụng làm giảm sự phân mảnh DNA so với trước phẫu thuật, sự khác có ý nghĩa thống kê ($29,1 \pm 16,6\%$ so với $38,2 \pm 22,0\%$, với $p = 0,007$). Sự cải thiện của tinh trùng thay đổi phụ thuộc vào mức độ phân mảnh DNA của tinh trùng trước mổ. Mức độ cải thiện rõ ở nhóm bệnh nhân có độ phân mảnh DNA $\geq 30\%$ (từ $52,2 \pm 18,2\%$ xuống $36,4 \pm 18,1\%$; $p = 0,003$)

Lời cảm ơn

Nghiên cứu được thực hiện với sự giúp đỡ của tập thể các nhân viên phòng khám Nam học, bác sĩ gây mê, nhân viên phòng mổ và khoa Ngoại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pastuszak AW, Wang R (2015), Varicocele and testicular function. Asian J Androl. 17(4): p. 659-67.
2. Ficarra V, Crestani A, Novara G et al.(2012), Varicocele repair for infertility: what is the evidence? Curr Opin Urol.

- 22(6): p. 489-94.
3. Smith R, Kaune H, Parodi D et al.(2006), Increased sperm DNA damage in patients with varicocele: relationship with seminal oxidative stress. Hum Reprod. 21(4): p. 986-93.
4. Zini A, Azhar R, Baazeem A et al.(2011), Effect of microsurgical varicocelectomy on human sperm chromatin and DNA integrity: a prospective trial. Int J Androl. 34(1): p. 14-9.
5. Wang YJ, Zhang RQ, Lin YJ et al.(2012), Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. Reprod Biomed Online. 25(3): p. 307-14.
6. Smit M, Romijn JC, Wildhagen MF et al.(2010), Decreased Sperm DNA Fragmentation After Surgical Varicocelectomy is Associated With Increased Pregnancy Rate. The Journal of Urology. 183(1): p. 270-274.
7. Hoàng Long, Nguyễn Hoài Bắc (2011), So sánh kết quả của vi phẫu thuật qua ngà bẹn bìu và phẫu thuật nội soi sau phúc mạc trong điều trị giãn tĩnh mạch tinh. y học thực hành. 769-770(6): p. 242- 251.
8. WHO (2000), WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Couple., Cambridge: Cambridge University Press.

SUMMARY

EFFECT OF MICROSURGICAL VARICOCELECTOMY ON HUMAN SPERM DNA INTEGRITY IN MALE INFERTILITY WITH VARICOCELE

Nguyen Hoai Bac¹, Bui Canh Vinh¹, Nguyen Cao Thang¹
¹Hanoi Medical University Hospital

A prospective study was conducted on 89 infertile patients with left clinical varicocele who were underwent microsurgical varicocelectomy at Hanoi Medical University Hospital, from January 2014 to December 2015. The results showed that means of DFI of patients with varicocele was more higher than control group ($34.9 \pm 21,0\%$ vs $21.7 \pm 8,5\%$, $p < 0.001$). Sperm DNA integrity was significantly improved after microsurgical varicocelectomy (means of DFI decreased from $38.2 \pm 22\%$ to $29.1 \pm 16,6\%$ postoperatively, $p=0.007$). In high preoperative DFI subgroup, means of postoperative DFI was more significantly decreased compare with low high preoperative DFI subgroup. To conclusion, sperm DNA integrity was negatively affected in infertile men with varicocele. Microsurgical varicocelectomy improved significantly DFI. The improvement of DFI was depended on the preoperative DFI levels. Patients with higher preoperative DFI level showed greater improvement postoperatively.

Keywords: Varicocele, microsurgical varicocelectomy, human sperm DNA integrity, DNA fragmentation index (DFI), male infertility.