

R

BỘ Y TẾ

BÁO CÁO NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP BỘ

NGHIÊN CỨU TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC "SINH TINH THANG" ĐẾN SỐ LƯỢNG VÀ CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG

Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim

(Phụ trách Khoa YHCT- Trường Đại học Y Hà Nội)

Cơ quan (tổ chức) chủ trì đề tài: Trường Đại học Y Hà Nội

Cấp quản lý đề tài: Bộ Y tế

Thời gian thực hiện đề tài: từ năm 2000 đến 2003

Tổng kinh phí thực hiện đề tài: 47.000.000 VND

Trong đó: kinh phí SNKH : 47.000.000 VND

Hà Nội 2004.

5453

18/8/05

BÁO CÁO NGHIÊN CỨU ĐỀ TÀI CẤP BỘ

1. Tên đề tài: *Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc "Sinh tinh thang" đến số lượng và chất lượng tinh trùng*
2. Chủ nhiệm đề tài: PGS.TS. Nguyễn Nhược Kim
(Phụ trách Khoa YHCT - Trường Đại học Y Hà Nội)
3. Cơ quan (tổ chức) chủ trì đề tài: Trường Đại học Y Hà Nội
4. Cấp quản lý đề tài: Bộ Y tế
5. Thư ký đề tài: Thạc sĩ Phan Hoài Trung
6. Phó chủ nhiệm đề tài: PGS. TS Đào Văn Phan
7. Danh sách những người thực hiện chính:

1- GS. TS Trần Quán Anh	Đại học Y Hà Nội
2- GS. TS Nguyễn Đức Vy	Viện Phụ Sản trung ương
3- PGS Bành Văn Khiu	Viện YHCT Quân đội
8. Thời gian thực hiện đề tài: từ năm 2000 đến 2003

LỜI CẢM ƠN

Xin trân trọng cảm ơn các Phòng Ban Bộ Y tế, Đảng ủy- Ban Giám hiệu Trường Đại học Y Hà Nội, đã cho phép và tạo điều kiện để chúng tôi hoàn thành đề tài.

Xin trân trọng cảm ơn Phòng quản lý NCKH, Khoa YHCT, các Bộ môn Dược lý, Sinh lý bệnh, Y sinh học di truyền, Y pháp, Labo trung tâm y sinh học, các Phòng Ban - Đại học Y Hà Nội, các Khoa Huyết học, Giải phẫu bệnh lý- Bệnh viện Phụ sản trung ương, Khoa Giải phẫu bệnh lý- Bệnh viện Việt Đức, các Khoa Dược, Xét nghiệm và các Khoa Phòng Ban- Viện YHCT Quân đội đã tạo điều kiện thuận lợi giúp đỡ chúng tôi thực hiện và hoàn thành đề tài.

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn GS. TS Trần Quán Anh, GS. TS Đào Văn Phan, PGS.TS Đinh Xuân Tửu, PGS TS Nguyễn Phúc Cương, PGS.TS Nguyễn Đức Vy đã tận tình hợp tác trong quá trình thực hiện đề tài. Xin cảm ơn PGS Bành Văn Khiêu- Giám đốc Viện YHCT QĐ đã tạo mọi điều kiện để chúng tôi tiến hành nghiên cứu.

Để có được kết quả nghiên cứu hôm nay, chúng tôi xin chân thành cảm ơn PGS.TS Nguyễn Thị Hà, PGS.TS Trần Thị Chính, PGS.TS Vũ Thị Phương, PGS.TS Phạm Văn Trinh, PGS Nguyễn Văn Thang, TS Trịnh Hùng Cường, BS Nguyễn Tuyết San và các đồng nghiệp trong chuyên ngành YHCT, Trường Đại học Y Hà Nội đã tận tình giúp đỡ, đóng góp ý kiến quý báu để chúng tôi hoàn thành đề tài.

Chúng tôi cũng xin cảm ơn các cặp vợ chồng đã hợp tác, giúp đỡ chúng tôi trong quá trình nghiên cứu. Xin cảm ơn các cháu bé đã và sắp chào đời đã là món quà vô giá động viên chúng tôi vượt qua những khó khăn để vững tin đi hết nghiên cứu này.

Hà Nội 2004

TM Ban chủ nghiệm đề tài

PGS. TS Nguyễn Nhượng Kim

CÁC CHỮ VIẾT TẮT

ABP	: Androgen binding protein
ACTH	: Adrenocorticotrophic hormone.
ADN	: Acid deoxyribonucleic
ALT	: Alanin aminotransferase
AMPc	: Adenosin monophosphat cyclic
ARN	: Acid ribonucleic
AST	: Aspartate aminotransferase
ATP	: Adenosine triphosphat.
AZF	: Azoospermia factor.
BN	: Bệnh nhân.
CYP17	: Cytochrom P ₄₅₀ C17.
DHT	: Dihydro testosteron.
DVDT	: Đơn vị diện tích.
E ₂	: Estradiol.
FSH	: Follicle stimulating hormone.
GnRH	: Gonadotropin releasing hormone.
GTMTT	: Giãn tĩnh mạch thường tĩnh.
HE	: Hematoxylin — eosin.
HCG	: Human chorionic gonadotropin
HMG	: Human menopausal gonadotropin
LH	: Luteinizing hormon.
NST	: Nhiễm sắc thể.
ÔST	: Ống sinh tinh.
PRO	: Prolactin.
SGTT	: Suy giảm tinh trùng.
SRY	: Sex determining region on Y.

StAR	: Steroidogenic Acute Regulatory protein.
STT	: Sinh tinh thang.
TB	: Tế bào.
TDF	: Testis determining factor.
VS	: Vô sinh.
YHCT	: Y học cổ truyền.
YHHĐ	: Y học hiện đại

MỤC LỤC

	Trang
ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Quá trình tạo tinh trùng, các bệnh lý rối loạn và điều trị theo quan niệm y học hiện đại.	3
1.1.1. Hệ thống sinh sản nam.	3
1.1.2. Quá trình tạo tinh trùng.	6
1.1.3. Các bệnh lý rối loạn quá trình tạo tinh trùng.	13
1.1.4. Tình hình điều trị suy giảm tinh trùng trên thế giới và trong nước.	22
1.2. Quan niệm của y học cổ truyền về tinh, hệ sinh dục, suy giảm tinh trùng và phương pháp điều trị.	25
1.2.1. Tinh theo y học cổ truyền.	25
1.2.2. Thận và mệnh môn.	27
1.2.3. Quan niệm của y học cổ truyền về suy giảm tinh trùng.	30
1.2.4. Tình hình điều trị suy giảm tinh trùng theo y học cổ truyền.	33
1.2.5. Giới thiệu bài thuốc Sinh tinh thang.	35
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	39
2.1. Đối tượng nghiên cứu.	39
2.1.1. Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm.	39
2.1.2. Nghiên cứu trên lâm sàng.	39
2.2. Vật liệu nghiên cứu.	41
2.3. Phương pháp nghiên cứu.	42
2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm.	42
2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng	48
2.3.3. Xử lý số liệu.	55
2.3.4. Mô hình nghiên cứu	56

CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	57
3.1. Kết quả nghiên cứu trên thực nghiệm.	57
3.1.1. Độc tính cấp.	57
3.1.2. Độc tính bán trường diễn.	58
3.1.3. Kết quả nghiên cứu nhiễm sắc thể ở chuột nhắt trắng.	65
3.1.4. Kết quả nghiên cứu sinh sản ở các thế hệ chuột nhắt trắng	67
3.1.5. Kết quả nghiên cứu mô học tinh hoàn thỏ.	70
3.2. Kết quả nghiên cứu trên lâm sàng.	73
3.2.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu.	73
3.2.2. Kết quả nghiên cứu tinh dịch đồ.	75
3.2.3. Biến đổi nồng độ các hormon của cơ thể sau 2 tháng điều trị	98
3.2.3. Biến đổi một số chức năng của cơ thể sau 2 tháng điều trị	98
CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN	101
4.1. Tính an toàn của thuốc Sinh tinh thang.	102
4.1.1. Độc tính của thuốc Sinh tinh thang.	102
4.1.2. Ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang đến nhiễm sắc thể chuột nhắt trắng.	104
4.1.3. Ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang đến quá trình sinh sản trên chuột nhắt trắng.	105
4.2. tác dụng của bài thuốc Sinh tinh thang lên số lượng và chất lượng tinh trùng.	107
4.2.1. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh dịch đồ.	107
4.2.2. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh dịch đồ theo tuổi.	119
4.2.3. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh dịch đồ theo thể vô sinh	121
4.2.4. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh dịch đồ theo thể bệnh của Y học Cổ truyền.	123

KẾT LUẬN	129
KIẾN NGHỊ	131
CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC.	

DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng	Nội dung bảng	Trang
2.1	Phân loại bệnh nhân theo thể y học cổ truyền.	50
2.2	Phân loại tình trạng.	52
2.3	Đánh giá phân loại kết quả điều trị	53
3.1	Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc Sinh tinh thang	57
3.2	Biến đổi trọng lượng các nhóm thỏ trong và sau uống Sinh tinh thang.	58
3.3	Số lượng hồng cầu và hàm lượng hemoglobin của các nhóm thỏ trước, trong và sau uống Sinh tinh thang	59
3.4	Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu của các nhóm thỏ trước và sau uống Sinh tinh thang	60
3.5	Hoạt độ AST và ALT của các nhóm thỏ trước, trong và sau uống Sinh tinh thang	61
3.6	Hàm lượng ure và creatinin của các nhóm thỏ trước, trong và sau uống Sinh tinh thang	62
3.7	Kết quả nghiên cứu nhiễm sắc thể ở mô tinh hoàn chuột.	65
3.8	Kết quả nghiên cứu nhiễm sắc thể ở mô tủy xương chuột	66
3.9	Khả năng thụ thai của chuột nhất trắng.	67
3.10	Tình trạng phôi thai của chuột cái ở các thế hệ.	68
3.11	Tình trạng chuột đẻ ở các thế hệ.	69
3.12	Mô học tinh hoàn thỏ sau uống thuốc	70
3.13	Phân bố tuổi của các đối tượng nghiên cứu	73
3.14	Tỷ lệ bệnh nhân vô sinh I và vô sinh II	73
3.15	Số năm vô sinh của các đối tượng nghiên cứu	74
3.16	Đặc điểm nhóm bệnh nhân theo thể bệnh của y học cổ truyền.	75

3.17	Kết quả phân loại tinh trùng của các bệnh nhân vô sinh.	76
3.18	Thể tích và độ pH của tinh dịch ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị	77
3.19	Số lượng và chất lượng tinh trùng của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị	77
3.20	Số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tinh trùng	78
3.21	Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tinh trùng.	80
3.22	Tỷ lệ tinh trùng sống ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tinh trùng.	82
3.23	Tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tinh trùng.	84
3.24	Tương quan giữa tỷ lệ tinh trùng di động nhanh và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm với số lượng tinh trùng tăng thêm theo loại tinh trùng.	86
3.25	Số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo lứa tuổi	88
3.26	Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị, theo lứa tuổi	89
3.27	Tỷ lệ tinh trùng sống của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị, theo lứa tuổi	90
3.28	Tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị, theo lứa tuổi	91
3.29	Các chỉ số tinh trùng ở bệnh nhân sau 2 tháng điều trị của nhóm vô sinh I và vô sinh II	92
3.30	Số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT	93
3.31	Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh ở các bệnh nhân sau 2 tháng	

	điều trị theo thể bệnh của YHCT	94
3.32	Tỷ lệ tinh trùng sống ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT	95
3.33	Tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT	96
3.34	Phân loại kết quả điều trị trên bệnh nhân sau đợt điều trị	97
3.35	Nồng độ các hormon điều hoà sinh sản tinh trùng của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị	98
3.36	Cân nặng, tần số mạch và huyết áp động mạch của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị	99
3.37	Số lượng hồng cầu, bạch cầu và hàm lượng hemoglobin toàn phần của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị	99
3.41	Hoạt độ AST, ALT và hàm lượng urê và creatinin trong máu của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị	100
	Lứa tuổi của các bệnh nhân suy giảm tinh trùng so với các tác giả trong và ngoài nước.	119

DANH MỤC CÁC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ	Nội dung biểu đồ	Trang
3.1	Đồ thị tương quan tuyến tính giữa số lượng tinh trùng tăng thêm với số lượng tinh trùng trước điều trị ở các bệnh nhân có tinh trùng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D)	79
3.2	Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tinh trùng di động nhanh tăng thêm với tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị ở các bệnh nhân có tinh trùng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D)	81

- 3.3 Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tinh trùng sống tăng thêm với tỷ lệ tinh trùng sống trước điều trị ở các bệnh nhân có tinh trùng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D) 83
- 3.4 Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm với tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường trước điều trị ở các bệnh nhân có tinh trùng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D) 85
- 3.5 Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tinh trùng di động nhanh và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm với số lượng tinh trùng tăng thêm ở các bệnh nhân có tinh trùng yếu và yếu, dị dạng(A), (C); ít, yếu và ít, yếu, dị dạng (B), (D). 87

DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình	Nội dung hình	Trang
1.1	Cấu trúc của nhiễm sắc thể Y	4
1.2	Quá trình hình thành tinh trùng	6
1.3	Một số hormon điều hoà quá trình tạo tinh trùng	10
1.4	Vị trí tác dụng của một số thuốc kháng androgen	17
2.1	Sơ đồ nghiên cứu quá trình sinh sản của chuột nhắt trắng	47
2.2	Mô hình nghiên cứu tổng quát	56

DANH MỤC CÁC ẢNH

Ảnh	Nội dung ảnh	Trang
3.1	Gan thỏ nhóm uống NaCl 0,9%	63
3.2	Gan thỏ nhóm uống thuốc liều 8,4g/kg	63

3.3	Gan thỏ nhóm uống thuốc liều 12,6g/kg	63
3.4	Thận thỏ nhóm uống NaCl 0,9%	64
3.5	Thận thỏ nhóm uống thuốc liều 8,4g/kg	64
3.6	Thận thỏ nhóm uống thuốc liều 12,6g/kg	64
3.7	Hình ảnh mô học ống sinh tinh thỏ nhóm uống NaCl 0,9%	71
3.8	Hình ảnh mô học ống sinh tinh thỏ nhóm uống thuốc liều 8,4g/kg	72
3.9	Hình ảnh mô học ống sinh tinh thỏ nhóm uống thuốc liều 12,6g/kg	72

PHẦN A

TÓM TẮT CÁC KẾT QUẢ NỔI BẬT CỦA ĐỀ TÀI

1. Kết quả nổi bật của đề tài

a. Đóng góp mới của đề tài

Lần đầu tiên nghiên cứu một cách hệ thống tác dụng của bài thuốc YHCT để điều trị chứng suy giảm tinh trùng trong vô sinh nam.

b. Kết quả cụ thể

Qua nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Sinh tinh thang đến số lượng và chất lượng tinh trùng ở 111 bệnh nhân suy giảm tinh trùng tự phát, chúng tôi đã đạt được các kết quả cụ thể là:

- Xác định tính an toàn của bài thuốc:

Trên chuột nhắt trắng không xác định được liều chết 50% của thuốc Sinh tinh thang. Thực nghiệm trên thỏ với các liều 8,4 g/kg và 12,6 g/kg trong một tháng chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học và hóa sinh máu. Đồng thời xét nghiệm mô học gan và thận của thỏ không thấy có hiện tượng hủy hoại tế bào gan hoặc thoái hoá cầu thận ở các nhóm thỏ uống thuốc.

Thuốc Sinh tinh thang liều 16,8 g/kg và 33,6 g/kg không gây rối loạn số lượng cũng như cấu trúc NST ở mô tủy xương cũng như mô tinh hoàn của chuột nhắt trắng. Đồng thời, thuốc không gây ảnh hưởng đến tình trạng mang thai cũng như quá trình sinh trưởng của các cá thể thuộc thế hệ F1 và F2. Tỷ lệ chuột chữa và tỷ lệ trứng thụ thai ở thế hệ P của các nhóm chuột có "bố" uống thuốc Sinh tinh thang (65,64%; 91,6% và 63,64%; 92,9%) tương đương với nhóm đối chứng (60,61% và 82,4%), ($p>0,05$). Trọng lượng của các chuột con ở nhóm có "bố" uống Sinh tinh thang (1,99- 2,01 g/con), không khác biệt so với nhóm đối chứng ($p>0,05$).

Trên lâm sàng, sau hai tháng điều trị với liều 0,84g/kg, các chỉ số cân nặng, tần số mạch, huyết áp động mạch, số lượng hồng cầu, hàm lượng

hemoglobin, số lượng bạch cầu, hoạt độ enzym GOT, GPT và hàm lượng ure, creatinin của các bệnh nhân cũng không có sự biến đổi ($p>0,05$).

- Tác dụng của bài thuốc Sinh tinh thang đến số lượng và chất lượng tinh trùng ở bệnh nhân suy giảm tinh trùng:

Thuốc Sinh tinh thang có tác dụng cải thiện tinh dịch đồ của những bệnh nhân suy giảm tinh trùng. Sau hai tháng điều trị, thể tích tinh dịch của các bệnh nhân tăng từ 2,26ml lên 2,96ml ($p<0,001$). Độ pH của tinh dịch biến đổi không rõ rệt ($p>0,05$). Số lượng tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tinh trùng sống và tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân tăng từ $40,96 \times 10^6/\text{ml}$; 6,04%; 35,53% và 39,87% lên $55,47 \times 10^6/\text{ml}$; 12,38%; 47,15% và 41,87%. Những biến đổi này có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

Sau khi kết thúc điều trị 30 ngày số lượng tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tỷ lệ tinh trùng sống và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân vẫn tiếp tục tăng ($p<0,001$).

Số lượng tinh trùng bị suy giảm càng nhẹ, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh giảm càng ít thì hiệu quả điều trị càng cao. Ở các lứa tuổi lớn hơn 40 tuổi, tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng của thuốc Sinh tinh thang kém hơn so với lứa tuổi 25- 40 tuổi. Đồng thời, thuốc có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở cả hai thể vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát.

Thuốc Sinh tinh thang có tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng và chất lượng tinh trùng của bệnh nhân suy giảm tinh trùng ở cả 5 thể y học cổ truyền: Thận âm hư, Mệnh môn hỏa suy, Khí huyết lưỡng hư, Khí trệ huyết ứ và Thấp nhiệt hạ trí.

c. Hiệu quả về đào tạo

Đã đào tạo được một NCS, đã viết xong luận án tiến sĩ, đang chờ bảo vệ ở cấp Bộ môn (NCS Phan Hoài Trung).

d. Hiệu quả về kinh tế

Các vị thuốc trong bài thuốc Sinh tinh thang đều là các vị thuốc thông thường ở Việt Nam. Thành phẩm sau bào chế chế biến rẻ hơn so với một số thuốc YHHĐ đang phải nhập ngoại.

e. Hiệu quả về xã hội

Đề tài đã mở ra khả năng phục vụ thiết thực cho việc điều trị một lượng lớn bệnh nhân SGTG không rõ nguyên nhân trong vô sinh nam.

2. Áp dụng vào thực tiễn sản xuất và đời sống xã hội

Qua bào chế chế biến sản xuất bài thuốc Sinh tinh thang trên đây chuyên chiết suất thuốc của Trung Quốc tại Viện Y học Cổ truyền Quân đội phục vụ nghiên cứu của đề tài, đã mở ra triển vọng sản xuất đại trà nhằm phục vụ điều trị rộng rãi bệnh nhân trong cộng đồng.

Ngoài phục vụ điều trị các bệnh nhân suy giảm tinh trùng chưa rõ nguyên nhân, thuốc Sinh tinh thang còn có thể áp dụng điều trị nhằm làm “giàu” tinh trùng cho các bệnh nhân giúp nâng cao hiệu quả khi tiến hành các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản trong điều trị vô sinh.

3. Đánh giá thực hiện đề tài so với đề cương được phê duyệt

a. Đề tài thực hiện chậm hơn tiến độ như đề cương nghiên cứu đã phê duyệt 15 tháng do:

- Quá trình chọn bệnh nhân nghiên cứu khó khăn bởi không có cơ sở khám đồng bộ cho bệnh nhân nam, nên phải khám, xét nghiệm ở nhiều cơ sở khác nhau để có được chẩn đoán suy giảm tinh trùng đủ tiêu chuẩn cho nghiên cứu.

- Quá trình điều trị bệnh nhân kéo dài (2 tháng) nên một số bệnh nhân bỏ dở điều trị do một số yếu tố khách quan như phải đi công tác xa, hoặc bị tai nạn (tai nạn giao thông, chó cắn, mèo cắn phải tiêm phòng...) hoặc bị một số bệnh khác - thậm chí có bệnh nhân mắc bệnh Lậu – khi đang điều trị.

b. Thực hiện các mục tiêu nghiên cứu

Đã đạt được đầy đủ các mục tiêu nghiên cứu như đề cương phê duyệt.

c. Các sản phẩm tạo ra so với dự kiến ban đầu

- Đã sản xuất được thuốc thành phẩm dạng bột tan phục vụ nghiên cứu điều trị.

- Có 27 bệnh nhân đã có thai hoặc sinh con trong quá trình thực hiện đề tài. Có người đã có thai hoặc con thứ hai, trong đó có 14 cháu trai và 15 cháu gái. Cân nặng thấp nhất của các cháu khi sinh là 2,8 kg. các cháu đã sinh đều khoẻ mạnh và phát triển bình thường.

4. Các ý kiến đề xuất

- Xin được tiếp tục cấp kinh phí để nghiên cứu áp dụng thử nghiệm lâm sàng rộng rãi.

- Cần tiếp tục nghiên cứu chuyển dạng thuốc thành viên hoàn, tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng và bảo quản.

PHẦN B

NỘI DUNG BÁO CÁO CHI TIẾT KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo tài liệu của Tổ chức Y tế Thế giới, tỷ lệ vô sinh vào khoảng 8,0% trong số các cặp vợ chồng [148]. Tỷ lệ vô sinh do chồng khá cao từ 30,0 - 40,0% các cặp vợ chồng vô sinh [14]. Phan Văn Quý cho rằng tỷ lệ này lên tới 46,5% [20].

Suy giảm tinh trùng là một trong những nguyên nhân trực tiếp gây ra vô sinh nam [60]. Tình trạng suy giảm tinh trùng ngày nay có xu hướng gia tăng. Qua theo dõi những người hiến tinh trùng ở Trung tâm nghiên cứu, bảo quản trứng và tinh trùng người - CECAS của Pháp, Jacque Auger thấy số lượng tinh trùng của họ bị giảm 21,0% trong vòng 20 năm nay (1973 - 1992).

Việc điều trị suy giảm tinh trùng còn gặp nhiều khó khăn, do cơ chế bệnh phức tạp, nên mặc dù hiện nay có nhiều phương pháp điều trị được đưa ra, nhưng kết quả còn tản mạn theo từng nguyên nhân.

Từ lâu y học cổ truyền đã quan tâm đến vấn đề này. Nhiều món ăn, gia vị và bài thuốc lưu truyền trong dân gian có tác dụng tăng khả năng sinh sản hoặc để điều trị vô sinh nam (nam tử bất dục) đã mang lại những kết quả đáng chú ý. Một số cơ sở điều trị đã và đang áp dụng các bài thuốc y học cổ truyền nhằm chữa chứng bệnh suy giảm tinh trùng cho không ít bệnh nhân [15], [29]. Nhưng cho đến nay, việc tổng kết, đánh giá hiệu quả điều trị chứng suy giảm tinh trùng bằng thuốc y học cổ truyền còn ít. Do đó, việc tìm hiểu một cách có hệ thống tác dụng của một bài thuốc y học cổ truyền điều trị chứng suy giảm tinh trùng là cần thiết.

Sinh tinh thang là bài thuốc kinh nghiệm, được phối hợp từ 2 bài thuốc cổ phương: "Tứ quân tử thang" và "Bát vị quế phụ" để điều trị chứng bệnh vô sinh nam giới, được giới thiệu trong "Thiên gia diệu phương" [30]. Nhưng cho đến nay chưa có nghiên cứu nào đánh giá một cách hệ thống tác dụng điều trị chứng suy giảm tinh trùng của bài thuốc Sinh tinh thang. Vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài nhằm các mục tiêu sau:

- 1. Xác định tính an toàn của bài thuốc trên động vật thực nghiệm.**
- 2. Đánh giá tác dụng của bài thuốc Sinh tinh thang đến số lượng, chất lượng tinh trùng ở bệnh nhân suy giảm tinh trùng và theo dõi một số chỉ số sinh học ở bệnh nhân suy giảm tinh trùng.**

Từ các mục tiêu trên, đề tài có những nhiệm vụ sau:

1. Xác định độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của thuốc Sinh tinh thang trên động vật thực nghiệm.

2. Nghiên cứu sự biến đổi nhiễm sắc thể tế bào dòng tinh, mô tuỷ xương và các chỉ số phôi thai, quá trình sinh sản ở chuột nhất trắng qua các thế hệ khi chuột đực nhận thuốc Sinh tinh thang.

3. Nghiên cứu sự biến đổi mô học tinh hoàn thỏ sau uống thuốc Sinh tinh thang.

4. Nghiên cứu tác dụng của thuốc Sinh tinh thang đến số lượng, chất lượng tinh trùng và một số chỉ số sinh học trên bệnh nhân suy giảm tinh trùng.

Từ các kết quả nghiên cứu này, chúng tôi hy vọng bước đầu xây dựng phác đồ điều trị thích hợp cho những bệnh nhân suy giảm tinh trùng không rõ nguyên nhân bằng bài thuốc Sinh tinh thang.

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

1.1. QUÁ TRÌNH TẠO TINH TRÙNG, CÁC BỆNH LÝ RỐI LOẠN VÀ ĐIỀU TRỊ THEO QUAN NIỆM Y HỌC HIỆN ĐẠI

1.1.1. Hệ thống sinh sản nam

1.1.1.1. Quá trình biệt hoá hệ thống sinh sản nam

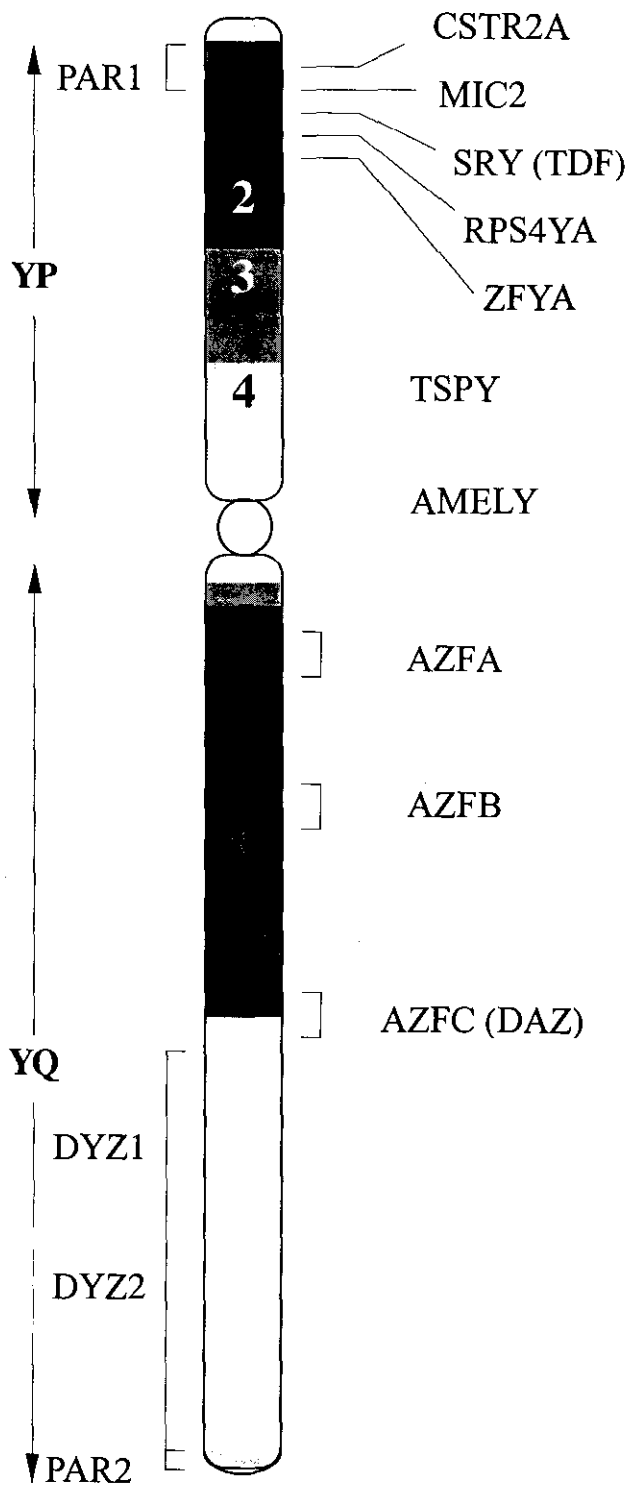
Biệt hoá giới tính nam ở thời kỳ phôi thai là tiền đề tiên quyết cho chức năng sinh sản của nam giới. Quá trình hình thành giới tính nam được quyết định và diễn ra bắt đầu ngay bởi khi tinh trùng mang nhiễm sắc thể (NST) Y gặp tế bào noãn mang NST X.

Ở người, NST Y là một NST ngắn nhất, có cấu trúc tâm đầu (acrocentric) tạo thành một nhánh ngắn (Yp), một nhánh dài (Yq) và được chia làm 2 vùng:

- Vùng euchromatic bao gồm nhánh ngắn, vùng trung tâm và phần gần của nhánh dài. Ở đầu xa của nhánh ngắn là vùng autosome giả, ngay sát vùng này là gen quyết định giới tính SRY (sex determining region on Y) hay còn gọi là gen quyết định tinh hoàn TDF (testis determining factor) (hình 1.1). Cũng thuộc vùng này nhưng nằm trên nhánh dài là một số gen có khả năng điều khiển sinh tinh AZF (azoospermia factor), gồm: AZFa, AZFb và AZFc hay gen DAZ (deleted in azoospermia) [174], [179].

- Vùng heterochromatic chiếm phần còn lại của nhánh dài trên NST Y.

Ở giai đoạn phôi thai, dưới sự kiểm soát của gen SRY và cùng một số gen khác, tuyến sinh dục nguyên thủy biệt hoá thành tinh hoàn vào ngày 43 - 50 của thai kỳ. Trước đó, có khoảng 300 - 1300 tế bào mầm nguyên thủy,



- Yp: nhánh ngắn NST Y
- Yq: nhánh dài NST Y.
- PAR: Pseudo autosome region - vùng giả NST thường.
- RPS 4Y: ribosomal protein S4.
- SRY: sex determining region on Y (vùng quyết định giới tính trên NST Y)
- TDF : testis determining factor (yếu tố quyết định tinh hoàn).
- ZFY: Zinc finger protein encoding sequence vùng mã cho protein hình ngón tay kẽm.
- AMEGY hay AMELY: gen Amelogenin.
- AZF: azoospermia factor - yếu tố khi đột biến gây nên tình trạng không tinh trùng.
- DAZ: deleted in azoospermia gene - đột biến mất đoạn ở gen gây ra tình trạng không tinh trùng.
- DYZ 1,2: D = DNA; Y = Y chromosome;
- R = repetitive copy DNA (đoạn DNA có trình tự lặp lại trên Y) 1, 2: trình tự phát hiện.

Hình 1. 1. Cấu trúc của NST Y

(Theo Mc Elreavey K. 1999)

nguồn gốc từ trung bì lưng của túi noãn hoàng, được gieo vào tuyến sinh dục đang chuẩn bị biệt hoá. Vào khoảng tuần thứ 7, các tế bào Leydig xuất hiện và chế tiết testosterone. Lúc đầu chế tiết một cách chủ động, sau đó là do tác dụng

của hormon nhau thai hướng sinh dục hCG (Human Chorionic Gonadotropin) và sau cùng dưới sự kích thích bởi LH (Luteinizing hormon) của tuyến yên thai nhi. Testosteron ngay lập tức làm nhiệm vụ kích thích sự biệt hoá các ống Wolf thành mào tinh, ống dẫn tinh, túi tinh và ống phóng tinh. Đến tuần thứ 8, dưới tác dụng của dihydrotestosteron (DHT - một chất chuyển hoá của testosteron), cơ quan sinh dục ngoài của nam được biệt hoá (dương vật, bìu chẻ đôi...) [23]. Cơ quan sinh sản nam hoàn thiện đầy đủ, gồm: có hai tinh hoàn, những ống dẫn tinh, các tuyến phụ và dương vật.

1.1.1.2. Cấu trúc của tinh hoàn

Ở nam giới trưởng thành, thể tích của tinh hoàn trung bình là $18,6 \pm 4,8 \text{ cm}^3$. Nhu mô tinh hoàn được chia làm khoảng 100- 250 thùy bởi các vách xơ. Mỗi thùy có 1 đến 3 ống sinh tinh, là nơi sản sinh tinh trùng [6], [19].

Cắt ngang ống sinh tinh sẽ thấy thành ống được tạo nên bởi màng đáy bao bọc lấy một khung bởi những tế bào Sertoli đang che chở cho các tế bào dòng tinh ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Trong lòng ống là tinh trùng [28], [91], [93]. Các tế bào Sertoli nối với nhau nhờ các thể liên kết, tạo thành hàng rào máu - tinh hoàn, tránh cho tinh trùng tiếp xúc với các tế bào có thẩm quyền miễn dịch trong cơ thể, để chúng không bị hoạt hoá sinh ra tự kháng thể chống lại chính tinh trùng của mình [2], [4], [8], [28].

Xen kẽ giữa các ống sinh tinh là các mô liên kết: mạch máu, thần kinh và những tế bào Leydig [4], [6].

Tiếp nối với ống sinh tinh là ống mào tinh, ống dẫn tinh và kết thúc bởi ống phóng tinh sát tiền liệt tuyến [85].

Tinh hoàn có hai chức năng: chức năng ngoại tiết là sản sinh tinh trùng từ các ống sinh tinh và chức năng nội tiết là bài tiết hormon sinh dục nam, chủ yếu là testosteron do tế bào Leydig đảm nhiệm [4], [8].

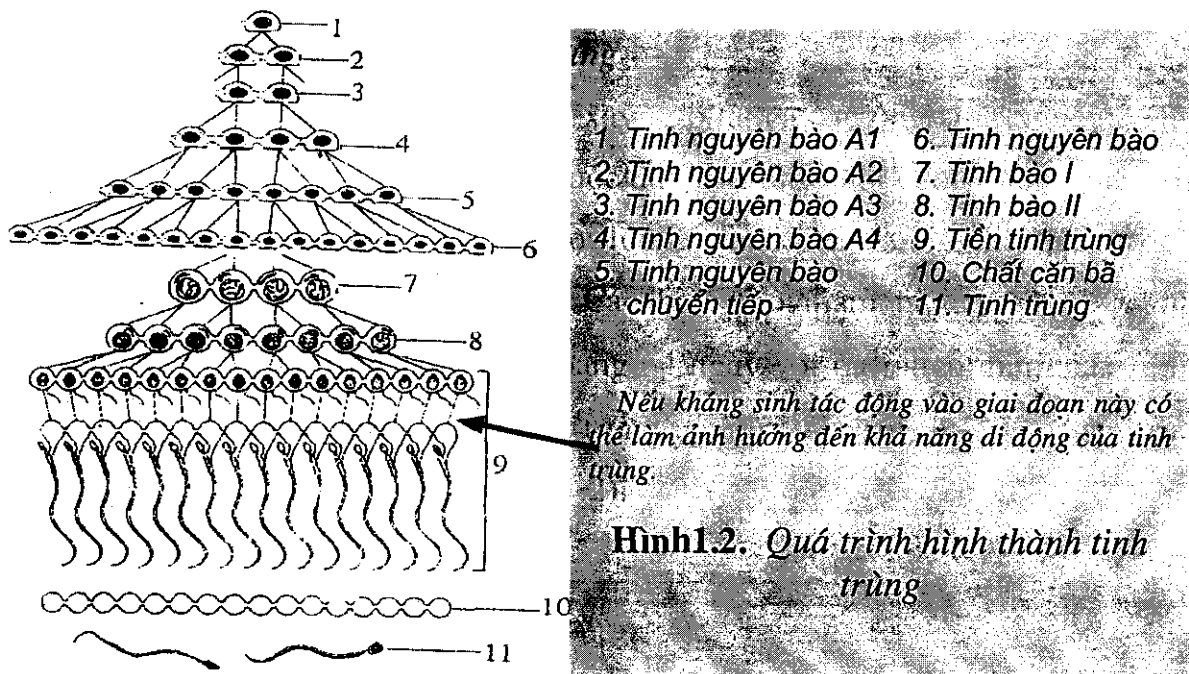
1.1.2. Quá trình tạo tinh trùng

Quá trình tạo tinh trùng gồm quá trình sản sinh tinh trùng từ các tế bào mầm ở ống sinh tinh và quá trình trưởng thành (*quá trình chín*) của tinh trùng khi di trú qua ống mào tinh, dưới sự điều khiển của các hormon sinh dục.

1.1.2.1. Quá trình sản sinh tinh trùng

Quá trình sản sinh tinh trùng xảy ra ở tất cả các ống sinh tinh của nam giới, bắt đầu từ khoảng 15 tuổi và được duy trì trong suốt cuộc đời [91], [106].

Thành ống sinh tinh chứa một lượng tế bào biểu mô mầm được gọi là tinh nguyên bào (spermatogonia). Các biểu mô mầm ban đầu - *dưới ảnh hưởng của testosterone* - sẽ mất khoảng 64 ngày với rất nhiều giai đoạn trong quá trình biệt hoá để trở thành tinh trùng (spermatozoa) [2], [106]. Quá trình này chia thành các giai đoạn (hình 1.2):



* *Sinh tinh bào*: là quá trình tinh nguyên bào phân chia, sản xuất liên tiếp các thế hệ tế bào và đến cuối cùng tạo thành tinh bào. Tinh nguyên bào - nằm ngay trên lớp màng đáy của ống sinh tinh - là những tế bào tương đối nhỏ,

tương bào có bộ máy Golgi nhỏ, các ty thể hình cầu và rất nhiều thể ribosom tự do. Vào tuổi dậy thì, tế bào này trải qua một loạt quá trình phân bào để tạo ra các tế bào giống như tinh nguyên bào ban đầu (tinh nguyên bào nhóm A) và các tinh nguyên bào nhóm B lớn hơn tinh nguyên bào ban đầu [2], [92]. Các tinh nguyên bào nhóm B sau khi chui qua hàng rào tế bào Sertoli thì dần dần thay đổi và lớn lên tạo thành những tế bào lớn, sau đó tiếp tục phát triển trở thành tinh bào I. Trong thời kỳ này có xảy ra quá trình trao đổi gen [2].

* *Giảm phân*: từ tinh bào I phân chia thành các tế bào có kích thước nhỏ hơn gọi là tinh bào II. Quá trình phân chia của tinh bào I thành tinh bào II kéo dài 24 ngày và là sự phân chia giảm nhiễm, tức là một tế bào tinh bào I đang có 23 đôi NST (46 NST) được phân chia thành 2 tế bào tinh bào II, mỗi tế bào chỉ còn 23 NST (22- X; 22- Y). Sau 2 - 3 ngày, mỗi tinh bào II tiếp tục phân chia gián phân để cho 2 tế bào tiền tinh trùng vẫn với 23 NST (22- X; 22- Y) [2], [8], [83]. Như vậy, sau hai lần phân chia, mỗi tinh trùng được tạo ra chỉ còn mang 23 NST, nghĩa là chỉ chứa một nửa bộ gen của tinh bào nguyên thủy [2]. Đây chính là giai đoạn dễ bị các tác nhân vật lý hay hoá học tác động nhất, làm quá trình tạo tinh trùng dừng lại ở tinh bào I.

* *Tạo tinh trùng*: trong quá trình này có sự biệt hoá của tiền tinh trùng thành tinh trùng. Quá trình biệt hoá từ tiền tinh trùng thành tinh trùng chia làm 4 pha:

- Pha Golgi: các hạt xuất hiện trong phần túi của bộ máy Golgi, những túi này hợp lại với nhau thành một túi duy nhất gọi là không bào cực đầu.

- Pha mũ: tạo ra phần đầu tinh trùng với sự có mặt của một số enzym thủy phân như hyaluronidase, neuraminidase, acid phosphatase và protease có hoạt tính giống trypsin. Những enzym này có tác dụng phân huỷ protein trong thành phần cấu trúc xung quanh trứng, giúp tinh trùng xâm nhập vào trứng, bước đầu tiên của quá trình thụ tinh [2].

- Pha thể cực đầu: nhân tế bào bắt đầu dài ra và nhiều chất nhiễm sắc tụ đặc lại. Các ty thể (mitochondria) tập trung xung quanh sợi trục, tạo thành một vùng rất dày, gọi là đoạn giữa. Sự sắp đặt này của các ty thể và việc tập trung các phân tử nội bào ở quanh sợi trục có liên quan đến hoạt động tiêu thụ năng lượng cao khi tinh trùng di động. Bởi sự di chuyển sợi trục của tinh trùng là nhờ tác động tương hỗ của các vi ống, ATP (adenosine triphosphat) và ATPase được gọi là dynein. Khi bị các dược chất (kháng sinh) tác động vào pha này sẽ làm giảm khả năng di động của tinh trùng [2].

- Pha trưởng thành: các chất cặn bã trong bào tương bị loại bỏ và bị các tế bào Sertoli thực bào, tinh trùng được giải phóng vào lòng ống sinh tinh [2].

1.1.2.2. Quá trình trưởng thành của tinh trùng

Tinh trùng được sinh ra và giải phóng vào lòng ống sinh tinh, lúc này chỉ là một tế bào đang "ngủ". Nó được cơ trơn quanh ống sinh tinh đẩy trôi sang ống mào tinh và bắt đầu được mào tinh "đánh thức". Tinh trùng sẽ hoàn toàn "tỉnh giấc" sau 10 - 12 ngày khi lưu trú đến hết đuôi mào tinh [70], [82], [108], [153]. Chỉ đến lúc đó, quá trình tạo tinh trùng mới thật sự hoàn thiện một "chàng tinh trùng" với đúng nghĩa của nó: hoàn thiện khả năng chuyển động đến xâm nhập vào trứng và sẵn sàng cho khả năng sinh sản.

Khi tinh trùng ở tiểu quản tinh, đầu, giữa và đuôi mào tinh, khả năng di động của chúng theo thứ tự tương ứng các vùng là 0; 3%; 12%; 30% hoặc 60% [140]. Nếu lấy tinh trùng của thỏ từ đầu, thân và đuôi mào tinh cho thụ thai với trứng thấy kết quả thụ thai của tinh trùng ở từng vùng tương ứng là 1,0%; 63,0% và 92,0% [108], [140].

Quá trình "chín" của tinh trùng chịu ảnh hưởng của dịch và chất chế tiết trong ống mào tinh. Thành phần hóa sinh trong dịch ống mào tinh không chỉ khác huyết tương mà còn thay đổi trong những vùng khác nhau của mào tinh [108]. Thành phần đặc biệt của dịch ống mào tinh gồm glycerylphosphoryl choline, carnitine và acid sialic [131]. Ngoài ra, trong dịch còn có protein, các

protein này tác động đến sinh lý tinh trùng, ví dụ protein EP₂- EP₃ làm giảm khả năng tinh trùng gắn vào vùng pellucida của trứng. Những protein khác được chế tiết ở những vùng đặc biệt của mào tinh sau đó kết dính với tinh trùng [43], [52], [173].

Chức năng của mào tinh phụ thuộc vào androgen [57], [140], [173]. Trên thực nghiệm, chó bị thiếu không hoàn toàn hai bên (cắt bỏ nhu mô tinh hoàn, để lại mào tinh), sẽ làm giảm khối lượng của mào tinh, thay đổi mô học trong ống mào tinh, rối loạn quá trình sinh tổng hợp và chế tiết một số thành phần dịch mào tinh. Phần lớn quá trình thoái hóa này được phục hồi nhờ liệu pháp androgen [4], [8], [71].

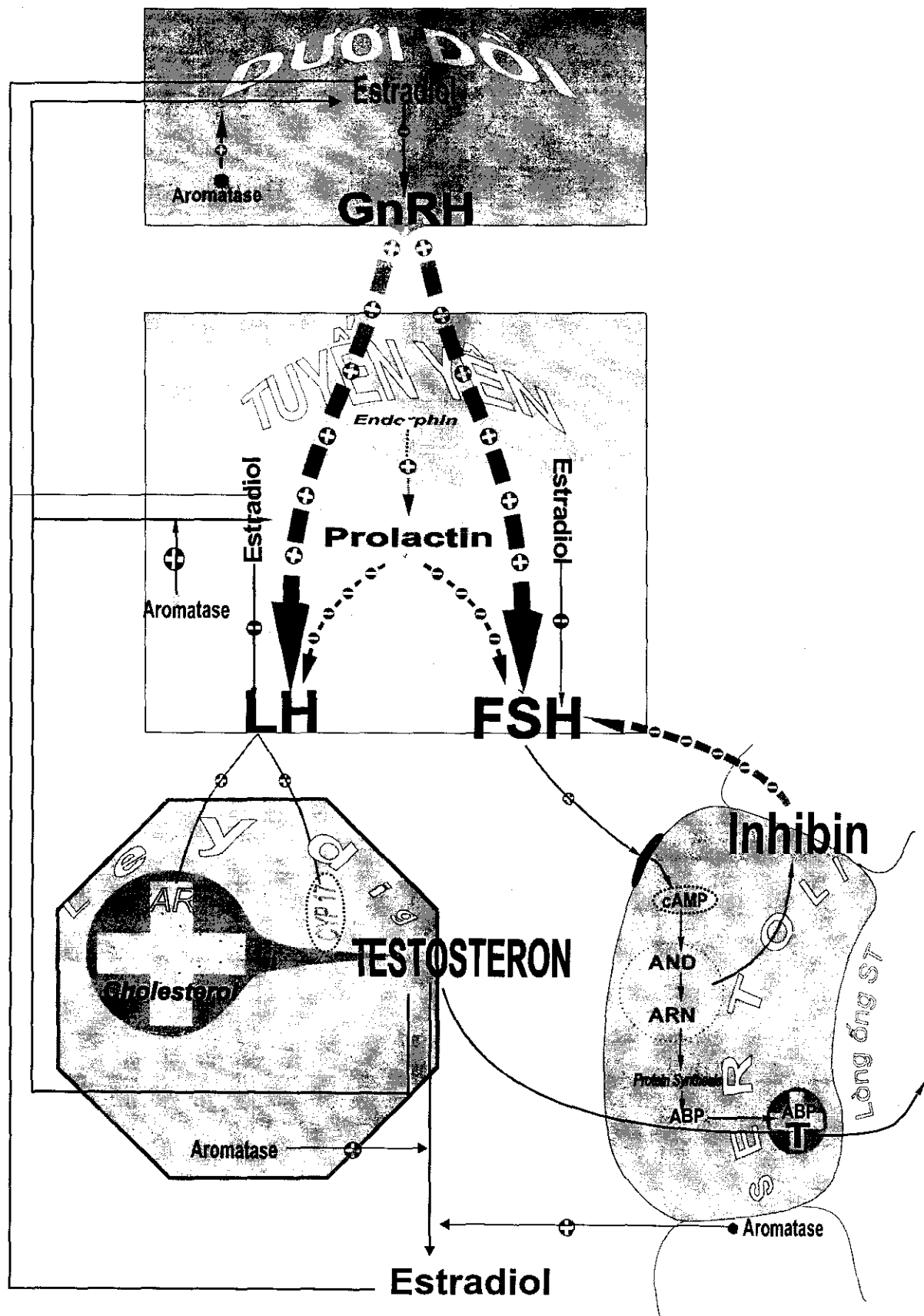
Chức năng của mào tinh cũng bị tác động bởi nhiệt [100]. Ở những bệnh nhân giãn tĩnh mạch thừng tinh hoặc tinh hoàn ẩn, khả năng di động của tinh trùng giảm rõ rệt [23], [110], [148].

Khả năng lưu trữ tinh trùng của mào tinh bị tác động bởi hệ thần kinh giao cảm. Tổn thương hệ thần kinh giao cảm do phẫu thuật, chấn thương hoặc hóa chất có thể gây rối loạn khả năng tích trữ tinh trùng trong đuôi mào tinh, làm giảm khả năng chuyển động và ảnh hưởng đến khả năng xâm nhập vào trứng của tinh trùng [66], [112].

Tham gia vào việc tạo tinh dịch nuôi dưỡng tinh trùng, còn có túi tinh, tuyến tiền liệt và tuyến Cowper. Túi tinh sản xuất khoảng một nửa tinh dịch, chứa nhiều fructose. Dịch của tuyến tiền liệt chứa phosphatase acid, acid citric, kẽm... [23], [88], [91]

1.1.2.3. Một số hormon điều hòa quá trình tạo tinh trùng

Quá trình tạo tinh trùng ở các ống sinh tinh được kích thích bởi testosterone do tế bào Leydig của tinh hoàn sản xuất, dưới sự điều khiển phức tạp bởi các hormon GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) của vùng dưới đồi và FSH (Follicle Stimulating Hormone), LH (Luteinizing Hormone) của tuyến yên [8], [109] (hình 1.3).



Hình 1.3 : Một số hormon điều hoà quá trình tạo tinh trùng

- Vùng dưới đồi đảm nhận chức năng lồng ghép trục thần kinh - nội tiết sinh sản, chế tiết hormon GnRH để phóng thích từng nhịp vào thủy trước tuyến yên.

- Tuyến yên gắn với vùng dưới đồi bởi cuống yên. GnRH tác động lên các tế bào hướng sinh dục nằm rải rác trong thủy trước tuyến yên để tổng hợp các hormon hướng sinh dục (Gonadotropin hormones) như FSH và LH.

- LH tác động gián tiếp - nhưng quyết định - đến quá trình sinh tinh bằng cách tăng cường tổng hợp testosterone trong các tế bào Leydig cận kề ống sinh tinh trong tinh hoàn. Tế bào Leydig tổng hợp testosterone từ cholesterol, thông qua nhiều giai đoạn dưới tác động của enzym thích ứng. Đầu tiên là chuyển cholesterol vào màng ngoài của ty thể nhờ một protein StAR (steroidogenic acute regulatory protein). Bước thứ hai là biến đổi pregnenolon thành testosterone trong lưới nội bào tương nhờ một enzym duy nhất là cytochrom P₄₅₀ C17 (CYP17). CYP 17 làm một lúc hai chức năng: 17 hydroxylase và 17-20 desmolase. Protein StAR và enzym CYP 17 đều chịu sự chỉ huy của LH thông qua các thụ thể màng bào tương [23], [47], [54].

- Testosterone xâm nhập tế bào đích một cách thụ động và có thể biến đổi thành dihydrotestosterone nhờ enzym 5- α reductase. Trong bào tương, testosterone và dihydrotestosterone đều gắn với các thụ thể giống nhau, nhưng chức năng lại khác nhau. Phức hợp testosterone-thụ thể có chức năng điều hòa chế tiết các hormon hướng sinh dục, thúc đẩy sự phát triển của các ống Wolff trong giai đoạn biệt hóa sinh dục, đồng thời kích thích quá trình sinh tinh. Phức hợp dihydrotestosterone - thụ thể lại có chức năng nam hóa thể hình trong giai đoạn phôi thai, thúc đẩy hoạt động các androgen lúc trưởng thành, duy trì quá trình sinh sản tinh trùng.

- Hormon FSH từ tuyến yên tác động lên các tế bào Sertoli, kích thích enzym adenocyclase, làm tăng AMP vòng (adenosin monophosphat cyclic) và thúc đẩy quá trình tổng hợp protein gắn androgen là ABP (androgen binding

protein). Protein này liên kết với testosterone rồi được tiết vào lòng ống sinh tinh, nơi mà testosterone rất cần cho quá trình sinh tinh bằng cách kích thích phát triển các tế bào mầm nguyên thủy ở gần màng đáy của các ống sinh tinh thành tinh trùng. [57], [65], [84], [162].

** Điều hoà sản xuất testosterone:*

- FSH điều hoà sản xuất testosterone bằng cách điều chỉnh số lượng thụ thể trên các tế bào Leydig.

- LH điều chỉnh tổng hợp testosterone bằng cách tự giảm các thụ thể ở bề mặt tế bào Leydig.

- Ngoài ra beta endorphin sản xuất từ tế bào Leydig có vai trò ức chế testosterone - vai trò cận tiết (paracrin).

- Testosterone tự điều chỉnh bằng cách điều chỉnh CYP 17 ở ty thể.

** Điều hoà sản xuất các hormon hướng sinh dục trực dưới đồi - tuyến yên:*

- Inhibin ức chế tuyến yên sản xuất FSH: dưới ảnh hưởng của FSH, các tế bào Sertoli sản xuất hormon inhibin A và B. Ở người chỉ có inhibin B có tác dụng ức chế FSH.

- Prolactin được sản xuất bởi các tế bào hướng sữa nằm ở phần bên thùy trước tuyến yên. Prolactin có khả năng ức chế cả FSH, LH và testosterone.

- Estradiol là sản phẩm chuyển hoá từ testosterone tại tế bào Leydig, Sertoli cũng như các mô đích khác như tuyến yên hay vùng dưới đồi... nhờ enzym aromatase. Các hormon GnRH, LH và FSH bị ức chế chủ yếu bởi estradiol. Khi testosterone không chuyển hoá được thành estradiol do khuyết tật enzym aromatase hoặc khi estradiol kém tác dụng do khuyết tật thụ thể thì testosterone ở nồng độ cao cũng không ức chế được LH [55], [75], [96].

- β - endorphin có vai trò điều hoà các hormon sinh dục và ngược lại, các hormon sinh dục có khả năng điều hoà sản xuất β - endorphin. Các nghiên cứu cho thấy khi tiêm naloxon (một chất đối kháng thuốc phiện) vào cơ thể, người ta thấy nhịp giải phóng LH tăng lên rõ rệt về tần số cũng như về biên độ.

Nồng độ LH, FSH, ACTH (adenocorticotrophic hormon) đều tăng lên trong máu, trong khi prolactin do stress gây nên lại giảm xuống. Kết quả này cho thấy vai trò ức chế của endorphin đối với gonadotropin.

1.1.3. Các bệnh lý rối loạn quá trình tạo tinh trùng

Khả năng sinh sản của nam giới phụ thuộc vào số lượng và chất lượng của tinh trùng (*quá trình tạo tinh trùng*) và các yếu tố đảm bảo sự di chuyển của tinh trùng từ nơi được sinh ra đến bộ phận sinh dục nữ và khi nó gặp được noãn bào [2], [36], [141].

Các bệnh lý rối loạn của quá trình tạo tinh trùng được chia làm hai nhóm:

- Rối loạn quá trình tạo tinh trùng do rối loạn các hormon hướng sinh dục (nguyên nhân trước tinh hoàn).
- Rối loạn quá trình tạo tinh trùng do các bệnh lý của tinh hoàn (nguyên nhân tại tinh hoàn).

1.1.3.1. Rối loạn quá trình sản sinh tinh trùng do rối loạn hormon hướng sinh dục

* *Suy giảm hormon hướng sinh dục nguyên phát (hypogonadotropic, hypogonadism):*

- Thiếu hụt hormon GnRH của vùng dưới đồi: những rối loạn chức năng hoặc bất thường về hình thái của vùng dưới đồi dẫn đến suy giảm GnRH, làm thay đổi quá trình sinh tổng hợp và chế tiết hormon hướng sinh dục, giảm nồng độ LH, FSH trong máu. Hậu quả là quá trình sinh tinh bị giảm một phần hoặc hoàn toàn [81], [90]. Trên lâm sàng có thể gặp vô sinh nhóm này ở một số hội chứng bẩm sinh như:

+ Hội chứng Prader – Willi: do bất thường gen ở NST thường số 15. Bệnh nhân béo phì, trương lực cơ nhẽo, tinh thần kinh chậm chạp, bàn chân và tay nhỏ, thân hình thấp. Thiếu hụt GnRH nghiêm trọng làm cho nồng độ LH, FSH trong máu bệnh nhân thấp gây suy sinh dục và vô sinh [54], [135], [174].

+ Hội chứng Morsier- Kallman: bệnh mang tính di truyền gia đình, trên thân thể không có đường giữa hoặc có thể mất khứu giác một phần hay hoàn toàn [79]. Suy chức năng vùng dưới đồi làm cho sự phóng thích GnRH hầu như không có, giảm nồng độ LH và FSH, dẫn tới hậu quả là suy tinh hoàn thứ phát [55]. Nồng độ LH trong máu bệnh nhân không thay đổi khi sử dụng liệu pháp clomiphen citrat (thuốc kháng estrogen tại receptor vùng dưới đồi, tuyến yên) [94].

- Thiếu hụt LH đơn thuần: là bệnh hiếm gặp. Do nồng độ LH trong máu bệnh nhân thấp, giảm kích thích đối với các tế bào Leydig, dẫn đến androgen lưu hành trong máu ngoại vi thấp, làm cho các đặc tính sinh dục phụ của nam giới phát triển không bình thường. Những đàn ông này thường mang dáng dấp khác nhau của "hoạn quan", do vậy, còn gọi là hội chứng "hậu cắt bỏ hai tinh hoàn". Nhưng thực ra, kích thước tinh hoàn của họ bình thường, nhưng thể tích tinh dịch thấp, số lượng tinh trùng ít và khi sinh thiết tinh hoàn vẫn thấy tế bào dòng tinh trưởng thành. Điều này là do sản xuất testosterone của tế bào Leydig vẫn đủ để thúc đẩy một phần quá trình sinh tinh và được chứng minh bởi khi làm test hCG, thấy nồng độ testosterone trong máu bệnh nhân tăng lên [42].

- Thiếu hụt FSH đơn thuần: những bệnh nhân này vẫn thể hiện nam tính mạnh mẽ bởi chế tiết LH của tuyến yên vẫn đủ để kích thích tế bào Leydig sản xuất testosterone bình thường. Nhưng do thiếu FSH mà tinh trùng rất ít hoặc không có [39], [59].

** Suy giảm hormon hướng sinh dục do tăng quá mức các hormon khác:*

- Sản xuất quá nhiều androgen: androgen không chỉ được tổng hợp ở riêng tế bào Leydig. Tuyến thượng thận, ngoài tổng hợp cortisol còn tham gia tổng hợp một lượng không nhỏ androgen. ACTH (adrenocorticotropic hormon) do tuyến yên phóng thích, đã gắn với thụ thể đặc hiệu của các tế bào vỏ thượng thận, làm tăng AMPc, kích thích việc chuyển cholesterol thành pregnenolon. Dưới tác động của enzym 17 - hydroxylase, pregnenolon sẽ được

chuyển hoá theo hướng tổng hợp testosterone. Còn dưới tác động của enzym 21- hydroxylase - chi phối bởi gen CYP 21 (cyt crom P₄₅₀ 21 hydroxyl) nằm trên NST số 6, pregnenolon sẽ theo hướng tổng hợp thành cortisol ở vùng bó của vỏ thượng thận. Do vậy, thiếu enzym 21- hydroxylase bẩm sinh (chủ yếu là do khuyết tật gen CYP 21) sẽ làm giảm tổng hợp cortisol, dẫn đến tuyến yên tăng tiết ACTH để kích thích tuyến thượng thận càng tăng pregnenolon, gây hậu quả tăng sản tuyến thượng thận. Pregnenolon tăng cao trong khi con đường tổng hợp cortisol ngừng trệ, đã thúc đẩy chuyển hoá theo hướng tổng hợp androgen. Testosterone trong máu tăng cao gây ức chế sản xuất LH và FSH của tuyến yên, dẫn tới kích thích không đầy đủ tế bào Leydig và Sertoli, tinh hoàn teo bé trong khi dương vật có thể vẫn rất to. Đa số nhưng không phải tất cả các bệnh nhân này đều bất thường về sinh sản [13], [23], [24], [43], [174].

Ngoài ra, còn gặp rối loạn này ở những người lạm dụng các steroid tăng đồng hoá, chủ yếu là các vận động viên điền kinh. Tình trạng bệnh lý này thường hồi phục rất lâu sau khi ngừng sử dụng thuốc [12], [104].

- Nồng độ estradiol quá cao: các hormon hướng sinh dục không bị ức chế trực tiếp bởi testosterone, mà thông qua chuyển hoá thành estradiol nhờ enzym aromatase. Khi nồng độ estradiol trong máu tăng quá mức sẽ ức chế sản xuất hormon hướng sinh dục dẫn đến suy tinh hoàn thứ phát. Nguyên nhân tăng tiết estradiol có thể do khối u nằm ở phần vỏ tuyến thượng thận, khối u tế bào Sertoli hoặc tế bào Ledydig trong tinh hoàn. Trong suy gan cũng có thể làm cho lượng estradiol trong máu ngoại vi tăng cao [16], [77], [96].

- Prolactin bài tiết quá mức: ở nam giới, tăng prolactin làm ức chế sinh tinh (5%), bởi prolactin có khả năng ức chế cả FSH, LH và testosterone. Duy nhất trong các hormon của tuyến yên, prolactin được kích thích khi không chịu ảnh hưởng của vùng dưới đồi. Những kích thích sinh học như giấc ngủ, stress, hạ đường huyết, chứng acid amin huyết, các chất đối kháng dopaminergic... đều có thể kích thích giải phóng prolactin [7]. Những người

mắc bệnh suy thận mạn, xơ gan, chứng tăng dị cảm thần kinh liên sườn cũng làm tăng prolactin. Đặc biệt là các khối u tuyến yên tiết prolactin (prolactinoma) thường gây tăng nồng độ prolactin trong máu [74], [109], [130].

- Cường năng các nội tiết khác:

+ Bệnh cường giáp không phải là nguyên nhân gây vô sinh tiên phát. Những bệnh nhân này thường kèm theo những dị tật tinh hoàn và tuyến yên, nồng độ estradiol trong máu cao [32], [37], [113], [172].

+ Hàm lượng glucocorticoid trong máu cao sẽ ức chế bài tiết LH, hậu quả là làm giảm nồng độ androgen trong máu và gây rối loạn chức năng tinh hoàn, thiếu năng sinh tinh và tế bào dòng tinh ngừng trưởng thành [69].

** Suy giảm hormon hướng sinh dục thứ phát do một số hoá dược:*

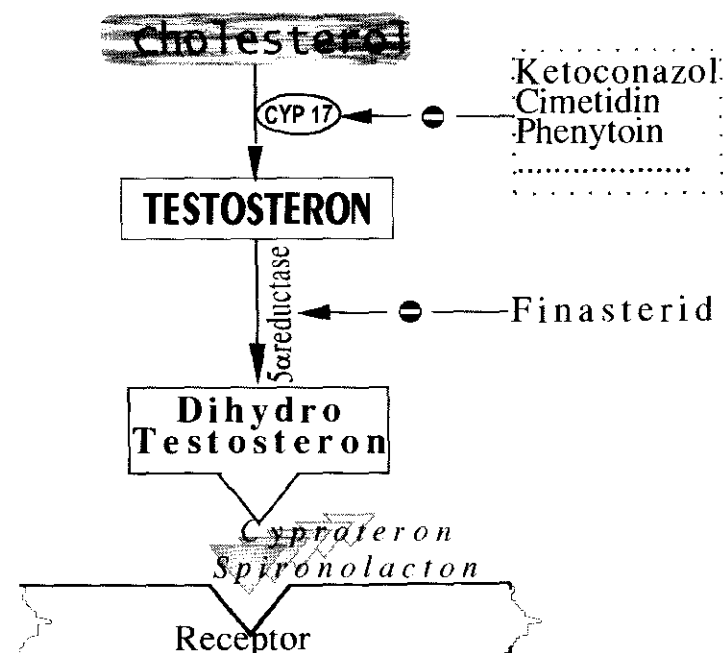
Một số thuốc có thể gây rối loạn các hormon hướng sinh dục, phần lớn là do kháng lại androgen làm ảnh hưởng tới quá trình sinh tinh trùng (hình 1.4).

- Cyproteron acetat: ngoài việc tranh chấp với dihydrotestosteron để gắn vào receptor của mô đích, nó còn có tác dụng như progesteron làm ức chế tăng tiết LH và FSH theo cơ chế điều hoà ngược dẫn đến kháng androgen rất mạnh [166].

- Spironolacton (Aldacton): là thuốc lợi niệu giữ kali có công thức gần giống aldosteron. Vì vậy, khi dùng lâu sẽ làm ức chế sinh tổng hợp testosterone từ tế bào Leydig [166].

- Halothan có thể gây viêm gan nhiễm độc hoặc một số thuốc như Ketoconazol, Cimetidin, Quinin, Phenytoin... có khả năng ức chế cytochrom P₄₅₀ C17 (CYP 17). Vì vậy, các thuốc này có thể làm giảm quá trình sinh tinh [166].

- Finasterid: có khả năng ức chế 5 α -reductase, là enzym chuyển testosterone thành dihydrotestosteron có hoạt tính sinh học cao để tác động tại các tế bào đích như tế bào Sertoli. Vì vậy, Finasterid có thể làm giảm quá trình sinh tinh trùng nhưng không làm giảm nồng độ testosterone và LH trong huyết tương [154], [180].



Hình 1. 4: Vị trí tác dụng của một số thuốc kháng androgen

- Nghiện cần sa nặng sẽ làm giảm nồng độ testosterone trong máu, giảm mật độ tinh trùng trong tinh dịch [158]. Trên thực nghiệm cho chuột uống cocain kéo dài sẽ gây dị dạng tinh trùng [34].

1.1.3.2. Rối loạn quá trình tạo tinh trùng do các bệnh lý của tinh hoàn

* Các bệnh lý của tinh hoàn do rối loạn gen:

- Các rối loạn NST giới tính trong quá trình biệt hoá tinh hoàn:

+ Hội chứng Klinefelter: là bệnh rối loạn số lượng NST (47,XXY). Tổn thương tinh hoàn tiến triển từ từ. Các ống sinh tinh bị xơ hoá và biến thành hyalin. Quá trình sinh tinh ngừng hoạt động, nên mặc dầu có sự khác nhau giữa bệnh nhân này với bệnh nhân khác nhưng đa số là không có tinh trùng trong tinh dịch. Các tế bào Leydig có dạng u tuyến. Những bệnh nhân có khả năng sinh sản thuộc nhóm có khả năng (46,XY)/ (47,XXY) [40], [76].

+ Rối loạn XX: là nam nhưng mang NST giới tính XX (hội chứng đảo ngược giới tính, được phát hiện năm 1964). Mô học tinh hoàn giống như hội

chứng Klinefelter điển hình. Nồng độ LH, FSH tăng cao trong máu, nhưng testosterone lại thấp. Các bệnh nhân này có nhận một NST X của cha, nhưng đoạn xa của nhánh ngắn đã được chuyển vị và thay thế bởi đoạn xa của nhánh ngắn NST Y, có chứa gen SRY và vùng autosome giả của NST Y. Vì vậy, biệt hoá tinh hoàn và giới tính nam vẫn xảy ra mà không cần có mặt của NST Y [73], [79], [129], [146].

+ Đột biến gen AZF: nằm ở đầu gần trên nhánh dài của NST Y có những gen kiểm soát chiều cao của nam giới, nhưng lại có khả năng điều khiển sinh tinh. Nếu gen này bị đột biến sẽ gây nên tình trạng không có tinh trùng [174].

+ Hội chứng Noonan: bệnh nhân mang NST 46 XY, nhưng có thể có biến đổi của protein gắn ADN thuộc nhóm protein di động cao (high mobility group protein: HMG) được SRY mã hoá. Bệnh nhân thường có tật tinh hoàn ẩn, gonadotropin trong máu và nước tiểu thường cao, các androgen vẫn đảm bảo cho bệnh nhân phát triển đầy đủ các đặc tính sinh dục nam. Bệnh này cho đến nay chưa có phương pháp điều trị để sinh sản được, bởi các ống sinh tinh xơ hoá [151].

- Một số hội chứng bẩm sinh khác:

+ Không có tinh hoàn (bilateral anorchia): những người này là nam giới, bởi đôi NST giới tính của họ vẫn là 46XY và họ vẫn có đặc tính sinh dục nam, nhưng không sờ thấy tinh hoàn. Các bệnh nhân này thường có nồng độ LH và FSH trong máu cao [163].

+ Hội chứng chỉ có tế bào Sertoli: nguyên nhân vẫn chưa được biết. Bệnh nhân thường teo nhỏ hai tinh hoàn, mật độ mềm, không có tinh trùng. Nhưng các đặc tính sinh dục nam vẫn bình thường. Các ống sinh tinh được nối với nhau bởi các tế bào Sertoli, hoàn toàn không thấy tế bào dòng tinh nhưng mô kẽ lại bình thường. Nồng độ FSH không bao giờ tăng cao bởi vì không có tế bào mầm, LH, testosterone bình thường hoặc tăng nhẹ [68], [114].

+ Thiếu thụ cảm thể androgen: thụ thể androgen người là một acid amin và đặt dưới sự kiểm soát của gen nằm ở NST X. Amann R. P. [39] thấy rằng phần lớn các đàn ông có phenotyp bình thường mà không có hoặc rất ít tinh trùng trong tinh dịch thì thường thiếu thụ thể androgen. Các bệnh nhân này có nồng độ LH và testosterone trong máu cao, nhưng các dấu hiệu lâm sàng thể hiện hoạt tính của testosterone lại không rõ ràng [41], [45].

+ Hội chứng Down: tế bào dòng tinh bất sản hoàn toàn hoặc không trưởng thành. Nồng độ LH và FSH trong máu của bệnh nhân tăng cao [138].

+ Một số rối loạn cấu trúc tinh trùng do bẩm sinh:

. Bất thường về sợi trục: các sợi trục có thể không đầy đủ hay các thành phần tạo sợi trục bị thiếu có thể làm giảm hoặc mất khả năng chuyển động của tinh trùng. Người bị bệnh này thường phối hợp với hiện tượng không lông chuyển trong đường hô hấp, và được gọi là hội chứng không lông chuyển (immotile cilia syndrome) [78].

. Những thiếu hụt ở đầu tinh trùng như không có acrosom, làm cho đầu tinh trùng tròn trùng trục. Đây là bệnh mang tính gia đình, di truyền kiểu đa gen. Tinh trùng ở các bệnh nhân này không xuyên qua vùng trong suốt của trứng nên không có khả năng thụ thai.

. Đôi khi bất thường ở cổ làm cho thân và đầu tinh trùng như tách rời nhau, đây là bệnh bẩm sinh [101], [142].

** Các rối loạn quá trình tạo tinh trùng tại tinh hoàn do một số nguyên nhân khác:*

- Tổn thương tế bào dòng tinh do ngoại môi: các tế bào dòng tinh trong ống sinh tinh phân chia với cường độ cao để tạo ra tinh trùng. Vì vậy, nhiều tác động ngoại cảnh có thể ảnh hưởng tới quá trình tạo tinh trùng [48], [107], [118], [157], [175].

+ Đa số các tế bào dòng tinh bị các hoá chất chống ung thư ức chế ở pha tổng hợp tế bào và phân bào [124], [171].

+ Kháng sinh có thể tác động lên các ty thể của đa bào (người) vì mang ribosom 70S. Sự tác động này có thể ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào và đặc biệt đối với tinh trùng sẽ ảnh hưởng tới cả khả năng di động của chúng [48], [69], [150].

+ Nếu xạ trị liều 18rad/kg, sinh tinh hồi phục sau 12 tháng, liều 50 rad/kg hoặc lớn hơn sẽ gây hậu quả không tinh trùng trong tinh dịch [61], [118], [169], [176].

+ Ngoài ra nhiều yếu tố bất lợi từ cuộc sống hàng ngày như stress hoặc nghiện rượu, thuốc lá... cũng có thể tác động là suy giảm tinh trùng [2].

- Kháng thể kháng tinh trùng: khi có sự xâm hại hàng rào máu - tinh hoàn (sau chấn thương tinh hoàn, viêm ống sinh tinh hoặc tắc ống dẫn tinh...), là điều kiện thuận lợi để tinh trùng tiếp xúc với các tế bào có thẩm quyền miễn dịch và gây miễn dịch. Từ đó sẽ tạo kháng thể và hình thành phức hợp miễn dịch. Phức hợp miễn dịch sẽ hoạt hóa bổ thể. Sản phẩm của sự hoạt hóa bổ thể cùng các cytokin và sản phẩm của các tế bào viêm sẽ làm tổn thương thêm hàng rào máu - tinh hoàn, thúc đẩy quá trình tạo kháng thể chống lại chính tinh trùng của mình. Kháng thể kháng tinh trùng kết hợp với phần acrosom, cổ hoặc đuôi tinh trùng, gây ngưng kết hoặc bất động tinh trùng, làm mất hoặc hạn chế khả năng di động và xâm nhập chất nhầy cổ tử cung của tinh trùng [38], [47]. Các nghiên cứu cho thấy, không phải nam giới nào có kháng thể kháng tinh trùng trong máu đều gây ra vô sinh, nếu kháng thể kháng tinh trùng trong huyết tương có hiệu giá dưới 1/32 sẽ không ảnh hưởng đến sinh sản. Kháng thể kháng tinh trùng chỉ tác động đến sinh sản khi có hiệu giá 1/64 trở lên và ở hiệu giá 1/1024 thì hoàn toàn vô sinh [50], [56], [97], [134], [145].

- Viêm tinh hoàn:

+ Quai bị: khoảng 30% bệnh nhân mắc quai bị sau tuổi dậy thì gây viêm tinh hoàn hai bên [47]. Teo tinh hoàn kéo dài có thể xuất hiện sau bị bệnh vài tháng hoặc vài năm [103].

+ Giang mai: có thể ảnh hưởng đến tinh hoàn và mào tinh hoàn gây viêm lan tỏa mô kẽ, kết hợp viêm nội mạc và hình thành các gôm giang mai [69].

+ Bệnh lậu và phong không được điều trị cũng là nguyên nhân gây vô sinh do viêm tinh hoàn [69].

+ Viêm nhiễm tinh dịch do E. coli cũng làm bất động tinh trùng [131].

- Bất thường giải phẫu tinh hoàn:

+ Tật tinh hoàn không xuống bìu (cryptorchidism): không sờ thấy tinh hoàn một hoặc hai bên trong bìu. Tật này có thể do nguyên nhân cơ học hoặc rối loạn hormon trục đôi thị - tuyến yên. Trẻ dưới 6 tháng tuổi, biểu mô mầm của tế bào dòng tinh trong giới hạn bình thường. Khi trên 2 tuổi bắt đầu có rối loạn của biểu mô mầm, khoảng 38% tế bào mầm dòng tinh biến mất. Vì vậy, nên điều trị khi trẻ 12 tháng tuổi, lúc này tinh hoàn ít bị thương tổn, tỷ lệ có khả năng sinh sản cao sau phẫu thuật. Tinh hoàn càng sâu trong ổ bụng thì rối loạn mô học càng trầm trọng [89], [128], [164].

+ Giãn tĩnh mạch thừng tinh (varicocele): chiếm tỷ lệ khoảng 30% vô sinh nam. Giãn tĩnh mạch thừng tinh bên trái (90%) nhiều hơn bên phải (10%) [33], [152]. Giãn tĩnh mạch thừng tinh làm nhiệt độ tại bìu cao hơn $0,6^{\circ}\text{C}$ so với cơ thể và nhiệt độ trong tinh hoàn cao hơn $0,78^{\circ}\text{C}$ so với nhiệt độ ở bìu. Nhiệt độ cao đã ảnh hưởng tới sinh tinh và chất lượng tinh dịch [119], [178]. Giãn tĩnh mạch thừng tinh còn gây hiện tượng trào ngược các nội tiết tố thượng thận vào tinh hoàn. Nồng độ LH, FSH và testosterone trong máu thường không thay đổi, tuy vậy một số bệnh nhân có nồng độ FSH tăng cao [181]. Thời gian mắc bệnh kéo dài sẽ làm cho kích thước tinh hoàn nhỏ lại và gây rối loạn sinh tinh. Bệnh nhân giãn tĩnh mạch thừng tinh độ 2 và 3 có dấu hiệu thiếu năng sinh tinh, mô kẽ và ống sinh tinh xơ hoá, biểu mô mầm bong ra thậm chí mất hết. Về siêu cấu trúc thì tăng liên kết giữa các tế bào Sertoli, tăng hạt mỡ trong tương bào [105], [138].

1.1.4. Tình hình điều trị suy giảm tinh trùng trên thế giới và trong nước

Trong những năm gần đây nhu cầu thăm dò, điều trị vô sinh ngày càng gia tăng và là vấn đề cấp thiết của nhiều quốc gia trên thế giới [53], [67], [72], [111], [120], [139], [148], [160], [167].

1.1.4.1. Điều trị nội khoa

* *Các thuốc chống oxy hóa*: người ta thấy rằng có sự liên quan giữa tổn thương của quá trình oxy hoá ADN ở tinh trùng và hiện tượng vô sinh nam [64], [117], [147].

Theo Komada H. và cs. [117], nồng độ 8- hydroxy- 2'deoxyguanosine (một dạng của tổn thương oxy hóa trong tinh trùng) của bệnh nhân vô sinh nam cao hơn so với nhóm đối chứng ($1,5 \pm 0,2$ so với $1,0 \pm 0,1 / 10^5$ deoxyguanosine). Khi điều trị bằng các thuốc chống oxy hóa, các tổn thương này giảm xuống rõ rệt: hàm lượng 8- hydroxy- 2'deoxyguanosine giảm từ $1,5 \pm 0,2$ xuống $1,1 \pm 0,1 / 10^5$ deoxyguanosine.

* *Hormon điều trị suy giảm tinh trùng*: trong những năm gần đây, người ta cố gắng điều trị những trường hợp bất thường về sự sinh tinh do rối loạn chức năng vùng dưới đồi - tuyến yên bằng hormon [58], [123], [125], [126], [136], [143].

- FSH và LH: Iacono F. và cs. [102] đã sử dụng FSH (150UI) liều cao để điều trị các bệnh nhân suy giảm tinh trùng (SGTT) (số lượng tinh trùng $<20 \times 10^6/\text{ml}$). Theo các tác giả, với FSH liều cao, số lượng tinh trùng và tỷ lệ tinh trùng khoẻ tăng rõ rệt so với nhóm điều trị bằng liều thấp ($p < 0,001$). Strehler E. và cs. [170] cũng đã sử dụng FSH với liều 150 UI/ ngày trong 12 tuần để điều trị cho 46 bệnh nhân vô sinh nam có tinh dịch đồ ít và yếu thấy tăng số lượng tinh trùng có hình thái bình thường.

- Việc sử dụng hMG (human menopo gonadotropin) hay hCG (human chorionic gonadotropin) có tác dụng giống như LH và FSH cũng được đề cập. Demoulin A. [69] điều trị 87 trường hợp SGTT ($11 - 20 \times 10^6/\text{ml}$) bằng HMG

đơn thuần hay kết hợp với HCG thấy 44 trường hợp số lượng tinh trùng tăng hơn $30 \times 10^6/\text{ml}$ và 17 trường hợp sinh con (19,5%); còn trong 98 trường hợp SGTG nặng ($<10 \times 10^6/\text{ml}$) có 30 người (30,6%) có số lượng tinh trùng tăng tới $20-30 \times 10^6/\text{ml}$ và 7 trường hợp sinh con (14%). Schill W. B. [149] dùng hMG cộng với hCG điều trị 48 bệnh nhân SGTG ($<20 \times 10^6/\text{ml}$) tự phát trong 3 tháng thấy 10/33 bệnh nhân sinh con trong vòng một năm, 16/48 bệnh nhân số lượng tinh trùng cao hơn $25 \times 10^6/\text{ml}$.

- Các thuốc kháng estrogen tại receptor: nhiều tác giả cũng đã đề nghị sử dụng clomiphen citrate khi hàm lượng LH, FSH thấp. Clomid tranh chấp với estrogen nội sinh tại các receptor ở vùng dưới đồi và tuyến yên, còn Tamoxifen ngăn cản phức hợp estrogen- receptor gắn vào vị trí tác dụng trên ADN của tế bào đích. Vì vậy, chúng kháng lại estrogen và gây kích thích hoạt động của tinh hoàn bằng tác dụng gây tăng tiết FSH và LH nội sinh [63], [87]. Do đó, có thể làm tăng số lượng tinh trùng lên 60,0% và có thai 20,0% sau điều trị. Clomiphen còn làm giảm số lượng tinh trùng dị dạng [14], [32], [151].

- Các androgen: một số tác giả đã sử dụng testosterone với liều 100-200mg/ tuần trong 3- 4 tháng để làm giảm số lượng tinh trùng. Sau khi ngừng thuốc một thời gian, sẽ có hiệu ứng bật (rebound effect) và làm tăng số lượng tinh trùng [32], [165]. Wang C. và cs. [177] đã điều trị testosterone 2 tuần/ lần không thấy có kết quả khả quan.

Mesterolone là một loại androgen được chọn để điều trị tinh trùng ít trong nhiều năm. Mesterolone là một loại androgen không thể chuyển hoá sang estrogen, có hoạt động ức chế kém đối với gonadotrophin và độc lập không bị estrogen làm giảm tác dụng. Người ta hy vọng rằng mesterolone có thể kích thích trực tiếp đến sự sinh tinh của tinh hoàn [32], [86].

** Một số thuốc khác:*

- Các thuốc kích thích bài tiết dopamin hay nhóm ức chế prolactin: khoảng 5,2% bệnh nhân vô sinh nam có prolactin huyết tương cao. Đối với

các trường hợp này, có thể dùng bromocryptine để điều trị. Theo một số tác giả, có thể dùng bromocryptine để điều trị các trường hợp vô sinh do tinh trùng ít, yếu không rõ nguyên nhân [95].

- Nhóm methylxanthin: Pentoxifyllin (Torental), được nhìn nhận là một thuốc có tác dụng phục hồi khả năng thay đổi hình dạng của hồng cầu đã bị suy giảm và giảm độ nhớt máu trong viêm động mạch ngoại vi. Nhưng nhiều tác giả đã quan sát thấy Pentoxifyllin có tác dụng điều trị các trường hợp suy nhược tinh trùng trong khi hormon hướng sinh dục bình thường. Theo Shen M. R. và cs. [159], sau 3 tháng điều trị bằng Pentoxifyllin, tỷ lệ tinh trùng khỏe tăng lên, nhưng mật độ tinh trùng không tăng. Còn Merino G. và cs. [133] đã sử dụng Pentoxifyllin với liều 1200mg/ngày trong 6 tháng thấy nồng độ các hormon hướng sinh dục, thể tích tinh dịch cũng như số lượng tinh trùng, khả năng sống và hình thái của các tinh trùng không thay đổi trước và sau điều trị. Nhưng tỷ lệ các tinh trùng khỏe đã tăng lên một cách rõ rệt sau 3- 6 tháng điều trị (từ 25,5% tăng lên 35,5%- 42,0% với $p < 0,001$). Các tác giả cho rằng Pentoxifyllin có thể ứng dụng để điều trị vô sinh nam.

- Indometacin: một số tác giả cho rằng Prostaglandin đã ức chế sự sinh tinh, do đó có thể dùng Indomethacin điều trị với mục đích ức chế Prostaglandin nội sinh. Barkey J. [49] thấy kết quả điều trị vô sinh nam bằng Indometacin với liều 50mg và 75mg/ngày trong 60 ngày chưa rõ ràng.

- Glutathion: Lenzi A. và cs. [121] đã dùng Glutathion (600mg/ngày tiêm tĩnh mạch 2 tháng) để điều trị 11 bệnh nhân vô sinh nam thấy sau 30- 60 ngày điều trị số tinh trùng khỏe đã tăng lên rõ rệt. Theo các tác giả, có thể ứng dụng Glutathion để điều trị các trường hợp vô sinh nam.

- Arginin: nếu dùng Arginin điều trị củng cố thêm với các thuốc nói trên, có thể làm tốt hơn chất lượng của quá trình sinh tinh [32], [155]. Theo Scibona M. và cs. [155], L- arginina HCl có thể cải thiện khả năng chuyển động của tinh trùng mà không hề có tác dụng phụ nào. Lewin A. và nhiều tác giả khác

[46], [122], [127] cho rằng coenzym Q10 cũng có tác dụng làm tăng khả năng di động của tinh trùng.

Ngoài các phương pháp điều trị ở trên, nếu bệnh nhân bị SGTT do các căn nguyên đặc hiệu thì cần phải có các biện pháp điều trị chuyên biệt như sử dụng tinh chất tuyến giáp trong trường hợp suy giáp [145], sử dụng glucocorticoid trong trường hợp quá sản tuyến thượng thận [69], [168]...

1.1.4.2. Điều trị ngoại khoa

Trong một số bệnh gây ảnh hưởng tới đời sống tinh trùng cần phải tiến hành phẫu thuật như [115], [137], [161]:

- Giãn tĩnh mạch thừng tinh bằng phương pháp Ivanissevich 1 và 2.
- Tinh hoàn trong ổ bụng hoặc tinh hoàn không xuống bìu.
- Nước màng tinh hoàn hoặc thoát vị bẹn.

Như vậy, theo Kobayashi T. [116], có khoảng 90% bệnh nhân vô sinh nam có giảm chất lượng, số lượng tinh trùng và đa số là do các rối loạn tự phát về quá trình sinh tạo tinh trùng. Hiện nay, mặc dù đã có nhiều được phẩm để kích thích quá trình tạo tinh trùng nhưng hiệu quả điều trị còn tản mạn theo từng nguyên nhân. Do đó, để điều trị cho các bệnh nhân vô sinh, người ta chú ý nhiều tới phương pháp hỗ trợ sinh sản [69]. Nhưng để phương pháp này đạt hiệu quả cao và được chấp nhận rộng rãi trong cộng đồng còn phụ thuộc vào nhiều điều kiện: trình độ phát triển y học, quan niệm xã hội, tôn giáo...

1.2. QUAN NIỆM CỦA Y HỌC CỔ TRUYỀN VỀ TINH, HỆ SINH DỤC, SUY GIẢM TINH TRÙNG VÀ PHƯƠNG PHÁP ĐIỀU TRỊ

1.2.1. Tinh theo y học cổ truyền

Lý luận của y học cổ truyền (YHCT) cho rằng tinh là vật chất cấu tạo nên cơ thể và dinh dưỡng cơ thể. Trong quá trình phát triển cơ thể, tinh luôn luôn bị tiêu hao và cũng thường xuyên được bổ sung để duy trì hoạt động sống

[182]. Theo YHCT, có hai loại tinh: tinh sinh dục (tinh tiên thiên) là “vật chất cấu tạo nên cơ thể” và tinh dinh dưỡng (tinh hậu thiên) là “vật chất nuôi dưỡng cơ thể” [31], [182].

*** *Tinh tiên thiên (tinh sinh dục)***

Tinh tiên thiên là loại tinh có được trong sự giao hợp của nam nữ, nhờ loại tinh này mà bảo đảm sự sinh tồn của nòi giống. Đó là vật chất bất nguồn từ thế hệ trước, nên được gọi là “Tinh tiên thiên” hay “ Nguyên tinh” hoặc “Chân tinh”.

Người xưa thấy rằng thứ “tinh này của nam và nữ hợp với nhau để cấu tạo nên cơ thể, là vật chất bắt đầu của mệnh sống”. Cho nên, thiên Bản thân, sách Linh khu nói: “Cái cùng đến với sự sống gọi là tinh”. Loại tinh này được nuôi dưỡng và ấp ủ khi bào thai mới là một mầm sống. Tinh tiên thiên là mầm mống vật chất cơ bản, cấu thành nên tất cả các cơ quan trong cơ thể, cho nên được gọi là chân âm và là cơ sở vật chất của nguyên khí toàn thân nên gọi là nguyên âm [31], [182].

*** *Tinh hậu thiên quan hệ mật thiết với tinh tiên thiên***

Tinh hậu thiên là vật chất tinh hoa có nguồn gốc từ thức ăn do vị thu nạp nhờ tỳ vận hoá để các nội tạng hấp thu trong quá trình hoạt động. Tinh hậu thiên là vật chất nuôi dưỡng cơ thể, làm cơ sở cho sinh mạng tồn tại và hoạt động, do đó được gọi là tinh dinh dưỡng [31], [182].

Trong suốt quá trình sống và hoạt động của cơ thể, tinh hậu thiên có nhiệm vụ nuôi dưỡng và hỗ trợ tiên thiên để duy trì nòi giống. Theo Hải Thượng Lãn Ông, con người lúc mới phôi thai bắt nguồn từ tinh huyết, lúc đã sinh ra là nhờ đồ ăn dinh dưỡng [21].

Tinh hậu thiên có được là nhờ công năng của nội tạng vận hoá thức ăn. Nhưng để cấu tạo nên nội tạng phải nhờ ở tinh tiên thiên. Suy cho cùng, để có được tinh dinh dưỡng, trước hết phải có Tinh tiên thiên. Mặt khác, tỳ vị là bể chứa của thức ăn và phải nhờ “chân dương”, “chân hỏa” trong thận làm cho

ngẫu như thức ăn. Như vậy, “bể chứa cơm nước tất phải nhờ tiên thiên làm chủ, mà bể chứa tinh huyết phải nhờ hậu thiên bồi dưỡng”. Nói cách khác: “không có tinh huyết thì lấy gì xây dựng được cơ sở cho hình hài, không có thủy cốc thì lấy gì xây dựng sức mạnh cho hình thể” [21]. Tinh tiên thiên và tinh hậu thiên tuy là hai loại nhưng giữa chúng có một mối quan hệ mật thiết và tương hỗ.

1.2.2. Thận và mệnh môn

1.2.2.1. Thận

Theo lý luận của YHCT, thận nằm ở vùng lưng, bên phải một quả, bên trái một quả. Trong thiên Mạch yếu tinh vi luận- sách Tố vấn nói: “lưng là phủ của thận”. Thận giữ nhiều chức năng cực kỳ quan trọng trong hoạt động sống của cơ thể, trong đó có những chức năng trọng yếu của hệ sinh dục [182].

** Thận tàng tinh, chủ về phát dục và sinh thực:*

YHCT cho rằng tinh luôn luôn được lưu chuyển giữa ngũ tạng, lục phủ và thận là nơi tàng chứa tinh. Trong cuốn Y hải Câu nguyên, Hải Thượng Lãn Ông nói: “thận là nơi đô hội, chỗ chứa giữ tinh. Thận là cái bể của tinh, đó là khi 5 tạng đầy đủ mới tiết ra mà đưa về thận, nghĩa là tạng thận hội hợp tinh hoa của năm tạng mà chứa giữ lấy” [25]. Trong thiên Chân luận, sách Tố vấn nói: “thận chủ thủy, nhận lấy tinh của ngũ tạng, lục phủ mà tàng chứa lại”. Có thể nói, thận tàng tinh bao gồm hai phương diện, một là tàng chứa tinh của ngũ tạng lục phủ, hai là tàng chứa tinh của bộ phận sinh dục [10].

Tinh của bộ phận sinh dục tức là tinh của nam nữ giao hợp, là chất cơ bản nhất để làm cho sự sinh dục của loài người được phồn thịnh. Thứ tinh này do tinh khí tiên thiên kết hợp với tinh khí ngũ tạng của hậu thiên chuyển hoá mà thành ra rồi chứa đựng và bài tiết ra. Khi người ta phát triển đến giai đoạn dậy thì, tinh khí tự nhiên đầy đủ mà có thể có tác dụng sinh đẻ. Như thiên “Thượng cổ thiên chân luận” sách “Tố vấn” nói: “con gái bảy tuổi, thận khí thịnh, răng thay, tóc mọc dài, 14 tuổi thiên quý đến, mạch nhâm thông, mạch

thái xung thịnh, lúc đó thấy kinh nguyệt cho nên có thể có con, 21 tuổi thận khí đầy đủ cho nên răng hàm mọc lên mà thân thể lớn mạnh hết mức, 49 tuổi mạch nhâm kém, mạch thái xung yếu, thiên quý cạn hết, kinh nguyệt không còn, cho nên thân thể yếu đuối mà không có con nữa. Con trai tám tuổi, thận khí thực, tóc tốt răng thay, 16 tuổi thận khí thịnh, thiên quý đến, tinh khí đầy mà có thể tiết ra, âm dương hoà, cho nên có thể có con, 24 tuổi thận khí điều hoà, gân cốt cứng mạnh, răng hàm mọc ra mà thân thể lớn mạnh hết mức... 40 tuổi, thận khí suy kém, tóc rụng, răng khô... 56 tuổi can khí suy yếu, gân mạch kém hoạt động, thiên quý khô cạn, tinh khí cũng ít, thận tạng suy yếu, thân thể hao mòn, 64 tuổi thì răng tóc rụng, bấy giờ ngũ tạng đã suy yếu, gân xương rũ rời, thiên quý cạn hết, cho nên râu tóc bạc, người nặng nề, đi đứng không vững mà không có con nữa". Lại nói: "cũng có người tuổi già mà vẫn có con, đó là người bẩm thụ tinh lực khác thường, khí huyết lưu thông mà thận khí hữu dư". Theo đoạn kinh văn trên là có thể biết được sự sinh ra tinh khí, thiên quý và toàn bộ quá trình sinh trưởng phát dục của người ta là có liên quan mật thiết với thận khí. Căn cứ vào đó ta càng hiểu rõ thêm ý nghĩa câu: "thận là nguồn gốc của tiên thiên" [10], [25], [182].

Thận không chỉ tàng trữ tinh đơn thuần, mà qua công năng của nó, tinh có thể hoá khí, khí do thận tinh hoá ra gọi là thận khí. Tinh khí của thận mạnh hay yếu sẽ quan hệ mật thiết đến khả năng sinh thực cũng như khả năng sinh trưởng và phát dục của cơ thể. Khi con người bắt đầu sinh ra, theo thời gian, tinh khí của thận dần dần mạnh lên. Khi đứa trẻ thay răng thì tốc độ phát triển được đẩy nhanh. Đến tuổi dậy thì, tinh khí của thận bắt đầu đầy đủ, cơ thể phát dục, người ta gọi là "thiên quý". Với nam là sản sinh ra tinh trùng, với nữ bắt đầu có kinh nguyệt, giới tính cũng được hình thành rõ rệt [10], [27], [182].

** Thận chủ cốt, tủy, thông với não:*

Theo YHCT, chức năng của thận, tinh liên hệ gắn bó với não: thận tàng tinh, tinh có thể sinh ra tủy. YHCT phân biệt cốt tủy và bối tủy. Cốt tủy chứa

trong khoang rỗng của xương, có tác dụng nuôi dưỡng xương cốt (tủy xương), cho nên thiên Tuyên minh ngũ khí, sách Tố vấn nói: "thận chủ cốt" và "thận sinh cốt tủy". Ví như những trẻ bẩm thụ tiên thiên bất túc thì thóp chậm liền, xương mềm... người già thận tinh hư hao, thì lưng đau gối mỏi [182].

Bối tủy là tủy nằm trong cột sống (tủy sống), trên thông với não. Não, theo YHCT là do tủy ngưng lại mà thành. Theo sách Linh khu, "não là bể của tủy". Chương 38, thiên thứ 7, sách Y hải Cầu nguyên đã nói: "người mới kết thai trước tiên sinh hai quả thận, thận chứa tinh, chủ xương, xương hoà mà tinh thành. Tinh thành thời não, tủy mới sinh" [21]. Điều này, chứng tỏ, thận với não có quan hệ thông nhau, mức độ thịnh suy của tinh khí chứa ở thận ảnh hưởng trực tiếp đến công năng của não. Do vậy, người sắc dục quá độ, thận tinh suy yếu, tinh hư, tủy ít mà thấy các chứng tinh thần mỏi mệt, mất ngủ, hay quên [182].

1.2.2.2. Mệnh môn

Lý luận YHCT cho rằng Mệnh môn là một bộ phận rất quan trọng trong cơ thể. Thuyết "Mệnh môn" được phát sinh từ đời Tần Việt Nhân. Điều 36, sách Nạn kinh nói: "thận có hai quả, nhưng không phải là thận cả. Bên tả gọi là thận, bên hữu gọi là Mệnh môn, là nơi tàng nạp, duy hệ nguyên khí. Con trai thì chứa đựng tinh khí, con gái thì ràng giữ bào cung" [22], [25].

Theo Lý Thời Trân, "Mệnh môn là một vật chất chứa đựng tinh dịch, giữ vững bào cung. Thể chất nó không phải là mỡ, không phải là thịt, có màng trắng bao bọc ở giáp đốt sống lưng thứ 7 kể từ dưới lên vào khoảng giữa hai quả thận, trên thông lên tâm phế, có đường thông lên não. Nó là gốc sinh mệnh, là chủ tướng hỏa, là kho của tinh khí. Loài người và vật đều có, nhân vật hoá sinh đều ở đấy mà ra. Khi nam nữ giao cấu phải bẩm thụ thứ chân hỏa mệnh môn ấy mới kết thành thai, cho nên người ta thọ yếu đều gốc ở đấy" [theo 19]. Còn theo Hải Thượng Lãn Ông thì "ở giữa khoảng 2 quả thận có một điểm chân dương gọi là Mệnh môn, là nơi tàng nạp tướng hỏa. Người ta

khi bẩm sinh ra cơ quan cốt ở một điểm tướng hỏa Mệnh môn ấy... Khi trai gái giao cấu, trước hết hỏa hội, rồi sau tinh mới tụ... Người ta sinh ra trước hết có Mệnh môn hỏa, nếu không có một điểm hỏa khí tiên thiên ấy thì không thành hình thể gì cả” [22], [25].

Đường Tôn Hải cho rằng “vị trí thận ở giáp hai bên xương sống, nơi cuống thận tức là Mệnh môn, nó là gốc của Tam tiêu. Từ cuống thận ra có ba đường, một đường là khí quản trên thông lên đến mũi để hấp khí trời, dưới thông vào đan điền tức là nguồn của sinh khí, một đường là niệu khiêu thông bàng quang, một đường thông xương sống trong có khiêu thông vào tích tủy, hoá sinh tinh khí, đấy gọi là Mệnh môn, chủ về phần dương khí làm căn nguyên cho sinh mạng con người... Mệnh môn thông xuống đan điền sinh ra bào cung, tinh thất là nơi chứa đựng tinh khí” [25].

Như vậy, Mệnh môn có quan hệ chặt chẽ với thận, là bộ phận rất quan trọng của cơ thể. Thận là tạng thuộc thủy, chủ việc tàng tinh, tinh là nguyên âm, là chân thủy tiên thiên. Mệnh môn là chỗ liên quan tới nguyên khí nên gọi là nguyên dương, là chân hỏa tiên thiên. Quan hệ giữa thận và Mệnh môn là quan hệ “âm dương hổ căn, thủy hỏa tương tế” [31].

1.2.3. Quan niệm của y học cổ truyền về suy giảm tinh trùng

Trong lý luận của YHCT cho đến nay, SGTG chưa có bệnh danh riêng. Căn cứ vào y văn cổ, SGTG được quy vào phạm vi chứng “hư lao” [182].

Trong “Bệnh nguyên hậu luận”, mục chứng hậu: “Hư lao thiếu tinh” có viết: “thận chủ cốt tủy mà tàng tinh, hư lao thì thận khí hư nhược cho nên tinh thiếu” và “bệnh này do hư lao thương thận dẫn đến” [182], [183]. Theo Trần Thanh Sĩ, “khi nam tử xuất tinh, tinh chỉ có một, hai giọt, những người như vậy thì cũng không có khả năng sinh con vì lượng tinh ít. Tuy bệnh thuộc tiên thiên nhưng do hư lao mà thành” [183].

Ngày nay, YHCT dựa trên kinh nghiệm của các cổ nhân đã có những nghiên cứu hệ thống về nguyên nhân cơ chế của bệnh này. Quy nạp lại thì

nguyên nhân cơ chế của chứng SGTT theo YHCT, có thể diễn giải như sau: tiên thiên bất túc, hậu thiên ăn uống không điều hoà làm cho nguồn sinh hoá của thận tinh suy giảm hoặc do bởi phòng lao quá độ đưa đến tiêu dịch tổn tinh. Cũng có một số y gia cho rằng trên nền thận hư còn có biểu hiện của huyết ứ và đã vận dụng điều trị bằng pháp bổ thận, hoạt huyết khứ ứ mà đạt được hiệu quả. Cũng có những tác giả nêu lên nguyên nhân bởi thích ăn thức ăn nhiều dầu, mỡ hoặc cảm thụ tà của thấp nhiệt hoặc kim hãm phóng tinh.... dẫn đến thấp nhiệt ôn kết mà thành bệnh, phía dưới thì nhiều can, thận khiến tinh dịch bị uất bế mà làm lượng tinh ít.

1.2.3.1. Hư chứng

** Thể Thận khí hư nhược:*

Thể này do tiên thiên bẩm thụ không đầy đủ hoặc do phòng dục quá độ, làm thận tinh hao tổn nhiều. Theo Hải Thượng Lãn Ông, thận nhược vì sắc dục thì hại tinh. Ngoài ra, ngũ lao, thất thương, bệnh lâu cũng hại tới thận [22], [183], [184]. Sự sinh ra tinh khí thiên quý và toàn bộ sự sinh trưởng, phát dục của con người có liên quan mật thiết với thận khí. Mệnh môn hỏa có quan hệ trực tiếp đến cơ năng của bộ máy sinh dục [10]. Chính vì vậy, thận âm hư hoặc mệnh môn suy vi sẽ gây ra chứng SGTT. Biểu hiện bệnh trên lâm sàng có thể như sau:

- Thể Thận âm hư: tinh trùng ít, có thể lượng tinh dịch cũng ít, thiếu năng sinh dục. Ngoài ra, vầng đầu, ù tai, hay quên, ngũ tâm phiền nhiệt, mệt mỏi. Lưng đau, gối mỏi, đại tiện khô táo, nước tiểu vàng, khát nước, hay ra mồ hôi trộm. Mạch tế sắc, chất lưỡi đỏ, rêu mỏng [184], [186], [190].

- Thể Mệnh môn hỏa suy: liệt dương, xuất tinh sớm, chất lượng tinh trùng kém, tinh trùng có thể chết nhiều, có khi gặp số lượng ít, sắc mặt trắng bệch hoặc ám tối, sợ rét, chân tay lạnh, lưng gối mỏi mềm, tinh thần mệt mỏi, mất sức. Tiểu tiện trong, dài, phân nát. Mạch trầm tế hoặc trầm trì, chất lưỡi nhợt, rêu trắng [184], [185], [190].

** Thể Khí huyết lưỡng hư (Tỳ hư tinh tổn):*

Thể này thường do suy nghĩ quá độ, lao động quá sức dẫn đến mệt mỏi, làm thương tổn tâm tỳ, âm dương đều hư, khí huyết suy cạn [183], [184]. Hải Thượng Lãn Ông cho rằng “lo nghĩ làm hại nặng hơn phòng dục vì lo nghĩ tổn thương tỳ hại đến huyết, phòng dục tổn thương thận hại đến tinh. Nhưng huyết sinh ra tinh, lo nghĩ quá thì gốc tinh bị tổn thương, hại càng nặng. Theo ông, lao tâm gây tổn hại tinh gọi là “thất tinh”. Ăn uống thiếu thốn cũng là nguyên nhân gây ra bệnh này: “vị mạnh thì thần đầy đủ mà tinh khí vượng, vị bại thì tinh tổn thương mà dương sự suy yếu” [22].

Ngoài ra, do bệnh lâu, cơ thể suy nhược, mệt mỏi quá làm tổn thương tỳ, hoặc do thận dương không đầy đủ, mệnh môn suy vi, không thể ôn ấm tỳ dương, tỳ thận dương hư không vận hoá được thủy cốc, hậu thiên mất điều hoà, tinh chất thức ăn không có để hoá sinh khí huyết dẫn đến thận tinh suy yếu [21], [31], [184], [190].

Biểu hiện của tỳ hư tinh tổn, khí huyết lưỡng hư là tinh trùng ít, tinh thần mệt mỏi, sắc mặt vàng úa, mất sức, đầu vãng, mắt hoa, đêm ngủ không yên, ăn kém, luôn có cảm giác đầy trướng bụng. Đại tiện nát, chất lưỡi bệu, nhớt, có vết hằn răng, rêu lưỡi trắng, nhuận. Mạch tế, sắc mà vô lực [184], [185] [190].

** Thể Can uất khí trệ huyết ứ:*

Can tàng huyết, chủ sơ tiết. Do nguyên vọng, tình cảm không thoải mái, uất nộ, thương tổn can. Can khí uất, mất khả năng sơ tiết, làm gốc gân lỏng mềm, khí trệ huyết ứ, kinh mạch ngăn trở, ảnh hưởng đến thận tinh hoá sinh [184], [190].

Thể này có các biểu hiện trên lâm sàng là tinh trùng yếu, chết nhiều, hay nhói đau tinh hoàn, có thể gặp giãn tĩnh mạch thừng tinh hoặc giãn tĩnh mạch bìu. Có thể bị bất lực, ngực, sườn, chướng, đầy tức, hay cáu gắt. Chất lưỡi tối, có chấm ứ huyết. Mạch huyền sáp hoặc huyền khẩn [187], [188].

1.2.3.2. Thực chứng (đàm thấp- ứ trệ, thấp nhiệt hạ trứ)

Thể này thường do ăn quá nhiều đồ béo, ngọt, uống quá nhiều rượu làm tỳ vị bị tổn thương sinh ra đàm trệ. Ăn ở, sinh hoạt không thận trọng nhiễm phải thấp nhiệt, ôn kết, ứ trệ ngoài thận, ngăn trở dương kinh (từng bị quai bị), dịch độc Thiếu dương đưa xuống Quyết âm hoặc bản thân Quyết âm bị thấp nhiệt (viêm nhiễm sinh dục) mà thành “tử ung”. Tử ung tuy khỏi, dư độc lưu lại làm ảnh hưởng tới sinh tinh [183], [184], [190].

Biểu hiện lâm sàng của thể này là tinh trùng chết quá nhiều, số lượng tinh trùng có thể ít, tiểu tiện đỏ, cảm giác nóng rát niệu đạo khi tiểu tiện hoặc khi phóng tinh. Có thể đau, tức, trướng ở hội âm hoặc tinh hoàn. Ở niệu đạo, có thể chảy ra chất tiết trắng, bụng dưới tức mỗi. Đầu vầng, miệng khô, đắng, người nóng mết mà không muốn uống nước. Đại tiện táo, kết, rêu lưỡi vàng, nhòn, chất đỏ. Mạch huyền hoạt hoặc nhu sắc [186], [189].

1.2.4. Tình hình điều trị suy giảm tinh trùng theo y học cổ truyền

Vấn đề điều trị SGTT đã được YHCT cổ truyền chú ý từ lâu và ngày càng được tập trung nghiên cứu sâu thêm.

Từ đời Đường, Tôn Tử Mạc đã nêu một chuyên phương để điều trị SGTT trong “Bị cấp thiên kim yếu phương”, đó là “Tinh tử tán”. Sau đó, Trần Thanh Sĩ đã sử dụng bài “Sinh tử dục tảo đan” để điều trị cho những “nam tử xuất tinh chỉ có một, hai giọt” [183]. Còn Hải Thượng Lãn Ông thì khuyên dùng bài “Bát vị” hoặc “Lục vị” lâu dài có thể có con [22].

Ngày nay, kế thừa những kinh nghiệm của người xưa và kết hợp với y học hiện đại, nền YHCT đã nghiên cứu, hoàn thiện về các mặt lý, pháp, phương, được nhằm điều trị chứng bệnh này theo biện chứng luận trị, nhưng cũng không bỏ qua việc nghiên cứu tổng kết các bài thuốc kinh nghiệm, cũng như châm cứu, ăn uống trị liệu hay điều dưỡng tinh thần....

Ở Trung Quốc, trải qua nhiều năm nghiên cứu, YHCT Trung Quốc đã đạt được những tiến bộ đáng kể trong việc điều trị chứng bệnh SGTT cả về

mặt lý luận lẫn thực tiễn lâm sàng. Họ đã bước qua thời kỳ khởi dựng các chuyên khoa nam học ở mỗi viện Trung y mà đầu tiên là Viện Trung y Thượng Hải [183].

Ở Việt Nam, từ những năm 1971- 1973, Bành Văn Khiếu và cs. [15] đã sử dụng bài thuốc “Kim tảo cố tinh” và “Thất bảo gia vị” để điều trị cho 45 trường hợp SGTG và đạt kết quả tới 80,0%. Cùng thời gian này, Viện Quân y Phòng không - Không quân đã nghiên cứu áp dụng thuốc nam kết hợp với điều dưỡng nghỉ ngơi để điều trị cho 16 bệnh nhân SGTG có thiếu năng sinh dục và đạt kết quả 100,0% [29].

Ngoài ra, ở nước ta, cũng có nhiều công trình nghiên cứu về tác dụng dược lý của các cây cỏ lên chức năng sinh dục. Năm 1982, Nguyễn Thị Hiền và cs. [9] đã nghiên cứu tác dụng nội tiết của Thanh hao và thấy tác dụng kiểu hormon sinh dục nam của Thanh hao giống như tác dụng của testosterone. Theo Phạm Duy Mai và cs. [18], Ba kích có tác dụng làm tăng khả năng giao hợp, nhưng không làm biến đổi tinh dịch đồ. Trên thực nghiệm, tác giả thấy, bản thân Ba kích không có tác dụng androgen, nhưng có tác dụng tăng cường hoạt lực của androgen và tăng tiết androgen. Gần đây, Đỗ Trung Đàm và cs. [5] đã đánh giá tác dụng hướng sinh dục của Củ mài trên động vật thực nghiệm và cho thấy Củ mài có tác dụng làm tăng trọng lượng tinh hoàn và túi tinh.

*** Một số bài thuốc điều trị suy giảm tình trùng theo từng thể**

- *Thể Thận tinh tổn hư*: có thể dùng các bài “Ngũ tử diễm tông hoàn” hợp với “Giác lộc nhị tiên cao” gia giảm, “Tri bá địa hoàng thang” gia giảm, “Ích tinh xung tễ”, hoặc “Tán dục đan” [183], [184], [186], [188].

- *Thể Mệnh môn suy vi*: có thể chọn các bài “Kim quỳ thận khí hoàn” gia giảm, “Nhị liên thập tử thang”, “Hữu quy hoàn” gia giảm, “Tán dục đan” hoặc “Ngũ tử diễm tông hoàn” [183], [184], [185].

- *Thể Khí huyết lưỡng hư*: có thể dùng các bài “Nhân sâm kiện tỳ hoàn”, “Dị công tán”, “Bổ trung ích khí thang”, “Thập toàn đại bổ” hoặc “Bát trân thang” [183], [184], [185].

- *Thể Khí trệ huyết ú*: có thể chọn các bài “Huyết phủ trục ú thang” hợp “Tiêu dao tán”, “Đan sâm ẩm” gia giảm, “Thiếu phúc trục ú thang” hoặc “Hoạt huyết chung tử thang” [183], [184], [187], [188].

-. *Thể Đàm thấp ú trở, thấp nhiệt hạ trứ*: có thể dùng các bài “Long đởm tả can thang”, “Tỳ giải phân thanh ẩm” gia giảm, “Hương sa lục quân thang” hoặc “Bát chính tán” [183], [184], [186], [188].

Ngoài việc uống thuốc, còn có thể kết hợp châm cứu, ăn uống, điều dưỡng cơ thể và tinh thần, tập luyện thể lực và rèn luyện lối sống vệ sinh lành mạnh. Như vậy, phải tổng hợp nhiều phương pháp, mới có thể đạt được hiệu quả cao trong điều trị SGTT [183], [184], [190].

1.2.5. Giới thiệu bài thuốc sinh tinh thang.

Bài thuốc Sinh tinh thang thực chất là bài “Tứ quân Bát vị hợp tễ gia vị” gồm 2 bài thuốc cổ phương “Tứ quân tử thang” và “Bát vị quốc phụ” kết hợp lại và gia giảm một số vị. Bài thuốc này được giới thiệu trong “Thiên gia diệu phương” để điều trị chứng SGTT [30].

Các vị thuốc trong bài gồm có:

- *Bạch thược*: tên khoa học là *Paeoniae Lactiflorae* Pall., *Ranunculaceae* (họ Mao lương); vị đắng, chua, hơi hàn vào 3 kinh can, tỳ và phế. Có tác dụng tả can hỏa, nhuận can, chỉ thống, dưỡng huyết, chuyên vào phần huyết tỳ kinh mà bổ hư lao, liễm âm, lợi tiểu, an thần [11], [17], [22].

- *Trạch tả*: tên khoa học là *Alisma plantago-aquatica* L., *Alismatis*: vị ngọt, mặn vào kinh túc thái dương và thiếu âm. Có tác dụng lợi tiểu, nuôi dưỡng thủy mới sinh, chữa tiểu tiện ra huyết, tiết tinh, tả lý, sung chướng, trừ tà thấp, chỉ khát, chữa các chứng lâm lậu, làm cho người ta có con... [17], [22].

- *Bạch linh*: tên khoa học là *Poria Cocus* Wolf., *Polyporaceae* (họ Nấm lỗ); vị ngọt, nhạt, tính bình vào 5 kinh tâm, phế, thận, tỳ và vị. Có tác dụng lợi thủy, thẩm thấp, bổ tỳ, định tâm, chữa tiểu tiện khó, thủy thũng trướng mãn, tiết tả, mất ngủ, di tinh [17].

- *Bạch truật*: tên khoa học là *Atractylodes Macrocephalae* Koidz., *Compositae* (họ Cúc); vị ngọt, đắng, tính hơi ôn vào kinh tỳ và vị. Có tác dụng kiện tỳ vị, bổ khí, hoà trung, táo thấp, hoá đờm, lợi tiểu, làm hết mồ hôi, an thai, bổ ích tân dịch, ngăn hoắc loạn [11], [17].

- *Đan bì*: tên khoa học là *Paeonia suffruticosa* Andr., *Ranunculaceae* (họ Mao lương); vị cay, đắng, hơi hàn vào kinh tâm, can, thận và tâm bào. Có tác dụng thanh huyết nhiệt, tán ứ huyết, dưỡng huyết, hoà huyết, sinh huyết [11], [17], [22].

- *Sài hồ*: tên khoa học là *Bupleurum sinense* D.C., *Apiaceae* (họ Hoa tán); vị đắng, tính hơi hàn vào 4 kinh can, đờm, tâm bào, tam tiêu. Có tác dụng tả can hỏa, trừ phiền nhiệt, đờm kết dưới tâm, tan khí ngưng huyết tụ ở các kinh. Ở tạng nó chủ về huyết, ở kinh thì chủ về khí [11], [17], [22].

- *Đương quy*: tên khoa học là *Angelicae Sinesis* Oliv., *Apiaceae* (họ Hoa tán); vị ngọt, cay, tính ôn vào 3 kinh tâm, can, tỳ. Có tác dụng bổ huyết, hoạt huyết, nhuận táo, điều huyết, thông kinh, bổ khí sinh tinh, an ngũ tạng, cường hình thể, ích thần chí [11], [17]. Ngoài ra, Đương quy có tác dụng phòng chống thiếu vitamin E, điều trị viêm xơ tổ chức xốp của ngọc hành [11].

- *Nhân sâm*: tên khoa học là *Panax ginseng* C. A. Mey., *araliaceae* (họ Ngũ gia bì); vị ngọt, hơi hàn, không độc, vị và khí ngang nhau. Có tác dụng làm tăng chuyển hoá, tăng hưng phấn vỏ thượng thận thông qua trục dưới đồi, tuyến yên, tuyến thượng thận và kích thích các hormon sinh dục. Nhân sâm được coi là thánh dược đại bổ nguyên khí... tráng dương, nuôi tinh, thần, yên hồn phách, uống nhiều thì tuyên thông. Nhân sâm cùng dùng với Bạch truật

thì bổ cho trung tiêu mà táo thấp, cùng dùng với Thục địa thì nhuận bổ, mà được Bạch linh hỗ trợ thì giúp cho hạ tiêu để bổ thận [11], [17], [22].

Nhân sâm làm tăng số lượng tinh trùng trong tinh hoàn thỏ nuôi, sức sống của tinh trùng tăng, thời gian sống ngoài cơ thể kéo dài, trọng lượng của mào tinh hoàn tăng. Dịch cất cồn Nhân sâm làm trọng lượng tuyến tiền liệt, túi tinh tăng. Nhìn chung, Nhân sâm có tác dụng như hormon kích thích tuyến sinh dục [26], [62].

- *Thục địa*: tên khoa học *Rehmanie glutinosa* Gaertn., *Scrophulariaceae* (họ Hoa mõm chó); do rễ Sinh địa chế biến thành. Thục địa có vị ngọt, hơi ôn, không độc, quy kinh can, thận. Có tác dụng bổ cho huyết suy, tư bổ cho thận thủy, đẩy xương tủy, thêm chân âm, chuyên chủ bổ sung khí của thận, kiêm chữa cả kinh can, chữa được 5 tạng tổn thương, thông mạch máu, thêm khí lực, bổ tinh huyết [11], [17], [22].

- *Hoài sơn*: tên khoa học là *Dioscoreae persimilis* Prain et Burk., *Dioscoreaceae* (họ Củ nâu); vị ngọt, tính ôn bình vào 3 kinh tâm, tỳ, thận. Có tác dụng bổ mọi chứng ngũ lao, thất thương, thêm khí lực... sáp tinh [17], [22].

- *Kỷ tử*: tên khoa học là *Lycium sinense* Mill., *Solanaceae* (họ Cà), dùng quả chín (*Fruetus*); vị đắng ngọt, khí hàn, không độc vào 3 kinh phế, can, thận. Có tác dụng bổ can thận, nhuận phế táo. Thường được dùng chữa các chứng nội thương lao tổn nặng, giữ vững tinh tủy, tráng dương, thêm tinh, mạnh âm [17], [22].

- *Cam thảo*: tên khoa học là *Glycyrrhizae uralensis* Fish., *Fabaceae* (họ Cánh bướm); vị ngọt, khí bình, không độc đi vào tỳ kinh, thăng được, giáng được, là dương trong âm. Có tác dụng giải mọi độc, bổ tam tiêu, ngăn tả, khát phiền, điều hoà các tính thuốc, bổ tỳ, hoà trung khí, nhuận phế, giải nhiệt, đuôi của nó chữa đau ở ngọc hành, dưỡng huyết, bổ huyết [11], [17], [22].

- *Phụ tử* (*Aconitum sinense* Paxt. *Ranunculaceae*): dùng củ (*Radix*), là rễ củ con của cây ô đầu được đem về chế biến cho bớt độc. Phụ tử có 3 loại là

Diêm phụ, Hắc phụ và Bạch phụ. Phụ tử có vị cay, ngọt, tính đại nhiệt, có độc vào 12 đường kinh, có tác dụng hồi dương cứu nghịch, bổ hỏa, trợ dương, trục phong hàn thấp. Vì vậy, được dùng để chữa các chứng dương hư hay suy dương, thận dương hư yếu hoặc các chứng phong hàn, tỳ thấp [17].

Như vậy, trong số các nguyên nhân gây vô sinh thì tỷ lệ vô sinh do nam giới khá cao (30,0 - 40,0% các cặp vợ chồng vô sinh). Suy giảm số lượng và chất lượng tinh trùng (90%) là nguyên nhân trực tiếp dẫn đến vô sinh nam. Hiện nay, đã có nhiều dược phẩm để kích thích quá trình tạo tinh trùng, nhưng hiệu quả điều trị còn tản mạn theo từng nguyên nhân, từng loại thuốc.

Trong lý luận của y học cổ truyền, suy giảm tinh trùng chưa có bệnh danh riêng, mà được quy vào phạm vi chứng "hư lao". Y học cổ truyền cũng đã có nhiều phương thuốc và vị thuốc khác nhau để điều trị chứng suy giảm tinh trùng ở nhiều thể khác nhau và kết quả điều trị cũng còn nhiều tranh cãi.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG, VẬT LIỆU

VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

2.1.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

Gồm 286 chuột nhắt trắng (*Mus musculus*) chủng Swiss trọng lượng 20 ± 2 gam, do Viện Vệ sinh dịch tễ trung ương cung cấp và 27 thỏ đực giống Newzealand, 6 tháng tuổi, trọng lượng 1,8- 2,2 kg do Trung tâm nghiên cứu giống dê và thỏ Ba Vì cung cấp được dùng trong các nghiên cứu sau:

- *Nghiên cứu độc tính cấp*: gồm 100 chuột nhắt trắng cả hai giống.
- *Nghiên cứu độc tính bán trường diễn và ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang đến mô học tinh hoàn thỏ*: gồm 27 thỏ đực.
- *Nghiên cứu tác dụng của thuốc Sinh tinh thang trong quá trình sinh sản của động vật*: gồm 39 chuột đực và 117 chuột cái.
- *Nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang đến nhiễm sắc thể tinh hoàn và tuỷ xương của chuột*: gồm 30 chuột đực.

Chuột và thỏ được nuôi trong điều kiện phòng thí nghiệm tại Bộ môn Dược lý, Bộ môn Y sinh học di truyền, trường Đại học Y Hà Nội và Viện Vệ sinh Dịch tễ trung ương.

2.1.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

Gồm 111 bệnh nhân được chẩn đoán là suy giảm tinh trùng theo các tiêu chuẩn dưới đây, tự nguyện hợp tác; được điều trị tại Viện Y học cổ truyền Quân đội từ tháng 11/1998 đến tháng 4/2003.

*** Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:**

- Tuổi dưới 56 tuổi.
- Được xác định là suy giảm về số lượng và chất lượng tinh trùng theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới [72].

+ Thể tích tinh dịch	: <1,5 ml
+ pH tinh dịch	: <7 hoặc > 8,2.
+ Mật độ tinh trùng / ml tinh dịch	: <20 x 10 ⁶ /ml.
+ Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh	: <25%.
+ Tỷ lệ tinh trùng sống	: <75%.
+ Tỷ lệ tinh trùng có hình thái bình thường	: <30%.
+ Số lượng bạch cầu / ml tinh dịch	: >1 x 10 ⁶ /ml.

- Nồng độ các hormon điều hoà sinh sản tinh trùng trong giới hạn sinh lý.
- Các bệnh nhân đã ngừng sử dụng các thuốc làm ảnh hưởng đến số lượng và chất lượng tinh trùng ít nhất là 75 ngày.

*** Tiêu chuẩn loại trừ.**

- Những bệnh nhân không đồng ý hợp tác.
- Những người mắc bệnh tâm thần đang điều trị.
- Những bệnh nhân đang bị nhiễm khuẩn cấp tính.
- Những bệnh nhân đang phải tiến hành các liệu pháp điều trị có ảnh hưởng đến tinh trùng (tia xạ, hoá trị liệu...).
- Những bệnh nhân đang phải sử dụng những thuốc có ảnh hưởng đến sự sinh sản tinh trùng.
- Các bệnh nhân vô tinh trùng (azoospermia) hoặc không có tinh dịch (aspermia).
- Những bệnh nhân SGTG do dị tật bẩm sinh hay mắc phải (phẫu thuật, chấn thương tinh hoàn, lao, lậu, giang mai, giãn tĩnh mạch thừng tinh...)
- Các bệnh nhân có kháng thể kháng tinh trùng (*tất cả các bệnh nhân có tinh trùng yếu đều được xét nghiệm kháng thể kháng tinh trùng tại bộ môn*

Sinh lý bệnh - Đại học Y Hà nội; nếu có kháng thể kháng tinh trùng, đều loại khỏi nhóm nghiên cứu).

- Các bệnh nhân có nồng độ hormon: LH, FSH, prolactin, estradiol, testosterone không nằm trong giới hạn sinh lý.

2.2. VẬT LIỆU NGHIÊN CỨU

Bài thuốc Sinh tinh thang được bào chế dưới dạng bột tan.

- Thành phần: mỗi thang thuốc gồm:

Thục địa	: 50g	Nhân sâm	: 20g
Hoài sơn	: 12g	Bạch truật	: 15g
Đan bì	: 10g	Cam thảo	: 05g
Trạch tả	: 10g	Đương quy	: 30g
Phụ tử chế	: 10g	Bạch thược	: 10g
Bạch linh	: 15g	Sài hồ	: 10g
		Kỷ tử	: 25g

- Bào chế, chế biến:

Các vị thuốc được bào chế tại khoa Dược, Viện Y học cổ truyền Quân đội theo tiêu chuẩn Dược điển Việt Nam III [3].

Các vị thuốc sau bào chế được đưa vào dây truyền sắc chiết thuốc tự động TN 1000 của Trung Quốc. Dung dịch thuốc thu được sẽ đun cách thủy ở nhiệt độ 100°C đến khi trở thành cao lỏng. Sau đó được sấy ở nhiệt độ 50°C trong môi trường hút ẩm liên tục đến khi khô thành bột, được sản phẩm Sinh tinh thang dạng bột tan. Sản phẩm được đóng gói trong túi giấy bạc, 7g/túi; cứ 6 túi tương đương 1 thang thuốc sắc (bằng 42g) và được đóng trong túi PE.

Khi pha bột thuốc với nước, thuốc tan được tối đa ở tỷ lệ 1,7g trong 1ml nước và thu được thể tích 1,4ml dung dịch thuốc hay 1ml dung dịch thuốc có chứa 1,21g thuốc.

2.3. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.3.1. Nghiên cứu trên thực nghiệm

2.3.1.1. Nghiên cứu độc tính cấp

Độc tính cấp LD₅₀ được xác định trên chuột nhắt trắng theo đường uống bằng phương pháp Litchfied - Wilcoxon:

- 100 chuột nhắt trắng được chia làm nhiều nhóm, mỗi nhóm 10 con.
- Cho chuột uống thuốc thử liều tăng dần từ liều tối đa không gây chết đến liều tối thiểu gây chết 100%, trong cùng một thể tích hằng định là 0,2ml dung dịch thuốc/10 g thể trọng chuột x 2 lần, cách nhau 2 giờ.
- Ghi số chuột chết trong 72 giờ và tiếp tục theo dõi tình trạng chung của chuột sau 7 ngày uống thuốc.

2.3.1.2. Xác định độc tính bán trường diễn

Vì bài thuốc đã được sử dụng từ lâu trên người, cho nên chúng tôi phải suy từ liều trên người cho các thử nghiệm độc tính, có tham khảo liều chết 50%.

- 27 thỏ đực được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm: mỗi nhóm 9 con:
 - + Nhóm đối chứng: uống dung dịch NaCl 0,9%.
 - + Nhóm uống thuốc Sinh tinh thang với liều 8,4 g/ kg thể trọng/ 24 giờ (tương đương với 2,5 lần liều dùng trên người - nếu liều trên người x hệ số 4).
 - + Nhóm uống thuốc Sinh tinh thang với liều 12,6 g/ kg thể trọng/ 24giờ (tương đương với 3,75 lần liều dùng trên người - nếu liều trên người x hệ số 4).

Các thỏ uống cùng một thể tích hằng định là 10 ml/ kg thể trọng thỏ, liên tục trong 30 ngày.

- Theo dõi các chỉ số sinh học của thỏ: cân nặng, chức năng tạo máu, gan và thận, trước, trong và sau thời gian thỏ uống thuốc.

+ Chức phận tạo máu của thỏ: máu thỏ được lấy từ buồng tim, được chống đông bằng Heparin. Chức phận tạo máu được đánh giá qua số lượng hồng cầu, bạch cầu, công thức bạch cầu và hàm lượng hemoglobin.

+ Chức năng gan được đánh giá qua hoạt độ GOT, GPT và chức năng thận được đánh giá qua hàm lượng ure, creatinin trong huyết thanh.

Xét nghiệm huyết học và hoá sinh máu được thực hiện tại Bộ môn Dược lý và Bộ môn Hoá sinh - Đại học Y Hà Nội.

- Theo dõi mô học gan, thận và tinh hoàn của thỏ sau thời gian uống thuốc:

+ Thỏ được gây chết bằng cách bơm khí vào động mạch tai thỏ.

+ Mổ thỏ, phân lập gan, thận và tinh hoàn. Các tạng này được bảo quản trong dung dịch Bouin.

Giải phẫu bệnh lý gan, thận được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh lý Bệnh viện Việt Đức.

2.3.1.3. Phương pháp nghiên cứu mô học tinh hoàn thỏ

- Kiểm tra trọng lượng tinh hoàn ngay khi mổ trước khi cho vào dung dịch Bouin.

- Cắt lấy 1/3 giữa tinh hoàn (bảo đảm lấy được cả thân và mào tinh) dúc trong parafin nóng chảy ở nhiệt độ 56°C thành từng khối riêng và đánh số thứ tự. Các khối được cắt trên máy Microtome, mỗi lát cắt dày 5 μm . Mỗi khối cắt 3 tiêu bản. Nhuộm tiêu bản bằng hematoxylin- eosin (HE):

+ Đếm số lượng ống sinh tinh, số lượng tế bào Leydig trên một đơn vị diện tích (ĐVDT) dưới kính hiển vi quang học có gắn vi mét thị kính (1 ĐVDT = 102400 μ^2). Mỗi tiêu bản đếm trên 5 ĐVDT (trên, dưới, hai bên và ở giữa) rồi lấy giá trị trung bình cho mỗi tiêu bản.

+ Đếm số lớp tế bào mầm trong mỗi ống sinh tinh dưới kính hiển vi quang học, với độ phóng đại 1000 lần. Mỗi tiêu bản đếm trên 10 ống sinh tinh, rồi lấy giá trị trung bình cho mỗi tiêu bản.

+ Quan sát và nhận xét các giai đoạn phát triển của tinh trùng, lớp màng đáy ở mỗi ống sinh tinh, các tế bào nằm ở khoảng kẽ giữa các ống sinh tinh dưới kính hiển vi quang học với độ phóng đại 1000 lần.

Xét nghiệm mô học tinh hoàn thỏ được thực hiện tại Khoa Giải phẫu bệnh lý Viện bảo vệ Sức khoẻ bà mẹ và trẻ sơ sinh (*nay là Bệnh viện phụ sản trung ương*).

2.3.1.4. Phương pháp nghiên cứu nhiễm sắc thể dòng tinh và tuỷ xương

* *Chia ngẫu nhiên 30 chuột đực* trong thí nghiệm này thành 3 nhóm, mỗi nhóm 10 con:

+ Nhóm đối chứng (không dùng thuốc): uống dung dịch NaCl 0,9% với thể tích 0,2ml/10g chuột/ngày.

+ Nhóm 1: uống thuốc Sinh tinh thang liều 16,8 g/kg thể trọng chuột/ 24 giờ. (tương đương 2 lần liều trên lâm sàng, nếu liều lâm sàng x hệ số 10)

+ Nhóm 2: uống thuốc Sinh tinh thang liều 33,6 g/kg thể trọng chuột/ 24 giờ. (tương đương 4 lần liều trên lâm sàng, nếu liều lâm sàng x hệ số 10).

* *Phân tích NST dòng tinh*: sau 30 ngày uống thuốc liên tục, mỗi chuột, phân lập 2 tinh hoàn.

- Tiêu bản nhiễm sắc thể các tế bào dòng tinh chuột nhắt trắng được làm theo phương pháp của Evans [80]. Sau khi tách tinh hoàn trong đĩa, cho vào 2ml natri citrat 2%, tách vỏ bao tinh hoàn. Gỡ rời các ống sinh tinh, chuyển sang một đĩa sạch khác. Cắt các ống sinh tinh thành các đoạn dài 1cm, dùng que vuốt dọc ống sinh tinh để lấy các tế bào tinh trong lòng ống. Dịch thu được cho vào dung dịch nhuộm tương. Để dung dịch lắng, loại bớt cặn thô, cố định rồi dàn lên tiêu bản, nhuộm. Tiêu bản thu được sẽ phân tích dưới kính hiển vi với độ phóng đại 1000 lần.

- Mỗi chuột được phân tích 50 cụm NST kỳ giữa của tinh bào I (metaphase - diakinesis) theo tiêu chuẩn quốc tế [99], [132]. Gồm:

+ Rối loạn số lượng: đa bội, lệch bội.

+ Rối loạn ghép cặp: phân tích 2 loại: thể đơn trị NST thường và thể đơn trị NST giới tính X/Y.

+ Rối loạn cấu trúc: mảnh, chuỗi, vòng ...

+ Rối loạn cụm: cả cụm NST nhạt, nát...

** Phân tích nhiễm sắc thể tuỷ xương:*

- Tiêu bản nhiễm sắc thể từ tuỷ xương chuột nhắt trắng được làm theo phương pháp của Ford [144]:

+ Mổ chuột lấy 2 xương đùi, cạo hết thịt chỉ còn phần xương sạch sẽ, cắt 2 ống xương đùi.

+ Dùng dung dịch Hanks bơm qua ống tuỷ xương đùi để lấy các tế bào tuỷ xương đang phân bào.

+ Dùng shock nhược trương để phá vỡ màng tế bào, giúp các nhiễm sắc thể trong tế bào bung ra trên một diện rộng, tạo điều kiện cho việc quan sát phân tích sau này được dễ dàng.

+ Cố định tế bào bằng carnoy. Sau đó dàn tế bào lên lam kính. Nhuộm rồi quan sát dưới kính hiển vi với độ phóng đại 1000 lần.

- Mỗi chuột thí nghiệm, phân tích 50 cụm NST kỳ giữa phân bào nguyên nhiễm (metaphase) ở tế bào tuỷ xương theo tiêu chuẩn quốc tế [98], [132] với các chỉ số sau:

+ Rối loạn số lượng NST: đa bội, lệch bội.

+ Rối loạn cấu trúc NST (2 loại: rối loạn cấu trúc nhiễm sắc thể và rối loạn cấu trúc nhiễm sắc tử): đứt, gãy, chuyển đoạn, đảo đoạn, đứt kép, nhiều tâm...

+ Rối loạn cả cụm nhiễm sắc thể: biểu hiện bằng nhiễm sắc thể không bắt màu thuốc nhuộm (nhòe hoặc nhạt) hoặc nhiễm sắc thể bị nát vụn (pulverization).

Nghiên cứu sự biến đổi nhiễm sắc thể của chuột được thực hiện tại Bộ môn Y sinh học di truyền, Đại học Y Hà Nội.

2.3.1.5. Phương pháp nghiên cứu sinh sản trên chuột

Nghiên cứu được tiến hành trên 33 chuột đực và 117 chuột cái.

- 33 chuột đực được chia ngẫu nhiên thành 3 nhóm, mỗi nhóm 11 con:

+ Nhóm đối chứng: uống dung dịch NaCl 0,9% với thể tích 0,2ml/10g chuột/ngày.

+ Nhóm 1: uống Sinh tinh thang liều 16,8 g/kg thể trọng chuột/ 24 giờ (0,168 g/ 10g chuột / 24giờ). (tương đương 2 lần liều trên lâm sàng, nếu liều lâm sàng x hệ số 10).

+ Nhóm 2: uống Sinh tinh thang liều 33,6 g/kg thể trọng chuột/24 giờ (0,336 g/10g chuột /24giờ). (tương đương 4 lần liều trên lâm sàng, nếu liều lâm sàng x hệ số 10)

- Ghép chuột: sau 30 ngày uống thuốc liên tục (*quá trình sinh tinh trùng của chuột nhất trắng là 35 ngày, trong đó 5 ngày để tinh trùng chín và di chuyển [1]*), cho ghép 1 chuột đực với 3 chuột cái trong 7 ngày. Sau khi ghép với chuột cái, ở mỗi nhóm sẽ được chia làm 2 nhóm nhỏ:

+ Nhóm 1: gồm 2/3 số chuột cái thụ thai dùng để nghiên cứu tình trạng thai chuột (*ngày thứ 14 - 15 từ khi ghép, có thể sờ nắn thấy thai chuột*).

+ Nhóm 2: gồm 1/3 số chuột cái thụ thai được nuôi cho đẻ để nghiên cứu tình trạng sinh trưởng của chuột con.

- Nghiên cứu tình trạng thai chuột:

Nhóm này gồm 2/3 số chuột cái thụ thai, sau 17 ngày sẽ mổ để quan sát và phân tích các chỉ số phôi thai theo tiêu chuẩn quốc tế [44], [51], [144] (*thời gian mang thai của chuột là 21 ngày*). Gây bất động chuột bằng cách làm tổn thương tuỷ cổ. Mổ, bộc lộ ổ bụng. Phân lập toàn bộ số thai chuột có được, giữ toàn vẹn buồng trứng cả hai bên. Quan sát buồng trứng, thai chuột bằng mắt thường và dưới kính hiển vi quang học với độ phóng đại 200 lần. Ghi nhận các chỉ số cần quan sát ngay sau khi bộc lộ thai chuột:

+ Số hoàng thể, số thai sống.

+ Số thai chết sớm (tương ứng với xảy thai ở người): trên tử cung vẫn có những thai phát triển bình thường. Ở ngày thứ 17 của quá trình phôi thai, thai chết sớm là thai không còn nhìn thấy rõ hình thái, bị thoái hoá nhiều hay ít, để lại trên tử cung một mô thoái hoá màu thâm giống như vết máu thâm. Nếu thai chết ở những giai đoạn rất sớm, thì vết tích còn lại cũng ít hơn.

+ Số thai chết muộn (tương ứng với thai chết lưu ở người): trên tử cung vẫn có những thai phát triển bình thường. Ở ngày thứ 17 của quá trình phôi

thai, thai chết muộn là thai còn nhìn thấy rõ hình thái, đã bắt đầu bị thoái hoá hay chỉ là một thai vừa chết có màu nhợt nhạt.

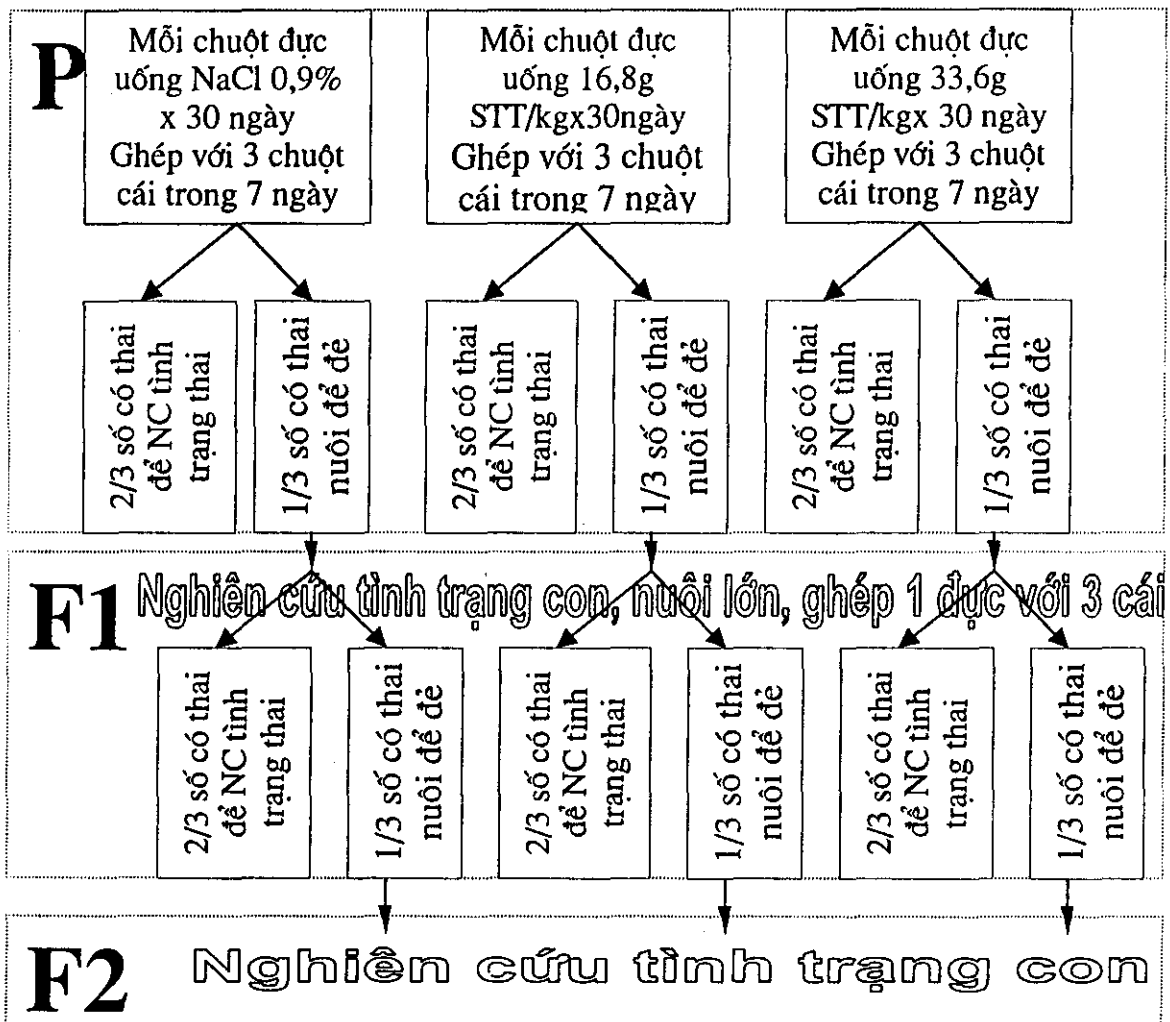
+ Mất trứng: là hiện tượng có hoàng thể nhưng không có thai tương ứng.

- Nghiên cứu tình trạng sinh trưởng của chuột con:

+ Nhóm này gồm 1/3 số chuột cái thụ thai, tiếp tục nuôi đến khi đẻ để theo dõi và phân tích số lượng con/lứa đẻ và quan sát các bất thường ở con.

+ Số chuột con F1 do P đẻ ra được nuôi lớn đến khi cân nặng 12g, tách riêng chuột đực, cái và tiếp tục nuôi đến khi trưởng thành $\approx 20g$. Sau đó ghép chuột theo quy trình ở mục trên để theo dõi thế hệ F1 mang thai F2 (tương tự như trên).

Nghiên cứu tình trạng mang thai và sinh trưởng của chuột nhất trắng, được thực hiện tại Bộ môn Y sinh học di truyền, Đại học Y Hà Nội.



Hình 2.1. Sơ đồ nghiên cứu quá trình sinh sản của chuột nhất trắng

2.3.2. Nghiên cứu trên lâm sàng

2.3.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Sử dụng phương pháp nghiên cứu tiến cứu.

- Các bệnh nhân SGTT sau khi được thăm khám y học hiện đại và y học cổ truyền, đủ tiêu chuẩn, sẽ được đưa vào diện nghiên cứu.

- Bệnh nhân được hướng dẫn uống thuốc Sinh tinh thang: mỗi ngày uống 42 g, chia 2 lần (*mỗi lần 3 gói nhỏ*), uống liên tục trong 60 ngày.

- Bệnh nhân được theo dõi ngoại trú, thăm khám lâm sàng 10 ngày/lần trong quá trình uống thuốc. Sau đợt điều trị sẽ được tái khám lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả điều trị.

2.3.2.2. Phương pháp chẩn đoán, theo dõi lâm sàng

Các bệnh nhân suy giảm tinh trùng, được khám theo một mẫu bệnh án thống nhất.

** Tiền sử:*

- Đã có thai (hoặc con) lần nào? Cách đây bao lâu?.
- Các bệnh nội khoa: quai bị, lậu, giang mai, lao sinh dục và tiết niệu, đái tháo đường.
- Các bệnh ngoại khoa: tinh hoàn ẩn, chấn thương tinh hoàn, mổ thoát vị bẹn, giãn tĩnh mạch thừng tinh, lỗ đái lệch thấp.
- Môi trường sống và làm việc: nóng, lạnh, hoá chất, khí độc, bức xạ...
- Thói quen ăn uống: nghiện rượu, hút thuốc lá...
- Đã dùng các thuốc có tác dụng làm SGTT: Cimetidin, Propranolon...
- Đã dùng thuốc điều trị vô sinh lần nào chưa? thuốc gì? liều và thời gian sử dụng.
- Đời sống tình dục: mật độ giao hợp, khả năng cương dương, tình trạng xuất tinh (di tinh, mộng tinh, xuất tinh sớm...).

** Khám lâm sàng y học hiện đại:*

- Khám toàn thân và bộ phận sinh dục.

- Cân nặng: được xác định bằng cân đồng hồ của Trung Quốc, sai số đến 0,5 kg. Đơn vị đo là kilogram (kg).

- Tần số mạch: được xác định ở mạch quay trên cổ tay trái. Đếm số mạch trong 1 phút. Đơn vị đo là nhịp/phút.

- Huyết áp động mạch: được đo bằng huyết áp kế đồng hồ của Trung Quốc. Đo ở tư thế nằm, đơn vị đo là milimet thuỷ ngân (mmHg).

- Bộ phận sinh dục: tinh hoàn, dương vật, vùng bìu, tuyến tiền liệt và túi tinh.

- Phân loại bệnh nhân SGTG:

+ Vô sinh I (nguyên phát): cặp vợ chồng chưa có thai lần nào.

+ Vô sinh II (thứ phát) : cặp vợ chồng đã có lần có thai hoặc con.

* *Phương pháp khám và chẩn đoán theo y học cổ truyền:*

Phương pháp khám: thông qua tứ chẩn: vọng (nhìn), văn (nghe, ngửi), vấn (hỏi) và thiết (sờ, nắn, xem mạch).

- Quy nạp các hội chứng bệnh theo Bát cương: biểu lý, hàn nhiệt, hư thực và âm dương.

- Quy nạp hội chứng bệnh theo tạng phủ.

+ Tâm, can, tỳ, phế, thận, tâm bào.

+ Tiểu trường, đờm, vị, đại trường, bàng quang, tam tiêu.

+ Chẩn đoán bát cương, tạng phủ.

- Phân loại các thể bệnh theo y học cổ truyền: gồm có 5 thể (bảng 2.1) [183], [184], [185], [186], [187], [189].

+ Thận âm hư.

+ Mệnh môn hỏa suy.

+ Khí huyết lưỡng hư.

+ Khí trệ huyết ứ.

+ Thấp nhiệt hạ trí.

Bảng 2.1. Phân loại bệnh nhân theo thể y học cổ truyền.

	Vọng	Văn	Vấn	Thiết	Một số nguyên nhân có thể gặp
Thận âm hư	- Người gầy - Lưỡi đỏ khô, rêu ít - Gò má đỏ	- Tiếng nói nhỏ	- Û tai, hay quên, ngủ ít. - Lưng gối đau mỏi. - Ngũ tâm phiền nhiệt.	- Mạch tế sác.	Bẩm thụ tiên thiên không đầy đủ. Sinh hoạt tình dục quá độ.
Mệnh môn hoả suy	- Sắc mặt trắng - Chết lưỡi nhợt, rêu lưỡi trắng.	- Tiếng nói nhỏ - Hơi thở yếu	- Sợ lạnh. - Đau mỏi vùng thắt lưng. - Đại tiện nát lỏng. - Đi tiểu nhiều lần.	- Mạch trầm trì, hai mạch xích vô lực.	Lao động quá sức, ăn uống nghỉ ngơi không điều độ.
Khí huyết lưỡng hư	- Sắc mặt nhợt nhạt hay úa vàng. - Lưỡi nhợt mà bệu.	- Thiếu khí, ngại nói	- Mệt mỏi, tự ra mồ hôi. - Tâm phiền, mất ngủ.	- Mạch tế nhược.	Lao động quá sức, ăn uống nghỉ ngơi không điều độ, mới ốm dậy
Khí trệ huyết ứ	- Chết lưỡi tím xẫm hoặc có ban ứ huyết.	- Tiếng nói thường - Tiếng thở khó	- Tình tình nóng nảy. - Ngực sườn có cảm giác chướng đầy.	- Mạch trầm sác.	Căng thẳng thần kinh kéo dài.
Thấp nhiệt hạ trí	- Chết lưỡi đỏ, rêu lưỡi vàng.	- Tiếng nói và hơi thở thô	- Cảm giác đau, nóng rất ở vùng hạ vị, đặc biệt khi đi tiểu. - Miệng khô đắng, không khát.	- Mạch huyền hoạt hoặc nhu sác.	Tiền sử có viêm nhiễm sinh dục tiết niệu.

2.3.2.3. Phương pháp nghiên cứu tinh dịch đồ

* *Phương pháp xét nghiệm tinh dịch đồ*: chồng của các cặp vô sinh, được hướng dẫn làm xét nghiệm tinh dịch đồ trước khi điều trị 3 lần: 2 lần tại Khoa huyết học Viện bảo vệ sức khỏe bà mẹ và trẻ sơ sinh (*để chọn lựa các bệnh nhân suy giảm tinh trùng*) và 1 lần tại Bộ môn Y sinh học di truyền, Đại học Y Hà nội (*các chỉ số tinh dịch đồ của lần xét nghiệm này được chính thức sử dụng cho nghiên cứu*); mỗi lần xét nghiệm cách nhau 7 ngày.

- Điều kiện làm tinh dịch đồ:

+ Nghỉ ngơi, không giao hợp 5 - 7 ngày.

+ Gây xuất tinh tại nơi xét nghiệm trong một buồng riêng.

+ Tinh dịch phải được lấy trực tiếp, không lấy mẫu bằng cách giao hợp rồi xuất tinh ngoài âm đạo hoặc vào bao cao su.

+ Tinh dịch đựng trong lọ vô khuẩn, để ủ ấm 37°C trong khoảng 20 - 30 phút cho đến khi hoá lỏng.

+ Đọc kết quả trong vòng 1 giờ sau khi xuất tinh.

- Xác định các chỉ số tinh dịch đồ:

+ Xác định thể tích tinh dịch bằng ống đong.

+ Xác định độ pH tinh dịch bằng giấy quỳ.

+ Xác định tỷ lệ (%) tinh trùng di động nhanh bằng soi tươi trực tiếp.

Nhỏ 20 μl tinh dịch lên phiến kính và phủ lá kính để soi tươi dưới kính hiển vi ở độ phóng đại 400 lần. Đếm tổng cộng 200 tinh trùng trên nhiều vi trường, sau đó tính phần trăm các loại di động:

▪ Tinh trùng di động nhanh ($>25 \mu\text{m}/\text{giây}$; $25 \mu\text{m} = 1/2$ chiều dài đuôi của tinh trùng).

▪ Tinh trùng di động tiến tới chậm ($5 - 25 \mu\text{m}/\text{giây}$).

▪ Tinh trùng di động nhưng không tiến tới ($<5 \mu\text{m}/\text{giây}$).

▪ Tinh trùng không di động.

+ Xác định số lượng tinh trùng bằng phương pháp đếm: tinh dịch được pha loãng bằng dung dịch NaHCO_3 5% với tỷ lệ 1/20 (cho 50 μl tinh dịch cùng với 950 μl NaHCO_3 5%) vào ống nghiệm rồi lắc đều. Nhỏ hỗn dịch trên vào buồng đếm Newbauer, đếm số lượng tinh trùng trong 1 ml tinh dịch, đếm 4 ô 4 góc, 1 ô ở giữa cộng lại và nhân với 10^6 được số lượng tinh trùng trong 1 ml tinh dịch.

+ Xác định tỷ lệ tinh trùng sống chết bằng phương pháp nhuộm Eosin / Nigrosin, xem dưới kính hiển vi và đếm ở độ phóng đại 400 lần, dùng máy đếm bách phân để đếm ta sẽ được tỷ lệ % tinh trùng sống, chết. Dưới kính hiển vi, tinh trùng sống không bắt màu thuốc nhuộm cho nên có màu trắng sáng nổi bật trên nền đen của thuốc nhuộm Nigrosin, tinh trùng chết có màu hồng vì màng của chúng bị vỡ nên ăn màu thuốc nhuộm Eosin.

+ Xác định hình thể tinh trùng bằng cách nhuộm tiêu bản theo phương pháp Papanicolaou và xem dưới kính hiển vi ở độ phóng đại 1000 lần.

* *Đánh giá kết quả tinh dịch đồ*: chúng tôi chọn phương pháp “đọc mù”, người làm xét nghiệm không biết bệnh nhân đang được nghiên cứu điều trị. Dựa vào kết quả xét nghiệm tinh dịch đồ trước điều trị để phân loại tinh trùng (bảng 2.2).

Bảng 2.2. Phân loại tinh trùng.

Phân loại tinh trùng	Số lượng tinh trùng/1ml	Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh	Tỷ lệ tinh trùng sống	Tinh trùng có hình thể bình thường
1. Tinh trùng bình thường.	$\geq 20 \times 10^6$	$\geq 25 \%$	$\geq 75 \%$	$\geq 30 \%$
2. Tinh trùng yếu.	$\geq 20 \times 10^6$	$< 25 \%$	$< 75 \%$	$\geq 30 \%$
3. Tinh trùng ít.	$< 20 \times 10^6$	$\geq 25 \%$	$\geq 75 \%$	$\geq 30 \%$
4. Tinh trùng ít và yếu.	$< 20 \times 10^6$	$< 25 \%$	$< 75 \%$	$\geq 30 \%$
5. Tinh trùng yếu và dị dạng.	$\geq 20 \times 10^6$	$< 25 \%$	$< 75 \%$	$< 30 \%$
6. Tinh trùng ít, yếu và dị dạng.	$< 20 \times 10^6$	$< 25 \%$	$< 75 \%$	$< 30 \%$

Các chỉ số tình dịch đồ được theo dõi đánh giá sau khi kết thúc điều trị và một tháng sau đó, tại Bộ môn y sinh học di truyền. Căn cứ vào sự biến đổi các chỉ số của tình dịch đồ sau điều trị để đánh giá phân loại hiệu quả điều trị: có tác dụng (tốt, khá, trung bình) và không tác dụng (kém) (bảng 2.3)

Bảng 2.3. Đánh giá phân loại kết quả sau điều trị

Chỉ số nghiên cứu	Có kết quả			Kém
	Tốt	Khá	Trung bình	
Số lượng tinh trùng (tăng thêm) ($\times 10^6/\text{ml}$)	≥ 25	≥ 15 và < 25	≥ 5 và < 15	< 5
Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh (tăng thêm) (%)	≥ 16	≥ 9 và < 16	≥ 2 và < 9	< 2
Tỷ lệ tinh trùng sống (tăng thêm) (%)	≥ 25	≥ 15 và < 5	≥ 5 và < 15	< 5
Tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường (tăng thêm) (%)	≥ 12	≥ 7 và < 12	≥ 2 và < 7	< 2

2.3.2.4. Phương pháp xét nghiệm các chỉ số huyết học và hoá sinh máu

Máu của bệnh nhân được lấy ở tĩnh mạch ngoại vi và được chống đông bằng Heparin.

- Các chỉ số huyết học:

Số lượng hồng cầu ($\times 10^{12}/\text{l}$), số lượng bạch cầu ($\times 10^9/\text{l}$) và hàm lượng huyết sắc tố toàn phần được xác định trên máy Hemacel 311 do hãng Hycel (Pháp) sản xuất.

- Các chỉ số hoá sinh máu:

+ Hoạt độ GOT, GPT được xác định theo phương pháp của Reitman - Frankel, đơn vị tính là U/lít (U/l) trên máy Reflotron của hãng Boehringer Mannheim.

+ Hàm lượng urê, creatinin được xác định theo phương pháp của Jaffe, đơn vị tính là mmol/l trên máy Reflotron của hãng Boehringer Mannheim.

Các xét nghiệm này được làm tại Khoa Xét nghiệm, Viện Y học Cổ truyền Quân đội trước và sau một đợt điều trị.

2.3.2.5. Phương pháp định lượng các hormon điều hoà sinh sản tinh trùng

- Máu của bệnh nhân được lấy ở tĩnh mạch ngoại vi. Hàm lượng các hormon: LH, FSH, testosterone, prolactin, estradiol được xác định bằng phương pháp ELISA trên máy PR 2100 của hãng Sanofi (Pháp). Hoá chất thử do hãng Human (Mỹ) cung cấp với các chỉ số hằng số sinh lý như sau:

+ LH	: 1,2 - 8,6	IU/l
+ FSH	: 10 - 40	IU/l
+ Testosterone	: 6,94 - 27,76	nmol/
+ Prolactin	: 19,93 - 443,936	mIU/l
+ Estradiol	: <40	pg/ml

- Phương pháp nghiên cứu:

+ Trước khi điều trị, bệnh nhân được lấy huyết thanh:

- Một nửa số huyết thanh này sẽ được định lượng nồng độ hormon ngay để giúp cho chẩn đoán loại trừ những trường hợp bệnh lý rối loạn hormon hướng sinh dục.

- Một nửa số huyết thanh còn lại được lưu giữ trong lạnh - 20°C, sẽ cùng được định lượng nồng độ hormon với mẫu huyết thanh lấy sau kết thúc điều trị để việc so sánh nồng độ hormon được đảm bảo trên cùng một kit thử.

+ Sau khi kết thúc điều trị, lấy huyết thanh của bệnh nhân để định lượng nồng độ các hormon nói trên, cùng kit thử với mẫu huyết thanh trước điều trị. So sánh nồng độ hormon trước và sau điều trị (chọn ngẫu nhiên khoảng 2/3 số bệnh nhân).

Định lượng nồng độ các hormon điều hoà sinh sản tinh trùng trong huyết thanh bệnh nhân được tiến hành tại Labo Trung tâm Y sinh học, trường đại học Y Hà nội.

2.3.3. Xử lý số liệu

Các số liệu được xử lý bằng chương trình SPSS 7.05

- Tính giá trị trung bình bằng công thức:

$$\bar{X} = \frac{\sum_{i=1}^m x_i n_i}{n}$$

- Kiểm định t cho nghiên cứu từng cặp được tính theo công thức:

$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{SE}$$

- Kiểm định t cho nghiên cứu hai nhóm độc lập được tính theo công thức:

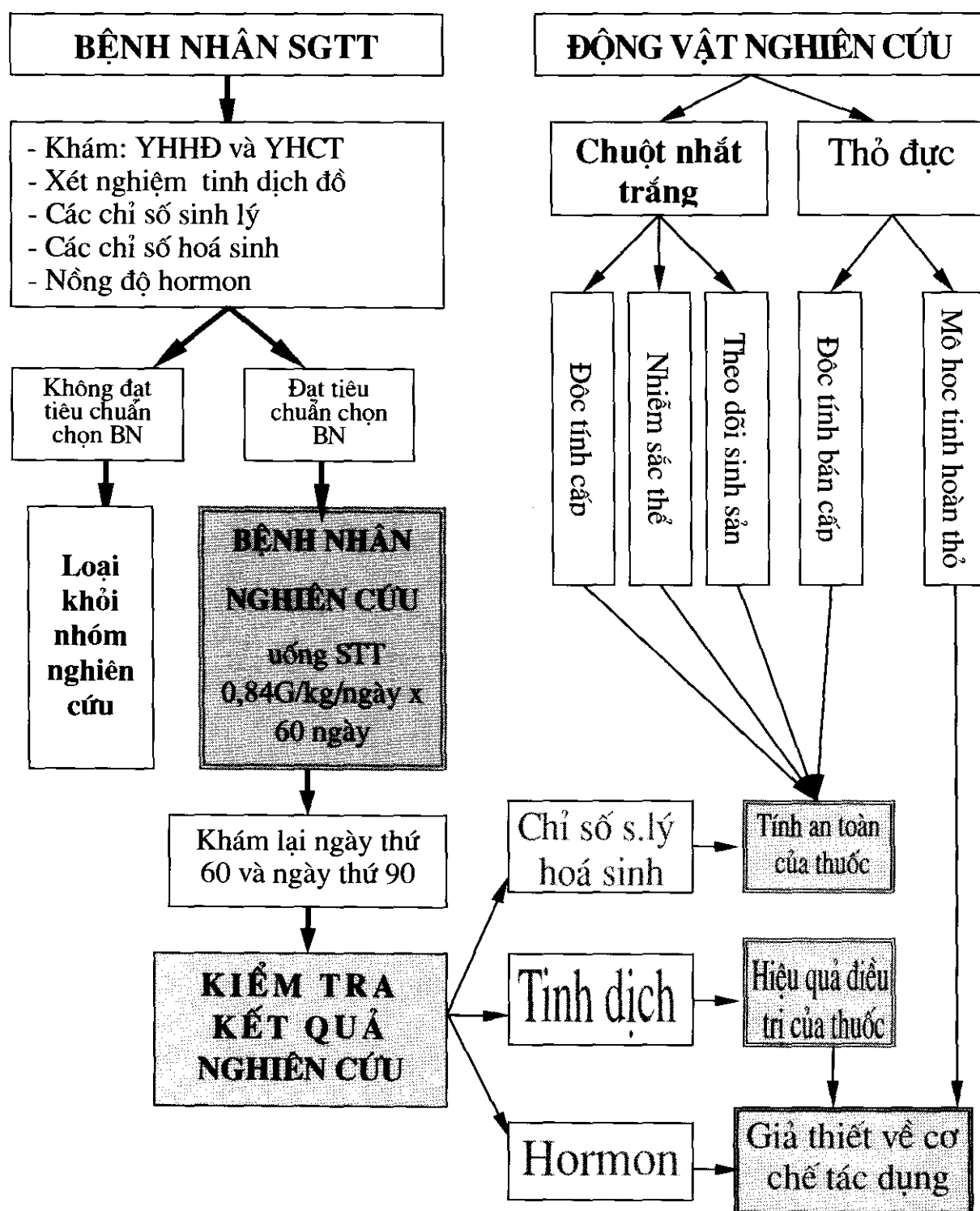
$$t = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_2}{\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2}}$$

- Hệ số tương quan R (Rho) của Spearman trong đo lường hồi quy được tính theo công thức sau:

$$R = 1 - \frac{\sigma \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

- Phương trình hồi quy: $y = B_0 \pm B_1 \cdot x$; trong đó: y là giá trị dự đoán sau điều trị, B_0 là giá trị tăng (giảm) lý thuyết khi giá trị trước điều trị ứng với gốc của trục hoành, B_1 là giá trị tăng (giảm) lý thuyết phụ thuộc giá trị trước điều trị, x là giá trị trước điều trị.

2.3.4. Mô hình nghiên cứu.



Hình 2.2 : Mô hình nghiên cứu tổng quát

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN THỰC NGHIỆM

3.1.1. Độc tính cấp

Kết quả thử độc tính cấp được thể hiện trên bảng 3.1.

Bảng 3.1. *Kết quả nghiên cứu độc tính cấp của thuốc Sinh tinh thang*

Nhóm	Số mẫu	Mức liều (g/kg)	Số chuột chết trong 72 giờ theo dõi		
			24 giờ	48 giờ	72 giờ
1	10	10	0	-	-
2	10	15	0	-	-
3	10	20	0	-	-
4	10	25	0	-	-
5	10	30	0	-	-
6	10	35	0	-	-
7	10	40	0	-	-
8	10	45	0	-	-
9	10	50	0	-	-
10	10	55	0	-	-

Cho chuột uống thuốc với liều tăng dần từ 10 g/ kg trọng lượng (tương đương 1,2 lần liều dùng trên người, nếu nhân hệ số 10) đến 55 g/ kg trọng lượng (tương đương 6,55 lần liều dùng trên người, nếu nhân hệ số 10) - liều tối đa có thể uống được - theo dõi trong 72 giờ không thấy chuột chết, *mọi chuột đều ăn uống và hoạt động bình thường*. Hay nói cách khác, trên người, dùng gấp 6 lần liều hiện dùng (0,84g/kg) cũng không có độc tính cấp. Vì vậy, chúng tôi không xác định được liều chết 50% của thuốc.

3.1.2. Độc tính bán trường diễn

3.1.2.1. Kết quả nghiên cứu một số chỉ số cân nặng, huyết học và hóa sinh máu của thỏ

Trong quá trình uống thuốc, tất cả các nhóm thỏ vẫn hoạt động, ăn uống và bài tiết bình thường.

Kết quả nghiên cứu trọng lượng, các chỉ số huyết học và hóa sinh máu đánh giá chức năng gan, thận của thỏ trong và sau 30 ngày uống thuốc Sinh tinh thang được trình bày trên các bảng 3.2 - 3.6.

Bảng 3.2. Biến đổi trọng lượng các nhóm thỏ trong và sau uống Sinh tinh thang ($\bar{X} \pm SE$).

Trọng lượng thỏ (kg)	Nhóm uống NaCl 0,9% (n= 9) (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
		Liều 8,4 g/kg (n= 9) (b)	Liều 12,6 g/kg (n= 9) (c)	
Trước điều trị (1)	1,93 ± 0,05	2,10 ± 0,06	2,01 ± 0,04	>0,05
Ngày thứ 15 (2)	2,03 ± 0,04	2,14 ± 0,06	2,11 ± 0,05	
Ngày thứ 30 (3)	2,08 ± 0,04	2,18 ± 0,04	2,15 ± 0,05	
P _{1-2,3}	>0,05			

Kết quả ở bảng 3.2 cho thấy sau 30 ngày uống thuốc, thỏ có xu hướng tăng cân ở tất cả các nhóm, nhưng biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Trọng lượng của các nhóm thỏ ở từng thời điểm nghiên cứu cũng không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Bảng 3.3. Số lượng hồng cầu và hàm lượng hemoglobin
của các nhóm thỏ trước, trong và sau uống Sinh tinh thang ($\bar{X} \pm SE$).

Chỉ số	Thời gian theo dõi	Nhóm uống NaCl 0,9% (n= 9) (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
			Liều 8,4 g/kg (n= 9) (b)	Liều 12,6 g/kg (n= 9) (c)	
Số lượng hồng cầu ($\times 10^{12}/l$)	Trước điều trị (1)	$5,2 \pm 0,10$	$5,5 \pm 0,08$	$5,3 \pm 0,09$	>0,05
	Ngày thứ 15 (2)	$5,2 \pm 0,06$	$5,2 \pm 0,08$	$4,9 \pm 0,1$	
	Ngày thứ 30 (3)	$5,3 \pm 0,07$	$5,2 \pm 0,08$	$5,2 \pm 0,09$	
	P _{1-2,3}	>0,05			
Hàm lượng Hb (g/l)	Trước điều trị (1)	$9,8 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,5$	$9,4 \pm 0,3$	>0,05
	Ngày thứ 15 (2)	$10,4 \pm 0,3$	$10,0 \pm 0,2$	$9,8 \pm 0,3$	
	Ngày thứ 30 (3)	$11,5 \pm 0,3$	$11,4 \pm 0,4$	$11,5 \pm 0,4$	
	P _{1-2,3}	>0,05			

Qua bảng 3.3 thấy số lượng hồng cầu và hàm lượng hemoglobin ở các nhóm thỏ trước, trong và sau uống thuốc, không có sự biến đổi đáng kể với $p > 0,05$. Đồng thời sự khác biệt của các chỉ số này giữa các nhóm thỏ cũng không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

Bảng 3.4. Số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu
của các nhóm thử trước và sau uống Sinh tinh thang ($\bar{X} \pm SE$).

Chỉ số	Thời gian theo dõi	Nhóm uống NaCl 0,9% (n= 9) (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
			Liều 8,4 g/kg (n= 9) (b)	Liều 12,6 g/kg (n= 9) (c)	
Số lượng bạch cầu (x 10 ⁹ /l)	Trước điều trị (1)	8,08 ± 0,20	8,42 ± 0,27	7,89 ± 0,23	>0,05
	Ngày thứ 30 (2)	7,93 ± 0,15	7,92 ± 0,19	8,05 ± 0,34	
	P ₁₋₂	>0,05			
Tỷ lệ bạch cầu lympho (%)	Trước điều trị (1)	76,3 ± 5,1	76,7 ± 8,4	78,1 ± 8,5	>0,05
	Ngày thứ 30 (2)	74,8 ± 8,1	79,1 ± 8,6	78,2 ± 8,9	
	P ₁₋₂	>0,05			
Tỷ lệ bạch cầu trung tính (%)	Trước điều trị (1)	22,7 ± 4,6	22,3 ± 7,2	21,9 ± 8,1	>0,05
	Ngày thứ 30 (2)	24,7 ± 8,6	20,3 ± 8,2	21,9 ± 8,9	
	P ₁₋₂	>0,05			
Tỷ lệ bạch cầu mono (%)	Trước điều trị (1)	2	2	1	>0,05
	Ngày thứ 30 (2)	1	2	2	
	P ₁₋₂	>0,05			

Qua bảng 3.4 thấy sau 30 ngày uống thuốc số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu của các nhóm thử không có biến đổi ($p > 0,05$). Trước và sau uống thuốc, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu giữa các nhóm thử uống thuốc và nhóm chứng cũng không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

Bảng 3.5. Hoạt độ AST và ALT của các nhóm thỏ trước, trong và sau uống Sinh tinh thang ($\bar{X} \pm SE$).

Chỉ số	Thời gian theo dõi	Nhóm uống NaCl 0,9% (n= 9) (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
			Liều 8,4 g/kg (n= 9) (b)	Liều 12,6 g/kg (n= 9) (c)	
Hoạt độ enzym AST (U/l)	Trước điều trị (1)	78,7 $\pm$ 0,7	80,4 $\pm$ 0,9	79,9 $\pm$ 0,6	>0,05
	Ngày thứ 15 (2)	81,7 $\pm$ 0,7	79,4 $\pm$ 1,1	81,8 $\pm$ 1,2	
	Ngày thứ 30 (3)	82,1 $\pm$ 0,9	82,7 $\pm$ 1,2	79,9 $\pm$ 1,0	
	P _{1-2,3}	>0,05			
Hoạt độ enzym ALT (U/l)	Trước điều trị (1)	95,2 $\pm$ 0,6	90,9 $\pm$ 0,7	96,7 $\pm$ 1,2	>0,05
	Ngày thứ 15 (2)	92,0 $\pm$ 0,7	93,7 $\pm$ 0,7	95,9 $\pm$ 1,1	
	Ngày thứ 30 (3)	95,2 $\pm$ 1,1	89,9 $\pm$ 1,2	94,8 $\pm$ 1,3	
	P _{1-2,3}	>0,05			

Các số liệu ở bảng 3.5 cho thấy trong và sau uống thuốc, hoạt độ enzym AST và ALT ở các nhóm thỏ đối chứng, uống Sinh tinh thang đều biến đổi không đáng kể ($p > 0,05$). Hoạt độ AST và ALT của các nhóm thỏ ở các thời điểm trước, trong và sau uống thuốc cũng không có sự khác biệt ($p > 0,05$).

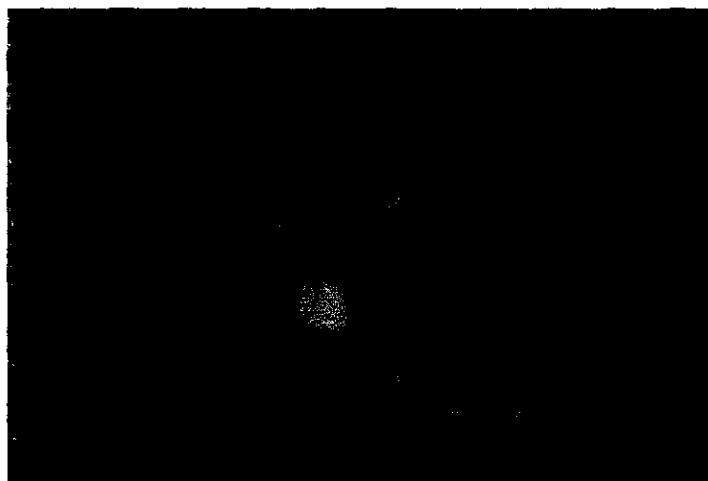
Bảng 3.6. Hàm lượng ure và creatinin của các nhóm thỏ trước, trong và sau uống Sinh tinh thang ($\bar{X} \pm SE$)

Chỉ số	Thời gian theo dõi	Nhóm uống NaCl 0,9% (n= 9) (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		$P_{a-b,c}$
			Liều 8,4 g/kg (n= 9) (b)	Liều 12,6 g/kg (n= 9) (c)	
Hàm lượng ure (mmol/l)	Trước điều trị (1)	$4,9 \pm 0,3$	$5,3 \pm 0,2$	$5,1 \pm 0,3$	>0,05
	Ngày thứ 15 (2)	$6,8 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,2$	$6,6 \pm 0,4$	
	Ngày thứ 30 (3)	$6,0 \pm 0,3$	$6,7 \pm 0,2$	$6,2 \pm 0,4$	
	$P_{1-2,3}$	>0,05			
Hàm lượng creatinin (mmol/l)	Trước điều trị (1)	$115,0 \pm 0,6$	$105,3 \pm 1,2$	$125,1 \pm 1,1$	>0,05
	Ngày thứ 15 (2)	$106,4 \pm 0,4$	$102,4 \pm 0,4$	$104,2 \pm 0,5$	
	Ngày thứ 30 (3)	$105,4 \pm 0,2$	$100,0 \pm 0,5$	$101,7 \pm 0,3$	
	$P_{1-2,3}$	>0,05			

Hàm lượng ure, creatinin ở các nhóm thỏ trước, trong và sau uống thuốc biến đổi không đáng kể ($p > 0,05$) và giữa các nhóm thỏ nghiên cứu, các chỉ số này cũng không có sự khác biệt ở các thời điểm trước, trong và sau uống thuốc ($p > 0,05$).

3.1.2.2. Kết quả nghiên cứu cấu trúc vi thể gan và thận.

Sau 30 ngày uống “Sinh tinh thang” chúng tôi tiến hành nghiên cứu hình thái cấu trúc vi thể gan và thận các nhóm thỏ dưới kính hiển vi quang học.



Ảnh 3.1. Hình ảnh gan
thỏ thuộc nhóm uống
dung dịch NaCl 0,9%
(HE x 200)

Các bè gan không thấy
thoái hoá



Ảnh 3.2. Hình ảnh gan
thỏ nhóm uống thuốc
liều 8,4g/kg
(HE x 200)

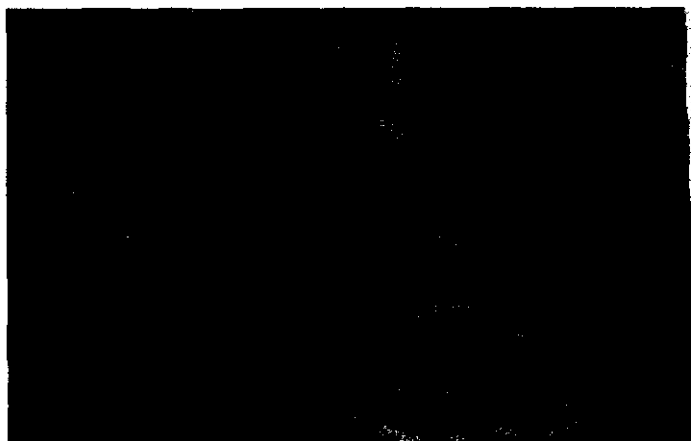
Các bè gan không thấy
hình ảnh thoái hoá.



Ảnh 3.3. Hình ảnh gan
thỏ nhóm uống thuốc liều
12,6g/kg
(HE x 200)

Không có hình ảnh thoái
hoá tế bào gan cũng như
không thấy thoái hoá mỡ

Hình ảnh mô học thận thỏ



Ảnh 3. 4. Hình ảnh thận thỏ nhóm uống NaCl 0,9%.

(HE x 200)

Không thấy thoái hoá biểu mô ống thận



Ảnh 3. 5. Hình ảnh thận thỏ nhóm uống thuốc liều 8,4g/kg

(HE x 200)

- Không thấy thoái hoá biểu mô ống thận.

- Khoảng kẽ không viêm.



Ảnh 3. 6. Hình ảnh thận thỏ nhóm uống thuốc liều 12,6g/kg

(HE x 200)

- Không thấy thoái hoá biểu mô thận.

- Khoảng kẽ không viêm.

3.1.3. Kết quả nghiên cứu nhiễm sắc thể ở chuột nhắt trắng

Kết quả nghiên cứu NST ở các tế bào dòng tinh và mô tủy xương chuột sau uống Sinh tinh thang được trình bày trên bảng 3.7 và 3.8.

Bảng 3.7. Kết quả nghiên cứu nhiễm sắc thể tế bào dòng tinh chuột.

Chỉ số nghiên cứu			Nhóm uống NaCl 0,9% (a) (n= 305 tế bào)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
				Liều 16,8g /kg (b) (n= 296 tế bào)	Liều 33,6g /kg (c) (n= 356 tế bào)	
Rối loạn số lượng	Lệch bội	n	9	8	9	>0,05
		%	2,95	2,70	2,53	
	Đa bội	n	1	0	2	
		%	1 / 305		0,58	
Rối loạn ghép cặp	X/Y	n	2	5	6	
		%	0,66	1,69	1,74	
	NST thường	n	5	8	8	
		%	1,64	2,70	2,32	
Rối loạn cụm NST			0	0	0	

Qua bảng 3.7 thấy sau uống thuốc Sinh tinh thang ở các liều khác nhau đều không thấy có sự rối loạn NST ở các tế bào dòng tinh so với nhóm chứng ($p>0,05$). Tỷ lệ lệch bội và đa bội ở các nhóm chuột nghiên cứu không có sự khác biệt so với nhóm chứng.

Tương tự như vậy, tỷ lệ rối loạn ghép cặp NST giới và NST thường so với nhóm chứng cũng không khác biệt có ý nghĩa với $p>0,05$. Ở tất cả các nhóm chuột nghiên cứu không có trường hợp nào rối loạn cụm NST.

Bảng 3.8. Kết quả nghiên cứu nhiễm sắc thể ở mô tuỷ xương chuột

Chỉ số nghiên cứu			Nhóm uống	Nhóm uống Sinh tinh thang		Pa-b, c
			NaCl 0,9% (a) (n= 177 tế bào)	Liều	Liều	
				16,8g /kg (b) (n= 229 tế bào)	33,6g/kg (c) (n= 282 tế bào)	
Rối loạn số lượng	Lệch bội	n	5	7	7	>0,05
		%	2,82	3,06	2,48	
	Đa bội	n	1	1	3	
		%	1 / 177	1 / 229	1,06	
Rối loạn cấu trúc	Nhiễm sắc tử	n	3	7	3	
		%	1,69	3,06	1,06	
	Nhiễm sắc thể	n	2	2	1	
		%	1,13	0,87	1 / 282	
Rối loạn cụm NST			0	0	0	

Các số liệu trên bảng 3.8 cho thấy khi cho chuột uống thuốc Sinh tinh thang ở các liều khác nhau, không có sự rối loạn cụm NST ở mô tuỷ xương. Đồng thời, các rối loạn về cấu trúc và số lượng NST mô tuỷ xương của các nhóm chuột uống thuốc Sinh tinh thang liều 16,8 g/kg và 33,6 g/kg cũng không khác biệt so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

3.1.4. Kết quả nghiên cứu sinh sản ở các thế hệ chuột nhắt trắng

3.1.4.1. Kết quả nghiên cứu khả năng thụ thai ở chuột nhắt trắng

Khả năng thụ thai của chuột cái ở các thế hệ, khi chuột đực thế hệ P nhận thuốc Sinh tinh thang được trình bày ở bảng 3.9.

Bảng 3.9. Khả năng thụ thai của chuột nhắt trắng.

Thế hệ	Chỉ số nghiên cứu		Nhóm uống NaCl 0,9% (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
				Liều 16,8g /kg (b)	Liều 33,6g /kg (c)	
P mang thai F1 (1)	% chuột chửa	Số chuột chửa/ số chuột cái	20/33	21/ 32	21/33	>0,05
		Tỷ lệ (%)	60,61	65,63	63,64	
	Nhóm chuột mổ nghiên cứu thai	n	12	13	13	>0,05
		Số hoàng thể/ mẹ ($\bar{X} \pm SE$)	9,92 $\pm$ 2,45	10,08 $\pm$ 3,0	9,92 $\pm$ 2,70	
		Mất trứng / mẹ ($\bar{X} \pm SE$)	1,75 $\pm$ 0,61	0,85 $\pm$ 0,30	0,69 $\pm$ 0,30	
		Tỷ lệ trứng thụ thai (%)	82,4	91,6	92,9	
	% chuột chửa	Số chuột chửa/ số chuột cái	18/30	20/30	19/30	>0,05
		Tỷ lệ (%)	60,00	66,67	63,33	
F1 mang thai F2 (2)	Nhóm chuột mổ nghiên cứu thai	n	12	14	13	>0,05
		Số hoàng thể/ mẹ ($\bar{X} \pm SE$)	9,92 $\pm$ 0,72	10,06 $\pm$ 0,67	9,93 $\pm$ 0,68	
		Mất trứng/ mẹ ($\bar{X} \pm SE$)	1,58 $\pm$ 0,61	1,43 $\pm$ 0,59	1,31 $\pm$ 0,60	
		Tỷ lệ trứng thụ thai (%)	83,8	85,4	86,6	
	P ₁₋₂ > 0,05					

Các số liệu ở bảng 3.9 cho thấy sau khi ghép chuột cái với các nhóm chuột đực đối chứng và uống thuốc Sinh tinh thang, tỷ lệ chuột cái chữa tương đối đều nhau giữa các nhóm và giữa các thế hệ (60,0% đến 66,67%) với $p>0,05$.

Quan sát số hoàng thể trên buồng trứng của các nhóm chuột cũng thấy số trứng rụng của chuột cái ở các nhóm và các thế hệ tương đối đều nhau (9,92 đến 10,08 hoàng thể/mẹ), ($p>0,05$). Tỷ lệ thụ thai ở chuột cái tương đối đều nhau giữa các nhóm và giữa các thế hệ (82,4% đến 92,9%), ($p>0,05$).

3.1.4.2. Kết quả nghiên cứu tình trạng phôi thai và sinh đẻ của chuột

Tình trạng phát triển phôi thai và sinh đẻ của chuột ở các thế hệ được trình bày ở bảng 3.10 và 3.11.

Bảng 3.10. Tình trạng phôi thai của chuột cái ở các thế hệ.

Thế hệ	Chỉ số nghiên cứu		Nhóm uống NaCl 0,9% (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		Pa—b, c
				Liều 16,8g /kg (b)	Liều 33,6g /kg (c)	
P mang thai F1 (1)	Số thai bình thường/ mẹ ($\bar{X} \pm SE$)		(n = 12)	(n =13)	(n =13)	>0,05
			8,07 ± 0,36	9,01 ± 0,58	8,99 ± 0,66	
	Thai chết	Sớm	1	1	0	
		Muộn	1	0	1	
F1 mang thai F2 (2)	Số thai bình thường/ mẹ ($\bar{X} \pm SE$)		(n = 12)	(n =14)	(n =13)	>0,05
			7,86 ± 0,45	8,73 ± 0,66	8,00 ± 0,66	
	Thai chết	Sớm	2	1	1	
		Muộn	1	1	1	
p1-2>0,05						

Qua bảng 3.10 thấy ở thế hệ chuột P mang thai F1: số thai bình thường/ một chuột mẹ ở nhóm chứng (8,07 thai/mẹ) thấp hơn so với nhóm uống thuốc liều 16,8 g/kg (9,01 thai/mẹ) và liều 33,6 g/kg (8,99 thai/mẹ), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Ở thế hệ chuột F1 mang thai F2: số thai bình thường trên mỗi chuột mẹ của nhóm uống thuốc liều 16,8 g/kg và 33,6 g/kg (8,73 và 8,0 thai/mẹ) ít hơn so ở thế hệ trước (P mang thai F1), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$. Tần suất thai chết ở tất cả các nhóm chuột và các thế hệ chiếm tỷ lệ thấp.

Bảng 3.11. Tình trạng chuột đẻ ở các thế hệ.

Thế hệ	Chỉ số nghiên cứu		Nhóm uống NaCl 0,9% (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		P _{a-b,c}
				Liều 16,8g /kg (b)	Liều 33,6g /kg (c)	
P mang thai F1 (1)	Số chuột mẹ		7	8	8	>0,05
	Số con/ mẹ ($\bar{X} \pm SE$)		7,85 ± 1,07	9,13 ± 1,08	8,88 ± 1,08	
	Trọng lượng con (g) ($\bar{X} \pm SE$)		1,98 ± 0,21	2,01 ± 0,18	1,99 ± 0,22	
	Tỷ lệ giới (%)	Đực	48,14	57,89	58,11	
		Cái	51,85	42,11	41,89	
p		>0,05				
F1 mang thai F2 (2)	Số chuột mẹ		6	6	6	>0,05
	Số con / mẹ ($\bar{X} \pm SE$)		7,83 ± 1,07	8,33 ± 1,07	8,17 ± 1,07	
	Trọng lượng con (g) ($\bar{X} \pm SE$)		1,98 ± 0,23	1,99 ± 0,19	1,97 ± 0,19	
	Tỷ lệ giới (%)	Đực	48,83	51,02	51,06	
		Cái	51,17	48,98	48,94	
p		>0,05				
p ₁₋₂ >0,05						

Kết quả ở bảng 3.11 cho thấy số chuột con do mỗi chuột mẹ đẻ ra ở các nhóm chuột của thế hệ P và F1 đều tương đương nhau (7,85 đến 9,13 con/mẹ) ($p>0,05$). Trọng lượng chuột con sinh ra của tất cả các nhóm ở mọi thế hệ dao động từ 1,97g đến 2,01g, sự khác biệt không ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Về giới tính của chuột con: nhóm chứng thuộc các thế hệ (P đẻ F1) và (F1 đẻ F2) có tỷ lệ chuột cái xu hướng cao hơn, còn ở các nhóm có chuột bố uống thuốc Sinh tinh thang thì tỷ lệ chuột đực được đẻ ra lại có phần cao hơn chuột cái, nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.1.5. Kết quả nghiên cứu mô học tinh hoàn thỏ

Ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang lên mô học tinh hoàn thỏ được trình bày trên bảng 3.12.

Bảng 3.12. Mô học tinh hoàn thỏ sau uống thuốc ($\bar{X} \pm SE$).

Chỉ số nghiên cứu	Nhóm uống NaCl 0,9% (n=6) (a)	Nhóm uống Sinh tinh thang		$P_{a-c,b}$	P_{b-c}
		Liều 8,4 g/kg (n= 6) (b)	Liều 12,6g/kg (n=6) (c)		
Trọng lượng tinh hoàn thỏ	$3,97 \pm 0,16$	$4,08 \pm 0,12$	$4,01 \pm 0,15$	$>0,05$	$>0,05$
Số ống sinh tinh/ ĐVDI (n=180)	$10,59 \pm 0,69$	$8,15 \pm 0,13$	$8,33 \pm 0,89$		
Số tế bào Leydig/ ĐVDI (n=180)	$33,68 \pm 1,49$	$35,47 \pm 1,47$	$34,52 \pm 1,39$		
Số lớp tế bào mầm / ống sinh tinh (n=360)	$5,62 \pm 0,03$	$5,98 \pm 0,02$	$5,83 \pm 0,03$	$<0,001$	

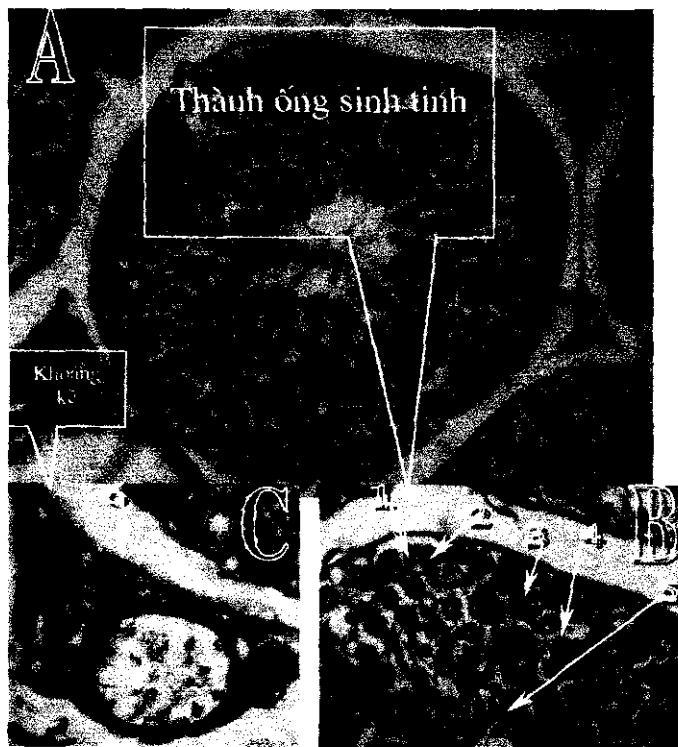
Qua bảng 3.12 thấy sau uống thuốc trọng lượng tinh hoàn của thỏ biến đổi không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Số lớp tế bào mầm/ống sinh tinh ở nhóm thỏ uống Sinh tinh thang liều 8,4 g/kg (5,98 lớp/ ống sinh tinh) tương đương nhóm uống thuốc liều 12,6 g/kg (5,83 lớp / ÔST) ($p>0,05$), nhưng so với nhóm chứng (5,62 lớp / ống sinh tinh) thì sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$.

Số ống sinh tinh/ ĐVDT tinh hoàn giữa các nhóm thử nghiệm cứu khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Số lượng tế bào Leydig/ ĐVDT tinh hoàn của các thử thuộc nhóm chứng (33,68 tế bào/ĐVDT) so với nhóm thỏ uống thuốc liều 8,4 g/kg (35,47 tế bào/ĐVDT) và 12,6 g/kg (34,52 tế bào/ĐVDT), sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

Hình ảnh mô học tinh hoàn thỏ

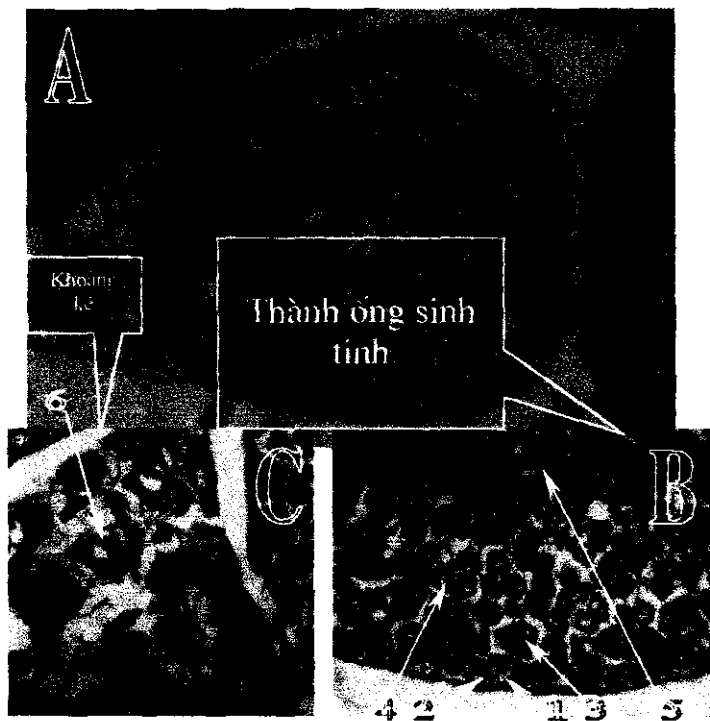


Ảnh 3. 7.

A. Hình ảnh mô học ống sinh tinh thỏ nhóm uống NaCl 0,9%. (HE x 400)

B. Thành ống sinh tinh có 5-6 lớp tế bào. (HE x 1000). (1) Tế bào Sertoli; (2) Tinh bào 1; (3) Tinh bào 2; (4) Tiền tinh trùng; (5) Tinh trùng.

C. Khoảng kẽ rải rác các tế bào Leydig (6).

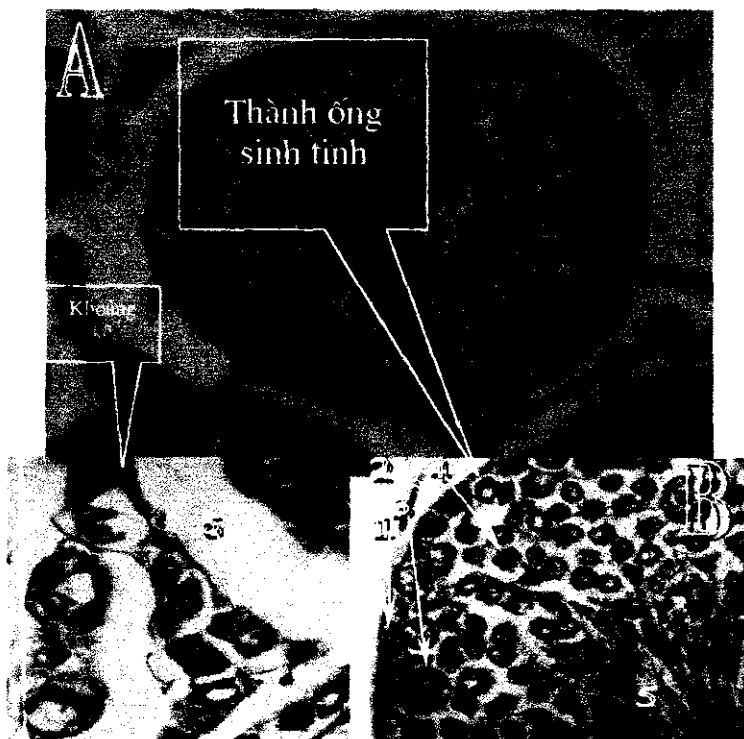


Ảnh 3. 8.

A. Hình ảnh mô học ống sinh tinh thỏ nhóm uống thuốc liều 8,4g/kg. (HE x 400).

B. Thành ống sinh tinh có 5-7 lớp tế bào. (HE x 1000).
(1) TB Sertoli; (2) Tinh bào 1; (3) Tinh bào 2; (4) Tiên tinh trùng; (5) Tinh trùng.

C. Khoảng kẽ rải rác các tế bào Leydig (6).



Ảnh 3. 9.

A. Hình ảnh mô học ống sinh tinh thỏ nhóm uống thuốc liều 12,6g/kg. (HE x 400).

B. Thành ống sinh tinh có 5-7 lớp tế bào. (HE x 1000).
(1) TB Sertoli; (2) Tinh bào 1; (3) Tinh bào 2; (4) Tiên tinh trùng; (5) Tinh trùng.

C. Khoảng kẽ rải rác các tế bào Leydig (6).

3.2. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU TRÊN LÂM SÀNG

Trong nghiên cứu này gồm 111 bệnh nhân được tuyển khám từ 318 bệnh nhân suy giảm tinh trùng trong 5 năm (11/1998- 4/2003). (Có 26/318 bệnh nhân bị loại khỏi nhóm nghiên cứu do có kháng thể kháng tinh trùng).

3.2.1. Đặc điểm nhóm bệnh nhân nghiên cứu

* *Tuổi*: trung bình của các bệnh nhân nghiên cứu là $32,49 \pm 0,59$ tuổi. Tuổi của các bệnh nhân được phân 8 tuổi/ nhóm theo lý luận thiên quý của y học cổ truyền (bảng 3.13).

Bảng 3.13. Phân bố tuổi của các đối tượng nghiên cứu ($n=111$).

Tuổi	Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)	p
<25 (1)	3	2,70	$p_{2-3} > 0,05$ $p_{2,3-1,4,5} < 0,001$
25- 32 (2)	58	52,25	
33 - 40 (3)	36	32,43	
41 - 48 (4)	13	11,71	
>48 (5)	1	0,9 (1/111)	
Cộng	111	100,0	

Các số liệu trên bảng 3.13 cho thấy đa số bệnh nhân SGTT ở độ tuổi từ 25- 32 tuổi (52,3%), tiếp đến là độ tuổi 33- 40 (32,4%). Chỉ có 2,7% bệnh nhân có độ tuổi dưới 25 và 11,71% bệnh nhân tuổi từ 41- 48.

* *Nhóm vô sinh*: tỷ lệ bệnh nhân vô sinh I và vô sinh II ở các bệnh nhân nghiên cứu được trình bày ở bảng 3.14.

Bảng 3.14. Tỷ lệ bệnh nhân vô sinh I và vô sinh II ($n=111$).

Các chỉ số	Vô sinh I (a)	Vô sinh II (b)	Tổng số	P_{a-b}
Số bệnh nhân	89	22	111	<0,001
Tỷ lệ (%)	80,18	19,82	100,0	
Tuổi ($\bar{X} \pm SE$)	$31,19 \pm 0,56$	$37,73 \pm 1,50$	$32,49 \pm 0,59$	<0,001

Qua bảng 3.14 thấy đa số bệnh nhân vô sinh I (80,2%), chỉ có 19,8% bệnh nhân vô sinh II ($p < 0,001$). Tuổi trung bình của bệnh nhân nhóm vô sinh I (31,19 tuổi) ít hơn rõ so với nhóm vô sinh II (37,73 tuổi) với $p < 0,001$.

* *Số năm vô sinh* của các bệnh nhân được trình bày ở bảng 3.15

Bảng 3.15. *Số năm vô sinh của các đối tượng nghiên cứu (n=111).*

Thời gian vô sinh	Vô sinh I (n= 89) (a)		Vô sinh II (n=22) (b)		Tổng số (n= 111)		P _{a-b}
	n	%	n	%	n	%	
<5 năm (1)	47	52,81	7	31,82	54	48,65	<0,01
5- 10 năm (2)	38	42,70	11	50,0	49	44,14	
>10 năm (3)	4	4,49	4	18,18	8	7,21	
Trung bình	4,82		7,41		5,33		
P _{1,2-3}	<0,001		>0,05		<0,001		

Qua bảng 3.15 thấy số bệnh nhân có thời gian vô sinh <5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất (48,65%), tiếp đến là 5- 10 năm (44,14%) và chỉ có 7,21% bệnh nhân có thời gian vô sinh >10 năm ($p < 0,001$).

Nhóm vô sinh I có thời gian vô sinh (4,82 năm) ít hơn so với nhóm vô sinh II (7,41 năm) ($p < 0,01$). Ở nhóm vô sinh I, số bệnh nhân có thời gian vô sinh <5 năm và 5- 10 năm chiếm tỷ lệ cao (52,81% và 42,70%), số bệnh nhân có thời gian vô sinh >10 năm rất ít (4,50%), ($p < 0,001$). Nhưng ở nhóm vô sinh II, số bệnh nhân có thời gian vô sinh >10 năm lại chiếm tới 18,18%, sự khác biệt theo thời gian vô sinh ở nhóm vô sinh II không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* *Thể bệnh của y học cổ truyền*: phân loại bệnh nhân theo các thể bệnh của YHCT được trình bày trên bảng 3.16.

Bảng 3.16. *Đặc điểm nhóm bệnh nhân theo thể bệnh của y học cổ truyền.*

Thể bệnh theo y học cổ truyền	Vô sinh I (n = 89)		Vô sinh II (n = 22)		Tổng số (n = 111)	
	n	%	n	%	n	%
Thận âm hư (1)	19	21,35	0		19	17,12
Mệnh môn hỏa suy (2)	17	19,10	7	31,82	24	21,62
Khí huyết lưỡng hư (3)	22	24,72	7	31,82	29	26,12
Khí trệ huyết ứ (4)	12	13,48	5	22,73	17	15,32
Thấp nhiệt hạ trí (5)	19	21,35	3	13,64	22	19,82
P	$P_{1-2-3-4-5} > 0,05$		$P_{2-3-4-5} > 0,05$		$P_{1-2-3-4-5} > 0,05$	

Các số liệu trên bảng 3.16 cho thấy số bệnh nhân SGTT thể khí huyết lưỡng hư chiếm tỷ lệ cao nhất (26,12%), thứ đến là thể mệnh môn hỏa suy (21,62%), còn các thể khác chiếm tỷ lệ gần như nhau từ 15,32 ÷ 19,82% nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

Ở nhóm vô sinh I, thể khí huyết lưỡng hư chiếm tỷ lệ cao nhất 24,7%, tiếp đến là thể thận âm hư và thấp nhiệt hạ trí 21,3%, thể mệnh môn hỏa suy và khí trệ huyết ứ chiếm 19,1% và 13,5%. Trong khi đó ở nhóm vô sinh II, số bệnh nhân ở thể mệnh môn hỏa suy và khí huyết lưỡng hư 31,8% chiếm tỷ lệ cao nhất, chỉ có 15,6% người khí trệ huyết ứ và 13,6% người thấp nhiệt hạ trí và không có người nào thuộc thể thận âm hư.

3.2.2. Kết quả nghiên cứu tình dịch đồ

3.2.2.1. Phân loại tình trạng của các bệnh nhân trước điều trị

Kết quả phân loại tình trạng của các bệnh nhân vô sinh được biểu thị trên bảng 3.17.

Bảng 3.17. Kết quả phân loại tình trạng của các bệnh nhân vô sinh.

Loại tình trạng		Vô sinh I (n = 89) (a)	Vô sinh II (n = 22) (b)	Tổng số (n = 111)	p _{a-b}
Tình trạng ít (1)	n	1	0	1	
	%	1,12		0,90	>0,05
Tình trạng yếu (2)	n	59	13	72	
	%	66,29	59,09	64,86	
Tình trạng ít và yếu (3)	n	14	4	18	
	%	15,73	18,18	16,22	
Tình trạng dị dạng và yếu (4)	n	10	1	11	
	%	11,24	4,55	9,91	
Tình trạng ít, yếu và dị dạng (5)	n	5	4	9	
	%	5,62	18,18	8,11	
p		$P_{2 \square 1,3,4,5} < 0,01$	$P_{2-3,4,5} < 0,05$	$P_{2-1,3,4,5} < 0,01$	

Qua bảng 3.17 thấy hầu hết bệnh nhân suy giảm đơn thuần về chất lượng tinh trùng (64,86% tình trạng yếu), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Ở nhóm bệnh nhân vô sinh II, không có trường hợp nào suy giảm đơn thuần số lượng tinh trùng.

Ở nhóm vô sinh I, có 66,29% bệnh nhân tình trạng yếu, chiếm tỷ lệ cao nhất. Chỉ có một trường hợp (1,12%) bệnh nhân suy giảm đơn thuần số lượng tinh trùng, sự khác biệt giữa các trường hợp là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Sự suy giảm số lượng cũng như chất lượng tinh trùng giữa hai nhóm vô sinh I và II không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.2.2.2. Biến đổi tinh dịch đồ ở các bệnh nhân trước và sau điều trị

* *Biến đổi thể tích và độ pH* tinh dịch của các bệnh nhân sau điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang được trình bày trên bảng 3.18.

Bảng 3.18. *Thể tích và độ pH của tinh dịch*

ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (n=111).

Chỉ số nghiên cứu	Trước điều trị (a)	Sau điều trị (Ngày thứ 90) (b)	P _{a-b}
Thể tích tinh dịch (ml)	2,26 $\pm$ 0,13	2,96 $\pm$ 0,12	<0,01
Độ pH của tinh dịch.	7,79 $\pm$ 0,05	7,81 $\pm$ 0,05	>0,05

Các kết quả ở bảng 3.18 cho thấy sau 2 tháng điều trị thể tích tinh dịch của các bệnh nhân tăng từ 2,26ml lên 2,96ml với $p < 0,01$. Độ pH của tinh dịch biến đổi không rõ rệt ($p > 0,05$).

* *Biến đổi số lượng và chất lượng tinh trùng* của các bệnh nhân sau điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang được trình bày trên bảng 3.19.

Bảng 3.19. *Số lượng và chất lượng tinh trùng*

của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (n= 111).

Chỉ số nghiên cứu	Trước điều trị (a)	Sau điều trị		p	
		Ngày thứ 60 (b)	Ngày thứ 90 (c)		
Số lượng tinh trùng ($\times 10^6$ /ml)	40,96 $\pm$ 2,46	55,47 $\pm$ 2,65	80,35 $\pm$ 3,45	$P_{a \square b} < 0,001$	$P_{b \square c} < 0,001$
Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh (%)	6,04 $\pm$ 0,87	12,38 $\pm$ 1,56	23,40 $\pm$ 1,56		
Tỷ lệ tinh trùng sống (%)	35,53 $\pm$ 1,71	47,15 $\pm$ 1,63	61,53 $\pm$ 1,62		
Tỷ lệ tinh trùng có hình thái bình thường (%)	39,87 $\pm$ 1,02	44,93 $\pm$ 1,61	54,43 $\pm$ 1,62		

Qua bảng 3.19 thấy, sau 2 tháng điều trị, số lượng và chất lượng tinh trùng của các bệnh nhân đã tăng một cách đáng kể với $p < 0,001$.

Sau khi kết thúc điều trị 30 ngày số lượng tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tỷ lệ tinh trùng sống và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân vẫn tiếp tục tăng với $p < 0,001$.

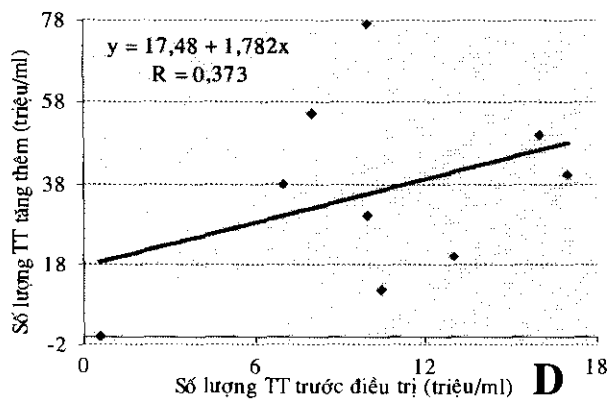
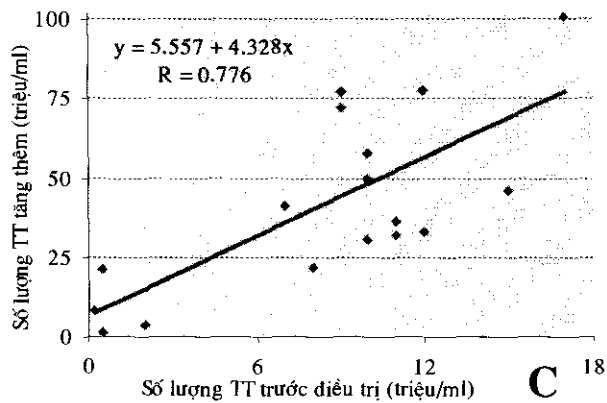
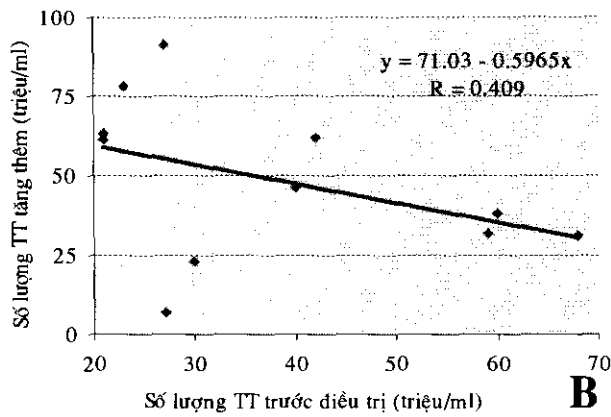
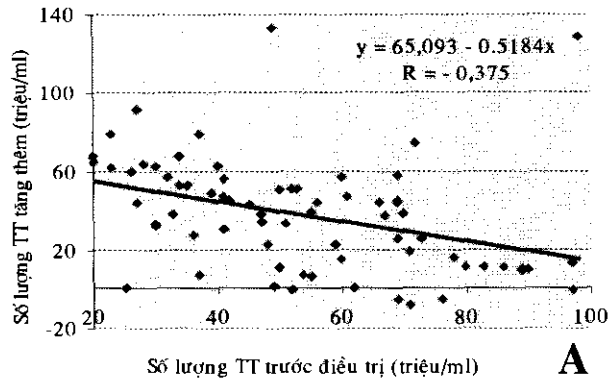
3.2.2.3. Biến đổi các chỉ số tinh trùng ở bệnh nhân theo loại tinh trùng

Bảng 3.20. Số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân
sau 2 tháng điều trị theo loại tinh trùng.

Loại tinh trùng	Giá trị so sánh	($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml)	($\bar{B}_0 \pm SE$)	($\bar{B}_1 \pm SE$)	β & R
Yếu (n=72)	Trước điều trị	53,36 $\pm$ 2,43	65,09	-0,518	- 0,375
	Tăng thêm	37,98 $\pm$ 3,40	$\pm$ 4,91	$\pm$ 0,102	
Yếu và dị dạng (n=11)	Trước điều trị	39,10 $\pm$ 5,59	71,03	-0,597	- 0,409
	Tăng thêm	41,10 $\pm$ 6,91	$\pm$ 5,32	$\pm$ 0,121	
Ít và yếu (n=18)	Trước điều trị	8,96 $\pm$ 1,24	5,56	4,329	0,776
	Tăng thêm	44,32 $\pm$ 6,91	$\pm$ 0,93	$\pm$ 1,021	
Yếu, ít và dị dạng (n=9)	Trước điều trị	10,23 $\pm$ 1,65	17,48	-1,782	0,373
	Tăng thêm	35,71 $\pm$ 7,86	$\pm$ 1,93	$\pm$ 0,09	
Tổng số (n=111)	Trước điều trị	40,96 $\pm$ 2,46	50,06	-0,26	- 0,243
	Tăng thêm	39,39 $\pm$ 2,64	$\pm$ 4,93	$\pm$ 0,087	

Qua bảng 3.20 thấy ở 111 bệnh nhân SGTT, số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị rất ít tương quan với số lượng tinh trùng trước điều trị ($R = 0,243$).

Ở 83 bệnh nhân có số lượng tinh trùng lớn hơn $20 \times 10^6/\text{ml}$, số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị của họ tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa với số lượng tinh trùng trước điều trị ($R = 0,375$ và $0,409$). Còn với 18 bệnh nhân có số lượng tinh trùng ít hơn $20 \times 10^6/\text{ml}$ thì hai giá trị này lại có mối tương quan thuận ($\beta > 0$) mức độ từ vừa ($R = 0,373$) đến rất chặt chẽ ($R = 0,776$).



Đồ thị 3.1.

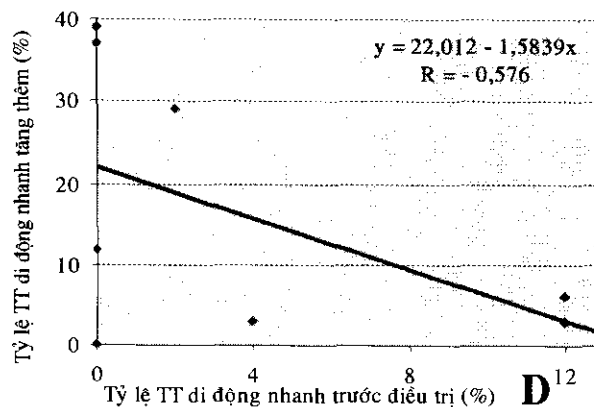
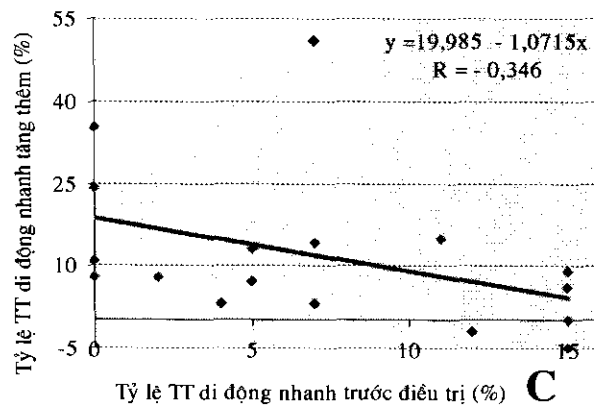
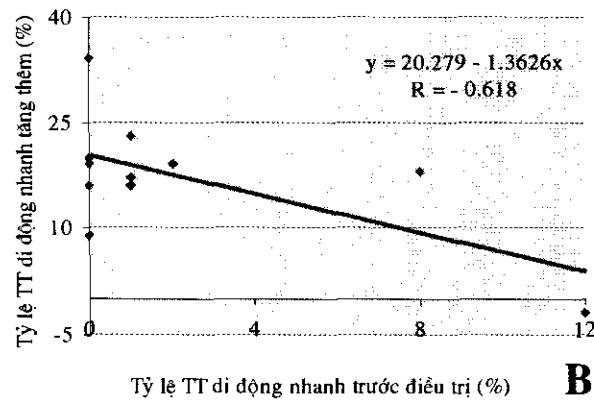
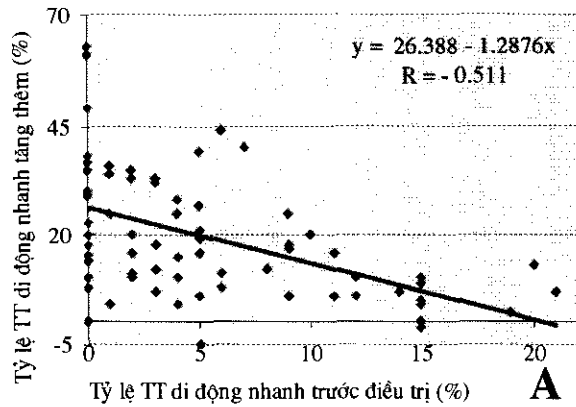
Đồ thị tương quan tuyến tính giữa số lượng tinh trùng tăng thêm với số lượng tinh trùng trước điều trị ở các bệnh nhân có tình trạng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D)

Bảng 3.21. Tỷ lệ tình trạng di động nhanh ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tình trạng.

Loại tình trạng	Giá trị so sánh	($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml)	($\bar{B}_0 \pm SE$)	($\bar{B}_1 \pm SE$)	β & R
Yếu (n=72)	Trước điều trị	5,56 $\pm$ 0,67	26,34	-1,294	- 0,511
	Tăng thêm	19,17 $\pm$ 1,96	$\pm$ 1,82	$\pm$ 0,148	
Yếu và dị dạng (n=11)	Trước điều trị	1,70 $\pm$ 0,16	20,28	-1,360	- 0,618
	Tăng thêm	17,10 $\pm$ 2,92	$\pm$ 2,72	$\pm$ 0,813	
Ít vừa yếu (n=18)	Trước điều trị	6,78 $\pm$ 1,35	19,99	-1,072	- 0,436
	Tăng thêm	12,72 $\pm$ 3,32	$\pm$ 1,62	$\pm$ 0,461	
Yếu, ít và dị dạng (n = 9)	Trước điều trị	4,78 $\pm$ 1,94	22,01	-1,584	- 0,576
	Tăng thêm	14,44 $\pm$ 5,34	$\pm$ 2,51	$\pm$ 0,781	
Tổng số (n = 111)	Trước điều trị	6,04 $\pm$ 0,87	14,89	-1,25	- 0,498
	Tăng thêm	17,36 $\pm$ 1,35	$\pm$ 1,72	$\pm$ 0,148	

Qua bảng 3.21 thấy ở 111 bệnh nhân SGT, tỷ lệ tình trạng di động nhanh tăng thêm có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R = 0,498$) với tỷ lệ này trước điều trị.

Ở các bệnh nhân thuộc từng nhóm tình trạng khác nhau, tỷ lệ tình trạng di động nhanh tăng thêm cũng đều có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R = 0,436$) đến khá chặt chẽ ($R = 0,511$; $0,618$ và $0,576$) với tỷ lệ tình trạng di động nhanh trước điều trị.



Đồ thị 3.2.

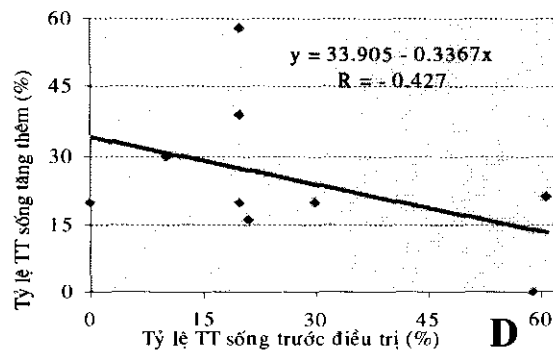
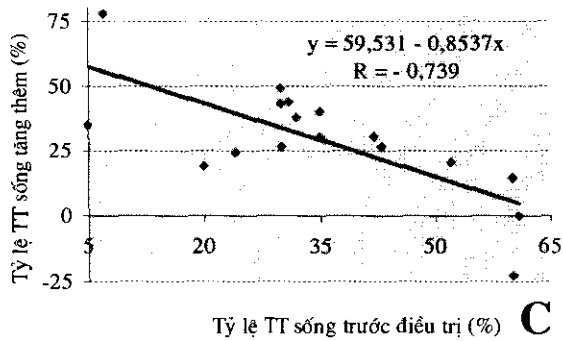
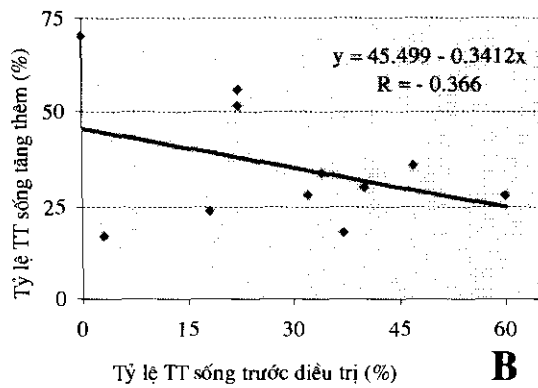
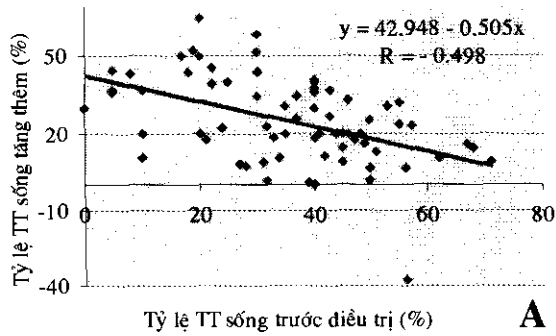
Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tình trạng di động nhanh tăng thêm với tỷ lệ tình trạng di động nhanh trước điều trị ở các bệnh nhân có tình trạng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D)

Bảng 3.22. Tỷ lệ tinh trùng sống ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tinh trùng.

Loại tinh trùng	Giá trị so sánh	($\bar{X} \pm SE$) (%)	($\bar{B}_0 \pm SE$)	($\bar{B}_1 \pm SE$)	β & R
Yếu (n=72)	Trước điều trị	36,86 $\pm$ 1,98	42,95	-0,505	- 0,498
	Tăng thêm	24,56 $\pm$ 2,01	$\pm$ 3,21	$\pm$ 0,09	
Yếu và dị dạng (n=11)	Trước điều trị	26,80 $\pm$ 5,64	45,49	-0,341	- 0,366
	Tăng thêm	35,70 $\pm$ 5,59	$\pm$ 5,62	$\pm$ 0,07	
Ít và yếu (n=18)	Trước điều trị	37,39 $\pm$ 4,44	59,53	-0,854	- 0,739
	Tăng thêm	27,61 $\pm$ 5,13	$\pm$ 2,71	$\pm$ 0,07	
Yếu, ít và dị dạng (n = 9)	Trước điều trị	26,78 $\pm$ 6,86	33,91	-0,337	- 0,427
	Tăng thêm	24,89 $\pm$ 5,41	$\pm$ 4,51	$\pm$ 0,191	
Tổng số (n = 111)	Trước điều trị	35,53 $\pm$ 1,71	44,73	-0,527	- 0,530
	Tăng thêm	26,00 $\pm$ 1,00	$\pm$ 3,22	$\pm$ 0,08	

Kết quả trên bảng 3.22 cho thấy ở 111 bệnh nhân SGTT, tỷ lệ tinh trùng sống tăng thêm tương quan nghịch ($\beta < 0$) khá chặt chẽ ($R = 0,530$) với tỷ lệ tinh trùng sống trước điều trị.

Ở các bệnh nhân thuộc từng nhóm tinh trùng khác nhau, tỷ lệ tinh trùng sống tăng thêm đều có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R = 0,498$; 0,366 và 0,427) đến mức độ khá chặt chẽ ($R = 0,739$) với tỷ lệ này trước điều trị.



Đồ thị 3.3.

Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tình trạng sống tăng thêm với tỷ lệ tình trạng sống trước điều trị ở các bệnh nhân có tình trạng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D)

Bảng 3.23. Tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo loại tình trùng.

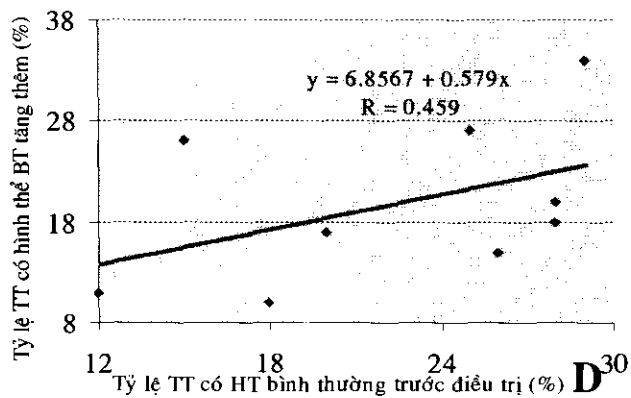
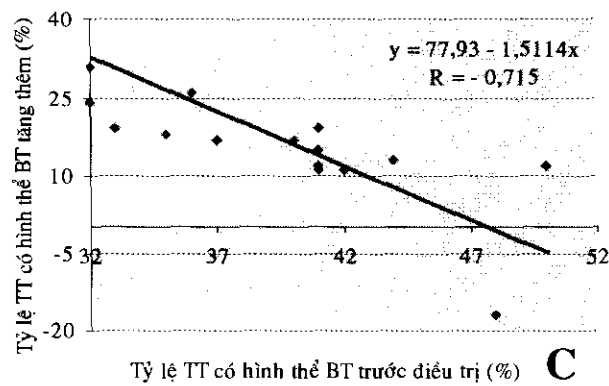
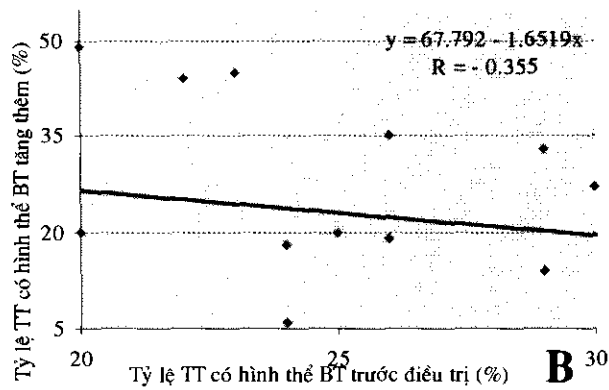
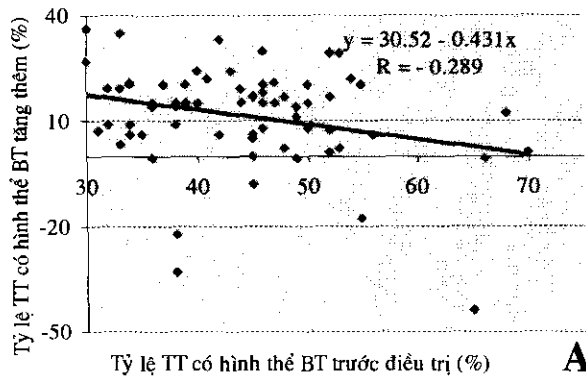
Loại tình trùng	Giá trị so sánh	($\bar{X} \pm SE$) (%)	($\bar{B}_0 \pm SE$)	($\bar{B}_1 \pm SE$)	β & R
Yếu (n= 72)	Trước điều trị	43,88 $\pm$ 0,98	30,52 $\pm$ 3,94	-0,431 $\pm$ 0,89	- 0,289
	Tăng thêm	11,96 $\pm$ 1,31			
Yếu và dị dạng (n=11)	Trước điều trị	24,60 $\pm$ 0,99	67,79 $\pm$ 3,94	-1,652 $\pm$ 0,91	- 0,355
	Tăng thêm	25,90 $\pm$ 4,41			
Ít vừa yếu (n=18)	Trước điều trị	40,56 $\pm$ 1,80	77,93 $\pm$ 5,43	-1,511 $\pm$ 0,09	- 0,715
	Tăng thêm	15,39 $\pm$ 3,19			
Yếu, ít và dị dạng (n = 9)	Trước điều trị	22,33 $\pm$ 2,09	6,86 $\pm$ 1,94	0,579 $\pm$ 0,07	0,459
	Tăng thêm	19,78 $\pm$ 1,82			
Tổng số (n = 111)	Trước điều trị	39,87 $\pm$ 1,02	37,15 $\pm$ 4,04	-0,566 $\pm$ 0,09	- 0,443
	Tăng thêm	14,56 $\pm$ 1,16			

Qua bảng 3.23 thấy tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường tăng thêm của 111 bệnh nhân SGTT có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R = 0,443$) với giá trị này trước điều trị.

Ở nhóm tình trùng yếu, hai giá trị này lại rất ít tương quan với nhau ($R = 0,289$).

Các bệnh nhân có tình trùng yếu và dị dạng, tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường tăng thêm cũng tương quan nghịch ($\beta < 0$) nhưng ở mức độ vừa ($R = 0,355$) với tỷ lệ này trước điều trị.

Các bệnh nhân có tình trùng yếu và ít cũng có mối tương quan nghịch như vậy, nhưng mức độ tương quan khá chặt chẽ ($R = 0,715$). Còn các bệnh nhân có tình trùng ít, yếu và dị dạng, mối tương quan này lại theo chiều thuận ($\beta > 0$) với mức độ vừa ($R = 0,459$).



Đồ thị 3.4.

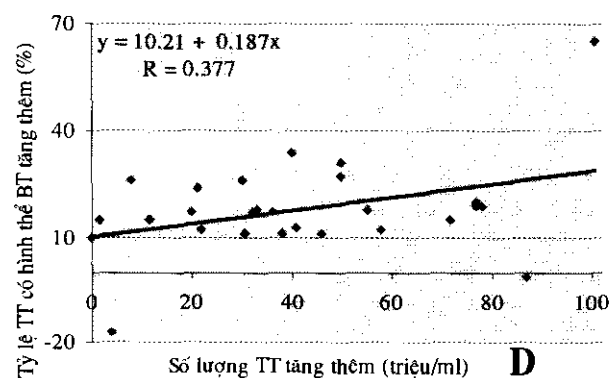
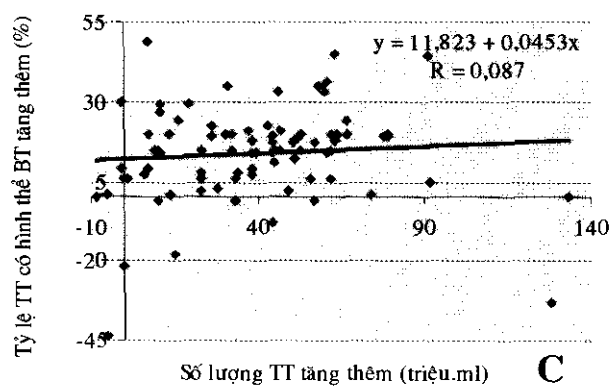
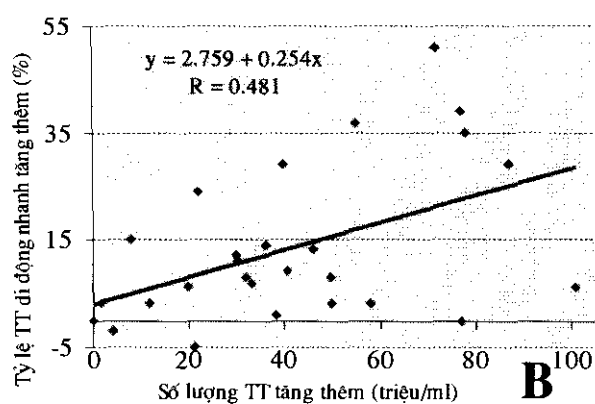
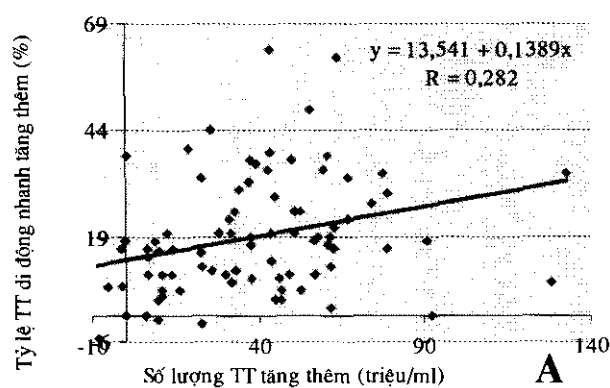
Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường tăng thêm với tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường trước điều trị ở các bệnh nhân có tình trạng yếu (A); yếu và dị dạng (B); ít và yếu (C); ít, yếu và dị dạng (D)

Bảng 3.24. *Tương quan giữa tỷ lệ tinh trùng di động nhanh và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm với số lượng tinh trùng tăng thêm theo loại tinh trùng.*

Loại tinh trùng	Giá trị so sánh	($\bar{X} \pm SE$)	($\bar{B}_0 \pm SE$)	($\bar{B}_1 \pm SE$)	β & R
Yếu và yếu, dị dạng (n=83)	Số lượng TT tăng thêm (triệu / ml)	38,72 $\pm$ 3,40	13,54	0,139	0,282
	Tỷ lệ TT di động nhanh tăng thêm (%)	18,92 $\pm$ 1,72	$\pm$ 1,35	$\pm$ 0,023	
	Số lượng TT tăng thêm (triệu /ml)	38,72 $\pm$ 3,40	11,82	0,045	0,087
	Tỷ lệ TT có hình thể BT tăng thêm (%)	13,57 $\pm$ 1,51	$\pm$ 1,31	$\pm$ 0,09	
Ít, yếu và yếu, ít, dị dạng (n = 27)	Số lượng TT tăng thêm (triệu / ml)	41,45 $\pm$ 6,73	2,759	0,254	0,481
	Tỷ lệ TT di động nhanh tăng thêm (%)	13,29 $\pm$ 3,27	$\pm$ 0,13	$\pm$ 0,15	
	Số lượng TT tăng thêm (triệu /ml)	41,45 $\pm$ 6,73	10,21	0,187	0,377
	Tỷ lệ TT có hình thể BT tăng thêm (%)	17,96 $\pm$ 3,71	$\pm$ 1,28	$\pm$ 0,08	

Kết quả ở bảng 3.24 cho thấy các bệnh nhân có tinh trùng yếu hoặc tinh trùng yếu và dị dạng (số lượng tinh trùng không suy giảm dưới 20 triệu/ml) thì tỷ lệ tinh trùng di động nhanh cũng như tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng tương quan rất ít với số lượng tinh trùng tăng thêm ($R=0,282$ và $0,087$).

Nhưng ở các bệnh nhân có tinh trùng ít và yếu hoặc ít, yếu và dị dạng thì tỷ lệ tinh trùng di động nhanh cũng như tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm lại tương quan thuận ($\beta > 0$) mức độ vừa ($R=0,481$ và $0,377$) với số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị.



Đồ thị 3.5. Đồ thị tương quan tuyến tính giữa tỷ lệ tình trạng di động nhanh và tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường tăng thêm với số lượng tình trạng tăng thêm ở các bệnh nhân có tình trạng yếu và yếu, dị dạng(A), (C); ít, yếu và ít, yếu, dị dạng (B), (D).

3.2.2.4. Biến đổi tinh trùng ở các bệnh nhân theo lứa tuổi

Biến đổi số lượng và chất lượng tinh trùng theo lứa tuổi được trình bày trên các bảng 3.25 - 3.28.

Bảng 3.25. Số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo lứa tuổi (triệu/ml) ($n = 111$).

Các lứa tuổi	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml) (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml) (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml) (c)	P_{a-b}
Dưới 25 (1) ($n= 3$)	57,67 $\pm$ 2,19	92,67 $\pm$ 15,84	35,00 $\pm$ 14,64	>0,05
Từ 25 đến 32 (2) ($n= 58$)	42,06 $\pm$ 3,50	84,58 $\pm$ 4,84	42,52 $\pm$ 3,72	<0,001
Từ 33 đến 40 (3) ($n= 36$)	41,16 $\pm$ 4,49	80,88 $\pm$ 5,63	39,72 $\pm$ 4,86	
Từ 41 đến 48 (4) ($n= 13$)	33,09 $\pm$ 6,12	55,62 $\pm$ 7,35	22,58 $\pm$ 4,01	
Trên 48 (5) ($n= 1$)	23	101	78	...
$P_{(a)} \begin{matrix} 1 - 2, 3, 4 \\ 2 - 3, 4 \\ 3 - 4 \end{matrix} >0,05$		$P_{(c)} \begin{matrix} 1 - 2, 3, 4 >0,05 \\ 2 - 3 \\ 4 - 2, 3 <0,05 \end{matrix}$		

Qua bảng 3.25 thấy:

Trước điều trị, số lượng tinh trùng ở các nhóm tuổi (33,09 - 57,67 triệu/ml) không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Ở nhóm dưới 25 tuổi, số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị là 35 triệu / ml, nhưng sự khác biệt giữa trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở các nhóm tuổi 25 - 32; 33 - 40 và 41 - 48 tuổi, số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị là 42,52 triệu/ml; 39,72 triệu/ml và 22,58 triệu/ml (với $p < 0,001$). Ở nhóm tuổi 41 - 48, sự gia tăng số lượng tinh trùng sau điều trị kém hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm tuổi 25 - 40 ($p < 0,05$).

Bảng 3.26. Tỷ lệ tình trạng di động nhanh ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị, theo lứa tuổi ($n = 111$).

Các lứa tuổi	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) % (c)	P_{a-b}
Dưới 25 (1) ($n= 3$)	$8,00 \pm 3,36$	$20,33 \pm 5,17$	$12,33 \pm 2,33$	<0,05
25 - 32 (2) ($n= 58$)	$6,97 \pm 1,52$	$26,09 \pm 2,08$	$19,13 \pm 1,79$	>0,001
33 — 40 (3) ($n= 36$)	$5,28 \pm 0,94$	$23,03 \pm 2,89$	$17,75 \pm 2,54$	
41 - 48 (4) ($n= 13$)	$4,00 \pm 1,32$	$12,01 \pm 3,33$	$8,31 \pm 3,51$	<0,05
Trên 48 (5) ($n= 1$)	0	34	34	...
$P_{(a)} \frac{1 - 2, 3,}{2 - 3, 4} >0,05$ $3 - 4$		$P_{(c)} \frac{1 - 2, 3, 4}{2 - 3} >0,05$ $P_{(c)} 2 - 4 <0,05$		

Kết quả ở bảng 3.26 cho thấy tỷ lệ tình trạng di động nhanh trước điều trị ở các nhóm tuổi (4,0% - 8,0%) không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Ở nhóm dưới 25 tuổi và 41 - 48 tuổi, tỷ lệ tình trạng di động nhanh tăng thêm sau điều trị là 12,33% và 8,31%, với $p > 0,05$. Ở các nhóm tuổi từ 25 - 32 và 33 - 40 tuổi, tỷ lệ tình trạng di động nhanh tăng thêm sau điều trị là 19,13% và 17,75%, sự khác biệt giữa trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Ở nhóm tuổi 41 - 48, sự gia tăng tỷ lệ tình trạng di động nhanh sau điều trị kém hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm tuổi 25 - 32 ($p < 0,05$).

Bảng 3.27. Tỷ lệ tình trạng sống của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị, theo lứa tuổi ($n = 111$).

Các lứa tuổi	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$)% (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) % (c)	P_{a-b}
Dưới 25 (1) (n= 3)	43,33 $\pm$ 4,81	61,67 $\pm$ 9,21	18,33 $\pm$ 4,41	>0,05
25 - 32 (2) (n= 58)	36,26 $\pm$ 2,55	65,16 $\pm$ 2,29	28,89 $\pm$ 2,51	<0,001
33 — 40 (3) (n= 36)	35,08 $\pm$ 2,54	60,08 $\pm$ 2,65	25,00 $\pm$ 2,73	
41 - 48 (4) (n= 13)	34,46 $\pm$ 5,44	48,69 $\pm$ 4,89	14,23 $\pm$ 2,08	
Trên 48 (5) (n= 1)	0	70	70	...
$P_{(a)} \frac{1 - 2, 3,}{2 - 3,}$ $3 -$ >0,05		$P_{(c)} \frac{1 - 2, 3, 4}{2 - 3}$ >0,05 $P_{(c)} \frac{2 - 4}{3 - 4}$ <0,01 $3 - 4$ <0,05		

Các số liệu trên bảng 3.27 cho thấy tỷ lệ tình trạng sống trước điều trị ở các nhóm tuổi (34,46 % - 43,33%) không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Ở nhóm dưới 25 tuổi, tỷ lệ tình trạng sống tăng thêm sau điều trị là 18,33%, nhưng sự khác biệt giữa trước và sau điều trị chưa có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Ở các nhóm tuổi từ 25 - 48 tuổi, tỷ lệ tình trạng sống tăng thêm sau điều trị là các khoảng 28,89%, 25,00% và 14,23%, sự khác biệt giữa trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Ở nhóm tuổi 41 - 48, sự gia tăng tỷ lệ tình trạng sống sau điều trị kém hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm từ 25 - 32 tuổi và 33 - 40 tuổi ($p < 0,05 - 0,01$).

Bảng 3.28. Tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị, theo lứa tuổi ($n = 111$).

Các lứa tuổi	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$)% (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$)% (c)	P_{a-b}
Dưới 25 (1) (n= 3)	40,33 + 6,17	48,67 ± 4,06	8,33 ± 4,33	>0,05
25 - 32 (2) (n= 58)	40,52 ± 1,55	56,28 ± 2,59	23,89 ± 2,64	<0,001
33 — 40 (3) (n= 36)	39,56 ± 1,73	55,03 ± 2,30	15,47 ± 2,10	
41 - 48 (4) (n= 13)	38,85 ± 2,00	46,62 ± 1,72	7,77 ± 2,32	<0,01
Trên 48 (5) (n= 1)	26	45	19	...
$P_{(a)} \frac{1 - 2, 3,}{2 - 3,} >0,05$		$P_{(c)} \frac{1 - 2, 3, 4}{2 - 3} >0,05$		
$3 - 4$		$4 - 2, 3 <0,05$		

Các số liệu ở bảng 3.28 thấy tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường trước điều trị ở các nhóm tuổi (38,85% - 40,33%) không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

Sau điều trị, tỷ lệ tinh trùng có thể hình bình thường tăng thêm ở nhóm dưới 25 tuổi là 8,33%, nhưng sự khác biệt so với trước điều trị chưa có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Còn ở các nhóm tuổi từ 25 - 32, 33 - 40 tuổi và 41 - 48 tuổi, tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm là 23,89%, 15,47% và 7,77%, sự khác biệt giữa trước và sau điều trị có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01 - 0,001$.

Ở nhóm tuổi 41 - 48, sự gia tăng tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường sau điều trị kém hơn có ý nghĩa thống kê so với các nhóm từ 25 - 40 tuổi ($p < 0,05$).

3.2.2.5. Biến đổi tinh trùng ở các bệnh nhân theo nhóm vô sinh

Kết quả điều trị theo loại vô sinh được trình bày trên các bảng 3.29.

Bảng 3.29. Các chỉ số tinh trùng ở bệnh nhân sau 2 tháng điều trị của nhóm vô sinh I và vô sinh II ($n = 111$).

Chỉ số tinh trùng	Nhóm vô sinh	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) (c)	P_{a-b}
Số lượng TT (triệu/ml) (1)	Vô sinh I (n=89)	42,67 $\pm 2,84$	81,84 $\pm 3,79$	39,17 $\pm 2,90$	$<0,001$
	Vô sinh II (n=22)	34,07 $\pm 4,56$	74,36 $\pm 7,15$	40,30 $\pm 6,43$	
Tỷ lệ TT di động nhanh (%) (2)	Vô sinh I (n=89)	6,48 $\pm 1,05$	24,78 $\pm 1,75$	18,29 $\pm 1,52$	
	Vô sinh II (n=22)	4,23 $\pm 1,05$	17,82 $\pm 2,96$	13,59 $\pm 2,89$	
Tỷ lệ TT sống (%) (3)	Vô sinh I (n=89)	36,97 $\pm 1,93$	61,93 $\pm 1,90$	24,96 $\pm 1,95$	
	Vô sinh II (n=22)	29,68 $\pm 3,54$	59,91 $\pm 3,30$	30,23 $\pm 3,39$	
Tỷ lệ TT có hình thể BT (%) (4)	Vô sinh I (n=89)	40,22 $\pm 1,19$	55,54 $\pm 1,36$	15,31 $\pm 1,29$	
	Vô sinh II (n=22)	38,45 $\pm 1,85$	49,95 $\pm 1,89$	11,05 $\pm 2,54$	
$P_{(a \square 1, 2, 3, 4)} > 0,05$			$P_{(c \square 1, 2, 3, 4)} > 0,05$		

Qua bảng 3.29 thấy các chỉ số tinh trùng được theo dõi đều tăng sau điều trị ở cả nhóm vô sinh I và vô sinh II với $p < 0,001$ và giữa 2 nhóm vô sinh không có sự khác biệt với $p > 0,05$.

3.2.2.6. Biến đổi tình trạng ở các bệnh nhân theo thể bệnh của y học cổ truyền

Kết quả điều trị theo thể YHCT được trình bày trên các bảng 3.30 - 3.33.

Bảng 3.30. Số lượng tình trạng ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT (n = 111).

Các thể YHCT	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml) (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml) (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) (triệu/ml) (c)	P _{a-b}
Thận âm hư (1) (n=19)	47,00 ± 6,83	82,68 ± 9,25	35,68 ± 5,11	>0,001
Mệnh môn hoả suy (2) (n=24)	37,16 ± 4,94	84,17 ± 6,54	46,21 ± 4,83	
Khí huyết lưỡng hư (3)(n=29)	33,16 ± 4,44	85,49 ± 6,56	52,33 ± 5,53	
Khí trệ huyết ứ (4) (n=17)	38,21 ± 5,06	68,06 ± 6,76	29,85 ± 5,15	
Thấp nhiệt hạ trứ (5) (n=22)	51,45 ± 5,94	76,92 ± 8,44	25,48 ± 6,45	<0,01
$P_{(a)} \begin{array}{c} 1-2,3,4,5 \\ 2-3,4,5 \\ 3-4 \\ 4-5 \end{array} >0,05$		$P_{(c)} \begin{array}{c} 1-2, 4,5 \\ 2-3 \\ 4-5 \end{array} >0,05$		
		$P_{(c)} \begin{array}{c} 1-3 \\ 2-4,5 \end{array} <0,05$		
$P_{(a)} 3-5 <0,05$		$P_{(c)} 3-4,5 <0,01$		

Qua bảng 3.30 thấy trước điều trị số lượng tình trạng ở nhóm Khí huyết lưỡng hư ít hơn nhóm Thấp nhiệt hạ trứ ($p < 0,05$).

Sau điều trị, số lượng tình trạng ở tất cả các nhóm đều tăng cao, sự khác biệt so với trước điều trị là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01 - < 0,001$).

Mức gia tăng số lượng tình trạng sau điều trị cao nhất là các bệnh nhân ở thể Khí huyết lưỡng hư (52,33 triệu/ml), đứng thứ 2 là thể Mệnh môn hoả suy (46,21 triệu/ml), so với các thể YHCT khác thì sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,01$.

Bảng 3.31. Tỷ lệ tình trạng di động nhanh ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT ($n = 111$).

Các thể YHCT	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) % (c)	P_{a-b}											
Thận âm hư (1) (n=19)	7,26 $\pm$ 1,48	27,11 $\pm$ 4,41	19,84 $\pm$ 3,97	<0,001											
Mệnh môn hoả suy (2) (n=24)	3,13 $\pm$ 0,75	26,13 $\pm$ 3,09	23,00 $\pm$ 2,64												
Khí huyết lưỡng hư (3)(n=29)	4,41 $\pm$ 2,81	26,22 $\pm$ 3,45	21,81 $\pm$ 2,66												
Khí trệ huyết ú (4) (n=17)	5,24 $\pm$ 1,12	16,41 $\pm$ 3,03	11,18 $\pm$ 2,55												
Thấp nhiệt hạ trí (5) (n=22)	10,91 $\pm$ 1,17	18,91 $\pm$ 2,47	8,00 $\pm$ 1,82												
$P_{(a)}$ <table><tr><td>1 - 3, 4, 5</td><td></td></tr><tr><td>2 - 3, 4</td><td>>0,05</td></tr><tr><td>3 - 4</td><td></td></tr></table>		1 - 3, 4, 5		2 - 3, 4	>0,05	3 - 4		$P_{(c)}$ <table><tr><td>1 - 2, 3, 5</td><td></td></tr><tr><td>2 - 3</td><td>>0,05</td></tr><tr><td>4 - 3, 5</td><td></td></tr></table>		1 - 2, 3, 5		2 - 3	>0,05	4 - 3, 5	
1 - 3, 4, 5															
2 - 3, 4	>0,05														
3 - 4															
1 - 2, 3, 5															
2 - 3	>0,05														
4 - 3, 5															
$P_{(a)}$ <table><tr><td>1 - 2</td><td><0,05</td></tr><tr><td>5 - 3, 4</td><td></td></tr><tr><td>2 - 5</td><td><0,001</td></tr></table>		1 - 2	<0,05	5 - 3, 4		2 - 5	<0,001	$P_{(c)}$ <table><tr><td>1 - 5</td><td><0,05</td></tr><tr><td>2 - 4</td><td><0,01</td></tr><tr><td>5 - 2, 3</td><td><0,001</td></tr></table>		1 - 5	<0,05	2 - 4	<0,01	5 - 2, 3	<0,001
1 - 2	<0,05														
5 - 3, 4															
2 - 5	<0,001														
1 - 5	<0,05														
2 - 4	<0,01														
5 - 2, 3	<0,001														

Các số liệu ở bảng 3.31 thấy trước điều trị, nhóm Mệnh môn hoả suy có tỷ lệ tình trạng di động nhanh thấp nhất (3,13%), thứ hai là nhóm Khí huyết lưỡng hư (4,41%). Suy giảm tỷ lệ tình trạng di động nhanh của các bệnh nhân thuộc nhóm Thấp nhiệt hạ trí có phần nhẹ nhất (10,91%) (với $p < 0,001$).

Sau điều trị, tỷ lệ tình trạng di động nhanh ở tất cả các nhóm đều tăng cao, sự khác biệt so với trước điều trị là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$).

Mức tăng tỷ lệ tình trạng di động nhanh sau điều trị cao nhất là các bệnh nhân ở thể Mệnh môn hoả suy (23,00%), đứng thứ 2 là thể Khí huyết lưỡng hư (21,81%), đứng thứ 3 là thể Thận âm hư (19,84%). So với các thể y học cổ truyền khác thì sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,001$.

Bảng 3.32. Tỷ lệ tình trạng sống ở các bệnh nhân
sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT (n = 111).

Các thể YHCT	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) % (c)	P_{a-b}								
Thận âm hư (1) (n=19)	39,47 $\pm$ 4,16	57,32 $\pm$ 3,45	17,84 $\pm$ 4,04	$\wedge$ 0,001								
Mệnh môn hoả suy (2) (n=24)	31,79 $\pm$ 3,24	65,46 $\pm$ 3,67	33,67 $\pm$ 3,26									
Khí huyết lưỡng hư (3)(n=29)	32,48 $\pm$ 3,57	64,59 $\pm$ 2,94	32,10 $\pm$ 3,16									
Khí trệ huyết ú (4) (n=17)	34,41 $\pm$ 3,88	61,18 $\pm$ 4,26	26,76 $\pm$ 2,37									
Thấp nhiệt hạ trứ (5) (n=22)	41,09 $\pm$ 4,17	57,14 $\pm$ 4,32	16,05 $\pm$ 4,27	<0,01								
$P_{(a)}$ <table><tr><td>1 - 2, 3, 4, 5</td></tr><tr><td>2 - 3, 4, 5</td></tr><tr><td>3 - 4, 5</td></tr><tr><td>4 - 5</td></tr></table> >0,05		1 - 2, 3, 4, 5	2 - 3, 4, 5	3 - 4, 5	4 - 5	$P_{(c)}$ <table><tr><td>1 - 4, 5</td></tr><tr><td>2 - 3, 4</td></tr><tr><td>3 - 4</td></tr><tr><td>4 - 5</td></tr></table> >0,05			1 - 4, 5	2 - 3, 4	3 - 4	4 - 5
1 - 2, 3, 4, 5												
2 - 3, 4, 5												
3 - 4, 5												
4 - 5												
1 - 4, 5												
2 - 3, 4												
3 - 4												
4 - 5												
		$P_{(c)}$ <table><tr><td>1 — 2, 3</td></tr><tr><td>2 - 5</td></tr><tr><td>3 - 5</td></tr></table> <0,05 <0,01			1 — 2, 3	2 - 5	3 - 5					
1 — 2, 3												
2 - 5												
3 - 5												

Qua bảng 3.32 thấy trước điều trị, sự suy giảm tỷ lệ tình trạng sống xảy ra đồng đều ở các thể y học cổ truyền ($p > 0,05$).

Sau điều trị, tỷ lệ tình trạng sống được cải thiện ở tất cả các nhóm, sự khác biệt so với trước điều trị là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,01 - 0,001$).

Mức tăng tỷ lệ tình trạng sống sau điều trị cao nhất là các bệnh nhân ở thể Mệnh môn hoả suy (33,67%), tiếp đến là thể Khí huyết lưỡng hư (32,10%). So với các thể y học cổ truyền khác thì sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,01$.

Bảng 3.33. Tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường ở các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị theo thể bệnh của YHCT (n = 111).

Các thể YHCT	Trước điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (a)	Sau điều trị ($\bar{X} \pm SE$) % (b)	Mức biến đổi ($\bar{X} \pm SE$) % (c)	P _{a-b}
Thận âm hư (1) (n=19)	41,58 ± 1,67	54,84 ± 3,38	13,26 ± 3,71	<0,01
Mệnh môn hoả suy (2) (n=24)	37,17 ± 2,12	55,50 ± 2,55	18,33 ± 1,89	<0,001
Khí huyết lưỡng hư (3) (n=29)	36,10 ± 1,74	55,83 ± 2,06	19,72 ± 1,97	
Khí trệ huyết ứ (4) (n=17)	43,41 ± 1,95	55,53 ± 3,24	12,12 ± 2,39	
Thấp nhiệt hạ trí (5) (n=22)	43,59 ± 3,19	50,23 ± 2,31	6,64 ± 2,26	<0,01
$P_{(a)} \begin{array}{c} 1 - 2, 4, 5 \\ 2 - 3, 5 \\ 4 - 5 \end{array} >0,05$		$P_{(c)} \begin{array}{c} 1 - 2, 3, 4, 5 \\ 2 - 3 \\ 4 - 5 \end{array} >0,05$		
$P_{(a)} \begin{array}{c} 1 - 3 \\ 2 - 4 \\ 3 - 4, 5 \end{array} <0,05$		$P_{(c)} \begin{array}{c} 4 - 2, 3 \\ 5 - 2, 3 \end{array} <0,01$		

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.33 cho thấy trước điều trị, tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường ở nhóm Khí huyết lưỡng hư là thấp nhất (36,10%), thứ hai là nhóm Mệnh môn hoả suy (37,17%) (với $p < 0,05$).

Sau điều trị, tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường được cải thiện ở tất cả các nhóm, sự khác biệt so với trước điều trị là có ý nghĩa thống kê (với $p < 0,01 - 0,001$).

Mức tăng tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường sau điều trị cao nhất là các bệnh nhân ở thể Khí huyết lưỡng hư (19,72%), tiếp đến là thể Mệnh môn hoả suy (18,33%). So với các thể y học cổ truyền khác thì sự khác biệt là có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05 - 0,01$.

3.2.2.7. Phân loại kết quả điều trị trên bệnh nhân sau đợt điều trị

Phân loại kết quả điều trị trên bệnh nhân sau đợt điều trị được trình bày trên bảng 3.34.

Bảng 3.34. Phân loại kết quả điều trị trên bệnh nhân sau đợt điều trị
($n = 111$).

Kết quả điều trị		Biến đổi số lượng tình trạng		Biến đổi tỷ lệ tình trạng di động		Biến đổi tỷ lệ tình trạng sống		Biến đổi tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Có kết quả	Tốt (1)	70	63,06	23	20,72	16	14,41	49	44,14
	Khá (2)	13	11,71	34	30,63	43	38,74	14	12,61
	Trung bình (3)	6	5,41	15	13,51	15	13,51	17	15,32
	Cộng (A)	89	80,18	72	64,86	74	66,67	80	72,07
Kém (B)		22	19,82	39	35,14	37	33,33	31	27,93
P _{1-2,3}		<0,001		>0,05		>0,05		<0,05	
P _{A- B}		<0,001							

Các số liệu trên bảng 3.34 cho thấy sau 2 tháng điều trị có 80,18% số bệnh nhân tăng số lượng tình trạng (70,27% số bệnh nhân đạt loại tốt và khá); 64,86% số bệnh nhân tăng tỷ lệ tình trạng di động nhanh (20,72% đạt loại tốt; 30,63% đạt loại khá); 66,67% số bệnh nhân tăng tỷ lệ tình trạng sống (14,41% đạt loại tốt, 38,74% đạt loại khá); 72,07% số bệnh nhân tăng tỷ lệ tình trạng có hình thể bình thường (56,75% đạt kết quả tốt và khá).

3.2.3. Biến đổi nồng độ các hormon của cơ thể sau 2 tháng điều trị

Biến đổi nồng độ một số hormon điều hoà sinh sản tình trạng của các bệnh nhân sau một đợt điều trị được trình bày trên bảng 3.35.

Bảng 3.35. Nồng độ các hormon điều hoà sinh sản tình trạng của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị ($\bar{X} \pm SE$).

Chỉ số nghiên cứu	n	Trước điều trị	Sau điều trị	p
LH (mIU/ml)	88	5,03 $\pm$ 0,69	5,08 $\pm$ 0,30	>0,05
FSH (mIU/ml)	88	8,94 $\pm$ 0,72	9,05 $\pm$ 0,34	
Prolactin (mIU/l)	80	236,21 $\pm$ 20,99	231,54 $\pm$ 18,88	
Estradiol (pg/ml)	74	54,49 $\pm$ 19,29	49,72 $\pm$ 14,29	
Testosteron (nmol/l)	88	16,96 $\pm$ 1,34	17,92 $\pm$ 1,62	

Các số liệu trên bảng 3.35 cho thấy sau 2 tháng điều trị nồng độ các hormon điều hoà sinh sản tình trạng không có sự biến đổi rõ rệt. Nồng độ testosteron huyết thanh tăng từ 16,96 nmol/l lên 17,92 nmol/l. Nồng độ LH huyết thanh từ 5,03 lên 5,08 mIU/ml, FSH tăng từ 8,94 mIU/ml lên 9,05 mIU/ml. Ngược lại, nồng độ prolactin trong huyết thanh các bệnh nhân lại giảm từ 236,21 mIU/l xuống còn 231,54 mIU/l. Và nồng độ E₂ cũng giảm từ 54,49 pg/ml xuống 49,72 pg/ml. Tất cả sự thay đổi các nồng độ hormon này đều chưa có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

3.2.4. Biến đổi một số chức năng của cơ thể sau 2 tháng điều trị

Kết quả theo dõi trên lâm sàng cho thấy hầu hết bệnh nhân sau khi uống thuốc có sự cải thiện tốt về giấc ngủ, cảm giác ăn ngon miệng hơn. Các triệu

chứng về rối loạn xuất tinh (di tinh, mộng tinh, xuất tinh sớm...) ở một số bệnh nhân cũng đã giảm bớt.

Tuy nhiên, trong 2- 3 ngày đầu uống thuốc có một số bệnh nhân đi ngoài phân nát (2 - 3 lần/ngày), phân không có nhày, máu, không đau bụng. Triệu chứng này tự hết trong khi vẫn tiếp tục uống thuốc.

* *Biến đổi cân nặng, tần số mạch, huyết áp động mạch* của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị được trình bày trên bảng 3.36.

Bảng 3.36. *Cân nặng, tần số mạch và huyết áp động mạch của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (n=111).*

Chỉ số nghiên cứu	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Cân nặng (kg)	58,43 $\pm$ 2,36	59,42 $\pm$ 2,45	>0,05
Tần số mạch (nhịp/phút)	75,23 $\pm$ 4,54	74,31 $\pm$ 3,78	
Huyết áp tối đa (mmHg)	118,35 $\pm$ 4,11	117,14 $\pm$ 3,15	
Huyết áp tối thiểu (mmHg)	71,57 $\pm$ 3,14	70,51 $\pm$ 2,16	

Sau 2 tháng điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang cân nặng, tần số mạch và huyết áp động mạch của các bệnh nhân không thay đổi (p>0,05).

* *Biến đổi các chỉ số huyết học* của bệnh nhân sau 2 tháng điều trị được trình bày trên bảng 3.37.

Bảng 3.37. *Số lượng hồng cầu, bạch cầu và hàm lượng hemoglobin toàn phần của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị ($\bar{X} \pm SE$) (n=111).*

Chỉ số nghiên cứu	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Số lượng hồng cầu ($\times 10^{12}/l$)	3,97 $\pm$ 0,18	3,99 $\pm$ 0,11	>0,05
Hemoglobin toàn phần (g/l)	130,58 $\pm$ 5,11	131,15 $\pm$ 4,52	
Số lượng bạch cầu ($\times 10^9/l$)	7,78 $\pm$ 0,13	7,56 $\pm$ 0,15	

Qua bảng 3.37 thấy sau 2 tháng điều trị, số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin và số lượng bạch cầu không có sự biến đổi ($p>0,05$).

* *Biến đổi các chỉ số hoá sinh chức năng gan thận của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị được trình bày trên bảng 3.38.*

Bảng 3.38. *Hoạt độ AST, ALT và hàm lượng urê và creatinin trong máu của các bệnh nhân sau 2 tháng điều trị ($\bar{X} \pm SE$) ($n = 111$).*

Chỉ số nghiên cứu	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Hoạt độ AST (U/l)	$27,32 \pm 0,71$	$26,78 \pm 0,56$	>0,05
Hoạt độ ALT (U/l)	$17,14 \pm 0,47$	$16,82 \pm 0,32$	
Hàm lượng urê (mmol/l)	$3,72 \pm 0,18$	$3,57 \pm 0,24$	
Hàm lượng creatinin (mmol/l)	$8,43 \pm 0,11$	$7,21 \pm 0,20$	

Kết quả nghiên cứu ở bảng 3.38 cho thấy sau 2 tháng điều trị bằng bài thuốc Sinh tinh thang, hoạt độ AST, ALT cũng như hàm lượng urê và creatinin máu bệnh nhân biến đổi không đáng kể ($p>0,05$).

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Trong vấn đề sức khỏe sinh sản của con người thì vô sinh được quan tâm đồng thời với việc kế hoạch hóa gia đình, đó là hai mặt của một vấn đề có tác dụng hỗ trợ lẫn nhau. Giải quyết vấn đề vô sinh là một việc làm nhân đạo.

Tỷ lệ vô sinh của các cặp vợ chồng khác nhau ở mỗi nước, mỗi khu vực. Trên thế giới, những cặp vợ chồng vô sinh chiếm khoảng 10- 18%, thậm chí có nơi chiếm tới 40%, ở nước Pháp có khoảng 1/6 các cặp vợ chồng bị vô sinh. Nghiên cứu của Lee H. S. [120] về vô sinh nam giới trên 36.071 bệnh nhân điều trị ngoại trú tiết niệu tại Hàn Quốc thấy tỷ lệ bệnh dao động từ 3,2%- 18,04%. Sigman M. [161] nghiên cứu trên những cặp vợ chồng mới cưới cũng thấy rằng sau 12 tháng chung sống, có gần 15% phụ nữ không có thai.

Theo điều tra dân số ở Việt Nam năm 1982, có khoảng 13% các cặp vợ chồng bị vô sinh. Điều tra năm 2000 của Trần Thị Trung Chiến và cs. [4] trên 9346 cặp vợ chồng ở 5 tỉnh trong cả nước cho thấy tỷ lệ vô sinh là 13,4%.

Nhiều nghiên cứu cho rằng trong vô sinh thì nguyên nhân do nam (người chồng) chiếm 40%, do nữ (người vợ) chiếm 40%, còn 20% là do nguyên nhân cả từ hai phía vợ và chồng [104]. Theo Sigman M. [161], tỷ lệ vô sinh do nam giới gần 50%. Tại Việt Nam, Trần Thị Trung Chiến và cs. [4] cho rằng nguyên nhân vô sinh do nam giới là 40,8%, kết hợp với nữ 10,3% và những trường hợp chưa rõ nguyên nhân 11,5%. Điều tra của Viện Bảo vệ Bà mẹ trẻ sơ sinh Việt Nam thì nguyên nhân vô sinh do người chồng là 36%. [16]

Trong số các nguyên nhân gây vô sinh nam thì SGTT là một trong những nguyên nhân chủ yếu [69], [104]. Chính vì vậy, nhu cầu điều trị SGTT ngày càng gia tăng. Ngay cả khi các kỹ thuật điều trị hỗ trợ sinh sản như thụ tinh

trong ống nghiệm... ngày càng hoàn thiện thì việc điều trị nội khoa để làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng cũng được đặt ra.

4.1. TÍNH AN TOÀN CỦA THUỐC SINH TINH THANG

4.1.1. Độc tính của thuốc Sinh tinh thang

Bài thuốc Sinh tinh thang được hợp tễ gia giảm vị từ hai bài thuốc cổ phương là “Tứ quân tử thang” và “Bát vị quế phụ” dùng để điều trị chứng SGTT. Bài thuốc này được khoa Dược Viện Y học cổ truyền Quân đội bào chế theo tiêu chuẩn của Dược điển Việt Nam I [3] và chế biến trên dây truyền sắc chiết thuốc tự động TN 1000 của Trung Quốc.

Thuốc được thử độc tính cấp LD₅₀ trên chuột nhắt trắng tại Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Y Hà nội. Các chuột uống thuốc với liều tăng dần từ 10 g/kg trọng lượng (tương đương 1,2 lần liều dùng trên người, nếu nhân hệ số 10) đến 55 g/kg trọng lượng (tương đương 6,67 lần liều dùng trên người, nếu nhân hệ số 10) (liều tối đa chuột có thể uống được). Theo dõi liên tục trong 72 giờ thấy mọi chuột đều ăn uống và hoạt động bình thường, không thấy chuột chết. Do vậy, không xác định được liều chết 50% của thuốc.

Trên thực tế lâm sàng, việc điều trị chứng SGTT thường kéo dài. Do vậy, để đánh giá tính an toàn của bài thuốc khi tác động lâu dài đối với cơ thể, chúng tôi tiến hành nghiên cứu độc tính bán trường diễn của thuốc trên thử nghiệm với các liều 8,4 g/kg (tương đương 2,5 lần liều dùng trên người, nếu nhân hệ số 4) và 12,6 g/kg (tương đương 3,75 lần liều dùng trên người, nếu nhân hệ số 4).

Trong thời gian uống thuốc (30 ngày) thấy trọng lượng của thử ở nhóm uống Sinh tinh thang với các liều khác nhau biến đổi không đáng kể và không khác biệt so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Các thử lông vẫn mượt và hoạt động nhanh nhẹn.

Các chỉ số huyết học (số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu và công thức bạch cầu), hóa sinh máu đánh giá chức năng gan (hoạt độ enzym GOT, GPT), thận (hàm lượng urê, creatinin) cũng không có sự biến đổi trước, trong và sau uống Sinh tinh thang với các mức liều khác nhau ($p > 0,05$).

Đồng thời xét nghiệm mô học gan và thận của thỏ không thấy có hiện tượng hủy hoại tế bào gan hoặc thoái hoá cầu thận ở các nhóm thỏ uống thuốc Sinh tinh thang.

Như vậy, qua nghiên cứu độc tính cấp và bán trường diễn trên động vật thực nghiệm thấy thuốc Sinh tinh thang không có độc tính cấp và không gây ảnh hưởng bất lợi đối với các chức năng tạo máu, gan và thận.

Trên lâm sàng chúng tôi cũng theo dõi các cảm giác chủ quan và kiểm tra một số chỉ số sinh lý của bệnh nhân trước và sau điều trị. Qua thực tế điều trị chúng tôi nhận thấy đa số các bệnh nhân có sự cải thiện tốt về giấc ngủ, cảm giác ăn ngon miệng. Các triệu chứng rối loạn xuất tinh như di tinh, mộng tinh, xuất tinh sớm... ở một số bệnh nhân đã giảm hoặc hết.

Kết quả nghiên cứu cho thấy sau 2 tháng điều trị bằng bài thuốc Sinh tinh thang cân nặng, tần số mạch và huyết áp động mạch của các bệnh nhân không thay đổi ($p > 0,05$). Trước điều trị, cân nặng, tần số mạch và huyết áp động mạch là 58,43kg, 75,23 nhịp/phút và 118,35/71,57mmHg; sau điều trị là 59,42kg; 74,31 nhịp/phút và 117,14/70,51mmHg.

Sau 2 tháng điều trị, các chỉ số sinh lý khác như số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu, hoạt độ enzym GOT, GPT và hàm lượng ure, creatinin của các bệnh nhân cũng không có sự biến đổi ($p > 0,05$).

Như vậy, sau 2 tháng điều trị trên lâm sàng bằng bài thuốc Sinh tinh thang không thấy có thay đổi về chức năng của hệ tim mạch, máu cũng như gan, thận ở các bệnh nhân SGIT.

4.1.2. Ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang đến nhiễm sắc thể chuột nhắt trắng

Ngày nay, với sự phát triển của di truyền học phân tử, người ta đã biết ngày càng rõ cấu trúc, vai trò cũng như các rối loạn của NST trong các tế bào khác nhau. Các rối loạn NST chính có thể là:

- Rối loạn về số lượng: bình thường, bộ NST của một tế bào là $2n$. Nếu bộ NST có $3n$ hoặc $4n$ người ta gọi là đa bội; nếu bộ NST chứa $2n \pm 1$, người ta gọi là lệch bội.

- Rối loạn cấu trúc NST, gồm: rối loạn cấu trúc NST và rối loạn cấu trúc nhiễm sắc tử. Những rối loạn xuất hiện sau giai đoạn S (giai đoạn tổng hợp AND trong gian kỳ), được gọi là rối loạn nhiễm sắc tử vì ở thời gian này, nhiễm sắc tử nào bị tác động của tác nhân gây đột biến thì nhiễm sắc tử đó bị biến đổi, nhiễm sắc tử kia vẫn bình thường. Ngược lại, nếu những rối loạn NST xuất hiện ở thời kỳ trước giai đoạn S (trước khi NST được nhân đôi) thì khi NST nhân đôi, tổn thương trên NST cũng được nhân đôi, kết quả là ở cả hai Nhiễm sắc tử đều có tổn thương ở một nơi tương đồng, hình ảnh tổn thương loại này gọi là rối loạn cấu trúc nhiễm sắc thể.

- Rối loạn sắp xếp: bình thường, ở kỳ giữa tinh bào I, các NST tồn tại dưới dạng các thể lưỡng trị (bivalent). Nếu các NST kép trong bivalent bị tách nhau sớm thì người ta gọi là univalent (thể đơn trị). Đây là rối loạn thường gặp khi phân tích NST ở kỳ giữa tinh bào I. Nếu hiện tượng univalent xảy ra với cặp NST XY, người ta gọi là rối loạn sắp xếp X/Y. Nếu xảy ra với cặp các NST thường thì người ta gọi là rối loạn sắp xếp NST thường (univalent autosome). Đột biến này thường do các tác nhân làm rối loạn quá trình tạo thoi vô sắc hoặc đứt thoi vô sắc.

- Rối loạn cả cụm NST: biểu hiện bằng NST không bắt màu thuốc nhuộm (nhòe hoặc nhạt) hoặc NST bị nát vụn.

Có rất nhiều nguyên nhân làm đột biến NST. Ví dụ: các vi khuẩn như giang mai, các tác nhân vật lý như bức xạ điện từ, các chất hoá học như thuốc trừ sâu (đặc biệt là nhóm clo, phospho hữu cơ, carbamat...) hoặc các thuốc, dược liệu như một số hoá chất chống ung thư, hoá chất độc chiến tranh như Dioxin hay một số quặng mỏ ... đều có thể gây ra các rối loạn NST.

Nghiên cứu thấy các rối loạn về số lượng NST ở mô tuỷ xương của các nhóm chuột uống thuốc Sinh tinh thang (3,06% lệch bội với liều 16,8 g/kg và 2,48% lệch bội với liều 33,6 g/kg) không có sự khác biệt so với nhóm chứng (2,82% lệch bội) ($p > 0,05$). Tỷ lệ rối loạn cấu trúc nhiễm sắc tử và NST của nhóm uống Sinh tinh thang cũng không khác biệt so với nhóm đối chứng ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không có trường hợp nào rối loạn cụm NST. Những kết quả này chứng tỏ rằng thuốc Sinh tinh thang không gây tổn thương đến NST mô tuỷ xương của chuột nhắt trắng.

Thuốc Sinh tinh thang được sử dụng nhằm làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng, nên chúng tôi đã tiếp tục nghiên cứu ảnh hưởng của thuốc đối với NST mô tinh hoàn của chuột nhắt trắng. Sau 40 ngày uống Sinh tinh thang với liều 16,8 g/kg và 33,6 g/kg thấy tỷ lệ rối loạn số lượng và sắp xếp NST ở nhóm uống thuốc tương đương với nhóm đối chứng. Tỷ lệ lệch bội ở các nhóm uống Sinh tinh thang (2,53- 2,70%) cũng tương đương với nhóm đối chứng (2,95%). Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy không có sự rối loạn cấu trúc NST thường và giới tính ở mô tinh hoàn chuột nhắt trắng.

Những kết quả trên chứng tỏ rằng thuốc Sinh tinh thang không gây rối loạn số lượng cũng như cấu trúc NST ở mô tuỷ xương và mô tinh hoàn của chuột nhắt trắng.

4.1.3. Ảnh hưởng của thuốc Sinh tinh thang đến quá trình sinh sản

Mặc dù, thuốc Sinh tinh thang không gây biến đổi NST của các tế bào dòng tinh cả về số lượng cũng như sắp xếp NST. Nhưng cũng cần phải nghiên

cứ sự ảnh hưởng của thuốc đến thế hệ tiếp theo, đó là khả năng thụ thai và tình trạng mang thai. Để thực hiện điều này, chúng tôi đã theo dõi các chỉ số phôi thai cũng như chuột con thế hệ F1 và F2 khi chuột đực thế hệ P uống thuốc Sinh tinh thang.

Quan sát chuột cái thế hệ P mang thai F1, chúng tôi thấy tỷ lệ chuột chửa và tỷ lệ trứng thụ thai của các nhóm chuột có "bố" uống thuốc Sinh tinh thang với liều 16,8 g/kg và 33,6 g/kg (tương ứng là 63,64%; 91,6% và 63,64%; 92,9%) cao hơn so với nhóm đối chứng (60,61% và 82,4%), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$). Khi theo dõi tiếp chuột cái F1 mang thai F2, chúng tôi cũng thấy các tỷ lệ này ở các nhóm chuột có "bố" thế hệ P nhận thuốc Sinh tinh thang vẫn có xu hướng cao hơn so với nhóm chứng, nhưng sự khác biệt cũng chưa có ý nghĩa thống kê $p>0,05$.

Theo dõi tình trạng mang thai của chuột cái ở các thế hệ thấy ở thế hệ chuột P mang thai F1, số thai bình thường/ 1 chuột mẹ ở nhóm chứng (8,07 thai/mẹ) có xu hướng thấp hơn so với nhóm uống Sinh tinh thang liều 16,8 g/kg (9,01 thai/mẹ) và nhóm uống thuốc liều 33,6 g/kg (8,99 thai/mẹ), nhưng sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Ở thế hệ tiếp theo (F1 và F2) thấy các nhóm chuột có "bố" thế hệ P uống thuốc Sinh tinh thang có số thai bình thường trên mỗi chuột mẹ (8,73 và 8,0 thai/mẹ) ít hơn so ở thế hệ trước (P mang thai F1), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Kết quả theo dõi tình trạng chuột đẻ ở các thế hệ khác nhau cho thấy số con của mỗi chuột mẹ ở thế hệ P cũng như F1 của nhóm uống Sinh tinh thang (8,17 — 9,13 con/mẹ) có xu hướng nhiều hơn so với nhóm đối chứng (7,83- 7,85 con/mẹ), nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê $p>0,05$. Trọng lượng của các chuột con ở nhóm có "bố" uống Sinh tinh thang cũng không khác biệt so với nhóm đối chứng ($p>0,05$) và dao động từ 1,97- 2,01 g/con.

Về giới tính của chuột con, chúng tôi nhận thấy nhóm chuột ở hai thế hệ F1 và F2 có “bố” uống Sinh tinh thang có tỷ lệ chuột đực (51,02- 58,11%) nhiều hơn so với nhóm đối chứng (48,1- 48,83%). Tuy nhiên, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$). Qua theo dõi chuột con ở hai thế hệ F1 và F2, chúng tôi chưa gặp trường hợp dị dạng nào ở chuột con.

Những biến đổi của các thông số sinh sản ở chuột nhất sau khi uống Sinh tinh thang chưa có ý nghĩa thống kê vì các chuột thí nghiệm đều là chuột bình thường. Điều đó cho thấy, chức năng tự điều hoà của cơ thể trước những tác nhân ngoại lai để giữ tính ổn định sinh học. Tuy nhiên, trong các lô chuột uống Sinh tinh thang, các thông số sinh sản đều có xu hướng tăng cao so với lô chứng và không gây ra một dấu hiệu bất thường nào, chứng tỏ Sinh tinh thang có tính an toàn và có thể có tác dụng điều trị khi các thông số sinh học trên bị suy giảm. Xuất phát từ những kết quả thực nghiệm trên, cho phép chúng tôi bước đầu áp dụng trên bệnh nhân có suy giảm tinh trùng vì trong thực nghiệm không có những mô hình này. .

4.2. TÁC DỤNG CỦA BÀI THUỐC SINH TINH THANG LÊN SỐ LƯỢNG VÀ CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG

4.2.1. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh dịch đồ

4.2.1.1. Đặc điểm tinh trùng của các bệnh nhân nghiên cứu

Điều tra tình trạng SGTT, Billotta. P và cs. [53] nhận thấy tỷ lệ người SGTT ở những người sống ở thành thị cao hơn so với người ở vùng nông thôn. Tác giả cho rằng có lẽ liên quan đến vấn đề ô nhiễm môi trường và cuộc sống căng thẳng ở đô thị.

Trong 111 bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi có 53,15% là người lao động phổ thông và nông dân. Nhận xét này của chúng tôi cũng phù hợp với nhận định của Phan Văn Quý [20], tỷ lệ bệnh nhân là người lao động phổ thông và làm ruộng chiếm 65,70% trong nghiên cứu của tác giả.

Hầu hết các công trình nghiên cứu đều cho rằng SGTT là một trong những nguyên nhân chính dẫn đến vô sinh nam [143], [167]. Kobayashi T. [116] nhận thấy có tới 90% bệnh nhân vô sinh nam là do giảm chất lượng, số lượng tinh trùng chưa rõ nguyên nhân.

Theo Takahashi Y. và cs. [171], trong 173 bệnh nhân vô sinh thì các trường hợp vô tinh trùng chiếm tỷ lệ cao nhất 35,84%, đứng thứ 2 là suy giảm số lượng tinh trùng nghiêm trọng 19,65%, có 9,83% giảm số lượng tinh trùng mức độ vừa và 34,68% người có số lượng tinh trùng bình thường. Tương tự như vậy, Lee H. S. [120] đã tiến hành phân tích tinh dịch trên 840 trường hợp thấy 51% trường hợp không tinh trùng và 34% trường hợp giảm số lượng tinh trùng.

Nhưng Cohen M. R. và cs. phân tích tinh trùng của 1000 nam vô sinh thấy 18,5% trường hợp số lượng tinh trùng ít chỉ có 1,0% trường hợp azoospermie hay Ratman S. S. và cs. nghiên cứu 709 trường hợp vô sinh đến điều trị tại Khoa Sản phụ, Đại học Quốc gia Singapore thấy có 23,1% trường hợp giảm số lượng tinh trùng hoặc không có tinh trùng trong tinh dịch [2].

Ngoài việc xác định số lượng tinh trùng, các nghiên cứu còn đề cập đến chất lượng tinh trùng. Abmeds (theo [2]) phân tích tinh dịch của 326 nam vô sinh thấy có 14,5% trường hợp giảm số lượng tinh trùng, 17,5% trường hợp không có tinh trùng trong tinh dịch và 13% trường hợp tinh trùng chết hoàn toàn. Điều tra của Gupta A. N. và cs. (theo [2]) trên 618 cặp vô sinh tại Ấn Độ cũng cho thấy có 7,6% trường hợp không có tinh trùng trong tinh dịch và 8,8% số lượng tinh trùng ít. Về chất lượng tinh trùng, có 19,42% trường hợp tinh trùng di động kém và 22% trường hợp tinh trùng dị dạng. Tác giả còn nhận thấy nhóm có số lượng tinh trùng thấp thì khả năng di động giảm rõ rệt.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi không đưa vào diện nghiên cứu những bệnh nhân vô tinh trùng (azoospermie). Kết quả phân loại tinh trùng của 111

bệnh nhân cho thấy, hầu hết bệnh nhân suy giảm đơn thuần về chất lượng tinh trùng (64,86% tinh trùng yếu). Suy giảm cả về chất lượng và số lượng (tinh trùng vừa ít vừa yếu) chiếm tỷ lệ 16,22% trên 111 bệnh nhân nghiên cứu; 9,91% bệnh nhân thuộc loại tinh trùng vừa yếu vừa dị dạng và 8,11% bệnh nhân có tinh trùng vừa yếu, ít vừa dị dạng. Chúng tôi chỉ gặp 1/111 bệnh nhân (0,90%) suy giảm đơn thuần số lượng tinh trùng. Như vậy, tỷ lệ suy giảm chất lượng tinh trùng trong nghiên cứu của chúng tôi nhiều hơn so với các nghiên cứu của nước ngoài. Phải chăng, tình trạng sử dụng bữa bãi hoá chất nói chung và các dược liệu kháng khuẩn nói riêng - đặc biệt là một số kháng sinh - trong dân chúng ở nước ta đã góp phần làm gia tăng tình trạng suy yếu tinh trùng như hiện nay? Ví dụ như kháng sinh có thể tác động lên các mitochondria (ty thể) của đa bào (người) vì mang ribosom 70S. Sự tác động này có thể ảnh hưởng đến hoạt động của tế bào và đặc biệt đối với tinh trùng sẽ ảnh hưởng tới khả năng di động của chúng.

4.2.1.2. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số của tinh dịch đồ

Sau 60 ngày điều trị bằng STT, chúng tôi thấy thể tích tinh dịch của các bệnh nhân đã tăng lên từ 2,26 ml lên 2,96 ml với $p < 0,001$. Thể tích tinh dịch bao gồm tinh trùng và dịch tiết của các tuyến sinh dục phụ tiết ra. Dịch từ các tuyến phụ của hệ thống sinh dục nam chế tiết chủ yếu là túi tinh (70%), phần còn lại do các tuyến hành - niệu (cowper) (3%), mào tinh (7%), tuyến tiền liệt (20%) [8], [23], [85]. Thể tích tinh dịch tăng nhẹ sau điều trị sẽ là bao gồm cả số lượng tinh trùng được tăng thêm và như vậy theo lẽ tự nhiên bình thường, các tuyến phụ sẽ tăng tiết dịch tương ứng nhằm tạo môi trường ổn định cho tinh trùng sống và hoạt động.

Trong môi trường acid nhẹ, hoạt động của tinh trùng sẽ giảm đi và nếu môi trường acid mạnh, tinh trùng bị tiêu diệt. Tinh trùng thích hợp và hoạt động mạnh ở môi trường trung tính hoặc hơi kiềm [8], [91]. Sau đợt điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang, độ pH ở tinh dịch các bệnh nhân biến đổi không

rõ ràng ($p > 0,05$). Tuy nhiên, chúng tôi cũng thấy rằng pH của tinh dịch có xu hướng kiềm hơn (từ 7,79 tăng nhẹ lên 7,81), đây cũng là yếu tố thuận lợi hơn cho tinh trùng hoạt động sau khi điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang.

Hiện nay, y học hiện đại đã và đang sử dụng khá nhiều loại thuốc với mục đích làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng như FSH, Mesterolone, Clomiphene citrate, glutathione, L-arginine, vitamin E và các thuốc antioxidant [14], [33], [64], [86], [94], [102], [155], [170]...

Theo một số tác giả [32], [35], [177] clomid và tamoxifen có thể làm tăng số lượng tinh trùng lên 60,0%; còn pentoxifyllin làm tăng tỷ lệ tinh trùng khỏe từ 25,5% lên 35,5% (sau 3 tháng điều trị) và lên 42,0% (sau 6 tháng điều trị) [133]. Scibona M. và cs. [155], Lewin A. và cs. [122] cho rằng L-arginine và coenzyme Q10 cũng có tác dụng làm tăng tỷ lệ tinh trùng khỏe.

Rolf C. và cs. [147] đã sử dụng phối hợp các thuốc antioxidant với vitamin C (1000mg) và vitamin E (800mg) liều cao trong 56 ngày nhằm cải thiện số lượng và chất lượng tinh dịch của những bệnh nhân vô sinh nam. Các thông số của tinh trùng được lấy sau khi kết thúc điều trị ở ngày thứ 2 và thứ 7. Các tác giả thấy rằng các thông số tinh trùng ở ngày thứ hai sau khi sinh hoạt tình dục không được cải thiện, nhưng nếu có sự kiêng sinh hoạt sau 7 ngày, số lượng tinh dịch, tinh trùng, mật độ tinh trùng cũng như tỷ lệ tinh trùng di động nhanh có tăng lên có ý nghĩa thống kê với $p < 0,05$.

Kết quả nghiên cứu cho thấy, sau 2 tháng uống Sinh tinh thang số lượng tinh trùng của các bệnh nhân đã tăng từ $40,96 \times 10^6/\text{ml}$ lên $55,47 \times 10^6/\text{ml}$. Tỷ lệ tinh trùng sống tăng từ 35,63% lên 47,15%. Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh tăng từ 6,04% lên 12,38% và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng từ 39,87% lên 44,93%. Sự cải thiện số lượng và chất lượng của tinh trùng có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Các công trình nghiên cứu đã chứng minh toàn bộ quá trình sinh sản tinh trùng từ tinh nguyên bào thành tinh trùng mất khoảng 60 - 64 ngày. Thêm vào đó, thời gian để tinh trùng di chuyển qua suốt mào tinh mất khoảng hơn 10 ngày, tổng cộng thời gian hoàn thiện một tinh trùng khoảng 75 ngày. Trong đó, kỳ đầu lần phân chia thứ nhất của các tinh bào I khoảng 22 ngày. Do vậy, kết quả xét nghiệm tinh chất của bệnh nhân ở ngày thứ 60 (ngay sau khi kết thúc điều trị) cho thấy sự biến đổi các chỉ số tinh trùng ở thời điểm này chỉ mới có thể là kết quả tác động của thuốc Sinh tinh thang qua những cơ chế nào đó vào nửa cuối của giai đoạn tinh bào I và/hoặc các giai đoạn sau này của quá trình sinh trưởng tinh trùng hoặc còn có thể cả giai đoạn trưởng thành của tinh trùng khi chúng di trú qua mào tinh.

Kết quả xét nghiệm lại tinh chất của bệnh nhân ở ngày thứ 30 sau khi kết thúc điều trị (ngày thứ 90 kể từ khi bắt đầu uống thuốc) cho thấy, số lượng và chất lượng tinh trùng của bệnh nhân vẫn tiếp tục được cải thiện tốt hơn. So với thời điểm kết thúc điều trị (ngày thứ 60), tỷ lệ tinh trùng sống tăng từ 47,15% lên 61,53%, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh tăng từ 12,38% lên 23,40%, tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng từ 44,93% lên 54,43%. Đặc biệt, số lượng tinh trùng tăng từ 55,47 triệu /ml lên 80,35 triệu /ml.

Chúng tôi cho rằng ở thời điểm này các tinh trùng vừa giải phóng ra, có xuất xứ từ lứa các tế bào mầm bắt đầu phân chia trước đó ít nhất là 75 ngày - thời điểm mà thuốc Sinh tinh thang có thể có tác động tới các tinh nguyên bào cũng như suốt quá trình sinh trưởng sau đó của chúng.

Giả thiết này có thể được xác nhận khi nghiên cứu mô học tinh hoàn thỏ. Kết quả nghiên cứu cho thấy những thỏ được nhận thuốc Sinh tinh thang có từ 5,83 đến 5,98 lớp tế bào mầm/ ống sinh tinh, nhiều hơn so với nhóm chứng (5,62 lớp tế bào mầm/ ống sinh tinh) có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Sự sản xuất và trưởng thành của tinh trùng chịu ảnh hưởng trước tiên của các hormon sinh dục. Trong nghiên cứu của chúng tôi, những bệnh nhân có hàm lượng hormon sinh dục ngoài giới hạn sinh lý bình thường đều không được tuyển vào nghiên cứu. Mặt khác, nồng độ các hormon LH, FSH, testosterone, prolactin và estradiol trong máu bệnh nhân không biến đổi có ý nghĩa thống kê sau điều trị thuốc Sinh tinh thang ($p > 0,05$). Điều đó chứng tỏ thuốc Sinh tinh thang không ảnh hưởng đến sự bài tiết hormon sinh dục. Tuy nhiên, Sinh tinh thang đã làm tăng rõ rệt số lượng và chất lượng tinh trùng của những bệnh nhân có SGTT. Ngoài ra, thực nghiệm trên thỏ cũng cho thấy, số lớp tế bào mầm/ ống sinh tinh có tăng lên, nhưng số lượng các tế bào Leydig trong tinh hoàn thỏ không thay đổi. Thực chất, sự tăng số lượng tinh trùng là tinh trùng mới được tăng sinh từ các tế bào mầm dưới ảnh hưởng của hormon sinh dục. Những kết quả trên thực nghiệm và lâm sàng của chúng tôi phản ánh hiệu quả của hormon sinh dục đã tăng lên dưới tác dụng của Sinh tinh thang và dẫn chúng tôi đến giả thiết rằng Sinh tinh thang đã làm tăng tính nhạy cảm của receptor của mô đích với hormon hoặc làm tăng hoạt tính của các enzym có tác dụng hoạt hoá hormon (như *5- α reductase chuyển testosterone thành dạng có hoạt tính sinh học là dihydrotestosterone*). Và/hoặc tất cả nhằm tăng gắn kết androgen với ABP (androgen binding protein) để kéo testosterone đổ vào ống ống sinh tinh cũng như mào tinh, kích thích sinh tinh từ các tế bào mầm và giúp quá trình “chín” của tinh trùng được thuận lợi.

Tóm lại, thuốc Sinh tinh thang có tác dụng cải thiện tinh trùng của những bệnh nhân SGTT. Số lượng tinh trùng của các bệnh nhân SGTT đã tăng từ 40,96 triệu/ml lên 80,35 triệu/ml, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh tăng từ 6,04% lên 23,40%, tỷ lệ tinh trùng sống tăng từ 35,53% lên 61,53% và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng từ 39,87% lên 54,43%.

4.2.1.3. Tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng theo loại tinh trùng

Schill W. B. và cs. [149] dùng hMG kết hợp với hCG điều trị 48 bệnh nhân SGTT ($<20 \times 10^6/\text{ml}$) tự phát trong 3 tháng thấy 16/48 (33,33%) bệnh nhân có được số lượng tinh trùng cao hơn $25 \times 10^6/\text{ml}$. Nghiên cứu của Rosenberg (theo [33]) về tác dụng điều trị của hMG đơn thuần hay kết hợp với hCG cho thấy trong số 87 trường hợp giảm số lượng tinh trùng mức độ nhẹ ($11-20 \times 10^6/\text{ml}$) có 44 trường hợp (50,57%) số lượng tinh trùng tăng lên hơn $30 \times 10^6/\text{ml}$; còn trong 98 trường hợp giảm số lượng tinh trùng mức độ vừa ($<10 \times 10^6/\text{ml}$) chỉ có 30 người (30,6%) tăng số lượng tinh trùng lên $20-30 \times 10^6/\text{ml}$. Wang C. và cs. [177] đã điều trị testosterone 2 tuần/lần không thấy có kết quả khả quan về tăng số lượng tinh trùng. Theo Aafjes J. H. và cs. [33] với liều Mesterolone 75mg/ngày trong 6 tháng không thấy có sự tăng số lượng tinh trùng.

Khi điều trị các bệnh nhân SGTT tự phát bằng thuốc Sinh tinh thang, chúng tôi thấy sau 2 tháng điều trị, số lượng tinh trùng của các bệnh nhân nghiên cứu tăng thêm 39,39 triệu/ml. Mức độ gia tăng này tương quan nghịch ($\beta < 0$) không chặt chẽ ($R = 0,243$) với số lượng tinh trùng trước điều trị. Nhưng khi xem xét mức độ cải thiện số lượng tinh trùng ở các bệnh nhân thuộc từng nhóm tinh trùng khác nhau, mối tương quan lại hoàn toàn khác.

Chúng tôi gặp trong nghiên cứu một trường hợp suy giảm đơn thuần số lượng tinh trùng (tinh trùng ít). Số lượng tinh trùng của bệnh nhân này đã tăng từ 7 triệu/ml lên 47 triệu / ml sau 2 tháng điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang.

Trong 111 bệnh nhân nghiên cứu, có 27 bệnh nhân giảm số lượng tinh trùng kết hợp giảm chất lượng tinh trùng, trong đó có 18 bệnh nhân giảm số lượng tinh trùng kết hợp với giảm tỷ lệ tinh trùng di động nhanh và giảm tỷ lệ tinh trùng sống (tinh trùng vừa ít vừa yếu). Số lượng tinh trùng của các bệnh

nhân này trước điều trị vào 8,96 triệu/ml; sau điều trị số lượng tinh trùng của họ đã tăng thêm 44,32 triệu/ml. Số lượng tinh trùng tăng thêm tương quan thuận chặt chẽ với số lượng tinh trùng trước điều trị ($R = 0,776$ và độ dốc $\beta > 0$). Ở 9 bệnh nhân giảm số lượng kết hợp với giảm cả tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tỷ lệ tinh trùng sống và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường (tinh trùng ít, yếu và dị dạng) thấy sau điều trị số lượng tinh trùng của họ đã tăng thêm 35,71 triệu/ml. Số lượng tinh trùng tăng thêm tương quan thuận ($\beta > 0$) mức độ vừa ($R = 0,373$) với số lượng tinh trùng trước điều trị.

Điều này cũng tương tự ở 18 bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng vừa ít vừa yếu là số lượng tinh trùng trước điều trị suy giảm càng trầm trọng thì sự phục hồi càng khó khăn. Kết quả nghiên cứu này của chúng tôi về tác dụng của thuốc STT cũng phù hợp với nhận định của Kazama T. và cs. [111] cho rằng việc điều trị bằng thuốc thường có hiệu quả rất kém đối với các bệnh nhân vô tinh trùng hoặc quá ít tinh trùng.

Chúng tôi nhận thấy quy luật này chỉ đúng cho những trường hợp giảm số lượng tinh trùng dưới mức bình thường (dưới 20 triệu/ml). Trong nghiên cứu này chúng tôi gặp 83 bệnh nhân có số lượng tinh trùng trên 20 triệu/ml (số lượng bình thường) nhưng bị suy giảm tỷ lệ tinh trùng di động nhanh và tỷ lệ tinh trùng sống (72 bệnh nhân) hoặc 11 bệnh nhân giảm kết hợp cả tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường (loại tinh trùng yếu hoặc vừa yếu, vừa dị dạng). Các bệnh nhân này có số lượng tinh trùng trước điều trị vào 65,09 triệu/ml và 71,03 triệu/ml. Sau 2 tháng điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang, số lượng tinh trùng của các bệnh nhân này đã tăng thêm 37,98 triệu/ml và 41,10 triệu/ml. Số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị của các bệnh nhân này tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R = 0,375$ và $0,409$) với số lượng tinh trùng trước điều trị. Điều đó chứng tỏ rằng số lượng tinh trùng của các bệnh nhân không phải là tăng vô hạn khi điều trị bằng thuốc STT, mà các bệnh

nhân có số lượng tinh trùng (nếu trên 20 triệu/ml) càng lớn thì số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị càng nhỏ.

4.2.1.4. Tác dụng làm tăng tỷ lệ tinh trùng di động nhanh theo từng loại tinh trùng

Hiện nay, cũng có nhiều tác giả đã cố gắng điều trị làm tăng khả năng di động của tinh trùng và đã thu được những kết quả khả quan. Theo Shen M. R. và cs. [159], pentoxifylline (*thuộc nhóm xanthyl, có tác dụng giãn cơ trơn và kích thích thần kinh trung ương*) nhưng sau 3 tháng điều trị, đã làm tăng được tỷ lệ tinh trùng khoẻ. Đối với thuốc Sinh tinh thang, ngoài khả năng làm tăng số lượng tinh trùng thuốc còn làm tỷ lệ tinh trùng di động nhanh của các bệnh nhân tăng thêm 17,36% và giá trị này tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R_1 = 0,498$) với tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị. Trong 111 bệnh nhân SGTT có 110 bệnh nhân bị giảm tỷ lệ tinh trùng di động nhanh dưới 25%. Trong đó có 72 bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng yếu đơn thuần, (các bệnh nhân này có tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị là 5,56%); 18 bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng vừa ít vừa yếu, (với tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị là 6,78%); 11 bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng vừa dị dạng, vừa yếu (tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị là 1,70%) và 9 bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng vừa yếu, vừa dị dạng, vừa ít (các bệnh nhân này có tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị là 4,78%). Sau 2 tháng điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh của bệnh nhân thuộc các nhóm tinh trùng khác nhau đều tăng thêm, lần lượt là 19,17%, 17,10%, 12,72% và 14,78%. Tỷ lệ tinh trùng di động nhanh tăng thêm sau điều trị và tỷ lệ tinh trùng di động nhanh trước điều trị có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) ở mức độ vừa đến tương đối chặt chẽ với R lần lượt là 0,511; 0,618; 0,436 và 0,576. Có nghĩa là tỷ lệ tinh trùng di động nhanh của các bệnh nhân này càng cao thì sự gia tăng càng ít. Khi xem xét mối quan hệ giữa

khả năng cải thiện số lượng tinh trùng với khả năng cải thiện tỷ lệ tinh trùng di động nhanh sau điều trị thuốc Sinh tinh thang ở các bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng yếu hoặc vừa yếu vừa dị dạng (số lượng tinh trùng trên 20 triệu/ml), chúng tôi thấy hai giá trị này có mối tương quan thuận ($\beta > 0$) nhưng không chặt chẽ ($R = 0,282$). Trong khi đó ở các bệnh nhân thuộc nhóm tinh trùng ít, yếu hoặc ít, yếu và dị dạng thì khả năng gia tăng tỷ lệ tinh trùng di động nhanh ở các bệnh nhân này lại có mối tương quan thuận ($\beta > 0$) mức độ vừa ($R = 0,481$) với số lượng tinh trùng tăng thêm sau điều trị thuốc Sinh tinh thang.

Như vậy, bên cạnh tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng, thuốc Sinh tinh thang còn có thể cải thiện khả năng di động của tinh trùng. Nhưng sự cải thiện khả năng di động của tinh trùng có thể không phụ thuộc vào khả năng sinh mới số lượng tinh trùng khi điều trị thuốc Sinh tinh thang.

4.2.1.5. Tác dụng làm tăng tỷ lệ tinh trùng sống theo loại tinh trùng

Các nghiên cứu về hiệu quả điều trị của thuốc làm cải thiện chất lượng của tinh trùng cũng quan tâm đến tỷ lệ tinh trùng sống. Merino G. và cs. [133] sử dụng pentoxifylline với liều 1200mg/ngày trong 6 tháng thấy mặc dù có cải thiện về khả năng di động của tinh trùng, nhưng thể tích tinh dịch cũng như số lượng và khả năng sống của tinh trùng không thay đổi sau khi kết thúc điều trị.

Khi sử dụng thuốc Sinh tinh thang để điều trị chứng SGTG chúng tôi cũng thấy tỷ lệ tinh trùng sống trước điều trị của các bệnh nhân nghiên cứu là 35,53% và sau điều trị đã tăng thêm được 26,00%. Giữa tỷ lệ tinh trùng sống tăng thêm sau điều trị với tỷ lệ này trước điều trị có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R_1 = 0,530$). Khi xem xét khả năng cải thiện tỷ lệ tinh trùng sống sau 2 tháng điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang ở các bệnh nhân thuộc từng nhóm tinh trùng khác nhau (yếu; ít và yếu; dị dạng và yếu; yếu, dị

dạng và ít) thấy tỷ lệ tình trùng sống tăng thêm được sau điều trị so với trước điều trị cũng có mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa đến tương đối chặt chẽ (R lần lượt = 0,498; 0,739; 0,366 và 0,427). Có nghĩa là tỷ lệ tình trùng sống của các bệnh nhân này càng cao thì sự gia tăng tỷ lệ này sau điều trị càng ít.

4.2.1.6. Tác dụng làm tăng tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường theo loại tình trùng

Qua nghiên cứu thấy, sau khi điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang, tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường đã tăng thêm là 14,56%. Tỷ lệ này tương quan nghịch ($\beta < 0$) mức độ vừa ($R_1 = 0,443$) với tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường trước điều trị.

Khi xem xét các bệnh nhân thuộc nhóm tinh dịch yếu (không bị suy giảm số lượng tinh trùng và tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường là 43,88%) thấy sau 2 tháng điều trị bằng thuốc STT, tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân này đã tăng thêm 11,96% và có tương quan nghịch ($\beta < 0$) không chặt chẽ ($R = 0,289$) với tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường trước điều trị. Chúng tôi cũng thấy mối tương quan của hai giá trị này cũng chỉ ở mức độ vừa ($R = 0,355$) và nghịch ($\beta < 0$), ở cả những bệnh nhân có tình trùng dị dạng (tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường trước điều trị là 24,6%) kèm theo suy giảm tỷ lệ tình trùng di động nhanh (1,7% tình trùng di động nhanh trước điều trị).

Nhưng khi quan sát các bệnh nhân có suy giảm số lượng tinh trùng trước điều trị (nhóm tình trùng ít và yếu) chúng tôi thấy mối tương quan nghịch ($\beta < 0$) giữa 2 giá trị này lại rất chặt chẽ ($R = 0,715$), khi tỷ lệ tình trùng có hình thể bình thường của những bệnh nhân này trước điều trị là 40,56%. Đặc biệt khi xem xét những bệnh nhân nhóm tình trùng ít, yếu và dị dạng, chúng tôi

thấy tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm sau điều trị có mối tương quan thuận ($\beta > 0$; cùng chiều với mối tương quan của gia tăng số lượng tinh trùng) mức độ vừa ($R = 0,459$). Phải chăng, sự cải thiện hình thể tinh trùng của thuốc Sinh tinh thang trên các bệnh nhân này là nhờ khả năng tăng mới số lượng tinh trùng của thuốc? Và cũng có nghĩa là khả năng tăng sinh tinh trùng không "tùy tiện" làm bất thường hình thể tinh trùng.

Kết quả nghiên cứu về mối tương quan giữa sự tăng thêm tỷ lệ tinh trùng di động nhanh và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường với mức tăng thêm số lượng tinh trùng đã chứng minh cho nhận định này của chúng tôi. Ở các bệnh nhân không suy giảm số lượng tinh trùng (tinh trùng yếu hoặc yếu và dị dạng) thì sự cải thiện hình thể tinh trùng không tương quan với sự gia tăng số lượng tinh trùng ($R = 0,282$ và $0,087$). Nhưng ở các bệnh nhân có suy giảm số lượng tinh trùng (tinh trùng ít và yếu hoặc ít, yếu và dị dạng) thì tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm sau điều trị có mối tương quan thuận ($\beta > 0$) mức độ vừa với số lượng tinh trùng tăng thêm được sau điều trị. Điều này chứng tỏ là có sự tăng cường phân chia các tế bào mầm nhằm gia tăng số lượng tinh trùng khi điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang nhưng đã không gây dị dạng các tinh trùng mới sinh.

Như vậy, các bệnh nhân bị suy giảm số lượng tinh trùng dưới mức bình thường (dưới 20 triệu/ml) càng nặng sẽ càng khó hồi phục. Khả năng cải thiện tỷ lệ di động cũng như hình thể tinh trùng của những bệnh nhân này phụ thuộc vào sự gia tăng số lượng tinh trùng khi điều trị bằng thuốc Sinh tinh thang.

Đối với những bệnh nhân chỉ có suy giảm chất lượng tinh trùng nhưng không bị suy giảm số lượng, thì khả năng cải thiện các chỉ số chất lượng tinh trùng của họ không phải là tăng vô hạn khi điều trị thuốc Sinh tinh thang. Sự

suy giảm các chỉ số chất lượng tinh trùng càng nhẹ thì khả năng gia tăng các chỉ số này càng nhỏ dần.

4.2.2. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh trùng theo tuổi

4.2.2.1. Đặc điểm lứa tuổi của các bệnh nhân nghiên cứu

Qua nghiên cứu 111 nam bệnh nhân SGTT chúng tôi thấy tuổi trung bình của các bệnh nhân là $32,49 \pm 0,59$ tuổi (ít nhất là 22 tuổi và cao nhất là 58 tuổi).

Chúng tôi phân độ tuổi của các đối tượng nghiên cứu thành từng nhóm (8 tuổi một nhóm) theo lý luận thiên quý của YHCT. Qua nghiên cứu thấy đa số bệnh nhân SGTT ở độ tuổi 25- 32 tuổi (52,25%) và 33- 40 tuổi (32,43%), chỉ có 2,7% bệnh nhân ở tuổi <25 và 11,71% bệnh nhân ở độ tuổi 41- 48. Kết quả này cũng phù hợp với nghiên cứu của các tác giả khác trong và ngoài nước (bảng 4.1).

Bảng 4.1. Lứa tuổi của các bệnh nhân suy giảm tinh trùng
so với các tác giả trong và ngoài nước.

Tác giả	Năm	Quốc gia	n	Trung bình (tối thiểu- tối đa)
Lee H. S.	1970	Hàn Quốc	717	35 (24- 61)
Cohen		Hoa Kỳ	1000	25- 39
Gupta A. N.		Ấn Độ	618	19- 62
Kerr J. và cs.	1999	Anh	2000	30- 39
Trần Thị Trung Chiến và cs.	2001	Việt Nam		$35,74 \pm 6,7$
Phan Hoài Trung	2003	Việt Nam	111	32,49 (22- 58)

Chúng tôi cho rằng khó có thể khẳng định đây là lứa tuổi hay bị mắc chứng SGTT, mà những bệnh nhân này có thể bị SGTT từ trước đó. Bởi vì, những bệnh nhân trong nghiên cứu này có thời gian muộn con trung bình là 5,33 năm.

4.2.2.2. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh trùng theo tuổi

Theo lý luận của y học cổ truyền, lứa tuổi cũng có ảnh hưởng đến kết quả điều trị.

Hải Thượng Lãn Ông cho rằng "traoi tuy 16 tuổi tinh đã thông, nhưng 30 tuổi mới lấy vợ... Như thế là để cho âm dương đầy đủ đông đặc rồi mới giao hợp" và "người ta thì tuổi 40 trở đi tinh khí kém dần" [21]. Còn theo sách "Tố vấn" đối với nam giới "40 tuổi, thận khí suy kém, tóc rụng, răng khô... 56 tuổi can khí suy yếu, gân mạch kém hoạt động, thiên quý khô cạn, tinh khí cũng ít, thận tạng suy yếu, thân thể hao mòn, 64 tuổi thì răng tóc rụng, bấy giờ ngũ tạng đã suy yếu, gân xương rũ rời, thiên quý cạn hết, cho nên râu tóc bạc, người nặng nề, đi đứng không vững mà không có con nữa".

Khi xem xét hiệu quả tăng số lượng và chất lượng tinh trùng sau 2 tháng điều trị ở các lứa tuổi khác nhau thấy hiệu quả tăng số lượng tinh trùng cao nhất ở những bệnh nhân có độ tuổi 25- 32 tuổi, kể đến là lứa tuổi 33 - 40 tuổi. Còn ở lứa tuổi 41- 48 tuổi mặc dù số lượng tinh trùng tăng thêm được 22,58 triệu/ml sau điều trị và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với trước điều trị ($p < 0,001$), nhưng mức độ gia tăng này lại kém hơn hẳn so với các lứa tuổi từ 25 đến 40 tuổi với $p < 0,05$.

Tương tự như vậy, hiệu quả tăng chất lượng tinh trùng (tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tỷ lệ tinh trùng sống và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường) tốt nhất vẫn là các bệnh nhân có độ tuổi 25- 32 tuổi, kế tiếp vẫn là nhóm tuổi 33 đến 40 tuổi. Còn đối với lứa tuổi trên 41- 48, tác dụng cải thiện chất lượng tinh trùng có kém hơn: tỷ lệ tinh trùng di động nhanh tăng thêm 8,31%, tỷ lệ tinh trùng sống tăng thêm 14,23% và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường tăng thêm là 7,77%; mức độ gia tăng chất lượng tinh trùng của lứa tuổi này kém hơn hẳn so với các lứa tuổi 25 đến 40 tuổi với $p < 0,05 - 0,01$.

Như vậy, ở các lứa tuổi lớn hơn 40 tuổi, tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng của bài thuốc Sinh tinh thang có kém hơn so với lứa tuổi trẻ từ 25- 40 tuổi. Điều này cũng phù hợp với sinh lý bình thường của cơ thể là tốc độ và tỷ lệ phân bào giảm dần theo lứa tuổi. Và cũng phù hợp theo lý luận về thiên quý của y học cổ truyền, nam giới ở lứa tuổi 25- 32 tuổi có khả năng hoạt động sinh dục mạnh nhất “con trai 24 tuổi thận khí điều hoà, gân cốt cứng mạnh... thân thể lớn mạnh hết mức... 40 tuổi, thận khí suy kém, tóc rụng rụng khô...”.

4.2.3. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh trùng theo nhóm vô sinh

4.2.3.1. Đặc điểm của các bệnh nhân theo nhóm vô sinh

Vô sinh có thể do nhiều nguyên nhân khác nhau. Đối với một cặp vợ chồng vô sinh thì vô sinh nguyên phát (vô sinh I) là chưa có thai bao giờ, còn vô sinh thứ phát (vô sinh II) nghĩa là đã có tiền sử chữa, đẻ.

Theo Lee H. S. [120] trong 717 trường hợp vô sinh nam giới thì vô sinh nguyên phát có tỷ lệ (78%) cao hơn so với vô sinh thứ phát (22%). Trong nghiên cứu này, chúng tôi không đủ điều kiện để theo dõi nguyên nhân vô sinh có phải do vợ hay không. Nhưng nhiều lần xét nghiệm tinh chất đã chứng minh những nam bệnh nhân trong nghiên cứu đều bị SGT. Dù rằng, nguyên nhân vô sinh thứ phát (vô sinh II) do người vợ chiếm tỷ lệ cao hơn, nhưng những “người chồng” thuộc nhóm vô sinh thứ phát trong nghiên cứu này đã được khẳng định có SGT rất rõ ràng với mức độ chắc chắn không thể có con một cách tự nhiên (tỷ lệ di động nhanh là 4,23%, tỷ lệ tinh trùng sống là 29,68%) ở tại thời điểm nghiên cứu, cho dù người vợ có hoàn toàn bình thường về mặt sinh sản. Có nghĩa rằng, những bệnh nhân này trước kia số lượng và chất lượng tinh trùng của họ tối thiểu cũng đủ để những người vợ có thai hoặc có con, còn nay các chỉ số tinh trùng của họ đã suy giảm rõ rệt (bảng 3.29). Điều đó là hoàn toàn có thể xảy đến bởi nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng các yếu tố bất lợi của môi trường, nghề nghiệp cũng như các

thói quen xấu như nghiện rượu, hút thuốc lá, các chất gây nghiện khác có ảnh hưởng đến số lượng và chất lượng của tinh trùng.

Chính vì vậy, nhiều tác giả đã quan sát thấy thời gian gần đây, số lượng và chất lượng tinh trùng của người đang giảm dần [41], [53]. Bilotta P. và cs. [53] ở Italia phân tích tinh trùng của 1068 nam giới tự nguyện hiến tinh trùng trong vòng 15 năm (1981- 1995) thấy số lượng tinh trùng giảm từ $88 \times 10^6/\text{ml}$ (năm 1981) xuống $61 \times 10^6/\text{ml}$ (năm 1995) (giảm 30,7%), tỷ lệ tinh trùng di động nhanh giảm từ 74% xuống 66%. Tại Tây Ban Nha, Andolz P. và cs. [41] phân tích tinh trùng của 22.759 nam giới thấy rằng có tới 6,0% trường hợp vô tinh trùng và 0,2% trường hợp suy giảm số lượng và chất lượng tinh trùng.

Theo Hruska K. S. và cs. [100] các công nghệ kỹ thuật mới, nhất là ở những ngành sử dụng nhiều hóa chất thì số lượng và chất lượng tinh trùng của những công nhân bị suy giảm và tăng tỷ lệ tinh trùng dị dạng. Đặc biệt là các môi trường tiếp xúc với các chlorinat hydrocacbon như DDT, PCB, pentachlorophenol, hexachlorocyclohexane ở các ngành nông nghiệp và công nghiệp kim loại nặng. Sinawat S. [164] còn lưu ý tới ảnh hưởng của các yếu tố vật lý như tăng nhiệt độ, tia xạ.

Velez de la Calle J. E. và cs. [175] điều tra tình trạng vô sinh nam ở những quân nhân Pháp đóng ở thành phố Brest thấy có một số nguy cơ của môi trường ảnh hưởng đến khả năng sinh sản của nam giới là phục vụ trong tàu ngầm nguyên tử và môi trường có nhiệt độ cao.

Với mục tiêu đặt ra trong nghiên cứu chỉ là đánh giá tác dụng của thuốc Sinh tinh thang đến số lượng và chất lượng tinh trùng ở những bệnh nhân SGTT, nên chúng tôi tạm xếp những bệnh nhân mà vợ chưa có con/ thai lần nào thuộc nhóm vô sinh nguyên phát và các bệnh nhân mà vợ đã từng có con/ thai vào nhóm vô sinh thứ phát (*nghĩa là nguyên nhân về phía vợ chưa được loại trừ*) thay vì gọi chính xác những bệnh nhân này là SGTT nguyên phát hoặc SGTT thứ phát. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy hầu hết

những bệnh nhân SGTT thuộc nhóm vô sinh nguyên phát (80,18%), chỉ có 19,82% trường hợp thuộc nhóm vô sinh thứ phát. Kết luận này cũng phù hợp với nghiên cứu về vô sinh nam của Phan Văn Quý [20]: tỷ lệ vô sinh I chiếm 84,50% và vô sinh II là 15,50%.

Chúng tôi cũng nhận thấy ở nhóm vô sinh nguyên phát, thời gian muộn con trung bình của các bệnh nhân (4,82 năm) ít hơn so với các bệnh nhân ở nhóm vô sinh thứ phát (7,41 năm), sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$.

Khi xem xét mối liên quan giữa suy giảm số lượng và chất lượng tinh trùng với loại vô sinh chúng tôi thấy tỷ lệ các chỉ số suy giảm tinh trùng ở nhóm vô sinh I cũng tương đương với nhóm vô sinh II, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$.

4.2.3.2. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh trùng theo nhóm vô sinh

Xem xét hiệu quả làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng theo nhóm vô sinh (nguyên phát hay thứ phát) của bài thuốc Sinh tinh thang chúng tôi thấy thuốc có tác dụng cải thiện số lượng cũng như chất lượng tinh trùng ở cả hai nhóm vô sinh nguyên phát và thứ phát. Điều này cũng phù hợp với nhận xét về hiệu quả của thuốc Sinh tinh thang đến số lượng và chất lượng tinh trùng ở bệnh nhân SGTT theo lứa tuổi. Bởi vì lứa tuổi trung bình của nhóm vô sinh I khoảng hơn 31 tuổi và vô sinh II ở vào khoảng hơn 37 tuổi đều là những lứa tuổi mà theo lý luận thiên quý của y học cổ truyền cũng như kết quả nghiên cứu là có đáp ứng điều trị tốt cả về số lượng và chất lượng tinh trùng.

4.2.4. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tinh trùng theo thể bệnh của y học cổ truyền

4.2.4.1. Đặc điểm y học cổ truyền của các bệnh nhân suy giảm tinh trùng

Mặc dù SGTT theo YHCT chưa có bệnh danh riêng, nhưng có thể quy vào phạm vi chứng “hư lao”. Quan điểm của YHCT cho rằng chứng này bao gồm các thể bệnh khác nhau. Thể thận âm hư, mệnh môn hỏa suy, khí huyết

lượng hư và khí trệ huyết ứ thuộc hư chứng, còn thể thấp nhiệt hạ trí thuộc thực chứng [187], [190].

Qua nghiên cứu thấy tỷ lệ bệnh nhân SGTT ở thể khí huyết lưỡng hư chiếm tỷ lệ cao nhất (26,12%). Nguyên nhân có thể là do lao động quá sức, ăn uống, nghỉ ngơi không điều độ kéo dài dẫn đến suy nhược cơ thể. Bởi khí huyết là hậu thiên để nuôi dưỡng cơ thể, khi sự nuôi dưỡng kém thì sự sinh dưỡng tình trùng sẽ giảm. Đúng thứ 2 là thể mệnh môn hỏa suy (21,62%). Đối với thể này, có lẽ là ngoài nguyên nhân lao động quá sức, ăn uống, nghỉ ngơi không điều độ kéo dài còn do kết hợp với bẩm thụ tiên thiên không đầy đủ từ bố mẹ. Thấp nhất là thể khí trệ huyết ứ (15,32%). Theo chúng tôi, có lẽ những người này phải chịu căng thẳng thần kinh - cảm xúc kéo dài, dẫn đến “can uất”. YHCT cho rằng tạng can chủ sơ tiết, tính nó điều đạt. Nếu “can uất” sẽ làm quá trình lưu thông của khí trong cơ thể dễ bị ngưng trệ. Mà khí lại là động lực vận hành cho huyết, nên dẫn đến hậu quả vừa khí trệ, vừa huyết ứ.

Quan niệm của YHCT coi cơ thể con người là một chỉnh thể thống nhất, một bộ phận nào mất cân bằng cũng sẽ ảnh hưởng đến chức năng của cơ quan khác cũng như toàn bộ hoạt động của cơ thể. Quá trình sinh sản tình trùng trong cơ thể chịu sự chi phối của rất nhiều cơ quan chức năng trong cơ thể nếu không muốn nói là chịu ảnh hưởng bởi sức khỏe tổng thể của cá thể đó. Cho nên, sự bất thường ở bất cứ cơ quan nào trong cơ thể cũng đều có thể dẫn đến sự suy giảm quá trình sinh tinh. Chính vì vậy, chúng tôi thấy phân bố tỷ lệ người SGTT đều khắp ở tất cả các thể bệnh của YHCT ($p > 0,05$).

Khi xem xét mối liên quan giữa các thể bệnh của YHCT với các loại vô sinh chúng tôi thấy ở nhóm vô sinh II, không có bệnh nhân nào thuộc thể thận âm hư, mà thể này hoàn toàn là những người thuộc nhóm vô sinh I. Điều này có thể sự SGTT ở các bệnh nhân vô sinh I hoặc là do bẩm thụ tiên thiên không đầy đủ hoặc do trước khi lập gia đình, cuộc sống tình dục không điều độ nên đã làm thận tinh suy tổn.

4.2.4.2. Tác dụng làm biến đổi các chỉ số tình trạng theo thể YHCT

Bài thuốc Sinh tinh thang dựa trên cơ sở của bài “Bát vị quế phụ” kết hợp với bài “Tứ quân tử thang” có gia giảm một số vị mà tạo thành.

Theo Hải Thượng Lãn Ông “tinh có nghĩa là sáng, tức là mệnh môn tướng hỏa. Con người không có thứ hỏa ấy thì nguồn sinh hoá sẽ ngừng, vị Phụ tử mạnh mẽ có thể nhóm lại phần dương đã hao, tiêu tan mây mù trong phần âm... cho nên uống bài Bát vị lâu ngày khiến cho người ta béo khoẻ mà nhiều con” [21].

Trong bài “Bát vị”- bài thuốc được ứng dụng sớm nhất để bổ thận- kiêm cả bổ lãn công, đầy đủ cả âm dương, bởi thận âm và thận dương luôn có mối quan hệ hỗ căn với nhau. Người xưa nói “Thiên bổ dương đã tất vu âm trung cầu dương”, tức là muốn bổ dương tốt tất phải bổ dương trong âm. Với nguyên tắc đó bài “Bát vị” đã sử dụng Phụ tử, Nhục quế là loại thuốc cay, nhuận có thể bổ hỏa trong thủy, thủy hỏa được nuôi dưỡng thì thận khí ở nguyên chỗ [21].

Phụ tử là thuốc của tam tiêu, cay nóng thuần dương lưu thông các kinh mạch, tính “tẩu mà không tán”. Nhục quế có tính đại nhiệt, tuyên thông huyết mạch, tính xông bốc. Hai vị này khó khống chế, nên cần có các vị thuốc nhuận hạ đưa dẫn xuống thận. Trương Trọng Cảnh đã dùng 6 vị thuốc để chế ngự Quế, Phụ làm bền chặt thận dương. Bởi có dương thì âm mới sinh và ngược lại, có âm thì dương mới hoá được. Đó là quy luật hỗ căn của âm dương. Do vậy, Trương Trọng Cảnh đã dùng Thục địa, Sơn thù để bổ cho phần âm. Thục địa có tính thu nhuận, thuần tĩnh, là thuốc thánh để bổ âm có tác dụng bổ thận, trấn tĩnh, sinh huyết làm đầu vị. Sơn thù có vị chua, vào can làm ấm can, đuổi phong, vào thận thì cố tinh ích thận.

Trong bài thuốc này, các vị có tác dụng bổ luôn song đôi với các vị có tác dụng tả. Có vị bổ hỏa trong thủy thì cũng có Đan bì để tả hỏa trong âm.

Sơn thù vào được can mà cố sáp thì Đan bì cũng vào can có tác dụng tuyên thông. Trợ giúp Đan bì để tả hỏa trong âm, còn có Trạch tả trừ được hỏa tà, nước đọng ở long lồi. Trạch tả vị mặn đưa được phần âm trong dương xuống, cũng có Bạch linh đậm tiết lại đưa được dương ở trong âm xuống. Tất cả đều giúp cho thông cái trệ của Thục địa để dẫn các vị thuốc mau đến thận [21]. Bạch linh còn có thể vào tỳ, thấm được thấp nhiệt ở tỳ mà thông với thận, giao với tâm, đỡ cho vị Hoài sơn có tính trệ. Hoài sơn vị ngọt cùng Bạch linh vào tỳ mà bổ tỳ, yên được kẻ thù của thủy, nó còn thanh hư nhiệt ở phế, cố được tinh ở thận.

Nếu dùng riêng bài "Bát vị quế phụ" thì chỉ bổ được cho Mệnh môn. Vì vậy, để mở rộng phạm vi điều trị cần phải biến hoá nó. Một trong những biến pháp của họ Tiết để vừa tư được thận, vừa sơ thông được khí huyết là hợp với Tiêu dao nghĩa là bỏ Sơn thù thu liễm thay bằng Bạch thược cũng vào can mà tính cố sáp không bằng. Bớt đi sự thu liễm mà để cân bằng thì cần giảm bớt phần cay bốc, cho nên trong bài không sử dụng Nhục quế.

Gia vị Sài hồ là thuốc dương trong âm có tác dụng sơ thông khí uất kết ở Can tạng, góp phần giải toả chứng "Can uất" là nguồn gốc của "Khí trệ huyết ứ".

Gia vị Đương quy là thuốc dương trong âm được, vị cũng cay, tính cũng ấm, bổ cũng được, công cũng được, có tác dụng khử được huyết ứ lại sinh được huyết mới. Trong bài thuốc này, Đương quy kết hợp với Bạch thược, làm tăng cường bồi bổ phần huyết cho cơ thể, bởi người xưa thường coi "Ba giọt huyết là một giọt tinh".

Muốn huyết sinh được cũng cần bổ cả khí, muốn huyết không ứ, còn cần khí không trệ, bởi khí là "soái của huyết". Đã bổ cho tiên thiên cũng cần bổ cho hậu thiên, đã giải được một "can" uất cũng cần kiện cho thổ "tỳ" được khoẻ. Để có được sự chu toàn đó, trong bài thuốc đã có bài "Tứ quân tử thang" là bài thuốc tiêu biểu cho phép kiện tỳ ích khí.

Vị Nhân sâm khí vị cam ôn, có tác dụng đại bổ nguyên khí của cả 5 tạng: khí mạnh thì vị sẽ phát triển, khí hoà thì tỳ sẽ vận hoá. Bạch truật khí vị khổ ôn, tác dụng ráo tỳ, bổ khí, vừa bổ tỳ, vừa tiêu thực, là một loại thuốc rất hay, chữa mọi chứng hư của tỳ, vị.

Sự có mặt của Bạch linh đã hợp điệu bài Bát vị với bài Tứ quân, với khí vị cam đậm, tả nhiệt và thẩm thấp đã giúp Sâm, Truật kiện tỳ, lại dẹp “tà” của can, thận, khiến mộc không khắc thổ, thủy không phá thổ. Cam thảo vị ngọt, tính bình có tác dụng trợ giúp các vị kia ích khí, hoà trung. Bốn vị phối hợp đã làm nên tác dụng vừa bổ khí, vừa kiện vận tỳ, vị. Mà tỳ, vị là “bản của hậu thiên”, là nguồn sinh hoá khí huyết của cơ thể [21], [22].

Ngoài ra, trong bài Sinh tinh thang còn có Kỷ tử, là vị thuốc chuyên về bổ thận, nhuận can, có tác dụng chấn hưng tinh tuỷ, tráng dương, mạnh âm [17].

Chính vì vậy, khi đánh giá tác dụng của bài thuốc theo các thể của YHCT, chúng tôi nhận thấy bài thuốc Sinh tinh thang đã có tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng cũng như chất lượng tinh trùng của bệnh nhân SGTT ở cả 5 thể thận âm hư, mệnh môn hoả suy, khí huyết lưỡng hư, khí trệ huyết ứ và thấp nhiệt hạ trí. Nhưng hiệu quả tăng số lượng và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường, tốt nhất thuộc thể khí huyết lưỡng hư. Còn hiệu quả tăng chất lượng tinh trùng, tốt nhất lại là thể mệnh môn hoả suy.

Như vậy, các vị thuốc được phối hợp với nhau trong bài Sinh tinh thang có tác dụng bổ thận, kiện tỳ, hòa can. Vì vậy, âm dương cân bằng, tiên thiên và hậu thiên vững chắc, khí huyết dồi dào, cơ thể khoẻ mạnh, tinh ngũ tạng đầy đủ để có thể tàng chứa về thận mà tràn đầy ra.

Tóm lại, thuốc Sinh tinh thang có tác dụng làm tăng cả số lượng và chất lượng tinh trùng của bệnh nhân SGTT. Tỷ lệ người tăng số lượng tinh trùng (80,18%) nhiều hơn so với tỷ lệ người tăng tỷ lệ tinh trùng di động nhanh (64,86%), tỷ lệ tinh trùng sống (66,67%) và tỷ lệ tinh trùng dị dạng

(72,07%). Thuốc có hiệu quả đối với những trường hợp SGTG mức độ nhẹ và lứa tuổi trẻ 25- 40 tuổi. Thuốc có hiệu quả đối với cả hai thể vô sinh nguyên phát và thứ phát. Thuốc cũng có tác dụng đối với tất cả các thể bệnh của y học cổ truyền.

Trong khi chúng tôi đang hoàn thiện báo cáo này, thì đã nhận được thông báo của 27 bệnh nhân là vợ đã có thai hoặc đã sinh con. Trong đó có 5 người thuộc nhóm vô sinh II và 22 người thuộc nhóm vô sinh I. Người có số năm vô sinh lâu nhất là 11 năm và ít nhất là 2 năm. Người nhiều tuổi nhất là 45 tuổi và người ít tuổi nhất là 26 tuổi. Có người đã mang thai/ hoặc đẻ con thứ hai và tổng số có 29 cháu: 15 cháu gái, 14 cháu trai; số cân nặng thấp nhất của các bé khi sinh là 2,8kg.

KẾT LUẬN

1. Thuốc Sinh tinh thang không gây độc cho động vật thực nghiệm trên các chỉ số sinh học và di truyền tế bào cũng như ở các thế hệ sau

- Trên chuột nhắt trắng không xác định được liều chết 50% của thuốc Sinh tinh thang. Thực nghiệm trên thỏ với các liều 8,4 g/kg và 12,6 g/kg trong một tháng chưa thấy biến đổi các chỉ số huyết học, hóa sinh máu và không thấy có hiện tượng hủy hoại tế bào gan hoặc thoái hoá cầu thận ở các nhóm thỏ uống thuốc.

- Thuốc Sinh tinh thang liều 16,8 g/kg và 33,6 g/kg không gây rối loạn di truyền tế bào dòng tinh cũng như mô tủy xương của chuột nhắt trắng. Đồng thời, thuốc không gây ảnh hưởng đến tình trạng mang thai cũng như quá trình sinh trưởng của các cá thể thuộc thế hệ F1 và F2. Tỷ lệ chuột chữa và tỷ lệ trứng thụ thai ở thế hệ P của các nhóm chuột có "bố" uống thuốc Sinh tinh thang (65,64%; 91,6% và 63,64%; 92,9%) tương đương với nhóm đối chứng (60,61% và 82,4%), ($p > 0,05$). Trọng lượng của các chuột con ở nhóm có "bố" uống Sinh tinh thang (1,99- 2,01 g/con), không khác biệt so với nhóm đối chứng ($p > 0,05$).

2. Thuốc Sinh tinh thang có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở những bệnh nhân suy giảm tinh trùng

- Sau hai tháng điều trị, thể tích tinh dịch của các bệnh nhân tăng từ 2,26ml lên 2,96ml ($p < 0,001$). Độ pH của tinh dịch biến đổi không rõ rệt ($p > 0,05$). Số lượng tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tinh trùng sống và tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân tăng từ $40,96 \times 10^6/\text{ml}$;

6,04%; 35,53% và 39,87% lên $55,47 \times 10^6/\text{ml}$; 12,38%; 47,15% và 41,87%. Những biến đổi này có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

- Sau khi kết thúc điều trị 30 ngày số lượng tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động nhanh, tỷ lệ tinh trùng sống và tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường của các bệnh nhân vẫn tiếp tục tăng ($p < 0,001$).

- Mức độ suy giảm số lượng và chất lượng tinh trùng càng nhẹ thì hiệu quả điều trị của thuốc Sinh tinh thang càng cao. Ở các lứa tuổi lớn hơn 40 tuổi, tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng của thuốc Sinh tinh thang kém hơn so với lứa tuổi 25- 40 tuổi. Đồng thời, thuốc có tác dụng làm tăng số lượng và chất lượng tinh trùng ở cả hai thể vô sinh nguyên phát và vô sinh thứ phát.

- Sau 2 tháng uống thuốc Sinh tinh thang có 80,18% số bệnh nhân tăng số lượng tinh trùng (63,06% số bệnh nhân đạt loại tốt và 11,71% đạt loại khá); 64,86% số bệnh nhân tăng tỷ lệ tinh trùng di động nhanh (20,72% đạt loại tốt; 30,63% đạt loại khá); 66,67% số bệnh nhân tăng tỷ lệ tinh trùng sống (14,41% đạt loại tốt, 38,74% đạt loại khá); 72,07% số bệnh nhân tăng tỷ lệ tinh trùng có hình thể bình thường (56,75% đạt kết quả tốt và khá).

- Thuốc Sinh tinh thang có tác dụng làm tăng số lượng tinh trùng và chất lượng tinh trùng của bệnh nhân suy giảm tinh trùng ở cả 5 thể y học cổ truyền: Thận âm hư, Mệnh môn hỏa suy, Khí huyết lưỡng hư, Khí trệ huyết ứ và Thấp nhiệt hạ trí.

- Trên lâm sàng, sau hai tháng điều trị với liều 0,84g/kg, các chỉ số cân nặng, tần số mạch, huyết áp động mạch, số lượng hồng cầu, hàm lượng hemoglobin, số lượng bạch cầu, hoạt độ enzym GOT, GPT, hàm lượng ure, creatinin và nồng độ các hormon LH, FSH, testosterone, prolactin, estradiol của bệnh nhân không có sự biến đổi ngoài hằng số sinh lý ($p > 0,05$).

KIẾN NGHỊ

1. Nên sử dụng bài thuốc “Sinh tinh thang” để điều trị các trường hợp suy giảm tinh trùng chưa rõ nguyên nhân hoặc có thể "làm giàu" thêm tinh trùng trước khi tiến hành các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

2. Cần tiếp tục nghiên cứu chuyển dạng thuốc, tạo điều kiện thuận lợi cho việc sử dụng và bảo quản.

3. Cần tiếp tục nghiên cứu tác dụng của thuốc Sinh tinh thang đến số lượng và chất lượng tinh trùng ở những bệnh nhân suy giảm tinh trùng do một số nguyên nhân được xác định: sau nhiễm độc một số hoá chất độc (thuốc trừ sâu, diệt cỏ,...) hoặc sau nhiễm độc bức xạ có hại hoặc sau tiếp xúc với môi trường nhiệt độ cao hoặc do tác dụng không mong muốn của một số hoá dược...

CÁC CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Phan Hoài Trung, Nguyễn nhược Kim, Đào Văn Phan (2001),** "Nghiên cứu tác dụng điều trị suy giảm tinh trùng của bài thuốc Sinh tinh thang", *Tuyển tập công trình khoa học nghiên cứu sinh – Trường Đại học Y Hà Nội*, tập 6A, Nhà xuất bản Y học, tr. 33 - 38.
2. **Phan Hoài Trung, Đào Văn Phan, Vũ Thị Phương (2002),** "Một số nhận xét về nồng độ hormon sinh dục của bệnh nhân suy giảm tinh trùng", *Tuyển tập công trình khoa học nghiên cứu sinh – Trường Đại học Y Hà Nội*, tập 7B, Nhà xuất bản Y học, tr. 102 - 107.
3. **Phan Hoài Trung, Đào Văn Phan, Vũ thị Phương, Nguyễn Khánh Hoà (2003),** "Nghiên cứu độc tính cấp và độc tính bán trường diễn của bài thuốc Sinh tinh thang ", *Tạp chí nghiên cứu y học*, Số 5, tr. 13 - 17.
4. **Phan Hoài Trung, Đào Văn Phan, Nguyễn nhược Kim (2003),** "Nghiên cứu tác dụng của bài thuốc Sinh tinh thang đến số lượng và chất lượng tinh trùng trên bệnh nhân suy giảm tinh trùng tự phát", *Tạp chí sinh lý học*, Tập 7, số 1, tr. 49 - 53.
5. **Phan Hoài Trung, Nguyễn nhược Kim (2004),** "Nghiên cứu tác dụng của Sinh tinh thang trên bệnh nhân suy giảm tinh trùng tự phát", *Tạp chí nghiên cứu Y dược học cổ truyền Việt Nam*, số 13, tr. 8 - 13.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

TIẾNG VIỆT

1. **Nguyễn Tấn Anh, Nguyễn Duy Hoan (1998)**, *Sinh lý sinh sản gia súc*, Nhà xuất bản Nông nghiệp, Hà Nội, tr. 54- 75.
2. **Trần Quán Anh (2002)**, "Tình trùng", "Vô sinh nam", *Bệnh học giới tính nam*, Nhà xuất bản Y học, tr. 64- 69, 193- 232.
3. **Bộ Y tế (2002)**, *Dược điển Việt Nam*, Tập II, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội.
4. **Trần Thị Trung Chiến, Trần Văn Hanh, Phạm Gia Khánh và cs. (2001)**, *Nghiên cứu một số vấn đề vô sinh nam giới và lựa chọn kỹ thuật lọc rửa, lưu trữ tinh trùng để điều trị vô sinh*, Đề tài NCKH cấp Nhà nước, Hà Nội.
5. **Đỗ Trung Đàm, Vũ Thị Tâm (1997)**, "Tác dụng tăng trọng, hướng sinh dục và đồng hoá của củ mài và củ cộc ở chuột cống trắng đực non", *Thông tin y học cổ truyền dân tộc*, Số 88, tr. 32- 34.
6. **Phạm Phan Địch, Trịnh Bình, Đỗ Kính (1998)**, "Hệ sinh dục nam", *Mô học*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 368 - 397.
7. **Phạm Thị Minh Đức (1996)**, "Sự phát triển cơ thể và các hormon tham gia điều hoà sự phát triển cơ thể", *Chuyên đề sinh lý học*, Tài liệu giảng dạy cho đối tượng sau đại học, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 78 - 92.
8. **Phạm Thị Minh Đức (2001)**, "Sinh lý sinh sản nam", *Sinh lý học*, Tập 2, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 32 - 116.

9. **Nguyễn Thị Hiền, Thái Minh Tâm, Lê Hồng Vân (1982)**, “Thăm dò tác dụng nội tiết của Thanh hao”, *Thông tin y học cổ truyền dân tộc*, Số 40, tr. 38- 39.
10. **Học viện Trung y Nam Kinh (1992)**, *Trung y học khái luận*, Hội Y học Cổ truyền dân tộc Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 69- 86.
11. **Hội Y học cổ truyền dân tộc Thành phố Hồ Chí Minh (1993)**, *Thuốc bổ Đông y- Nghiên cứu và ứng dụng lâm sàng*, Thành phố Hồ Chí Minh, tr. 11- 196.
12. **Ngô Gia Hy (1994)**, “Hiếm muộn và vô sinh nam”, *Bách khoa thư bệnh học*, Trung tâm biên soạn từ điển Bách khoa Việt Nam, Hà Nội, tr. 257- 267.
13. **Keck C. (1997)**, “Nguyên nhân vô sinh nam”, *Hội thảo về nguyên nhân và điều trị vô sinh nam, nữ*, Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh- Tổ chức Materra (Freiburg- CHLB Đức)- Trung tâm hợp tác với Tổ chức Y tế Thế giới về nội tiết SPK (Heidelberg- CHLB Đức), 20- 21/1/1997, tr. 15- 20.
14. **Keck C. (1997)**, “Điều trị vô sinh nam”, *Hội thảo về nguyên nhân và điều trị vô sinh nam, nữ*, Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh- Tổ chức Materra (Freiburg- CHLB Đức)- Trung tâm hợp tác với Tổ chức Y tế Thế giới về nội tiết SPK (Heidelberg- CHLB Đức), 20- 21/1/1997, tr. 21- 26.
15. **Bành Văn Khiếu, Trần Ngọc Chấn (1975)**, “Điều trị 45 trường hợp giảm tinh trùng bằng Đông nam y”, *Tóm tắt một số báo cáo trong Hội nghị kỹ thuật kết hợp Đông- Tây*, Cục Quân y, tr. 16- 17.

16. **Nguyễn Khắc Liêu (2003)**, "Đại cương về vô sinh", *Chẩn đoán và điều trị vô sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 7 - 14.
17. **Đỗ Tất Lợi (1995)**, *Những cây thuốc và vị thuốc Việt Nam*, Nhà xuất bản Khoa học kỹ thuật, Hà Nội.
18. **Phạm Duy Mai, Vũ Thị Tâm, Nguyễn Kim Liên (1986)**, *Góp phần nghiên cứu dược lý lâm sàng của Ba Kích*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 19 - 22.
19. **Trần Thị Phương Mai, Nguyễn Đức Vy, Phạm Huy Hiền Hảo (1999)**, "Cơ quan sinh dục nam", *Hỏi đáp về vô sinh*, Nhà xuất bản Y học, tr. 22 - 23.
20. **Phan Văn Quý (1997)**, "Một số nhận xét về vô sinh nam tại Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh năm 1995", *Hội thảo về nguyên nhân và điều trị vô sinh nam, nữ*, Viện Bảo vệ Bà mẹ và Trẻ sơ sinh- Tổ chức Materra (Freiburg- CHLB Đức)- Trung tâm hợp tác với Tổ chức Y tế Thế giới về nội tiết SPK (Heidelberg- CHLB Đức), 20- 21/1/1997, tr. 27- 33.
21. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (1997)**, *Hải Thượng Lãn Ông Y tông tâm lĩnh*, Tập I, Nhà xuất bản Y học, tr. 216- 463.
22. **Hải Thượng Lãn Ông Lê Hữu Trác (1997)**, *Hải Thượng Lãn Ông Y tông tâm lĩnh*, Tập II, Nhà xuất bản Y học, tr. 470- 571.
23. **Nguyễn Bửu Triều (1995)**, "Chức năng của tinh hoàn và các biến đổi bệnh lý", *Bệnh học tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 615- 623.
24. **Nguyễn Bửu Triều (1995)**, "Vô sinh nam giới", *Bệnh học tiết niệu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 659- 664.
25. **Bùi Đức Triệu (1964)**, "Khảo về Mệnh môn, một cơ quan sinh dục rất trọng yếu", *Tạp chí Đông y*, Số 54, tr. 29- 32.

26. **Trung tâm Sâm Việt Nam (1993)**, *Tác động nội tiết tố sinh dục của sâm Việt nam*, Kết quả nghiên cứu từ 1978 - 1993, Tp. Hồ Chí Minh.
27. **Hoàng Tuấn (1994)**, *Học thuyết âm dương và phương dược cổ truyền*, Nhà xuất bản Y học, tr. 190- 193.
28. **Nguyễn Đăng Tường, Nguyễn Tất San, Đỗ Công Huỳnh (1982)**, *Sinh lý học*, Bộ môn Sinh lý học, Học viện Quân y, tr. 78- 85.
29. **Viện Quân y Phòng không- Không quân (1975)** “Điều trị 16 trường hợp thiếu năng sinh dục bằng thuốc nam”, *Tóm tắt một số báo cáo trong Hội nghị kỹ thuật kết hợp Đông - Tây y*, Cục Quân y, tr. 18- 19.
30. **Viện Thông tin thư viện Y học trung ương (1989)**, *Thiên gia diệu phương* (Võ Văn Bình và cs. biên dịch), Hà Nội, tr. 195- 196.
31. **Viện Y học cổ truyền dân tộc Quân đội (1996)**, *Lý luận y học cổ truyền*, Nhà xuất bản Quân đội nhân dân, tr. 59- 62, 78- 81.
32. **Nguyễn Thị Xiêm (1993)**, *Phác đồ chẩn đoán và điều trị vô sinh*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, tr. 146.

TIẾNG NƯỚC NGOÀI

TIẾNG ANH

33. **Aafjes J. H., Vander Vijver J. C. M. (1986)**, “Fertility of men with and without a varicocoeles”, *Fertil Steril*, 43, pp. 901.
34. **Abel E. L., Moore C. (1989)**, “Effects of cocaine hydrochloride on reproductive function and sexual behavior of male rats and on the behavior of their offspring”, *J. Andriol*, 10, pp. 17.

35. **Adamopoulos D. A., Nicopoulou S., Kapolla N. et al. (1997)**, "The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia", *Fertil. Steril.*, 67(4), 756- 762.
36. **Adamson G. D., Baker V. L. (2003)**, "Subfertility: causes, treatment and outcome", *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 17(2), pp. 169- 185.
37. **Adeniji R. A., Olayemi O., Okunlola M. A. et al. (2003)**, "Pattern of semen analysis of male partners of infertile couples at the University College Hospital, Ibadan", *West Afr. J. Med.*, 22(3), pp. 243- 245.
38. **Adeghe J. H. A. (1992)**, "Male subfertility due to sperm antibodies: a clinical overview", *Obstet. Gynecol. Surv.*, 48, pp. 1- 15.
39. **Amann. R. P. (1981)**, "A critical review of methods for evaluation of spermatogenesis from seminal characteristics", *J. Androl.*, 2, pp. 37- 40.
40. **Amory J. K., Anawalt B. D., Paulsen C. A. et al. (2000)**, "Klinefelter's syndrome", *Lancet*, 356(9226), pp. 333- 335.
41. **Andolz P., Bielsa M. A., Vila J. (1999)**, "Evolution of semen quality in North-eastern Spain: a study in 22,759 infertile men over a 36 year period", *Hum. Reprod.*, 14(3), pp. 731- 735.
42. **Aronson D. D. (2000)**, "Defining infertility", *Public Health Rep.*, 115(1), pp. 6 — 10.
43. **Artiukhin A. A. (1999)**, "Andrologic aspects in reproductive health care", *Med. Tr. Prom. Ekol.*, 3, pp. 16- 19.

44. **Austin C.R., Short R., V. (1988)**, "Manipulating reproduction, reproduction in mammals", *Human genetics. Chicago.*, 42,3, pp. 189 - 190.
45. **Baker H. W. (2000)**, "Management of male infertility", *Baillieres Best Pract Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 14(3), pp. 409- 422.
46. **Balercia G., Mosca F., Mantero F. et al. (2004)**, "Coenzyme Q(10) supplementation in infertile men with idiopathic asthenozoospermia: an open, uncontrolled pilot study", *Fertil. Steril.*, 81(1), pp. 93- 98.
47. **Ballew J. W., Masters W. H. (1954)**, "Mump: a cause of infertility", *Fertil. Steril.*, 5, pp. 536.
48. **Brugh V. M., Matschke H. M., Lipshultz L. I. (2003)**, "Male factor infertility", *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 32(3), pp. 689-707.
49. **Barkey J. (1984)**, "The prostaglandine inhibitor effect of antinflamatory drug in the therapy of male infertility", *Fertil. Steril*, 42, pp. 406- 410.
50. **Bates C. A. (1997)**, "Antisperm antibodies and male subfertility", *Br. J. Urol.*, 80(5), pp. 691- 697.
51. **Betaman A., J. (1971)**, "The dominant lethal assay in the male mouse", *Chromosome.*, 34, pp. 325 - 335.
52. **Bharshankar R. N., Bharshankar J. R. (2000)**, "Relationship of seminal plasma transferrin with seminal parameters in male infertility", *Indian J. Physiol. Pharmacol.*, 44(4), pp. 456- 460.
53. **Bilotta P., Guglielmo R., Steffe M. (1999)**, "Analysis of decline in seminal fluid in the Italian population during the past 15 years", *Minerva Ginecol.*, 51(6), pp. 223- 231.

54. **Bray C. A., Dahms W. T., Swerdloff R. S. et al. (1983)**, "The Prader - Willi syndrome: A study of 40 patients and a review of the literature", *Medicine*, 62, pp. 59- 63.
55. **Bremner W. J., Fernando N. N., Pausol C. A. (1977)**, "The effect of luteinizing hormone releasing hormone in hypogonadotropic eunuchoidism", *Act. Endocrinol.*, 86, pp. 77- 80.
56. **Bronson R. A., Fusi E. M. (1995)**, "The reproductive immunology of fertilization failure", *Assist. Reprod. Rev.*, 5(1), pp. 14- 20.
57. **Brook D. E. (1983)**, "Epididymal functions and the hormone regulation", *Aust. J. Biol. Sci.*, 36, pp. 205- 221.
58. **Burger M., Sikka S. C., Bivalacqua T. J. et al. (2000)**, "The effect of sildenafil on human sperm motion and function from normal and infertile men", *Int. J. Impot. Res.*, 12(4), pp. 229- 234.
59. **Chang S. Y., Tsai M. Y. (1999)**, "Detection of azoospermic factor genes in Chinese men with azoospermia or severe oligozoospermia", *J. Assist. Reprod. Genet.*, 16(5), pp. 259- 262.
60. **Chen Z., Isaacson K. B., Toth T. L. et al. (2003)**, "Temporal trends in human semen parameters in New England in the United States, 1989 - 2000", *Arch. Androl.*, 49(5), pp. 369- 374.
61. **Chia S. E., Tay S. K. (2002)**, "Occupational risk for male infertility: a case-control study of 218 infertile and 227 fertile men", *J. Occup. Environ. Med.*, 43(11), pp. 946- 951.
62. **Choi H.K., Seong D.H., Rha K.H (1995)**, "Clinical efficacy of Korean red ginseng for erectile dysfunction", *Int. J. Import. Res*, 7(3), pp. 181 - 186.

63. **Comhaire F. H., Dhooge W., Mahmoud A. et al. (1999),** "A strategy for the prevention of male infertility", *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.*, 61(3), pp. 441-435.
64. **Comhaire F. H., Christophe A. B., Zalata A. A. et al. (2000),** "The effects of combined conventional treatment, oral antioxidants and essential fatty acids on sperm biology in subfertile men", *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, 63(3), pp. 159- 165.
65. **Coppola A. (1997),** "Endocrine diseases and male infertility", *Minerva Med.*, 88(9), pp. 355- 363.
66. **Creasy D. M. (2001),** "Pathogenesis of male reproductive toxicity", *Toxicol. Pathol.*, 29(1), pp. 64-76.
67. **Crimmel A. S., Conner C. S., Monga M. (2001),** "Withered Yang: a review of traditional Chinese medical treatment of male infertility and erectile dysfunction", *J. Androl.*, 22(2), pp. 173- 182.
68. **Cui Y. H., Zhao R. L., Wang Q. et al. (2000),** "Determination of sperm acrosin activity for evaluation of male fertility", *Asian J. Androl.*, 2(3), pp. 229- 232.
69. **Demoulin A. (2003),** "Male infertility", *Rev. Med. Liege.*, 58(7-8), pp. 456- 460.
70. **Derouet H. (1999),** "Medical examination and therapy in infertility", *Urologe A.*, 38(4), pp. 380- 387.
71. **Dhaliwal L. K., Gupta K. R., Majumdar S. (2000),** "The need for clinical evaluation and semen analysis of infertile men", *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 45(3), pp. 232- 235.
72. **Dickey R. P., Pyrzak R., Lu P. Y. et al. (1999),** "Comparison of the sperm quality necessary for successful intrauterine insemination with World Health Organization threshold values for normal sperm", *Fertil. Steril.*, 71(4), pp. 684- 689.

73. **Dieudonne O., Godin P. A., Van Langendonckt A. et al. (2001),** "Biochemical analysis of the sperm and infertility", *Clin. Chem. Lab. Med.*, 39(5), pp. 455- 457.
74. **Dolar J. R., Blackwell R. E. (1986),** "Dianogsis in management of prolactinomas", *Cancer Metastasis Rev.*, 5, pp. 125- 130.
75. **Donahue J. L., Lowenthal D. T. (2000),** "Androgens, anabolic-androgenic steroids, and inhibitors", *Am. J. Ther.*, 7(6), pp. 365- 373.
76. **Drucker W. D. (1963),** □The testis in myotonic muscular dystrophy: A clinical and pathologic study with a comparison with Klinefelter's syndrome", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 23, pp. 59- 65.
77. **Dunson D. B., Baird D. D. , Colombo B. (2004),** "Increased infertility with age in men and women", *Obstet. Gynecol.*, 103(1), pp. 51-56.
78. **Elission R., Mossberg B., Camner P. et al. (1977),** "The imotile cilia syndrome. A congenital ciliary abnormality as an etiologic factor in chronic airway infections and male sterility", *N. Eng. J. Med.*, 297, pp. 1- 12.
79. **Elliott D. J., Cooke H. J. (1997),** "The molecular genetics of male infertility", *Bioessays*, 19(9), pp. 801- 809.
80. **Evans H.J.; Maureen L.O. (1975),** "Human peripheral blood lymphocytes for analysis of chromsome aberations in mutagen tests", *Mutation. Research.*, 31, pp. 135 - 148.
81. **Feng H. L. (2003),** "Molecular biology of male infertility", *Arch. Androl.*, 49(1), pp. 19- 27.
82. **Foley G. L. (2001),** "Overview of male reproductive pathology", *Toxicol. Pathol.*, 29(1), pp. 49-63.

83. **Ford W. C. (2001)**, "Biological mechanisms of male infertility", *Lancet*, 357(9264), pp. 1223- 1224.
84. **Foresta C., Bettella A., Merico M. (2002)**, "Use of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility", *Fertil. Steril.*, 77(2), pp. 238- 244.
85. **Garnon W. F. (1982)**, "The male reproductive system", *Review of medical physiology*□, Appleton & Lange, Norwalk. Conecticut. San Mateo. California, 14 th Edition, pp. 579- 585.
86. **Gerris J., Comhaire F., Hellemans P. et al. (1991)**, "Placebo-controlled trial of high- dose Mesterolone treatment of idiopathic male infertility", *Fertil. Steril.*, 55(3), pp. 603- 607.
87. **Gill Sharma M. K., Balasinor N., Parte P. et al. (2001)**, "Effects of tamoxifen metabolites on fertility of male rat", *Contraception*, 63(2), pp. 103- 109.
88. **Gonzales G. F. (2001)**, "Function of seminal vesicles and their role on male fertility", *Asian J. Androl.*, 3(4), pp. 251- 258.
89. **Greenberg S. H., Lipshultz L. I., Wein A. J. (1978)**, "Experience with 425 subfertility male patients", *J. Urol.*, 110, pp: 507- 510.
90. **Griffiths M., Blacklock A. R., Vandekerckhove P. (2003)**, "Managing the infertile man", *Practitioner*, 247(1647), pp. 496- 506.
91. **Guyton A. C. (1990)**, "Reproductive and Hormonal function of the male", *Text book of medical physiology*, Eighth Edition W.B. Saunders company, pp. 464- 469.
92. **Guzick D. S., Overstreet J. W., Factor Litvak P. et al. (2001)**, "Sperm morphology, motility, and concentration in fertile and infertile men", *N. Engl. J. Med.*, 345(19), pp. 1388- 1393.

93. **Hafez B., Goff L., Hafez S. (1997)**, "Recent advances in andrology research: physiopathology and clinical application to fertility and infertility", *Arch. Androl.*, 39(3), pp. 173- 195.
94. **Haidl G., Kohn F. M., Schill W. B. (2000)**, "Drug treatment of male fertility disorders", *Asian J. Androl.*, 2(2), pp. 81- 85.
95. **Hargreave T. B. (1981)**, "Searching for the infertile man with hyperprolactinemia", *Fertil. Steril.*, 36, pp. 630- 634.
96. **Hargreave T. B. (1988)**, "Estradiol and male fertility", *Fertil. Steril.*, 49, pp. 871.
97. **Hatasaka H. (2000)**, "Immunologic factors in infertility", *Clin. Obstet. Gynecol.*, 43(4), pp. 830- 843.
98. **Hodgson E., Levi P.E. (1992)**, "Pesticides", *Modern Toxicology. Norwalk.*, pp. 12 - 15.
99. **Hoo S.S., Bowlse C.A. (1971)**, "An air - drying method for preparing metaphase chromosomes from the spermatogonical cell of rats and mice", *Mutation. Research.*, 13, pp.85 - 88.
100. **Hruska K. S., Furth P. A., Seifer D. B. et al (2000)**, "Environmental factors in infertility", *Clin. Obstet. Gynecol.*, 43(4), pp. 821- 829.
101. **Huang Y. L., Tseng W. C., Lin T. H. (2001)**, "In vitro effects of metal ions (Fe^{2+} , Mn^{2+} , Pb^{2+}) on sperm motility and lipid peroxidation in human semen", *J. Toxicol. Environ. Health A.*, 62(4), pp. 259- 267.
102. **Iakono F., Barra S., Montano L. et al. (1996)**, "Value of high-dose pure FSH in the treatment of idiopathic male infertility", *J. Urol. Paris.*, 102 (2), pp. 81- 84.

103. **Imai H., Suzuki K., Ishizaka K. et al. (2001)**, "Failure of the expression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the spermatozoa of human infertile males", *Biol. Reprod.*, 64(2), pp. 674- 683.
104. **Iammarrone E., Balet R., Lower A. M. et al. (2003)**, "Male infertility", *Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.*, 17(2), pp. 211- 229.
105. **Jarow J. P. (2001)**, "Effects of varicocele on male fertility", *Hum. Reprod. Update*, 7(1), pp. 59-64.
106. **Jenkins A. D. (1978)**, "Physiology of the male reproductive system", *Urol. Clin. North Am.*, 5, pp. 437- 450.
107. **Joffe M. (2003)**, "Infertility and environmental pollutants", *Br. Med. Bull.*, 68:47-70.
108. **Johnson L., Varner D.D. (1988)**, "Effect of daily spermatozoon production but not age on transit time of spermatozoa through the human epididymis", *Boil. Reprod.*, 39, pp. 812- 817.
109. **Jordan R. M., Kohler P. O. (1987)**, "Recent advances in diagnosis and treatment of pituitary", *Acquirititions Recents*, Paris- Masson et Cie.
110. **Kadioglu T. C., Koksai I. T., Tunc M. et al. (1999)**, "Treatment of idiopathic and postvaricocelectomy oligozoospermia with oral tamoxifen citrate", *BJU Int.*, 83(6), pp. 646- 648.
111. **Kazama T., Terada T., Satomi S. et al. (1991)**, "Treatment of male infertility: current situation and problems", *Himgokika Kiyo.*, 37(11), pp. 1355- 1360.
112. **Kerr J., Brown C., Balen A. H. (1999)**, "The experiences of couples who have had infertility treatment in the United Kingdom: results of a survey performed in 1997", *Hum. Reprod.*, 14(4), pp. 934- 938.

113. **Kidd G. S., Glass A.R., Vigersky R. A. (1979),** "Hypothalamic pituitary testicular excess in thyrotoxicosis", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 48, pp. 798- 811.
114. **Kim E. D., Lipshultz L. I. (1997),** "Advances in the evaluation and treatment of the infertile man", *World J. Urol.*, 15(6), pp. 378- 393.
115. **Kim E. D., Leibman B. B., Grinblat D. M. et al. (1999),** "Varicocele repair improves semen parameters in azoospermic men with spermatogenic failure", *J. Urol.*, 162(3 Pt 1), pp. 737- 740.
116. **Kobayashi T. (1992),** "The present and the future of treatment of male infertility", *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 44(8), pp. 987- 993.
117. **Kodama H., Yamaguchi R., Fukuda J. et al. (1997),** "Increased oxidative deoxyribonucleic acid damage in the spermatozoa of infertile male patients", *Fertil. Steril.*, 68(3), pp. 519- 524.
118. **Koh E., Suzuki H., Namiki M. (2004),** "Impaired spermatogenesis and genes", *Nippon Rinsho*, 62(2), pp. 334- 338.
119. **Lamb D. J., Lipshultz L. I. (2000),** "Male infertility: recent advances and a look towards the future", *Curr. Opin. Urol.*, 10(4), pp. 359- 362.
120. **Lee H. S. (1970),** "Studies on male infertility: Clinical observation on male infertility", *Journal of the Korean Medical Association*, 13(12), pp. 1008-1017.
121. **Lenzi A., Lombardo F., Gandini L. et al. (1992),** "Glutathione therapy for male infertility", *Arch. Androl.*, 29(1), pp. 65- 68.
122. **Lewin A., Lavon H. (1997),** "The effect of coenzyme Q10 on sperm motility and function", *Mol. Aspects Med.*, 18 Suppl., pp. 213- 219.

123. **Lewis Jones D. I., Gazvani M. R. (1997)**, "Male infertility: modern management and prognosis", *Br. J. Hosp. Med.*, 58(6), pp. 271- 276.
124. **Lipshultz L. I. (1997)**, "Infertility", *J. Urol.*, 157(3), pp. 847- 848.
125. **Liu P. Y., Handelsman D. J. (2003)**, "The present and future state of hormonal treatment for male infertility", *Hum. Reprod. Update*, 9(1), pp. 9-23.
126. **Makar R. S., Toth T. L. (2002)**, "The evaluation of infertility", *Am. J. Clin. Pathol.*, 117 Suppl:95-103.
127. **Mancini A., Milardi D., Conte G. et al. (2003)**, "Coenzyme Q10: another biochemical alteration linked to infertility in varicoccele patients?", *Metabolism*, 52(4), pp. 402- 406.
128. **Martin Du Pan R. C., Bischof P., Campana A. et al. (1997)**, "Relation ship between etiological factor and total motile sperm count in 350 infertile patients", *Arch. Androl.*, 39(3), pp. 197- 210.
129. **Martin du Pan R. C., Bourrit B. (1999)**, "Etiology and treatment of sterility due to azoospermia", *Rev. Med. Suisse Romande*, 119(6), pp. 453- 457.
130. **Masala L. (1976)**, "Hyperprolactinemic male infertility", *Fertil. Steril.*, 27, pp. 1425.
131. **Matalliotakis I., Koumantaki Y., Evageliou A. et al. (2000)**, "L-carnitine levels in the seminal plasma of fertile and infertile men: correlation with sperm quality", *Int. J. Fertil. Womens Med.*, 45(3), pp. 236- 240.
132. **Meredith R. (1992)**, "A simple method for preparing meiotic chromosome from mammlian tests", *Chromosome.*, 26, pp. 12 - 15.

133. **Merino G., Martinez Cherquer J. C., Barahona C. et al. (1997),**
“Effects of pentoxifyllin on sperm motility in normogonadotrophic asthenozoospermic men”, *Arch. Androl.*, 39(1), pp. 65- 69.
134. **Munuce M. J., Berta C. L., Pauluzzi F. et al. (2000),** “Relationship between antisperm antibodies, sperm movement, and semen quality”, *Urol. Int.*, 65(4), pp. 200- 203.
135. **Namiki M. (2000),** “Genetic aspects of male infertility”, *World J. Surg.*, 24(10), pp. 1176- 1179.
136. **Oehninger S. (2000),** “Clinical and laboratory management of male infertility: an opinion on its current status”, *J. Androl.*, 21(6), pp. 814-821
137. **Oehninger S. (2001),** “Strategies for the infertile man”, *Semin Reprod. Med.*, 19(3), pp. 231-237.
138. **Ollero M., Gil Guzman E., Lopez M. C. et al. (2001),**
“Characterization of subsets of human spermatozoa at different stages of maturation: implications in the diagnosis and treatment of male infertility”, *Hum. Reprod.*, 16(9), pp. 1912- 1921.
139. **Ombelet W., Wouters E., Boels L. et al. (1997),** “Sperm morphology assessment: diagnostic potential and comparative analysis of strict or WHO criteria in a fertile and a subfertile population”, *Int. J. Androl.*, 20(6), pp. 367- 372.
140. **Orgebin Crist M. C. (1969),** “Studies on the function of the epididymis”, *Biol. Reprod.*, 1, pp. 153- 155.
141. **Pasqualotto F. F., Locambo C. V., Athayde K. S. et al. (2003),**
“Measuring male infertility: epidemiological aspects”, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo*, 58(3), pp. 173- 178.

142. **Penzias A. S. (2000)**, "Infertility. Contemporary office-based evaluation and treatment", *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 27(3), pp. 473- 486.
143. **Pierik F. H., Van Ginneken A. M., Dohle G. R. et al. (2000)**, "The advantages of standardized evaluation of male infertility", *Int. J. Androl.*, 23(6), pp. 340- 346.
144. **Polani P. E. (1981)**, "Testing systems using in vivo methods: Dominant lethal mutation in a rodent. Guidelines for the testing of chemical for mutagenicity", *London.*, pp. 65 - 67.
145. **Purvis K., Christiansen E. (1992)**, "Male infertility: current concepts", *Ann. Med.*, 24(4), pp. 259- 272.
146. **Razvi K., Chew S., Yong E. L. et al. (1999)**, "The clinical management of male infertility", *Singapore Med. J.*, 40(4), pp. 291- 297.
147. **Rolf C., Cooper T. G., Yeung C. H. et al. (1999)**, "Antioxidant treatment of patients with asthenozoospermia or moderate oligoasthenozoospermia with high-dose vitamin C and vitamin E: a randomized, placebo-controlled, double-blind study", *Hum. Reprod.*, 14(4), pp. 1028- 1033.
148. **Rowe P. J. (1987)**, "Prevention and manegement of inferlity. Research in human reproduction", *WHO, Task Forces*, 5, pp. 265- 284.
149. **Schill W. B., Kohn F. M. (1997)**, "Therapy of male subfertility", *Wien. Med. Wochenschr.*, 147(4-5), pp. 76- 80.
150. **Schlegel P. N., Chang T. S., Marshall F. F. (1991)**, "Antibiotics: potential hazards to male infertility", *Fertil. Steril.*, 55(2), 235- 42.

151. Schmidt L., Munster K. R., Helm P. (1997), "Infertility and treatment in a representative population", *Ugeskr. Laeger.*, 159(11), pp. 1602- 1606.
152. Schoor R. A., Elhanbly S. M., Niederberger C. (2001), "The pathophysiology of varicocele-associated male infertility", *Curr. Urol. Rep.*, 2(6), pp. 432- 436.
153. Schoor R. A., Elhanbly S. M., Niederberger C. S. et al. (2002), "The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility", *J. Urol.*, 167(1), pp. 197- 200.
154. Schrader M., Heicappell R., Muller M. et al. (2001), "Impact of chemotherapy on male fertility", *Onkologie*, 24(4), pp. 326- 330.
155. Scibona M., Meschini P., Capprelli S. et al. (1994), "L- arginine and male infertility", *Mirneva. Urol. Nefrol.*, 46(4), tr. 251- 253.
156. Seifer I., Fellous M., Bignon Y. (1999), "Genetic causes of male infertility", *Ann. Biol. Clin. Paris.*, 57(3), pp. 301- 308.
157. Sheiner E. K., Sheiner E., Hammel R. D. et al. (2003), "Effect of occupational exposures on male fertility: literature review", *Ind. Health.*, 41(2), pp. 55- 62.
158. Sharpe R. M. (2000), "Lifestyle and environmental contribution to male infertility", *Br. Med. Bull.*, 56(3), pp. 630- 642.
159. Shen M. R., Chiang P. H., Yang R. C. et al. (1991), "Pentoxifylline stimulates human sperm motility both in vitro and after oral therapy", *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 31 (6), pp. 711- 714.
160. Siegel M. S. (1993), "The male fertility investigation and the role of the andrology laboratory", *J. Reprod. Med.*, 38(5), pp. 317- 334.
161. Sigman M. (1997), "Male infertility", *Med. Health R. I.*, 80(12), pp. 406- 409.

162. **Sigman M., Jarow J. P. (1997)**, "Endocrine evaluation of infertile men", *Urology*, 50(5), pp. 659- 664.
163. **Silber S. J. (2001)**, "Evaluation and treatment of male infertility", *Clin. Obstet. Gynecol.*, 43(4), pp. 854- 888.
164. **Sinawat S. (2000)**, "The environmental impact on male fertility", *J. Med. Assoc. Thai.*, 83(8), pp. 880- 885.
165. **Skakkebaek N. E. (1997)**, "Male infertility ", *Ugeskr. Laeger.*, 159(25), pp. 3922- 3923.
166. **Smith C. G., Asch R. H. (1987)**, "Drug abuse and reproduction", *Fertil. Steril.*, 48(33), pp. 55- 60.
167. **Sokol R. Z. (1995)**, "The diagnosis and treatment of male infertility", *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, 7 (3), pp. 177- 181.
168. **Sonksen J., Ohl D. A., Momose H. et al. (1999)**, "Treatment of infertility", *Spinal Cord*, 37(2), pp. 89-95.
169. **Spitz A., Kim E. D., Lipshultz L. I. (2000)**, "Contemporary approach to the male infertility evaluation", *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, 27(3), pp. 487-516.
170. **Strehler E., Sterzik K., De Santo M. et al. (1997)**, "The effect of follicle stimulating hormone therapy on sperm quality: an ultrastructural mathematical evaluation", *J. Androl.*, 18(4), pp. 439-447.
171. **Takahashi Y., Nagatani Y., Kobayashi S. et al. (1989)**, "Clinical study of male sterility patient", *Hiynokika Kiyō*, 35(1), pp. 83- 89.
172. **Trummer H., Ramschak S. S, Haas J. et al. (2003)**, "Value of intensive thyroid assessment in male infertility", *Acta. Med. Austriaca*, 30(4), pp. 103- 104.

173. **Turner T. T. (1979)**, "Sperm motility-inhibiting factor in rat epididymis", *Am. J. Physiol.*, 242, pp. 199- 205.
174. **Van Steirteghem A., Liebaers I., Camus M. (1999)**, "Genetic male infertility", *Rev. Prat.*, 49(12), pp. 1309- 1313.
175. **Velez de la Calle J. F., Rachou E., Le Martelot M. T. et al. (2001)**, "Male infertility risk factors in a French military population", *Hum. Reprod.*, 16(3), pp. 481- 486.
176. **Viskum S., Rabjerg L., Jorgensen P. J. et al. (1999)**, "Improvement in semen quality associated with decreasing occupational lead exposure", *Am. J. Ind. Med.*, 35(3), pp. 257- 263.
177. **Wang C. et al. (1983)**, "Comparision of effectiveness of placebo, Clomiphene citrate mesterolone, pentoxiphylline and testosterone rebound therapy for the treatment of idiopathic oligospermia", *Fert. Sterl.*, 40, pp. 358.
178. **Weber R. F. A., Pierik F. H., Dohle G. R. et al. (2002)**, "Environmental influences on male reproduction", *BJU Int.*, 89(2), pp. 143- 148.
179. **Wieacker P., Jakubiczka S. (1997)**, "Genetic causes of male infertility", *Andrologia*, 29(2), pp. 63- 69.
180. **Wiland E., Wojda A., Kamieniczna M. et al. (2001)**, "Idiopathic infertility in married couples in the light of cytogenetic analysis and sperm penetration assay", *Folia Histochem. Cytobiol.*, 39(1), pp. 35- 41.
181. **Younes A. K. (2001)**, "Low plasma testosterone in varicocele patients with impotence and male infertility", *Arch. Androl.*, 45(3), pp. 187- 195.

TIẾNG TRUNG

182. 北京中醫學院主編。1978年6月。中醫學基礎。
上海科技術出版。22 - 28
183. 周智恒。1996年。現代中醫藥應用與研究
大系。上海中醫藥大學出版社。121 - 125
184. 徐偉祥。1996年。男性不育症：泌尿科。中醫
治療疑難雜病。文匯出版社。621 - 625
185. 徐偉祥。1996年1月。少精症一五：泌尿科。
中醫治療疑難雜病。文匯出版社。626 - 628
186. 徐偉祥。1996年1月。精液不液化：泌尿科。
中醫治療疑難雜病。文匯出版社。629 - 630
187. 徐偉祥。1996年1月。無精子症：泌尿科。中
醫治療疑難雜病。文匯出版社。631 - 632
188. 徐偉祥。1996年1月。死精子症：泌尿科。中
醫治療疑難雜病。文匯出版社。633 - 636
189. 徐偉祥。1996年1月。血精症：泌尿科。中醫
治療疑難雜病。文匯出版社。636 - 639
190. 巫君玉 - 白永波。1997年7月。男性不育症。
生殖系統疾病。現代難治病中醫診療學。中
醫古籍出版社。531 - 538

PHỤ LỤC

DANH SÁCH BỆNH NHÂN

Stt	Bệnh nhân	Tuổi	Loại v s	Số năm vô sinh	Địa chỉ
1	Trần Thanh B **	27	1	4	67 Nguyễn Trãi, Hà Nội.
2	Nguyễn Đình T *	29	1	4	Xã Đại Đồng Thành, Thuận Thành, Bắc Ninh.
3	Đỗ Văn T *	43	2	11	F39- A6 Khương Thượng, Đống Đa, Hà Nội
4	Nguyễn Văn T *	28	1	3	Xuân Nộn, Xã Xuân Nộn, Đông Anh
5	Phạm Hồng H	35	1	3	36 tổ 49, P. Phương Liên, Đống Đa, HN
6	Lưu Công P **	32	1	10	Trung Hoàng, Thanh Bình, Chương Mỹ, Hà Tây
7	Nguyễn Đình T **	37	1	2	255 Thanh Xuân Bắc, Quận Thanh Xuân Bắc, Hà Nội
8	Hoàng A **	38	1	4	30 Đoàn Thị Điểm, Đống Đa, Hà Nội
9	Trần Văn T **	26	1	2	Tổ 40 Phường Hồng Hà, Hạ Long
10	Nguyễn Hà N *	36	2	10	39 Đinh Tiên Hoàng, Hà Nội
11	Trần Văn H **	30	1	3	Khu 6 Thụy Lâm, Đông Anh, Hà Nội.
12	Lê Văn B	42	1	5	91 B Trần Quý Cáp, Đống Đa, Hà Nội
13	Vũ Mạnh H *	40	2	5	Khu tập thể Thương nghiệp, Cầu Am, Hà Đông
14	Lê Duy D **	26	1	3	Phố Gối, Đông sơn, Chương Mỹ, Hà Tây
15	Nghiêm Văn L	36	1	10	Mai Động, Hương Mai, Tiên Sơn, Bắc Ninh
16	Hoàng Văn M	36	1	7	Mỹ Cương, Nghĩa Ninh, Đống Hới, Quảng Bình
17	Phan Chính T	41	1	4	Kênh Hạ, Liên Khê, Châu Giang, Hưng Yên
18	Trần Mạnh T	28	1	2	Lĩnh Quí, Kim Sơn, Gia Lâm, Hà Nội
19	Đặng Văn M	42	2	10	Xã Minh Cường, Thường Tín, Hà Tây
20	Nguyễn Khắc N	58	2	18	Thanh Chương, Nghệ An
21	Lưu Quang T	37	2	4	Thôn Trung Hoàng, Xã Thanh Bình, Chương Mỹ, Hà Tây
22	Nguyễn Đức T	38	1	4	46 ngõ 27 Cát linh, Đống Đa, Hà Nội
23	Đặng Đức H	37	1	15	Thôn Phú Cường, xã Bột Xuyên, Mỹ Đức, Hà Tây
24	Nguyễn Hữu T	32	1	3	Thôn Đình Cả, Nội Duệ, Tiên Du, Bắc Ninh
25	Nguyễn Công H *	27	1	2	Trương Định, Hà Nội. (6643430)
26	Nguyễn Đình C *	28	1	2	Số 8A, ngõ 37 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội
27	Hoàng Văn P *	39	1	2	Thôn Đào Nguyên, xã Trâu Quỳ, Gia Lâm, Hà Nội.
28	Nguyễn Tâm C *	27	1	2	Tổ 69A Phường Vĩnh Tuy, Hai Bà Trưng, Hà Nội.
29	Nguyễn Văn S	30	1	7	Xóm 3 đội 5 Nghĩa Tân, Nghĩa Hưng, Nam Định
30	Nguyễn Bá S	38	2	3	460 Trần Quý Cáp, Đống Đa, Hà Nội.
31	Đặng Đình A	41	2	2	Ngõ 80 ngõ Chợ Khâm Thiên, Đống Đa, Hà Nội
32	Vũ Trường A *	31	1	7	241 tiểu khu 8, Lương Sơn, Hoà Bình
33	Nguyễn Hùng C	29	1	3	Khu 8 Ga kép, Lạng Giang, Bắc Giang
34	Nguyễn Văn C	28	1	5	Thôn Mỹ Dương, xã Mai Thanh, Thanh Oai, Hà Tây
35	Nguyễn Văn Đ	29	1	9	Phù Lưu Thượng, Phù Lưu, Ứng Hoà, Hà Tây
36	Nguyễn Việt D	30	1	4	120 Trần Hưng Đạo, Thị xã Lạng Sơn
37	Trần Hữu Đ	42	2	10	121 Phan Chu Trinh, P. Đội Cung, TP Vinh
38	Lê Huy D	28	1	2	số 41 ngách 260 ngõ chợ Khâm thiên, Đống Đa, Hà Nội
39	Trần Quang D	26	1	2	Thôn Độ, Bắc Lý, Lý Nhân, Hà Nam
40	Lê Đăng D	29	1	5	Đội 1 Hợp Thắng, Thiên Sơn Thanh Hoá
41	Hà Văn Đ	29	1	9	Đỗ sơn, Đỗ Sơn, Thanh Ba, Phú Thọ

* : Những bệnh nhân vợ đã có con hoặc/ thai sau điều trị.

** : Những bệnh nhân vợ đã có con hoặc/ thai hai lần sau điều trị.

42	Nguyễn Công	G	28	1	6	Xóm 6 Định Công, Thanh Trì, Hà Nội.
43	Bùi Xuân	G	26	1	5	Thôn Thống Hạ, Việt Thống, Quế Võ, Bắc Ninh
44	Nguyễn Trường	G	28	1	2	3C ngõ 134 Nhân chính, Thanh Xuân, Hà Nội
45	Lê Đức	T *	41	2	10	52 Đặng Trần Côn, Đống Đa, Hà Nội
46	Nguyễn Văn	H	37	1	12	Thôn Cẩm lý, An Lâm, Nam Sách, Hải Dương.
47	Nguyễn Việt	H	22	1	2	Hạ Thái, Duyên Thái, Thường Tín, Hà Tây
48	Nguyễn Huy	H *	25	1	3	Tiểu khu 9 Lương Sơn, Hoà Bình,
49	Phạm Thanh	H	32	1	5	Yên Ngưu, Tam Hiệp, Thanh Trì, Hà Nội.
50	Lê Mạnh	H *	34	1	3	Tổ 28B P. Cẩm Thành, Cẩm Phả, Quảng Ninh
51	Nguyễn Hùng	K *	28	1	2	số 599/81 B Phương Liệt, Thanh Xuân, Hà Nội
52	Nguyễn Văn	K	27	1	2	388 Nguyễn Trãi, Thanh Xuân, Hà Nội
53	Chu Đăng	K	38	2	17	Thôn Dehot, xã Đắc Xơ Mây, huyện Măng Giang, Gia Lai
54	Lò Văn	K	31	1	6	Bản Na Khoang, Mường Nhà, Điện Biên.
55	Đỗ Huỳnh	L	43	1	7	số 18 Trần Đăng Ninh, thị xã Hà Đông
56	Nguyễn Văn	L	40	1	2	Thôn Đường yên, Xuân Nộn, Đông Anh, Hà Nội.
57	Nguyễn Đình	L	26	1	3	Thôn Gia Lương, xã Việt Hùng, Đông Anh.
58	Nguyễn Văn	Đ *	34	1	6	Núi bé, Nam Phương Tiến, Chương Mỹ, Hà Tây
59	Nguyễn Văn	M *	27	1	3	Xóm Giá 1 xã Nhân Thịnh, Lý Nhân, Hà Nam.
60	Phạm Quang	M	38	1	5	189 Minh Khai, Hai Bà Trưng, Hà Nội
61	Trần Hồng	M	27	1	2	43Đ/190 Lê Lai, Ngõ Quyển, Hải Phòng.
62	Lê Văn	N	34	1	8	Thôn Liễn Hạ, xã Đại Xuân, Quế Võ, Bắc Ninh.
63	Luyện Ngọc	O	43	2	5	Thôn Thị Cẩm, xã Xuân Phương, Từ Liêm, Hà Nội
64	Trần Đình	N	32	1	5	Tổ 47 cụm 7 phường Phú Thượng, Tây Hồ, Hà Nội
65	Phạm Văn	Q	35	1	8	Thôn Duy Ninh, Khởi Nghĩa, Tiên Lãng, Hải Phòng
66	Kiều Văn	P	27	1	5	Thôn Yên Lạc, xã Cấn Kiềm, Thạch Thất, Hà Tây
67	Trương Nguyên	P	33	2	10	Thống Kết, xã Đông Kết, Khoái Châu, Hưng Yên
68	Đỗ Văn	S	26	1	2	Thôn Ngà, xã Phương Hưng, Gia Lộc, Hải Dương
69	Lê Văn	S	27	2	2	Thôn Tuấn Dị, xã Trưng Trắc, huyện Văn Lâm, Hưng Yên
70	Hoàng	S	36	1	2	25 tổ 7 Giáp Lục, Tân Mai, Hai Bà Trưng, Hà Nội
71	Văn Đình	T	34	2	5	61 ngõ 25 Vũ Ngọc Phan, Láng Hạ, Đống Đa, Hà Nội
72	Trần Đức	T	31	1	5	Xuân Dục, Yên Thường, Gia Lâm, Hà Nội
73	Nguyễn Đình	T	29	1	2	Tiên Lữ, Tiên Phương, Chương Mỹ, Hà Tây
74	Phạm Đình	T	26	1	2	Thôn Kiều Kỵ xã Kiều Kỵ, Gia Lâm, Hà Nội
75	Nguyễn Văn	T	35	1	7	Thôn Văn Minh, xã Minh Sơn, Đô Lương, Nghệ An
76	Trần Đình	T	45	1	2	34 tổ 37 Khương Thượng, Đống Đa, Hà Nội
77	Nguyễn Xuân	T	27	1	4	Thôn Đông Nai, xã Liên Hồng, Đan Phượng, Hà Tây
78	Nguyễn Văn	T	37	2	3	18 Quang Trung, Hải Dương
79	Phạm Văn	T	43	1	5	Tổ 16 P. Cẩm Thịnh, Cẩm Phả, Quảng Ninh
80	Vũ Quyết	T *	33	1	5	180 Trần Hưng Đạo, thị trấn Kê Sặt, Hải Dương
81	Đình Công	T	28	1	6	Thôn Y Tế, xã Gia Hưng, Gia Viễn, Ninh Bình
82	Phạm Văn	T	35	1	10	Văn Quán, Văn Khê, Mễ Linh, Vĩnh Phúc
83	Nguyễn Văn	T	29	1	4	Khu 5 thị trấn Lam Sơn, Thọ Xuân, Thanh Hoá
84	Nguyễn Quang	T *	26	1	3	251 Trần Nhân Tông, thành phố Nam Định
85	Nguyễn Minh	T	33	1	5	F8 ngõ 322 E, Lê Trọng Tấn, Thanh Xuân, Hà Nội
86	Đỗ Văn	V	24	1	3	Thôn Trát Cầu, xã Tiên Phong, Thường Tín, Hà Tây
87	Vũ Thành	V	42	1	12	84 Tô Vĩnh Diện, thành phố Thanh Hoá
88	Trương Duy	V	36	2	8	số 97 ngõ 35 Khương Hạ, Thanh Xuân, Hà Nội
89	Trần Đình	B	28	1	2	Tổ 11 P. Đồng Tiến, Hoà Bình

* : Những bệnh nhân vợ đã có con hoặc/ thai sau điều trị.

** : Những bệnh nhân vợ đã có con hoặc/ thai hai lần sau điều trị.

90	Đặng Minh	H	30	1	4	318 Cát Dải, Hải Phòng
91	Nguyễn Văn	A	26	1	5	Thôn An Thịnh, xã Tiến Phong, H. Yên Dũng, Bắc Giang
92	Nguyễn Quang	P	28	1	6	Thôn Nghiêm Xá, xã Việt Hùng, Quế Võ, Bắc Ninh
93	Nguyễn Quang	D	27	1	6	Thôn Nam Kinh, xã Thanh Nghị, Thanh Lâm, Hà Nam
94	Nguyễn Đức	C	36	1	7	Thôn Dương Đình, xã Yên Xá, Gia Lâm, Hà Nội
95	Trần Văn	S	26	1	7	Thôn Cầu Gạo, xã Yên Phụ, Yên Phong, Bắc Ninh
96	Nguyễn Quang	H	25	1	4	Thôn Liêm Xá, xã Việt Hùng, H. Quế võ, Bắc Ninh
97	Trương Mậu	B *	33	2	5	Phố 4 Thị trấn Quảng Hà, Quảng Ninh
98	Cao Văn	C	28	2	3	Tổ 29 P. Cẩm sơn, Cẩm phả, Quảng Ninh
99	Phạm Hồng	S	35	1	4	10 D tập thể Trương Đình, Hai Bà Trưng, Hà Nội
100	Nguyễn Minh	D	27	1	3	Tập thể Binh đoàn 11, xã Đình Xuyên, Yên Viên, Hà Nội
101	Nguyễn Quang	V	30	1	6	Thị trấn Lim, Tiên Du, Bắc Ninh
102	Nguyễn Ngọc	B	33	1	8	Khu 4 thị trấn Phong Châu, H: Phú Ninh, Phú Thọ
103	Nguyễn Quốc	V	42	1	15	3 Quang Trung, Hà Nội
104	Nguyễn Văn	T	27	1	5	Thôn Ninh Khánh, xã Hoàng Linh, H. Việt Yên, Bắc Giang
105	Phùng Văn	B	29	1	5	Xóm Rừng, thôn Bắg xã Đông Thái, Ba Vì, Hà Tây
106	Cuông Đức	T	37	1	3	93 Đại Cồ Việt, Hà Nội
107	Lê Văn	V	24	2	2	Thôn Lý Viên, Bắc Lý, Hiệp Hoà, Hà Bắc
108	Phạm Huy	D	35	1	6	118 Mai Hắc Đế, Hà Nội
109	Nguyễn Văn	G	38	2	9	Thôn Toại An, xã Đông Kỳ, Tứ Kỳ, Hải Dương
110	Lê Hoàng	S *	45	2		24, ngách 82, Phương Mai, Đống Đa, Hà Nội
111	Kiểu Thanh	B	26	1	3	Thôn Cổ Chế, xã Phúc Tiến, Phú Xuyên, Hà Tây

* : Những bệnh nhân vợ đã có con hoặc/ thai sau điều trị.

** : Những bệnh nhân vợ đã có con hoặc/ thai hai lần sau điều trị.