

## OPTIMIZATION OF M-TESE TECHNIQUE FOR PATIENTS WITH NON-OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA AND SMALL TESTES

Dang Tuan Anh\*, Nguyen Huy Hoang, Bui Thi Len,  
Le Mai Anh, Nguyen Tien Huy, Cao Tuan Anh

*Tam Anh General Hospital - 108 Hoang Nhu Tiep, Bo De, Long Bien, Hanoi, Vietnam*

Received: 10/04/2024

Revised: 22/04/2024; Accepted: 07/05/2024

### ABSTRACT

**Introduction:** Non-obstructive azoospermia (NOA) is a severe and complex cause of male infertility. Intracytoplasmic sperm injection (ICSI) combined with microdissection testicular sperm extraction (m-TESE) offers the possibility of biological fatherhood for NOA patients. However, the sperm retrieval rate (SSR) using m-TESE is typically only around 30–50%. Currently, there is no universally effective treatment method to enhance the SSR before undergoing m-TESE surgery. Therefore, optimizing the m-TESE technique, especially for NOA patients with small testes, may improve the chances of successful sperm retrieval.

**Objective:** The study aims to optimize the m-TESE technique for NOA patients, particularly those with small testes, to increase the chance of sperm retrieval and improve reproductive support outcomes.

**Method:** Analyzing and synthesizing studies on mTESE techniques and evidence from reputable medical organizations such as the American Urological Association (AUA), the European Association of Urology (EAU), and the American Society for Reproductive Medicine (ASRM).

**Results:** To improve the sperm retrieval rate of m-TESE, it is necessary to select experienced surgeons, prioritize larger testes, and avoid varicocele. Using surgical magnification of 18 to 25 times to retrieve larger, more opaque, and whiter seminiferous tubules with a diameter of 0.3 mm or more. Combining both mechanical and enzymatic methods in sample processing can increase the effectiveness of sperm retrieval and improve sperm motility without affecting fertilization rates or embryo quality.

**Conclusion:** Optimizing the m-TESE technique can increase the chance of sperm retrieval for NOA men, especially those with small testes.

**Keywords:** Optimizing m-TESE technique, non-obstructive azoospermia (NOA), small testes, sperm retrieval rate (SSR), ICSI.

---

\*Corresponding author

Email address: anhd@tamanhhospital.vn

Phone number: (+84) 975 283 314

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD4.1153>



# TỐI ƯU HOÁ KỸ THUẬT M-TESE CHO NGƯỜI BỆNH VÔ TINH KHÔNG DO TẮC CÓ TINH HOÀN NHỎ

Đặng Tuấn Anh\*, Nguyễn Huy Hoàng, Bùi Thị Len,  
Lê Mai Anh, Nguyễn Tiến Huy, Cao Tuấn Anh

Bệnh viện đa khoa Tâm Anh - 108 Hoàng Như Tiếp, Bồ Đề, Long Biên, Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận bài: 10 tháng 04 năm 2024

Ngày chỉnh sửa: 22 tháng 04 năm 2024; Ngày duyệt đăng: 07 tháng 05 năm 2024

## TÓM TẮT

**Tổng quan:** Vô tinh không tắc nghẽn (Non-obstructive azoospermia- NOA) là nguyên nhân gây vô sinh nghiêm trọng và phức tạp nhất cho nam giới. Kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) kết hợp với vi phẫu thuật tinh hoàn tìm tinh trùng (m-TESE) đã mở ra cơ hội làm cha sinh học cho nam giới NOA. Tuy nhiên, tỷ lệ thu hồi tinh trùng (SSR) chỉ khoảng 30-50% và chưa có phương pháp điều trị nào hiệu quả hơn trước khi mổ m-TESE giúp cải thiện tỷ lệ thu tinh trùng vượt trội hơn so với các phương pháp khác, do đó tối ưu hóa kỹ thuật m-TESE cho nhóm bệnh nhân NOA, đặc biệt là những người bệnh NOA có tinh hoàn nhỏ có thể giúp tăng cơ hội thu được tinh trùng.

**Mục tiêu:** Nghiên cứu nhằm tối ưu hóa kỹ thuật m-TESE cho nhóm bệnh nhân NOA, đặc biệt là những người có tinh hoàn nhỏ, nhằm tăng cơ hội thu được tinh trùng và cải thiện kết quả hỗ trợ sinh sản.

**Phương pháp nghiên cứu:** Phân tích, tổng hợp các nghiên cứu về kỹ thuật mTESE và bằng chứng từ các tổ chức y tế uy tín như Hiệp hội Tiết niệu Hoa Kỳ (AUA), Hiệp hội Tiết niệu Châu Âu (EAU) và Hiệp hội Y học Tình dục và Sinh sản Hoa Kỳ (ASRM).

**Kết quả:** Để cải thiện tỷ lệ thu tinh trùng m-TESE, cần chọn bác sĩ có nhiều kinh nghiệm, ưu tiên tinh hoàn lớn hơn, tránh bên có giãn tĩnh mạch thừng tinh. Sử dụng kính vi phẫu độ phóng đại từ 18 đến 25 lần lấy ống sinh tinh giãn hoặc lớn hơn, đục và trắng hơn, có đường kính từ 0,3 mm trở lên. Kết hợp cả hai phương pháp cơ học và enzym trong xử lý mẫu có thể tăng hiệu quả thu và cải thiện độ di động của tinh trùng mà không ảnh hưởng đến tỷ lệ thụ tinh hay hỏng thai.

**Kết luận:** Tối ưu hóa kỹ thuật m-TESE có thể tăng cơ hội thu được tinh trùng cho nam giới NOA, đặc biệt là những người có tinh hoàn nhỏ.

**Từ khóa:** Tối ưu hóa kỹ thuật m-TESE, nam giới vô sinh không tắc nghẽn (NOA), tinh hoàn nhỏ, tỷ lệ thu hồi tinh trùng (SSR), ICSI.

\*Tác giả liên hệ

Email: anhdt@tamanhhospital.vn

Điện thoại: (+84) 975 283 314

<https://doi.org/10.52163/yhc.v65iCD4.1153>

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo EAU 2024, vô sinh là tình trạng một cặp vợ chồng có quan hệ tình dục thường xuyên, không sử dụng các biện pháp tránh thai mà không có khả năng mang thai tự nhiên trong vòng 1 năm [1]. Ngày nay, vô sinh được xem là một vấn đề lớn ảnh hưởng đến sức khỏe, tinh thần và hạnh phúc của các cặp vợ chồng. Theo WHO vô sinh đang ảnh hưởng tới 17,5%, tương đương với khoảng 50 triệu cặp vợ chồng [2], trong đó nguyên nhân do nam giới chiếm 50% [1]. Đặc biệt, Azoospermia gặp ở 1 % nam giới chung và chiếm khoảng 10 - 15 % các trường hợp vô sinh nam [1].

Azoospermia được định nghĩa là không có tinh trùng khi phân tích tinh dịch sau khi ly tâm, cần được xác nhận ít nhất ở hai lần phân tích tinh dịch liên tiếp [1]. Azoospermia được phân chia thành hai loại: không do tắc nghẽn (NOA) và do tắc nghẽn (OA), trong đó NOA chiếm khoảng 60 % là dạng vô sinh nam nghiêm trọng nhất [1]. Trong khi OA thường được đặc trưng bởi quá trình sinh tinh bình thường, thì NOA đại diện cho tình trạng không đồng nhất, với quá trình sinh tinh bị suy giảm, từ giảm khả năng sinh tinh và sinh tinh nửa chừng đến hội chứng chỉ có tế bào Sertoli. Hội chứng Klinefelter (KS) và vi mất đoạn trên nhiễm sắc thể Y là bất thường di truyền phổ biến nhất của NOA [3]. Các nguyên nhân mắc phải của NOA bao gồm xoắn tinh hoàn, quai bị, viêm tinh hoàn, tinh hoàn ẩn... và các vấn đề do điều trị hóa xạ trị. Sự ra đời của kỹ thuật ICSI và kết hợp với các phẫu thuật thu tinh trùng đã cách mạng hóa tạo ra cơ hội làm cha sinh học cho những người đàn ông này. Có nhiều phương pháp thu tinh trùng từ tinh hoàn như: chọc hút tinh trùng từ tinh hoàn bằng kim nhỏ (TESA), mổ tinh hoàn tìm tinh trùng (TESE)... Năm 1999, kỹ thuật vi phẫu tinh hoàn (mTESE) được giới thiệu bởi Schlegel và cộng sự, kỹ thuật này cho phép phóng đại nhu mô tinh hoàn dưới kính hiển vi hỗ trợ lựa chọn các ống sinh tinh trống có nhiều khả năng chứa tinh trùng, theo các nghiên cứu, kỹ thuật mTESE hiệu quả gấp 1,5 lần so với TESE nhiều mẫu và TESE hiệu quả gấp 2 lần so với kỹ thuật hút tinh hoàn trong các thử nghiệm có đối chứng [4]. Vậy nên hiện nay m-TESE được nhiều hiệp hội khuyến cáo nên là lựa chọn ưu tiên cho các trường hợp NOA mong muốn có con.

Theo Hiệp hội X quang niệu sinh dục châu Âu (ESUR) teo tinh hoàn được xác định khi thể tích tinh hoàn nhỏ hơn 12 ml, teo tinh hoàn là 1 biểu hiện lâm sàng thường

gặp của NOA, với tỷ lệ 79,1%. Hiện nay, kết quả thu tinh trùng bằng phương pháp mTESE trong NOA đặc biệt với các trường hợp có thể tích nhỏ chưa thống nhất, có nghiên cứu cho thấy người bệnh NOA mà thể tích tinh hoàn  $\leq 5\text{ml}$  có tỷ lệ thu tinh trùng còn cao hơn bệnh nhân có thể tích  $> 10\text{ml}$  (35,6% và 16,2%) [5], nhưng đa số tác giả và các nghiên cứu cho rằng thể tích tinh hoàn nhỏ sẽ liên quan đến tổn thương mô bệnh học nghiêm trọng hơn trong NOA, dẫn đến tỷ lệ thu tinh trùng bằng mTESE thấp hơn. Do đó, cần phải tối ưu hóa kỹ thuật này để tăng cơ hội thu được tinh trùng, đặc biệt là trong nhóm bệnh nhân NOA có tinh hoàn nhỏ. Bài viết này sẽ trình bày về những phương pháp và tiến bộ mới nhất trong việc tối ưu hóa kỹ thuật m-TESE.

## 2. TỐI ƯU HOÁ NGƯỜI BỆNH TRƯỚC KHI PHẪU THUẬT M-TESE.

Theo AUA/ARM 2021 & EAU 2024 mức độ bằng chứng ủng hộ việc sử dụng liệu pháp hormone điều trị hỗ trợ trước khi phẫu thuật m-TESE còn hạn chế [1], [6]. Cụ thể, không có một khuyến cáo cụ thể nào trên thực hành lâm sàng về việc điều trị thuốc (như FSH tái tổ hợp; FSH độ tinh khiết cao; hCG; chất ức chế aromatase hoặc chất điều biến chọn lọc thụ thể oestrogen [SERMs]) ở bệnh nhân NOA trước khi TESE/ m-TESE một cách thường quy kể cả cho những bệnh nhân NOA có kích thước tinh hoàn nhỏ. Hơn nữa, liều lượng, thời gian và loại trị liệu cho nam giới mắc NOA mà có thể đạt được hiệu quả vẫn chưa được thống nhất dựa trên bằng chứng khoa học mặc dù về mặt giả thuyết và cơ chế sinh lý được nhiều tác giả cho rằng là có thể có hiệu quả. Hiện tại, khuyến cáo mạnh của EAU 2024 cho người bệnh NOA là nên được đánh giá toàn diện bao gồm khai thác kỹ tiền sử, đánh giá chức năng nội tiết, đánh giá di truyền để phát hiện các căn nguyên tiềm tàng và các bệnh lý liên quan. Cũng như, tư vấn di truyền là bắt buộc đối với những cặp đôi có bất thường về di truyền trước khi tiến hành hỗ trợ sinh sản.

Phẫu thuật giãn tĩnh mạch thừng tinh trước khi tiến hành mTESE có thể tăng tỷ lệ thu tinh trùng. Theo Esteves năm 2016 trong một phân tích tổng hợp gồm 18 nghiên cứu với 468 bệnh nhân, cho thấy tỷ lệ lấy tinh trùng thành công cao hơn 2,65 lần, Kirby và cộng sự cũng thực hiện một phân tích tổng hợp và thấy tỷ lệ thu tinh trùng cao hơn là 2,509 lần ở nhóm bệnh nhân được phẫu thuật giãn tĩnh mạch tinh trước khi mổ m-TESE [4]. Tuy nhiên, cần thêm các nghiên cứu với thiết



kế mạnh hơn để đánh giá chính xác kết quả này do có nhiều sai lệch tiềm ẩn. Mặt khác, các báo cáo trước đây cũng chỉ ra rằng khoảng 10%–18% nam giới mắc NOA có thể có tinh trùng quay trở lại tinh dịch mà không cần

can thiệp phẫu thuật [4].

### 3. TỐI ƯU HOÁ KỸ THUẬT M-TESE.

**Hình 1: Ống sinh tinh giãn quan sát thấy ở độ phóng đại 25x trong m-TESE tại Trung tâm hỗ trợ sinh sản Bệnh viện đa khoa Tâm Anh Hà Nội**



Theo khuyến cáo của Hiệp hội Nam khoa Hoa Kỳ (AUA) năm 2017 và cập nhật chẩn đoán và điều trị vô sinh ở nam giới của AUA/ARM năm 2021, kỹ thuật m-TESE nên được khuyến nghị áp dụng để tối ưu hóa khả năng thu tinh trùng ở nam giới vô tinh không tắc nghẽn (NOA) [7] so với các phương pháp khác, đặc biệt là trong trường hợp bệnh nhân có kích thước tinh hoàn nhỏ. Cụ thể, phẫu thuật m-Tese nên được tiến hành bởi một bác sĩ có nhiều kinh nghiệm phẫu thuật, ưu tiên tinh hoàn lớn hơn, không có giãn tĩnh mạch thừng tinh hoặc ưu tiên bên phải hơn nếu kích thước hai bên tinh hoàn tương đương nhau. Tránh bên tinh hoàn có tiền sử phẫu thuật, chấn thương hoặc viêm nhiễm trước đó. Nếu tinh trùng đã được thu hồi thành công từ một bên tinh hoàn thì không cần thiết phải tiến hành phẫu thuật trên tinh hoàn còn lại. Nên sử dụng kính hiển vi phóng đại từ 18-25 lần trong quá trình mTESE giúp xác định các ống sinh tinh có tiềm năng còn quá trình sinh tinh cao hơn, thường là các ống sinh tinh nằm riêng lẻ, lớn hơn, đục và trắng hơn hoặc có đường kính 0,3 mm trở lên, các bác sĩ tiến hành bóc lộ rộng nhu mô tinh hoàn, tìm lần lượt từ bề mặt sau đó đi sâu xuống vùng tủy và tránh tổn thương các mạch máu. Theo nghiên cứu của Caroppo năm 2018 ông phân loại đường kính ống sinh tinh trong mô và đánh giá tỷ lệ thu hồi tinh trùng tương ứng trên 143 nam giới NOA với 222 tinh hoàn, tỷ lệ thu hồi tinh trùng cao nhất là 90% ở ống sinh tinh giãn rộng, tiếp theo là 47% ở ống hơi giãn, và cuối cùng là 7% ở ống không giãn [8]. Một nghiên cứu khác trên 264 nam giới NOA cũng ủng hộ kết quả này, với tỷ lệ

thu hồi tinh trùng lần lượt là 31% ở ống dưới 200  $\mu\text{m}$ , 44% ở ống 200-300  $\mu\text{m}$ , và 84% ở ống trên 300  $\mu\text{m}$  [4]. Ngoài ra, theo kinh nghiệm của nhiều bác sĩ phẫu thuật, những ống sinh tinh gần các mạch máu giãn nhẹ hoặc tập trung thành từng đám có tỷ lệ tìm thấy tinh trùng cao, đặc biệt là ở những bệnh nhân có kích thước tinh hoàn nhỏ.

### 4. TỐI ƯU HOÁ QUÁ TRÌNH XỬ LÝ MẪU MÔ TINH HOÀN

Mô tinh hoàn thu được trong quá trình mTESE cần phải được xử lý bằng các kỹ thuật và môi trường đặc biệt trong Lab, đây là một bước quan trọng trong việc nâng cao hiệu quả thu tinh trùng nói riêng bằng kỹ thuật mTESE và tối ưu hóa tỷ lệ thành công của các phương pháp hỗ trợ sinh sản. Hiện nay, có tám kỹ thuật được áp dụng đơn lẻ hay phối hợp với nhau để xử lý mẫu mô tinh hoàn, bao gồm: phương pháp băm nhỏ, phương pháp ép, phương pháp dùng bộ lọc tế bào, phương pháp dùng máy mài mô, phương pháp đệm ly giải Erythrocyte, thử nghiệm HOS, phương pháp Pentoxifylline và phương pháp dùng enzym sinh học collagenase. Các phương pháp này đã được nhiều nghiên cứu chứng minh là có thể giúp tăng hiệu quả thu hồi tinh trùng cho các mục đích nghiên cứu và điều trị. Về các phương pháp cơ học, Nagy và cộng sự năm 1997 đã tiến hành cắt mô tinh hoàn thành hạt lựu và sau đó ly tâm nhiều lần để thu hồi tinh trùng. Tiếp theo, vào năm 1998, họ đã

chứng minh rằng việc sử dụng kim 24G có thể tăng tỷ lệ thu hồi tinh trùng gấp gần 5 lần so với việc sử dụng kéo cắt [9]. Hiện tại, các công cụ chuyên dụng như kim, nhíp, lam kính, và dụng cụ đồng nhất mô đang được sử dụng để tối ưu hóa quy trình này.

Các phương pháp sử dụng enzyme sinh học hoặc hóa chất để phá hủy chất nền ngoại bào, từ đó giải phóng tinh trùng khỏi ống sinh tinh cũng như loại bỏ các thành phần gây khó khăn trong quá trình tìm kiếm tinh trùng như hồng cầu, vi sinh vật... mà không ảnh hưởng đến tinh trùng, thậm chí còn làm tăng khả năng vận động của tinh trùng. Một quy trình được nhiều nghiên cứu báo cáo là ủ mẫu mô tinh hoàn đã xé, cắt nhỏ với 1ml enzyme (Collagenase type IA, Collagenase type IV, Collagenase type IA + Elastase, Collagenase type IV + Elastase), có thể bổ sung thêm đệm ly giải Erythrocyte, Pentoxifylline trong 1 giờ ở nhiệt độ 37°C và trộn đều mỗi 15 phút. Sau đó, mẫu sẽ được ly tâm và rửa sạch để loại bỏ enzyme và các hóa chất, kỹ thuật viên Lab tiến hành tìm tinh trùng bằng kính hiển vi đảo ngược nếu Lab có. Crabbe và cộng sự (1997) đã đánh giá hiệu suất thu hồi tinh trùng của bốn loại enzyme, kết luận rằng Collagenase type IV và Collagenase type IV kết hợp với Elastase cho hiệu suất cao nhất khi ủ với enzyme trong vòng 1 đến 4 giờ. Các nghiên cứu của Adyos (2005) và Modarressi (2013) cũng cho thấy enzyme Collagenase type IV thường được sử dụng trong lâm sàng và là một phương pháp hiệu quả để thu tinh trùng, nhưng tốt nhất để tối ưu hóa khả năng thu hồi tinh trùng, nên kết hợp cả hai phương pháp cơ học và enzyme sinh học [10].

Mặt khác sau phẫu thuật m-TESE thu tinh trùng từ bệnh nhân NOA đặc biệt là những bệnh nhân có tinh hoàn nhỏ khó có thể tiến hành phẫu thuật m-TESE lại thì bảo quản tinh trùng đóng vai trò quan trọng trong chu kỳ ICSI tiếp theo. Một số nghiên cứu gần đây cho thấy việc đông lạnh tinh trùng thu được từ m-TESE có thể đạt tỉ lệ thụ tinh và thai kỳ tương đương với tinh trùng tươi nếu kỹ thuật trữ đông tinh trùng được tối ưu hoá tốt, một số nghiên cứu khác lại cho kết quả trái ngược trong việc sử dụng tinh trùng đông lạnh sau m-TESE có thể gặp khó khăn và dẫn đến tỉ lệ sảy thai cao hơn và tỉ lệ sinh con sống thấp hơn so với tinh trùng tươi [10].

Tuy nhiên, bảo quản tinh trùng sau m-TESE cho phép sử dụng chúng trong nhiều chu kỳ ICSI mà không cần phải lập lại phẫu thuật lấy tinh trùng, giảm thiểu tổn thương cho bệnh nhân và tăng cơ hội thụ tinh thành công. Nhưng việc lựa chọn phương pháp bảo quản tinh

trùng phù hợp vẫn cần dựa trên từng trường hợp cụ thể và cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá hiệu quả. Phương pháp trữ đông tinh trùng số lượng ít bằng thủy tinh hoá đang trở thành xu hướng phát triển trong tương lai. Sử dụng các dụng cụ chứa phù hợp như màng ZP, cryoloops, cell-sleeper, cryotop, vi giọt, closed slice, hay SpermVD giúp tạo điều kiện lưu trữ và sử dụng tinh trùng hiệu quả hơn. Mỗi phương pháp có những ưu, nhược điểm riêng và đang được nghiên cứu rộng rãi trên nhiều đối tượng khác nhau.

## 5. KẾT LUẬN

Trong việc điều trị người bệnh NOA có tinh hoàn nhỏ, m-TESE đóng vai trò quan trọng trong việc thu tinh trùng. Tuy nhiên, để tối ưu hóa hiệu quả của m-TESE, cần áp dụng các chiến lược, trong khi phẫu thuật cũng như kết hợp các phương pháp xử lý mẫu để tăng khả năng thu hồi tinh trùng và cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân. Thông qua việc nâng cao kiến thức và kỹ thuật, các bác sĩ nam khoa và hỗ trợ sinh sản mang lại cơ hội làm cha sinh học cho nhiều người bệnh NOA có tinh hoàn nhỏ.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Capogrosso P, Carvalho J, Corona G et al., EAU Guidelines on Sexual and Reproductive Health 2024. UrowebOrg. 2024;
- [2] 1 in 6 people globally affected by infertility: WHO. Neurosciences (Riyadh). 2023; 28(3):208–9.
- [3] Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F et al., Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2017 May 1; 23(3):265–75..
- [4] Flannigan RK, Schlegel PN, Microdissection testicular sperm extraction: preoperative patient optimization, surgical technique, and tissue processing. Fertil Steril. 2019 Mar 1; 111(3):420–6.
- [5] Zhang H, Xi Q, Zhang X et al., Prediction of microdissection testicular sperm extraction outcome in men with idiopathic non-obstruction azoospermia. Medicine (Baltimore). 2020 May



- 11; 99(18):E19934.
- [6] Schlegel PN, Sigman M, Collura B et al., Diagnosis and treatment of infertility in men: AUA/ASRM guideline part II. *Fertil Steril.* 2021 Jan 1; 115(1):62–9.
- [7] Update Series, Lesson 9: Azoospermia, Testicular Biopsy and Surgical Sperm Retrieval | AUA University, 2017.
- [8] Caroppo E, Colpi EM, Gazzano G et al., The seminiferous tubule caliber pattern as evaluated at high magnification during microdissection testicular sperm extraction predicts sperm retrieval in patients with non-obstructive azoospermia. *Andrology.* 2019 Jan 1; 7(1):8–14.
- [9] Cullen I, Muneer A, Surgical Sperm Retrieval and MicroTESE. In: *Textbook of Assisted Reproduction [Internet].* Springer, Singapore; 2020. p. 193–202.
- [10] Popal W, Nagy ZP, Laboratory processing and intracytoplasmic sperm injection using epididymal and testicular spermatozoa: what can be done to improve outcomes? *Clinics.* 2013; 68(SUPPL. 1):125–30.