

KHẢO SÁT VÀ ĐÁNH GIÁ MỐI LIÊN QUAN GIỮA TÌNH TRẠNG ĐỨT GÂY DNA TINH TRÙNG VỚI MỘT SỐ THÔNG SỐ TINH DỊCH ĐỒ Ở BỆNH NHÂN GIÃN TĨNH MẠCH TINH

Đồng Thế Uy¹, Đỗ Gia Tuyền¹, Đặng Thị Việt Hà¹
 Nghiên Trung Dũng², Nguyễn Quang³

TÓM TẮT

Mục tiêu: Xác định tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng và mối liên quan giữa tình trạng này với một số thông số tinh dịch đồ ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh.

Phương pháp: Mô tả, cắt ngang, có phân tích các trường hợp giãn tĩnh mạch tinh đến khám tại đơn vị Nam Học của bệnh viện Bạch Mai từ tháng 5/2022 đến tháng 5/2023.

Kết quả: Có 74 bệnh nhân GTMT được khám lâm sàng, siêu âm doppler thừng tinh-tinh hoàn, làm xét nghiệm sinh hóa và đánh giá tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng (SDF)...; tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng (DFI) mức độ nặng, trung bình và nhẹ tương ứng là: 37.8%, 60.8%; 1.4%. Không có sự khác biệt về DFI giữa nhóm có tinh dịch đồ bình thường và nhóm có tinh dịch đồ bất thường, DFI trung bình lần lượt là: 27.86 ± 6.39 và 29.11 ± 11.25 ; $p=0.566$. DFI giữa nhóm có mật độ tinh trùng thấp (29.03 ± 9.01) và nhóm có mật độ tinh trùng bình thường (21.63 ± 3.5) có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p = 0.01$). Nguy

cơ xuất hiện DFI mức độ nặng ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh có độ di động và tỉ lệ di động tiến tới thấp hơn nhóm bệnh nhân có kết quả di động và di động tiến tới bình thường ($p<0.05$).

Kết luận: Tỷ lệ DFI mức độ nặng ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh có tinh dịch đồ bình thường tương đối cao (35.0%) và không có sự khác biệt so với nhóm có tinh dịch đồ bình thường (41.0%, $p>0.05$). Đối với bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh, nguy cơ DFI nặng có thể được dự báo bằng tỉ lệ di động và di động tiến tới của tinh trùng.

Từ khóa: Đứt gãy DNA tinh trùng, tinh dịch đồ, giãn tĩnh mạch tinh.

SUMMARY

INVESTIGATION AND EVALUATION OF THE ASSOCIATION BETWEEN SPERM DNA FRAGMENTATION AND SELECTED SEMEN PARAMETERS IN PATIENTS WITH VARICOCELE

Objective: Characterizing the status of sperm DNA fragmentation and elucidating its association with various sperm parameters in patients with varicocele.

Methods: Comprehensive description, cross-sectional analysis, and examination of varicocele cases attending the Andrology Unit at Bach Mai Hospital from May 2022 to May 2023.

Results: A total of 74 patients with varicocele were included in the study. The percentages of severe, moderate, and mild sperm DNA fragmentation (DFI) were 37.8%, 60.8%,

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

³Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Đồng Thế Uy

ĐT: 0918492189

Email: dongtheuy@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 30/5/2023

Ngày phản biện: 1/6/2023

Ngày duyệt đăng: 12/6/2023

and 1.4%, respectively. There was no significant difference in DFI between the group with normal semen parameters and the group with abnormal semen parameters, with average DFIs of 27.86 ± 6.39 and 29.11 ± 11.25 , respectively ($p=0.566$). However, there was a significant difference in DFI between the group with low sperm density (29.03 ± 9.01) and the group with normal sperm density (21.63 ± 3.5) ($p = 0.01$). The risk of severe DFI in patients with varicocele was higher in those with reduced sperm motility and progressive motility compared to the group with normal motility ($p<0.05$).

Conclusion: The rate of severe DFI in patients with varicocele and normal semen parameters was relatively high (35.0%), with no significant difference compared to the group with normal semen parameters (41.0%, $p>0.05$). In patients with varicocele, the risk of severe DFI can be predicted by sperm motility and progressive motility rates.

Keywords: Sperm DNA fragmentation (SDF), sperm parameters, varicocele

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Các nghiên cứu trước đây đã chứng minh rằng GTMT là một trong những nguyên nhân phổ biến gây ra vô sinh nam [3]. Tuy nhiên, các cơ chế chính xác về tác động của GTMT lên tình trạng vô sinh nam vẫn còn chưa được hiểu rõ. Gần đây, một số nghiên cứu đã chỉ ra rằng đứt gãy DNA tinh trùng có thể đóng vai trò quan trọng trong quá trình phát triển vô sinh liên quan đến GTMT [6]. Đứt gãy DNA tinh trùng xảy ra khi có sự thay đổi và phá hủy DNA diễn ra trong quá trình hình thành và phát triển của tinh trùng. Ở bệnh nhân GTMT, sự tăng nhiệt độ tinh hoàn và stress oxy hóa được xem là những yếu tố gây suy giảm số lượng và chất lượng tinh trùng,

dẫn đến tăng tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng. Tuy nhiên, mối liên quan giữa tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng và các thông số tinh dịch đồ chưa được nghiên cứu một cách đầy đủ và chi tiết trên thế giới cũng như tại Việt Nam. Vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với hai mục tiêu chính:

1. Khảo sát mức độ đứt gãy DNA tinh trùng ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh
2. Phân tích một số yếu tố liên quan giữa tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng với một số thông số tinh dịch đồ ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 74 bệnh nhân bị giãn tĩnh mạch tinh các mức độ, được thăm khám và chẩn đoán tại đơn vị Nam Học bệnh viện Bạch Mai thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ:

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Tuổi từ 16 trở lên, đã có hoạt động tình dục
- Được chẩn đoán giãn tĩnh mạch tinh và phân độ lâm sàng theo Dubin và Amelar.
- Được khẳng định giãn tĩnh mạch tinh thêm bằng siêu âm Doppler tĩnh mạch tinh
- Khám lâm sàng và làm đầy đủ các xét nghiệm tại thời điểm nghiên cứu.
- Bệnh nhân đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân sử dụng thuốc có thể làm gia tăng tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng: dùng hóa chất điều trị ung thư, phơi nhiễm với hóa chất phóng xạ.
- Có các bệnh lý lây truyền qua đường tình dục, các bệnh viêm nhiễm đường sinh

dục trong thời gian nghiên cứu.

- Bệnh nhân có số lượng tinh trùng quá thấp (dưới 5 triệu/ml).

- Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả, cắt ngang, có phân tích

- Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu: chọn tất cả các bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm các tiêu chuẩn loại trừ.

- Các tiêu chuẩn áp dụng cho nghiên cứu:

+ Phân độ giãn TMT theo Dubin và Amelar.

+ Chỉ số tinh dịch đồ bình thường theo Tổ chức Y tế Thế giới 2010.

+ Tinh dịch đồ bất thường: Khi có bất thường một, hai hoặc cả ba thông số tinh dịch cơ bản là mật độ, độ di động và hình thái tinh trùng theo tiêu chuẩn của WHO

2000 [4].

+ Phân loại mức độ đứt gãy DNA tinh trùng: Tồn thương nhẹ: $DFI < 15\%$; Tổng thương trung bình: $15\% \leq DFI \leq 30\%$; Tồn thương nặng: $DFI > 30\%$.

Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 20 với việc xác định: giá trị trung bình, so sánh giá trị trung bình, tỉ lệ %, so sánh các tỉ lệ, tỉ suất chênh OR.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong phạm vi nghiên cứu này ($n=74$), tuổi trung bình của nhóm bệnh nhân là 25.22 ± 5.3 ; Tỉ lệ giãn tĩnh mạch tinh 1 bên là 87.8% (100% giãn tĩnh mạch tinh trái) và tỉ lệ giãn tĩnh mạch tinh 2 bên là 12.2%. Tỉ lệ các mức độ đứt gãy DNA tinh trùng theo các yếu tố về tuổi, vị trí GTMT và trạng thái phân loại tinh dịch đồ được trình bày trong bảng 1.

Bảng 1. Tỉ lệ các mức độ đứt gãy DNA tinh trùng theo các nhóm

Mức độ đứt gãy DNA tinh trùng (n; %)	Toàn bộ (n=74)	Độ tuổi		Vị trí GTMT		Trạng thái phân loại TDD	
		≤ 30 tuổi (n ₁ =59)	> 30 tuổi (n ₂ =15)	Trái (n ₃ =65)	2 bên (n ₄ =9)	Bình thường (n ₅ =40)	Bất thường (n ₆ =34)
Nặng	28; 37.8	23; 39.0	5; 33.3	25; 38.5	3; 33.3	14; 35.0	14; 41.2
Trung bình	45; 60.8	36; 61.0	9; 60.0	39; 60.0	6; 66.6	26; 65.0	19; 55.9
Nhẹ	1; 1.4	0; 0.0	1; 6.7	1; 1.5	0; 0.0	0; 0.0	1; 2.9

Kết quả trong nghiên cứu cho thấy, có một tỷ lệ đáng kể bệnh nhân GTMT có DFI ở mức độ nặng (37.8%). Đa phần bệnh nhân GTMT có DFI ở mức độ trung bình (60.8%) và trong khi tỉ lệ DFI mức độ nhẹ chỉ chiếm 1.4%. Tỷ lệ các mức độ DFI không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các độ tuổi, hoặc vị trí giãn tĩnh mạch tinh, hoặc

trạng thái phân loại tinh dịch đồ ($p > 0.05$).

Tuy nhiên, trạng thái phân loại chung của tinh dịch đồ chưa phản ánh hết các thông số cụ thể về số lượng và mức độ di động của tinh trùng, do đó nghiên cứu tiếp tục tiến hành phân tích mối liên quan giữa DFI và các thông số cụ thể trong tinh dịch đồ. Kết quả được trình bày trong Bảng 2.

Bảng 2. So sánh một số thông số tình dịch đồ giữa nhóm có tình dịch đồ bình thường với nhóm có tình dịch đồ bất thường.

Điểm so sánh	Toàn bộ nhóm	Nhóm có TDD bình thường	Nhóm có TDD bất thường	p-value*
n	74	40	34	
DFI trung bình (%)	28.43±8.91	27.86±6.39	29.11±11.25	0.566
Mật độ tinh trùng (triệu/ml)	56.92±34.81	66.18±30.35	46.04±36.96	0.01
Tổng số tinh trùng (triệu)	203.38±175.17	229.2±150.48	173±198.39	0.171
Độ di động (%)	54.18±14.25	61.7±8.35	45.23±14.75	0.000
Di động tiến tới	43.74±15.05	53±9.88	32.85±12.64	0.000
Hình thái (%)	7.43±5.27	10.3±4.67	4.06±3.73	0.000
Tinh trùng sống (%)	72.76±13.79	76.95±13.81	67.82±12.19	0.004

*Ghi chú: p-value tính cho nhóm có TDD bình thường và bất thường

Kết quả phân tích cũng cho thấy, giá trị DFI trung bình giữa 2 nhóm bệnh nhân có tình dịch đồ bình thường và bất thường lần lượt là 27.86±6.39 ở và 29.11±11.25 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p>0.05$). Tuy nhiên, 5 trong 6 thông số cơ bản gồm mật độ tinh trùng, độ di động, độ di động tiến tới, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường,

tỉ lệ tinh trùng sống giữa nhóm bệnh nhân GTMT có tình dịch đồ bình thường và nhóm bệnh nhân có tình dịch đồ bất thường thể hiện sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0.05$). Vì vậy, nghiên cứu thực hiện so sánh DFI trung bình giữa các nhóm bệnh nhân có thông số tình dịch đồ khác nhau, kết quả được trình bày trong bảng 3.

Bảng 3. So sánh DFI giữa các nhóm có thông số tình dịch đồ bình thường và thấp

Thông số	Phân nhóm	DFI ($\bar{x}\pm s$)	p
Mật độ	Mật độ ≥ 15 triệu/ml (n=68)	29.03±9.01	0.01
	Mật độ < 15 triệu/ml (n=6)	21.63±3.5	
Tổng số tinh trùng	Tổng số tinh trùng ≥ 39 triệu	28.83±8.91	0.16
	Tổng số tinh trùng < 39 triệu	23±7.61	
Độ di động	Độ di động $\geq 40\%$ (n=62)	27.75±7.85	0.296
	Độ di động < 40% (n=12)	31.98±13.00	
Di động tiến tới	Di động tiến tới $\geq 32\%$	27.53 ±7.72	0.197
	Di động tiến tới < 32%	31.99±12.56	
Hình thái	Tinh trùng hình thái bình thường $\geq 4\%$ (n=50)	27.66±7.43	0.359
	Tinh trùng hình thái bình thường < 4% (n=24)	30.04±11.4	
Tinh trùng sống	Tỉ lệ tinh trùng sống $\geq 58\%$ (n=66)	27.94±8.57	0.176
	Tỉ lệ tinh trùng sống < 58% (n=8)	32.48±11.20	

Phân tích cụ thể theo từng thông số của tình dịch đồ cho thấy, tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng ở nhóm có mật độ tinh trùng bình thường cao hơn so với nhóm có mật độ tinh trùng thấp với giá trị DFI trung bình lần lượt

là 29.03±9.01 và 21.63±3.5, $p=0.01$. Phân tích các yếu tố liên quan đến DFI theo phương pháp phân tích đơn biến có kết quả được trình bày trong bảng 4.

Bảng 4. Các yếu tố liên quan với tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng trong phân tích đơn biến

Biến	DFI		OR (95%CI)	p
	DFI>30% (n; %)	DFI≤30% (n; %)		
Mật độ tinh trùng Mật độ ≥ 15 triệu/ml Mật độ < 15 triệu/ml	28; 41.2% 0; 0%	40; 58.8% 6; 100%	0.588 (0.482-0.718)	0.07
Tổng số tinh trùng Tổng số tinh trùng ≥ 39 Triệu Tổng số tinh trùng <39 Triệu	27; 39.1% 1; 20%	42; 60.9% 4; 80%	2.57 (0.27-24.25)	0.644
Độ di động Độ di động ≥40% Độ di động <40%	20;32.3% 8; 66.7%	42; 67.7% 4; 33.3%	4.2 (1.13-15.61)	0.047
Di động tiến tới Di động tiến tới ≥32% Di động tiến tới <32%	19; 32.2% 9; 60.0%	40; 67.8% 6; 40.0%	0.317 (0.1-1.019)	0.047
Hình thái tinh trùng Hình thái bình thường (≥4%) Hình thái bất thường (< 4%)	18; 36% 10; 41.7%	32; 64% 14; 58.3%	0.788 (0.29-2.13)	0.638
Tỉ lệ tinh trùng sống Tỉ lệ tinh trùng sống ≥ 58% Tỉ lệ tinh trùng sống <58%	24; 36.4% 4; 40%	42; 63.6% 4; 50%	0.571 (0.13-2.5)	0.467
Phân loại chất lượng tinh dịch đồ Nhóm có tinh dịch đồ bình thường Nhóm có tinh dịch đồ bất thường	14; 35% 14; 41.2%	26; 65% 20; 58.8%	1.3 (0.506-3.337)	0.506

Kết quả cho thấy, tỉ lệ tinh trùng di động và di động tiến tới thể hiện mối liên quan với tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng ($p=0.047$). Nguy cơ đứt gãy DNA tinh trùng mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân có độ di động tinh trùng thấp cao gấp 4.2 lần so với nhóm có độ di động bình thường. Nguy cơ đứt gãy DNA tinh trùng mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân có tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới bình thường chỉ bằng 0.317 lần so với nhóm có tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới thấp.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu này, tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng mức độ nặng ở nhóm bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh là 37.8% (Bảng 1). Kết quả này vượt cao hơn so với một số tác giả nước ngoài như Park Y.S. và đồng nghiệp (26.8%) [5] và Bertolla R.P. và đồng nghiệp (19.57%) [2], nhưng lại thấp hơn so với tác giả trong nước Nguyễn Hoài Bắc (43.6%) [1]. Sự khác biệt này có thể được giải thích

do việc sử dụng các phương pháp và điều kiện xét nghiệm khác nhau để đo mức độ đứt gãy DNA tinh trùng. So với các tác giả nước ngoài, chúng tôi sử dụng phương pháp SCD với bộ kit Halosperm tương tự Park Y.S nhưng không cùng điều kiện thực nghiệm, và khác hoàn toàn với phương pháp Comet của Bertolla R.P. Sự không nhất quán trong việc xác định mức độ nặng của tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng có thể xuất phát từ độ nhạy và độ đặc hiệu khác nhau của các phương pháp xét nghiệm. Trong khi đó, mặc dù cùng điều kiện và phương pháp với nghiên cứu của Nguyễn Hoài Bắc nhưng đối tượng nghiên cứu của tác giả là các bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh đã được chẩn đoán vô sinh. Nhóm đối tượng này thường có mức độ GTMT cao, và tình trạng GTMT ảnh hưởng nhiều tới tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng hơn so với nhóm bệnh nhân chỉ có chẩn đoán GTMT, như trong nghiên cứu này. Như vậy, kết quả khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi có ý nghĩa bổ sung làm phong phú thêm các dữ liệu thống kê về tình trạng đứt gãy DNA ở bệnh nhân GTMT.

Mối liên quan giữa DFI với một số thông số tinh dịch đồ là mối quan tâm của các bác sỹ thực hành lâm sàng, đặc biệt trong điều kiện xét nghiệm DFI chưa được phổ biến rộng rãi. Nghiên cứu này cho thấy tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng có mối liên quan với mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động và di động tiến tới ($P < 0.05$), (Bảng 3 và bảng 4). Tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng ở nhóm bệnh nhân có mật độ tinh trùng bình thường cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm

mật độ tinh trùng thấp. Tình trạng này có thể là do trong điều kiện mật độ tinh trùng thấp mức độ cạnh tranh giữa các tinh trùng về điều kiện sống giảm đi, giảm nồng độ các gốc tự do, giảm tỉ lệ tinh trùng chết dẫn đến hệ quả là tăng tình trạng toàn vẹn DNA tinh trùng. Tỉ lệ SDF cao hơn ở nhóm di động và di động tiến tới thấp so với nhóm bình thường, điều này cũng tương tự như ở các nghiên cứu nước ngoài [5].

Giãn tĩnh mạch tinh là nguyên nhân gây ra 40% các ca vô sinh nam nguyên phát và hơn 80% các trường hợp vô sinh thứ phát [3]. Nhiều nghiên cứu chỉ ra tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng mức độ nặng gia tăng ở nhóm bệnh giãn tĩnh mạch tinh [6], và sau phẫu thuật thắt tĩnh mạch thừng tinh tỉ lệ đứt gãy này giảm, cùng với đó là gia tăng khả năng có thai tự nhiên sau phẫu thuật [7]. Cho đến nay kết quả phân loại tinh dịch đồ vẫn là một trong các tiêu chí hàng đầu để các bác sỹ ngoại khoa quyết định chỉ định phẫu thuật thắt tĩnh mạch tinh trong điều trị vô sinh. Tuy nhiên, với nghiên cứu này nhóm tác giả nhận thấy không có sự khác biệt về tỉ lệ DFI trung bình giữa nhóm có tinh dịch đồ bình thường và nhóm có tinh dịch đồ bất thường ($p > 0.05$), không có sự khác biệt về tỉ lệ DFI mức độ nặng giữa nhóm có tinh dịch đồ bình thường và nhóm có tinh dịch đồ bất thường ($p > 0.05$) (Bảng 2 và bảng 4). Trong khi đó, nguy cơ DFI nặng thể hiện cao hơn rõ rệt ở các nhóm bệnh nhân GTMT có tỉ lệ di động và di động tiến tới thấp. Các kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Enciso M. và cộng sự [8]. Như vậy, tồn tại

sự cần thiết về việc đánh giá tình trạng đứt gãy DNA tinh trùng ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh có tinh dịch đồ bình thường mà vẫn không có con.

V. KẾT LUẬN

Tỉ lệ đứt gãy DNA tinh trùng mức độ nặng ở bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh tương đối cao chiếm 37,8% các trường hợp giãn tĩnh mạch tinh. Không có sự khác biệt về tỉ lệ đứt gãy và mức độ đứt gãy nặng ở nhóm bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh có tinh dịch đồ bình thường và nhóm giãn tĩnh mạch tinh có tinh dịch đồ bất thường, vì vậy cần thiết làm xét nghiệm DFI ở các bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh có tinh dịch đồ bất thường để bổ sung cho tiên lượng và quyết định phẫu thuật. Mật độ tinh trùng cao, tỉ lệ di động và di động tiến tới có liên quan với tỉ lệ DSF cao, có thể giúp ích cho việc dự báo nguy cơ bệnh nhân giãn tĩnh mạch tinh có DFI bất thường nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nguyễn Hoài Bắc** (2018), Nghiên cứu ứng dụng phương pháp vi phẫu thắt tĩnh mạch tinh trong điều trị vô sinh nam, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội.
2. **Bertolla R.P., Cedenho A.P., Filho P.A.H. và cộng sự.** (2006). Sperm nuclear DNA fragmentation in adolescents with varicocele. *Fertility and Sterility*, 85(3), 625–628.
3. **Mohammed A. và Chinegwundoh F.** (2009). Testicular varicocele: an overview. *Urol Int*, 82(4), 373–379.
4. **Rowe P.J., Comhaire F.H., Hargreave T.B. và cộng sự.** (2000), WHO Manual for the Standardized Investigation and Diagnosis of the Infertile Male, Cambridge University Press.
5. **Park Y.S., Lee S.H., Choi H.W. và cộng sự.** (2018). Abnormal Human Sperm Parameters Contribute to Sperm DNA Fragmentation in Men with Varicocele. *World J Mens Health*, 36(3), 239–247.
6. **Zhang Y., Zhang W., Wu X. và cộng sự.** (2022). Effect of varicocele on sperm DNA damage: A systematic review and meta-analysis. *Andrologia*, 54(1), e14275.
7. **Wang Y.-J., Zhang R.-Q., Lin Y.-J. và cộng sự.** (2012). Relationship between varicocele and sperm DNA damage and the effect of varicocele repair: a meta-analysis. *Reproductive BioMedicine Online*, 25(3), 307–314.
8. **Enciso M., Muriel L., Fernández J.L. và cộng sự.** (2006). Infertile Men With Varicocele Show a High Relative Proportion of Sperm Cells With Intense Nuclear Damage Level, Evidenced by the Sperm Chromatin Dispersion Test. *Journal of Andrology*, 27(1), 106–111.