

# HIỆU QUẢ FSH TÁI TỔ HỢP TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH NAM DO BẤT THƯỜNG TINH TRÙNG NẶNG

Lê Minh Tâm<sup>(1)</sup>, Lý Thanh Trường Giang<sup>(2)</sup>

(1) Trường Đại học Y Dược Huế, (2) Bệnh viện Trung ương Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Điều trị vô sinh nam cho đến nay vẫn còn nhiều hạn chế. Chỉ định kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nhằm mang lại cơ hội có con chứ không cải thiện được tình trạng vô sinh ở nam giới. Nghiên cứu này nhằm đánh giá hiệu quả điều trị bằng FSH tái tổ hợp trong các trường hợp vô sinh nam có bất thường tinh trùng nặng và tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

**Phương pháp nghiên cứu:** mô tả tiến cứu trên 35 bệnh nhân được chẩn đoán vô sinh có bất thường tinh trùng nặng ( $< 1$  triệu tinh trùng di động PR hoặc mật độ  $< 5$  triệu/ml) qua 2 lần xét nghiệm, nồng độ nội tiết trong giới hạn bình thường, được điều trị bằng FSH tái tổ hợp tại Trung tâm nội tiết sinh sản và vô sinh - Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 7/2012 đến 7/2014. Đánh giá lại tinh dịch đồ sau điều trị 3 tháng dựa vào mật độ tinh trùng di động (PR)  $> 5 \times 10^6$ /ml và/hoặc những trường có thai (sinh hóa, lâm sàng) trong quá trình điều trị.

**Kết quả:** Kết quả tinh dịch đồ sau điều trị so với trước điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số: mật độ, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới (PR), tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường, tỉ lệ tinh trùng sống ( $p < 0,0001$ ). Tỉ lệ bệnh nhân sau điều trị có mật độ tinh trùng  $> 5 \times 10^6$ /ml chiếm 62,9%. Số bệnh nhân có thai là 4 trường hợp chiếm 11,4%. Xét các yếu tố liên quan, độ tuổi dưới 40 tuổi có sự cải thiện tốt hơn so với trên 40. Có sự khác biệt về mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới, tỉ lệ tinh trùng sống, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường trước và sau điều trị với  $p < 0,05$  ở nhóm bệnh nhân có BMI trong giới hạn bình thường. Nhóm bệnh nhân có thể tích trung bình tinh hoàn 5-9ml có sự khác biệt về mật độ tinh trùng, độ di động, tỉ lệ tinh trùng sống, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường trước và sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Không có sự khác biệt các thông số tinh dịch đồ ở nhóm có thói quen hút thuốc lá và không hút thuốc lá, nhóm có tiền sử quai bị và không mắc quai bị trước và sau điều trị.

**Kết luận:** FSH tái tổ hợp có hiệu quả trong điều trị một số trường hợp vô sinh nam do bất thường tinh trùng nặng, có kết quả nội tiết trong giới hạn bình thường.

**Từ khóa:** Thiếu tinh, vô sinh nam, FSH tái tổ hợp, chất lượng tinh dịch đồ.

## Abstract

### EFFECTIVENESS OF RECOMBINANT FSH IN TREATMENT OF MALE INFERTILITY WITH SEVERE ABNORMAL SPERM QUALITY

**Objectives:** Male infertility treatment is so far still limited. Assisted reproductive techniques can help them have baby but not improve the cause of male infertility. The present study aims to assess the effectiveness of recombinant FSH in treatment of male infertility with severe abnormal sperm quality and some involving factors to treatment results.

**Methodology:** prospective descriptive study on 35 infertile men with severe abnormal sperm ( $< 1 \times 10^6$  sperm PR or  $< 5 \times 10^6$  /ml) after 2 semen analysis, normal hormonal test results, prescribed with recombinant FSH in the Center for Reproductive Endocrinology and Infertility, Hue University Hospital during the time from 7/2012 to 7/2014. Semen were then analyzed after 3 months of treatment based on number of PR sperm  $> 5 \times 10^6$ /ml and/or spontaneous pregnancy during the time of treatment.

**Results:** Semen analysis before and after treatment were significantly different in: concentration, percentage of PR sperm (PR), normal morphology, of alive sperm ( $p < 0,0001$ ). Percentage of semen with concentration  $> 5 \times 10^6$ /ml accounts for 62,9%. There are 4 cases getting pregnant, account for 11,4%. Concerning relevant factors, male under 40 year old have better semen results than those over 40. There are significant different in concentration, PR sperm, alive sperm and normal morphology before and after treatment in men with normal BMI  $p < 0,05$ . Patients who have testicular volume around 5-9ml have a better semen results after treatment in concentration, motility, alive sperm and morphology ( $p < 0,05$ ). There are no differences in semen parameters between smoker and non-smoker as well as men with or without history of mump.

**Conclusion:** Recombinant FSH can be an effective choice in treatment of male infertility with severe abnormal sperm quality in some specific cases

**Key words:** male infertility, recombinant FSH, semen quality.

## 1. Đặt vấn đề

Chẩn đoán và điều trị vô sinh là một trong những trọng tâm của Chương trình chăm sóc sức khỏe Quốc gia. Theo nghiên cứu của Tổ chức Y tế Thế giới, tỉ lệ vô sinh khoảng 10-15% tùy theo từng quốc gia, khu vực. Ở Việt Nam, theo nghiên cứu mới nhất của Bộ Y tế vừa công bố năm 2011, tỉ lệ vô sinh khoảng 8%. Trong đó, nguyên nhân vô sinh do nam giới, đơn thuần hoặc kết hợp, chiếm ít nhất 50%. Nhiều báo cáo trên y văn từ nhiều khu vực trên thế giới cho thấy một xu hướng đáng quan ngại là tần suất vô sinh nam ngày càng tăng.

Hiện nay, trên thế giới nói chung và Việt Nam nói riêng nhiều thuốc tây y cũng như đông y có vai trò kích thích quá trình sinh tinh như Gonadotropin chiết xuất từ nước tiểu, Mesterolone, Clomiphene Citrate, Tamoxifen Citrate, Testosterone, hCG, FSH chiết xuất từ nước tiểu (Metrodin®), thuốc đông y, Antioxidant... FSH có vai trò quan trọng trong sinh lý sinh tinh và nhiều tác giả đã sử dụng FSH tinh khiết cao trong kích thích sinh tinh trên những bệnh nhân thiếu tinh khi nồng độ FSH, inhibin B huyết tương trong giới hạn bình thường và cấu trúc ống trong tinh hoàn có đặc trưng giảm tổng hợp tinh trùng mà không có rối loạn sự trưởng thành tế bào tinh trùng. Tuy nhiên, các nghiên cứu cho thấy tính hiệu quả của FSH tinh khiết cao vẫn còn nhiều bàn cãi. Vì vậy, chúng tôi tiến hành thực hiện đề tài "Nghiên cứu hiệu quả của FSH tái tổ hợp trong điều trị các trường hợp vô sinh có thiếu tinh nặng" nhằm (1) Đánh giá hiệu quả điều trị bằng FSH tái tổ hợp trong các trường hợp vô sinh có thiếu tinh nặng và (2) tìm hiểu một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

### Đối tượng nghiên cứu

Gồm 35 bệnh nhân được chẩn đoán vô sinh có thiếu tinh nặng được điều trị bằng FSH tái tổ hợp Puregon®, (follitropin beta, MSD) tiêm dưới da liều 50UI x 03 lần/tuần x 3 tháng, tại Trung tâm nội tiết sinh sản và vô sinh-khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 7/2012 đến 7/2014 được nhận vào mẫu nghiên cứu.

### Tiêu chuẩn chọn bệnh

- Vô sinh theo tiêu chuẩn TCYTTG, có kết quả tinh dịch đồ (TCYTTG 2010): thiếu tinh nặng (mật độ tinh trùng < 5x 10<sup>6</sup>/ml)

- Kết quả siêu âm bìu trong giới hạn bình thường và kết quả xét nghiệm FSH < 20mUI/ml.

- Đồng ý tham gia nghiên cứu và tuân thủ điều trị.

### Tiêu chuẩn loại trừ

- Những người không thể lấy tinh trùng bằng cách

thủ dâm hay lấy tinh trùng bằng bao cao su tránh thai thông thường.

- Những bệnh nhân đang mắc các bệnh toàn thân cấp tính, viêm nhiễm đường tiết niệu sinh dục cấp; bệnh nhân có rối loạn chức năng gan; xuất tinh ngược dòng.

- Các trường hợp sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh như hóa trị ung thư, hormone, cimetidin, spironolactone...

Nghiên cứu mô tả tiến cứu. Nhập và xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS 19.0

## 3. Kết quả nghiên cứu

**Bảng 3.1.** Kết quả tinh dịch đồ trước và sau điều trị

Chỉ số	Trước điều trị	Sau điều trị	p
Thể tích	2,4±1,3	2,6±0,9	0,338
pH	7,5±0,3	7,5±0,3	0,504
Mật độ tinh trùng	2,4±1,3	7,6±6,3	<0,0001
Tinh trùng di động	11,8±9,4	19,3±9,7	<0,0001
Hình thái bình thường	1,3±1,7	2,4±2,1	<0,0001
Tinh trùng sống	54,4±17,7	64,5±11,9	<0,0001

Mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới (PR), tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường, tỉ lệ tinh trùng sống trước và sau điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê.

**Bảng 3.2.** Kết quả điều trị

Số trường hợp	Số lượng	Tỉ lệ
Mật độ tinh trùng >5x10 <sup>6</sup> /ml	22	62,9
Thai	4	11,4

Tỉ lệ bệnh nhân sau điều trị có mật độ tinh trùng >5x10<sup>6</sup>/ml chiếm 62,9%.

Số bệnh nhân có thai là 4 trường hợp chiếm 11,4%.

**Bảng 3.3.** Tuổi và chất lượng tinh dịch đồ trước và sau điều trị

Chỉ số	Tuổi	Trước	Sau	p
Mật độ	<40	2,4 ± 1,3	7,9 ± 6,7	0,0001
	≥40	2,9 ± 1,0	6,0 ± 3,8	0,133
Di động	<40	12,2 ± 9,9	19,87 ± 10,3	0,0001
	≥40	9,6 ± 6,6	16,2 ± 5,7	0,027
Tinh trùng sống	<40	56,2 ± 16,8	65,4 ± 12,1	0,001
	≥40	43,6 ± 21,1	59,2 ± 9,9	0,235
Hình thái bình thường	<40	1,4 ± 1,8	2,57 ± 2,2	0,0001
	≥40	0,8 ± 1,1	1,4 ± 1,1	0,070

Nhóm bệnh nhân < 40 tuổi: có sự khác biệt về mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới, tỉ lệ tinh trùng sống và tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường sau điều trị so với trước điều trị.

Nhóm bệnh nhân ≥40 tuổi: chỉ có sự khác biệt về tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới ở kết quả tinh dịch đồ sau điều trị so với trước điều trị.

**Bảng 3.4.** Chỉ số khối cơ thể và chất lượng tinh dịch đo trước điều trị

Thể tích	BMI	Trước	Sau	p
Thể tích	Gầy	1,6±0,7	2,4±0,6	0,232
	Bình thường	2,9±1,6	2,7±1,0	0,402
	Thừa cân	1,9±0,4	2,5±0,8	0,008
Mật độ	Gầy	2,3±1,2	4,1±2,6	0,366
	Bình thường	2,4±1,3	8,4±7,7	0,002
	Thừa cân	2,6±1,5	7,2±4,0	0,002
Di động	Gầy	14,5±8,0	18,7±7,1	0,074
	Bình thường	9,1±6,4	17,4±9,0	<0,0001
	Thừa cân	15,7±12,7	22,7±11,3	0,001
Tinh trùng sống	Gầy	38,7±24,8	62,3±7,5	0,299
	Bình thường	53,6±16,4	63,2±13,7	0,006
	Thừa cân	59,7±11,7	67,3±9,4	0,060
Hình thái bình thường	Gầy	2,0±1,0	2,0±1,0	1,000
	Bình thường	0,9±0,8	2,1±1,5	0,001
	Thừa cân	1,8±2,7	3,1±3,0	0,002

Nhóm bệnh nhân có BMI bình thường: chưa thấy có sự khác biệt về thể tích tinh dịch trước và sau điều trị ( $p>0,05$ ). Có sự khác biệt về mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới, tỉ lệ tinh trùng sống, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường trước và sau điều trị với  $p<0,05$ .

Nhóm bệnh nhân có BMI thừa cân: không có sự khác biệt về tinh dịch, tỉ lệ tinh trùng sống trước và sau điều trị ( $p>0,05$ ). Có sự khác biệt về thể tích tinh dịch, mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới (PR), tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường trước và sau điều trị ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.6.** Hút thuốc lá và chất lượng tinh dịch đo trước và sau điều trị

Thông số	Hút thuốc	Có	Không	p
Thể tích	Trước	2,4±1,0	2,5±1,5	0,406
	Sau	2,4±1,0	2,7±0,8	
Mật độ	Trước	2,5±1,5	2,4±1,2	0,147
	Sau	5,8±2,8	8,3±7,2	
Di động	Trước	9,0±6,1	13,0±10,3	0,753
	Sau	18,5±8,9	19,9±10,3	
Tinh trùng sống	Trước	50,9±19,6	55,8±17,0	0,284
	Sau	60,0±16,9	66,4±9,0	
Hình thái bình thường	Trước	1,0±0,7	1,4±2,0	0,729
	Sau	2,6±1,8	2,3±2,3	

Chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các thông số tinh dịch đo sau điều trị giữa nhóm có hút thuốc và nhóm không hút thuốc.

**Bảng 3.7.** Liên quan giữa thể tích tinh hoàn và các thông số tinh dịch đo trước điều trị

Thông số	Thể tích	Trước	Sau	p
Thể tích	5-9	2,3±1,3	2,4±0,7	0,710
	>9-14	2,5±1,4	2,6±0,9	0,666
	>14-19	2,7±0,7	3,5±0,5	0,219
Mật độ	5-9	2,5±1,1	7,1±5,3	0,018
	>9-14	2,4±1,4	8,5±7,1	0,001
	>14-19	2,7±2,1	3,4±2,2	0,190

Di động	5-9	11,3±5,2	19,4±6,4	<0,0001
	>9-14	13,0±11,4	20,1±11,2	<0,0001
	>14-19	6,0±3,6	13,7±11,2	0,245
Tinh trùng sống	5-9	48,6±17,9	66,1±10,5	0,009
	>9-14	55,8±16,7	62,7±12,3	0,028
	>14-19	66,0±22,1	71,7±14,4	0,465
Hình thái bình thường	5-9	1,1±1,0	2,0±1,3	0,033
	>9-14	1,5±2,1	2,8±2,5	<0,0001
	>14-19	1,0±0,0	1,0±0,0	

Nhóm bệnh nhân có thể tích trung bình tinh hoàn 5-9ml và >9-14ml có sự khác biệt về mật độ tinh trùng, độ di động, tỉ lệ tinh trùng sống, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường trước và sau điều trị ( $p<0,05$ ).

Nhóm bệnh nhân có thể tích trung bình tinh hoàn >14-19ml: chưa thấy có sự khác biệt trước và sau điều trị ( $p>0,05$ ).

**Bảng 3.8.** Liên quan giữa tiền sử bệnh quai bị và kết quả tinh dịch đo

Thông số	Quai bị	Có	Không	p
Thể tích	Trước	3,0±2,3	2,3±1,0	0,515
	Sau	2,8±1,1	2,6±0,8	
Mật độ	Trước	2,3±1,4	2,3±1,3	0,995
	Sau	7,6±7,3	7,6±6,2	
Di động	Trước	9,1±7,4	12,5±9,9	0,410
	Sau	16,6±11,5	20,0±9,4	
Tinh trùng sống	Trước	54,9±9,4	54,3±19,3	0,940
	Sau	61,7±9,5	56,3±12,5	
Hình thái bình thường	Trước	0,6±0,8	1,5±1,5	0,456
	Sau	1,9±1,6	2,5±2,2	

Chưa thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê các thông số tinh dịch đo giữa nhóm có tiền sử bị quai bị so với nhóm không bị quai bị.

## 4. Bàn luận

Qua nghiên cứu 35 bệnh nhân vô sinh có thiếu tinh nặng được điều trị bằng FSH tái tổ hợp tại Trung tâm nội tiết sinh sản và vô sinh-khoa Phụ Sản Bệnh viện Đại học Y Dược Huế từ 7/2012 đến 7/2014, chúng tôi ghi nhận độ tuổi trung bình của đối tượng nghiên cứu là 36,0±6,4 tuổi, tuổi lớn nhất là 54 tuổi, tuổi nhỏ nhất là 26 tuổi. Độ tuổi trong nghiên cứu này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [2], Lê Minh Tâm [3], Foresta C [6] và lớn hơn các nghiên cứu của Phạm Chí Kông [1], Lê Thế Vũ [4] và Bouloux P.G [5].

Xét về hiệu quả điều trị, kết quả tinh dịch đo sau điều trị so với trước điều trị khác biệt có ý nghĩa thống kê về các chỉ số: mật độ tinh trùng, tỉ lệ tinh trùng di động tiến tới (PR), tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường, tỉ lệ tinh trùng sống ( $p<0,0001$ ). Tỉ lệ bệnh nhân sau điều trị có mật độ tinh trùng  $>5 \times 10^6/ml$  chiếm 62,9%. Số bệnh nhân có thai là 4 trường hợp

chiếm 11,4%. Trong nghiên cứu này, liều FSH tái tổ hợp thấp hơn so với các nghiên cứu khác trên thế giới như Foresta C [8], Paradisi R [9], Selice R [10]. Điều này có thể do yếu tố chủng tộc, BMI người Châu Á thấp hơn so với người Châu Âu, thể tích tinh hoàn hay những thói quen sinh hoạt hàng ngày ảnh hưởng xấu đến chất lượng tinh dịch đồ ở mẫu nghiên cứu của chúng tôi khác với các nghiên cứu trên.

Xét về một số yếu tố liên quan đến kết quả điều trị, nhóm bệnh nhân <40 tuổi có kết quả điều trị tốt hơn so với nhóm bệnh nhân ≥40 tuổi; những bệnh nhân có BMI trong giới hạn bình thường cho kết quả điều trị tốt hơn (bảng 3.5). Nghiên cứu của Phạm Chí Kông [1], Lê Thế Vũ [4] không có sự khác biệt các thông số tinh dịch đồ theo chỉ số khối cơ thể.

Về thói quen hút thuốc lá, sự cải thiện chất lượng tinh trùng ở nhóm bệnh nhân không có thói quen hút thuốc không có sự khác biệt ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có thói quen hút thuốc (bảng 3.6). Mặc dù khi nghiên cứu về chất lượng tinh dịch đồ, hút thuốc lá là một yếu tố nguy cơ ảnh hưởng có ý nghĩa. Nghiên cứu của Phạm Chí Kông [1] các trường hợp hút thuốc đều bị tăng nguy cơ giảm mật độ tinh trùng, không tinh trùng, giảm mật độ di động, tinh trùng dị dạng và tinh trùng chết so với nhóm không hút thuốc ( $p < 0,05$ ). Nghiên cứu của Nguyễn Thị Thu Hà [2]: tỷ lệ vô tinh ở những người có hút thuốc là 23,8% so với không hút thuốc là 7,8% ( $p < 0,05$ ), tinh trùng dị dạng ở nhóm hút thuốc là 12,4% so với không hút thuốc là 6,3%, tỷ lệ tinh trùng chết nhóm có hút thuốc là 18,7% và 11,6%. Theo Lê Minh Tâm [3] tỷ lệ thiếu tinh trong nhóm có hút thuốc (13,3%) cao gần gấp đôi so với nhóm không hút (7,4%). Tỷ lệ di động yếu (32,4%), tỷ lệ dị dạng (32,4%) và tỷ lệ chết (14,7%) cũng cao hơn so với nhóm không hút lần lượt là 14,3%, 23,8% và 4,8%.

Liên quan đến thể tích tinh hoàn, nghiên cứu của Phạm Chí Kông [1] gồm 162 trường hợp cho thấy có sự tương quan thuận giữa kích thước tinh hoàn với các thông số tinh dịch đồ. Trong nghiên cứu này, sau 3 tháng điều trị, nhóm bệnh nhân có thể tích trung bình tinh hoàn 5-9ml và >9-14ml có sự khác biệt về mật độ tinh trùng, độ di động, tỉ lệ tinh trùng sống, tỉ lệ tinh trùng có hình thái bình thường trước và sau điều trị ( $p < 0,05$ ). Tuy nhiên, nhóm bệnh nhân có thể tích trung bình tinh hoàn >14-19ml lại không có sự khác biệt về các thông số tinh dịch đồ (bảng 3.8).

Nghiên cứu của Phạm Chí Kông [1] các bệnh nhân có tiền sử quai bị đều có chất lượng tinh dịch đồ thấp hơn so với nhóm không có tiền sử quai bị. Nghiên cứu của Lê Minh Tâm [3] nhóm có tiền sử quai bị tỉ lệ vô tinh chiếm 50%, cao hơn đáng kể so với nhóm không mắc (9,4%), tỉ lệ tinh trùng dị dạng cao hơn (60% so với 26%) và tinh trùng chết cũng cao hơn (20% so với 10%). Trong nghiên cứu này, việc điều trị với FSH tái tổ hợp cho nhóm bệnh nhân có tiền sử bị quai bị không có sự khác biệt về các thông số tinh dịch đồ so với nhóm không bị quai bị (bảng 3.8).

## 5. Kết luận

Sau 3 tháng điều trị FSH tái tổ hợp ở những bệnh nhân vô sinh có thiếu tinh nặng, các thông số tinh dịch đồ có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê trước và sau điều trị. Tỉ lệ bệnh nhân sau điều trị có mật độ tinh trùng >5x10<sup>6</sup>/ml chiếm 62,9%. Số bệnh nhân có thai là 4 trường hợp chiếm 11,4%.

Nhóm bệnh nhân < 40 tuổi, BMI bình thường và nhóm bệnh nhân có thể tích tinh hoàn 5-14ml có sự khác biệt các thông số tinh dịch đồ trước và sau điều trị. Không có sự khác biệt các thông số tinh dịch đồ ở nhóm có thói quen hút thuốc lá và không hút thuốc lá, nhóm có tiền sử quai bị và không mắc quai bị.

## Tài liệu tham khảo

1. Phạm Chí Kông (2011), "Nghiên cứu một số đặc điểm giải phẫu – sinh lý của cơ quan sinh sản nam và mối liên quan với các thông số tinh dịch đồ ở bệnh nhân vô sinh", Luận án Tiến sĩ Y học, Trường Đại học Y Dược Huế.
2. Nguyễn Thị Thu Hà (2011), "Nghiên cứu kết quả tinh dịch đồ theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2010 ở các cặp vợ chồng vô sinh", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Dược Huế.
3. Lê Minh Tâm (2004), "Nghiên cứu tinh dịch đồ ở các trường hợp vô sinh đến khám tại Bệnh viện Trường Đại học Y Khoa Huế", Luận văn Thạc sĩ Y học, Trường Đại học Y khoa Huế.
4. Lê Thế Vũ (2009), "Nghiên cứu một số nguyên nhân vô sinh nam", Luận văn tốt nghiệp bác sĩ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
5. Bouloux PG et al (2003), "Induction of Spermatogenesis by Recombinant Follicle-Stimulation Hormone (Pugeron) in Hypogonadotropic Azoospermic Men Who Failed to

Respond to Human Chorionic Gonadotropin Alone", Journal of Andrology, 24(4), pp.604-611.

6. Foresta C et al (2002), "Use of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility", Fertility and Sterility, 77(2), pp.238-244.

7. Foresta C et al (2005), "Treatment of male idiopathic infertility with recombinant human follicle-stimulating hormone: a prospective, controlled, randomized clinical study", Fertility and Sterility, 84(3), pp.654-661.

8. Foresta C et al (2009), "Recombinant FSH in the treatment of oligozoospermia", Expert Opin. Biol. Ther., 9(5), pp.659-666.

9. Paradisi R et al (2006), "Effect of high doses of recombinant human follicle-stimulating hormone in the treatment of male factor infertility: results of a pilot study", Fertility and Sterility, 86(3), pp.728-731.

10. Selice R et al (2010), "The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms", International Journal of Andrology, 34, pp.306-312.