

DOI: 10.58490/ctjump.2026i94.4090

NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG MÔ HÌNH GÂY SUY GIẢM SINH SẢN BẰNG PARACETAMOL LIỀU CAO TRƯỜNG DIỄN TRÊN CHUỘT NHẮT TRẮNG ĐỰC

**Đặng Phan Ngọc Hiền¹, Đặng Phan Ngọc Hậu¹, Nguyễn Hoàng Sơn¹,
Lê Hồng Phong¹, Phan Thị Phương Lan¹, Nguyễn Hoàng Tín^{1,2}, Phùng Minh Thu^{1,2,*}**

1. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: pmthu@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 11/7/2025

Ngày phản biện: 16/01/2026

Ngày duyệt đăng: 25/01/2026

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Sử dụng paracetamol kéo dài có thể gây rối loạn nội tiết và ảnh hưởng đến chức năng sinh sản ở nam giới. **Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá đặc điểm các thông số tinh dịch đồ trên chuột đực can thiệp paracetamol liều cao trường diễn. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm trên 48 chuột Swiss albino đực, 5-6 tuần, 22±2 g, chia ngẫu nhiên thành 4 lô: chứng sinh lý (lô 1), chứng dương (lô 2) uống natri valproat 750 mg/kg/ngày, lô thử (lô 3 và 4) tiêm tĩnh mạch paracetamol liều 300 hoặc 400 mg/kg/ngày. Đánh giá tinh dịch đồ sau 10 hoặc 15 tuần can thiệp. **Kết quả:** Sau 15 tuần, natri valproat (chứng dương) gây ra sự suy giảm nghiêm trọng về số lượng và chất lượng tinh trùng so với nhóm chứng sinh lý khi cho uống liên tục mỗi ngày trong 5 tuần đầu với nồng độ tinh trùng thấp (1,61±1,32 triệu/mL), tỉ lệ di động thấp (4,58±2,13%) và dị dạng cao (40,34±3,49%) ($p<0,001$). Liều paracetamol 300 mg/kg chưa dẫn đến sự thay đổi tinh dịch đồ so với nhóm chứng sinh lý sau 10 tuần, nhưng đã có bất thường đáng kể như giảm nồng độ tinh trùng (51,64±1,65 triệu/mL) và tỉ lệ di động (82,06±2,02%), tăng tỉ lệ bất động (17,94±2,02%) và tỉ lệ dị dạng (19,01±2,54%) sau 15 tuần ($p<0,001$). Liều paracetamol 400 mg/kg đã dẫn đến sự suy giảm về số lượng và tỉ lệ di động của tinh trùng sau 10 tuần và ảnh hưởng này thể hiện đáng kể hơn lên nồng độ tinh trùng (38,41±3,03 triệu/mL), tỉ lệ di động (39,41±5,28%), tỉ lệ bất động (60,59±5,28%) và tỉ lệ dị dạng (30,31±4,60%) sau 15 tuần ($p<0,001$). **Kết luận:** Liều paracetamol 400 mg/kg trường diễn đã gây suy giảm khả năng sinh sản trên chuột nhắt trắng đực sau 15 tuần.

Từ khóa: paracetamol, tinh dịch đồ, tinh trùng, vô sinh, natri valproat.

ABSTRACT

A MALE MOUSE MODEL OF REPRODUCTIVE IMPAIRMENT INDUCED BY LONG-TERM HIGH-DOSE PARACETAMOL

**Dang Phan Ngoc Hien¹, Dang Phan Ngoc Hau¹, Nguyen Hoang Son¹,
Le Hong Phong¹, Phan Thi Phuong Lan¹, Nguyen Hoang Tin^{1,2}, Phung Minh Thu^{1,2,*}**

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

Background: Prolonged use of paracetamol can cause endocrine disruption and affect reproductive function in men. **Objectives:** To evaluate semen parameters in mice treated with long-term high-dose paracetamol intervention. **Materials and methods:** Experimental studies were conducted on 48 male Swiss albino mice, 5-6 weeks old, 22±2 g, randomly divided into 4 groups: physiological control (group 1), positive control (group 2) receiving 750 mg/kg/day of sodium valproate orally, and intervention groups (groups 3 and 4) receiving 300 or 400 mg/kg/day of paracetamol intravenously. Semen analysis was performed after 10 or 15 weeks of intervention.

Results: After 15 weeks, sodium valproate (positive control) induced a marked deterioration in sperm quantity and quality compared with the physiological control group following daily administration during the first 5 weeks, with significantly reduced sperm concentration (1.61 ± 1.32 million/mL), decreased motility ($4.58 \pm 2.13\%$), and increased abnormal morphology ($40.34 \pm 3.49\%$) ($p < 0.001$). Paracetamol at a dose of 300 mg/kg did not produce significant changes in semen parameters compared with the physiological control after 10 weeks, but there were significant abnormalities, including reduced sperm concentration (51.64 ± 1.65 million/mL) and motility ($82.06 \pm 2.02\%$), as well as increased immotility ($17.94 \pm 2.02\%$) and abnormal morphology ($19.01 \pm 2.54\%$) after 15 weeks ($p < 0.001$). Paracetamol at 400 mg/kg resulted in reductions in sperm concentration and motility as early as 10 weeks, with more pronounced impairment characterized by sperm concentration (38.41 ± 3.03 million/mL), motility ($39.41 \pm 5.28\%$), immotility ($60.59 \pm 5.28\%$), and abnormal morphology ($30.31 \pm 4.60\%$) after 15 weeks ($p < 0.001$). **Conclusions:** Long-term use of paracetamol at a dose of 400 mg/kg resulted in impaired fertility in male white mice after 15 weeks.

Keywords: paracetamol, semen analysis, sperm, infertility, sodium valproate.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Paracetamol là thuốc không kê đơn có tác dụng giảm đau - hạ sốt được sử dụng rộng rãi trên toàn cầu. Mặc dù chưa có số liệu thống kê chính thức về tổng mức tiêu thụ tại Việt Nam, việc sử dụng paracetamol thường dễ bị lạm dụng và việc sử dụng kéo dài có thể gây ra những ảnh hưởng đến sức khỏe mà dữ liệu lâm sàng có thể chưa ghi nhận đầy đủ. Nhiều nghiên cứu đã ghi nhận paracetamol, ngay cả khi chưa đạt ngưỡng gây ngộ độc cấp, vẫn có thể gây ảnh hưởng bất lợi đến quá trình sinh tinh, làm suy giảm cả chức năng và cấu trúc tinh trùng; mức độ tổn thương có mối liên quan tới liều lượng và thời gian sử dụng thuốc, thông qua nhiều cơ chế phối hợp [1], [2], [3], [4], [5]. Testosterone làm tăng biểu hiện các gen và con đường tín hiệu liên quan đến tăng sinh, biệt hóa tế bào mầm và duy trì cấu trúc - chức năng của ống sinh tinh [1], [2], [4], [5]. Paracetamol có khả năng làm rối loạn trục hạ đồi - tuyến yên - tinh hoàn thông qua ảnh hưởng đến dẫn truyền thần kinh dopaminergic, noradrenergic và nồng độ glutamat tại vùng hạ đồi, từ đó thay đổi sự phóng thích GnRH và các hormon hướng sinh dục [2], [4]. Paracetamol còn tác động trực tiếp lên tế bào Leydig thông qua việc ức chế các men steroidogenic như CYP11A1 và CYP17A1, dẫn đến giảm testosterone [1]. Paracetamol còn gây ức chế men cyclooxygenase, làm giảm tổng hợp prostaglandin cần thiết cho quá trình sinh tinh, gây rối loạn trục hạ đồi - tuyến yên - tinh hoàn, từ đó làm giảm testosterone [1], [2], [4], [5]. Ngoài ra, paracetamol được chuyển hóa thành N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) - một chất oxy hóa mạnh - gây cạn kiệt glutathion, làm tăng các gốc tự do, dẫn đến tổn thương tế bào Leydig, Sertoli và tế bào mầm, làm rối loạn cấu trúc ống sinh tinh và quá trình biệt hóa tinh trùng [4], [6], [7]. Tại Việt Nam, các mô hình vô sinh đã được xây dựng chủ yếu dựa trên các tác nhân hóa học mạnh như natri valproat [8] hoặc do rối loạn chuyển hóa [9]. Natri valproat gây suy giảm sinh tinh thông qua ức chế men cytochrome P450, làm tăng sản sinh gốc tự do, giảm khả năng chống oxy hóa nội bào, gây độc ty thể, rối loạn chức năng tế bào Sertoli và làm giảm các hormon sinh dục [8]. Với nhiều bằng chứng về sự chồng lấp cơ chế với natri valproat, chúng tôi tiến hành đánh giá khả năng làm bất thường các thông số tinh dịch của paracetamol liều cao trường diễn trên chuột nhắt trắng đực. Mô hình này là bước đầu để tiếp tục nghiên cứu các hoạt chất bảo vệ hoặc các phương pháp điều trị dự phòng trong tương lai.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chuột nhắt trắng (Swiss albino) đực 5-6 tuần tuổi (22 ± 2 gam), do Viện Pasteur TP. Hồ Chí Minh cung cấp, được xác định giới tính và tách khỏi chuột cái cùng lứa khi đạt 4-5 tuần tuổi. Chuột sau khi vận chuyển về được nuôi ổn định trong 1 tuần trước khi tiến hành nghiên cứu tại Trại động vật thực nghiệm (Trường Đại học Y Dược Cần Thơ). Các cá thể được ghi nhận có biểu hiện mắc bệnh hoặc có rối loạn hành vi sẽ bị loại khỏi nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

- **Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu thực nghiệm.

- **Cỡ mẫu và thiết kế thí nghiệm**

Nghiên cứu được thực hiện trên 48 chuột nhắt trắng đực, được đánh dấu và chia ngẫu nhiên thành 4 lô ($n=12/\text{lô}$). Chuột được nuôi trong điều kiện tiêu chuẩn (chu kỳ sáng-tối tự nhiên, nhiệt độ $25 \pm 2^\circ\text{C}$, độ ẩm $<70\%$), ăn thức ăn viên công nghiệp F918 (1600 kcal/kg) và uống nước cất tự do. Nghiên cứu gồm 2 giai đoạn:

Đợt 1 (10 tuần, $n=48$): Lô 1: uống nước cất; Lô 2: uống natri valproat 750 mg/kg/ngày trong 5 tuần đầu, sau đó uống nước cất; Lô 3 và Lô 4: uống nước cất + tiêm tĩnh mạch đuôi paracetamol liều 300 hoặc 400 mg/kg/ngày. Sau 10 tuần, mổ ngẫu nhiên 24 chuột (6 con/lô) để đánh giá tinh dịch đờ; 24 chuột còn lại tiếp tục nghiên cứu.

Đợt 2 (5 tuần tiếp theo, $n=24$): Lô 1 và Lô 2: uống nước cất; Lô 3 và Lô 4 tiếp tục paracetamol 300 hoặc 400 mg/kg/ngày. Kết thúc tuần 15, mổ toàn bộ chuột còn lại để đánh giá các chỉ số nghiên cứu.

Thuốc sử dụng: Natri valproat (Dalekine 500 mg, Danapha) được nghiền và pha với 5 mL nước cất, cho uống với thể tích 0,075 mL/10 g chuột. Paracetamol 1 g/10 mL (Công ty Cổ phần Dược phẩm Minh Dân) được pha loãng với nước cất để có nồng độ 0,025 g/mL, tiêm tĩnh mạch đuôi chuột với thể tích 0,12 mL/10 g chuột (liều 300 mg/kg) hoặc 0,16 mL/10 g chuột (liều 400 mg/kg).

- **Nội dung nghiên cứu**

Quy trình phân tích và đánh giá mẫu tinh dịch được tham khảo theo các nghiên cứu trước đây [5], [9], cụ thể như sau: Chuột được gây mê bằng diethyl ether ($\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{O}$ tầm bông gòn lượng vừa đủ trong 5-7 phút. Sau khi gây mê thành công, chuột nằm yên và không đáp ứng với kích thích. Chuột được cố định trên bàn mổ ở tư thế ngửa bằng 4 kim nhỏ đâm xuyên qua da. Chuột được bộc lộ mào tinh và ống dẫn tinh hai bên, sau đó được cô lập và đặt ngay vào 0,2 mL dung dịch Ferticult Flushing medium (chứa các chất dinh dưỡng cần thiết cho tinh trùng). Tinh trùng được lấy ra bằng cách nhẹ nhàng nặn ép mào tinh và ống dẫn tinh. Dung dịch thu được được chứa trong ống Eppendorf và được xem là tinh dịch của chuột. Mẫu tinh dịch được ủ trong tủ ấm Memmert (hãng Memmert, Đức) ở 37°C trong 10 phút để ly giải tự nhiên, sau đó lắc đều 15 giây và hút 2 thể tích 10 μL lên hai đầu lam kính, đặt bằng lam phủ để tạo 2 tiêu bản tươi. Đánh giá độ di động của tinh trùng bằng cách quan sát dưới kính hiển vi (Nikon Eclipse E600) với độ phóng đại 400X. Đầu tiên, đếm tinh trùng di động tiến tới (tinh trùng di chuyển tích cực kiểu tuyến tính hoặc theo một vòng tròn lớn), sau đó đếm tinh trùng di động không tiến tới (gồm các kiểu chuyển động đuôi khác mà không có sự tiến tới như bơi trong vòng tròn nhỏ, di động tại chỗ hoặc đuôi cử động nhẹ), cuối cùng đếm tinh trùng bất động (tinh trùng không cử động đuôi). Tinh trùng di động bao gồm tinh trùng di động tiến tới và tinh trùng di động không tiến tới. Tỷ lệ (%) các kiểu di động của tinh trùng được tính bằng cách chia số tinh trùng của mỗi kiểu di động tương ứng

cho tổng số tinh trùng đếm được. Tiếp theo, pha loãng mẫu tinh dịch với tỉ lệ 1/20 bằng dung dịch NaHCO₃ 5%. Lắc trộn dung dịch pha loãng chứa tinh dịch trong 15 giây rồi hút ngay 10 µL hỗn dịch nhỏ lên một đầu lam kính, đẩy lam để tạo 01 tiêu bản tươi. Nồng độ tinh trùng được xác định bằng cách đếm số lượng tinh trùng trung bình trong 10 trường quan sát ngẫu nhiên dưới độ phóng đại 400X. Đếm 2 lần, mỗi lần là một tiêu bản tươi khác nhau. Trung bình số lượng tinh trùng đếm được nhân với một triệu để tính ra nồng độ tinh trùng trên mỗi mililit (triệu/mL). Cuối cùng, đánh giá hình thái tinh trùng bằng cách tạo 2 phiến phết tinh dịch bằng kỹ thuật kéo lam với 10 µL thể tích tinh dịch, góc kéo 45° và thời gian kéo trong 1 giây. Sau khi phiến phết được làm khô, cố định và nhuộm Papanicolaou với ethanol ở các nồng độ (95%, 80%, 50%) được pha từ cồn 99,5%. Tiến hành quan sát ít nhất 100 tinh trùng mỗi mẫu dưới kính hiển vi với độ phóng đại 1000X và đầu soi kính để đánh giá tỉ lệ (%) tinh trùng bình thường (số lượng tinh trùng bình thường chia cho tổng số tinh trùng đếm được). Tinh trùng bình thường có đầu hình bầu dục với vùng phía trước nhạt màu chiếm khoảng 40-70% diện tích đầu, tỉ lệ giữa chiều dài và chiều rộng của đầu nằm trong khoảng 1,50 đến 1,75, phần đuôi bám đối xứng vào hố tại đáy của đầu tinh trùng. Các bất thường ở đầu tinh trùng gồm tinh trùng hai đầu, đầu gập, cổ gập, đầu không định hình, không có móc ở đầu, đầu nhạt màu. Các bất thường ở đuôi tinh trùng gồm tinh trùng hai đuôi, không có đuôi, đuôi cong, cuộn, đứt gãy, gập xa. Bất thường ở đoạn giữa gồm hai đoạn giữa, giọt bào tương phì đại ở đoạn giữa, đoạn giữa không thẳng trục. Tất cả các can thiệp trên đều được tiến hành đồng thời, cùng số lượng và điều kiện. Dụng cụ được chuẩn hóa và sử dụng thông nhất toàn quá trình. Kỹ thuật viên được tập huấn trước khi tiến hành.

- **Phương pháp xử lý số liệu:** Số liệu được phân tích bằng phần mềm SPSS 20.0 (IBM, Armonk, Hoa Kỳ). Kolmogorov-Smirnov test được dùng để kiểm tra một biến số có phân phối chuẩn hay không. Các biến số định lượng được trình bày dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn nếu có phân phối chuẩn. One-Way ANOVA được sử dụng với mức ý nghĩa thống kê được xác định khi $p \leq 0,05$ để so sánh sự khác biệt về giá trị trung bình giữa các nhóm tại cùng thời điểm.

- **Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được chấp thuận bởi Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh - Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, phiếu chấp thuận số: 24.037.SV/PCT-HĐĐĐ ngày 24/5/2024.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các thông số tinh dịch đồ sau thời gian can thiệp 10 tuần (đợt 1)

Bảng 1. Các thông số tinh dịch đồ của chuột sau can thiệp 10 tuần

Thông số	Tiến tới (%)	Không tiến tới (%)	Di động (%)	Bất động (%)	Nồng độ (triệu/mL)	Dị dạng (%)
Lô 1 (n= 6)	85,34±4,68	7,56±1,79	93,00±3,41	7,00±3,41	53,52±3,05	14,05±1,85
Lô 2 (n= 6)	1,20±0,78 ^a	3,48±1,53 ^a	4,68±2,15 ^a	95,32±2,15 ^a	1,58±1,32 ^a	40,53±3,72 ^a
Lô 3 (n= 6)	81,59±3,40 ^b	8,88±3,92 ^b	90,47±3,13 ^b	9,53±3,13 ^b	53,24±3,26 ^b	15,98±2,47 ^b
Lô 4 (n= 6)	37,32±1,71 ^{a,b,c}	19,31±0,93 ^{a,b,c}	56,63±2,60 ^{a,b,c}	43,37±2,60 ^{a,b,c}	43,78±3,32 ^{a,b,c}	26,62±3,97 ^{a,b,c}

Trong từng tiêu chí đánh giá, ^a $p < 0,001$ so với lô 1, ^b $p < 0,05$ so với lô 2, ^c $p < 0,001$ so với lô 3.

Nhận xét: Tinh dịch của chuột lô 2 có sự bất thường ở tất cả các thông số so với lô 1. Can thiệp bằng paracetamol ở lô 4 đã cho thấy suy giảm có ý nghĩa về nồng độ tinh trùng, tỉ lệ di động thấp, tỉ lệ dị dạng cao, trong khi lô 3 không khác biệt đáng kể so với lô 1.

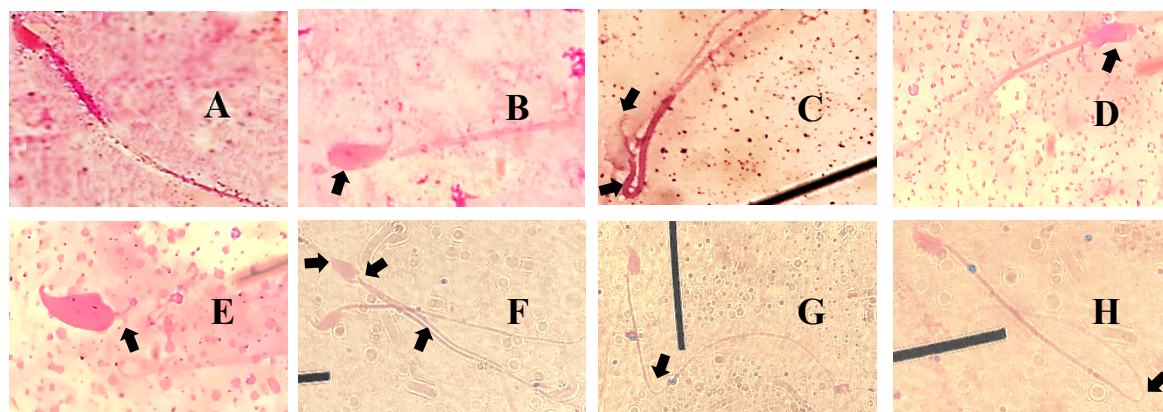
3.2. Các thông số tinh dịch đồ sau thời gian can thiệp 15 tuần (đợt 2)

Bảng 2. Các thông số tinh dịch đồ của chuột sau can thiệp 15 tuần

Thông số	Tiến tới (%)	Không tiến tới (%)	Di động (%)	Bất động (%)	Nồng độ (triệu/mL)	Dị dạng (%)
Lô 1 (n= 6)	85,18±4,56	7,74±2,26	92,83±3,40	7,17±3,40	54,65±1,56	13,78±1,84
Lô 2 (n= 6)	1,10±0,53 ^a	3,49±1,59 ^a	4,58±2,13 ^a	95,40±2,13 ^a	1,61±1,32 ^a	40,34±3,49 ^a
Lô 3 (n= 6)	54,33±1,33 ^{a,b}	27,73±0,69 ^{a,b}	82,06±2,02 ^{a,b}	17,94±2,02 ^{a,b}	51,64±1,65 ^{a,b}	19,01±2,54 ^{a,b}
Lô 4 (n= 6)	13,30±1,79 ^{a,b,c}	26,11±1,50 ^{a,b,c}	39,41±5,28 ^{a,b,c}	60,59±5,28 ^{a,b,c}	38,41±3,03 ^{a,b,c}	30,31±4,60 ^{a,b,c}

Trong từng tiêu chí đánh giá, ^a $p < 0,05$ so với lô 1, ^b $p < 0,001$ so với lô 2, ^c $p < 0,05$ so với lô 3.

Nhận xét: Lô 2 tiếp tục ghi nhận nhiều bất thường tinh dịch so với lô 1 ($p < 0,001$). Lô 3 và lô 4 ghi nhận giảm nồng độ tinh trùng, tỉ lệ di động thấp hơn lô 1, tỉ lệ tinh trùng bất động và tinh trùng dị dạng cao hơn lô 1 ($p < 0,001$), mặc dù mức độ tổn thương thấp hơn lô 2 ($p < 0,001$). Nhìn chung, quá trình sinh tinh ở đợt 2 suy giảm nghiêm trọng hơn đợt 1.



Hình 1. Hình thái tinh trùng của chuột sau can thiệp 15 tuần ở lô 1 (A), lô 3 và lô 4 (B-H). Tinh trùng bình thường (A), tinh trùng có đầu gập (B), tinh trùng cổ gập (C), tinh trùng có đầu không định hình (D), tinh trùng không có đuôi (E), tinh trùng không có móc ở đầu, hai đoạn giữa và hai đuôi (F), tinh trùng có đuôi cong (G), tinh trùng có đuôi gập xa (H)

Nhận xét: Tinh trùng bất thường ở lô 3 sau hai đợt can thiệp gồm bất thường ở đầu (hình D), ở đoạn giữa (hình C) và ở đuôi (hình G và H). Lô 4 ghi nhận bất thường ở đầu (hình B và F), ở đoạn giữa (hình F) và ở đuôi (hình E và F).

IV. BÀN LUẬN

4.1. Đặc điểm tinh dịch đồ đợt 1

Paracetamol liều 66 và 100 mg/kg/ngày cho uống trong 105 ngày cho thấy ảnh hưởng đến tất cả các thông số liên quan đến khả năng di động của tinh trùng, tuy nhiên, nghiên cứu không ghi nhận sự khác biệt về số lượng tinh trùng và hình thái tinh trùng bình

thường [3]. Điều đó cho thấy sử dụng liều thấp paracetamol có thể không đạt hiệu quả tối ưu cho mô hình suy giảm sinh sản. Một nghiên cứu khác trên chuột cống đực cho uống liều 500 và 1000 mg/kg trong 30 ngày gây hậu quả suy giảm nghiêm trọng chức năng sinh sản [10]. Ngoài ra, chuột đực cho uống liều 500 mg/kg/ngày trong vòng 2 tuần không ghi nhận tử vong do suy gan cấp [6]. Vì vậy, thử nghiệm dò liều trên chuột với các liều 100, 200, 300, 400 và 500 mg/kg đã được tiến hành. Kết quả cho thấy ở các liều cao hơn 300 mg/kg/ngày, chuột bắt đầu biểu hiện suy giảm sinh tinh sau 70 ngày. Trong khi đó, các liều thấp hơn chưa ghi nhận được những thay đổi rõ ràng theo các tiêu chí đánh giá được sử dụng trong nghiên cứu này. Nhóm chứng dương can thiệp với natri valproat cho thấy chuột có nồng độ tinh trùng thấp hơn, rất ít tinh trùng di động, đồng thời tỉ lệ tinh trùng bất động và dị dạng cao hơn so với chuột sinh lý ($p < 0,001$), tương đồng với nghiên cứu trước [8]. Tác động này cũng ảnh hưởng kéo dài sau khi ngưng thuốc. Khi so sánh với tác động của paracetamol, liều 400 mg/kg sau 70 ngày đã gây bất thường các thông số tinh dịch của chuột. Kết quả cũng cho thấy can thiệp paracetamol ở cả 2 liều trong 70 ngày chưa thể thay thế được natri valproat nhưng có thể gây suy giảm sinh sản đáng kể.

4.2. Đặc điểm tinh dịch đồ đợt 2

Tổn thương do natri valproat không tự hồi phục mặc dù đã ngưng dùng thuốc, tương đồng với nghiên cứu trước đây [8]. Cả hai liều paracetamol đều gây ảnh hưởng nghiêm trọng lên các thông số tinh dịch ($p < 0,05$), mặc dù tác dụng kém hơn so với natri valproat. Nghiên cứu tiêm phúc mạc paracetamol 80 mg/kg trong 42 ngày ghi nhận nồng độ tinh trùng thấp hơn lô sinh lý [5]. Kết quả tương tự đã được ghi nhận khi sử dụng paracetamol 500 mg/kg/ngày trong 1 ngày [7]. Từ đó cho thấy đường dùng (uống, tiêm phúc mạc, tiêm tĩnh mạch), chủng loài chuột và thời gian can thiệp có ảnh hưởng đến mức độ tổn thương. Việc lựa chọn paracetamol đường tiêm trong nghiên cứu này nhằm tăng sinh khả dụng và đảm bảo hiệu quả tác dụng dược lý cao hơn. Bên cạnh đó, nếu cho chuột uống paracetamol bằng kim đầu tù trong thời gian dài, có thể gây trầy xước niêm mạc thực quản, dễ dẫn đến hao hụt. Mục tiêu chủ yếu là tìm được liều thấp nhất và trong thời gian ngắn nhất có thể gây suy giảm sinh sản ở mức độ gần tương đương với natri valproat mà không gây chết chuột do suy gan cấp. Dù cả hai liều paracetamol đều gây ảnh hưởng rõ rệt đến khả năng sinh tinh, mức độ tổn thương vẫn thấp hơn so với natri valproat ($p < 0,001$). Paracetamol liều thấp gây ức chế sinh tinh kém hơn liều cao. Liều dùng được cho là ảnh hưởng mạnh đến độ di động của tinh trùng, trong khi thời gian ít ảnh hưởng đến nồng độ tinh trùng [3]. Độc tính trên hệ sinh dục của paracetamol đã được chứng minh tăng theo liều [4]. Các nghiên cứu trước đây cũng đề cập đến khả năng tích lũy NAPQI theo thời gian của paracetamol, gây tổn thương ty thể tế bào Sertoli và tế bào Leydig, ảnh hưởng quá trình tổng hợp testosterone và biệt hóa của tinh trùng [2], [3], [7] cùng với stress oxy hóa, tổn thương ty thể, rối loạn trục nội tiết sinh dục và ức chế các enzym cần thiết cho quá trình sinh tinh [1], [2], [6], [7].

V. KẾT LUẬN

Paracetamol 400 mg/kg/ngày tiêm tĩnh mạch gây suy giảm sinh sản thành công hơn liều 300 mg/kg/ngày trong cùng thời gian can thiệp. Các nghiên cứu tiếp theo nên sử dụng liều 400 mg/kg trong 10 tuần nếu cần thời gian can thiệp ngắn.

LỜI CẢM ƠN

Nhóm nghiên cứu xin chân thành cảm ơn Trường Đại học Y Dược Cần Thơ đã hỗ trợ kinh phí thực hiện đề tài theo Quyết định giao thực hiện số: 1259/QĐ-ĐHYDCT ngày 29 tháng 05 năm 2024 của Trường Đại học Y Dược Cần Thơ, mã số đề tài 24.KY.015. Chúng tôi cũng xin cảm ơn các phản biện đã dành nhiều tâm huyết để nhận xét, phản biện và góp ý chi tiết cho chúng tôi hoàn thiện bài báo này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Driesche S.V.D., Macdonald J., Anderson R.A., Johnston Z.C., Chetty T., *et al.* Prolonged exposure to acetaminophen reduces testosterone production by the human fetal testis in a xenograft model. *Sci Transl Med.* 2015. 7(288), 288ra80-288ra80. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa4097>
 2. Nguyen Hoang Tin, Huynh Thi Thu Hien, Nguyen Hoang My Duyen, Nguyen Hoang Anh, and Huynh Quang Hao. A review of paracetamol: mechanism of action and the effects on spermatogenesis. *Can Tho J Med Pharm.* 2023. 9(6), 106-120. <https://doi.org/10.58490/ctump.2023i6.1217>
 3. Abedi N., Nabi A., Mangoli E., and Talebi AR. Short and long term effects of different doses of paracetamol on sperm parameters and DNA integrity in mice. *Middle East Fertil Soc J.* 2017. 22(4), 323-328. <https://doi.org/10.1016/j.mefs.2017.06.001>
 4. Adebajo O.A., Ojo J.H., Adebajo P.K., Bassey N.E., and Olukoya E.O. Ameliorative potential of *Moringa oleifera* aqueous leaf extract on paracetamol-induced testicular toxicity in adult male Sprague-Dawley rats. *Int J Pharm Sci Res.* 2024. 15(5), 1355-1364. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.15\(5\).1355-64](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.15(5).1355-64)
 5. Eljaafari H., Mabrouk Z.E., and Rashrash M. Effect of Paracetamol on Sperm Biological Parameters and Testosterone Level in Albino Male Mice. *Khalij-Libya Journal of Dental and Medical Research.* 2021. 5(2), 51-57. <https://doi.org/10.47705/kjdmr.215208>
 6. Alshailabi E.M., Abdalally O.A., and Mohammed F.A. The protective role of ascorbic acid on the testis tissue damage induced by paracetamol in albino rats. *Al-Kitab Journal for Pure Sciences.* 2024. 8(1), 19-28. <https://doi.org/10.32441/kjps.08.01.p3>
 7. Aksu E.H., Özkaraca M., Kandemir F.M., Ömür A.D., Eldutar E., *et al.* Mitigation of paracetamol-induced reproductive damage by chrysin in male rats via reducing oxidative stress. *Andrologia.* 2016. 48(10), 1145-1154. <https://doi.org/10.1111/and.12553>
 8. Trần Thị Thanh Loan, Nguyễn Lê Việt Hùng, Bùi Thị Thanh Tâm, và Nguyễn Phương Dung. Đánh giá ảnh hưởng chức năng suy giảm sinh dục của thuốc natri valproate trên mô hình chuột đực Swiss albino. *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh.* 2019. 23(2), 88-91,
 9. Nguyen Hoang Tin, Ly Huynh Vinh Hung, Nguyen Minh Tien, Le Thi Diem Tien, Phung Minh Thu, *et al.* The effects of *Glycyrrhiza glabra* extract in high-fat diet-induced obese male mice: a controlled experimental study. *Obes Med.* 2023. 44. <https://doi.org/10.1016/j.obmed.2023.100525>
 10. Ratnasooriya W.D., and Jayakody J.R.A.C. Long-term administration of large doses of paracetamol impairs the reproductive competence of male rats. *Asian J Androl.* 2000. 2(4), 247-55. <https://www.asiaandro.com/archive/1008-682X/2/247.htm>
-