

**TỶ LỆ VÔ TINH, THIỂU TINH NHẸ, THIỂU TINH NẶNG
VÀ NỒNG ĐỘ HORMONE SINH SẢN Ở BN VÔ SINH CÓ
VI MẮT ĐOẠN AZF TẠI BỆNH VIỆN NAM HỌC HIẾM MUỘN HÀ NỘI**

*Hoàng Văn Ái¹, Trịnh Thế Sơn¹, Nguyễn Thanh Tùng¹
Phạm Đức Minh¹, Nguyễn Ngọc Nhất¹, Lê Thị Thu Hiền², Đặng Đức Trịnh³*

Tóm tắt

Mục tiêu: Khảo sát một số đặc điểm tinh dịch đồ và một số chỉ số nội tiết sinh sản ở nam giới vô sinh có mất đoạn AZF. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, cắt ngang trên 166 nam giới Việt Nam có vi mất đoạn AZF trên các bệnh nhân (BN) thiếu tinh hoặc vô tinh tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ 12/2016 – 6/2021. **Kết quả:** Mất đoạn AZFc chiếm tỷ lệ cao nhất trong mất đoạn AZF (51,81%). Mất đoạn AZF phối hợp chiếm 42,77%. Không có BN nào mất đoạn AZFb đơn độc trong nghiên cứu này. Tỷ lệ mất đoạn AZFa là 1,81%. 3/3 BN vi mất đoạn AZFa đơn độc đều vô tinh. Mất đoạn AZFc có 27% vô tinh, 58% thiếu tinh nặng và 13% thiếu tinh. 100% vi mất đoạn phối hợp nếu chứa AZFa vô tinh. Tỷ lệ vô tinh ở mất đoạn AZFbc là 71,42%, ở mất đoạn AZFbcd là 52%. Vi mất đoạn AZFa có nồng độ FSH cao ($36,67 \pm 12,70$ IU/l). **Kết luận:** Tỷ lệ mất đoạn AZFc cao nhất (51,81%). Mất đoạn AZFa trầm trọng hơn so với các loại mất đoạn khác. Các loại mất đoạn còn lại (AZFb, c, d và phối hợp của chúng) ở mức độ có từ vô tinh tới thiếu tinh nhẹ.

* *Từ khóa:* Vô tinh; Vi mất tinh AZF; Đặc điểm nội tiết; Thiếu tinh.

**THE AZOOSPERMIA, OLIGOZOOSPERMIA, SEVERE
OLIGOZOOSPERMIA RATE, AND REPRODUCTIVE HORMONAL
CONCENTRATION OF AZOOSPERMIA PATIENTS WITH AZF
MICRODELETION IN HANOI FERTILITY AND ANDROLOGY HOSPITAL**

Summary

Objectives: To investigate the azoospermia, oligozoospermia, severe oligozoospermia rate, and reproductive hormonal concentration of azoospermia patients with AZF microdeletion in Fertility and Andrology Hospital of Hanoi.

¹Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

²Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

³Khoa Toán, Học viện Quân y

Người phản hồi: Hoàng Văn Ái (aihoangvan94@gmail.com)

Ngày nhận bài: 27/4/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 13/6/2022

<http://doi.org/10.56535/jmpm.V2022050805>

Subjects and methods: A retrospective, descriptive, and cross-sectional study on 166 Vietnamese men with AZF microdeletion in patients with oligozoospermia or azoospermia at in Andrology and Fertility Hospital of Hanoi from December 2016 to June 2021. **Results:** AZFc microdeletion accounts for the majority (51.81%) of AZF microdeletions. Combined AZF microdeletion accounts for 42.77%. The rate of AZFa deletion was 1.81%. 3/3 cases AZFa microdeletion were azoospermia. Deletion of AZFc resulted in 27% azoospermia, 58% severe oligospermia, and 13% oligospermia. 100% AZFa microdeletion is azoospermia. AZFbc microdeletion has an azoospermia rate of 71.42%, and AZFbcd microdeletion has an azoospermia rate of 52%. AZFa deletion had a high FSH concentration (36.67 ± 12.70 IU/l). **Conclusion:** The rate of AZFc microdeletion was the highest at 51.81%. Isolated and combined AZFa microdeletions impact spermatogenesis more severely than other types of deletions.

* **Keywords:** Azoospermia; AZF microdeletion; Reproductive hormonal profile; Oligospermia.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ vô sinh tại Việt Nam hiện nay khoảng 12%, vô sinh do vợ chiếm khoảng 40%, do chồng chiếm 40%, khoảng 10% do cả 2 vợ chồng và 10% không tìm thấy nguyên nhân [1]. Ngày nay, cùng với sự tiến bộ của y học và các kỹ thuật mới trong điều trị vô sinh nam, nhiều nguyên nhân gây hiếm muộn ở nam giới được tìm ra và có thể chữa trị. Nguyên nhân vô sinh do nam giới có thể là các vấn đề trong quá trình xuất tinh (xuất tinh sớm, xuất tinh ngược, một số bệnh như xơ nang), chất lượng tinh trùng (lượng tinh trùng thấp, hình dạng hoặc sự chuyển động bất thường của tinh trùng,...); mắc các bệnh viêm nhiễm (viêm tuyến tiền liệt, viêm bao quy đầu, viêm tinh hoàn)....

Trong đó, tình trạng trầm trọng nhất của vô sinh nam là không có tinh trùng

trong tinh dịch (vô tinh - azoospermia) chiếm 10% - 15%. Vô tinh được phân loại thành 2 nhóm nguyên nhân chính, do tắc đường đi của tinh trùng hoặc không do tắc đường đi của tinh trùng [2]. Tình trạng vô tinh không do tắc có thể do các bệnh lý gây tổn thương tế bào mầm sinh dục (suy sinh dục nguyên phát) hoặc do các bệnh lý gây rối loạn trục nội tiết - dưới đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục (suy sinh dục thứ phát) [2].

Nhiễm sắc thể Y chứa một hoặc nhiều gen tham gia vào quá trình sinh tinh. Các họ gen này nằm ở vùng nhánh dài nhiễm sắc thể Y (Azoospermia factor - AZF) liên quan đến quá trình sản xuất và biệt hóa tế bào mầm của biểu mô tinh. Vùng AZF có thể được chia thành bốn phân vùng gọi là AZFa, AZFb, AZFc và AZFd (giữa AZFb và

AZFc). Những vi mất đoạn AZF liên quan đến sự giảm số lượng tinh trùng (thiếu tinh - oligozoospermia) hoặc hoàn toàn không có tinh trùng (vô tinh - azoospermia) [3].

Do đó, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm:

- *Thống kê tỷ lệ vô tinh, thiếu tinh nhẹ, thiếu tinh nặng ở nam giới vô sinh có mất đoạn AZF*

- *Thống kê nồng độ một số hormone sinh sản ở nam giới vô sinh có mất đoạn AZF.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 166 nam giới Việt Nam có vi mất đoạn AZF trên các BN thiếu tinh hoặc vô tinh tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ 12/2016 - 6/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

- Nam giới vô sinh theo tiêu chuẩn của WHO

- Vi mất đoạn AZF trên xét nghiệm di truyền

* *Tiêu chuẩn loại trừ:*

- Nam giới vô tinh do tắc

- Bệnh lý cấp tính cần điều trị

2. Phương pháp nghiên cứu

* *Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu hồi cứu, mô tả, cắt ngang.

* *Những biến số nghiên cứu:*

- Đặc điểm tinh dịch đồ: chia thành 3 nhóm vô tinh, thiếu tinh nặng (mật độ < 5 triệu tinh trùng/mL), thiếu tinh (mật độ tinh trùng < 15 triệu/mL) và vô tinh.

- Xét nghiệm nội tiết sinh sản: FSH (mIU/mL), LH (mIU/mL), prolactin (ng/mL), estradiol (ng/mL), testosterone (ng/mL).

* *Quy trình làm xét nghiệm tinh dịch đồ và quy trình xác định vô tinh:*

Tinh dịch đồ được tiến hành theo hướng dẫn về xử lý tinh dịch và xét nghiệm tinh trùng của Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) năm 2010 [4]. Kết quả tinh dịch được đánh giá trên các chỉ số đại thể và vi thể: Màu sắc, mùi, thể tích, mật độ tinh trùng, số lượng tinh trùng, tỷ lệ di động tiến tới, tỷ lệ di động tại chỗ, tỷ lệ bất động, các bất thường hình thái, tỷ lệ tinh trùng sống.

Quá trình xét nghiệm nếu phát hiện không có tinh trùng trong tinh dịch trên tiêu bản ướt, sẽ tiến hành ly tâm 3000g trong vòng 15 phút, lấy cặn lắng khảo sát để tìm tinh trùng, nếu không phát hiện tinh trùng trong 2 lần tinh dịch đồ cách nhau tối thiểu 2 tuần, BN được kết luận là vô tinh..

* *Quy trình xét nghiệm nội tiết sinh sản:*

Nồng độ hormone sinh sản được xét nghiệm bằng phương pháp ELISA tại Phòng Xét nghiệm được chuẩn hóa của

Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội, mẫu máu được lấy vào buổi sáng, trước ăn, 2mL chống đông heparin.

** Quy trình phân tích vi mất đoạn AZF:*

Thu thập 2 mL mẫu máu ngoại vi, các điểm đánh dấu vị trí được gắn thẻ trình tự cụ thể (STS) nhiễm sắc thể Y được sử dụng để phát hiện các vi thể nhiễm sắc thể Y. Chúng tôi phân tích các STS bao gồm: sY14 (gen SRY làm kiểm soát nội bộ); vùng AZFa gồm: sY84, sY86, USP9Y, DBY; vùng AZFb gồm: sY127, sY134 và vùng mở rộng sY105, sY121, sY1192; vùng AZFc gồm: sY254, sY255 và vùng mở rộng

sY160, sY1191, sY1291, BPY2; vùng AZFd gồm: sY152, sY153. [5] Kỹ thuật xét nghiệm: multiplex PCR.

** Thời gian và địa điểm nghiên cứu:*

Thời gian: Nghiên cứu được thu thập từ tháng 12/2016 - 6/2021.

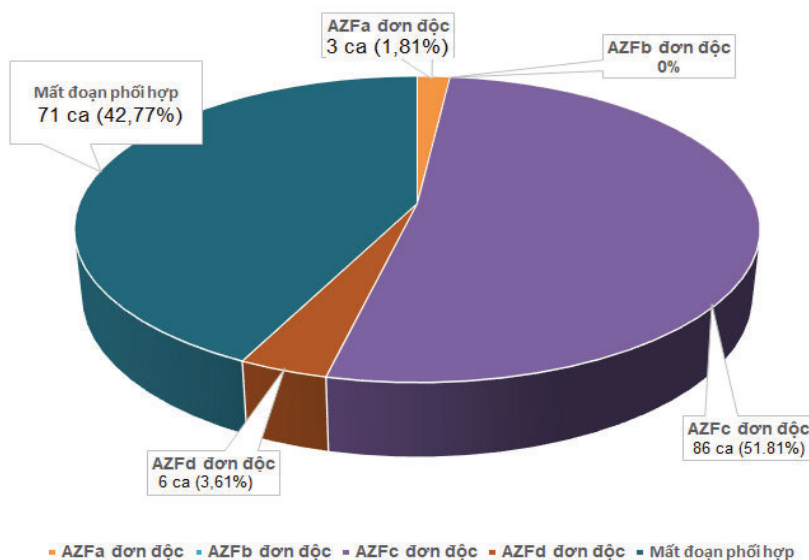
Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

** Phương pháp phân tích số liệu:*

Số liệu được xử lý bằng các phần mềm thống kê y học: STATA 14.0 (STATA corp) và Microsoft Excel. Các số liệu được trình bày dưới dạng $\bar{X} \pm SD$ hoặc tỷ lệ phần trăm.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

1. Số lượng và tỷ lệ các loại mất đoạn AZF trong nghiên cứu



Biểu đồ 1: Số lượng và tỷ lệ các loại mất đoạn AZF trong nghiên cứu (n = 166).

Biểu đồ 1 cho thấy mất đoạn AZFc chiếm tỷ lệ cao nhất (51,81%) trong mất đoạn AZF. Mất đoạn AZF phối hợp chiếm 42,77%. Chúng tôi không gặp mất đoạn AZFb đơn độc trong nghiên cứu này. Tỷ lệ mất đoạn AZFa là 1,81%.

2. Tỷ lệ vô tinh, thiếu tinh nhẹ, thiếu tinh nặng trên vi mất đoạn AZF đơn độc

Bảng 1: Tỷ lệ vô tinh, thiếu tinh nhẹ, thiếu tinh nặng trên vi mất đoạn AZF đơn độc.

AZF	n	Azoospermia n (%)	Thiếu tinh nặng n (%)	Thiếu tinh n (%)
AZF a	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)
AZF c	86	24 (27,91)	50 (58,14)	12 (13,95)
AZF d	6	1 (16,67)	5 (83,33)	0 (0)

Bảng 1 cho thấy mất đoạn AZF c chiếm tỷ lệ chủ yếu trong mất đoạn AZF. 100% vi mất đoạn AZFa vô tinh. Mất đoạn AZFc có 27% vô tinh, 58% thiếu tinh nặng và 13% thiếu tinh.

3. Tỷ lệ vô tinh, thiếu tinh nhẹ, thiếu tinh nặng trên vi mất đoạn AZF phối hợp

Bảng 2: Tỷ lệ vô tinh, thiếu tinh nhẹ, thiếu tinh nặng trên vi mất đoạn AZF phối hợp.

AZF	n	Azoospermia n (%)	Thiếu tinh nặng n (%)	Thiếu tinh n (%)
AZF abc	3	3 (100)	0 (0)	0 (0)
AZF abcd	2	2 (100)	0 (0)	0 (0)
AZF bc	14	10 (71,42)	2 (14,28)	2 (14,28)
AZF bcd	44	23 (52,27)	19 (43,18)	2 (4,54)
AZF bd	1	0 (0)	1 (100)	0 (0)
AZF cd	7	5 (71,23)	2 (28,57)	0 (0)

Bảng 2 cho thấy 100% vi mất đoạn phối hợp nếu chứa AZFa vô tinh. Mất đoạn AZFbc có tỷ lệ vô tinh 71,42%, mất đoạn AZFbcd có tỷ lệ vô tinh 52%.

4. Nồng độ nội tiết của các loại vi mất đoạn AZF

Bảng 3: Nồng độ FSH, LH, Prolactin trên vi mất đoạn AZF đơn độc.

Chỉ số		n	$\bar{X} \pm SD$
FSH (mIU/mL)	AZFa	3	36,67 ± 12,70
	AZFc	45	14,24 ± 11,33
	AZFd	4	8,25 ± 3,20
LH (mIU/mL)	AZFa	3	14,67 ± 5,86
	AZFc	46	8,76 ± 6,09
	AZFd	4	10,75 ± 2,97
Prolactine (ng/mL)	AZFa	3	206,00 ± 87,47
	AZFc	37	288,22 ± 154,46
	AZFd	4	216,00 ± 188,20

Bảng 3 cho thấy vi mất đoạn AZFa có nồng độ FSH, LH trung bình cao nhất; tuy nhiên, với tần số quan sát (n = 3) là nhỏ nên không đủ tin cậy để kiểm tra bằng các kiểm định thống kê. Vi mất đoạn AZFc có nồng độ LH thấp nhất. Vi mất đoạn AZFd có nồng độ FSH thấp nhất.

Bảng 4: Nồng độ estradiol, testosterone trên vi mất đoạn AZF đơn độc.

Chỉ số		n	$\bar{X} \pm SD$
Estradiol (ng/mL)	AZFa	2	36,5 ± 23,33
	AZFc	31	27,39 ± 12,02
	AZFd	5	38,00 ± 26,32
Testosterone (ng/mL)	AZFa	3	21,67 ± 21,94
	AZFc	48	18,46 ± 10,73
	AZFd	5	31,40 ± 13,33

Bảng 4 cho thấy nồng độ estradiol và testosterol trung bình trên vi mất đoạn AZF đơn độc. Nồng độ testosterone của vi mất đoạn AZFa, AZFc, AZFd đơn độc là 21,67 ± 21,94, 18,46 ± 10,73, 31,40 ± 13,33 ng/mL.

BÀN LUẬN

Ở các cặp vợ chồng hiếm muộn, nguyên nhân do nam giới chiếm gần một nửa số trường hợp hiếm muộn [6]. Ngoài việc quyết định sự phát triển của quá trình sinh tinh, nhiễm sắc thể Y ở người còn có một vai trò quan trọng. Tỷ lệ vi mất đoạn nhiễm vi sắc thể Y chiếm khoảng 7%, từ 1 - 35%; phụ thuộc vào phương pháp và đối tượng nghiên cứu [7]. Mỗi vùng của vi tế bào nhiễm sắc thể Y được gọi là một yếu tố vô tinh (azoospermia factor - AZF), bao gồm các yếu tố a, b, c, d. Tỷ lệ vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y thường liên quan đến vùng AZFc (60%), vùng AZFb (16%) và AZFa (5%). Các vi đoạn nhiễm sắc thể Y lớn hơn liên quan đến hai hoặc ba vùng AZF được chẩn đoán trong 14% trường hợp [7]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, trong mất đoạn AZF hay gặp là mất đoạn AZFc (86 trường hợp, chiếm 51,81%) (Biểu đồ 1). Mất đoạn AZF phối hợp chiếm 42,77% (Biểu đồ 1). Chúng tôi không gặp mất đoạn AZFb đơn độc trong nghiên cứu này. Tỷ lệ mất đoạn AZFa là 1,81% (Biểu đồ 1).

Tổng hợp các kết quả nghiên cứu, mất đoạn AZFa là nghiêm trọng nhất vì theo các công bố, không thể gặp tinh trùng trong tinh dịch hoặc thu được tinh trùng từ phẫu thuật tinh hoàn. Hầu hết các tác giả đều cho rằng mất đoạn

hoàn toàn vùng AZFa dẫn đến vô tinh. Do đó, chẩn đoán mất đoạn hoàn toàn vùng AZFa đồng nghĩa không thể lấy được tinh trùng từ tinh hoàn ở những trường hợp này để làm kỹ thuật ICSI [8]. Theo nhiều nghiên cứu, trong các vùng AZF, tỷ lệ mất đoạn thấp nhất là AZFa và có thể xảy ra mất đoạn AZFa đơn thuần hoặc phối hợp. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy 100% nam giới mất đoạn AZF a đơn thuần hoặc phối hợp đều vô tinh. Tuy nhiên, với số mẫu nghiên cứu còn ít cần phải tiến hành với cỡ mẫu lớn hơn.

Mất đoạn nhỏ trên vùng AZFb thường xảy ra hơn so với vùng AZFa, có kiểu hình sinh tinh nửa chùng (SGA) và thường vô tinh [9]. Mất đoạn hoàn toàn vùng AZFb thường không thấy tinh trùng trong tinh dịch hoặc chiết tách tinh trùng từ tinh hoàn. Mất đoạn AZFc thấy kiểu hình tương đối đa dạng, từ mức độ tinh trùng bình thường, thiếu tinh, thiếu tinh nặng hoặc vô tinh [9]. Ở những nam giới vô tinh do mất đoạn AZFc vẫn có cơ hội để tìm thấy tinh trùng bằng kỹ thuật thu tinh trùng từ tinh hoàn (TESE - Testicular sperm extraction) và có thể sinh con bằng phương pháp ICSI. Nghiên cứu phân tích tổng hợp của tác giả Matthew tại Đại học Y Cornell (2014) cho thấy tỷ lệ thu tinh trùng ở vi mất đoạn AZFc là 72% [2]. Do vậy,

mất đoạn AZFc được cho là ảnh hưởng ít nghiêm trọng hơn mất đoạn AZFa hoặc AZFb. Trong nghiên cứu của chúng tôi, AZFc có thể là vô tinh hoặc số lượng tinh trùng ít. Có 24 BN (27,91%) vô tinh do mất đoạn AZFc. 50 BN (58,14%) thiếu tinh nặng, 12 BN (13,95%) thiếu tinh. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mất đoạn AZFd đơn thuần chiếm 6 trường hợp (3,61%). 1 trường hợp (16,67%) vô tinh và 5 trường hợp (83,33%) thiếu tinh nặng.

Đặc điểm nội tiết của BN mất đoạn AZF theo nghiên cứu của Ardeshir và CS (2018) cho thấy mất đoạn vi nhiễm sắc thể Y có nồng độ FSH cao hơn so với nhóm không vi mất đoạn NST Y ($28,45 \pm 22,2$ so với nhóm chứng là $4,8 \pm 3,17$ và $10,83 \pm 7,23$) [8]. Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có nhóm chứng âm; tuy nhiên, khi khảo sát thấy nồng độ FSH trung bình cao nhất ở nhóm vi mất đoạn AZFa ($36,67 \pm 12,70$ IU/l). Ở nhóm vi mất đoạn AZFc là $14,24 \pm 11,33$ IU/l, ở nhóm là AZFd là $8,25 \pm 3,20$ IU/ml. Theo các nghiên cứu về đặc điểm mô bệnh học, khi mất đoạn AZFa hoàn toàn, hoặc phối hợp, mô bệnh học tinh hoàn chủ yếu là hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCO). Do đó, theo cơ chế phản hồi ngược dương tính, nồng độ FSH của tuyến yên sẽ tăng cao. Nghiên cứu của Yuen (2021)

chỉ ra rằng mất đoạn AZFa có thể gặp trường hợp tăng sản tuyến Leidig [9]. Theo nghiên cứu của Hassan (2021) so sánh các thông số nội tiết (FSH, LH, estradiol, prolactin và testosterone) của nhóm vô tinh và thiếu tinh có hoặc không có vi mất đoạn AZF thấy không có sự khác biệt giữa các nhóm [3]. Nồng độ hormone LH, prolactin, estradiol và testosterone trong nghiên cứu của chúng tôi được mô tả tại bảng 3 và bảng 4; tuy nhiên, với tần số quan sát còn thấp đáng kể ở nhóm AZFa nên chúng tôi chưa tiến hành kiểm định thống kê phù hợp và đây cũng là một điểm hạn chế của nghiên cứu này.

KẾT LUẬN

Tỷ lệ mất đoạn AZFc cao nhất (51,81%). Mất đoạn AZFa có mức độ trầm trọng hơn so với các loại mất đoạn khác. Các loại mất đoạn còn lại (AZFb, c, d và phối hợp của chúng) có từ vô tinh tới thiếu tinh nhẹ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Nguyễn Viết Tiến và CS (2009). Tỷ lệ vô sinh trong cộng đồng trên toàn quốc. Đề tài nghiên cứu khoa học cấp Quốc gia, Bệnh viện Phụ sản Trung ương.
2. Wosnitzer M., Goldstein M., and Hardy M.P. (2014). Review of azoospermia. *Spermatogenesis*; 4:e28218.

3. Elsaid H.O.A., Gadkareim T., Abobakr T., et al. (2021). Detection of AZF microdeletions and reproductive hormonal profile analysis of infertile sudanese men pursuing assisted reproductive approaches. *BMC Urol*; 21:69.
4. World Health Organization (2010). WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen., World Health Organization, Geneva.
5. Yu X.-W., Wei Z.-T., Jiang Y.-T., et al. (2015). Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients. *Int J Clin Exp Med*; 8(9):14634-14646.
6. Cocuzza M., Alvarenga C., and Pagani R. (2013). The epidemiology and etiology of azoospermia. *Clinics (Sao Paulo)*; 68(Suppl 1):15-26.
7. Vogt P.H. (2005). Azoospermia factor (AZF) in Yq11: Towards a molecular understanding of its function for human male fertility and spermatogenesis. *Reprod Biomed Online*; 10(1):81-93.
8. Bahmanimehr A., Zeighami S., Namavar Jahromi B., et al. (2018). Detection of Y chromosome microdeletions and hormonal profile analysis of infertile men undergoing assisted reproductive technologies. *Int J Fertil Steril*; 12(2):173-177.
9. Yuen W., Golin A.P., Flannigan R., et al. (2021). Histology and sperm retrieval among men with Y chromosome microdeletions. *Transl Androl Urol*; 10(3):1442-1456.