

**ĐÁNH GIÁ ĐẶC ĐIỂM VI MẮT ĐOẠN AZF
VÀ KẾT QUẢ THU TINH TRÙNG Ở NAM GIỚI VÔ SINH
TẠI BỆNH VIỆN NAM HỌC VÀ HIẾM MUỘN HÀ NỘI**

*Đinh Hữu Việt¹, Lê Thị Thu Hiền¹, Phạm Thị Mỹ Hạnh¹
Trịnh Văn Tam¹, Nguyễn Trọng Hoàng Hiệp¹
Phạm Minh Ngọc¹, Nguyễn Ngọc Nhất², Trịnh Thế Sơn²*

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả thu tinh trùng từ nam giới vô sinh có vi mất đoạn AZF. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu mô tả cắt ngang trên 166 nam giới vô sinh do vi mất đoạn AZF điều trị tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 12/2016 - 6/2021; 95 bệnh nhân (BN) được thu tinh trùng bằng xuất tinh tự nhiên hoặc mổ mTESE. **Kết quả:** Thể tích tinh hoàn trung bình $8,31 \pm 3,86$ ml; nồng độ hormone LH và FSH cao hơn giới hạn bình thường lần lượt $9,72 \pm 6,28$ IU/L và $15,6 \pm 11,6$ IU/L. Đột biến mất đoạn AZF_c hay gặp nhất chiếm 93,98% trường hợp có vi đứt đoạn AZF, trong đó chủ yếu là mất đoạn AZF_c đơn thuần (55,13%). BN ở nhóm mất đoạn AZF_a đều vô tinh, trong khi nhóm đột biến mất đoạn AZF_b, AZF_c, AZF_d có biểu hiện lâm sàng đa dạng từ vô tinh đến thiểu tinh nặng và nhẹ. 67 BN (70,53%) có tinh trùng tự thân. Trong đó, tỷ lệ xuất tinh có đủ tinh trùng là 52,63% (50/95 BN), tỷ lệ mTESE có tinh trùng là 53,13% (17/32 BN). Tỷ lệ tìm được tinh trùng ở nhóm mất đoạn AZF_c đơn thuần là 45/55 (81,8%). Ngược lại, các nhóm có đột biến mất đoạn AZF_a đều không tìm được tinh trùng. **Kết luận:** Vi đứt đoạn AZF_c hay gặp nhất, mặc dù vậy tỷ lệ thu được tinh trùng từ nhóm này khá tốt. Vi đứt đoạn AZF_a có kiểu hình vô tinh, trong khi các loại vi đứt đoạn khác như AZF_b, AZF_c biểu hiện kiểu hình đa dạng.

**Từ khóa:* AZF; AZF_a; AZF_b; AZF_c; AZF_d vi đứt đoạn; Vô tinh; Nhiễm sắc thể Y.

¹ Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

² Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội, Học viện Quân y

Người phản hồi: Đinh Hữu Việt (Vietdh@afhanoi.com)

Ngày nhận bài: 11/4/2022

Ngày được chấp nhận đăng: 24/4/2022

**EVALUATION OF CHARACTERISTICS OF AZOOSPERMIA FACTOR
MICRODELETIONS AND SPERM RETRIEVAL RESULTS IN
MALE INFERTILITY AT THE ANDROLOGY AND
FERTILITY HOSPITAL OF HANOI**

Summary

Objectives: To evaluate the clinical and laboratory characteristics and results of sperm retrieved from infertile men with AZF deletions. **Subjects and methods:** A cross-sectional, descriptive and retrospective study on 166 men with infertility caused by AZF deletions treated at Andrology and Infertility Hospital of Hanoi from December 2016 to June 2021. 95 patients had sperm collection performed ejaculation or mTESE surgery. **Results:** The mean testicular volume was 8.31 ± 3.86 mL; LH and FSH hormone levels were higher than normal limits, which were 9.72 ± 6.28 IU/L and 15.6 ± 11.6 IU/L, respectively. The most common AZFc deletion mutation accounted for 93.98% of the AZF microdeletion cases, which was mainly AZFc deletion alone, accounting for 55.13%. The patients in the AZFa deletion group were azoospermia, while the deletion mutant group of AZFb, AZFc, AZFd leads to conditions ranging from azoospermia to severe and mild oligospermia. There were 67 patients (70.53%) with autologous sperm. The rate of ejaculation with sufficient sperm was 52.63% (50/95), and the rate of mTESE with sperm was 53.13% (17/32). The rate of finding sperm in the group with AZFc deletion alone was 45/55 (81.8%). In contrast, the groups with the AZFa deletion mutation could not find sperm. **Conclusion:** AZFc type was the most common. Meanwhile, the sperm collection rate from these patients was quite good. AZFa microdeletion has an azoospermia phenotype, while other types of microdeletion such as AZFa, AZFb, AZFc express interchangeable sperm concentrations.

* **Keywords:** AZF; AZFa; AZFb; AZFc; AZFd; Microdeletions; Azoospermia; Y chromosome.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh ảnh hưởng đến khoảng 8 - 12% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản, khoảng một nửa số đó liên quan đến yếu tố nam giới [1]. Nguyên nhân gây vô sinh nam rất đa dạng. Trong những năm gần đây, nhiều nghiên cứu đã chứng minh một số gen nằm ở vùng Yq11 trên nhánh dài nhiễm sắc thể Y có vai trò tham gia vào quá trình sinh tinh. Mất các gen ở vùng này thường gây bệnh cảnh không có tinh trùng trong tinh dịch, nên vùng này được gọi là yếu tố gây vô tinh (Azoospermia Factor - AZF). Kỹ thuật di truyền phát triển cho phép phân định AZF thành 4 phân vùng là AZFa (gần), AZFb (giữa), AZFc (xa) và AZFd (nằm giữa AZFb và AZFc). Tần số của vi mất đoạn AZF thay đổi từ 1 - 55% trên toàn thế giới, hay gặp hơn có ý nghĩa thống kê trong nhóm thiếu tinh nặng và vô tinh (khoảng 10 - 15%) [2].

Mỗi phân vùng chứa các gen khác nhau nên mức độ ảnh hưởng tới quá trình sinh tinh cũng khác nhau, cụ thể: Vi mất đoạn AZFa liên quan đến hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCO); Vi mất đoạn AZFb, AZFc biểu hiện nhiều kiểu hình từ vô sinh cho tới thiếu tinh; Vi mất đoạn AZFd gây thiếu tinh nhẹ hoặc một số trường hợp có số

lượng tinh trùng hoàn toàn bình thường [3]. Phương pháp điều trị hiện nay nhằm thu tinh trùng, rồi tiến hành tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). Trên thế giới, vi phẫu thuật thu tinh trùng từ tinh hoàn (micro testicular sperm injection - mTESE) là phương pháp mới, an toàn và hiệu quả trên nhóm BN vô tinh [4]. Tại Việt Nam, các báo cáo liên quan đến phân bố từng loại vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y, bệnh cảnh lâm sàng cũng như hiệu quả thu tinh trùng ở những BN này còn hạn chế. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm: *Mô tả đặc điểm các loại vi mất đoạn AZF ở BN vô sinh và sự liên quan của các vi mất đoạn này đến kết quả thu tinh trùng ICSI.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành trên 166 nam giới vô sinh điều trị tại Bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 12/2016 - 6/2021.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:* Nam giới vô sinh, thiếu tinh hoặc vô tinh, đã được xác định có vi mất đoạn AZF.

* *Tiêu chuẩn loại trừ:* Vô tinh do tắc, các nguyên nhân khác gây vô tinh (giãn tĩnh mạch tinh, tinh hoàn lạc chỗ...).

2. Phương pháp nghiên cứu

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

* *Các bước tiến hành:* BN thỏa mãn tiêu chuẩn sẽ được đưa vào nghiên cứu và thu thập thông tin bệnh sử, đặc điểm lâm sàng và các kết quả cận lâm sàng theo một mẫu bệnh án.

* *Chỉ tiêu nghiên cứu:* Đặc điểm tinh dịch, nồng độ nội tiết sinh dục trong huyết thanh, kích thước tinh

hoàn qua siêu âm, nhiễm sắc thể đồ và kết quả thu tinh trùng từ tinh dịch hoặc bằng micro-TESE.

* *Xử lý số liệu:* Số liệu được nhập vào Excel và phân tích bằng phần mềm thống kê STATA 16.0. Kết quả được trình bày dưới dạng giá trị trung bình \pm độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm. Sử dụng ANOVA test để kiểm định sự khác nhau của giá trị trung bình giữa các nhóm, giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Bảng 1: Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu.

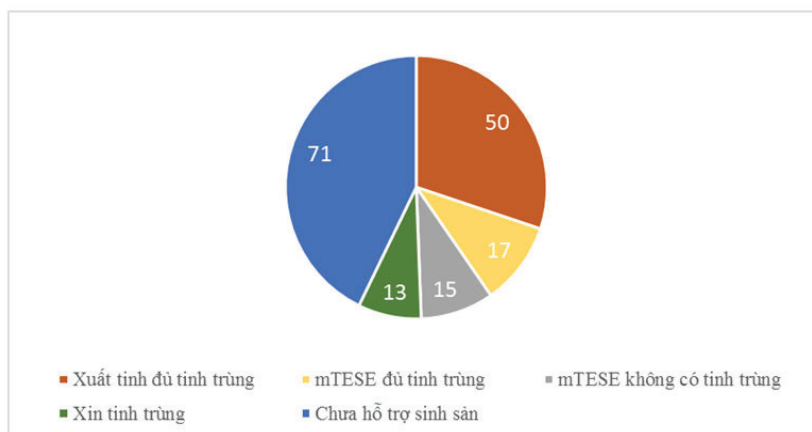
Đặc điểm	$\bar{x} \pm SD$
Tuổi BN (năm)	32,5 \pm 5,03
Thời gian vô sinh (năm)	3,32 \pm 1,34
Nồng độ LH (IU/L)	9,72 \pm 6,28
Nồng độ FSH (IU/L)	15,6 \pm 11,6
Nồng độ Testosteron (nmol/mL)	17,9 \pm 10,19
Thể tích tinh hoàn (mL)	8,31 \pm 3,86
Tỷ lệ mang đột biến NST kết hợp	25%

Tuổi trung bình của nam giới tại thời điểm điều trị là 32,5 tuổi, thời gian mong muốn có thai trung bình là 3,32 năm. Nồng độ hormone hoàng thể hóa (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH) đều cao hơn giới hạn bình thường (FSH: 1 - 14 IU/L, LH: 1,7 - 8,6 IU/L).

Bảng 2: Phân bố các loại vi mất đoạn AZF và mật độ tinh trùng.

Loại vi mất đoạn	Mật độ tinh trùng			
	Vô tinh	Thiểu tinh nặng	Thiểu tinh nhẹ	n (%)
AZF mất đoạn a	3	0	0	3 (1,8)
AZF mất đoạn a, b, c	3	0	0	3 (1,8)
AZF mất đoạn a, b, c, d	2	0	0	2 (1,2)
AZF mất đoạn b, c	11	1	2	14 (8,4)
AZF mất đoạn b, c, d	23	17	4	44 (26,5)
AZF mất đoạn b, d	0	1	0	1 (0,6)
AZF mất đoạn c	26	39	21	86 (51,8)
AZF mất đoạn c, d	5	2	0	7 (4,2)
AZF mất đoạn d	1	2	3	6 (3,6)
Tổng	74	62	30	166 (100)

Đột biến mất đoạn AZFc hay gặp nhất (93,98%), trong đó chủ yếu là mất đoạn AZFc đơn thuần (55,13%). BN ở nhóm có mất đoạn AZFa đều vô tinh, trong khi nhóm đột biến mất đoạn AZFb; AZFc, AZFd dẫn đến tình trạng từ vô tinh đến thiểu tinh nặng và nhẹ.



Biểu đồ 1: Kết quả thu tinh trùng để thực hiện hỗ trợ sinh sản ở BN có đột biến AZF.

Trong 166 BN nghiên cứu, 95 BN đã được thu tinh trùng bằng tự xuất tinh hoặc mTESE. 67 BN (70,53%) có tinh trùng tự thân. Trong đó, tỷ lệ xuất tinh có đủ tinh trùng là 50/95 BN, và tỷ lệ mTESE thành công là 53,13% (17/32 BN).

Bảng 3: Kết quả thu tinh trùng bằng mTESE.

Kết quả mTESE	Đột biến d	Đột biến c	Đột biến c,d	Đột biến b,d	Đột biến b,c	Đột biến b,c,d	Đột biến a	Đột biến a,b,c	Đột biến a,b,c,d	Tổng
Có tinh trùng	0	9	0	0	2	6	0	0	0	17
Không có tinh trùng	0	8	1	0	1	4	0	1	0	15
Tổng	0	17	1	0	3	10	0	1	0	32

Trong các nhóm đột biến vi mất đoạn AZF, cả 3 BN ở nhóm đột biến AZFd đơn thuần đều xuất tinh có tinh trùng. Tỷ lệ tìm được tinh trùng ở nhóm mất đoạn AZFc đơn thuần là 45/55 (81,8%). Ngược lại, các nhóm có đột biến mất đoạn AZFa đều không tìm được tinh trùng.

BÀN LUẬN

Trong số BN nghiên cứu, mất đoạn AZFc chiếm tỷ lệ cao nhất (93,98%). Kết quả này phù hợp với các báo cáo trước đây chỉ ra rằng đột biến mất đoạn AZFc thường xuyên xảy ra ở nam giới có số lượng tinh trùng thấp [5]. Đồng thời, kết quả này minh chứng cho vai trò quan trọng của vùng gen AZF trong khả năng sinh sản của nam giới. BN ở các nhóm mất đoạn AZFa đều vô tinh, trong khi nhóm đột biến mất đoạn AZFb, AZFc, AZFd có biểu hiện lâm sàng đa dạng từ vô tinh đến thiếu tinh nặng và thiếu tinh nhẹ. Điều này phù hợp với các mức độ suy giảm sinh tinh do các vi mất đoạn AZF gây ra, cụ thể, mức độ suy giảm sinh tinh lớn nhất ở

những trường hợp mất đoạn gần tâm động nhất (AZFa, sau đó là AZFb, tiếp theo là AZFc); riêng nhóm AZFd có tỷ lệ suy giảm gần như không đáng kể [6].

Kết quả thu tinh trùng để thực hiện hỗ trợ sinh sản ở BN có đột biến AZF trong nghiên cứu của chúng tôi là khả quan. 67/95 BN (70,53%) có tinh trùng tự thân (xuất tinh đủ tinh trùng hoặc mTESE đủ tinh trùng). Trong đó, tỷ lệ xuất tinh đủ tinh trùng là 50/95 (52,63%) và tỷ lệ mTESE thành công là 53,13%. Theo Golin A.P. và CS (2021), tỷ lệ thu tinh trùng bằng hai phương pháp trên tương ứng là 60,5% và 38,6% [6]. Sự khác biệt về hiệu quả của mTESE phụ thuộc vào “chất lượng” của mô tinh hoàn được lấy ra. Ngay cả

kỹ thuật mTESE cũng có thể khác nhau đáng kể giữa các trung tâm hoặc giữa các bác sĩ phẫu thuật, các chuyên viên soi tinh trùng. Quy trình càng hoàn chỉnh, cơ hội tìm thấy mô tinh hoàn “chất lượng” càng cao.

Đồng thời, vị trí xảy ra vi đứt đoạn AZF trên NST Y cũng ảnh hưởng rõ rệt đến kết quả thu tinh trùng. Cả 3 BN có AZFd đơn thuần đều xuất tinh đủ tinh trùng để thực hiện phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn; 45/55 BN (81,8%) có đột biến mất đoạn AZFc đơn thuần tìm được tinh trùng trong tinh dịch; Các BN đột biến mất đoạn AZFa đều không tìm được tinh trùng. Điều này phù hợp với sự đa dạng kiểu hình do các vi mất đoạn AZF tạo ra. Những BN có vi mất đoạn AZFd có thể bị thiếu tinh nhẹ hoặc thậm chí số lượng tinh trùng bình thường [3]. Đột biến mất đoạn AZFc làm giảm số lượng, mật độ tinh trùng và có liên quan đến một loạt các đặc điểm kiểu hình khác nhau, từ vô tinh đến thiếu tinh mức độ nhẹ đến nặng [7]. BN có vi mất đoạn AZFc này có cơ hội thu tinh trùng thành công cao so với BN có bất kỳ kiểu mất đoạn nào khác trong vùng AZF của Yq. Tỷ lệ tìm thấy tinh trùng ở những BN mất đoạn AZFc trong 32 nghiên cứu dao động 13 - 100%. Đối với nhóm có vi mất đoạn AZFa, nam giới bị mất đoạn AZFa hoàn toàn đều vô tinh và không

lấy được tinh trùng bằng bất kỳ phương pháp nào. Nguyên nhân là vi mất đoạn AZFa liên quan đến hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (SCO), không có tế bào mầm trong bất kỳ ống sinh tinh nào (SCO I) hoặc tế bào mầm hiện diện trong một số ít các ống. Những tế bào này do biệt hóa và trưởng thành không hoàn toàn của tế bào sinh tinh và tinh tử, dẫn đến sự thoái hóa của tế bào mầm trong hầu hết các ống (SCO II) [8]. Việc mất đoạn AZFb cho thấy nhiều kiểu hình thay đổi hơn. Những BN mất đoạn AZFb lớn dẫn đến không có tinh trùng, trong khi đó nếu mất một phần AZFb biểu hiện nhiều kiểu hình vô tinh, bao gồm vô tinh, thiếu tinh nhẹ và nặng, tổn thương giải phẫu bệnh thường gặp ở nhóm BN này là hội chứng sinh tinh nửa chừng [9].

KẾT LUẬN

Vi mất đoạn AZFc hay gặp nhất (93,98%) trong tổng số các loại vi mất đoạn AZF. Mật độ tinh trùng và khả năng thu tinh trùng phụ thuộc vào từng loại vi mất đoạn: BN mất đoạn AZFa đều vô tinh, trong khi nhóm đột biến mất đoạn AZFb, AZFc, AZFd có biểu hiện lâm sàng đa dạng từ vô tinh đến thiếu tinh. Tỷ lệ thu tinh trùng từ BN có đột biến AZF trong nghiên cứu là 67/95 (70,53%) và tỷ lệ mổ mTESE có tinh trùng là 17/32 (53,13%).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Vander Borgh M., Wyns C. (2018). Fertility and infertility: Definition and epidemiology. *Clin Biochem*; 62:2-10.

2. 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.

3. Genetic anomalies in patients with severe oligozoospermia and azoospermia in eastern Turkey: A prospective study - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19731213/>>, accessed: 14/04/2022.

4. Microdissection testicular sperm extraction (micro-TESE) in men with infertility due to nonobstructive azoospermia: summary of current literature - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34410586/>>, accessed: 14/04/2022.

5. Hofherr S.E., Wiktor A.E., Kipp B.R. et al. (2011). Clinical diagnostic testing for the cytogenetic and molecular causes of male infertility: The Mayo Clinic experience. *J Assist Reprod Genet*; 28(11):1091-1098.

6. The effects of Y chromosome microdeletions on in vitro fertilization outcomes, health abnormalities in offspring and recurrent pregnancy loss - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33850780/>>, accessed: 14/04/2022.

7. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7670487/>>, accessed: 14/04/2022.

8. Genetics of human male infertility - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19421675/>>, accessed: 14/04/2022.

9. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis - PubMed. <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11294825/>>, accessed: 14/04/2022.