10. **Li LX, Dai HY, Ding XP, et al.** Investigation of AZF microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. Genet Mol Res. 2015;14:15140-15147.
11. **Zhang HG, Zhang ZB, Wang RX, et al**. Male infertility in Northeast China: molecular detection of Y chromosome microdeletions in azoospermic patients with Klinefelter's syndrome. Genet Mol Res. 2013;12:4972-4980.
12. **Choe JH, Kim JW, Lee JS, Seo JT.** Routine screening for classical azoospermia factor deletions of the Y chromosome in azoospermic patients with Klinefelter syndrome. Asian J Androl. 2007;9:815-820.
13. **Simoni M, Tuttelmann F, Gromoll J, Nieschlag E**. Clinical consequences of microdeletions of the Y chromosome: the extended Munster experience. Reprod Biomed Online. 2008;16:289-303.
14. **Sciarra F, Pelloni M, Faja F, et al.** Incidence of Y chromosome microdeletions in patients with Klinefelter syndrome. J Endocrinol Invest. 2019;42:833-842.
15. **Ferlin A, Arredi B, Speltra E, et al.** Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:762-770.
16. **Patsalis PC, Skordis N, Sismani C, et al.** Identification of high frequency of Y chromosome deletions in patients with sex chromosome mosaicism and correlation with the clinical phenotype and Y-chromosome instability. Am J Med Genet A. 2005;135:145-149.
17. **Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttelmann F, European Academy of A, European Molecular Genetics Quality N.** EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013. Andrology. 2014;2:5-19.

TẦN SUẤT VÀ ĐẶC ĐIỂM MẤT ĐOẠN AZF Ở NAM GIỚI HIẾM MUỘN

Lê Đình Hiếu[1], Đặng Thị Huyền[2], Lê Phi Hùng[2], Trần Nhật Thăng[3], Lý Thái Lộc[2]

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Mất đoạn AZF (azoospermic factor) là nguyên nhân di truyền thường gặp nhất gây hiếm muộn nam. Tầm soát AZF được khuyến cáo khi giảm số lượng tinh trùng. Nghiên cứu xác định tần suất và đặc điểm mất đoạn AZF ở nam giới hiếm muộn tại BV Hùng Vương.

Đối tượng và phương pháp: 526 BN hiếm muộn nam có kết quả mất đoạn AZF, thăm khám lâm sàng, tinh dịch đồ, nội tiết tố sinh dục nam, và nhiễm sắc thể (NST) đồ được hồi cứu hồ sơ từ 5/2018 đến 5/2021. Có 4 nhóm BN: vô tinh, thiểu tinh rất nặng, nặng và vừa hay nhẹ.

[1]Bộ môn Thận-Niệu-Nam Khoa, Trường Đại Học Y Khoa Phạm Ngọc Thạch
[2]Khoa Hiếm Muộn, Bệnh viện Hùng Vương
[3]Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại Học Y Dược TP.HCM
Liên hệ tác giả: Ts. Lê Đình Hiếu.
Email: hlduro2002@yahoo.com
Ngày nhận bài: 7/8/2021
Ngày phản biện: 9/8/2021
Ngày duyệt bài: 5/9/2021

Kết quả: Tỷ lệ mất đoạn AZF là 25,9%, gồm AZFc (92,6%) và AZFbc (7,4%). Các mất đoạn AZFc đều xảy ra ở vùng mở rộng, gồm b2/b4 (18 BN, 14,3%), b2/b3 10,2% (11 BN, 8,7%) và gr/gr (97 BN, 77%); không ghi nhận b1/b3. Tỷ lệ mất đoạn AZF tăng theo mức độ giảm số lượng tinh trùng: cao nhất ở vô tinh không bế tắc (33,5%) và thiểu tinh rất nặng (32,9%), và thấp hơn ở thiểu tinh nặng (23,9%) (phép kiểm χ^2, p<0,0001). Mất đoạn AZF cũng ghi nhận ở 11,1% thiểu tinh vừa hay nhẹ. 38/396 BN (9,6%) được làm NST đồ có bất thường NST, gồm hội chứng Klinefelter (24), thể khảm 45X/46XY (1), đảo đoạn/chuyển đoạn (9), và bất thường cấu trúc NST khác (4). Tỷ lệ mất đoạn AZF ở NST đồ bình thường và bất thường là 25,9% và 26,3%. Tỷ lệ mất đoạn AZF ở vô tinh không bế tắc 46XY, hội chứng Klinefelter, chuyển đoạn/đảo đoạn NST và bất sản ODT bẩm sinh lần lượt là 34,4%, 25%, 22,2% và 11,4%. Một thể khảm 45X/46XY cũng kèm mất đoạn AZF.

Kết luận: Mất đoạn AZF khá phổ biến ở nam giới hiếm muộn do giảm số lượng tinh trùng nặng (<5 x 10^6/mL) và có thể xảy ra đồng thời với bất thường NST. Vì mất đoạn AZF cũng gặp ở 1 trên 10 BN thiểu tinh vừa hay nhẹ, cân nhắc chỉ định tầm soát AZF theo khuyến cáo và thực tế ở Việt Nam cũng như các yếu tố khác của cặp vợ chồng hiếm muộn.

Từ khoá: mất đoạn AZF, nhiễm sắc thể đồ, thiểu tinh, vô tinh, hiếm muộn nam.

SUMMARY

FREQUENCIES AND CHARACTERISTICS OF Y CHROMOSOME MICRODELETIONS IN INFERTILE MALES

Introduction: AZF (azoospermic factor) microdeletions are the most common genetic cause of male infertility. AZF microdeletion screening is recommended in case of reduced sperm counts. This study was aimed at determining the frequencies and characteristics of AZF microdeletions at Hung Vuong hospital.

Patients and Methods: 526 infertile men whose medical records contained information about physical examination, spermatogram, male sexual hormones, AZF microdeletion and karyotype were recruited between May 2018 and May 2021. Patients were categorized in 4 groups: azoospermia and very severe / severe / moderate or mild oligozoospermia.

Results: The rate of AZF microdeletions was of 25.9%, consisting of AZFc (92.6%) and AZFbc (7.4%). All AZFc microdeletions occurred in the extended region, including b2/b4 (18 patients, 14.3%), b2/b3 (11 patients, 8.7%), and gr/gr (97 patients, 77%); b1/b3 was not found. The rate of AZF microdeletions increased with the severity of sperm count reduction: higher in nonobstructive azoospermia (33.5%) and very severe oligozoospermia (32.9%), and lower in severe oligozoospermia (23.9%) (χ^2 test, p<0.0001). AZF microdeletions were also found in 11.1% of moderate or mild oligozoospermia.

38/396 patients (9.6%) who were indicated for karyotype had chromosomal disorders, including Klinefelter's syndrome (24), 45X/46XY mosaicism (1), inversion/translocation (9), and other chromosomal structural anomalies (4). The rate of AZF microdeletions among patient with and without chromosomal anomalies were similar (25.9% and 26.3%, respectively). The rates of AZF microdeletions were 34.4%, 25%, 22.2% and 11.4%, respectively, in nonobstructive azoospermia with 46XY karyotype, Klinefelter's syndrome, inversion/translocation, and congenital absence of vas deferens. One 45X/46XY mosaicism patient had AZF microdeletion.

Conclusions: AZF microdeletions are quite common in infertile men caused by severely reduced sperm counts (<5 x 10^6/mL) and could occur simultaneously with chromosomal anomalies. Since AZF microdeletions could be found in approximately one over ten oligozoospermic patients, AZF microdeletion screening should be considered in respect of global and regional recommendations, clinical practice in Vietnam and infertile couples' related factors.

Key words: AZF microdeletions, karyotype, oligozoospermia, azoospermia, male infertility.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Hiếm muộn nam là tình trạng bệnh lý phức tạp, đa yếu tố, ảnh hưởng khoảng 7% nam giới. Bất thường di truyền là nguyên nhân của 20-25% trường hợp hiếm muộn nam nặng, gây ra các rối loạn chức năng của trục nội tiết hạ đồi – tuyến yên, các bất thường về số lượng và chất lượng tinh trùng, cũng như bế tắc đường sinh dục nam.[1]

Vùng AZF (azoospermic factor) ở vị trí Yq11.23 chứa các gen có vai trò quan trọng trong quá trình sinh tinh. Các đột biến hay mất đoạn ở vùng này đã được chứng minh làm suy giảm sinh tinh, gây vô tinh hay thiểu tinh.[2] Chúng tôi khảo sát tỷ lệ và các đặc điểm mất đoạn AZF ở nam giới hiếm muộn do bất thường số lượng tinh trùng tại Bệnh viện Hùng Vương.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Đây là nghiên cứu hồi cứu và dữ liệu được thu thập từ bệnh án. Tất cả bệnh nhân (BN) có xét nghiệm mất đoạn AZF từ 5/2018 đến 5/2021 được khảo sát hồ sơ. Xét nghiệm AZF được chỉ định ở BN bị thiểu tinh và vô tinh, và thường kèm với khảo sát nhiễm sắc thể (NST) đồ. Thời điểm 5/2018 được chọn vì các xét nghiệm di truyền này được làm thường qui so với trước đó. Các bệnh án có thông tin về thăm khám lâm sàng, tinh dịch đồ và nội tiết tố sinh dục nam (Testosterone và FSH máu) được đưa vào nghiên cứu. Bệnh án khảo sát là bệnh án nam khoa và hoặc bệnh án IVF/ICSI của cặp vợ chồng, có thể là hồ sơ giấy hoặc hồ sơ điện tử. BN có thể được liên lạc qua điện thoại để bổ sung các thông tin không tìm thấy trong bệnh án.

Hầu hết tinh dịch đồ được thực hiện tại Phòng xét nghiệm, Khoa Hiếm Muộn, Bệnh viện Hùng Vương. Mẫu tinh dịch được lấy tại bệnh viện sau 2-5 ngày không xuất tinh. Hai mẫu tinh dịch cách nhau 2-4 tuần được phân tích để xác định tình trạng vô tinh hoặc thiểu tinh nặng. Định lượng nồng độ Testosterone, Estradiol, FSH, LH và Prolactin ở lần thăm khám đầu tiên, trên mẫu máu ngoại vi thu thập từ 7 đến 12h sáng và bụng đói. Suy sinh dục nam được xác nhận khi nồng độ Testosterone máu toàn phần <3 ng/mL.

Khảo sát mất đoạn AZF được tiến hành nhờ khuyếch đại các đoạn mồi STS (sequence-tagged sites) chuyên biệt ở các vùng AZFa (Sy84, Sy86, Sy82, Sy83, Sy1065, Sy88), AZFb (Sy127, Sy134, Sy105, Sy121, Sy1192, Sy153), và AZFc (Sy254, Sy255, Sy1191, Sy1291, Sy160), với chứng là các gen SRY và ZFY. Phân loại mất đoạn dựa trên hướng dẫn của EAA/EMQN (European Academy of Andrology/European Molecular Genetics Quality Network) và Devyser AZF Extension kit (Devyser AB, Hagersten,

Sweden). Các kỹ thuật PCR (polymerase chain reaction) và giải trình tự được thực hiện lần lượt trên các máy PCR-9700 và 3130/3130xl Genetic Analyzer của hãng Applied Biosystems (Hoa Kỳ), tại Công ty Cổ Phần Dịch vụ Phân tích Di truyền Gentis - TPHCM. Nhiễm sắc thể đồ được thực hiện bằng kỹ thuật nuôi cấy tế bào lympho ở máu ngoại vi và nhuộm băng G tại Khoa Di Truyền, Bệnh viện Hùng Vương.

Khi phân tích số liệu, BN được phân thành 4 nhóm theo bất thường số lượng tinh trùng: vô tinh, thiểu tinh rất nặng (<1 $x10^6$/mL), nặng (1 - <5 $x10^6$/mL), và vừa hay nhẹ (5≤ và <15 $x10^6$/mL). Dựa trên thăm khám lâm sàng, tinh dịch đồ, nội tiết tố sinh dục nam và NST đồ, BN được phân thành 5 nhóm nguyên nhân hiếm muộn: vô tinh không bế tắc 46XY, hội chứng Klinefelter, thể khảm 45X/46XY, chuyển đoạn và đảo đoạn NST, và bất sản ống dẫn tinh (ODT) bẩm sinh. Tỷ lệ mất đoạn AZF được khảo sát ở từng nhóm nêu trên.

Dữ liệu được xử lý bằng phần mềm thống kê SPSS 20. Biến số định lượng trình bày dưới dạng số trung bình, độ lệch chuẩn, và biên độ (giá trị tối thiểu và tối đa); biến số định tính dưới dạng tần số và tỷ lệ %. Các phép kiểm định thống kê χ^2 và Fisher's exact để so sánh tỷ lệ %; T test và One-way Anova test để so sánh số trung bình với ngưỡng ý nghĩa thống kê p <0.05. Dữ liệu được mã hoá và không thông qua Uỷ ban Y đức bệnh viện vì là nghiên cứu hồi cứu.

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ 5/2018 đến 5/2021, 526/546 BN có kết quả AZF và thoả tiêu chuẩn chọn mẫu được đưa vào nghiên cứu. Hai mươi BN không đưa vào nghiên cứu có kết quả AZF âm tính, là BN ở phòng khám tư của các bác sĩ làm việc tại Bệnh viện Hùng Vương, do đó không có hồ sơ lưu. Một số BN không thể liên lạc qua điện thoại hoặc không cung cấp thông tin dù đồng ý qua điện thoại.

Mất đoạn AZF xảy ra ở 136 BN (25,9%). AZFc thường gặp nhất (126 BN, 92,6%), tiếp theo là AZFbc (10 BN, 7,4%). Không ghi nhận AZFa, AZFb hay các mất đoạn kết hợp khác. Các mất đoạn AZFc đều xảy ra ở vùng mở rộng, gồm b2/b4 (18 BN, 14,3%), b2/b3 (11 BN, 8,7%) và gr/gr (97 BN, 77%); không ghi nhận b1/b3.

Biểu hiện kiểu hình trên tinh dịch đồ của các trường hợp mất đoạn AZF rất đa dạng. AZFbc gây vô tinh ở tất cả BN. b2/b4 đa số gây vô tinh 61,1% (11 BN); thiểu tinh chiếm 38,9% (7 BN). gr/gr đa số gây thiểu tinh 56,7% (55 BN); vô tinh chiếm 43,3% (42 BN, trong đó 4 BN gr/gr kèm bất sản ODT bẩm sinh). Đặc biệt, b2/b3 gây vô tinh ở đa số trường hợp 63,6% (7 BN, trong đó 1 BN b2/b3 kèm bất sản ODT bẩm sinh); thiểu tinh chiếm 36,4% (4 BN).

Vô tinh bế tắc được chẩn đoán ở 64 BN (12,2%), gồm 44 trường hợp bất sản ODT bẩm sinh (68,8%) và 20 trường hợp bế tắc đường sinh dục nam (31,2%; liên quan nhiễm trùng, triệt sản, hoặc không rõ nguyên nhân). Vô tinh không bế tắc gặp ở 194 BN (36,9%). Số BN thiểu tinh rất nặng, nặng và vừa hay nhẹ lần lượt là 85 BN (16,2%), 138 BN (26,2%) và 45 BN (8,6%). Tỷ lệ mất đoạn AZF cao nhất ở nhóm vô tinh không bế tắc (65 BN, 33,5%) và thiểu tinh rất nặng (28 BN, 32,9%), và thấp hơn ở nhóm thiểu tinh nặng (33 BN, 23,9%) và vừa hay nhẹ (5 BN, 11,1%). Khác biệt tỷ lệ này có ý nghĩa thống kê (χ^2, p<0,0001). Năm BN vô tinh bế tắc có mất đoạn AZF đều là bất sản ODT bẩm sinh.

NST đồ được thực hiện ở 396/526 BN, trong đó 38 BN (9,6%) có bất thường về số lượng hoặc cấu trúc NST, bao gồm hội chứng Klinefelter (24 BN), thể khảm 45X/46XY (1 BN), đảo đoạn (7 BN), chuyển đoạn (2 BN), và các bất thường cấu trúc NST khác (4 BN). Tỷ lệ mất đoạn AZF ở BN có NST đồ bình thường và bất thường lần lượt là 25,9% (93 BN) và 26,3% (10 BN). Mười BN có bất thường NST đồ kết hợp với mất đoạn AZF gồm hội chứng Klinefelter và gr/gr (5 BN), hội chứng Klinefelter và b2/b4 (1 BN), thể khảm 45X/46XY và AZFbc (1 BN), đảo đoạn và gr/gr (2 BN), và 46X, der(Y) và AZFbc (1 BN).

Tỷ lệ bất thường NST cũng khác biệt có ý nghĩa thống kê (Fisher's Exact, p<0,0001) giữa các nhóm BN theo số lượng tinh trùng. Các tỷ lệ này lần lượt là 18,1% (29/160 BN), 5,9% (4/68 BN), 4,7% (4/85 BN), và 0% (0/25 BN) ở vô tinh không bế tắc, thiểu tinh rất nặng, nặng, và vừa hay nhẹ, và là 1,7% (1/58) ở vô tinh bế tắc.

Tỷ lệ mất đoạn AZF cao nhất ở BN vô tinh không bế tắc với NST đồ bình thường (45/131 BN hay 34,4%), kế đến là hội chứng Klinefelter (6/24 BN hay 25%), chuyển đoạn và đảo đoạn NST (2/9 BN hay 22,2%) và bất sản ODT bẩm sinh (5/44 BN hay 11,4%). Một trường hợp thể khảm 45X/46XY cũng kèm mất đoạn AZF.

Vô tinh không bế tắc có nồng độ Testosterone thấp nhất và thấp hơn có ý nghĩa thống kê (One-way Anova và Post-hoc test, p<0,01) so với các nhóm khác khi phân tích theo số lượng tinh trùng. Không có khác biệt về nồng độ Testosterone giữa các nhóm khi loại trừ vô tinh không bế tắc (**Bảng 1**). Tỷ lệ suy sinh dục nam cao nhất ở nhóm vô tinh không bế tắc (38,7%) và gần gấp đôi các nhóm khác (18,8%, 24,6%, 22,2% và 20,3% lần lượt ở thiểu tinh rất nặng, nặng, vừa hay nhẹ và vô tinh bế tắc) (χ^2 test, p<0,001). Tỷ lệ này tính chung ở 526 BN là 28,1% (148 BN).

Nồng độ FSH ở nhóm vô tinh không bế tắc là cao nhất và cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,0001) so với các nhóm khác. Nồng độ FSH cũng tăng cao ở BN thiểu tinh rất nặng và cao hơn các nhóm khác có ý nghĩa thống kê (p<0,01), trừ vô tinh không bế tắc. Không có khác biệt về nồng độ FSH giữa vô tinh bế tắc, thiểu tinh nặng và vừa hay nhẹ (p>0,05) (**Bảng 1**). Nồng độ LH ở nhóm vô tinh không bế tắc cũng cao nhất và cao hơn có ý nghĩa thống kê (p<0,0001) so với các nhóm khác. Nồng độ LH ở BN thiểu tinh rất nặng không khác biệt so với thiểu tinh nặng, vừa hay nhẹ, trừ vô tinh bế tắc và vô tinh không bế tắc (p>0,05)

Bảng 1. Nồng độ nội tiết tố sinh dục nam theo số lượng tinh trùng.

Mật độ tinh trùng	**Testosterone** (ng/mL)	**FSH** (IU/L)	**LH** (IU/L)
Vô tinh bế tắc	n=64 4,91 ± 1,99 [1,99 - 11,38]	n=64 4,41 ± 1,93 [1,33 - 10,2]	n=63 4,59 ± 1,90 [1,59 - 9,82]
Vô tinh không bế tắc	n=194 3,46 ± 1,68 [0,03 - 9,57]	n=194 22,62 ± 15,96 [0.15 - 91,40]	n=193 12,09 ± 7,92 [0,10 - 39,20]

Thiểu tinh rất nặng	n=85 4,74 ± 1,96 [1,31 - 12,3]	n=85 12,15 ± 9,33 [1,70 - 40,85]	n=83 7,62 ± 3,68 [2,04 - 20,89]
Thiểu tinh nặng	n=138 4,14 ± 1,60 [0,35 - 11]	n=138 6,52 ± 4,77 [1,14 - 48,55]	n=132 6,18 ± 3,53 [2,08 - 33,47]
Thiểu tinh vừa hay nhẹ	n=45 4,50 ± 1,84 [1,73 - 10,40]	n=45 6,81 ± 4,98 [1,97 - 32,80]	n=45 6,28 ± 4,48 [2,58 - 28,90]

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ mất đoạn AZF là 25,9%. Tỷ lệ này tính chung trên toàn thế giới là 1/4000 nam giới và 1/12 nam giới hiếm muộn, và khác biệt rất nhiều giữa các vùng địa lý. Ở Châu Á, tỷ lệ này là 8-9%, trong đó cao nhất ở Đông Á và Đông Nam Á, phản ánh những khác biệt về quần thể nghiên cứu, cỡ mẫu, phương pháp thực hiện, ảnh hưởng của chủng tộc hay sắc tộc và cơ sở di truyền NST Y (haplogroup) lên xu hướng bị mất đoạn AZF.[2]

Hầu hết mất đoạn AZF trong nghiên cứu này xảy ra ở vùng AZFc, tiếp theo là AZFbc, phù hợp với các nghiên cứu trong y văn. Theo đó, AZFc là hình thức mất đoạn thường gặp nhất, tiếp theo là AZFa, AZFb và các hình thức mất đoạn phối hợp (AZFbc, AZFab, AZFac hay AZFabc). Tuy nhiên, tần suất của các kiểu mất đoạn này cũng khác nhau giữa các nghiên cứu.[2]

Mất đoạn AZF gặp chủ yếu ở nam giới hiếm muộn và được xem là nguyên nhân gây vô tinh hay thiểu tinh. Tuy nhiên, mức độ bất thường số lượng tinh trùng tuỳ thuộc vào hình thức mất đoạn (vị trí và kích thước đoạn bị mất). Đối với mất đoạn AZFc, 50% BN biểu hiện vô tinh không bế tắc và 50% thiểu tinh.[3] Các mất đoạn AZFc thường chỉ làm giảm số bản sao của các họ gen liên quan đến sinh tinh, do đó, biểu hiện lâm sàng thường là thiểu tinh, mặc dù vô tinh cũng có thể gặp.[2] Trong nghiên cứu này, mất đoạn b2/b4 đa số gây vô tinh, trong khi mất đoạn gr/gr đa số gây thiểu tinh. Cá biệt, b2/b3 lại biểu hiện vô tinh ở đa số trường hợp. Các nghiên cứu về mối liên hệ giữa mất đoạn b2/b3 và hiếm muộn nam cho kết quả khác nhau: không tương quan ở các nghiên cứu từ Hà Lan, Úc và Hoa Kỳ, nhưng tương quan ở các nghiên cứu từ Chi Lê, Mông Cổ và Trung Quốc và ở một số sắc tộc.[2]

Các nghiên cứu loạt trường hợp, tiến cứu ghi nhận giảm dần số lượng và chất lượng tinh trùng theo thời gian ở một số BN bị mất đoạn AZFc. Chúng tôi cũng ghi nhận thực tế lâm sàng này. Do đó, tất cả BN mất đoạn AZFc cần được trữ đông tinh trùng nếu có tinh trùng trong tinh dịch.[2]

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ mất đoạn AZF tăng theo mức độ bất thường số lượng tinh trùng: cao nhất ở BN vô tinh không bế tắc và thiểu tinh rất nặng, và thấp hơn ở BN thiểu tinh nặng. Hội Niệu Khoa Hoa Kỳ (AUA, phiên bản 2010 và 2020)[4], Hội Niệu Khoa Châu Âu (EAU, phiên bản 2012 và 2019)[5], Hội Nam Khoa Châu Âu (EAA, phiên bản 2013)[6], và Hội Y Học Sinh Sản Hoa Kỳ (ASRM, phiên bản 2015 và 2020)[7] đều khuyến cáo tầm soát AZF ở BN vô tinh không bế tắc và thiểu tinh rất nặng hay nặng (0< và <5 x 10^6/mL), dựa trên cơ sở tỷ lệ mất

đoạn AZF ở các trường hợp trên lần lượt là 8-12% và 3-7% so với chỉ 0,7% nếu >5 x 10^6/mL. Tuy nhiên, một phân tích gộp gần đây (năm 2019) cho thấy ở BN thiểu tinh, mất đoạn AZF chủ yếu tìm thấy ở BN thiểu tinh rất nặng (<1 x 10^6/mL). Phân tích gộp này gồm 18 nghiên cứu thực hiện tại Châu Âu và Bắc Mỹ, trên 10800 nam giới hiếm muộn, nhận thấy tỷ lệ mất đoạn AZF là 5% (KTC 95% = 3.6–6.8) đối với thiểu tinh rất nặng, 0,8% (KTC 95% = 0.5–1.3) thiểu tinh nặng và 0,5% (KTC 95% = 0.2–0.9%) thiểu tinh vừa hay nhẹ.[8] Như vậy, tỷ lệ mất đoạn AZF ở BN thiểu tinh nặng trong phân tích gộp này ít hơn nhiều so với các ước tính trước đây và tương tự với ngưỡng >5 x 10^6/mL mà tầm soát mất đoạn AZF không được khuyến cáo. Một nghiên cứu đơn trung tâm tại Ý, trên 372 nam giới hiếm muộn vừa công bố năm nay cho thấy mất đoạn AZF chỉ gặp ở BN với mật độ tinh trùng <2 x 10^6/mL.[9] Lưu ý các khuyến cáo và nghiên cứu nói trên tiến hành trên người da trắng ở Châu Âu và Bắc Mỹ, nơi có tỷ lệ mất đoạn AZF thấp hơn nhiều so với Châu Á. Đặc biệt, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy khoảng 10% BN thiểu tinh vừa hay nhẹ cũng bị mất đoạn AZF. Dù cần thêm chứng cứ từ các nghiên cứu tương tự, nghiên cứu này gợi ý ngưỡng tầm soát AZF ở Việt Nam và Châu Á (Đông Nam Á) có thể khác với các nước phương Tây.

Tỷ lệ bất thường NST tính chung trong nghiên cứu này là 9,6%. Tỷ lệ này ở các nghiên cứu khác dao động từ 3% đến 19%, và cao hơn 10 lần so với dân số chung (0,4-0,6%).[3] Chúng tôi cũng thấy tỷ lệ này tăng theo mức độ bất thường số lượng tinh trùng: cao nhất ở BN vô tinh không bế tắc (18,1%), thấp hơn ở BN thiểu tinh rất nặng và nặng (lần lượt là 5,9% và 4,7%), và không gặp ở BN thiểu tinh vừa hay nhẹ. Hội Niệu Khoa Hoa Kỳ (AUA, phiên bản 2010 và 2020)[4] và Hội Niệu Khoa Châu Âu (EAU, phiên bản 2019)[5] khuyến cáo thực hiện NST đồ khi mật độ tinh trùng <5 x 10^6/mL và <10 x 10^6/mL. Ở bệnh viện Hùng Vương, khảo sát NST đồ được thực hiện đồng thời với phân tích mất đoạn AZF ở BN có chỉ định tầm soát AZF. Hiện tại, ngoài mật độ tinh trùng, không có bất kỳ chỉ số đáng tin cậy nào khác giúp tiên đoán bất thường NST.[3]

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ mất đoạn AZF ở BN có NST đồ bình thường và bất thường là tương tự nhau (25,9% và 26,3%); và mất đoạn AZF có thể xảy đồng thời với bất thường NST (tỷ lệ cao nhất ở BN vô tinh không bế tắc với NST đồ bình thường (34,4%), kế đến là BN với hội chứng Klinefelter (25%), và đảo đoạn và chuyển đoạn NST (22,2%)).

Tỷ lệ bị hội chứng Klinefelter ở BN có bất thường NST giới tính là 10-38,5%.[10] Các nghiên cứu trước đây không ghi nhận mất đoạn AZF ở hội chứng này, có thể liên quan đến cỡ mẫu và số lượng hạn chế các đoạn mồi STS chuyên biệt cho vùng AZF. Vì thế có ý kiến cho rằng phân tích NST đồ trước khi phân tích mất đoạn AZF có thể giúp tiên đoán sự cần thiết khảo sát AZF, [11] thậm chí không cần tầm soát AZF ở BN Klinefelter.[12] Tuy nhiên, gần đây ngày càng nhiều báo cáo ghi nhận các mất đoạn AZF ở BN Klinefelter. 25% BN Klinefelter trong nghiên cứu này có mất đoạn AZF, gồm 5 mất đoạn gr/gr và 1 mất đoạn b2/b4. Li và cs. báo cáo tỷ lệ mất đoạn gr/gr và b2/b3 ở BN Klinefelter vô tinh và nhóm chứng với tinh dịch đồ bình thường không khác biệt, và do đó các mất đoạn bán phần này không phải là yếu tố bệnh sinh của hội chứng Klinefelter hay có liên quan với biểu hiện vô tinh trong

hội chứng Klinefelter.[10, 12] BN Klinefelter có thể bị mất đoạn AZF, và tầm soát các mất đoạn này có thể cần thiết cho chẩn đoán, đặc biệt ở BN mong muốn làm các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.[10]

FSH, LH và Testosterone là các nội tiết tố sinh dục quan trọng ở nam giới hiếm muộn, cần được khảo sát để làm sáng tỏ nguyên nhân hiếm muộn. Nghiên cứu này cho thấy có sự khác biệt về nồng độ Tesosterone và FSH giữa vô tinh không bế tắc và thiểu tinh rất nặng so với các nhóm khác khi phân tích theo số lượng tinh trùng. Tuy nhiên, trị số của các hormone này không có giá trị tiên lượng khả năng sinh tinh vì có khoảng biên độ rộng và trùng lắp giữa các nhóm.[9]

Hạn chế của nghiên cứu này là chưa đánh giá thể tích tinh hoàn ở các nhóm và không so sánh giữa các hình thức mất đoạn AZF. Lý do vì thể tích tinh hoàn được đánh giá chủ quan qua thăm khám lâm sàng và không được ghi nhận đầy đủ trong bệnh án; hình thức mất đoạn hầu hết là AZFc và số trường hợp ở các phân nhóm ít, không có ý nghĩa thống kê. Ở một số trường hợp, mất đoạn chỉ được tầm soát ở mức tối thiểu (6 đoạn mồi chuyên biệt STS cho các vùng AZFa, AZFb, và AZFc), do đó có thể bị bỏ sót. Dù xét nghiệm di truyền có thể giúp chẩn đoán nguyên nhân ở 20-25% nam giới hiếm muộn,[1] 25% BN (130/526 BN) trong nghiên cứu này không được khảo sát NST đồ. Xét nghiệm nội tiết sinh dục nam, dù quan trọng trong chẩn đoán nguyên nhân hiếm muộn, chưa được thực hiện một cách nhất quán: Testosterone và FSH được định lượng ở tất cả BN trong khi LH, và đặc biệt Estradiol và Prolactin có thể không được chỉ định.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này tiến hành trên một số lượng lớn BN với nhiều dữ liệu được thu thập, gồm số lượng tinh trùng, nội tiết tố sinh dục nam, mất đoạn AZF và bất thường NST, cho thấy mất đoạn AZF khá phổ biến ở nam giới hiếm muộn do giảm số lượng tinh trùng nặng ($<5 \times 10^6$/mL) và có thể xảy ra đồng thời với các bất thường NST. Vì mất đoạn AZF cũng gặp ở 1 trên 10 BN thiểu tinh vừa hay nhẹ trong nghiên cứu này, cần cân nhắc chỉ định tầm soát AZF theo khuyến cáo và thực tế ở Việt Nam cũng như các yếu tố khác của cặp vợ chồng hiếm muộn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Krausz C, Cioppi F, Riera-Escamilla A.** Testing for genetic contributions to infertility: potential clinical impact. Expert Rev Mol Diagn. 2018;18:331-346.
2. **Colaco S, Modi D.** Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16:14.
3. **Liu JL, Pena V, Fletcher SA, Kohn TP.** Genetic testing in male infertility - reassessing screening thresholds. Curr Opin Urol. 2020;30:317-323.
4. **Schlegel PN, Sigman M, Collura B, et al.** Diagnosis and Treatment of Infertility in Men: AUA/ASRM Guideline Part I. J Urol. 2021;205:36-43.
5. **Jungwirth A, Diemer T, Kopa Z, et al.** EAU Guideline: Male Infertility. https://uroweb.org/guideline/male-infertility/#1. 2019.
6. **Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tuttelmann F, European Academy of A, European Molecular Genetics Quality N.** EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal