

# NHẬN XÉT MỘT SỐ ĐẶC ĐIỂM TINH DỊCH ĐỒ VÀ NHIỄM SẮC THỂ CỦA BỆNH NHÂN VÔ SINH NAM CÓ MẤT ĐOẠN AZFc ĐƠN THUẦN HOẶC PHỐI HỢP TẠI BỆNH VIỆN NAM HỌC VÀ HIẾM MUỘN HÀ NỘI

Trịnh Văn Tam<sup>1</sup>, Đinh Hữu Việt<sup>1</sup>, Phạm Thị Mỹ Hạnh<sup>1</sup>,  
Nguyễn Trọng Hoàng Hiệp<sup>1</sup>, Phạm Minh Ngọc<sup>1</sup>,  
Hoàng Văn Ái<sup>2</sup>, Phạm Đức Minh<sup>2</sup>, Nguyễn Ngọc Nhất<sup>2</sup>,  
Lê Thị Thu Hiền<sup>1</sup>, Trịnh Thế Sơn<sup>2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Khảo sát một số đặc điểm tinh dịch đồ, nhiễm sắc thể và xu hướng điều trị của nhóm bệnh nhân vô sinh có vi mất đoạn AZFc đơn thuần hoặc phối hợp. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang được tiến hành trên 144 nam giới vô sinh, thiếu tinh hoặc vô tinh, đã được xác định có vi mất đoạn AZFc đơn thuần hoặc phối hợp tại bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 6 năm 2021. **Kết quả:** Đột biến vi mất đoạn AZFc đơn thuần thường gặp nhất với tỷ lệ 54,17%. 24,31% bệnh nhân mất đoạn AZF có đi kèm bất thường nhiễm sắc thể. Đột biến vi mất đoạn AZFc đi kèm mất đoạn AZFa cho kết quả tinh dịch đồ Azoo là 100%. 40,97% bệnh nhân được chẩn đoán mất đoạn AZF chưa tiến hành hỗ trợ sinh sản. Đột biến vi mất đoạn AZFc vùng cơ bản có kiểu hình tinh dịch đồ chủ yếu là thiếu tinh nặng. **Kết luận:** Mất đoạn AZFc đơn thuần cho kết quả tinh dịch đồ khả quan nhất, trầm trọng nhất là mất đoạn AZFc đi kèm mất đoạn AZFa, tỷ lệ tinh dịch đồ Azoo là 100%. 24,31% bệnh nhân mất đoạn AZF có đi kèm bất thường nhiễm sắc thể. Các bệnh nhân được chẩn đoán mất đoạn AZF chủ yếu chưa can thiệp hỗ trợ sinh sản (40,97%).

**Từ khóa:** Vô tinh, nhiễm sắc thể, AZF, thiếu tinh.

## SUMMARY

### SOME SEMINAL CHARACTERISTICS, KAROTYPE AND THE TREATMENT OPTIONS IN INFERTILE MEN WITH ISOLATED AND COMBINED AZFc MICRODELETIONS

**Objectives:** To investigate some seminal characteristics, karotype and the treatment options in infertile men with isolated and combined AZFc microdeletions. **Material and method:** A retrospective, cross-sectional study method in 144 Vietnamese men with isolated and combined AZFc microdeletions in patients with oligospermia or azoospermia at Hanoi Hospital of Andrology and Infertility from December 2016 to June 2021. **Result:** Isolated AZFc microdeletions accounts for the majority

(54.17%) of AZFc microdeletions. 24.31% of patients with AZF microdeletions were accompanied by chromosomal abnormalities. Deletion of AZFa with AZFc resulted in 100% azoospermia. 40.97% of patients with AZF microdeletions have not been performed assisted reproduction. Most deletion basis zones of AZFc resulted in severe oligospermia. **Conclusion:** The semen analysis of patients with isolated AZFc microdeletions was the best, deletion of AZFa with AZFc resulted in 100% azoospermia. 24.31% of patients with AZF microdeletions were accompanied by chromosomal abnormalities. 40.97% of patients with AZF microdeletions have not been performed assisted reproduction.

**Keyword:** Azoospermia, karotype, AZF, oligospermia.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh ảnh hưởng đến khoảng 15% các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản, với khoảng một nửa số trường hợp liên quan đến vô sinh do yếu tố nam giới [1]. Các bất thường nhiễm sắc thể Y và mối liên hệ của chúng với Azoospermia lần đầu tiên được phát hiện vào năm 1976 bởi Tiepolo và Zuffardi [2]. Việc xét nghiệm sàng lọc đánh giá mất đoạn vùng AZF của nhiễm sắc thể Y có giá trị tiên lượng và được khuyến cáo ở những bệnh nhân có tinh dịch đồ Azoospermia và Oligospermia.

Sự biến đổi kiểu hình do các vi mất đoạn AZF là khác nhau. Mất đoạn AZFc là mất đoạn hay gặp nhất ở quần thể nam giới nói chung và Ấn Độ nói riêng [3]. Việc loại bỏ vùng 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 [4].

Tỷ lệ nam giới bị vô sinh được chẩn đoán là vô tinh và thiếu tinh nặng lần lượt là khoảng 38% và 23%. Hơn nữa, khoảng 10% đến 15% các trường hợp vô tinh vô căn và thiếu tinh nặng có các vi mất đoạn trong vùng AZF là yếu tố căn nguyên [5]. Những bất thường về nhiễm sắc thể cũng có thể gây vô sinh nam. Trọng dân số nam nói chung, tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể dao động từ 0,7% đến 1,0%, trong khi tỷ lệ này là khoảng 10,6% ở nam giới azoospermic và oligozoospermic [6].

<sup>1</sup>BV Nam Học và Hiếm muộn HN.

<sup>2</sup>Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Văn Tam

Email: Tamtv@afhanoi.com

Ngày nhận bài: 30/4/2022

Ngày phản biện khoa học: 20/5/2022

Ngày duyệt bài: 10/6/2022

Vi mất đoạn của nhiễm sắc thể Y và các bất thường nhiễm sắc thể khác nhau có thể gây vô sinh nam; do đó nên sàng lọc di truyền cho những người đàn ông hiếm muộn. Các báo cáo liên quan đến tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể và vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y trong dân số Việt Nam là rất hiếm. Mục đích của nghiên cứu này là để xác định đặc điểm các dạng vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y ở nam giới Việt Nam vô sinh và sự liên quan của các dạng vi mất đoạn AZFc với các đặc điểm nhiễm sắc thể, tinh dịch đồ. Ngoài ra, nghiên cứu cũng nhằm mục đích đánh giá liệu sự hiện diện của vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y có ảnh hưởng đến kết quả lấy tinh trùng nhằm hỗ trợ sinh sản (IVF/ICSI) hay không.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng nghiên cứu.** Nghiên cứu hồi cứu được tiến hành trên 144 nam giới Việt Nam được chẩn đoán có mất đoạn AZFc đơn thuần hoặc phối hợp tại bệnh viện Nam học và Hiếm muộn Hà Nội từ tháng 12 năm 2016 đến tháng 6 năm 2021.

**2.2. Phương pháp nghiên cứu:** Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

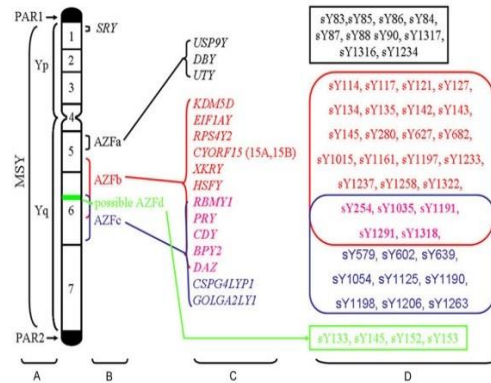
**2.2.1. Phân tích tinh dịch.** Phân tích tinh dịch được thực hiện ở tất cả các bệnh nhân nam giới hiếm muộn theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới 2010. Tinh dịch được thu thập tại phòng thí nghiệm sau 3 đến 5 ngày kiêng quan hệ tình dục và các mẫu tinh dịch được đánh giá về mật độ, tổng số lượng, phần trăm khả năng di chuyển của tinh trùng và phần trăm hình dạng tinh trùng bình thường. Cần ít nhất hai phân tích tinh dịch bất thường trong ít nhất hai lần xuất tinh trước khi chẩn đoán thiếu tinh và vô tinh được xác minh bằng phân tích sau khi ly tâm (1500 vòng / phút, 10 phút). Thiếu tinh nặng được xác định khi tinh dịch đồ với mật độ <5 triệu tinh trùng/ml. Thiếu tinh nhẹ được định nghĩa khi mật độ tinh trùng từ 5 triệu – 15 triệu tinh trùng/ml tinh trùng.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**Bảng 1.** Kết quả tinh dịch đồ ở BN có tổn thương AZFc đơn thuần và phối hợp

Đặc điểm mất đoạn AZF	Kết quả tinh dịch đồ			Tổng số	
	Azoospermia (%)	Thiếu tinh nặng (%)	Thiếu tinh nhẹ (%)	Số BN	%
AZFc	21	15	42	78	54,17
AZFc, AZFb	10	0	3	13	9,03
AZFc, AZFa, AZFb	3	0	0	3	2,08
AZFc, AZFd	7	0	0	7	4,86
AZFc, AZFb, AZFd	21	4	16	41	28,47
AZFc, AZFa, AZFb, AZFd	2	0	0	2	1,39
<b>Tổng</b>	<b>64</b>	<b>19</b>	<b>61</b>	<b>144</b>	<b>100</b>

**2.2.2. Các vi mất đoạn của nhiễm sắc thể Y.** DNA bộ gen được chiết xuất từ máu ngoại vi của mỗi bệnh nhân và 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.



**Hình 1.** Vị trí các đoạn AZF trên NST Y, liên quan đến các gen và các điểm đánh dấu STS.

Phần A: PAR1 và PAR2 là vùng đầu mút, Yp là nhánh ngắn, Yq là nhánh dài, MSY (male specific region) là vùng đặc biệt của nam giới. Phần B: các vị trí của các đoạn AZFa, AZFb, AZFc và AZFd. Phần C: các gen tương ứng trên các vùng AZFa, AZFb, AZFc, vùng chồng lẩn của AZFb và AZFc. Phần D: Tương ứng là các điểm đánh dấu STS từng vùng AZFa, AZFb, AZFc, AZFd và vùng chồng lẩn AZFb và AZFc.<sup>34</sup>

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.

**2.2.3. Nhiễm sắc thể đồ.** Các mẫu máu ngoại vi được thu thập từ mỗi bệnh nhân trong các ống natri heparin để làm nhiễm sắc thể đồ.

**Nhận xét:** Mất đoạn AZFc đơn thuần chiếm tỷ lệ lớn nhất với 54,17%. Mất đoạn AZFc có đi kèm mất đoạn AZFa cho kết quả tinh dịch đồ Azoo 100%. Mất đoạn AZFc đơn thuần cũng cho tiên lượng tinh dịch đồ tốt nhất, với 57/78 bệnh nhân có tinh trùng.

**Bảng 2.** Liên quan giữa mất đoạn AZFc đơn thuần và phối hợp với nhiễm sắc thể đồ.

Kết quả NST		Đặc điểm mất đoạn AZF						Tổng	
		AZFc	AZFc, AZFb	AZFc, AZFa, AZFb	AZFc, AZFd	AZFc, AZFb, AZFd	AZFc, AZFa, AZFb, AZFd	Số BN	%
Bất thường NST giới tính	46, XX hoặc X del Y	0	0	0	1	1	0	2	1,39
	46, XY, Yqh +/- hoặc khảm 46, XY và 45, X	3	2	1	2	4	0	12	8,33
	47, XXY - Klinefelter	3	1	0	0	1	0	5	3,47
	47, XYY	0	0	0	0	1	0	1	0,69
Bất thường NST thường		10	3	0	0	2	0	15	10,42
Bình thường		62	7	2	4	32	2	109	75,69
<b>Tổng</b>		<b>78</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>41</b>	<b>2</b>	<b>144</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** 24,31% bệnh nhân mất đoạn AZF có bất thường nhiễm sắc thể, trong đó 10,42% là bất thường nhiễm sắc thể thường và 13,89% là bất thường liên quan nhiễm sắc thể giới tính. Mất đoạn AZFc đi kèm mất đoạn AZFa, AZFb, AZFd cho kết quả nhiễm sắc thể bình thường là 100%. Trong số các bất thường nhiễm sắc thể giới tính thì bất thường dạng 46, XY, Yqh +/- hoặc khảm 46, XY và 45, X là thường gặp nhất (40%).

**Bảng 3.** Xu hướng hỗ trợ sinh sản đối với từng loại mất đoạn

Phương pháp thụ tinh trùng	Đặc điểm mất đoạn						Tổng	
	AZFc	AZFc, AZFb	AZFc, AZFa, AZFb	AZFc, AZFd	AZFc, AZFb, AZFd	AZFc, AZFa, AZFb, AZFd	Số BN	%
Xuất tươi	34	2	0	2	7	0	45	31,25
Không/chưa làm HTSS	27	5	1	4	21	1	59	40,97
TESE âm	7	1	1	1	3	0	13	9,03
TESE dương, đủ tinh trùng	7	2	0	0	5	0	14	9,72
TESE dương, không đủ tinh trùng, xin NHTT	1	0	0	0	1	0	2	1,39
Xin NHTT	2	3	1	0	4	1	11	7,64
<b>Tổng</b>	<b>78</b>	<b>13</b>	<b>3</b>	<b>7</b>	<b>41</b>	<b>2</b>	<b>144</b>	<b>100</b>

**Nhận xét:** Các bệnh nhân được chẩn đoán mất đoạn AZF phần lớn vẫn chưa tham gia quá trình điều trị (40,97%), tiếp đó là nhóm xuất tinh tự nhiên đủ tinh trùng làm hỗ trợ sinh sản (31,2%) và ít nhất là nhóm phẫu thuật có tinh trùng nhưng không đủ làm hỗ trợ sinh sản (1,39%). Nhóm mất đoạn AZFc đơn thuần có tỷ lệ xuất tươi đủ để làm hỗ trợ sinh sản cao nhất (43,59%).

**Bảng 4.** Đặc điểm tinh dịch đồ ở nhóm bệnh nhân mất đoạn AZFc

	Mất đoạn cơ bản	Mất đoạn mở rộng
Azoospermia	4 (11,43%)	17 (39,53%)
Thiếu tinh nặng	29 (82,86%)	16 (37,21%)
Thiếu tinh nhẹ	2 (5,71%)	10 (23,26%)
<b>Tổng</b>	<b>35</b>	<b>43</b>

**Nhận xét:** Tỷ lệ bệnh nhân mất đoạn cơ bản và mất đoạn mở rộng là tương đồng nhau. Ở nhóm bệnh nhân có mất đoạn cơ bản AZFc, kết quả tinh dịch đồ phổ biến là tình trạng thiếu năng tinh trùng nặng, chiếm 82,86%. Ở nhóm

bệnh nhân mất đoạn vùng mở rộng, tỷ lệ Azoo thiếu tinh nặng và thiếu tinh nhẹ gần tương đồng nhau.

#### IV. BÀN LUẬN

Sự mất đoạn AZF của nhiễm sắc thể Y đã được chứng minh là nguyên nhân phổ biến nhất ảnh hưởng quá trình sinh tinh [7]. Tần số mất đoạn AZF ở những bệnh nhân vô tinh hoặc thiếu năng tinh trùng trên thế giới nằm trong khoảng 1 đến 55,5% [8]. Sự chênh lệch rộng thế này có lẽ bị ảnh hưởng do chủng tộc, có thể do quần thể nghiên cứu quá nhỏ. Tỷ lệ vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y thường liên quan đến vùng AZFc (60%), vùng AZFb (16%) và AZFa khoảng 15%; các vi đoạn nhiễm sắc thể Y lớn hơn liên quan đến hai hoặc ba vùng AZF được chẩn đoán trong 14% trường hợp.

Kết quả tinh dịch đồ của nhóm bệnh nhân mất đoạn AZFc của chúng tôi rất đa dạng từ azoospermia đến thiếu tinh nặng rồi thiếu tinh

nhẹ, kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của Yuen et al. Điều này được lý giải do vùng AZFc là vùng xa tâm động nhiễm sắc thể Y, vì thế có thể ít ảnh hưởng đến toàn bộ quá trình sinh tinh.

Chúng tôi tìm được rất ít những nghiên cứu về mối liên quan giữa mất đoạn AZF và bất thường nhiễm sắc thể. Tuy nhiên, ở nghiên cứu của chúng tôi cho thấy một tỷ lệ không nhỏ (24,31%) bất thường nhiễm sắc thể đi kèm, trong đó bất thường ở cặp NST giới tính chiếm phần lớn hơn (13,89%); điều này có thể mở ra một hướng nghiên cứu khác nhằm tìm hiểu mối liên quan giữa mất đoạn AZF và nhiễm sắc thể giới tính.

Ở nhóm bệnh nhân được chẩn đoán mất đoạn AZF thường chưa có xu hướng tiến hành hỗ trợ sinh sản ngay, có lẽ là một phần do chúng tôi lựa chọn đối tượng sớm, cũng một phần những trường hợp này đều có chỉ định làm IVF/ICSI, một phương pháp có chi phí lớn nên người bệnh cần thời gian cân nhắc và chuẩn bị.

## V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu này là một nghiên cứu lớn về vi mất đoạn AZFc đơn thuần và phối hợp, có đến 45,83% các trường hợp mất đoạn phối hợp cùng với mất đoạn AZFc. Tùy thuộc loại mất đoạn đi kèm mà cho kết quả tinh dịch đồ là khác nhau: các trường hợp mất đoạn AZFc đi kèm AZFa cho tỷ lệ Azoo 100%, còn đi kèm với mất đoạn AZFb, AZFd thì cho tinh dịch đồ từ thiếu tinh nặng đến thiếu tinh nhẹ. Có đến 40,97% các bệnh nhân được chẩn đoán mất đoạn AZF chưa tham gia điều trị, có lẽ vì lựa chọn điều trị duy nhất trong

trường hợp này là IVF/ICSI, một phương pháp có chi phí tương đối lớn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Iammarrone E, Balet R**, Lower AM, Gillott C, Grudzinskas JG. Male infertility. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2003 Apr;17(2):211–29.
2. **Tiepolo L, Zuffardi O**. Localization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human Y chromosome long arm. Hum Genet. 1976 Oct 28;34(2):119–24.
3. **Waseem AS, Singh V, Makker GC, Trivedi S, Mishra G, Singh K, et al**. AZF deletions in Indian populations: original study and meta-analyses. J Assist Reprod Genet. 2020 Feb;37(2):459–69.
4. **Reijo R, Lee TY, Salo P, Alagappan R, Brown LG**, Rosenberg M, et al. Diverse spermatogenic defects in humans caused by Y chromosome deletions encompassing a novel RNA-binding protein gene. Nat Genet. 1995 Aug;10(4):383–93.
5. **Raicu F, Popa L, Apostol P**, Cimponeriu D, Dan L, Ilinca E, et al. Screening for microdeletions in human Y chromosome--AZF candidate genes and male infertility. J Cell Mol Med. 2003 Mar;7(1):43–8.
6. **Dohle GR, Halley DJJ, Van Hemel JO, van den Ouwel AMW**, Pieters MHEC, Weber RFA, et al. Genetic risk factors in infertile men with severe oligozoospermia and azoospermia. Hum Reprod. 2002 Jan;17(1):13–6.
7. **Vogt PH, Bender U, Zimmer J, Strowitzki T. Human Y Chromosome and Male Infertility: Forward and Back from Azoospermia Factor Chromatin Structure to Azoospermia Factor Gene Function**. Genetics of Human Infertility. 2017;21:57–73.
8. **Vijesh VV, Nambiar V, Mohammed SIK, Sukumaran S, Suganthi R**. Screening for AZFc partial deletions in Dravidian men with nonobstructive azoospermia and oligozoospermia. Genet Test Mol Biomarkers. 2015 Mar;19(3):150–5.

## ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ TỔN THƯƠNG X-QUANG PHỔI Ở TRẺ VIÊM TIỂU PHẾ QUẢN CÓ NHIỄM RSV TẠI BỆNH VIỆN NHI THANH HÓA

Đỗ Thanh Hải<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Diệu Thúy<sup>2</sup>, Phạm Thu Nga<sup>2</sup>, Phan Văn Nhã<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

Viêm tiểu phế quản (VTPQ) là bệnh nhiễm khuẩn hô hấp cấp thường gặp ở trẻ nhỏ, đặc biệt là trẻ dưới 1 tuổi. Bệnh thường do vi rút hô hấp gây ra, hàng đầu

là vi rút hợp bào hô hấp (RSV). **Mục tiêu:** Mô tả đặc điểm lâm sàng và tổn thương Xquang phổi của VTPQ có nhiễm RSV ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Thanh Hóa. **Đối tượng:** 73 bệnh nhi từ 2 - 24 tháng tuổi được chẩn đoán VTPQ có nhiễm RSV trong thời gian từ 1/4/2021 đến 30/4/2022. **Phương pháp:** Nghiên cứu tiến cứu, mô tả cắt ngang. **Kết quả:** VTPQ chủ yếu gặp ở nhóm 12 -24 tháng tuổi (61,6%). Các triệu chứng lâm sàng thường gặp là sốt, ho, khó khè, thở nhanh. Hầu hết bệnh nhân nghe phổi có rale rít và rale ngà bệnh nhân nhập viện VTPQ mức độ trung bình và nặng. 64,4% bệnh nhân không có hình ảnh tổn thương (98,6%). 74% g trên Xquang phổi. **Kết**

<sup>1</sup>Bệnh viện Nhi Thanh Hóa.

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội.

Chịu trách nhiệm chính: Đỗ Thanh Hải

Email: thanhhai272.bvn@gmail.com

Ngày nhận bài: 9.5.2022

Ngày phản biện khoa học: 30.6.2022

Ngày duyệt bài: 7.7.2022