

S.aureus tại bệnh viện ĐH Y dược Cần Thơ [8]. Tỷ lệ kháng S.aureus cao (70-80%) đối với erythromycin, clindamycin, chưa kháng với vancomycin, linezolid tại bệnh viện sản nhi Nghệ An [3].

V. KẾT LUẬN

Các vi khuẩn thường gặp tại bệnh viện phân lập được gồm: E.Coli, Staphylococcus aureus, Acinetobacter spp. Các vi khuẩn phân lập được đã kháng với nhiều kháng sinh thường dùng với tỷ lệ khác nhau. Vi khuẩn Gr (-) Acinetobacter đã kháng imipenem với tỷ lệ cao. Xuất hiện chủng vi khuẩn Gr (+) kháng vancomycin, linezolid.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Bộ Y tế** (2020), Chương trình hợp tác phòng chống kháng kháng sinh tại Việt Nam giai đoạn 2021-2023, <https://moh.gov.vn/>.
2. **Bộ Y tế** (2020), Quyết định 5631/QĐ-BYT ngày 31 tháng 12 năm 2020 về việc ban hành tài liệu "Hướng dẫn thực hiện quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện"
3. **Tăng Xuân Hải và cs** (2022), "Nghiên cứu tính kháng kháng sinh của một số loài vi khuẩn gây bệnh phân lập được tại bệnh viện sản nhi Nghệ An năm 2021", Tạp chí Y học Việt Nam tập 512- tháng 3 – số 1/2022, trang 181 -187
4. **Trần Thị Luân** (2020), "Phân tích danh mục thuốc sử dụng tại bệnh viện Quận 2, TPHCM năm 2019", Luận văn dược sĩ chuyên khoa 1, Trường Đại học Dược Hà Nội
5. **Phạm Hồng Nhung, Đào Xuân Cơ, Bùi Thị Hào** (2017), "Mức độ nhạy cảm với kháng sinh của các trực khuẩn Gram âm phân lập tại Khoa điều trị tích cực Bệnh viện Bạch Mai", Tạp chí nghiên cứu y học 109 (4). 2017.
6. **Đặng Thị Soa và cs** (2022), "Tổng quan về tình hình kháng kháng sinh của một số vi khuẩn thường gây bệnh trên lâm sàng tại Việt Nam từ 2017-2022", Tạp chí Y học Việt Nam tập 519 – tháng 10- số 1/2022, trang 309-313
7. **Quê Anh Trâm, Lê Nguyễn Minh Hoa, Trần Anh Đào** (2021), "Nghiên cứu sự kháng kháng sinh của các chủng vi khuẩn gây nhiễm khuẩn đường tiết niệu phân lập được tại Bệnh viện Hữu nghị đa khoa Nghệ An", Tạp chí Y học lâm sàng số 71/2021, trang 109-115
8. **Nguyễn Thị Hải Yến, Nguyễn Thị Bé Hai, Lương Quốc Bình** (2022), "Khảo sát sự đề kháng kháng sinh của các vi khuẩn được phân lập tại bệnh viện Trường đại học y dược Cần Thơ năm 2021", Tạp chí Y Dược Cần Thơ – số 47/2022, trang 73-79
9. **CDC: Vietnam Tracks Multi-Drug Resistance Bacteria.** May 2018
10. **World Health Organization: Antimicrobial Resistance** 2019

NGHIÊN CỨU MẤT ĐOẠN AZF VÀ NỒNG ĐỘ HORMONE SINH DỤC Ở BỆNH NHÂN THIỂU TINH VÀ VÔ TINH

Nguyễn Thanh Tùng¹

TÓM TẮT

Mất đoạn AZF trên nhiễm sắc thể Y là nguyên nhân gây vô sinh quan trọng ở nam giới. Mỗi liên quan giữa mất đoạn AZF với nồng độ hormone sinh sản và các đặc điểm lâm sàng ở bệnh nhân vô sinh nam là vấn đề cần được làm sáng tỏ. **Mục tiêu:** khảo sát mất đoạn AZF trên nhiễm sắc thể Y, nồng độ các hormone sinh dục và mối liên quan giữa mất đoạn AZF với một số đặc điểm lâm sàng và nồng độ các hormone sinh dục ở bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** chúng tôi nghiên cứu mất đoạn AZF trên nhiễm sắc thể Y, nồng độ các hormone sinh sản và mối liên quan giữa mất đoạn AZF với một số đặc điểm lâm sàng và nồng độ hormone sinh dục ở 161 bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh. **Kết quả:** mất đoạn AZF gặp ở 15 bệnh nhân (chiếm 9,3%), trong đó mất đoạn AZFc hay gặp nhất. Nồng độ FSH, LH và testosterone trung bình lần lượt là:

16,6 ± 7,4 IU/l; 8,9 ± 4,5 IU/l và 6 ± 2,4 ng/ml. Không có sự khác biệt giữa nhóm có đứt đoạn AZF và không có đứt đoạn AZF về thể tích tinh dịch, thể tích tinh hoàn, nồng độ các hormone FSH, LH và testosterone. **Kết luận:** Mất đoạn AZF gặp ở 9,3% bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh. Không có mối liên quan giữa mất đoạn AZF và nồng độ các hormone FSH, LH và testosterone.

Từ khóa: AZF, vô tinh, thiếu tinh.

SUMMARY

STUDY ON AZF MICRODELETIONS AND REPRODUCTIVE HORMONE LEVELS IN OLIGOZOOSPERMIA AND AZOOSPERMIA PATIENTS

AZF microdeletions on Y chromosome is an important cause of infertility in males. The relations between AZF microdeletions and reproductive hormones and clinical characteristics remain elusive. **Objectives:** To investigate AZF microdeletions on Y chromosome, serum levels of reproductive hormones and the relation between AZF microdeletions and clinical characteristics and hormone levels. **Subjects and research methods:** 161 oligozoospermia and azoospermic males, prospective, cross-sectional study. **Results:** AZF microdeletions were encountered in 15

¹Học viện Quân Y

Chịu trách nhiệm: Nguyễn Thanh Tùng

Email: bstungvmp@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 21.4.2023

Ngày duyệt bài: 9.5.2023

patients (9.3%), in which AZFc microdeletion is the most frequent. Mean FSH, LH and testosterone levels were: 16.6 ± 7.4 IU/l; 8.9 ± 4.5 IU/l and 6 ± 2.4 ng/ml, respectively. There was no difference between patients with and without AZF microdeletions in sperm volumes, testes volumes, and FSH, LH and testosterone levels. **Conclusions:** AZF microdeletions were encountered in 9.3% of oligozoospermic and azoospermic males. There was no relation between AZF microdeletions and FSH, LH and testosterone levels. **Keywords:** AZF, oligospermia, azoospermia.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là một vấn đề lớn về sức khỏe của cộng đồng. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy tỷ lệ vô sinh ở các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh đẻ từ 10% đến 15%. Tại Việt Nam, một số thống kê trong cộng đồng cho thấy tỷ lệ vô sinh từ 6% đến 12% [1]. Theo một nghiên cứu đa trung tâm của Tổ chức y tế thế giới, gần một nửa các trường hợp vô sinh có nguyên nhân do nam giới. Trong các nguyên nhân gây vô sinh nam, mất đoạn nhỏ (microdeletion) nhiễm sắc thể Y là nguyên nhân do di truyền đứng hàng thứ hai và là một yếu tố quan trọng gây ra sự suy giảm quá trình sinh tinh. Mất đoạn nhỏ nhiễm sắc thể Y chủ yếu xảy ra ở vùng AZF (azoospermia factor) trên nhánh dài Yq, nơi có chứa nhiều gen liên quan đến quá trình sinh tinh. Vùng AZF gồm có 3 phân vùng AZFa, AZFb và AZFc. Ở những bệnh nhân thiếu tinh nặng hoặc vô tinh không do tắc nghẽn, mất đoạn nhỏ vùng AZF gặp với tần suất 5% đến 15%. Nhiều nghiên cứu trên thế giới đã từng bước chỉ ra mối liên quan giữa các mất đoạn nhỏ trên vùng AZF với kiểu hình vô sinh cũng như hình ảnh vi thể ống sinh tinh ở các bệnh nhân này [2]. Một số nghiên cứu cũng cho thấy có mối liên quan giữa nồng độ hormone với các mất đoạn AZF. Tuy vậy, các mất đoạn AZF và mối liên quan giữa các mất đoạn nhỏ AZF và nồng độ các hormone vẫn còn là vấn đề chưa được nghiên cứu nhiều tại Việt Nam. Vì vậy chúng tôi tiến hành đề tài: "Nghiên cứu mất đoạn AZF và nồng độ các hormone sinh dục ở bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh" nhằm mục tiêu: *Khảo sát mất đoạn AZF trên nhiễm sắc thể Y, nồng độ các hormone sinh dục và mối liên quan giữa mất đoạn AZF với một số đặc điểm lâm sàng và nồng độ các hormone sinh dục ở bệnh nhân thiếu tinh và vô tinh.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu. Đối tượng nghiên cứu gồm 161 bệnh nhân vô sinh nam tiên phát điều trị tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội - Học viện Quân y từ tháng 10/2020 đến tháng

10/2022.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân:

- Bệnh nhân được chẩn đoán vô sinh do vô tinh hoặc thiếu tinh dựa vào xét nghiệm tinh dịch đồ.
- Loại trừ các trường hợp vô tinh do tắc nghẽn.
- Loại trừ các trường hợp thiếu tinh và vô tinh do suy tuyến sinh dục do suy tuyến yên/tuyến dưới đồi thị hoặc do kháng thể kháng tinh trùng.
- Loại trừ các trường hợp có bất thường số lượng NST.

2.2. Phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu tiền cứu, mô tả cắt ngang

Tất cả các bệnh nhân đều được:

- Khám lâm sàng, đo thể tích tinh hoàn
- Xét nghiệm định lượng FSH, LH, testosterone
- Xét nghiệm NST
- Xét nghiệm tinh dịch
- Xét nghiệm mất đoạn nhỏ ở vùng AZF trên NST Y

2.2.1. Kỹ thuật xét nghiệm tinh dịch đồ

- Mẫu tinh dịch của bệnh nhân được xét nghiệm và đánh giá kết quả theo hướng dẫn của TCYTGG (2010) [3].

- Bệnh nhân kiêng quan hệ tình dục ít nhất 48 giờ (nhưng không quá 7 ngày) trước khi lấy mẫu.

- Mỗi bệnh nhân được xét nghiệm tinh dịch đồ hai lần cách nhau ít nhất 7 ngày (nhưng không quá 3 tuần).

- Nếu kết quả hai lần xét nghiệm khác nhau quá nhiều, bệnh nhân sẽ được xét nghiệm lần thứ ba.

- Chẩn đoán thiếu tinh (Oligozoospermia) khi tổng số tinh trùng < 39 triệu hoặc mật độ tinh trùng < 15 triệu/ml.

- Chẩn đoán vô tinh (Azoospermia) khi không có tinh trùng trong tinh dịch.

2.2.2. Phương pháp phát hiện mất đoạn nhỏ AZF trên NST Y. Xét nghiệm mất đoạn NST Y được tiến hành bằng phương pháp Multiplex PCR (phản ứng chuỗi nhờ enzyme polymerase đa môi hay PCR đa môi).

Kỹ thuật gồm các bước:

- *Bước 1:* tách chiết DNA.

DNA được tách chiết từ 5ml máu toàn phần bằng DNAmix kit (Qiagen - Mỹ). Nồng độ DNA được đo bằng máy Nanodrop (Thermo Fisher Scientific Inc. - Mỹ). Sử dụng cùng một nồng độ DNA cho các mẫu.

- *Bước 2:* chạy phản ứng chuỗi trùng hợp.

DNA sau tách chiết được nhân bản bằng PCR đa môi để phát hiện các mất đoạn nhỏ. Sử dụng 7 cặp môi cho mỗi mẫu, chia thành 2 ống. Trong

nghiên cứu này chúng tôi sử dụng các STS sau: sY84 và sY86 cho AZFa, sY127 và sY134 cho AZFb, sY153 và sY255 cho AZFc.

- *Bước 3:* điện di trên thạch agarose.
Sản phẩm PCR được phân tích trên thạch

agarose 2% có chứa ethidium bromide (0.5 µg/ml), soi dưới đèn cực tím và chụp ảnh gel.

- *Bước 4:* đánh giá kết quả.

Đánh giá kết quả điện di dựa trên thang 100 bp của hãng Invitrogen (Mỹ).

Bảng 2.1. Các STS được sử dụng trong phản ứng PCR và trình tự

STT	KT	STS	Vị trí	Trình tự	
1.	472 bp	SRY	Yp	F	5'-GAATATTCCCCTCTCCGGA-3'
				R	5'-GCTGGTGCTCCATTCTTGAG-3'
2.	320 bp	sY86	AZFa	F	5-GTGACACACAGACTATGCTTC-3'
				R	5'-ACACACAGAGGGACAACCCT-3
3.	274 bp	sY127	AZFb	F	5'-GGCTCACAAACGAAAAGAAA-3'
				R	5'-CTGCAGGCAGTAATAAGGGA-3'
4.	350 bp	sY254	AZFc	F	5'-GGGTGTTACCAGAAGGCAAA-3'
				R	5'-GAACCGTATCTACCAAAGCAGC-3'
5.	326 bp	sY84	AZFa	F	5'-AGAAGGGTCTGAAAGCAGGT-3'
				R	5'-GCCTACTACCTGGAGGCTTC-3'
6.	301 bp	sY134	AZFb	F	5'-GTCTGCCTCACCATAAAACG-3'
				R	5'-ACCACTGCCAAAACCTTTCAA-3'
7.	139 bp	sY153	AZFc	F	5'-GCATCCTCATTTTATGTCCA-3'
				R	5'-CAACCCAAAAGCACTGAGTA-3'

STT: số thứ tự, KT: kích thước, STS: sequence tagged site, SRY: sex-determining region on the Y

2.2.3. Xét nghiệm hormone. Các hormone FSH, LH, testosterone được xét nghiệm bằng phương pháp ELISA.

Các xét nghiệm được thực hiện tại Phòng xét nghiệm, Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội.

2.2.4. Xử lý số liệu. Số liệu được trình bày dưới dạng số trung bình ± độ lệch chuẩn hoặc tỷ lệ phần trăm. So sánh sự khác nhau giữa hai nhóm được tiến hành với thuật toán t-Student (đối với số liệu tuân theo luật phân bố chuẩn) hoặc thuật toán Wilcoxon (đối với số liệu không theo luật phân bố chuẩn). Sự khác nhau giữa các tỷ lệ phần trăm được so sánh bằng thuật toán Fisher (Fisher's exact test). Giá trị $p < 0,05$ được coi là có ý nghĩa thống kê. Tất cả số liệu đều được xử lý bằng phần mềm SPSS 16.0 (SPSS Inc. - Mỹ).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân nghiên cứu

Các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm khác của nhóm bệnh nhân nghiên cứu được trình bày trong bảng 3.1.

Bảng 3.1. Một số đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm của bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	$\bar{X} \pm SD$ hoặc n (%)
Tuổi (năm)	33,9 ± 5,1
Thời gian bị vô sinh (năm)	5,9 ± 3,9
Nguyên nhân vô sinh	Thiếu tinh 69 (42,9%)

	Vô tinh	92 (57,1%)
Thể tích tinh hoàn (ml)	Phải	9,1 ± 5,9
	Trái	9 ± 5,9
Thể tích tinh dịch (ml)		2,1 ± 0,6
FSH (IU/l)		16,6 ± 7,4
LH (IU/l)		8,9 ± 4,5
Testosterone (ng/ml)		6 ± 2,4
Mật độ tinh trùng (triệu/ml) (đối với những bệnh nhân thiếu tinh)		3,6 ± 2,4

Bảng 3.1 cho thấy thể tích tinh hoàn trung bình của bệnh nhân nghiên cứu nhỏ hơn bình thường (15-20ml). Nồng độ FSH cao hơn bình thường (1,5-12,4 IU/l), LH trong giới hạn bình thường (1-12 IU/l), trong khi testosterone thấp hơn bình thường (30-120 ng/ml). Mật độ tinh trùng trung bình của các bệnh nhân thiếu tinh ở mức thiếu tinh nặng (≤ 5 triệu/ml).

3.2. Tồn thương mất đoạn AZF ở bệnh nhân nghiên cứu

Bảng 3.2. Tỷ lệ mất đoạn nhỏ AZF ở bệnh nhân vô sinh

Đặc điểm	n (%)	
Số bệnh nhân mất đoạn AZF		
15 (9,3%)		
Các loại mất đoạn	AZFa	0 (0 %)
	AZFb	1 (0,6 %)
	AZFc	11 (6,8%)
	AZFa/b	1 (0,6 %)
	AZFa/c	0 (0 %)
	AZFb/c	1 (0,6 %)
	AZFa/b/c	1 (0,6 %)

Trong nghiên cứu này, chúng tôi gặp 15 bệnh nhân bị mất đoạn nhỏ AZF trong tổng số

161 bệnh nhân. Các mất đoạn nhỏ AZFa/b, AZFa/b/c, AZFb và AZFb/c đều chiếm 0,6% (1/161 bệnh nhân), mất đoạn nhỏ AZFc đơn thuần chiếm 6,9% (11/161 bệnh nhân) tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Trong 15 bệnh nhân bị mất đoạn nhỏ AZF, có 1 bệnh nhân bị cả 3 mất

đoạn nhỏ AZFa/b/c, có 2 bệnh nhân bị 2 mất đoạn nhỏ cùng lúc. Do đó tổng số mất đoạn nhỏ là 19. Các mất đoạn nhỏ này gồm 13 mất đoạn nhỏ AZFc, 4 mất đoạn nhỏ AZFb và 2 mất đoạn nhỏ AZFa.

Bảng 3.3. Các STS tổn thương ở bệnh nhân mất đoạn nhỏ AZF

Mã số BN	AZFa		AZFb		AZFc	
	sY84	sY86	sY127	sY134	sY153	sY254
910						
977						
906						
817						
687						
725						
789						
834						
875						
913						
914						
917						
2371						
959						
4183						

Các ô có màu chỉ vị trí STS bị tổn thương. Đa số các trường hợp mất đoạn nhỏ AZF chỉ có tổn thương ở 1 STS đối với mỗi phân vùng. Điều đó thể hiện phần lớn các mất đoạn nhỏ ở những bệnh nhân này là không hoàn toàn.

3.3. Liên quan giữa mất đoạn nhỏ AZF với các đặc điểm lâm sàng và nồng độ hormone

Bảng 3.4. Liên quan giữa mất đoạn nhỏ AZF với các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm khác

	Không mất đoạn (n=146)	Mất đoạn nhỏ (n=15)	p	
Tuổi (năm)	34,1±5	31,7±5,7	> 0,05	
Thời gian vô sinh(năm)	6±4	4,3±3		
Thể tích tinh hoàn (ml)	Phải	9,3±6,1		9,1±5,9
	Trái	9,1±5,9		9±6
Thể tích tinh dịch(ml)	2,1±0,6	2±0,4		
FSH (IU/l)	16,6±9,3	16±10		
LH (IU/l)	9±6	7,7±4,6		
Testosterone (ng/ml)	6±4,4	5,9±4,1		

Bảng 3.4 cho thấy không có sự khác biệt về tuổi, thời gian vô sinh, thể tích tinh hoàn và nồng độ các hormone giữa các bệnh nhân có và không mất đoạn nhỏ. Vì không có sự khác biệt giữa hai nhóm về các đặc điểm này, chúng tôi không tiến hành phân tích tìm tương quan giữa

chúng với mất đoạn nhỏ bằng các thuật toán thống kê khác. Như vậy qua bảng 3.7 có thể kết luận không có mối liên quan giữa mất đoạn nhỏ với các yếu tố lâm sàng và xét nghiệm này.

IV. BÀN LUẬN

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi trung bình của bệnh nhân là 33,9, thời gian vô sinh trung bình là 5,9 năm. Tuổi và thời gian vô sinh trung bình này cũng tương tự một số nghiên cứu về mất đoạn nhỏ AZF ở các nước khác. Thể tích tinh hoàn trung bình của các bệnh nhân là 9 và 9,1 ml (trái và phải), nhỏ hơn bình thường (bình thường 15-20 ml). Nồng độ FSH trung bình của các bệnh nhân là 16,6 IU/l, cao hơn mức bình thường (1,5 - 12,4 IU/l). Nồng độ LH trung bình là 8,9 IU/l, trong giới hạn bình thường (1 - 12 IU/l). Trong khi đó, nồng độ testosterone trung bình là 6 ng/ml, thấp hơn bình thường (30 - 120 ng/ml). Các đặc điểm lâm sàng và hormone này mang tính chất điển hình ở những bệnh nhân vô tinh và thiếu tinh do rối loạn quá trình sản xuất tinh trùng. Như vậy các đặc điểm này cho thấy nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi mang tính đại diện cho các bệnh nhân vô sinh do vô tinh và thiếu tinh do rối loạn sản xuất tinh trùng.

Tỷ lệ mất đoạn nhỏ trên vùng AZF ở bệnh nhân vô sinh nam do thiếu tinh và vô tinh dao động tùy theo các nước khác nhau. Trong nghiên cứu của chúng tôi, 9,3% bệnh nhân vô

sinh nam do vô tinh và thiếu tinh có mất đoạn nhỏ trên vùng AZF. Nhìn chung, tỷ lệ mất đoạn nhỏ AZF của bệnh nhân vô sinh người Việt Nam trong nghiên cứu của chúng tôi nằm trong khoảng giữa so với các nước khác.

Tỷ lệ mất đoạn nhỏ AZF ở bệnh nhân vô tinh và thiếu tinh được phát hiện các nghiên cứu trên thế giới còn phụ thuộc vào cách chọn bệnh nhân. Nếu chọn vào nghiên cứu những bệnh nhân thiếu tinh có mật độ tinh trùng càng thấp, tỷ lệ mất đoạn nhỏ sẽ càng cao. Một số nghiên cứu chọn bệnh nhân thiếu tinh để xét nghiệm mất đoạn nhỏ AZF là những bệnh nhân có mật độ tinh trùng < 5 triệu/ml [4]. Tuy nhiên, trong một số nghiên cứu khác, chỉ những bệnh nhân có mật độ tinh trùng < 1 triệu/ml mới được xét nghiệm mất đoạn nhỏ. Một nghiên cứu được tiến hành trên hơn 2000 bệnh nhân vô sinh người Ý cho thấy, ngay cả ở những bệnh nhân thiếu tinh nặng (mật độ tinh trùng ≤ 5 triệu/ml) tỷ lệ mất đoạn nhỏ ở bệnh nhân có mật độ tinh trùng ≤ 2 triệu/ml cao hơn gấp 13 lần ở bệnh nhân có mật độ tinh trùng > 2 triệu/ml [5]. Các STS đặc hiệu được sử dụng trong phản ứng PCR và số lượng STS cũng là một yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ mất đoạn nhỏ AZF được phát hiện. Có khoảng 300 STS đặc hiệu cho vùng AZF và chúng có thể được sử dụng để chẩn đoán các mất đoạn nhỏ. Tuy nhiên, không thể dùng tất cả các STS để xét nghiệm mất đoạn nhỏ AZF vì giá thành của xét nghiệm sẽ rất cao cũng như thời gian xét nghiệm sẽ rất dài. Để giải quyết vấn đề này, Học viện nam học châu Âu (1999) khuyến cáo sử dụng 2 STS cho mỗi phân vùng AZF. Các STS được khuyến cáo để chẩn đoán mất đoạn nhỏ AZF là: sY84 và sY86 cho AZFa, sY127 và sY134 cho AZFb, sY254 và sY255 cho AZFc [6]. Tuy nhiên, tính đặc hiệu của các STS này đối với các mất đoạn nhỏ còn là điều gây tranh cãi. Thangaraj và cộng sự (2003) khi nghiên cứu các mất đoạn nhỏ AZF ở 340 bệnh nhân vô tinh ở miền nam Ấn Độ nhận thấy tất cả 7 bệnh nhân có mất đoạn nhỏ AZFa không bị mất đoạn ở sY84 hoặc sY86. Mặt khác, các tác giả này nhận thấy 6 trong số 7 bệnh nhân này bị mất đoạn ở sY746 [7]. Như vậy, nếu các tác giả này chỉ dùng các STS như khuyến cáo của Học viện nam học châu Âu, sẽ không có mất đoạn nhỏ AZFa nào được phát hiện trong số bệnh nhân được nghiên cứu. Họ cho rằng các STS được khuyến cáo cho AZFa của Học viện nam học châu Âu có lẽ không đặc hiệu cho người châu Á. Do vậy việc chọn sY153 có thể giúp phát hiện những mất đoạn nhỏ AZFc ở ngoài vùng DAZ. Thật thú vị, chính

sự thay đổi này đã mang lại kết quả khác biệt. Tất cả bệnh nhân (13/13) bị mất đoạn nhỏ AZFc trong nghiên cứu này đều bị mất đoạn ở sY153. Trong khi đó chỉ có 3 trong số 13 bệnh nhân này bị mất đoạn ở sY254. Như vậy, nếu chúng tôi chỉ dùng các STS do Học viện nam học châu Âu khuyến cáo, số bệnh nhân bị mất đoạn nhỏ được phát hiện trong nghiên cứu này có thể sẽ giảm đi rất nhiều. Kết quả này nhấn mạnh thêm mối liên quan giữa các STS và tỷ lệ mất đoạn nhỏ được phát hiện cũng như sự cần thiết của một bộ STS cho mỗi sắc tộc người. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy trong các mất đoạn nhỏ AZF, mất đoạn nhỏ AZFc hay gặp nhất, tiếp theo là AZFb và ít gặp nhất là AZFa. Chúng tôi cũng gặp mất đoạn nhỏ AZFc với tỷ lệ cao nhất, tiếp theo là AZFb và thấp nhất là AZFa.

Trong nghiên cứu này, mất đoạn nhỏ AZFc xảy ra ở 13 bệnh nhân, trong đó 11 bệnh nhân chỉ bị mất đoạn nhỏ AZFc, 2 bệnh nhân bị đồng thời các mất đoạn nhỏ khác. Như vậy, nếu tách riêng khỏi các mất đoạn nhỏ khác, tỷ lệ mất đoạn nhỏ AZFc ở bệnh nhân vô sinh là 8,1% (13/161 bệnh nhân). Tỷ lệ này cao hơn số liệu công bố ở Séc (2,1%), Tuy ni di (6,1%), Mỹ (6,9%) và Trung Quốc (7,3%). Tuy nhiên, cũng như trong nghiên cứu của chúng tôi, mất đoạn nhỏ AZFc có tỷ lệ cao nhất trong các công bố này. Mất đoạn nhỏ AZFc có thể xảy ra theo 2 cách: xảy ra mới hoàn toàn hoặc từ một mất đoạn một phần có từ trước. Trong nghiên cứu này, mặc dù tất cả bệnh nhân bị mất đoạn nhỏ đều có tiền sử gia đình bình thường nhưng vì không có điều kiện xét nghiệm cho bố và các anh em trai của họ nên chúng tôi không khẳng định được liệu các mất đoạn nhỏ này là mới xảy ra hay là từ một mất đoạn một phần AZFc có từ trước (đặc biệt là ở 2 bệnh nhân thiếu tinh bị mất đoạn nhỏ AZFc).

Từ kết quả của chúng tôi và các nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ mất đoạn nhỏ AZFc cao hơn gợi ý rằng các gen DAZ dường như có vai trò nổi trội hơn các gen AZF khác đối với quá trình sinh tinh [2].

Nhiều nghiên cứu đã cố gắng tìm mối liên quan giữa các yếu tố lâm sàng và xét nghiệm với mất đoạn nhỏ AZF, qua đó dự đoán khả năng bị mất đoạn nhỏ AZF từ các yếu tố này. Nhìn chung, các nghiên cứu đều cho thấy những bệnh nhân có mất đoạn nhỏ có kích thước tinh hoàn nhỏ, nồng độ FSH tăng cao hơn bình thường, nồng độ LH và nồng độ testosterone trong giới hạn bình thường. Các biến đổi này hay gặp ở bệnh nhân vô sinh nam do rối loạn sinh tinh.

Mặc dù không tìm thấy sự khác biệt về tuổi giữa các bệnh nhân có và không có mất đoạn nhỏ, Ferlin và cộng sự (2007) nhận thấy ở những bệnh nhân bị mất đoạn nhỏ AZFc đơn thuần, các bệnh nhân vô tinh có tuổi cao hơn bệnh nhân thiếu tinh. Họ cũng phát hiện thấy nồng độ FSH của các bệnh nhân này tăng dần theo thời gian (3 - 10 năm) và có liên quan với sự giảm số lượng tinh trùng từ thiếu tinh thành vô tinh ở một số trường hợp. Phát hiện này củng cố giả thuyết suy giảm sản xuất tinh trùng là một quá trình diễn tiến nặng dần. Mối liên quan giữa nồng độ FSH, hormone quan trọng nhất trong chẩn đoán và điều trị vô sinh, với mất đoạn nhỏ AZF thay đổi ở các nghiên cứu khác nhau. Nồng độ FSH ở bệnh nhân có mất đoạn nhỏ thấp hơn bệnh nhân không có mất đoạn nhỏ được thông báo trong một số nghiên cứu. Tuy nhiên, trong nhiều nghiên cứu khác không có sự khác biệt nào về nồng độ FSH giữa bệnh nhân có và không có mất đoạn nhỏ được ghi nhận [8].

Trong nghiên cứu này chúng tôi cũng tìm hiểu mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng (tuổi, thời gian vô sinh, thể tích tinh hoàn) và xét nghiệm hormone (FSH, testosterone, LH) với mất đoạn nhỏ AZF. Tương tự như nhiều tác giả khác trên thế giới, chúng tôi không tìm thấy mối liên quan có ý nghĩa nào giữa các đặc điểm này và mất đoạn nhỏ. Chúng tôi cho rằng không thể dự đoán khả năng bị mất đoạn nhỏ AZF nhờ vào các đặc điểm lâm sàng và xét nghiệm hormone.

V. KẾT LUẬN

Mất đoạn AZF gặp ở 9,3% bệnh nhân thiếu

tinh và vô tinh. Mất đoạn nhỏ AZFc hay gặp nhất (chiếm 68,5% các mất đoạn nhỏ), tiếp đến là AZFb (chiếm 21%) và ít gặp nhất là AZFa (chiếm 10,5%). Không có mối liên quan giữa mất đoạn AZF và nồng độ các hormone FSH, LH và testosterone.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Trần Thị Phương Mai.** Tình hình điều trị vô sinh bằng kỹ thuật cao. Hội thảo: Tình hình điều trị vô sinh và thụ tinh trong ống nghiệm 2011, Bộ y tế và UNPA, Đà Nẵng.
2. **Foresta C, Moro E, Ferlin A:** Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis. *Endocr Rev* 2001, 22(2):226-239.
3. **WHO:** WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 2010, 5th edition.
4. **Maurer B, Simoni M:** Y chromosome microdeletion screening in infertile men. *J Endocrinol Invest* 2000, 23(10):664-670.
5. **Ferlin A, Arredi B, Speltra E, Cazzadore C, Selice R, Garolla A, Lenzi A, Foresta C:** Molecular and clinical characterization of Y chromosome microdeletions in infertile men: a 10-year experience in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92(3):762-770.
6. **Simoni M, Bakker E, Eurlings MC, Matthijs G, Moro E, Muller CR, Vogt PH:** Laboratory guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions. *Int J Androl* 1999, 22(5):292-299.
7. **Thangaraj K, Gupta NJ, Pavani K, Reddy AG, Subramanian S, Rani DS, Ghosh B, Chakravarty B, Singh L:** Y chromosome deletions in azoospermic men in India. *J Androl* 2003, 24(4):588-597.
8. **Foresta C, Moro E, Ferlin A:** Prognostic value of Y deletion analysis. The role of current methods. *Hum Reprod* 2001, 16(8):1543-1547.

ĐÁNH GIÁ ẢNH HƯỞNG CỦA MỘT SỐ YẾU TỐ ĐẾN KẾT QUẢ PHÁC ĐỒ DOCETAXEL-CARBOPLATIN-TRASTUZUMAB TRONG ĐIỀU TRỊ BỔ TRỢ UNG THƯ VÚ CÓ HER2/NEU DƯƠNG TÍNH

Phùng Thị Huyền¹, Lê Thị Yến¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Phân tích một số yếu tố ảnh hưởng kết quả điều trị của phác đồ docetaxel-carboplatin-trastuzumab trong điều trị bổ trợ ung thư vú giai đoạn I-IIIa có HER2/neu dương tính. **Đối tượng và**

phương pháp: Nghiên cứu mô tả hồi cứu kết hợp tiến cứu trên 51 bệnh nhân ung thư vú giai đoạn I-IIIa được điều trị phẫu thuật cắt toàn bộ tuyến vú triệt căn hoặc phẫu thuật bảo tồn kèm vét hạch nách hệ thống được điều trị bổ trợ bằng hóa chất phác đồ docetaxel – carboplatin – trastuzumab có kèm theo xạ trị hay nội tiết tại bệnh viện K trong khoảng thời gian từ tháng 01/2014 đến hết tháng 05/2021, theo dõi đến hết tháng 05/2022. **Kết quả:** Phác đồ docetaxel-carboplatin-trastuzumab giúp cải thiện thời gian sống thêm không bệnh tại thời điểm 1 năm, 2 năm, 3 năm, 4 năm, 5 năm tương ứng 100%, 100%, 100%, 92% và 83,7%; yếu tố di căn hạch có ảnh hưởng đến thời gian sống thêm không bệnh. **Kết luận:** Các bệnh

¹Bệnh viện K

Chịu trách nhiệm chính: Phùng Thị Huyền

Email: phungthihuyen@gmail.com

Ngày nhận bài: 3.3.2023

Ngày phản biện khoa học: 20.4.2023

Ngày duyệt bài: 5.5.2023