

VÔ SINH DO TẮC NGHẼN: KHẢO SÁT ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG, TINH DỊCH ĐỒ VÀ DI TRUYỀN

Nguyễn Hoài Bắc✉, Trần Văn Kiên

Trường Đại học Y Hà Nội

Để nhận biết các đặc điểm lâm sàng, tinh dịch đồ và đặc điểm di truyền của những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng do tắc nghẽn, chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 111 bệnh nhân nam vô sinh không có tinh trùng do tắc nghẽn. Kết quả cho thấy: Tuổi trung bình của các bệnh nhân trong nghiên cứu là $31,07 \pm 5,53$ tuổi. Tỷ lệ vô sinh nguyên phát chiếm đa số 90%. Thăm khám lâm sàng bìu phát hiện bất thường mào tinh hoàn chiếm tỉ lệ 66,6% (mào tinh căng cứng chiếm 46,8%, không sờ thấy mào tinh 19,8%), bất sản ống dẫn tinh 1 bên chiếm tỉ lệ 4,5 % và 2 bên chiếm tỉ lệ 33,3%. Có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về pH, thể tích và nồng độ Fructose tinh dịch giữa nhóm bất sản ống dẫn tinh và nhóm ống dẫn tinh bình thường. Tỉ lệ xuất hiện đột biến đa hình IVS8 và M470V trên gen CFTR lần lượt là 93,6% và 87,1%. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: Với điều kiện FSH < 9,2mIU/ml và thể tích 2 bên tinh hoàn trung bình > 15ml, vô sinh không có tinh trùng do tắc có thể được xác định dựa vào đặc điểm bất thường mào tinh hoàn căng cứng, không sờ thấy mào tinh hoàn, hoặc không sờ thấy ống dẫn tinh kết hợp với những bất thường tinh dịch đồ. Thể tích tinh dịch < 1,5ml, pH < 7,2 và Fructose < 1,3 mg/dl là những dấu hiệu gợi ý đến nguyên nhân tắc nghẽn do bất sản ống dẫn tinh. Các đột biến đa hình IVS8 và M470V trên gen CFTR là những đột biến thường gặp trong hội chứng bất sản ống dẫn tinh 2 bên bẩm sinh.

Từ Khóa: Vô sinh không có tinh trùng, vô sinh không có tinh trùng do tắc, tinh dịch.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh không có tinh trùng chiếm khoảng 1% tổng số nam giới nói chung và 10 - 15% số nam giới vô sinh.¹ Vô sinh không có tinh trùng được chia thành 2 nhóm chính: nhóm không do tắc nghẽn (NOA - Nonobstructive Azoospermia) và nhóm tắc (OA - Obstructive Azoospermia). Không có tinh trùng do tắc hay còn gọi là không có tinh trùng do đường dẫn xảy ra ở 15 - 20% bệnh nhân không có tinh trùng.¹ Trong trường hợp, này quá trình sinh tinh vẫn diễn ra bình thường ở đa số các trường hợp nhưng quá trình vận chuyển tinh trùng từ các ống sinh tinh ra ngoài lại bị tắc nghẽn. Tắc nghẽn có thể xảy ra ở bất kỳ vị trí nào trên đường dẫn tinh. Các

vị trí tắc thường gặp là lưới mào tinh, đoạn nối ống dẫn tinh và mào tinh, đoạn ống phóng tinh trong ụ núi hay toàn bộ đường dẫn tinh ngoài tinh hoàn như trong hội chứng bất sản ống dẫn tinh. Biện pháp điều trị duy nhất có hiệu quả trong các trường hợp này là can thiệp phẫu thuật phục hồi lưu thông đường dẫn tinh hoặc sử dụng các biện pháp hỗ trợ sinh sản như IVF hoặc ICSI. Nhờ sự ra đời của các phương pháp hỗ trợ sinh sản và sự phát triển vượt bậc của các phương pháp thu gom tinh trùng đã mở ra cơ hội cho những cặp vợ chồng hiếm muộn có thể sinh con mang chính nguồn gen của mình. Chính vì vậy, việc tìm hiểu và nắm chắc được đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và di truyền của những bệnh nhân không có tinh trùng do tắc có vai trò quan trọng trong việc chẩn đoán xác định và ra quyết định điều trị hợp lý. Đồng thời cũng như tránh được việc lạm dụng các xét nghiệm chẩn đoán, tránh được việc điều trị nội

Địa chỉ liên hệ: Nguyễn Hoài Bắc

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenhoaiabc@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 30/3/2020

Ngày được chấp nhận: 25/4/2020

khoa không hiệu quả hoặc các biện pháp can thiệp gây tổn thương tinh hoàn. Hậu quả của việc này sẽ làm tăng gánh nặng về chi phí, thời gian và đôi khi làm mất đi cơ hội sinh con mang chính nguồn gen của người bệnh.

Trên thế giới đã có rất nhiều nghiên cứu về vô sinh không có tinh trùng đã được công bố trong y văn. Trong đó một số nghiên cứu của tác giả Jungwirth A.,¹ Wosnitzer M.S.,² Schoor R.A.,³ đã nêu ra những nguyên nhân, kinh nghiệm lâm sàng chẩn đoán và điều trị các bệnh nhân nam vô sinh nam không có tinh trùng.

Tại Việt Nam, cho tới nay mới chỉ có một vài nghiên cứu nhỏ liên quan đến vấn đề vô sinh nam không có tinh trùng của một số tác giả như Hồ Sỹ Hùng,[□] Nguyễn Thành Như.[□] Tuy nhiên những nghiên cứu này chỉ tập trung nghiên cứu kết quả điều trị cho những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng. Số lượng những nghiên cứu sâu về đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng của những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng do tắc còn nhiều hạn chế. Chính vì vậy, chúng tôi tiến hành đề tài: “Vô sinh không có tinh trùng do tắc: Khảo sát điểm lâm sàng, tinh dịch đồ và đặc điểm di truyền”, nhằm mục tiêu sau:

1. Mô tả các đặc điểm lâm sàng, tinh dịch đồ và đặc điểm di truyền của những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng do tắc nghẽn.

2. Tìm hiểu mối liên quan giữa đặc điểm tinh dịch đồ, đặc điểm di truyền với tình trạng bất sản ống dẫn tinh

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Trong số 505 bệnh nhân nam vô sinh không có tinh trùng từng đến khám tại Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 4 năm 2013 đến tháng 10 năm 2018. Chúng tôi lựa chọn được 111 bệnh nhân được chẩn đoán không có tinh trùng

do tắc chiếm tỉ lệ 21,98%.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu mô tả cắt ngang.

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tiêu chuẩn chẩn đoán không có tinh trùng do tắc: Theo tác giả Huang I.S.[□]

- FSH < 9,2mIU/ml và trên siêu âm

- Kích thước tinh hoàn trung bình > 15ml (đo bằng siêu âm)

Khám lâm sàng: Đối tượng tham gia nghiên cứu được đánh giá tổng thể trên lâm sàng. Giai đoạn dậy thì được đánh giá theo Tanner về đặc điểm lông mu (Giai đoạn 1: Không có - Giai đoạn 2: Lông tơ - Giai đoạn 3: Lông mu thưa - Giai đoạn 4: Lông che phủ gần hết vùng tam giác mu - Giai đoạn 5: Lông che phủ toàn bộ vùng mu đến trước ống bẹn lan xuống đùi).[□] Tinh hoàn, mào tinh, ống dẫn tinh hai bên được khám để loại trừ các trường hợp tinh hoàn ẩn, lạc chỗ. Tinh hoàn được xem là nhỏ khi thể tích dưới 15 ml ước lượng bằng thước Prader. Mào tinh hoàn sờ căng, có khối cứng chắc, có nang mào tinh hoặc không sờ thấy mào tinh được coi là bất thường. Ống dẫn tinh không sờ, sờ thấy được coi là bất sản. Dương vật được đo bằng thước, chiều dài khi mềm và chiều dài khi kéo căng được xác định từ đỉnh quy đầu đến xương mu. Chiều dài dương vật khi kéo dẫn dưới 7,5 cm được coi là nhỏ.[□]

Xét nghiệm tinh dịch đồ: Mẫu tinh dịch sau khi lấy sẽ được tiến hành phân tích trong vòng 1 giờ tại phòng xét nghiệm Bộ môn Y sinh học - Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội. Bệnh nhân được chẩn đoán không có tinh trùng khi xét nghiệm hai mẫu tinh dịch cách nhau 3 - 5 ngày, quay ly tâm 1500 vòng, lấy cặn soi không thấy tinh trùng. Lấy trung bình kết quả 2 lần xét nghiệm tinh dịch đồ đưa vào nghiên cứu. Với giá trị tham chiếu bình thường là: pH > 7,2, thể

tích > 1,5ml, Fructose > 1,3g/l.9 Xét nghiệm nước tiểu để loại trừ các trường hợp xuất tinh ngược dòng.

Siêu âm tinh hoàn: Siêu âm được thực hiện tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Thể tích tinh hoàn được tính theo công thức $V = L \times W \times H \times 0,71.6$ Tính thể tích tinh hoàn được thực hiện bằng cách tính thể tích trung bình của tinh hoàn hai bên.

Xét nghiệm nội tiết: Nồng độ các nội tiết tố trong huyết thanh được xác định theo phương pháp xét nghiệm miễn dịch điện hóa phát quang "ECLIA" dùng cho các máy xét nghiệm miễn dịch Cobase. Bộ thuốc thử xét nghiệm do hãng Roche sản xuất và cung cấp. Giá trị tham khảo của LH, FSH, Testosterone lần lượt là 1,7 - 8,6 mIU/ml; 3,5 - 12,5 mIU/ml; 9,9 - 27,8 nmol/l.

Xét nghiệm di truyền: Gồm xét nghiệm nhiễm sắc thể đồ, đột biến AZF và đột biến gen CFTR. Bệnh nhân được tiến hành lấy máu xét nghiệm tại Bộ môn Y sinh học - Di truyền Trường Đại học Y Hà Nội theo quy trình khép kín. Chúng tôi ghi nhận được kết quả xét nghiệm NST đồ, đột

biến gen AZF của tất cả 90 bệnh nhân. Trong những bệnh nhân bất sản ống dẫn tinh 2 bên ghi nhận được 31 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm gen CFTR để đưa vào nghiên cứu

3. Xử lý số liệu

Các biến liên tục được mô tả dưới dạng trung bình \pm độ lệch chuẩn, sự khác biệt giữa 2 nhóm (bất sản ống dẫn tinh và ống dẫn tinh bình thường) được ước tính theo thuật toán T - student test đối với biến phân bố chuẩn và Mann Whitney test với biến phân bố không chuẩn. Tất cả các dữ liệu trên được nhập trên Excel và phân tích bằng phần mềm R.

4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu được sự đồng ý của Ban giám đốc Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Các kết quả nghiên cứu chỉ bệnh nhân trong nghiên cứu này đều được giải thích đầy đủ, tự nguyện tham gia nghiên cứu và có quyền rút lui khỏi nghiên cứu khi không muốn tham gia nghiên cứu. Các thông tin liên quan đến bệnh nhân được đảm bảo bí mật.

III. KẾT QUẢ

1. Đặc điểm lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

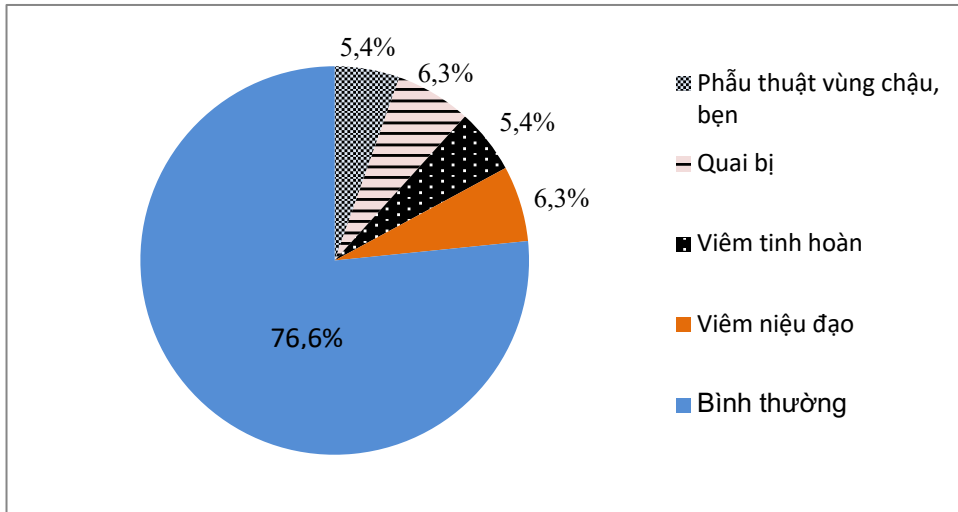
Bảng 1. Đặc điểm chung và đặc điểm bộ phận sinh dục ngoài của đối tượng nghiên cứu

	Đặc điểm chung	N	Tỉ lệ %	Tổng	Mean \pm SD
				(n)	(Min,max)
Tuổi	< 25	6	5,4%	111	31,07 \pm 5,53
	25 - 35	84	75,7%		(22 - 55)
	35 - 45	16	14,4%		
	> 45	5	4,5%		
BMI (kg/m ²)	< 18,5	6	5,4%	111	22,38 \pm 2,59
	18,5 - 25	89	80,2%		(16,4 - 29,0)
	\geq 25	16	14,4%		

Đặc điểm chung		N	Tỉ lệ %	Tổng (n)	Mean ± SD (Min,max)
Phân loại vô sinh và thời gian chậm con(tháng)	Vô sinh nguyên phát	100	90%	111	30,47 ± 32,14 (5 - 180)
	Vô sinh thứ phát	11	10%		67,5 ± 73,5 (3 - 240)
Kích thước dương vật	Chiều dài khi mềm (cm)	111		111	7,29 ± 0,93 (5 - 10)
	Chiều dài kéo căng (cm)				12,66 ± 1,24 (9,3 - 15,5)
Lông mu	Tanner 1	0	0%	111	
	Tanner 2	0	0%		
	Tanner 3	0	0%		
	Tanner 4	5	4,5%		
	Tanner 5	106	95,5%		
Tinh hoàn	Bình thường	111	100%	111	17,21 ± 2,88 (15,05 - 25,15)
Mào tinh	Bình thường	37	33,4%	111	
	Sờ căng và cứng	52	46,8%		
	Không sờ thấy	22	19,8%		
Ổng dẫn tinh	Bình thường	69	62,2%	111	
	Bất sản 1 bên	5	4,5%		
	Bất sản 2 bên	37	33,3%		

Độ tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $31,07 \pm 5,53$. Trong đó, nhóm tuổi 25 - 35 chiếm tỉ lệ cao nhất 75,7%. Đa số bệnh nhân có chỉ số BMI trong giới hạn bình thường từ 18,5 - 25 chiếm tỉ lệ 80,2%. Tỷ lệ vô sinh nguyên phát chiếm đại đa số 90%. Thời gian chậm con của nhóm vô sinh thứ phát cao hơn đáng kể so với nhóm vô sinh nguyên phát ($67,5 \pm 73,5$ tháng so với $30,47 \pm 32,14$ tháng). Phần lớn đối tượng tham gia nghiên cứu có kích thước dương vật bình thường và đã dậy thì hoàn toàn dựa vào đặc điểm lông mu theo Tanner. Tất cả bệnh nhân khám đều không phát hiện bất thường tinh hoàn 2 bên. Có tới 66,6% bất thường mào tinh hoàn, trong đó 46,8% sờ mào tinh căng và cứng, 19,8% không sờ thấy mào tinh. Khám ống dẫn tinh phát hiện 33,3% có bất sản ống dẫn tinh 2 bên và 4,5% bất sản 1 bên.

Đặc điểm về tiền sử bệnh lý liên quan của đối tượng nghiên cứu



Biểu đồ 1. Tiền sử các bệnh lý liên quan của đối tượng nghiên cứu

Phần lớn các đối tượng tham gia nghiên cứu không phát hiện tiền sử gì đặc biệt, chiếm tỉ lệ 76,6%. Có tới 5,4% bệnh nhân đã từng trải qua các phẫu thuật ở vùng chậu, bẹn. Tiền sử bệnh lý nội khoa chiếm 18%, trong đó tiền sử quai bị chiếm 6,3%, viêm tinh hoàn chiếm 5,4%, còn lại 6,3% tiền sử viêm niệu đạo do lậu.

2. Đặc điểm cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu:

Bảng 2. Đặc điểm tinh dịch đồ của đối tượng nghiên cứu.

Đặc điểm	N	Tỉ lệ %	Tổng (n)	Mean ± SD	
				(Min,Max)	
pH	< 7,2	45	40,5%	111	7,01 ± 0,9
	≥ 7,2	66	59,5%		(5,5 - 9,0)
Thể tích (ml)	< 1,5	57	51,4%	111	1,95 ± 1,39
	≥ 1,5	54	48,6%		(0,5 - 6,1)
Nồng độ Fructose (g/l)	< 1,3	65	71,4%	91	0,88 ± 0,8
	≥ 1,3	26	28,6%		(0,6 - 3,74)

PH tinh dịch trung bình của nhóm đối tượng nghiên cứu là $7,01 \pm 0,9$, trong đó 40,5% đối tượng có pH < 7,2. Thể tích tinh dịch trung bình là $1,95 \pm 1,39$ ml, V tinh dịch < 1,5ml chiếm 51,4%. Nồng độ Fructose trung bình là $0,88 \pm 0,8$ (g/l), phần lớn Fructose trong tinh dịch có nồng độ < 1,3 chiếm tỉ lệ 71,4%.

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều không có bất thường về NST đồ. Xét nghiệm đột biến mất đoạn nhỏ AZF cho thấy có 1,1% bệnh nhân mất đoạn SY137, SY134 và 1,1% bệnh nhân mất đoạn SY 254, SY255, SY1291.

Kết quả cho thấy không có sự khác giữa 2 nhóm về đặc điểm tuổi, BMI, thời gian chậm con, kích thước dương vật, nồng độ LH, FSH và Testosterone. Tuy nhiên nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa

thống kê khi so sánh về pH, thể tích tinh dịch và nồng độ Fructose trong tinh dịch giữa 2 nhóm nghiên cứu.

3. Đặc điểm di truyền của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. So sánh đặc điểm của nhóm bất sản ống dẫn tinh và nhóm ống dẫn tinh bình thường.

Phân nhóm Đặc điểm	Bất sản ống dẫn tinh (N = 42)	Ống dẫn tinh bình thường (N = 69)	P
Tuổi	30,21 ± 3,26	31,59 ± 6,5	0,8167
BMI	22,32 ± 2,9	22,41 ± 2,4	0,8558
Thời gian chậm con	31,38 ± 32,47	35,35 ± 42,27	0,9159
Kích thước dương vật			
<i>Khi mềm</i>	7,05 ± 0,77	7,44 ± 0,99	0,0669
<i>Khi cứng</i>	12,49 ± 1,26	12,77 ± 1,21	0,2664
pH tinh dịch	6,52 ± 0,99	7,29 ± 0,7	< 0,001
V tinh dịch	1,29 ± 0,72	2,35 ± 1,54	< 0,001
Fructose	0,44 ± 0,75	1,26 ± 0,71	< 0,001
LH	4,02 ± 1,87	4,21 ± 1,96	0,6224
FSH	3,81 ± 1,31	4,02 ± 1,87	0,822
Testosterone	16,54 ± 5,68	16,83 ± 5,42	0,9104

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều không có bất thường về NST đồ. Xét nghiệm đột biến mất đoạn nhỏ AZF cho thấy có 1,1% bệnh nhân mất đoạn SY137, SY134 và 1,1% bệnh nhân mất đoạn SY 254, SY255, SY1291.

Xét nghiệm đột biến gen CFTR chúng tôi phát hiện có rất nhiều đột biến khác nhau. Trong đó đột biến đa hình IVS8 và M470 chiếm tỉ lệ khá cao lần lượt là 93,6% và 87,1% trong tổng số bệnh nhân. Các đột biến khác chiếm tỉ lệ thấp hơn với 48,4%.

4. Đặc điểm di truyền của đối tượng nghiên cứu

Bảng 4. Đặc điểm NST đồ và đột biến mất AZF của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Số lượng (N/n)	Tỉ lệ
Đột biến NST	0/90	0%
Đột biến mất đoạn nhỏ AZF	2/90	2,2%
<i>Mất đoạn SY127, SY134</i>	1/90	1,1
<i>Mất đoạn SY254, SY255, SY1291</i>	1/90	1,1

Tất cả bệnh nhân trong nghiên cứu đều không có bất thường về NST đồ. Xét nghiệm đột biến mất đoạn nhỏ AZF cho thấy có 1,1% bệnh nhân mất đoạn SY137, SY134 và 1,1% bệnh nhân mất đoạn SY 254, SY255, SY1291.

Bảng 5. Đặc điểm đột biến gen CFTR của những bệnh nhân có bất sản ống dẫn tinh 2 bên (n = 31)

Đột biến	Số bệnh nhân có đột biến (N)	Tỉ lệ %
Đa hình IVS8	29	93,6
(TG)12T7/(TG)13T8	1	3,2
(TG)11T7/(TG)12T5	11	35,5
(TG)12T5/(TG)13T5	1	3,2
(TG)11T7/(TG)12T5	6	19,4
11T7/(TG)12T5/(TG)13T3	4	12,9
(TG)T12T7	2	6,5
(TG)T12T5	4	12,9
Đa hình M470V	27	87,1
Các đột biến khác: <i>c.3944delTG, Trp1282Ter, 2143delT, Arg334Trp, Arg117 His, g.3821delT, 394delTT, c.3821delT, 2143delT2, c.39944delTG, 2143delT3, Trp1282Ter, Arg117His, Gly551Asp, 3821del, T394del</i>	15	48,4

Xét nghiệm đột biến gen CFTR chúng tôi phát hiện có rất nhiều đột biến khác nhau. Trong đó đột biến đa hình IVS8 và M470 chiếm tỉ lệ khá cao lần lượt là 93,6% và 87,1% trong tổng số bệnh nhân. Các đột biến khác chiếm tỉ lệ thấp hơn với 48,4%.

IV. BÀN LUẬN

Trong thực hành lâm sàng việc chẩn đoán chính xác nguyên nhân không có tinh trùng trong tinh dịch là rất quan trọng, nó giúp các bác sĩ tiên lượng và đưa ra những phương pháp điều trị phù hợp cho những bệnh nhân vô sinh nam. Tuy nhiên việc chẩn đoán phân biệt giữa các nguyên nhân không có tinh trùng là không hề đơn giản. Để chẩn đoán xác định nguyên nhân không có tinh trùng thì sinh thiết tinh hoàn đóng vai trò quyết định, tuy nhiên phương pháp này có tính xâm lấn và nhiều nguy cơ biến chứng. Để tránh các can thiệp xâm lấn một số giá trị tham khảo đã được đề ra, trước hết dựa tiêu chuẩn của Schoor R.A.(FSH < 7,6mIU/ml và chiều dài của tinh hoàn > 4,6cm) có giá trị dự đoán 96% cho nguyên nhân không có

tinh trùng do tắc nghẽn và ngược lại 89% cho nguyên nhân không có tinh trùng không do tắc,³ tuy nhiên các giá trị tham khảo này chỉ đúng với quần thể người da trắng, còn đối với người châu Á có xu hướng FSH cao hơn và kích thước tinh hoàn nhỏ hơn. □ Chính vì vậy để phù hợp với những đặc điểm của chủng tộc người châu Á, chúng tôi lấy giá trị tham khảo trong nghiên cứu của Huang I.S6 làm tiêu chuẩn để lựa chọn những bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng do tắc nghẽn đưa vào nghiên cứu. Dựa vào tiêu chuẩn này chúng tôi lựa chọn được 111 bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng do tắc nghẽn, chiếm tỉ lệ 21.98% trong số 505 bệnh nhân vô sinh không có tinh trùng.

Đánh giá bệnh nhân vô sinh không có tinh

trùng do tắc nghẽn thường bắt đầu từ việc khai thác bệnh sử, tình trạng hôn nhân, thời gian chậm con, tiền sử các bệnh lý trước đó. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn bệnh nhân trong độ tuổi sinh sản với độ tuổi trung bình là $31,07 \pm 5,53$ tuổi. Tương đồng với các nghiên cứu trước đây, □□ vô sinh nguyên phát chiếm đa số và thời gian chậm con của nhóm bệnh nhân vô sinh thứ phát dài hơn đáng kể so với nhóm vô sinh nguyên phát. Điều này có thể lý giải do bệnh nhân vô sinh nguyên phát mong con hơn nên đi khám chữa bệnh sớm hơn so với người vô sinh thứ phát.

Khai thác tiền sử có thể phát hiện một số bệnh lý liên quan đến tình trạng tắc nghẽn đường dẫn tinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 5,4% bệnh nhân đã từng trải qua các phẫu thuật ở vùng chậu, bẹn. Theo một số báo cáo cho thấy, tỉ lệ tổn thương đường dẫn tinh sau phẫu thuật vùng chậu, bẹn là 0,3%,¹⁰ vì vậy chưa loại trừ khả năng tình trạng không có tinh trùng do tắc là hậu quả của những phẫu thuật trước đó. Về tiền sử các bệnh nội khoa liên quan, đáng chú ý trong nghiên cứu của chúng tôi phát hiện tiền sử viêm niệu đạo chiếm tới 6,3%, trong đó chủ yếu nguyên nhân là do bệnh lậu. Bệnh lậu do vi khuẩn *Neisseria gonorrhoeae*, lây truyền qua quan hệ tình dục, tỉ lệ biến chứng gây tắc đường dẫn tinh do các bệnh lây truyền qua quan hệ tình dục là 22 - 50%,¹¹ cho thấy viêm nhiễm đường niệu, sinh dục có thể là nguy cơ gây không có tinh trùng do tắc nghẽn, vì vậy cần nâng cao ý thức cộng đồng trong việc phòng chống các bệnh lây truyền qua đường tình dục.

Qua thăm khám bộ phận sinh dục nhận thấy hầu hết bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đã hoàn toàn dậy thì (theo Tanner), □ chiếm tới 95,5%, với kích thước dương vật trung bình tương ứng với kích thước của quần thể người châu Á.⁸ Tắc nghẽn mào tinh và ống

dẫn tinh là nguyên nhân thường gặp trong vô sinh không có tinh trùng do tắc, trong đó 30 - 67% do tắc nghẽn ở mào tinh, 9% do bất sản đường dẫn tinh một hoặc hai bên liên quan đến đột biến gen CFTR.¹ Tương đồng với các báo cáo trước, nghiên cứu của chúng tôi cũng phát hiện có tới 66,6% các trường hợp có bất thường mào tinh hoàn, Các bất thường này bao gồm sờ thấy mào tinh căng, cứng chiếm 46,8% và không sờ thấy mào tinh chiếm 19,8%. Tình trạng mào tinh căng, cứng rất có thể liên quan đến tình trạng tắc nghẽn mào tinh và ống dẫn tinh, gây nên ứ đọng tinh trùng tại mào tinh, làm giãn các ống mào tinh. Không sờ thấy mào tinh hoặc sờ thấy một phần mào tinh, bất thường này có thể liên quan đến bệnh lý bất sản ống dẫn tinh, mào tinh bẩm sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 37,8% bệnh nhân khi khám không sờ thấy ống dẫn tinh một hoặc hai bên nghi ngờ có liên quan đến bệnh lý bất sản ống dẫn tinh bẩm sinh, tỉ lệ này cao hơn đáng kể so với các nghiên cứu trước đó, có thể lý giải là do sự khác nhau giữa các chủng tộc. Tỉ lệ phát hiện các bất thường mào tinh, ống dẫn tinh cao ở những bệnh nhân trong nghiên cứu cho thấy vô sinh không có tinh trùng do tắc có thể chẩn đoán qua thăm khám lâm sàng.

Thể tích cùng với độ pH và fructose của tinh dịch có vai trò quan trọng trong việc xác định vị trí tắc nghẽn. Xuất tinh với khối lượng thấp, pH acid (< 7,2) và nồng độ fructose thấp là một gợi ý cho tình trạng bất sản ống dẫn tinh và túi tinh.⁹ Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy rằng phần lớn bệnh nhân có nồng độ Fructose thấp với giá trị trung bình là 0,88g/l, thấp hơn đáng kể so với giá trị bình thường, pH và thể tích tinh dịch trung bình nhìn chung đều ở ngưỡng thấp, tuy nhiên vẫn có tới 59,5% bệnh nhân có pH và 48,6% bệnh nhân có thể tích trong giới hạn bình thường. Trong khi đó những bệnh nhân có pH và thể tích tinh dịch thấp qua thăm khám

bìu chúng tôi nhận thấy phần lớn đều không sờ thấy ống dẫn tinh 1 hoặc 2 bên. Điều đó cho thấy giá trị pH và thể tích tinh dịch có thể chỉ có giá trị chẩn đoán trong các trường hợp có bất sản ống dẫn tinh và tình trạng tắc nghẽn có thể có sự liên quan đến giảm nồng độ Fructose. Để làm rõ điều này chúng tôi đã tiến hành so sánh một số đặc điểm của nhóm bất sản ống dẫn tinh và nhóm ống dẫn tinh bình thường, kết quả cho thấy có sự khác biệt về pH, thể tích tinh dịch và nồng độ Fructose trong tinh dịch. Trong khi tất cả các chỉ số về pH, thể tích tinh dịch và nồng độ Fructose của nhóm sờ thấy ống dẫn tinh đều nằm trong giới hạn bình thường, thì các thông số này của nhóm bất sản ống dẫn tinh đều thấp hơn có ý nghĩa thống kê. Điều đó cho thấy có mối liên quan giữa thể tích tinh dịch thấp, pH acid ($< 7,2$) và nồng độ fructose thấp đến tình trạng bất sản ống dẫn tinh.

Về kết quả xét nghiệm di truyền đáng chú ý là kết quả xét nghiệm đột biến gen CFTR của 31 bệnh nhân có bất sản ống dẫn tinh, chúng tôi nhận thấy đột biến đa hình IVS8 và M470V có mặt ở hầu hết các bệnh nhân chiếm tỉ lệ lần lượt là 93,6%, 87,1%. Trong nghiên cứu của Ni W.H. trên 109 bệnh nhân có bất sản ống dẫn tinh 2 bên cho thấy đa hình IVS8 và M470 luôn đi cùng nhau, chiếm tỉ lệ 97%, sự hiện diện của đa hình IVS8 và M470V có liên quan có ý nghĩa thống kê với tình trạng bất sản ống dẫn tinh 2 bên bẩm sinh.¹² Tỉ lệ này trong báo cáo của Stuppia L. là 84,6%.¹³ So với các nghiên cứu trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi có sự tương đồng, cho thấy sự xuất hiện của đột biến đa hình IVS8 và M470V có liên quan tới tình trạng bất sản ống dẫn tinh.

Đối với những bệnh nhân không có tinh trùng do tắc nghẽn xét nghiệm di truyền về NST và đột biến gen AZF thường không có gì đặc biệt.² Trong nghiên cứu của chúng tôi nhận thấy tất cả bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu

không phát hiện bất thường về NST, tuy nhiên xét nghiệm đột biến AZF chúng tôi phát hiện 2 trường hợp có đột biến gồm: 1 trường hợp mất đoạn AZFb(SY127, SY134), 1 trường hợp mất đoạn AZFc(SY254, SY255) và vùng mở rộng SY1291. Các đột biến này thường gây ra tình trạng không có tinh trùng không do tắc.¹ Phát hiện của chúng tôi cho thấy giá trị FSH $< 9,2$ mIU/ml và thể tích tinh hoàn > 15 ml chỉ mang giá trị tham khảo tương đối để chẩn đoán nguyên nhân không có tinh trùng do tắc, cần thiết phải có thêm những nghiên cứu nhằm điều chỉnh lại giá trị ngưỡng hoặc thiết lập những marker đặc hiệu hơn để cải thiện tỉ lệ chẩn đoán.

IV. KẾT LUẬN

Vô sinh không có tinh trùng do tắc có thể được chẩn đoán qua thăm khám lâm sàng thấy mào tinh căng, cứng hoặc không sờ thấy mào tinh, hoặc không sờ thấy ống dẫn tinh. Xét nghiệm tinh dịch đồ có thể tích thấp ($< 1,5$ ml), pH $< 7,2$, nồng độ Fructose ($< 1,3$ mg/dl) là dấu hiệu cho thấy có tình trạng tắc nghẽn ống dẫn tinh do bất sản ống dẫn tinh. Sự xuất hiện đột biến đa hình IVS8 và M470V có liên quan tới hội chứng bất sản ống dẫn tinh 2 bên bẩm sinh.

Lời cảm ơn

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành nhất đến những bệnh nhân đã tham gia vào nghiên cứu này. Tôi xin cảm ơn sự giúp đỡ của tập thể Trung tâm Y Khoa số 1 Tôn Thất Tùng và Khoa Ngoại Tiết niệu - Nam học Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jungwirth A. DT, Kopa Z. , Krausz C. MS, Tournaye H. . EAU Guidelines on Male Infertility 2018, in European Association of Urology Guidelines 2018 Edition. *European Association of Urology 2018*.

2. Wosnitzer MS, Goldstein M. Obstructive azoospermia. *The Urologic clinics of North America*. 2014;41(1):83 - 95.
3. Schoor RA, Elhanbly S, Niederberger CS, Ross LS. The role of testicular biopsy in the modern management of male infertility. *The Journal of urology*. 2002;167(1):197 - 200.
4. Hồ Sỹ Hùng. Nghiên cứu hiệu quả phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn bằng tinh trùng lấy từ mào tinh trong điều trị vô sinh. *Chuyên ngành phụ khoa Trường Đại học Y Hà Nội*. 2013.
5. Nguyễn Thành Như, Phạm Hữu Dương, Nguyễn Ngọc Tiến. Nhân 300 trường hợp trích tinh trùng từ mào tinh hoàn và tinh hoàn để thực hiện vi thao tác tiêm tinh trùng vào bào tương trứng. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2013; 403:302 - 312.
6. Huang IS, Huang WJ, Lin AT. Distinguishing non - obstructive azoospermia from obstructive azoospermia in Taiwanese patients by hormone profile and testis size. *Journal of the Chinese Medical Association : JCMA*. 2018;81(6):531 - 535.
7. Emmanuel M, Bokor BR. Tanner Stages. 2019.
8. Chen XB, Li RX, Yang HN, Dai JC. A comprehensive, prospective study of penile dimensions in Chinese men of multiple ethnicities. *International journal of impotence research*. 2014;26(5):172 - 176.
9. Gonzales GF, Villena A. True corrected seminal fructose level: a better marker of the function of seminal vesicles in infertile men. *International journal of andrology*. 2001;24(5):255 - 260.
10. Sheynkin YR, Hendin BN, Schlegel PN, Goldstein M. Microsurgical repair of iatrogenic injury to the vas deferens. *The Journal of urology*. 1998;159(1):139 - 141.
11. Dohle G. Inflammatory - associated obstructions of the male reproductive tract. *Andrologia*. 2003;35(5):321 - 324.
12. Ni WH, Jiang L, Fei QJ, Jin JY, Yang X, Huang XF. The CFTR polymorphisms poly - T, TG - repeats and M470V in Chinese males with congenital bilateral absence of the vas deferens. *Asian journal of andrology*. 2012;14(5):687 - 690.
13. Stuppia L, Antonucci I, Binni F, et al. Screening of mutations in the CFTR gene in 1195 couples entering assisted reproduction technique programs. *European journal of human genetics : EJHG*. 2005;13(8):959 - 964.

Summary

EVALUATION OF CLINICAL CHARACTERISTIC, SEMEN PARAMETERS AND GENETIC VARIATION OF OBSTRUCTIVE AZOOSPERMIA.

We conducted a study on 111 obstructive azoospermia men to identify the clinical characteristics, semen parameters and genetic variation of these patients. This study showed that the mean age of participants was 31.07 ± 5.53 years old; 90% of patients were primary infertile. Clinical examination detected 66.6% of patients having abnormal epididymis (swollen epididymis 46,8%, absence epididymis 19,8%), 4.5% of patients having monolateral absence of the vas deferens and 33.3% of patients having bilateral absence of the vas deferens. There were statistical differences in pH, ejaculated volume and concentration of fructose in semen between patients with and without absence of vas deferens. The proportions of polymorphism of IVS8 and M470V mutation on CFTR gene were

93.6% and 87.1%, respectively. Our results showed that with the predetermined criteria of FSH concentration $< 9,2\text{mIU/ml}$ and average testicular volume $> 15\text{ml}$, obstructive azoospermia can be identified based on epididymal abnormalities including swollen epididymis, absence of corporal and caudal epididymis or absence of vas deferens. In addition, low ejaculate volume, acidic pH and semen fructose $< 1,3\text{mg/dl}$ were associated with absence of the vas deferens. IVS8 polymorphism and M470V mutation on CFTR gene were frequent in congenital bilateral absence of the vas deferens syndrome.

Keywords: Azoospermia, obstructive Azoospermia, semen.