

HỖ TRỢ SINH SẢN CHO NAM GIỚI MẮC HỘI CHỨNG KLINEFELTER

CNXN. Nguyễn Thị Thủy Tiên¹,
CNSH. Nguyễn Quỳnh Như¹, ThS. Huỳnh Trọng Kha²

¹Bệnh viện Đại học Y dược Buôn Ma Thuột, ²Bệnh viện Mỹ Đức

TỔNG QUAN

Hội chứng Klinefelter là một rối loạn nhiễm sắc thể giới tính phổ biến, xảy ra với tần suất khoảng 1/500 nam giới^[1]. Năm 1942, hội chứng này lần đầu tiên được mô tả trên 9 người đàn ông bị nữ hóa tuyến vú, có mức gonadotropin tăng cao, tinh hoàn nhỏ và vô tinh^[2]. Mãi đến năm 1959, các nhà khoa học mới tìm thấy sự khác biệt trong bộ nhiễm sắc thể ở những nam giới mắc hội chứng Klinefelter với kết quả karyotype là 47, XXY. Sự hiện diện của thêm một nhiễm sắc thể giới tính X được cho là nguyên nhân dẫn đến các rối loạn đặc trưng như thiếu năng sinh dục nam, thiếu hụt nội tiết tố androgen và suy giảm khả năng sinh tinh. Hội chứng này cũng được tìm thấy nhiều nhất ở những nam giới vô tinh không do tắc và chiếm khoảng 10% tổng số nam giới vô tinh. Phần lớn các nam giới mắc hội chứng Klinefelter được phát hiện trong quá trình điều trị vô sinh. Do đó, cần có những chiến lược tiếp cận dành riêng cho nhóm nam giới này để đảm bảo quá trình điều trị vô sinh đạt hiệu quả nhất.

ĐẶC ĐIỂM NAM GIỚI MẮC HỘI CHỨNG KLINEFELTER

Kiểu hình

Một lý do chính cho việc nam giới mắc hội chứng Klinefelter phát hiện chủ yếu trong quá trình điều trị vô sinh là do đặc điểm kiểu hình không có nhiều khác biệt so với nam giới bình thường^[3]. Không giống như những bệnh lý di

truyền khác liên quan đến nhiễm sắc thể như Down hay Turner có các đặc điểm kiểu hình đặc trưng, nam giới mắc hội chứng Klinefelter chủ yếu bị thay đổi nội tiết và có tinh hoàn nhỏ. Thể tích tinh hoàn của nam giới trưởng thành mắc hội chứng Klinefelter được ghi nhận mức trung bình khoảng 4 – 7 ml nhỏ hơn so với 10 ml ở người bình thường^[4]. Tuy nhiên, đặc điểm này rất khó để phát hiện sớm, đặc biệt là đối với nam giới mắc hội chứng Klinefelter chưa bước vào giai đoạn dậy thì^[5].

Ở nam giới mắc hội chứng Klinefelter, chiều cao trung bình có thể tăng từ 5 – 7 cm so với nam giới bình thường. Đặc điểm này chủ yếu là do gia tăng chiều dài chân vì chậm đóng các đầu xương trong quá trình dậy thì và có liên quan đến sự thiếu năng sinh dục^[5]. Cùng với cơ chế này, nam giới mắc hội chứng Klinefelter còn có đặc điểm sải tay lớn, và đôi khi sải tay vượt quá chiều cao^[4]. Ngoài ra, trong một nghiên cứu năm 1942 nam giới mắc hội chứng Klinefelter lần đầu tiên được mô tả với đặc điểm nổi bật là nữ hóa tuyến vú. Tuy vậy, các nghiên cứu sau này cho thấy đặc điểm này không thực sự phổ biến đối với nam giới mắc hội chứng Klinefelter^[4,6]. Tỷ lệ nữ hóa tuyến vú được tìm thấy chỉ xuất hiện khoảng 1/3 những trường hợp nam giới mắc hội chứng Klinefelter. Mặc dù tỷ lệ này không cao nhưng vẫn là một trong các dấu hiệu lâm sàng đáng lưu ý trong chẩn đoán sớm nam giới mắc hội chứng Klinefelter.

Nội tiết và khả năng sinh sản

Nội tiết nam giới mắc hội chứng Klinefelter đặc trưng bởi nồng độ FSH (Follicle Stimulating Hormone) cao trong khi LH (Luteinizing Hormone) và testosterone thấp hơn ngưỡng bình thường^[7]. Sự thay đổi nội tiết này diễn ra trong suốt thời kỳ từ khi là trẻ sơ sinh cho đến lúc trưởng thành dẫn đến suy giảm khả năng sinh sản.

Trong quá trình phát triển sớm của trẻ mắc hội chứng Klinefelter, đỉnh đầu tiên của testosterone xảy ra ở giai đoạn “sau sinh sáu tháng đầu tiên” (minipuberty). Trong thời gian này, nồng độ testosterone, FSH và LH có thể đạt đến mức ở tuổi dậy thì hoặc thậm chí trưởng thành. Trong nghiên cứu của Cabrol và cộng sự (2011) cho thấy nồng độ testosterone ở trẻ sơ sinh mắc hội chứng Klinefelter thấp hơn đáng kể so với trẻ bình thường trong khi nồng độ INSL3 và LH ở mức bình thường. Kết quả này cho thấy các tế bào Leydig có sự đáp ứng với hoạt động của LH, mặc dù vậy với phát hiện về nồng độ testosterone thấp đặt ra nghi vấn có sự suy giảm chức năng của tế bào Leydig xảy ra ngay trong giai đoạn thời thơ ấu^[8].

Khi nam giới mắc hội chứng Klinefelter bắt đầu dậy thì, nồng độ LH và FSH bắt đầu tăng trên ngưỡng bình thường, trong khi mức testosterone có sự giảm sút. Nồng độ testosterone trong huyết thanh giảm xuống mức trung bình đến thấp (<12 nmol/L) được tìm thấy ở 65 – 85% nam giới trẻ tuổi mắc hội chứng Klinefelter gây ra tình trạng suy sinh dục nặng^[11]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Aksglæde và cộng sự (2016) cho thấy giải phẫu học ở giai đoạn dậy thì còn tìm thấy sự suy giảm tế bào mầm, hyalin hóa các ống sinh tinh, sự thoái hóa của các tế bào Sertoli và tăng sản tế bào Leydig. Tất cả các dấu hiệu suy giảm chức năng sinh sản phần lớn được cho rằng khởi phát trong giai đoạn dậy thì và mức độ nghiêm trọng tăng dần theo độ tuổi^[9].

Di truyền

Đặc điểm di truyền của hội chứng Klinefelter

dựa trên sự không phân ly của nhiễm sắc thể giới tính, dẫn đến sự hiện diện thêm nhiễm sắc thể X trong bộ nhiễm sắc thể hoàn chỉnh. Cụ thể trong giai đoạn kỳ sau của quá trình giảm phân 1, giảm phân 2 hay nguyên phân, nhiễm sắc thể giới tính không có sự phân ly đồng đều về hai cực tế bào. Điều này có thể xảy ra trong quá trình sinh tinh trùng hoặc là sinh noãn ở cả cha và mẹ, ngoài ra chiếm một tỷ lệ nhỏ khoảng 3% cho thấy sự sai lệch có nguồn gốc từ quá trình phân chia sớm của hợp tử^[9]. Trong số nam giới mắc hội chứng Klinefelter, hầu hết có karyotype là 47, XXY (chiếm 85 – 90%), dạng khảm 46,XY/ 47, XXY chiếm từ 6 – 7%, có 3 – 8% còn lại có karyotype phức tạp hơn và rất hiếm gặp như khảm 46, XX/ 47, XXY hoặc dị bội nhiều nhiễm sắc thể X 47, XXY/ 48, XXXY; 48, XXXY; 48, XXYY; 49, XXXXY. Những trường hợp dị bội nhiều nhiễm sắc thể được cho là biểu hiện kiểu hình nghiêm trọng hơn^[3]. Trong khi đó, các nghiên cứu cho thấy nam giới mắc hội chứng Klinefelter mang thể khảm có kiểu hình thuận lợi hơn như là thể tích tinh hoàn lớn hơn, nồng độ hormone LH và estradiol thấp và không mắc các bệnh lý đi kèm^[9].

PHƯƠNG PHÁP HỖ TRỢ SINH SẢN CHO NAM GIỚI MẮC HỘI CHỨNG KLINEFELTER

Thu nhận tinh trùng

Sau khi bắt đầu dậy thì, khoảng 90% nam giới mắc hội chứng Klinefelter có biểu hiện teo tinh hoàn không hồi phục và tổn thương tế bào mầm dẫn đến tình trạng thiếu tinh hoặc vô tinh. Đối với hội chứng Klinefelter chỉ khoảng 8 – 10% nam giới có tinh trùng trong tinh dịch khi xuất tinh^[10]. Do đó, phương pháp chính để thu nhận tinh trùng từ bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter là phẫu thuật thu nhận tinh trùng từ tinh hoàn (c-TESE) hoặc vi phẫu thuật (m-TESE), kết hợp kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI). Trong một nghiên cứu tổng quan đánh giá kết quả thu nhận tinh trùng từ 1.049 nam giới mắc hội chứng Klinefelter

bằng phương pháp c-TESE và m-TESE cho thấy tỷ lệ thu nhận tinh trùng trung bình là 50%^[11]. Thế giới ghi nhận đã có khoảng 149 trẻ sinh ra khỏe mạnh bằng phương pháp TESE kết hợp với ICSI ở các cặp vợ chồng có chồng mắc hội chứng Klinefelter^[11]. Tuy nhiên, các yếu tố cụ thể để dự đoán tỷ lệ thành công từ phương pháp này vẫn còn nhiều hạn chế. Hiroshi và cộng sự (2005) phân tích xác định những yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ thu nhận tinh trùng từ những nam giới mắc hội chứng Klinefelter cho thấy các thông số nội tiết tố bao gồm nồng độ FSH, LH, testosterone cũng như thể tích tinh hoàn không phải là yếu tố tiên lượng khả năng thu nhận tinh trùng ở nam giới mắc hội chứng Klinefelter. Kết quả nghiên cứu còn cho thấy tỷ lệ thu hồi tinh trùng thành công giảm dần sau 35 tuổi, do đó tuổi tác cũng là một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến tỷ lệ thu hồi tinh trùng^[12].

Đông lạnh tinh trùng số lượng ít

Các phương pháp thu nhận tinh trùng đã giúp cải thiện tỷ lệ thu hồi từ những nam giới mắc hội chứng Klinefelter, tuy nhiên tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sinh sống từ chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm vẫn chưa được cải thiện. Nguyên nhân chính là do thiếu các thiết bị và dụng cụ để đông lạnh tinh trùng sau khi thu nhận được, đặc biệt trong những trường hợp có ít hơn 5 – 10 tinh trùng. Trong những năm gần đây đông lạnh tinh trùng số lượng ít bằng thủy tinh hóa đã được báo cáo, với vật chứa sinh học như màng trong suốt (zona pellucidae) hay các vật chứa phi sinh học như cryoloops, cryotop, Sperm VD, cell – sleeper được nghiên cứu và sử dụng. Một số trường hợp mang thai thành công đã được báo cáo sau khi thực hiện ICSI với tinh trùng được đông lạnh trong màng trong suốt và trên cell – sleeper, cryotop^[13]. Tuy nhiên, hạn chế của các phương pháp này là tỷ lệ thu hồi và tinh trùng di động sau rã đông tương đối thấp.

Gần đây, nghiên cứu của Sun.J và cộng sự (2017) báo cáo hệ thống đông lạnh tinh trùng mới (cryopiece system) có hiệu quả cao đối với

các tinh trùng đơn lẻ thu nhận từ thủ thuật. Tinh trùng có hình thái bình thường và có khả năng di động cao hơn sẽ được chọn lựa dưới kính hiển vi, sau đó dùng kim ICSI nạp tinh trùng vào các giọt môi trường (1 – 2 μ l) được chuẩn bị sẵn trên dụng cụ trữ và bảo quản trong nitơ lỏng. Tổng cộng 126 tinh trùng từ bốn nam giới vô tinh không do tắc được trữ lạnh bằng phương pháp này, kết quả cho thấy 83% tinh trùng được thu hồi với tỷ lệ di động đạt 47,5%. Sử dụng tinh trùng sau rã đông đạt được tỷ lệ thụ tinh 73% và tỷ lệ phôi phân chia là 86%, tổng cộng có 11 phôi nang được tạo thành, bốn trẻ khỏe mạnh đã được sinh ra. Đây có thể xem là một kỹ thuật đông lạnh đầy hứa hẹn và có thể ứng dụng trong hỗ trợ sinh sản đối với nam giới mắc hội chứng Klinefelter với tỷ lệ thu hồi tinh trùng cao, tỷ lệ thụ tinh cao và kết quả mang thai đáng mong đợi^[14].

Lựa chọn tinh trùng trong ICSI

Trong ICSI, hầu hết việc lựa chọn tinh trùng phụ thuộc vào hình thái và độ di động của tinh trùng, tuy nhiên với những nam giới mắc hội chứng Klinefelter có tinh trùng chủ yếu thu nhận từ thủ thuật thường di động kém hoặc bất động hoàn toàn gây khó khăn cho việc lựa chọn tinh trùng. Hiện nay có nhiều hướng tiếp cận để lựa chọn tinh trùng bất động còn sống, bao gồm thử nghiệm nhược trương (HOST), sử dụng hóa chất hoặc sử dụng laser. Hóa chất sử dụng phổ biến là pentoxifylline hoạt động bằng cách ức chế phosphodiesterase từ đó làm tăng cAMP nội bào kích hoạt khả năng di động của tinh trùng. Trong nghiên cứu của Vijay và cộng sự (2010) so sánh sử dụng pentoxifylline và phương pháp HOST để lựa chọn tinh trùng kết quả cho thấy tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ thai lâm sàng cao hơn đáng kể ở nhóm sử dụng pentoxifylline (62,05% so với 41,07% và 32% so với 16%)^[15]. Mặc dù một số quan điểm cho rằng pentoxifylline có thể gây ra sự phân mảnh DNA hay có độc tính ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi nhưng cho đến hiện tại chưa có bằng chứng nào chứng minh được

điều này^[16]. Khả năng di động của tinh trùng còn có thể được kích hoạt bởi các tia laser. Kỹ thuật laser đặc biệt có hiệu quả ở những mẫu tinh trùng từ thủ thuật, giúp cải thiện tỷ lệ thụ tinh đáng kể từ 20,4% ở nhóm lựa chọn tinh trùng ngẫu nhiên so với 45,4% ở nhóm chọn lọc bằng laser. Điều này cũng dẫn đến tỷ lệ trẻ sinh sống tăng từ 5,9% lên 19%^[17]. Ưu điểm lớn nhất của phương pháp này chính là loại bỏ được những quan ngại về ảnh hưởng của các chất hóa học đến sự phát triển của phôi ở các phương pháp khác.

Hỗ trợ hoạt hóa noãn

Một trong những nguyên nhân gây thụ tinh kém hoặc thất bại thụ tinh hoàn toàn có thể đến từ các bất thường của tinh trùng như: tinh trùng dị dạng, tổn thương DNA trong quá trình đông lạnh – rã đông hoặc thất bại trong quá trình hoạt hóa noãn. Tinh trùng thu nhận được từ nam giới mắc hội chứng Klinefelter thường ít và bất thường nặng về hình thái hoặc thể cực đầu dẫn đến giảm khả năng hoạt hóa noãn, kết quả là thất bại thụ tinh. Kỹ thuật hỗ trợ hoạt hóa noãn (Artificial Oocyte Activation – AOA) ra đời đã giúp cải thiện tỷ lệ thụ tinh trên những trường hợp tinh trùng dị dạng và trở thành kỹ thuật mang lại nhiều lợi ích cho nam giới mắc hội chứng Klinefelter. Hiện nay, nhiều phương pháp hỗ trợ hoạt hóa noãn được sử dụng như hoạt hóa bằng dòng điện, vật lý hay hóa học. Trong đó, phổ biến nhất là sử dụng chất hóa học như ionomycin hay calcimycin (A23187). Nghiên cứu của Nikiforaki và cộng sự (2016) đã chứng minh Ionomycin và A23187 có tác dụng trong việc kích thích tăng Ca^{2+} ở tế bào noãn người với biên độ và điện tích dao động cao hơn đáng kể, trong đó tỷ lệ noãn được hoạt hóa ở người cao hơn khi được hoạt hóa bởi Ionomycin^[18]. Cho đến nay, 90 em bé khỏe mạnh đã được sinh ra sau khi ứng dụng AOA đối với trường hợp nam giới KS, có thể thấy AOA đã cải thiện đáng kể kết quả ICSI, kết quả chu sinh và sức khỏe của trẻ cũng không có sự khác biệt so với nhóm

ICSI thông thường^[19]. Do đó AOA được đề xuất như một quy trình thường quy trong các chu kỳ thụ tinh ống nghiệm của nam giới KS nhằm giúp cải thiện kết quả lâm sàng.

Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGT-A)

Tư vấn di truyền là một bước quan trọng trong hỗ trợ sinh sản cho các trường hợp KS. Do đó, các cặp vợ chồng điều trị hiếm muộn tin rằng kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGT – A) có thể giúp chọn lọc những phôi tốt và đảm bảo trẻ sinh ra không mắc hội chứng Klinefelter giống cha. Tuy nhiên vấn đề này cần phải xem xét và cân nhắc cẩn thận giữa lợi ích và nguy cơ khi thực hiện PGT, đặc biệt đây còn là kỹ thuật xâm lấn phôi.

Phân tích tinh trùng thu nhận từ tinh hoàn ở nam giới mắc hội chứng Klinefelter, kết quả cho thấy tăng tỷ lệ tinh trùng mang bất thường ở nhiễm sắc thể giới tính và nhiễm sắc thể số 21^[20]. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy có khoảng 5% tinh trùng từ tinh hoàn của nam giới mắc hội chứng Klinefelter bị lệch bội so với chỉ 1% ở nam giới bình thường^[21]. Mặc dù các bằng chứng cho thấy tinh trùng mang bất thường nhiễm sắc thể cao hơn ở nhóm mắc hội chứng Klinefelter nhưng khi theo dõi những đứa bé sinh ra từ TESE/ICSI kết quả không có sự khác biệt về nguy cơ bất thường di truyền so với nhóm nam giới bình thường^[20]. Chính vì điều này, việc PGT trên phôi của cặp vợ chồng mắc hội chứng Klinefelter còn gây nhiều tranh cãi. Trong khi lợi ích chưa thực sự được chứng minh thì bệnh nhân cần nuôi cấy phôi đến giai đoạn phôi nang và đối mặt với nguy cơ không có phôi để chuyển. Do đó, vấn đề PGT ở nhóm nam giới KS nên được thảo luận và tư vấn kỹ càng các nguy cơ và lợi ích trước khi đưa ra quyết định.

KẾT LUẬN

Nam giới mắc hội chứng Klinefelter từ lâu được xem là một trong các đối tượng hiếm muộn phải đối mặt với nhiều thử thách trong suốt quá trình điều trị. Những năm gần đây, với sự phát

triển vượt bậc của ngành hỗ trợ sinh sản nhiều bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter đã có thể có con khỏe mạnh của chính họ. Phần lớn nhờ vào những nghiên cứu tiền đề đưa ra phương pháp hiệu quả trên bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter như thu nhận tinh trùng từ tinh hoàn, đông lạnh tinh trùng số lượng ít, lựa chọn tinh trùng trong ICSI, hỗ trợ hoạt hóa noãn và chẩn đoán di truyền tiền làm tổ. Với chiến lược điều trị rõ ràng và tiên tiến hứa hẹn sẽ giúp gia tăng tỷ lệ thành công cho bệnh nhân mắc hội chứng Klinefelter trong tương lai.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Lanfranco F, Kamischke A, Zitzmann M, Nieschlag PE. Klinefelter's syndrome. *Lancet*. 2004;364(9430):273-83.
- Klinefelter H, Reifenstein E, Albright F. CLINICAL Syndrome Characterized by Gy - . *J Clin Endocrinol Metab*. 1942;2(11):615-27.
- Gravholt CH, Chang S, Wallentin M, Fedder J, Moore P, Skakkebaek A. Klinefelter syndrome: Integrating genetics, neuropsychology, and endocrinology. *Endocr Rev*. 2018;39(4):389-423.
- Chang S, Skakkebaek A, Trolle C, Bojesen A, Hertz JM, Cohen A, et al. Anthropometry in Klinefelter syndrome - Multifactorial influences due to CAG length, testosterone treatment and possibly intrauterine hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E508-17.
- Lemon SM, Walker CM. HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2015;167(3):650-7.
- Zitzmann M, Bongers R, Werler S, Bogdanova N, Wistuba J, Kliesch S, et al. Gene expression patterns in relation to the clinical phenotype in Klinefelter syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(3):E518-23.
- Kailash Y, Raheem AA, Homa ST. How Successful Is Surgical Sperm Retrieval in Klinefelter Syndrome? *Front Reprod Heal*. 2021;3(February):1-8.
- Cabrol S, Ross JL, Fennoy I, Bouvattier C, Roger M, Lahlou N. Assessment of leydig and sertoli cell functions in infants with nonmosaic klinefelter syndrome: Insulin - like peptide 3 levels are normal and positively correlated with lh levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):746-53.
- Bonomi M, Rochira V, Pasquali D, Balercia G, Jannini EA, Ferlin A, et al. Klinefelter syndrome (KS): genetics, clinical phenotype and hypogonadism. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(2):123-34.
- Kitamura M, Matsumiya K, Koga M, Nishimura K, Miura H, Tsuji T, et al. Ejaculated spermatozoa in patients with non - mosaic Klinefelter's syndrome. *Int J Urol*. 2000;7(3):88-92.
- Akslaede L, Juul A. Testicular function and fertility in men with Klinefelter syndrome: A review. *Eur J Endocrinol*. 2013;168(4):67-76.
- Okada H, Goda K, Yamamoto Y, Sofikitis N, Miyagawa I, Mio Y, et al. Age as a limiting factor for successful sperm retrieval in patients with nonmosaic Klinefelter's syndrome. *Fertil Steril*. 2005;84(6):1662-4.
- Walmsley R, Cohen J, Ferrara - Congedo T, Reing A, Garrisi J. The first births and ongoing pregnancies associated with sperm cryopreservation within evacuated egg zona. *Hum Reprod*. 1998;13(SUPPL. 4):61-70.
- Sun J, Chen W, Zhou L, Hu J, Li Z, Zhang Z, et al. Successful delivery derived from cryopreserved rare human spermatozoa with novel cryopiece. *Andrology*. 2017;5(4):832-7.
- Mangoli V, Mangoli R, Dandekar S, Suri K, Desai S. Selection of viable spermatozoa from testicular biopsies: A comparative study between pentoxifylline and hyposmotic swelling test. *Fertil Steril [Internet]*. 2011;95(2):631-4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.007>
- Unsal E, Turan V, Aktuna S, Hurdag C, Bereketoglu G, Canlioglu Y, et al. Effects of pentoxifylline and platelet activating factor on sperm DNA damage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol [Internet]*. 2016;197:125-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.12.016>
- Nordhoff V. How to select immotile but viable spermatozoa on the day of intracytoplasmic sperm injection? An embryologist's view. *Andrology*. 2015;3(2):156-62.
- Nikiforaki D, Vanden Meerschaut F, De Roo C, Lu Y, Ferrer - Buitrago M, De Sutter P, et al. Effect of two assisted oocyte activation protocols used to overcome fertilization failure on the activation potential and calcium releasing pattern. *Fertil Steril*. 2016;105(3):798-806.e2.
- Tanaka A, Suzuki K, Nagayoshi M, Tanaka A, Takemoto Y, Watanabe S, et al. Ninety babies born after round spermatid injection into oocytes: survey of their development from fertilization to 2 years of age. *Fertil Steril [Internet]*. 2018;110(3):443-51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.04.033>
- Amory JK, Bremner WJ. Klinefelter syndrome and other forms of primary testicular failure. *Contemp Endocrinol*. 2017;187-96.
- Vialard F, Bailly M, Bouazzi H, Albert M, Pont JC, Mendes V, et al. The high frequency of sperm aneuploidy in klinefelter patients and in nonobstructive azoospermia is due to meiotic errors in euploid spermatocytes. *J Androl*. 2012;33(6):1352-9.



www.hosrem.org.vn

website cập nhật thông tin về sản phụ khoa và hiếm muộn