

V. KẾT LUẬN

- 3,9% bệnh nhân có tăng số lượng bạch cầu, trong đó hay gặp nhất là tăng bạch cầu M (40,4%), chỉ 4,5% tăng bạch cầu N. Ngược lại giảm số lượng bạch cầu ghi nhận ở 7,9% bệnh nhân, trong đó giảm bạch cầu N là 3,4% và giảm bạch cầu L là 5,1%.

- Số lượng bạch cầu N và bạch cầu Mono có liên quan thuận ý nghĩa với tình trạng huyết khối tĩnh mạch cửa và giai đoạn bệnh ($p < 0,05$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al.,** Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*, 2021. 71(3): 209-249.
2. **Jia L., Gao Y., He Y. et al.,** HBV induced hepatocellular carcinoma and related potential immunotherapy. *Pharmacol Res*, 2020. 159: 104992.
3. **Jiang Y., Han Q., Zhao H. et al.,** The Mechanisms of HBV-Induced Hepatocellular Carcinoma. *J Hepatocell Carcinoma*, 2021. 8: 435-450.
4. **Pan G.Q., Yang C.C., Shang X.L. et al.,** The causal relationship between white blood cell

- counts and hepatocellular carcinoma: a Mendelian randomization study. *Eur J Med Res*, 2022. 27(1): 278.
5. **Marrero J.A., Kulik L.M., Sirlin C.B. et al.,** Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2018. 68(2): 723-750.
 6. **Reig M., Forner A., Rimola J. et al.,** BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*, 2022. 76(3): 681-693.
 7. **Đỗ Trung Phân,** Một số chỉ số huyết học người Việt Nam bình thường giai đoạn 1995-2000. Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học, Nhà Xuất bản Y học, Hà Nội. 2014.
 8. **Fang Y., Sun X., Zhang L. et al.,** Hemoglobin/Red Blood Cell Distribution Width Ratio in Peripheral Blood Is Positively Associated with Prognosis of Patients with Primary Hepatocellular Carcinoma. *Med Sci Monit*, 2022. 28: e937146.
 9. **Margetts J., Ogle L.F., Chan S.L. et al.,** Neutrophils: driving progression and poor prognosis in hepatocellular carcinoma? *Br J Cancer*, 2018. 118(2): 248-257.
 10. **Geh D., Leslie J., Rumney R. et al.,** Neutrophils as potential therapeutic targets in hepatocellular carcinoma. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022. 19(4): 257-273.

MỘT SỐ BẤT THƯỜNG DI TRUYỀN THƯỜNG GẶP TRONG VÔ SINH NAM

Trịnh Thế Sơn¹

TÓM TẮT

Mục tiêu: Mục tiêu của nghiên cứu là xác định tần xuất của các một số bất thường nhiễm sắc thể thường gặp và vi đứt đoạn nhiễm sắc thể Y ở các bệnh nhân vô tinh và thiếu năng tinh trùng nặng tại Bệnh viện Nam học và hiếm muộn Hà Nội và Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội. **Phương pháp nghiên cứu:** Bất thường nhiễm sắc thể và vi đứt đoạn nhiễm sắc thể Y được đánh giá ở 1489 bệnh nhân vô tinh và thiếu năng tinh trùng nặng bằng các phương pháp di truyền tế bào và phương pháp multiplex PCR. **Kết quả:** Bất thường nhiễm sắc thể dạng Klinefelter có 121 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 8,13%. Vi đứt đoạn nhiễm sắc thể Y gồm 153 bệnh nhân, chiếm 10,28%. Trong đó, vi đứt đoạn AZFc bao gồm 76 bệnh nhân, chiếm 49,67% tổng số vi đứt đoạn nói chung. **Kết luận:** Nghiên cứu đưa ra kết luận rằng, phân tích di truyền tế bào và vi đứt đoạn nhiễm sắc thể Y cần thiết được tiến hành ở bệnh nhân vô tinh và thiếu năng tinh trùng nặng trước khi lựa chọn phương pháp hỗ trợ sinh sản.

¹Học viện Quân y

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thế Sơn

Email: trintheson@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 6.2.2024

Ngày phản biện khoa học: 22.3.2024

Ngày duyệt bài: 15.4.2024

SUMMARY

SOME COMMON GENETIC DISORDERS IN MALE INFERTILITY

Objective: The aim of the study was to determine the frequencies of common chromosomal abnormalities and Y chromosome microdeletions of men with severe oligozoospermia and azoospermia in Andrology and Fertility Hospital of Hanoi and Military Institute of Clinical Embryology and Histology. **Material and methods:** Some common chromosomal abnormalities and Y-chromosome microdeletions were investigated with men with severe oligozoospermia and azoospermia between 2016 and 2022. Karyotype analyzes and Y-chromosome microdeletions analyzes [azoospermia factor regions - AZF] were performed in all cases by using standard cytogenetic methods and the multiplex polymerase chain reaction method, respectively. **Results:** Klinefelter syndrome were found in 121 cases (8,13%). Y-chromosome microdeletions were detected in 153 cases (10,28%). Y-chromosome microdeletions in the AZFc region were found in 76 of 153 cases (49,67%). **Conclusion:** The study indicates that cytogenetic and Y-chromosome microdeletion studies should be conducted in cases with men with severe oligozoospermia and azoospermia prior to selecting assisted reproductive techniques. **Keywords:** AZF; chromosomal abnormalities; Y-chromosome microdeletion.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh đang ảnh hưởng đến khoảng 12,6% tổng số các cặp vợ chồng trong độ tuổi sinh sản trên toàn thế giới. Trong đó, nguyên nhân vô sinh ở nam giới khoảng chiếm khoảng 50% các trường hợp. Có nhiều nguyên nhân gây vô sinh nam như rối loạn nội tiết, giãn tĩnh mạch thừng tinh, tắc nghẽn đường dẫn tinh, chấn thương tinh hoàn, quai bị, tinh hoàn ẩn... thì nguyên nhân do di truyền là khá phổ biến và hết sức phức tạp. Bất thường có thể được phát hiện trên nhiễm sắc thể thường hay nhiễm sắc thể giới tính. Bất thường cũng có thể là sự bất thường về số lượng, cấu trúc nhiễm sắc thể hay vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y. Chính vì vậy, nghiên cứu này được tiến hành với mục tiêu: *Đánh giá các loại và tần xuất xuất hiện một số bất thường di truyền thường gặp đối với các bệnh nhân vô sinh nam.*

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu bao gồm 1489 trường hợp vô tinh hoặc thiếu năng tinh trùng nặng tại Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội và Bệnh viện Nam học và hiếm muộn Hà Nội.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Nam giới không có tinh trùng trong tinh dịch hay thiếu năng tinh trùng nặng (mật độ ≤ 5 triệu/ml), được xác định theo tiêu chuẩn của Tổ chức y tế thế giới WHO 2021.

Tiêu chuẩn loại trừ:

- Bệnh nhân vô tinh do tắc nghẽn
- Bệnh nhân xuất tinh ngược dòng.
- Bệnh nhân có các bệnh cấp tính, nhiễm HIV, viêm gan virus, bệnh lây truyền qua đường tình dục.
- Bệnh nội tiết, đang dùng thuốc, hóa chất ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh.
- Các bệnh nhân vô tinh suy sinh dục thứ phát.
- Hồ sơ không đầy đủ số liệu

Thời gian - địa điểm nghiên cứu:

- Thời gian: Từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 10 năm 2023
- Địa điểm nghiên cứu:
 - + Viện Mô phôi lâm sàng Quân đội- Học viện Quân y
 - + Bệnh viện Nam học và hiếm muộn Hà Nội

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1 Thiết kế nghiên cứu: nghiên cứu hồi cứu

2.2.2 Các bước tiến hành nghiên cứu

- Quy trình phân tích nhiễm sắc thể đồ
- + 2 ml mẫu máu tinh mạch ngoại vi người được lấy đảm bảo tuân thủ điều kiện về vô trùng, quá trình lấy mẫu tiến hành nhẹ nhàng tránh vỡ tế bào hồng cầu. Sau đó được chống

đông bằng heparin Lithium và bảo quản ở nhiệt độ 4°C. Ghi rõ thông tin bệnh nhân và thời gian lấy mẫu trên ống.

+ Hóa chất, và máy móc được chuẩn bị để tiến hành nuôi cấy mẫu. Hiện nay trên thị trường đã có một số loại môi trường nuôi cấy pha sẵn dành cho nuôi cấy tế bào bạch cầu ngoại vi máu người phục vụ làm karyotyping như PB-MAX™ Karyotyping Medium. Quá trình nuôi cấy xong, tiến hành thu thập tế bào và nhuộm băng G nhiễm sắc thể. Chụp các cụm nhiễm sắc thể trên kính hiển vi, để ở vật kính X100 (soi đầu) và tiến hành phân tích bằng phần mềm đọc kết quả nhiễm sắc thể (smarttype).

- Xét nghiệm vi đứt đoạn nhiễm sắc thể Y dựa trên các hướng dẫn chẩn đoán vi mất đoạn trên nhiễm sắc thể Y của Viện Hàn lâm Nam học Châu Âu (EAA).

III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Trong số các bệnh nhân nghiên cứu, bất thường hay gặp nhất là đó là vi đứt đoạn AZF, chiếm 153 (10,28%) bệnh nhân, kế tiếp là bệnh nhân Klinerfelter 121(8,13%) bệnh nhân, chuyển đoạn có liên quan đến nhiễm sắc thể số 9 có 29 (1,95%) bệnh nhân và 9 (0,6%) bệnh nhân chuyển đoạn chứa gen SRY ở nhiễm sắc thể Y.

3.1. Vi đứt đoạn AZF

Vi đứt đoạn AZF n(%)	Vô tinh n(%)	Thiếu năng tinh trùng nặng n(%)
AZFa 3 (1,96)	3	0
AZFc 76 (49,67)	24	52
AZFd 6 (3,92)	1	5
AZFabc 3 (1,96)	3	0
AZFabcd 2 (1,31)	2	0
AZFbc 12 (7,84)	10	2
AZFbcd 43 (28,10)	23	20
AZFbd 1 (0,65)	0	1
AZFcđ 7 (4,58)	5	2
Tổng 153 (100)	71	82

Qua bảng 3.1 có thể thấy, vi đứt đoạn nhiễm sắc thể Y có thể xảy ra bất cứ vị trí nào, tổn thương có thể chỉ xuất hiện đơn độc trên AZFa, AZFb, AZFc, AZFd hay có thể phối hợp nhiều vi đứt đoạn khác nhau. Trong đó, vi đứt đoạn AZFc chiếm tỷ lệ cao nhất với tỷ lệ là 49,67%, tiếp đến là vi đứt đoạn phối hợp AZFbcd.

3.2. Hội chứng Klinerfelter

Bộ nhiễm sắc thể n(%)	Vô tinh n(%)	Thiếu năng tinh trùng nặng n(%)
47, XXY 115 (95,04)	112	3
Khảm 47, XXY 6 (4,96)	0	4
Tổng 121 (100)	114	7

Qua bảng 3.2 có thể thấy, đa số bệnh nhân Klinerfelter có bộ nhiễm sắc thể là 46,XXY (chưa phát hiện các kiểu nhân như 48,XXYY; 48,XXXY...). Bệnh nhân Klinerfelter dạng khảm chỉ chiếm 4,96%. Theo kết quả nghiên cứu, các bệnh nhân Klinerfelter dạng khảm đều là thiếu năng tinh trùng nặng, không có trường hợp nào vô tinh.

3.3. Chuyển đoạn liên quan nhiễm sắc thể số 9

Bộ nhiễm sắc thể n(%)	Vô tinh n(%)	Thiếu năng tinh trùng nặng n(%)
Chuyển đoạn cân bằng NST số 9 29 (100)	0	29 (100)

Qua bảng 3.3 có thể thấy, chuyển đoạn lên quan đến nhiễm sắc thể số 9 cũng là một nguyên nhân khá phổ biến làm rối loạn quá trình sinh tinh. Trong tổng số 1489 bệnh nhân nghiên cứu có 29 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 1,95% tổng số bệnh nhân nghiên cứu. Tuy nhiên, các bệnh nhân này có biểu hiện là thiếu năng tinh trùng nặng.

3.4. Chuyển đoạn chứa gen SRY ở nhiễm sắc thể Y. Có 9 bệnh nhân phát hiện chuyển đoạn chứa gen SRY trên nhiễm sắc thể Y. Các bệnh nhân này đều có bộ nhiễm sắc thể là 46, XX. Khi xét nghiệm gen SRY đều có kết quả dương tính (SRY +). Bệnh nhân đều có đặc điểm chung là kiểu hình nam giới; có dương vật nhỏ, tinh hoàn nhỏ; vô sinh do không có tinh trùng; chiều cao hạn chế khoảng trên dưới 165 cm; hói đầu, nữ hóa tuyến vú.

IV. BÀN LUẬN

Bất thường nhiễm sắc thể giới tính là nguyên nhân phổ biến nhất gây ra vô sinh liên quan đến di truyền. Trong nghiên cứu này, các kiểu nhân bất thường được phát hiện ở nhiễm sắc thể giới tính là hội chứng Klinefelter. Đây là bệnh di truyền phổ biến nhất nguyên nhân gây vô sinh ở nam giới. Nó liên quan đến sự suy giảm nghiêm trọng quá trình sinh tinh trùng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, kiểu nhân 47, XXY là được coi là bất thường nhiễm sắc thể thường gặp nhất. Klinerfelter dạng khảm chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ trong nghiên cứu. Đối với Klinerfelter dạng khảm thường biểu hiện là thiếu năng tinh trùng nặng.

Trong nghiên cứu này, các bất thường về nhiễm sắc thể thường được phát hiện dưới dạng chuyển đoạn liên quan đến nhiễm sắc thể số 9. Bệnh nhân thường có kiểu hình bình thường, nhưng sự suy giảm của quá trình sinh tinh trùng. Bên cạnh đó đây cũng là nguyên nhân dẫn đến việc hình thành các giao tử bị khiếm khuyết về mặt di truyền và dẫn đến thất bại IVF nhiều lần

hoặc sảy thai nhiều lần[2].

Các vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y (vùng AZF) là phổ biến nhất trong nghiên cứu này. Sàng lọc vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y là một xét nghiệm quan trọng cần chỉ định cho các bệnh nhân vô tinh và thiếu năng tinh trùng nặng để là cơ sở tiên lượng, lựa chọn phương pháp điều trị, là cơ sở tư vấn trong hỗ trợ sinh sản. AZFa, AZFb và AZFc là các vùng khác nhau có nhiều gen có vai trò trong quá trình sinh tinh ở người. Quy mô và khu vực các vi mất đoạn Y có thể khác nhau. Đa số Vi mất đoạn Y xảy ra ở vùng AZFc. Kết quả này cũng phù hợp với một số tác giả khác [3]

Tương tự như vậy, chúng tôi đã phát hiện 9 bệnh nhân có kiểu nhân là 46, XX. Cả trong 9 bệnh nhân này chúng tôi đều phát hiện gen SRY dương tính. Phần lớn các bệnh nhân có cơ quan sinh dục bình thường nhưng vô tinh, kết quả này giống với Akin H và cs năm 2011 [1].

V. KẾT LUẬN

Trong số các bệnh nhân vô tinh không do tắc và thiếu năng tinh trùng nặng, vi đứt đoạn AZF chiếm 153 (10,28%) bệnh nhân, kế tiếp là bệnh nhân Klinerfelter 121(8,13%) bệnh nhân, chuyển đoạn liên quan nhiễm sắc thể số 9 có 29 (1,95%) bệnh nhân và 9 (0,6%) bệnh nhân có chuyển đoạn chứa gen SRY trên nhiễm sắc thể Y. Nên thực hiện xét nghiệm bộ nhiễm sắc thể (karyotype) và xét nghiệm vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y cho tất cả các trường hợp vô tinh và thiếu năng tinh trùng nặng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Akin H, Onay H, Turker E, Ozkinay F.** Primary male infertility in Izmir/Turkey: a cytogenetic and molecular study of 187 infertile Turkish patients. *J Assist Reprod Genet* 2011;28:419-23.
2. **Yapan C, Beyazyurek C, Ekmekci C, Kahraman S.** The Largest Paracentric Inversion, the Highest Rate of Recombinant Spermatozoa. *Case Report: 46,XY, inv(2)(q21.2q37.3)* and Literature Review. *Balkan J Med Genet* 2014;17:55-62.
3. **Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, Tüttelmann F;** European Academy of Andrology; European Molecular Genetics Quality Network. *EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013.* *Andrology* 2014;2:5-19.
4. **Özdemir TR, Özyılmaz B, Çakmak Ö, Kaya ÖÖ, Köse C, Kırbıyık Ö, Keskin MZ, Koç A, Zeyrek T, Kutbay YB, Erdoğan KM, Güvenc MS.** Evaluation of chromosomal abnormalities and Y-chromosome microdeletions in 1696 Turkish cases with primary male infertility: A single-center study. *Turk J Urol.* 2019 Nov 29;46(2):95-100. doi: 10.5152/tud.2019.19156. PMID: 32125967; PMCID: PMC7053983.