

X 17

ISSN 1859-1663

Y HỌC THỰC HÀNH



Số $\frac{606 + 607}{2008}$

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
THƯ VIỆN
Đến ngày.....5.7.08.....

HỘI NGHỊ KHOA HỌC CÔNG NGHỆ TUỔI TRẺ CÁC TRƯỜNG Y DƯỢC VIỆT NAM lần thứ 14

Huế, 5-2008

MỤC LỤC

1.	Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, sinh hóa và huyết học ở bệnh nhân suy thận mạn tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.	<i>Trần Tuấn Anh, Phạm Thị Hồng Vân</i>	13
2.	Tình hình bệnh tràn khí màng phổi tự phát tại Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Hải Phòng trong 4 năm (2002 – 2005).	<i>Phùng Thị Vân Anh, Trần Quang Phục</i>	20
3.	Nghiên cứu những yếu tố tiên lượng trong hội chứng mạch vành cấp (đau thắt ngực không ổn định và nhồi máu cơ tim không ST chênh lên).	<i>Phan Tuấn Đạt, Phạm Mạnh Hùng</i>	28
4.	Nghiên cứu tác dụng bảo vệ và phục hồi tổn thương gan của Cáo lá Móng trên thực nghiệm.	<i>Trần Minh Hà, Trần Phi Hùng, Trần Thị Oanh</i>	36
✓ 5.	Đánh giá kết quả tiêm cầm máu qua nội soi trong chảy máu do loét dạ dày tá tràng tại Bệnh viện Đa khoa Trung ương Thái Nguyên.	<i>Nguyễn Thái Hoàng, Dương Hồng Thái</i>	44
6. X	Nghiên cứu mối liên quan giữa một số đặc điểm hồng cầu ngoại vi với bệnh β -THALASSEMIA thể nhẹ ở trẻ em dân tộc Tày và Dao huyện Định Hóa, tỉnh Thái Nguyên.	<i>Nguyễn Thị Lê, Nguyễn Đình Học</i>	50
7. ✓	Xây dựng phương trình dự đoán đa biến giúp chẩn đoán phân biệt viêm màng não mủ và viêm màng não siêu vi.	<i>Lê Văn Minh, Nguyễn Trần Chính</i>	59
8.	Nghiên cứu áp dụng máy DAILYCARE 8F trong đánh giá bệnh nhân suy tim trước và sau thử nghiệm đi bộ 6 phút.	<i>Lương Công Minh, Võ Nguyễn Quý Tuấn, Nguyễn Hữu Đức, Hoàng Anh Tiến</i>	68
9.	Nghiên cứu đặc điểm hình ảnh chụp mạch và khả năng gây tắc mạch không thuộc hệ phế quản trong điều trị ho ra máu.	<i>Nguyễn Trọng Sơn</i>	81
10.	Dự báo nguy cơ bệnh mạch vành 10 năm tới tại ba vùng thành thị, nông thôn và biển đảo thành phố Hải Phòng.	<i>Vũ Mạnh Tân, Nguyễn Thị Dung, Đỗ Thị Tính</i>	88
11.	Nghiên cứu hội chứng ngưng thở lúc ngủ bằng máy SASD-07 tự tạo.	<i>Hoàng Anh Tiến, Hoàng Thị Bạch Yến, Nguyễn Quang Hưng</i>	96
12.	Đánh giá hiệu quả của biện pháp can thiệp đến chức năng hô hấp ở công nhân luyện kim mắc viêm phế quản mạn tính.	<i>Nguyễn Toàn Thắng</i>	106
13.	Nghiên cứu ứng dụng nội soi khí phế quản ống mềm trong chẩn đoán sớm và tiên lượng bong hô hấp.	<i>Nguyễn Tiến Dũng, Nguyễn Trương Thiện, Phạm Ngọc Dũng</i>	112
14.	Vai trò của Lysozyme và Interferon gamma trong chẩn đoán tràn dịch màng phổi do lao.	<i>Cao Xuân Thực, Trần Văn Ngọc</i>	120
15.	Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, các yếu tố nguy cơ của tai biến mạch máu não trong thai kỳ và hậu sản.	<i>Nguyễn Thị Như Trúc, Vũ Anh Nhị</i>	127

50. Nghiên cứu tình hình sinh đẻ vị thành niên của những bà mẹ ≤ 19 tuổi tại Bệnh viện Phụ Sản Hải Phòng năm 2006.
Đỗ Quang Anh, Đoàn Thủy Hà, Trần Việt Phương 367
51. Nghiên cứu một số yếu tố ảnh hưởng đến sơ sinh quá cân theo tuổi thai ở những sản phụ đẻ tại Bệnh viện.
Tạ Quốc Bản, Phạm Thị Quỳnh Hoa 372
52. Nghiên cứu tình hình phẫu thuật bảo tồn vòi trứng trong bệnh lý chữa ngoài tử cung tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ 7/2006 – 6/2007.
Nguyễn Mạnh Thắng, Phan Thu Hằng 378
53. Đột biến mất đoạn gen trên nhiễm sắc thể Y ở bệnh nhân có tinh dịch đồ bất thường.
Phạm Đăng Khoa, Hà Thị Minh Thi, Cao Ngọc Thành 385
54. Nhận xét kết quả bước đầu phương pháp cắt mộng – ghép kết mạc rìa tự thân trong điều trị mộng nguyên phát tại Khoa Mắt Bệnh viện Đa khoa Thái Bình.
Hà Trung Kiên, Nguyễn Mạnh Nghĩa, Trần Thị Chu Quý, Bùi Thị Hằng, Nguyễn Thị Thúy Loan 392
55. Kích thước của đơn vị răng - nướu (đo trên răng cửa giữa hàm trên theo kỹ thuật chụp bên song song).
Nguyễn Mẹo, Hoàng Tử Hùng 400
56. Khảo sát kiến thức về CSSK răng miệng của học sinh lớp 5 các trường thực hiện chương trình Nha học đường tại Quận Hải Châu và Hòa Vang thành phố Đà Nẵng.
Nguyễn Minh Sơn, Hồ Thị Thành, Hoàng Ngọc Chương, Anders Hugoson 407
57. Nghiên cứu mối liên quan của nồng độ Estradiol với các chỉ số hình thái của phụ nữ mãn kinh.
Đinh Văn Súc, Nguyễn Đình Phương Thảo, Phạm Thanh Hương 413
58. Thực trạng chăm sóc trước sinh của các bà mẹ có con dưới 1 tuổi tại 2 xã Đông Hưng và Đông Lĩnh huyện Đông Sơn tỉnh Thanh Hóa năm 2007.
Nguyễn Đăng Tấn, Vũ Hồng Cương 418
59. Tình hình viêm cổ tử cung lộ tuyến và nhiễm Human Papilloma Virút ở phụ nữ huyện Kiến Xương, Thái Bình.
Bùi Minh Tiến, Lê Hải Dương, Nguyễn Thị Tuyết, Phạm Ngọc Khái, Nguyễn Nam Thắng 426
60. Khảo sát yếu tố nguy cơ của nhiễm trùng tiểu trên sản phụ mổ sinh tại Bệnh viện Hùng Vương từ 1/3/2006 – 31/5/2006.
Nguyễn Thị Bích Duyên, Trần Sơn Thạch, Nguyễn Thanh Hiệp, Vũ Thị Hạnh Như, Trần Thị Hoa Vi 433
61. Hiệu quả của nẹp nén và nẹp nhỏ trong điều trị gãy xương hàm dưới vùng cằm.
Lâm Quốc Việt, Lâm Hoài Phương 444
62. Mối liên quan giữa nghề nghiệp và điều kiện làm việc của phụ nữ mang thai với sinh non.
Nguyễn Xuân Vũ, Võ Minh Tuấn 451
63. Mô tả kiến thức, thái độ, thực hành của bác sĩ và điều dưỡng viên trong tuân thủ rửa tay thường quy tại hai Bệnh viện Saint Paul và Thanh Nhân-Hà Nội năm 2007.
Nguyễn Thị Bình An, Nguyễn Thị Cẩm Tú, Lê Mai Phương, Nguyễn Thị Đức Hạnh, Nguyễn Nhật Anh 457
64. Nghiên cứu giải pháp kết hợp giữa trường Cao đẳng Y tế với các Bệnh viện để nâng cao chất lượng dạy/học lâm sàng và chăm sóc người bệnh tại Nghệ An.
Trần Thị Kiều Anh, Trần Thị Tuấn, Nguyễn Thị Xuân, Đinh Thị Hằng Nga, Nguyễn Cảnh Phú và cs 463

ĐỘT BIẾN MẤT ĐOẠN GEN TRÊN NHIỄM SẮC THỂ Y Ở BỆNH NHÂN CÓ TINH DỊCH ĐỒ BẤT THƯỜNG

Phạm Đăng Khoa; Hà Thị Minh Thi, Cao Ngọc Thành
(Trường Đại học Y Dược Huế)

TÓM TẮT

Đặt vấn đề: Yếu tố gây vô tinh, được biết đến với tên AZF (azoospermia factor), là những vùng ở trên nhánh dài của nhiễm sắc thể Y chứa gen chịu trách nhiệm cho quá trình sinh tinh. Khi có đột biến mất đoạn gen tại những vùng này sẽ dẫn đến các bất thường mật độ tinh trùng, từ thiếu tinh cho đến vô tinh. Tần suất đột biến mất đoạn gen tại các vùng này ở đàn ông vô tinh khoảng 1% - 55%. **Mục tiêu:** xác định tỷ lệ đột biến và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** chúng tôi tiến hành nghiên cứu trên 33 trường hợp bệnh nhân có tinh dịch đồ bất thường nhằm phân tích tìm đột biến mất đoạn gen tại AZF trên nhiễm sắc thể Y bằng kỹ thuật PCR đa mồi (multiplex polymerase chain reaction). **Kết quả và kết luận:** có 2 trường hợp đột biến mất đoạn gen chiếm 6,06%. Cả 2 trường hợp này đều mất đoạn tại vị trí AZFc (100%) và có tinh dịch đồ thuộc nhóm vô tinh, chưa phát hiện trường hợp nào mất đoạn tại AZFa hoặc AZFb. Có 1 trường hợp đột biến kèm theo bất thường sinh dục với biểu hiện giãn tĩnh mạch thường tinh bên trái, trường hợp mất đoạn gen còn lại không có biểu hiện bất thường liên quan trên lâm sàng.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Từ lâu, nhiễm sắc thể Y được biết đến như là một biểu tượng và đóng vai trò qui định giới tính cho nam giới. Năm 1976, Tiepolo và Zuffardi lần đầu tiên tìm ra mối liên quan giữa nhiễm sắc thể Y và tình trạng vô sinh nam. Đột biến mất đoạn gen tại các vị trí gây vô tinh (AZF: *Azoospermia factor*) trên nhiễm sắc thể Y dẫn đến rối loạn quá trình sinh tinh, với các bất thường mật độ tinh trùng từ thiếu tinh cho đến vô tinh [16], [18]. Tần suất đột biến được báo cáo thay đổi từ 1% đến 55,5% [1], [8]. Ở một số trường hợp có suy giảm mật độ tinh trùng tiến triển, nếu phát hiện sớm có thể giúp cho người bệnh có khả năng làm bố dưới sự hỗ trợ của một số biện pháp hỗ trợ sinh sản như tiêm tinh trùng vào trứng. Khi đó, các đột biến này sẽ được di truyền cho con trai ở thế hệ sau và tạo nên tình trạng gọi là "vô sinh gia đình" [6]. Như vậy, việc phát hiện đột biến mất đoạn gen tại vị trí AZF đóng một vai trò quan

trọng trong công tác chẩn đoán, điều trị vô sinh và tư vấn di truyền.

Từ năm 2003, Mạng lưới Kiểm tra Chất lượng Phân tử Châu Âu đã chuẩn hóa kỹ thuật xét nghiệm phát hiện bất thường mất đoạn gen này và phổ biến nhằm áp dụng một cách thường quy ở hầu hết các trung tâm vô sinh – hiếm muộn trên khắp thế giới [15]. Một số trung tâm điều trị vô sinh và hỗ trợ sinh sản lớn của nước ta cũng đã bắt đầu thực hiện tìm mất đoạn gen này, nhưng hiện tại vẫn chưa thấy báo cáo tình hình chung về đột biến mất đoạn trên nhiễm sắc thể Y tại vị trí AZF ở Việt Nam. Ở miền Trung nói riêng, công tác chẩn đoán, điều trị vô sinh và hỗ trợ sinh sản vẫn còn không ít hạn chế nên việc tìm hiểu về các bệnh nguyên vô sinh nam chỉ mới bước đầu nghiên cứu. Các xét nghiệm sinh học phân tử và di truyền là một mũi nhọn đang được triển khai sẽ giúp tìm ra những nguyên nhân khác nhau, đặc biệt trong lĩnh vực vô sinh nam, góp phần mở ra các hướng

ngiên cứu khoa học mới và giúp lựa chọn phương pháp điều trị thích hợp.

Xuất phát từ các vấn đề trên, chúng tôi tiến hành đề tài: “Đột biến mất đoạn gen trên nhiễm sắc thể Y ở bệnh nhân có tình dịch đồ bất thường”, với các mục tiêu:

1. Xác định tỷ lệ đột biến mất đoạn gen trên nhiễm sắc thể Y ở bệnh nhân có tình dịch đồ bất thường.

2. Khảo sát một số yếu tố liên quan với mất đoạn gen.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu trên 33 người chồng có kết quả tình dịch đồ bất thường của các cặp vợ chồng đã được chẩn đoán là vô sinh theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới (1999), đến khám và điều trị tại Bệnh viện Trường

Đại học Y Dược Huế trong thời gian từ tháng 6/2006 đến tháng 6/2007. Tiêu chuẩn loại trừ là những người không thể lấy tinh trùng bằng cách thủ dâm, thời gian kiêng giao hợp không đạt yêu cầu, không lấy được toàn bộ mẫu khi xuất tinh, mắc các bệnh toàn thân cấp tính, viêm nhiễm đường tiết niệu sinh dục cấp, không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

Thiết kế nghiên cứu theo phương pháp cắt ngang – mô tả.

Sau khi đánh giá tình dịch đồ có kết quả bất thường, chúng tôi khai thác bệnh theo bộ câu hỏi và lấy 2ml máu tĩnh mạch, chiết tách AND, sau đó tìm đột biến mất đoạn gen trên nhiễm sắc thể Y với kỹ thuật PCR đa cặp mỗi (multiplex) theo qui trình chuẩn hóa của Mạng lưới Kiểm định Chất lượng Phân tử Châu Âu (2003) [15].

Có 8 cặp mỗi được sử dụng như sau:

P.Ư Multiplex PCR	Cặp mỗi	Vùng	Kích thước sản phẩm PCR
Phản ứng 1	ZFY	Nhánh ngắn NST Y	495 bp
	sY254	AZFc	400bp
	sY86	AZFa	320 bp
	sY127	AZFb	274 bp
Phản ứng 2	ZFY	Nhánh ngắn NST Y	495 bp
	sY84	AZFa	326 bp
	sY255	AZFc	126 bp
Phản ứng 3	SRY	Nhánh ngắn NST Y	472 bp
	sY134	AZFb	301 bp

Trong đó, cặp mỗi tương ứng gen ZFY và SRX được sử dụng làm chứng nội. Điều kiện nhiệt độ:

- G.đoạn biến tính đầu tiên	95°C – 15 phút
- Chu kỳ (30 chu kỳ)	
* Giai đoạn biến tính	94°C – 30 giây
* Giai đoạn gắn mỗi	57°C – 90 giây
* Giai đoạn kéo dài	72°C – 60 giây
- Tổng hợp cuối cùng	72°C – 10 phút

Phát hiện sản phẩm: Sau khi thực hiện phản ứng, sản phẩm được điện di trên gel agarose 2%, điện thế 80V trong 2 giờ, nhuộm Ethidium Bromide, phân tích và lưu trữ hình ảnh bằng hệ thống GelDoc của Bio-Rad.

Phân tích kết quả: Nếu có đủ các sản phẩm PCR tương ứng với các cặp mỗi sử dụng thì chứng tỏ không có mất đoạn gen. Nếu không có đủ sản phẩm PCR, tiến hành lại phản ứng Multiplex PCR 1 lần nữa, nếu

kết quả vẫn không đổi, thực hiện thêm một lần nữa phản ứng PCR nhưng chỉ với một cặp mồi tương ứng với marker bị mất (đơn

mỗi). Nếu kết quả vẫn không xuất hiện sản phẩm đó, kết luận mất đoạn thuộc vùng tương ứng.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đột biến mất đoạn nhỏ tại AZF trên nhiễm sắc thể Y

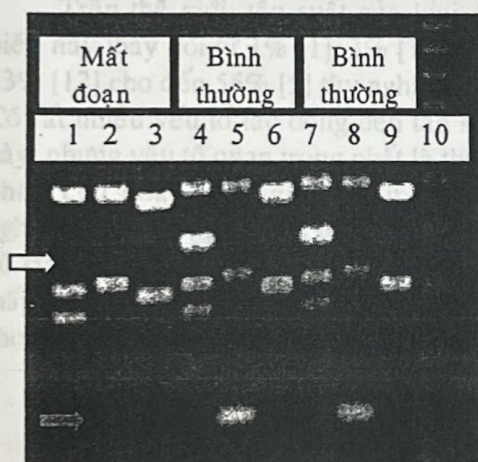
Đột biến mất đoạn	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
Có	2	6,06
Không	31	93,94
Tổng	33	100

Có 2 trường hợp mang đột biến mất đoạn nhỏ trên NST Y được phát hiện trong mẫu nghiên cứu, chiếm 6,05% ($p < 0,05$).

Bảng 2. Vị trí đột biến tại AZF

Mất đoạn gen	Số lượng (n)	Tỷ lệ (%)
AZFa	0	0
AZFb	0	0
AZFc	2	100

Về vị trí đột biến, cả 2 trường hợp đột biến đều là mất đoạn tại vùng AZFc (100%), không có trường hợp nào mất đoạn tại AZFa và AZFb.



Hình 1. Hình ảnh điện di sản phẩm PCR
1, 4, 7: phản ứng 1; 2, 5, 8: phản ứng 2; 3, 6, 9 phản ứng 3; 10: thang chuẩn 100 bp
1, 2, 3: bệnh nhân mất đoạn vùng AZFc (không có sản phẩm tương ứng sY254 và sY255) 4, 5, 6 và 7, 8, 9: hai bệnh nhân không có mất đoạn.

Bảng 3. Liên quan giữa các yếu tố nguy cơ và mất đoạn gen

	Mất đoạn	Có (n)	Không (n)
Bất thường			
Bất thường sinh dục			
Tinh hoàn ẩn		0	1
Tinh hoàn teo		0	2
Giãn tĩnh mạch thường tinh		1	0
Bình thường		1	28

Bất thường mật độ tinh trùng		
Thiếu tinh nhẹ	0	6
Thiếu tinh nặng	0	9
Vô tinh	2	16

Các anh (em) trai của 2 bệnh nhân bị mất đoạn gen đều đã có gia đình và cũng đều có con (100%). Chỉ có 1 trường hợp đột biến mất đoạn gen có bất thường sinh dục với biểu hiện giãn tĩnh mạch thừng tinh (GTMTT). Trường hợp mất đoạn gen còn lại không có biểu hiện bất thường liên quan trên lâm sàng. Cả 2 trường hợp đột biến mất đoạn gen tại vị trí AZFc đều có tinh dịch đồ thuộc nhóm vô tinh. Trong nhóm thiếu tinh nhẹ cũng như trong nhóm thiếu tinh nặng, không có trường hợp nào mất đoạn gen. Tỷ lệ mất đoạn gen ở nhóm vô tinh là 11%, nhóm thiếu tinh nặng và thiếu tinh là 0% ($p > 0,05$).

4. BÀN LUẬN

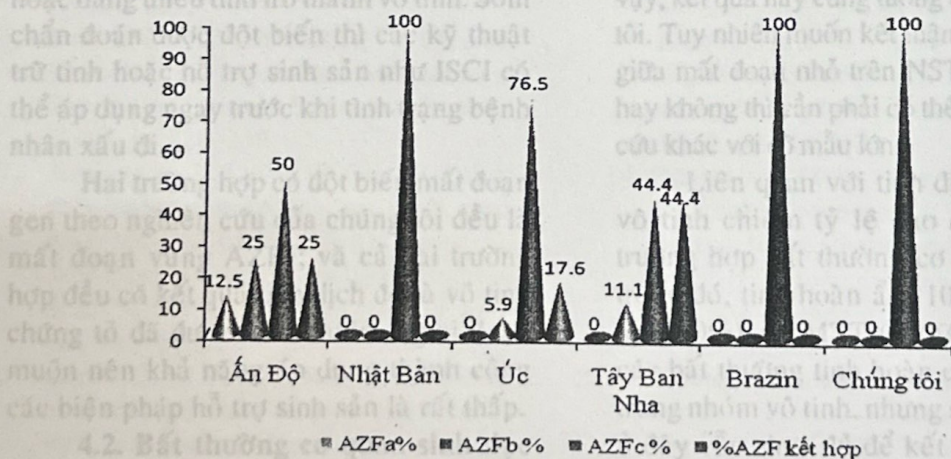
4.1. Mất đoạn gen

Trên thế giới, tần suất của loại đột biến này thay đổi từ 1% [1], 3% [18], 8%, 13% [12] cho đến 55% [5] tùy nghiên cứu. Có rất nhiều yếu tố tác động đến tần suất này, nhưng yếu tố quan trọng nhất là thành phần của quần thể nghiên cứu. Những nghiên cứu tiến hành trên bệnh nhân nam vô sinh nói chung thì tần suất mất đoạn sẽ thấp hơn những nghiên cứu với mẫu được chọn là vô sinh nam có tinh dịch đồ vô tinh

và thiếu tinh nặng. Ngoài ra, các yếu tố khác cũng góp phần chi phối tần suất là chủng tộc, chất lượng phòng xét nghiệm, kỹ thuật tiến hành, số lượng và loại đoạn mỗi được sử dụng, các yếu tố môi trường ...

Trong nghiên cứu này, chúng tôi xác định được tần suất đột biến mất đoạn nhỏ trên NST Y là 6,06%. Theo SãoPedro và cộng sự nghiên cứu trên 60 trường hợp vô sinh nam có tinh dịch đồ bất thường ở Brazil, tần suất đột biến ghi nhận được là 6,7% [13]. Theo Martinez nghiên cứu với mẫu 128 trường hợp vô sinh nam ở Tây Ban Nha, tỷ lệ đột biến tại AZF là 7% [10]. Tần suất tương ứng tại Thái Lan là 3,8% [19], tại Trung Quốc là 12,9% [7].

Về vị trí xuất hiện đột biến, chúng tôi phát hiện được 2 trường hợp mất đoạn gen thì đều ở vị trí AZFc (100%), chưa phát hiện được trường hợp mất đoạn nào tại AZFa và AZFb. Theo thống kê của y văn thế giới, tỷ lệ đột biến mất đoạn tại vùng AZFa < 5% và AZFb khoảng 30% thấp hơn nhiều so với tại vùng AZFc > 65% [8]. Vì vậy, khi nghiên cứu trong một mẫu không lớn, ngẫu nhiên không có trường hợp nào mất đoạn tại AZFa và AZFb.



Biểu đồ 1. Phân bố đột biến mất đoạn tại 3 vùng AZFa, AZFb, AZFc [4], [2], [9], [10], [13]

Về tương quan với chất tinh dịch đồ, cả 2 trường hợp đột biến mất đoạn gen này đều thuộc nhóm vô tinh, chiếm tỷ lệ 11,1% trong nhóm vô tinh. Tỷ lệ này nhìn chung là phù hợp với các nghiên cứu của nhiều tác giả khác. Theo M. Vereb (1997), tỷ lệ đột biến mất đoạn ở bệnh nhân vô tinh là 11,6% [17]. Theo Martinez (2000), tỷ lệ này là 14% [10].

Theo một tổng kết của Foresta (2001), tần suất đột biến mất đoạn gen Y là 4% ở những bệnh nhân thiếu tinh, 14% ở thiếu tinh nặng, 11% ở vô tinh nói chung và 18% ở vô sinh không rõ nguyên nhân [6]. Trong nghiên cứu chúng tôi, trong nhóm thiếu tinh nhẹ cũng như trong nhóm thiếu tinh nặng, không có trường hợp nào mất đoạn gen, tỷ lệ này dù thấp hơn nhưng cũng không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ mất đoạn gen ở nhóm vô tinh (11,1%). Có lẽ do cỡ mẫu chúng tôi nhỏ nên chưa thể kết luận được sự khác biệt so với các tác giả này.

Mất đoạn vùng AZFa hoặc AZFb có thể có kiểu hình ổn định suốt đời nếu không xuất hiện các đột biến khác kèm theo làm ảnh hưởng quá trình sinh tinh. Riêng trường hợp mất đoạn vùng AZFc thì có hiện tượng suy giảm số lượng tinh trùng tiến triển [14]. Nguyên nhân là do các gen có nhiều phiên bản (như gen DAZ, gen RBMY) bị đột biến mất đi theo thời gian. Kết quả là bệnh nhân có thể đang bình tinh trở thành thiếu tinh hoặc đang thiếu tinh trở thành vô tinh. Sớm chẩn đoán được đột biến thì các kỹ thuật trữ tinh hoặc hỗ trợ sinh sản như ISCI có thể áp dụng ngay trước khi tình trạng bệnh nhân xấu đi.

Hai trường hợp có đột biến mất đoạn gen theo nghiên cứu của chúng tôi đều là mất đoạn vùng AZFc; và cả hai trường hợp đều có kết quả tinh dịch đồ là vô tinh chứng tỏ đã được chẩn đoán ở giai đoạn muộn nên khả năng áp dụng thành công các biện pháp hỗ trợ sinh sản là rất thấp.

4.2. Bất thường cơ quan sinh dục nam, tinh dịch đồ và mất đoạn gen

Trong mẫu nghiên cứu, các bất

thường về cơ quan sinh dục nam xuất hiện với 4 trường hợp chiếm 12,12%. Trong đó, 1 trường hợp tinh hoàn ẩn, 1 trường hợp giãn tĩnh mạch thừng tinh và 2 trường hợp tinh hoàn teo nhỏ.

Theo Tổ chức Y tế Thế Giới, GTMTT là một bệnh lý rất thường gặp với tần suất mắc phải là 15% ở quần thể nam giới. Trong đó, GTMTT xảy ra ở 11,7% đàn ông có tinh dịch đồ bình thường và ở 25% đàn ông có tinh dịch đồ bất thường. Hơn 80% trường hợp GTMTT không bị hiếm muộn, nhưng có khoảng 35% đàn ông vô sinh nguyên phát bị GTMTT, tỷ lệ này mắc phải ở vô sinh thứ phát là 75 – 81%. Điều này chứng tỏ GTMTT làm giảm dần dần chức năng sinh tinh của tinh hoàn [3].

Trường hợp GTMTT trong mẫu chúng tôi cho kết quả tinh dịch là vô tinh và đặc biệt là có mất đoạn gen tại vị trí AZFc trên NST Y kèm theo. Theo một nghiên cứu của Rao (2004) tại Hyderabad, Ấn Độ trên 251 trường hợp nam vô sinh thì phát hiện 22,7% bị GTMTT (n=57), trong đó có 8,7% vô tinh và 26,31% thiếu tinh nặng, 43,85% thiếu quải nhược tinh. Sau đó, cũng tiếp tục chọn ra 2 nhóm từ mẫu trên bao gồm 14 trường hợp có GTMTT và 24 trường hợp vô sinh không rõ nguyên nhân, tiến hành phân tích NST Y thì phát hiện tỷ lệ mất đoạn nhỏ lần lượt ở 2 nhóm là 5,26% và 3,6%. Kết luận rút ra là nhóm vô sinh với GTMTT có tỷ lệ mất đoạn nhỏ trên NST Y cao hơn so với nhóm vô sinh không rõ nguyên nhân [11]. Như vậy, kết quả này cũng tương tự với của chúng tôi. Tuy nhiên muốn kết luận có sự liên quan giữa mất đoạn nhỏ trên NST Y và GTMTT hay không thì cần phải có thêm nhiều nghiên cứu khác với cỡ mẫu lớn.

Liên quan với tinh dịch đồ, kết quả vô tinh chiếm tỷ lệ cao nhất trong các trường hợp bất thường cơ quan sinh dục, trong đó, tinh hoàn ẩn (100%), tinh hoàn teo (50%), GTMTT (100%). Nhìn chung, các bất thường tinh hoàn chiếm ưu thế rõ trong nhóm vô tinh, nhưng số liệu ghi nhận ở đây vẫn chưa đủ để kết luận mối tương quan. Hình ảnh về các bất thường trên một phần góp vào bức tranh toàn cảnh về tình

hình bệnh lý tại tinh hoàn với đột biến mất đoạn gen Y tại AZF nổi riêng và với vô sinh nam nói chung.

5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ mất đoạn gen trên nhiễm sắc thể Y ở bệnh nhân có tinh dịch đồ bất thường

Có 2 trường hợp mang đột biến mất đoạn gen nhỏ trên nhiễm sắc thể Y trong tổng số 33 bệnh nhân nam có tinh dịch đồ bất thường, chiếm tỷ lệ 6,06%. Cả 2 trường hợp này đều mất đoạn tại vị trí AZFc

(100%), chưa phát hiện trường hợp nào mất đoạn tại AZFa hoặc AZFb.

Một số yếu tố liên quan với mất đoạn gen

Không có trường hợp nào có anh (em) trai bị vô sinh. Cả 2 trường hợp đột biến mất đoạn gen tại vị trí AZFc đều có tinh dịch đồ thuộc nhóm vô tinh. Chỉ có 1 trường hợp đột biến mất đoạn gen có bất thường sinh dục với biểu hiện giãn tĩnh mạch thừng tinh. Trường hợp mất đoạn gen còn lại không có biểu hiện bất thường liên quan trên lâm sàng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Cao Ngọc Thành, H.M. Runge (2004), "Thăm khám cặp vợ chồng vô sinh", *Nội tiết học sinh sản - Nam học*, Nhà xuất bản Y học.
2. Carvalho C. et al. (2003), "Lack of association between Y chromosome haplogroups and male infertility in Japanese men", *American J Med Genet*, 116A(2), pp.152-158.
3. Chan P.T., M. Goldstein (2002), "Medical backgrounder on varicocele", *Drugs of today*, 38(1), pp.59-67.
4. Dada R., N. Gupta (2003), "Molecular screening for Yq microdeletion in men with idiopathic oligozoospermia and azoospermia", *Journal of Biosciences*, 28(2), pp.163-168.
5. Foresta C., A. Ferlin (1998), "High frequency of well-defined Y-chromosome deletions in idiopathic Sertoli cell-only syndrome", *Human Reproduction*, 13(2), pp.302-207.
6. Foresta C., E. Moro (2001), "Y Chromosome Microdeletions and Alterations of Spermatogenesis", *Endocrine Reviews*, 22(2), pp.226-239.
7. Junjiang F., L. Luyun (2002), "Relationship between microdeletion on Y chromosome and patients with idiopathic azoospermia and severe oligozoospermia in the Chinese", *Chinese Medical Journal*, 115, pp.72-75.
8. Krausz C., G. Forti (2003), "The Y chromosome and male fertility and infertility", *International journal of andrology*, 26, pp.70-75.
9. Lynch M., D.S. Cram (2005), "The Y chromosome gr/gr subdeletion is associated with male infertility", *Molecular Human Reproduction*, 11(7), pp.507-512.
10. Martinez M.C., M.J. Bernabe (2000), "Screening for AZF Deletion in a Large Series of Severely Impaired Spermatogenesis Patients", *Journal of Andrology*, 21(5), pp.651-655.
11. Rao L., A. Babu (2004), "Chromosomal Abnormalities and Y Chromosome Microdeletions in Infertile Men With Varicocele and Idiopathic Infertility of South Indian Origin", *Journal of Andrology*, 25(1), pp.147-153.
12. Reijo R., R.K. Alagappan (2003), "Severe oligozoospermia resulting from deletions of azoospermia factor gene on Y chromosome", *Lancet*, 347, pp.1290-1293.
13. SãoPedro S.L., R. Fraietta (2003), "Prevalence of Y chromosome deletions in a Brazilian population of nonobstructive azoospermic and severely oligozoospermic men", *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 36(6), pp.787-793.
14. Simoni M. (1998), "Current status of the molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions in the work-up of male infertility", *Human Reproduction* 13(7), pp.1764 - 1768.
15. Simoni M., (2004), "EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y chromosomal microdeletions. State of the art 2004", *International journal of andrology*, 27, pp.240 - 249.
16. Tiepolo L., O. Zuffardi (1976), "Local-

ization of factors controlling spermatogenesis in the nonfluorescent portion of the human y chromosome long arm", *Human Genetics*, 34(2), pp.119-124.

17. Vereb M., A.I. Agulnik (1997), "Absence of DAZ gene mutations in cases of non-obstructed azoospermia", *Molecular Human Reproduction*, 3(1), pp.55-59.
18. Vogt P.H., A. Edelmann (1996), "Human

Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11", *Human Molecular Genetics*, 5, pp.933-943.

19. Vutyavanich T. (2007), "Frequency of Y chromosome microdeletions and chromosomal abnormalities in infertile Thai men with oligozoospermia and azoospermia", *Asian Journal of Andrology*, 9(1), pp.68-75.

ABSTRACT

MICRODELETIONS OF THE Y CHROMOSOME OF THE MALE WITH ABNORMAL SPERMATOZOA

Background: The Y chromosomal azoospermia factor (AZF) is essential for human spermatogenesis. Microdeletions of the chromosome within AZF region occur in between 1% - 55,5% of infertile men, and most deletions are found in the AZFc region. **Objectives:** The goal of our study is to evaluate the frequency and some relative of the mutation. **Materials and methods:** In this study, 33 men with abnormal spermatozoa were analysed for deletions of AZF region in the long arm of Y chromosome by genomic polymerase chain reaction (PCR). **Results and conclusion:** Genetic analysis identified 2/33 (6,06%) microdeletions of the Y chromosome and they all occurred at AZFc loci 2/2 (100%). Neither AZFa nor AZFb deletions were detected. Both cases were azoospermic and one of them was detected with varicocele on the left.