

ẢNH HƯỞNG CỦA LỆCH BỘI TINH TRÙNG ĐỐI VỚI SẢY THAI LIÊN TIẾP

ThS. Nguyễn Thị Liên Thi, CNXN. Nguyễn Thị Ý Như

IVFMD FAMILY, Bệnh viện Đa khoa Gia Đình

GIỚI THIỆU

Theo định nghĩa của Hiệp hội Sinh sản và Phôi học châu Âu (European Society of Human Reproduction and Embryology – ESHRE), sảy thai liên tiếp (Recurrent pregnancy loss – RPL) là có từ hai lần sảy thai liên tiếp trở lên ở tuổi thai trước 24 tuần, được xác định bởi nồng độ β -hCG dương tính trong máu hoặc nước tiểu (ESHRE, 2018). Các yếu tố nguy cơ có thể liên quan đến RPL bao gồm di truyền, nội tiết, nhiễm trùng, các vấn đề miễn dịch, dị tật tử cung hoặc không rõ nguyên nhân (Rubio và cs., 1999). Phôi lệch bội được cho là nguyên nhân di truyền thường gặp trong sảy thai. Các bất thường nhiễm sắc thể có thể liên quan đến số lượng hoặc cấu trúc của nhiễm sắc thể, có nguồn gốc từ tinh trùng, noãn hoặc phát sinh trong quá trình phát triển của phôi. Hầu hết các trường hợp phôi lệch bội được cho là có nguyên nhân từ noãn, trong khi các nguyên nhân từ tinh trùng ít được tìm hiểu và đánh giá. Bài viết này tập trung vào ảnh hưởng của tinh trùng lệch bội trong sảy thai liên tiếp.

HIỆN TƯỢNG LỆCH BỘI Ở TINH TRÙNG

Tinh trùng trưởng thành là sản phẩm cuối cùng của quá trình sinh tinh. Từ các tế bào sinh tinh lưỡng bội, trải qua hai lần giảm phân và một loạt các sự kiện trong mào tinh để trở thành tinh trùng trưởng thành có khả năng thụ tinh. Ở người, tinh trùng trưởng thành chứa 22 nhiễm sắc thể thường và một nhiễm sắc thể giới tính ở

trạng thái nén chặt trong nhân. Lệch bội nhiễm sắc thể ở tinh trùng là hiện tượng số lượng nhiễm sắc thể tăng lên hoặc giảm đi một hoặc vài nhiễm sắc thể thường và/hoặc nhiễm sắc thể giới tính. Nguyên nhân được cho là do sự sai lệch trong quá trình phân ly của nhiễm sắc thể. Sự phân ly nhiễm sắc thể không chính xác có thể xảy ra trong cả giảm phân 1 hoặc giảm phân 2, dẫn đến số lượng nhiễm sắc thể bị sai lệch. Noãn được thụ tinh với tinh trùng lệch bội sẽ dẫn đến những bất thường nhiễm sắc thể ở phôi. Các thể lệch bội nhiễm sắc thể 13, 18, 21, X và Y có thể có trẻ sinh sống nhưng bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi số lượng nhiễm sắc thể như giảm sinh tinh, thiếu máu hoặc thiếu năng sinh dục, tăng mức độ phân mảnh DNA tinh trùng và tăng nguy cơ sảy thai liên tiếp (WHO 2021).

Tỷ lệ lệch bội nhiễm sắc thể ở tinh trùng của nam giới có khả năng sinh sản và tinh dịch đồ bình thường là tương đối thấp, khoảng 3 – 5% (Chatziparasidou và cs., 2015). Nguy cơ bất thường nhiễm sắc thể tinh trùng chủ yếu đi kèm với karyotype bất thường, tuy nhiên các phân tích cũng cho thấy nam giới có khả năng sinh sản bình thường với karyotype bình thường vẫn có nguy cơ này (Kirkpatrick và cs., 2008).

CÁC YẾU TỐ LIÊN QUAN ĐẾN LỆCH BỘI TINH TRÙNG

Một số yếu tố sinh học, lâm sàng và các yếu tố khác được cho là có tác động tiêu cực đến sự phân chia giảm phân trong quá trình sinh

trình. Vì mất đoạn nhiễm sắc thể Y được công nhận là nguyên nhân di truyền phổ biến nhất gây vô sinh. Mặc dù cơ chế phân tử và sinh lý bệnh vẫn chưa được hiểu rõ, việc kiểm tra vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y và tư vấn di truyền có ý nghĩa quan trọng vì nguy cơ di truyền đột biến cho thế hệ con. Tỷ lệ lệch bội ở tinh trùng có phân mảnh DNA cao hơn so với tinh trùng không phân mảnh, cho thấy mối liên quan giữa sự toàn vẹn DNA của tinh trùng và sự lệch bội của tinh trùng (Muriel và cs., 2007). Lệch bội có thể gây phân mảnh DNA thông qua quá trình giống apoptosis (Enciso và cs., 2013). Tuy nhiên, nghiên cứu của Bronet và cộng sự (2012) không tìm thấy mối tương quan nào giữa sự phân mảnh DNA của tinh trùng và tỷ lệ phôi bị lệch bội ở các cặp vợ chồng bị sẩy thai liên tiếp hoặc thất bại làm tổ.

Một số báo cáo cho thấy có sự cải thiện các thông số tinh trùng và giảm tỷ lệ lệch bội sau khi điều trị giãn tĩnh mạch thừng tinh, đặc biệt ở những bệnh nhân hiếm muộn (Acar và cs., 2009; Kim và cs., 2013). Ở nam giới bị tổn thương tùy sống hoặc rối loạn xuất tinh, tỷ lệ tinh trùng bị phân mảnh DNA và lệch bội cao hơn so với nam giới bình thường (Qiu và cs., 2012). Ngoài ra, các nghiên cứu cũng cho thấy có sự hiện diện của lệch bội tinh trùng ở tất cả các nhiễm sắc thể trong suốt quá trình điều trị hóa trị ở bệnh nhân ung thư tinh hoàn và ung thư hạch (Tempest và cs., 2008; Thomas và cs., 2004). Ở những bệnh nhân có ung thư tinh hoàn, tần suất bất thường nhiễm sắc thể giới tính cao hơn so với nhóm đối chứng. Nhìn chung, tỷ lệ lệch bội sẽ giảm về mức ban đầu sau khoảng 18 – 24 tháng kết thúc điều trị ung thư (Tempest và cs., 2008).

Nguy cơ lệch bội tinh trùng đã được báo cáo ở những trường hợp tiếp xúc các thuốc điều trị như Diazepam (Valium) (Baumgartner và cs., 2001), Finasteride (điều trị phì đại tuyến tiền liệt và rụng tóc do nội tiết tố nam) (Collodel và cs., 2007c); các hóa chất công nghiệp và độc hại trong môi trường như phthalate, benzen và pyrethroid (Jurewicz và cs., 2013; Xing và cs.,

2010; Young và cs., 2013). Lệch bội tinh trùng còn liên quan đến việc sử dụng steroid, ngay cả khi ngừng sử dụng, cho thấy tác động lâu dài đến sự phân ly nhiễm sắc thể do steroid (Moretti và cs., 2007a).

Khối thuốc lá và rượu chứa các tác nhân hóa học có khả năng gây lệch bội tinh trùng (Shi và cs., 2001; Robbins và cs., 1997). Một số các nghiên cứu cho rằng tuổi là yếu tố có thể có ảnh hưởng đối với lệch bội, các bất thường trên một số nhiễm sắc thể thường và nhiễm sắc thể giới tính (Shi và Martin, 2000; Bosch và cs., 2003; Brahman và cs., 2011; Templado và cs., 2011). Tuy nhiên, cho đến nay các nghiên cứu không thể xác định ảnh hưởng của tuổi tác đối với tỷ lệ lệch bội ở tinh trùng (Buwe và cs., 2005; Plastira và cs., 2007; Fonseka và Griffin, 2011).

MỐI LIÊN QUAN GIỮA LỆCH BỘI TINH TRÙNG VÀ SẢY THAI LIÊN TIẾP

Tỷ lệ tinh trùng có bất thường nhiễm sắc thể tăng khi mật độ tinh trùng giảm, đặc biệt ở nhóm có mật độ thấp hơn 1 triệu tinh trùng/ml (Rodrigo và cs., 2019). Tuy nhiên, ở các cặp vợ chồng tiền sử sẩy thai liên tiếp, khoảng 40% nam giới với mật độ tinh trùng bình thường có bất thường nhiễm sắc thể. Nam giới có hình dạng tinh trùng bình thường >4% theo tiêu chuẩn nghiêm ngặt có tỷ lệ lệch bội thấp hơn đáng kể so với nhóm nam giới có hình dạng tinh trùng bất thường (Ramasamy và cs., 2015). Điều này cho thấy các thông số tinh dịch đồ có liên quan đến nguy cơ lệch bội tinh trùng.

Một số nghiên cứu đã báo cáo tỷ lệ lệch bội tinh trùng cao ở các cặp vợ chồng có tiền sử sẩy thai liên tiếp (Giorlandino và cs., 1998; Carrell và cs., 2003; Al-Hassan và cs., 2005). Nghiên cứu của Fakhrabadi và cộng sự (2020) cho thấy tỷ lệ lệch bội nhiễm sắc thể thường (13,18,21) và nhiễm sắc thể giới tính (X,Y) ở tinh trùng của nam giới thuộc nhóm sẩy thai liên tiếp cao hơn đáng kể so với nhóm không có tiền sử sẩy thai (44,5% so với 5,3%), trong đó, tỷ lệ lệch bội

ở nhiễm sắc thể 13 là cao nhất. Ở nhóm sảy thai liên tiếp, không có sự khác biệt về tỷ lệ tinh trùng lệch bội giữa nhóm có tinh dịch đồ bất thường và tinh dịch đồ bình thường. Kết quả cho thấy lệch bội tinh trùng phổ biến ở các cặp vợ chồng RPL và có thể góp phần vào các nguyên nhân gây sảy thai (Fakhrabadi và cs., 2020).

CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ LỆCH BỘI NHIỄM SẮC THỂ TINH TRÙNG

Có nhiều phương pháp để đánh giá lệch bội như Karyotype, FISH, QF-PCR, MicroArray, CNVseq. Trước đây, việc đánh giá bất thường nhiễm sắc thể ở nam giới chỉ được thực hiện thông qua xét nghiệm karyotype hoặc xét nghiệm vi mất đoạn nhiễm sắc thể Y từ máu ngoại vi. Tuy nhiên, các bất thường về nhiễm sắc thể có thể xảy ra ở dòng tế bào mầm trong quá trình sinh tinh nên xét nghiệm karyotype từ máu không thể đại diện cho tinh trùng. Hiện nay, các xét nghiệm trực tiếp trên nhiễm sắc thể của nhân tinh trùng vẫn chưa được phổ biến. Có hai kỹ thuật có thể được sử dụng để đánh giá lệch bội trên tinh trùng: (1) phân tích karyotype của tinh trùng người sau khi dung hợp với noãn chuột hamster; (2) đánh giá nhiễm sắc thể trong nhân ở kỳ trung gian bằng kỹ thuật lai tại chỗ phát huỳnh quang (Fluorescence in situ hybridization – FISH). Mỗi kỹ thuật xét nghiệm đều có những hạn chế riêng, karyotype chỉ xét nghiệm được trên một số lượng tinh trùng ít, trong khi FISH chỉ kiểm tra được một số lượng nhiễm sắc thể nhất định. Cả hai phương pháp đều không thể đánh giá được tình trạng mất nhiễm sắc thể thực sự hay do sai lỗi trong quá trình xử lý mẫu. Bên cạnh đó, ứng dụng lâm sàng của FISH có thể bị kém hơn do các điểm yếu như chi phí cao, tốn thời gian và hạn chế về số lượng nhiễm sắc thể được khảo sát. Tuy nhiên, hiện nay FISH được sử dụng nhiều hơn do ít hao tổn về lao động và xét nghiệm trên số lượng tế bào nhiều dẫn đến tăng độ chính xác của thống kê và độ mạnh của kết quả (Chatziparasidou và cs., 2015). Kể từ khi

ra đời, kỹ thuật FISH đã được sử dụng phổ biến trong chẩn đoán, sàng lọc, điều trị vô sinh. FISH có thể phát hiện tỷ lệ dị bội ở các mẫu khác nhau bao gồm tinh trùng trong tinh dịch, mào tinh và tinh hoàn để phục vụ mục đích chẩn đoán vô sinh nam (Fakhrabadi và cs., 2020). Gần đây, giải trình tự thế hệ mới (Next generation sequencing – NGS) bước đầu được thực hiện để phân tích lệch bội trên tinh trùng nhưng vẫn còn đang ở mức độ nghiên cứu (Marin và cs., 2019).

HƯỚNG ĐIỀU TRỊ

Một số ít các nghiên cứu thử nghiệm sử dụng FSH (Piomboni và cs., 2009), L-carnitine, acetyl-L carnitine và cinnoxycam (Cavallini và cs., 2012) và folate (Young và cs., 2008) cho thấy có sự cải thiện đáng kể tỷ lệ tinh trùng lệch bội trước và sau điều trị, trong khi kẽm và chất chống oxy hóa đường uống (vitamin C và E hoặc beta-caroten) không tác động đến thể lệch bội của tinh trùng (Young và cs., 2008). Ở các trường hợp sảy thai liên tiếp có bất thường lệch bội tinh trùng, xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ giúp lựa chọn những phôi bình thường để chuyển và giảm nguy cơ sảy thai (Fakhrabadi và cs., 2020). Ở những trường hợp có kết quả xét nghiệm FISH trên tinh trùng bình thường, xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ (PGT-A) không cải thiện kết quả điều trị. Tuy nhiên, ở những cặp vợ chồng có FISH tinh trùng bất thường, PGT-A giúp cải thiện đáng kể kết quả lâm sàng (Rodrigo và cs., 2019).

KẾT LUẬN

Về mặt lâm sàng, kết quả xét nghiệm lệch bội tinh trùng có thể được sử dụng để tư vấn di truyền cho các cặp vợ chồng để đưa ra các quyết định điều trị hỗ trợ sinh sản phù hợp. Tuy nhiên, sau khi thực hiện các xét nghiệm di truyền, tinh trùng bị biến tính nên không thể sử dụng cho điều trị. Do đó, cần phải phát triển các phương pháp xử lý mẫu tinh dịch nhằm chọn lọc được những tinh trùng bình thường cho thụ tinh. Swim-up và ly tâm thang nồng độ đã được

chứng minh là hai phương pháp hiệu quả giúp loại bỏ tinh trùng lệch bội sau quá trình chuẩn bị tinh trùng (Chatziparasidou và cs., 2015). Gần đây, chọn lọc tinh trùng bằng từ tính (Magnetic activated cell sorting – MACS) đã được áp dụng nhằm làm giảm tỷ lệ tinh trùng có phân mảnh DNA và tinh trùng lệch bội. Bên cạnh đó, sử dụng tinh trùng hiến tặng từ ngân hàng tinh trùng có thể là một lựa chọn cho những trường hợp có tỷ lệ lệch bội quá cao.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. The ESHRE Guideline Group on RPL, Ruth Bender Atik, Ole Bjarne Christiansen, Janine Elson, Astrid Marie Kolte, Sheena Lewis, Saskia Middeldorp, Willianne Nelen, Braulio Peramo, Siobhan Quenby, Nathalie Vermeulen, Mariëtte Goddijn, ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss, Human Reproduction Open, Volume 2018, Issue 2, 2018, hoy004.
2. Rubio C, Simon C, Blanco J, Vidal F, Miguez J, Egozcue J et al (1999) Implications of sperm chromosome abnormalities in recurrent miscarriage. J Assist Reprod Genet 16(5):253–258.
3. Kirkpatrick G, Ferguson KA, Gao H, Tang S, Chow V, Yuen BH, Ma S. A comparison of sperm aneuploidy rates between infertile men with normal and abnormal karyotypes. Hum Reprod. 2008 Jul;23(7):1679–83.
4. Chatziparasidou A, Christoforidis N, Samolada G, Nijis M. Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. Andrologia. 2015 Oct;47(8):847–60.
5. Sarrate Z, Vidal F, Blanco J (2010) Role of sperm fluorescent in situ hybridization studies in infertile patients: indications, study approach, and clinical relevance. Fertil Steril 93(6):1892–1902
6. Pourfahraji Fakhraabadi, M., Kalantar, S.M., Montazeri, F. et al (2020). FISH-based sperm aneuploidy screening in male partner of women with a history of recurrent pregnancy loss. Middle East Fertil Soc J 25, 23.
7. Lorena Rodrigo, Marcos Meseguer, Emilia Mateu, Amparo Mercader, Vanessa Peinado, Lorena Bori, Inmaculada Campos-Galindo, Miguel Milán, Sandra García-Herrero, Carlos Simón, Carmen Rubio, Sperm chromosomal abnormalities and their contribution to human embryo aneuploidy, Biology of Reproduction, Volume 101, Issue 6, December 2019, Pages 1091–110.
8. Bernardini, L., Costa, M., Bottazzi, C., Gianaroli, L., Magli, M., Venturini (2004). Sperm aneuploidy and recurrent pregnancy loss. Reproductive BioMedicine Online, 9(3), 312–320.
9. Chatziparasidou, A., Christoforidis, N., Samolada, G., & Nijis, M. (2014). Sperm aneuploidy in infertile male patients: a systematic review of the literature. Andrologia, 47(8), 847–860
10. Marin D, Zhan Y, Scott R, Tao X (2019). Karyotyping single sperm: targeted next generation sequencing allows for accurate chromosome copy number analysis of haploid genomes. Fertility and Sterility. 112. e374–e375.



VAI TRÒ CỦA TẾ BÀO GỐC VÀ CÁC THỂ TIẾT NGOẠI BÀO ...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Hajazimian S, Maleki M, Mehrabad SD, Isazadeh A. Human Wharton's jelly stem cells inhibit endometriosis through apoptosis induction. Reproduction. 2020 May;159(5):549–558. doi: 10.1530/REP-19-0597. PMID: 32155128.
2. Pourakbari R, Ahmadi H, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. Cell therapy in female infertility-related diseases: Emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. Life Sci. 2020 Oct 1;258:118181. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118181. Epub 2020 Aug 5. PMID: 32763291.
3. Qamar AY, Hussain T, Rafique MK, Bang S, Tanga BM, Seong G, Fang X, Saadeldin IM, Cho J. The Role of Stem Cells and Their Derived Extracellular Vesicles in Restoring Female and Male Fertility. Cells. 2021 Sep 17;10(9):2460. doi: 10.3390/cells10092460. PMID: 34572109; PMCID: PMC8468931.
4. Rungsiwut R, Virutamasen P, Pruksananonda K. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function: An infertility perspective. Reprod Med Biol. 2020 Jul 20;20(1):13–19. doi: 10.1002/rmb2.12339. PMID: 33488279; PMCID: PMC7812475.
5. Tersoglu AE, Tersoglu S, Salatino DR, Castro M, Gonzalez A, Hinojosa M, Castellano O. Regenerative therapy by endometrial mesenchymal stem cells in thin endometrium with repeated implantation failure. A novel strategy. JBRA Assist Reprod. 2020 May 1;24(2):118–127. doi: 10.5935/1518-0557.20190061. PMID: 31589391; PMCID: PMC7169908.
6. Yin L, Liu X, Shi Y, Ocansey DKW, Hu Y, Li X, Zhang C, Xu W, Qian H. Therapeutic Advances of Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles in Regenerative Medicine. Cells. 2020 Mar 13;9(3):707. doi: 10.3390/cells9030707. PMID: 32183102; PMCID: PMC7140663.
7. Yoon SY. Mesenchymal stem cells for restoration of ovarian function. Clin Exp Reprod Med. 2019 Mar;46(1):1–7. doi: 10.5653/cerm.2019.46.1. Epub 2019 Mar 1. PMID: 30827071; PMCID: PMC6436469.
8. Zhang L, Li Y, Guan CY, Tian S, Lv XD, Li JH, Ma X, Xia HF. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase. Stem Cell Res Ther. 2018 Feb 13;9(1):36. doi: 10.1186/s13287-018-0777-5. PMID: 29433563; PMCID: PMC5810045.
9. Zhao S, Qi W, Zheng J, Tian Y, Qi X, Kong D, Zhang J, Huang X. Exosomes Derived from Adipose Mesenchymal Stem Cells Restore Functional Endometrium in a Rat Model of Intrauterine Adhesions. Reprod Sci. 2020 Jun;27(6):1266–1275. doi: 10.1007/s43032-019-00112-6. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31933162.

PreCongress Course Hội nghị Vô sinh và Kỹ thuật Hỗ trợ sinh sản năm 2022

Khóa tập huấn

KIẾN THỨC CƠ BẢN trong HỖ TRỢ SINH SẢN lần 12

The Reverie Saigon, thứ bảy ngày 7 . 5 . 2022



Mọi quét mã
tham khảo chương trình