

Đặc điểm phân mảnh DNA tinh trùng và mối liên quan với thông số tinh dịch đồ

Nguyễn Thị Hiệp Tuyết¹, Nguyễn Văn Trung², Nguyễn Thị Thái Thanh²,
Đặng Thị Hồng Nhân², Đặng Công Thuận⁴, Lê Minh Tâm^{2,3}

(1) Nghiên cứu sinh trường Đại học Y Dược – Đại học Huế, chuyên ngành Khoa học Y sinh

(2) Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện trường Đại học Y Dược Huế

(3) Bộ môn Phụ Sản, Trường Đại học Y Dược Huế

(4) Bộ môn Mô Phôi - Giải phẫu bệnh – Pháp Y, Trường Đại học Y Dược Huế

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mức độ phân mảnh DNA tinh trùng (TT) và mối liên quan với đặc điểm tinh dịch đồ.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang 289 mẫu tinh dịch ở người chồng của những cặp vợ chồng vô sinh đến khám tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế. Các giá trị được đánh giá: thông số tinh dịch đồ, chỉ số phân mảnh DNA TT (DFI). **Kết quả:** Giá trị trung bình của DFI là $28,37 \pm 20,38$ (4 - 91)%, tỷ lệ DFI < 30% là 64,0% và DFI $\geq 30\%$ là 36,0%. Độ di động tiến tới trong nhóm DFI < 30% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm DFI $\geq 30\%$, ($29,87 \pm 11,33$ so với $26,85 \pm 12,61$, $p = 0,038$). DFI có tương quan nghịch với di động tiến tới ($r = -0,132$, $p = 0,025$), và có xu hướng tương quan nghịch với bất thường đầu ($r = 0,111$, $p = 0,061$). **Kết luận:** Mức độ phân mảnh DNA TT cao gặp nhiều ở những cặp vợ chồng vô sinh. DFI tương quan không mạnh với các thông số tinh dịch. Xét nghiệm phân mảnh DNA TT nên được thực hiện như một bước bổ sung trong đánh giá khả năng sinh sản của nam giới.

Từ khóa: thông số tinh dịch, tinh trùng, chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng, quầng halo to.

Abstract

Sperm DNA Fragmentation and the relationship with semen parameters

Nguyen Thi Hiep Tuyet¹, Nguyen Van Trung², Nguyen Thi Thai Thanh²,
Dang Thi Hong Nhan², Dang Cong Thuan⁴, Le Minh Tam^{2,3}

(1) PhD student of Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(2) Center for Reproductive Endocrinology & Infertility, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital

(3) Dept. of Obstetrics and Gynecology, Hue University of Medicine and Pharmacy, Hue University

(4) Dep.t of Histology - Embryology - Pathology & Forensic Medicine, Hue UMP, Hue University

Objective: To evaluate the level of sperm DNA fragmentation and its association with semen parameters.

Material and methods: this cross-sectional study recruited 289 semen samples from the husband of infertile couples who were examined at the Center for Reproductive Endocrinology & Infertility, Hue University of Medicine and Pharmacy Hospital. Evaluated values include semen parameters, sperm DNA fragmentation index (DFI). **Results:** The mean of DFI was 28.37 ± 20.38 (4 - 91)%, the rate of DFI < 30% group was 64.0% and DFI $\geq 30\%$ was 36.0%. Progressive motility in DFI < 30% group was higher than DFI $\geq 30\%$ group, statistically significant, (29.87 ± 11.33 vs 26.85 ± 12.61 , $p = 0.038$). DFI was positive correlated with progressive motility ($r = -0.132$, $p = 0.025$), and tends to be positively correlated with the abnormality head sperm ($r = 0.111$, $p = 0.061$). **Conclusion:** High levels of sperm DNA fragmentation are observed in infertile couples. The sperm DNA fragmentation index is not strongly correlated with semen parameters. Sperm DNA fragmentation test should be performed as an additional step in evaluating male fertility.

Keywords: semen parameters, sperm, sperm DNA fragmentation index - DFI, big halo

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Sự thành công của quá trình thụ tinh, phát triển thai kỳ chịu ảnh hưởng của cả hai yếu tố nam và nữ. Trong các nguyên nhân gây vô sinh, thì nguyên

nhân có yếu tố nam chiếm gần 50% các trường hợp, có thể là yếu tố đơn lẻ hoặc kết hợp cả yếu tố nữ. Vô sinh nam được xác định bởi chất lượng TT, việc đánh giá các giá trị về mật độ, độ di động, hình thái

TT trong mẫu tinh dịch được thực hiện như một công cụ đầu tiên trong đánh giá chức năng sinh sản nam theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Nội học Châu Âu, tinh dịch đồ là xét nghiệm thường quy để khảo sát chức năng sinh sản nam, nhưng không đánh giá sâu chất lượng, cũng không đủ để dự đoán khả năng sinh sản của nam và khả năng thành công của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Xét nghiệm nhận biết được tính chất, mức độ phân mảnh DNA sẽ đo lường chất lượng TT, có ý nghĩa hơn so với các thông số tinh dịch đồ [1].

Người nam giới vô sinh có mức độ phân mảnh DNA TT cao hơn so với những người có khả năng sinh sản bình thường, TT bị phân mảnh DNA giảm khả năng thụ tinh, tăng nguy cơ sảy thai hoặc có thể làm tăng nguy cơ mắc các bệnh di truyền ở thế hệ sau [2]. Khoảng 15% nam giới vô sinh có chỉ số tinh dịch đồ bình thường, trong đó 8% có bất thường DNA [3]. Điều này cho thấy chất lượng thông tin di truyền ở trong nhân có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự toàn vẹn DNA TT có vai trò quan trọng quá thụ tinh, làm tổ và sự phát triển của thai nhi. Đáng chú ý là những trường hợp phân mảnh DNA TT cao ảnh hưởng xấu đến chất lượng phôi, tỷ lệ làm tổ và kết quả thai ở các biện pháp hỗ trợ sinh sản [4]. Một số trường hợp cần thực hiện xét nghiệm phân mảnh DNA TT như: các cặp vợ chồng có tiền sử sảy thai liên tiếp, IVF thất bại nhiều lần, các cặp vợ chồng vô sinh không rõ nguyên nhân trong khoảng thời gian > 1 năm, nam giới trên 35 tuổi, bệnh giãn tĩnh mạch thừng tinh, đã và đang điều trị ung thư....

Một số kết quả nghiên cứu về mức độ phân mảnh DNA TT được báo cáo: tác giả Al Omrani (2018) kết quả ghi nhận DFI $\geq 30\%$ chiếm tỷ lệ 13,83% những nam giới những cặp vợ chồng vô sinh, mức DFI trung bình (15 - < 30%) và mức thấp (< 15%) lần lượt là 32,98% và 53,19% [5]; một nghiên cứu khác cho thấy tỷ lệ DFI $\geq 30\%$ ở những cặp vợ chồng có nguyên nhân vô sinh không do nam giới chiếm tỷ lệ là 21,1% [6]... Một nghiên cứu tại Việt Nam gần đây cho thấy mức độ phân mảnh DNA TT trung bình ở bệnh nhân khám hiếm muộn là $19,16 \pm 13,68\%$, trong đó DFI $\leq 15\%$ chiếm 51,5%; $15 < \text{DFI} \leq 30\%$ chiếm 29,3% và DFI $> 30\%$ chiếm tỷ lệ 19,2% [7]. Bên cạnh đó, những nghiên cứu về mối tương quan giữa mức độ phân mảnh DNA TT và xét nghiệm tinh dịch đồ hiện nay còn chưa rõ ràng. Một mặt, hình thái TT bình thường có thể xuất hiện phân mảnh DNA, TT có mức độ phân mảnh DNA nặng có thể có hình dạng và sự di chuyển bình thường, từ đó đặt ra sự cần thiết của các giá trị tiên lượng bổ sung trong đánh

giá khả năng sinh sản. Vì vậy, việc đánh giá sự phân mảnh DNA TT là cần thiết trong chẩn đoán, điều trị vô sinh, giúp cung cấp thêm thông tin hữu ích về chất lượng TT trước khi thực hiện các bước tiếp theo trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản. Vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài này với mục tiêu: **“Đánh giá mức độ phân mảnh DNA tinh trùng và mối liên quan với đặc điểm tinh dịch đồ ở các trường hợp vô sinh”**.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

- Tiêu chuẩn chọn đối tượng nghiên cứu: Nam giới ở các cặp vợ chồng vô sinh. Tất cả bệnh nhân tự nguyện đồng ý tham gia nghiên cứu, toàn bộ dữ liệu thông tin cá nhân của bệnh nhân được bảo mật.

- Tiêu chuẩn loại trừ: Bệnh nhân bị giãn tĩnh mạch thừng tinh, nhiễm trùng tiết niệu sinh dục, xuất tinh ngược dòng, hoặc có tiền sử phẫu thuật giãn tĩnh mạch thừng tinh, bệnh lý tinh hoàn và thoát vị bẹn, các trường hợp không thể xuất tinh. Mẫu TT được bảo quản lạnh hoặc thu nhận từ phẫu thuật tinh hoàn, bệnh nhân có số lượng TT rất thấp (dưới 1 triệu/ml) hoặc không có TT.

- Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả cắt ngang trên 289 mẫu tinh dịch từ 5/2020 – 11/2020

- Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm Nội tiết và Sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế.

- Các biến số nghiên cứu:

+ Thông số tinh dịch đồ: pH, thể tích, mật độ, độ di động, tỷ lệ sống, hình thái được đánh giá theo hướng dẫn của WHO (2010) [8].

+ Đánh giá mức độ phân mảnh DNA TT: mẫu tinh dịch được phân tích DNA dựa trên kỹ thuật SCD, được cung cấp bởi Halotech. Đánh giá phân mảnh DNA dựa vào quãng halo tại đầu TT. Tiêu chí phân loại: (1): TT có quãng halo lớn: Kích thước quãng halo $\geq$ đường kính ngang của nhân; (2): TT có quãng halo trung bình: $1/3$ đường kính ngang của nhân < kích thước quãng halo < đường kính ngang của nhân; (3): TT có quãng halo nhỏ: Kích thước quãng halo $\leq 1/3$ đường kính ngang của nhân; (4): TT không có quãng halo; (5): TT thoái hóa: TT có nhân bất màu kém, không đều. Tổng số TT đếm trong mẫu là 500, tiêu bản được quan sát ở kính hiển vi quang học ở độ phóng đại 1000 lần. Chỉ số DFI được tính theo công thức: $\text{DFI} (\%) = (\text{TT có quãng halo nhỏ} + \text{TT không có quãng halo} + \text{TT thoái hóa})/500$.

- Chia nhóm nghiên cứu dựa theo giá trị DFI: Dựa trên khuyến nghị của Halotech cung cấp, ngưỡng DFI được cố định ở mức 30% để phân biệt giữa hai nhóm: nhóm DFI $\geq 30\%$ và nhóm DFI < 30%. Ngưỡng này đã được sử dụng bởi các nghiên cứu trước và hằng sản xuất, các tác giả đã chỉ ra rằng mức DFI $\geq$

30% cho thấy mối liên quan giữa phân mảnh DNA TT và các thông số tinh dịch [6], [9].

- Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm SPSS (phiên bản 22.0, SPSS Inc). Giá trị trung

bình, tỷ lệ phần trăm được so sánh giữa các nhóm. Hệ số tương quan của Pearson (r) được đánh giá theo giá trị của các biến về thông số tinh dịch và mức độ phân mảnh DNA.

3. KẾT QUẢ

Về đặc điểm chung: độ tuổi của người chồng ở những cặp vợ chồng khám vô sinh, hiếm muộn là: $36,18 \pm 6,15$ (58 - 25) năm. Phân loại vô sinh: vô sinh nguyên phát chiếm 71,6% (207/289) và vô sinh thứ phát chiếm 28,4% (82/289). Thời gian vô sinh trung bình: $5,01 \pm 2,66$ (1 - 13) năm. Các kết quả về đặc điểm tinh dịch và đặc điểm phân mảnh DNA TT được thể hiện ở các bảng kết quả:

Bảng 1. Đặc điểm tinh dịch đồ và mức độ phân mảnh DNA TT

Đặc điểm	Giá trị (N= 289) Mean $\pm$ SD (Min – Max), n (%)
pH	$7,19 \pm 0,40$ (6,0 - 8,5)
pH $\geq 7,2$	110 (38,1%)
pH $< 7,2$	179 (61,9%)
Thể tích (ml)	$1,96 \pm 0,98$ (1 – 7)
$\geq 1,5$	196 (67,8%)
$< 1,5$	93 (32,2%)
Di động	
Di động tiến tới (%)	$28,78 \pm 11,88$ (0 – 58)
≥ 32	128 (44,3%)
< 32	161 (55,7%)
Mật độ (10^6/ml)	$32,51 \pm 16,15$ (1 – 80)
$\geq 15.10^6$ /ml	246 (85,1%)
$< 15.10^6$ /ml	43 (14,9%)
Tỷ lệ sống (%)	$79,67 \pm 10,12$ (8 – 95)
Hình thái	
Hình thái bình thường (%)	$4,27 \pm 2,77$ (0 – 14)
$\geq 4\%$	149 (51,6%)
$< 4\%$	140 (48,4%)
Bất thường đầu	$86,99 \pm 6,75$ (58 – 99)
DNA TT	
DFI (%)	$28,37 \pm 20,38$ (4 – 91)
DFI $< 30\%$	185 (64,0%)
DFI $\geq 30\%$	104 (36,0%)
Tỷ lệ quầng halo lớn (%)	$30,61 \pm 23,60$ (0,0 - 90,2)
Tỷ lệ quầng halo trung bình (%)	$40,96 \pm 19,00$ (2,8 - 86,2)
Tỷ lệ quầng halo nhỏ (%)	$12,27 \pm 11,53$ (0,6 - 55,0)
Tỷ lệ không quầng (%)	$10,05 \pm 10,71$ (0,8 - 58,6)
Tỷ lệ thoái hóa (%)	$6,12 \pm 5,50$ (0,0 - 46,0)

Nhận xét: Giá trị trung bình các thông số tinh dịch đồ nằm trong giới hạn bình thường theo tiêu chuẩn của WHO (2010). Tuy nhiên, nhóm mẫu có độ di động tiến tới thấp chiếm số lượng nhiều hơn. Chỉ số phân mảnh DNA TT trung bình là $28,37 \pm 20,38$ (4 - 91)%, trong đó, số lượng mẫu có DFI $< 30\%$ chiếm ưu thế: 185/289

(64.0%) và DFI $\geq 30\%$ có tỷ lệ là 104/289 (36,0%). Đặc điểm tỷ lệ TT không phân mảnh DNA biểu hiện ở tỷ lệ quầng halo trung bình chiếm ưu thế: $40,96 \pm 19,00\%$.

Bảng 2. Mối liên quan giữa tình dịch đồ và mức độ phân mảnh DNA tinh trùng trong mẫu tinh dịch

Đặc điểm	DFI < 30% n = 185	DFI $\geq 30\%$ n = 104	p
pH	$7,21 \pm 0,38$	$7,17 \pm 0,44$	0,412
pH $\geq 7,2$, n (%)	69 (62,7%)	41 (37,3%)	0,721
pH < 7,2, n (%)	116 (64,8%)	63 (35,3%)	
Thể tích (ml)	$1,98 \pm 1,05$	$1,94 \pm 0,86$	0,611
≥ 1.5 , n (%)	126 (64,3%)	70 (35,7%)	0,889
< 1.5, n (%)	59 (63,4%)	34 (36,6%)	
Di động			
Di động tiến tới (%)	$29,87 \pm 11,33$	$26,85 \pm 12,62$	0,038
$\geq 32\%$, n (%)	89 (69,5%)	39 (30,5%)	0,081
< 32%, n (%)	96 (59,6%)	65 (30,4%)	
Mật độ $10^6/\text{ml}$	$33,36 \pm 15,96$	$30,99 \pm 16,45$	0,232
$\geq 15. 10^6/\text{ml}$, n (%)	160 (65,0%)	86 (35,0%)	0,384
< 15. $10^6/\text{ml}$, n (%)	25 (58,1%)	18 (41,9%)	
Tỷ lệ sống %	$79,94 \pm 9,82$	$79,21 \pm 10,67$	0,661
Hình thái			
Hình thái bình thường	$4,35 \pm 2,64$	$4,13 \pm 3,01$	0,517
$\geq 4\%$, n (%)	98 (65,8%)	51 (34,2%)	0,521
< 4%, n (%)	87 (62,1%)	53 (37,9%)	
Bất thường đầu	$86,54 \pm 6,83$	$87,80 \pm 6,55$	0,129
DFI	$15,84 \pm 7,14$	$50,65 \pm 17,28$	0,000

Nhận xét: Mức độ di động tiến tới trong nhóm DFI < 30% cao hơn ở nhóm DFI $\geq 30\%$, giá trị có ý nghĩa thống kê ($29,87 \pm 11,33$ so với $26,85 \pm 12,61$, $p = 0,038$). Các giá trị về độ pH, mật độ TT, tỷ lệ TT sống, tỷ lệ hình thái bình thường ở nhóm DFI < 30% cao hơn nhóm DFI $\geq 30\%$, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Giá trị trung bình của DFI trong nhóm DFI < 30% và DFI $\geq 30\%$, lần lượt là $15,84 \pm 7,14$ và $50,65 \pm 17,28\%$.

Bảng 3. Mối tương quan giữa mức độ phân mảnh DNA tinh trùng và thông số tinh dịch đồ

		Tỷ lệ quầng halo lớn	Tỷ lệ quầng halo trung bình	Tỷ lệ quầng halo nhỏ	Tỷ lệ không quầng	Tỷ lệ thoái hóa	DFI
pH	r	0,124*	-0,126*	0,032	-0,039	-0,084	-0,017
	p	0,036	0,032	0,594	0,514	0,154	0,778
Thể tích	r	0,011	-0,056	0,096	0,053	-0,162**	0,013
	p	0,852	0,346	0,103	0,367	0,006	0,830
Di động tiến tới	r	0,068	0,068	-0,065	-0,111	-0,171**	-0,132*
	p	0,247	0,247	0,272	0,059	0,004	0,025
Mật độ	r	0,048	0,025	-0,040	-0,029	-0,145*	-0,077
	p	0,414	0,673	0,494	0,628	0,013	0,194

Tỷ lệ sống	r	0,006	0,046	0,075	-0,083	-0,185**	-0,024
	p	0,923	0,435	0,205	0,158	0,002	0,686
Hình thái bình thường	r	0,004	0,024	0,029	-0,012	-0,126*	-0,018
	p	0,947	0,690	0,619	0,840	0,032	0,761
Bất thường đầu	r	-0,112	0,017	0,099	0,068	0,082	0,111
	p	0,057	0,777	0,094	0,250	0,167	0,061

** , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê < 0.05*

*** , sự khác biệt có ý nghĩa thống kê < 0.01*

Nhận xét: Tỷ lệ TT có quầng halo lớn có tương quan thuận với pH tinh dịch ($r = 0,124$, $p = 0,036$) và xu hướng tương quan nghịch với TT bất thường đầu ($r = -0,112$, $p = 0,057$); những TT quầng halo trung bình có mối tương quan nghịch với pH ($r = -0,126$, $p = 0,032$). Ở TT có phân mảnh DNA: tỷ lệ TT thoái hóa có tương quan nghịch với thể tích ($r = -0,162$, $p = 0,006$), tỷ lệ di động tiến tới ($r = -0,171$, $p = 0,004$), mật độ ($r = -0,145$, $p = 0,013$), tỷ lệ sống ($r = -0,185$, $p = 0,002$), hình thái bình thường ($r = -0,126$, $p = 0,032$). DFI có tương quan nghịch với di động tiến tới ($r = -0,132$, $p = 0,025$), và có xu hướng tương quan nghịch với bất thường đầu ($r = 0,111$, $p = 0,061$).

4. BÀN LUẬN

Kết quả nghiên cứu ghi nhận mức độ phân mảnh DNA TT nặng ở mẫu tinh dịch của các cặp vợ chồng vô sinh là 36,0%. Kết quả này so với các nghiên cứu khác có sự khác biệt. Với phương pháp đánh giá mức độ phân tán chất nhuộm sắc TT (kỹ thuật SCD, Halotech), trong nghiên cứu của Al Omrani và cộng sự (2018), DFI $\geq 30\%$ chiếm tỷ lệ 13,83% những nam giới những cặp vợ chồng vô sinh, mức DFI trung bình ($15 - < 30\%$) và mức thấp ($< 15\%$) lần lượt là 32,98% và 53,19% [5]; tác giả Borges và cộng sự (2019), nghiên cứu sự ảnh hưởng của phân mảnh DNA TT đến kết quả thụ tinh ống nghiệm ở những cặp vợ chồng có nguyên nhân vô sinh không do nam giới, kết quả tỷ lệ nam giới có DFI $\geq 30\%$ là 21,1% [6]. Ở Việt Nam, nhóm nghiên cứu của tác giả Hồ Mạnh Tường và cộng sự (2020) báo cáo mức độ phân mảnh DNA TT khi thực hiện bằng kỹ thuật đánh giá cấu trúc nhuộm sắc chất TT (kỹ thuật SCSA) với kết quả DFI trung bình là $19,16 \pm 13,68\%$. Trong đó, số bệnh nhân có DFI thấp chiếm 51,5%, DFI mức trung bình chiếm 29,3% và mức DFI cao chiếm tỷ lệ 19,2% [7]. Qua các kết quả trên nhận thấy ở những cặp vợ chồng vô sinh có tỷ lệ cao các trường hợp có mức độ tổn thương DNA TT nặng. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy những TT có đặc điểm phân mảnh DNA nhỏ chiếm đa số hơn những TT không phân mảnh DNA: tỷ lệ quầng halo trung bình là $40,96 \pm 19,00\%$ nhiều hơn tỷ lệ TT có quầng halo lớn là $30,61 \pm 23,60\%$.

Liên quan đến đặc điểm tinh dịch đồ ở những trường hợp khám vô sinh, hiếm muộn tại Trung tâm Nội tiết Sinh sản và Vô sinh, bệnh viện Trường Đại học Y Dược Huế được ghi nhận tỷ lệ mẫu bất thường

về di động tiến tới là 55,7%, bất thường về mật độ là 14,9%, bất thường về hình thái là 48,4%. So sánh, đặc điểm tinh dịch đồ ở những trường hợp khám hiếm muộn tại một số trung tâm hỗ trợ sinh sản ở Việt Nam cho thấy: ở hệ thống IVF Mỹ Đức (thành phố Hồ Chí Minh): thể tích ($3,11 \pm 1,36$ ml), mật độ ($46,47 \pm 33,58 \times 10^6$ /ml, độ di động ($48,26 \pm 15,6\%$), hình thái bình thường ($3,0 \pm 0,7\%$) [7]; Kết quả tinh dịch đồ cặp vợ chồng đến điều trị điều trị vô sinh hiếm muộn tại khoa Phụ Sản, Bệnh viện Trung ương Huế có tỷ lệ mẫu TT bất thường về hình thái chiếm tỷ lệ cao (72,9%), tiếp theo là bất thường tỷ lệ di động (67%), tỷ lệ sống (51,6%) và cuối cùng là bất thường mật độ (25,3%) [10]. Như vậy, với các trường hợp cặp vợ chồng hiếm muộn đều ghi nhận tỷ lệ cao trong bất thường mẫu tinh dịch đồ.

Tinh dịch đồ là phương pháp thường quy đánh giá thường quy nhưng còn hạn chế về dự đoán khả năng sinh sản nam giới. Mối liên quan giữa DFI và các thông số tinh dịch vẫn chưa rõ ràng và khác nhau ở mỗi nghiên cứu. Trong khi một số nghiên cứu báo cáo mối tương quan chặt chẽ [11], [12], nhưng những nghiên cứu khác không thấy có mối liên quan nào giữa DFI và các thông số tinh dịch đồ. Nghiên cứu của tác giả Borges và cộng sự báo cáo: thể tích ở nhóm DFI $< 30\%$ thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm DFI $\geq 30\%$ ($2,94 \pm 0,50$ so với $3,79 \pm 1,09$ ml, $p = 0,001$), độ di động tiến tới nhóm DFI $< 30\%$ cao hơn có ý nghĩa so với so với nhóm DFI $\geq 30\%$ ($54,90 \pm 14,27$ so với $46,50 \pm 16,77$, $p = 0,001$), nhóm DFI $< 30\%$ có mức DFI trung bình là $17,48 \pm 8,70\%$, nhóm DFI $\geq 30\%$ có mức DFI trung bình là $37,67 \pm 6,39$ [6]. Sivanarayana và cộng sự ghi nhận DFI có mối tương quan nghịch với các thông số tinh dịch: nồng độ,

khả năng di động và hình thái bình thường thấp hơn đáng kể ở nhóm có DFI cao so với nhóm DFI bình thường [13]. Tác giả Muriel và cộng sự chỉ ra mối tương quan nghịch giữa DFI và hình thái TT ($r = -0,29$, $p = 0,04$). Hơn nữa, độ di động tiến tới của TT có tương quan nghịch với tỷ lệ TT có quầng halo nhỏ ($r = -0,22$, $p = 0,04$) và tương quan thuận với tỷ lệ TT có quầng halo lớn ($r = 0,30$, $p < 0,01$) [14]. Ngược lại, một số nghiên cứu khác không có mối tương quan giữa các thông số tinh dịch và DFI. Thậm chí, ở những người nam giới có mật độ TT dưới ngưỡng, không có mối tương quan giữa sự phân mảnh DNA TT và di động, mật độ và hình thái [15]. Hoặc DFI tương quan với chỉ một trong các tham số như hình thái hoặc độ di động.

Kết quả của chúng tôi cho thấy mức độ TT di động tiến tới trong nhóm DFI < 30% cao hơn DFI $\geq 30\%$, có ý nghĩa thống kê ($29,87 \pm 11,33$ so với $26,85 \pm 12,61\%$, $p = 0,038$). Mức độ bất thường đầu ở nhóm DFI < 30% thấp hơn nhóm DFI $\geq 30\%$, không có ý nghĩa thống kê ($86,54 \pm 6,83$ so với $87,80 \pm 6,55$, $p = 0,129$). Các giá trị còn lại của thông số tinh dịch đều ở nhóm DFI < 30% có giá trị tốt hơn so với nhóm DFI $\geq 30\%$, tuy nhiên sự khác biệt chưa có ý nghĩa thống kê. Trong đánh giá tương quan giữa các đặc điểm DNA TT và đặc điểm thông số TT, chúng tôi ghi nhận một số kết quả như sau: những TT không phân mảnh DNA có tương quan thuận với pH tinh dịch, những TT có mức độ phân mảnh DNA nhẹ có mối tương quan nghịch với pH tinh dịch. TT có mức độ tổn thương DNA nặng: tỷ lệ TT thoái hóa có tương quan nghịch với thể tích, tỷ lệ di động tiến tới, mật độ, tỷ lệ sống, hình thái bình thường. Chỉ số phân mảnh DNA TT trong mẫu có tương quan nghịch với di động tiến tới ($r = -0,132$, $p = 0,025$). Như vậy, mặc dù các giá trị tương quan chưa mạnh, nhưng kết quả phân tích nổi bật lên có mối tương quan giữa mức độ phân mảnh DNA TT với chỉ số về hình thái, độ di động, pH của mẫu.

Về hình thái TT, các bất thường ở đầu, đặc biệt là đầu bất định hình có liên quan với DFI cao [16]. Đánh giá hình dạng đầu TT và phát hiện sự phân mảnh DNA bằng xét nghiệm TUNEL, nhóm tác giả ở Nhật Bản kết luận rằng đầu TT có hình elip bất thường, và không bào lớn có mối liên quan đến phân mảnh DNA TT [17]. Trong kết quả của chúng tôi, chưa ghi nhận có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê đối với mức độ hình thái bình thường và bất thường đầu ở hai nhóm DFI, tuy nhiên nhận thấy rằng nhóm DFI cao có mức độ bất thường về hình thái nhiều hơn so với nhóm DFI thấp (DFI $\geq 30\%$: $87,80 \pm 6,55$ so

với DFI < 30%: $86,54 \pm 6,83$, $p = 0,129$). Hình thái TT có đầu bất thường cũng được chứng minh là có mối tương quan nghịch với khả năng vận động của TT. Mặt khác, TT có hình dạng đầu bất thường có thể kèm thêm những khiếm khuyết trong nội bào, những bất thường tại cổ, bao ty thể liên quan đến khả năng sinh năng lượng và truyền tải trong tế bào. Giải thích này được hỗ trợ bởi một số nghiên cứu, cho thấy các TT bất thường về hình thái thường di động chậm, không bơi thẳng, hoặc bất động so với TT bình thường về hình thái. Hee-Jun Chi và cộng sự (2017) báo cáo mức độ phân mảnh DNA TT có mối tương quan nghịch với khả năng di chuyển nhanh mạnh hơn đáng kể so với khả năng di chuyển trung bình hoặc chậm. Kết quả này cho thấy rằng chọn TT có khả năng di chuyển nhanh trong ICSI có thể là một cách tiếp cận để chọn TT có tính toàn vẹn DNA cao [18].

Trong nghiên cứu của chúng tôi giá trị trung bình của pH trong nhóm DFI < 30% cao hơn so với nhóm DFI $\geq 30\%$, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Ngoài ra, khi phân tích mối tương quan giữa pH và mức độ phân mảnh DNA TT, kết quả không ghi nhận mối tương quan với DFI, tuy nhiên ghi nhận có mối tương quan thuận giữa tỷ lệ TT quầng halo lớn với pH ($r = 0,124$, $p = 0,036$). pH tinh dịch phản ánh sự cân bằng giữa giá trị pH của dịch tiết từ các tuyến sinh dục phụ khác nhau, chủ yếu là dịch tiết từ túi tinh mang tính kiềm và dịch tiết của tuyến tiền liệt có tính acid. Hiện nay có vài giá trị tham khảo về pH của tinh dịch từ những nam giới có khả năng sinh sản bình thường, giá trị 7,2 được sử dụng là ngưỡng tham khảo tối thiểu. Nếu pH nhỏ hơn 7,0 trong mẫu tinh dịch với thể tích ít và số lượng TT thấp có thể do tắc nghẽn ống dẫn tinh hay bất sản cả hai ống dẫn tinh [8]. Sergio Garcia-Segura và cộng sự (2020) báo cáo pH có mối tương quan nghịch về mức độ oxy hóa hiệu chỉnh theo độ nhớt của mẫu tinh dịch ($p = -0,347$, $p < 0,05$) và không có mối tương quan về mức độ oxy hóa hiệu chỉnh theo mật độ TT và pH có mối tương quan thuận với mức độ phân mảnh DNA TT [19].

5. KẾT LUẬN

Mức độ phân mảnh DNA TT có mối liên quan đến khả năng di động tiến tới của TT, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm DFI < 30% và DFI $\geq 30\%$, giá trị thể hiện mối tương quan nghịch giữa DFI và độ di động tiến tới. Không thấy có sự khác biệt về pH, thể tích, mật độ, tỷ lệ sống, hình thái bình thường giữa hai nhóm mức độ DFI. DFI có xu hướng tương quan nghịch với bất thường đầu. Do có mối

tương quan yếu giữa DFI và các thông số tinh dịch cho nên xét nghiệm phân mảnh DNA TT nên được

thực hiện như một bước bổ sung trong đánh giá khả năng sinh sản của nam giới.

*Tài trợ: “Nghiên cứu sinh **Nguyễn Thị Hiệp Tuyết** được tài trợ bởi Nhà tài trợ thuộc Tập đoàn Vingroup và hỗ trợ bởi chương trình học bổng đào tạo thạc sĩ, tiến sĩ trong nước của Quỹ Đổi mới sáng tạo Vingroup (VINIF), Viện Nghiên cứu Dữ liệu lớn (VinBigdata), mã số **VINIF.2020.TS.44**”*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Irvine DS, Twigg JP, Gordon EL, Fulton N, Milne PA, Aitken RJ. DNA integrity in human spermatozoa: relationships with semen quality. *Journal of andrology*. 2000;21(1):33-44.
2. Zini A, Bielecki R, Phang D, Zenzes MT. Correlations between two markers of sperm DNA integrity, DNA denaturation and DNA fragmentation, in fertile and infertile men. *Fertility and sterility*. 2001;75(4):674-7.
3. Pourmasumi S, Nazari A, Fagheirelahee N, Sabeti P. Cytochemical tests to investigate sperm DNA damage: Assessment and review. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. 2019;8:1533.
4. Avendano C, Franchi A, Duran H, Oehninger S. DNA fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertility and sterility*. 2010;94(2):549-57.
5. Al Omrani B, Al Eisa N, Javed M, Al Ghedan M, Al Matrafi H, Al Sufyan H. Associations of sperm DNA fragmentation with lifestyle factors and semen parameters of Saudi men and its impact on ICSI outcome. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018;16(1):49.
6. Borges E, Jr., Zanetti BF, Setti AS, Braga D, Provenza RR, Iaconelli A, Jr. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertility and sterility*. 2019;112(3):483-90.
7. Hồ MT, Nguyễn MTL, Dương NDT, Lê HA, Phạm TL, Lê TBP, et al. Đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng của bệnh nhân khám hiếm muộn. *Tạp chí Phụ sản*. 2020;18(1):66-72.
8. Cooper T, Noonan E, Eckardstein S, Auger J, Baker H, Behre H, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human reproduction update*. 2010;16:231-45.
9. Yang H, Li G, Jin H, Guo Y, Sun Y. The effect of sperm DNA fragmentation index on assisted reproductive technology outcomes and its relationship with semen parameters and lifestyle. *Transl Androl Urol*. 2019;8(4):356-65.
10. Phan TS, Lê MT. Nghiên cứu ảnh hưởng của tinh trùng đến chất lượng phôi sau thụ tinh trong ống nghiệm. *Tạp chí Phụ sản*. 2014;12(3):102-6.
11. Evgeni E, Lymberopoulos G, Touloupidis S, Asimakopoulos B. Sperm nuclear DNA fragmentation and its association with semen quality in Greek men. *Andrologia*. 2015;47(10):1166-74.
12. Samplaski MK, Dimitromanolakis A, Lo KC, Grober ED, Mullen B, Garbens A, et al. The relationship between sperm viability and DNA fragmentation rates. *Reprod Biol Endocrinol*. 2015;13:42.
13. Sivanarayana T, Ravi Krishna C, Jaya Prakash G, Krishna KM, Madan K, Sudhakar G, et al. Sperm DNA fragmentation assay by sperm chromatin dispersion (SCD): correlation between DNA fragmentation and outcome of intracytoplasmic sperm injection. *Reproductive medicine and biology*. 2013;13(2):87-94.
14. Muriel L, Meseguer M, Fernandez JL, Alvarez J, Remohi J, Pellicer A, et al. Value of the sperm chromatin dispersion test in predicting pregnancy outcome in intrauterine insemination: a blind prospective study. *Human reproduction (Oxford, England)*. 2006;21(3):738-44.
15. Belloc S, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, Dalleac A, Chahine H, Amar E, et al. Which isolated sperm abnormality is most related to sperm DNA damage in men presenting for infertility evaluation. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2014;31(5):527-32.
16. Daris B, Goropevšek A, Hojnik N, Vlaisavljević V. Sperm morphological abnormalities as indicators of DNA fragmentation and fertilization in ICSI. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2009;281:363-7.
17. Utsuno H, Oka K, Yamamoto A, Shiozawa T. Evaluation of sperm head shape at high magnification revealed correlation of sperm DNA fragmentation with aberrant head ellipticity and angularity. *Fertility and sterility*. 2013;99(6):1573-80.
18. Chi H, Kim S, Kim Y, Park J, Yoo C, Park I-H, et al. ICSI significantly improved the pregnancy rate of patients with a high sperm DNA fragmentation index. *Clinical and experimental reproductive medicine*. 2017;44(3):132-40.
19. Garcia-Segura S, Ribas-Maynou J, Lara-Cerrillo S, Garcia-Peiró A, Castel AB, Benet J, et al. Relationship of Seminal Oxidation-Reduction Potential with Sperm DNA Integrity and pH in Idiopathic Infertile Patients. *Biology (Basel)*. 2020;9(9):262.