

## Đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng của bệnh nhân khám hiếm muộn

Hồ Mạnh Tường<sup>1</sup>, Nguyễn Minh Tài Lộc<sup>1</sup>, Dương Nguyễn Duy Tuyền<sup>2</sup>, Lê Hoàng Anh<sup>2</sup>

Phạm Thanh Liêm<sup>2</sup>, Lê Thị Bích Phương<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Mai<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Quỳnh Tiên<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Trung tâm Nghiên cứu HOPE, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức, Phú Nhuận, thành phố Hồ Chí Minh

<sup>2</sup> Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức, Phú Nhuận, thành phố Hồ Chí Minh

<sup>3</sup> Đơn vị Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức, Tân Bình, thành phố Hồ Chí Minh

doi:10.46755/vjog.2020.1.776

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Dương Nguyễn Duy Tuyền, email: tuyen.dnd@myduchospital.vn

Nhận bài (received) 05/12/2019 - Chấp nhận đăng (accepted) 20/04/2020

### Tóm tắt

**Giới thiệu:** Khoảng 15% nam giới vô sinh có chỉ số tinh dịch đồ bình thường, trong đó 8% những bệnh nhân này có bất thường về DNA tinh trùng. Hiện nay, phương pháp khảo sát cấu trúc nhiễm sắc chất tinh trùng là phương pháp được sử dụng rộng rãi để đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng.

**Mục tiêu:** Đánh giá tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng trên bệnh nhân đến khám hiếm muộn tại hệ thống IVFMD bằng phương pháp SCSA. Đánh giá mối tương quan giữa các chỉ số của tinh dịch đồ cũng như một số yếu tố khác ảnh hưởng đến chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng (DFI).

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu cắt ngang mô tả, tiến cứu được thực hiện trên 99 bệnh nhân nam đến khám hiếm muộn và có chỉ định xét nghiệm tinh dịch đồ tại hệ thống IVFMD từ 07/2019 đến 09/2019. Thông tin bệnh nhân được thu nhận, DFI được xác định bằng SCSA.

**Kết quả:** Bệnh nhân được chia thành 3 nhóm DFI thấp ( $\leq 15\%$ ), trung bình ( $15\% < DFI \leq 30\%$ ), và cao ( $> 30\%$ ) với tỷ lệ lần lượt là: 51,5%; 29,3% và 19,2% trên tổng số các bệnh nhân đưa vào nghiên cứu. Chỉ số khối cơ thể, hút thuốc lá, uống rượu, bia và các chỉ số tinh dịch đồ bao gồm mật độ, hình dạng, và tỷ lệ sống không ảnh hưởng đến sự phân mảnh DNA tinh trùng. Tuy nhiên, so với hai nhóm DFI trung bình và thấp, nhóm DFI cao có thời gian kiêng xuất tinh dài hơn ( $7,58 \pm 9,06$  ngày so với  $3,96 \pm 1,92$  và  $3,67 \pm 1,69$ ,  $p = 0,007$ ) và độ tuổi lớn hơn ( $38,79 \pm 6,36$  tuổi so với  $32,77 \pm 5,41$  và  $34,42 \pm 7,00$ ,  $p = 0,002$ ). Mặt khác, nhóm DFI thấp có tỷ lệ tinh trùng di động cao hơn hai nhóm còn lại ( $54,20 \pm 13,61\%$  so với  $41,14 \pm 15,82\%$  và  $43,21 \pm 15,11\%$ ,  $p < 0,001$ ).

**Kết luận:** Bệnh nhân có chỉ số DFI cao có thời gian kiêng xuất tinh dài và lớn tuổi hơn hai nhóm DFI thấp và trung bình. Tinh trùng ở nhóm DFI thấp di động tốt hơn so với hai nhóm DFI trung bình và cao.

**Từ khóa:** Sự phân mảnh DNA tinh trùng, vô sinh nam, tinh dịch đồ, SCSA.

## Evaluation of sperm DNA fragmentation of male patients

Ho Manh Tuong<sup>1</sup>, Nguyen Minh Tai Loc<sup>1</sup>, Duong Nguyen Duy Tuyen<sup>2</sup>, Le Hoang Anh<sup>2</sup>

Pham Thanh Liam<sup>2</sup>, Le Thi Bích Phương<sup>2</sup>, Nguyen Thi Mai<sup>3</sup>, Nguyen Thi Quỳnh Tiên<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hope Research Center, My Duc Hospital

<sup>2</sup> IVFMD, My Duc Hospital, Phu Nhuan District, Ho Chi Minh City

<sup>3</sup> IVFMD, My Duc Hospital, Tan Binh District, Ho Chi Minh City

### Abstract

**Introduction:** About 15% infertile men show normal semen analysis results, and 8% of these cases have sperm DNA abnormality. Currently, sperm chromatin structure assay (SCSA) is widely used to evaluate the sperm DNA fragmentation.

**Purposes:** Evaluating the fragmentation of sperm DNA of male patients in IVFMD using SCSA. Analyzing the relationship between DNA fragmentation index (DFI) and semen analysis results as well as patients' characteristics.

**Materials and Methods:** A cohort of 99 male patients who were indicated for semen analysis at IVFMD. Patient health information were collected, and DFI was determined by SCSA.

**Results:** According to sperm DNA fragmentation index (DFI), the patients were categorized into three groups including: high DFI group (> 30%), medium DFI group (15% < DFI ≤ 30%), and low DFI group (≤ 15%), accounting for 19.2%, 29.3%, and 51.5% of the number of patients, respectively. The body mass index (BMI), smoking, drinking as well as semen analysis parameters including density, morphology, survival rate do not affect the DFI. However, the high DFI group has an average of 7.58 ± 9.06 days of interval between ejaculations which is significantly higher than that of the medium DFI group and of low DFI group (3.67 ± 1.69 days and 3.96 ± 1.92 days, respectively, p value = 0.007). The average age of high DFI group is also higher than that of the medium and the low DFI groups (38.79 ± 6.36 compared to 34.42 ± 7.00 and 32.77 ± 5.41, p value = 0.002). Apparently, the low DFI group has the highest sperm motility (54.20 ± 13.61%), whereas the high DFI group and medium DFI group have the sperm motility rates of 41.14 ± 15.82% and 43.21 ± 15.11%, respectively (p value < 0.001).

**Conclusions:** The patients have high DNA sperm fragmentation which have longer ejaculation abstinence period and higher age than the low DFI groups and moderate DFI group. Sperm motility in the low DFI group is better than other groups.

**Keywords:** sperm DNA fragmentation, male infertility, semen analysis, SCSA.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Khoảng 15% nam giới vô sinh có chỉ số tinh dịch đồ bình thường, trong đó 8% có bất thường DNA [1]. Điều này cho thấy chất lượng thông tin di truyền (DNA) ở trong nhân có ảnh hưởng đến khả năng sinh sản. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh rằng sự toàn vẹn DNA tinh trùng có vai trò quan trọng quá thụ tinh, làm tổ và sự phát triển của thai nhi [2,3]. Đáng chú ý là những trường hợp có sự phân mảnh DNA tinh trùng cao có ảnh hưởng xấu đến chất lượng phôi, tỷ lệ làm tổ và kết quả thai sau khi thực hiện các biện pháp hỗ trợ sinh sản [4-7]. Vì vậy, việc đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng là cần thiết trong điều trị vô sinh hiếm muộn, giúp cung cấp thêm thông tin hữu ích về chất lượng tinh trùng trước khi thực hiện các bước tiếp theo trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Khảo sát cấu trúc nhiễm sắc chất tinh trùng (Sperm Chromatin Structure Assay - SCSA) là một trong những xét nghiệm đầu tiên được sử dụng trong việc đánh giá tính toàn vẹn của DNA tinh trùng, được đưa ra bởi Evenson và cộng sự vào năm 1980 [8]. Cho đến nay, xét nghiệm này đã được sử dụng rộng rãi trên thế giới và được xem là “tiêu chuẩn vàng” trong việc đánh giá phân mảnh DNA/nhiễm sắc chất tinh trùng với rất nhiều dữ liệu lâm sàng có giá trị [9]. Mức độ phân mảnh DNA tinh trùng được đánh giá dựa vào sự phát màu huỳnh quang khác nhau của chất nhuộm Acridine Orange (AO) khi kết hợp với DNA nguyên vẹn hay DNA bị đứt gãy. So với các phương pháp khác, xét nghiệm này cho kết quả khách quan hơn, cung cấp dữ liệu thống kê chính xác với độ lặp lại cao và tốc độ chạy mẫu nhanh. SCSA giúp xây dựng được giá trị ngưỡng lâm sàng rõ ràng và hữu ích trong việc đánh giá khả năng sinh sản của nam giới [8,10-14]. Khi chỉ số phân mảnh DNA (DFI) > 30%, kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn nên được thực hiện thay vì các

phương pháp khác để tăng hiệu quả và giảm chi phí điều trị cho bệnh nhân [12]. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm bước đầu đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng trên các bệnh nhân đến khám và điều trị hiếm muộn tại IVFMD.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện trên 99 bệnh nhân nam đến khám hiếm muộn tại IVFMD Tân Bình (Bệnh Viện Đa khoa Mỹ Đức) và IVFMD Phú Nhuận (Bệnh viện Đa khoa Mỹ Đức Phú Nhuận) từ tháng 07/2019 đến tháng 9/2019, có chỉ định thực hiện tinh dịch đồ và kết quả mẫu tinh dịch có thể tích từ 1 ml và mật độ tinh trùng ≥ 1 triệu tinh trùng/ml. Trường hợp mẫu xuất tinh ngược dòng không được nhận vào nghiên cứu.

### Phương pháp nghiên cứu

Nghiên cứu cắt ngang mô tả, tiến cứu.

### Các bước tiến hành

Nhân viên y tế đánh giá sơ bộ mẫu tinh dịch trên tiêu bản tươi và tư vấn bệnh nhân ký đồng thuận nghiên cứu khi mẫu đạt yêu cầu nhận. Sau đó, bệnh nhân được phỏng vấn và ghi nhận các thông tin gồm: năm sinh, chiều cao, cân nặng, số ngày kiêng xuất tinh, tình trạng hút thuốc lá, sử dụng bia rượu, hôn nhân và số con hiện có.

Mẫu tinh dịch từ IVFMD Tân Bình được chuyển đến IVFMD Phú Nhuận trong vòng 4 giờ kể từ khi lấy mẫu. Tinh dịch đồ được tiến hành theo hướng dẫn của tổ chức y tế thế giới (WHO, 2010) và mẫu tinh dịch được đánh giá DFI trong vòng 5 giờ tính từ thời điểm xuất tinh.

DFI được xác định bằng phương pháp SCSA theo qui trình sau: Pha loãng mẫu tinh dịch trong dung dịch TNE 1 X (0,01 M Tris-HCl, 0,15 M NaCl, và 1 mM EDTA, pH

7,4) đến mật độ  $1 - 2 \times 10^6$  tinh trùng/ml. Xử lý 200  $\mu$ l tinh dịch với 400  $\mu$ l dung dịch acid HCl 0,08 N trong 30 giây để biến tính tách mạch đôi DNA. Nhuộm mẫu với 1200  $\mu$ l dung dịch Acridine Orange (AO) (6  $\mu$ g/ml) trong 30 giây. Chạy mẫu qua máy BD FACSVia (chạy lặp lại 2 lần cho một mẫu). Điều chỉnh thông số của máy BD FACSVia để máy thu nhận 20.000 tế bào với tốc độ 200 - 300 tế bào/giây.

Dữ liệu thu được từ 20.000 tinh trùng sẽ được lọc và loại bỏ các tín hiệu nhiễu, sau đó DFI được tính bằng phần mềm SCSA do bệnh viện Mỹ Đức thiết kế dựa trên các công thức của Evenson và cộng sự. Phần mềm này đã được thử nghiệm so sánh với bộ kit Halosperm® với độ tương quan cao ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,01$ ), độ nhạy 97%, độ

đặc hiệu 96%, AUC = 0,97 (95% CI = 0,92 - 0,99), độ chính xác 98,2% (CV = 1,8%) và độ đúng 97,3%.

#### Xử lý số liệu

Dữ liệu nền của bệnh nhân được phân tích bằng thống kê mô tả. Các biến liên tục sẽ được trình bày dưới dạng trung bình (mean)  $\pm$  độ lệch chuẩn (SD), và được so sánh bằng phân tích phương sai (ANOVA). Các biến phân loại thể hiện bằng số lượng (phần trăm), sự khác biệt giữa các nhóm được so sánh bằng Fisher's exact test hậu định. Phân tích hồi quy tuyến tính đơn/đa biến được sử dụng để đánh giá ảnh hưởng của các yếu tố nền và tinh dịch đờ lên chỉ số DFI. Giá trị  $p < 0,05$  được xem là có ý nghĩa thống kê.

### 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

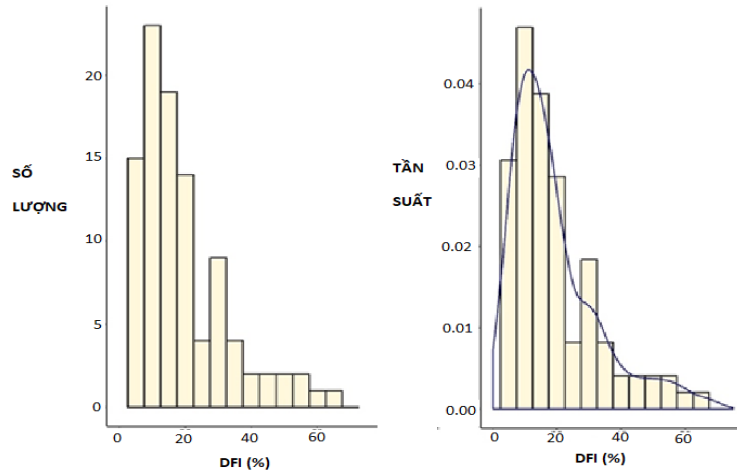
Bảng 1. Đặc điểm nền của bệnh nhân khám hiếm muộn tại hệ thống IVFMD

Đặc điểm	Kết quả
Tuổi (năm)	34,46 $\pm$ 6,45
Số ngày kiêng xuất tinh (ngày)	4,64 $\pm$ 4,65
Thể tích (ml)	3,11 $\pm$ 1,36
Mật độ ( $\times 10^6$ /ml)	46,47 $\pm$ 33,58
Độ di động (%)	48,26 $\pm$ 15,69
Hình dạng bình thường (%)	0,30 $\pm$ 0,76
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,83 $\pm$ 3,05
Tình trạng hôn nhân, n (%)	
Độc thân	3 (3,0)
Đã kết hôn	96 (96,9)
Đã có con, n (%)	20 (20,2)
Hút thuốc, n (%)	33 (33,3)
Rượu/bia, n (%)	61 (61,6)
DFI (%)	19,16 $\pm$ 13,68
Phân nhóm DFI, n (%)	
Nhóm DFI thấp (DFI $\leq$ 15%)	51 (51,5)
Nhóm DFI trung bình (15 < DFI $\leq$ 30%)	29 (29,3)
Nhóm DFI cao (DFI > 30%)	19 (19,2)
HDS (%)	0,08 $\pm$ 0,17

*Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình  $\pm$  độ lệch chuẩn với biến liên tục, và số ca (%) với biến phân loại.*

Mức độ phân mảnh DNA tinh trùng sau đó được tiến hành bằng kỹ thuật SCSA với kết quả chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng trung bình là 19,16  $\pm$  13,68%. Trong đó, số bệnh

nhân có DFI thấp ( $\leq$  15%) gồm 51 bệnh nhân, chiếm 51,5%, trung bình (15 < DFI  $\leq$  30%) gồm 29 bệnh nhân, chiếm 29,3% và DFI cao (> 30%) gồm 19 bệnh nhân, chiếm tỉ lệ 19,2 %.



Biểu đồ 1. Phân bố bệnh nhân theo DFI

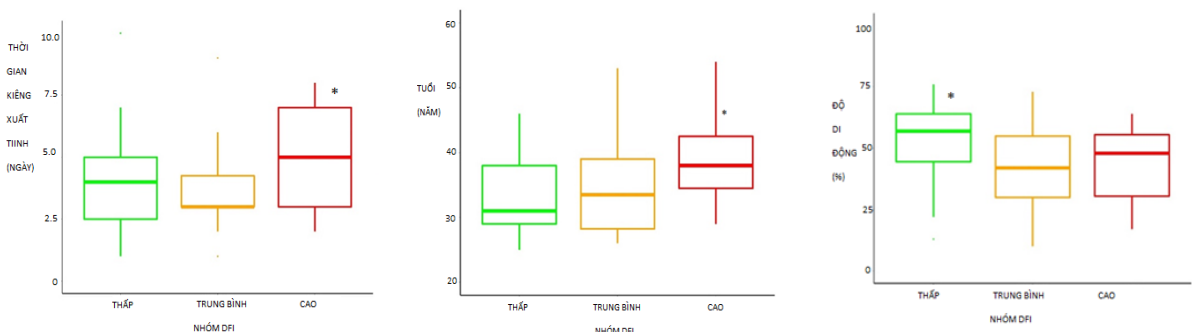
Phần lớn bệnh nhân được khảo sát có mức độ DFI nằm trong khoảng từ 5% – 30%.

Bảng 2. Chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng và các yếu tố liên quan

	DFI thấp (n = 51)	DFI trung bình (n = 29)	DFI cao (n = 19)	p
Tuổi (năm)	32,77 ± 5,41	34,42 ± 7,00	38,79 ± 6,36	<b>0,002</b>
Số ngày kiêng xuất tinh (ngày)	3,96 ± 1,92	3,67 ± 1,69	7,58 ± 9,06	<b>0,007</b>
Thể tích (mL)	2,99 ± 1,24	3,16 ± 1,44	3,38 ± 1,55	0,543
Mật độ (10 <sup>6</sup> /mL)	53,78 ± 34,49	36,55 ± 27,83	42,00 ± 36,02	0,070
Di động (%)	54,20 ± 13,61	41,14 ± 15,82	43,21 ± 15,11	<b>&lt; 0,001</b>
Hình dạng bình thường (%)	0,38 ± 0,83	0,10 ± 0,41	0,37 ± 0,96	0,271
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23,21 ± 2,53	24,81 ± 3,85	24,12 ± 2,85	0,098
Hút thuốc, n (%)	20 (42,6)	8 (33,3)	5 (26,3)	0,429
Rượu/bia, n (%)	33 (70,2)	18 (75,0)	10 (52,6)	0,260

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn với biến liên tục và số ca (%) với biến phân loại. Giá trị p được tính bằng phân tích phương sai (ANOVA)s cho biến liên tục và kiểm định Fisher hậu định cho biến phân loại.

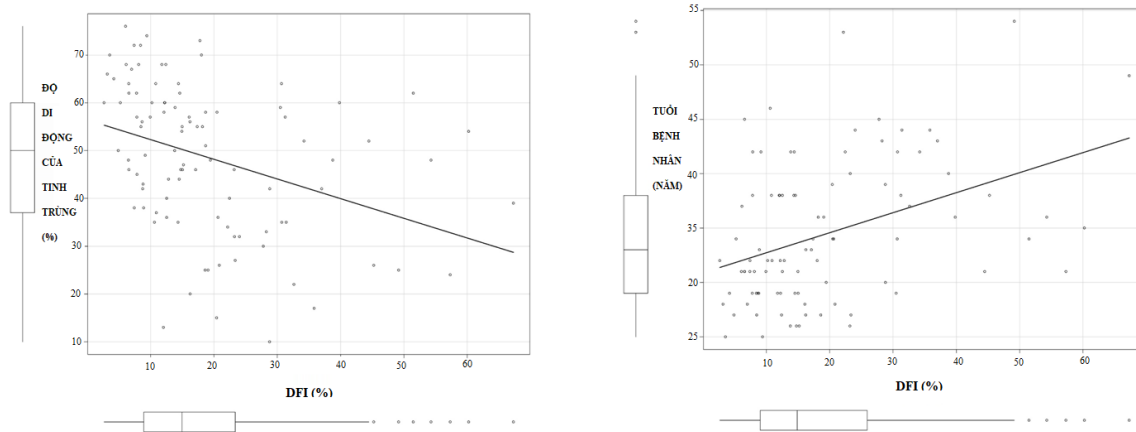
Không có sự liên quan giữa DFI và các yếu tố nền (bao gồm chỉ số BMI, hút thuốc lá, sử dụng rượu bia) và các thông số tinh dịch đồ (bao gồm thể tích tinh dịch, mật độ tinh trùng, hình dạng tinh trùng). Các yếu tố nền như số ngày kiêng xuất tinh và độ tuổi của bệnh nhân lại khác biệt ở các nhóm DFI thấp, trung bình và cao.



Biểu đồ 2. Số ngày kiêng xuất tinh, tuổi và độ di động của tinh trùng ở các nhóm DFI

Nhóm bệnh nhân có DFI cao kiêng xuất tinh dài ngày hơn hai nhóm trung bình và thấp ( $7,58 \pm 9,06$  ngày so với  $3,67 \pm 1,69$  và  $3,96 \pm 1,92$ ,  $p = 0,007$ ); tuổi trung bình của nhóm DFI cao lớn hơn hai nhóm còn lại ( $38,79 \pm 6,36$  tuổi so với  $32,77 \pm 5,41$  và  $34,42 \pm 7,00$ ,  $p = 0,002$ ). Trong

các thông số tinh dịch đồ, chỉ có duy nhất độ di động của tinh trùng có khác biệt giữa các nhóm DFI. Nhóm bệnh nhân có DFI thấp có tỷ lệ tinh trùng di động cao hơn hai nhóm còn lại ( $54,20 \pm 13,61\%$  so với  $41,14 \pm 15,82\%$  và  $43,21 \pm 15,11\%$ ,  $p < 0,001$ ).



Biểu đồ 3. Mối tương quan giữa độ di động của tinh trùng, tuổi bệnh nhân với DFI

Kết quả phân tích mối tương quan giữa số ngày kiêng xuất tinh, tuổi và độ di động với chỉ số phân mảnh DNA cho thấy tuổi bệnh nhân tương quan thuận với DFI ( $r = 0,376$ ,  $p < 0,001$ ) và tương quan nghịch với độ di động của tinh trùng ( $r = -0,477$ ,  $p < 0,001$ ) trong khi số ngày kiêng xuất tinh không có tương quan ( $r = 0,151$ ,  $p = 0,159$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Sự phân mảnh DNA tinh trùng liên quan đến bất thường trong sự hoàn tất đóng gói nhiễm sắc chất của tinh trùng trong suốt quá trình sinh tinh hoặc do nhiều yếu tố tác động bao gồm sự chết theo chương trình, stress oxy hóa, gốc oxy hóa tự do, bệnh lý, lối sống... Nhiều nghiên cứu cho thấy 25 - 40% trường hợp nam giới vô sinh có DFI trên 30%. Trong nghiên cứu của chúng tôi, số trường hợp có DFI cao (DFI > 30%) chiếm 19,2%. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng DFI tương quan nghịch với khả năng di động tinh trùng (15-18). Nghiên cứu của Sills và cộng sự cho thấy mẫu tinh trùng có độ di động thấp (< 40%) có DFI cao (> 30%,  $r = -0,33$ ,  $p = 0,004$ ) [19]. Tương tự, khi khảo sát mối tương quan này ở các bệnh nhân nam là người Việt Nam khám hiếm muộn tại IVFMD, chúng tôi cũng quan sát được độ di động của tinh trùng tỉ lệ nghịch với DFI.

Bên cạnh tinh dịch đồ, chúng tôi cũng đã tiến hành phân tích mối liên hệ của các yếu tố nền của bệnh nhân với DFI. Hút thuốc lá và sử dụng đồ uống có cồn là một trong những nguy cơ tiềm năng gây vô sinh ở

nam giới. Tuy nhiên, với cỡ mẫu 99 bệnh nhân, chúng tôi không tìm thấy mối liên hệ nào giữa việc hút thuốc và uống rượu bia đến DFI, do đó cần có một đánh giá trên cỡ mẫu lớn hơn. Chúng tôi cũng ghi nhận được nhóm DFI cao có thời gian kiêng xuất tinh dài hơn hai nhóm DFI còn lại. Điều này đã được ghi nhận trong một số nghiên cứu được tiến hành ở các bệnh nhân nam ở các nước khác trên thế giới [20]. Điều này có thể được lý giải thông qua tác động của gốc oxy hóa tự do lên tinh trùng trong quá trình lưu trữ tại mào tinh [21]. Ngoài ra, DFI gia tăng theo tuổi cũng đã được báo cáo trong nhiều nghiên cứu trước đây, trong đó DFI cao thường xuất hiện ở bệnh nhân nam trên 40 tuổi [22, 23]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng ghi nhận được nhóm DFI cao tập trung vào độ tuổi trên 38 tuổi. Càng lớn tuổi, cơ thể con người càng bị lão hóa với các sai hỏng cũng như các đột biến sinh dưỡng tích tụ theo thời gian dẫn đến mất dần sự toàn vẹn trong bộ gen, thể hiện qua tỷ lệ sinh con bị dị tật bẩm sinh càng cao khi độ tuổi sinh sản càng cao.

Chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng được chúng tôi phân tích bằng phần mềm nội bộ được xây dựng dựa trên hướng dẫn của Evenson, phương pháp SCSA [24]. Phần mềm này đã được thử nghiệm so sánh với bộ kit Halosperm®, là bộ kit đánh giá phân mảnh DNA tinh trùng thương mại đang được sử dụng rộng rãi trên toàn thế giới với độ tương quan cao ( $r = 0,96$ ,  $p < 0,01$ ), độ nhạy 97%, độ đặc hiệu 96%, AUC = 0,97 (95% CI = 0,92 - 0,99), độ chính xác 98,2% (CV = 1,8%) và độ đúng 97,3%

(kết quả này sẽ được công bố trong một nghiên cứu khác của chúng tôi). Bên cạnh đó, chúng tôi không ghi nhận các yếu tố liên quan đến vô sinh nam như nội tiết tố, thể tích tinh hoàn, bệnh lý giãn tĩnh mạch thừng tinh... Đây là những điểm hạn chế trong nghiên cứu này của chúng tôi.

Tóm lại, đây là nghiên cứu đầu tiên đánh giá tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng bằng phương pháp SCSA trên bệnh nhân là người Việt Nam và được tiến hành tại Việt Nam. Với những kết quả sơ bộ về tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng ở bệnh nhân điều trị hiếm muộn và ảnh hưởng của các yếu tố nền, tinh dịch đồ lên chỉ số DFI như trình bày ở trên, nghiên cứu này là tiền đề cho những nghiên cứu tiếp theo liên quan đến kỹ thuật xét nghiệm phân mảnh DNA tinh trùng trong tương lai.

## 5. KẾT LUẬN

Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng trên 15% chiếm 48,5% số trường hợp khám hiếm muộn được khảo sát tại hệ thống IVFMD, và có tới 19,2% bệnh nhân có DFI trên 30%. Tuổi bệnh nhân, thời gian kiêng xuất tinh và độ di động của tinh trùng là các yếu tố liên quan tới độ phân mảnh DNA tinh trùng. Tuy nhiên, cần mở rộng thêm nghiên cứu để có đánh giá chính xác sự phân mảnh DNA tinh trùng trên các trường hợp vô sinh nam và ảnh hưởng của DFI lên kết quả điều trị của các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản tại Việt Nam.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Pourmasumi S, Nazari A, Fagheirelahee N, Sabeti P. Cytochemical tests to investigate sperm DNA damage: Assessment and review. *J Family Med Prim Care*. 2019; 1533-1539.
2. Agarwal A, Allamaneni SS. Sperm DNA damage assessment: a test whose time has come. *Fertil Steril*. 2005; 84: 850-853.
3. Benchaib M, Lornage J, Mazoyer C, Lejeune H, Salle B, François Guerin J. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation as a prognostic indicator of assisted reproductive technology outcome. *Fertil Steril*. 2007; 87: 93-100.
4. Collins JA, Barnhart KT, Schlegel PN. Do sperm DNA integrity tests predict pregnancy with in vitro fertilization? *Fertil Steril*. 2008; 89: 823-831.
5. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod*. 2003; 1023-8.
6. Avendaño C, Franchi A, Duran H, Oehninger S. DNA

fragmentation of normal spermatozoa negatively impacts embryo quality and intracytoplasmic sperm injection outcome. *Fertil Steril*. 2010; 549-557.

7. Hourcade JD, Pérez-Crespo M, Fernández - González R, Pintado B, Gutiérrez-Adán A. Selection against spermatozoa with fragmented DNA after postovulatory mating depends on the type of damage. *Reprod Biol Endocrinol*. 2010; 8: 9.
8. Simon L, Emery BR, Carrell DT. Review: Diagnosis and impact of sperm DNA alterations in assisted reproduction. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017; 44: 38-56.
9. Evenson DP, Suresh C Sikka, Wayne JG Hellstrom. Role of Sperm Chromatin Structure Assay Technology in Evaluating Sperm DNA Damage Due to Environmental Influences. *Bioenvironmental Issues*. 2018; 357-370.
10. Evenson DP, Larson KL, Jost LK. Sperm chromatin structure assay: its clinical use for detecting sperm DNA fragmentation in male infertility and comparisons with other techniques. *J Androl*. 2002; 23: 25-43.
11. Giwercman A, Lindstedt L, Larsson M, Bungum M, Spano M, et al. Sperm chromatin structure assay as an independent predictor of fertility in vivo: a case-control study. *Int J Androl*. 2010; 33: e221-7.
12. Evenson DP. The Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®) and other sperm DNA fragmentation tests for evaluation of sperm nuclear DNA integrity as related to fertility. *Animal Reproduction Science*. 2016; 169: 56-75.
13. Spano M, Bonde JP, Hjollund HI, Kolstad HA, Cordelli E, et al. Sperm chromatin damage impairs human fertility. The Danish First Pregnancy Planner Study Team. *Fertil Steril*. 2000; 73: 43-50.
14. Javed A, Talkad MS, Ramaiah MK. Evaluation of sperm DNA fragmentation using multiple methods: A comparison of their predictive power for male infertility. *Clin. Exp. Reprod. Med*. 2019, 46, 14-21.
15. Yang H, Li G, Jin H, Guo Y, Sun Y. The effect of sperm DNA fragmentation index assisted reproductive technology outcomes and its relationship with semen parameters and lifestyle. *Transl Androl Urol*. 2019; 8(4): 356-365.
16. Oliveira JBA, Petersen CG, Mauri AL, Vagnini LD, Renzi A, Petersen B, et al. Association between body mass index and sperm quality and sperm DNA integrity. A large population study. *Andrologia*. 2018;50(3).
17. Bandel I, Bungum M, Richtoff J, Malm J, Axelsson J, Pedersen HS, et al. No association between body mass index and sperm DNA integrity. *Human Reproduction*. 2015; 1704-1713.
18. Yuan M, Huang L, Leung WT, Wang M, Meng Y, Huang

- Z, et al. Sperm DNA fragmentation valued by SCSA and its correlation with conventional sperm parameters in male partner of recurrent spontaneous abortion couple. *Biosci Trends*. 2019;13(2): 152-159.
19. Sills ES, Fryman JT, Perloe M, Michels KB, Tucker MJ. Chromatin fluorescence characteristic and standard semen analysis parameters: correlations observed in andrology testing among 136 males referred for infertility evaluation. *J Obstet Gynaecol*. 2004; 74-7.
20. Hanson BM, Aston KI, Jenkins TG, Carrell DT, Hotalin JM. The impact of ejaculatory abstinence on semen analysis parameters: a systematic review. *J Assist Reprod Genet*. 2018. 35(2): 213-220.
21. Benchaib M, Braun V, Lornage J, Hadj S, Salle B, Lejeune H, et al. Sperm DNA fragmentation decreases the pregnancy rate in an assisted reproductive technique. *Hum Reprod*. 2003; 1023-8.
22. Deenadayal MA, Govindarajan M, Srinivas S, Mithraprabhu S, Evenson D, Mahendran T. Male age is associated with sperm DNA/chromatin integrity. *The Aging Male*. 2019; DOI: 10.1080/13685538.2019.1600496.
23. Jin-Chun L, Jun J, Li C, Yi-Feng G, Rui-Xiang F, Yuan-Jiao L, et al. Analysis of human sperm DNA fragmentation index (DFI) related factors: a report of 1010 subfertile men in China. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018; 16: 23
24. Evensin DP. Sperm Chromatin Structure Assay (SCSA®). In: Carrell D., Aston K. (eds) *Spermatogenesis*. 2013. *Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 927. *Humana Press*, Totowa, NJ.