

- 05 Ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai
GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự
- 08 Sẩy thai liên tiếp và các yếu tố liên quan
ThS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 12 Tổng quan về sẩy thai liên tiếp
BS. Trần Thế Hùng
- 15 Tiếp cận và đánh giá cặp vợ chồng sẩy thai tái phát
TS. BS. Lê Thị Thu Hà
- 20 Xét nghiệm tế bào NK và xét nghiệm đông máu trong sẩy thai liên tiếp
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng
- 24 Cập nhật chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid trong thai kỳ
BSNT. Đinh Thế Hoàng
- 30 Cập nhật thrombophilia và sẩy thai liên tiếp
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 35 Yếu tố di truyền trong sẩy thai liên tiếp
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 39 Sẩy thai liên tiếp và bất thường nhiễm sắc thể
ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn
- 42 Sự phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sẩy thai trong hỗ trợ sinh sản
CN. Nguyễn Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ, ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền
- 45 Sẩy thai và nguyên nhân đến từ bố
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 49 Các đặc tính và thói quen của mẹ làm tăng nguy cơ sẩy thai
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 53 Mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp và sẩy thai liên tiếp
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 57 Kết cục thai còn lại trong hội chứng “song thai biến mất”
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 61 Tiếp cận và xử trí sẩy thai do hở eo cấp tính bằng phương pháp khâu eo tử cung cấp cứu
BS. Trần Nguyễn Phương An, ThS. BS. Nguyễn Thị Thanh Tâm
- 66 Các hệ thống chẩn đoán vách ngăn tử cung và mối liên quan giữa vách ngăn tử cung với sẩy thai, hiếm muộn
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 69 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lê Long Hồ
- 72 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai, sẩy thai liên tiếp
BS. Võ Văn Cường, BS. Cao Thị Thúy
- 75 Giá trị siêu âm trong chẩn đoán khuyết sọ mở lấy thai và thai bám sọ mở lấy thai
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng, ThS. BS. Hồ Minh Tuấn
- 81 Cập nhật về nhiễm COVID-19 ở thai phụ và hướng tiếp cận trường hợp thai phụ nghi nhiễm COVID-19
BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân
- 85 Đa thai trong thụ tinh ống nghiệm: nên mừng hay nên lo?
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CN. Phạm Duy Tùng
- 89 Khóc dạ đề (colic)
BS. CKI. Nguyễn Khôi

Journal Club

- 93 Siêu âm sớm và dự đoán thai lưu trong 3 tháng
- 95 Sự chênh lệch kích thước thai nhi trong song thai thời điểm 11 – 13 tuần và kết cục thai kỳ
- 96 So sánh ảnh hưởng của các thuốc tránh thai đường uống lên các chỉ số lâm sàng, sinh hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang

❧ Mọi viết bài Y học sinh sản ❧



Y học sinh sản tập 56 – Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021
Chủ đề “Thai lạc chỗ”
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020

SỰ PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG VÀ TỶ LỆ SẤY THAI TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

CN. Nguyễn Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ,
ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền

Đơn vị Hỗ trợ sinh sản IVFMD Bình Dương

Sẩy thai thường gặp trên 10 – 15% ở những trường hợp có thai tự nhiên. Tỷ lệ này tăng cao ở những trường hợp vô sinh hiếm muộn. Có nhiều nguyên nhân liên quan đến vấn đề này, trong đó sự bất thường về nhiễm sắc thể của tinh trùng, hay nói cách khác là tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng là một trong những yếu tố quan trọng liên quan đến tỷ lệ sẩy thai trong tự nhiên cũng như trong hỗ trợ sinh sản. Trong bài này, chúng tôi xin trình bày về sự phân mảnh DNA tinh trùng, mối liên quan giữa chỉ số phân mảnh và tỷ lệ sẩy thai trong hỗ trợ sinh sản.

SỰ PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG

Tinh trùng đóng vai trò quan trọng trong việc truyền thông tin di truyền từ người bố sang con. Trong đó, sự toàn vẹn DNA tinh trùng liên quan mật thiết đến khả năng hình thành, phát triển và làm tổ của phôi. DNA được xem là phân mảnh khi có sự đứt gãy của các nucleotide trong sợi DNA (Shamsi, 2009). Việc sử dụng các tinh trùng bị phân mảnh DNA cao có thể làm tăng khả năng bất thường di truyền, ảnh hưởng đến quá trình mang thai, gây sẩy thai sớm, tăng tỷ lệ dị tật bẩm sinh hoặc ung thư ở trẻ sinh ra (Zini A, 2011).

DNA tinh trùng bị đứt gãy bởi nhiều nguyên nhân bao gồm bất thường trong quá trình sinh tinh (Boissonneault, 2002), chết theo chương trình (Sakkas, 2002), tác động gốc oxy hóa tự do (Saalu, 2010), tuổi tác (Colagar, 2007) và ảnh hưởng của các yếu tố về lối sống, tuổi tác,

bệnh lý (giãn tĩnh mạch thừng tinh, ung thư...) (Colagar, 2007; Soares, 2008; Monis, 2011). Trong đó, sự phân mảnh DNA thường xảy ra trong quá trình sinh tinh do các sai hỏng trong quá trình sửa chữa DNA của tinh trùng, tái cấu trúc và đóng gói chất nhiễm sắc. Ngoài ra, sự tăng cao nồng độ ROS trong tinh dịch có thể làm tổn thương DNA bằng cách tạo ra các chuỗi DNA bị oxy hóa dẫn đến phá vỡ cấu trúc DNA mạch đơn (Ssaalu LC, 2010 và Bungum, 2011).

CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG

Hiện nay, có rất nhiều phương pháp đánh giá sự phân mảnh DNA tinh trùng và được chia làm hai nhóm gián tiếp hoặc trực tiếp (Cho và cs, 2018). Nhóm trực tiếp đo trực tiếp sự đứt gãy DNA tinh trùng, trong khi nhóm gián tiếp đánh giá thông qua sự biến tính DNA bằng nhiệt hoặc acid loãng. Các phương pháp được sử dụng phổ biến hiện nay bao gồm: khảo sát cấu trúc nhiễm sắc chất (SCSA), điện di trên cá thể tế bào đơn (COMET), nhuộm acridine orange (AOT), đánh dấu đứt gãy DNA bằng các dUTP được xúc tác bởi enzyme terminal deoxynucleotidyl transferase (TUNEL), dịch mã đứt gãy tại chỗ (ISNT), khảo sát sự phân tán nhiễm sắc chất của tinh trùng (SCD)... Mỗi phương pháp có nguyên tắc thực hiện, ưu nhược điểm và chỉ số phân mảnh khác nhau (Tham khảo bảng 1).

Các xét nghiệm đánh giá phân mảnh sẽ cho ra chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng (DNA

Bảng 1. Một số xét nghiệm đánh giá phân mảnh DNA tinh trùng (Cho và cs, 2018).

Xét nghiệm	Ưu điểm	Nhược điểm
TUNEL – Các enzyme dUTO gắn vào DNA bị phân mảnh. – Kết quả được hiển thị dưới dạng phần trăm tinh trùng phát huỳnh quang.	– Trực tiếp. – Độ nhạy cao. – Tương quang chỉ số tinh dịch đồ. – Cần số lượng tinh trùng ít. – Đo được mẫu tươi và trữ. – Đánh giá apoptosis.	– Có nhiều quy trình khác nhau. – Chưa có ngưỡng giá trị tham khảo chuẩn.
SCSA – DNA được biến tính bằng cách sử dụng acid. – Kết quả DNA bình thường phát huỳnh quang xanh lá. DNA bị phân mảnh phát huỳnh quang màu đỏ cam.	– Có quy trình thực hiện chuẩn. – Thời gian thực hiện nhanh. – Kết quả chính xác, khách quan. – Thiết lập được ngưỡng giá trị tham khảo. – Đo được mẫu tươi và trữ. – Có nhiều nghiên cứu được công bố nhất.	– Đắt tiền. – Đòi hỏi kinh nghiệm của người thực hiện. – Cần phần mềm đánh giá kết quả chuyên dụng.
Comet assay – Điện di các đoạn DNA của tinh trùng sau ly giải. – Kết quả được trình bày dưới dạng định lượng DNA tổn thương trung bình trên mỗi tinh trùng.	– Trực tiếp. – Độ nhạy cao. – Tương quan chỉ số tinh dịch đồ. – Cần số lượng tinh trùng ít.	– Chủ quan. – Chưa có protocol chuẩn + ngưỡng tham khảo. – Đòi hỏi nhiều thời gian và tỉ mỉ. – Cần phần mềm phân tích hình ảnh.
SCD – Đánh giá sự phân tán của các đoạn DNA sau khi biến tính. – Kết quả được trình bày dưới dạng phần trăm của tinh trùng không phân tán chất nhuộm sắc.	– Đơn giản. – Dễ thực hiện. – Chi phí thấp.	– Chủ quan. – Chưa có giá trị tham khảo rõ ràng.

fragmentation index – DFI). DFI cho biết tỷ lệ tinh trùng bị phân mảnh có trong mẫu tinh dịch.

DFI VÀ TỶ LỆ SẤY THAI TRONG IUI

Mức độ phân mảnh DNA tinh trùng có tương quan với kết quả bơm tinh trùng vào buồng tử cung (IUI) trong đó có tỷ lệ sẩy thai. Nghiên cứu của Evenson (năm 2006) cho thấy $DFI \geq 30\%$ tăng nguy cơ sẩy thai tự phát. Ngoài ra, nghiên cứu của Violeta (năm 2016) cho thấy $DFI > 27\%$ có liên quan đến nguy cơ sẩy thai sớm (24,43% so với 14,29%; $p < 0,05$). Cho đến nay, các nghiên cứu đều cho thấy $DFI > 30\%$ làm tăng nguy cơ sẩy thai khi thực hiện IUI.

DFI VÀ TỶ LỆ SẤY THAI KHI THỰC HIỆN IVF VÀ ICSI

Hầu hết các nghiên cứu đều thấy sự phân mảnh DNA tinh trùng có liên quan đến nguy

cơ sẩy thai sau IVF (thụ tinh trong ống nghiệm)/ICSI (tiêm tinh trùng vào bào tương noãn). Nghiên cứu gộp của Robinson (năm 2012) trên 16 nghiên cứu liên quan đến IVF/ICSI cho thấy có sự tăng đáng kể trong sẩy thai ở nhóm phân mảnh DNA tinh trùng cao so với nhóm phân mảnh DNA tinh trùng thấp ($p < 0,00001$) với ngưỡng DFI của mỗi bài nghiên cứu khác nhau từ 10 – 36%. Có nhiều phương pháp đánh giá phân mảnh DNA được tìm thấy trong bài tổng quan này (SCSA, TUNEL, COMET...), trong đó TUNEL có tương quan đến tỷ lệ sẩy thai cao nhất và SCSA có ý nghĩa đáng kể.

Phương pháp lọc phù hợp cho thấy làm giảm nguy cơ sẩy thai. Các trường hợp sử dụng tinh trùng được lọc có tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sẩy thai cao hơn nhóm tinh dịch thô ($p < 0,00001$). Do đó, sử dụng các phương pháp lựa chọn tinh trùng mà không làm ảnh

hường DNA để sử dụng trong hỗ trợ sinh sản có thể làm giảm nguy cơ sảy thai.

Một nghiên cứu hồi cứu được thực hiện bởi S. Dar và cộng sự năm 2012 thực hiện trên chu kỳ ICSI với nhóm phân mảnh DNA thấp ($DFI \leq 15\%$) (49 chu kỳ) hoặc cao ($DFI > 50\%$) (36 chu kỳ). Kết quả cho thấy, tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ thai lâm sàng không khác biệt đáng kể ở cả hai nhóm. Tuy nhiên, tỷ lệ sảy thai tăng gần gấp 2 lần ở những bệnh nhân có DFI cao (28%) so với DFI thấp (14%), nhưng không có ý nghĩa thống kê. Điều này cho thấy rằng sự phân mảnh DNA dường như không ảnh hưởng đến sự thụ tinh khi ICSI. Tuy nhiên, tỷ lệ sảy thai tăng gấp hai lần cho thấy sự xuất hiện của tinh trùng bị tổn thương di truyền có thể xuất hiện sau này trong quá trình phát triển.

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu trên cỡ mẫu lớn hơn được thực hiện bởi Shir Dar và cộng sự (2013) nhằm đánh giá sự khác biệt trong kết quả thụ tinh, tỷ lệ thai lâm sàng và tỷ lệ sảy thai trong chu kỳ ICSI giữa nam giới có DFI cao ($> 50\%$) (36 chu kỳ) và nam giới có DFI thấp ($\leq 15\%$) (114 chu kỳ). DNA tinh trùng được đánh giá bằng phương pháp phân tích tế bào theo dòng chảy (flow cytometry). Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ thụ tinh và tỷ lệ thai lâm sàng không khác nhau giữa hai nhóm. Nhưng tỷ lệ sảy thai có xu hướng cao hơn với nhóm DFI cao, nhưng không đạt được ý nghĩa thống kê.

Nhà nghiên cứu Jing Zhao và cộng sự (2014) đã thực hiện phân tích tổng hợp với 16 nghiên cứu (1 nghiên cứu IVF, 4 nghiên cứu ICSI, 9 nghiên cứu IVF/ICSI và 2 nghiên cứu IVF/ICSI/IUI) với ngưỡng DFI (nhóm thấp và nhóm cao) là khác nhau giữa các nghiên cứu (10 – 50%). Kết quả cho thấy khi phân loại theo quy trình (IVF so với ICSI) thì phân mảnh DNA tinh trùng mức độ cao có liên quan đến tỷ lệ thai lâm sàng thấp hơn trong chu kỳ IVF nhưng không có mối liên quan trong chu kỳ ICSI, trong khi đó nó có liên quan đến tỷ lệ sảy thai cao hơn trong cả hai chu kỳ IVF và ICSI.

KẾT LUẬN

Chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng – DFI có liên quan đến sự tăng nguy cơ sảy thai đối với IUI, IVF và ICSI. Có nhiều loại quy trình xét nghiệm được sử dụng để đánh giá phân mảnh DNA tinh trùng là khảo sát cấu trúc nhiễm sắc chất (SCSA), điện di trên cá thể tế bào đơn (COMET), nhuộm acridine orange (AOT), đánh dấu đứt gãy DNA bằng các dUTP được xúc tác bởi enzyme terminal deoxynucleotidyl transferase (TUNEL), khảo sát sự phân tán nhiễm sắc chất của tinh trùng (SCD), ...

Nam giới ở những cặp vợ chồng sảy thai liên tiếp có tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng cao hơn những cặp vợ chồng sinh sản bình thường. Nếu sự phân mảnh DNA thấp, nó có thể được sửa chữa bởi noãn sau khi thụ tinh. Tuy nhiên, sự phân mảnh DNA tinh trùng vượt qua ngưỡng có thể tạo nên sự phát triển phôi nang kém, thất bại làm tổ và sảy thai. Do đó, việc phát triển các chiến lược để giảm phân mảnh DNA tinh trùng ở người có vai trò rất quan trọng. Tránh tiếp xúc với độc tố môi trường và giảm chứng thân nhiệt cao tinh hoàn có thể giúp tối ưu hóa tính toàn vẹn DNA tinh trùng (Fraga và cs, 1991; Evenson và Jost, 2000). Ngoài ra, bổ sung vitamin chống oxy hóa có thể mang lại một số lợi ích trong việc điều trị ở nam giới (Greco và cs, 2005; Silver và cs, 2005; Menezo và cs, 2007). Chữa trị bệnh giãn tĩnh mạch thừng tinh cũng có thể làm giảm phân mảnh DNA tinh trùng; đặc biệt, ở những người đàn ông có DFI cao (Zini và cs, 2005; Werthman và cs, 2007).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Afrim Zeqiraj et al. Male Infertility and Sperm DNA Fragmentation, Open Access Maced J Med Sci. 2018. DOI: 10.3889/oamjms.2018.311.
2. Chak-Lam Cho, Ashok Agarwal. Role of sperm DNA fragmentation in male factor infertility: A systematic review. Arab J Urol. 2018. DOI: 10.1016/j.aju.2017.11.002.
3. Donald Evenson. Meta-analysis of sperm DNA fragmentation using the sperm chromatin structure assay, Reproductive BioMedicine Online. 2006; 12(4): 466-472, www.rbmonline.com/Article/2037.
4. Gi Young Kim. What should be done for men with sperm DNA fragmentation?, Clin Exp Reprod Med. 2018. DOI: 10.5653/ceerm.2018.45.3.101.
5. Lynne Robinson. The effect of sperm DNA fragmentation on miscarriage rates: a systematic review and meta-analysis, Human Reproduction. 2012; 27(10): 2908-2917. DOI: 10.1093/humrep/des261.
6. S. Dar. Pregnancy rates and miscarriages in icsi cycles with very high DNA damaged sperm ($> 50\%$). Fertility & sterility. 2012.
7. Violeta S Rilcheva. Sperm DNA integrity test and assisted reproductive technology (ART) outcome, J Biomed Clin Res. 2016; 9(1). DOI: 10.1515/jbcr-2016-0003.