

SỰ PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG NGƯỜI: Ý NGHĨA LÂM SÀNG

ThS. Nguyễn Thị Thúy An, ThS. Mã Phạm Quế Mai
CGRH, Khoa Y, Đại học Quốc gia TP HCM

Trung tâm nghiên cứu Di truyền và Sức khỏe sinh sản (CGRH) thuộc Khoa Y, Đại học Quốc gia TP HCM vừa thành công trong việc hoàn thiện các quy trình kỹ thuật chẩn đoán phân mảnh DNA tinh trùng người. Đây là nghiên cứu đầu tiên được thực hiện về vấn đề thời sự này tại Việt Nam. Thành công này mở đường cho việc triển khai chẩn đoán, điều trị tình trạng phân mảnh DNA tinh trùng ở nam giới tại Việt Nam trong tương lai. Với thành công này, các nhà khoa học Việt Nam tiếp tục cập nhật và theo kịp các hướng nghiên cứu và ứng dụng mới trên thế giới về sinh sản người.

GIỚI THIỆU

Nhiều trường hợp nam giới có các chỉ số tinh dịch đồ nằm trong giới hạn bình thường vẫn không thể có con. Theo những nghiên cứu gần đây, bất thường cấu trúc di truyền chiếm khoảng 20% các trường hợp vô sinh nam. Tinh trùng có DNA bị phân mảnh là một nguyên nhân quan trọng của vô sinh nam và sẩy thai sớm. Phân mảnh DNA tinh trùng cũng làm giảm khả năng thành công và tăng tỉ

lệ sẩy thai khi thực hiện các kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Phân mảnh DNA tinh trùng làm giảm khả năng thụ tinh của tinh trùng, khả năng phát triển của phôi và làm tăng khả năng sẩy thai sau khi có thai. Chẩn đoán và áp dụng các phương pháp điều trị cải thiện chất lượng DNA tinh trùng để cải thiện khả năng sinh sản nam giới là vấn đề hiện được các nhà khoa học trên thế giới quan tâm.



CƠ CHẾ CỦA QUÁ TRÌNH PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG

Khả năng sinh sản của nam giới phụ thuộc trước hết vào chất lượng tinh dịch. Bên cạnh các thông số thường quy của tinh dịch đồ như: mật độ, độ di động, tỉ lệ sống thì tính toàn vẹn cấu trúc DNA tinh trùng cũng cần được quan tâm. Sự phân mảnh DNA tinh trùng có thể xảy ra ở bất kỳ giai đoạn nào trong quá trình hình thành tinh trùng. Hiện tượng có thể xảy ra ở một hoặc cả hai chuỗi DNA tinh trùng bị tổn thương hoặc đứt gãy và gây vô sinh nam. Có nhiều nguyên nhân gây phân mảnh DNA tinh trùng, trong đó có thể kể đến 4 nguyên nhân chính sau:

- Quá trình tái tổ hợp không hoàn chỉnh trong giai đoạn hình thành tinh trùng.
- Bất thường đóng gói nhiễm sắc chất của tinh trùng trong quá trình sản xuất tinh trùng tại tinh hoàn. Khác biệt lớn nhất trong thành phần nhân của tinh trùng so với các tế bào sinh dưỡng là sự thay thế histone bằng protamine để nhiễm sắc chất của tinh trùng cô đặc và nén chặt cao, giúp bảo vệ bộ gen của tinh trùng trong quá trình di chuyển trong đường sinh dục nữ. Bất thường trong quá trình này làm tăng nguy cơ tổn thương DNA tinh trùng.
- Quá trình chết theo chương trình của tế bào (apoptosis) diễn ra không hoàn toàn làm tăng tỉ lệ tinh trùng bị tổn thương DNA xuất hiện trong tinh dịch.
- Mất cân bằng oxy hóa (oxidative stress) là nguyên nhân phổ biến nhất gây nên sự phân mảnh DNA tinh trùng. Mất cân bằng oxy hóa diễn ra khi các phân tử

gây phản ứng oxy hóa (Reactive Oxygen Species – ROS) sản sinh quá nhiều làm vô hiệu hóa hoạt động điều hòa và hạn chế ROS của các chất chống oxy hóa.

SỰ NGUYỄN VỆ NHIỄM SẮC CHẤT (CHROMATIN) CỦA TINH TRÙNG CÓ ẢNH HƯỞNG NHƯ THẾ NÀO ĐẾN KHẢ NĂNG SINH SẢN CỦA NAM GIỚI?

Có thể nói sự toàn vẹn vật chất di truyền của tinh trùng có ảnh hưởng tới khả năng sinh sản của nam giới. Trong một nghiên cứu của Saleh và cộng sự (2003) cho thấy ở những bệnh nhân nam bị vô sinh không rõ nguyên nhân với những chỉ số tinh dịch đồ nằm trong giới hạn bình thường thì chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng của họ (DNA fragmentation index – DFI) cao hơn so với những người đàn ông khỏe mạnh đã có con sinh học. Chỉ số DFI được xem là tiên lượng tốt nhất để đánh giá khả năng sinh sản của các cặp đôi và khả năng thụ thai thành công. Nghiên cứu nhận thấy có mối tương quan tỉ lệ nghịch giữa chỉ số DFI và mật độ ($r=-0,31$, $p=0,001$), độ di động ($r=-0,47$, $p<0,001$) và hình dạng bình thường của tinh trùng trong tinh dịch ($r=-0,4$, $p>0,0001$).

ẢNH HƯỞNG CỦA PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG ĐẾN KẾT QUẢ CỦA CÁC CHU TRÌNH HỖ TRỢ SINH SẢN

Chỉ số phân mảnh DNA tinh trùng của bệnh nhân càng cao thì khả năng có thai sau các chu trình hỗ trợ sinh sản như IUI, IVF, ICSI của họ càng thấp ($p<0,0001$) (Bungum M và cs.; Liu và cs.; Haidl và cs.). Liu và cộng sự nhận thấy tinh trùng gắn kết được vào màng trong suốt của noãn có lượng DNA tổn thương thấp. Có thể màng trong suốt của noãn chỉ gắn kết có chọn lọc với những tinh trùng trưởng thành về nhân và có DNA nguyên vẹn. Nếu phôi được tạo thành từ tinh trùng bị phân mảnh DNA với noãn thì chúng cũng sẽ bị thoái

hóa và chết trong giai đoạn sớm do tác động của quá trình chọn lọc tự nhiên.

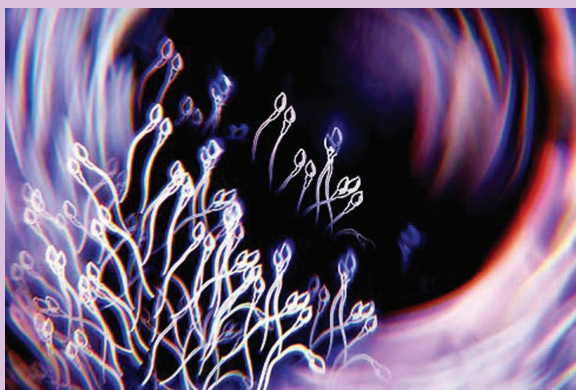
Nhiễm sắc chất được đóng gói hoàn chỉnh thì tinh trùng có khả năng thụ tinh cao hơn, có ý nghĩa thống kê so với tinh trùng xoắn cuộn không hoàn toàn và tỉ lệ thai sau IVF cũng cao hơn có ý nghĩa thống kê (Filatov và cs.). Khi khảo sát 170 noãn không thụ tinh sau IVF, Esterhuizen nhận thấy ở những bệnh nhân có nhiễm sắc chất của tinh trùng đóng xoắn sai hỏng càng nhiều thì khả năng tìm thấy tinh trùng trong noãn càng thấp và khả năng tinh trùng giải nén để thụ tinh với noãn bị thất bại càng cao. Bên cạnh đó, phân mảnh DNA tinh trùng cũng có ảnh hưởng xấu đến tỉ lệ thụ tinh (Lopes và cs.; Sun và cs.; Morris và cs.), tỉ lệ làm tổ (Benchaib và cs.), tỉ lệ phôi phân chia (Sun và cs.), chất lượng phôi (Tomsu và cs.; Morris và cs.).

Hơn nữa, DNA tổn thương là tác nhân tiền đột biến và sẽ phát triển thành đột biến sau quá trình thụ tinh nếu noãn không thể sửa chữa DNA trước quá trình phân chia tế bào lần thứ nhất. Bất kỳ đột biến nào xảy ra từ thời điểm này đều có thể tạo ra dị tật ở thai nhi (Aitken RJ và cs., 2001).

GIẢM TỔN THƯƠNG DNA VÀ CẢI THIỆN CHẤT LƯỢNG TINH TRÙNG

Thay đổi lối sống

Tăng ROS và mất cân bằng oxy hóa là một trong những tác nhân quan trọng gây phân mảnh DNA tinh trùng người.



Hút thuốc lá làm tăng lượng bạch cầu và ROS trong tinh dịch lên 48% và 107%. Những người hút thuốc có lượng chất chống oxy hóa như vitamin E, vitamin C giảm mạnh khiến cho tinh trùng của họ dễ bị tổn hại bởi các tác nhân oxy hóa. Những người lạm dụng rượu thường có chế độ ăn thiếu các chất chống oxy hóa, trong khi rượu kích hoạt sản xuất ROS và tăng mất cân bằng oxy hóa.

Hoạt động thể thao quá mức cũng làm tăng sự mất cân bằng oxy hóa do giải phóng một lượng lớn ROS khi cơ bắp hoạt động quá sức. Những nghiên cứu gần đây cho thấy căng thẳng thần kinh còn làm tăng sản xuất ROS và giảm sản xuất các chất chống oxy hóa trong tinh dịch.

Do vậy, cần tạo một lối sống lành mạnh, hạn chế uống rượu, hút thuốc, căng thẳng thần kinh và có chế độ tập luyện thể thao phù hợp.

Cải thiện môi trường sống

Ô nhiễm môi trường làm tăng sự mất cân bằng oxy hóa ở tinh hoàn. Sử dụng các loại thuốc trừ sâu, Dioxin không những làm môi trường bị ô nhiễm mà còn ảnh hưởng nghiêm trọng tới sức khỏe, đặc biệt là sức khỏe sinh sản do nó ảnh hưởng đến quá trình sinh tinh, chất lượng tinh dịch và tăng mất cân bằng oxy hóa. Nhiễm độc kim loại nặng làm tăng tỉ lệ tổn thương DNA tinh trùng. Nghiên cứu của Gennart và cộng sự (1992) cho thấy những công nhân nhà máy sơn thường bị vô sinh hoặc sẩy thai với tỉ lệ cao. Vì vậy cần tạo môi trường sống và làm việc trong lành, thoáng đãng và hạn chế tiếp xúc các chất độc hóa học.

Điều trị bệnh lý có thể làm tăng phân mảnh DNA

Viêm tuyến tiền liệt mạn tính gặp phải ở 10% nam giới. Vi khuẩn có thể lây nhiễm từ đường tiết niệu hoặc qua quan hệ tình dục. Những chủng vi khuẩn lây truyền thường gặp như: Streptococci, Staphylococci, E.coli, Proteus mirabilis làm tăng lượng bạch cầu trong

ống sinh dục từ đó làm tăng sản xuất ROS. Nhiễm Chlamydia cũng làm tăng tổn thương oxy hóa ở tinh dịch. Một số chủng virus như: Epstein-Bar, HIV hay Herpes simplex (HSV) cũng góp phần làm tăng tổn thương DNA tinh trùng. DNA của Herpes virus tìm thấy trong tinh dịch của 4-50% đàn ông bị vô sinh.

Những bệnh mạn tính như: tiểu đường, viêm thận hay thiếu máu hồng cầu hình liềm cũng làm tăng mất cân bằng oxy hóa hệ thống và ảnh hưởng đến chất lượng tinh trùng. Ngoài ra, hóa trị, xạ trị cũng gây vô sinh do ảnh hưởng nghiêm trọng tới quá trình hình thành tinh trùng.

Chế độ ăn uống đủ chất, giàu vitamin và các chất chống oxy hóa như trái cây, rau củ

Vitamin E giúp tăng tỉ lệ tinh trùng di động và hạn chế quá trình peroxide hóa lipid trên màng tế bào. Lượng vitamin E hằng ngày cần phải bổ sung là 50-800mg.

Vitamin C làm tăng số lượng tinh trùng trong tinh dịch và giúp vô hiệu hóa ROS như gốc hydroxyl hoặc gốc peroxide với liều uống 200-1.000 mg/ngày.

Superoxide dismutase (SOD) và catalase là các enzyme chống oxy hóa, làm bất hoạt gốc superoxide (O_2^{*-}) và H_2O_2 bằng cách biến chúng thành nước và oxygen.

Glutathione peroxidase (GPX) giúp giảm bớt sự hình thành hydroperoxide bằng cách sử dụng glutathione như một nguồn cung cấp electron. Glutathione làm tăng khả năng di động của tinh trùng, đặc biệt là tinh trùng di động tiến tới.

Carotenoid như beta-carotene và lycopene bảo vệ màng chống lại sự peroxide lipid trong tinh tương. Lycopene đã được chứng minh là mạnh gấp 2 lần beta-carotene và gấp 10 lần vitamin E trong sự ức chế peroxide hóa ở huyết thanh người (Di Mascio và cs., 1989). Lycopene được tìm thấy nhiều trong cà chua và được đề nghị bổ sung 5-10 mg/ngày (Agerwal và Rao, 2000).

Kẽm và đồng là thành phần của enzyme chống oxy hóa superoxide dismutase. Bổ sung 2 kim loại này là cần thiết để duy trì hoạt động tối ưu của enzyme này. Đặc biệt, việc cơ thể thiếu kẽm sẽ làm giảm ham muốn, đồng thời giảm số lượng tinh trùng. Đây là lý do dẫn đến sự thiết hụt tinh trùng nhiều nhất. Để cải thiện tình trạng này, nên ăn nhiều thực phẩm có hàm lượng kẽm cao như: hàu (100g hàu chứa 100mg kẽm), thịt gà (100g thịt gà chứa 3mg kẽm), trứng gà (100g trứng gà chứa 3mg kẽm), gan gà (2,4mg kẽm), lạc (2,9mg kẽm) và thịt heo (2,9mg kẽm).

KẾT LUẬN

Tổn thương DNA tinh trùng có tác động xấu đến khả năng sinh sản của nam giới và kết quả của các chu kỳ điều trị hỗ trợ sinh sản. Bên cạnh xét nghiệm tinh dịch đồ thường qui, việc triển khai chẩn đoán phân mảnh DNA tinh trùng ngày càng được quan tâm.

Một lối sống lành mạnh, môi trường sống trong lành, chế độ ăn uống và thể dục điều độ, hợp lý sẽ giúp hạn chế các tổn thương và cải thiện chất lượng tinh trùng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Agarwal A, Allamanell SSR (2004). The effect of sperm DNA damage on assisted reproduction outcomes. *Minerva Ginecol*; 56:235-245.
2. Azita H, Niknam L, Mohammad RS (2009). Sperm chromatin integrity: Etiologies and Mechanisms of Abnormality, Assays, Clinical Importance, Preventing and Repairing Damage. *Avicenna Journal of Medical Biotechnology*; Vol.1, No.3.
3. Erenprezis J, Spano M, Erenpreisa J, Bungum M, Giwerzman A (2006). Sperm chromatin structure and male fertility: biological and clinical aspects. *Asian J Androl*; 8:11-29.
4. Hồ Mạnh Tường (2012). Kháng oxy hóa trong điều trị bất thường tinh trùng: y học thực chứng. Hội nghị Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản lần II: Những tiến bộ mới và các vấn đề tranh luận; 261-264.
5. Kelton Tremellen (2008). Oxidative stress and male infertility - a clinical perspective. *Human Reproduction Update*; Vol.14, No.3, 243-258.