

# TƯƠNG TÁC CỦA PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG VỚI CÁC YẾU TỐ TỪ NGƯỜI VỢ

BS. Trương Hữu Duyên, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

Độ phân mảnh DNA tinh trùng (SDF – sperm DNA fragmentation) tăng được ghi nhận có liên quan với kết cục sản khoa bất lợi, bao gồm giảm tỷ lệ thụ thai tự nhiên hoặc sau điều trị hỗ trợ sinh sản, phôi phát triển bất thường và sẩy thai liên tiếp. Những kết cục bất lợi này có thể do tổn thương DNA chưa được sửa chữa vượt quá khả năng tự sửa chữa nhằm đảm bảo cho quá trình thụ tinh và phát triển thành phôi diễn ra bình thường. Trong những trường hợp này, cơ chế sửa chữa DNA của noãn có lẽ đóng vai trò quan trọng nhất trong bù đắp DNA hư tổn của tinh trùng, đảm bảo cho phôi phát triển bình thường và cải thiện kết cục sản khoa. Bài viết này đề cập đến các vấn đề liên quan đến tương tác của noãn lên phân mảnh DNA tinh trùng.

## MỞ ĐẦU

Tổn thương DNA tinh trùng vẫn luôn là một chủ đề gây tranh cãi trong y học sinh sản. Tổn thương DNA tinh trùng được định nghĩa là bất cứ khiếm khuyết nào trong cấu trúc chất nhiễm sắc (chromatin) của tinh trùng, trong khi đó phân mảnh DNA tinh trùng liên quan tới sự đứt gãy của chuỗi đơn hoặc chuỗi kép trong chuỗi DNA. Giả thuyết cho rằng những tổn thương DNA này nếu

tăng vượt quá một ngưỡng nhất định sẽ cản trở sự phát triển của phôi. Đồng quan điểm này, một số nghiên cứu cho thấy SDF tăng cao có liên quan đến nhiều kết cục sinh sản bất lợi, bao gồm giảm tỷ lệ thụ thai tự nhiên hoặc sau điều trị hỗ trợ sinh sản, tăng nguy cơ phôi phát triển bất thường và sẩy thai liên tiếp<sup>[1]</sup>. Tuy nhiên, do các kết quả trái ngược nhau, cũng như có nhiều phương pháp để xét nghiệm SDF và thiếu các nghiên cứu chất lượng nên xét nghiệm SDF chưa được áp dụng để quản lý một cách thường quy cho tất cả các cặp vợ chồng hiếm muộn.

Ngoài ra, vẫn chưa rõ những kỹ thuật và/hoặc yếu tố nào có thể giúp làm giảm mức SDF cao và cải thiện kết cục sinh sản. Mặc dù nghiên cứu gần đây cho thấy tinh trùng trong tinh hoàn có mức độ phân mảnh DNA tinh trùng tương đối thấp hơn so với tinh trùng sau khi xuất tinh, và điều này có thể liên quan đến kết quả của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản tốt hơn, việc lấy tinh trùng từ tinh hoàn là một thủ thuật xâm lấn nên có thể có biến chứng. Các nghiên cứu khác cho rằng kiêng xuất tinh trong một thời gian ngắn, thay đổi lối sống (bỏ thuốc lá, điều chỉnh thuốc đang dùng...), cột tĩnh mạch thừng tinh giãn hay sử dụng các kỹ thuật phân loại tinh trùng (như kỹ thuật vi dòng chảy – microfluidics)

có thể làm giảm mức SDF<sup>[1]</sup>.

Có ý kiến cho rằng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI – Intracytoplasmic sperm injection) có thể giúp giảm chỉ số SDF<sup>[2]</sup>. Cụ thể, ICSI cho phép các chuyên viên phôi học chọn tinh trùng có SDF thấp hơn, tránh để giao tử tiếp xúc với môi trường nuôi cấy kéo dài (so với thụ tinh trong ống nghiệm cổ điển). Ngoài ra, còn giúp tránh tinh trùng bình thường ở cạnh tinh trùng bị hư hại và có thể tạo ra các gốc stress oxy hóa tự do và gây thiệt hại cho cả một quần thể tinh trùng<sup>[1,2]</sup>.

Cũng có nhận định cho rằng bản thân noãn có vai trò quan trọng trong việc bù đắp tổn thương DNA của tinh trùng<sup>[1,3-5]</sup>. Vấn đề này đã được tìm hiểu một cách đầy đủ hơn trong vài năm qua, với các nghiên cứu đánh giá tác động của noãn hiến tặng và tuổi của người mẹ đối với kết cục chu kỳ ICSI được thực hiện với tinh trùng có SDF cao.

### VAI TRÒ CỦA NOÃN TRONG TỰ SỬA CHỮA DNA HƯ HẠI

Ở phụ nữ, noãn được hình thành trong giai đoạn bào thai. Sau sinh, số lượng nang noãn nguyên thủy ở buồng trứng giảm dần đều; do đó, việc sửa chữa giao tử bất thường là quan trọng để duy trì khả năng sinh sản của người nữ. Các nghiên cứu gần đây chứng minh rằng noãn bào từ các nang noãn nguyên thủy khi vượt qua giai đoạn kỳ giữa giảm phân II (MII) có khả năng tự sửa chữa DNA bị hư hỏng và duy trì tính toàn vẹn của bộ gen<sup>[1]</sup>. Nhiều gen và protein liên quan đến sửa chữa cắt bỏ các cặp base, sửa chữa đứt gãy sợi DNA và sửa chữa nucleotide đã được xác định trong quá trình phát triển của noãn và hợp tử<sup>[1,6]</sup>.

Tương tự, ở nam cũng có nhiều cơ chế sửa chữa DNA trong quá trình sinh tinh. Tuy nhiên, quá trình sửa chữa DNA dừng lại ở giai đoạn tái tạo chất nhiễm sắc (thời điểm

mà các nhiễm sắc thể chứa histone được thay thế bằng protamine) của quá trình sinh tinh. Ở thời điểm này, DNA cuộn chặt, ít hoạt động phiên mã và tinh trùng có khả năng tự sửa chữa DNA rất hạn chế<sup>[6]</sup>.

Do phần lớn tinh trùng chứa DNA tổn thương vẫn còn chức năng, tổn thương DNA tích lũy trong tinh trùng được truyền cho noãn sau khi thụ tinh. Những tổn thương này cần được sửa chữa nhanh chóng để đảm bảo thông tin di truyền được chính xác. Tinh trùng trưởng thành chỉ có khả năng sửa chữa DNA hạn chế; do đó, ở giai đoạn đầu noãn đảm nhận việc sửa chữa bộ gen của cả cha và mẹ<sup>[1]</sup>.

Sau khi thụ tinh, các bản phiên mã sửa chữa tổn thương DNA và protein do noãn bào tạo ra được hợp tử sử dụng cho đến khi bộ gen của phôi được kích hoạt và bắt đầu phiên mã các gen sửa chữa DNA của chính nó. Mặc dù quá trình chuyển đổi từ mẹ sang hợp tử (MZT – maternal to zygotic transition) này là đặc hiệu cho loài; nhưng ở người, nó thường xảy ra ở giai đoạn phôi phân chia (4 đến 8 tế bào). Cuối cùng, khi các mRNA từ mẹ được dự trữ trong hợp tử cạn kiệt thì sự phiên mã từ hợp tử dần dần bù đắp cho sự mất mát này, dẫn đến việc kích hoạt các điểm kiểm tra chu kỳ tế bào và biểu hiện các protein sửa chữa DNA<sup>[1,6]</sup>.

Tuy nhiên, ở những noãn bị suy giảm chức năng, như ở phụ nữ lớn tuổi, có thể không bù đắp đủ cho tổn thương DNA có nguồn gốc từ cha như trên. Khi noãn bào già đi thì hiệu quả sửa chữa DNA bị giảm do suy giảm biểu hiện của các gen sửa chữa DNA quan trọng, như BRCA1, MRE11, RAD51 và ATM. Điều này dẫn đến tăng đứt gãy sợi đôi, bất thường về nhiễm sắc thể và nhạy cảm với gốc stress oxy hóa tự do<sup>[6]</sup>. Các nghiên cứu trước đây đặt ra giả thuyết rằng các noãn chất lượng thấp không thể sửa chữa hết tổn thương

được truyền từ cha; từ đó, gây ra kết cục bất lợi ở các cặp vợ chồng có mức độ phân mảnh DNA tinh trùng cao. Điều này đưa đến các nghiên cứu gần đây đánh giá kết cục sinh sản giữa việc sử dụng noãn bào chất lượng cao so với chất lượng thấp được thụ tinh với tinh trùng có mức độ phân mảnh DNA cao.

### **KẾT CỤC HỖ TRỢ SINH SẢN LIÊN QUAN ĐẾN VIỆC SỬ DỤNG NOÃN HIẾN TẶNG TRONG BỐI CẢNH PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG CAO**

Khi đánh giá kết cục hỗ trợ sinh sản, việc sử dụng noãn hiến từ người trẻ, khỏe mạnh là cách để giảm thiểu tác động của yếu tố nữ và giúp đánh giá rõ hơn vai trò của chất lượng tinh trùng. Cụ thể, các chu kỳ ICSI được thực hiện với noãn hiến tặng có liên quan đến tỷ lệ làm tổ cao hơn và tỷ lệ trẻ sinh sống cao hơn so với noãn tự thân<sup>[1]</sup>. Bằng cách giảm thiểu tác động của các yếu tố nữ, có thể kiểm tra tác động của các yếu tố nam (chẳng hạn mức độ phân mảnh DNA tinh trùng cao) một cách chặt chẽ và chính xác hơn. Một trong những nghiên cứu sớm nhất đánh giá tác động của SDF đối với noãn hiến được thực hiện bởi Esbert và cộng sự (2011) trên 178 cặp vợ chồng, bao gồm 77 cặp vợ chồng đã thực hiện điều trị IVF/ICSI sử dụng noãn tự thân và 101 cặp sử dụng noãn hiến<sup>[3]</sup>. Mức độ phân mảnh DNA tinh trùng được xác định trên cùng một mẫu tinh dịch sau xuất tinh, đã xử lý được sử dụng cho IVF/ICSI thông qua xét nghiệm TUNEL (Terminal deoxynucleotidyl transferase – mediated dUTP nick end labeling). Nhìn chung, sự phân mảnh DNA tinh trùng không liên quan đến tỷ lệ thụ tinh<sup>[3]</sup>. Tương tự, sử dụng điểm cắt 36%, các tác giả không tìm thấy mối tương quan giữa SDF > 36% và bất kỳ kết cục lâm sàng nào, bao gồm chất lượng

phôi, tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ làm tổ hoặc tỷ lệ sảy thai<sup>[3]</sup>. Cuối cùng, sau phân tích hồi quy, SDF không có giá trị dự đoán thai lâm sàng. Mặc dù nghiên cứu này bị hạn chế do thiếu thông tin liên quan đến tỷ lệ sinh sống và các đặc điểm nhân khẩu học của những người hiến noãn (ta chỉ biết người hiến tặng là người khỏe mạnh dưới 35 tuổi), nó đã đặt câu hỏi về ý nghĩa lâm sàng của tổn thương DNA tinh trùng, bất kể về chất lượng noãn.

Tác động của SDF lên noãn hiến đã được đánh giá lại trong nghiên cứu đoàn hệ tiền cứu của Antonouli và cộng sự (2019). Các tác giả đã đánh giá 150 chu kỳ ICSI chỉ sử dụng noãn hiến và tinh trùng của người nam không có tiền căn hiếm muộn. SDF được đo bằng kỹ thuật phân tán chất nhiễm sắc tinh trùng (SCD – sperm chromatin dispersion) trên cùng các mẫu được sử dụng cho ICSI, với chỉ số phân mảnh DNA (DFI – DNA fragmentation index) > 25% được coi là bất thường. Nhìn chung, không có mối tương quan rõ giữa DFI và bất kỳ kết cục nào của ICSI, bao gồm tỷ lệ thụ tinh, số phôi nang, số lượng phôi nang chất lượng tốt hoặc tỷ lệ thai lâm sàng<sup>[7]</sup>. Điểm hạn chế của nghiên cứu này là thiếu nhóm so sánh sử dụng noãn tự thân, thiếu thông tin liên quan đến tỷ lệ thai diễn tiến, tỷ lệ trẻ sinh sống và số chu kỳ thực hiện tương đối thấp. Kết quả nghiên cứu gợi ý rằng khi kiểm soát các yếu tố nữ và thực hiện ICSI, SDF không tác động đáng kể đến kết cục lâm sàng. Tuy nhiên, liệu điều này có liên quan đến việc noãn bào có thể bù đắp cho tổn thương DNA của tinh trùng hay là vì các nhà phôi học đã lựa chọn tinh trùng “tốt hơn” cho ICSI hay không, vẫn chưa rõ ràng.

Nghiên cứu lớn nhất từng tiến hành của Hervas và cộng sự (2022) đã đánh giá hơn 1.900 chu kỳ ICSI sử dụng noãn hiến tặng tại một số trung tâm ở Tây Ban Nha. Xét nghiệm TUNEL được sử dụng để đo SDF của mẫu

tinh dịch được lấy trước ngày ICSI; và một mẫu tinh dịch được sử dụng cho ICSI không làm xét nghiệm. Các chu kỳ được chia thành các nhóm SDF thấp ( $\leq 15\%$ , 1626 chu kỳ) so với các nhóm SDF cao ( $> 15\%$ , 277 chu kỳ). Khi so sánh kết quả mỗi chu kỳ ICSI, tác giả không thấy có sự khác biệt về tỷ lệ phôi nang chất lượng tốt (24,8% so với 23,5%,  $p = 0,4$ ), tỷ lệ làm tổ (86,9% so với 86,6%,  $p = 0,89$ ), tỷ lệ thai lâm sàng (50,9% so với 55,5%,  $p = 0,17$ ) hoặc tỷ lệ trẻ sinh sống (36,9% so với 43,3%,  $p = 0,29$ ) tương ứng giữa nhóm SDF thấp và cao<sup>[4]</sup>. Khi tính toán tỷ lệ trẻ sinh sống cộng dồn cho cả một chu kỳ điều trị, theo số phôi chuyển và theo số noãn trưởng thành, không có sự khác biệt giữa các nhóm có SDF cao và thấp. Khi được phân tầng SDF theo khoảng cách mỗi 10%, cũng nhận thấy SDF tăng cao không ảnh hưởng tỷ lệ trẻ sinh sống. Mặc dù có một số hạn chế (thiết kế hồi cứu, thiếu xét nghiệm TUNEL trên mẫu được sử dụng cho ICSI, thiếu thông tin về các biện pháp can thiệp mà người nam có thể đã thực hiện từ khi nhận kết quả xét nghiệm TUNEL đến khi thực hiện ICSI, thiếu nhóm so sánh noãn tự thân, số chu kỳ ICSI hạn chế với SDF tăng cao), nghiên cứu lớn, đa trung tâm này sử dụng xét nghiệm SDF trực tiếp (TUNEL) cung cấp bằng chứng ban đầu rằng các chu kỳ ICSI sử dụng noãn hiến chất lượng không chứng tỏ được kết cục sinh sản bất lợi có liên quan đến mức SDF cao.

### KẾT CỤC HỖ TRỢ SINH SẢN LIÊN QUAN ĐẾN TUỔI MẸ CAO TRONG BỐI CẢNH PHÂN MẢNH DNA TINH TRÙNG CAO

Giống như các nghiên cứu đánh giá ảnh hưởng của SDF đối với các chu kỳ sử dụng noãn hiến, các nghiên cứu tương tự đã đánh giá vai trò của tuổi mẹ đối với kết quả ICSI ở các cặp vợ chồng có mức SDF cao. Trong

một nghiên cứu trên động vật gần đây, noãn của chuột được chia theo độ tuổi và được thụ tinh với các tinh trùng đã tiếp xúc với các mức bức xạ ion hóa khác nhau<sup>[8]</sup>. Mặc dù không có sự khác biệt về tỷ lệ thụ tinh, nhưng có sự giảm đáng kể biểu hiện sửa chữa gen DNA của noãn, tỷ lệ phôi nang và đáp ứng DNA tổn thương ở phôi có nguồn gốc từ con cái lớn tuổi hơn. Những phát hiện này cho thấy các noãn già hơn có biểu hiện gen sửa chữa DNA thấp hơn đáng kể so với các noãn trẻ hơn, do đó có thể tác động tiêu cực đến sự phát triển của phôi trong bối cảnh mức SDF cao<sup>[8]</sup>.

Những khác biệt tương tự đã được báo cáo trong các nghiên cứu trên người đánh giá ảnh hưởng của tuổi mẹ đối với kết cục hỗ trợ sinh sản. Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 392 cặp vợ chồng được thực hiện ICSI (2021), SDF được đánh giá 1 tuần trước khi thực hiện ICSI bằng xét nghiệm SCD<sup>[9]</sup>. Người chồng được chia thành 3 nhóm dựa trên đánh giá mức SDF: SDF  $< 20\%$ , SDF 20 – 30% và SDF  $> 30\%$ . Tương tự, người vợ được chia thành các nhóm tiên lượng tốt (tuổi  $< 35$  và nồng độ AMH  $\geq 7,1$  pmol/L) và không tiên lượng tốt (tuổi  $\geq 35$  và nồng độ AMH  $< 7,1$  pmol/L). Mặc dù không có sự khác biệt đáng kể về kết quả khi chồng có SDF  $< 30\%$ , nhưng đối với những cặp vợ chồng có SDF cao ( $> 30\%$ ) và các đặc điểm tiên lượng không tốt của phụ nữ có tỷ lệ thai lâm sàng (10,7% so với 48,8%,  $p = 0,005$ ) và tỷ lệ trẻ sinh sống (8,0% so với 37,1%,  $p = 0,024$ ) thấp hơn đáng kể; không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ thụ tinh hoặc sảy thai<sup>[9]</sup>. Nhìn chung, những phát hiện này ủng hộ lập luận rằng nếu SDF vượt quá ngưỡng nhất định và noãn già không còn khả năng sửa chữa tổn thương, thì kết cục sản khoa có thể bị ảnh hưởng.

Tương tự, trong một nghiên cứu khác gần

đây của Setti và cộng sự (2021), các tác giả đã chia nhóm 540 cặp vợ chồng thực hiện ICSI theo cả tuổi mẹ và SDF<sup>[5]</sup>. Xét nghiệm SCD được dùng để đánh giá chỉ số SDF của cùng một mẫu tinh dịch mới, chưa xử lý, được xuất tinh như mẫu được sử dụng trong chu kỳ ICSI. Đối với các cặp vợ chồng có vợ trên 40 tuổi, tỷ lệ phôi nang hóa thấp hơn đáng kể (30,2% so với 49,6%,  $p=0,035$ ), tỷ lệ phôi nang chất lượng tốt thấp hơn (44,6% so với 70,6%,  $p = 0,014$ ), tỷ lệ thai lâm sàng thấp hơn (7,7% so với 20,0%,  $p = 0,040$ ), tỷ lệ làm tổ thấp hơn (11,9% so với 19,7%,  $p < 0,001$ ) và tỷ lệ sẩy thai cao hơn (100% so với 12,5%,  $p < 0,001$ ) đối với chu kỳ sử dụng tinh trùng có mức SDF cao so với nhóm sử dụng tinh trùng SDF thấp<sup>[5]</sup>. Ngược lại, đối với bệnh nhân nữ trẻ hơn ( $\leq 40$  tuổi), không có sự khác biệt đáng kể về kết quả xét nghiệm hoặc lâm sàng đối với các chu kỳ có SDF thấp ( $< 30\%$ ) hoặc cao ( $\geq 30\%$ ). Mặc dù nghiên cứu này không cung cấp bất kỳ thông tin nào liên quan đến tỷ lệ trẻ sinh sống, nhưng các tác giả đã kết luận rằng khi noãn bào già hơn ( $> 40$  tuổi) được tiêm tinh trùng có SDF cao, phôi phát triển có nguy cơ có chất lượng kém hơn, dẫn đến tỷ lệ làm tổ thấp hơn, tỷ lệ mang thai thấp hơn và tỷ lệ sẩy thai cao hơn so với chu kỳ ICSI sử dụng noãn của phụ nữ trẻ hơn<sup>[5]</sup>.

### TRANH CÃI VÀ THÁCH THỨC VỀ PHƯƠNG PHÁP LUẬN

Mặc dù những phát hiện này gợi ý rằng sự phân mảnh DNA tinh trùng có tác động đến kết cục sản khoa khi noãn chất lượng thấp được sử dụng, nhưng không phải tất cả các nghiên cứu đều phù hợp với kết quả này. Như trong nghiên cứu của Esbert và cộng sự (2011), không tìm thấy tác động của SDF đối với kết quả lâm sàng bất kể chất lượng noãn bào. Trong một nghiên cứu mù đôi tiến cứu

gần đây của Ten và cộng sự (2022), các tác giả đã đánh giá SDF vào ngày thụ tinh bằng cách sử dụng xét nghiệm TUNEL và phân chia thành 3 nhóm: (1) các cặp vợ chồng điều trị ICSI do hiếm muộn nam nghiêm trọng với đáp ứng buồng trứng bình thường ( $n = 68$ ), (2) các cặp vợ chồng điều trị IVF cổ điển với noãn hiến do suy buồng trứng ( $n = 113$ ) và (3) các cặp vợ chồng điều trị IVF hoặc ICSI do đáp ứng buồng trứng kém<sup>[10]</sup>. Nhìn chung, các tác giả không tìm thấy mối liên hệ nào giữa SDF và tỷ lệ thai sinh hóa, thai lâm sàng hoặc sẩy thai giữa các nhóm nào. Mặc dù bị giới hạn bởi một số ít nam giới có SDF cao, không có thông tin về tỷ lệ trẻ sinh sống và kỹ thuật thụ tinh được sử dụng (IVF cổ điển hoặc ICSI), những kết quả này gây tranh cãi cho lập luận rằng chất lượng noãn bào có tác động đáng kể đến kết cục sản khoa trong bối cảnh SDF cao. Điều quan trọng cần lưu ý là các bằng chứng hiện tại cho thấy rằng SDF cao có tác động ít đáng kể hơn đến kết cục sản khoa khi noãn bào chất lượng cao hơn được sử dụng.

Có nhiều lý do cho những kết quả khác nhau ở trên. Thứ nhất, có nhiều xét nghiệm khác nhau để đo SDF, mỗi loại có cơ chế khác nhau để đánh giá tổn thương DNA của tinh trùng. Trong khi một số xét nghiệm có thể đo lường trực tiếp mức độ tổn thương DNA bằng cách sử dụng đầu dò và thuốc nhuộm, số xét nghiệm khác đánh giá tính nhạy cảm của DNA đối với sự biến tính, thường xảy ra ở DNA bị phân mảnh. Ngoài ra, một số xét nghiệm có thể phân biệt giữa đứt gãy sợi đơn và sợi đôi, trong khi những xét nghiệm khác cho biết sự hiện diện của bất kỳ tổn thương DNA nào<sup>[11]</sup>. Ý nghĩa lâm sàng của những khác biệt trên chưa được khám phá đầy đủ. Và cũng chưa rõ khoảng giá trị bình thường cho SDF. Do chưa xác định được điểm cắt (cut – offs) của SDF liên quan đến lâm sàng,

nên khả năng diễn giải và sử dụng kết quả xét nghiệm hiện tại còn hạn chế.

Ngoài sự khác biệt liên quan đến các xét nghiệm SDF khác nhau và thiếu các giá trị bình thường được chuẩn hóa, hiện tại không thể xác định SDF của cùng một tinh trùng được sử dụng cho ICSI. Mặc dù thử nghiệm cùng một mẫu được sử dụng để thụ tinh có thể cung cấp mức độ phân mảnh DNA gần đúng nhất, nhưng nó không phản ánh mức độ tổn thương DNA mà tinh trùng đã tích lũy. Các biện pháp không xâm lấn để đánh giá tổn thương DNA của tinh trùng, cũng như chất lượng noãn và phôi, sẽ giúp tăng sự lựa chọn giao tử/phôi và cải thiện tỷ lệ thành công của hỗ trợ sinh sản<sup>[6]</sup>.

Các phân tích về tương quan giữa kết cục hỗ trợ sinh sản và mức SDF giúp đánh giá liệu có phải SDF là yếu tố duy nhất ảnh hưởng đến kết cục không. Rõ ràng, SDF chỉ là một yếu tố có thể ảnh hưởng đến kết cục. Các nghiên cứu tập trung vào nhóm nam có sự phân mảnh DNA tinh trùng cao sẽ là cần thiết để giải quyết vấn đề này.<sup>[8]</sup>

## KẾT LUẬN

Nhìn chung, các bằng chứng hiện tại đang nghiêng về ủng hộ giả thuyết rằng noãn chất lượng hơn có khả năng sửa chữa DNA tốt hơn, do đó cho phép chúng bù đắp các tổn thương DNA của tinh trùng. Điều này dẫn đến việc tạo ra phôi chất lượng cao hơn và phát triển bình thường hơn. Tuy nhiên, cơ chế chính xác đằng sau những kết quả này vẫn đang được tìm hiểu. Ngoài ra, vẫn chưa biết mức độ tối đa của tổn thương DNA tinh trùng là bao nhiêu để noãn có thể sửa chữa

những tổn thương đó. Cần có bằng chứng chất lượng hơn trước khi đưa vào thực hành lâm sàng cho các cặp vợ chồng có mức độ phân mảnh DNA tinh trùng cao và tuổi mẹ cao. Hiện tại vẫn chưa rõ có nên thực hiện các phương pháp để giảm sự phân mảnh DNA của tinh trùng hay không hay khuyến khích sử dụng noãn hiến cho những cặp vợ chồng mà trước đó đã điều trị IVF/ICSI thất bại. Nghiên cứu sâu hơn nhằm mục đích cung cấp hướng dẫn cho các tình huống lâm sàng này, từ đó cho phép tư vấn bệnh nhân chi tiết hơn về khả năng thành công của từng chiến lược khác nhau để giảm thiểu sự phân mảnh DNA tinh trùng, giúp tối ưu hóa kết cục hỗ trợ sinh sản.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Marinaro JA. "Sperm DNA Fragmentation & Its Interaction with Female Factors." *Fertil Steril* [Internet]. 2023 Jun 7 [cited 2023 Jun 14]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028223005903>
2. Simon L, Proutski I, Stevenson M, Jennings D, McManus J, Lutton D, et al. Sperm DNA damage has a negative association with live - birth rates after IVF. *Reprod Biomed Online*. 2013 Jan;26(1):68-78.
3. Esbert M, Pacheco A, Vidal F, Florensa M, Riqueros M, Ballesteros A, et al. Impact of sperm DNA fragmentation on the outcome of IVF with own or donated oocytes. *Reprod Biomed Online*. 2011 Dec;23(6):704-10.
4. Hervás I, Pacheco A, Gil Julia M, Rivera - Egea R, Navarro - Gomezlechón A, Garrido N. Sperm deoxyribonucleic acid fragmentation (by terminal deoxynucleotidyl transferase biotin dUTP nick end labeling assay) does not impair reproductive success measured as cumulative live birth rates per donor metaphase II oocyte used. *Fertil Steril*. 2022 Jul;118(1):79-89.
5. Setti AS, Braga DP de AF, Provenza RR, Iaconelli A, Borges E. Oocyte ability to repair sperm DNA fragmentation: the impact of maternal age on intracytoplasmic sperm injection outcomes. *Fertil Steril*. 2021 Jul;116(1):123-9.
6. Musson R, Gaşior Ł, Bisogno S, Ptak GE. DNA damage in preimplantation embryos and gametes: specification, clinical relevance and repair strategies. *Hum Reprod Update*. 2022 May 2;28(3):376-99.
7. Antonouli S, Papatheodorou A, Panagiotidis Y, Petousis S, Prapas N, Nottola SA, et al. The impact of sperm DNA fragmentation on ICSI outcome in cases of donated oocytes. *Arch Gynecol Obstet*. 2019 Jul;300(1):207-15.
8. Horta F, Catt S, Ramachandran P, Vollenhoven B, Temple - Smith P. Female ageing affects the DNA repair capacity of oocytes in IVF using a controlled model of sperm DNA damage in mice. *Hum Reprod Oxf Engl*. 2020 Mar 27;35(3):529-44.
9. Khalafalla K, Majzoub A, Elbardisi H, Bhatella A, Chaudhari A, Agarwal A, et al. The effect of sperm DNA fragmentation on intracytoplasmic sperm injection outcome. *Andrologia*. 2021 Nov;53(10):e14180.
10. Ten J, Guerrero J, Linares Á, Rodríguez - Arnedo A, Morales R, Lledó B, et al. Sperm DNA fragmentation on the day of fertilisation is not associated with assisted reproductive technique outcome independently of gamete quality. *Hum Fertil Camb Engl*. 2022 Oct;25(4):706-15.