

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ QUỐC PHÒNG

HỌC VIỆN QUÂN Y

PHẠM VĂN QUYẾT

NGHIÊN CỨU MỘT SỐ BIẾN THỂ GEN *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*
VÀ *TEX14* Ở NGƯỜI BỆNH VÔ TINH VÀ THIỂU TINH NẶNG
CHƯA RÕ NGUYÊN NHÂN

Ngành: Khoa học y sinh

Mã số: 9710101

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2026

CÔNG TRÌNH ĐƯỢC HOÀN THÀNH TẠI HỌC VIỆN QUÂN Y

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS, TS Nguyễn Thùy Dương
2. PGS, TS Trịnh Thế Sơn

Phản biện 1: PGS, TS Lê Hoàng

Phản biện 2: PGS, TS Nguyễn Thị Xuân

Phản biện 3: PGS, TS Trần Văn Khoa

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng chấm luận án cấp trường
vào hồi: giờ ngày tháng năm

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Quốc gia
2. Thư viện Học viện Quân y

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ
KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU CỦA ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Phạm Văn Quyết, Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Duy Bắc, Vũ Thị Hoa, Lê Thị Thu Hiền, Đinh Hữu Việt, Hà Ngọc Mạnh, Trịnh Thế Sơn** (2025). Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng ở bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 551:302-308.

2. **Phạm Văn Quyết, Trịnh Thế Sơn, Nguyễn Duy Bắc, Lê Thị Thu Hiền, Đinh Hữu Việt, Hà Ngọc Mạnh, Trần Hữu Định, Nguyễn Thùy Dương** (2025). Nghiên cứu mối liên quan của đa hình gen *FSHB* rs10835638 với bệnh vô sinh nam ở Việt Nam, *Tạp chí Y học Việt Nam*, 551:351-357.

3. **Phạm Văn Quyết, Nguyễn Thùy Dương, Nguyễn Duy Bắc, Lê Thị Thu Hiền, Đinh Hữu Việt, Hà Ngọc Mạnh, Vũ Thị Hoa, Lang Phallin, Men Borall, Soeng Piseth, Trịnh Thế Sơn** (2025). Nghiên cứu mối liên quan giữa biến thể gen *FSHR* rs6166 với đặc điểm tinh dịch đồ ở nam giới vô sinh tại Việt Nam, *Tạp chí Y Dược học Quân sự*, 50(9):25-34.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Trên thế giới, tỷ lệ vô sinh nam đang có xu hướng gia tăng tại nhiều vùng lãnh thổ. Đáng chú ý là những công bố cảnh báo về tình trạng suy giảm số lượng tinh trùng của nam giới ngày càng rõ ràng, gây nhiều khó khăn trong điều trị vô sinh, đặc biệt là nhóm vô tinh và thiếu tinh nặng.

FSH (Follicular Stimulating Hormon) đã được chứng minh là có hiệu quả trong việc kích thích quá trình sinh tinh do giảm gonadotropin. Tuy nhiên, hiệu quả của phương pháp này ở những bệnh nhân vô sinh vô căn có sự khác biệt khá lớn, từ có đáp ứng đến không đáp ứng hoàn toàn. Một số nghiên cứu trên thế giới đã chỉ ra biến thể của gen *FSHB*, *FSHR* ảnh hưởng tới hiệu quả đó.

Họ gen *TEX* (Testis Express) bao gồm các gen biểu đặc hiệu tại mô tinh hoàn, chỉ có 3 gen được xếp loại vào nhóm có mức độ liên quan cao với tình trạng vô sinh nam gồm *TEX11*, *TEX14* và *TEX15*. Trong đó, gen *TEX11* nằm trên nhiễm sắc thể X, nên các biến thể dễ được biểu hiện thành kiểu hình hơn so với gen *TEX15*, mặc dù cả 2 gen này đều có vai trò trong quá trình tiếp hợp nhiễm sắc thể. Do đó, để khảo sát liên quan tới vô sinh nam, thì *TEX11* và *TEX14* là những đại diện đáng được quan tâm.

Các gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11* và *TEX14* đều là các yếu tố di truyền có nhiều khả năng liên quan đến vô sinh nam. Tuy nhiên tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu cụ thể nào về 4 gen này trong mối quan hệ với tình trạng vô tinh, thiếu tinh nặng. Chính vì vậy, chúng tôi thực hiện đề tài **“Nghiên cứu một số biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11* và *TEX14* ở người bệnh vô tinh và thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân”** với các mục tiêu như sau:

1. *Xác định một số biến thể *FSHB*, *FSHR*, *TEX11* và *TEX14* ở người bệnh vô tinh và thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân.*

2. *Đánh giá mối liên quan giữa một số biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11* và *TEX14* với các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở người bệnh vô tinh và thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân.*

ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

Xác định được tần số kiểu gen, tần số alen của các biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166, *TEX11* rs4844247 và *TEX14* rs79813370 trên 210 bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân.

Biến thể *FSHB* rs10835638 có liên quan đến tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng ($n=210$) và vô sinh do thiếu tinh nặng ($n=170$); kiểu gen GT có thể là nguy cơ làm giảm khả năng tiến tới nhanh của tinh trùng. Biến thể *FSHR* rs6166 không có mối liên quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng; kiểu gen AA có nguy cơ làm giảm khả năng di động của tinh trùng so với kiểu gen GG và tăng nồng độ testosterone so với kiểu gen có alen G ở nhóm thiếu tinh nặng. Biến thể *TEX11* rs4844247, *TEX14* rs79813370 đều không có mối liên quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng.

CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 128 trang (không kể tài liệu tham khảo và phụ lục), 4 chương, 36 bảng, 28 hình; 139 tài liệu tham khảo (07 tài liệu tiếng Việt và 132 tài liệu tiếng Anh). Đặt vấn đề: 02 trang; tổng quan tài liệu: 32 trang; đối tượng và phương pháp nghiên cứu: 24 trang; kết quả nghiên cứu: 39 trang; bàn luận: 28 trang; kết luận: 02 trang; kiến nghị: 01 trang.

Chương 1. TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Quá trình sinh tinh

1.1.3. Các giai đoạn của tế bào dòng tinh

Quá trình sinh tinh diễn ra ở trong lòng ống sinh tinh của tinh hoàn thông qua quá trình nguyên phân để gia tăng số lượng và giảm phân để tạo bộ nhiễm sắc thể đơn bội. Gồm các giai đoạn: tinh nguyên bào, giảm phân và giai đoạn tinh tử.

Trong đó, phức hợp tiếp hợp (Synaptonemal Complex- SC) có các tiêu điểm tái tổ hợp (Recombination Foci-NF) xuất hiện trên nhiễm sắc thể có vai trò chủ đạo điều phối các hoạt động tiếp hợp và tái tổ hợp của phân bào giảm nhiễm. Khi SC hoặc riêng NF bị lỗi ở các mức độ khác nhau, có thể dẫn tới ngừng sinh tinh hoặc giảm số lượng tinh trùng hoặc các bất thường về chất lượng tinh trùng.

Các tế bào trong giai đoạn này không phân cắt hoàn toàn để tạo thành các tế bào riêng biệt, mà có sự liên hệ với nhau qua cầu nối gian bào, tới khi tinh tử biệt hóa thành tinh trùng và tách khỏi thành ống sinh tinh để đi vào lòng ống. Các nghiên cứu đã chứng minh cầu nối gian bào đóng vai trò thiết yếu để hoàn thành quá trình giảm phân.

1.1.4. Vai trò của nội tiết tố sinh sản đối với quá trình sinh tinh

Nồng độ FSH trong giới hạn bình thường không phải là yếu tố tiên lượng chính xác quá trình sinh tinh, kể cả trường hợp vô tinh không do tắc cũng có thể có nồng độ FSH bình thường.

Tại tinh hoàn FSH gắn vào các thụ thể trên bề mặt tế bào Sertoli, kích hoạt tế bào Sertoli. Đồng thời, FSH hoàn thiện về chức năng cho tế bào Sertoli để hỗ trợ các tế bào dòng tinh trong quá trình sản xuất tinh trùng. Khi có sự bất thường của phối tử hoặc thụ cảm của FSH có thể sẽ làm rối loạn quá trình sinh tinh, dẫn tới giảm số lượng tinh trùng bao gồm thiếu tinh (*oligospermia*) hoặc vô tinh (*azoospermia*).

LH kích thích tế bào Leydig sản xuất testosterone, nồng độ LH quá thấp hoặc cao gây ra tình trạng suy giảm sinh tinh. testosterone kích thích sản sinh tinh trùng thông qua trung gian tế bào Sertoli và có vai trò trọng yếu trong quá trình biệt hóa từ tinh tử tròn tới tinh trùng.

Nồng độ prolactin tăng cao làm giảm LH và testosterone, dẫn tới suy giảm sinh tinh. Nồng độ estradiol tăng cao dẫn tới ức chế quá trình sản sinh testosterone và gây rối loạn quá trình sinh tinh.

Hệ thống hoạt động các nội tiết tố liên quan với nhau phức tạp và khi mất cân bằng nội tiết tố hoặc có sự bất thường của thụ cảm thể có thể gây rối loạn sinh tinh, làm suy giảm số lượng tinh trùng.

1.2. Các nguyên nhân và yếu tố ảnh hưởng gây suy giảm sinh tinh

1.2.1. Các nguyên nhân do yếu tố di truyền

1.2.1.1. Bất thường ở mức độ tế bào

Bất thường về số lượng nhiễm sắc thể: Hội chứng Klinefelter, Hội chứng XYY, Hội chứng 45,X ...; Bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể: Mất đoạn AZF trên NST Y, Rối loạn XX, Hội chứng Prader – Willi, Chuyển đoạn Robertson...

1.2.1.2. Bất thường ở mức độ phân tử

Gen nằm trên nhiễm sắc thể thường: Suy giảm FSH đơn độc, Hội chứng Noonan, Hội chứng Laurence Moon, Bandet Biedl, Suy

giảm enzyme 5 α -Reductase...; Gen nằm trên nhiễm sắc thể X: Hội chứng Kalmann, Biến thể gen thụ thể Androgen.

1.2.2. Các nguyên nhân không do yếu tố di truyền

Các rối loạn về nội tiết tố: Tăng prolactin máu, Glucocorticoid máu cao; Các bệnh lý của tinh hoàn: Tinh hoàn lạc chỗ, tinh hoàn ẩn; Không có tinh hoàn bẩm sinh, chấn thương tinh hoàn; Viêm tinh hoàn do vi khuẩn hoặc virus; Giãn tĩnh mạch tinh...

1.2.3. Các yếu tố ảnh hưởng

Độ tuổi, chất lượng giấc ngủ, thuốc, xạ trị liệu, nhiệt độ cao, ngộ độc, nhiễm trùng, ô nhiễm môi trường, chế độ ăn uống, các bệnh toàn thân như xơ gan, suy thận, stress và gốc tự do... đều ảnh hưởng trực tiếp hoặc gián tiếp tới khả năng sinh tinh tại tinh hoàn.

1.2.4. Các loại suy giảm sinh tinh

1.2.4.1. Suy giảm về số lượng tinh trùng

1.2.4.2. Suy giảm về chất lượng tinh trùng

1.3. Vô tinh, thiếu tinh nặng

1.3.1. Khái niệm

Vô tinh là các trường hợp mẫu tinh dịch không có tinh trùng hoặc có rất ít tinh trùng sau khi ly tâm (Cryptozoospermia), còn thiếu tinh nặng là các trường hợp có mật độ tinh trùng nhỏ hơn 5 triệu/ml tinh dịch.

Vô tinh, thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân: Là các trường hợp vô tinh, thiếu tinh nặng mà thông qua thăm khám lâm sàng và kết quả của các xét nghiệm kinh điển, vẫn không phát hiện được nguyên nhân, yếu tố ảnh hưởng khả dĩ có thể giải thích được tình trạng của người bệnh.

1.4. Chẩn đoán nguyên nhân di truyền trong suy giảm sinh tinh

1.4.1. Xét nghiệm cấp độ tế bào

1.4.2. Xét nghiệm cấp độ tế bào-phân tử

1.4.3. Xét nghiệm cấp độ phân tử

1.4.3.1. PCR (Polymerase Chain Reaction)

1.4.3.2. Giải trình tự Sanger

1.4.3.3. Kỹ thuật RFLP

1.5. Vai trò của các gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* đối với quá trình sinh tinh

1.5.1. Gen *FSHB*

Gen *FSHB* mã hóa tiểu đơn vị beta của FSH, nằm tại nhiễm sắc thể số 11p13 (MIM 136530), gồm 3 exon và 2 intron.

Giống như tất cả các gen, gen *FSHB* cũng có các dạng đa hình và đột biến, chúng có tác động khác nhau đến chức năng sinh sản của nam giới, từ khó nhận biết đến vô sinh hoàn toàn. Các biến thể của gen *FSHB* có thể có biểu hiện rất đa dạng từ vô tinh đến thiếu tinh ở các mức độ khác nhau.

1.5.2. Gen *FSHR*

Gen *FSHR* của người nằm trên nhiễm sắc thể 2p21-p16 quy định kiểu hình FSHR là thụ thể liên kết với protein G. Gen *FSHR* chứa 10 exon và 9 intron.

Những biến thể của *FSHR* do đột biến, đa hình đều có thể gây ra rối loạn về chức năng sinh sản. Kết quả của sự thay đổi này dẫn tới tình trạng lâm sàng cũng chỉ từ thiếu tinh nhẹ đến thiếu tinh nặng và chưa thấy nghiên cứu nào đề cập liên quan đến vô tinh.

1.5.3. Gen *TEX11*

Gen *TEX11* (Testis Express) nằm trên vai dài của nhiễm sắc thể giới tính X gồm 31 exon. Protein TEX11 là thành phần thiết yếu của phức hợp tiếp hợp (Synaptonemal Complex - SC).

Các khiếm khuyết trong quá trình hình thành SC hoặc trong chức năng của bộ máy tái tổ hợp có thể dẫn đến ngừng giảm phân và vô sinh ở người.

1.5.4. Gen *TEX14*

Gen *TEX14* nằm trên NST 17q22, gồm 33 exon. Gen *TEX14* cần thiết để hình thành các cầu nối gian bào (intercellular bridges) tế bào sinh tinh từ thể giữa (mid body).

Các rối loạn dẫn tới giảm chức năng của gen *TEX14* ảnh hưởng tới việc hình thành cầu nối gian bào có thể dẫn đến tình trạng sinh tinh bị suy giảm trong các trường hợp vô sinh nam.

1.6. Một số nghiên cứu về liên quan giữa các biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* với tình trạng vô tinh, thiếu tinh nạng

1.6.1. Nghiên cứu trên thể giới

Bao gồm các nghiên cứu mô tả có đối chứng và nghiên cứu mô tả không có đối chứng. Đã xác định được một số đột biến và đa hình của các gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* liên quan đến vô sinh nam có suy giảm sinh tinh hoặc liên quan đến suy giảm nồng độ FSH

Biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166, *TEX11* rs4844247 được chú ý khảo sát và chưa thống nhất về liên quan với tình trạng vô sinh tại nhiều quốc gia trên thế giới.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Vô tinh, thiếu tinh, 46XY, AZF bình thường; Tiêu chuẩn loại trừ: Vô tinh do tắc, các bệnh lý, chấn thương tại tinh hoàn, rối loạn tinh dục và xuất tinh, có các bệnh lý di truyền.

Kỹ thuật phân tích gen: PCR-RFLP, WES, Sanger.

1.6.2. Nghiên cứu trong nước

TEX14 rs79813370 bắt đầu được khảo sát và chỉ ra có liên quan đến vô sinh nam nói chung tại Việt Nam với phương pháp phân tích gen PCR-RFLP.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu

- *Tiêu chuẩn chung*: Là nam giới trưởng thành và đồng ý tham gia nghiên cứu.

- *Tiêu chuẩn cho nhóm bệnh*

+ Được chẩn đoán là vô tinh hoặc thiếu tinh nạng (mật độ tinh trùng < 5 triệu/ml) không do tắc.

+ Vô sinh, chưa có con sinh học bằng phương pháp tự nhiên.

+ Có bộ nhiễm sắc thể của nam giới bình thường (46,XY), không bị bất thường nhiễm sắc thể (đột biến và đa hình) và không bị mất đoạn ở vùng AZF (azoospermia factor) trên nhiễm sắc thể Y.

- *Tiêu chuẩn cho nhóm đối chứng*: Có các chỉ số tinh dịch đồ bình thường theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế thế giới năm 2021, có ít nhất 1 con sinh học bằng phương pháp tự nhiên. Không có tiền sử điều trị bằng các phương pháp hỗ trợ sinh sản (HTSS).

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ đối tượng nghiên cứu

- Đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng tới nội tiết tố sinh sản, các thuốc dạng uống, tiêm, truyền để điều trị bệnh.
- Các trường hợp có tình hoàn lạc chỗ, giãn tĩnh mạch thừng tinh, đã từng bị quai bị, các chấn thương tinh hoàn, ung thư tinh hoàn.
- Vô tinh hoặc thiếu tinh nặng do các yếu tố gây tắc nghẽn trong lưu thông tinh dịch.
- Các trường hợp rối loạn xuất tinh, xuất tinh ngược dòng, rối loạn cương, đang có các bệnh lý cấp tính tại vùng bẹn búi, sinh dục.
- Các đối tượng có các bệnh lý truyền nhiễm, bệnh lây truyền qua đường tình dục, HIV/AIDS, các bệnh lý di truyền.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có đối chứng so sánh.

2.2.2. Các chỉ tiêu nghiên cứu

- * Đặc điểm nhân khẩu học, lâm sàng, cận lâm sàng
- Tình trạng vô sinh, thời gian vô sinh, tiền sử điều trị bằng các phương pháp HTSS, số con sinh học, phương pháp có con.
- Tuổi, chiều cao, cân nặng. Thói quen hút thuốc, uống rượu.
- Các chỉ số tinh dịch đồ: Thể tích, pH tinh dịch; mật độ, tổng số, khả năng di động, tỷ lệ sống, hình thái tinh trùng.
- Nội tiết tố sinh sản: FSH, LH, testosterone, prolactine, estradiol.
- Kích thước tinh hoàn: Thể tích bên phải, thể tích bên trái, tổng thể tích hai bên.

* Đặc điểm di truyền của các biến thể gen *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166, *TEX11* rs4844247, *TEX14* rs79813370: Kiểu gen/alên và tần số các kiểu gen và alên của các biến thể

2.2.3. Cỡ mẫu

Công thức tính cỡ mẫu: Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng công thức tính cỡ mẫu chưa biết trước quy mô tổng thể về đối tượng nghiên cứu của tác giả Yamane Taro xây dựng năm 1967.

$$n = Z^2 \frac{p(1-p)}{\epsilon^2}$$

Theo các kết quả nghiên cứu của Wu Q. (2017): Biến thể của *F5HR* rs6166, tỷ lệ biến thể alen A là 0,684; Biến thể của *F5HB* rs10835638, tỷ lệ biến thể alen T là 0,078.

Trong nghiên cứu của Zhang (2015) về *TEX11* rs4844247, tỷ lệ biến thể alen T là 0,193.

Trong nghiên cứu của Trần Hữu Định về *TEX14* rs79813370 có tỷ lệ alen T là 0,1044.

Chúng tôi đã lựa chọn giá trị p thấp nhất, $p = 0,078$. Lựa chọn ϵ ở mức là 0,05. Thay thế vào công thức tính cỡ mẫu được $n = 111$. Như vậy cỡ mẫu tối thiểu của mỗi nhóm nghiên cứu là 111 đối tượng.

Trong phạm vi đề tài thực hiện, số lượng các đối tượng đã được lựa chọn để tiến hành nghiên cứu gồm 210 cho nhóm bệnh (170 bệnh nhân thiếu tinh năng, 40 bệnh nhân vô tinh) và 200 cho nhóm chứng.

2.2.4. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

- Địa điểm nghiên cứu được tiến hành tại:

+ Thu thập mẫu nghiên cứu: Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội

- Học viện Quân y; Bệnh viện Chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Hà Nội; Bệnh viện Chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Việt Bỉ.

+ Thực hiện phân tích kiểu gen tại Viện Sinh học thuộc Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

- Thời gian thực hiện: từ tháng 01/2023 đến tháng 5/2025.

2.2.5. Phiếu thăm khám, dụng cụ, phương tiện và hóa chất sử dụng trong nghiên cứu

Phiếu thăm khám: Được xây dựng cho riêng nghiên cứu này và được sử dụng trong quá trình các bác sĩ của Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội thăm khám các trường hợp tham gia nghiên cứu, nhưng chưa làm hồ sơ bệnh án điều trị tại Viện.

Dụng cụ, phương tiện: Sử dụng các dụng cụ, phương tiện cho xét nghiệm di truyền thuộc Viện Sinh học, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2.2.6. Quy trình thực hiện nghiên cứu

2.2.6.1. Quy trình thăm khám để lựa chọn đối tượng nghiên cứu

Đối tượng để lựa chọn là các trường hợp nam giới đến để kiểm tra chức năng sinh sản hoặc mong có thêm con đối với nhóm chứng, và mong con đối với nhóm bệnh tại các cơ sở khám chữa bệnh.

Các đối tượng được lựa chọn cả hồi cứu và tiền cứu, trong đó nhóm bệnh nhân thiếu tinh nặng và nhóm chứng được thu thập từ năm 2022. Tất cả đều được thăm khám, xét nghiệm và kết luận về sức khỏe sinh sản theo một quy trình chung (*chi phí do các đối tượng tự chi trả theo mục đích khám chữa bệnh*).

Kết luận tình trạng sức khỏe sinh sản (*Sau khi đã loại trừ các đối tượng không phù hợp theo tiêu chuẩn của nghiên cứu*):

- Đối chứng: các đối tượng có tinh dịch đồ bình thường theo tiêu chuẩn của Tổ chức Y tế Thế giới năm 2021.

- Bệnh nhân vô tinh chưa rõ nguyên nhân:

- + Kết quả microTESE không tìm thấy tinh trùng.

- + Tinh dịch không có tinh trùng hoặc có rất ít sau khi ly tâm, có nồng độ FSH $\geq 1,5$ IU/L, pH tinh dịch $\geq 7,2$ và thể tích tinh dịch $\geq 1,4$ ml, tinh dịch ly giải bình thường. Khám thấy ống dẫn tinh 2 bên, không phát hiện các bất thường ở mào tinh, mào tinh mềm sau xuất tinh.

- Bệnh nhân thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân:

- + Mật độ tinh trùng sau ít nhất 2 lần xét nghiệm (mỗi lần cách nhau khoảng 3 tháng) đều < 5 triệu/ml.

- + Nồng độ FSH có thể tăng hoặc bình thường ($\geq 1,5$ IU/L), pH tinh dịch $\geq 7,2$ và thể tích tinh dịch $\geq 1,4$ ml, tinh dịch ly giải bình thường. Khám thấy ống dẫn tinh 2 bên, không phát hiện các bất thường ở mào tinh, mào tinh mềm sau xuất tinh.

2.2.6.2. Thu thập dữ liệu về đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

2.2.6.3. Thu thập mẫu máu

Sau khi đã có xác nhận đồng ý tham gia nghiên cứu của các đối tượng, tiến hành thu thập mẫu máu để phân tích di truyền trong nghiên cứu (*các đối tượng được xét nghiệm miễn phí*).

2.2.6.4. Tách chiết và xác định nồng độ DNA tổng số

2.2.6.5. Nhân đoạn gen chứa biến thể bằng phương pháp PCR

2.2.6.6. Xác định các biến thể gen bằng phương pháp RFLP

Sản phẩm PCR của mỗi đoạn gen đạt yêu cầu sẽ được cho thêm enzyme cắt RFLP tương ứng và buffer đệm đi kèm, nước khử Ion rồi đem đi ủ ở nhiệt độ phù hợp từ 37°C đến 65°C trong vòng 4 tiếng để phân cắt mạch DNA tại vị trí nucleotid biến thể cần nghiên cứu.

Sau khi ủ trong vòng 4 tiếng để hoàn thành các phản ứng, tiến hành lấy các sản phẩm PCR-RFLP để điện di trên bản gel Agarose 3% đối với biến thể *FSHB*, *FSHR*, *TEX14*, và 3,5% đối với biến thể *TEX11*.

Tiếp đó, đặt bản gel sau khi đã được nhuộm huỳnh quang vào máy soi gel và chụp ảnh tự động. Thông qua số lượng các băng sáng điện di và kích thước tương ứng của các đoạn DNA tại vị trí các băng sáng điện di để xác định kiểu gen của mẫu nghiên cứu.

Để xác nhận kết quả kiểu gen của phương pháp PCR-RFLP, 5% mẫu được chọn ngẫu nhiên để phân tích bằng phương pháp Sanger.

2.2.8. Xử lý số liệu

Số liệu trong nghiên cứu được xử lý bằng phần mềm SPSS 26.0. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.3. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu

Thông qua Hội đồng Đạo đức của Học viện Quân y, Chứng nhận chấp thuận đề cương nghiên cứu số 13/2022/CNChT-HĐĐĐ ngày 30/12/2022.

Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm nhân khẩu học, tình dịch đồ, nội tiết tố sinh sản và kích thước tinh hoàn

3.1.1. Đặc điểm nhân khẩu học

Quần thể thu thập trong nghiên cứu gồm 210 bệnh nhân (40 vô tinh, 170 thiếu tinh nặng) và 200 đối chứng.

Không có sự khác biệt về tuổi trung bình giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với $p = 0,066$. Nhóm tuổi < 40 và ≥ 40 tuổi cũng không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng với $p = 0,158$.

Không có sự khác biệt về tình trạng sử dụng thuốc lá giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$). Tuy nhiên, tỷ lệ có sử dụng rượu ở nhóm chứng cao hơn so với nhóm bệnh với $p = 0,028$.

Trong nghiên cứu này không thấy có sự khác biệt về các đặc điểm chiều cao, cân nặng, chỉ số BMI giữa nhóm bệnh và nhóm chứng ($p > 0,05$); khi phân nhóm BMI gồm thiếu cân, bình thường, thừa cân, béo phì cũng không có sự khác biệt ($p = 0,153$).

Các đối tượng trong nhóm bệnh có thời gian vô sinh từ 12 tháng đến 180 tháng, trung bình khoảng 48 tháng, 50,5% bệnh nhân đã từng điều trị bằng một hoặc nhiều phương pháp HTSS khác nhau.

3.1.2. Đặc điểm tinh dịch đồ

Các đối tượng có thời gian kiêng xuất tinh từ 2-7 ngày. Có sự khác biệt giữa nhóm chứng và phân nhóm thiếu tinh nặng về số lượng, khả năng di động và hình thái tinh trùng, với $p < 0,001$. Tuy nhiên, không có sự khác biệt đáng kể về độ pH và thể tích tinh dịch giữa hai nhóm trong nghiên cứu ($p > 0,05$).

3.1.3. Đặc điểm nội tiết tố sinh sản

Nồng độ FSH và LH trung bình của nhóm bệnh cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$). Tuy nhiên, không có sự khác biệt về nồng độ trung bình của testosterone và prolactin giữa hai nhóm nghiên cứu với giá trị p lần lượt là 0,933 và 0,391.

3.1.4. Đặc điểm kích thước tinh hoàn

So sánh thể tích tinh hoàn giữa nhóm bệnh và nhóm chứng, cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

3.2. Xác định các biến thể của gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14*

3.2.1. Biến thể rs10835638 của gen *FSHB*

Bảng 3.7. Tần số alen, tần số kiểu gen của biến thể rs10835638

	gen <i>FSHB</i>				
	Kiểu gen			Tần số alen	
	GG n (%)	GT n (%)	TT n (%)	G n (%)	T n (%)
Nhóm vô tinh (n=40)	37 (92,5)	3 (7,5)	0 (0)	77 (96,25)	3 (3,75)
Nhóm thiếu tinh nặng (n=170)	157 (92,35)	13 (7,65)	0 (0)	327 (96,18)	13 (3,82)
Nhóm bệnh (n=210)	194 (92,38)	16 (7,62)	0 (0)	404 (96,19)	16 (3,81)
Nhóm chứng (n=200)	194 (97)	6 (3)	0 (0)	394 (98,5)	6 (1,5)

Đối với riêng nhóm vô tinh (n=40) có 92,5% mang kiểu gen GG và 7,5% mang kiểu gen GT; Không có kiểu gen TT; Tỷ lệ alen G và T lần lượt là 96,25% và 3,75%. Nhóm thiếu tinh nặng (n=170) có 92,35% mang kiểu gen GG và 7,65% mang kiểu gen GT; Không có kiểu gen TT; Tỷ lệ alen G và T lần lượt là 96,18% và 3,82%.

Tổng hợp ở nhóm bệnh (vô tinh, thiếu tinh nặng) xác định được 92,4% kiểu gen đồng hợp tử GG, 7,6% kiểu gen dị hợp tử GT, tuy nhiên không có kiểu gen đồng hợp tử TT.

3.2.2.2. Biến thể rs6166 của gen FSHR

Bảng 3.8. Tần số alen, tần số kiểu gen của biến thể rs6166 gen FSHR

	Kiểu gen			Tần số alen	
	GG n (%)	GA n (%)	AA n (%)	G n (%)	A n (%)
Nhóm vô tình (n=40)	7 (17,5)	17 (42,5)	16 (40)	31 (38,75)	49 (61,25)
Nhóm thiếu tinh nặng (n=170)	18 (10,59)	72 (42,35)	80 (47,06)	108 (31,76)	232 (68,24)
Nhóm bệnh (n=210)	25 (11,9)	89 (42,38)	96 (45,71)	139 (33,1)	281 (66,9)
Nhóm chứng (n=200)	23 (11,5)	88 (44)	89 (44,5)	134 (33,5)	266 (66,5)

Nhóm vô tình (n=40) có tỷ lệ các kiểu gen GG, GA và AA lần lượt là 17,5%, 42,5% và 40%; Tỷ lệ alen G và A lần lượt là 38,75% và 61,25%. Nhóm thiếu tinh nặng (n=170) có tỷ lệ các kiểu gen GG, GA và AA lần lượt là 10,59%, 42,35% và 47,06%; Tỷ lệ alen G và A lần lượt là 31,768% và 68,24%.

Ở cả nhóm bệnh (vô tình, thiếu tinh nặng) đã xác định được 25/210 (11,91%) cá thể mang kiểu gen GG, 89/210 (42,38%) cá thể mang kiểu gen GA, 96/210 (45,71%) cá thể mang kiểu gen AA.

3.2.2.3. Biến thể rs4844247 của gen TEX11

Đối với riêng nhóm vô tình (n=40) có 82,5% mang alen C và 17,5% mang alen T. Nhóm thiếu tinh nặng (n=170) có 87,06% mang alen C và 12,94% mang alen T.

Tổng hợp ở nhóm bệnh (vô tình, thiếu tinh nặng) đã xác định được 86,19% alen C, 13,81% alen T.

3.2.2.4. Biến thể rs79813370 của gen TEX14

Riêng nhóm vô tình (n=40) có 77,5% kiểu gen GG và 22,5% kiểu gen GT; Không có kiểu gen TT; Tỷ lệ alen G và T lần lượt là 88,75% và 11,25%. Nhóm thiếu tinh nặng (n=170) có tỷ lệ các kiểu gen GG, GT và TT lần lượt là 84,12%, 14,71% và 1,18%; Tỷ lệ alen G và T lần lượt là 91,47% và 8,53%.

Tổng cộng ở nhóm bệnh (vô tình, thiếu tinh nặng) đã xác định được 82,86% kiểu gen đồng hợp tử GG, 16,19% kiểu gen dị hợp tử GT, 0,95% kiểu gen đồng hợp tử TT.

3.3. Khảo sát mối liên quan giữa biến thể của các gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.3.1. Đánh giá đặc điểm di truyền của nhóm bệnh và nhóm chứng trong mối tương quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nạng

3.3.1.1. Biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166

* Nhóm vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nạng

Bảng 3.11.1. Mối liên quan giữa biến thể gen *FSHB*, *FSHR* với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nạng

Gen/SNP	Mô hình	Nhóm chứng (n = 200)	Nhóm bệnh (n = 210)	OR	95% CI	Giá trị p	
						χ^2	OR
<i>FSHB</i> / rs10835638	Cộng gộp						
	GG	194 (97%)	194 (92,38%)	1,000		0,038	0,045
	GT	6 (3%)	16 (7,62%)	2,619	1,043-7,551		
	Alen						
	G	394 (98,5%)	404 (96,19%)	1,000		0,041	0,048
	T	6 (1,5%)	16 (3,81%)	2,556	1,030-7,302		
<i>FSHR</i> / rs6166	Cộng gộp						
	GG	23 (11,50%)	25 (11,90%)	1,000		0,946	0,825
	GA	88 (44,00%)	89 (42,38%)	0,93	0,491-1,762		
	AA	89 (44,50%)	96 (45,71%)	0,992	0,526-1,874		
	Lặn						
	GG+GA	111 (55,50%)	114 (54,3%)	1,000		0,805	0,805
	AA	89 (44,50%)	96 (45,7%)	1,05	0,712-1,55		
	Trội						
	GG	23 (11,50%)	25 (11,9%)	1,000		0,899	0,899
	GA+AA	177 (88,50%)	185 (88,1%)	0,962	0,526-1,757		
	Alen						
	G	134 (33,50%)	139 (33,1%)	1,000		0,902	0,902
	A	266 (66,50%)	281 (66,9%)	1,018	0,762-1,362		

Đối với biến thể gen *FSHB* rs10835638, có sự khác biệt giữa hai nhóm, cụ thể tần số kiểu gen GT và alen T ở nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p(\chi^2)$ lần lượt là 0,038 và 0,041. Đồng thời kiểu gen GT và alen T đều có mối liên quan với tình trạng vô sinh, giá trị $p(OR)$ lần lượt là 0,045 và 0,048.

Phân tích so sánh đối với biến thể *FSHR* rs6166, cho thấy ở mô hình cộng gộp, lặn, trội và alen, thì các kiểu gen và alen đều không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

* Nhóm vô sinh do thiếu tinh năng

Bảng 3.11.2. Mối liên quan giữa biến thể gen *FSHB*, *FSHR* với tình trạng vô sinh do thiếu tinh năng

Gen/SNP	Mô hình	Nhóm chứng (n = 200)	Nhóm thiếu tinh năng (n = 170)	OR	95% CI	Giá trị p χ^2	OR
<i>FSHB</i> / rs10835638	Cộng gộp						
	GG	194 (97%)	157 (92,35%)	1,000		0,044	0,051
	GT	6 (3%)	13 (7,65%)	2,677	0,995-7,205		
	Alen						
	G	394 (98,5%)	327 (96,18%)	1,000		0,046	0,055
	T	6 (1,5%)	13 (3,82%)	2,611	0,981-6,945		
<i>FSHR</i> / rs6166	Cộng gộp						
	GG	23 (11,5%)	18 (10,59%)	1,000		0,879	0,900
	GA	88 (44%)	72 (42,35%)	1,045	0,524-2,086		
	AA	89 (44,5%)	80 (47,06%)	1,149	0,578-2,282		
	Lặn						
	GG+GA	111 (55,5%)	90 (52,94%)	1,000		0,622	0,622
	AA	89 (44,5%)	80 (47,06%)	1,109	0,735-1,671		
	Trội						
	GG	23 (11,5%)	18 (10,59%)	1,000		0,781	0,781
	GA+AA	177 (88,5%)	152 (89,41%)	0,911	0,474-1,752		
	Alen						
	G	134 (33,5%)	108 (31,76%)	1,000		0,616	0,616
	A	266 (66,5%)	232 (68,24%)	1,082	0,795-1,473		

Đối với biến thể gen *FSHB* rs10835638, có sự khác biệt giữa hai nhóm, cụ thể tần số kiểu gen GT và alen T ở nhóm vô sinh do thiếu tinh năng cao hơn so với nhóm chứng có ý nghĩa thống kê với $p(\chi^2)$ lần lượt là 0,044 và 0,046. Tuy nhiên, kiểu gen GT và alen T đều chưa có liên quan với tình trạng vô sinh do thiếu tinh năng, $p(OR) > 0,05$.

Với biến thể *FSHR* rs6166 không có sự khác biệt về tần số các kiểu gen và alen giữa nhóm vô sinh do thiếu tinh năng và nhóm chứng với $p(\chi^2) > 0,05$.

* Nhóm vô tinh

Phân tích riêng ở nhóm vô tinh so với nhóm chứng. Biến thể *FSHB* rs10835638 và *FSHR* rs6166 đều không có sự khác biệt về tần số kiểu gen và alen giữa nhóm chứng và nhóm vô tinh với $p(\chi^2) > 0,05$.

3.3.1.2. Biến thể *TEX11* rs4844247, *TEX14* rs79813370

Hai biến thể này đều không có sự khác biệt về tần số kiểu gen và alen giữa nhóm chứng so với nhóm vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng/vô sinh do thiếu tinh nặng/vô tinh, với $p(\chi^2) > 0,05$.

3.3.2. Mô hình hồi quy logistic đa biến giữa các biến thể gen, các đặc điểm lâm sàng với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng

Sử dụng phép hồi quy Bilinear logistic, trong đó có các đặc điểm lâm sàng có nguy cơ bao gồm độ tuổi, BMI ($p < 0,2$); thói quen sử dụng rượu ($p < 0,05$) và các biến thể trong nghiên cứu.

Bảng 3.13. Phân tích hồi quy logistic đa biến liên quan giữa biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* và một số đặc điểm lâm sàng với tình trạng vô sinh nam

Đặc điểm	OR	95% CI	Giá trị p
Tuổi ≥ 40	0,617	0,358-1,065	0,083
Có uống rượu	0,603	0,354-1,025	0,062
BMI thiếu cân	0,405	0,062-2,633	0,344
BMI thừa cân	0,694	0,435-1,106	0,125
BMI béo phì	0,688	0,409-1,158	0,159
<i>FSHB</i> rs10835638 GT	3,087	1,132-8,416	0,028
<i>FSHR</i> rs6166 GA	0,866	0,449-1,672	0,669
<i>FSHR</i> rs6166 AA	0,930	0,487-1,778	0,827
<i>TEX11</i> rs4844247 T	0,974	0,539-1,760	0,930
<i>TEX14</i> rs79813370 GT	0,824	0,482-1,408	0,478
<i>TEX14</i> rs79813370 TT	0,860	0,118-6,285	0,882

Bảng 3.14. Phân tích hồi quy logistic đa biến liên quan giữa biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* và một số đặc điểm lâm sàng với tình trạng vô sinh do thiếu tinh nặng

Đặc điểm	OR	95% CI	Giá trị p
Tuổi ≥ 40	0,682	0,386-1,204	0,187
Có uống rượu	0,621	0,355-1,084	0,094
BMI thiếu cân	0,286	0,029-2,837	0,285
BMI thừa cân	0,563	0,343-0,923	0,023
BMI béo phì	0,610	0,353-1,053	0,076
<i>FSHB</i> rs10835638 GT	3,103	1,099-8,757	0,032
<i>FSHR</i> rs6166 GA	1,010	0,495-2,062	0,978
<i>FSHR</i> rs6166 AA	1,097	0,542-2,220	0,796
<i>TEX11</i> rs4844247 T	0,949	0,502-1,793	0,872
<i>TEX14</i> rs79813370 GT	0,714	0,397-1,284	0,261
<i>TEX14</i> rs79813370 TT	1,031	0,141-7,551	0,976

Kết quả phân tích cho thấy kiểu gen *FSHB* rs10835638 GT có liên quan đến tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng với $OR=3,087$; $p=0,028$; đồng thời, có liên quan đến tình trạng vô sinh do thiếu tinh nặng với $OR=3,103$; $p=0,032$.

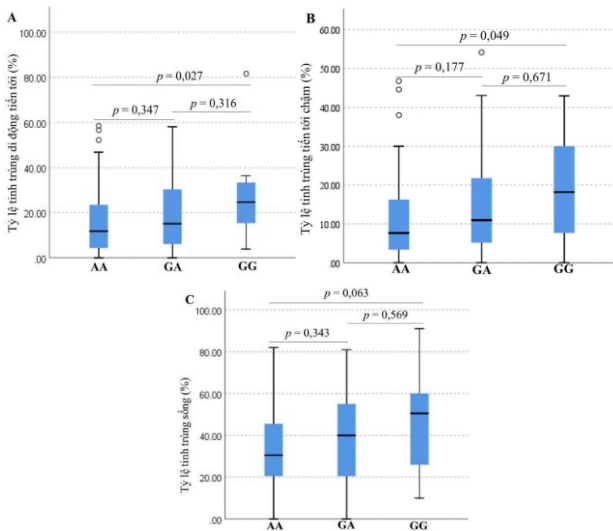
3.3.3. Đánh giá mối liên quan giữa đặc điểm di truyền với các chỉ số tinh dịch đồ, nội tiết tố sinh sản và thể tích tinh hoàn ở nhóm bệnh

3.3.3.1. Mối liên quan với các đặc điểm tinh dịch đồ ở nhóm bệnh

* Biến thể *FSHB* rs10835638

Có sự khác biệt về mật độ tinh trùng giữa các kiểu gen, cụ thể kiểu gen GT có mật độ tinh trùng thấp hơn so với kiểu GG (median= $1,64 \times 10^6/\text{ml}$ so với median= $3,29 \times 10^6/\text{ml}$), tuy nhiên sự khác biệt chưa đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê ($p=0,12$). Trong khi đó về khả năng di động, kiểu gen *FSHB* rs10835638 GT liên quan tới giảm tỷ lệ tinh trùng tiến tới nhanh, với $p=0,024$.

* Biến thể *FSHR* rs6166



Hình 3.11. Mối liên quan giữa biến thể rs6166 gen *FSHR* với các chỉ số tinh dịch đồ ở nhóm thiếu tinh nặng.

Chú thích: A: Tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới;

B: Tỷ lệ tinh trùng tiến tới chậm; C: Tỷ lệ tinh trùng sống.

Kết quả phân tích so sánh các cặp gen ở nhóm thiếu tinh năng, cho thấy kiểu gen AA liên quan với tình trạng giảm khả năng di động của tinh trùng có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen GG, cụ thể giảm tỷ lệ tiến tới với $p=0,027$ và giảm tỷ lệ tiến tới chậm với $p=0,049$.

* Biến thể *TEX11* rs4844247

Ở nhóm thiếu tinh năng không có sự khác biệt về các đặc điểm của tinh dịch đồ giữa kiểu alen C và T ($p>0,05$).

* Biến thể *TEX14* rs79813370

Ở nhóm thiếu tinh năng không thấy có sự khác biệt về các đặc điểm của tinh dịch đồ ở các kiểu gen khác nhau của biến thể.

3.3.3.2. *Mối liên quan giữa đặc điểm di truyền và đặc điểm nội tiết tố sinh sản ở nhóm bệnh*

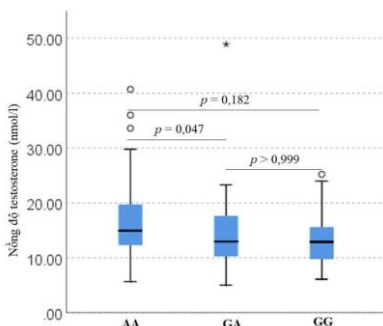
* Biến thể *FSHB* rs10835638 và *FSHR* rs6166

- Nhóm bệnh vô sinh do vô tinh, thiếu tinh năng: Không có mối liên quan giữa các kiểu gen của các biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166 với nồng độ của FSH, LH, testosterone và prolactin.

- Nhóm bệnh vô sinh do thiếu tinh năng

+ Biến thể *FSHB* rs10835638 không có mối liên quan với nồng độ của FSH, LH, testosterone và prolactin ($p>0,05$).

+ Tương tự, biến *FSHR* rs6166 cũng không có liên quan với nồng độ FSH, LH, prolactin. Tuy nhiên, có sự khác biệt về nồng độ testosterone giữa các kiểu gen GG, GA và AA.



Hình 3.12. Mối liên quan giữa biến thể rs6166 gen *FSHR* với nồng độ testosterone ở nhóm thiếu tinh năng.

Kết quả phân tích so sánh chi tiết các cặp gen ở nhóm thiếu tinh nặng, cho thấy biến thể *FSHR* rs6166 có kiểu gen GA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen AA về nồng độ testosterone, với $p=0,047$. Tức kiểu gen AA có liên quan tới tăng nồng độ testosterone so với kiểu gen GA.

- Nhóm vô tinh: Không có mối liên quan giữa các kiểu gen của các biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166 với nồng độ của FSH, LH, testosterone và prolactin ở nhóm vô tinh ($n=40$).

* Biến thể *TEX11* rs4844247, *TEX14* rs79813370: Không có liên quan giữa các biến thể với nồng độ FSH, LH, testosterone và prolactin ở nhóm bệnh ($n=210$)/thiếu tinh nặng ($n=170$)/vô tinh ($n=40$).

3.3.3.3. Mối liên quan giữa đặc điểm di truyền và đặc điểm kích thước tinh hoàn ở nhóm bệnh

Kết quả, ở nhóm bệnh ($n=210$)/thiếu tinh nặng ($n=170$)/vô tinh ($n=40$) đều không có mối liên quan giữa các biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166, *TEX11* rs4844247, *TEX14* rs79813370 với thể tích tinh hoàn của bên phải, bên trái và tổng thể tích của hai bên.

Chương 4. BÀN LUẬN

4.1. Các biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* và mối liên quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng

4.1.1. Biến thể gen *FSHB*

Đã xác định ở nhóm 210 bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng có tỷ lệ kiểu gen GG là 92,38% và kiểu gen GT là 7,62%. Trong khi đó, kiểu gen TT không thấy ở bất kỳ cá thể nào (Bảng 3.7).

Một số công bố liên quan đến biến thể *FSHB*-211G>T ở nam giới, các tác giả đều đã xác định được 3 kiểu gen GG, GT và TT trong quần thể nghiên cứu, tuy nhiên tỷ lệ kiểu gen TT thường rất thấp. Với cỡ mẫu gồm 255 bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh chưa rõ nguyên nhân ở Trung Quốc, Wu Q. (2025) đã xác định có 01 bệnh nhân mang kiểu gen TT, chiếm 0,4%. Hoặc Grigorova M. (2011) nghiên cứu trên số lượng lớn gồm 1.054 nam giới người Estonia (châu Âu) được lựa chọn ngẫu nhiên, cũng chỉ có 14 người mang kiểu gen TT, chiếm tỷ lệ 1,3%.

Một nghiên cứu về *FSHB*-211G>T đối với vô sinh nữ của Polyzos N. P. (2021). Kết quả, kiểu gen TT chỉ có trong nhóm châu Âu, chiếm 1,2% và không có trong nhóm châu Á, cụ thể là Việt Nam.

Từ kết quả trong nghiên cứu của chúng tôi và một số nghiên cứu liên quan cho thấy, có thể tần số kiểu gen *FSHB*-211TT ở người Châu Á nói chung và người Việt Nam nói riêng là rất thấp, nên chúng tôi chưa thấy trong quần thể các đối tượng tham gia nghiên cứu.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy kiểu gen *FSHB*-211GT và alen T có mối liên quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiểu tinh nặng (Bảng 3.11.1 và Bảng 3.13) và vô sinh do thiểu tinh nặng (Bảng 3.11.2 và Bảng 3.14). Mối liên quan này cũng đã được thể hiện tương tự trong báo cáo kết quả của Zanganehnejad Z. (2025) trên 120 bệnh nhân vô sinh nam có suy giảm sinh tinh và 120 đối chứng khỏe mạnh.

Trong khi đó, một số nghiên cứu lại chưa thống nhất, chẳng hạn như của Neslihan Hekim (2022) cho rằng biến thể hoang dại *FSHB*-211GG có liên quan đến tình trạng vô tinh, thiểu tinh ở nam giới tại Thổ Nhĩ Kỳ. Hoặc Wu Q. (2017) với 255 nam giới vô sinh chưa rõ nguyên nhân người Trung Quốc (gồm 166 bệnh nhân vô tinh, thiểu tinh nặng và 89 bệnh nhân thiểu tinh nhẹ hoặc trung bình), nhưng kết quả cho thấy không có mối liên quan giữa *FSHB* -211G>T với tình trạng vô sinh nói chung và vô sinh do vô tinh, thiểu tinh nặng nói riêng.

4.1.2. Biến thể gen *FSHR*

Kết quả tần xuất của các biến thể GA và AA cao hơn so với kiểu hoang dại GG. Trong một vài nghiên cứu đối với bệnh nhân có suy giảm sinh tinh, các tác giả đều đưa ra tỷ lệ các biến thể của gen *FSHR* 2039 G>A tương tự.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, không có mối liên quan giữa *FSHR* 2039 G>A với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiểu tinh nặng. Kết quả tương tự đã được thể hiện trong một số nghiên cứu ở nhiều quần thể nam giới vô sinh, như công bố của Pengo M. (2006) hoặc Ghirelli-Filho M. (2012) và gần đây, vào năm 2017 của Wu Q.

Bên cạnh đó, có công bố của Ali A. R. (2021) về liên quan đến việc làm giảm nguy cơ vô tinh không do tắc của alen A. Trong khi, Balkan M. (2010) chỉ ra mối liên quan giữa alen A với tình trạng suy

giảm sinh tinh. Hơn nữa, có một số công bố đề cập đến liên quan của alen A với ung thư tinh hoàn, còn alen G thì chưa có báo cáo nào.

Mặt khác, trên thử nghiệm lâm sàng, Simoni M. cho rằng kiểu gen AA có độ hoạt hóa đối với FSH tốt hơn, trong khi Selice R. lại đưa ra nhận định rằng kiểu gen có alen G phản ứng tốt hơn với FSH.

Do vậy, vai trò của *FSHR* 2039G>A khá không đồng nhất, có thể phụ thuộc vào đặc điểm chủng tộc, vùng địa lý. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có thể tồn tại ở dạng đồng trội giữa alen G và alen A.

4.1.3. Biến thể gen *TEX11*

Kết quả với tỷ lệ kiểu gen ở nhóm bệnh đối với alen C là 86,19%; alen T là 13,81%. Có thể thấy tần số alen T thấp hơn đáng kể so với alen C. Kết quả này tương tự như của Zhang X. (2015) khi phân tích kiểu gen ở 316 bệnh nhân vô sinh người Trung Quốc.

Khi phân tích mối quan hệ giữa với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng, cho thấy không có liên quan giữa biến thể này và tình trạng bệnh. Kết quả này của chúng tôi cũng tương tự như của Aston K. I. (2010) trên quần thể nam giới châu Âu hoặc Zhang X. (2015) ở quần thể nam giới Trung Quốc. Tuy nhiên, Kolmykov (2021) lại chỉ ra alen T có liên quan đến vô sinh nam ở quần thể người Nga.

4.1.4. Biến thể gen *TEX14*

Tần xuất của các kiểu gen trong nhóm vô tinh, thiếu tinh nặng có 82,86% GG; 16,19% GT và 0,95% TT. Kết quả tần số các kiểu gen cũng tương tự như nghiên cứu trước đây của Trần Hữu Định và cộng sự (2024) về biến thể này, tuy nhiên, tác giả đã xác định được mối liên quan giữa đa hình *TEX14* rs79813370 với vô sinh nam có suy giảm sinh tinh ở các mức độ khác nhau. Còn với nghiên cứu này, chỉ khảo sát đối với tình trạng vô tinh, thiếu tinh nặng thì chúng tôi lại không thấy sự khác biệt đáng kể nào.

4.2. Liên quan của các biến thể *FSHB*, *FSHR*, *TEX11*, *TEX14* với đặc điểm tinh dịch đồ, nội tiết tố sinh sản, kích thước tinh hoàn của nhóm bệnh

4.2.1. Biến thể gen *FSHB*

Khi phân tích liên quan của biến thể gen *FSHB* rs10835638 với các chỉ số tinh dịch đồ ở nhóm thiếu tinh nặng, đã chỉ ra có sự liên

quan của kiểu gen GT với tình trạng suy giảm khả năng di động của tinh trùng, cụ thể là khả năng di động tiến tới nhanh. Kết quả này cũng tương tự như trong nghiên cứu Zanganehnejad Z. (2025), hay như kết quả nghiên cứu của Bang A. K (2021).

Một số nghiên cứu đã chỉ ra alen T có liên quan đến suy giảm sinh tinh. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, khi khảo sát về mật độ tinh trùng ở nhóm thiếu tinh nặng thì không thấy sự khác biệt rõ ràng giữa kiểu gen GT và GG, mặc dù, qua quan sát có thể thấy cá thể mang kiểu gen GT có mật độ tinh trùng thấp hơn so với GG, nhưng chưa đạt mức có ý nghĩa thống kê với $p=0,12$. Việc thu thập mẫu tại ba cỡ sở và khoảng thời gian kiêng xuất tinh ở các bệnh nhân có sự khác nhau khá rộng, từ 2 đến 7 ngày nên có thể chưa thực sự đồng nhất về kết quả mật độ tinh trùng, gây ảnh hưởng đến kết quả đánh giá mối liên quan của kiểu gen GG và GT với đặc điểm này.

Mặc dù trong nghiên cứu của chúng tôi đã loại bỏ những bệnh nhân đang dùng các thuốc hỗ trợ sinh sản, nhưng có 50,5% trường hợp đã từng điều trị bằng một hoặc nhiều phương pháp HTSS khác nhau. Do vậy, có thể nhiều bệnh nhân đã từng sử dụng các thuốc làm thay đổi nồng độ FSH hoặc các thủ thuật can thiệp tại tinh hoàn gây ra những thay đổi về các chỉ số nội tiết. Dẫn tới không thấy sự khác biệt về nồng độ FSH giữa các cá thể mang kiểu gen GG và GT.

Mặt khác, trong một số nghiên cứu trước đây đã chỉ ra kiểu gen GT có liên quan đến giảm nồng độ FSH, thì loại trừ các đối tượng có dùng thuốc có ảnh hưởng đến nồng độ FSH trong vòng 6 tháng hoặc khảo sát ở các đối tượng thanh niên trẻ tuổi, khả năng cao là chưa có tiền sử sử dụng các biện pháp HTSS, nên giảm thiểu yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ FSH.

Một số nghiên cứu đã chỉ ra liên quan của alen T với giảm kích thước tinh hoàn. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, thì chưa thấy mối liên quan này, điều đó có thể cũng là do sự không khác biệt về nồng độ FSH giữa hai kiểu gen GG và GT.

4.2.2. Biến thể gen *FSHR*

Ở nhóm thiếu tinh nặng ($n=170$), kiểu gen AA ảnh hưởng tiêu cực đến nhiều chỉ số TĐĐ so với kiểu gen GG, như liên quan đến giảm

tỷ lệ di động tiến tới với $p=0,027$ và giảm tỷ lệ tinh trùng tiến tới chậm với $p=0,049$ (Hình 3.11).

Khi đánh giá mối liên quan của *FSHR* rs6166 với các nội tiết tố sinh sản ở nhóm thiếu tinh năng, cho thấy kiểu gen AA có liên quan đến nồng độ testosterone cao hơn so với GA; trong khi, nồng độ testosterone của kiểu gen AA cũng cao hơn kiểu gen GG, nhưng không đủ ngưỡng có ý nghĩa thống kê (Hình 3.12).

Từ kết quả vừa nêu trên, kiểu gen *FSHR* rs6166 AA có liên quan tới tăng nồng độ testosterone, trong khi không có sự khác biệt về nồng độ các nội tiết tố sinh sản khác, đặc biệt là FSH. Có thể kiểu gen AA có ảnh hưởng tới quá trình sinh tinh tại giai đoạn sau, trong đó có sự biệt hóa tinh tử để tạo cấu trúc phần đuôi tinh trùng gây ra giảm khả năng di động của tinh trùng. Giai đoạn này, chính là thời kỳ phụ thuộc nhiều vào testosterone. Do đó theo cơ chế sinh lý nội tiết, dẫn tới bệnh nhân mang kiểu gen AA có nồng độ testosterone cao hơn để ức chế bất thường trong hình thành cấu trúc đuôi tinh trùng.

Khảo sát về liên quan của biến thể với kích thước tinh hoàn thì cũng không thấy sự khác biệt giữa bệnh nhân mang kiểu gen GG, GA hay AA. Có thể do chính sự không khác biệt là nồng độ FSH giữa các kiểu gen, dẫn tới kích thước tinh hoàn cũng tương tự nhau.

4.2.3. Biến thể gen *TEX11*

Chưa thấy có sự khác biệt nào của alen C và T đối với các chỉ số tinh dịch đồ. Trong khi đó, Kolmykov S. khảo sát quần thể gồm 157 người Nga, trong đó có 62 đối tượng có tinh dịch đồ bình thường và 95 đối tượng có rối loạn sinh tinh, đã thấy rằng alen T có liên quan đến giảm tổng số lượng tinh trùng, mật độ tinh trùng, tỷ lệ tinh trùng di động và hình thái bình thường so với alen C.

Ngoài ra, chúng tôi cũng chưa phát hiện sự khác biệt đáng kể nào giữa alen C và alen T của biến thể *TEX11* rs4844247 đối với nội tiết tố sinh sản và thể tích tinh hoàn.

4.2.4. Biến thể gen *TEX14*

Với nghiên cứu này, chúng tôi có phân tích mối liên quan của *TEX14* rs79813370 với các chỉ số tinh dịch đồ, nội tiết tố sinh sản và thể tích tinh hoàn. Tuy nhiên, không thấy có sự khác biệt nào đáng kể

giữa các kiểu gen GG, GT và TT; nên biến thể này không có liên quan với các chỉ số tinh dịch đồ, nồng độ FSH, LH, testosterone, prolactin, cũng như kích thước tinh hoàn ở bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng.

KẾT LUẬN

Từ kết quả nghiên cứu một số biến thể gen *FSHB*, *FSHR*, *TEX11* và *TEX14* trên 410 đối tượng nghiên cứu, gồm 210 bệnh nhân (40 vô tinh, 170 thiếu tinh nặng) và 200 đối chứng có thể kết luận như sau:

1. Đã xác định được tần số kiểu gen, tần số alen của các biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166, *TEX11* rs4844247 và *TEX14* rs79813370 trên 210 bệnh nhân vô tinh, thiếu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân

- Biến thể *FSHB* rs10835638 gồm có 92,38% kiểu gen GG và 7,62% kiểu gen GT, không có kiểu gen TT. Cụ thể ở nhóm thiếu tinh nặng gồm 92,35% kiểu gen GG và 7,65% kiểu gen GT, không có kiểu gen TT; ở nhóm vô tinh gồm 92,5% kiểu gen GG và 7,5% kiểu gen GT, không có kiểu gen TT.

- Biến thể *FSHR* rs6166 gồm có 11,9% kiểu gen GG, 42,38% kiểu gen GA và 45,71% kiểu gen AA. Cụ thể ở nhóm thiếu tinh nặng gồm có 10,59% kiểu gen GG, 42,35% kiểu gen GA và 47,06% kiểu gen AA; ở nhóm vô tinh gồm có 17,5% kiểu gen GG, 42,5% kiểu gen GA và 40% kiểu gen AA.

- Biến thể *TEX11* rs4844247 có 86,19% alen C và 13,81% alen T. Cụ thể ở nhóm thiếu tinh nặng có 87,06% alen C và 12,94% alen T; ở nhóm vô tinh có 82,5% alen C và 17,5% alen T.

- Biến thể *TEX14* rs79813370 có 82,86% kiểu gen GG, 16,19% kiểu gen GT và 0,95% kiểu gen TT. Cụ thể ở nhóm thiếu tinh nặng có 84,12% kiểu gen GG, 14,71% kiểu gen GT và 1,18% kiểu gen TT; ở nhóm vô tinh có 77,5% kiểu gen GG, 22,5% kiểu gen GT và không có kiểu gen TT.

2. Đánh giá mối liên quan của các biến thể với đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của nhóm bệnh.

- Biến thể *FSHB* rs10835638 có liên quan đến tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng, cụ thể là tần số kiểu gen GT và alen T ở

nhóm bệnh cao hơn so với nhóm chứng, lần lượt với $OR=2,619$ (95%CI: 1,043-7,551; $p=0,038$) và $OR=2,556$ (95%CI: 1,030-7,302; $p=0,041$); đồng thời có liên quan đến tình trạng vô sinh do thiếu tinh nặng, cụ thể là tần số kiểu gen GT và alen T ở nhóm thiếu tinh nặng cao hơn so với nhóm chứng, lần lượt với $OR=2,667$ (95%CI: 0,995-7,205; $p=0,044$) và $OR=2,611$ (95%CI: 0,981-6,945; $p=0,046$). Kiểu gen GT có thể là nguy cơ làm giảm khả năng tiến tới nhanh của tinh trùng; mật độ tinh trùng ở kiểu gen GT thấp hơn so với kiểu gen GG, nhưng chưa đạt ngưỡng có ý nghĩa thống kê ($p=0,12$). Kiểu gen GT không có mối liên quan với nồng độ FSH, LH, testosterone, prolactin và thể tích tinh hoàn.

- Biến thể *FSHR* rs6166 không có mối liên quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng. Tuy nhiên, ở nhóm thiếu tinh nặng, kiểu gen AA có nguy cơ làm giảm khả năng di động của tinh trùng so với kiểu gen GG và tăng nồng độ testosterone so với kiểu gen có alen G (có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen GA, chưa có ý nghĩa thống kê so với kiểu gen GG). Ngoài ra, không có mối liên quan giữa biến thể *FSHR* rs6166 với nồng độ FSH, LH, prolactin và thể tích tinh hoàn.

- Biến thể *TEX11* rs4844247, *TEX14* rs79813370 đều không có mối liên quan với tình trạng vô sinh do vô tinh, thiếu tinh nặng. Đồng thời cũng không có mối liên quan với các chỉ số tinh dịch đồ, nồng độ FSH, LH, testosterone, prolactin và thể tích tinh hoàn.

KIẾN NGHỊ

1. Cần có những khảo sát khác đối với riêng nhóm bệnh nhân vô tinh trên cỡ mẫu đủ lớn để xác định mối liên quan giữa các biến thể *FSHB* rs10835638, *FSHR* rs6166, *TEX11* rs4844247 và *TEX14* rs79813370 với tình trạng bệnh.

2. Cần lựa chọn các đối tượng nghiên cứu ở cùng một cơ sở và nên giới hạn về khoảng thời gian kiêng xuất tinh hẹp hơn; đồng thời chỉ lựa chọn các bệnh nhân chưa từng điều trị bằng bất cứ phương pháp HTSS nào, nhằm không chế tốt hơn các yếu tố gây nhiễu có thể ảnh hưởng tới các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.