

NGHIÊN CỨU MỐI LIÊN QUAN GIỮA BIẾN THỂ GENE *FSHR* rs6166 VỚI ĐẶC ĐIỂM TINH DỊCH ĐỒ Ở NAM GIỚI VÔ SINH TẠI VIỆT NAM

*Phạm Văn Quyết¹, Nguyễn Thùy Dương², Nguyễn Duy Bắc¹
Lê Thị Thu Hiền³, Đinh Hữu Việt³, Hà Ngọc Mạnh⁴, Vũ Thị Hoa¹
Lang Phallin⁵, Men Borall⁶, Soeng Piseth⁶, Trịnh Thế Sơn^{1*}*

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá mối liên quan giữa biến thể gene *FSHR* rs6166 với đặc điểm của các chỉ số tinh dịch đồ ở bệnh nhân (BN) vô tinh, thiểu tinh nặng chưa rõ nguyên nhân. **Phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có đối chứng trên 410 đối tượng gồm 210 BN vô tinh, thiểu tinh nặng và 200 đối chứng. Kiểu gene của biến thể *FSHR* rs6166 được xác định bằng phương pháp phân tích đa hình chiều dài đoạn cắt giới hạn (PCR-RFLP). Dữ liệu được phân tích bằng các phương pháp thống kê. **Kết quả:** Nghiên cứu cho thấy biến thể *FSHR* rs6166 không liên quan đến tình trạng vô sinh do vô tinh, thiểu tinh nặng. Tuy nhiên, *FSHR* rs6166 có liên quan đến giảm khả năng di động của tinh trùng. Cụ thể, kiểu gene AA ở BN thiểu tinh nặng có nguy cơ làm giảm khả năng di động của tinh trùng so với kiểu gene GG. **Kết luận:** Biến thể *FSHR* rs6166 không liên quan đến tình trạng vô sinh do vô tinh, thiểu tinh nặng, tuy nhiên kiểu gene AA có thể là yếu tố nguy cơ gây giảm khả năng di động của tinh trùng so với kiểu gene GG.

Từ khóa: Đặc điểm tinh dịch đồ; Vô sinh nam; *FSHR* rs6166.

RESEARCH ON THE ASSOCIATION BETWEEN THE *FSHR* rs6166 VARIANT AND SEMEN CHARACTERISTICS IN INFERTILE MEN IN VIETNAM

Abstract

Objectives: To assess the association between single-nucleotide polymorphism (SNP) rs6166 in *FSHR* and semen parameters in patients with azoospermia and

¹Học viện Quân y

²Viện Hàn lâm và Khoa học Việt Nam

³Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Hà Nội

⁴Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Việt Bỉ

⁵Bộ Quốc phòng, Campuchia

⁶Học viện Quân y, Bộ Quốc phòng, Campuchia

*Tác giả liên hệ: Trịnh Thế Sơn (trinhtheson@vmmu.edu.vn)

Ngày nhận bài: 22/8/2025

Ngày được chấp nhận đăng: 16/10/2025

<http://doi.org/10.56535/jmpm.v50i9.1674>

severe oligospermia of unknown etiology. **Methods:** A cross-sectional descriptive, controlled study was conducted on 410 individuals, including 210 patients with azoospermia, severe oligospermia and 200 controls. *FSHR* rs6166 was genotyped using polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). The obtained data were analyzed using statistical methods. **Results:** The results showed that the *FSHR* rs6166 variant was not associated with the male infertility risk due to azoospermia and severe oligospermia. However, *FSHR* rs6166 was associated with decreased sperm motility, as the AA genotype in severe oligospermic patients was associated with decreased sperm motility compared to the GG genotype. **Conclusion:** The *FSHR* rs6166 variant is not likely associated with the male infertility risk due to azoospermia and severe oligospermia, but the AA genotype may be a risk factor for reduced sperm motility compared to the GG genotype.

Keywords: Semen characteristics; Male infertility; *FSHR* rs6166.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tỷ lệ vô sinh nam đang có xu hướng gia tăng, trong đó tại Việt Nam, vô sinh nam theo độ tuổi tăng gần 0,5% từ năm 1990 - 2017 [1]. Việc điều trị vô sinh nam còn gặp nhiều khó khăn, đặc biệt là tình trạng vô sinh do suy giảm các chỉ số tinh dịch đồ vô căn, với tỷ lệ gần 20% vô sinh nam nói chung [2], trong đó phức tạp nhất là nhóm vô tinh và thiếu tinh năng.

FSH là nội tiết tố chính, đóng vai trò thiết yếu trong quá trình sinh tinh. Thụ cảm thể của *FSH* là *FSHR* nằm ở màng của tế bào Sertoli để hoạt hóa và truyền tín hiệu của *FSH* đến các tế bào dòng tinh. Gene *FSHR* trên nhiễm sắc thể 2p21-p16 quy định kiểu hình của *FSHR* [3]. Hầu hết các nghiên cứu lâm sàng được báo cáo cho đến nay đều tập trung vào biến thể *FSHR* rs6166 (c.2039G > A),

biến đổi Serin (AGT) thành Asparagine (AAT) tại vị trí 680 của chuỗi acid amin [3]. Để hiểu rõ vai trò của *FSHR* rs6166 đối với quá trình sinh tinh, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm: *Đánh giá mối liên quan giữa biến thể gene FSHR rs6166 với các đặc điểm tinh dịch đồ.*

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

1. Đối tượng nghiên cứu

Gồm 410 đối tượng, trong đó có 210 BN vô tinh, thiếu tinh năng và 200 đối chứng.

* *Tiêu chuẩn lựa chọn:*

Nhóm bệnh: Nam giới được chẩn đoán là vô tinh hoặc thiếu tinh năng (mật độ tinh trùng < 5 triệu/mL) không do tắc (với trường hợp vô tinh, thường được chẩn đoán dựa trên kết quả không

thu được tinh trùng tại tinh hoàn bằng phương pháp microTESE hoặc nồng độ $\text{FSH} \geq 8 \text{ UI/L}$); chưa có con sinh học bằng phương pháp tự nhiên; bộ nhiễm sắc thể bình thường và không bị mất đoạn ở vùng AZF.

Nhóm chứng: Có ít nhất 1 con tự nhiên và có chỉ số tinh dịch đồ bình thường; không có tiền sử sử dụng các phương pháp hỗ trợ sinh sản.

** Tiêu chuẩn loại trừ:* Đang sử dụng các thuốc ảnh hưởng tới hormone; tinh hoàn lạc chỗ, giãn tĩnh mạch tinh, viêm tinh hoàn, các chấn thương tinh hoàn, ung thư tinh hoàn; có các bệnh lây truyền qua đường tình dục.

** Địa điểm nghiên cứu:* Thực hiện tại Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Hà Nội, Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Việt Bỉ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

2. Phương pháp nghiên cứu

** Thiết kế nghiên cứu:* Nghiên cứu mô tả cắt ngang, có đối chứng so sánh.

** Cỡ mẫu nghiên cứu:* Gồm 210 BN vô sinh (40 vô tinh, 170 thiếu tinh nặng) và 200 đối chứng khỏe mạnh, đã có ít nhất một con tự nhiên.

** Quy trình thực hiện nghiên cứu:*

- Thu thập số liệu và mẫu máu:

Thăm khám trực tiếp hoặc lấy dữ liệu từ bệnh án tại Viện Mô phôi Lâm sàng

Quân đội và một số đơn vị có sàng lọc vô sinh nam phối hợp nghiên cứu.

Người tham gia nghiên cứu đồng ý và xác nhận vào đơn tình nguyện. Lấy 2mL máu tĩnh mạch của người tham gia. Mẫu máu thu thập từ các đối tượng được đựng trong ống chống đông EDTA và bảo quản ở nhiệt độ -20°C .

- Xét nghiệm phân tích kiểu gene *FSHR* rs6166:

Được thực hiện tại Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam.

Tách chiết DNA tổng số: Được tách chiết từ 410 mẫu máu toàn phần sử dụng bộ kit "GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification" của Thermo Fisher (USA). Độ tinh sạch và chất lượng của DNA được kiểm tra bằng phương pháp đo quang phổ và điện di trên gel agarose 1%. Tất cả các mẫu DNA đạt chất lượng được pha loãng về nồng độ $\approx 2,5 \text{ ng}/\mu\text{L}$ và được lưu trữ ở nhiệt độ -20°C .

Kỹ thuật PCR và RFLP: DNA tổng số của 410 mẫu được sử dụng để khuếch đại đoạn gene chứa biến thể *FSHR* rs6166 bằng phản ứng PCR với cặp môi (5'-3') gồm môi F (Forward Primer): GGGACAAGTATGTAAGTGGAAACAA; môi R (Reverse Primer): TTCTTTGCCATTTCTGCCTCC; kích thước amplicon: 296bp; nhiệt độ 57°C . Chất lượng sản phẩm PCR được đánh giá bằng phương pháp điện di trên gel

agarose 1,2%. Sau đó, sản phẩm PCR được cắt bằng enzyme giới hạn *BseNI* (Thermo Fisher, USA). Hỗn hợp phản ứng cắt được ủ ở nhiệt độ 57°C trong bể ủ nhiệt từ 4 - 6 giờ và sau đó được điện di trên gel agarose 3%.

* *Xử lý số liệu:* Xử lý thống kê bằng phần mềm SPSS 20.0. Tính toán cân bằng Hardy-Weinberg (HWE) của quần thể. Kiểm định Kruskal Wallis để so sánh các giá trị. Kết quả tính toán được coi là có ý nghĩa thống kê nếu giá trị $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

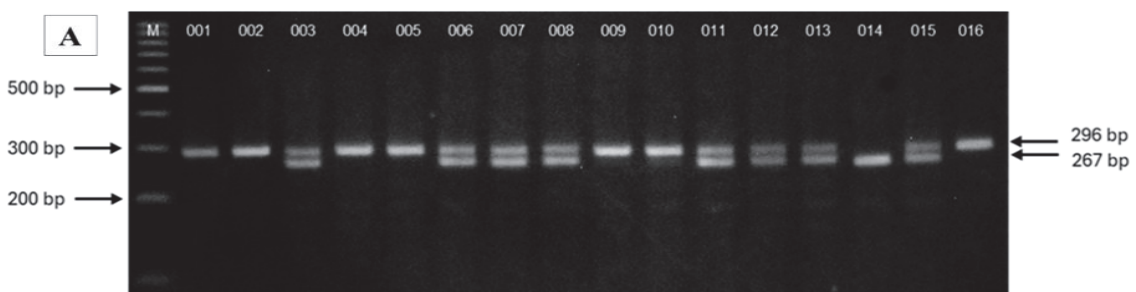
Nghiên cứu được thực hiện theo Quyết định số 13/2022/CNChT-HĐĐĐ ngày 30/12/2022 của Hội đồng Đạo đức Học viện Quân y. Số liệu nghiên cứu được Viện Mô phôi Lâm sàng Quân đội, Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Hà Nội, Bệnh viện chuyên khoa Nam học và Hiếm muộn Việt Bỉ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam cho phép sử dụng và công bố. Nhóm tác giả cam kết không có xung đột lợi ích trong nghiên cứu.

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Tuổi của các đối tượng tham gia nghiên cứu là từ 20 - 53, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh vô tinh, thiếu tinh năng (Mean $\pm$ SD: 33,53 $\pm$ 5,3) và nhóm đối chứng (Mean $\pm$ SD: 34,56 $\pm$ 5,99) với $p = 0,066$.

1. Xác định thành phần kiểu gene của biến thể *FSHR* rs6166

Đoạn DNA chứa biến thể *FSHR* rs6166 sau khi khuếch đại bằng phản ứng PCR được cắt bằng enzyme giới hạn *BseNI* và điện di xác định kiểu gene.



Hình 1. Điện di sản phẩm PCR sau khi được xử lý với enzyme *BseNI*.

(M: Thang DNA chuẩn; giếng 1 - 16: Sản phẩm cắt bằng enzyme; giếng 1, 2, 4, 5, 9, 10, 16: Kiểu gene AA; giếng 3, 6 - 8, 11 - 13, 15: Kiểu gene GA; giếng 14: Kiểu gene GG)

Kết quả điện di 16 mẫu đại diện trên gel 3% được thể hiện trong hình 1 cho thấy, ở giếng 1, 2, 4, 5, 9, 10, 16 có 1 băng sáng với kích thước là 296bp tương ứng kiểu gene AA. Mẫu ở giếng số 3, 6 - 8, 11 - 13, 15 có 2 băng sáng với kích thước là 296bp và 267bp (không quan sát thấy băng DNA 29bp do kích thước quá bé đã vượt qua bản gel) tương ứng với kiểu gene GA. Mẫu ở giếng 14 có 1 băng với kích thước 267bp (không quan sát thấy băng 29bp do kích thước quá bé đã vượt qua bản gel) tương ứng với kiểu gene GG. Kiểm tra ngẫu nhiên 5% số lượng mẫu bằng phương pháp giải trình tự Sanger cho thấy kết quả tương đồng với kết quả nhận được khi sử dụng phương pháp PCR - RFLP. Thành phần kiểu gene và tần số alen của biến thể *FSHR* rs6166 được thống kê chi tiết ở bảng 1.

Bảng 1. Thành phần kiểu gene và tần số alen của biến thể *FSHR* rs6166.

Nhóm	Kiểu gene			Tần số alen		HWE (p)
	GG	GA	AA	G	A	
Nhóm bệnh (n = 210)	25 (11,91%)	89 (42,38%)	96 (45,71%)	0,331	0,669	0,937
Nhóm chứng (n = 200)	23 (11,5%)	88 (44%)	89 (44,5%)	0,335	0,665	0,814
Tổng (n = 410)	48 (11,71%)	177 (43,17%)	185 (45,12%)	0,333	0,667	0,823

Kết quả cho thấy sự phân bố kiểu gene của đa hình này tuân theo định luật HWE ($p > 0,05$).

2. Phân tích mối liên quan giữa biến thể *FSHR* rs6166 và tình trạng vô sinh

Phân tích thống kê được thực hiện nhằm làm rõ mối liên quan của biến thể với tình trạng vô tinh, thiểu tinh nặng. Kết quả cụ thể tại bảng 2.

Bảng 2. Mối liên quan giữa biến thể *FSHR* rs6166 và vô sinh nam.

Gene/SNP	Mô hình	Nhóm chứng (n = 200)	Nhóm bệnh (n = 210)	OR	95%CI	p
<i>FSHR</i> / rs6166	Cộng gộp					
	GG	23 (11,50%)	25 (11,90%)	1,000		
	GA	88 (44,00%)	89 (42,38%)	0,93	0,491 - 1,762	0,825
	AA	89 (44,50%)	96 (45,71%)	0,992	0,526 - 1,874	0,981
	Lặn					
	GG+GA	111 (55,50%)	114 (54,3%)	1,000		
	AA	89 (44,50%)	96 (45,7%)	1,05	0,712 - 1,55	0,805
	Trội					
	GG	23 (11,50%)	25 (11,9%)	1,000		
	GA+AA	177 (88,50%)	185 (88,1%)	0,962	0,526 - 1,757	0,899
	Alen					
	G	134 (33,50%)	139 (33,1%)	1,000		
	A	266 (66,50%)	281 (66,9%)	1,018	0,762 - 1,362	0,902

(p được tính toán bằng phép kiểm định Chi-square χ^2 ; n: Số lượng cá thể; 95%CI: Khoảng tin cậy 95%; OR: Tỷ số nguy cơ)

Phân tích đối với biến thể *FSHR* rs6166, cho thấy ở các mô hình cộng gộp, lặn, trội và alen đều không có sự khác biệt giữa nhóm bệnh và nhóm chứng.

3. Phân tích mối liên quan giữa *FSHR* rs6166 và các chỉ số tinh dịch đồ ở nhóm bệnh

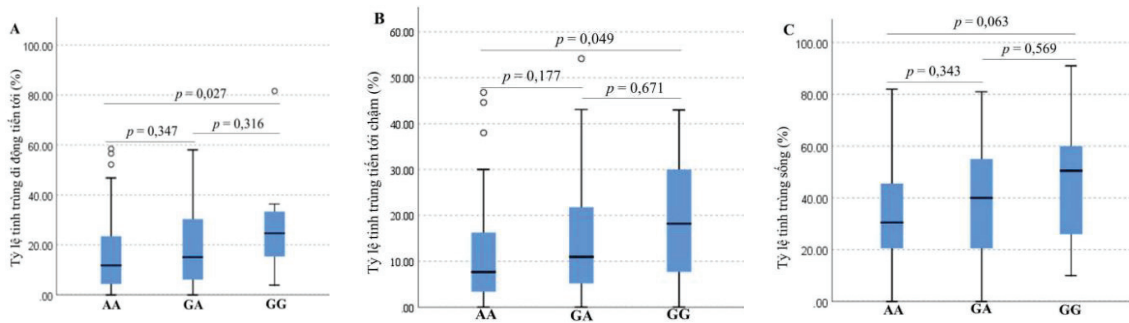
Trong nghiên cứu có 210 BN, gồm 40 BN vô tinh và 170 BN thiếu tinh nặng. Do đó, chúng tôi đã tiến hành khảo sát mối liên quan giữa các kiểu gene của biến

thể nghiên cứu với các đặc điểm của các chỉ số tinh dịch đồ ở phân nhóm 170 BN thiếu tinh năng.

Bảng 3. Mối liên quan giữa *FSHR* rs6166 và các chỉ số tinh dịch đồ ở phân nhóm thiếu tinh năng.

Chỉ số tinh dịch đồ (Median)	Kiểu gene			p
	GG	GA	AA	
Mật độ tinh trùng (10 ⁶ /mL)	2,19 (1,15 - 4,00)	2,90 (1,07 - 4,31)	3,46 (1,21 - 4,53)	0,263
Tổng số tinh trùng (10 ⁶)	7,14 (2,6 - 10,00)	7,35 (2,99 - 10,85)	7,24 (3,57 - 11,1)	0,710
Di động tiến tới-PR (%)	24,69 (15,38 - 33,33)	15,08 (6,13 - 30,34)	11,81 (4,35 - 23,48)	0,023
Tiến tới nhanh-A (%)	3,40 (1,00 - 8,88)	1,50 (0 - 6,14)	1,89 (0 - 5,13)	0,351
Tiến tới chậm-B (%)	18,18 (7,69 - 30,00)	10,96 (5,17 - 21,80)	7,65 (3,38 - 16,27)	0,026
Không tiến tới-NP (%)	17,06 (10,00 - 24,49)	15,00 (7,73 - 20,85)	15,52 (8,5 - 22,2)	0,814
Di động (PR+NP) (%)	49,01 (25,81 - 54,00)	36,14 (19,86 - 50,00)	29,66 (17,38 - 44,83)	0,076
Bất động - IM (%)	51,00 (46,00 - 74,19)	63,86 (50,00 - 80,15)	70,35 (55,17 - 82,62)	0,076
Tỷ lệ tinh trùng sống (%)	50,50 (26,00 - 60,00)	40,00 (20,5 - 55,0)	30,50 (20,5 - 45,5)	0,045
Hình thái bình thường (%)	2,00 (1,00 - 3,00)	2,00 (1,00 - 2,00)	2,00 (1,00 - 3,00)	0,328

Phân tích cho thấy các kiểu gene GG, GA và AA có sự khác biệt về tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới, tỷ lệ tinh trùng tiến tới chậm và tỷ lệ tinh trùng sống với p lần lượt là 0,023; 0,026 và 0,045. Tiếp tục khảo sát để so sánh mối liên quan giữa từng cặp gene của biến thể *FSHR* rs6166 về các chỉ số khác biệt trên (Hình 2).



A: Tỷ lệ tinh trùng di động tiến tới.

B: Tỷ lệ tinh trùng tiến tới chậm.

C: Tỷ lệ tinh trùng sống.

Hình 2. Mối liên quan giữa đa hình *FSHR* rs6166 với các chỉ số tinh dịch đồ ở phân nhóm thiểu tinh nặng.

Kết quả phân tích so sánh chi tiết các cặp gene ở phân nhóm thiểu tinh nặng cho thấy biến thể *FSHR* rs6166 chỉ có kiểu gene AA có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với kiểu gene GG về tỷ lệ tiến tới ($p = 0,027$) và tỷ lệ tiến tới chậm ($p = 0,049$). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ tinh trùng sống.

BÀN LUẬN

Phân tích kiểu gene của *FSHR* rs6166 (2039 G>A) ở nhóm bệnh và nhóm chứng trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy không có mối liên quan giữa đa hình với tình trạng vô sinh do vô tinh hoặc thiểu tinh nặng, cụ thể GA (OR = 0,93; 95%CI: 0,491 - 1,762; $p = 0,825$), AA (OR = 0,992; 95%CI = 0,526 - 1,874; $p = 0,981$). Kết quả tương tự đã được thể hiện trong một số nghiên cứu có đối chứng ở nhiều quần thể nam giới vô sinh với cỡ mẫu tương tự [4, 5]. Tuy nhiên, có một số báo cáo trước đây lại có sự khác biệt với chúng tôi, chỉ ra có mối liên quan giữa alen A với tình trạng suy giảm sinh tinh [6, 7].

Kết quả nghiên cứu đa hình gene *FSHR* rs6166 và ứng dụng điều trị bằng FSH đối với tình trạng vô sinh nam cũng cho thấy sự đáp ứng không tương đồng giữa các quần thể khác nhau. Selice và CS đưa ra nhận định phản ứng tốt hơn với FSH xuất hiện ở các kiểu gene có alen G [8], trong khi Simoni và CS cho rằng kiểu gene AA có độ hoạt hóa tốt hơn đối với FSH [9].

Điều quan trọng là theo quan sát của chúng tôi, có những công bố về vai trò của alen A tăng hoạt hóa liên quan đến tình trạng ung thư tinh hoàn, còn alen G thì chưa có báo cáo nào [10]. Sự tăng hoạt hóa FSH vượt ngưỡng có thể dẫn đến tình trạng này. Trong khi mức độ

hoạt hóa của alen A có thể cao hơn alen G, nhưng vẫn trong ngưỡng giới hạn sẽ đem lại hiệu quả tốt cho liệu pháp kích thích sinh tinh ở những trường hợp mang kiểu gene AA có suy giảm sinh tinh.

Từ đó, có thể kết luận các trường hợp alen G có liên quan tăng hoạt hóa FSH hoặc trường hợp không có liên quan như nghiên cứu của chúng tôi, cũng có thể do khả năng hoạt hóa FSH chuyển dịch dần dần ưu thế từ alen G hoang dại ban đầu sang dạng trung tính cho cả alen G và alen A, trong đó có trạng thái alen A hoạt hóa kém so với alen G, bắt đầu gây ức chế, liên quan đến suy giảm sinh tinh ở các mức độ khác nhau, phụ thuộc vào yếu tố di truyền chủng tộc hoặc/và các yếu tố ảnh hưởng khác bên ngoài theo khu vực địa lý.

Khi phân tích mối liên quan của biến thể này với các chỉ số tinh dịch đồ ở phân nhóm thiếu tinh nặng ($n = 170$), không thấy mối liên quan có ý nghĩa đối với số lượng tinh trùng, nhưng có mối liên quan với sự suy giảm khả năng di động (Bảng 3). Cụ thể, kiểu gene AA ảnh hưởng tiêu cực đến nhiều chỉ số tinh dịch đồ, như liên quan đến giảm tỷ lệ di động tiến tới ($p = 0,027$) và giảm tỷ lệ tinh trùng tiến tới chậm ($p = 0,049$) (Hình 2). Có thể do alen A không hoàn toàn là dạng trung tính so với alen G, mà bắt đầu có sự tăng nhẹ về khả năng hoạt hóa FSH dẫn tới quá trình sinh tinh

diễn ra nhanh hơn, đôi khi các giai đoạn của các tế bào dòng tinh chưa có đủ thời gian để hoàn thiện tốt nhất về mặt cấu trúc, nên xuất hiện tình trạng giảm chức năng di động của tinh trùng. Hoặc có thể mức hoạt hóa của alen A dưới mức trung tính không nhiều, gây ức chế nhẹ, nhưng chưa đủ ảnh hưởng tới số lượng tinh trùng, mà chỉ đủ ảnh hưởng tới quá trình biệt hóa cấu trúc đuôi tinh trùng ở giai đoạn sau của quá trình sinh tinh.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy biến thể *FSHR* rs6166 không có mối liên quan với tình trạng vô sinh nam do vô tinh hoặc thiếu tinh nặng ở các đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên, kiểu gene *FSHR* rs6116 AA có nguy cơ làm giảm khả năng di động của tinh trùng so với kiểu gene *FSHR* rs6166 GG.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Sun H, Gong TT, Jiang YT, et al. Global, regional, and national prevalence and disability-adjusted life-years for infertility in 195 countries and territories, 1990 - 2017: Results from a global burden of disease study, 2017. *Aging (Albany NY)*. 2019; 11(23):10952.
2. Corsini C, Boeri L, Candela L, et al. Is there a relevant clinical impact in differentiating idiopathic versus unexplained male infertility?. *The World Journal of Men's Health*. 2022; 41(2):354.

3. Ulloa-Aguirre A, Zariñán T, Jardón-Valadez E, et al. Structure-function relationships of the follicle-stimulating hormone receptor. *Frontiers in Endocrinology*. 2018; 9:707.
4. Pengo M, Ferlin A, Arredi B, et al. FSH receptor gene polymorphisms in fertile and infertile Italian men. *Reproductive Biomedicine Online*. 2006; 13(6):795-800.
5. Wu Q, Zhang J, Zhu P, et al. The susceptibility of FSHB-211G> T and FSHR G-29A, 919A> G, 2039A> G polymorphisms to men infertility: An association study and meta-analysis. *BMC Medical Genetics*. 2017; 18(1):81.
6. Ahda Y, Gromoll J, Wunsch A, et al. Follicle-stimulating hormone receptor gene haplotype distribution in normozoospermic and azoospermic men. *Journal of Andrology*. 2005; 26(4):494-499.
7. Balkan M, Gedik A, Akkoc H, et al. FSHR single nucleotide polymorphism frequencies in proven fathers and infertile men in Southeast Turkey. *BioMed Research International*. 2010; (1):640318.
8. Selice R, Garolla A, Pengo M, et al. The response to FSH treatment in oligozoospermic men depends on FSH receptor gene polymorphisms. *International Journal of Andrology*. 2011; 34(4pt1):306-312.
9. Simoni M, Santi D, Negri L, et al. Treatment with human, recombinant FSH improves sperm DNA fragmentation in idiopathic infertile men depending on the FSH receptor polymorphism p. N680S: A pharmacogenetic study. *Human Reproduction*. 2016; 31(9):1960-1969.
10. Bang AK, Busch AS, Almstrup K, et al. Is the FSHR 2039A> G variant associated with susceptibility to testicular germ cell cancer?. *Andrology*. 2018; 6(1):176-183.