

Đánh giá mối liên quan giữa hình thái phôi nang với bất thường nhiễm sắc thể

Hoàng Minh Ngân¹, Nguyễn Đình Tảo², Nguyễn Trung Nam³, Triệu Tiên Sang^{2*}

¹Bệnh viện Đa khoa 16A Hà Đông

²Học viện Quân y

³Học viện Khoa học và Công nghệ, VAST

Ngày nhận bài 24/3/2020; ngày chuyển phản biện 27/3/2020; ngày nhận phản biện 28/4/2020; ngày chấp nhận đăng 4/5/2020

Tóm tắt:

Nghiên cứu mối liên quan giữa hình thái phôi nang với bất thường nhiễm sắc thể (NST) được thực hiện theo phương pháp nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang trên 953 phôi ngày 5 được làm sàng lọc NST tại Bệnh viện Đa khoa 16A Hà Đông từ tháng 2/2018 tới 5/2019 cho thấy, tỷ lệ bất thường NST rất lớn ở phôi nang (bất thường khả năng chiếm 56,68%, bất thường số lượng NST là 36,65%, bất thường cấu trúc 6,67%). Số phôi bình thường chiếm đa số ở nhóm phôi phân loại hình thái tốt (69,1%). Tỷ lệ có 1, 2, 3 bất thường tăng dần ở nhóm phôi trung bình và xấu. Nguy cơ bất thường NST tăng lên khi độ giãn rộng (ĐGR) khoang phôi thấp và hình thái lá nuôi, hình thái nụ phôi (ICM) xấu. Với hình thái phôi ngày 5 xếp loại tốt, nguy cơ bất thường NST giảm ($p < 0,001$, $OR = 0,22$, $CI_{95\%} = 0,16-0,29$). Kết quả nghiên cứu cho thấy, có mối liên quan chặt chẽ giữa hình thái phôi nang với bất thường NST. ĐGR của phôi thấp, hình thái của lá nuôi, ICM và hình thái phôi nang xấu thì tỷ lệ bất thường NST tăng lên.

Từ khóa: bất thường nhiễm sắc thể, hình thái, phôi nang, sàng lọc di truyền, thụ tinh trong ống nghiệm.

Chỉ số phân loại: 3.2

Đặt vấn đề

Kỹ thuật hỗ trợ sinh sản được kết hợp với kỹ thuật sinh học phân tử trong chẩn đoán di truyền trước chuyển phôi ở những bệnh nhân có nguy cơ cao bất thường NST. Chẩn đoán rối loạn NST trước chuyển phôi giúp sàng lọc, đánh giá bất thường NST của phôi trước khi chuyển vào buồng tử cung người mẹ. Phương pháp này đã được ứng dụng trong lâm sàng cho kết quả cải thiện tỷ lệ thành công trong điều trị vô sinh và áp dụng đối với các bệnh nhân có nguy cơ cao bất thường NST, đặc biệt với những cặp vợ chồng có yếu tố nguy cơ như tuổi mẹ cao, chuyển phôi thất bại nhiều lần và sảy thai liên tiếp. Để cải thiện tỷ lệ thành công của kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (in vitro fertilization - IVF) và giảm tỷ lệ sảy thai, một số trường hợp nên cân nhắc sàng lọc rối loạn NST trước chuyển phôi (preimplantation genetic screening - PGS).

Ưu điểm của kỹ thuật PGS là không xâm lấn trên người mẹ, nhanh chóng, giảm chi phí cũng như tránh được các gánh nặng về tinh thần và có thể áp dụng cho tất cả các bệnh nhân. Gần đây, các kết quả nghiên cứu cho thấy, các cặp vợ chồng có phôi làm PGS thì tỷ lệ chuyển phôi, có thai tăng lên đáng kể [1]. Trên thế giới, đã có những nghiên cứu sử dụng các đặc điểm hình thái của phôi túi kết hợp với xét nghiệm sàng lọc di truyền của phôi nhằm lựa chọn được

phôi tiềm năng nhất để chuyển vào buồng tử cung người mẹ, tăng hiệu quả của chu kỳ IVF [2]. Tuy nhiên, chưa có nhiều nghiên cứu về mối liên quan của hình thái đến sự rối loạn NST ở phôi nang. Do vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mối liên quan giữa hình thái phôi nang với bất thường NST.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu: 953 phôi ngày 5 tạo ra bằng phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương noãn có kết hợp đánh giá hình thái phôi và tiến hành sinh thiết sàng lọc NST tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện Đa khoa 16A Hà Đông từ tháng 2/2018 tới 5/2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: các phôi có mức độ phát triển giãn rộng xoang phôi độ 3 trở lên, vì khi xoang phôi nang phát triển từ độ 3 trở lên sẽ có thêm những thông tin về 2 loại tế bào xuất hiện là tế bào lá nuôi (TE) và ICM theo Gardner (1999) [3].

Tiêu chuẩn loại trừ: các phôi không đủ điều kiện sinh thiết, phát triển ở giai đoạn sớm hoặc có dấu hiệu ngừng phát triển. Phôi của cặp bố mẹ hoặc người trong gia đình bố mẹ mắc các bệnh di truyền; phôi của cặp bố mẹ hiện mắc các bệnh nội khoa cấp tính hay mạn tính.

*Tác giả liên hệ: Email: trieusangk83@yahoo.com.vn

Evaluation of the relationship between morphological blastocyst and chromosome abnormality

Minh Ngan Hoang¹, Dinh Tao Nguyen²,
Trung Nam Nguyen³, Tien Sang Trieu^{2*}

¹16A Ha Dong General Hospital

²Vietnam Military Medical University

³Graduate University of Science and Technology, VAST

Received 24 March 2020; accepted 4 May 2020

Abstract:

Conducting research on the relationship between blastocyst's morphology and chromosome abnormality by retrospective and cross-sectional description studies in 953 embryos on day 5 analysed for preimplantation genetic screening (PGS) at assisted reproductive technology center, 16A Ha Dong General Hospital from February 2018 to May 2019 exhibited that the rates of mosaic, numerical abnormality and structural abnormality were 56.68%, 36.65%, and 6.67%, respectively. The number of normal blastocyst accounted for the majority in good morphological embryo group (69.1%). The incidence of 1, 2 or 3 chromosome abnormalities per embryo increased gradually in the medium and bad morphology embryos group. A higher proportion of chromosome abnormality was found in association with low expansion degree, ICM C and TE C. The top quality morphology of day 5 embryo was found in association with the decreasing risk of chromosome abnormality ($p < 0.001$, $OR = 0.22$, $CI_{95\%} = 0.16-0.29$). In conclusion, there was a significant relationship between morphological blastocyst and chromosome abnormality. The low expansion degree, TE C, ICM C, and poor quality morphological blastocyst associated with an increase in the rate of chromosome abnormality.

Keywords: blastocyst, chromosome abnormality, in vitro fertilisation, morphology, preimplantation genetic screening.

Classification number: 3.2

Phương pháp

Phương pháp nghiên cứu hồi cứu, mô tả cắt ngang. Các phôi được đánh giá chất lượng hình thái phôi dựa trên thống nhất tiêu chuẩn phân loại của tác giả Gardner (1999) [3] kết hợp với phương pháp của Majumdar và cs (2017) [1] (bảng 1). Hình thái lá nuôi và ICM chia thành 3 loại A, B, C căn cứ trên số lượng tế bào và cách sắp xếp của các tế bào.

Bảng 1. Đánh giá hình thái phôi nang theo tiêu chuẩn Gardner kết hợp tác giả Majumdar (2017) [1].

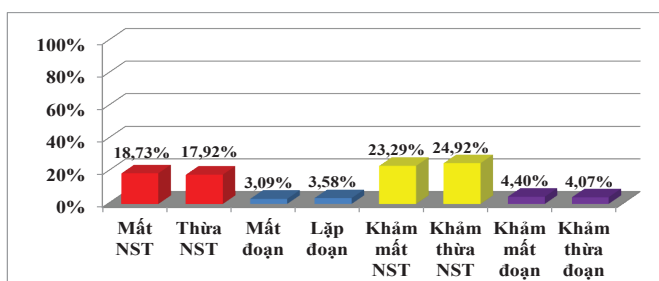
Xếp loại	Mô tả
Tốt	Phôi có mức ĐGR $\geq$ 3; phân loại ICM và TE là: AA, AB, BA
Trung bình	Phôi có mức ĐGR $\geq$ 3; phân loại ICM và TE là: BB, CA
Xấu	Phôi có mức ĐGR $<$ 3; hoặc ĐGR $\geq$ 3, nhưng phân loại ICM và TE là: AC, BC, CB, CC

Các phôi được sinh thiết, rửa tế bào và sàng lọc: lấy 1 cụm TE từ phôi nuôi cấy ngày 5 bằng kim sinh thiết, sau đó đánh số thứ tự cẩn thận, rửa cụm tế bào thật sạch, cho mẫu vào ống PCR. Các mẫu được phân tích bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới NGS sử dụng bộ kit VERIEQ trên máy MiseQ. Các số liệu về hình ảnh phôi nuôi cấy ngày 5 được thu thập bằng cách chụp ảnh qua kính hiển vi đảo ngược vi thao tác Carl zeiss (Đức). Dữ liệu được quản lý và xử lý bằng các phương pháp thống kê y học, sử dụng phần mềm SPSS 20.0.

Kết quả và bàn luận

Tỷ lệ các loại bất thường NST của phôi nang

Kết quả ở biểu đồ 1 cho thấy, trong 953 phôi sàng lọc có 614 phôi bất thường, tương ứng 64,43%. Điều này cho thấy tỷ lệ bất thường NST rất cao. Trong các phôi bất thường NST, tỷ lệ bất thường khảm là cao nhất (56,68%). Tiếp theo sau là tỷ lệ bất thường về số lượng NST (chiếm 36,65%). Trong đó tỷ lệ bất thường giữa nhóm mất và thừa NST tương đương nhau, lần lượt là 18,73 và 17,92%. Điều này tương tự với kết quả của Franasiak và cs (2014) [4] khi nghiên cứu trên 15.169 phôi, nhóm tác giả chỉ ra rằng tỷ lệ trisomy/monosomy xấp xỉ 1 và tăng tối thiểu theo tuổi. Các bất thường thừa và mất NST là phổ biến và gần như chiếm tỷ lệ tương đương nhau. Nhóm bất thường cấu trúc NST trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ thấp nhất (6,67%).



Biểu đồ 1. Tỷ lệ các loại bất thường NST của phôi nang (bất thường số lượng là 36,65%, bất thường cấu trúc 6,67%, bất thường khảm 56,68%).

Mối liên quan giữa hình thái phôi nang với bất thường NST.

Bảng 2. Mối liên quan giữa hình thái phôi nang với bất thường NST.

ĐGR	Bình thường	Bất thường NST	Tổng	OR (CI95%)	p
Độ 5	364 (68,70%)	166 (31,30%)	530	0,32 (0,25-0,42)	
Độ 4	153 (44,60%)	190 (55,40%)	343	2,14 (1,64-2,80)	
Độ 3	22 (28,60%)	55 (71,40%)	80	3,83 (2,30-6,37)	
TE A	303 (72,30%)	116 (27,70%)	419	0,30 (0,23-0,40)	
TE B	214 (49,90%)	215 (50,10%)	429	1,64 (1,27-2,13)	<0,001
TE C	22 (21,00%)	83 (79,00%)	105	5,89 (3,61-9,62)	
ICM A	415 (68,70%)	189 (31,30%)	604	0,25 (0,19-0,33)	
ICM B	104 (39,10%)	162 (60,90%)	266	2,69 (2,01-3,60)	
ICM C	20 (24,10%)	63 (75,90%)	83	4,66 (2,77-7,84)	
Tổng	539 (56,60%)	414 (43,40%)	953		

Mức ĐGR của xoang phôi thể hiện tốc độ phát triển của phôi, đồng nghĩa với việc phôi phát triển càng nhanh thì khả năng có bất thường NST càng thấp. Điều này thể hiện rõ trong kết quả của chúng tôi. Những phôi có ĐGR loại 3 (phân loại thấp nhất ghi nhận trong nghiên cứu của chúng tôi) nguy cơ bất thường NST tăng (OR=3,83; CI95%=2,3-6,37, $p<0,001$) so với nhóm còn lại. Trong khi đó, phôi có ĐGR xoang phôi loại 5, nguy cơ bất thường NST giảm đáng kể (OR=0,32; CI95%=0,25-0,42; $p<0,001$) so với nhóm còn lại (bảng 2). Điều này cũng được đề cập trong nghiên cứu của Wang và cs (2018) [5] trên 1.559 phôi. Theo nhóm tác giả này, ĐGR xoang phôi liên quan đáng kể với bất thường NST: với ĐGR xoang phôi độ 1, 2 cho kết quả chuẩn bội là 31,2%; độ 3, 4 cho kết quả chuẩn bội là 32,2% và độ 5, 6 cho kết quả chuẩn bội là 48,8%.

TE cũng là một yếu tố để đánh giá hình thái phôi nang. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, phôi với TE

bình thường (TE loại A) nguy cơ bất thường NST giảm (OR=0,30; CI95%=0,23-0,40, $p<0,001$). Những phôi chứa TE C có nguy cơ mang bất thường NST lên đến 5,89 lần (CI95%=3,61-9,62, $p<0,001$). Năm 2017, Majumdar và cs xác định được tỷ lệ lệch bội tăng khi chất lượng TE giảm dần. Phôi với TE loại A, tỷ lệ lệch bội là 26,4%; tỷ lệ này ở TE loại B và C lần lượt là 49 và 56,7% [1]. Kết quả này tương tự nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên, với chất lượng lá nuôi loại C thì tỷ lệ bất thường trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn hẳn (79%), với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Sự chênh lệch tỷ lệ này có thể do chúng tôi xét cả 2 loại bất thường số lượng và cấu trúc, trong khi Majumdar và cs chỉ xét yếu tố bất thường số lượng.

Điều này cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Zhao và cs (2018) [6] khi đánh giá vai trò độc lập của từng yếu tố ảnh hưởng đến việc tiên lượng tỷ lệ có thai cho thấy vai trò quan trọng của TE. Các phôi nang biểu hiện TE loại A cho tỷ lệ mang thai và sống lâm sàng cao hơn đáng kể so với phôi có TE loại C (62,4 so với 35,7% và 49,7 so với 27,4%).

ICM của phôi cũng có mối liên quan tới bất thường NST. Ở phôi có ICM xếp loại xấu nhất (ICM C) nguy cơ bất thường NST tăng rõ rệt (OR=4,66; CI95%=2,77-7,84, $p<0,001$). Ngược lại, phôi có ICM tốt (ICM A) nguy cơ bất thường NST giảm đáng kể (OR=0,25; CI95%=0,19-0,33, $p<0,001$). Kết quả của chúng tôi cũng tương tự với nghiên cứu của Phan Thị Khánh Vy (2015) [7], tác giả đã chứng minh tỷ lệ lệch bội NST tăng khi chất lượng của ICM giảm ($p<0,05$) và nghiên cứu của Majumdar và cs (2017) [1], nhóm tác giả khi khảo sát trên 151 phôi nang đã xác định được tỷ lệ lệch bội cũng tăng khi chất lượng ICM giảm từ loại A xuống loại C ($p<0,001$).

Hiện nay còn nhiều tranh cãi về vai trò quan trọng của lá nuôi hay nụ phôi trong việc xem xét đánh giá lựa chọn phôi để chuyển.

Năm 2013, De Paepe và cs [8], trong nghiên cứu được công bố trên Tạp chí Human Reproduction đã phần nào giải thích vai trò quan trọng của lá nuôi ở giai đoạn phát triển sớm của phôi nang. Nhóm tác giả này nhận thấy, khi nuôi cấy độc lập phôi nang chỉ có lá nuôi (đã tách bỏ các ICM), các tế bào này sẽ tiếp tục biệt hóa để hình thành khối ICM mới. Vai trò của TE cũng được khẳng định trong nghiên cứu của Honnma và cs (2012) [9] trên 1.087 chu kỳ rã đông và chuyển phôi nuôi cấy ngày 5 sau rã đông. Các tác giả này khẳng định lại vai trò quan trọng của lá nuôi chứ không phải nụ phôi trong việc xem xét đánh giá lựa chọn phôi để chuyển. Còn trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng, tỷ

lệ phôi bình thường ở nhóm phôi TE tốt tương tự với nhóm phôi ICM tốt ($p>0,5$).

Mối liên quan giữa hình thái phôi nang với bất thường NST nói chung và từng loại bất thường về số lượng, cấu trúc và bất thường khảm

Bảng 3. Mối liên quan giữa hình thái phôi nang với các loại bất thường NST.

Loại bất thường	Bất thường NST		Số lượng		Cấu trúc		Khảm	
	n (%)	OR (CI95%)	n (%)	OR (CI95%)	n (%)	OR (CI95%)	n (%)	OR (CI95%)
Hình thái								
Tốt	193 (30,9%)	0,22 ^c (0,16-0,29)	78 (12,5%)	0,30 ^c (0,22-0,42)	14 (2,2%)	0,32 ^b (0,16-0,63)	116 (18,6%)	0,44 ^c (0,32-0,60)
Trung bình	114 (60,6%)	2,39 ^c (1,72-3,31)	49 (26,1%)	1,66 ^c (1,14-2,42)	10 (5,3%)	1,60 ^b (0,76-3,37)	64 (34%)	1,89 ^c (1,34-2,68)
Xấu	107 (76,4%)	5,34 ^c (3,53-8,10)	56 (40%)	3,60 ^c (2,44-5,31)	12 (8,6%)	3,08 ^b (0,50-6,32)	48 (34,3%)	1,84 ^c (1,25-2,70)

Ghi chú: a: $>0,05$; b: $=0,001$; c: $<0,001$.

Theo nghiên cứu của chúng tôi, phôi có phân loại hình thái xấu có nguy cơ bất thường NST cao gấp 5,34 lần ($CI95\%=3,53-8,10$), trong khi ở phôi tốt chỉ là 0,22 lần ($CI95\%=0,16-0,29$) (bảng 3). Kết quả này cho thấy, việc lựa chọn phôi loại tốt được ưu tiên cao trong giảm tỷ lệ bất thường NST khi không tiến hành sàng lọc hoặc nếu sàng lọc thì giảm được số lượng phôi cần sàng lọc. Khi đi sâu vào từng loại bất thường, hình thái phôi xấu làm tăng nguy cơ của tất cả các loại bất thường.

Xét bất thường về số lượng NST, tỷ lệ bất thường ở nhóm phôi tốt là thấp nhất (12,5%), tăng lên ở nhóm phôi trung bình (26,1%) và cao nhất ở nhóm phôi xấu (40%). Xét bất thường cấu trúc NST, nhìn chung tỷ lệ loại bất thường cấu trúc NST thấp hơn so với các loại còn lại. Cụ thể, tỷ lệ bất thường ở nhóm phôi tốt là thấp nhất (2,2%), tăng dần ở nhóm phôi trung bình (5,3%) và cao nhất ở nhóm phôi xấu (8,6%). Xét tỷ lệ bất thường khảm ở nhóm hình thái phôi tốt chiếm tỷ lệ 18,6%, tăng dần ở nhóm phôi trung bình (34%) và cao nhất ở nhóm phôi xấu (34,3%).

Nghiên cứu của chúng tôi cũng chỉ ra rằng, hình thái phôi xấu làm gia tăng nguy cơ bất thường số lượng, bất thường cấu trúc và bất thường khảm lần lượt là 3,6 ($CI95\%=2,44-5,31$), 3,08 ($CI95\%=0,50-6,32$) và 1,84 lần ($CI95\%=1,25-2,70$).

Trong khi đó, với hình thái phôi tốt, nguy cơ bất thường NST giảm trên tất cả các dạng bất thường. Phôi có hình thái tốt nguy cơ bất thường số lượng, bất thường cấu trúc và bất

thường khảm giảm so với nhóm phôi không tốt, lần lượt là $OR=0,30$ ($CI95\%=0,22-0,42$), 0,32 ($CI95\%=0,16-0,63$) và 0,44 ($CI95\%=0,32-0,60$).

Rubino và cs (2018) [10] sử dụng phương pháp NGS khi nghiên cứu tỷ lệ chuyển phôi trên 55 phôi khảm (tỷ lệ khảm $\leq 50\%$) thì có 33 phôi mang kiểu nhân bình thường và tạo thành em bé khỏe mạnh. Do đó, những phôi khảm không nhất thiết phải được loại trừ, tuy nhiên những phôi hoàn toàn chuẩn bội vẫn được ưu tiên chuyển hơn so với phôi khảm. Những bệnh nhân mang thai sau khi chuyển phôi khảm phải được xét nghiệm trước khi sinh với sự tư vấn thích hợp của bác sỹ. Khi xem xét đến hình thái của phôi nang với yếu tố bất thường NST, chúng tôi thấy rằng tỷ lệ bất thường NST tăng khi phôi nang có chất lượng hình thái xấu. Cụ thể, tỷ lệ lệch bội NST thấp ở phôi có chất lượng tốt (30,9%), tăng dần ở phôi có chất lượng trung bình (60,6%) và kém (76,4%). Điều này cũng tương tự như nghiên cứu của Majumdar và cs (2017) [1], nhóm tác giả xác định được tỷ lệ bất thường tăng dần từ 40,5 tới 50 và 73,2% ở nhóm phân loại phôi mang hình thái từ tốt tới xấu.

Mối liên quan giữa hình thái phôi nang với số lượng bất thường NST tính trên một phôi

Trong 1 phôi có bất thường NST có thể tồn tại nhiều dạng bất thường, chúng tôi phân loại 953 phôi trong nghiên cứu làm 4 loại dựa trên số lượng bất thường tính trên 1 phôi. Sau đó tiếp tục xét mối liên quan giữa hình thái phôi và số lượng bất thường NST tính trên 1 phôi. Kết quả được trình bày ở bảng 4.

Bảng 4. Mối liên quan giữa hình thái phôi nang với số lượng bất thường NST tính trên 1 phôi.

Hình thái	Số lượng bất thường trên 1 phôi					Tổng	p
	0	1	2	3	4		
Tốt	432 69,1%	121 19,4%	58 9,3%	12 1,9%	2 0,3%	625	<0,001
Trung bình	74 39,4%	67 35,6%	40 21,3%	7 3,7%	0 0,0%	188	
Xấu	33 23,6%	55 39,3%	46 32,8%	6 4,3%	0 0,0%	140	
Tổng	539 56,6%	243 25,5%	144 15,1%	25 2,6%	2 0,2%	953	

Trong nhóm phôi hình thái tốt, số phôi bình thường chiếm đa số với 432 phôi, tương đương 69,1%; tỷ lệ phôi tốt có 1 bất thường NST là 19,4% và tỷ lệ phôi bất thường từ 2 NST trở lên chiếm 11,5%.

Trong nhóm phôi hình thái trung bình và xấu, tỷ lệ phôi

binh thường chỉ chiếm lần lượt là 39,4 và 23,6%, thấp hơn đáng kể so với nhóm phôi hình thái tốt. Đồng thời, tỷ lệ bất thường 1 NST của nhóm phôi hình thái trung bình và xấu cũng cao hơn nhóm phôi hình thái tốt, lần lượt là 35,6 và 39,3%. Tỷ lệ bất thường từ 2 NST trở lên trong nhóm phôi trung bình và xấu cao gấp 2,17 và 3,23 lần so với nhóm phôi tốt.

Xét trong tổng số 414 phôi bất thường thì tỷ lệ mang 1 bất thường NST là 58,7%, còn lại là bất thường phức tạp. Kết quả này cũng tương tự như nghiên cứu của Liu và cs (2012) [11] khi phân tích trên 138 phôi nang lệch bội, nhóm tác giả đã chỉ ra rằng tỷ lệ phôi nang lệch bội 1 NST là 62,3% và lệch bội từ 2 NST trở lên là 37,7%. Tuy nhiên, kết quả của chúng tôi thấp hơn nghiên cứu của Franasiak và cs (2014) [4] nghiên cứu trên 15.169 phôi nang sinh thiết, ghi nhận có 6.168 phôi lệch bội, trong đó 64% bất thường liên quan đến 1 NST.

Kết luận

Tỷ lệ bất thường NST rất lớn ở phôi nang, trong đó bất thường khảm chiếm 56,68%, bất thường số lượng là 36,65%, bất thường cấu trúc là 6,67%. Số phôi bình thường chiếm đa số ở nhóm phôi phân loại hình thái tốt (69,1%). Tỷ lệ có 1, 2, 3 bất thường tăng dần ở nhóm phôi trung bình và xấu.

- Nguy cơ mang bất thường NST giảm khi ĐGR khoảng phôi lớn - độ 5 (OR=0,32, CI95%=0,25-0,42, $p<0,001$), và tăng lên đối với ĐGR thấp - độ 3 (OR=3,83, CI95%=2,30-6,37, $p<0,001$).

- Nguy cơ bất thường NST tăng lên khi hình thái lá nuôi xấu (OR=5,89, CI95%=3,61-9,62, $p<0,001$).

- Nguy cơ bất thường NST tăng khi hình thái ICM xấu đi (OR=4,66, CI95%=2,77-7,84, $p<0,001$).

- Với hình thái phôi ngày 5 xếp loại tốt, nguy cơ bất thường NST giảm (OR=0,22; CI95%=0,16-0,29, $p<0,001$).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] G. Majumdar, et al. (2017), "Relationship between morphology, euploidy and implantation potential of cleavage and blastocyst stage embryos", *Journal of Human Reproductive Sciences*, **10**(1), pp.49-57.
- [2] Z. Yang, et al. (2012), "Selection of single blastocysts for fresh transfer via standard morphology assessment alone and with array CGH for good prognosis IVF patients: results from a randomized pilot study", *Mol. Cytogenet.*, **5**(1), p.24.
- [3] D.K. Gardner, W.B. Schoolcraft (1999), "Culture and transfer of human blastocyst", *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.*, **11**(3), pp.307-311.
- [4] J.M. Franasiak, et al. (2014), "The nature of aneuploidy with increasing age of the female partner: a review of 15,169 consecutive trophoctoderm biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening", *Fertility and Sterility*, **101**(3), pp.656-663.
- [5] A. Wang, et al. (2018), "Euploidy in relation to blastocyst sex and morphology", *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **35**(9), pp.1565-1572.
- [6] Y. Zhao, et al. (2018), "Overall blastocyst quality, trophoctoderm grade, and inner cell mass grade predict pregnancy outcome in euploid blastocyst transfer cycles", *Chinese Medical Journal*, **131**(11), pp.1261-1267.
- [7] Phan Thị Khánh Vy (2015), *Nghiên cứu một số yếu tố liên quan tới lệch bội NST của phôi người trước làm tổ*, Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
- [8] C. De Paepe, et al. (2013), "Human trophoctoderm cells are not yet committed", *Hum. Reprod.*, **28**(3), pp.740-749.
- [9] H. Honnma, et al. (2012), "Trophoctoderm morphology significantly affects the rates of ongoing pregnancy and miscarriage in frozen-thawed single-blastocyst transfer cycle in vitro fertilization", *Fertil. Steril.*, **98**(2), pp.361-367.
- [10] P. Rubino, et al. (2018), "Embryos classified as low-grade mosaic (<50%) after preimplantation genetic screening (PGS) by means of high resolution next-generation screening (hr-NGS), can have the same competence of producing healthy newborns as euploid embryos", *Fertility and Sterility*, **109**(3), p.46.
- [11] J. Liu, et al. (2012), "DNA microarray reveals that high proportions of human blastocysts from women of advanced maternal age are aneuploid and mosaic", *Biology of Reproduction*, **87**(6), p.148.