

Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 53 – QUÝ I/2020

CHẨN ĐOÁN TIỀN SẢN – Y HỌC BÀO THAI

- 05 Đánh giá nguy cơ di truyền trước mang thai
BS. Thái Doãn Minh, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 10 Giá trị của siêu âm tầm soát dị tật thai ở quý 3
BS. CKI Lê Phước Hóa
- 12 Siêu âm đánh giá tuyến ức thai nhi
BS. Nguyễn Văn Hiền, BS. Võ Tá Sơn
- 19 Giá trị của siêu âm Doppler ống tĩnh mạch trong siêu âm thai
TS. BS. Nguyễn Thị Hồng, PGS. TS. Lê Hoàng, GS. TS. Phan Trường Duyệt
- 27 NIPT và sàng lọc dị bội đầu tay còn những rào cản nào?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 30 Đánh giá sớm nguy cơ đái tháo đường thai kỳ: sàng lọc kết hợp quý một và phòng ngừa
BSNT. Trần Huy Phan, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 34 Hội chứng truyền máu song thai cho nhận
BS. Trần Doãn Tú
- 38 Kỹ thuật can thiệp bào thai bằng kẹp tắc dây rốn ở các cặp song thai một nhau có biến chứng
ThS. BS. Phạm Công Toàn, ThS. BS. Trịnh Nhật Thư Hương, TS. BS. Trần Nhật Thăng, TS. BS. Nguyễn Hồng Hoa
- 42 Dự phòng tiền sản giật bằng Aspirin liều thấp: khuyến cáo cập nhật
BS. CKI Bùi Quang Trung
- 46 Nhau tiền đạo: chẩn đoán và quản lý lâm sàng dựa trên siêu âm
BS. Lê Đức Vinh, BS. Võ Tá Sơn
- 50 Phôi thai
BS. CKI Lê Tiểu My
- 53 Chẩn đoán trước sinh hội chứng Joubert
BS. Võ Tá Sơn, TS. Đỗ Ngọc Hân, TS. Giang Hoa, TS. BS. Trần Nhật Thăng
- 57 PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi: nên hay không nên
BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên
- 62 Xét nghiệm tiền sản ở thai kỳ sau chuyển phôi đã được xét nghiệm di truyền tiền làm tổ
ThS. BS. Nguyễn Khánh Linh
- 65 Phôi khám trong giai đoạn phát triển tiền làm tổ
CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh
- 70 Chẩn đoán tiền sản phôi tiền làm tổ không xâm lấn đột phá hay thiếu khả thi?
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh, ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 74 Hỗ trợ sinh sản ở phụ nữ lớn tuổi
BS. Mai Đức Tiến
- 78 Thượng di truyền (epigenetics) và những vấn đề liên quan đến công nghệ hỗ trợ sinh sản (ART)
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh
- 83 Việc tuân thủ chế độ ăn Địa Trung Hải và tỷ lệ thành công thụ tinh ống nghiệm ở những phụ nữ mong con không béo phì (kỳ 2)
BS. CKI Tăng Quang Thái, BS. Trần Chiêu Thiên Phúc, ThS. BS. Trần Bảo Ngọc

Journal Club

- 91 Dự đoán sinh non dựa trên nồng độ dấu chỉ sinh học mới - Endocan huyết thanh
- 92 Bác sĩ nội tiết sinh sản là “người canh cổng” cho việc chăm sóc sức khỏe sinh sản nam giới ở Bắc Mỹ: Kết quả từ khảo sát về đặc điểm và mô hình tham chiếu của nam giới đến bác sĩ nam khoa để kiểm tra sức khỏe sinh sản
- 95 Tỷ lệ phân mảnh DNA tinh trùng của những người đàn ông hiếm muộn
- 97 Tổng quan mới 2019 cập nhật về hệ thống time-lapse trong nuôi cấy và đánh giá phôi trong điều trị thụ tinh trong ống nghiệm

~ Mời viết bài Y học sinh sản ~



Y học sinh sản tập 55 - Quý III/2020
Chủ đề “Các tiến bộ của siêu âm và chẩn đoán hình ảnh trong sản phụ khoa”
Vui lòng nộp bài trước 30/5/2020



Y học sinh sản tập 56 - Quý IV/2020
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020

PHÔI KHẨM TRONG GIAI ĐOẠN PHÁT TRIỂN TIỀN LÀM TỔ

CNSH. Hồ Lan Trâm, ThS. Lưu Thị Minh Tâm, ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh

Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Ngày nay, khi xét nghiệm di truyền phát hiện lệch bội (PGT-A) đã được áp dụng rộng rãi trong IVF cùng với sự phát triển của các kỹ thuật phân tích di truyền, phôi khám đã trở thành một hiện tượng phổ biến ở giai đoạn tiền làm tổ. Phôi khám được định nghĩa là phôi có chứa hai hoặc nhiều phôi bào với bộ NST khác nhau được phát triển từ một hợp tử duy nhất. Trước đây, phôi khám thường không được sử dụng trong điều trị IVF và nó được xem là phôi bất thường. Tuy nhiên, những công bố gần đây cho thấy kết quả trẻ sinh sống khỏe mạnh từ việc chuyển phôi khám và nó được công nhận là loại kết quả thứ 3 bên cạnh phôi lưỡng bội và phôi lệch bội. Mặc dù vậy, việc sử dụng phôi khám ở các đơn vị hỗ trợ sinh sản vẫn còn hạn chế vì phương pháp chẩn đoán, tiêu chí lựa chọn cũng như kết quả lâm sàng sau khi chuyển phôi khám vẫn chưa được thống nhất. Đồng thời, ảnh hưởng của phôi khám lên các khía cạnh lâm sàng, khả năng phát triển của trẻ vẫn còn hạn chế (Fragouli và cs, 2015). Mục đích của bài viết này là khái quát về phôi khám ở giai đoạn tiền làm tổ, bao gồm quá trình hình thành, các phương pháp chẩn đoán, các tiêu chí lựa chọn phôi khám để sử dụng và theo dõi lâm sàng sau chuyển phôi khám.

TỔNG QUAN PHÔI KHẨM

Hiện tượng khám có thể xuất hiện ở bất kỳ thời điểm nào trong quá trình phát triển của phôi từ giai đoạn 2 tế bào. Phôi khám bao gồm

sự cùng tồn tại của các phôi bào bình thường và phôi bào bất thường, cụ thể các bất thường về số lượng cũng như bất thường cấu trúc NST, trong đó, dạng lệch bội số lượng NST là phổ biến nhất (Hassold và cs, 2014). Theo Hiệp hội quốc tế về chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (PGDIS), tỷ lệ tế bào bất thường trên tổng số phôi bào chiếm từ 20 – 80% được xem là phôi khám và nếu tỷ lệ này thấp hơn 20% được xem là phôi nguyên bội, cao hơn 80% là phôi lệch bội.

Nguyên nhân chính dẫn đến hiện tượng khám ở phôi tiền làm tổ là những sai hỏng trong quá trình nguyên phân, bao gồm nhiều cơ chế khác nhau: (i) sự không phân ly nhiễm sắc tử chị em tạo ra một dòng tế bào thiếu NST và một dòng tế bào thừa NST tương ứng; (ii) sự gián đoạn ở kỳ sau nguyên phân xảy ra khi một nhiễm sắc tử không được gắn vào thoi vô sắc hoặc được gắn vào thoi vô sắc nhưng lại không được đưa vào màng nhân, dẫn tới tạo một phôi bào bình thường số lượng NST và một phôi bào mất đi một NST; (iii) hiện tượng tự nhân lên của NST xảy ra ở pha S trong chu trình tế bào, một nhiễm sắc tử tự nhân lên, làm số lượng NST trong tế bào tăng lên nhiều lần mà không xảy ra quá trình phân bào. Trong đó, sự gián đoạn kỳ sau nguyên phân được cho là nguyên nhân chính hình thành hiện tượng khám ở phôi giai đoạn tiền làm tổ (Taylor và cs, 2014). Bên cạnh đó, khám cấu trúc NST xuất hiện với tỷ lệ thấp hơn, chiếm từ 4 – 19% ở phôi nang (Fiorentin và cs, 2014; Rodrigo và cs, 2014). Nguyên nhân

từ những đột biến lặp hoặc mất một đoạn nhỏ trong cấu trúc DNA, xuất hiện ngẫu nhiên không xác định trong quá trình hình thành giao tử và phát triển phôi (Zore và cs, 2019). Dữ liệu hồi cứu về kết quả chuyển phôi khám cấu trúc còn rất hạn chế, đặc biệt về kết quả chu sinh. Mặc dù đã có những khuyến nghị liên quan đến việc chuyển phôi khám nói chung, nhưng hiện tại không có hướng dẫn nào đề cập cụ thể đến nhóm phôi khám cấu trúc NST.

Tỷ lệ phôi khám được báo cáo dao động từ 15% (Harper và cs, 1995) đến hơn 90% (Daphnis và cs, 2005). Lý do dẫn đến sự khác biệt tỷ lệ này vì tiêu chuẩn xác định phôi khám ở các nghiên cứu khác nhau. Đối với một số tác giả, phôi vẫn được cho là bình thường mặc dù có sự hiện diện một số lượng nhỏ phôi bào bất thường, quan điểm này cho rằng những bất thường nhỏ không làm ảnh hưởng đến tiềm năng phát triển của phôi (Munné và cs, 1995; Ziebe và cs, 2003; Baart và cs, 2006). Ngoài ra, tỷ lệ khám thay đổi theo từng giai đoạn phát triển của phôi, trong đó, tỷ lệ khám ở giai đoạn phôi nang thấp hơn so với phôi phân chia (Brezina, Ke, và Kutteh, 2013). Điều này có thể liên quan đến cơ chế tự sửa sai lên đến 50% trong quá trình phát triển đến phôi nang. Tế bào tự sửa sai bằng cách tăng tỷ lệ apoptosis, giảm khả năng phân chia đối với phôi bào lệch bội cũng như phôi bào nguyên bội sẽ có xu hướng biệt hóa thành khối tế bào bên trong (Inner cell mass – ICM) nhiều hơn (Santos và cs, 2010; Delhanty và cs, 2013). Hiện nay, tỷ lệ khám ở phôi phân chia là 65 – 70% (Wells và Delhanty, 2000; Mertzaniđou và cs, 2013) và ở phôi nang là 5 – 15% (Cram và cs 2016; Zore và cs, 2018).

VẬT LIỆU DI TRUYỀN VÀ PHƯƠNG PHÁP CHẨN ĐOÁN

Vật liệu di truyền

Việc sinh thiết phôi giai đoạn ngày 3 đã được thực hiện từ những năm 1990 và được áp dụng rộng rãi. Ưu điểm khi chẩn đoán ở giai đoạn này là lệch bội có nguồn gốc từ bố và trong phân

bào sẽ được phát hiện sớm, từ đó phù hợp về thời gian trước khi chuyển phôi tươi. Tuy nhiên, có một số bằng chứng cho thấy sinh thiết phôi ở giai đoạn này có thể giảm tiềm năng làm tổ của phôi, cũng như kỹ thuật sinh thiết đòi hỏi người thực hiện có trình độ chuyên môn và kinh nghiệm cao (Scott và cs, 2013), nguy cơ thất bại trong khuếch đại vật liệu di truyền cho chỉ thu nhận 1 – 2 tế bào (Cimadome và cs, 2016) nên hiện nay sinh thiết giai đoạn này không còn phổ biến.

Vào ngày 5/6, phôi nang hình thành bao gồm ICM bao quanh bởi các tế bào lá nuôi phôi (trophectoderm – TE). Sinh thiết ở giai đoạn phôi nang gồm việc lấy đi 3 – 5 tế bào TE trên tổng thể hơn 100 tế bào, do đó giảm rủi ro ảnh hưởng đến khả năng phát triển của phôi (Capalbo và cs, 2014). Việc tăng số lượng tế bào thu được cũng hỗ trợ trong việc phát hiện thể khám, cung cấp thông tin chính xác hơn về tình trạng di truyền của phôi. Vì những lý do trên, đối với xác định phôi khám thì sinh thiết TE đang là cách tiếp cận an toàn và chính xác nhất hiện nay. Tuy nhiên, hiện tượng khám cũng có thể xảy ra ở ICM hoặc TE gây ra sự sai lệch trong kết quả phân tích di truyền. Theo Tzu-Hsuan Chuang và cộng sự (2018), tỷ lệ không tương đồng khi phân tích phôi khám giữa ICM và TE là 14%.

Về phương pháp chẩn đoán

Ban đầu, thể khám ở phôi được phát hiện bằng kỹ thuật G-banding và lai huỳnh quang tại chỗ (FISH). Tuy nhiên, hạn chế của FISH là giới hạn về số lượng NST phân tích (tối đa 12 cặp NST) và khó khăn trong kỹ thuật cố định tế bào khi lai huỳnh quang, cho nên phương pháp này ít phổ biến. Trong quy trình thực hiện hiện nay, với sự hỗ trợ của các kỹ thuật sinh học phân tử tiên tiến như PCR định lượng (qPCR), phân tích tính đa hình đơn nucleotide (SNP), phân tích lai bộ gen cạnh tranh (aCGH) và gần đây nhất là phương pháp giải trình tự bộ gen thế hệ mới (NGS) có thể cung cấp đầy đủ thông tin

về số lượng bản sao của 24 cặp NST. Trong đó, hai phương pháp aCGH và NGS có thể phát hiện khảm ở mức độ thấp (Greco, 2015; Mamas, 2012). Đặc biệt, phương pháp NGS hiện đang cho thấy có khả năng phát hiện khảm tốt nhất vì giới hạn phát hiện có thể đạt tới 10 – 16% (Munné, 2017).

Gần đây, một số nhóm nghiên cứu đã bắt đầu quan tâm đến việc đánh giá tình trạng bội thể của phôi thông qua các phương pháp không xâm lấn như sử dụng dịch khoang phôi hay mẫu môi trường đã qua nuôi cấy phôi. Trong các loại mẫu này có chứa DNA tự do (cfDNA) có nguồn gốc từ phôi trong quá trình phát triển. Các nghiên cứu đánh giá tỷ lệ tương đồng khi phân tích di truyền với mẫu sinh thiết TE và cfDNA cho thấy các kết quả rất khác biệt, từ 3,5% (Shamonki và cs, 2016) đến 85,7% (Xu J và cs, 2016). Nguyên nhân có thể do sự tồn tại cfDNA có nguồn gốc từ tế bào hạt hoặc thể cực có thể làm sai lệch kết quả (Carmen, 2019). Ngoài ra, TE vẫn là thành phần chủ yếu tương tác với môi trường nuôi cấy, vậy nên cfDNA được phát hiện có thể chủ yếu đại diện cho TE hơn là cho ICM và ở giai đoạn phôi nang, số tế bào thuộc ICM chỉ chiếm 10 – 15% trên tổng số phôi bào nên dù có sự tiết cfDNA của ICM thì khả năng phát hiện được các DNA này cũng khá thấp (Norbert và David, 2019). Do vậy, việc cải thiện những hạn chế vừa nêu của phương pháp không xâm lấn sử dụng cfDNA là rất cần thiết trước khi áp dụng các phương pháp này cho chẩn đoán lâm sàng kể cả đối với phôi lệch bội hay phôi khảm.

TIỀM NĂNG VÀ LỰA CHỌN PHÔI KHẨM

Phôi khảm đã được công nhận là kết quả thứ 3 sau thực hiện PGT-A, bên cạnh phôi nguyên bội và lệch bội nhưng tiềm năng phát triển của phôi khảm cũng như ý nghĩa lâm sàng vẫn chưa rõ ràng. Hiện nay đã có những báo cáo về các trường hợp trẻ sinh sống từ việc chuyển phôi khảm (Fragouli và cs, 2017; Greco và cs, 2015; Munné và cs, 2017; Spinella và cs, 2018). Nếu

được phát hiện trong quá trình điều trị IVF, phôi khảm không nhất thiết phải bị loại bỏ, đặc biệt ở bệnh nhân không có phôi nguyên bội và không thể thực hiện chu kỳ IVF mới. Nhưng nhìn chung, tiềm năng của phôi khảm thấp hơn so với phôi nguyên bội, cụ thể là tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ thai thấp, tỷ lệ sảy thai cao và ảnh hưởng xấu đến kết quả chu sinh (Greco và cs, 2015; Fragouli và cs, 2017; Zheng và cs, 2015; Munné và cs, 2017). Tiềm năng của phôi khảm phụ thuộc vào mức độ khảm, loại bất thường (khảm đơn bội – khảm tam bội) và loại NST liên quan.

Mức độ khảm đặc trưng bởi tỷ lệ tế bào bất thường trong mẫu sinh thiết. Tuy nhiên, sự phân loại mức độ cao – thấp vẫn chưa được thống nhất. Gần đây, trong các nghiên cứu về tỷ lệ tế bào khảm ở phôi nang sử dụng phương pháp NGS, các tác giả đã phân loại thành 4 nhóm: phôi nang lưỡng bội với tỷ lệ khảm < 20%; phôi nang khảm mức độ thấp với tỷ lệ khảm từ 20 – 50%; phôi nang khảm mức độ cao với tỷ lệ khảm từ 50 – 80%; phôi nang lệch bội với tỷ lệ khảm > 80% (Desai và cs, 2018; Munné và Wells 2017; Munné và cs, 2017). Mức độ khảm càng cao thì tiềm năng của phôi càng thấp (Fragouli và cs, 2017; Munné và cs, 2017; Spinella và cs, 2018). Đặc biệt, một số nghiên cứu cho thấy không có sự khác biệt đáng kể giữa nhóm phôi có mức độ khảm thấp và phôi lưỡng bội (Munné và cs, 2017; Minasi và cs, 2017).

Các phôi **khảm đơn bội** được ưu tiên chuyển so với phôi khảm tam bội bởi vì một số dạng đơn bội thường không quan sát ở kiểu hình (do các phôi bào đơn bội thường bị mất đi trong quá trình phát triển phôi); trong khi đó dạng tam bội lại cho kết quả trẻ sinh ra khuyết tật về thể chất và trí tuệ (theo PGDIS, 2016). Tuy nhiên, các nghiên cứu gần đây cho thấy nguy cơ giữa hai nhóm là như nhau (Munné và cs, 2017). Một tổng quan dữ liệu hồi cứu (Bunnell và cs, 2017), gồm 53 báo cáo, đã mô tả 56 trường hợp chuyển phôi khảm đơn bội và hầu hết đều ghi nhận các bất thường dị tật bẩm sinh và một số trường hợp trẻ mất sớm. Nghiên cứu không tìm thấy bất kỳ

báo cáo nào về trẻ ra đời từ dạng khảm đơn bội của các NST từ 1 đến 13. Dựa vào kết quả kiểu hình bất thường và khả năng sinh sống, nhóm tác giả đã đưa ra khuyến cáo không nên chuyển phôi khảm đơn bội trên các NST 14, 15, 16, 18, 20, 21 và 22.

Các bản hướng dẫn hiện hành khuyến cáo rằng một số dạng phôi **khảm tam bội** có khả năng ưu tiên chuyển hơn so với các loại khác. Theo khuyến cáo PGDIS (2016), các khảm tam bội NST 1, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 17, 19, 20, 22, X, và Y được ưu tiên chuyển hơn khảm tam bội ở NST 2, 7, 13, 14, 15, 16, 18, và 21; do các dạng tam bội NST này có nguy cơ cao gây ra cho thai nhi các hội chứng như Down, Edwards, và Patau. Đồng thời, không khuyến cáo chuyển những NST liên quan đến tình trạng lưỡng bội đồng nguồn (uniparental disomy – UPD). Bên cạnh đó, vào năm 2018, Grati và cộng sự đã đưa ra một “hệ thống chấm điểm” cụ thể hơn của hiệp hội PGDIS. Hệ thống này dựa trên dạng bất thường số lượng NST đi kèm với các nguy cơ về sẩy thai, tạo ra thai nhi bất thường để chia thành nhiều cấp độ ưu tiên cho việc chuyển phôi khảm tam bội theo thứ tự giảm dần (Bảng 1).

Năm 2019, tổ chức PGDIS đưa ra một hướng dẫn để hỗ trợ cho các nhà lâm sàng học để xem

xét việc chuyển các phôi khảm dựa trên những kiến thức đã biết đến về kết quả tình trạng khảm của cả thai nhi lẫn nhau thai từ chẩn đoán tiền sinh cũng như các dữ liệu thu thập được qua các nghiên cứu phân tích và chuyển phôi:

- Các phôi có mức độ khảm thấp sẽ được ưu tiên chuyển hơn các phôi có mức độ khảm cao. Tỷ lệ khảm có thể được sử dụng như một nhân tố tiên lượng tốt hơn so với loại NST liên quan.
- Nếu quyết định chuyển các phôi khảm với tình trạng khảm duy nhất một NST, luôn ưu tiên sàng lọc bước đầu thông qua mức độ khảm rồi sau đó đến loại NST khảm tương ứng. Nếu phải đưa ra việc lựa chọn giữa 2 phôi khảm có cùng tỷ lệ khảm thì nên sử dụng “hệ thống chấm điểm” công bố bởi Grati và cộng sự (2018).

THEO DÕI THAI KỲ SAU KHI CHUYỂN PHÔI KHẢM

Sau khi quyết định chuyển phôi khảm, bệnh nhân cần được tư vấn theo dõi thai kỳ cũng như thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán tiền sản. Hai phương pháp sinh thiết gai nhau (chorionic villus sampling – CVS) và chọc ối được xem là phương pháp tiêu chuẩn cho việc chẩn đoán bất thường NST tiền sản. Phương pháp CVS thuận lợi cho các bệnh nhân về thông tin chẩn đoán

Bảng 1. Hệ thống chấm điểm phôi khảm dựa trên NST liên quan (Grati và cs, 2018).

NST liên quan	Điểm ưu tiên chuyển phôi theo thứ hạng giảm dần	Lý do
1, 3, 10, 12 và 19	0 điểm	Nguy cơ thấp vì chưa thấy bất kỳ kết cục bất lợi từ việc chuyển các phôi này.
4, 5 và 47, XXY	1 điểm	Nguy cơ gia tăng nhẹ tỷ lệ sẩy thai hoặc tạo ra dạng kiểu hình lệch bội có thể thấy được (47, XXY).
2, 7, 11, 17 và 22	2 điểm	Nguy cơ sẩy thai khá cao hoặc nguy cơ thấp xảy ra hiện tượng UPD.
6, 9 và 15	3 điểm	Nguy cơ sẩy thai cao, tạo ra các kiểu hình lệch bội quan sát được và UPD. Khả năng chuyển những phôi này vẫn có thể được xem xét nhưng cần phải đưa ra cảnh báo cũng như sau khi đã bàn luận chi tiết và có sự đồng ý từ vợ chồng bệnh nhân.
8, 20, 47, XXX và 47, XXY	4 – 5 điểm	Không nên chuyển, khả năng sẩy thai rất cao, tạo ra thai nhi bất thường cũng như ảnh hưởng đến sức khỏe thai nhi trong quá trình phát triển thai cũng như sau khi sinh.
13, 14, 16, 18, 21 và 45, X	Không nên chuyển	Chắc chắn gây ra bất thường về kiểu hình hoặc chết thai nhi.

trong 3 tháng đầu thai kỳ; nhưng cần lưu ý rằng CVS phân tích các tế bào nhau thai có nguồn gốc từ TE, do đó, việc sử dụng kết quả CVS này không đại diện cho lớp ICM. Vì vậy, cần phải theo dõi bằng chọc ối để làm rõ tình trạng của thai nhi bởi vì các tế bào thu nhận bằng phương pháp này có nguồn gốc trực tiếp từ thai nhi. Đây là phương pháp có độ chính xác cao nhưng bệnh nhân cũng nên được tư vấn về các hạn chế của nó; một hạn chế khá lớn là phương pháp này vẫn có khả năng bỏ sót các dạng khảm mức độ thấp.

Bên cạnh đó, các phương pháp sàng lọc không xâm lấn (NIPT) cho các trường hợp chuyển phôi khảm, đặc biệt là sàng lọc cfDNA trong máu đang được sử dụng nhưng hiệu quả vẫn còn hạn chế. Tổ chức Dược phẩm Di truyền và bộ gen Hoa Kỳ (American College of Medical Genetics – ACMG) đã khuyến cáo rằng việc sàng lọc cfDNA chỉ nên áp dụng cho các tình trạng khảm tam bội NST 13, 18 và 21. Sàng lọc lệch bội liên quan đến các NST sinh dưỡng hoặc các vi đột biến trải rộng trên toàn bộ bộ gen và các vi lặp đoạn hiện không được khuyến cáo vì các chỉ tiêu lâm sàng liên quan đến các bất thường này hiện chưa được thiết lập (Gregg và cs, 2016).

KẾT LUẬN

Phôi khảm là một hiện tượng phổ biến trong quá trình phát triển tiền làm tổ của phôi, chủ yếu liên quan đến bất thường số lượng NST do những sai hỏng trong quá trình nguyên phân. Hiện nay, NGS với vật liệu di truyền là TE là phương pháp đang được sử dụng rộng rãi vì những ưu điểm của nó. Phôi khảm không nhất thiết bị loại bỏ trong các chu kỳ IVF nhưng ưu tiên sẽ thấp hơn so với phôi nguyên bội. Tiềm năng sử dụng của phôi khảm phụ thuộc vào mức độ khảm, các loại bất thường và các NST có liên quan, trong đó mức độ khảm là yếu tố tiên lượng tốt nhất. Việc lựa chọn phôi khảm để sử dụng dựa trên các hướng dẫn hiện hành của PGDIS và hệ thống chấm điểm của Grati (2018). Sau

khi chuyển phôi khảm, bệnh nhân cần theo dõi thai kỳ và thực hiện các xét nghiệm chẩn đoán tiền sản.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update*. 2014 Jul-Aug; 20(4):571-81.
2. Zore T, Kroener LL, Wang C, Liu L, Buyalos R, Hubert G, Shamoni M. Transfer of embryos with segmental mosaicism is associated with a significant reduction in live-birth rate. *Fertil Steril*. 2019 Jan; 111(1):69-76.
3. Chuang TH, Hsieh JY, Lee MJ, Lai HH, Hsieh CL, Wang HL, Chang YJ, Chen SU. Concordance between different trophoctoderm biopsy sites and the inner cell mass of chromosomal composition measured with a next-generation sequencing platform. *Mol Hum Reprod*. 2018 Dec 1; 24(12):593-601.
4. Munné & Wells. Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril* (2017).
5. Vera-Rodríguez M, Díez-Juan A, Jiménez-Almazán J, Martínez S, Navarro R, Peinado V, Mercader A, Meseguer M, Blesa D, Moreno I, Valbuena D, Rubio C, Simon C. Origin and composition of cell-free DNA in spent medium from human embryo culture during preimplantation development. *Hum Reprod*. 2018 Apr 1; 33(4):745-756.
6. PGDIS Position statement on chromosome mosaicism and preimplantation aneuploidy testing at the blastocyst stage. July 19, 2016.
7. Grati FR, Gallazzi G, Branca L, Maggi F, Simoni G, Yaron Y. An evidence-based scoring system for prioritizing mosaic aneuploid embryos following preimplantation genetic screening. *Reprod Biomed Online*. 2018 Apr; 36(4):442-449.
8. PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos 2019.

Tiếp theo → XÉT NGHIỆM TIỀN SẢN
 trang 64 Ở THAI KỲ SAU CHUYỂN PHÔI ...

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Barbash-Hazan S, Frumkin T, Malcov M et al. Preimplantation aneuploid embryos undergo self-correction in correlation with their developmental potential. *Fertility and Sterility*, vol. 92, no. 3, pp. 890-896, 2009.
2. Brezina PR, Kutteh WH, Bailey AP, Ke RW. Preimplantation genetic screening (PGS) is an excellent tool, but not perfect: a guide to counseling patients considering PGS. *Fertil Steril*. 2016;105(1):49-50.
3. Chang L, Huang C, Tsai Y et al. Blastocyst biopsy and vitrification are effective for preimplantation genetic diagnosis of monogenic diseases. *Human Reproduction*, vol. 28, no. 5, pp. 1435-1444, 2013.
4. Devers PL, Cronister A, Ormond KE, Facio F, Brasington CK, Flodman P. Noninvasive prenatal testing/noninvasive prenatal diagnosis: the position of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(3):291-295.
5. Harper JC, Wilton L, Traeger-Synodinos J, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, Pehlivan Budak T, Renwick P, De Rycke M, Geraedts JPM and Harton G. The ESHRE PGD Consortium: 10 years of data collection. *Human Reproduction Update*, Vol.0, No.0 pp. 1-14, 2012.
6. Kimelman D, Confino R, Confino E, Shulman LP, Zhang JX and Pavone ME. Do patients who achieve pregnancy using IVF-PGS do the recommended genetic diagnostic testing in pregnancy? *J Assist Reprod Genet*. 2018 Oct; 35(10): 1881-1885.
7. Munné S, Kaplan B, Frattarelli J, Gysler M, Child T, Nakhuda G, Shamma FN, Silverberg K, Kalista T, Oliver K, Katz- Jaffe M, Wells D, Gordon T, Willman S. Global multicenter randomized controlled trial comparing single embryo transfer with embryo selection by preimplantation genetic screening using next-generation sequencing versus morphologic assessment. *Fertil Steril* 2017; 108: e19(O-43).
8. Takyi A, Santolaya-Forgas J. Prenatal screening for chromosomal abnormalities in IVF patients that opted for preimplantation genetic screening/diagnosis (PGS/D): a need for revised algorithms in the era of personalized medicine. *J Assist Reprod Genet*. 2017;34(6):723-724.