

5. **Zhang C., Dong J., Shen T. và cộng sự.** (2018). [Comparison of the application among intensity-modulated radiotherapy, 3D-conformal radiotherapy and conventional radiotherapy for locally advanced middle-low rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 21(12), 1414–1420.
6. **Ng S.Y., Colborn K.L., Cambridge L. và cộng sự.** (2016). Acute toxicity with intensity modulated radiotherapy versus 3-dimensional conformal radiotherapy during preoperative chemoradiation for locally advanced rectal cancer. *Radiation Oncology*, 12(2), 252–257.
7. **Yamashita H., Ishihara S., Nozawa H. và cộng sự.** (2017). Comparison of volumetric-modulated arc therapy using simultaneous integrated boosts (SIB-VMAT) of 45 Gy/55 Gy in 25 fractions with conventional radiotherapy in preoperative chemoradiation for rectal cancers: a propensity score case-matched analysis. *Radiation Oncology*, 12(1), 156.
8. **But-Hadzic J., Anderluh F., Breclj E. và cộng sự.** (2016). Acute Toxicity and Tumor Response in Locally Advanced Rectal Cancer After Preoperative Chemoradiation Therapy With Shortening of the Overall Treatment Time Using Intensity-Modulated Radiation Therapy With Simultaneous Integrated Boost: A Phase 2 Trial. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 96(5), 1003–1010.

## KẾT QUẢ TẠO PHÔI Ở CÁC CHU KỲ THỤ TINH TRONG ỔNG NGHIỆM THỰC HIỆN XÉT NGHIỆM PHÂN TÍCH DI TRUYỀN TRƯỚC LÀM TỔ KHÔNG XÂM LẤN

Hồ Giang Nam<sup>1,2</sup>, Trịnh Thế Sơn<sup>2</sup>, Dương Đình Chính<sup>1</sup>,  
Lê Hoàng<sup>3</sup>, Lê Liên Hương<sup>3</sup>, Nguyễn Thị Hoa<sup>3</sup>, Nguyễn Hữu Lê<sup>1</sup>,  
Ngô Văn Nhật Minh<sup>2</sup>, Đặng Tiến Trường<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá kết quả tạo phôi ở các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm thực hiện xét nghiệm phân tích di truyền trước chuyển phôi không xâm lấn (Noninvasive Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy- NiPGT-A). **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu quan sát mô tả cắt ngang trên 44 cặp vợ chồng có chỉ định xét nghiệm di truyền tiền làm tổ để sàng lọc lệch bội PGT-A (Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy) và NiPGT-A tình nguyện tham gia nghiên cứu từ 2020- 2024 tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh- Hà Nội, được nuôi cấy phôi theo quy trình nuôi cấy đơn giọt. **Kết quả:** Tuổi trung bình vợ 35 ± 4,68; vô sinh 2 chiếm 86,4%; chỉ định PGT-A, NiPGT-A chủ yếu do tuổi mẹ cao (43,2%) và bất thường NST của vợ hoặc chồng (20,5%); AMH trung bình là 2,99 ± 2,11 (ng/ml), FSH 6,83 ± 2,12 (mIU/ml), LH 5,25 ± 2,27 (mIU/ml), E2 34,73 ± 12,33(mIU/ml), P4: 0,23 ± 0,25(mIU/ml), Prolactin 53,36 ± 108,81; Số nang thứ cấp trung bình là 17,25 ± 11,59; tổng liều FSH dùng trong chu kỳ kích thích buồng trứng có kiểm soát là 2817,32 ± 366,46IU, thời gian dùng FSH trung bình là 9,91 ± 0,77 ngày; số phức hợp noãn nang chọc hút được trung bình là 11,73 ± 7,13 phức hợp; noãn MII 8,73 ± 5,76; tỷ lệ thụ tinh là 89 ± 14,5%; tỷ lệ phôi phân cắt ngày 3 là 90 ± 13%, tỷ lệ tạo phôi nang là 90 ± 14%; tỷ lệ nuôi phôi phân cắt ngày 3 sang giai

đoạn phôi nang là 99,2% ± 5%. **Kết luận:** Kết quả thụ tinh cao đạt 89% ± 14,5% và kết quả tạo phôi nang là 90,1 ± 14,5% (tổng số 344 phôi nang); tỷ lệ nuôi phôi phân cắt ngày 3 sang giai đoạn phôi nang là 99,2% ± 5%. Việc điều chỉnh quy trình nuôi phôi đơn giọt đã làm gia tăng tỷ lệ nuôi phôi thành công từ giai đoạn phôi phân cắt ngày 3 sang giai đoạn phôi nang, đảm bảo phục vụ xét nghiệm di truyền tiền làm tổ không xâm lấn. **Từ khóa:** Nuôi cấy phôi đơn giọt, thụ tinh ống nghiệm, NiPGT-A.

### SUMMARY

#### RESULTS OF EMBRYO CREATION IN IVF CYCLES PERFORMING NON-INVASIVE PRE-IMPLANTATION GENETIC ANALYSIS

**Objective:** To evaluate the results of embryo formation in in vitro fertilization cycles using non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidy (NiPGT-A). **Subjects and methods:** A cross-sectional observational study of 44 couples who were indicated for preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A) and NiPGT-A who volunteered to participate in the study from 2020-2024 at Tam Anh General Hospital - Hanoi, and were cultured using a single-drop culture procedure. **Results:** The average age of the wife was 35 ± 4.68; infertility 2 accounted for 86.4%; PGT-A and NiPGT-A were indicated mainly due to advanced maternal age (43.2%) and chromosomal abnormalities of the wife or husband (20.5%); The average AMH was 2.99 ± 2.11 (ng/ml), FSH 6.83 ± 2.12 (mIU/ml), LH 5.25 ± 2.27 (mIU/ml), E2 34.73 ± 12.33(mIU/ml), P4: 0.23 ± 0.25(mIU/ml), Prolactin 53.36 ± 108.81; The average number of secondary follicles was 17.25 ± 11.59; The total FSH dose used in the controlled ovarian stimulation cycle was 2817.32 ± 366.46IU, the average FSH use time was 9.91 ± 0.77 days; The average number of aspirated

<sup>1</sup>Sở Y tế Nghệ An

<sup>2</sup>Học viện Quân Y

<sup>3</sup>Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh

Chịu trách nhiệm chính: Trịnh Thế Sơn

Email: trinhtheson@vmmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 18.9.2024

Ngày duyệt bài: 15.10.2024

follicle complexes was  $11.73 \pm 7.13$  complexes; MII oocytes  $8.73 \pm 5.76$ ; fertilization rate was  $89 \pm 14.5\%$ ; day 3 cleavage embryo rate was  $90 \pm 13\%$ , blastocyst formation rate was  $90 \pm 14\%$ ; day 3 cleavage embryo transfer rate to blastocyst stage was  $99.2\% \pm 5\%$ . **Conclusion:** High fertilization results reached  $89\% \pm 14.5\%$  and blastocyst formation results were  $90.1 \pm 14.5\%$  (total 344 blastocysts); day 3 cleavage embryo transfer rate to blastocyst stage was  $99.2\% \pm 5\%$ . Adjusting the single-drop embryo transfer process has increased the successful transfer rate of embryo transfer from day 3 cleavage embryo to blastocyst stage, ensuring non-invasive preimplantation genetic testing. **Keywords:** individual embryo culture, in vitro fertilization, niPGT, noninvasive pre-implantation genetic testing.

**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Xét nghiệm di truyền trước làm tổ xác định lệch bội nhiễm sắc thể của phôi, giúp cải thiện tỷ lệ thành công của thụ tinh trong ống nghiệm ở các cặp vợ chồng nguy cơ cao như tuổi cao, sảy thai liên tiếp, thất bại tiền làm tổ liên tiếp... Trong PGT-A, sinh thiết phôi là một kỹ thuật xâm lấn, ảnh hưởng tới sự phát triển của phôi. Bên cạnh đó, mẫu sinh thiết không đại diện cho toàn bộ phôi do hiện tượng khảm ở giai đoạn phôi nang khá phổ biến. Để khắc phục những nhược điểm của PGT-A, xét nghiệm di truyền trước làm tổ không xâm lấn (Noninvasive PGT-A/niPGT-A) được ưu tiên nghiên cứu. Cơ sở của niPGT-A là tiến hành phân tích các phân tử DNA tự do có nguồn gốc từ tế bào phôi trong dịch nang và môi trường nuôi cấy phôi. Nhờ vậy, không cần tiến hành kỹ thuật xâm lấn là sinh thiết phôi. Kết quả nghiên cứu về sự phù hợp của kết quả niPGT-A và PGT-A không thống nhất (48 - 97%) (Fang và cộng sự 2019) [1], (Huang, 2019) [2]. Nguyên nhân chính được cho là do nhiễm DNA của người mẹ và thể khảm. Để giải quyết vấn đề nhiễm DNA của mẹ, nhiều hiệu chỉnh trong quy trình IVF được hiệu chỉnh như tách và loại bỏ triệt để tế bào nang ở trước và sau ICSI; nuôi nhóm tới giai đoạn phôi phân chia; sau đó rửa từng phôi và nuôi đơn giọt từ giai đoạn phôi phân chia tới giai đoạn phôi nang. Một câu hỏi đặt ra rằng liệu những thay đổi này có ảnh hưởng tới số lượng và chất lượng phôi nang thụ được hay không. Nghiên cứu này tổng hợp kết quả nuôi phôi ở các chu kỳ thực hiện niPGT-A sẽ làm sáng tỏ một phần vấn đề này.

**II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU**

**2.1. Đối tượng, thời gian, địa điểm**

**Đối tượng:** 44 cặp vợ chồng đủ tiêu chuẩn thực hiện quy trình IVF/ICSI, có chỉ định PGT-A, niPGT-A. Có tổng số 344 phôi nang trong nghiên cứu, trong đó 134 phôi nang đã được thực hiện

phân tích di truyền PGT-A và niPGT-A.

Thời gian, địa điểm nghiên cứu: Nghiên cứu được tiến hành từ 2020-2024 tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội.

**2.2. Thiết kế nghiên cứu.** Chúng tôi tiến hành theo phương pháp nghiên cứu quan sát mô tả cắt ngang, tiến cứu.

**2.3. Các kỹ thuật thực hiện.** Hoàn thiện hồ sơ bệnh án, Kích thích buồng trứng có kiểm soát bằng phác đồ GnRH/Antagonist, Chọc hút noãn; Tìm phức hợp noãn-nang, ủ noãn, loại bỏ tế bào nang bằng men hyaluronidase; Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn, theo dõi thụ tinh.

Trong nghiên cứu, để đảm bảo loại bỏ tối đa DNA có nguồn gốc từ mẹ, các phôi được đánh giá sạch ở giai đoạn loại bỏ tế bào nang; sau ICSI, kỹ thuật nuôi nhóm được thực hiện theo quy trình tiêu chuẩn; ở giai đoạn phôi phân cắt, tiến hành kỹ thuật hỗ trợ thoát màng, kiểm tra và loại bỏ tế bào hạt còn lại, rửa phôi bằng môi trường nuôi cấy; sau đó nuôi đơn phôi trong 20µL; phôi phát triển giai đoạn phôi nang, tiến hành đánh giá, thu 10-15µL môi trường nuôi cấy phôi phục vụ phân tích niPGT-A.

**2.4. Xử lý dữ liệu.** Dữ liệu được thu thập và quản lý bằng phần mềm SPSS 22.0

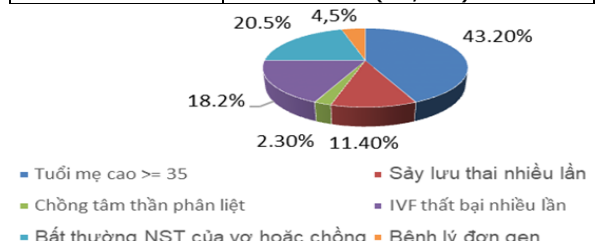
**2.5. Vấn đề đạo đức trong nghiên cứu.** Nghiên cứu được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh. Mã số chấp thuận là: 01/2022/CNChT-HĐĐĐ.

**III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU**

**3.1. Đặc điểm chung của đối tượng và chu kỳ kích trứng.** Tuổi trung bình của vợ là  $35 \pm 4,68$ , trẻ nhất 27 tuổi, lớn nhất 45 tuổi. Tuổi trung bình của chồng là  $38,66 \pm 6,21$ , trẻ nhất 28 lớn nhất là 64 tuổi. Vô sinh I có 6 trường hợp (13,6%), vô sinh thứ phát có 38 trường hợp, chiếm 86,4%.

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu**

Chỉ tiêu NC	M ± SD	Min	Max
Tuổi vợ	35 ± 4,68	27	45
Tuổi chồng	38,66 ± 6,21	28	64
Vô sinh 1	6(13,6%)		
Vô sinh 2	38(86,4%)		



**Biểu đồ 1. Chỉ định PGT-A và niPGT-A**

Chỉ định thực hiện PGT-A và NiPGT-A do nguyên nhân tuổi mẹ cao  $\geq 35$  tuổi chiếm đa số với 43,20%, tiếp đến là nguyên nhân do bất thường NST của vợ hoặc chồng với 20,5%.

**Bảng 2. Các đặc điểm về chu kỳ kích thích buồng trứng có kiểm soát của đối tượng nghiên cứu**

Chỉ tiêu NC	Mean $\pm$ SD	Min	Max
AMH (ng/ml)	2,99 $\pm$ 2,11	0,23	8,61
FSH (mIU/ml)(Ngày 2 chu kì kinh)	6,83 $\pm$ 2,12	3,9	14,2
LH (mIU/ml) (Ngày 2 chu kì kinh)	5,25 $\pm$ 2,27	1,84	12,1
E2 (mIU/ml) (Ngày 2 chu kì kinh)	34,73 $\pm$ 12,33	18,2	95,43
P4 (mIU/ml) (Ngày 2 chu kì kinh)	0,23 $\pm$ 0,25	0,05	1,21
Prolactin (Ngày 2 chu kì kinh)	53,36 $\pm$ 108,81	4,91	536
Tổng liều FSH	2817,32 $\pm$ 366,46	2025	3900
Số ngày dùng FSH	9,91 $\pm$ 0,77	8	12
P4 ngày tiêm trưởng thành noãn	1,07 $\pm$ 0,84	0,16	4,85
E2 ngày tiêm trưởng thành noãn	3738,73 $\pm$ 2445,28	911,20	14084,00
AFC	17,25 $\pm$ 11,59	4	54

Nồng độ FSH, LH trung bình trong ngưỡng bình thường của tham chiếu xét nghiệm. Chỉ số AMH trung bình là 2,99  $\pm$  2,11, thấp nhất là 0,23 pg/mL, cao nhất là 8,61 pg/mL. Số nang thứ cấp trung bình là 17,25  $\pm$  11,59. Tổng liều FSH dùng trong chu kỳ kích thích buồng trứng có kiểm soát là 2817,32  $\pm$  366,46, thời gian dùng FSH trung bình là 9,91  $\pm$  0,77 ngày.

**3.2. Kết quả noãn, phôi của chu kỳ có thực hiện NiPGT-A.** Số phức hợp noãn nang chọc được trung bình là 11,73  $\pm$  7,13 phức hợp, nhỏ nhất là 2, lớn nhất là 34. Noãn MII chiếm đa số với trung bình là 8,73  $\pm$  5,76, nhỏ nhất là 2, lớn nhất là 28. Noãn GV trung bình là 0,2  $\pm$  0,15, nhỏ nhất là 0, lớn nhất là 1. Noãn MI trung bình là 0,93  $\pm$  0,93, nhỏ nhất là 0, lớn nhất là 4. Noãn thoái hóa trung bình là 1,98  $\pm$  2,52, nhỏ nhất là 0, lớn nhất là 10.

Số noãn ICSI trung bình là 8,80  $\pm$  5,73, nhỏ nhất là 2, lớn nhất là 28. Tỷ lệ thụ tinh là 89%  $\pm$  14%.

Phôi phân cắt N3 trung bình là 7,84  $\pm$  5,10, nhỏ nhất là 2, lớn nhất là 27. Phôi nang trung bình là 7,82  $\pm$  5,12, nhỏ nhất là 2, lớn nhất là 27. Tỷ lệ tạo phôi phân cắt ngày 3 là 90,6  $\pm$  13,1%, tỷ lệ tạo phôi nang là 90,1  $\pm$  14,5%. Tỷ lệ nuôi phôi phân cắt ngày 3 sang giai đoạn phôi nang là 99,2%  $\pm$  5%.

**Bảng 3. Kết quả noãn, phôi của đối tượng nghiên cứu**

Chỉ tiêu NC	Kết quả	Min	Max
Số phức hợp noãn nang chọc được	11,73 $\pm$ 7,13	2	34
Noãn GV	0,2 $\pm$ 0,15	0	1
Noãn MI	0,93 $\pm$ 0,93	0	4
Noãn M2	8,73 $\pm$ 5,76	2	28
Noãn thoái hóa	1,98 $\pm$ 2,52	0	10
Số noãn ICSI	8,80 $\pm$ 5,73	2	28
Tỷ lệ thụ tinh (%)	89% $\pm$ 14,5%	0,5	1
Số phôi phân cắt ngày 3	7,84 $\pm$ 5,10	2	27
Số phôi nang	7,82 $\pm$ 5,12	2	27
Tỷ lệ phôi phân cắt ngày 3 (%)	90,6% $\pm$ 13,1%	0,6	1
Tỷ lệ tạo phôi nang (%)	90,1% $\pm$ 14,5%	0,4	1
Tỷ lệ nuôi phôi ngày 3 sang phôi nang	99,2% $\pm$ 5%	0,66	1

#### IV. BÀN LUẬN

Hiện tượng lệch bội nhiễm sắc thể ở phôi là một trong những nguyên nhân chính gây thất bại làm tổ, sẩy thai liên tiếp, làm giảm hiệu quả điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ phát hiện phôi lệch bội (PGT-A) giúp sàng lọc, phát hiện các phôi mang bất thường về số lượng nhiễm sắc thể bằng cách thu nhận 5-10 tế bào lá nuôi phôi (Trophectoderm). Tuy nhiên, việc sinh thiết tế bào mang tính xâm lấn và yêu cầu kỹ năng thực hiện của chuyên viên phôi học để bảo đảm tiềm năng của phôi. Ngoài ra, lượng phôi bào chỉ được thu nhận từ lá nuôi phôi không đại diện cho thông tin di truyền của toàn bộ phôi. Trong những năm gần đây, một hướng tiếp cận mới là xét nghiệm di truyền phôi tiền làm tổ không xâm lấn đã được nghiên cứu mạnh mẽ nhằm thay thế, khắc phục hạn chế của phương thức truyền thống, sử dụng đối tượng nghiên cứu mới là DNA tự do. Trong quá trình nuôi cấy in-vitro, DNA tự do đã được chứng minh có nguồn gốc từ quá trình chết theo chu trình (apoptosis) hoặc sửa sai của cả lớp tế bào lá nuôi và khối tế bào bên trong (Inner Cell Mas) của phôi, được tiết vào trong dịch khoang phôi hay môi trường nuôi cấy.

Cf-DNA được thu nhận từ môi trường nuôi cấy có thể nhiễm DNA ngoại lai, xuất phát từ tinh trùng hoặc tế bào cumulus quanh noãn hoặc một số nguồn khác trong quá trình nuôi cấy. Đây cũng là nguyên nhân làm cho kết quả phân tích cf-DNA không tương đồng với kết quả sinh thiết TE hay của toàn bộ phôi. Nhằm hạn chế nhiễm DNA từ tinh trùng, hiện nay việc thực hiện "ICSI toàn bộ" được khuyến cáo đối với niPGT, bên cạnh đó các khối tế bào hạt bao quanh noãn

cũng cần được loại bỏ tối đa để hạn chế việc nhiễm DNA từ noãn [3]. Nuôi cấy phôi đơn được đề xuất để đảm bảo rằng nguồn cf DNA được thu nhận có nguồn gốc từ một phôi, tránh việc nhầm lẫn thông tin di truyền giữa các phôi (Hanson et al, 2021) [4]. Thể tích nuôi phôi đơn giọt có ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi và yêu cầu của nuôi cấy phôi đơn giọt phục vụ chẩn đoán di truyền tiền làm tổ không xâm lấn. Nuôi cấy phôi thể tích lớn dẫn tới tình trạng nồng độ sản phẩm DNA của phôi thấp hơn, từ đó hiệu quả khuếch đại gen sẽ giảm đi, Yeung 2016 tiến hành nuôi cấy phôi đơn giọt với thể tích 30  $\mu$ L, thì tỷ lệ khuếch đại thành công là 89% [5], Rubio 2020 nuôi cấy phôi đơn giọt với thể tích 10  $\mu$ L, có tỷ lệ khuếch đại gen là 97.4% [6]. Năm 2015, Minasi tiến hành nghiên cứu so sánh nuôi phôi đơn giọt ở các thể tích khác nhau 35  $\mu$ L, 15  $\mu$ L và 7  $\mu$ L cho thấy không có sự khác biệt về sự phát triển phôi giữa các nhóm, tuy nhiên tỷ lệ blastocyst ở nhóm nuôi phôi 7  $\mu$ L cao hơn so với nhóm 35  $\mu$ L. Tác giả này nhận định rằng việc nuôi phôi thể tích thấp làm tăng nồng độ các yếu tố cận tiết của phôi [7]. Hiện nay, với những tiến bộ mới trong labo hỗ trợ sinh sản, việc nuôi đơn phôi có tỷ lệ tạo phôi nang cao. Trong nghiên cứu của chúng tôi, để đảm bảo loại bỏ tối đa DNA có nguồn gốc từ mẹ, các phôi được đánh giá sạch ở giai đoạn loại bỏ tế bào nang; sau ISCI, kỹ thuật nuôi nhóm được thực hiện theo quy trình tiêu chuẩn; ở giai đoạn phôi phân cắt, tiến hành kỹ thuật hỗ trợ thoát màng, kiểm tra và loại bỏ tế bào hạt còn lại, rửa phôi bằng môi trường nuôi cấy; sau đó nuôi đơn phôi trong 20 $\mu$ L; phôi phát triển đến giai đoạn phôi nang, tiến hành đánh giá, thu 10-15 $\mu$ L môi trường nuôi cấy phôi phục vụ phân tích niPGT-A.

Chỉ định PGT-A, NiPGT-A chủ yếu do tuổi mẹ cao (43,2%) và bất thường NST của vợ hoặc chồng (20,5%). Santiago Munné (2018) chỉ ra rằng những phụ nữ trên 35 tuổi nên có chỉ định PGT [8]. Theo khuyến cáo của hội sinh sản người và phôi học châu Âu năm 2020 về thực hành tốt xét nghiệm di truyền tiền làm tổ, chỉ định PGT-A bao gồm: tuổi mẹ cao, thất bại làm tổ liên tiếp, sẩy thai liên tiếp, vô sinh nam nặng. Trong nghiên cứu của chúng tôi, chỉ định PGT-A, NiPGT-A chủ yếu do thất bại làm tổ liên tiếp và tuổi mẹ cao và bất thường NST của vợ hoặc chồng, ngoài ra còn có các lý do khác là tiền sử sinh con dị tật, sẩy thai, thai lưu  $\geq 2$  lần, IVF thất bại nhiều lần.

AMH có liên quan chặt chẽ tới sự chiêm mộ nang noãn, và là marker của dự trữ buồng trứng. Nghiên cứu của Shilenkova 2020 cho rằng

AMH, tuổi mẹ cao, FSH có liên quan đến lệch bội NST [9]. Nghiên cứu của chúng tôi chỉ số AMH trung bình là  $2,99 \pm 2,11$ , cho thấy đa số các bệnh nhân nghiên cứu đang có dự trữ buồng trứng tốt mặc dù tuổi trung bình khá cao ( $35 \pm 4,68$  tuổi).

Ebner và cộng sự tiến hành nghiên cứu năm 2010 thấy tỷ lệ thụ tinh ở nhóm ICSI là 80,7%, ở nhóm IVF là 69%, trên nhóm nghiên cứu với tuổi trung bình là 31,6, AMH trung bình là 6,0ng/mL [10]. Nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ thụ tinh trung bình là  $89\% \pm 14,5\%$ , với độ tuổi của nhóm bệnh nhân nghiên cứu của chúng tôi cao hơn ( $35 \pm 4,68$  tuổi), AMH thấp hơn nhóm nghiên cứu của Ebner (Nhóm nghiên cứu của chúng tôi là  $2,99 \pm 2,11$  ng/mL, ngoài ra nghiên cứu của Ebner chỉ lựa chọn những đối tượng có ít nhất 9 hợp tử. Tỷ lệ noãn trưởng thành trong nghiên cứu của Ebner 2010 là 89,3%, cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi là 87,3% [14]. Tỷ lệ phôi phân cắt ngày 3 của chúng tôi là  $90,6\% \pm 13,1\%$ , nghiên cứu của Ebner là 95-96%. Nghiên cứu nuôi phôi đơn giọt của chúng tôi có tỷ lệ phôi nang là  $90,1\% \pm 14,5\%$ , tỷ lệ nuôi phôi phân cắt ngày 3 sang giai đoạn phôi nang là  $99,2\% \pm 5\%$ , trong khi đó tỷ lệ phôi nang của Ebner khi nuôi đơn giọt là 45,2%, khi nuôi gộp là 55,8%.

Như vậy, trong nghiên cứu này, việc điều chỉnh quy trình nuôi phôi để phục vụ xét nghiệm di truyền tiền làm tổ không xâm lấn, trong đó ở giai đoạn phôi phân cắt, tiến hành kỹ thuật hỗ trợ thoát màng, kiểm tra và loại bỏ tế bào hạt còn lại, rửa phôi bằng môi trường nuôi cấy; sau đó nuôi đơn phôi trong 20 $\mu$ L đã làm gia tăng tỷ lệ nuôi phôi thành công từ giai đoạn phôi phân cắt sang giai đoạn phôi nang.

## V. KẾT LUẬN

Bệnh nhân nghiên cứu có độ tuổi cao (tuổi trung bình là  $35 \pm 4,68$ ). Tuy vậy, các chỉ số nội tiết trung bình, tổng liều FSH, số ngày dùng FSH vẫn nằm trong giới hạn bình thường. Kết quả thụ tinh cao đạt  $89\% \pm 14,5\%$  và kết quả tạo phôi nang là  $90,1 \pm 14,5\%$  (tổng số 344 phôi nang); tỷ lệ nuôi phôi phân cắt ngày 3 sang giai đoạn phôi nang là  $99,2\% \pm 5\%$ . Việc điều chỉnh quy trình nuôi phôi đơn giọt đã làm gia tăng tỷ lệ nuôi phôi thành công từ giai đoạn phôi phân cắt ngày 3 sang giai đoạn phôi nang, đảm bảo phục vụ xét nghiệm di truyền tiền làm tổ không xâm lấn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fang R., Yang W., Zhao X. et al. (2019). Chromosome screening using culture medium of embryos fertilised in vitro: a pilot clinical study. J

- Transl Med, 17(1), 73.
2. **Huang L., Bogale B., Tang Y. et al.** (2019). Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophoctoderm biopsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 116(28), 14105–14112.
  3. **Farra, F. Choucair, and J. Awwad**, "Non-invasive pre-implantation genetic testing of human embryos: an emerging concept," *Hum Reprod*, vol. 33, no. 12, pp. 2162–2167, Dec. 2018, doi: 10.1093/humrep/dey314.
  4. **Hanson B.M., Tao X., Hong K.H. và cộng sự.** (2021). Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy exhibits high rates of deoxyribonucleic acid amplification failure and poor correlation with results obtained using trophoctoderm biopsy. *Fertility and Sterility*, 115(6), 1461–1470.
  5. **Yeung Q.S.Y., Zhang Y.X., Chung J.P.W., et al.** (2019). A prospective study of non-invasive preimplantation genetic testing for aneuploidies (NIPGT-A) using next-generation sequencing (NGS) on spent culture media (SCM). *J Assist Reprod Genet*, 36(8), 1609–1621.
  6. **Rubio C., Navarro-Sánchez L., García-Pascual C.M., et al.** (2020). Multicenter prospective study of concordance between embryonic cell-free DNA and trophoctoderm biopsies from 1301 human blastocysts. *Am J Obstet Gynecol*.
  7. **Minasi M.G., Fabozzi G., Casciani V., et al.** (2015). Improved blastocyst formation with reduced culture volume: comparison of three different culture conditions on 1128 sibling human zygotes. *J Assist Reprod Genet*, 32(2), 215–220.
  8. **Munné S., Wells D.** (2017). Detection of mosaicism at blastocyst stage with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertil Steril*, 107(5), 1085–1091.
  9. **Shilenkova Y.V., Pendina A.A., Mekina I.D. et al.** (2020). Age and Serum AMH and FSH Levels as Predictors of the Number of Oocytes Retrieved from Chromosomal Translocation Carriers after Controlled Ovarian Hyperstimulation: Applicability and Limitations. *Genes (Basel)*, 12(1), 18.
  10. **Ebner T., Shebl O., Moser M. et al.** (2010). Group culture of human zygotes is superior to individual culture in terms of blastulation, implantation and live birth. *Reprod Biomed Online*, 21(6), 762–768.

## NGHIÊN CỨU TÌNH HÌNH ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA NHÓM VI KHUẨN ESKAPE VÀ CHI PHÍ LIÊN QUAN TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI GIAI ĐOẠN 2020-2021

Nguyễn Thị Quỳnh Nga<sup>1</sup>, Nguyễn Phan Thùy Nhiên,  
Dương Thị Hồng Đoàn, Phan Văn Quốc Việt,  
Bạch Hoàng Hải Triều, Huỳnh Phương Thảo

### TÓM TẮT

**Đặt vấn đề:** Đề kháng kháng sinh là vấn đề toàn cầu với gánh nặng kinh tế và bệnh tật ngày càng tăng. Nghiên cứu này nhằm phân tích đặc điểm và so sánh chi phí điều trị bệnh nhân đề kháng và không đề kháng kháng sinh của vi khuẩn ESKAPE. **Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu hồi cứu đánh giá gánh nặng kinh tế của các vi khuẩn ESKAPE từ tháng 1/2020 đến tháng 10/2021 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, TP.HCM. **Kết quả:** Trong 2130 trường hợp phân lập được, có 1176 ca đề kháng (chiếm 55,23%) và 954 ca nhạy cảm (chiếm 44,77%). *E. coli* chiếm tỷ lệ cao nhất (31,22%), tiếp theo là *S. aureus* (20,19%), *K. pneumoniae* (20,09%), *P. aeruginosa* (14,51%) và thấp nhất là *A. baumannii* (13,99%). Nghiên cứu cho thấy tỷ lệ bệnh nhân đề kháng cao hơn bệnh nhân nhạy cảm ở các vi khuẩn *A. baumannii*, *E. coli*, *K. pneumoniae* và *S. aureus*. Các

ca đề kháng ở tất cả các nhóm vi khuẩn đều có độ tuổi trung vị cao hơn, thời gian nằm viện dài hơn, tỷ lệ tử vong cao hơn, chi phí điều trị cũng cao hơn đáng kể so với các ca nhạy cảm. Tỷ lệ tử vong cao nhất được ghi nhận ở nhóm bệnh nhân nhiễm *A. baumannii*, thấp nhất ở nhóm *E. coli*. *P. aeruginosa* đề kháng có tổng chi phí điều trị trung bình cao nhất (339 triệu VNĐ), *E. coli* đề kháng có tổng chi phí thấp nhất (49 triệu VNĐ). Chi phí thuốc, đặc biệt là thuốc kháng sinh, chiếm tỷ lệ cao nhất trong chi phí điều trị ở tất cả các nhóm vi khuẩn. Đa số bệnh nhân không hưởng bảo hiểm y tế, ngoại trừ *E. coli* có tỷ lệ hưởng 80% bảo hiểm cao. **Kết luận:** Đề kháng kháng sinh là một vấn đề nghiêm trọng, tỷ lệ bệnh nhân đề kháng ngày càng cao chi phí điều trị cũng có xu hướng tăng theo thời gian với các biến động đáng kể, nhấn mạnh tầm quan trọng của việc kiểm soát kháng kháng sinh và tối ưu hóa chi phí điều trị. **Từ khóa:** Chi phí trực tiếp y tế, đề kháng kháng sinh, kháng sinh, ESKAPE.

### SUMMARY

#### INVESTIGATION OF ANTIBIOTIC RESISTANCE IN ESKAPE PATHOGENS AND ASSOCIATED COSTS AT THE HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES DURING 2020-2021

**Introduction:** Antibiotic resistance is a global

<sup>1</sup>Đại học Y Dược TP HCM

<sup>2</sup>Bệnh viện Bệnh Nhiệt Đới, TP HCM

Chịu trách nhiệm chính: Nguyễn Thị Quỳnh Nga

Email: nguyenthiquynhnga@ump.edu.vn

Ngày nhận bài: 9.8.2024

Ngày phản biện khoa học: 16.9.2024

Ngày duyệt bài: 14.10.2024