

nhóm bệnh nhân nghiên cứu là  $119 \pm 56,249$  giờ.<sup>11</sup> Sự khác nhau trong thời gian thở N-CPAP của các nghiên cứu là do khác nhau về mức độ suy hô hấp, trang thiết bị mỗi đơn vị điều trị.

Tai biến, biến chứng của chúng tôi ghi nhận các biến chứng hay gặp nhất của thở N-CPAP là viêm loét da ở vị trí lỗ mũi do cố định canuyn là 16,7%. Khi thở N-CPAP biến chứng viêm loét mũi có thể xảy ra khi thở NCPAP thời gian dài, hai ngạnh của dụng cụ đặt vào lỗ mũi có chất liệu cứng, kích cỡ không phù hợp, cố định quá chặt hoặc không ngay ngắn,... làm tổn thương màng nhầy, niêm mạc mũi dẫn đến viêm loét. Nghiên cứu của Mazzela<sup>12</sup> tỉ lệ biến chứng xảy ra là 27% bao gồm: tràn khí màng phổi, viêm loét mũi, chảy máu mũi. Tỉ lệ biến chứng trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu khác và biến chứng xảy ra cũng nhẹ hơn, điều này có thể do chất liệu ống canuyn và quá trình theo dõi, chăm sóc và kỹ thuật thở N-CPAP của chúng tôi được thực hiện tốt hơn. Tai biến của N-CPAP rất nhiều như: tràn khí màng phổi, thóp phồng, tổn thương niêm mạc mũi...và tai biến càng nhiều càng gặp khó khăn trong quá trình điều trị cho bệnh nhân.

## V. KẾT LUẬN

Thở máy áp lực dương liên tục đường mũi trong điều trị suy tim nặng cho bệnh nhân tim bẩm sinh nhóm tăng lưu lượng máu lên phổi kết quả cải thiện rõ về mức độ suy tim, chỉ số nhịp tim, nhịp thở giảm và khí máu pH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> đều về gần giá trị bình thường. Phương pháp điều trị này an toàn, tuy nhiên còn có biến chứng

nhẹ như chướng bụng do khí vào dạ dày, viêm loét mũi do ống canuyn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Nandi D, Rossano J.W.** Epidemiology and cost of heart failure in children. *Cardiol Young*. 2015; 25(8):1460-1468.
2. **Châu Ngọc Hoa, Đặng Vạn Phước, Trương Quang Bình.** Sinh lý bệnh của suy tim. Suy tim trong thực hành lâm sàng. Nhà xuất bản Y học Hà Nội. 2014;15-29.
3. **Robert D. Ross.** The Ross Classification for Heart Failure in Children After 25 Years: A Review and an Age-Stratified Revision. *Pediatr Cardiol*. 2012;33(8):1295-1300.
4. **Masip J. et al.** Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure. *Eur Heart J*. 2018;39(1):17-25.
5. **Marco Zuin et al.** Worsening hypoxemia with mechanical ventilation in posttraumatic ventricular septal defect. *Intensive Care Medicine*. 2019; 45(11):1647-1648.
6. **Amaddeo A et al.** Continuous positive airway pressure improves work of breathing in pediatric chronic heart failure. *Sleep Med*. 2021;83:99-105.
7. **Amaddeo A, et al.** Non-invasive Ventilation and CPAP Failure in Children and Indications for Invasive Ventilation. *Front Pediatr*. 2020;8:1-2
8. **Ngô Anh Vinh, Phạm Hữu Hoà và Nguyễn Thị Mai Hoàn.** Kết quả điều trị suy tim ở trẻ em tại bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2022;2:184,185.
9. **Nguyễn Thị Yên, Trần Duy Vũ, Lê Thị Hồng Hạnh.** Hiệu quả của thở áp lực dương liên tục qua mũi trong điều trị suy hô hấp cấp ở trẻ em tại Bệnh viện Nhi Trung ương. *Tạp chí Y học Việt Nam*. 2021;tập506(1);tháng 9:3.
10. **Hemang Gandhi et al.** Elective nasal continuous positive airway pressure to support respiration after prolonged ventilation in infants after congenital cardiac surgery. *Annals of Pediatric Cardiology*. 2017;10(1):27-29.

## PHÔI KHẢM: MỘT SỐ YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN KHẢM Ở PHÔI NANG

Nguyễn Thị Thuỳ Linh<sup>1</sup>, Lê Đức Thắng<sup>1</sup>, Giáp Thị Mai Phương<sup>1</sup>,  
Thẩm Chí Dũng<sup>1</sup>, Lê Hoàng<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Liên Hương<sup>1</sup>,  
Phan Ngọc Quý<sup>1</sup>, Hoàng Thị Ngọc Lan<sup>2</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Xác định tỷ lệ khảm theo các phân loại ở phôi nang và phân tích một số yếu tố liên quan đến tình trạng khảm ở phôi trên 655 phôi nang của những

cặp vợ chồng thực hiện thụ tinh trong ống nghiệm (IVF) làm xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (PGT-A) bằng phương pháp giải trình tự gen thế hệ mới (NGS). **Phương pháp:** nghiên cứu mô tả cắt ngang hồi cứu, tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội từ 3/2021-2/2022. **Kết quả:** Tỷ lệ phôi khảm là 27,48%; khảm 1 cặp nhiễm sắc thể (NST), 2 cặp NST và từ 3 cặp NST trở lên với tỷ lệ lần lượt là 11,76%; 7,32% và 8,40%. Phần lớn là khảm lệch bội NST chiếm tỷ lệ 20,46%; khảm cấu trúc NST là 3,81% và khảm hỗ hợp là 3,21%. Tỷ lệ phôi khảm mức độ thấp là 11,30% và khảm mức độ cao là 16,18%. Số lượng khảm cao ở tế bào lá nuôi (TE) loại B cao gấp 3,06 lần so với số lượng khảm cao ở TE loại A có ý

<sup>1</sup>Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

Chịu trách nhiệm chính: Hoàng Thị Ngọc Lan

Email: hoangthingoclan@hmu.edu.vn

Ngày nhận bài: 11.7.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.8.2023

Ngày duyệt bài: 19.9.2023

nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Không thấy mối liên quan giữa các đặc điểm lâm sàng như tuổi mẹ, tuổi bố, chỉ số khối cơ thể, số ngày kích thích buồng trứng, tổng liều gonadotropin và các đặc điểm hình thái khác của phôi với tỷ lệ khảm, cũng như nguy cơ về mức độ khảm của phôi. **Kết luận:** Đặc điểm TE có thể có liên quan đến mức độ khảm ở phôi nang trước làm tổ.

**Từ khoá:** phôi nang, phôi khảm, tỷ lệ khảm, PGT-A, NGS.

## SUMMARY

### EMBRYO MOSAIC: SOME FACTORS RELATED TO THE MOSAICISM IN BLASTOCYSTS

**Objective:** This study aimed to determine the mosaic rates according to classifications in blastocyst and to analyze some factors related to the mosaicism status in 655 blastocysts from 198 couples undergoing in vitro fertilization (IVF) preimplantation genetic testing using next-generation sequencing (NGS).

**Method:** A retrospective cross-sectional, utilizing available data at the Tam Anh General Hospital's Reproductive Support Center in Hanoi, from March 2021 to February 2022. **Results:** The rate of mosaic embryos was 27.48%; mosaicism of 1 pair of chromosomes (Chr), 2 pairs of Chr, and from 3 pairs of Chr upwards were at the rates of 11.76%; 7.32%, and 8.40%, respectively. Chromosome aneuploidy mosaics accounted for 20.46% of cases, while structural mosaicism was 3.81%, and mixed mosaicism was 3.21%. The low-level mosaic rate was 11.30%, and the high-level mosaic rate was 16.18%. High-level mosaicism in trophoctoderm (TE) grade B was 3.06 times significantly higher than that in TE grade A, with statistical significance at  $p < 0.005$ . No association was found between clinical features including maternal age, paternal age, body mass index, number of days of ovarian stimulation, total gonadotropin dose, and other morphological features of the embryos with the mosaic rate, as well as the risk of the embryos' mosaicism levels. **Conclusion:** Trophoctoderm morphology can be related to the level of mosaicism in the blastocyst embryos before implantation. **Keywords:** Blastocyst, mosaic embryo, incidence of mosaicism, PGT-A, NGS.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS) để xét nghiệm di truyền tiền làm tổ cho lệch bội NST (PGT-A) đã xác định được các bất thường số lượng NST, và các bất thường cấu trúc NST ở giai đoạn phôi nang. Xác định được phôi thể khảm về số lượng NST, về cấu trúc NST có kích thước từ 10 Mb trở lên. Phôi thể khảm là phôi có hai hay nhiều dòng tế bào phôi khác nhau về số lượng NST hoặc cấu trúc NST, nó có thể chứa dòng tế bào phôi bình thường và dòng tế bào phôi bất thường, hoặc chứa các dòng tế bào phôi bất thường khác nhau. Phôi khảm được tạo ra do sự phân ly NST bất thường ở một số tế bào phôi trong quá trình nguyên phân. Một số yếu tố có thể ảnh hưởng đến phôi khảm như chất lượng

tinh trùng, điều kiện nuôi cấy phôi invitro hay kỹ thuật xét nghiệm áp dụng.

Tỷ lệ thể khảm trong phôi dao động tùy theo các giai đoạn phát triển của phôi và kỹ thuật sử dụng để phát hiện thể khảm. Vì vậy có sự khác biệt lớn về tỷ lệ khảm của phôi tại các trung tâm IVF khác nhau. Khi sinh thiết phôi ở giai đoạn phôi nang và sử dụng kỹ thuật NGS cho xét nghiệm PGT-A, tỷ lệ khảm dao động từ 2% đến 40%, phổ biến là từ 5-15%<sup>1,2</sup>.

Tình trạng khảm ở phôi nang có thể gây ra các hậu quả khác nhau cho sự phát triển của thai nhi. Xác định được tỷ lệ khảm cũng như các yếu tố liên quan giúp cho các bác sĩ đưa ra các quyết định điều trị cho nhiều người bệnh hiếm muộn không có phôi chuẩn bội trong thực hành lâm sàng.

Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi được triển khai nhằm đánh giá tỷ lệ khảm NST theo các phân loại ở phôi nang và phân tích các yếu tố liên quan đến tình trạng khảm tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

**2.1. Đối tượng:** 655 phôi nang của 198 cặp vợ chồng làm IVF tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội từ 3/2021 - 2/2022, thỏa mãn các tiêu chuẩn lựa chọn và có kết quả xét nghiệm PGT-A bằng kỹ thuật NGS.

**2.2. Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, hồi cứu.

**2.3. Ngưỡng xác định phôi thể khảm và phân loại:** Tỷ lệ khảm được xác định khi tỷ lệ giữa hai dòng tế bào trong khoảng 20 – 80%. Phôi mang bất thường NST với tỷ lệ  $< 20\%$  gọi là phôi chuẩn bội. Phôi lệch bội là khi phôi chỉ có bất thường số lượng NST với tỷ lệ  $> 80\%$ . Phôi bất thường cấu trúc khi phôi chỉ có các bất thường NST tăng/ giảm kích thước  $> 10\text{Mb}$  với tỷ lệ bất thường  $> 80\%$ . Phôi chứa bất kỳ bất thường NST nào với tỷ lệ từ 20-80% được xác định là phôi khảm. Phôi chứa nhiều loại bất thường không bao gồm khảm được phân loại hỗn hợp. Phân loại phôi khảm theo kết quả NST gồm phôi khảm lệch bội NST, phôi khảm cấu trúc, phôi khảm phức tạp (bao gồm cả khảm lệch bội và khảm cấu trúc). Mức độ phôi khảm được chia thành hai loại là khảm mức độ thấp (dòng tế bào có NST bất thường từ 20-50%) và khảm mức độ cao (khi dòng tế bào có NST bất thường  $> 50\%$ ). Tình trạng khảm ở phôi xuất hiện do bất thường ở một/ nhiều cặp NST, trong nghiên cứu này chúng tôi phân thành 3 nhóm bao gồm phôi khảm do bất thường ở một cặp NST, phôi khảm do bất thường ở hai cặp NST và phôi khảm do

bất thường từ ba cặp NST trở lên.

**2.4. Các bước thực hiện nghiên cứu:** Tất cả người bệnh trong nghiên cứu kích trứng bằng phác đồ GnRH antagonist, tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI) sử dụng noãn tự thân. Phôi được hỗ trợ phôi thoát màng vào ngày thứ 3 sau ICSI bằng laser; các phôi nang sau đó được sinh thiết với khoảng 5 – 10 tế bào lá nuôi (tế bào TE) bằng cách sử dụng laser và lực cắt cơ học giữa kim sinh thiết và pipet giữ. Điều kiện để phôi nang được sinh thiết khi cả khối tế bào nội phôi (ICM) và TE đều đạt phân loại C trở lên theo hệ thống Gardner và Schoolcraft (Gardner và Schoolcraft, 1999). Mẫu sinh thiết được rửa hai lần trong dung dịch nước muối đệm 1X phosphat (PBS) vô trùng có chứa 1% polyvinylpyrrolidone (PVP; Sigma, St. Louis, MO, Hoa Kỳ). Hệ thống khuếch đại Sureplex (Sureplex; Illumina, San Diego, CA, United States) được sử dụng để tách chiết và khuếch đại DNA trong sinh thiết TE. Các sản phẩm sau khuếch đại được chuẩn bị cho thư viện và giải trình tự bằng bộ công cụ Veriseq PGS trên Hệ thống Miseq (Illumina). Cuối cùng, tiến hành phân tích số lượng bản sao bằng BlueFuse Multi Software (Illumina). Các mẫu được cho là bất thường NST nếu số bản sao nhiễm sắc thể trung bình lệch khỏi dòng mặc định.

**2.5. Xử lý số liệu:** Bằng phần mềm Stata version 17 (TX Stata Corp LLC, USA, 2021). Phân tích thống kê mô tả cho các biến định tính, định lượng để tóm tắt và so sánh các đặc điểm lâm sàng của các mẫu trong nhóm kết quả khác nhau (khảm mức độ thấp, khảm mức độ cao, chuẩn bội, lệch bội và bất thường cấu trúc) bằng cách sử dụng các chỉ số trung bình, độ lệch chuẩn và tỷ lệ phần trăm. Các biến phân loại (tuổi phôi sinh thiết, độ nở của phôi, đặc điểm ICM, đặc điểm TE) được sử dụng để so sánh các tỷ lệ phần trăm. Kiểm định giả thuyết bằng t-test khi so sánh hai trung bình và test khi bình phương khi so sánh tỷ lệ của hai nhóm. Các mô hình hồi quy logistic cho mỗi kết quả được đánh giá đã được điều chỉnh để chứng minh mối liên hệ giữa tình trạng khảm thấp và khảm cao với các đặc điểm lâm sàng. Vì các biến không độc lập với nhau, các mô hình đã được điều chỉnh bằng cách xem xét tất cả các biến trên để sửa các yếu tố gây nhiễu có thể và đánh giá tác động của mỗi biến một cách độc lập. Tính tỷ suất chênh (Odds ratio) với 95% khoảng tin cậy để đo lường mối liên quan giữa hai biến.

**2.6. Đạo đức trong nghiên cứu:** Nghiên cứu được sự đồng ý của Trung tâm đào tạo và

Lãnh đạo Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội đã thông qua đề cương nghiên cứu tại Bộ môn Y sinh học di truyền, Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu thực hiện hồi cứu thông tin sẵn có từ các hồ sơ bệnh án, không can thiệp trực tiếp vào đối tượng nghiên cứu, không ảnh hưởng đến lợi ích – nguy cơ của người bệnh khi điều trị. Toàn bộ thông tin cá nhân được đảm bảo tuyệt đối bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

### III. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

#### 3.1. Đặc điểm chung

**Bảng 1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu (n=655)**

Các đặc điểm	Trung bình	95% KTC
Tuổi mẹ trung bình	35,42	35,08 – 35,76
Tuổi bố trung bình	38,83	38,39 – 39,27
BMI	21,67	21,51 – 21,83
AFC	18,66	17,89 – 19,44
Số ngày kích thích buồng trứng FSH	9,92	9,88 – 9,97
Tổng liều Gonadotropin	2874,31	2841,92 – 2906,71

Ghi chú: KTC = Khoảng tin cậy

#### 3.2. Tỷ lệ khảm theo các phân loại ở phôi nang

**Bảng 2. Tỷ lệ phôi các loại và khảm của phôi nang sau thụ tinh trong ống nghiệm bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới NGS (n=655)**

Kết quả PGT-A	Số phôi	Tỷ lệ (%)
Phôi chuẩn bội	213	32,52
Phôi lệch bội	167	25,50
Phôi bất thường cấu trúc	29	4,43
Phôi khảm	180	27,48
Phôi bất thường hỗn hợp	28	4,27
Phôi không có kết quả	38	5,80
<b>Phân loại phôi khảm</b>		
<b>Khảm theo cặp NST</b>		
Khảm ở 1 cặp NST	77	11,76
Khảm ở 2 cặp NST	48	7,32
Khảm từ 3 cặp NST	55	8,40
<b>Phân loại khảm</b>		
Khảm lệch bội	134	20,46
Khảm cấu trúc	25	3,81
Khảm hỗn hợp	21	3,21
<b>Mức độ khảm</b>		
Khảm mức độ thấp	74	11,3
Khảm mức độ cao	106	16,18

655 phôi nang của 198 cặp vợ chồng được sinh thiết và làm xét nghiệm PGT-A, trong đó phôi khảm chiếm 27,48%. Sự phân bố các loại phôi khảm được thể hiện ở **Bảng 2**.

**Bảng 3. Tỷ lệ khám của phôi nang theo đặc điểm hình thái phôi sau thụ tinh trong ống nghiệm bằng kỹ thuật giải trình tự thế hệ mới**

Các yếu tố liên quan	Chuẩn bội (%)	Lệch bội (%)	Bất thường cấu trúc NST (%)	Khám mức độ thấp (%)	Khám mức độ cao (%)	Bất thường hỗn hợp (%)	Không có kết quả (%)
<b>Tuổi phôi sinh thiết</b>							
D5 (n=510)	180 (35,30)	122 (23,92)	21 (4,12)	60 (11,76)	77 (15,10)	20 (3,92)	30 (5,88)
D6 (n=137)	30 (21,90)	44 (32,12)	7 (5,11)	14 (10,22)	27 (19,70)	8 (5,84)	7 (5,11)
D7 (n=8)	3 (37,50)	1 (12,50)	1 (12,50)	0 (0,0)	2 (25,0)	0 (0,00)	1 (12,50)
<b>Hình thái phôi</b>							
<b>Độ nở</b>							
2 (n=32)	3 (9,37)	15 (46,88)	2 (6,25)	1 (3,13)	3 (9,37)	3 (9,37)	5 (15,63)
3 (n=62)	11 (17,74)	23 (37,11)	5 (8,06)	5 (8,06)	11 (17,74)	2 (3,23)	5 (8,06)
4 (n=13)	3 (23,08)	4 (30,78)	1 (7,69)	2 (15,38)	1 (7,69)	1 (7,69)	1 (7,69)
5 (n=501)	179 (35,73)	119 (23,75)	19 (3,79)	56 (11,18)	85 (16,97)	20 (3,99)	23 (4,59)
6 (n=47)	17 (36,17)	6 (12,77)	2 (4,25)	10 (21,28)	6 (12,77)	2 (4,25)	4 (8,51)
<b>Đặc điểm ICM</b>							
A (n=321)	121 (37,69)	73 (22,74)	13 (4,05)	37 (11,53)	48 (14,95)	6 (1,87)	23 (7,17)
B (n=260)	71 (27,328)	74 (28,46)	11 (4,23)	31 (11,92)	44 (16,92)	15 (5,77)	14 (5,38)
C (n=74)	21 (28,38)	20 (27,02)	5 (6,76)	6 (8,11)	14 (18,92)	7 (9,46)	1 (1,35)
<b>Đặc điểm TE</b>							
A (n=283)	118 (41,70)	60 (21,20)	13 (4,59)	39 (13,78)	37 (13,08)	1 (0,35)	15 (5,30)
B (n=335)	88 (26,27)	95 (28,36)	13 (3,88)	29 (8,65)	63 (18,81)	24 (7,16)	23 (6,87)
C (n=37)	7 (18,91)	12 (32,43)	3 (8,11)	6 (16,22)	6 (16,22)	3 (8,11)	0 (0,00)

Ghi chú: D5 = ngày 5; D6= ngày 6; D7= ngày 7

Độ nở 2-6: theo tiêu chuẩn Gardner (1999):  
2 - khoang phôi nang chiếm  $\geq \frac{1}{2}$  thể tích phôi;  
3- khoang phôi nang chiếm toàn bộ phôi; 4 - khoang phôi nang giãn rộng, màng trong suốt mỏng; 5 - phôi nang đang thoát màng; 6 - phôi đã thoát màng

ICM A, B, C đánh giá theo tiêu chuẩn Gardner (1999): A: khối ICM gồm nhiều tế bào, liên kết chặt; B: khối ICM gồm nhiều tế bào, liên kết không chặt; C: khối ICM ít tế bào, liên kết không chặt

TE A, B, C: theo tiêu chuẩn Gardner (1999): A: gồm nhiều tế bào, liên kết chặt; B: gồm ít tế bào, liên kết lỏng lẻo; C: TE rất ít tế bào, khó quan sát

Tuổi phôi sinh thiết chủ yếu vào ngày 5, phôi khám mức độ cao có xu hướng tăng khi phôi sinh thiết vào ngày 6 và ngày 7 so với ngày 5. Tại thời điểm sinh thiết phôi, độ nở của phôi phần lớn ở độ 5 (510 phôi). Khi phân tích đặc điểm ICM và TE, phôi có ICM và TE loại A cho thấy tỷ lệ phôi chuẩn bội cao nhất, phôi chuẩn bội giảm đồng thời tăng các bất thường bao gồm cả phôi khám khi ICM và TE loại B, C.

### 3.3. Các yếu tố liên quan đến tình trạng khám ở phôi nang

**Bảng 4. Các yếu tố liên quan đến tình trạng khám ở phôi nang trong mô hình**

### phân tích hồi quy đa biến logistic (n=180)

Các yếu tố liên quan	Phôi khám mức độ thấp so phôi khám mức độ cao		
	OR	95% KTC	p-value
<b>Tuổi mẹ</b>	1,06	0,98 - 1,15	0,160
<b>Tuổi phôi</b>	1,81	0,81 - 4,08	0,149
<b>Độ nở (vs 2)</b>			
3	0,87	0,06 - 12,73	0,921
4	0,38	0,12 - 12,21	0,583
5	0,60	0,05 - 6,82	0,679
6	0,14	0,01 - 1,98	0,145
<b>ICM (vs A)</b>			
B	0,67	0,29 - 1,54	0,344
C	1,30	0,33 - 4,55	0,753
<b>TE (vs A)</b>			
B	<b>3,06</b>	1,37 - 6,82	<b>0,006</b>
C	1,20	0,29 - 5,03	0,802
<b>Số ngày kích thích buồng trứng</b>			
9 ngày	0,87	0,05 - 16,75	0,972
10 ngày	1,14	0,06 - 21,25	0,927
11 ngày	2,18	0,09 - 54,14	0,635
<b>AFC</b>	1,02	0,98 - 1,06	0,279

**Ghi chú:** Độ nở 2-6: theo tiêu chuẩn Gardner (1999) ở bảng 3

ICM A, B, C: theo tiêu chuẩn Gardner (1999) ở bảng 3

TE A, B, C: theo tiêu chuẩn Gardner (1999) ở bảng 3

Kết quả cho thấy tình trạng khảm cao ở TE loại B cao gấp 3,06 lần khảm cao ở TE loại A và sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,05$ ).

#### IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu đã xác định được tỷ lệ phôi khảm là 27,48%. Tỷ lệ này tương đồng với nghiên cứu của Sachdev (2016) là 26,4% trên 1492 phôi (192 chu kỳ từ 9 trung tâm IVF khác nhau) được đưa vào phân tích và nghiên cứu của L Wu (2021) trên 1719 phôi làm xét nghiệm PGT-A bằng kỹ thuật NGS<sup>3,4</sup>. Nghiên cứu của Xixiong năm 2022 báo cáo tỷ lệ khảm trên cỡ mẫu khá lớn (5718 phôi nang) là 21,8% với chất lượng phôi được lựa chọn từ 3CC trở lên theo tiêu chuẩn đánh giá của Gardner. Tỷ lệ này thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi có thể do tiêu chuẩn lựa chọn chất lượng phôi đưa vào phân tích, tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê. Nghiên cứu đã mô tả chi tiết tỷ lệ các loại khảm mà các nghiên cứu trước đây chưa đề cập, trong đó khảm lệch bội NST là chủ yếu chiếm 20,46% và khảm thường xuất hiện ở 1 cặp NST hơn ở nhiều NST. Victor và cộng sự (2019) đã đưa ra nhận định rằng khi chuyển phôi khảm cấu trúc đơn NST thì kết quả lâm sàng cải thiện hơn so với tất cả các loại khảm khác gồm khảm cấu trúc đa NST, khảm toàn bộ 1 hoặc 2 NST cũng như khảm toàn bộ bộ NST của phôi. Nghiên cứu đã chia mức độ khảm hai loại là thấp và cao với ngưỡng cut-off 50%, cho thấy tỷ lệ khảm thấp là 11,30% và khảm cao là 16,18%. Kết quả của một số nghiên cứu cho thấy mức độ khảm có tác động khác nhau lên kết cục lâm sàng. Nhóm phôi khảm <50% cho thấy có cải thiện đáng kể kết quả lâm sàng so với nhóm khảm > 50% về tỷ lệ làm tổ (48,9% so với 24,2%), tỷ lệ thai lâm sàng trên một lần chuyển phôi (40,9% so với 15,2%), và tỷ lệ sinh sống (42,2% so với 15,2%). Điều đáng chú ý là những phôi khảm <50% có kết cục lâm sàng tương tự như phôi chuẩn bội<sup>5-7</sup>.

Khi phân tích các yếu tố liên quan đến tình trạng khảm không thấy sự khác biệt về tuổi mẹ, tuổi phôi, số ngày kích thích buồng trứng và số nang noãn thứ cấp với mức độ khảm trong nghiên cứu này ( $p > 0,05$ ). Chỉ riêng tuổi mẹ có thể không đại diện cho yếu tố duy nhất liên quan tình trạng khảm, tuy nhiên, trong phân tích đa biến hồi quy logistic, được điều chỉnh cho tất cả các đặc điểm lâm sàng, nghiên cứu của Heiser (2023) đã chứng minh rằng tuổi có thể có tác động riêng biệt khi tuổi mẹ tăng làm tăng nguy cơ khảm cao, giảm nguy cơ khảm thấp<sup>8</sup>. Nghiên

cứ của Rodrigo (2020) cũng tìm thấy mối liên quan đáng kể giữa tuổi mẹ và nguồn gốc phôi với thể khảm, tỷ lệ phôi khảm thấp giảm theo tuổi mẹ nhưng tăng trong trường hợp phôi trữ đông<sup>9</sup>. Tương tự, nghiên cứu của Villanueva-Zúñiga (2022) đánh giá khảm ở phụ nữ trẻ, khỏe mạnh (dưới 30 tuổi) cho thấy hầu hết các phôi khảm mức độ thấp<sup>10</sup>. Nghiên cứu không phát hiện được mối liên quan này có ý nghĩa thống kê nhưng cho thấy xu hướng tăng khảm cao hơn so với khảm thấp khi tuổi mẹ tăng, có thể là do cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn để có thể phát hiện được sự khác biệt.

Chất lượng phôi và tuổi phôi được xem là yếu tố ảnh hưởng đến tỷ lệ khảm của phôi nhưng vẫn còn gây nhiều tranh cãi. Trước đây, nghiên cứu của Popovic (2018) đã chỉ ra rằng chất lượng của cả ICM và TE đều không ảnh hưởng đến kết quả khảm của phôi khi phân tích trên 58 phôi nang. Nghiên cứu sau đó của Coll (2022) khi phân tích trên 1702 phôi nang bằng kỹ thuật NGS cũng cho thấy rằng chất lượng phôi nang không ảnh hưởng đến tỷ lệ khảm của phôi. Gần đây, nghiên cứu của Xixiong (2022) trên 5718 phôi đã chỉ ra rằng chất lượng phôi có giá trị dự đoán cho thể khảm ở phôi. Theo đó, phôi có chất lượng kém hơn có tỷ lệ khảm cao hơn. Nghiên cứu của chúng tôi cho kết quả tương đồng với xu hướng tăng tỷ lệ khảm khi TE loại B, C so với loại A, đặc biệt nguy cơ khảm mức độ cao ở phôi có TE loại B cao hơn 3,06 lần có ý nghĩa thống kê so với khảm mức độ cao ở TE loại A.

#### V. KẾT LUẬN

Thể khảm xuất hiện ở 27,48% phôi nang sinh thiết, chủ yếu khảm xuất hiện ở 1 cặp NST và loại khảm hay gặp nhất là khảm lệch bội. Đặc điểm tế bào lá nuôi có liên quan đến mức độ khảm ở phôi nang. Có xu hướng tăng tỷ lệ khảm khi TE loại B, C so với loại A, trong đó khảm cao ở TE loại B cao gấp hơn 3 lần khảm cao ở TE loại A.

#### VI. LỜI CẢM ƠN

Chúng tôi xin trân trọng cảm ơn sự giúp đỡ của Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh Hà Nội, Bộ môn Y sinh học di truyền - Đại học Y Hà Nội đã tạo những điều kiện thuận lợi nhất để giúp đỡ chúng tôi thực hiện nghiên cứu này.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cram DS, Leigh D, Handyside A, et al.** PGDIS Position Statement on the Transfer of Mosaic Embryos 2019. *Reprod Biomed Online*. 2019;39:e1-e4. doi:10.1016/j.rbmo.2019.06.012
2. **Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL, et al.** Preimplantation genetic testing for aneuploidy

- versus morphology as selection criteria for single frozen-thawed embryo transfer in good-prognosis patients: a multicenter randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2019;112(6):1071-1079.e7. doi:10.1016/j.fertnstert.2019.07.1346
3. **Wu L, Jin L, Chen W, et al.** The true incidence of chromosomal mosaicism after preimplantation genetic testing is much lower than that indicated by trophectoderm biopsy. *Human Reproduction*. 2021; 36(6):1691-1701. doi:10.1093/HUMREP/DEAB064
  4. **Sachdev NM, Ribustello L, Liu E, McCulloh DH, Grifo J, Munne S.** The rate of mosaic embryos from donor egg as detected by next generation sequencing (NGS) varies by IVF laboratory. *Fertil Steril*. 2016;106(3):e156-e157. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.07.463
  5. **Lin PY, Lee CI, Cheng EH, et al.** Clinical Outcomes of Single Mosaic Embryo Transfer: High-Level or Low-Level Mosaic Embryo, Does It Matter? *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 1695. 2020;9(6):1695. doi:10.3390/JCM9061695
  6. **Lee CI, Cheng EH, Lee MS, et al.** Healthy live births from transfer of low-mosaicism embryos after preimplantation genetic testing for aneuploidy. *J Assist Reprod Genet*. 2020;37(9): 2305-2313. doi:10.1007/S10815-020-01876-6
  7. **Spinella F, Fiorentino F, Bircik A, et al.** Extent of chromosomal mosaicism influences the clinical outcome of in vitro fertilization treatments. *Fertil Steril*. 2018;109(1):77-83. doi:10.1016/J.FERTNSTERT.2017.09.025
  8. **Heiser HC, Cagnin NF, de Souza MU, et al.** The embryo mosaicism profile of next-generation sequencing PGT-A in different clinical conditions and their associations. *Frontiers in reproductive health*. 2023;5. doi:10.3389/FRPH.2023.1132662
  9. **Rodrigo L, Clemente-Ciscar M, Campos-Galindo I, Peinado V, Simón C, Rubio C.** Characteristics of the IVF Cycle that Contribute to the Incidence of Mosaicism. *Genes* 2020, Vol 11, Page 1151. 2020;11(10):1151. doi:10.3390/GENES11101151
  10. **Villanueva Zúñiga PE, Noriega-Hoces L, Llerena G, et al.** P-556 Younger maternal age as a factor associated with embryonic mosaicism. Analysis of 3222 blastocyst by Next Generation Sequencing. *Human Reproduction*. 2022;37 (Supplement\_1). doi:10.1093/HUMREP/DEAC107.514

## TÌNH TRẠNG STRESS Ở BỆNH NHÂN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TÍP 2 DƯỚI 60 TUỔI

Trần Thị Hải Yến<sup>1</sup>, Nguyễn Khoa Diệu Vân<sup>2</sup>, Vũ Thy Cẩm<sup>3</sup>,  
Phạm Thúy Hường<sup>1</sup>, Nguyễn Thị Lựu<sup>1</sup>

### TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Đánh giá tình trạng stress do đái tháo đường ở bệnh nhân đái tháo đường típ 2 dưới 60 tuổi và một số yếu tố liên quan. **Đối tượng và phương pháp NC:** NC mô tả cắt ngang, 119 đối tượng ĐTĐ típ 2 tuổi dưới 60, điều trị nội trú tại khoa điều trị Yêu cầu, bệnh viện Nội tiết Trung ương từ tháng 8/2022 đến tháng 7/2023, sử dụng thang đo DDS-17 phiên bản Việt Nam đánh giá mức độ SĐTĐ, tính điểm trung bình chung cho 17 mục, điểm trung bình từ 2 trở lên được coi là có SĐTĐ mức độ trung bình đến nặng. Thống kê mô tả được thực hiện theo tần suất và tỷ lệ %, tính tỷ suất chênh OR, khoảng tin cậy (CI) 95%,  $p < 0,05$  được coi là có ý nghĩa thống kê. **Kết quả:** có 119 bệnh nhân tham gia. Phần lớn là nét tính cách không ổn định (68,8%). 58,9% bệnh nhân có stress trong đó mức nặng 24,45%; trung bình 34,5%. Tỷ lệ stress liên quan cảm xúc cao nhất (65,5%). Các yếu tố liên quan đến stress: kinh tế thiếu thốn (OR: 3,3

CI95% 1,1-11,5), mức kiểm soát glucose máu kém (OR: 54, CI95% 1,6-17,8), số biến chứng từ 2 trở lên (OR: 3,3 CI95% 1,1-17,8), tình trạng hạ đường huyết nặng, tuân thủ chế độ ăn kém (OR 3,1 CI95% 1,5-6,6), không tái khám định kỳ, người có tính cách không ổn định (OR: 3,8 CI95% 1,5-9,4) ( $p < 0,05$ ). **Kết luận:** Tỷ lệ stress cao ở bệnh nhân ĐTĐ dưới 60 tuổi. Kinh tế kém, không tuân thủ chế độ ăn, không khám định kỳ, nhiều biến chứng, KSDH kém, tính cách không ổn định tăng nguy cơ SĐTĐ.

**Từ khóa:** đái tháo đường típ 2, stress do đái tháo đường, thang đo stress do đái tháo đường 17 mục, tuổi dưới 60, Việt Nam.

**Từ viết tắt:** ĐTĐ: đái tháo đường, SĐTĐ: stress do đái tháo đường; HĐH: hạ đường huyết; KSDH: kiểm soát đường huyết; CI: khoảng tin cậy; DDS-17: diabetes distress 17 items; NC: nghiên cứu.

### SUMMARY

#### DIABETES DISTRESS IN TYPE 2 DIABETES UNDER 60 YEARS OLD

**Objectives:** Evaluation of diabetes distress in patients with type 2 diabetes under 60 years old and some related factors. **Research method:** A cross-sectional study was including T2D inpatients at service department of National Hospital of Endocrinology, aged between 18 to 60 years, between August 2022 to July 2023. The study used Vietnamese version of Diabetes Distress scale (DDS) including 17 items. The

<sup>1</sup>Bệnh viện Nội tiết Trung Ương

<sup>2</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>3</sup>Bệnh viện Bạch Mai

Chịu trách nhiệm chính: Trần Thị Hải Yến

Email: bsyentran83@gmail.com

Ngày nhận bài: 12.7.2023

Ngày phản biện khoa học: 25.8.2023

Ngày duyệt bài: 19.9.2023