

- 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 Vĩnh, 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 Thụ tinh 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

PGT-A TRÊN BỆNH NHÂN LỚN TUỔI: NÊN HAY KHÔNG NÊN?

BS. Lê Khắc Tiến, BS. Lê Thị Hà Xuyên

IVFMD Phú Nhuận

MỞ ĐẦU

Lệch bội là yếu tố chính gây nên những bất thường như thất bại trong thụ tinh ống nghiệm, sảy thai hoặc thai lưu. Những tác động này lên tâm lý và sức khỏe của người phụ nữ lớn đến mức các chuyên gia của American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) và Society for Maternal-Fetal Medicine khuyến cáo rằng không có một nhóm tuổi hoặc bối cảnh lâm sàng nào nguy cơ phôi lệch bội đủ thấp để không thực hiện sàng lọc^[1]. Hầu hết các bất thường về lệch bội của phôi có nguồn gốc từ quá trình phân chia bất thường của noãn, và hiện tượng này thường xảy ra ở những phụ nữ lớn tuổi. Kỹ thuật chẩn đoán di truyền tiền làm tổ cho lệch bội (Preimplantation genetic testing for aneuploidy – PGT-A) ra đời giúp sàng lọc các bất thường về số lượng nhiễm sắc thể của phôi, giúp chọn lựa phôi tốt hơn, rút ngắn khoảng thời gian từ khi điều trị đến khi thành công, giảm nguy cơ sảy thai, thai lưu và mang đến cơ hội có bé khỏe mạnh bình thường cho các cặp vợ chồng lớn tuổi. Mặc dù có nhiều lợi ích, nhưng đến nay, những câu hỏi xoay quanh hiệu quả thực sự của kỹ thuật này vẫn còn tranh cãi. Bài viết sẽ cung cấp cái nhìn đa chiều về PGT-A, từ đó hy vọng các bác sĩ sẽ hiểu rõ hơn về điểm mạnh và điểm yếu của kỹ thuật này, và có thể tự rút ra kết luận cho riêng mình.

QUAN ĐIỂM ỦNG HỘ

Sinh thiết phôi và tiềm năng phát triển của phôi

Để có vật liệu di truyền thực hiện PGT-A, phôi cần phải trải qua bước sinh thiết lớp tế bào lá nuôi (Trophectoderm – TE). Việc sinh thiết phôi dẫn đến các lo ngại về ảnh hưởng lên tiềm năng sống và phát triển của phôi. Để kiểm chứng lo ngại này, tác giả Scott và cộng sự đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng (Randomized Control Trial – RCT) bắt cặp, đăng trên tạp chí Fertility & Sterility năm 2013. Kết quả nghiên cứu cho thấy sinh thiết phôi ngày 3 làm giảm 39% khả năng sống của phôi, trong khi sinh thiết phôi ngày 5 thì khả năng sống của phôi gần như không bị ảnh hưởng^[2]. Hiện nay, các trung tâm hỗ trợ sinh sản đều có khả năng nuôi phôi ngày 5, vì vậy, việc PGT-A trên phôi ngày 5 là hoàn toàn khả thi. Gần đây, một xu hướng mới đang được chú ý là sinh thiết phôi không xâm lấn (NiPGT), khi sử dụng cell-free DNA trong môi trường nuôi cấy hoặc dịch nang để thực hiện sàng lọc di truyền tiền làm tổ. Nghiên cứu bước đầu khi so sánh độ tương đồng của NiPGT-A sử dụng cell-free DNA từ môi trường nuôi cấy và PGT-A trên tế bào TE cho thấy độ tương đồng khá cao. Cụ thể, xét nghiệm NiPGT-A cho kết quả độ nhạy 81,6%, độ đặc hiệu 48,3%, giá trị tiên đoán

đương là 82,6% và giá trị tiên đoán âm 46,7%^[3]. Mặc dù nguy cơ ảnh hưởng đến phôi là tối thiểu, chi phí thấp hơn và ít đòi hỏi các kỹ năng vi thao tác hơn nhưng tổng quan hệ thống về NiPGT mới nhất vẫn cho thấy kỹ thuật này còn nhiều giới hạn như tạp nhiễm, độ chính xác chưa cao và thể khám. Cần nhiều nghiên cứu hơn nữa để kiểm tra hiệu quả của kỹ thuật này cho đến khi nó được chính thức chấp thuận sử dụng rộng rãi.

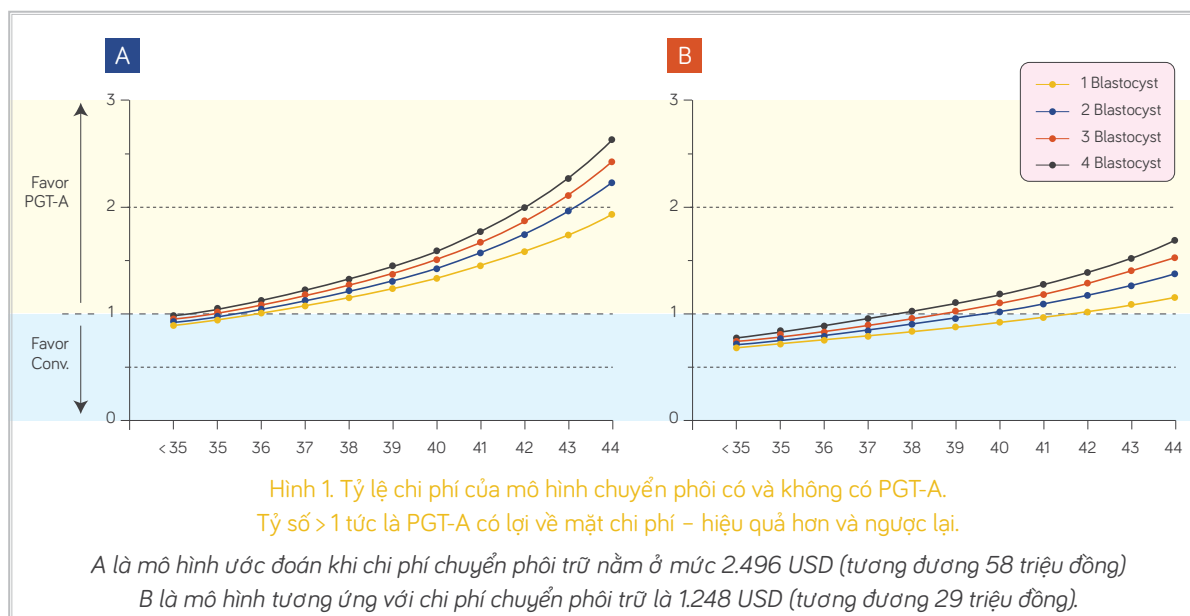
Cải thiện tỷ lệ làm tổ, chi phí – hiệu quả

Nhiều nghiên cứu cho thấy PGT-A có thể cải thiện các kết cục của điều trị thụ tinh trong ống nghiệm. Một tổng quan hệ thống của các RCT đăng năm 2015 trên tạp chí Fertility and Sterility đã cho thấy PGT-A giúp cải thiện tỷ lệ làm tổ của phôi, với $RR = 1,39$ (KTC 95%, 1,21 – 1,60)^[4]. Một RCT năm 2017 của tác giả Rubio và cộng sự trên nhóm phụ nữ lớn tuổi (38 – 41 tuổi), so sánh hiệu quả giữa 2 nhóm: chuyển phôi ngày 5 không thực hiện PGT-A và chuyển phôi bình thường sau khi thực hiện sinh thiết phôi và PGT-A. Kết quả cho thấy tỷ lệ sinh sống trong mỗi chu kỳ chuyển phôi (52,9% so với 24,2%, $P = 0,0002$) và mỗi chu kỳ điều trị (36% so với 21,9%, $P = 0,031$) của nhóm PGT-A đều cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm còn lại. Trong số các phôi được thực hiện PGT-A, chỉ

có 97,2% phôi có kết quả sinh thiết, và có đến 78,6% các phôi được trả về kết quả bất thường, với hơn một nửa trong số đó là thể đơn nhiễm (monosomy)^[5].

Mới đây, một RCT đa trung tâm thực hiện tại 4 quốc gia Mỹ, Anh, Canada và Úc trên nhóm bệnh nhân tuổi từ 25 – 40 tuổi, so sánh tỷ lệ thai diễn tiến giữa 2 nhóm chuyển phôi trừ đơn phôi, 1 nhóm chuyển phôi PGT-A bình thường và 1 nhóm chuyển đơn phôi dựa vào lựa chọn từ hình thái học. Kết quả cho thấy tỷ lệ thai diễn tiến giữa 2 nhóm là tương đương nhau trong mỗi chu kỳ chuyển phôi (50% [137/274] so với 46% [143/313]). Tuy vậy, phân tích hậu định (post-hoc analysis) cho thấy phụ nữ tuổi từ 35 – 40 chuyển phôi PGT-A có tỷ lệ thai diễn tiến trong mỗi chu kỳ chuyển phôi cao hơn (51% [62/122] so với 37% [54/145])^[6].

Phân tích về chi phí hiệu quả của Somigliana và cộng sự đăng trên tạp chí Fertility and Sterility năm 2019 cho thấy chi phí – hiệu quả của chiến lược thực hiện PGT-A ưu thế hơn khi độ tuổi và số lượng phôi nang của bệnh nhân tăng lên, và nhóm tuổi 38 – 42 tuổi là nhóm tuổi có lợi hơn về mặt chi phí – hiệu quả nếu áp dụng chiến lược này (Hình 1)^[7]. Mặc dù chi phí – hiệu quả của điều trị thụ tinh trong ống nghiệm và sinh thiết phôi là khác nhau tùy theo



từng trung tâm và khu vực, và nghiên cứu trên là một nghiên cứu mô hình lý thuyết, tuy nhiên, chi phí được phân tích trong nghiên cứu cũng khá tương tự với chi phí điều trị thực tế tại Việt Nam. Tiếp cận ở một hướng thực tế hơn, nghiên cứu của tác giả Neal và cộng sự đăng năm 2016 trên tạp chí Fertility and Sterility phân tích hơn 11.000 chu kỳ chuyển phôi thực tế có thực hiện PGT-A và so sánh chi phí điều trị của nhóm này với nhóm bệnh nhân không thực hiện PGT-A. Chi phí điều trị được định nghĩa là chi phí đến khi bệnh nhân sinh hoặc chi phí để bệnh nhân chuyển hết số phôi hiện có. Kết quả cho thấy ở chu kỳ có PGT-A, bệnh nhân sẽ tốn kém các chi phí phát sinh cho việc nuôi cấy, sinh thiết, PGT-A và trữ phôi nếu có phôi đẳng bội bình thường. Bệnh nhân chuyển phôi không PGT-A sẽ tốn chi phí cho các lần điều trị và sảy thai nhiều hơn. Tổng hợp lại, chi phí điều trị cho việc thực hiện PGT-A sẽ thấp hơn nếu bệnh nhân có trên 2 phôi nang có thể thực hiện sinh thiết phôi được^[8].

Giảm áp lực tâm lý của sảy thai, thai lưu

Theo báo cáo năm 2015 của Hiệp hội Sản phụ khoa Nhật Bản (JSOG), ở phụ nữ tuổi 40 – 45, cứ khoảng 87.000 phôi được chuyển (đa phần là chuyển đơn phôi chọn lọc – eSET) thì có 8.700 em bé sinh sống và có khoảng 6.900 trường hợp sảy thai sớm. Như vậy, có đến 90% các phôi được chuyển không thể hình thành được thai, và tỷ lệ sảy thai ở nhóm tuổi này cũng rất cao, chiếm khoảng 44%. Sảy thai gây nên áp lực tâm lý nặng nề với người phụ nữ, khiến họ khó đối mặt hoặc bất an hơn trong lần mang thai tiếp theo. Với lý giải cho những nguyên nhân sảy thai sớm phần lớn liên quan đến phôi lệch bội, và PGT-A mở ra giải pháp mới giúp các cặp vợ chồng hiếm muộn có thai và đảm bảo thai kỳ an toàn hơn. Cụ thể, RCT thực hiện năm 2017 của tác giả Rubio và cộng sự đã đề cập ở trên cho thấy tỷ lệ sảy thai ở nhóm phụ nữ 38 – 41 tuổi sau khi chuyển phôi có thực hiện PGT-A giảm 14 lần so với nhóm chứng (2,7% so với 39,0%)^[5].

Cũng tương đồng kết quả với nhóm của tác giả Rubio, nghiên cứu của tác giả Chang và cộng sự đã đề cập ở phần trên cũng cho thấy tỷ lệ sảy thai sớm, sảy thai lâm sàng ở nhóm FET có PGT-A thấp hơn có ý nghĩa so với nhóm ET (18,3% so với 46,2%, 12,1% so với 50,0%, $p < 0,01$)^[9]. Như vậy, ở nhóm bệnh nhân lớn tuổi, thực hiện PGT-A có thể giảm bớt nguy cơ sảy thai, thai lưu giúp bệnh nhân an tâm hơn khi điều trị và mang thai.

QUAN ĐIỂM KHÔNG ỦNG HỘ

Các sai số trong kết quả có thể dẫn đến việc hủy những phôi tiềm năng

Tính tương đồng giữa ICM và TE

Tốc độ phân chia của các phôi bào (Blastomeres) ở lớp TE rất cao, do đó trong quá trình phân chia có thể sinh ra các lỗi phân chia hay hiện tượng khảm khi mà lớp TE lệch bội nhưng khối tế bào bên trong (Inner cell mass – ICM) vẫn đẳng bội, điều này dẫn đến nguy cơ loại bỏ những phôi có tiềm năng phát triển thành em bé khỏe mạnh. Song song đó, kỹ thuật PGT-A chỉ sinh thiết khoảng 5 – 7 tế bào của lớp TE, những tế bào này không đại diện cho toàn bộ phôi và đặc biệt là lớp ICM bên trong. Trong nghiên cứu, Gleicher và nhóm nghiên cứu đã sử dụng các thuật toán để tiên đoán mức độ dương tính giả và âm tính giả khi phân tích 6 tế bào TE với giả thiết lớp TE có khoảng 300 tế bào và hiện tượng khảm phân bố đều trên lớp TE (trong thực tế không xảy ra điều này), kết quả cho thấy để chẩn đoán chính xác bộ nhiễm sắc thể cho chỉ riêng lớp TE, cần ít nhất 27 tế bào^[10]. Vì vậy với chỉ 5 – 7 tế bào không thể đại diện cho bộ nhiễm sắc thể của cả phôi, dẫn đến việc đánh giá sai tiềm năng của phôi. Một trong những nghiên cứu nổi tiếng nhất về PGT-A là nghiên cứu tiền cứu, mù đôi của Scott đăng trên tạp chí Fertility and Sterility năm 2012, trong nghiên cứu này Scott đã tiến hành sinh thiết phôi, các phôi này được chuyển vào buồng tử cung sau đó vài giờ, trước khi có kết quả sinh thiết. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy 41,4% (55/133)

bệnh nhân ở nhóm kết quả sinh thiết là phôi đẳng bội sinh trẻ khỏe mạnh, ở nhóm bệnh nhân kết quả sinh thiết là phôi lệch bội, chỉ 4% (4/99) có trẻ sinh sống^[13]. Nếu nhìn kỹ hơn vào những con số này, chúng ta có thể thấy nếu tỷ lệ trẻ sinh sống sau khi chuyển phôi đẳng bội là 41,1%, có nghĩa là, với 4% tỷ lệ trẻ sinh sống từ nhóm chuyển phôi lệch bội là kết quả của việc chuyển 10 phôi đẳng bội, nghĩa là có 10 phôi đẳng bội đã được chẩn đoán nhầm thành phôi lệch bội, tỷ lệ dương giả là 10% (10/99)^[11]. Và trên những bệnh nhân lớn tuổi, với số lượng phôi ít ỏi, việc loại bỏ một phôi tiềm năng sẽ làm mất đi cơ hội có bé khỏe mạnh vốn đã rất mong manh của họ.

Hiện tượng khảm

Thể khảm là thuật ngữ để chỉ một cơ thể hoặc mô có ít nhất hai tập hợp tế bào có bộ nhiễm sắc thể mang các gen khác hẳn nhau. Nhờ những kỹ thuật nuôi cấy phôi đến giai đoạn phôi nang, việc sinh thiết một vài tế bào TE cho phép phát hiện thể khảm. Hiện nay, thể khảm được cho là hiện tượng bình thường của phôi trước khi làm tổ. Trong một nghiên cứu lớn, với thiết kế nghiên cứu chặt chẽ, hơn 29.000 phôi người đã được sinh thiết sử dụng kỹ thuật NGS, kết quả ghi nhận 21,8% phôi có hiện tượng khảm. Các hiện tượng khảm này có thể là các bất thường phức tạp liên quan đến nhiều nhiễm sắc thể (4,9%) hoặc những kiểu khảm đơn giản (9,6%) và bất thường nhiễm sắc thể từng phần (7,3%)^[2]. Hiện tượng khảm vẫn có thể tồn tại trong suốt thai kỳ, các nhà khoa học ghi nhận hiện tượng này vào khoảng 1 – 2% các trường hợp khi sinh thiết gai nhau. Điều này có thể được giải thích là do các tế bào thể khảm phân chia với tốc độ chậm hơn các tế bào bình thường khác và sẽ bị đào thải dần trong quá trình phát triển của phôi thai. Vì vậy, những phôi được chẩn đoán lệch bội thể khảm vẫn có khả năng phát triển thành em bé khỏe mạnh. Tính đến nay, đã có hơn 100 trẻ khỏe mạnh sinh ra từ việc chuyển các phôi khảm sau sinh thiết phôi.

Tính tự sửa sai của phôi

Các nghiên cứu sinh thiết gai nhau cho thấy

vẫn tồn tại một tỷ lệ khảm rất nhỏ và thí nghiệm trên chuột ghi nhận khả năng tự sửa chữa của phôi dẫn đến lập luận rằng quá trình sửa sai này có thể cũng diễn ra trên phôi người. Vì lý do đó, nhiều nhà khoa học đặt ra câu hỏi liệu có cần sinh thiết phôi để chẩn đoán bất thường lệch bội vào ngày 5 khi phôi có thể tự sửa chữa vào ngày 6, ngày 7 và những ngày sau đó?

Kỹ thuật sinh thiết có thể làm ảnh hưởng đến chất lượng phôi

PGT-A không chỉ làm giảm cơ hội có được một em bé khỏe mạnh trên những bệnh nhân lớn tuổi bằng cách loại bỏ các phôi tiềm năng, mà các nhà khoa học lo ngại việc sinh thiết phôi có thể làm ảnh hưởng đến chất lượng phôi. Những người ủng hộ PGT-A cho rằng việc sinh thiết phôi không làm ảnh hưởng đến chất lượng phôi, tuy nhiên lập luận này chỉ dựa trên một nghiên cứu duy nhất, và trong nghiên cứu này của Scott, những phôi được sinh thiết là phôi chất lượng tốt (xếp loại 4AA hoặc 4BB), tất cả các phôi này đều được chuyển 3 giờ sau sinh thiết, dân số nghiên cứu là những phụ nữ dưới 35 tuổi, có ít nhất 2 phôi nang để so sánh^[2]. Còn với những phụ nữ lớn tuổi, có ít phôi, và hiện nay gần như toàn bộ các phôi sau khi được sinh thiết đều được trữ đông cho chu kỳ chuyển phôi trữ, liệu quá trình sinh thiết phôi và trữ rã sau sinh thiết có làm ảnh hưởng đến chất lượng phôi hay không vẫn chưa ai dám khẳng định. Vì vậy, nếu sử dụng kết quả nghiên cứu của Scott cho nhóm phụ nữ lớn tuổi, có ít phôi là chưa hợp lý và chưa thuyết phục.

Tính chính xác của các kỹ thuật phân tích hiện tại

Có nhiều kỹ thuật khác nhau được thực hiện để xác định bất thường số lượng NST của phôi, bao gồm kỹ thuật FISH (fluorescence in situ hybridization), CGH (comparative genomic hybridization), array CGH, dPCR (digital polymerase chain reaction), SNP (single-nucleotide polymorphism),

qPCR (real-time quantitative PCR), NGS (next-generation sequencing). Một số nghiên cứu mới đây so sánh giá trị của hai kỹ thuật mới nhất và được sử dụng rộng rãi nhất hiện tại là aCGH và NGS cho kết quả tương đồng gần 100% giữa hai kỹ thuật. Tuy nhiên, nghiên cứu của Greco đăng trên tạp chí The New England Journal of Medicine lại chỉ ra NGS cho kết quả tìm thấy thể khảm cao hơn so với aCGH, tỷ lệ không tương đồng giữa hai kỹ thuật này là 38,6%^[13]. Trái lại, một nghiên cứu được thiết kế khá tốt gần đây thực hiện bởi Katz-Jaffe M và cộng sự cho thấy gần $\frac{1}{3}$ số phôi được cho là thể khảm khi thực hiện bằng kỹ thuật NGS hóa ra lại là phôi lệch bội hoàn toàn^[14]. Như vậy rõ ràng đến hiện tại, vẫn chưa có kỹ thuật nào được đánh giá là vượt trội hơn, và tỷ lệ dương tính giả trong các kỹ thuật này là bao nhiêu vẫn chưa rõ ràng.

KẾT LUẬN

Mỗi kỹ thuật đều tồn tại những ưu điểm và nhược điểm, và PGT-A cũng không là một ngoại lệ. Đến nay, câu hỏi có nên thực hiện PGT-A trên bệnh nhân lớn tuổi hay không vẫn còn là chủ đề đang được tranh luận. Với sự phát triển không ngừng của các kỹ thuật phân tích di truyền và kỹ thuật sinh thiết phôi, độ chính xác trong kết quả phân tích sẽ dần được cải thiện. Tuy nhiên, từ giờ cho đến khi các kỹ thuật hoàn thiện hơn, các bác sĩ nên cân nhắc về độ dương tính giả, âm tính giả của các kỹ thuật này và tư vấn kỹ lưỡng cho bệnh nhân, dựa trên từng trường hợp cụ thể, cân nhắc về lợi ích – nguy cơ khi lựa chọn PGT-A trên nhóm bệnh nhân lớn tuổi.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics, Committee on Genetics, and the Society for Maternal-Fetal Medicine (2016). Practice Bulletin No. 163: Screening for Fetal Aneuploidy. *Obstet Gynecol*, 127(5), e123-137.
2. Scott RT, Upham KM, Forman EJ và cs (2013). Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: a randomized and paired clinical trial. *Fertility and Sterility*, 100(3), 624–630.
3. Yeung QSY, Zhang YX, Chung JPW và cs (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.
4. Dahdouh EM, Balayla J, và Garcia-Velasco JA (2015). Comprehensive chromosome screening improves embryo selection: a meta-analysis. *Fertility*

and Sterility, 104(6), 1503–1512.

5. In vitro fertilization with preimplantation genetic diagnosis for aneuploidies in advanced maternal age: a randomized, controlled study - *Fertility and Sterility*. <[https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(17\)30254-6/fulltext](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(17)30254-6/fulltext)>, accessed: 08/12/2019.
6. Munné S, Kaplan B, Frattarelli JL và cs (2019). 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. *Fertility and Sterility*, S001502821931979X.
7. Somigliana E, Busnelli A, Paffoni A và cs (2019). Cost-effectiveness of preimplantation genetic testing for aneuploidies. *Fertility and Sterility*, 111(6), 1169–1176.
8. Neal S, Morin SJ, Fransasiak JM và cs (2016). Single embryo transfer (SET) following comprehensive chromosome screening (CCS) is more cost effective than unscreened sequential SET. *Fertility and Sterility*, 106(3, Supplement), e19.
9. Chang S, Nazem TG, Sekhon LH và cs (2019). Transfer of a single genetically screened embryo in women >35 results in significantly higher pregnancy rates and lower pregnancy loss rates than transfer of multiple unscreened embryos. *Fertility and Sterility*, 111(4), e35.
10. Gleicher N, Metzger J, Croft G và cs (2017). A single trophectoderm biopsy at blastocyst stage is mathematically unable to determine embryo ploidy accurately enough for clinical use. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 15(1), 33.
11. Scott RT, Ferry K, Su J và cs (2012). Comprehensive chromosome screening is highly predictive of the reproductive potential of human embryos: a prospective, blinded, nonselection study. *Fertility and Sterility*, 97(4), 870–875.
12. Munné S, Blazek J, Large M và cs (2017). Detailed investigation into the cytogenetic constitution and pregnancy outcome of replacing mosaic blastocysts detected with the use of high-resolution next-generation sequencing. *Fertility and Sterility*, 108(1), 62–71.e8.
13. Greco E, Minasi MG, và Fiorentino F (2015). Healthy Babies after Intrauterine Transfer of Mosaic Aneuploid Blastocysts. <<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc1500421>>, accessed: 08/12/2019.
14. Katz-Jaffe M, McReynolds S, de Klerk K và cs (2017). Extremely low incidence of mosaicism in human blastocysts mimics occurrence in natural and IVF clinical pregnancies. *Fertility and Sterility*, 108(3, Supplement), e87–e88.

Tiếp theo → PHÙ THAI
trang 52

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Prevention of Rh D Alloimmunization. ACOG Practice Bulletin number 181, August 2017. (Replaces Practice Bulletin Number 4, May 1999).
2. Society for Maternal – Fetal Medicine (SMFM) clinical guideline #7. Nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (2): 127 – 139.
3. AJ Lee, M Bethune, RJ Hiscok. Placental thickness in the second trimester: a pilot study to determine the normal range. *J Ultrasound Med*. 31:213-218 2012
4. WK Hoddick, BS Mahony, PW Callen, RA Filly: Placental thickness. *J Ultrasound Med*. 4:479-482 1985.
5. B Trainor, R Tubman. The emerging pattern of hydrops fetalis—incidence, aetiology and management. *Ulster Med J*. 75:185-186 2006.
6. C Anandakumar, A Biswas, YC Wong, et al. Management of non-immune hydrops: 8 years' experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 8:196-200 1996.
7. PW Soothill, KH Nicolaides, CH Rodeck, et al. Relationship of fetal hemoglobin and oxygen content to lactate concentration in Rh isoimmunized pregnancies. *Obstet Gynecol*. 69:268-271 1987.
8. HM Berger, JH Lindeman, D van Zoeren-Grobbe, et al. Iron overload, free radical damage, and rhesus haemolytic disease. *Lancet*. 335:933-936 1990.
9. KJ Moise Jr, RJ Carpenter Jr, DE Hesketh. Do abnormal Starling forces cause fetal hydrops in red blood cell alloimmunization?. *Am J Obstet Gynecol*. 167:907-912 1992.
10. C Bellini, RC Hennekam, E Fulcheri, et al. Etiology of nonimmune hydrops fetalis: a systematic review. *Am J Med Genet A*. 149A (5):844-851 2009.
11. C Czernik, H Proquitt, B Metzke, C Buhrer: Hydrops fetalis—has there been a change in diagnostic spectrum and mortality?. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 24 (2):258-263 2011.