

So sánh kết quả chuyển phôi nang nguyên bội giữa nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ thấp và tuổi mẹ cao tại hệ thống IVF Mỹ Đức

Trương Văn Hải^{1*}, Nguyễn Thị Thủy Tiên¹, Nguyễn Quỳnh Như¹, Đỗ Thị Linh¹, Nguyễn Cao Trí²

¹ IVF Mỹ Đức Buôn Ma Thuột, Bệnh viện Đại học Y Dược Buôn Ma Thuột

² Trung tâm nghiên cứu HOPE, Bệnh viện Mỹ Đức

doi: 10.46755/vjog.2023.4-5.1580

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Trương Văn Hải, email: haitv@benhvienbmt.com

Nhận bài (received): 15/5/2023 - Chấp nhận đăng (accepted): 15/11/2023.

Mục tiêu: So sánh kết quả chuyển đơn phôi nang nguyên bội giữa nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ thấp (< 35 tuổi) và tuổi mẹ cao (≥ 35 tuổi) tại hệ thống IVF Mỹ Đức.

Đối tượng và phương pháp nghiên cứu: Nghiên cứu thực hiện trên 208 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện: có chỉ định thực hiện PGT-A, chuyển đơn phôi nang nguyên bội, và nội mạc tử cung > 7 mm vào ngày chuyển phôi, chia làm 2 nhóm: (i) nhóm tuổi mẹ < 35 tuổi (N = 128) và nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi (N = 80). Nghiên cứu đánh giá tỷ lệ thụ tinh, phát triển phôi và kết quả chuyển phôi nang nguyên bội giữa 2 nhóm tuổi.

Kết quả: Số lượng noãn thu nhận sau chọc hút, số hợp tử thụ tinh, hiệu quả phát triển phôi nang và số lượng phôi nang tốt ở nhóm bệnh nhân < 35 tuổi cao hơn so với nhóm ≥ 35 tuổi. Kết quả lâm sàng sau khi chuyển phôi giữa 2 nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ < 35 tuổi và ≥ 35 tuổi không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê. So sánh lần lượt ở nhóm tuổi mẹ < 35 và nhóm ≥ 35: tỷ lệ beta hCG dương là 77,6% so với 78,4% (p = 0,95); tỷ lệ thai lâm sàng 67,8% so với 72,7% (p = 0,509); tỷ lệ trẻ sinh sống 42,8% so với 43,2% (p = 0,624); tỷ lệ sảy thai là 8% so với 7,95% (p = 0,95).

Kết luận: Kết quả chuyển đơn phôi nguyên bội thông qua tỷ lệ Beta HCG dương, thai lâm sàng và thai diễn tiến không có khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm, với độ tin cậy 95%.

Từ khóa: tuổi mẹ cao, xét nghiệm di truyền tiền làm tổ xác định thể lệch bội (PGT-A).

Comparison of the efficiency of single euploid blastocyst transfer between the group of patients with low maternal age and advanced maternal age in the IVFMD

Truong Van Hai^{1*}, Nguyen Thi Thuy Tien¹, Nguyen Quynh Nhu¹, Do Thi Linh¹, Nguyen Cao Tri²

¹ IVFMD BMT - Buon Ma Thuot University Hospital of Medicine and Pharmacy

² HOPE Center, My Duc Hospital

Objective: Comparison of the results of single euploid blastocyst transfer between the group of patients with low maternal age and advanced maternal age in the IVF My Duc.

Subjects and research methods: The study was carried out on 208 patients with indications for PGT-A, single euploid blastocysts transfer, and endometrium > 7 mm on the day of transfer embryos, divided into 2 groups: (i) maternal age group < 35 years old (N = 128) and maternal age group ≥ 35 years old (N = 80). The study evaluates the results of fertilization, embryo development and the results of euploid blastocyst transfer between 2 age groups.

Results: The number of oocytes collected, fertilization rate, blastocyst development efficiency and the number of good blastocysts in the group of patients < 35 years old were higher than those in the group ≥ 35 years old. Clinical results after embryo transfer between 2 groups of patients with maternal age < 35 years old and ≥ 35 years old had no statistically significant difference. Compared in the maternal age group < 35 and the group ≥ 35, respectively: the positive beta hCG rate was 77.6% versus 78.4% (p=0.95); clinical pregnancy rate 67.8% vs. 72.7% (p = 0.509); live birth rate 42.8% vs. 43.2% (p = 0.624); miscarriage rate was 8% vs. 7.95% (p = 0.95).

Conclusions: Result of single blastocyst transfer through positive Beta HCG rate, clinical pregnancy and ongoing pregnancy had no statistically significant difference between the two groups, with 95% confidence.

Keywords: Advanced maternal age, Pre-implantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A).

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Tuổi mẹ cao thường được định nghĩa là trên 35 tuổi tại thời điểm mang thai hoặc điều trị hỗ trợ sinh sản. Theo nhiều nghiên cứu, tuổi mẹ cao làm ảnh hưởng đến số lượng và chất lượng giao tử, làm giảm khả năng thụ tinh, phát triển phôi, chất lượng phôi tốt cũng như tỷ

lệ phôi nguyên bội (1). Trong điều trị hỗ trợ sinh sản, nhóm bệnh nhân này thường được chỉ định thực hiện xét nghiệm di truyền tiền làm tổ xác định thể lệch bội (Pre-implantation genetic testing for aneuploidy - PGT-A) vì tuổi mẹ cao có thể gây ảnh hưởng đến sự phân ly của nhiễm sắc thể (NST) ở 2 giai đoạn: (i) giai

đoạn phân chia sinh học của noãn, (ii) giai đoạn phân chia sớm của phôi. Những nguyên nhân trên làm tăng tỷ lệ phôi lệch bội gây sảy thai hoặc một số dị tật bẩm sinh thường như: hội chứng Down (thể tam bội NST 21), hội chứng Edwards (tam bội NST 18), hội chứng Patau (tam bội NST 13) và hội chứng Turner (monosomy X), ...

PGT-A được phát triển nhằm lựa chọn phôi nguyên bội với cấu trúc NST bình thường. Việc kết hợp đánh giá phôi theo hình thái và PGT-A cung cấp thông tin giúp cho chuyên gia IVF có thể lựa chọn được những phôi có chất lượng tốt về cả 2 khía cạnh hình thái và di truyền, nhằm đem lại hiệu quả điều trị cao và giảm thiểu đa thai. Nghiên cứu của Neal (2018) phân tích trên hơn 11.000 chu kỳ chuyển phôi trữ cho thấy PGT-A giúp giảm gánh nặng về chi phí điều trị cho bệnh nhân thông qua giảm tỷ lệ sảy thai, rút ngắn thời gian có thai diễn tiến, và giảm đa thai (2). PGT-A thường được chỉ định cho các trường hợp: cha mẹ có bất thường về di truyền liên quan đến lệch bội hoặc đã từng mang thai sinh con có bất thường di truyền, thất bại làm tổ liên tiếp, sảy thai liên tiếp, vô sinh do yếu tố nam và nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ cao (3).

Đến thời điểm hiện tại, vẫn chưa có nhiều thông tin về kết quả chuyển phôi nang nguyên bội kết hợp đánh giá hình thái phôi ở nhóm tuổi mẹ cao. Do đó, chưa có nhiều bằng chứng về vai trò của PGT-A nhằm chọn lọc phôi nguyên bội đối với nhóm bệnh nhân này. Một số nghiên cứu trước đây chỉ tiến hành đánh giá tác động của tuổi mẹ và hình thái phôi đến kết quả chuyển phôi, từ đó đưa ra giá trị tham chiếu về lựa chọn số lượng và chất lượng phôi chuyển với từng nhóm tuổi cụ thể mà chưa đề cập đến tình trạng nguyên bội hay lệch bội của phôi (4). Do đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm mục tiêu: “So sánh kết quả chuyển phôi nang nguyên bội giữa 2 nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ thấp (<35 tuổi) và tuổi mẹ cao (≥ 35 tuổi) tại hệ thống IVF Mỹ Đức”.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

2.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu tại hệ thống IVF Mỹ Đức từ 05/2019 đến 05/2022.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu thực hiện trên 208 bệnh nhân, chia làm 2 nhóm: (i) nhóm tuổi mẹ < 35 tuổi (N = 1 28) và nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi (N = 80).

- *Tiêu chuẩn nhận*: Bệnh nhân có chỉ định thực hiện PGT-A, có phôi nang nguyên bội để chuyển, chuyển đơn phôi và nội mạc tử cung > 7 mm vào ngày chuyển phôi.

- *Tiêu chuẩn loại*: Bệnh nhân có phôi sinh thiết lại, phôi từ các chu kỳ hỗ trợ hoạt hóa noãn (AOA-Artificial Oocyte Activation), rescue AOA, rescue ICSI, noãn trữ lạnh, noãn từ các chu kỳ nuôi noãn non trưởng thành (*In vitro* Maturation - IVM), vợ có bất thường tử cung.

2.3. Phương pháp

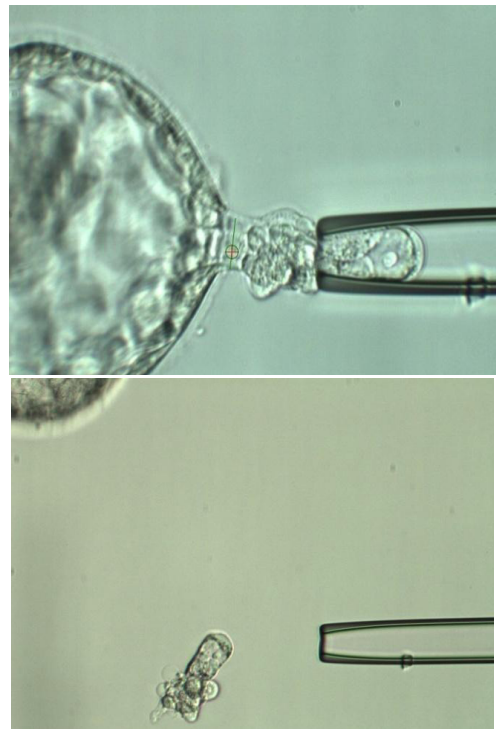
Kích thích buồng trứng và thu nhận noãn

Với phác đồ kích thích buồng trứng GnRH antagonist, bệnh nhân được tiêm thuốc bổ sung FSH ngoại sinh từ ngày 2 của chu kỳ kinh và được tiêm GnRH antagonist từ ngày 5 của kích thích buồng trứng cho tới ngày khởi động trưởng thành noãn bằng hCG 6500 IU (Ovitrelle 250 μ g - Merck) hoặc triptorelin 0,2 mg (Diphereline, Ipsen Beaufour). Phức hợp noãn - tế bào hạt được thu nhận vào khoảng 36 giờ sau khi tiêm hCG.

Tạo phôi, sinh thiết phôi, trữ lạnh – rã đông phôi

Noãn được tách khỏi tế bào hạt và thực hiện tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (ICSI - Intra-Cytoplasmic Sperm Injection) vào khoảng 39 đến 41 giờ sau thời điểm tiêm hCG. Noãn sau ICSI được nuôi cấy thường quy bằng môi trường đơn bước SAGE 1-Step (CooperSurgical Fertility) ở điều kiện 37°C, 5% CO₂ và 6% O₂ đến thời điểm phôi nang ngày 5. Chất lượng phôi được phân loại dựa trên hình thái theo đồng thuận Alpha 2011.

Phôi ngày 5 được sinh thiết thu nhận khoảng 5-10 tế bào TE (Trophoderm) (hình 1), thực hiện PGT-A thông qua phương pháp giải trình tự thế hệ mới (NGS). Các phôi sau sinh thiết được đông lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa (Cryotech – Nhật) trước khi có kết quả xét nghiệm. Sau khi lựa chọn phôi nguyên bội để chuyển và chuẩn bị nội mạc tử cung, phôi được rã đông, chuyển đơn phôi theo quy trình của hệ thống IVF Mỹ Đức.



Hình 1. Phôi nang được sinh thiết thông qua phương pháp bắn laser (A) để thu nhận 5 - 10 tế bào TE (B) (Nguồn: IVF Mỹ Đức).

Đo lường kết quả

- *Mục tiêu chính:* so sánh tỷ lệ Beta hCG dương, tỷ lệ thai lâm sàng, thai diễn tiến (có tim thai tại thời điểm 12 tuần của thai kỳ), tỷ lệ sảy thai giữa 2 nhóm.

- *Mục tiêu phụ:* so sánh đặc điểm: số noãn chọc hút được, số noãn ICSI, số hợp tử thụ tinh, tỷ lệ tạo phôi ngày 5, tỷ lệ phôi tốt ngày 5.

Phân tích thống kê

Các biến liên tục được trình bày dưới dạng trung bình +/- SD; sự khác biệt giữa các nhóm sẽ được kiểm tra bằng cách sử dụng kiểm định t. Dữ liệu phân loại được thể hiện dưới dạng số tuyệt đối và phần trăm, được so sánh bằng kiểm định Fisher. Khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $P < 0,05$. Kết quả được phân tích bằng phần mềm R.

3. KẾT QUẢ

Bảng 1. Đặc điểm nền và chỉ định PGT-A của 2 nhóm nghiên cứu

	Tuổi mẹ < 35 (N = 128)	Tuổi mẹ ≥ 35 (N = 80)	p-value
Tuổi vợ, năm	30,1 (2,40)	37,5 (2,32)	< 0,001
BMI vợ, Kg/cm ²	21,1 (2,48)	21,9 (2,34)	0,019
AMH vợ, ng/ml	3,67 [2,42; 5,60]	2,91 [1,87; 4,26]	0,008
Tổng liều FSH, IU	2400 [1800; 2700]	2700 [2100; 3000]	0,009
Nồng độ estradiol, pg/ml	2517 [1454; 5566]	2515 [1139; 4643]	0,586
Nồng độ progesterone, ng/ml	0,67 [0,33; 1,10]	0,60 [0,29; 0,84]	0,323
Chỉ định PGT, n (%)			< 0,001
Tuổi mẹ	1 (0,78%)	49 (61,3%)	
Thất bại làm tổ liên tiếp	3 (2,34%)	0 (0,00%)	
Sảy thai liên tiếp	94 (73,4%)	26 (32,5%)	
Vô sinh nam	30 (23,4%)	5 (6,25%)	

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn) hoặc tỷ lệ (%)

Trong 208 bệnh nhân tham gia nghiên cứu, độ tuổi trung bình lần lượt ở nhóm < 35 là 30,1 tuổi, nhóm ≥ 35 là 37,5. Có sự khác biệt giữa 2 nhóm về nồng độ AMH (nhóm < 35 là 3,67; nhóm ≥ 35 là 2,91) và liều FSH (nhóm < 35 là 2400 IU; nhóm ≥ 35 là 2700 IU). Không có khác biệt mang ý nghĩa thống kê về nồng độ estradiol và progesterone giữa 2 nhóm tuổi. Chỉ định PGT chủ yếu ở nhóm < 35 tuổi là do sảy thai liên tiếp (73,4%), ở nhóm ≥ 35 tuổi là do tuổi mẹ cao (61,35) và sảy thai liên tiếp (32,5%).

Bảng 2. Kết quả thu nhận noãn, hiệu quả thụ tinh và phát triển phôi giữa 2 nhóm nghiên cứu.

	Tuổi mẹ < 35 (N = 128)	Tuổi mẹ ≥ 35 (N = 80)	p-value
Số noãn chọc hút (noãn)	15,5 [10,8; 20,0]	12,0 [9,75; 16,0]	0,001
Số noãn ICSI (noãn)	13,0 [8,00; 17,0]	10,0 [7,00; 13,0]	0,007
Số noãn thụ tinh (noãn)	9,50 [6,75; 14,0]	8,00 [5,00; 10,2]	0,024
Số phôi ngày 5 (phôi)	6,00 [4,00; 8,25]	5,00 [3,00; 6,00]	< 0,001
Số phôi tốt (phôi)	3,00 [1,00; 5,00]	2,00 [1,00; 3,00]	0,002
Số phôi trữ (phôi)	5,00 [3,75; 7,00]	4,00 [2,00; 5,00]	0,001

Số liệu được trình bày dưới dạng trung bình

Phân tích đặc điểm phôi học ở bảng 2 cho thấy có sự khác biệt cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm tuổi mẹ < 35 tuổi so với nhóm nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi về số lượng noãn chọc hút được (15,5 so với 12 noãn; $p = 0,001$), số noãn ICSI (13 so với 10 noãn; $p = 0,007$), số noãn thụ tinh (9,5 so với 8 noãn; $p = 0,024$). Bên cạnh đó, kết quả phát triển phôi cũng cao hơn ở nhóm mẹ < 35 tuổi so với nhóm ≥ 35 tuổi về số lượng phôi phát triển đến ngày 5 (6 so với 5 phôi; $p < 0,001$), số lượng phôi tốt (3 so với 2 phôi; $p = 0,002$) và số lượng phôi đạt chất lượng để trữ (5 so với 4 phôi; $p = 0,001$).

Bảng 3. Kết quả chuyển phôi nang nguyên bội giữa 2 nhóm nghiên cứu.

	Tuổi mẹ < 35 (N =152)	Tuổi mẹ ≥ 35 (N = 88)	p-value
Phân loại phôi chuyển			0,216
Loại 1	78 (51,3%)	35 (39,8%)	
Loại 2	40 (26,3%)	30 (34,1%)	
Loại 3	34 (22,4%)	23 (26,1%)	
Tỷ lệ Beta hCG dương tính	118 (77,6%)	69 (78,4%)	0,95
Tỷ lệ thai lâm sàng	103 (67,8%)	64 (72,7%)	0,509
Tỷ lệ thai diễn tiến	87 (57,2%)	54 (61,4%)	0,624
Tỷ lệ sảy thai	12 (8%)	7 (7,95%)	0,95

Dựa vào kết quả bảng 3 cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ chuyển phôi nang nguyên bội hữu dụng (loại 1 và loại 2) giữa nhóm tuổi mẹ < 35 tuổi và nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi (77,6% so với 73,9%; $p = 0,216$). Tỷ lệ chuyển phôi loại 3 chiếm khoảng 22,4% ở nhóm tuổi mẹ < 35 tuổi và 26.1% ở nhóm tuổi mẹ ≥ 35 tuổi.

Với độ tin cậy 95%, kết quả lâm sàng sau khi chuyển phôi giữa 2 nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ < 35 tuổi và ≥ 35 tuổi trong nghiên cứu của chúng tôi không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê. So sánh lần lượt ở nhóm tuổi mẹ < 35 và nhóm ≥ 35: tỷ lệ beta hCG dương là 77,6% so với 78,4% ($p=0,95$); tỷ lệ thai lâm sàng 67,8% so với 72,7% ($p=0,509$); tỷ lệ trẻ sinh sống 42,8% so với 43,2% ($p=0,624$); tỷ lệ sảy thai là 8% so với 7,95% ($p=0,95$).

4. BÀN LUẬN

Một trong những chỉ định quan trọng của PGTA là nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ cao để lựa chọn phôi nguyên bội. Tuy nhiên đến thời điểm hiện tại, chưa có nhiều bằng chứng về hiệu quả chuyển phôi nang nguyên bội đối với nhóm này. Nghiên cứu của chúng tôi tiến hành so sánh hiệu quả chuyển đơn phôi nang nguyên bội giữa 2 nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ thấp và tuổi mẹ cao, thông qua đặc điểm phôi học và hiệu quả chuyển phôi. So sánh về số noãn thu nhận được sau chọc hút, tỷ lệ thụ tinh, phát triển phôi đến giai đoạn phôi nang và hình thái phôi chất lượng tốt cao hơn ở nhóm tuổi mẹ < 35 tuổi so với nhóm ≥35 tuổi. Đánh giá về kết quả chuyển đơn phôi nang nguyên bội, chúng tôi nhận thấy rằng không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa nhóm <35 tuổi so với nhóm ≥ 35 tuổi. Trong nghiên cứu này, mặc dù chỉ định thực hiện PGTA ở nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ thấp do sảy thai liên tiếp chiếm 73,4%, tuy nhiên kết quả sau khi chuyển phôi nang nguyên bội, tỷ lệ sảy thai không có khác biệt mang ý nghĩa thống kê so với nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ cao.

Nghiên cứu của Liu và cộng sự (2011) cho thấy tình trạng giảm đáng kể dự trữ buồng trứng và chất lượng noãn, gia tăng các bất thường hình thái cũng như các

bất thường bào quan trong noãn và di truyền có tương quan với độ tuổi người phụ nữ, đặc biệt là giai đoạn từ 35 tuổi trở đi. Ngoài ra, sự phát triển và phân chia ổn định của phôi bào giai đoạn sớm cũng bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Quá trình này chủ yếu do sự suy giảm khung xương noãn bào, các rối loạn trong quá trình hình thành giao tử, rối loạn sửa chữa và đột biến phát sinh từ noãn. Những thay đổi này có thể làm mất tính ổn định thông tin di truyền của phôi, tăng apoptosis, tăng tỷ lệ phôi lệch bội và ảnh hưởng đến tiềm năng phát triển, làm tổ của phôi cũng như kết cục chu sinh. Nhiều nghiên cứu cho thấy tuổi mẹ cao có thể làm gia tăng đáng kể tỷ lệ lệch bội của phôi, dẫn đến làm giảm hiệu quả điều trị (5), tuy nhiên khi lựa chọn được phôi nguyên bội để chuyển thì hiệu quả chuyển phôi không có sự khác biệt mang ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuổi (6). Irani và cộng sự (2019) khi cho rằng tuổi mẹ làm giảm tỷ lệ tạo thành phôi nguyên bội, nhưng không ảnh hưởng đến tiềm năng làm tổ, phát triển thai nhi và kết cục chu sinh của phôi nguyên bội (7). Nghiên cứu của Awadalla (2021) cũng cho thấy phôi nguyên bội ngày 5 chất lượng tốt có tỉ lệ làm tổ từ 80- 90% trên mọi độ tuổi. Phôi nang nguyên bội cho tỉ lệ làm tổ dao động trong khoảng 60- 65% và tỉ lệ sinh sống gần 50- 60% trên một lần chuyển phôi, kể cả những phôi có hình thái trung bình/kém (8). Tương tự các nghiên cứu trên, Nal Li và cộng sự (2022) cũng cho rằng khả năng làm tổ, kết quả thai sau khi chuyển phôi nang nguyên bội không bị ảnh hưởng đáng kể bởi độ tuổi mẹ, kể cả những phôi chất lượng kém (9).

Nghiên cứu này bao gồm các chu kỳ điều trị, PGTA đều được thực hiện tại bệnh viện Mỹ Đức theo quy trình chuẩn, được thực hiện bởi các chuyên viên phôi học có nhiều kinh nghiệm nên có độ tin cậy cao, loại bỏ được những yếu tố gây nhiễu từ đa trung tâm. Tất cả các bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu đều được chuyển đơn phôi, do đó có thể loại bỏ được những nguy cơ trong thai kỳ và đa thai. Nghiên cứu này có một số hạn chế về xử lý số liệu do thiết kế hồi thuần tập hồi cứu. Bên cạnh đó, nếu có nhiều hơn một phôi nang nguyên

bộ có sẵn để chuyển thì các phôi có chất lượng tốt sẽ được ưu tiên, ảnh hưởng đến phân tích kết quả về hiệu quả chuyển phôi giữa phôi được xếp loại khác nhau. Trong tương lai, cần có những nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để làm sáng tỏ thêm những vấn đề trên.

5. KẾT LUẬN

Kết quả thu nhận noãn, thụ tinh và phát triển phôi, tỷ lệ hình thành phôi tốt ngày 5 cao hơn ở nhóm bệnh nhân có tuổi mẹ < 35 tuổi so với nhóm ≥ 35 tuổi. Kết quả chuyển đơn phôi nang nguyên bộ không có sự khác biệt giữa hai nhóm tuổi trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Harton GL, Munné S, Surrey M, Grifo J, Kaplan B, McCulloh DH. Diminished effect of maternal age on implantation after preimplantation genetic diagnosis with array comparative genomic hybridization. *Fertil Steril* vol. 100, no. 6, [pp. 1695–1703]. Dec. 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.07.2002.
2. S. A. Neal and M. D. Werner. The impact of contemporary preimplantation genetic screening and diagnosis on the detection of aneuploidy and inherited genetic diseases. *Birth Defects Res* vol. 110, no. 8. [pp. 644–647]. May 2018, doi: 10.1002/bdr2.1220.
3. X. Liu. Nomogram based on clinical and laboratory characteristics of euploid embryos using the data in PGT-A: a euploid-prediction model. *BMC Pregnancy Childbirth* vol. 22, no. 1. [p. 218]. Mar. 2022, doi: 10.1186/s12884-022-04569-3.
4. M. Awadalla, A. Kim, N. Vestal, J. Ho, K. Bendikson. Effect of Age and Embryo Morphology on Live Birth Rate After Transfer of Unbiopsied Blastocysts. *JBRA Assist Reprod* vol. 25, no. 3. [pp. 373–382]. 2021 doi: 10.5935/1518-0557.20200101.
5. X. Viñals Gonzalez. Euploid blastocysts implant irrespective of their morphology after NGS- PGT-A. testing in advanced maternal age patients. *J Assist Reprod Genet* vol. 36, no. 8. [pp. 1623–1629]. Aug. 2019, doi: 10.1007/s10815-019-01496-9.
6. R. E. Anderson, J. B. Whitney, M. C. Schiewe. Clinical benefits of preimplantation genetic testing for aneuploidy PGT-A. for all in vitro fertilization treatment cycles. *European Journal of Medical Genetics*, vol. 63, no. 2. [p.103731] Feb. 2020, doi: 10.1016/j.ejmg.2019.103731.
7. M. Irani, N. Zaninovic, Z. Rosenwaks, K. Xu. Does maternal age at retrieval influence the implantation potential of euploid blastocysts?. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* vol. 220, no. 4. [p. 379.e1-379.e7]. Apr. 2019, doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1103.
8. M. S. Awadalla, N. L. Vestal, L. K. McGinnis, A. Ahmady, and R. J. Paulson. Effect of age and morphology on sustained implantation rate after euploid blastocyst transfer. *Reproductive BioMedicine Online* vol.

43, no. 3, [pp.395–403]. Sep. 2021, doi: 10.1016/j.rbmo.2021.06.008.

9. N. Li. Effect of Blastocyst Morphology and Developmental Rate on Euploidy and Live Birth Rates in Preimplantation Genetic Testing for Aneuploidy Cycles With Single-Embryo Transfer. *Frontiers in Endocrinology* vol. 13, 2022. Accessed: Jun. 19, 2022. [Online].