BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO **VIỆN HÀN LÂM KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ VIỆT NAM**

HỌC VIỆN KHOA HỌC VÀ CÔNG NGHỆ



Vũ Đình Hợp

XÂY DỰNG MÔ HÌNH TIÊN LƯỢNG KẾT QUẢ CHUYỂN PHÔI DỰA VÀO EEVA VÀ MỘT SỐ THÔNG SỐ ĐỘNG HỌC HÌNH THÁI PHÔI NANG

TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ SINH HỌC ỨNG DỤNG

Ngành: Công nghệ sinh học

Mã số: 9 42 02 01

Hà Nội - 2026

Công trình được hoàn thành tại: Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam

Người hướng dẫn khoa học:

1. Người hướng dẫn 1: PGS.TS.BS. Lê Hoàng
2. Người hướng dẫn 2: TS. Nguyễn Văn Hạnh

Phản biện 1: PGS. TS. BS. Hồ Sỹ Hùng

Phản biện 2: TS. Lê Thị Thùy Dương

Luận án được bảo vệ trước Hội đồng đánh giá luận án tiến sĩ cấp Học viện họp tại Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam vào hồi ……. giờ ……, ngày …….. tháng …….. năm ……..

Có thể tìm hiểu luận án tại:

1. Thư viện Học viện Khoa học và Công nghệ, Viện Hàn lâm Khoa học và Công nghệ Việt Nam
2. Thư viện Quốc gia Việt Nam

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

Trong hỗ trợ sinh sản, lựa chọn phôi có tiềm năng phát triển tốt để chuyển là yếu tố then chốt quyết định thành công của chu kỳ IVF [1]. Hiện nay, đánh giá phôi chủ yếu dựa trên hình thái, nhưng các hệ thống phân loại chưa tối ưu về độ chính xác và khả năng tiên lượng, đồng thời phụ thuộc nhiều vào kinh nghiệm chuyên viên phôi học [2]. Ngoài ra, việc đưa phôi ra khỏi tủ trong nuôi cấy truyền thống để đánh giá có thể làm gián đoạn sự ổn định của môi trường và ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi [3].

Hệ thống nuôi cấy time-lapse tích hợp phần mềm đánh giá phôi tự động cho phép theo dõi liên tục và thu thập dữ liệu động học mà không cần đưa phôi ra khỏi tủ [4]. Một số phần mềm như EEVA (Early embryo viability assessment), iDAScore (Intelligent Data Analysis Score) giúp tăng tính khách quan trong đánh giá phôi. Tuy nhiên, các mô hình dự đoán tiềm năng phát triển của phôi dựa trên động học, phần mềm tự động và hình thái vẫn còn hạn chế và chủ yếu được kiểm chứng nội bộ [5–16]. Vì vậy, mỗi trung tâm cần xây dựng mô hình phù hợp với điều kiện và dữ liệu của mình. Tại Việt Nam, các nghiên cứu bước đầu cho kết quả còn rất hạn chế [17,18]. Do đó, xây dựng mô hình tiên lượng kết hợp động học, hình thái phôi nang và phần mềm tự động là cần thiết. Từ đó, chúng tôi thực hiện đề tài: "Xây dựng mô hình tiên lượng kết quả chuyển phôi dựa vào EEVA và một số thông số động học hình thái phôi nang".

2. Mục tiêu nghiên cứu

- ***Mục tiêu 1***: Đánh giá kết quả có thai sau chuyển một phôi nang đông lạnh dựa trên chất lượng phôi theo phần mềm đánh giá phôi EEVA hay có sự kết hợp EEVA và hình thái phôi.
- ***Mục tiêu 2***: Xây dựng mô hình tiên lượng tỷ lệ làm tổ của chuyển một phôi nang đông lạnh dựa vào các phân độ EEVA và một số động học hình thái của phôi nang.

3. Phạm vi nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội. Thời gian từ tháng 3/2023 đến tháng 12/2025.

4. Nội dung nghiên cứu

- Đánh giá khả năng tiên lượng của phần mềm đánh giá phôi tự động EEVA ở giai đoạn ngày 3 về tỷ lệ hình thành phôi và chất lượng hình thái phôi nang.
- Đánh giá mối liên quan giữa một số thông số động học hình thái phôi nang và chất lượng hình thái phôi nang.
- Đánh giá mối liên quan giữa chất lượng hình thái phôi nang và kết quả thai.
- Đánh giá mối liên quan giữa phần mềm đánh giá phôi EEVA và kết quả thai.
- Đánh giá mối liên quan giữa một số thông số động học hình thái phôi nang và kết quả thai.
- Xây dựng và đánh giá mô hình tiên lượng kết quả làm tổ của phôi sau chuyển đơn phôi nang chu kỳ đông lạnh dựa vào phần mềm đánh giá phôi tự động EEVA, hình thái phôi nang và một số thông số động học hình thái phôi nang.

Chương 1. TỔNG QUAN NGHIÊN CỨU

1.1. Sự phát triển của phôi người tiền làm tổ

Sự phát triển phôi người tiền làm tổ bắt đầu từ hợp tử sau thụ tinh khi hai tiền nhân hợp nhất. Ngày 2, phôi phân cắt thành 2-4 tế bào, đến ngày 3 đạt 6-8 tế bào và tăng kết dính giữa các tế bào. Ngày 4, phôi phát triển thành phôi dâu (morula) khoảng 16–32 tế bào và bắt đầu quá trình nén chặt.

Ngày 5, hình thành phôi nang với khoang phôi, khối tế bào nội phôi (Inner cell mass-ICM) và lớp tế bào nuôi (Trophectoderm-TE), chuẩn bị làm tổ. Trong IVF, phôi thường được chuyển vào tử cung ở ngày 3 hoặc ngày 5.

1.2. Đánh giá chất lượng phôi

Các hệ thống đánh giá chất lượng phôi: Đánh giá hình thái phôi truyền thống, đánh giá phôi bằng xét nghiệm di truyền tiền làm tổ (PGT-A), đánh giá phôi sử dụng dấu hiệu sinh học của phôi (embryo marker), đánh giá phôi sử dụng hệ thống nuôi cấy phôi timelapse: đánh giá động học, các phần mềm tự động đánh giá phôi tích hợp trên hệ thống tủ timelapse.

1.3. Tình hình nghiên cứu

1.3.1. Tình hình nghiên cứu trên thế giới

a. Nghiên cứu về mô hình tiên lượng dựa trên các thông số động học

Nhiều nghiên cứu đã xây dựng mô hình tiên lượng tiềm năng làm tổ của phôi dựa trên các thông số động học hình thái. Meseguer và cộng sự sử dụng t5 (thời gian xuất hiện 5 tế bào), cc2 (thời gian phân chia chu kỳ phân bào 2) và s2 (thời gian đồng bộ của lần phân chia tế bào thứ 2) để phân loại phôi theo thời gian phân chia, đạt AUC=0,72 [10]. Petersen và cộng sự (2016) phát triển mô hình cây dựa trên tPNf (thời gian tiền nhân biến mất), t2, t3, t5 và t8 (thời gian 2, 3, 5, và 8 tế bào) từ dữ liệu đa trung tâm gồm 3275 phôi chuyển ngày 3, với AUC hiệu chỉnh khoảng 0,64–0,65 [11]. Một số mô hình khác kết hợp động học với hình thái truyền thống để cải thiện lựa chọn phôi [12]. Tuy nhiên, khi kiểm định trên dữ liệu độc lập, hiệu năng giảm (AUC 0,52-0,63; PPV <45%) [13]. Điều này cho thấy giá trị tiên lượng còn hạn chế và chịu ảnh hưởng bởi khác biệt giữa các trung tâm IVF.

b. Nghiên cứu về mô hình tiên lượng dựa trên sự kết hợp phần mềm đánh giá phôi, thông số động học, hình thái

Nhiều nghiên cứu đã xây dựng mô hình lựa chọn phôi kết hợp phần mềm đánh giá, động học và hình thái phôi. Adamson và cộng sự (2016) cho thấy mô hình kết hợp EEVA và hình thái cải thiện tỷ lệ làm tổ so với mô hình lựa chọn bằng hình thái (30,2% so với 19,0%, p = 0,003), nhưng còn hạn chế do khác biệt giữa các nhóm [14]. Valera và cộng sự (2023) xây dựng 3 mô hình (EEVA; đánh giá hình thái ASEBIR; kết hợp cả hai) với

AUC 0,61-0,63, hiệu quả còn hạn chế, nhiều yếu tố gây nhiễu [9]. Bori và cộng sự (2022) đánh giá mô hình KIDScore D5 kết hợp động học và hình thái phôi nang, cho AUC = 0,633 [84]. Nhìn chung, các mô hình cho thấy tiềm năng nhưng giá trị tiên lượng chưa cao do các yếu tố gây nhiễu và sự khác biệt giữa các trung tâm IVF. Vì vậy, cần xây dựng mô hình phù hợp với điều kiện từng trung tâm để nâng cao hiệu quả lựa chọn phôi.

1.3.2. Tình hình nghiên cứu ở Việt Nam

Tại Việt Nam, một số nghiên cứu đã đánh giá vai trò của thông số động học hình thái trong phát triển phôi và lệch bội, nhưng nghiên cứu về tiềm năng làm tổ còn hạn chế. Năm 2021, Nguyễn Thụy Trà My và cộng sự xây dựng mô hình dựa trên t5 (thời gian xuất hiện 5 tế bào) từ 331 phôi phân chia, cho hiệu quả dự đoán thấp (AUC = 0,511) [17]. Năm 2023, Phí Thị Tú Anh và cộng sự xây dựng mô hình cây phân loại trên 383 phôi nang, trong đó các thông số phân chia trực tiếp, thời gian xuất hiện tiền nhân (tPNa) và thời gian từ khi tiền nhân biến mất đến khi phân chia 2 tế bào (cc1) có ý nghĩa tiên lượng nhất, nhưng AUC vẫn hạn chế (0,641) [18]. Nhìn chung, các mô hình còn hạn chế về giá trị tiên lượng và chủ yếu nội kiểm, chịu ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố nhiễu theo khuyến cáo của ESHRE [4]. Vì vậy, cần xây dựng mô hình phù hợp với điều kiện từng trung tâm IVF. Từ thực tế đó, nghiên cứu này được thực hiện nhằm xác định mối liên quan giữa phần mềm đánh giá phôi EEVA, một số thông số động học hình thái và đặc điểm hình thái của phôi nang với khả năng làm tổ, đồng thời xây dựng mô hình tiên lượng khả năng làm tổ của phôi nang dựa trên sự kết hợp các thông số này.

Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.1.1. Địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, Hà Nội.

2.1.2. Thời gian nghiên cứu

Thời gian tiến hành nghiên cứu từ tháng 5 năm 2023 đến tháng 12 năm 2025.

2.2. Đối tượng nghiên cứu

2.2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu gồm 2 quần thể nghiên cứu: (1) 291 chu kỳ ICSI, với 2522 phôi được nuôi cấy đến ngày 5 hoặc ngày 6 bằng hệ thống tủ nuôi cấy time-lapse GERI. (2) 511 phôi nang được chuyển đơn trong 511 chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh thực hiện từ tháng 3/2020 đến hết tháng 12/2023 tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh, đáp ứng các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Một bệnh nhân có thể đóng góp nhiều chu kỳ chuyển phôi.

2.2.2. Tiêu chuẩn lựa chọn

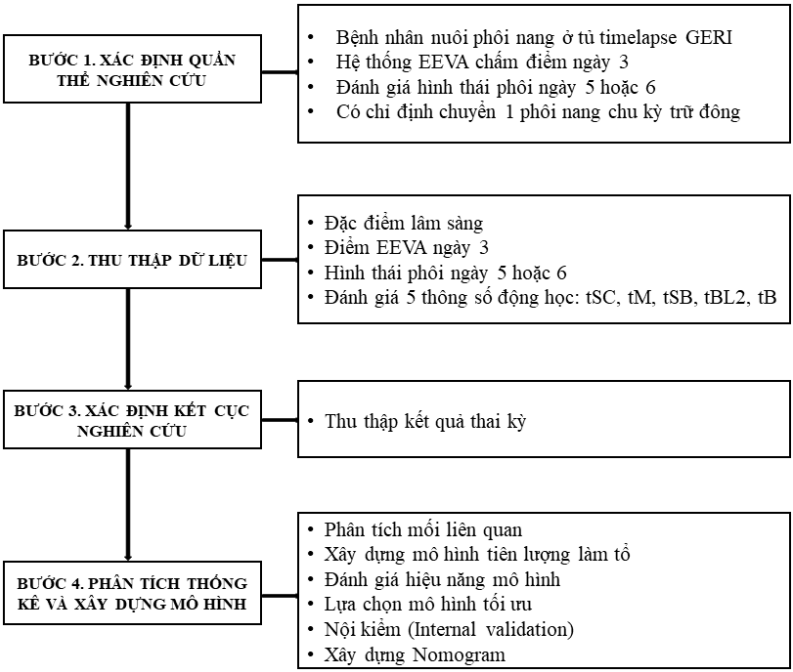
- Bệnh nhân có chỉ định nuôi phôi nang ở tủ time-lapse GERI kết hợp với EEVA
- Mỗi chu kỳ chuyển một phôi nang đông lạnh, biết kết quả làm tổ.
- Chất lượng phôi nang sau rã không giảm.
- Niêm mạc tử cung (NMTC) trước chuyển phôi > 7 mm (theo nghiên cứu meta-analysis của Kasius và cộng sự [80], nếu NMTC trước chuyển phôi ≤ 7mm, tỷ lệ thai lâm sàng giảm đáng kể so với nhóm có NMTC > 7 mm).
- Không có bất thường về buồng tử cung. Không có bệnh lý tử cung và vòi tử cung đi kèm (lạc nội mạc tử cung, u xơ cơ tử cung, ứ dịch vòi tử cung, dính buồng tử cung, ứ dịch vết mổ, dị dạng buồng tử cung, polyp buồng tử cung).
- Đủ thông tin phục vụ cho nghiên cứu.

2.2.3. Tiêu chuẩn loại trừ

- Xin cho noãn, mang thai hộ.
- Tinh trùng bất thường nặng, tinh trùng thu từ phẫu thuật.
- Phôi bị thoái hóa hoặc giảm chất lượng sau rã đông.
- Phôi đã làm xét nghiệm di truyền tiền làm tổ PGT.

2.3. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu được thực hiện theo thiết kế thuần tập hồi cứu (retrospective cohort study), với quy trình các bước như sơ đồ nghiên cứu:



Hình 2.1. Sơ đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu

Hình **2.1** thể hiện sơ đồ tóm tắt quy trình nghiên cứu, cụ thể gồm các bước sau:

Bước 1: Xác định quần thể nghiên cứu:

Bệnh nhân nuôi phôi nang (ngày 5 hoặc ngày 6) ở tủ nuôi cấy time-lapse GERI để phân tích kết quả phôi nang. Phần mềm EEVA chấm điểm cho từng phôi ngày 3. Phôi ngày 5 hoặc 6 được đánh giá theo hình thái truyền thống. Từ quần thể bệnh nhân trên, rà soát từ cơ sở dữ liệu tất cả các chu kỳ chuyển một phôi nang (ngày 5 hoặc ngày 6) chu kỳ đông lạnh - rã đông tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh trong giai đoạn từ tháng 3/2020 đến hết tháng 12/2023 để phân tích kết quả thai

kỳ và xây dựng mô hình. Các trường hợp được lựa chọn khi đáp ứng tiêu chuẩn lựa chọn và không vi phạm tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu.

Bước 2: Thu thập dữ liệu đặc điểm lâm sàng và thông số phôi:

Thu thập hồi cứu các thông tin lâm sàng của bệnh nhân (khai thác từ hồ sơ bệnh án của mỗi bệnh nhân), điểm EEVA ngày 3 và chất lượng hình thái ngày 5 hoặc ngày 6 của phôi chuyển (khai thác từ hồ sơ phiếu theo dõi phôi của mỗi bệnh nhân).

Đồng thời, xem lại và phân tích video time-lapse từ tủ nuôi cấy để trích xuất 5 thông số động học hình thái của phôi bao gồm: tSC (thời gian phôi bắt đầu nén), tM (thời gian phôi kết thúc quá trình nén), tSB (thời gian phôi bắt đầu tạo khoang), tBL2 (thời gian khoang phôi nang đạt ½ thể tích phôi), tB (thời gian khoang phôi nang đầy).

Bước 3: Xác định kết cục nghiên cứu:

Thu thập thông tin về kết quả thai kỳ của các chu kỳ chuyển phôi. Dữ liệu về kết quả thai kỳ được thu thập từ hệ thống quản lý và báo cáo kết quả điều trị hàng tháng tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản. Quá trình theo dõi kết quả thai sau chuyển phôi của bệnh nhân tại trung tâm sẽ được lưu trữ lại tai hồ sơ bệnh án của bệnh nhân và nhập vào hệ thống dữ liệu. Đối với những bệnh nhân không theo dõi kết quả thai kỳ sau chuyển phôi tại trung tâm, theo định kỳ hàng tháng, bộ phận tổng đài sẽ liên hệ với người bệnh để thu thập thông tin về kết quả thai kỳ sau chuyển phôi. Thông tin sẽ được ghi nhận vào hệ thống quản lý dữ liệu của trung tâm.

Bước 4: Phân tích thống kê và xây dựng mô hình:

Phân tích đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA và kết quả phôi nang. Phân tích đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA, đặc điểm hình thái và các thông số động học với kết quả thai kỳ. Xây dựng mô hình tiên lượng khả năng làm tổ của phôi dựa vào các thông số trên. Đánh giá độ phù hợp của các mô hình. Lựa chọn một mô hình tối ưu nhất. Tiến hành nội kiểm mô hình lựa chọn. Xây dựng nomogram trực quan hóa mối liên quan giữa các biến và khả năng làm tổ.

2.4. Phương pháp chọn mẫu

Nghiên cứu áp dụng phương pháp chọn mẫu thuận tiện theo trình tự thời gian, gồm các bước sau:

Bước 1: Trích xuất dữ liệu từ cơ sở dữ liệu của Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh đối với các chu kỳ điều trị trong thời gian từ tháng 3/2020 đến tháng 12/2023.

Bước 2: Rà soát hồ sơ và sàng lọc các chu kỳ theo tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ của nghiên cứu đã được xác định trước.

Bước 3: Lựa chọn các chu kỳ đáp ứng đủ tiêu chuẩn nghiên cứu và thu thập các thông tin cần thiết, bao gồm dữ liệu nuôi cấy phôi bằng hệ thống time-lapse GERI và kết quả của các chu kỳ chuyển đơn phôi đông.

Bước 4. Đưa các chu kỳ đủ điều kiện vào nghiên cứu cho đến khi đạt cỡ mẫu theo thiết kế nghiên cứu.

2.5. Phương pháp xác định cỡ mẫu

Để xây dựng mô hình tiên lượng tỷ lệ làm tổ:

Sử dụng package *pmsampsize* [82] của phần mềm R áp dụng cho xây dựng mô hình tiên lượng với kết quả là biến nhị phân để tính cỡ mẫu. Các tham số dùng để tính cỡ mẫu bao gồm: hệ số *shrinkage* (giảm sai lệch do hiện tượng mô hình quá khớp - overfitting) = 0,9 (giá trị mặc định của phần mềm), số biến dự kiến tối đa trong mô hình là 7 (bao gồm EEVA; Hình thái; và 5 thông số động học: tSC: thời gian phôi bắt đầu nén, tM: thời gian phôi kết thúc quá trình nén, tSB: thời gian phôi bắt đầu tạo khoang, tBL2: thời gian khoang phôi nang đạt ½ thể tích phôi, tB: thời gian khoang phôi nang đầy), tỷ lệ làm tổ của phôi nang trong nghiên cứu trước của Korkidakis và cộng sự là 59% [83], AUC của các mô hình dự báo tiềm năng làm tổ dựa trên động học hình thái phôi nang là 0,7 [84]. Bằng phần mềm R, chúng tôi tính được cỡ mẫu cần để xây dựng mô hình là 428 phôi (Hình **2.2**). Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi đã thu thập được dữ liệu của 511 phôi thỏa mãn điều kiện đưa vào phân tích.

```
Given input C-statistic = 0.7  & prevalence = 0.59
Cox-Snell R-sq = 0.132
NB: Assuming 0.05 acceptable difference in apparent & adjusted R-squared
NB: Assuming 0.05 margin of error in estimation of intercept
NB: Events per Predictor Parameter (EPP) assumes prevalence = 0.59

 Samp_size Shrinkage Parameter CS_Rsq Max_Rsq Nag_Rsq  EPP
 Criteria 1     428     0.900         7  0.132   0.742   0.172  36.0
 Criteria 2     188     0.805         7  0.132   0.742   0.172  15.9
 Criteria 3     374     0.900         7  0.132   0.742   0.172  31.7
 Final          428     0.900         7  0.132   0.742   0.172  36.0

Minimum sample size required for new model development based on user inputs = 428,
with 252 events (assuming an outcome prevalence = 0.59) and an EPP = 36.0
```

Hình 2.2. Kết quả tính cỡ mẫu nghiên cứu bằng phần mềm R

2.6. Phương pháp xử lý và phân tích số liệu

2.6.1. Phần mềm và nguyên tắc phân tích số liệu

Dữ liệu sau khi thu thập được mã hóa và quản lý bằng Microsoft Excel. Phân tích thống kê được thực hiện bằng phần mềm IBM SPSS Statistics phiên bản 26 và phần mềm ngôn ngữ thống kê R phiên bản 4.5.2.

Các kiểm định thống kê được thực hiện với mức ý nghĩa thống kê $\alpha = 0,05$. Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

2.6.2. Kế hoạch phân tích số liệu

Bước 1: Mô tả đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

- Các biến số định tính (bao gồm biến nhị phân, danh mục và thứ hạng) được trình bày dưới dạng tần suất và tỷ lệ %.
- Các biến liên tục được mô tả bằng trung bình ± độ lệch chuẩn (Mean ± Standard Deviation - SD) nếu phân bố chuẩn, hoặc trung vị - Median (khoảng tứ phân vị - Interquartile range IQR, Q1-Q3) nếu phân bố không chuẩn.

Bước 2: Kiểm định thống kê

Đối với biến định lượng phân bố được kiểm tra bằng kiểm định Kolmogorov-Smirnov hoặc Shapiro-Wilk.

- Nếu phân bố chuẩn, so sánh giá trị trung bình ở 2 nhóm bằng kiểm

định t cho hai mẫu độc lập; khi so sánh trên 2 nhóm, sử dụng phân tích phương sai một yếu tố (One-way ANOVA).

- Nếu phân bố không chuẩn, so sánh giữa 2 nhóm bằng kiểm định Mann-Whitney U (phi tham số tương đương kiểm định t cho 2 mẫu độc lập); khi so sánh giữa nhiều hơn 2 nhóm sử dụng kiểm định Kruskal-Wallis (phi tham số tương đương ANOVA một yếu tố), trong trường hợp khác biệt có ý nghĩa thống kê, tiến hành phân tích hậu kiểm từng cặp bằng kiểm định Mann-Whitney U với hiệu chỉnh Bonferroni.

Đối với biến định tính, so sánh tỷ lệ bằng kiểm định Chi square hoặc Fisher's exact khi tần số mong đợi < 5.

Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

Bước 3: **Khảo sát các biến trước khi xây dựng mô hình** [88]

- Phân tích GEE đơn biến được thực hiện để xác định các biến có liên quan đến kết quả làm tổ. Mô hình này được sử dụng để xử lý sự tương quan giữa các phôi của cùng một bệnh nhân, do mỗi bệnh nhân có thể đóng góp nhiều chu kỳ chuyển phôi trong nghiên cứu.
- Đa cộng tuyến giữa các biến động học hình thái được kiểm tra bằng hồi quy tuyến tính thông qua hệ số dung sai (Tolerance) và hệ số phóng đại phương sai (Variance Inflation Factor-VIF). Tolerance < 0,2 hoặc VIF > 5 được xem là có đa cộng tuyến đáng kể
- Các biến có ý nghĩa thống kê hoặc có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào mô hình GEE đa biến [88,89].

Bước 4: Xây dựng mô hình tiên lượng tỷ lệ làm tổ của chuyển đơn phôi nang đông lạnh sử dụng hồi quy logistic đa biến với GEE [9,89]

- Chúng tôi xây dựng 5 mô hình lựa chọn phôi: (1) Mô hình 1 - mô hình hình thái, (2) Mô hình 2 - mô hình EEVA, (3) Mô hình 3 - mô hình động học hình thái, (4) Mô hình 4 - mô hình kết hợp EEVA và hình thái, (5) Mô hình 5 - mô hình kết hợp EEVA, hình thái và động học hình thái sử dụng hồi quy đa biến GEE (do tính chất phân

cụm, một bệnh nhân có thể chuyển phôi 2 lần, các biến quan sát không độc lập) [9].

- Đánh giá độ phù hợp của mô hình: được đánh giá thông qua biểu đồ hiệu chỉnh (calibration plot) và các chỉ số calibration, nhằm đánh giá mức độ tương đồng giữa xác suất kết quả dự đoán bởi mô hình và tỷ lệ kết quả quan sát thực tế [90].
- Khả năng phân biệt của mô hình được đánh giá bằng diện tích dưới đường cong ROC (Area Under the Curve - AUC). So sánh AUC giữa các mô hình bằng phương pháp bootstrap phân cụm theo bệnh nhân (cluster bootstrap). Với $p < 0,05$ là có ý nghĩa [91,92].

Bước 5: Thẩm định nội bộ mô hình được chọn [93,94]

Thẩm định nội bộ được thực hiện bằng phương pháp bootstrap 1000 lần nhằm ước tính độ lạc quan (optimism) và hiệu chỉnh các chỉ số hiệu năng [93,94].

Hiệu năng mô hình được đánh giá theo ba khía cạnh:

- *Khả năng phân biệt:* Khả năng phân biệt được xác định bằng AUC.
- *Độ hiệu chỉnh:* Độ hiệu chỉnh của mô hình được đánh giá bằng biểu đồ hiệu chuẩn (calibration plot).
- *Độ chính xác tổng thể (Brier score):* là trung bình của bình phương sai số giữa xác suất dự đoán và kết quả thực tế.

Bước 6: Xây dựng nomogram

Sử dụng phần mềm ngôn ngữ thống kê R 4.5.2 xây dựng nomogram, dựa trên mô hình hồi quy logistic đa biến cuối cùng nhằm trực quan hóa mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và xác suất làm tổ

Chương 3. KẾT QUẢ VÀ BÀN LUẬN

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng nghiên cứu

Nghiên cứu chúng tôi đã phân tích 2522 phôi từ 291 chu kỳ ICSI được nuôi cấy phôi nang trong tủ nuôi cấy time-lapse GERI để phân tích mối liên quan giữa EEVA và kết quả phôi nang. 511 phôi nang được chuyển đơn trong 511 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh - rã đông phù hợp với

tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ để xây dựng mô hình tiên lượng, được kết quả như sau:

Bảng 3.1. Đặc điểm chung về mô tả và nhân khẩu học của bệnh nhân thực hiện phương pháp tiêm tinh trùng vào bào tương

Đặc điểm	Giá trị
Số chu kỳ, số lượng	291
Tuổi phụ nữ trung bình *, năm, mean±SD	30,49±4,90
Khoảng tuổi, năm, nhỏ - lớn nhất	20-49
BMI phụ nữ* (kg/m^2) (mean ± SD)	21,11±2,4
Số trứng chọc hút, Median (IQR, Q1-Q3)	17 (13-23)
Số trứng ICSI, Median (IQR, Q1-Q3)	13 (9-17)
Tỷ lệ thụ tinh$^{\#}$, %	83,8
Số phôi nuôi cấy phôi nang, số lượng	2522
Tỷ lệ phôi nang$^{\#}$, % (số lượng)	61 (1537/2522)

**Dữ liệu liên tục được thể hiện dưới dạng trung bình ± độ lệch chuẩn mean±SD; hoặc trung vị (khoảng tứ phân vị), Median (IQR, Q1-Q3); #Dữ liệu phân loại được thể hiện dưới dạng phần trăm (%).*

Bảng 3.2. Đặc điểm bệnh nhân trong các chu kỳ chuyển phôi

Đặc điểm	Giá trị
Số chu kỳ chuyển phôi	511
Tuổi mẹ trung bình (năm) (mean ± SD)	30,5±4,9
AMH (mean ± SD)	5,9 ± 4,2
AFC (mean ± SD)	30,9 ±16,8
BMI mẹ (kg/m^2) (mean ± SD)	21,07 ± 2,54
Niêm mạc tử cung (mm) (mean ± SD)	9,5±1,2
- Loại vô sinh nguyên phát (n, %) - Loại vô sinh thứ phát (n, %)	287 (56,2%) 224 (43,8%)

AMH, Anti-mullerian Hormone, hormone dự trữ buồng trứng. AFC, Antral Follicle Count, số nang thứ cấp. BMI, Body Mass Index, chỉ số khối cơ thể

Bảng 3.3. Đặc điểm phôi chuyển trong các chu kỳ

Đặc điểm		Giá trị: n (%)
Tuổi phôi	**Phôi ngày 5** **Phôi ngày 6**	460 (90%) 51 (10%)
Chất lượng hình thái phôi	**Rất tốt (RT)** **Tốt (T)** **Trung bình (TB)**	293 (57,3%) 167 (32,7%) 51 (10%)

Đặc điểm		Giá trị: n (%)
Độ nở phôi nang	**BL3**	20 (3,91%)
	BL4	53 (10,37%)
	BL5	243 (47,55%)
	BL6	161 (31,51%)
	BL7	34 (6,66%)
Chất lượng ICM	**ICM A**	352 (68,88%)
	ICM B	113 (22,12%)
	ICM C	46 (9%)
Chất lượng TE	**TE A**	312 (61,06%)
	TE B	157 (30,71%)
	TE C	42 (8,23%)
Điểm EEVA	**E1**	220 (43,05%)
	E2	134 (26,22%)
	E3	76 (14,87%)
	E4	52 (10,18%)
	E5	29 (5,68%)
Tỷ lệ làm tổ		343 (67,1 %)
Tỷ lệ thai lâm sàng		279 (54,6 %)
Tỷ lệ thai diễn tiến		254 (49,7 %)
Tỷ lệ trẻ sinh sống		230 (45 %)

3.2. Kết quả đánh giá phôi theo phần mềm EEVA

Giá trị tiên lượng của EEVA đối với khả năng hình thành phôi nang (Bảng **3.5**) và chất lượng phôi nang (Bảng **3.6-3.9**) được đánh giá bằng mô hình GEE đa biến, điều chỉnh theo tuổi mẹ và tuổi phôi. GEE được sử dụng để hiệu chỉnh tương quan giữa các phôi trong cùng bệnh nhân, do mỗi bệnh nhân có thể có nhiều phôi, giúp ước lượng phù hợp với cấu trúc dữ liệu và suy luận ở mức quần thể [9,123]. aOR: tỷ số chênh hiệu chỉnh; 95% CI: khoảng tin cậy 95%. $p < 0,05$ xem là có ý nghĩa thống kê.

Bảng 3.5. GEE đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA và khả năng hình thành phôi nang

	Phôi nang		
Biến	**a*OR***	**95% CI**	**p**
E2 vs E1	0,653	0,452 - 0,942	0,023
E3 vs E1	0,300	0,214 - 0,423	<0,001
E4 vs E1	0,151	0,109 - 0,210	<0,001
E5 vs E1	0,053	0,038 - 0,074	<0,001

Bảng 3.6. GEE đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA và khả năng hình thành phôi nang có phân độ rất tốt và tốt

	Phôi nang chất lượng rất tốt và tốt		
Biến	**a*OR***	**95% CI**	**Giá trị p**
E2 vs E1	0,584	0,410 - 0,831	0,003
E3 vs E1	0,496	0,344 - 0,713	<0,001
E4 vs E1	0,314	0,218 - 0,452	<0,001
E5 vs E1	0,207	0,138 - 0,309	<0,001

Bảng 3.7. GEEs đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA và chất lượng hình thái ICM (ICM loại A và ICM loại C

	ICM A			ICM C		
Biến	**a*OR***	**95% CI**	**p**	**a*OR***	**95% CI**	**p**
E2 vs E1	0,725	0,547-0,959	0,025	1,480	0,979-2,238	0,063
E3 vs E1	0,598	0,444-0,806	0,001	1,680	1,098-2,570	0,017
E4 vs E1	0,351	0,254-0,486	<0,001	2,962	1,965-4,465	<0,001
E5 vs E1	0,300	0,203-0,443	<0,001	3,781	2,414-5,921	<0,001

Bảng 3.8. GEEs đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA và chất lượng hình thái TE (TE loại A và TE loại C)

	TE A			TE C		
Biến	**a*OR***	**95% CI**	**p**	**a*OR***	**95% CI**	**p**
E2 vs E1	0,699	0,527-0,927	0,013	2,139	1,375-3,328	0,001
E3 vs E1	0,566	0,418-0,767	<0,001	2,142	1,352-3,395	0,001
E4 vs E1	0,312	0,221-0,440	<0,001	3,861	2,446-5,953	<0,001
E5 vs E1	0,174	0,108-0,279	<0,001	4,482	2,762-7,274	<0,001

Bảng 3.9. GEE đánh giá mối liên quan giữa điểm EEVA và mức độ giãn nở của phôi nang (BL>2)

	BL 3, 4, 5, 6, 7		
Biến	**a*OR***	**95% CI**	**p**
E2 vs E1	0,831	0,390-1,770	0,631
E3 vs E1	0,493	0,241-1,006	0,050
E4 vs E1	0,266	0,136-0,520	<0,001
E5 vs E1	0,210	0,103-0,425	<0,001

3.3. Kết quả mối liên quan giữa các thông số động học và chất lượng hình thái của phôi nang

Đặc điểm phôi chuyển theo phân độ hình thái, chất lượng ICM, TE và độ nở được trình bày trong Bảng **3.3**. Mối liên hệ giữa các thông số động học hình thái và các đặc điểm này được đánh giá thông qua so sánh trung vị giữa các phân nhóm.

Dữ liệu được trình bày dưới dạng trung vị (IQR, Q1–Q3). Kiểm định Kruskal–Wallis được sử dụng để so sánh ba nhóm, tiếp theo là kiểm định Mann–Whitney U từng cặp với hiệu chỉnh Bonferroni. Các giá trị p của các cặp được ký hiệu: p1 (RT-T), p2 (RT-TB) và p3 (T-TB). Giá trị $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. tSC: thời gian phôi bắt đầu nén. tM: thời gian phôi hoàn thành quá trình nén. tSB: thời gian phôi bắt đầu tạo khoang. tBL2: thời gian khoang phôi nang bằng ½ thể tích phôi. tB: thời gian đạt khoang phôi nang đầy. ICM: inner cell mass-tế bào nội. TE: trophectoderm-tế bào lá nuôi. BL: độ nở của phôi nang. (Bảng **3.10 - 3.13**)

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa các thông số động học và phân độ hình thái phôi

	Rất tốt (RT) (n=293)	**Tốt (T) (n=167)**	**Trung bình (TB) (n=51)**	**Giá trị p (p1, p2, p3)**
tSC	65,00 (59,00-72,00)	72,00 (62,00-79,40)	76,05 (66,50-85,00)	0,001, 0,001, 0,012
tM	81 (75,35-85,75)	85,00 (80,10-91,05)	90,15 (83,20-98,15)	0,001, 0,001, 0,002
tSB	94,55 (90,15-98,10)	96,45 (93,45-101,30)	102,30 (96,05-108,45)	0,001, 0,001, 0,001
tBL2	100,25 (96,30-104,18)	104,00 (99,25-109,10)	109,00 (102,00-118,30)	0,001, 0,001, 0,001
tB	104,00 (99,55-108,15)	108,00 (102,30-112,40)	116,00 (105,00-124,55)	0,001, 0,001, 0,001

Bảng 3.11. Mối liên quan giữa các thông số động học và hình thái ICM

	ICM A (n=352)	**ICM B (n=113)**	**ICM C (n=46)**	**(p1, p2, p3)**
tSC	65,02 (59,27-73,15)	73,00 (62,77-81,18)	74,73 65,35-85,03)	0,001, 0,001, 0,147
tM	81,22 (76,00-86,88)	86,00 (81,00-92,00)	90,08 (83,15-96,80)	0,001, 0,001, 0,058
tSB	95,03	98,1	101,40	0,001, 0,001,

	ICM A (n=352)	ICM B (n=113)	ICM C (n=46)	(p1, p2, p3)
	(90,41-98,15)	(94,03-103,10)	(95,88-108,18)	0,147
tBL2	101,00 (96,55-104,39)	105,40 (100-110,20)	109,63 (101,39-116,65)	0,001, 0,001, 0,004
tB	104,25 (100,20-108,4)	109 (102,17-114,1)	115,50 (103,93-123,58)	0,001, 0,001, 0,002

Bảng 3.12. Mối liên quan giữa các thông số động học và hình thái TE

	TE A (n=312)	TE B (n=157)	TE C (n=42)	(p1, p2, p3)
tSC	65,03 (59,04-72,50)	72,05 (62,18-80,40)	73,28 (66,24-84,59)	0,001, 0,001, 0,099
tM	81,00 (75,67-86,19)	86,00 (80,78-91,43)	88,70 (82,79-97,03)	0,001, 0,001, 0,084
tSB	94,53 (90,11-98,09)	97,40 (94,08-102,78)	101,23 (95,88-107,54)	0,001, 0,001, 0,017
tBL 2	100,20 (96,26-104,13)	105,00 (100,30-109,73)	107,89 (101,39-117,95)	0,001, 0,001, 0,009
tB	103,53 (99,51-108,13)	108,25 (103,53-113,40)	113,05 (103,93-124,69)	0,001, 0,001, 0,015

Bảng 3.13. Mối liên quan giữa các thông số động học và độ nở phôi

	BL 3,4 (n=73)	BL 5,6,7 (n=438)	p
tSC	72,00 (62,00-83,00)	66,43 (60,04-75,44)	0,002
tM	85,40 (78,35-92,15)	82,32 (77,23-88,06)	0,020
tSB	97,35 (93,50-105,05)	95,35 (91,25-99,21)	0,003
tBL2	105,10 (100,08-112)	101,30 (97,30-106,30)	0,001
tB	108,05 (103,15-115,48)	105 (100,44-110,06)	0,001

3.4. Kết quả thai kỳ sau chuyển một phôi nang chu kỳ rã đông

Đặc điểm lâm sàng của chu kỳ chuyển phôi giữa hai nhóm làm tổ và không làm tổ (Bảng **3.14**). Đánh giá giá trị tiên lượng độc lập của từng thông số đối với kết quả làm tổ sử dụng mô hình hồi quy logistic đơn biến với GEE (Bảng **3.21**) [95].

Bảng 3.14. Đặc điểm lâm sàng của chu kỳ chuyển phôi giữa hai nhóm

Đặc điểm	Làm tổ	Không làm tổ	Giá trị p
Tuổi mẹ (năm)	30,1 ± 4,2	30,9 ± 4,6	> 0,06[a]
Loại vô sinh nguyên phát Loại vô sinh thứ phát	198 (57,7%) 145 (42,3%)	93 (55,4%) 75 (44,6%)	0,694[c]
AMH	6,1 ± 4,2	5,8 ± 4,1	> 0,07[b]
AFC	31,6 ± 16,7	30,5 ± 16,9	0,07[b]

BMI	21,1 ± 2,5	20,9 ± 2,5	0,44[a]
Độ dầy niêm mạc	9,5 ± 1,2	9,4 ± 1,4	0,456[a]
Đặc điểm	**Thai diễn tiến**	**Không diễn tiến**	**Giá trị p**
Tuổi mẹ	29,7 ± 4,05	30,9 ± 4,5	0,052[a]
Loại vô sinh nguyên phát Loại vô sinh thứ phát	290 (56,8%) 221 (43,2%)	225 (54,7%) 186 (45,3%)	0,69[c]
AMH	6,0 ± 4,2	5,9 ± 4,1	> 0,055[b]
AFC	31,7 ± 16,7	30,4 ± 16,9	0,062[b]
BMI	21,1 ± 2,5	21,1 ± 2,5	0,953[a]
Độ dầy niêm mạc	9,6 ± 1,2	9,4 ± 1,3	0,059[a]

Chú thích: Biến định lượng được mô tả bằng trung bình ± SD, biến định tính được mô tả bằng tần suất và tỷ lệ (%). Giá trị p dựa vào [a]Kiểm định t, [b]Kiểm định phi tham số Mann-Whitney U, [c]Kiểm định Chi-square. AMH: Anti-mullerian Hormone, hormone dự trữ buồng trứng. AFC: Antral Follicle Count, số nang thứ cấp. BMI: Body Mass Index, chỉ số khối cơ thể

Bảng 3.21. Phân tích đơn biến các yếu tố liên quan đến làm tổ

	Phân tích đơn biến		
Đặc điểm	**aOR**	**95% CI**	**Giá trị p**
Tuổi mẹ (năm)	-		0,069
Độ dầy niêm mạc tử cung	-		0,455
BMI	-		0,437
Tuổi phôi (ngày 6 với ngày 5)	0,393	0,219-0,705	0,002
BL4 vs BL3 BL5 vs BL3 BL6 vs BL3 BL7 vs BL3	- - - -		0,631 0,423 0,456 0,768
ICM B vs ICM A ICM C vs ICM A	0,315 0,131	0,202-0,492 0,067-0,257	< 0,001 < 0,001
TE B vs TE A TE C vs TE A	0,313 0,070	0,206-0,475 0,032-0,155	< 0,001 < 0,001
E2 vs E1 E3 vs E1 E4 vs E1 E5 vs E1	0,791 0,335 0,259 0,245	0,484-1,293 0,194-0,580 0,138-0,485 0,111-0,544	0,350 < 0,001 < 0,001 0,001
tSC tM tSB tBL2 tB	0,977 0,976 0,966 0,957 0,955	0,961-0,994 0,957-0,996 0,936-0,989 0,935-0,980 0,935-0,989	0,008 0,019 0,036 <0,001 0,034

Chú thích: OR (Odds ratio): Tỷ số chênh lệch; CI (Confidence Interval): khoảng

tin cậy 95%); P < 0,05 có ý nghĩa thống kê. Phân tích được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic với phương pháp GEE: Generalized Estimating Equations.

3.5. Xây dựng và đánh giá mô hình tiên lượng kết quả làm tổ của phôi

Hồi quy logistic đa biến cho phép kết hợp nhiều biến để dự báo khả năng làm tổ, vượt trội so với phân tích đơn biến. Biến có p < 0,05 hoặc có ý nghĩa lâm sàng được đưa vào mô hình đa biến để đánh giá độc lập.

Dựa trên mục tiêu nghiên cứu và đặc điểm dữ liệu, năm mô hình hồi quy đa biến được xây dựng bao gồm (1) mô hình hình thái (Bảng **3.24**); (2) mô hình EEVA (Bảng **3.25**); (3) mô hình động học (Bảng **3.26**); (4) mô hình kết hợp hình thái và EEVA (Bảng **3.27**); (5) mô hình kết hợp hình thái, EEVA và động học (Bảng **3.28**).

Sử dụng AUC để so sánh khả năng phân biệt (discrimination ability) giữa hai mô hình dự báo, và áp dụng phương pháp bootstrap phân cụm theo bệnh nhân (cluster bootstrap) đánh giá sự khác biệt giữa hai AUC có ý nghĩa thống kê hay không, với p < 0,05 được xem là có ý nghĩa trong nghiên cứu này (Bảng **3.30**) [99].

Chúng tôi sử dụng phương pháp lấy mẫu lặp lại Bootstrap (lấy mẫu 1000 lần) được sử dụng để nội kiểm chuẩn mô hình và xây dựng biểu đồ hiệu chuẩn [97], nhằm đánh giá khả năng phân biệt (discrimination) và mức độ quá khớp (overfitting) của mô hình (Bảng **3.31**) [97].

Biểu đồ hiệu chuẩn (calibration plot) của mô hình tiên lượng (Mô hình 4) sau hiệu chỉnh bootstrap (n = 511) (Hình **3.7**) [98,99].

Nomogram được xây dựng từ mô hình hồi quy logistic đa biến cuối cùng nhằm trực quan hóa mối liên quan giữa các yếu tố tiên lượng và xác suất làm tổ (Hình **3.8**). Nomogram được xây dựng bằng phần mềm R 4.5.2.

Bảng 3.24. Mô hình GEE đánh giá mối liên hệ giữa hình thái với kết quả làm tổ, hiệu chỉnh với tuổi mẹ và tuổi phôi (M1)

Đặc điểm	aOR	95% CI	p
Tuổi phôi (ngày 5 so với ngày 6)	-		0,759
ICM B vs ICM A	-		0,073
ICM C vs ICM A	-		0,929

Đặc điểm	aOR	95% CI	p
TE B vs TE A	0,405	0,240-0,683	0,001
TE C vs TE A	0,072	0,017-0,293	< 0,001

Chú thích: OR (Odds ratio): Tỷ số chênh, CI (Confidence Interval): khoảng tin cậy 95%); p < 0,05 có ý nghĩa thống kê. Phân tích được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic với phương pháp GEE Generalized Estimating Equations.

Bảng 3.25. Mô hình GEE đánh giá mối liên hệ giữa điểm EEVA với kết quả làm tổ, hiệu chỉnh với tuổi mẹ và tuổi phôi (M2)

	Phân tích đa biến		
Đặc điểm	**aOR**	**95% CI**	**Giá trị p**
Tuổi phôi (ngày 5 vs ngày 6)	-		0,074
E2 vs E1	0,795	0,486-1,301	0,362
E3 vs E1	0,350	0,201-0,607	< 0,001
E4 vs E1	0,288	0,151-0,546	< 0,001
E5 vs E1	0,282	0,125-0,636	0,002

Chú thích: OR (Odds ratio): Tỷ số chênh lệch; CI (Confidence Interval): khoảng tin cậy 95%); p < 0,05 có ý nghĩa thống kê. Phân tích được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic với phương pháp GEE Generalized Estimating Equations

Bảng 3.26. Mô hình GEE đánh giá mối liên hệ giữa điểm các thông số động học với khả năng làm tổ, hiệu chỉnh với tuổi mẹ và tuổi phôi (M3)

	Phân tích đa biến		
Đặc điểm	**aOR**	**95% CI**	**Giá trị p**
tSC	0,985	0,958-1,012	0,268
tM	1,016	0,980-1,052	0,394
tSB	1,002	0,994-1,010	0,590
tBL2	0,951	0,917-0,986	0,006
tB	1,004	0,987-1,021	0,662

Chú thích: OR (Odds ratio): Tỷ số chênh lệch; CI (Confidence Interval): khoảng tin cậy 95%); p < 0,05 có ý nghĩa thống kê. Phân tích được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic với phương pháp GEE Generalized Estimating Equations

Bảng 3.27. Mô hình GEE đánh giá giá trị cộng hưởng khi tích hợp EEVA với hình thái phôi đối với khả năng làm tổ, hiệu chỉnh với tuổi mẹ, tuổi phôi (M4)

	Phân tích đa biến		
Đặc điểm	**aOR**	**95% CI**	**Giá trị p**
Tuổi phôi (ngày 5 vs ngày 6)	-		0,559
ICM B so với A	-		0,214

	Phân tích đa biến		
Đặc điểm	**aOR**	**95% CI**	**Giá trị p**
ICM C so với A	-		0,699
TE B so với A	0,436	0,256-0,742	0,002
TE C so với A	0,065	0,016-0,267	< 0,001
E2 so với E1	0,928	0,552-1,563	0,780
E3 so với E1	0,514	0,282-0,935	0,029
E4 so với E1	0,402	0,199-0,810	0,011
E5 so với E1	0,338	0,258-0,591	0,017

Chú thích: OR (Odds ratio): Tỷ số chênh lệch; CI (Confidence Interval): khoảng tin cậy 95%); p< 0,05 có ý nghĩa thống kê. Phân tích được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic với phương pháp GEE Generalized Estimating Equations.

Phương trình mô hình hồi quy được xây dựng tương ứng:

***Logit (p)** = 2,108 – 0,011 (tuổi mẹ) – 0,244 (tuổi phôi ngày 6) – 0,362 (ICM B) – 0,785 (ICM C) – 0,838 (TE B) – 2,715 (TE C) – 0,078 (E2) – 0,656 (E3) – 0,929 (E4) – 1,085 (E5)*

Bảng 3.28. Mô hình GEE đánh giá giá trị cộng hưởng khi tích hợp EEVA, hình thái phôi nang và các thông số động học đối với khả năng làm tổ, hiệu chỉnh với tuổi mẹ, tuổi phôi (M5)

	Phân tích đa biến		
Đặc điểm	**aOR**	**95% CI**	**Giá trị p**
Tuổi phôi (ngày 5 vs ngày 6)	1,296	0,540–3,113	0,562
E2 so với E1	0,928	0,549 – 1,568	0,780
E3 so với E1	0,515	0,282 – 0,940	0,031
E4 so với E1	0,404	0,199 – 0,821	0,012
E5 so với E1	0,399	0,274 – 0,785	0,030
ICM B so với A	0,682	0,378 – 1,229	0,203
ICM C so với A	1,294	0,329 – 5,093	0,712
TE B so với A	0,432	0,251 – 0,743	0,002
TE C so với A	0,064	0,016 – 0,267	< 0,001
tSC	0,991	0,962 – 1,021	0,559
tM	1,024	0,985 – 1,064	0,231
tSB	1,001	0,992 – 1,010	0,794
tBL2	0,976	0,893 – 1,067	0,595
tB	1,008	0,928 – 1,095	0,850

Chú thích: OR (Odds ratio): Tỷ số chênh lệch; CI (Confidence Interval): khoảng tin cậy 95%); p< 0,05 có ý nghĩa thống kê. Phân tích được thực hiện bằng mô hình hồi quy logistic với phương pháp GEE Generalized Estimating Equations.

Bảng 3.30. So sánh chênh lệch AUC giữa các cặp mô hình tiên lượng kết quả chuyển phôi nang bằng phương pháp bootstrap phân cụm theo bệnh nhân

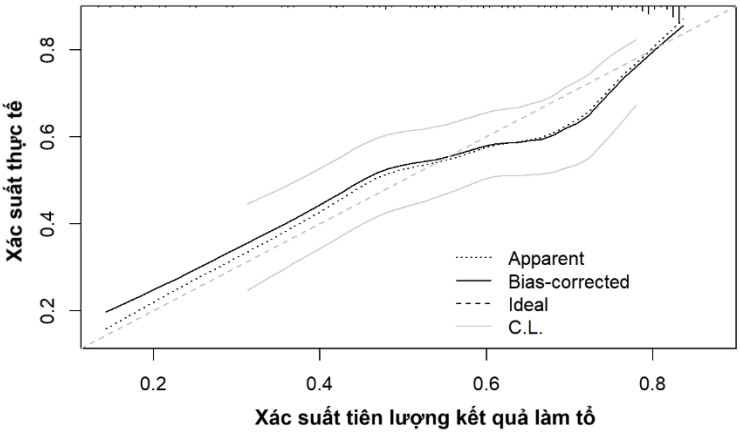
Cặp mô hình	ΔAUC	95% CI	p bootstrap
M1 vs M2	0,048	-0,005 đến 0,104	0,100
M1 vs M3	**0,079**	**0,013 đến 0,145**	**0,016**
M1 vs M4	**-0,027**	**-0,052 đến -0,001**	**0,048**
M1 vs M5	**-0,034**	**-0,068 đến -0,009**	**0,050**
M2 vs M3	0,030	-0,023 đến 0,084	0,278
M2 vs M4	**-0,075**	**-0,116 đến -0,034**	**0,001**
M2 vs M5	**-0,083**	**-0,126 đến -0,039**	**0,001**
M3 vs M4	**-0,105**	**-0,165 đến -0,045**	**0,001**
M3 vs M5	**-0,113**	**-0,162 đến -0,065**	**0,001**
M4 vs M5	-0,007	-0,029 đến 0,013	0,447

Chú thích: ΔAUC: chênh lệch diện tích dưới đường cong ROC giữa hai mô hình; 95% CI: 95% Confidence Interval: KTC 95%: khoảng tin cậy 95%. Chênh lệch AUC và KTC 95% được ước tính bằng phương pháp bootstrap phân cụm theo bệnh nhân (cluster bootstrap) với 1.000 lần lấy mẫu lại, nhằm tính đến sự phụ thuộc giữa các chu kỳ chuyển phôi của cùng một bệnh nhân. p<0,05, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Mô hình 1, M1: Hình thái học; Mô hình 2, M2: EEVA; Mô hình 3, M3: Động học; Mô hình 4, M4: kết hợp EEVA và hình thái; Mô hình 5, M5: kết hợp EEVA, hình thái, động học

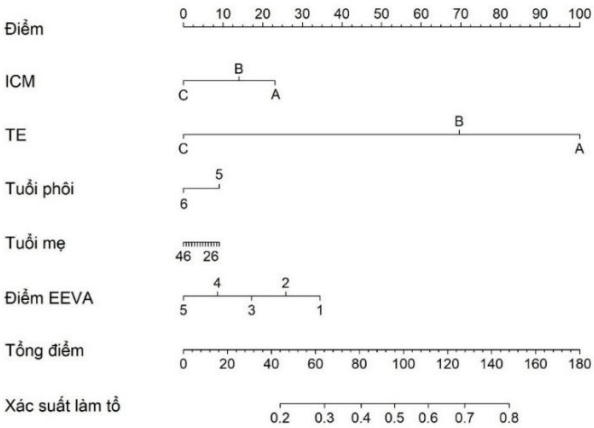
Bảng 3.31. Kết quả nội kiểm chuẩn mô hình 4 - Mô hình tích hợp EEVA và hình thái bằng phương pháp Bootstrapping (B = 1000

Thông số	Giá trị	Ý nghĩa
AUC (apparent)	0,73	Khả năng phân biệt của mô hình ban đầu
AUC (optimism-corrected)	0,72	Khả năng phân biệt sau khi hiệu chỉnh bằng bootstrap
Optimism in AUC	0,01	Chênh lệch giữa AUC ban đầu và AUC đã hiệu chỉnh
95% CI for AUC	0,69–0,78	Khoảng tin cậy 95% cho khả năng phân biệt

Chú thích: Nội kiểm chuẩn mô hình bằng phương pháp Bootstrapping (B=1000). AUC: Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve (Diện tích dưới đường cong ROC. Bootstrap (B = 1000): Phương pháp rút mẫu có thay thế lặp lại 1000 lần để đánh giá độ ổn định và hiệu chỉnh lạc quan của mô hình. Optimism: Mức độ quá khớp trong hiệu năng mô hình trên dữ liệu huấn luyện; dùng để đánh giá mức độ quá khớp overfitting. CI 95%: Khoảng tin cậy 95% cho AUC, xác định mức độ chắc chắn của chỉ số.



Hình 3.7. Biểu đồ hiệu chuẩn (calibration plot) của mô hình tiên lượng (Mô hình 4) sau hiệu chỉnh bootstrap (n = 511). *Thể hiện mức độ phù hợp giữa xác suất dự đoán và xác suất quan sát thực tế của mô hình tiên lượng, được thẩm định nội bộ bằng phương pháp bootstrap. Đường gạch đứt (Ideal) biểu thị hiệu chuẩn hoàn hảo (đường 45^0). Đường chấm (Apparent) thể hiện hiệu chuẩn trên bộ dữ liệu gốc. Đường liền (Bias-corrected) là đường hiệu chuẩn sau khi đã hiệu chỉnh sai lệch lạc quan bằng 1000 lần bootstrap. Các đường màu xám (Confidence Limits C.L.): khoảng tin cậy 95%. Độ lệch trung bình (Mean absolute error MAE) = 0,028. Hệ số dốc (Calibration slope) = 0,91. Sai số bình phương trung bình (Mean square error MSE) = 0,001. Giá trị phân vị thứ 90 của sai số tuyệt đối (90th percentile absolute error) = 0,053. Chỉ số Brier (Brier score) được sử dụng để đánh giá độ chính xác tổng thể của mô hình = 0,18.*



Hình 3.8. Nomogram dự đoán xác suất làm tổ sau chuyển một phôi nang đông lạnh - rã đông của mô hình 4.

KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

KẾT LUẬN

1. Giá trị của phần mềm đánh giá phôi tự động EEVA trong tiên lượng kết quả nuôi cấy và kết quả có thai

- Phần mềm đánh giá phôi tự động EEVA có giá trị tiên lượng đối với khả năng phát triển thành phôi nang và chất lượng hình thái phôi nang. Điểm EEVA càng cao thì tỷ lệ hình thành phôi nang càng giảm, đồng thời nguy cơ phôi nang có chất lượng hình thái kém càng tăng.
- EEVA có mối liên quan với khả năng làm tổ của phôi nang trong chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh - rã đông. Điểm EEVA cao liên quan đến xác suất làm tổ thấp hơn. Việc kết hợp EEVA với đánh giá hình thái truyền thống cải thiện khả năng tiên lượng kết quả có thai so với sử dụng riêng lẻ từng phương pháp.

2. Xây dựng và đánh giá mô hình tiên lượng khả năng làm tổ của phôi nang đông lạnh

- Nghiên cứu đã khảo sát giá trị tiên lượng của phần mềm EEVA,

đánh giá hình thái truyền thống và các thông số động học giai đoạn phôi nang. Đồng thời xây dựng các mô hình tiên lượng dựa trên từng phương pháp riêng lẻ và các mô hình kết hợp. Sau quá trình lựa chọn biến, mô hình tối ưu bao gồm là mô hình kết hợp điểm EEVA và đánh giá hình thái truyền thống.

- Mô hình tiên lượng được xây dựng trên dữ liệu bệnh nhân Việt Nam chuyển đơn phôi nang đông lạnh - rã đông, kết hợp phần mềm đánh giá phôi tự động EEVA với hệ thống đánh giá hình thái theo đồng thuận quốc tế hiện hành. Mô hình có khả năng tiên lượng tốt với diện tích dưới đường cong ROC sau hiệu chỉnh bootstrap đạt 0,72.
- Hiệu năng của mô hình được đánh giá toàn diện thông qua khả năng phân biệt (discrimination), độ phù hợp (calibration) và nội kiểm bằng phương pháp bootstrap 1000 lần. Mô hình duy trì tính ổn định và độ tin cậy sau hiệu chỉnh nội bộ, đồng thời được xây dựng thành nomogram, tạo cơ sở cho việc hỗ trợ lựa chọn phôi và tư vấn chiến lược chuyển đơn phôi trong thực hành lâm sàng.

KIẾN NGHỊ

Từ kết quả nghiên cứu, chúng tôi kiến nghị các ứng dụng và hướng nghiên cứu tiếp theo như sau:

1. Mô hình lựa chọn phôi kết hợp giữa phần mềm đánh giá phôi tự động EEVA và đánh giá hình thái có khả năng dự đoán tỷ lệ làm tổ cao và ổn định, có thể áp dụng trong lựa chọn phôi chuyển.
2. Để có thể áp dụng rộng rãi mô hình tại các trung tâm khác, cần có nghiên cứu xác thực ngoại kiểm với dữ liệu tại trung tâm đó trước khi đưa vào áp dụng.
3. Cần tiếp tục nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn và thời gian theo dõi dài hơn nhằm đánh giá thêm các kết cục lâm sàng quan trọng như tỷ lệ sinh sống, kết cục chu sinh, qua đó hoàn thiện hơn các mô hình tiên lượng trong hỗ trợ sinh sản.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Hop, V. D.**, Cuong, A. M., Anh, P. T., Huong, N. T., Hoang, L., & Hanh, N. V. (2024). Clinical validation of the early embryo viability assessment system: Analysis for the blastocyst morphology and pregnancy outcomes. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, *13*(5), 219-227.
2. **Hop, V. D.**, Cuong, A. M., Anh, P. T. T., Huong, N. T. L., Hoang, L., & Van Hanh, N. (2025). Correlation between human embryo morphokinetics and pregnancy outcomes on Asian infertility women: A retrospective cohort study. *Asian Pacific Journal of Reproduction*, *14*(3), 140-142.
3. **Vu, D. H.**, Phi, T. T. A., An, M. C., Nguyen, T. M. T., Nguyen, T. L. H., Le, H., & Nguyen, V. H. (2025). Prediction of pregnancy outcomes of single vitrified-warmed blastocyst transfer using a combination of the Early Embryo Viability Assessment and morphological assessment. *Vietnam Journal of Biotechnology*, *23*(3), 275-295.