

THE RESULT IN BLASTOCYST AND CLEAVAGE-STAGE EMBRYO TRANSFER IN ASSITED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY

Hua Minh Tuan¹, Duong Thi Nhan¹, Le Thi Thanh Huong², Ha Hai Bang¹, Nguyen Phu Hung^{2*}

¹A Thai Nguyen Hospital, ²TNU - University of Sciences

ARTICLE INFO	ABSTRACT
Received: 15/02/2022	Selecting the high developmental potential embryos to transfer and achieving a healthy live birth is the goal of assisted reproduction. At other Assisted Reproductive Centers and at the Department of assisted reproductive technology - A Thai Nguyen hospital, day 3 and day 5 embryo transfers are still carried out in parallel and depend on the characteristics of each patient. The objective of this study was to evaluate the result of embryo transfer which was good at the cleavage embryo stage (day 3) and blastocyst stage (day 5) with using a retrospective study method based on the criteria of embryo transfer quality, beta HCG results after embryo transfer, clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy, progressed pregnancy. Our study showed that the rate of beta positive is 60.9%, the rate of a clinical pregnancy is 56.4%, the rate of ongoing pregnancy is 55.0%. In addition, the rate of ongoing pregnancy was significantly lower in the group of patients undergoing day 3 embryo transfer compared with day 5 embryo transfer (47.9% vs 86.5%), but the rate of multiple pregnancies at day 5 embryo transfer was higher than that of day 3 embryo transfer (31.5% vs 8.5%). Currenly, embryo transfer at blastocyst stage has an advantage over cleavage embryo transfer which was evaluated in our study.
Revised: 29/4/2022	
Published: 29/4/2022	
KEYWORDS	
Embryo transfer	
In vitro fertilization	
Fresh transfer	
Cleavage embryo transfer	
Blastocyst embryotransfer	
Frozen-thawed embryo transfer	

KẾT QUẢ CHUYỂN PHÔI GIAI ĐOẠN PHÔI PHÂN CHIA VÀ GIAI ĐOẠN PHÔI NANG TRONG HỖ TRỢ SINH SẢN

Hứa Minh Tuấn¹, Dương Thị Nhân¹, Lê Thị Thanh Hương², Hà Hải Bằng¹, Nguyễn Phú Hùng^{2*}

¹Bệnh viện A Thái Nguyên, ²Trường Đại học Khoa học – ĐH Thái Nguyên

THÔNG TIN BÀI BÁO	TÓM TẮT
Ngày nhận bài: 15/02/2022	Lựa chọn phôi có tiềm năng phát triển cao để chuyển và đạt được một ca sống khỏe mạnh là mục đích của hỗ trợ sinh sản. Tại các Trung tâm Hỗ trợ sinh sản khác và tại khoa Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện A Thái Nguyên, việc chuyển phôi ngày 3 và ngày 5 vẫn được tiến hành song song và phụ thuộc vào đặc điểm của từng bệnh nhân. Mục tiêu chính của nghiên cứu này là đánh giá kết quả chuyển phôi được xếp loại phôi tốt ở giai đoạn phôi phân chia (ngày 3) và giai đoạn phôi nang (ngày 5) bằng phương pháp nghiên cứu hồi cứu dựa trên các tiêu chí về chất lượng phôi chuyển, kết quả beta HCG sau chuyển phôi, tỷ lệ thai lâm sàng, thai sinh hóa, thai diễn tiến. Kết quả nghiên cứu đã chỉ ra rằng tỷ lệ beta dương là 60,9%; tỷ lệ thai lâm sàng là 56,4%; tỷ lệ thai diễn tiến là 55,0%. Bên cạnh đó, tỷ lệ thai diễn tiến thấp hơn đáng kể ở nhóm bệnh nhân thực hiện chuyển phôi ngày 3 so với nhóm chuyển phôi ngày 5 (47,9% so với 86,5%) nhưng tỷ lệ đa thai khi chuyển phôi ngày 5 lại cao hơn so với chuyển phôi ngày 3 (31,5% với 8,5%). Như vậy, chuyển phôi ở giai đoạn phôi nang có ưu thế hơn so với chuyển phôi ở giai đoạn phôi phân chia được đánh giá ở nghiên cứu này của chúng tôi.
Ngày hoàn thiện: 29/4/2022	
Ngày đăng: 29/4/2022	
TỪ KHÓA	
Chuyển phôi	
Thụ tinh trong ống nghiệm	
Chuyển phôi tươi	
Chuyển phôi giai đoạn phân chia	
Chuyển phôi giai đoạn phôi nang	
Chuyển phôi đông lạnh	

DOI: <https://doi.org/10.34238/tnu-jst.5543>

* Corresponding author. Email: hungnguyennphu@tnus.edu.vn

1. Đặt vấn đề

Sự làm tổ của phôi là một quá trình phức tạp liên quan đến nhiều yếu tố sinh học [1], đòi hỏi phôi có tiềm năng phát triển cao, khả năng tiếp nhận nội mạc tử cung tốt và có sự đồng bộ giữa hai bên [2]. Để có chiến lược chuyển phôi tốt nhất, tận dụng các phôi hiện có và đạt được kết quả lý tưởng là một vấn đề phổ biến mà các bác sĩ sinh sản và nhà phôi học phải đối mặt. Trong những năm đầu phát triển của IVF (giai đoạn từ 1980 đến giữa những năm 1990), tỷ lệ có thai tương đối thấp, khoảng 20% [3]. Trải qua quá trình phát triển lâu dài, những cải tiến trong phương pháp kích thích buồng trứng, nuôi cấy tế bào, chuyển phôi và các kỹ thuật bảo quản lạnh mới cũng như đông lạnh phôi toàn bộ đã làm tăng tỷ lệ thành công của IVF thể hiện ở tăng tỷ lệ có thai và tỷ lệ trẻ sinh sống [4]. Điều này được thể hiện rõ ràng trong các báo cáo thống kê hàng năm từ các khu vực khác nhau trên toàn cầu. Trong báo cáo của Waters và cộng sự năm 2006 đã thống kê tỷ lệ có thai trong mỗi chu kỳ chuyển phôi tăng gấp đôi từ năm 1994 đến năm 2003 mặc dù số lượng phôi được chuyển trung bình giảm [5]. Trong giai đoạn đầu phân cắt, sự điều hòa của bộ gen phôi được kích hoạt sau ngày thứ 3 (giai đoạn 8 tế bào). Tuy nhiên, không thể dự đoán chính xác tiềm năng phát triển của các phôi chất lượng cao hiện nay, do chỉ được chọn lọc bằng hình thái học [6]. Kéo dài thời gian nuôi cấy là một phương pháp đáng tin cậy để sàng lọc tự nhiên những phôi có tiềm năng phát triển cao, do đó, cấy phôi nang có tỷ lệ làm tổ và tỷ lệ có thai lâm sàng cao hơn, nhưng lại làm tăng nguy cơ hủy chu kỳ và giảm cơ hội cấy ghép ở một mức độ nhất định và do đó không phù hợp với những bệnh nhân có ít phôi [7].

Hiện nay, việc chuyển phôi ở hai giai đoạn phát triển phôi trong cùng một chu kỳ, tức là chuyển phôi ở cả hai giai đoạn với phôi phân cắt và phôi nang trong cùng một chu kỳ điều trị, đã được thực hiện trên lâm sàng. Chuyển phôi tuần tự không chỉ có tỷ lệ cấy ghép cao hơn so với chuyển phôi nang mà còn tránh được nguy cơ hủy bỏ chu kỳ chuyển với các phôi phân cắt đã được chuyển trước đó [2], [6]. Tuy nhiên, không có kết luận thống nhất về ảnh hưởng của việc chuyển phôi ở cả 2 tuổi phôi này đối với kết quả mang thai IVF [8].

Tại bệnh viện A Thái Nguyên đã tiến hành thực hiện các kỹ thuật trong hỗ trợ sinh sản từ năm 2016, tính đến nay đã có nhiều trẻ sinh ra từ phương pháp thụ tinh ống nghiệm, bao gồm cả chuyển phôi ngày 3 và chuyển phôi ngày 5. Để đánh giá hiệu quả chuyển phôi ngày 3 và ngày 5 trong năm vừa qua, chúng tôi đã tiến hành nghiên cứu các đặc điểm chung, đặc điểm cận lâm sàng, lâm sàng, đặc điểm kích thích buồng trứng, đặc điểm phôi, tỷ lệ beta dương, tỷ lệ có thai của bệnh nhân thực hiện chuyển phôi giai đoạn phôi phân chia và giai đoạn phôi nang.

2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

2.1. Đối tượng nghiên cứu

202 bệnh nhân được thực hiện thụ tinh ống nghiệm và tiến hành chuyển phôi, theo dõi thai đến 12 tuần tại khoa Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện A Thái Nguyên.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Phương pháp kích thích buồng trứng

Phụ thuộc vào đặc điểm số nang thứ cấp, dự trữ buồng trứng và các chỉ số nội tiết của bệnh nhân để cá nhân hóa quá trình kích thích để có 1 chu kỳ kích thích thu được số noãn tối ưu.

2.2.2. Phương pháp thu nhận noãn và ICSI

Noãn sẽ được lấy bằng cách chọc hút dưới hướng dẫn của siêu âm qua đường âm đạo sau khi tiêm thuốc rụng trứng và trưởng thành noãn trong khoảng từ 35-36 giờ. Noãn sau khi chọc hút được nuôi cấy từ 2-3 giờ, sau đó được tách bỏ khỏi tế bào hạt xung quanh. Mẫu tinh dịch của người chồng được thu nhận vào lọ vô trùng, sau khi ly giải được xử lý tùy chất lượng tinh trùng, chủ yếu là được lọc rửa để thu được những tinh trùng có khả năng di động tốt và hình dạng bình thường nhất và tiến hành ICSI với sự hỗ trợ của kính hiển vi đảo ngược kèm theo hệ thống vi

thao tác.

2.2.3. Phương pháp nuôi cấy phôi

Noãn sau ICSI được chuyển vào các vi giọt 20 μ L môi trường G-TL (Vitrolife) trong hộp nuôi cấy phôi thông thường và nuôi cấy qua đêm ở điều kiện 37°C, 6% CO₂, 5% O₂. Sau 17 $\pm$ 1 giờ, tiến hành đánh giá sự thụ tinh của hợp tử. Thời điểm đánh giá phôi ngày 3 là 68 $\pm$ 1 giờ tính từ lúc thực hiện ICSI. Phôi ngày 5 được đánh giá tại thời điểm 116 $\pm$ 2 giờ tính từ lúc thực hiện ICSI.

2.2.4. Phương pháp trữ lạnh, rã đông phôi

Trữ lạnh phôi được thực hiện đối với những trường hợp có nhiều phôi dư có chất lượng tốt, sau khi đã lựa chọn 1 số phôi để chuyển vào buồng tử cung của bệnh nhân; hoặc được thực hiện đối với những trường hợp bệnh nhân không đủ điều kiện thuận lợi để nhận phôi chuyển.

Sau khi được trữ lạnh bằng phương pháp thủy tinh hóa phôi có thể được đưa trở lại điều kiện nuôi cấy bằng quy trình rã đông và sử dụng để chuyển vào buồng tử cung bệnh nhân.

2.2.5. Phương pháp chuẩn bị nội mạc tử cung và chuyển phôi

Chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi tươi

Chuyển phôi tươi là những trường hợp ngay sau chọc hút trứng tạo phôi, phôi sẽ được nuôi chuyển phôi ngày 3 hoặc nuôi đến ngày 5 khi đủ điều kiện.

Chuẩn bị niêm mạc chuyển phôi trữ đông

Chuẩn bị niêm mạc tử cung trong một chu kỳ chuyển phôi trữ đông có thể theo dõi chu kỳ tự nhiên không cần sử dụng nội tiết ngoại sinh hoặc sử dụng nội tiết ngoại sinh: Phương pháp này sử dụng kết hợp estradiol và progesterone để chuẩn bị niêm mạc tử cung hoặc dùng phương pháp kích thích buồng trứng: Phương pháp này được thực hiện bằng cách sử dụng thuốc kích thích buồng trứng để tạo sự phát triển nang noãn và phóng noãn.

2.2.6. Phương pháp chuyển phôi

Nguyên tắc của quá trình chuyển phôi trong labo là đảm bảo vô trùng, đúng phôi đúng bệnh nhân, phôi được chuyển đúng vị trí với sang thương tối thiểu. Mặt khác, phôi được load vào catheter với một lượng môi trường nuôi cấy nhất định. Thao tác hút phôi phải nhẹ nhàng tránh tổn thương phôi và thời gian thao tác tối ưu không quá 1 phút.

2.2.7. Phương pháp phân tích xử lý số liệu

Dữ liệu thu được được phân tích thống kê theo kiểm định Fisher Test trên phần mềm R.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu

Toàn bộ thông tin cá nhân của các bệnh nhân tham gia nghiên cứu đều được đảm bảo giữ kín. Nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích khoa học. Bệnh nhân hoàn toàn không phải trả phí cho việc thực hiện các nghiên cứu này.

3. Kết quả và bàn luận

3.1. Đặc điểm chung của đối tượng được nghiên cứu

Đặc điểm về tuổi, chỉ số khối cơ thể (BMI), loại vô sinh, nguyên nhân hiếm muộn của 202 bệnh nhân được tiến hành chuyển phôi tại khoa Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện A Thái Nguyên trình bày trong bảng 1.

Nhận xét: Theo số liệu thống kê, độ tuổi trung bình của bệnh nhân nữ được tiến hành chuyển phôi là 30,75 tuổi. Trong đó, tỷ lệ phụ nữ có độ tuổi từ 18-25 chiếm tỷ lệ thấp nhất (13,9%), nhóm phụ nữ trong độ tuổi từ 30-35 là cao nhất với 81 bệnh nhân (40,1%). Điều này cho thấy, tỷ lệ phụ nữ cần can thiệp bằng phương pháp thụ tinh ống nghiệm để có con ở độ tuổi này tương đối lớn. Bên cạnh đó, chỉ số BMI (Body Mass Index) - chỉ số khối cơ thể là yếu tố ảnh hưởng đến

các khía cạnh khác nhau của sức khỏe con người [9], một người có chỉ số BMI $> 25,0 \text{ kg/m}^2$ được coi là thừa cân và $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ là thiếu cân. Các nghiên cứu đã chỉ ra, chỉ số BMI bất thường trên hệ thống sinh sản nữ bằng cách góp phần vào việc rụng trứng, kinh nguyệt không đều, chất lượng tế bào trứng bất lợi, thay đổi nội mạc tử cung và mất cân bằng nội tiết tố [9]. Trong nghiên cứu này của chúng tôi, chỉ số BMI trung bình của bệnh nhân được nghiên cứu là $21,47 \text{ kg/m}^2$, nhóm bị thiếu cân chiếm 7,9%; nhóm chỉ số BMI trong mức bình thường là 138 bệnh nhân (68,3%); nhóm bệnh nhân bị thừa cân chiếm 23,8%. Thời gian vô sinh trung bình là 4,4 năm; phần lớn các bệnh nhân có thời gian vô sinh dưới 5 năm với 62,7%. Ngoài ra, lượng bệnh nhân vô sinh nguyên phát chiếm hơn nửa trong tổng số bệnh nhân được nghiên cứu với 58,9%. Trong nhóm các nguyên nhân hiếm muộn, nguyên nhân xuất phát do tai vôi (ống dẫn trứng) là nguyên nhân chính khiến các bệnh nhân cần có sự can thiệp của thụ tinh ống nghiệm với 118 bệnh nhân (58,4%). Các nguyên nhân vô sinh do yếu tố nam hoặc bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS - Polycystic ovarian syndrome) hoặc vô sinh chưa rõ nguyên nhân là nhóm nguyên nhân nhiều thứ 2 sau yếu tố tai vôi.

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

Đặc điểm	N = 202
Tuổi vợ (năm)	$30,75 \pm 4,90$
18 - 25	28 (13,9)
25 - 30	55 (27,2)
30 - 35	81 (40,1)
Trên 35	38 (18,8)
BMI (kg/m^2)	$21,47 \pm 2,47$
Dưới 18,5	16 (7,9)
18,5 - 25	138 (68,3)
Trên 25	48 (23,8)
Thời gian vô sinh (năm)	$4,40 \pm 3,23$
Dưới 5	126 (62,7)
5 - 10	65 (32,3)
Trên 10	10 (5,0)
Loại vô sinh - n (%)	
Nguyên phát	119 (58,9)
Thứ phát	83 (41,1)
Nguyên nhân Hiếm muộn - n (%)	
Giảm DTBT	1 (0,5)
Tai vôi	118 (58,4)
Nam	36 (17,8)
PCOS	10 (5,0)
Chưa rõ nguyên nhân	37 (18,3)

Nghiên cứu thuần tập của Feichtinger đánh giá thành công IVF ở châu Âu và vùng Trung Đông/Bắc Mỹ, độ tuổi trung bình Trung Đông/Bắc Mỹ là 30,6 tuổi; ở châu Âu là 34,0 tuổi [10]. Santos-Ribeiro và cộng sự (cs) nghiên cứu chuyển phôi trữ đông tại 2 trung tâm khác nhau độ tuổi trung bình của hai trung tâm cũng khác nhau [11]. Hay trong nghiên cứu của tác giả Mai Quang Trung và cs (2010) tuổi trung bình của bệnh nhân là $33,1 \pm 4,95$ [12]; tác giả Nguyễn Xuân Hợi và cs (2010) là $30,4 \pm 3,1$ [13]. Có thể thấy độ tuổi trung bình của bệnh nhân trong các nghiên cứu là rất khác nhau tùy từng mục tiêu nghiên cứu, tùy trung tâm và quốc gia khác nhau. Bên cạnh đó, theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Khai năm 2016, tác giả đã chỉ ra độ tuổi thực hiện thụ tinh ống nghiệm của nữ đã tăng theo năm với 31,44 tuổi năm 2012; 32,01 tuổi năm 2013 và 32,17 tuổi năm 2014 [14].

Hiện nay có nhiều tranh cãi về tác động của BMI lên kết quả hỗ trợ sinh sản, Wang và cs đã báo cáo rằng, cả BMI thấp và cao đều có liên quan đến việc giảm khả năng sinh sản ở phụ nữ

điều trị hiếm muộn [15]. Dokras và cs báo cáo phụ nữ béo phì đang điều trị bằng IVF cho thấy tỷ lệ cao hơn các yếu tố nguy cơ trong tam cá nguyệt thứ hai và thứ ba bao gồm tăng huyết áp và tiền sản giật. Họ cũng quan sát thấy tỷ lệ mô lấy thai cao hơn, gây nguy hiểm cho cả mẹ và thai nhi. Những biến chứng có thể được giải thích bởi sự khiếm khuyết của quá trình phân tích và cấy ghép có tác động tiêu cực đến quá trình nhau thai. Nhiều biến chứng thai kỳ gặp ở phụ nữ béo phì có liên quan đến rối loạn chức năng nhau thai, bao gồm thai chết lưu và tăng huyết áp thai kỳ [16].

Yếu tố quan trọng nhất liên quan đến thành công của hỗ trợ sinh sản là độ tuổi của phụ nữ. Phụ nữ trên 35 tuổi có tỷ lệ thành công thấp hơn so với bệnh nhân trẻ tuổi. Tuy nhiên, tỷ lệ thành công được cải thiện ở những bệnh nhân lớn tuổi khi sử dụng phôi hiến. Bên cạnh đó, tỷ lệ sinh sống giảm đáng kể khi số năm vô sinh tăng lên [17].

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng được nghiên cứu

Các đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng được nghiên cứu bao gồm nồng độ AMH (dự trữ buồng trứng), số nang thứ cấp và các yếu tố nội tiết nữ FSH, LH, Progesterol, Estradiol được xét nghiệm vào ngày 2 chu kỳ kinh. Bên cạnh đó, các thông số về chất lượng tinh trùng là một trong những yếu tố góp phần vào chất lượng phôi được tạo thành. Các số liệu này được thể hiện ở bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N = 202
AMH (ng/mL)	4,93 ± 3,22
AFC (nang)	17,32 ± 8,60
Nồng độ FSH ngày 2 vòng kinh (mIU/mL)	6,10 ± 1,67
Nồng độ LH ngày 2 vòng kinh (mIU/mL)	5,70 ± 2,98
Nồng độ Progesterone ngày 2 vòng kinh (nmol/L)	375,52 ± 212,66
Nồng độ Estradiol ngày 2 vòng kinh (pg/L)	32,73 ± 18,45
Thể tích tinh dịch (mL)	2,94 ± 1,41
Mật độ tinh trùng (triệu tt/mL)	21,34 ± 14,48
Độ di động (%)	49,28 ± 11,75
Tỷ lệ sống (%)	63,68 ± 11,98
Tỷ lệ hình dạng bình thường (%)	1,40 ± 1,22

Nhận xét: Theo số liệu thống kê, nồng độ hormon AMH trong huyết thanh của bệnh nhân được nghiên cứu là $4,93 \pm 3,22$ ng/mL. Trong đó, bệnh nhân có chỉ số AMH thấp nhất là 0,53 ng/mL và cao nhất là 23 ng/mL. Ngoài ra, số lượng nang thứ cấp được đánh giá vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh có giá trị trung bình là 17,32 nang. Các yếu tố nội tiết tố nữ được đánh giá vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh bao gồm FSH, LH, Progesterone và Estradiol. Giá trị FSH trung bình ở ngày 2 vòng kinh là 6,1 mIU/mL, nồng độ LH trung bình là 5,7 mIU/mL, progesterol là 375,52 nmol/L, Estradiol là 32,73 pg/L.

Các thông số tinh dịch đồ được đánh giá theo tiêu chuẩn WHO, 2010 vào ngày tiêm tinh trùng vào bào tương noãn bao gồm: thể tích tinh được xuất tinh là 2,94 mL; mật độ tinh trùng trung bình 21,34 triệu tt/mL; độ di động là 49,28%; tỷ lệ sống trung bình là 63,68%.

Trong nghiên cứu của Xing Yu Xun và cs năm 2020 cho rằng, mức độ AMH ở phụ nữ vô sinh giảm theo tuổi và số lượng tế bào trứng thu được ở phụ nữ hiếm muộn có tương quan thuận với AMH. Hơn nữa, số lượng tế bào trứng và phôi chuyển ở nhóm có thai cao hơn đáng kể so với nhóm không mang thai. Hơn nữa, tuổi, AMH và số lượng tế bào trứng ảnh hưởng đến tỷ lệ thai lâm sàng sau khi chuyển phôi [18]. Ngoài ra, trong nghiên cứu của Ciepiela và cs năm 2019 cho thấy, nồng độ AMH trong dịch nang trứng, các yếu tố androgen dự đoán tiềm năng phát triển phôi, trong đó AMH là một yếu tố dự báo khả năng sinh sống sau khi chuyển phôi [19].

3.3. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng của đối tượng nghiên cứu

Bảng 3. Đặc điểm và kết quả kích thích buồng trứng

Đặc điểm	N = 202
Số ngày dùng FSH	9,95 ± 0,89
Tổng liều FSH (IU)	2527,95 ± 758,56
Số nang noãn ≥14 mm ngày hCG	9,73 ± 4,02
E2 ngày hCG (pg/mL))	5185,18 ± 2873,36
P4 ngày hCG (mmol/L)	4,13 ± 2,70

Nhận xét: Theo số liệu trong bảng 3, tổng liều FSH được dùng cho các bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu có liều trung bình là 2527,95 IU với số ngày dùng trung bình là 9,95 ngày. Số nang noãn có kích thước từ 14 trở lên được đo vào ngày HCG là 9,73 nang. Nồng độ E2 trung bình là 5185,18 pg/mL, nồng độ P4 ngày HCG là 4,13 mmol/L.

Hầu hết các nghiên cứu ở người được thiết kế để đánh giá tác động của gonadotropins đến chất lượng tế bào trứng đã so sánh các liều gonadotropins khác nhau. Khi so sánh kích thích nhẹ và kích thích thông thường, tỷ lệ phôi có chất lượng hình thái tốt cao hơn được quan sát thấy trước đây. Ngoài ra, một mối quan hệ thuận chiều giữa liều lượng gonadotropins và tỷ lệ dị bội được tìm thấy, trong phôi thai hoặc trong tế bào hạt [20]. Ngược lại, chúng tôi chỉ ra rằng kích thích buồng trứng không làm tăng đáng kể tỷ lệ dị bội phôi ở phôi người được thụ tinh ống nghiệm khi so sánh với một chu kỳ không được kích thích và phản ứng của buồng trứng không liên quan tích cực đến thể dị bội [21]. Hay trong nghiên cứu của Drakopoulos và cs năm 2016, liều thuốc FSH được sử dụng cho những bệnh nhân chuyển phôi tươi và phôi đông lạnh kèm theo đánh giá số lượng tế bào noãn thu được trên những bệnh nhân đó với liều từ 150 – 225 IU FSH tái tổ hợp (rFSH) [22].

3.4. Đặc điểm về số lượng noãn thu được và kết quả thụ tinh

Bảng 4. Số lượng noãn và kết quả thụ tinh

Đặc điểm	N = 202
Số noãn chọc hút	15,11 ± 7,16
Số noãn trưởng thành	12,43 ± 5,98
Số noãn thụ tinh	11,05 ± 5,75
Tỷ lệ thụ tinh	88,41 ± 14,89

Nhận xét: Số liệu trình bày trong bảng 4 cho thấy, số lượng noãn chọc hút được trung bình là 15,11 noãn, trong đó số noãn trưởng thành trung bình là 12,43 noãn. Sau khi cho kết hợp giữa tinh trùng và noãn, số noãn thụ tinh là 11,05 với tỷ lệ 88,41%.

Nhiều nghiên cứu trước đây đã được thực hiện với phương pháp thụ tinh ống nghiệm bằng tế bào trứng tự thân với chuyển phôi tươi, họ đã tìm thấy giá trị tối ưu của việc tuyển chọn noãn bằng kích thích buồng trứng, với tỷ lệ sinh con sống cao nhất khi lấy khoảng 15-25 tế bào trứng [23], [24]. Hay trong nghiên cứu của Briggs và cs năm 2014 đã chỉ ra, tỷ lệ mang thai lâm sàng và sinh sống trên mỗi lần chuyển phôi thay đổi từ 10,2 và 9,2% khi chỉ thu một tế bào trứng; 37,7% và 31,3% khi thu thập > 16 tế bào trứng. Kết quả của nghiên cứu này cho thấy rằng không thể thu thập quá nhiều tế bào trứng vì cả tỷ lệ mang thai lâm sàng và sinh sống đều không giảm với số lượng tế bào trứng được thu thập cao [25]. Ngoài ra, số lượng tế bào trứng của người hiến tặng cao hơn có thể ảnh hưởng đến tỷ lệ phôi có thể sử dụng được nhưng không ảnh hưởng đến tỷ lệ sinh con sống hoặc kết quả sản khoa ở người nhận tế bào trứng [26].

3.5. Kết quả về số lượng và chất lượng phôi tốt ngày 3 và ngày 5 của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Theo số liệu thống kê trong bảng 5, số lượng phôi ngày 3 được tạo thành sau khi noãn được thụ tinh là 10,89%; với tỷ lệ lên phôi ngày 3 là 98,45%, số phôi tốt ngày 3 trong tổng số phôi được tạo thành là 6,14 ± 3,90 phôi. Phần lớn các bệnh nhân trong đối tượng nghiên cứu đã trữ một số phôi ngày 3, chính vì vậy, số lượng phôi được nuôi lên ngày 5 còn lại khá ít. Chính

vì vậy, số phôi ngày 5 trung bình thu được là 2,52 phôi, với tỷ lệ lên phôi ngày 5 là 17,12%. Tỷ lệ lên phôi nang tốt ngày 5 là 32,11%. Trong tổng số phôi ngày 3 và ngày 5 thu được của các bệnh nhân, số lượng phôi được trữ lại trung bình là 6,99 phôi.

Bảng 5. Tỷ lệ lên phôi và phôi tốt ngày 3, ngày 5

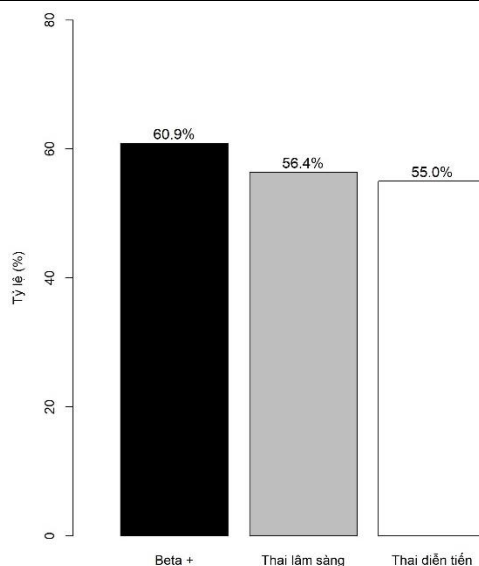
Đặc điểm	N=202
Số phôi ngày 3	10,89 ± 5,61
Tỷ lệ phôi ngày 3	98,45 ± 5,97
Số phôi tốt ngày 3	6,14 ± 3,90
Số phôi ngày 5	2,52 ± 4,06
Tỷ lệ lên phôi ngày 5	17,12 ± 21,68
Số phôi tốt ngày 5	1,00 ± 2,21
Tỷ lệ phôi nang tốt	32,11 ± 32,23
Số phôi trữ	6,99 ± 3,29

3.6. Kết quả chuyển phôi ngày 3 và ngày 5 của đối tượng nghiên cứu

Kết quả chuyển phôi ngày 3 và ngày 5 của 202 bệnh nhân trong nghiên cứu được trình bày ở bảng 6.

Bảng 6. Kết quả chuyển phôi chung của đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	N = 202
Niêm mạc tử cung (mm)	9,61 ± 1,34
Số phôi chuyển trung bình (n)	1,30 ± 0,28
Tỷ lệ beta dương – n (%)	123 (60,9)
Tỷ lệ thai lâm sàng – n (%)	114 (56,4)
Tỷ lệ thai diễn tiến – n (%)	111 (55,0)
Tỷ lệ thai sinh hoá – n (%)	9 (4,5)
Tỷ lệ sảy thai – n (%)	13 (6,4)
Tỷ lệ thai ngoài tử cung – n (%)	2 (1,0)
Tỷ lệ đa thai – n (%)	27 (13,4)



Hình 1. Tỷ lệ beta dương, tỷ lệ thai lâm sàng và thai diễn tiến của đối tượng nghiên cứu

Nhận xét: Theo số liệu thống kê trong bảng 6, niêm mạc tử cung vào ngày chuyển phôi của đối tượng nghiên cứu là $9,61 \pm 1,34$ mm. 1,3 là số phôi trung bình được chuyển vào buồng tử cung cho 1 lần chuyển phôi. Trong tổng số 202 bệnh nhân chuyển phôi, có 123 bệnh nhân có beta

đương (60,9%). Tỷ lệ bệnh nhân có thai lâm sàng (thai lâm sàng được chẩn đoán khi siêu âm có túi ối trong buồng tử cung) là 56,4% (114 bệnh nhân). Tỷ lệ thai diễn tiến là 55% (thai phát triển sau 12 tuần) (Hình 1). Bên cạnh đó, tỷ lệ bệnh nhân được chẩn đoán khi xét nghiệm thấy beta HCG > 25 mIU nhưng không phát triển thành thai lâm sàng (tỷ lệ thai sinh hóa) là 4,5%. Chỉ có 2 bệnh nhân bị thai ngoài tử cung, 27 bệnh nhân đa thai (nhiều hơn 1 thai trong buồng tử cung), có 13 bệnh nhân bị sảy thai sau khi đã có xét nghiệm beta dương và thấy túi ối trong buồng tử cung.

Trong nghiên cứu của Nguyễn Thị Minh Khai năm 2017 khi đánh giá hiệu quả có thai khi chuyển phôi trữ đông cho bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm tại bệnh viện Phụ sản Trung ương, tỷ lệ beta dương sau chuyển phôi là 42,6%; tỷ lệ có thai lâm sàng 39,0%; thai tiến triển là 34,7%; tỷ lệ đa thai là 16,6% hay theo thống kê của Nguyễn Xuân Hợi và cs (2010) tỷ lệ thai lâm sàng trong IVF nói chung là 35,9% tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương [13], [14]. Do có nhiều cải tiến trong kỹ thuật nuôi cấy phôi, chính vì vậy mà kết quả có thai hiện tại của trung tâm khá cao so với các Trung tâm Hỗ trợ sinh sản khác trong nước.

3.7. So sánh kết quả chuyển phôi giữa nhóm bệnh nhân chuyển phôi ngày 3 và ngày 5

Sau khi đã phân tích kết quả có thai chung khi chuyển phôi ngày 3 và ngày 5 ở bệnh nhân điều trị thụ tinh ống nghiệm tại khoa, chúng tôi đã tiến hành so sánh kết quả có thai giữa những bệnh nhân chuyển phôi ngày 3 và những bệnh nhân chuyển phôi ngày 5. Kết quả này được thể hiện ở bảng 7 dưới đây.

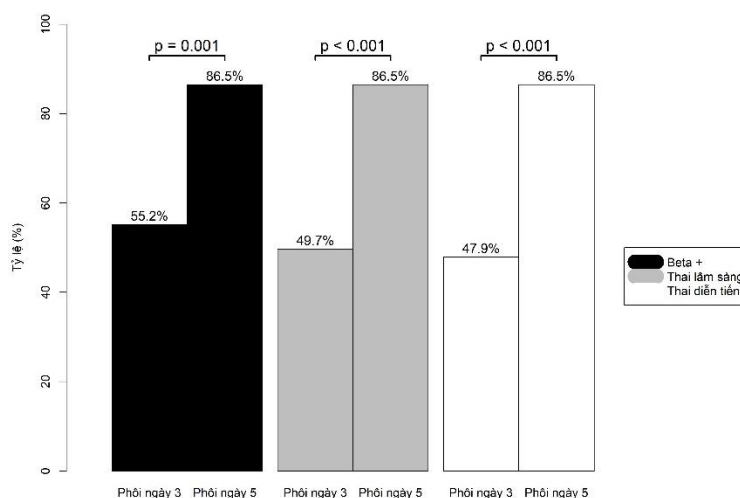
Bảng 7. Kết quả chuyển phôi giữa ngày 3 và ngày 5

	Phôi ngày 3 (N = 165)	Phôi ngày 5 (N = 37)	P
Tỷ lệ beta dương – n (%)	91 (55,2)	32 (86,5)	0,001
Tỷ lệ thai lâm sàng – n (%)	82 (49,7)	32 (86,5)	<0,001
Tỷ lệ thai diễn tiến – n (%)	79 (47,9)	32 (86,5)	<0,001
Tỷ lệ sảy thai – n (%)	8 (4,8)	5 (13,5)	0,116
Tỷ lệ thai ngoài tử cung – n (%)	2 (1,2)	0 (0,0)	0,999
Tỷ lệ đa thai – n (%)	14 (8,5)	13 (35,1)	<0,001

Nhận xét: Trong tổng số 202 bệnh nhân thực hiện chuyển phôi, có 165 bệnh nhân thực hiện chuyển phôi ngày 3 và 37 bệnh nhân chuyển phôi ngày 5. Tỷ lệ bệnh nhân có beta dương khi chuyển phôi ngày 3 là 55,2%; chuyển phôi ngày 5 là 86,5%. Tỷ lệ bệnh nhân có thai lâm sàng ở nhóm chuyển phôi ngày 3 là 49,7%; chuyển phôi ngày 5 là 86,5%. Tỷ lệ thai diễn tiến lần lượt là 47,9% (ngày 3) và 86,5% (ngày 5). Tỷ lệ sảy thai ở nhóm chuyển phôi ngày 3 là 4,8%; nhóm chuyển phôi ngày 5 là 13,5%. Không có bệnh nhân nào bị thai lâm sàng ngoài tử cung ở nhóm chuyển phôi ngày 5, có 2 bệnh nhân chữa ngoài tử cung ở nhóm chuyển phôi ngày 3. Tỷ lệ bệnh nhân đa thai ở nhóm chuyển phôi ngày 5 là 35,1%; nhóm chuyển phôi ngày 3 là 8,5%.

Xu hướng nuôi cấy phôi đến giai đoạn phôi nang và chuyển phôi ở giai đoạn phôi blastocyst đang ngày càng phổ biến ở khắp các Trung tâm Hỗ trợ sinh sản ở Việt Nam và trên thế giới. Trong nghiên cứu của Hà Thị Diễm Uyên và cs năm 2017, tỷ lệ thai diễn tiến ở các trường hợp chuyển phôi ngày 5 cao hơn đáng kể có ý nghĩa thống kê so với chuyển phôi ngày 3 (29,5% so với 46,2%; P = 0,02) [27].

Các kết quả về tỷ lệ beta dương, tỷ lệ thai lâm sàng, thai diễn tiến khi chuyển phôi ngày 3 thấp hơn so với chuyển phôi ngày 5 và có ý nghĩa thống kê với giá trị P lần lượt là 0,001; <0,001; <0,001. Tuy nhiên, tỷ lệ đa thai khi chuyển phôi giai đoạn phôi nang lại cao hơn đáng kể so với chuyển phôi giai đoạn phôi phân chia (Hình 2). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Yang và cs năm 2018 khi đánh giá chuyển phôi ngày 3 bằng lựa chọn Timelapse và chuyển phôi ngày 5 bằng lựa chọn hình thái đơn thuần, đã chỉ ra tỷ lệ có thai ở ngày 3 thấp hơn đáng kể so với ngày 5 (64,4% so với 77,0%; P = 0,002) [28].



Hình 2. Kết quả có thai giữa chuyển phôi ngày 3 và chuyển phôi ngày 5

4. Kết luận

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ bệnh nhân có beta dương, có thai lâm sàng, thai diễn tiến khá cao khi thực hiện chuyển phôi song song giữa phôi ngày 3 và phôi ngày 5 dựa trên đặc điểm của từng bệnh nhân tại khoa Hỗ trợ sinh sản - Bệnh viện A Thái Nguyên. Bên cạnh đó, chúng tôi đã so sánh được tỷ lệ có thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến giữa những bệnh nhân chuyển phôi ngày 3 thấp hơn đáng kể so với chuyển phôi ngày 5. Tuy nhiên, tỷ lệ đa thai khi thực hiện chuyển phôi ngày 5 lại cao hơn đáng kể so với phôi ngày 3.

TÀI LIỆU THAM KHẢO/ REFERENCES

- [1] A. Fukui, A. Funamizu, M. Yokota, *et al.*, "Uterine and circulating natural killer cells and their roles in women with recurrent pregnancy loss, implantation failure and preeclampsia," *J Reprod Immunol.*, vol. 90, no. 1, pp. 105-110, 2011, doi: 10.1016/j.jri.2011.04.006.
- [2] A. Simon and N. Laufer, "Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF)," *J Assist Reprod Genet.*, vol. 29, no. 11, pp. 1227-1239, 2012, doi: 10.1007/s10815-012-9861-4.
- [3] D. Glujovsky, D. Blake, A. Bardach, and C. Farquhar, "Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology," *Cochrane Database of Systematic Reviews*, doi:10.1002/14651858.cd002118.pub3
- [4] K. S. Richter, M. Schuff, M. Murtinger, and P. Vanderzwalmen, "Pregnancy and birth outcomes following fresh or vitrified embryo transfer according to blastocyst morphology and expansion stage, and culturing strategy for delayed development," *Human Reproduction*, vol. 31, no. 8, pp. 1685-1695, 2016.
- [5] A. M. Waters, J. H. Dean, and E. A. Sullivan, *Assisted reproduction technology in Australia and New Zealand 2003*, AIHW Cat. No. PER 31 Sydney Assisted Reproduction. 9th Edition, AIHW National Perinatal Statistics Unit, 2006.
- [6] X. Lu, S. Liu, X. Dong, *et al.*, "Research progress of two-step sequential embryo transfer strategy in vitro fertilization-embryo transfer cycles," *Chin J Reprod Contraception*, vol. 38, no. 4, pp. 333-336, 2018.
- [7] F. Guerif, R. Bidault, O. Gasnier, *et al.*, "Efficacy of blastocyst transfer after implantation failure," *Reprod Biomed Online*, vol. 9, no. 6, pp. 630-636, 2004, doi: 10.1016/S1472-6483(10)61773-7.
- [8] J. Zhang, C. Wang, H. Zhang, and Y. Zhou, "Sequential cleavage and blastocyst embryo transfer and IVF outcomes: a systematic review," *Reprod Biol Endocrinol*, vol. 19, p. 142, 2021, doi: 10.1186/s12958-021-00824-y.

- [9] M. Imterat, A. Agarwal, S. C. Esteves, J. Meyer, and A. Harlev, "Impact of Body Mass Index on female fertility and ART outcomes," *Panminerva Medica*, vol. 61, no. 1, 2019, doi: 10.23736/s0031-0808.18.03490-0.
- [10] M. Feichtinger, C. Gobl, A. Weghofer, *et al.*, "Reproductive outcome in European and Middle Eastern/North African patients," *Reproductive BioMedicine Online*, vol. 33, no. 6, pp. 684-689, 2016, doi:10.1016/j.rbmo.2016.09.003.
- [11] S. Santos-Ribeiro, N. P. Polyzos., T. N. L. Vuong, *et al.*, "The effect of an immediate frozen embryo transfer following a freeze-all protocol: a retrospective analysis from two centres," *Human Reproduction*, vol. 31, no. 11, pp. 2541-2548, 2019, doi:10.1093/humrep/dew194.
- [12] Q. T. Nguyen, "Evaluated the results of intracytoplasmic sperm injection at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology from January 1, 2007 to December 31, 2008," Hanoi Medical University, 2010.
- [13] X. H. Nguyen, "The factors affected clinical pregnancy rate and the rate of implantation in assisted reproduction," *Medical Research Journal*, vol. 69, no. 4, p.224-231,2010.
- [14] T. M. K. Nguyen, "Evaluating the effectiveness of frozen embryo transfer for IVF patients at the National Hospital of Obstetrics and Gynecology in the period 2012 – 2014," Doctor of Medicine thesis, Ha Noi Medical University, pp. 56-124, 2017.
- [15] J. X. Wang, M. Davies, and R. J. Norman, "Body mass and probability of pregnancy during assisted reproduction treatment: retrospective study," *BmJ*, vol. 321, pp. 1320-1321, 2000.
- [16] A. Dokras, L. Baredziak, J. Blaine, C. Syrop, B. J. Vanvoorhis, and A. Sparks, "Obstetric outcomes after in vitro fertilization in obese and morbidly obese women," *Obstet Gynecol*, vol. 108, pp. 61-69, 2006.
- [17] A. Templeton, J. K. Morris, and W. Parslow, "Factors that affect outcome of in-vitro fertilisation treatment," *Lancet*, vol. 348, pp. 1402–1406, 1996.
- [18] X. Y. Sun, Y. Z. Lan, S. Liu, X. P. Long, X. G. Mao, and L. Liu, "Relationship Between Anti-Müllerian Hormone and In Vitro Fertilization-Embryo Transfer in Clinical Pregnancy," *Frontiers in Endocrinology*, vol. 11, 2020, doi: 10.3389/fendo.2020.595448.
- [19] P. Ciepiela, A. J. Dulęba, A. Kario, K. Chelstowski, D. Branecka-Woźniak, and R. Kurzawa, "Oocyte matched follicular fluid anti-Müllerian hormone is an excellent predictor of live birth after fresh single embryo transfer," *Human Reproduction*, vol. 34, no. 11, pp. 2244-2253, 2019.
- [20] S. Kaleli, G. Yanikkaya-Demirel, C. T. Erel, L. M. Senturk, A. Topcuoglu, and T. Irez, "High rate of aneuploidy in luteinized granulosa cells obtained from follicular fluid in women who underwent controlled ovarian hyperstimulation," *Fertil Steril*, vol. 84, pp. 802-804, 2005.
- [21] E. Labarta, E. Bosch, and A. Pellicer, "Impact of ovarian stimulation with gonadotrophins on embryo aneuploidy," *Hum Reprod Update*, vol. 20, p. 964, 2014.
- [23] P. Drakopoulos, C. Blockeel, D. Stoop, M. Camus, de M. Vos., H. Tournaye, and N. P. Polyzos, "Conventional ovarian stimulation and single embryo transfer for IVF/ICSI. How many oocytes do we need to maximize cumulative live birth rates after utilization of all fresh and frozen embryos?" *Human Reproduction*, dev316, 2016, doi:10.1093/humrep/dev316.
- [24] R. G. Steward, L. Lan., A. A. Shah, J. S. Yeh, T. M. Price, J. M. Goldfarb, and S. J. Muasher, "Oocyte number as a predictor for ovarian hyperstimulation syndrome and live birth: an analysis of 256,381 in vitro fertilization cycles," *Fertil Steril*, vol. 101, pp. 967-973, 2014.
- [25] R. Briggs, G. Kovacs, V. MacLachlan, C. Motteram, and H. W. G. Baker, "Can you ever collect too many oocytes?" *Human Reproduction*, vol. 30, no. 1, pp. 81-87, 2014, doi:10.1093/humrep/deu272.
- [26] H. S. Hipp, A. J. Gaskins, Z. P. Nagy, S. M. Capelouto, D. B. Shapiro, and J. B. Spencer, "Effect of oocyte donor stimulation on recipient outcomes: data from a US national donor oocyte bank," *Human Reproduction*, 2020, doi:10.1093/humrep/deaa003.
- [27] T. D. U. Ha, N. Q. Nguyen, D. T. Pham, G. B. Huynh, and M. T. Ho, "Comparison of cumulative pregnancy progression between day 3 and day 5 embryo transfers in IVF patients," *Journal of obstetrics and gynecology*, vol. 15, no. 1, pp. 69-73, 2017, doi: 10.46755/vjog.2017.1.314.
- [28] L. Yang, S. Cai, S. Zhang, X. Kong, Y. Gu, C. Lu, and G. Lin, "Single embryo transfer by Day 3 time-lapse selection versus Day 5 conventional morphological selection: a randomized, open-label, non-inferiority trial," *Human Reproduction*, vol. 33, no. 5, pp. 869-876, 2018, doi:10.1093/humrep/dey047.