

BƯỚC ĐẦU ĐÁNH GIÁ HIỆU QUẢ CHUYỂN PHÔI ĐÔNG LẠNH NGÀY 4Nguyễn Thị Hạnh^{1,✉}, Nguyễn Mạnh Hà^{1,2}¹Trường Đại học Y Hà Nội²Bệnh viện Đại học Y Hà Nội

Hiện nay, thực tế trong thực hành lâm sàng có sử dụng phôi ngày 4 để chuyển. Tuy nhiên, chuyển phôi ngày 4 lại chưa thực sự phổ biến và dữ liệu về chuyển phôi ngày 4 còn hạn chế. Nghiên cứu nhằm bước đầu đánh giá hiệu quả chuyển phôi ngày 4. Đây là nghiên cứu mô tả hồi cứu ở 149 chu kì chuyển phôi đông lạnh ngày 4 tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ Mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội từ tháng 1/2022 đến tháng 6/2023. Nghiên cứu đánh giá tỷ lệ có thai và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chuyển phôi đông lạnh ngày 4 gồm chất lượng phôi chuyển, số lượng phôi chuyển và tuổi phôi khi đông. Nghiên cứu của chúng tôi thực hiện trên nhóm bệnh nhân có độ tuổi trung bình là $30,21 \pm 2,92$ (tuổi). Các chu kì chọc trứng có số lượng noãn trung bình là $14,15 \pm 7,04$, đa số là noãn trưởng thành trung bình là $10,88 \pm 5,89$ (noãn), tỷ lệ thụ tinh cao đạt $85,43 \pm 14,44$ (%). Chất lượng phôi tốt, đa số là chuyển phôi độ 1, độ 2 chiếm trên 90%. Kết quả cho thấy tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 4 trong nghiên cứu của chúng tôi là 57,7%. Chuyển ít nhất 1 phôi tốt cho tỷ lệ có thai cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chu kì không có phôi tốt (63,4% và 16,7%, $p < 0,0001$). Số lượng phôi chuyển và tuổi phôi khi đông cho kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có thai. Tuy nhiên, cần các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mối liên hệ giữa số lượng phôi chuyển và tuổi phôi khi đông với kết quả của chuyển phôi ngày 4. Chuyển phôi ngày 4 cho thấy có nhiều ưu điểm có thể là một trong những lựa chọn tốt để chuyển phôi.

Từ khóa: Chuyển phôi đông lạnh ngày 4, IVF.**I. ĐẶT VẤN ĐỀ**

Hiện nay, ở Việt Nam cũng như trên thế giới phổ biến nhất là chuyển phôi ngày 3, ngày 5 và đã đạt được những thành quả nhất định. Trong đó, chuyển phôi ngày 5 được cho là có nhiều ưu điểm khi giúp lựa chọn được những phôi có chất lượng tốt, khả năng sống cao, giúp tăng tỷ lệ làm tổ, tỷ lệ có thai và giảm tỷ lệ đa thai.¹⁻³ Tuy nhiên, bệnh nhân phải chấp nhận số lượng phôi ít, cũng như tốn thêm chi phí cho việc nuôi phôi lên ngày 5.

Chuyển phôi ngày 4 là hướng đi tiềm năng nhằm hướng tới mục tiêu tăng tỷ lệ có thai, giảm nguy cơ đa thai, giảm chi phí cho bệnh

nhân, linh hoạt ngày chuyển phôi. Biểu hiện gen của phôi kích hoạt vào ngày thứ 4 và không kích hoạt trước ngày thứ 3. Sau khi kích hoạt bộ gen phôi, hệ thống apoptosis và các điểm kiểm tra của chu kì tế bào có thể được kích hoạt và có thể làm giảm khả năng khảm từ phôi ngày 4 lên giai đoạn phôi nang.⁴ Do đó, phôi có tiềm năng phát triển cao hơn có thể được lựa chọn. Kết quả là chuyển phôi ngày 4 mang lại giá trị lựa chọn phôi tốt lớn hơn chuyển phôi ngày 3. Phôi cũng di chuyển vào gần buồng tử cung hơn vào ngày thứ 4 sau thụ tinh.⁵ Những điều này cho thấy chuyển phôi ngày 4 tự nhiên hơn so với ngày 3. Cùng với đó, tỷ lệ có thai là tương đương giữa chuyển đơn phôi ngày 4 với chuyển đơn phôi ngày 5.⁶ Hơn nữa, chuyển phôi ngày 4 giúp phôi tiếp xúc với môi trường trong tử cung tối đa và trong ống nghiệm tối thiểu. Điều này giúp

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Hạnh

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: nguyenthihanh19121997@gmail.com

Ngày nhận: 11/08/2023

Ngày được chấp nhận: 17/09/2023

giảm sự nhạy cảm đối với sự gián đoạn của cơ chế điều hòa biểu hiện gen. Đây có thể là nguyên nhân đem đến tỉ lệ mang thai đủ tháng ở bệnh nhân chuyển phôi tốt ngày 4 cao hơn so với chuyển phôi tốt ngày 5.⁷ Thực tế trong thực hành lâm sàng ở nước ta hiện nay, có sử dụng phôi ngày 4 để chuyển trong các chu kỳ thụ tinh trong ống nghiệm. Tuy nhiên, chuyển phôi ngày 4 lại chưa thực sự phổ biến, có rất ít dữ liệu nghiên cứu về chuyển phôi ngày 4 ở Việt Nam cũng như trên thế giới. Vì vậy, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này nhằm đánh giá tỷ lệ có thai và một số yếu tố ảnh hưởng đến kết quả chuyển phôi đông ngày 4.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Các bệnh nhân làm thụ tinh trong ống nghiệm có sử dụng kỹ thuật tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (Intra-Cytoplasmic Sperm Injection - ICSI) tại Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép - Bệnh viện Đại học Y Hà Nội, có chuyển phôi đông lạnh ngày 4 từ tháng 1/2022 đến tháng 6/2023.

- Độ tuổi: từ 35 tuổi trở xuống.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Bệnh nhân xin phôi, xin trứng.

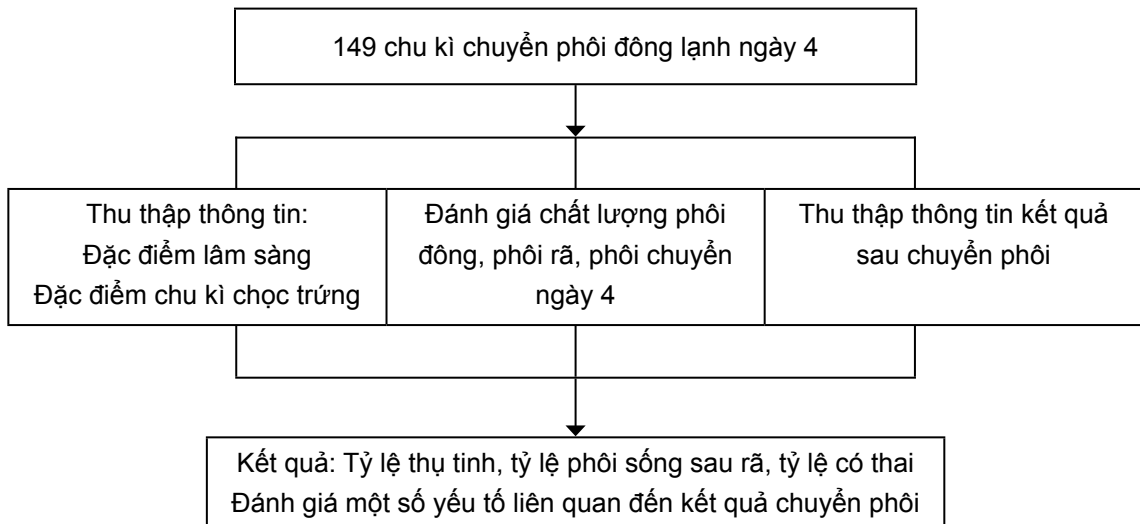
- Bệnh nhân có bất thường tử cung như u xơ tử cung, polyp buồng tử cung, dính buồng tử cung, ứ dịch vòi tử cung.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả.

Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 1. Mô hình nghiên cứu

Quy trình nghiên cứu*** Kích thích buồng trứng, chọc hút noãn**

Các bệnh nhân được kích thích buồng trứng theo phác đồ Antagonist. Chọc hút noãn sau 34 - 36 giờ tiêm hCG (Human Chorionic Gonadotropin). Ủ noãn chọc hút được trong môi trường G-IVF khoảng 2,5 tiếng sau đó tách noãn bằng môi trường Hyase. Thực hiện kỹ thuật IVF/ ICSI trên những noãn MII đủ điều kiện. Kiểm tra thụ tinh sau ICSI 16 - 20 giờ.

*** Nuôi cấy phôi và đông phôi**

Những noãn thụ tinh được tiếp tục nuôi cấy ở đĩa nuôi sử dụng môi trường nuôi cấy liên tục trong tủ nuôi ba khí.

Phôi được trữ đông vào ngày 2 hoặc ngày 3. Đông phôi bằng phương pháp thủy tinh hóa sử dụng môi trường thủy tinh hóa VS (Vitrification Solution) và môi trường cân bằng ES (Equilibration Solution). Đánh giá chất lượng phôi đông ngày 2, ngày 3 theo đồng thuận Alpha.⁸ Phôi độ 1 có kích thước phôi bào phù hợp với giai đoạn phát triển; < 10% phân mảnh bào tương và không có phôi bào đa nhân. Phôi độ 2 có phần lớn tế bào phù hợp với giai đoạn phát triển, có 10 - 25% phân mảnh bào tương và không có phôi bào đa nhân. Phôi độ 3 có kích thước phôi bào không phù hợp với giai đoạn phát triển hoặc có > 25% phân mảnh bào tương hoặc có phôi bào đa nhân.

*** Chuẩn bị niêm mạc**

Chuẩn bị niêm mạc tử cung bằng sử dụng thuốc nội tiết ngoại sinh. Dùng estrogen dạng uống từ ngày 2 chu kỳ kinh liều từ 4 đến 8 mg/ ngày chia 2 đến 4 lần. Sử dụng estrogen ngoại sinh tối thiểu 12 ngày tùy từng bệnh nhân. Khi siêu âm thấy niêm mạc phù hợp thì quyết định chuyển phôi trữ đông. Sử dụng progesterone đường âm đạo liều thay đổi 400- 800 mg/ ngày, sử dụng 2 ngày trước rã phôi đối với phôi trữ đông ngày 2 và 3 ngày trước rã phôi đối với phôi trữ đông ngày 3.

*** Rã phôi và đánh giá phôi sau rã**

Rã phôi trước chuyển phôi 2 ngày đối với phôi đông ngày 2 và rã phôi trước chuyển phôi 1 ngày đối với phôi đông ngày 3. Rã đông phôi bằng phương pháp rã đông thủy tinh hóa. Phôi sống sau rã đông khi có từ 50% số phôi bào còn nguyên vẹn trở lên, khả năng phân chia tiếp tục của phôi sau 24 giờ nuôi cấy.

*** Nuôi phôi sau rã**

Phôi sau rã được nuôi 2 ngày đối với phôi trữ đông ngày 2 và nuôi 1 ngày đối với phôi trữ đông ngày 3. Phôi được nuôi cấy ở đĩa nuôi sử dụng môi trường nuôi cấy liên tục có phủ dầu trong tủ nuôi ba khí.

Đánh giá chất lượng phôi sau nuôi phôi.

Đánh giá chất lượng phôi ngày 4

Một phôi ngày 4 tối ưu (92 ± 2 giờ sau thụ tinh) là phôi đã được nén chặt hầu như tất cả thể tích phôi và đã đi vào lần phân bào thứ tư.

Bảng 1. Bảng đánh giá chất lượng phôi ngày 4 theo tổ chức Alpha (2011)⁸

Thang điểm	Đánh giá	Mô tả
I	Tốt	Đã bước vào lần phân bào thứ 4 Hiện tượng nén đã diễn ra ở toàn bộ thể tích phôi
II	Trung bình	Đã bước vào lần phân cắt thứ 4 Hiện tượng nén đã diễn ra ở phần lớn phôi
III	Xấu	Hiện tượng nén xảy ra ít hơn $\frac{1}{2}$ thể tích phôi với sự hiện diện của 2 hoặc 3 phôi còn rõ màng tế bào



Hình 1. Chất lượng phôi ngày 4⁹

(A) Phôi ngày 4 chất lượng tốt: Tất cả các phôi bào đã nén lại, ranh giới giữa các phôi bào không còn rõ ràng. (B) Phôi ngày 4 chất lượng trung bình: Ranh giới giữa các phôi bào đa phần không rõ, một phần nhỏ phôi bào chưa nén chặt. (C) Phôi ngày 4 chất lượng xấu với một số tế bào và các mảnh vỡ không nén chặt

Biến số và chỉ số nghiên cứu

*** Các biến số về đặc điểm lâm sàng của nhóm đối tượng nghiên cứu**

- Tuổi vợ: Tính theo năm dương lịch từ năm sinh đến thời điểm chuyển phôi.

- Thời gian vô sinh: Tính theo năm là số năm mà hai cặp vợ chồng sống chung thường xuyên, không áp dụng biện pháp tránh thai nào mà không có con.

- Nguyên nhân vô sinh: Nguyên nhân chính gây nên tình trạng vô sinh gồm:

- + Vô sinh do vợ.
- + Vô sinh do chồng.
- + Vô sinh do cả 2 vợ chồng.
- + Vô sinh chưa rõ nguyên nhân.

- Loại vô sinh: Nguyên phát, thứ phát.

*** Các biến số, chỉ số về đặc điểm chu kỳ chọc trứng**

- Tổng số noãn: là tổng số noãn thu được sau khi tách khối phức hợp noãn và các tế bào hạt (Cumulus oocytes complex - COC).

- Số lượng noãn MII (Metaphase II): là số noãn trưởng thành, quan sát thấy một thể cực ở khoảng quanh noãn.

- Số lượng noãn non: là tổng số noãn GV (Germinal vesicle) và MI (Metaphase I).

- Số lượng noãn thoái hóa.

- Tỷ lệ thụ tinh:

$$\text{Tỷ lệ thụ tinh} = \frac{\text{Số lượng noãn thụ tinh}}{\text{Số lượng noãn ICSI}} \times 100\%$$

*** Các biến số, chỉ số về đặc điểm chuyển phôi ngày 4**

- Số phôi chuyển: là số phôi được chuyển vào buồng tử cung trong một lần chuyển phôi.

- Chất lượng phôi: Chất lượng phôi được đánh giá theo đồng thuận Alpha.⁸

- Tỷ lệ phôi sống sau rã:

$$\text{Tỷ lệ phôi sống sau rã} = \frac{\text{Số phôi sống sau rã}}{\text{Số phôi rã}} \times 100\%$$

Phôi sống sau rã đồng khi có từ 50% số phôi bào còn nguyên vẹn trở lên, khả năng phân chia tiếp tục của phôi sau 24 giờ nuôi cấy.

- Tỷ lệ có thai:

$$\text{Tỷ lệ có thai} = \frac{\text{Số ca chuyển phôi có thai}}{\text{Tổng số ca chuyển phôi}} \times 100\%$$

- Thời gian nuôi phôi sau rã: trong nghiên cứu này chúng tôi có nuôi 1 ngày và 2 ngày.

Xử lý số liệu

- Sử dụng phần mềm SPSS 20.0 để thu thập và xử lý số liệu.

- Các biến định tính được mô tả dưới dạng tần số, tỷ lệ phần trăm. Các biến định lượng được mô tả dưới dạng trung bình và độ lệch chuẩn.

- Các test thống kê y học được sử dụng:

Kiểm định Chi-square Test (nếu giá trị mong đợi ≥ 5) hoặc kiểm định Fisher's Exact (nếu giá trị mong đợi < 5) để so sánh các tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi $p < 0,05$.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu hồi cứu, không can thiệp tới người bệnh, các số liệu được thu thập từ hồ sơ bệnh án. Các thông tin và số liệu thu thập từ

hồ sơ bệnh án được sự đồng ý của Giám đốc Trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội.

Tất cả thông tin cá nhân và số liệu thu thập được sẽ được giữ bí mật và hoàn toàn sử dụng với mục đích nghiên cứu khoa học.

Đề cương nghiên cứu đã được thông qua bởi Hội đồng khoa học của trường Đại học Y Hà Nội

III. KẾT QUẢ**1. Đặc điểm của nhóm nghiên cứu**

Nghiên cứu của chúng tôi thu thập được 149 chu kì chuyển phôi ngày 4 tại trung tâm Hỗ trợ sinh sản và Công nghệ Mô ghép, Bệnh viện Đại học Y Hà Nội. Đặc điểm của nhóm bệnh nhân chuyển phôi được mô tả trong bảng 2.

Bảng 2. Đặc điểm lâm sàng của nhóm bệnh nhân nghiên cứu

Đặc điểm	$X \pm SD/ n$	Min-max/ %
Tuổi (Năm)	30,21 \pm 2,92	22 - 35
Thời gian vô sinh (Năm)	3,25 \pm 2,32	1 - 10
Loại vô sinh		
Nguyên phát	106	71,1
Thứ phát	43	28,9
Nguyên nhân vô sinh		
Do vợ	55	36,9
Do chồng	37	24,8
Do cả hai	18	12,1
Chưa rõ nguyên nhân	39	26,2

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nghiên cứu trên nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Tuổi trung bình của nhóm đối tượng trong nghiên cứu là 30,21 \pm 2,92 (năm). Thời gian vô sinh trung bình là 3,25 \pm 2,32 (năm). Có 106 đối tượng chiếm

71,1% là vô sinh nguyên phát; 43 đối tượng chiếm 28,9% là vô sinh thứ phát. Chiếm tỷ lệ cao nhất trong nhóm nguyên nhân vô sinh là vô sinh do vợ 36,9%. Vô sinh do cả 2 vợ chồng chiếm tỷ lệ thấp nhất 12,1%.

Bảng 3. Đặc điểm của chu kì chọc trứng

Đặc điểm	X ± SD/ n	Min-max/ %
Tổng số noãn	14,15 ± 7,04	2 - 34
Noãn MII	10,88 ± 5,89	1 - 26
Noãn non	1,80 ± 2,01	0 - 10
Noãn thoái hóa	1,46 ± 1,89	0 - 9
Tỷ lệ thụ tinh	85,43 ± 14,44	35,71 - 100

Tổng số noãn thu được trong chu kì chọc trứng trung bình là 14,15 ± 7,04 (noãn). Số noãn MII ít nhất là 1 noãn, cao nhất là 26 noãn, trung bình là 10,88 ± 5,89 (noãn). Số noãn non

và noãn thoái hóa trung bình là 1,80 ± 2,01 noãn non và 1,46 ± 1,89 noãn thoái hóa. Tỷ lệ thụ tinh trung bình là 85,43 ± 14,44 (%).

Bảng 4. Đặc điểm phôi chuyển D4

Đặc điểm	X ± SD/ n	Min-max/ %
Số phôi chuyển	2,03 ± 0,34	1 - 3
Chất lượng phôi đông		
Phôi đông ngày 3		
Độ 1	119	39,27
Độ 2	166	54,78
Độ 3	18	5,95
Phôi đông ngày 2		
Độ 1	4	50
Độ 2	4	50
Độ 3	0	0
Tỷ lệ phôi sống sau rã	100	
Chất lượng phôi chuyển		
Phôi đông ngày 3		
Độ 1	220	72,61
Độ 2	62	20,46
Độ 3	21	6,93

Đặc điểm	X ± SD/ n	Min-max/ %
Phôi đông ngày 2		
Độ 1	4	50
Độ 2	4	50
Độ 3	0	0
Có thai	86	57,7

Trong nghiên cứu của chúng tôi, số lượng phôi chuyển trung bình là $2,03 \pm 0,34$ (phôi), ít nhất là 1 phôi, nhiều nhất là 3 phôi. Về chất lượng phôi đông: Đối với phôi đông ngày 3 có 166 phôi, chiếm 54,78% là phôi độ 2; có 119 phôi, chiếm 39,27% là phôi độ 1; còn lại 18 phôi là phôi độ 3 chiếm 5,95%. Đối với phôi đông ngày 2 có 4 phôi đông độ 1 chiếm 50%, có 4 phôi đông độ 2 chiếm 50%, không có phôi đông độ 3. Tỷ lệ phôi sống sau rã đạt 100%. Về chất lượng phôi chuyển: Đối với phôi đông

ngày 3 đa số là phôi chuyển độ 1 với 220 phôi chiếm 72,61%; có 62 phôi chiếm 20,46% là phôi chuyển độ 2 và có 21 phôi chiếm 6,93% là phôi chuyển độ 3. Đối với phôi đông ngày 2 có số phôi chuyển độ 1 là 4 chiếm 50%, số phôi chuyển độ 2 là 4 chiếm 50%, không có phôi chuyển độ 3. Có 86 trường hợp có thai trong 149 đối tượng nghiên cứu đạt 57,7%.

2. Ảnh hưởng của số lượng và chất lượng phôi chuyển đến tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 4

Bảng 5. Ảnh hưởng của số lượng và chất lượng phôi chuyển đến tỷ lệ có thai

	Có thai	p
Ít nhất 1 phôi tốt		
Có	83 (63,4%)	< 0,0001 ^{a/*}
Không	3 (16,7%)	
Số lượng phôi chuyển		
1 phôi	4 (66,7%)	≈ 1 ^b 0,335 ^b
2 phôi	78 (59,1%)	
3 phôi	4 (36,4%)	
Tuổi phôi khi đông		
Phôi đông ngày 3	85 (58,6%)	0,311 ^b
Phôi đông ngày 2	1 (25%)	

^aChi square test; ^bFisher exact test; * $p < 0,05$

Trong nhóm chuyển phôi có ít nhất 1 phôi tốt, số trường hợp có thai là 83 chiếm 63,4%;

trong nhóm chuyển phôi không có phôi tốt, số trường hợp có thai là 3 chiếm 16,7%. Tỷ lệ có

thai khi chuyển có ít nhất 1 phôi tốt cao hơn khi chuyển không có phôi tốt, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với độ tin cậy 99% ($p < 0,0001$). Có 4 trường hợp có thai trong nhóm chuyển 1 phôi ngày 4, chiếm 66,7%; có 78 trường hợp chiếm 59,1% là có thai trong nhóm chuyển 2 phôi và có 4 trường hợp chiếm 36,4% là có thai trong nhóm chuyển 3 phôi. Tỷ lệ có thai giữa 3 nhóm chuyển 1 phôi, chuyển 2 phôi và chuyển 3 phôi là không có sự khác biệt ($p = 1$; $p = 0,335$). Có 85 trường hợp có thai chiếm 58,6% trong nhóm nuôi phôi sau rã 1 ngày; có 1 trường hợp có thai trong nhóm nuôi phôi sau rã 2 ngày chiếm 25%. Tỷ lệ có thai giữa nhóm nuôi phôi sau rã 1 ngày và 2 ngày là không có sự khác biệt ($p = 0,311$).

IV. BÀN LUẬN

Nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của chúng tôi có độ tuổi trung bình là $30,21 \pm 2,92$ (tuổi). Các chu kỳ chọc trứng có số lượng noãn trung bình là $14,15 \pm 7,04$, đa số là noãn trưởng thành trung bình là $10,88 \pm 5,89$ (noãn), tỷ lệ thụ tinh cao đạt $85,43 \pm 14,44$ (%). Chất lượng phôi tốt, đa số là chuyển phôi độ 1, độ 2 chiếm trên 90%.

Nghiên cứu của Ryh-Sheng Li và cộng sự năm 2018 so sánh tỷ lệ thành công của chuyển phôi ngày 4 và ngày 5 thực hiện trên 427 chu kỳ trong đó có 107 chu kỳ chuyển phôi ngày 4 và 320 chu kỳ chuyển phôi ngày 5 cho tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 4 là 36,3%.⁷ Một nghiên cứu hồi cứu khác năm 2013 của Sun-Hee Lee và cộng sự trên 747 chu kỳ chuyển phôi trong đó có 440 chu kỳ chuyển phôi ngày 4 và 307 chu kỳ chuyển phôi ngày 5 cho tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 4 là 40,7%.¹⁰ Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 4 là 57,7% cao hơn các nghiên cứu của Ryh-Sheng Li và cộng sự (2018) là 36,3% hay của Sun-Hee Lee và cộng sự (2013) là 40,7%. Điều này có thể do chúng tôi nghiên cứu trên

nhóm đối tượng trẻ tuổi hơn, trong khi nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu của Ryh-Sheng Li có độ tuổi trung bình là $34,46 \pm 3,31$ và nghiên cứu của Sun-Hee Lee có độ tuổi trung bình là $33,9 \pm 3,7$. Báo cáo về việc chuyển phôi đông lạnh ngày 4 của Tao và cộng sự năm 2001 cũng đã ghi nhận tỷ lệ có thai, mang thai lâm sàng cao trong các chu kỳ chuyển phôi ngày 4 và chuyển phôi ngày 4 cho tỷ lệ có thai cao hơn so với chuyển phôi ngày 3.¹¹

Nhiều nghiên cứu đã cho thấy ưu điểm của chuyển phôi ngày 5 là cải thiện tính đồng bộ tuổi phôi - cửa sổ làm tổ và giúp lựa chọn được phôi tốt để chuyển do có ít bất thường nhiễm sắc thể.^{12,13} Đây có thể cũng là ưu điểm của chuyển phôi ngày 4. Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy khi chuyển ít nhất 1 phôi tốt cho tỷ lệ có thai cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chu kỳ không có phôi tốt (63,4% và 16,7%, $p < 0,0001$). Tỷ lệ này tương tự với tỷ lệ có thai khi chuyển phôi tốt ngày 5 theo nghiên cứu của Ryh-Sheng Li và cộng sự (41,1%).⁷ Điều này có thể do biểu hiện gen của phôi bắt đầu vào ngày thứ 4. Sau khi kích hoạt bộ gen phôi, hệ thống apoptosis và các điểm kiểm tra của chu kỳ tế bào được kích hoạt giúp loại bỏ các phôi bất thường nặng và làm giảm khả năng khảm từ phôi ngày 4 lên giai đoạn phôi nang.⁴ Như vậy, chuyển phôi ngày 4 cũng có hiệu quả lựa chọn được phôi tốt giống chuyển phôi ngày 5.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi nhận thấy, số lượng phôi chuyển 1 phôi, 2 phôi hay 3 phôi cho kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có thai (66,7%, 59,1% và 36,4%; $p \approx 1$ và $p = 0,335$). Điều này có thể hướng đến rằng chỉ cần có ít nhất một phôi tốt thì có thể giảm số lượng phôi chuyển mà vẫn đảm bảo tỷ lệ có thai. Từ đó, chúng ta có thể cân nhắc việc chuyển đơn phôi chất lượng tốt ngày 4 vừa đảm bảo tỷ lệ có thai tốt lại giảm được nguy cơ đa thai do chuyển nhiều phôi.

Chúng tôi cũng nhận thấy trong nghiên cứu này, phôi đông ngày 2 hay phôi đông ngày 3 cũng cho tỷ lệ có thai là khác biệt không có ý nghĩa thống kê (58,6% và 25%; $p = 0,311$). Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số là phôi đông ngày 3 nuôi lên ngày 4 để chuyển nên đa số thời gian nuôi phôi là 1 ngày. Thời gian nuôi phôi ngắn có thể là ưu điểm của chuyển phôi ngày 4 so với chuyển phôi ngày 5 do chuyển phôi ngày 5 tiềm ẩn nguy cơ hủy bỏ chu kỳ vì phôi ngừng phát triển và giảm chất lượng trong quá trình nuôi phôi ảnh hưởng đến tỷ lệ có thai.

Tuy nhiên, sự khác biệt có thể do thực hiện trên cỡ mẫu nhỏ, cần các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mối liên quan giữa số lượng phôi chuyển và tuổi phôi khi đông đến kết quả chuyển phôi ngày 4.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu mô tả hồi cứu ở 149 chu kỳ chuyển phôi đông lạnh ngày 4 ở nhóm bệnh nhân trẻ tuổi. Kết quả cho thấy tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 4 trong nghiên cứu của chúng tôi là 57,7%. Chuyển ít nhất 1 phôi tốt cho tỷ lệ có thai cao hơn có ý nghĩa thống kê so với chu kỳ không có phôi tốt (63,4% và 16,7%, $p < 0,0001$). Số lượng phôi chuyển và tuổi phôi khi đông cho kết quả khác biệt không có ý nghĩa thống kê về tỷ lệ có thai. Tuy nhiên, cần các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn để làm rõ mối liên hệ giữa số lượng phôi chuyển và tuổi phôi khi đông với kết quả của chuyển phôi ngày 4.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Blake DA, Farquhar CM, Johnson N, Proctor M. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted conception. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Oct 17.

2. Fong CY, Bongso A, Ng SC, Anandakumar C, Trounson A, Ratnam S. Ongoing normal

pregnancy after transfer of zona-free blastocysts: implications for embryo transfer in the human. *Hum Reprod*. 1997 Mar.

3. Mark Perloe. Fewer risks, new hope: The reality of blastocyst transfer. copyright IVF. Com, Alanta, GA, USA. 2007.

4. Vassena R, Boué S, González-Roca E, Aran B, Auer H, Veiga A, Izpisua Belmonte JC. Waves of early transcriptional activation and pluripotency program initiation during human preimplantation development. *Development*. 2011 Sep.

5. Raul Artal- Mittelmark. Stages of Development of the Fetus. *MSD MANUAL Consumer Version*. 2022 Sep.

6. Kang SM, Lee SW, Jeong HJ, Yoon SH, Koh MW, Lim JH, Lee SG. Clinical outcomes of elective single morula embryo transfer versus elective single blastocyst embryo transfer in IVF-ET. *J Assist Reprod Genet*. 2012 May.

7. Li RS, Hwu YM, Lee RK, Li SH, Lin MH. Day 4 good morula embryo transfer provided compatible live birth rate with day 5 blastocyst embryo in fresh IVF/ET cycles. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2018 Feb.

8. Alpha Scientists in Reproductive Medicine and ESHRE Special Interest Group of Embryology, 2011. The Istanbul consensus workshop on embryo assessment: proceedings of an expert meeting. *Hum. Reprod*. 26, 1270-1283

9. Fernando J. Prados, Sophie Debrock, Josephine G. Lemmen, Inge Angerholm. The cleavage stage embryo, eds. Atlas of human embryology: from Oocytes to Preimplantation Embryos. *Eshre*. 2012.

10. Lee SH, Lee HS, Lim CK, Park YS, Yang KM, Park DW. Comparison of the clinical outcomes of day 4 and 5 embryo transfer cycles. *Clin Exp Reprod Med*. 2013 Sep.

11. Tao J, Tamis R, Fink K, Williams B, Nelson-White T, Craig R. The neglected morula/compact stage embryo transfer. *Hum Reprod.* 2001.

12. Jones GM, Trounson AO, Gardner DK, Kausche A, Lolatgis N, Wood C. Evolution of a culture protocol for successful blastocyst

development and pregnancy. *Hum Reprod.* 1998.

13. Milki AA, Hinckley MD, Fisch JD, Dasig D, Behr B. Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations. *Fertil Steril.* 2000.

Summary

EFFECTIVENESS OF DAY 4 FROZEN EMBRYO TRANSFER

Currently, day 4 embryos are used for IVF transfer. However, it is not common and the effectiveness of the transfer is limited. This study aimed to initially evaluate the effectiveness of day 4 embryo transfer. This is a retrospective descriptive study of 149 cycles of day 4 frozen embryo transfer at the Center for IVF and Tissue Engineering, Hanoi Medical University Hospital from January 2022 to June 2023. The study evaluated the pregnancy outcome and affecting factors, including the quality of the transferred embryos, the number of transferred embryos, and the age of embryos at the freezing time. The mean age of patients was 30.21 ± 2.92 years old. The mean number of oocytes was 14.15 ± 7.04 , mature oocytes mean was 10.88 ± 5.89 . Fertilization rate was high at 85.43 ± 14.44 (%). Embryo quality was good, most were type 1 and type 2 embryos, accounting for over 90%. The results of our study showed that the pregnancy rate at day 4 embryo transfer was 57.7%. Transfer of at least 1 good embryo resulted in a statistically significant higher pregnancy rate compared to cycles without good embryos (63.4% and 16.67%, $p < 0.0001$). The number of transferred embryos and the age of embryos showed no statistically significant difference in pregnancy rate. However, further studies with larger sample sizes are needed to clarify the relationship between the number of embryos transferred and embryo age at freezing time with the outcome of day 4 embryo transfer. Our initial data suggested that day 4 embryo transfer could be applied widely for embryo transfer.

Keywords: Frozen embryo transfer on day 4, IVF.