

# NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ NUÔI CẤY PHÔI NANG TRONG THỤ TINH ỔNG NGHIỆM

Lê Minh Tâm, Nguyễn Thị Thái Thanh, Cao Ngọc Thành

Trung tâm Nội tiết sinh sản và vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế

## Tóm tắt

**Mục tiêu:** Đánh giá hiệu quả nuôi cấy phôi nang so với chuyển phôi giai đoạn phân chia trong thụ tinh ống nghiệm.

**Phương pháp:** Sử dụng phương pháp phân tích mô tả có theo dõi 120 chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế (HUECREI) từ tháng 2/2014 đến 02/2015 với 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang và 95 chu kỳ nuôi cấy – chuyển phôi giai đoạn phân cắt. Tiêu chuẩn chọn mẫu nghiên cứu là chu kỳ có ít nhất 3 phôi loại 1 vào ngày 3 và đồng ý nuôi cấy phôi ngày 5. Chuyển phôi nang tiến hành vào ngày 5.

**Kết quả:** Số trứng thu được, số trứng thụ tinh, số phôi vào ngày 3 và số phôi tốt ngày 3 trung bình của các chu kỳ nuôi cấy phôi nang lần lượt là  $12,6 \pm 4,5$ ;  $7,6 \pm 3,5$ ;  $7,7 \pm 3,4$  và  $5,0 \pm 1,8$ ; cao hơn so với các chu kỳ chỉ nuôi cấy ngày 3 lần lượt là  $8,9 \pm 4,8$ ;  $5,4 \pm 2,7$ ;  $4,1 \pm 2,1$  và  $2,6 \pm 1,5$  (với  $p < 0,05$ ). Số phôi nang tạo thành trung bình đạt  $2,6 \pm 1,5$ . Tỷ lệ phát triển thành phôi nang và phôi nang tốt là 51,2% và 31,3%. Nghiên cứu cho kết quả có thai sinh hóa, thai lâm sàng của nhóm nuôi cấy phôi nang tương ứng là 52% và 44% cao hơn so với nhóm nuôi cấy ngày 3 (lần lượt là 32,2% và 25,4%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

**Kết luận:** Tỷ lệ nuôi cấy thành phôi nang và phôi nang tốt từ ít nhất 3 phôi tốt ngày 3 bất kể độ tuổi người phụ nữ là đáng khích lệ với tỷ lệ thai sinh hóa và thai lâm sàng tốt hơn so với chuyển phôi giai đoạn phân cắt, tỷ lệ đa thai thấp nhờ số phôi chuyển giảm. Cần có nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá ý nghĩa thống kê chính xác hơn.

## Abstract

### EFFECT OF BLASTOCYST CULTURE IN HUMAN IN VITRO FERTILIZATION

**Objective:** To compare the effect of blastocyst culture to that of cleavage-embryo culture and transfer in human in vitro fertilization (IVF).

**Methods:** We used the follow-up cross-sectional descriptive study to analyse 120 IVF cycles at Hue Center for Reproductive endocrinology and Infertility of Hue College of Medicine and Pharmacy Hospital (HUECREI) from February 2014 to February 2015, including 25 blastocyst culture cycles and 95 cleavage-embryo culture and transfer cycles. Patient selection criteria was having at least 3 good quality embryos on day 3 and being in agreement with having embryos cultured on day 5. Blastocyst transfer was performed on day 5.

**Results:** The average number of retrieved oocytes, fertilized oocytes, day 3 embryos and day 3 good quality embryos in the blastocyst culture cycles ( $12,6 \pm 4,5$ ,  $7,6 \pm 3,5$ ,  $7,7 \pm 3,4$  and  $5,0 \pm 1,8$ , respectively) were higher than on day 3 culture cycles ( $8,9 \pm 4,8$ ,  $5,4 \pm 2,7$ ,  $4,1 \pm 2,1$  and  $2,6 \pm 1,5$ , respectively) ( $p < 0,05$ ). The number of blastocyst was  $2,6 \pm 1,5$ . The blastocyst formation and good blastocyst formation rates were 51,2% and 31,3%. The study showed that the biochemical and clinical pregnancy rates of the blastocyst culture group (52%, 44%, respectively) were not statistically higher than those of the day 3 culture group (32,2% and 25,4%).

**Conclusion:** The blastocyst formation and good blastocyst formation rates from at least 3 good embryos on day 3 despite age of women were encouraged because biochemical and clinical pregnancy rates were better than those in cleavage-embryo transfer. Multiple pregnancy rate was few due to decreasing the number of embryos in transfer. We recommended that it would have a further study with larger sample size in order to evaluate statistically significant correctly.

## 1. Đặt vấn đề

Năm 1978, nền y học sinh sản trên thế giới đã đánh dấu bước phát triển mới với sự kiện em bé đầu tiên ra đời bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm

(In vitro fertilization – IVF). Đến nay, phương pháp này đã không ngừng được hoàn thiện và phát triển nhằm nâng cao tỷ lệ thành công cho các chu kỳ điều trị về cả phương diện lâm sàng và labo. Không giống phôi

của các loài linh trưởng khác, phôi người ở giai đoạn phân chia (ngày 2 hoặc 3) vẫn có thể thích nghi được trong buồng tử cung cho đến ngày làm tổ (Sill và cs, 2010). Vào những năm 1990, việc chuyển phôi ngày 2 hoặc 3 vào buồng tử cung mặc dù không phù hợp với sinh lý nhưng đã được sử dụng trong labo như kỹ thuật thường quy. Để tăng tỉ lệ có thai trong các chu kỳ điều trị hỗ trợ sinh sản, người ta tăng số phôi chuyển vào buồng tử cung. Theo đó, tỷ lệ đa thai sẽ tăng theo số lượng phôi chuyển làm tăng nguy cơ sản khoa như sẩy thai, đẻ non, tăng tỷ lệ mắc bệnh, tỷ lệ tử vong do biến chứng và di chứng của đẻ non. Chính vì vậy, xu hướng chung trong lĩnh vực hỗ trợ sinh sản hiện nay theo Hiệp hội Y học Sinh sản Hoa Kỳ (2013) cần áp dụng tiêu chuẩn giảm số phôi chuyển vào tử cung, hướng đến chuyển 1 phôi và áp dụng các kỹ thuật hỗ trợ khác giúp tăng tỷ lệ thành công.

Một trong các giải pháp vừa duy trì được tỷ lệ có thai cao vừa giảm tỷ lệ đa thai là chọn lọc và chuyển phôi đơn. Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng chuyển phôi nang đơn là kỹ thuật có thể tăng tỷ lệ có thai và giảm đa thai (Kang và cs, 2011). Hiện nay, kéo dài nuôi cấy phôi in vitro đến ngày 5 và chuyển phôi nang đang được xem là yếu tố quan trọng trong kỹ thuật hỗ trợ sinh sản nâng cao, cho phép chọn lọc phôi tốt và phù hợp nhất cho chuyển phôi. Trong thời gian qua, Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế (HUECREI) cũng đã triển khai nuôi cấy phôi nang và nghiên cứu này được thực hiện nhằm đánh giá hiệu quả nuôi cấy và chuyển phôi nang cũng như một số yếu tố liên quan đến kết quả nuôi cấy.

## 2. Đối tượng và phương pháp nghiên cứu

**Đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu được thực hiện trên 120 chu kỳ điều trị thụ tinh trong ống nghiệm tại Trung tâm Nội tiết sinh sản và Vô sinh, Bệnh viện Đại học Y Dược Huế (HUECREI), trong đó gồm 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang (phôi ngày 5) và 95 chu kỳ nuôi cấy - chuyển phôi ngày 3 trong thời gian từ tháng 02/2014 đến 02/2015.

Tiêu chuẩn chọn vào nhóm nghiên cứu nuôi cấy đến phôi nang là có ít nhất 3 phôi tốt (G1) vào ngày 3 nuôi cấy và bệnh nhân đồng ý.

Thiết kế nghiên cứu mô tả cắt ngang có theo dõi.

### Các bước tiến hành

Bệnh nhân vô sinh đến điều trị thụ tinh trong ống nghiệm được chọc hút trứng sau khi kích thích buồng trứng (KTBT) theo phác đồ GnRH antagonist. Phức hợp trứng-tế bào hạt thu được sẽ được nuôi cấy trong G-IVF plus (Vitrolife, Thụy Điển), sau đó xử lý với

Hyase 10X (Vitrolife, Thụy Điển). Tinh trùng được xử lý với Sil Select (Fertipro, Bỉ) và Flushing (Fertipro, Bỉ). Quy trình tiêm tinh trùng vào bào tương trứng (intra cytoplasmic sperm injection – ICSI) được thực hiện như quy trình thường quy chuẩn. Trứng sau đó được nuôi cấy đơn trong G1 plus (Vitrolife, Thụy Điển) ở tủ nuôi cấy Galaxy 170S 37°C, 8% O<sub>2</sub>, 5% CO<sub>2</sub>.

Đánh giá phôi ngày 3 theo tiêu chuẩn của Scott (2003) vào 66-68 giờ sau ICSI: (1) Phôi tốt (G1): phôi 6-8 tế bào, <10% mảnh vỡ, kích thước đồng đều, phôi bào đối xứng; (2) Phôi khá (G2): phôi 6-8 tế bào, 10-20% mảnh vỡ, kích thước đồng đều hoặc không, phôi bào đối xứng hoặc không; (3) Phôi xấu (G3): số lượng phôi bào không phải 6-8, >20% mảnh vỡ, kích thước không đều, phôi bào không đối xứng.

Các trường hợp đủ điều kiện nuôi cấy phôi nang sẽ chọn các phôi loại I để chuyển sang môi trường G2 plus (Vitrolife, Thụy Điển) và nuôi cấy trong tủ cấy Galaxy 170R 37°C, 5% O<sub>2</sub>, 5.5% CO<sub>2</sub>. Vào ngày 5 (114-116 giờ sau ICSI), tiến hành kiểm tra và đánh giá phôi nang theo tiêu chuẩn cải tiến của Gardner và Schoolcraft (1999):

(I) Sự tạo nang (blastocoel formation) và độ nở rộng của phôi (expansion):

(1) Khoảng phôi nang < 1/2 thể tích phôi (phôi nang giai đoạn sớm – early blastocyst).

(2) Khoảng phôi nang > 1/2 thể tích phôi (phôi nang – blastocyst).

(3) Khoảng phôi nang chiếm đầy thể tích của phôi (phôi nang hoàn toàn – full blastocyst).

(4) Khoảng phôi nang lớn hơn ở phôi nang giai đoạn sớm và màng trong suốt mỏng dần (phôi nang nở rộng – expanded blastocyst).

(5) Lá nuôi phôi thoát bắt đầu thoát ra khỏi màng trong suốt (phôi đang thoát màng – hatching blastocyst).

(6) Lá nuôi phôi thoát hoàn toàn ra khỏi màng trong suốt (phôi thoát màng – hatched blastocyst).

(II) Khối tế bào bên trong (inner cell mass – ICM) được đánh giá như sau:

(A) Nén chặt và nhiều tế bào

(B) Gom thành từng nhóm lỏng lẻo và có ít tế bào

(C) Rất ít tế bào

(D) Không có tế bào hay đang thoái hóa.

(III) Nhóm các tế bào lá nuôi (trophectoderm cells – TC) có thể được chia thành 4 dạng

(A) Nhiều tế bào kết thành một lớp biểu bì dính chặt

(B) Ít tế bào và kết thành một lớp lỏng lẻo

(C) Rất ít tế bào

(D) Không có tế bào hay đang thoái hóa

Phôi nang được đánh giá là tốt khi đạt 3AA trở lên. Chuyển phôi được thực hiện vào ngày 5. Số phôi nang chuyển được quyết định dựa vào độ tuổi vợ và chất lượng phôi nang. Khi người phụ nữ < 35 tuổi, chuyển tối đa 1 phôi nang tốt, từ 35 tuổi trở lên tối đa 2 phôi nang tốt. Trong mọi trường hợp tổng số phôi chuyển không quá 3.

Kết quả chu kỳ điều trị dựa vào xét nghiệm beta-hCG và thai lâm sàng. Thử thai thực hiện vào 14 ngày sau khi chọc hút trứng, beta-hCG >25 mIU/ml được xem là dương tính. Tỷ lệ thai lâm sàng (clinical pregnancy rate) được tính bằng tỷ lệ phần trăm các trường hợp có thai lâm sàng trên tổng số các trường hợp chuyển phôi. Thai lâm sàng được ghi nhận khi xác định được hình ảnh túi thai và đo được tim thai vào khoảng 3 tuần sau khi có xét nghiệm beta-hCG dương tính. Tỷ lệ đa thai bằng tỷ lệ phần trăm các trường hợp đa thai trên tổng số trường hợp có thai lâm sàng.

Xử lý số liệu: Sử dụng phần mềm SPSS 18.0 với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị p < 0,05.

### 3. Kết quả

Trong thời gian nghiên cứu, chúng tôi tiến hành 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang ngày 5 (nhóm 1) với

**Bảng 1.** Đặc điểm đối tượng nghiên cứu

	Nhóm 1 (n=25)	Nhóm 2 (n=95)	p
Tuổi trung bình người vợ	35,7 ± 4,2	35,9 ± 5,3	p > 0,05
Thời gian vô sinh (năm)	6,0 ± 3,4	5,5 ± 3,2	p > 0,05
Loại vô sinh:			
- Nguyên phát	56,5%	63%	p > 0,05
- Thứ phát	43,5%	37%	
Số lần thực hiện IVF/ICSI			
- Lần 1	76%	85,3%	p > 0,05
- Lần ≥ 2	24%	14,7%	
Nguyên nhân vô sinh:			
- Do yếu tố chồng	36%	52,6%	p > 0,05
- Suy buồng trứng sớm	4%	7,4%	
- Buồng trứng đa nang	16%	13,7%	
- Do vòi tử cung	24%	14,7%	
- U xơ tử cung	8%	10,5%	
- Không rõ nguyên nhân	12%	1,1%	
Số ngày KTBT trung bình	9,0 ± 3,0	8,7 ± 1,3	

**Bảng 2.** Kết quả nuôi cấy phôi

	Nhóm 1 (n=25)	Nhóm 2 (n=95)	p
Số trứng thu được	12,6 ± 4,5	8,9 ± 4,8	p < 0,05
Số trứng trưởng thành	9,7 ± 4,7	7,2 ± 3,7	p < 0,05
Số trứng thụ tinh	7,6 ± 3,5	5,4 ± 2,7	p < 0,05
Số phôi ngày 3	7,7 ± 3,4	4,1 ± 2,1	p < 0,05
Số phôi tốt ngày 3	5,0 ± 1,8	2,6 ± 1,5	p < 0,05
Số phôi nang ngày 5	2,6 ± 1,5		
Tỷ lệ phát triển thành phôi nang (64/125)	51,2%		
Tỷ lệ phôi nang tốt (20/64)	31,3%		
Số phôi chuyển trung bình	1,8 ± 0,6	2,6 ± 0,5	p > 0,05

toàn bộ 25 chu kỳ có chuyển phôi. Trong số 95 chu kỳ nuôi cấy ngày 3 (nhóm 2) có 59 chu kỳ chuyển phôi được chuyển phôi tươi.

**Bảng 3.** Kết quả có thai của các chu kỳ chuyển phôi

	Nhóm 1 (n=25)	Nhóm 2 (n=95)	p
Beta-hCG (+)	13 (52%)	19 (32,2%)	p > 0,05
Thai lâm sàng	11 (44%)	15 (25,4%)	p > 0,05
Đa thai	2 (18,2%)	3 (20,0%)	p > 0,05

### 4. Bàn luận

Để đảm bảo tỷ lệ thành công và giảm nguy cơ đa thai trong chu kỳ hỗ trợ sinh sản, việc nuôi cấy và chọn lọc phôi có khả năng làm tổ cao nhất trở thành một yếu tố quan trọng. Nâng cao chất lượng phôi chuyển nhờ việc nuôi cấy dài ngày đến giai đoạn phôi nang là một xu hướng tất yếu của lĩnh vực hỗ trợ sinh sản. Phương pháp này dựa trên cơ sở chỉ có những phôi có chất lượng tốt về mặt di truyền và khả năng phát triển tốt mới có thể tiến triển đến giai đoạn phôi nang vào ngày 5 sau khi thụ tinh. Nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang giúp nâng cao được tỉ lệ làm tổ lên đến 60-70%. Thời điểm phôi nang được chuyển vào tử cung ở ngày 5 là hoàn toàn phù hợp với sinh lý phát triển và tăng khả năng làm tổ vào niêm mạc tử cung.

Trong tổng số 120 chu kỳ được nghiên cứu, có 25 chu kỳ được tiến hành nuôi cấy đến phôi nang, còn lại 95 chu kỳ thực hiện nuôi - chuyển phôi ngày 3. Đặc điểm bệnh nhân của 2 nhóm thể hiện ở bảng 1, không có sự khác biệt đáng kể giữa 2 nhóm ở độ tuổi người vợ. Trong nghiên cứu, độ tuổi của bệnh nhân khá cao (trung bình trên 35 tuổi). Theo Langley và cs (2014), sự tạo thành phôi nang giảm khi độ tuổi bệnh nhân cao, tương tự như báo cáo của Coskun và cs (2000) tỷ lệ có thai của nhóm có độ tuổi trên 35 thấp hơn so với các nhóm có độ tuổi thấp hơn. Đây là một yếu tố bất lợi cho việc thụ tinh trong ống nghiệm nói chung và sự tạo thành phôi nang nói riêng. Ngoài độ tuổi, số lần thất bại trong các chu kỳ điều trị trước đó, đáp ứng của buồng trứng, số lượng và chất lượng phôi là các yếu tố quan trọng để tiên lượng bệnh. Bệnh được tiên lượng tốt cho tỷ lệ có thai khi chuyển phôi ngày 5 cao hơn chuyển phôi ở giai đoạn phân chia (Glujovsky và cs, 2012).

Nhóm nuôi cấy phôi nang (nhóm 1) có số phôi ngày 3 cao hơn nhóm nuôi cấy phôi ngày 3 (nhóm 2), lần lượt là 7,7 ± 3,4 và 4,1 ± 2,1. Số phôi tốt ngày 3 của nhóm 1 đạt 5,0 ± 1,8, trong khi nhóm 2 chỉ đạt 2,6 ± 1,5. Chang và cs (2010) cho rằng chỉ định của bác

sỹ trong việc chuyển phôi ngày 3 hoặc ngày 5 có thể một phần dựa vào số trứng thu được, tức là ở những trường hợp có số trứng thu được cao thì khả năng có phôi nang cao hơn. Tỷ lệ phôi ngày 3 phát triển thành phôi nang của chúng tôi đạt 51,2%, cao hơn so với báo cáo của Coskun và cs (2000) là 28%, của Nicholas và cs (2007) là 24,7%. Theo Langley và cs (2014), tỷ lệ tạo thành phôi nang từ phôi ngày 3 tăng dần từ năm 1998-2013. Theo tác giả, vào năm 2013, tỷ lệ này đạt 62% cao hơn nghiên cứu của chúng tôi.

Vào ngày 5, chúng tôi thu được 31,3% phôi nang tốt (>3AA), tương đương với kết quả nghiên cứu của Landuyt và cs (2005) là 31,3%. Các phôi nang tốt này được lựa chọn để chuyển phôi ngày 5. Trong 25 chu kỳ nuôi cấy phôi nang, chúng tôi đều thu được ít nhất 1 phôi nang/chu kỳ. Mỗi chu kỳ chuyển phôi nang có số phôi trung bình dưới 2. Kết quả này đáng khích lệ bởi vì có các nghiên cứu đã phải hủy chu kỳ chuyển phôi vì không có phôi chất lượng thích hợp để chuyển vào ngày 5 (Chang và cs, 2010). Việc thiếu hụt các chỉ thị tiên đoán sự phát triển của phôi nang làm tăng nguy cơ không có phôi chuyển mặc dù ở ngày 2 hoặc ngày 3 phôi vẫn phát triển bình thường. Tanaka và cộng sự (2013) đã nghiên cứu các yếu tố quan sát thấy ở ngày 3 liên quan đến khả năng tạo phôi nang bao gồm: số phôi bào, tỷ lệ mảnh vỡ và kích thước các phôi bào. Theo đó, phôi ngày 3 ở giai đoạn 8 tế bào, tỷ lệ mảnh vỡ 0% và phân chia đồng đều là phôi có khả năng phát triển thành phôi nang loại tốt cao nhất.

Nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận tỷ lệ có thaisinh hóa và thai lâm sàng của chu kỳ chuyển phôi nang khá cao (52% và 44%) so với chuyển phôi ngày 3 (32,2% và 25,4%). Tỷ lệ thai lâm sàng chúng tôi cao hơn nghiên cứu của Coskun (2000) 39%, tương đương với kết quả của Bungum (2003) là 52,5% hay báo cáo của Kang (2011) 51,2%. Freeman và cs (2000) báo cáo kết quả ở những bệnh nhân trên 39 tuổi có hơn 10 trứng cho tỷ lệ có thai sau khi chuyển phôi nang tốt hơn chuyển phôi ngày 3 (lần lượt là 66,7% và 10,5%,  $p < 0,05$ ). Nhóm tác giả cho rằng bệnh nhân có độ tuổi cao (trên 39) phải có đáp ứng buồng trứng tốt mới thích hợp chuyển phôi ngày 5. Trong nghiên cứu của chúng tôi, mặc dù độ tuổi người vợ trung bình trên 35 nhưng có số trứng thu được cao  $12,6 \pm 4,5$  nên cho tỷ lệ có thai khả quan.

Tỷ lệ đa thai của 2 nhóm trong nghiên cứu này gần tương đương nhau (lần lượt là 18,2% và 20%) mặc dù số phôi chuyển trung bình cao hơn trong nhóm chuyển phôi giai đoạn phân cắt. Kết quả này xấp xỉ nghiên cứu của Zakova và cs (2000) với tỷ lệ đa thai

sau chuyển phôi nang và chuyển phôi ngày 3 lần lượt là 5/29 (17,3%) và 11/56 (19,6%). Một số nghiên cứu quan sát thấy tỷ lệ song thai của chuyển phôi nang là cao (53%) bất kể chuyển chỉ 2 phôi (Gardner và cs, 1998). Do đó, cần thiết phải áp dụng chuyển 1 phôi nang đơn có chất lượng tốt để giảm đa thai trong khi vẫn duy trì tỷ lệ có thai cao. Chọn lọc phôi nang để chuyển có thể dựa thêm vào các đặc tính hình thái khác như kích thước khối ICM, tốc độ phân cắt và độ dày màng zona (Zakova và cs, 2000). Như vậy, nuôi cấy phôi nang đã giúp chúng tôi tăng khả năng lựa chọn được các phôi tốt từ ngày 3, có khả năng phát triển thành phôi nang tốt để chuyển phôi. Hơn nữa, chuyển phôi ngày 5 phù hợp với sinh lý hơn, thời gian chuyển phôi tương đương với thời điểm làm tổ tự nhiên của phôi.

Mặc dù các kết quả có thai của nhóm 1 cao hơn nhóm 2 nhưng sự sai khác này không có ý nghĩa thống kê do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu khác đã chứng minh rằng tỷ lệ có thai của nhóm nuôi cấy ngày 3 thấp hơn so với nhóm nuôi cấy phôi nang (Kang, 2011). Ngoài ra, nghiên cứu của Magli (2000) còn chỉ ra có 51% các phôi ngày 3 tốt nhất bị lệch bội, cao hơn 35% so với phôi nang. Các phôi bị khiếm khuyết di truyền khó có thể phát triển thành phôi nang, do đó việc chuyển phôi nang giúp chọn lọc phôi có chất lượng tốt hơn. Chuyển phôi ngày 2 hoặc 3 vào buồng tử cung cũng có thể gây ra stress chuyển hóa khi phôi ở trong môi trường dinh dưỡng khác nhau của tử cung, làm ảnh hưởng đến sự phát triển của phôi (Gardner và cs, 1998). Nuôi cấy và chuyển phôi nang chính vì thế đã và đang trở thành xu thế được các Trung tâm hỗ trợ sinh sản trên thế giới áp dụng.

## 5. Kết luận

Nghiên cứu hiệu quả nuôi cấy phôi nang trong thụ tinh ống nghiệm ghi nhận tỷ lệ tạo thành phôi nang từ ít nhất 3 phôi tốt ngày 3 là 51,2% và số phôi nang loại tốt chiếm 31,3%. Số phôi nang tạo thành trung bình đạt  $2,6 \pm 1,5$ . Nghiên cứu cho kết quả có thai sinh hóa, thai lâm sàng của nhóm nuôi cấy phôi nang tương ứng là 52% và 44% cao hơn so với nhóm nuôi cấy ngày 3 (lần lượt là 32,2% và 25,4%). Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê có thể do số liệu nghiên cứu còn ít. Trong thời gian tới, chúng tôi tiếp tục triển khai kỹ thuật nuôi cấy phôi nang cho những đối tượng phù hợp nhằm sáng tỏ hơn vai trò của kỹ thuật này trong việc nâng cao tỷ lệ có thai và hướng tới mục tiêu chọn một phôi tốt nhất để chuyển.

**Tài liệu tham khảo**

1. Bungum M, Bungum L., Humaidan P., Yding Andersen C. Day 3 versus day 5 embryo transfer: a prospective randomized study. *Reproductive Biomedicine Online*. 2003. 7(1):98-104
2. Chang W., Briton-Jones C., Buehler N., Danzer H., Surrey M., Hill D.L. Day 3 versus day 5 embryo transfer in women of advanced maternal age. *Fertility and Sterility*. 2010. 93(5):7-9
3. Coskun S., Hollanders J., Al-Hassan S., Al-Sufyan H., Al-Mayman H., Jaroudi K. Day 5 versus day 3 embryo transfer: a controlled randomized trial. *Human Reproduction*. 2000. 15(9):1947-1952.
4. Freeman M.R., Howard K.G., Hinds M.S., Whitworth C.M., Weitzman G.A., Hill G.A. Embryo transfer: a retrospective comparison of day-5 blastocyst transfer versus day-3 embryo transfer. *Fertility and Sterility*. 2000. 74(3):237-238.
5. Gardner DK, Schoolcraft WB, Wagley L., Schlenker T., Stevens J., Hesla J. A prospective randomized trial of blastocyst culture and transfer in in vitro fertilization. *Human Reproduction*. 1998. 13(12):3432-40.
6. Gardner DK., Schoolcraft WB. In vitro culture of human blastocyst. In Jansen R., Mortimer D (eds). *Toward Reproductive certainty: Fertility and Genetics Beyond 1999*. London: Parthenon Publishing 1991. 378-388
7. Glujovsky D., Blake D., Farquhar C., Bardach A. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012. CD002118.
8. Kang SM., Lee SW., Jeong HK., Yoon SH., Lim JH., Lee SG. Comparison of elective single cleavage-embryo transfer to elective single blastocyst-embryo transfer in human IVF-ET. *The Korean Society for Reproductive Medicine*. 2011. 38(1):53-60.
9. Landuyt VL., De Vos A., Joris H., Verheyen G., Devroey P., Van Steirteghem A. Blastocyst formation in in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection cycles: influence of the fertilization procedure. *Fertility and Sterility*. 2005. 83(5):1397-403.
10. Langley M., Doody K., Doody K. Blastocyst formation: 16 year review of IVF and ICSI cycles. *Fertility and Sterility*. 2014. 102(3):625.
11. Magli MC., Jones GM., Gras L., Gianaroli L., Korman I., Trounson AO. Chromosome mosaicism in day 3 aneuploid embryos that develop to morphologically normal blastocysts in vitro. *Human Reproduction*. 2000. 15:1781-6.
12. Nicolas H. Zech, Bernard L. Francoise P., Sabin V., Herbert Z., Pierre V. Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. *Fertility and Sterility*. 2007. 88(1): 244-246.
13. Sill E.S., Palermo G.D. Human blastocyst culture in IVF: current laboratory applications in reproductive medicine practice. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2010. 51(3):441-445.
14. Tanaka M., Suzuki H., Sakakibara K., Tanigiwa S. Good-quality blastocyst formation rate expected from embryo on the day 3. *Fertility and Sterility*. 2013. 100(3):373.
15. The Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology. Blastocyst culture and transfer in clinical-assisted reproduction: a committee opinion. *Fertility and Sterility*. 2013. 99(3): 667-672.
16. Záková J., Ventruba P., Crha J., Petrenko M., Stastná J. Does transfer of embryos at the blastocyst stage increase the risk of multiple pregnancy? *Scripta Medica (Brno)*. 2000. 73(3): 195-200.