

TỔNG QUAN VỀ NUÔI CÂY PHÔI NANG ĐẾN NGÀY 7

CNSH. Nguyễn Thị Minh Anh, ThS. Phan Thị Kim Anh

IVFMD, Bệnh viện Mỹ Đức

GIỚI THIỆU

Trong nuôi cấy phôi in vitro, phôi được nuôi cấy đến giai đoạn phôi phân chia (phôi ngày 2, ngày 3) hoặc nuôi cấy đến giai đoạn phôi nang (phôi ngày 5, ngày 6). Việc nuôi cấy phôi dài ngày cần những yêu cầu đặc biệt về năng lực quản lý cũng như kiểm soát chất lượng của mỗi lab thụ tinh trong ống nghiệm. Nuôi cấy phôi dài ngày chỉ nên thực hiện ở một số đối tượng bệnh nhân như: bệnh nhân có chỉ định sinh thiết phôi, bệnh nhân có nhiều phôi ở giai đoạn phân chia, bệnh nhân có tiền sử thất bại nhiều lần với phôi ngày 3, chuyển đơn phôi có chọn lọc... Theo đồng thuận Istanbul 2013, phôi phân chia ngày 3 được đánh giá vào thời điểm 68 ± 1 giờ, phôi nang ngày 5 được đánh giá vào 116 ± 1 giờ và phôi ngày 6 được đánh giá vào thời điểm 140 ± 1 giờ sau khi tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. Trong thực hành lâm sàng, phôi sẽ bị loại bỏ nếu không tạo được khoang phôi khi nuôi cấy đến ngày 6. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho thấy phôi nang nuôi cấy đến ngày 7 vẫn có giá trị sử dụng. Đã có nhiều báo cáo về các trường hợp trẻ sinh sống khỏe mạnh sau khi chuyển phôi ngày 7 (Hiraoka và cs, 2009; Richter và cs, 2016; Su và cs, 2016). Bên cạnh đó, vẫn có nhiều nghiên cứu cho rằng việc nuôi cấy phôi dài ngày làm gia tăng những bất thường di truyền và giảm khả năng làm tổ (Källén và cs, 2010).

Cho đến hiện tại, cơ chế về sự phát triển chậm của phôi vẫn chưa được hiểu rõ. Do đó,

nuôi cấy phôi dài ngày cần được nghiên cứu nhiều hơn nhằm tăng hiệu quả điều trị cho nhóm bệnh nhân có ít hoặc không có phôi vào ngày 5 hoặc ngày 6. Trong bài viết này, chúng tôi cung cấp cái nhìn tổng quát về vấn đề nuôi cấy phôi ngày 7 và một số bằng chứng trong thực hành lâm sàng gần đây.

GIẢI THUYẾT VỀ SỰ PHÁT TRIỂN CHẬM CỦA PHÔI

Phôi chậm phát triển có thể do lần phân chia đầu tiên bị chậm hoặc xuất hiện sự bất thường trong những lần phân chia tiếp theo khiến phôi phát triển gián đoạn. Một số dạng phân chia bất thường của phôi ở giai đoạn sớm như phân chia ngược, phân chia trực tiếp, phân chia nhanh... Trong quá trình phát triển, phôi có khả năng tự sửa chữa những sai hỏng bằng cách loại bỏ những phôi bào bất thường. Sự tự sửa chữa này của phôi là một trong những cơ chế của chọn lọc tự nhiên. Khi đó, sự phát triển của những phôi được xem là “không thường quy” gây hậu quả làm chậm sự phát triển của phôi đến giai đoạn phôi nang. Bên cạnh đó, trước khi hình thành phôi nang, phôi sẽ trải qua giai đoạn nén hay còn gọi là phôi dâu vào khoảng ngày thứ 4 sau thời điểm tiêm tinh trùng vào bào tương noãn. Tuy nhiên, ở một số trường hợp phôi chậm phát triển, thời gian khi phôi bước vào giai đoạn phôi dâu có thể rơi vào ngày thứ 5 hoặc thứ 6. Sự thay đổi này có thể do phôi phải trải qua một loạt quá trình phức tạp từ kích hoạt bộ gen, khử

methy hóa mRNA của gen mẹ để chuyển đổi thành bộ gen phôi, biệt hóa thành hai dòng tế bào: lá nuôi phôi (Trophectoderm – TE) và khối tế bào nội mô (Inner Cell Mass – ICM). Các yếu tố từ môi trường nuôi cấy cũng sẽ có tác động đến động học của phôi từ đó ảnh hưởng đến sự hình thành phôi nang. Trong nghiên cứu của Shoukir và cộng sự năm 1998, tác giả đánh giá sự hình thành phôi nang khi nuôi cấy trong môi trường Whittingham's T6 thiếu acid amin, kết quả cho thấy tỷ lệ phôi hữu dụng khác nhau giữa các ngày nuôi cấy. Đặc biệt tỷ lệ phôi nang ngày 6 lại cao hơn hẳn so với ngày 5 với số liệu lần lượt là 9% ở ngày 5, 57% ngày 6, 3% cho ngày 7 và 4% ngày 8. Bên cạnh đó, một số tác giả cho rằng giảm thể tích môi trường nuôi cấy và nồng độ oxy sẽ làm tăng tỷ lệ hình thành phôi nang. Cho đến hiện nay, ảnh hưởng của môi trường nuôi cấy đến sự chậm phát triển của phôi vẫn chưa rõ ràng và cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá (Hammond và cs, 2018).

ĐẶC ĐIỂM DI TRUYỀN PHÔI NANG NUÔI CẤY ĐẾN NGÀY 7

Phần lớn phôi phát triển đến giai đoạn phôi nang vào ngày thứ 5 của quá trình nuôi cấy, một số phôi sẽ phát triển chậm hơn, quá trình nuôi cấy có thể kéo dài tới ngày thứ 6 hoặc thứ 7. Tuy nhiên, vấn đề nuôi cấy phôi nang kéo dài đến ngày 7 hầu như không được khuyến khích do tỷ lệ phôi hữu dụng ngày 7 rất thấp. Trong nghiên cứu của Kovalevsky và cộng sự năm 2013 cho thấy tỷ lệ phôi nang hữu dụng ngày 5 là 65%, ngày 6 là 30% và ngày 7 là 5%. Một loạt nghiên cứu từ năm 2008 đến 2017 cũng cho thấy tỷ lệ phôi hữu dụng ngày 7 dao động trong khoảng 2 – 8%. Việc đánh giá chất lượng phôi nang ngày 7 hiện chưa có đồng thuận chung, một số tác giả yêu cầu về mặt hình thái lớp TE và ICM phải tối thiểu BB thì mới đủ điều kiện trữ đông. Trong khi đó, một số tác giả khác ưu tiên hơn về mức độ nở rộng khoang phôi. Sự khác biệt trong cách phân loại sẽ ảnh hưởng đến tần xuất phôi nang hữu dụng ngày 7 (Hammond và cs, 2018). Nhìn

chung, phôi nang ngày 7 chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ trong quá trình nuôi cấy và hầu như chưa được thống nhất chung về tiêu chuẩn đánh giá chất lượng phôi.

Chẩn đoán di truyền tiền làm tổ (Preimplantation Genetic Testing – PGT) là một công cụ để đánh giá tiềm năng làm tổ của phôi. Theo một báo cáo tổng hợp của Hammond và cộng sự, trung bình chỉ khoảng 5% phôi nang ngày 7 đủ điều kiện sinh thiết và tỷ lệ phôi nguyên bội ngày 7 dao động khoảng 34%. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu đã công bố cũng cho thấy tỷ lệ nguyên bội của phôi ngày 7 khoảng 25 – 49 % (Kovalevsky và cs, 2013; Minasi và cs, 2016; Whitney và cs, 2016). Nghiên cứu mới gần đây của Whitney và cộng sự thực hiện so sánh tỷ lệ phôi nguyên bội giữa 3 nhóm phôi ngày 5, ngày 6 và ngày 7 cũng cho kết quả tỷ lệ nguyên bội của nhóm phôi ngày 7 là 35,9% (Whitney và cs, 2019). Ở một số nghiên cứu của các tác giả khác cho thấy tỷ lệ nguyên bội của phôi ngày 6 và ngày 7 là tương đương nhau (Minasi và cs, 2016; Whitney và cs, 2016). Mặc dù phôi nang ngày 5 có thể có tỷ lệ nguyên bội cao nhất khi phân chia theo độ tuổi, tuy nhiên, mối liên hệ giữa tốc độ phát triển phôi và tỷ lệ phôi dị bội vẫn chưa rõ ràng. Sự phát triển chậm của phôi ngày 7 không chỉ do phôi mang bộ nhiễm sắc thể dị bội mà có thể do một yếu tố khác trong quá trình phát triển của phôi (Hammond và cs, 2018). Trong quá trình điều trị, phôi ngày 5 và ngày 6 vẫn phải được ưu tiên sử dụng hơn so với phôi ngày 7. Trường hợp bệnh nhân không có phôi ngày 5 và ngày 6, có thể cân nhắc sử dụng phôi ngày 7 nếu đó là phôi nguyên bội (Su và cs, 2016).

CẬP NHẬT KẾT QUẢ LÂM SÀNG KHI CHUYỂN PHÔI NANG NGÀY 7

Nhiều nghiên cứu cho thấy phôi ngày 7 có khả năng làm tổ và phát triển thành em bé khỏe mạnh. Tỷ lệ làm tổ dao động trong khoảng 17 đến 56%, tỷ lệ thai lâm sàng khoảng 20 đến 56% và tỷ lệ trẻ sinh sống khoảng 11 đến 42% sau khi chuyển phôi nang ngày 7. Trong nghiên cứu

của Utsunomiya và cộng sự năm 2004 tỷ lệ có thai là 9,7%. Đến năm 2006, tỷ lệ có thai sau khi chuyển phôi trữ ngày 7 là 14,6% trong nghiên cứu của Richter và cộng sự. Tuy nhiên, một số nghiên cứu gần đây cho kết quả tỷ lệ mang thai sau khi chuyển phôi trữ ngày 7 tăng cao đáng kể. Theo Hiraoka và cộng sự 2009, tỷ lệ mang thai của 11 chu kỳ chuyển phôi trữ ngày 7 là 54,5% gần tương đương so với ngày 5 và ngày 6. Kovalevsky và cộng sự năm 2013 cũng báo cáo tỷ lệ có thai sau khi thực hiện 30 chu kỳ chuyển phôi trữ ngày 7 là 36,7% (Hammond và cs, 2018). Công bố mới nhất gần đây của Tong Du và cộng sự vào năm 2018, tỷ lệ có thai của 234 chu kỳ chuyển phôi trữ ngày 7 là 33%. Có một số lý do được đưa ra để giải thích cho vấn đề trên. Thứ nhất, kỹ thuật hỗ trợ phôi thoát màng được sử dụng rộng rãi trong các nghiên cứu gần đây. Thứ hai, kỹ thuật thủy tinh hóa đã phát triển và thay thế kỹ thuật đông lạnh chậm giúp tỷ lệ sống sau rã của phôi tăng lên đáng kể, từ đó làm tăng tỷ lệ làm tổ của phôi. Về sức khỏe của em bé sinh sau khi chuyển phôi, mới chỉ có một nghiên cứu của Tong Du và cộng sự thực hiện so sánh cân nặng, tỷ lệ dị tật bẩm sinh và tử vong sơ sinh giữa phôi ngày 5, ngày 6, ngày 7. Kết quả cho thấy không có sự khác biệt giữa ba nhóm về các yếu tố đã nêu trên (Du và cs, 2018). Từ những số liệu trên có thể thấy mặc dù khả năng phát triển của phôi ngày 7 thấp hơn ngày 5 và ngày 6, nhưng bệnh nhân vẫn có cơ hội có em bé khỏe mạnh nếu chuyển những phôi này.

Nhiều nghiên cứu khác gần đây cho thấy tỷ lệ làm tổ của phôi ngày 7 thấp hơn so với phôi ngày 5 và ngày 6 (Kovalevsky và cs, 2013; Minasi và cs, 2016; Whitney và cs, 2016). Có lý do nào để giải thích cho vấn đề trên hay không? Theo Barash và cộng sự năm 2017, có hai yếu tố ảnh hưởng đến sự làm tổ của phôi nang là tốc độ phát triển và chất lượng phôi. Về yếu tố tốc độ phát triển phôi, trong nghiên cứu của Tong Du và cộng sự, tác giả cho rằng sự chậm phát triển của phôi là một yếu tố nguy cơ độc lập làm giảm tỷ lệ làm tổ. Yếu tố thứ hai về chất lượng phôi

có thể liên quan đến bất thường di truyền. Một số kết quả nghiên cứu cho thấy phôi nang ngày 6 có tỷ lệ bất thường nhiễm sắc thể cao hơn so với phôi nang ngày 5 (Taylor và cs, 2014; Barash và cs, 2017). Trong nghiên cứu của Hashimoto và cộng sự năm 2013, tác giả đã phân tích 259 phôi phát triển đến giai đoạn phôi nang vào ngày thứ 5 và 274 phôi nang vào ngày thứ 6. Các tác giả phát hiện tỷ lệ bất thường thoi vô sắc ở phôi chậm phát triển cao hơn đáng kể so với phôi phát triển bình thường. Sự gia tăng bất thường các thoi vô sắc thường dẫn đến rối loạn phân ly của các cặp nhiễm sắc thể về hai cực tế bào, từ đó dẫn đến phôi bất thường về thông tin di truyền và làm giảm khả năng làm tổ của phôi. Như vậy, sự chậm phát triển và các bất thường liên quan đến nhiễm sắc thể có thể là nguyên nhân làm giảm hiệu quả của phôi ngày 7.

ĐỐI TƯỢNG BỆNH NHÂN PHÙ HỢP VỚI NUÔI CẤY PHÔI DÀI NGÀY

Việc nuôi cấy phôi kéo dài đến ngày 7 không nên áp dụng chung cho tất cả các bệnh nhân. Những bệnh nhân không có hoặc có rất ít phôi nang ngày 5 hoặc ngày 6 là nhóm đối tượng được hưởng lợi nhiều nhất khi nuôi cấy phôi đến ngày 7 nhằm tăng số lượng phôi trữ có thể sử dụng cho các chu kỳ chuyển phôi sau. Ngược lại, những bệnh nhân có nhiều phôi giai đoạn ngày 5 hoặc 6 thì không hiệu quả do gia tăng chi phí nuôi cấy và lưu trữ phôi. Tuy nhiên, cần có phương pháp tiếp cận cụ thể đối với từng trường hợp để giảm chi phí cho bệnh nhân cũng như số lượng công việc tăng lên trong phòng lab. Áp dụng nuôi cấy phôi ngày 7 đối với những bệnh nhân có phôi đã hình thành khoang phôi nhưng chưa rõ ràng, độ nở rộng <50%, không quan sát rõ 2 lớp tế bào TE và ICM, việc nuôi cấy thêm một ngày sẽ giúp xác nhận khả năng phát triển của phôi. Những phôi đã dừng phát triển, không có sự khác biệt sau 24 giờ khi theo dõi đến ngày 6, có sự hiện diện của các phôi bào bị thoái hóa thì không nên tiếp tục theo dõi (Hammond và cs, 2018).

KẾT LUẬN

Tỷ lệ phôi nang hữu dụng ngày 7 cho đồng lạnh rất thấp chỉ đạt khoảng 8%. Tuy nhiên, trong số đó vẫn có phôi nguyên bội và hình dạng tốt. Trong trường hợp bệnh nhân không có phôi nang ngày 5 hoặc ngày 6 thì phôi ngày 7 có thể là một lựa chọn. Đã có nhiều báo cáo về trường hợp trẻ sinh sống khỏe mạnh sau khi chuyển phôi ngày 7. Tuy nhiên, vẫn cần thêm nhiều nghiên cứu để đánh giá về tỷ lệ sinh sống và các yếu tố gây nhiễu như chất lượng phôi, tình trạng di truyền của phôi, tuổi bệnh nhân. Nhìn chung, khi tăng số ngày nuôi cấy sẽ giúp bệnh nhân có thêm phôi hữu dụng và tăng cơ hội mang thai ở nhóm bệnh nhân có ít phôi nang.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. ER Hammond, LM Cree, and DE Morbeck. "Should extended blastocyst culture include Day 7?," Hum. Reprod., vol. 33, no. 6, pp. 991-997, 2018, doi: 10.1093/humrep/dey091.
2. JB Whitney, K Balloch, RE Anderson, N Nugent, and MC Schiewe. "Day 7 blastocyst euploidy supports routine implementation for cycles using preimplantation genetic testing" J. Bras. Reprod. Assist., vol. 23, no. 1, pp. 45-50, 2019, doi: 10.5935/1518-0557.20180089.
3. K Hiraoka et al. "Perinatal outcomes following transfer of human blastocysts vitrified at day 5, 6 and 7". J. Exp. Clin. Assist. Reprod., vol. 6, p. 4, Oct. 2009.
4. MG Minasi et al. "Correlation between aneuploidy, standard morphology evaluation and morphokinetic development in 1730 biopsied blastocysts: A consecutive case series study," Hum. Reprod., vol. 31, no. 10, pp. 2245-2254, 2016, doi: 10.1093/humrep/dew183.
5. OO Barash et al. "Association between growth dynamics, morphological parameters, the chromosomal status of the blastocysts, and clinical outcomes in IVF PGS cycles with single embryo transfer," J. Assist. Reprod. Genet., vol. 34, no. 8, pp.1007-1016, 2017, doi: 10.1007/s10815-017-0944-0.
6. T Du et al. "Fertility and neonatal outcomes of embryos achieving blastulation on Day 7: are they of clinical value?," Hum. Reprod., vol. 33, no. 6, pp. 1038-1051, 2018, doi: 10.1093/humrep/dey092.
7. Y Su, JJ Li, C Wang, G Haddad, and WH Wang, "Aneuploidy analysis in day human blastocysts produced by in vitro fertilization," Reprod. Biol. Endocrinol., vol. 14, no. 1, pp. 1-7, 2016, doi: 10.1186/s1295-016-0157-x.



CLINICAL EMBRYOLOGY CONFERENCE
HỘI NGHỊ PHÔI HỌC LÂM SÀNG 2022



Ngày 05 tháng 03
năm 2022

Quét QR code
để truy cập
thông tin hội nghị

