

การเปรียบเทียบอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ของตัวอ่อนระยะคลีเวจและ
บลาสโตซิสต์ที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนเข้าสู่ภายในโพรงมดลูกในสตรีที่เข้ารับ
การรักษาภาวะมีบุตรยาก

Comparison of implantation and pregnancy rate of cleavage
and blastocyst embryos transfer in women infertility

กาญจนารัตน์ โพธิ์ศรี¹

Kanchanarat Posri¹

บทคัดย่อ

การศึกษานี้มีวัตถุประสงค์เพื่อเปรียบเทียบอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ของตัวอ่อนระยะคลีเวจ (cleavage) และบลาสโตซิสต์ (blastocyst) ที่ทำการย้ายฝากเข้าสู่ภายในโพรงมดลูกในสตรีที่เข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก

การศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยตรวจสอบอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ในกลุ่มสตรีที่เข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยากโดยการย้ายตัวอ่อนรอบสด (fresh embryo transfer: fresh-ET) และรอบการย้ายฝากตัวอ่อนผ่านการแช่แข็งมาแล้ว (frozen embryo transfer: FET) ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีขึ้นไป และการศึกษานี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลังระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม 2553 – วันที่ 31 เดือนธันวาคม 2557

ผลการศึกษาไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของอัตราการฝังตัว (implantation rate) และการตั้งครรภ์ (pregnancy rate) ในสตรีที่ทำการย้ายด้วยตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst ในการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ fresh ET ทั้งในสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ส่วนการย้ายฝากตัวอ่อนในรอบ FET พบว่าอัตราการฝังตัวในการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst สูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี (odd ratio = 2.260; p -value = 0.023) กับการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage แต่อัตราการตั้งครรภ์ไม่มีความแตกต่างกันเมื่อทำการย้ายฝากตัวอ่อนทั้ง 2 ระยะ ในกลุ่มสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (odd ratio = 1.943; p -value = 0.011) เมื่อเปรียบเทียบ การศึกษานี้พบว่า การย้ายตัวอ่อนในรอบ FET ด้วยตัวอ่อนระยะ blastocyst มีค่า implantation rate สูงกว่าการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage อย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มสตรีอายุน้อยกว่า 35 ปี และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ส่วนการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst ในรอบ fresh ET ในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี พบว่า implantation และ pregnancy rate ไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาสรุปได้ว่าควรทำการรักษาภาวะมีบุตรยากโดยการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst ในสตรีทุกช่วงอายุในรอบ FET ซึ่งช่วยเพิ่มให้อัตราของผลสำเร็จสูงขึ้น

คำสำคัญ: ตัวอ่อนระยะคลีเวจ, ตัวอ่อนระยะบลาสโตซิสต์, อัตราการฝังตัว, อัตราการตั้งครรภ์

¹ นักวิชาการวิทยาศาสตร์การแพทย์ ศูนย์รักษาผู้มีบุตรยาก โรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

Corresponding E-mail : posri.r02@gmail.com

Abstract

This study aimed to comparison of implantation and pregnancy rate of cleavage and blastocyst embryos transfer in women infertility.

The retrospective study is performed in implantation and pregnancy rate in women infertility by fresh embryo transfer (fresh-ET) and frozen embryo transfer (FET) of women under 35 years and equal or upto 35 years old during 1 January 2010 - 31 December 2014.

In this study, the implantation and pregnancy rate of cleavage and blastocyst by fresh-ET of women under 35 years and equal or upto 35 years old is not signification different between both groups. However, the embryo transfer by FET found implantation rate significantly increase when transfer by blastocyst stage in group under 35 years (odd ratio = 2.260; p -value = 0.023) and equal or upto 35 years old (odd ratio = 1.943; p -value = 0.011) when compare transfer by cleavage stage but pregnancy rate is not different when transfer in 2 stage in both group.

This study found that FET in the blastocyst stage has significantly higher implantation rate than the cleavage stage in the woman under 35 years old and also in women at equal or upto 35 years old. For fresh-ET cycle, in the women under 35 years and equal or upto 35 years old, there are no different in implantation and pregnancy rate in blastocyst and cleavage stage transfer. So that we suggest that should select blastocyst stage in FET. These study may be beneficals for improve succeeded rate in the treatment of women infertility.

Keywords: Cleavage Stage Embryo, Blastocyst Stage Embryo , Implantation Rate, Pregnancy Rate

บทนำ

เด็กหลอดแก้วกำเนิดขึ้นเป็นครั้งแรกในปี พ.ศ. 2521 ทำให้มีการรักษาภาวะมีบุตรยากอย่างแพร่หลายและได้มีการพัฒนาเทคโนโลยีช่วยการเจริญพันธุ์ ไม่ว่าจะเป็นด้านการแพทย์ และทางด้านห้องปฏิบัติการเพื่อมุ่งให้อัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์เพิ่มขึ้นซึ่งพบว่าตัวอ่อนที่มีคุณภาพดีจะมีอัตราการตั้งครรภ์สูง (Cummins et al., 1986; Hill et al., 1989) ซึ่งการประเมินคุณภาพตัวอ่อนระยะ cleavage หลักเกณฑ์ในการคัดเลือกตัวอ่อนในระยะนี้ส่วนใหญ่คือ จำนวนเซลล์อย่างน้อย 7 blastomere ไม่มี multinucleated blastomere และมี fragment ไม่เกินร้อยละ 20 ส่วนตัวอ่อนระยะ blastocyst จะขึ้นอยู่กับ expansion state ของ blastocyst และ consistency ของ inner cell mass และ cohesive trophoctoderm epithelium มีการศึกษามากมายเกี่ยวกับการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst นอกจากคุณภาพตัวอ่อนยังมีปัจจัยอื่นที่มีผลต่อการตั้งครรภ์ด้วยเช่นกัน คือ อายุของผู้สมรส โดยเฉพาะอย่างยิ่งอายุของฝ่ายหญิง ถ้าอายุฝ่ายหญิงมากกว่า 35 ปี พบว่าผลการรักษาและการปฏิสนธิจะต่ำลงมาก (Leeton et al., 1992) เนื่องมาจากมีอุบัติการณ์ของพยาธิสภาพของอวัยวะต่างๆ ในอุ้งเชิงกรานที่เพิ่มมากขึ้น เช่น เนื้องอกมดลูกและภาวะเยื่อโพรงมดลูกเจริญผิดที่ การทำงานของรังไข่จะลดลงเมื่ออายุเพิ่มมากขึ้นซึ่งนอกจากจำนวนฟอลลิเคิลลดลงแล้วคุณภาพของไข่ก็จะลดน้อยลงด้วย (Navot et al., 1991) โอกาสล้มเหลวจากการกระตุ้นไข่จึงมีสูงอาจมีปัญหาเกี่ยวกับอัตราการปฏิสนธิ การแบ่งตัว และการฝังตัวอ่อน นอกจากนี้ยังมี

อุบัติการณ์ของความผิดปกติทางพันธุกรรมของตัวอ่อนเพิ่มขึ้นอีกด้วย (Angell., 1994)

จากการศึกษาในคนไข้จำนวน 243 คน ที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนในระยะ day 2, day 3 และ day 6 พบว่า ค่าการฝังตัว (implantation) และ การ ตั้ง คร ร ร ก์ (pregnancy) ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 3 กลุ่ม (Pantos et al., 2004) ซึ่งให้ผลเช่นเดียวกับการวิจัยของ Kang และคณะ (2011) ก็พบว่าการย้ายฝากตัวอ่อนทั้งในระยะ cleavage และ blastocyst ก็ให้ผล implantation และ pregnancy ไม่แตกต่างกัน จากงานวิจัยที่กล่าวมาให้ผลที่ขัดแย้งกับงานวิจัยของ Milki และคณะ (2000), Schoolcraft และคณะ (2000), Barrentxea และคณะ (2005), Zech และคณะ (2007), Beesley และคณะ (2009) เมื่อทำการย้ายฝากตัวอ่อนในระยะ cleavage และ blastocyst พบว่าในกลุ่มสตรีที่ย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst ให้ค่า implantation และ pregnancy สูงกว่าเมื่อเทียบกับการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage

จากผลการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าการย้ายฝากตัวอ่อนทั้งระยะ cleavage และ blastocyst ในสตรีที่เข้ารับการรักษามีบุตรยากให้ผลการฝังตัวและการตั้งครรภ์ที่ขัดแย้งกันอยู่

ดังนั้น ผู้วิจัยจึงมีความสนใจที่จะทำการศึกษาเปรียบเทียบอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ของตัวอ่อนระยะ cleavage และระยะ blastocyst ที่ทำการย้ายฝากเข้าสู่ภายในโพรงมดลูกในกลุ่มสตรีที่เข้ารับการรักษามีบุตรยากที่ศูนย์รักษาผู้มีบุตรยากโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ

วัตถุประสงค์ของการวิจัย

เพื่อเปรียบเทียบอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ของตัวอ่อนระยะ cleavage และ

blastocyst ที่ทำการย้ายฝากเข้าสู่ภายในโพรงมดลูกในสตรีที่เข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก ระหว่างวันที่ 1 เดือนมกราคม 2553 – วันที่ 31 เดือนธันวาคม 2557

วิธีดำเนินการวิจัย

การศึกษาวินิจฉัยครั้งนี้เป็นการศึกษาข้อมูลย้อนหลัง (retrospective study) โดยตรวจสอบอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ในกลุ่มสตรีที่เข้ารับการรักษาภาวะมีบุตรยาก โดยแบ่งการศึกษาออกเป็น 2 กลุ่ม คือ 1) กลุ่มของสตรีที่ทำการย้ายตัวอ่อนรอบสด (fresh ET) คือเมื่อเกิดการปฏิสนธิจะเลี้ยงตัวอ่อนจนถึงระยะ cleavage และ blastocyst แล้วทำการย้ายฝากเข้าสู่ภายในโพรงมดลูก 2) กลุ่มของสตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนที่ผ่านการแช่แข็งแล้วนำมาละลาย (FET) จากนั้นนำมาเลี้ยงจนถึงระยะ cleavage และ blastocyst แล้วทำการย้ายฝากเข้าสู่ภายในโพรงมดลูก แต่ละกลุ่มการศึกษาจะแบ่งออกเป็นกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปีและอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี โดยขนาดตัวอย่างคำนวณได้จากสูตร (จรรยา ภัทรอาชาชัย, 2551)

$$n = \frac{NZ^2\alpha_2\pi(1-\pi)}{d^2(N-1)+Z^2\alpha_2\pi(1-\pi)}$$

โดยค่า N = จำนวนสตรีที่ทำการย้ายฝาก

ตัวอ่อนทั้งหมด (557)

Z = ค่ามาตรฐานจากตาราง Z (1.96)

π = ร้อยละของการตั้งครรภ์จากการย้ายฝากตัวอ่อน (0.35)

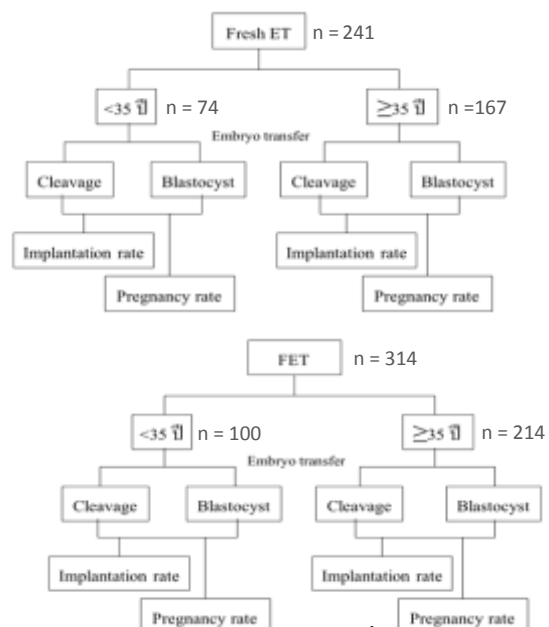
d = ความคลาดเคลื่อนไม่เกินร้อยละ 1 (0.01)

แทนค่าในสูตร

$$n = \frac{557 \times 1.96^2 \times 0.35(1-0.35)}{0.01^2(557-1) + 1.96^2 \times 0.35(1-0.35)} = 524$$

ดังนั้น ต้องใช้ขนาดตัวอย่าง อย่างน้อยจำนวน 524 แพ้มของสตรีทั้งหมดที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนเข้าสู่ภายในโพรงมดลูกทั้งในรอบ fresh ET และ FET

จากนั้นทำการเก็บรวบรวมข้อมูลจากแพ้มประวัติคนไข้ในศูนย์รักษาผู้มีบุตรยาก แล้วนำข้อมูลทั้งหมดที่ได้มาสรุปและวิเคราะห์ผลหาความแตกต่างทางสถิติของอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์ระหว่างกลุ่มที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนในระยะ cleavage และกลุ่มที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนในระยะ blastocyst โดยใช้โปรแกรมคำนวณทางสถิติ SPSS version 18 สถิติที่เลือกใช้คือ t-test และ χ^2 -test โดยกำหนดค่าระดับความเชื่อมั่นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติที่ระดับ 95% ($\alpha=0.05$)



ภาพที่ 1 แสดงแผนผังของขั้นตอนการศึกษาโดยภาพรวมในการย้ายฝากตัวอ่อนในรอบ fresh ET และรอบ FET

นิยามของค่าและการวัดผลการวิจัย

1. Implantation rate: อัตราการฝังตัวของตัวอ่อนในเยื่อโพรงมดลูก ซึ่งแสดงถึงการรอดชีวิตของตัวอ่อนซึ่งวัดได้จากเมื่อเราย้ายตัวอ่อนเข้าสู่ภายในโพรงมดลูกเท่าไร แล้วรอดชีวิตมาฝังที่ผนังมดลูกได้กี่ตัวอ่อน

$$\frac{\text{จำนวนตัวอ่อนที่ฝังตัว}}{\text{จำนวนตัวอ่อนที่ย้ายฝาก}} \times 100$$

2. Clinical pregnancy rate: อัตราการตั้งครรภ์ที่เห็นการเต้นของหัวใจของทารกจากการตรวจอัลตราซาวด์ซึ่งสามารถตรวจได้ภายหลังจากการตรวจเลือด แสดงให้เห็นได้ว่าได้มีการตั้งครรภ์เกิดขึ้นแล้ว 3 สัปดาห์

$$\frac{\text{การเต้นของหัวใจทารก}}{\text{สตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อน}} \times 100$$

3. Multiple pregnancy rate: เป็นการตั้งครรภ์ที่เกิดจากการฝังตัวของตัวอ่อนภายในโพรงมดลูก และเป็นผลให้เกิดตัวอ่อนขึ้นมากกว่า 1 ตัว

$$\frac{\text{สตรีที่ท้องแฝด}}{\text{สตรีทั้งหมดที่ท้อง}} \times 100$$

4. Abortion rate: เป็นการสิ้นสุดการตั้งครรภ์ก่อนที่ทารกในครรภ์จะมีชีวิตอยู่รอด โดยทั่วไปหมายถึงการสิ้นสุดการตั้งครรภ์ก่อนอายุครรภ์ 20 สัปดาห์

$$\frac{\text{สตรีที่แท้ง}}{\text{สตรีทั้งหมดที่ท้อง}} \times 100$$

5. Ectopic pregnancy rate: การตั้งครรภ์ที่เกิดจากการฝังตัวของไข่ที่ถูกผสมแล้วนอกโพรงมดลูก ซึ่งตัวอ่อนอาจจะฝังตัวที่ท่อหน้าไข่, รังไข่, ปากมดลูก หรือในช่องท้อง

$$\frac{\text{สตรีที่ท้องนอกมดลูก}}{\text{สตรีทั้งหมดที่ท้อง}} \times 100$$

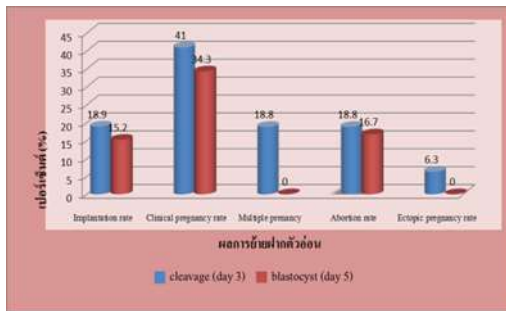
ผลและวิจารณ์การทดลอง

4.1 ผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ fresh ET

สตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี พบว่าการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage มีอัตราการฝังตัว (implantation rate), อัตราการตั้งครรภ์ที่เห็นการเต้นของหัวใจทารก (clinical pregnancy rate), อัตราการตั้งครรภ์แฝด (multiple pregnancy rate), อัตราการแท้ง (abortion rate) และ อัตราการฝังตัวนอกมดลูก (ectopic pregnancy rate) คือร้อยละ 18.9, 41, 18.8, 18.8 และ 6.3 ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี เช่นกัน คือร้อยละ 15.2, 34.3, 0.0, 16.7 และ 0.0 ตามลำดับ (ตารางที่ 1, ภาพที่ 2)

ตารางที่ 1 ผลการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst รอบ fresh ET ในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี

ผลการย้ายฝากตัวอ่อน	<35 ปี			≥35 ปี		
	cleavage (day 3)	blastocyst (day 5)	p-value	cleavage (day 3)	blastocyst (day 5)	p-value
Implantation rate	29/104 (18.9)	12/79 (15.2)	0.513	17/221 (7.7)	17/182 (9.3)	0.254
Clinical pregnancy rate	16/39 (41.0)	12/35 (34.3)	0.551	15/87 (17.2)	17/80 (21.3)	0.511
Multiple pregnancy rate	3/16 (18.8)	0/12 (0.0)	0.112	2/15 (13.3)	0/17 (0.0)	0.120
Abortion rate	3/16 (18.8)	2/12 (16.7)	0.887	5/15 (33.3)	3/17 (17.6)	0.811
Ectopic pregnancy rate	1/16 (6.3)	0/12 (0.0)	0.378	0/15 (0.0)	1/17 (5.9)	0.340



ภาพที่ 2 แสดงผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ fresh-ET ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี (n=74)

ส่วนในกลุ่มสตรีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst พบว่าสตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage มี implantation rate, clinical pregnancy rate, multiple pregnancy rate, abortion rate และ ectopic pregnancy rate คือร้อยละ 7.7, 17.2, 13.3, 33.3 และ 0.0 ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst คือได้ร้อยละ 9.3, 21.3, 0.0, 29.4 และ 5.9 ตามลำดับ (ตารางที่ 1, ภาพที่ 3)



ภาพที่ 3 แสดงผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ fresh-ET ในสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (n=167)

4.2 ผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ FET

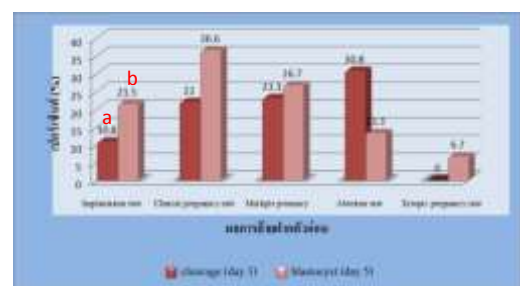
ในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี พบว่าการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage มีค่า clinical pregnancy rate, multiple

pregnancy rate, abortion rate และ ectopic pregnancy ในการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage คือร้อยละ 22.0, 23.1, 30.8 และ 0.0 ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst ที่มีอายุน้อยกว่า 35 ปี เช่นกัน คือร้อยละ 36.6, 26.7, 13.3 และ 6.7 ตามลำดับ (ตารางที่ 2, ภาพที่ 4)

นอกจากนี้ยังพบว่าตัวอ่อนระยะ blastocyst มีค่า implantation rate สูงกว่าการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประมาณ 2.2 เท่า (odd ratio = 2.260 (1.104-4.629); p -value = 0.023)

ตารางที่ 2 ผลการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst รอบ FET ในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี

ผลการย้ายฝากตัวอ่อน (%)	<35 ปี		p -value	≥35 ปี		p -value
	blastocyst (day 5)	cleavage (day 3)		blastocyst (day 5)	cleavage (day 3)	
- Implantation rate	20/93 (21.5)	16/148 (10.8)	0.023*	30/240 (12.5)	25/229 (10.9)	0.011*
- Clinical pregnancy rate	15/41 (36.6)	13/59 (22.0)	0.111	37/112 (33.0)	22/102 (21.6)	0.061
- Multiple pregnancy rate	4/15 (26.7)	3/13 (23.1)	0.827	11/37 (29.7)	3/22 (13.6)	0.160
- Abortion rate	2/15 (13.3)	4/13 (30.8)	0.262	10/37 (27.0)	4/22 (18.2)	0.440
- Ectopic pregnancy rate	1/15 (6.7)	0/13 (0.0)	0.343	0/37 (0.0)	3/22 (9.1)	0.062

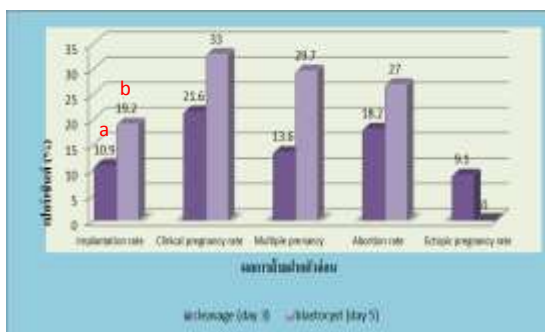


a, b p -value < 0.05; odd ratio 2.260 (1.104-4.629)

ภาพที่ 4 แสดงผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ FET ในสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี (n=100)

ส่วนในกลุ่มที่สตรีอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage ได้ค่า clinical pregnancy rate, multiple pregnancy rate, abortion rate และ ectopic pregnancy rate คือร้อยละ 21.6, 13.6, 18.2 และ 9.1 ตามลำดับ ซึ่งค่าที่ได้ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มสตรีที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst คือได้ร้อยละ 33.0, 29.7, 27.0 และ 0.0 ตามลำดับ (ตารางที่ 2, ภาพที่ 5)

แต่พบว่าการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst พบว่า implantation rate สูงกว่าการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ประมาณ 1.9 เท่า (odd ratio = 1.943 (1.158-3.259); p -value = 0.011



a, b p -value < 0.05; odd ratio 1.943 (1.158-3.259)

ภาพที่ 5 แสดงผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ FET ในสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี (n=214)

อภิปรายผล

5.1 การย้ายฝากตัวอ่อนรอบ fresh ET

จากผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ fresh ET พบว่า implantation และ pregnancy rate ไม่มีความแตกต่างเมื่อทำการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage และ

blastocyst ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Pantos และคณะ (2004) ทำการศึกษาโดยการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ day2,3 และ day 6 ในคนไข้จำนวน 243 คน โดยแบ่งเป็น 3 กลุ่มๆละ 81 คน พบว่าอัตราการฝังตัว และการตั้งครรภ์ไม่มีความแตกต่างกันในคนไข้ทั้ง 3 กลุ่มที่ทำการศึกษา จากงานวิจัยนี้พบข้อสังเกตว่าในกลุ่มสตรีที่อายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ที่ทำการย้ายฝากตัวอ่อนทั้งในระยะ cleavage และ blastocyst ค่า implantation และ pregnancy rate ค่อนข้างต่ำ ส่วน abortion rate จะสูงมาก อาจเนื่องมาจากสตรีที่มีอายุมากจะพบว่าไข่ที่ได้มีคุณภาพต่ำ และตัวอ่อนที่ได้มักมีการเจริญที่ผิดปกติและไม่สามารถฝังตัวได้ และในสตรีที่อายุมากจะมี maturation ของ mitochondrial DNA (mtDNA) อยู่ในปริมาณที่สูง ทำให้มีการสร้างเอนไซม์ที่ผิดปกติ รวมทั้งมีการรั่ว (leakage) ของ mitochondrial membrane ซึ่งทำให้ mitochondria นั้นสูญเสีย polarization และประสิทธิภาพในการสร้างพลังงาน (Wei et al, 2001) นอกจากนี้ในขั้นตอนการแบ่งเซลล์ของตัวอ่อนการทำงานของ mitotic spindle เพื่อแยก homologous chromosome ออกจากกันจำเป็นต้องอาศัยพลังงานจากไมโทคอนเดรีย ดังนั้น สตรีที่อายุมาก ซึ่งมี mtDNA maturation ในปริมาณที่สูงจึงมีความเสี่ยงที่ mitotic spindle จะทำงานผิดปกติและเกิด chromosomal aneuploidy ขึ้นได้ (Eichenlaub-Ritter et al, 2004) ทำให้ตัว

อ่อนมีการพัฒนาที่ผิดปกติและไม่สามารถฝังตัวได้หรือถ้าฝังตัวก็จะเกิดการแท้งตามมา

5.2 การย้ายฝากตัวอ่อนในรอบ FET

จากผลการย้ายฝากตัวอ่อนรอบ FET พบว่าการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst มีค่า implantation rate สูงกว่าการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage ซึ่งสอดคล้องกับงานวิจัยของ Karaki และคณะ (2002) และสอดคล้องกับงานวิจัยของ Reh และคณะ (2010) ได้ทำการศึกษาโดยการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst พบว่า implantation rate ในการย้ายตัวอ่อนระยะ blastocyst เพิ่มขึ้นอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติเมื่อเปรียบเทียบกับ การย้ายฝากตัวอ่อนระยะ cleavage แต่ clinical pregnancy rate ไม่มีความแตกต่างกันทั้ง 2 กลุ่มการทดลอง จากการศึกษาพบว่า การย้ายตัวอ่อนระยะ blastocyst จะมีอัตราการฝังตัวและการตั้งครรภ์สูงกว่าการย้ายฝากในระยะ cleavage โดยพบทั้งในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปี และกลุ่มอายุที่มากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ซึ่ง Elder และ Dale (2000) ได้อธิบายถึงผลของการฝังตัวที่มากขึ้นในระยะ blastocyst เนื่องมาจากตัวอ่อนระยะ blastocyst เป็นระยะที่สอดคล้องกับระยะของเยื่อโพรงมดลูก และมีโอกาสในการฝังตัวสูง การย้ายตัวอ่อนระยะนี้เพียง 1 หรือ 2 ตัว จะมีอัตราการฝังตัว 40% ต่อตัวอ่อน และมีอัตราการตั้งครรภ์อย่างน้อย 65% ต่อการย้าย (Gardner & Schoolcraft, 1999) จึงเป็นประโยชน์ต่อการลดการตั้งครรภ์แฝดได้

บทสรุป

การศึกษานี้พบว่าการย้ายตัวอ่อนในรอบ FET ด้วยตัวอ่อนระยะ blastocyst มีค่า implantation rate สูงกว่าการย้ายตัวอ่อน

ระยะ cleavage อย่างมีนัยสำคัญทั้งในกลุ่มสตรีอายุน้อยกว่า 35 ปี และอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปี ส่วนการย้ายตัวอ่อนระยะ cleavage และ blastocyst ในรอบ fresh ET ในกลุ่มสตรีที่อายุน้อยกว่า 35 ปีและอายุมากกว่าหรือเท่ากับ 35 ปีพบว่า implantation และ pregnancy rate ไม่แตกต่างกัน จากการศึกษาสรุปได้ว่า ควรทำการรักษาภาวะมีบุตรยากโดยการย้ายฝากตัวอ่อนระยะ blastocyst ในรอบ FET ในสตรีทุกช่วงอายุที่มาทำการรักษา ซึ่งจะช่วยให้อัตราของผลสำเร็จเพิ่มสูงขึ้น

กิตติกรรมประกาศ

กราบขอบพระคุณรองศาสตราจารย์ นายแพทย์จิตตินันต์ หะวานนท์ ผู้อำนวยการโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติที่อนุญาตให้เก็บข้อมูลคนไข้ที่มาทำการรักษาภาวะมีบุตรยากจากแฟ้มเวชระเบียน

ขอกราบขอบพระคุณ รองศาสตราจารย์ นายแพทย์พฤษ ต่ออุดม ที่ปรึกษางานวิจัยที่กรุณาให้ข้อคิดเห็น คำแนะนำ คำชี้แนะที่เป็นประโยชน์ทุกขั้นตอนของการทำวิจัย

ขอขอบพระคุณทุนสนับสนุนการวิจัยจากโรงพยาบาลธรรมศาสตร์เฉลิมพระเกียรติ ปีงบประมาณ 2558

เอกสารอ้างอิง

- จรรยา ภัทรอาชาชัย. (2551). *ชีวสถิติสำหรับงานวิจัยทางการแพทย์*. ปทุมธานี: มหาวิทยาลัยธรรมศาสตร์.
- Angell, R. R. (1994). Aneuploidy in older women. Higher rates of aneuploidy in oocytes from older women. *Hum Reprod*, 9(7), 1199-1200.

- Barrenetxea, G., Lopez de Larruzea, A., Ganzabal, T., Jimenez, R., Carbonero, K., & Mandiola, M. (2005). Blastocyst culture after repeated failure of cleavage-stage embryo transfers: a comparison of day 5 and day 6 transfers. *FertilSteril*, 83(1), 49-53.
doi:10.1016/j.fertnstert.2004.06.049
- Beesley, R., Robinson, R., Propst, A., Arthur, N., & Retzlöff, M. (2009). Impact of day 3 or day 5 embryo transfer on pregnancy rates and multiple gestations. *Fertil Steril*, 91(5), 1717-1720.
doi:10.1016/j.fertnstert.2008.02.003
- Cummins, J. M., Breen, T. M., Harrison, K. L., Shaw, J. M., Wilson, L. M., & Hennessey, J. F. (1986). A formula for scoring human embryo growth rates in in vitro fertilization: its value in predicting pregnancy and in comparison with visual estimates of embryo quality. *J In Vitro Fert Embryo Transf*, 3(5), 284-295.
- Eichenlaub-Ritter, U., Vogt, E., Yin, H., & Gosden, R. (2004). Spindles, mitochondria and redox potential in ageing oocytes. *Reprod Biomed Online*, 8(1), 45-58.
- Elder, K., & Dale, B. (2000). *In vitro fertilization*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, 167-80.
- Gardner, D.K., & Schoolcraft, W.D. (1999). In vitro culture of human blastocyst. In: Jansen, R., Mortimer, D. editor. *Towards reproductive certainty: fertility and genetics beyond 1999*. New York: Parthenon Publish Group, 378-88.
- Hill, G. A., Freeman, M., Bastias, M. C., Rogers, B. J., Herbert, C. M., 3rd, Osteen, K. G., & Wentz, A. C. (1989). The influence of oocyte maturity and embryo quality on pregnancy rate in a program for in vitro fertilization-embryo transfer. *FertilSteril*, 52(5), 801-806.
- Kang, S. M., Lee, S. W., Jeong, H. J., Yoon, S. H., Lim, J. H., & Lee, S. G. (2011). Comparison of elective single cleavage-embryo transfer to elective single blastocyst-embryo transfer in human IVF-ET. *ClinExpReprod Med*, 38(1), 53-60.
doi:10.5653/cerm.2011.38.1.53
- Karaki, R. Z., Samarraie, S. S., Younis, N. A., Lahloub, T. M., & Ibrahim, M. H. (2002). Blastocyst culture and transfer: a step toward improved in vitro fertilization

- outcome. *FertilSteril*, 77(1), 114-118.
- Leeton, J. (1992). Patient selection for assisted reproduction. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 6(2), 217-227.
- Milki, A. A., Hinckley, M. D., Fisch, J. D., Dasig, D., & Behr, B. (2000). Comparison of blastocyst transfer with day 3 embryo transfer in similar patient populations. *FertilSteril*, 73(1), 126-129.
- Navot, D., Bergh, P. A., Williams, M. A., Garrisi, G. J., Guzman, I., Sandler, B., & Grunfeld, L. (1991). Poor oocyte quality rather than implantation failure as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet*, 337(8754), 1375-1377.
- Pantos, K., Makrakis, E., Stavrou, D., Karantzis, P., Vaxevanoglou, T., & Tzigounis, V. (2004). Comparison of embryo transfer on day 2, day 3, and day 6: a prospective randomized study. *FertilSteril*, 81(2), 454-455. doi:10.1016/j.fertnstert.2003.07.016
- Reh, A., Fino, E., Krey, L., Berkeley, A., Noyes, N., & Grifo, J. (2010). Optimizing embryo selection with day 5 transfer. *FertilSteril*, 93(2), 609-615. doi:10.1016/j.fertnstert.2009.02.070
- Schoolcraft, W. B., & Gardner, D. K. (2000). Blastocyst culture and transfer increases the efficiency of oocyte donation. *FertilSteril*, 74(3), 482-486.
- Wei, Y. H., Ma, Y. S., Lee, H. C., Lee, C. F., & Lu, C. Y. (2001). Mitochondrial theory of aging matures--roles of mtDNA mutation and oxidative stress in human aging. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*, 64(5), 259-270.
- Zech, N. H., Lejeune, B., Puissant, F., Vanderzwalmen, S., Zech, H., & Vanderzwalmen, P. (2007). Prospective evaluation of the optimal time for selecting a single embryo for transfer: day 3 versus day 5. *FertilSteril*, 88(1), 244-246. doi:10.1016/j.fertnstert.2006.11.070