



ÁP DỤNG HỆ THỐNG QUAN SÁT PHÔI LIÊN TỤC BẰNG HÌNH ẢNH TRONG KỸ THUẬT HỖ TRỢ SINH SẢN

ThS. Nguyễn Ngọc Quỳnh

IVF Vạn Hạnh, Bệnh viện Vạn Hạnh

Lần đầu tiên ở Việt Nam, Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, Bệnh viện Vạn Hạnh đã áp dụng hệ thống quan sát phôi bằng hình ảnh (Primo Vision) để chọn lựa phôi cấy vào buồng tử cung cho 20 trường hợp thụ tinh trong ống nghiệm (TTTON). Trong 10 trường hợp thực hiện TTTON lần đầu hoặc đã thất bại với chu kỳ điều trị trước, tuổi người vợ dao động 29-43 tuổi, tỉ lệ có thai lâm sàng trên chuyển phôi tươi đạt 50% (5/10). Kinh nghiệm bước đầu với công nghệ mới này mở ra khả năng ứng dụng vào điều trị và nghiên cứu trong tương lai.

GIỚI THIỆU

Thông thường, phôi được chuyển chủ yếu dựa vào giai đoạn phát triển và số lượng phôi bào vào ngày chuyển phôi và các đặc điểm phân tích phôi đã được quan sát trước đó.

Tuy nhiên, thời điểm đánh giá phôi thường phụ thuộc vào thời gian làm việc của lab hỗ trợ sinh sản. Một số thời điểm quan trọng để đánh giá phôi có thể rơi ra

ngoài giờ (giờ làm việc) như: chiều tối, ban đêm và sáng sớm. Ngoài ra, các nhà khoa học cũng quan ngại về sự biến động của nhiệt độ và pH, ảnh hưởng xấu đến môi trường nuôi cấy phôi, xảy ra trong quá trình đem phôi ra môi trường bên ngoài và quan sát dưới kính hiển vi. Do đó, những quan sát phôi ở từng thời điểm như hiện nay sẽ không cho phép theo dõi toàn diện quá trình động học của phôi cũng như các biến đổi của phôi, đồng thời không đảm bảo môi trường ổn định cho phôi phát triển.

Chính vì vậy, việc quan sát đánh giá liên tục của hình thái phôi được xem như là một biện pháp cải thiện qui trình nuôi cấy phôi và giúp việc chọn lựa phôi chính xác hơn để cấy vào buồng tử cung.

ƯU ĐIỂM CỦA HỆ THỐNG QUAN SÁT PHÔI LIÊN TỤC BẰNG HÌNH ẢNH

Đây là một phương pháp không xâm lấn, và làm tăng đáng kể số lượng quan sát hình thái phôi mà không cần lấy phôi ra khỏi tử cung (Mio và cs., 2008; Lemmen và cs., 2008; Pribenszky và cs., 2010; Cruz và cs., 2011).

Điều kiện nuôi cấy được kiểm soát chặt chẽ là quan trọng vì những thay đổi về nhiệt độ và độ pH có thể ảnh hưởng tiêu cực đến sự phát triển của phôi.

Cung cấp toàn diện số liệu về động học phát triển của phôi cho phép xác định chính xác thời gian khởi đầu, cũng như thời gian khoảng cách giữa các tế bào phân chia.

Các thống kê về các thông số động học của phôi có thể được sử dụng để ước tính khả năng phôi làm tổ (Lemmen và cs., 2008; Pribenszky và cs., 2010; Cruz và cs., 2011).

TÍNH AN TOÀN CỦA HỆ THỐNG QUAN SÁT PHÔI LIÊN TỤC BẰNG HÌNH ẢNH

Hệ thống quan sát phôi liên tục bằng hình ảnh được coi là không xâm hại đến phôi vì không cần sinh thiết hoặc các tác động về vật lý / hóa học khác. Mặc dù hệ thống quan sát phôi liên tục bằng hình ảnh đòi hỏi tiếp xúc định kỳ với ánh sáng trong quá trình ghi lại hình ảnh, tuy nhiên tổng số tính toán thời gian tiếp xúc với ánh sáng ít hơn khi được sử dụng trong đánh giá hình thái truyền thống với quan sát dưới kính hiển vi thao tác (Wong và

cs., 2010; Messeguer và cs., 2011). Nhìn chung, kết quả hiện nay là đầy hứa hẹn và đề xuất việc sử dụng hệ thống quan sát phôi liên tục bằng hình ảnh là an toàn.

CÁC THÔNG SỐ QUAN SÁT PHÔI LIÊN TỤC BẰNG HÌNH ẢNH CÓ MỐI TƯƠNG QUAN ĐẾN CHẤT LƯỢNG PHÔI

Ở nghiên cứu của Wong và cộng sự (2010) cho thấy sự hình thành phôi nang (blastocyst) có thể dự đoán sớm nhất và chính xác 94% là vào giai đoạn 4 tế bào, từ ba thông số đầu tiên trong quá trình động học của phôi: thời gian cho chu kỳ đầu tiên (P1) trong $14,3 \pm 6,0$ phút; hoàn thành phân bào thứ hai (3 tế bào) (P2) trong $11,1 \pm 2,2$ giờ và hoàn chỉnh sự phân chia từ 3 tế bào đến 4 tế bào (P3) trong vòng $1,0 \pm 1,6$ giờ.

Sau đó, một số nhóm nghiên cứu đã mở rộng việc nghiên cứu nhằm tiên đoán những phôi có tiềm năng thông qua hệ thống quan sát phôi liên tục bằng hình ảnh bằng cách đánh giá các giai đoạn phát triển tiếp theo hoặc thêm các thông số tiềm năng mới.

Năm 2011, một nghiên cứu hồi cứu về các thông số trong quá trình động học của phôi có liên quan đến tỉ lệ làm tổ của phôi. Kết quả của nghiên cứu cho thấy tỉ lệ làm tổ liên quan chặt chẽ với thời gian phân chia tế bào được mô tả ở trên, cụ thể là thời gian của chu kỳ tế bào thứ hai (cc2 hay P2): thời gian từ phân chia phôi 2 tế bào cho đến khi phân chia thành 3 tế bào ($<11,9$ giờ) và thời gian phân chia từ phôi 3 tế bào thành phôi 4 tế bào (s2 hay P3) là $<0,76$ giờ. Trong nghiên cứu thứ hai từ cùng một nhóm, Cruz và các cộng sự (2012) khẳng định rằng giá trị cc2 (P2) và s2 (P3) có ý nghĩa thống kê đến giai đoạn phôi nang. Các nhà nghiên cứu cũng báo cáo kết quả có mối tương quan mạnh đối với phân tích phôi bằng hình ảnh, đó là thời gian giữa ICSI và giai đoạn phôi 5 tế bào kết hợp với các giá trị P2 và/hoặc P3 đã được báo cáo theo nghiên cứu của Wong và cộng



sự (2010), các tham số có tương quan với sự phát triển phôi có chất lượng tốt và tỉ lệ làm tổ của phôi.

Bên cạnh nghiên cứu tập trung vào việc xác định các giá trị thông số để lựa chọn những phôi tốt nhất, có 2 nghiên cứu sử dụng phân tích phôi bằng hình ảnh để loại trừ phôi với những kết quả không mong muốn. Azzarello và cộng sự (2012) đánh giá thời gian hòa màng PN trong 159 phôi chuyển, và được ghi nhận khi không có thai với phôi có thời gian hòa màng PN sớm hơn 20,75 giờ. Đồng thời, nghiên cứu của Rubio và cộng sự (2012) cho thấy những phôi với sự phân cắt trực tiếp từ 2 đến 3 tế bào (gọi là "DC2-3", nhưng có P2 < 5 giờ) thì tỉ lệ làm tổ rất thấp (1,2%). Dựa trên những phát hiện của họ, các tác giả đề nghị thời gian hòa màng PN hoặc DC2-3 (P2) được xem như là các tiêu chuẩn loại trừ để lựa chọn phôi.

Đánh giá phôi bằng hệ thống quan sát phôi liên tục bằng hình ảnh hứa hẹn giúp đỡ các bác sĩ trong việc xác định phôi tiềm năng để chuyển phôi. Nhiều nghiên cứu đánh giá phôi bằng hình ảnh đã tìm thấy các thông số có ý nghĩa thống kê giữa phôi với kết quả lâm sàng. Do đó, hệ thống đánh giá phôi liên tục bằng hình ảnh là hướng đi mới cho các chuyên viên labo trong việc chọn lựa phôi có khả năng làm tổ cao, từ đó, giảm số lượng phôi chuyển, nâng cao tỉ lệ thai lâm sàng cũng như giảm chi phí điều trị nhiều lần cho bệnh nhân.

Áp dụng hệ thống quan sát phôi liên tục bằng hình ảnh là một tiến bộ mới về công nghệ thu nhận và xử lý hình ảnh tế bào để cải thiện hệ thống nuôi cấy và chọn lọc phôi. Đây là một xu hướng mới trong TTTON đang ngày càng phổ biến ở Châu Âu, Hoa Kỳ, Nhật Bản.

Việc tiếp thu và đưa vào ứng dụng công nghệ này ở Việt Nam thể hiện sự cập nhật công nghệ mới của ngành Hỗ trợ sinh sản Việt Nam. Theo chúng tôi được biết, Việt Nam là một trong những nước đầu tiên trong khu vực Đông Nam Á đưa vào ứng dụng công nghệ này trong TTTON. Kinh nghiệm bước đầu cho thấy tiềm năng có thể ứng dụng rộng rãi công nghệ này tại Việt Nam trong tương lai trong thực hành lâm sàng cũng như nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Azzarello A, Hoest T, Mikkelsen AL (2012). The impact of pronuclei morphology and dynamicity on live birth outcome after time-lapse culture. *Hum Reprod*; 27:2649-2657.
2. Cruz M, Gadea B, Garrido N, Pedersen KS, Martinez M, Perez-Cano I, Munoz M, Meseguer M (2011). Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time-lapse imaging. *J Assist Reprod Genet*; 28:569-573.
3. Lemmen JG, Agerholm I, Ziebe S (2008). Kinetic markers of human embryo quality using timelapse recordings of IVF/ICSI-fertilized oocytes. *Reprod Biomed Online*; 17:385-389.
4. Meseguer M, Herrero J, Tejera A, Hilligsoe KM, Ramsing NB, Remohi J (2011). The use of morphokinetics as a predictor of embryo implantation. *Hum Reprod*; 26:2658-2671.
5. Mio Y, Maeda K (2008). Time-lapse cinematography of dynamic changes occurring during in vitro development of human embryos. *Am J Obstet Gynecol*; 199:660, e661-e665.
6. Pribenszky C, Matyas S, Kovacs P, Losonczi E, Zadori J, Vajta G (2010). Pregnancy achieved by transfer of a single blastocyst selected by time-lapse monitoring. *Reprod Biomed Online*; 21:533-536.
7. Rubio I, Kuhlmann R, Agerholm I, Kirk J, Herrero J, Escrib aM-J et al. (2012). Limited implantation success of direct-cleaved human zygotes: a time-lapse study. *Fertil Steril*; 98:1458-1463.
8. Wong C, Loewke K, Bossert N, Behr B, De Jonge C, Baer T et al. (2010). Non-invasive imaging of human embryos before embryonic genome activation predicts development to the blastocyst stage. *Nat Biotechnol*; 28:1115-1121.