

ỨNG DỤNG TIMELAPSE TRONG LỰA CHỌN PHÔI ĐỂ SINH THIẾT DI TRUYỀN TIỀN LÀM TỔ

Nguyễn Thị Thanh Thảo^{1,✉}, Nguyễn Thị Thu Hà², Nguyễn Khang Sơn³

¹Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

²Bệnh viện Phụ sản Trung ương

³Trường Đại học Y Hà Nội

Để lựa chọn phôi tốt cho sinh thiết di truyền tiền làm tổ (PGT), giúp giảm chi phí cho bệnh nhân, chúng tôi tiến hành nghiên cứu mô tả tiến cứu các phôi được nuôi cấy và lựa chọn để PGT nhờ đánh giá động học phôi trên Time-Lapse (TL). Phôi nuôi bằng tủ TL ES+ đến ngày 5-6. Các phôi được lựa chọn sinh thiết thông qua điểm KIDs nhờ quan sát toàn bộ quá trình động học trên TL và đánh giá phôi dựa trên công nghệ AI (Artificial Intelligence) tích hợp trên tủ nuôi TL. Các phôi này được sinh thiết và phân tích kết quả di truyền, đánh giá mối liên quan giữa hình thái động học của phôi và kết quả xét nghiệm di truyền tiền làm tổ. Kết quả cho thấy loại phôi được lựa chọn sinh thiết chủ yếu có điểm KIDs từ 5 đến 9 điểm. Phôi được chọn từ TL có tỉ lệ bình thường về kết quả di truyền cao hơn và tỉ lệ bất thường thấp hơn khi lựa chọn phôi theo cách thông thường. Phôi phân chia sớm trong giai đoạn từ sau ICSI đến giai đoạn 5 phôi bào có tỉ lệ bình thường về mặt di truyền cao hơn so với những phôi phân chia muộn. Như vậy TL có hiệu quả trong việc giúp lựa chọn phôi tốt để PGT.

Từ khóa: Timelapse, xét nghiệm di truyền tiền làm tổ, điểm KIDs.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

PGT (Preimplantation Genetic Testing) là một xét nghiệm di truyền tiền làm tổ, là tiêu chuẩn vàng để xác định phôi nguyên bội hay không.^{1,2} Xét nghiệm PGT khá tốn kém nên việc chọn phôi nào để sinh thiết cần được cân nhắc để giảm chi phí. Trước kia việc lựa chọn phôi sinh thiết chỉ dựa vào hình thái của phôi, nên phôi được chọn để sinh thiết có thể là những phôi “bình thường” về mặt hình thái tại thời điểm quan sát nhưng có thể bất thường về động học, về phân chia, bất thường lệch bội nhiễm sắc thể. Sự phát triển của phôi là một quá trình động học nên việc đánh giá phôi chỉ tại một số thời điểm sẽ không phát hiện được các phân chia bất thường.^{3,4} Ngoài việc lựa chọn phôi bằng hình thái, các kỹ thuật hiện đại

để lựa chọn phôi hiện nay chủ yếu là nuôi phôi ngày 5 kết hợp theo dõi động học phôi bằng hệ thống Time-Lapse (TL), cùng với đánh giá di truyền phôi bằng xét nghiệm sàng lọc di truyền lệch bội tiền làm tổ PGT.⁵

Trong nghiên cứu của Goodman và cộng sự năm 2016 cho thấy hình thái động học không làm cải thiện kết quả thai lâm sàng, tuy nhiên hiện tượng đa nhân, thời điểm bắt đầu tạo khoang phôi nang, động học phôi có liên quan đến tỉ lệ làm tổ. Nghiên cứu của Gazzo và cộng sự năm 2020 nhận thấy điểm KIDScore D5 trong động học phôi có liên quan với tỉ lệ phôi euploid (phôi nguyên bội) và tỉ lệ làm tổ cao.^{8,11}

Công nghệ TL còn mới và việc lựa chọn phôi sinh thiết dựa trên động học của phôi còn nhiều tranh cãi. Liệu có mối liên quan giữa động học phôi với kết quả xét nghiệm di truyền tiền làm tổ hay không? TL có thực sự hiệu quả trong việc giúp lựa chọn phôi tốt không? Những phôi với động học như nào sẽ được lựa chọn? Để

Tác giả liên hệ: Nguyễn Thị Thanh Thảo

Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Email: thaohpmu@gmail.com

Ngày nhận: 10/05/2025

Ngày được chấp nhận: 17/06/2025

trả lời những câu hỏi trên nhóm tác giả chúng tôi quyết định thực hiện nghiên cứu với hai mục tiêu là đánh giá động học của phôi bằng Time-Lapse cùng với đó là xác định mối liên quan giữa hình thái động học của phôi và kết quả xét nghiệm di truyền tiền làm tổ bằng kỹ thuật Next-Generation Sequencing (NGS).

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Các phôi được nuôi cấy trong tủ TL. Tủ nuôi là tủ EmbryoScope+, đây là hệ thống nuôi cấy TL hiện đại nhất của Vitrolife tại thời điểm nghiên cứu. Các phôi được nuôi liên tục trong tủ đến giai đoạn phôi nang (ngày 5 - 6) để sinh thiết.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Phôi có chỉ định làm PGT-A.
- Phôi được nuôi cấy TL.
- Tủ nuôi ES+.
- Phôi nuôi đến D5, D6 để sinh thiết.

Tiêu chuẩn loại trừ

- Phôi không có chỉ định làm PGT-A.
- Phôi nuôi bằng tủ cấy thông thường.
- Phôi D3.

Cỡ mẫu:

$$n = Z_{1-\alpha/2}^2 \frac{p(1-p)}{d^2}$$

$$n = \frac{1,96^2 \times 0,388(1 - 0,388)}{0,05^2} = 364$$

Trong đó:

n là cỡ mẫu tối thiểu;

$Z_{1-(\alpha/2)}$ là giá trị từ phân bố chuẩn, được tính dựa trên mức ý nghĩa thống kê ($Z_{1-(\alpha/2)} = 1,96$ với mức ý nghĩa thống kê = 5%);

p là tỉ lệ ước đoán (lấy từ nghiên cứu trước, là tỉ lệ phôi bất thường về di truyền khi nuôi bằng tủ thường, $p = 38,8\%$);³

d là mức sai số tuyệt đối chấp nhận là 5%. Theo tính toán cỡ mẫu tối thiểu của nghiên cứu là 364 phôi.

2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả tiến cứu.

Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành tại khoa Hỗ trợ sinh sản và nam học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội và Trường Đại học Y Hà Nội. Nghiên cứu được tiến hành từ 01/04/2024 đến 30/02/2025.

Quy trình nghiên cứu

Noãn sau ICSI được nuôi cấy trong các đĩa nuôi của tủ TL đến ngày 5 - 6. Trong suốt quá trình nuôi cấy tiến hành đánh giá động học của phôi bằng hệ thống đánh giá phôi có tích hợp công nghệ trí tuệ nhân tạo (AI) của tủ TL. Khi phôi đạt ngày 5 hoặc 6 đánh giá điểm KIDs của từng phôi dựa trên động học phôi: điểm KIDs được hệ thống đưa ra dựa trên việc quan sát toàn bộ quá trình động học của phôi, kết hợp công nghệ AI được tích hợp trên TL. Thuật toán này được xây dựng dựa trên dữ liệu động học của hàng nghìn phôi tại các trung tâm phôi học lớn trên thế giới. Sau đó lựa chọn phôi sinh thiết dựa trên điểm KIDs của từng phôi. Tiến hành sinh thiết những phôi được chọn, lấy khoảng 5 đến 8 tế bào lớp tế bào lá nuôi (TE). Phôi sau sinh thiết để ổn định rồi đông lạnh. Tế bào sau sinh thiết được rửa bằng dung dịch rửa tế bào Polyvinyl Pyrrolidone (PVP) và bảo quản trong ống PCR 0,2ml. Các ống PCR này sẽ được vận chuyển trong môi trường lạnh đến trung tâm phân tích di truyền. Phương pháp xét nghiệm di truyền chúng tôi đang sử dụng là nhân bản DNA từ tế bào phôi sinh thiết và chuẩn bị thư viện DNA bằng KIT EmbryoMAP-TM Sample Prep của Vitrolife-USA. Giải trình tự DNA bằng kỹ thuật giải trình tự gen thế hệ mới (NGS), sử dụng bộ KIT VeriSeq trên nền

tăng Miseq-Illumina. Phân tích kết quả giải trình tự DNA bằng phần mềm eMap-Vitolife để xác định bất thường số lượng và cấu trúc 22 cặp NST thường và 1 cặp nhiễm sắc thể giới tính. Ghi nhận kết quả phân tích di truyền của phôi sau 7 ngày.

Các biến số và chỉ số nghiên cứu

Các biến số về đặc điểm động học mẫu nghiên cứu: mốc thời gian xuất hiện tiền nhân, các mốc thời gian phôi phân chia thành 2, 3, 4, 5, 8 tế bào, thời điểm xuất hiện khoang phôi nang, khoảng thời gian phân chia từ 2 thành 3, 5, 8 tế bào, chất lượng ICM, chất lượng TE, điểm KIDs.

Các biến số về kết quả xét nghiệm di truyền: tỉ lệ phôi bình thường về di truyền, tỉ lệ phôi đa bội, tỉ lệ phôi lệch bội, tỉ lệ phôi khảm, tỉ lệ phôi bất thường cấu trúc nhiễm sắc thể, tỉ lệ phôi

không ghi nhận được kết quả di truyền.

Xử lý và phân tích số liệu

Các phương pháp thống kê được sử dụng: t-test, tương quan nội lớp. Mức ý nghĩa thống kê $p < 0,05$ được sử dụng. Xử lý số liệu bằng phần mềm SPSS và các phương pháp thống kê.

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu đã được sự chấp thuận của Hội đồng đạo đức y sinh học - Trường Đại học Y Hà Nội theo quyết định số 1366/GCN-HMUIRB ngày 09/04/2024. Nghiên cứu được lãnh đạo Bệnh viện Phụ sản Hà Nội cho phép thực hiện, các thông tin về bệnh nhân được giữ bí mật và chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

1. Kết quả về đặc điểm động học phôi

Bảng 1. Điểm KIDs quan sát được trên TL

	Đặc điểm	n	%
Điểm KIDs	[0; 1)	4	0,8
	[1; 2)	13	2,5
	[2; 3)	48	9,3
	[3; 4)	28	5,4
	[4; 5)	48	9,3
	[5; 6)	82	16
	[6; 7)	111	21,6
	[7; 8)	84	16,3
	[8; 9)	73	14,2
	[9; 10]	25	4,5
Tổng số phôi sinh thiết		514	100

Tổng số phôi sinh thiết lựa từ TL là 514 phôi. Số phôi được lựa chọn sinh thiết chiếm tỉ lệ lớn với điểm KIDs từ 5 đến 9 điểm, cao nhất là từ 6 đến 7 điểm.

2. Kết quả về xét nghiệm di truyền tiền làm tổ**Bảng 2. Kết quả xét nghiệm PGT-A**

Kết quả xét nghiệm di truyền	n	%
Phôi bình thường	290	56,4
Phôi lệch bội	162	31,6
Không kết quả	25	4,8
Phôi đa bội	5	1
Phôi khảm	14	2,7
Phôi bất thường cấu trúc NST	18	3,5
Tổng số phôi sinh thiết	514	100

Với phôi sinh thiết được lựa chọn từ TL tỉ lệ phôi có kết quả xét nghiệm di truyền bình thường là 56,4% cao hơn đáng kể so với một số nghiên cứu. Tỉ lệ phôi bất thường lệch bội nhiễm sắc thể (31,6%) cũng thấp hơn có ý

nghĩa thống kê khi so với phôi được lựa chọn truyền thống.

3. Kết quả về mối liên quan giữa hình thái động học phôi và kết quả xét nghiệm di truyền tiền làm tổ**Bảng 3. Liên quan giữa điểm KIDs và kết quả di truyền (%)**

Điểm KIDs	Kết quả di truyền					
	Bình thường		Tổng bất thường		Không kết quả	
	n	%	n	%	n	%
[0; 1)	3	75	1	25	0	0
[1; 2)	2	16,7	9	75	1	8,3
[2; 3)	19	39,6	26	54,2	3	6,2
[3; 4)	10	40,7	15	55,6	1	3,7
[4; 5)	18	39,1	24	52,2	4	8,7
[5; 6)	34	42,5	41	51,3	5	6,2
[6; 7)	74	65,5	35	30,9	4	3,6
[7; 8)	64	73,6	21	24,1	2	2,3
[8; 9)	52	69,3	20	26,7	3	4
[9; 10]	14	60,9	7	30,4	2	8,7

Tỉ lệ bất thường cao với điểm KIDs dưới 6 điểm, tỉ lệ bình thường cao với điểm KIDs trên 6.

Bảng 4. Thời gian trung bình các thời điểm phân chia của phôi ở nhóm phôi bình thường và bất thường di truyền (đơn vị: giờ)

Thời điểm phân chia	Phôi bình thường	Phôi bất thường	p
tPNa	9,8 ± 3,3	9,6 ± 3,1	> 0,05
tPNf	23,4 ± 4,4	24,8 ± 5,5	< 0,05
t2	27,2 ± 7,5	29,6 ± 9,6	< 0,05
t3	38,5 ± 7,1	39,8 ± 8,6	> 0,05
t4	40,9 ± 6,9	41,2 ± 7,2	> 0,05
t5	51,9 ± 8,7	49,1 ± 8,5	< 0,05
t8	54,8 ± 7,6	55,1 ± 7,5	> 0,05
tb	107,7 ± 9,7	106,8 ± 9,6	> 0,05
t3-t2	10,5 ± 4,5	9,1 ± 4,4	< 0,05
t5-t3	13,5 ± 5,4	10,8 ± 6,8	< 0,05

- Thời gian trung bình của sự kiện biến mất hai tiền nhân (tPNf) và sự phân chia thành hai tế bào (t2) ở nhóm phôi bình thường ngắn hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường di truyền, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, 23,4 ± 4,4 so với 24,8 ± 5,5, 27,2 ± 7,5 so với 29,6 ± 9,6 (p < 0,05).

- Trờ gian trung bình phôi phân chia đến giai đoạn 5 phôi bào của nhóm phôi bình thường kéo dài hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường, 51,9 ± 8,7 so với 49,1 ± 8,5 (p < 0,05).

- Thời gian trung bình đạt giai đoạn 8 phôi bào và phôi bắt đầu nở khoang phôi nang không có sự khác biệt 2 nhóm, 54,8 ± 7,6 so với 55,1 ± 7,5, 107,7 ± 9,7 so với 106,8 ± 9,6 (p > 0,05).

- Khoảng thời gian lần phân bào thứ hai và thứ 4 ở nhóm phôi bình thường kéo dài hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường di truyền, 10,5 ± 4,5 so với 9,1 ± 4,4, 13,5 ± 5,4 so với 10,8 ± 6,8 (p < 0,05).

IV. BÀN LUẬN

Theo kết quả nghiên cứu tỉ lệ phôi bình

thường và bất thường về mặt di truyền đều cao ở khoảng điểm KIDs từ 6 đến 9 điểm (bảng 1). Đây là khoảng điểm mà số phôi đạt được nhiều nhất. Điểm KIDs là điểm được cho sau toàn bộ quá trình đánh giá phôi, kết hợp đánh giá TE (lớp tế bào lá nuôi) và ICM (mầm phôi).

Với phôi sinh thiết được lựa chọn từ TL tỉ lệ phôi có kết quả xét nghiệm di truyền bình thường là 56,4% cao hơn đáng kể so với tỉ lệ phôi bình thường được lựa chọn theo phương pháp truyền thống là 49,5%;⁶ 42,8%.⁷ Tỉ lệ phôi bất thường lệch bội nhiễm sắc thể cũng thấp hơn có ý nghĩa thống kê khi so với phôi được lựa chọn truyền thống (31,6% so với 42,4%);⁶ 38,8 (tổng bất thường) so với 57,2% (bảng 2, bảng 3).⁷

Điều này do trong lựa chọn phôi từ TL, các phôi bất thường như đa nhân (gây đa bội) đã được loại bỏ ngay từ đầu, không lựa những phôi này để sinh thiết. Thực tế, những phôi đa bội phát triển rất tốt, phôi nang thường rất đẹp nên nếu với lựa chọn phôi theo phương pháp truyền thống, do không phát hiện được hiện tượng đa nhân trước đó ở giai đoạn 2 hoặc 3

tế bào những phôi này vẫn được chọn để sinh thiết, kết quả là đa bội. Những phôi trước đó không thụ tinh những vẫn phân chia cũng bị loại bỏ vì những phôi này đều bất thường về di truyền. Các bất thường về phân chia như phân chia trực tiếp (từ 1 thành 3, từ 2 thành 5), sự không đồng đều về kích thước ở giai đoạn hai phôi bào, phân chia ngược, đa nhân, tiền nhân bất thường đều bị loại bỏ phôi sớm, do đó tỉ lệ bình thường cao, tỉ lệ bất thường thấp so với lựa chọn phôi thông thường. Phôi 3PN cũng bị loại bỏ dù phát triển lên phôi nang. Trước đây, ít khi quan sát được hiện tượng đa nhân. Hiện nay với sự ưu việt của TL, những phôi đa nhân được quan sát thấy dễ dàng và sớm bị loại bỏ, không dùng cho chuyển phôi hay đông phôi.⁸

Trước đây, sự biến mất của tiền nhân không quan sát được, hiện nay nhờ TL, việc quan sát sự biến mất của tiền nhân được sử dụng như một điểm tham chiếu cho các lần phân bào tiếp theo. Mốc tham chiếu trước đây là khi quan sát thấy hiện tượng thụ tinh với sự xuất hiện 2PN, tuy nhiên sự hình thành tiền nhân được thường xảy ra chậm hơn do tình trùng phải trải qua một số thay đổi trong cấu trúc ở phần đầu dưới tác động của một số chất có trong bào tương noãn, do đó mốc thụ tinh không dễ xác định và ít chính xác hơn. Từ mốc tham chiếu là sự biến mất của tiền nhân sẽ dễ xác định khoảng thời gian cho các mốc phân bào tiếp theo như phân chia thành hai, ba, bốn, hay năm phôi bào với độ chính xác cao hơn sáu.⁹

Nghiên cứu này nhận thấy, thời gian tiền nhân biến mất dần có sự khác biệt rõ giữa phôi bình thường và bất thường. Thời gian trung bình của sự kiện biến mất hai tiền nhân (tPNf) ở nhóm phôi bình thường ngắn hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường di truyền, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $23,4 \pm 4,4$ so với $24,8 \pm 5,5$, ($p < 0,05$) (bảng 4).

Người ta thấy rằng khi tốc độ phát triển của

phôi bất thường (quá nhanh hay quá chậm), phôi sẽ có các nguy cơ bị các bất thường về di truyền, thường gặp nhất là lệch bội nhiễm sắc thể.¹⁰

Kết quả của chúng tôi đã chỉ ra rằng khoảng thời gian trung bình của t2, t5, t3-t2 và t5-t3 có sự khác biệt đáng kể giữa phôi bình thường và phôi bất thường. Thời gian trung bình của sự kiện phân chia thành hai tế bào (t2) ở nhóm phôi bình thường ngắn hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường di truyền, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, $27,2 \pm 7,5$ so với $29,6 \pm 9,6$ ($p < 0,05$). Thời gian trung bình phôi phân chia đến giai đoạn 5 phôi bào của nhóm phôi bình thường kéo dài hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường, $51,9 \pm 8,7$ so với $49,1 \pm 8,5$ ($p < 0,05$). Khoảng thời gian lần phân bào thứ hai và thứ 4 ở nhóm phôi bình thường kéo dài hơn đáng kể so với nhóm phôi bất thường di truyền, $10,5 \pm 4,5$ so với $9,1 \pm 4,4$, $13,5 \pm 5,4$ so với $10,8 \pm 6,8$ ($p < 0,05$) (bảng 4). Điều này gợi ý rằng sự phân chia sớm bị trì hoãn ở nhóm phôi dị bội so với nhóm phôi bình thường.

Khoảng 23 - 29 giờ sau khi ICSI, hợp tử bắt đầu phân chia lần thứ nhất, tạo ra phôi 2 tế bào. Đây chính là tín hiệu đáng tin cậy chứng tỏ sự phát triển của phôi. Người ta ghi nhận rằng những phôi phân chia sớm thành 2 tế bào (khoảng 25 giờ sau thụ tinh) và có hình thái tốt thường mang đến khả năng thụ thai cao.¹¹

Các ARN và protein đã được tổng hợp trong quá trình tạo noãn đóng vai trò rất quan trọng đối với sự phát triển của phôi ở giai đoạn sớm. Sau đó bộ gen phôi bắt đầu hoạt động. Các ARN có đời sống kéo dài do noãn tổng hợp vẫn tiếp tục tham gia tổng hợp protein ở giai đoạn đầu của phôi.¹²

Những chứng cứ này cho thấy các hoạt động của phôi trong những chu kỳ tế bào đầu tiên (phân chia, chuyển hóa, tổng hợp protein) hoàn toàn được điều khiển bởi các thông tin

mà noãn nhận được từ mẹ trong quá trình hình thành noãn. Sự phụ thuộc gần như hoàn toàn của phôi giai đoạn sớm vào sự thừa hưởng tế bào chất từ noãn dẫn đến hệ quả là trong trường hợp noãn trưởng thành không hoàn chỉnh, sự phát triển của phôi giai đoạn sớm sẽ bị ảnh hưởng và có thể dẫn đến sảy thai rất sớm, như noãn non chưa trưởng thành cũng dẫn tới thụ tinh thất bại.¹²

Nghiên cứu cho thấy sự khác biệt trong động học của phôi bình thường và bất thường về di truyền trong giai đoạn đầu của sự phát triển phôi. Từ những phân tích trên cho thấy sự khác biệt về các thời điểm phân cắt sớm ở phôi giữa nhóm bình thường và bất thường di truyền chủ yếu do noãn. Áp dụng nuôi phôi TL giúp chúng ta chọn lọc được những phôi ít bất thường hơn, tăng tỉ lệ làm tổ cũng như sinh ra những em bé khỏe mạnh cho các cặp vợ chồng hiếm muộn. Nghiên cứu này kết hợp công nghệ TL và PGT để phân tích và so sánh động học của phôi bình thường và bất thường.

Ở nghiên cứu này ta thấy các mốc phân chia ở giai đoạn sau như giai đoạn 8 tế bào, giai đoạn nở khoang phôi nang không khác biệt giữa hai nhóm, $54,8 \pm 7,6$ so với $55,1 \pm 7,5$, $107,7 \pm 9,7$ so với $106,8 \pm 9,6$ ($p > 0,05$) (bảng 4). TL cung cấp các điểm đánh dấu mới để dự đoán về sự hình thành của phôi nang và tiềm năng làm tổ của phôi dựa trên thời gian và phát hiện các sự kiện hình thái không thể được xác định bằng các quan sát phôi thông thường. Phần lớn các dấu hiệu này có liên quan đến hai ngày phát triển đầu tiên, cho phép lựa chọn và chuyển phôi tốt hơn.

TL không thể thay thế hoàn toàn xét nghiệm di truyền tiền làm tổ được, nó chỉ là công cụ hỗ trợ thêm cho việc lựa chọn phôi để sinh thiết, làm tăng tỉ lệ các phôi bình thường được lựa chọn.

Trong nghiên cứu này, chúng tôi bước đầu mô tả mối liên quan giữa hình thái động học

của phôi và kết quả xét nghiệm di truyền tiền làm tổ nhằm cung cấp cái nhìn sơ khởi về giá trị tiềm năng của các thông số động học trong việc dự đoán bất thường di truyền. Ngoài ra việc không kiểm soát đầy đủ các yếu tố nhiễu là một hạn chế chính của nghiên cứu do đó kết quả không nhằm rút ra mối quan hệ nhân quả, mà mang tính mô tả mối liên quan ban đầu, làm tiền đề cho các nghiên cứu sâu hơn.

Mục tiêu cuối cùng của TTON là tăng tỉ lệ “mang em bé về nhà”, chính vì vậy sau nghiên cứu này cần nhiều nghiên cứu hơn như nghiên cứu về tỉ lệ làm tổ, tỉ lệ trẻ sinh sống với các phôi được nuôi bằng hệ thống TL. TL cung cấp sự theo dõi phôi một cách liên tục, quan sát được toàn bộ động học của phôi, không xâm lấn phôi, tăng độ chính xác và độ nhạy của thông tin phôi thu được. Nghiên cứu cho thấy các đặc điểm động học phôi giúp lựa chọn những phôi có khả năng bình thường về mặt di truyền cao. Phù hợp xu hướng chuyển đơn phôi, giảm nguy cơ phải giảm thiểu thai và các tai biến kèm theo.

V. KẾT LUẬN

Với TL quan sát được toàn bộ quá trình phát triển của phôi, đặc biệt những thời điểm nhạy cảm như sự biến mất của tiền nhân, t2, t3, t5 mà quan sát truyền thống không thấy được. Phôi được chọn từ TL có tỉ lệ bình thường về kết quả di truyền cao hơn và tỉ lệ bất thường cũng thấp hơn khi lựa chọn phôi theo cách thông thường. Phôi phân chia sớm trong khoảng thời gian tiêu chuẩn có tỉ lệ bình thường về mặt di truyền cao hơn so với những phôi phân chia muộn. Từ kết quả trên có thể khuyến nghị các chuyên viên phôi học lựa chọn phôi tốt thông qua quan sát động học phôi trên TL để xét nghiệm di truyền tiền làm tổ, để đông phôi hay chuyển phôi, đặc biệt trong các trường hợp bệnh nhân không có khả năng làm PGT-A. Tuy nhiên, do đây là nghiên cứu ban đầu, trong tương lai cần thêm các nghiên cứu sâu hơn với cỡ mẫu lớn hơn. Điều

này sẽ giúp đánh giá chính xác hơn hiệu quả thực sự và tính khả thi của việc áp dụng các thông số động học trong thực hành lâm sàng, góp phần tối ưu hiệu quả điều trị và giảm chi phí cho người bệnh.

LỜI CẢM ƠN

Để thực hiện được nghiên cứu này, nhóm tác giả xin chân thành cảm ơn Ban lãnh đạo Bệnh viện Phụ sản Hà Nội, ban lãnh đạo và tập thể cán bộ khoa Hỗ trợ sinh sản và nam học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội cùng với Bộ môn Mô Phôi, Trường Đại học Y Hà Nội đã tạo điều kiện và nhiệt tình giúp đỡ trong nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Zacchini F, Arena R, Abramik A, et al. Embryo biopsy and development: the known and the unknown. *Reproduction*; 2017, 154(5): R143 R148.
2. Dahdouh EM, Balayla J, Audibert F. Technical Update. Preimplantation Genetic Diagnosis and Screening. *Pubmed*; 2015, 37(5): 451-63.
3. Scott L. Analysis of fertilization. In gardner DK, Weissman A, Howles G, Shoham Z(eds). *Textbook of assisted reproductive technologies, third edition*; 2009, 207-217.
4. Cruz M, Gadea B, Garrido N, et al. Embryo quality, blastocyst and ongoing pregnancy rates in oocyte donation patients whose embryos were monitored by time-lapse imaging. *Pubmed*; 2011, 28: 569-573.
5. Ciray HN, Campbell A, Agerholm IE, et al. Time-Lapse User Group. Proposed guidelines on the nomenclature and annotation of dynamic human embryo monitoring by a time-lapse user group. *Pubmed*; 2014, 29: 2650–2660.
6. Susanna Apter, Thomas Ebner, Thomas Freour, et al. Good practice recommendations for the use of time-lapse technology. *Eshre*; 2020.
7. Yalçinkaya E, Ergin EG, Çalışkan E, et al. Reproducibility of a time-lapse embryo selection model base don morphokinetic data in a sequential culture media setting. *Pubmed*; 2014, 15: 156-160.
8. Goodman LR, Goldberg J, Falcone T, et al. Does the addition of time-lapse morphokinetics in the selection of embryos for transfer improve pregnancy rates? A randomized controlled trial. *Fertil Steril*; 2016, 105: 275–285.
9. Yang Z, Zhang J, Salem SA, et al. Selection of competent blastocysts for transfer by combining time-lapse monitoring and array CGH testing for patients undergoing preimplantation genetic screening: a prospective study with sibling oocytes. *BMC Med Genomics*; 2014, 7: 38–38.
10. Basile N, Nogales Mdel C, Bronet F, et al (2014). Increasing the probability of selecting chromosomally normal embryos by time-lapse morphokinetics analysis. *Fertil Steril*, 101: 699-704.
11. Eduardo Gazzo, Fernando Peña, Federico Valdéz, et al. The Kidscore™ D5 algorithm as an additional tool to morphological assessment and PGT-A in embryo selection: a time-lapse study. *JBRA Assist Reprod*; 2020, 24(1): 55-60.
12. Rienzi L, Capalbo A, Stoppa M, et al. No evidence of association between blastocyst aneuploidy and morphokinetic assessment in a selected population of poor-prognosis patients: a longitudinal cohort study. *Reprod Biomed Online*; 2015, 30: 57-66.

Summary

APPLICATION OF TIMELAPSE IN EMBRYO SELECTION FOR PREIMPLANTATION GENETIC BIOPSIES

In order to select high-quality embryos for preimplantation genetic testing (PGT) therefore reduce costs for patients, we conducted a prospective descriptive study on embryos cultured and selected for PGT based on embryo morphokinetics. Time-Lapse (TL) were employed for embryos monitoring. Embryos were cultured in the ES+ TL incubator until day 5–6. Embryos selected for biopsy were chosen using the KIDScore, based on full morphokinetic observation via TL and embryo evaluation using Artificial Intelligence (AI) technology integrated into the TL incubator. These embryos were biopsied and genetically analyzed to assess the correlation between embryo morphokinetics and preimplantation genetic test results. The results showed that the embryos selected for biopsy primarily had KIDScore values ranging from 5 to 9. Embryos selected via TL had a higher rate of normal genetic results and a lower rate of abnormalities compared to those selected by conventional methods. Embryos that divided early-from post-ICSI to the 5-cell stage-had a higher rate of normal genetic profiles compared to late-dividing embryos. Therefore, TL is effective in helping select high-quality embryos for PGT.

Keywords: Timelapse, preimplantation genetic testing, KIDs score.