

# Kết quả chuyển phôi đông lạnh ngày 5 trên bệnh nhân được nuôi cấy phôi bằng hệ thống Timelapse tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

Bế Thị Hoa<sup>1\*</sup>, Nguyễn Duy Ánh<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Thu Hà<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Hồng<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Trường Đại học Y Dược Thái Nguyên

<sup>2</sup> Bệnh viện Phụ sản Trung ương

doi: 10.46755/vjog.2024.4.1757

Tác giả liên hệ (Corresponding author): Bế Thị Hoa, email: flowerflower.dr@gmail.com

Nhận bài (received): 20/9/2024 - Chấp nhận đăng (accepted): 04/10/2024

## Tóm tắt

**Mục tiêu nghiên cứu:** Đánh giá kết quả chuyển phôi đông lạnh ngày 5 trên các bệnh nhân được nuôi cấy phôi bằng hệ thống Timelapse tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

**Đối tượng và phương pháp nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả trên 221 bệnh nhân chuyển phôi đông lạnh ngày 5 có hỗ trợ nuôi cấy bằng hệ thống Timelapse tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 6/2023 đến tháng 5/2024.

**Kết quả:** Tuổi trung bình của bệnh nhân là  $31,9 \pm 4,6$  tuổi, nhóm tuổi từ 31-35 chiếm tỷ lệ cao nhất 42,1%. Thời gian vô sinh trung bình là  $2,9 \pm 2,2$  năm, đa số là nhóm vô sinh dưới 5 năm. Tỷ lệ  $\beta$ hCG (+), tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến lần lượt là 69,2%; 62,9% và 56,1%. Giá trị trung bình của điểm KIDs là  $7,3 \pm 1,7$  điểm. Điểm KIDs trong khoảng 8-9 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 23,1%. Phôi có điểm KIDs càng cao thì tỷ lệ có thai lâm sàng càng lớn.

**Kết luận:** Tỷ lệ  $\beta$ hCG (+), tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến lần lượt là 69,2%; 62,9% và 56,1%. Các phôi ngày 5 có điểm KIDs càng cao thì tỷ lệ có thai càng cao.

**Từ khóa:** Timelapse, KIDscore, chuyển phôi.

## Results of day-5 frozen embryo transfer using Timelapse system for embryo incubation at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital

Be Thi Hoa<sup>1\*</sup>, Nguyen Duy Anh<sup>2</sup>, Nguyen Thi Thu Ha<sup>2</sup>, Nguyen Thi Hong<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup> Thai Nguyen University of Medicine and Pharmacy

<sup>2</sup> National Hospital of Obstetrics and Gynecology

## Abstract

**Objectives:** To evaluate the outcomes of day-5 frozen embryo transfer of patients using the Timelapse system for embryo incubation at Hanoi Obstetrics and Gynecology Hospital.

**Materials and methods:** Descriptive study on 221 patients with day-5 frozen embryo transfer using Timelapse system for embryo incubation from June 2023 to May 2024.

**Results:** The mean age was  $31.9 \pm 4.6$  years old on average; the age range of 31 to 35 had the largest percentage, at 42.1%. The majority of the infertility group had an infertile time of less than five years, with an average of  $2.9 \pm 2.2$  years.  $\beta$ hCG (+), clinical, and ongoing pregnancy rates were 69.2%; 62.9%, and 56.1%, respectively. KIDs scored  $7.3 \pm 1.7$  points on average. 23.1% was the highest percentage for KIDscores between 8 and 9 points. The clinical pregnancy rate increases with the embryo's KIDscore.

**Conclusions:** The rates of  $\beta$ hCG (+), clinical, and ongoing pregnancy were 69.2%; 62.9%, and 56.1%, respectively. The higher the KIDscore of day-5 embryos, the higher the pregnancy rate

**Keywords:** Timelapse, KIDscore, embryo transfer.

## 1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Trong lĩnh vực thụ tinh trong ống nghiệm, mục tiêu chính là chọn phôi có tiềm năng phát triển cao để đạt được một ca sinh sống khỏe mạnh, vì vậy việc nghiên cứu một phương pháp ưu việt để lựa chọn phôi tốt là yêu cầu cấp thiết và thực tiễn. Điều này sẽ không thể thực hiện nếu không có một hệ thống nuôi cấy phôi ổn định,

đạt hiệu quả cao [1].

Tủ cấy được xem là một thiết bị quan trọng nhất trong một lab IVF. Với những tiến bộ của công nghệ, nhiều thế hệ tủ cấy ra đời và ngày càng phức tạp, từ những ngày đầu tiên với chiếc tủ cấy truyền thống một buồng cấy lớn đến các loại tủ cấy nhỏ hơn với thiết kế buồng cấy riêng, và đặc biệt là sự xuất hiện của tủ cấy với hệ thống

theo dõi phôi liên tục Timelapse (TL). Hệ thống TL là một hệ thống kính hiển vi đảo ngược được thiết kế thu gọn để có thể đặt bên trong tủ cấy, và nhờ một phần mềm điều khiển chuyên dụng để ghi nhận các hình ảnh của quá trình phân chia ở các phôi được nuôi cấy, giúp phát hiện các bất thường trong các giai đoạn phân bào của phôi, cũng như lựa chọn ra các phôi có khả năng phát triển tốt nhất [2].

Hiện nay ở Việt Nam chỉ có một số nghiên cứu ở quy mô cấp cơ sở về hệ thống TL, trong khi kỹ thuật này đã được sử dụng từ năm 2010 và ngày càng được áp dụng rộng rãi tại nhiều trung tâm hỗ trợ sinh sản trên cả nước, vì vậy chúng tôi thực hiện đề tài nghiên cứu: **"Kết quả chuyển phôi đông lạnh ngày 5 trên bệnh nhân được nuôi cấy phôi bằng hệ thống Timelapse tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội"** nhằm đánh giá kết quả chuyển phôi đông lạnh ngày 5 trên các bệnh nhân được nuôi cấy phôi bằng hệ thống Timelapse tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

## 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

### 2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các bệnh nhân điều trị vô sinh bằng phương pháp thụ tinh trong ống nghiệm tại khoa Hỗ trợ sinh sản và Nam học - Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn:

- Bệnh nhân có phôi được nuôi cấy bằng hệ thống nuôi cấy Timelapse, tủ nuôi là tủ EmbryoScope+.
- Chuyển phôi ngày 5.
- Chuyển phôi đông lạnh.
- Bệnh nhân được chuyển 1 phôi vào buồng tử cung.
- Đánh giá chu kỳ chuyển phôi đầu tiên.

#### Tiêu chuẩn loại trừ:

- Các cặp vợ chồng xin noãn, phôi hoặc tinh trùng.
- Vô sinh do yếu tố tử cung người vợ: dị dạng tử cung, polyp tử cung, u xơ tử cung, dính buồng tử cung, lạc nội mạc tử cung...
- Bệnh nhân mất theo dõi sau chuyển phôi.

### 2.2. Phương pháp nghiên cứu

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang, thời gian từ tháng 6/2023 đến tháng 05/2024.

**Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu:** chọn mẫu thuận

tiện, lấy tất cả các trường hợp đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn đối tượng nghiên cứu, chúng tôi thu thập được 221 mẫu nghiên cứu.

### Phương pháp thu thập số liệu

- Phỏng vấn: để thu thập các thông tin lựa chọn bệnh nhân vào mẫu nghiên cứu đúng tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, đồng thời thu thập các biến số nghiên cứu: tuổi, thời gian vô sinh, nguyên nhân vô sinh, phân loại vô sinh.
- Đánh giá kết quả chuyển phôi của đối tượng nghiên cứu.
- Tất cả các thông tin cần thiết cho nghiên cứu đều được thu thập và ghi chép vào phiếu thu thập thông tin nghiên cứu
- Nhập tài liệu tham khảo bằng sử dụng phần mềm Zotero.
- Các số liệu được thu thập và xử lý trên chương trình SPSS 20.0.

### 2.3. Các chỉ số, biến số trong nghiên cứu

- Tuổi của người vợ
  - Thời gian vô sinh
  - Nguyên nhân vô sinh
  - Tỷ lệ βhCG dương tính
  - Tỷ lệ thai lâm sàng
  - Tỷ lệ thai diễn tiến
  - Đặc điểm động học của phôi: điểm Kidscore
- Điểm KIDScore được chấm trên phần mềm Timelapse. Với mỗi phôi, mô hình sẽ gán một điểm số cho mỗi phôi đã được chú thích là 2PN. Điểm số dao động từ 1 đến 9,9. Do đó chênh lệch giữa hai điểm số có thể giảm xuống một dấu chấm thập phân. Các phôi không được thụ tinh đúng cách (không phải 2PN) sẽ được gán điểm 0. Ba yếu tố này kết hợp với nhau sẽ xác định điểm số được gán cho mỗi phôi: (1) Độ đồng đều của lần phân chia; (2) Tốc độ phát triển; (3) Chất lượng phôi nang.

### 2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu thuộc loại mô tả không can thiệp trên người bệnh, không làm sai lệch kết quả điều trị của bệnh nhân, được sự cho phép của Ban Giám đốc và Ban lãnh đạo khoa Hỗ trợ sinh sản và Nam học, Bệnh viện Phụ sản Hà Nội.

## 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

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

	Đặc điểm	Tần số (n = 221)	Tỷ lệ (%)
Nhóm tuổi của người vợ (tuổi)	≤ 25	18	8,1
	26 - 30	71	32,1
	31 - 35	93	42,1
	36 - 40	30	13,6
	> 40	9	4,1
	<b>Tuổi trung bình (Min - max)</b>	<b>31,9 ± 4,6 (20 - 45)</b>	

<b>Nguyên nhân vô sinh</b>	Do vợ	69	31,2
	Do chồng	25	11,3
	Do cả vợ và chồng	27	12,2
	Không rõ nguyên nhân	100	45,2
<b>Thời gian vô sinh (năm)</b>	< 5	179	81,0
	5 - 9	38	17,2
	≥ 10	4	1,8
<b>Thời gian vô sinh trung bình (Min – max)</b>		<b>2,9 ± 2,2 (1 - 14)</b>	

Tuổi của người vợ trung bình là  $31,9 \pm 4,6$  tuổi, nhỏ nhất là 20, lớn nhất là 45 tuổi. Nhóm tuổi từ 31-35 chiếm tỷ lệ cao nhất 42,1%, nhóm tuổi > 40 chiếm tỷ lệ thấp nhất 4,1%. Nhóm nguyên nhân vô sinh do vợ, do chồng, do cả hai vợ chồng và chưa rõ nguyên nhân lần lượt là 31,2%; 11,3%; 12,2% và 45,2%. Thời gian vô sinh trung bình là  $2,9 \pm 2,2$  năm, ngắn nhất là 1 năm, dài nhất là 14 năm. Nhóm vô sinh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 81%.

**Bảng 2.** Kết quả chuyển phôi đông ngày 5

Kết quả	n = 221	Tỷ lệ %
βhCG (+)	153	69,2
Thai lâm sàng	139	62,9
Thai diễn tiến	124	56,1

Tỷ lệ βhCG dương tính là 69,2%, tỷ lệ thai lâm sàng là 62,9%, tỷ lệ thai diễn tiến là 56,1%.

**Bảng 3.** Đặc điểm động học phôi quan sát được trên TL

Điểm Kids	n=221	Tỷ lệ %
[0; 1)	1	0,5
[1; 2)	2	0,9
[2; 3)	4	1,8
[3; 4)	3	1,4
[4; 5)	6	2,7
[5; 6)	24	10,9
[6; 7)	42	19,0
[7; 8)	49	22,2
[8; 9)	51	23,1
[9; 10]	39	17,6

**Giá trị trung bình (min – max):  $7,3 \pm 1,7$  (0 - 9,8)**

Giá trị trung bình của điểm KIDs là  $7,3 \pm 1,7$  điểm, thấp nhất là 0 điểm, cao nhất là 9,8 điểm. Điểm KIDs trong khoảng 8-9 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 23,1%.

**Bảng 4.** Trung bình điểm KIDs và kết quả có thai lâm sàng

	Có thai lâm sàng	Không có thai lâm sàng	p
<b>Trung bình điểm KIDs (min – max)</b>	$7,6 \pm 1,5$ (1,5 - 9,8)	$6,8 \pm 2,1$ (0 - 9,8)	0,003

Trung bình điểm KIDs của nhóm bệnh nhân có thai lâm sàng và không có thai lâm sàng lần lượt là  $7,6 \pm 1,5$  và  $6,8 \pm 2,1$  điểm. Sự khác biệt giữa 2 nhóm có ý nghĩa thống kê với  $p = 0,003$  ( $< 0,05$ ).

#### 4. BÀN LUẬN

Chúng tôi nghiên cứu trên 221 thai phụ làm ICSI và nuôi phôi bằng hệ thống Timelapse thỏa tiêu chuẩn lựa chọn nghiên cứu.

Ở Bảng 1, tuổi trung bình của các thai phụ trong

nghiên cứu là  $31,9 \pm 4,6$  tuổi, kết quả này tương đồng với nghiên cứu của tác giả Diem Thị Yến thực hiện tại bệnh viện Vinmec ( $31 \pm 4$  tuổi) [3]. Nhìn chung tuổi trung bình thực hiện các biện pháp hỗ trợ sinh sản của bệnh nhân trong những năm gần đây có xu hướng giảm xuống và sự

quan tâm đến sức khỏe sinh sản cũng như tiếp cận dịch vụ y tế tiên tiến tăng lên. Nhóm tuổi từ 31 - 35 chiếm tỷ lệ cao nhất 42,1%, bệnh nhân lớn tuổi nhất trong nghiên cứu của chúng tôi là 45 tuổi, trên thực tế các bệnh nhân trên lứa tuổi này thường có dự trữ buồng trứng giảm nhiều so với lứa tuổi sinh sản, khả năng có noãn và tạo phôi thấp nên các bác sĩ thường tư vấn lựa chọn xin noãn hoặc xin phôi.

Hiện nay nhóm bệnh nhân có thời gian vô sinh dưới 5 năm có xu hướng gia tăng, đồng nghĩa với nhóm bệnh nhân có thời gian vô sinh dài giảm đi, đây là điều dễ hiểu vì các cặp vợ chồng trong xã hội hiện đại thường đi khám và điều trị vô sinh sớm hơn trước kia, cũng là một tín hiệu tích cực vì sẽ làm giảm được những gánh nặng về mặt tâm lý cho các cặp vợ chồng hiếm muộn. Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian vô sinh trung bình là  $2,9 \pm 2,2$  năm, nhóm vô sinh dưới 5 năm chiếm tỷ lệ cao nhất 81%.

Chúng tôi tiến hành phân tích trên nhóm bệnh nhân chuyển 1 phôi và chỉ đánh giá chu kỳ chuyển phôi đầu tiên nên số chu kỳ chuyển phôi cũng chính bằng số bệnh nhân tham gia nghiên cứu. Việc chuyển nhiều phôi có mối tương quan với tỷ lệ đa thai, dẫn đến sự gia tăng các biến chứng cho cả mẹ và thai. Theo hướng dẫn của ESHRE 2023, không có bằng chứng cho thấy tỷ lệ trẻ sinh sống kém hơn khi chuyển đơn phôi so với chuyển phôi kép và khuyến nghị chuyển đơn phôi là quy trình tiêu chuẩn khi có nhiều hơn một phôi để đạt được một thai kỳ khỏe mạnh và giảm thiểu nguy cơ đa thai [4]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy sau chuyển đơn phôi trễ ngày 5, tỷ lệ  $\beta$ hCG (+), tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến lần lượt là 69,2%, 62,9% và 56,1%. Tỷ lệ này cao hơn một chút so với nghiên cứu của tác giả Diem Thị Yến (lần lượt là 62,5%; 55,7% và 51,1%), cao hơn kết quả nghiên cứu của tác giả Aisling Ahlström năm 2022 cũng nghiên cứu các trường hợp chuyển đơn phôi ngày 5 có nuôi TL (tỷ lệ  $\beta$ hCG (+) và tỷ lệ thai diễn tiến lần lượt là 60,2% và 47,4%) [3,5]. Sự khác biệt là không quá nhiều có thể do cỡ mẫu giữa các nghiên cứu là khác nhau, tuy nhiên kết quả này cũng nhấn mạnh những tín hiệu tích cực trong thực hiện hỗ trợ sinh sản tại khoa Hỗ trợ sinh sản và Nam học bệnh viện Phụ sản Hà Nội. Các nghiên cứu gần đây đều chứng minh rằng chuyển phôi giai đoạn phôi nang cho tỷ lệ thành công cao hơn, tỷ lệ làm tổ cao hơn có thể do việc lựa chọn phôi tốt nhất ở giai đoạn phôi nang tối ưu hơn và mức độ đồng bộ giữa phôi và niêm mạc tử cung tốt hơn so với chuyển phôi giai đoạn phôi phân chia [6].

TL ứng dụng công nghệ trí tuệ nhân tạo (Artificial Intelligent) trong lựa chọn và sàng lọc phôi (thuật toán KIDs), giúp tăng tỷ lệ có thai. Thuật toán Kidscore (KIDs) xử lý các thông số hình thái học liên quan đến quá trình nuôi cấy phôi được xây dựng từ hàng nghìn dữ liệu phôi học trước đó. Ý nghĩa sinh học của thuật toán này rất lớn, nó cho phép xác định sự phát triển của phôi nhanh hay chậm, các kiểu phân cắt không đều và phôi không

đạt được sự phát triển tối ưu vào ngày 3 hoặc ngày 5 [7]. Bảng 3 cho thấy điểm KIDs của các phôi trong nghiên cứu của chúng tôi trải từ 0 điểm đến 9,8 điểm, giá trị trung bình là  $7,3 \pm 1,7$  điểm, cao hơn trong nghiên cứu của tác giả Keiichi Kato trên 2486 chu kỳ chuyển đơn phôi nang đông lạnh (trung bình điểm KIDs là  $6,0 \pm 2,4$  điểm, thấp nhất là 1,3 điểm, cao nhất là 9,8 điểm) [8]. Điểm KIDs trong khoảng 8 - 9 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 23,1%. Hệ thống TL cho kết quả đánh giá điểm KIDs càng cao thì gợi ý phôi có tiềm năng chất lượng càng tốt, vì vậy các bác sĩ thường có xu hướng ưu tiên lựa chọn phôi có điểm KIDs tốt nhất để chuyển trước. Trường hợp bệnh nhân có ít phôi thì vẫn phải chuyển phôi có điểm KIDs thấp vì không có nhiều sự lựa chọn.

Trong các trường hợp có thai lâm sàng, giá trị trung bình của điểm KIDs là  $7,6 \pm 1,5$ , trong khi giá trị này ở nhóm không có thai lâm sàng là  $6,8 \pm 2,1$  điểm, sự khác biệt về giá trị trung bình điểm KIDs ở 2 nhóm có thai và không có thai lâm sàng là có ý nghĩa thống kê với  $p < 0,05$ . Kết quả này cũng tương đồng với nghiên cứu của tác giả Nghiêm Văn Dũng năm 2023 (điểm trung bình giữa 2 nhóm lần lượt là  $6,9 \pm 1,9$  và  $6,5 \pm 1,9$  với  $p = 0,04$ ) [9]. Như vậy bước đầu ta có thể thấy giá trị điểm KIDs là một chỉ số gợi ý có ý nghĩa để lựa chọn phôi vì điểm KIDs càng cao thì tỷ lệ có thai lâm sàng càng cao. Trong tương lai, vẫn cần nhiều nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn nữa để nâng cao chất lượng bằng chứng trong lựa chọn phôi chuyển dựa trên điểm Kidscore dưới đánh giá của trí tuệ nhân tạo trong hệ thống Timelapse.

## 5. KẾT LUẬN

Trong 221 trường hợp chuyển đơn phôi trễ ngày 5 và đánh giá ở chu kỳ chuyển phôi đầu tiên, chúng tôi ghi nhận: Tỷ lệ  $\beta$ hCG (+), tỷ lệ thai lâm sàng, tỷ lệ thai diễn tiến lần lượt là 69,2%; 62,9% và 56,1%. Giá trị trung bình của điểm KIDs là  $7,3 \pm 1,7$  điểm. Điểm KIDs trong khoảng 8-9 điểm chiếm tỷ lệ cao nhất là 23,1%. Phôi có điểm KIDs càng cao thì tỷ lệ có thai lâm sàng càng lớn.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Coward K, Wells D. Textbook of Clinical Embryology. Cambridge University Press; 2013. 408 p.
2. Kirkegaard K, Ahlström A, Ingerslev HJ, Hardarson T. Choosing the best embryo by time lapse versus standard morphology. Fertil Steril. 2015;103(2):323–32.
3. Diem Thị Yến, Lê Thị Phương Lan, Nguyễn Thị Cẩm Vân, Nguyễn Thị Như Trang, Trần Huệ Trân, Trương Văn Hạnh, Khuất Hữu Quân, Nguyễn Vũ Hà, Vũ Văn Thành, Vũ Thị Liên. Kết quả lâm sàng của các trường hợp chuyển một phôi nang qua phương pháp nuôi cấy Time lapse tại trung tâm hỗ trợ sinh sản Vinmec Times City. Tạp Chí Y Học Việt Nam. 2022;510(1).
4. ESHRE Guideline Group on the Number of Embryos to Transfer, Alteri A, Arroyo G, Baccino G, Craciunas L, De Geyter C, et al. ESHRE guideline: number of embryos

to transfer during IVF/ICSI. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2024;39(4):647–57.

5. Ahlström A, Lundin K, Lind AK, Gunnarsson K, Westlander G, Park H, et al. A double-blind randomized controlled trial investigating a time-lapse algorithm for selecting Day 5 blastocysts for transfer. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2022;37(4):708–17.

6. Lê Minh Tâm, Cao Ngọc Thành, Trần Thị Như Quỳnh. Các vấn đề trọng yếu trong Hỗ trợ sinh sản. Tập 1 dành cho bác sĩ lâm sàng. Nhà xuất bản Y học; 2022.

7. Petersen BM, Boel M, Montag M, Gardner DK. Development of a generally applicable morphokinetic algorithm capable of predicting the implantation potential of embryos transferred on Day 3. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016;31(10):2231–44.

8. Kato K, Ueno S, Berntsen J, Ito M, Shimazaki K, Uchiyama K, et al. Comparing prediction of ongoing pregnancy and live birth outcomes in patients with advanced and younger maternal age patients using KIDScore™ day 5: a large-cohort retrospective study with single vitrified-warmed blastocyst transfer. *Reprod Biol Endocrinol RBE.* 2021;19:98.

9. Nghiêm Văn Dũng, Hồ Nguyệt Minh, Hồ Sỹ Hùng. Đánh giá kết quả chuyển phôi trữ đông được nuôi bằng hệ thống Timelapse. *Tạp Chí Học Việt Nam.* 2023;533(2).