

Standaryzacja transferu zarodka poprzez opracowanie prototypu aplikatora EMBRYOPASS® – elektronicznie sterowanego urządzenia do kontrolowanego transferu zarodków.

Piotr Lewandowski¹, Ewa Taszycka-Pobikrowska¹, Sylwia Trubacz¹, Janusz Kucharski¹, Natalya Kizilova², Tomasz Bobiński², Piotr Pankowski¹, Katarzyna Barłowska³, Krzysztof Papis⁴, Katarzyna Koziol¹

¹Przychodnia Lekarska nOvum, ²Wydział Mechaniczny Energetyki i Lotnictwa, Instytut Techniki Lotniczej i Mechaniki Stosowanej, Politechnika Warszawska (MEL), ³Zakład Embriologii Doświadczalnej IGBZ PAN Jastrzębiec, ⁴Katedra Chorób Dużych Zwierząt, SGGW w Warszawie.

Wstęp

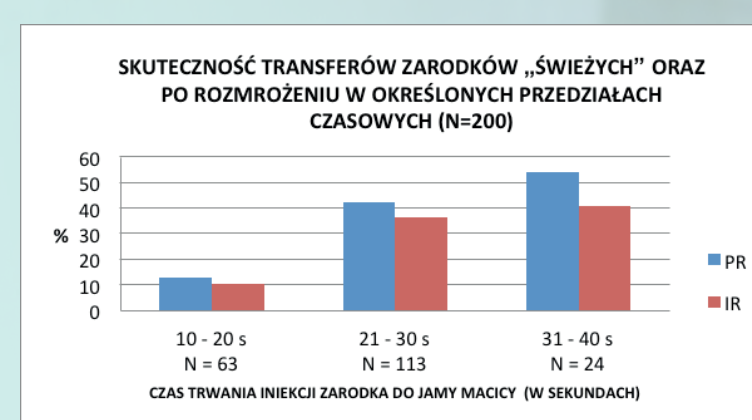
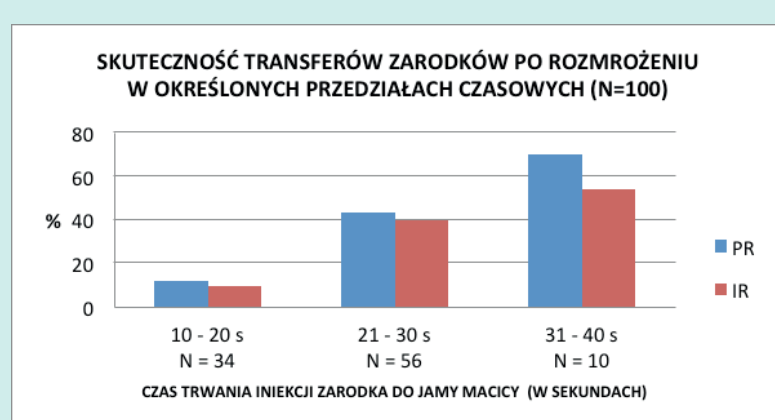
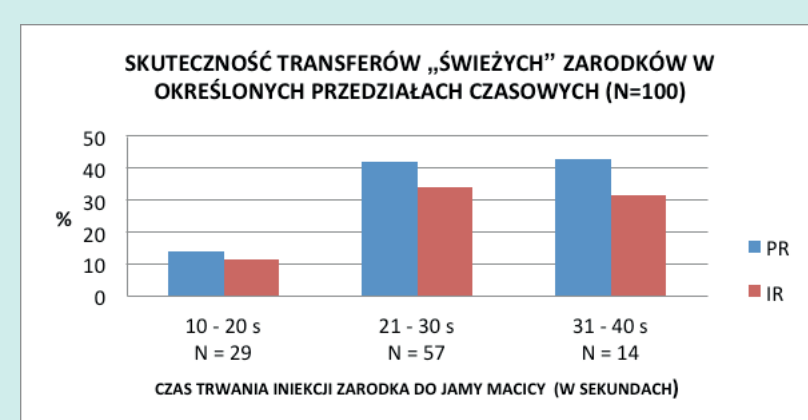
Transfer zarodków (ET) jest ostatnim, kluczowym elementem procedury zapłodnienia pozaustrojowego. Szybkość przesuwania się zarodka w kateterze wpływa na jego umiejscowienie w jamie macicy i skuteczność implantacji, wykazując się dużą zmiennością przy manualnym wypychaniu go tłokiem strzykawki. Duża zmienność skuteczności transferów między operatorami oraz dotychczasowe próby standaryzacji techniki podawania zarodków, jak również opublikowany cykl badań, który jako jedną z przyczyn stosunkowo niskiej efektywności transferów, wskazuje nadmierne ciśnienie generowane w kateterze, skłoniły autora wraz z zespołem do pracy nad konstrukcją aplikatora, który pozwoliłby na standaryzację transferu zarodków. Podjęto realizację projektu „Aplikator EMBRIOPASS – elektronicznie sterowane urządzenie do kontrolowanego transferu zarodków” (konkurs na dofinansowanie projektu ze środków unijnych: RPMA.01.02.00-IP.01-14-015/16).

Metodyka

I etap:

Przeanalizowano techniczne aspekty transferu zarodków, określając kluczowe parametry wpływające na powodzenie zabiegu. W okresie od 01.07. do 31.12.2016 roku przeprowadzono analizę technicznych aspektów transferu: dwóch doświadczonych operatorów wykonało 200 procedur ET w celu określenia optymalnego czasu podawania zarodków w powiązaniu z uzyskanymi odsetkami implantacji i ciąż klinicznych. Zarodki nabierano do cewnika transferowego powtarzalną metodą i umieszczano pod kontrolą USG 1-2 cm od dna macicy wg standardowej techniki przyjętej w Przychodni Lekarskiej nOvum. Do transferu używano 17µl medium EmbryoGlue, Vitrolife. Czas podawania zarodków do macicy liczony był od momentu naciśnięcia tłoka strzykawki połączonej z cewnikiem zarodkowym aż do całkowitego dopchnięcia tłoka.

Analizie poddano transfery 130 zarodków „świeżych” i 121 po rozmrożeniu; oceniono czas trwania iniekcji zarodków do macicy wykazując brak powtarzalności. Średni czas podawania zarodków przez operatora 1 wyniósł 23.92 s (od 10 – 37 s), natomiast przez operatora 2 - 23.02 s (od 10 – 39 s). Do dalszej analizy wyznaczono trzy przedziały czasowe: 10-20 s, 21-30 s oraz 31-40 s. Wyniki przedstawiono na wykresach.



Na zakończenie I etapu postawiono hipotezy badawcze w zakresie określenia parametrów krytycznych, które należy ustabilizować (czas nabierania zarodków do cewnika oraz ich iniekcji do jamy macicy, objętość ładunku, skoki ciśnienia). Na tej podstawie zaprojektowano, wykonano i poddano testowaniu technicznemu prototyp aplikatora EMBRYOPASS®.

II etap:

Przeanalizowane zostały mechaniczne siły oddziałujące na zarodek w cewniku transferowym, wskazując szkodliwy wpływ naprężeń ścinających. Wyznaczono współczynnik akumulacji uszkodzenia - DAF (damage accumulation factor) - naprężenia ścinające działające na embriom podczas całkowitego czasu trwania iniekcji. Bezpieczną prędkość podawania mniejszych zarodków oszacowano jako 3-6 mm/s, czas iniekcji to dla tej prędkości 18-27 s, DAF = 0.85. Dla większych zarodków (blastocyst) bezpieczna prędkość iniekcji to 4-6 mm/s, czas iniekcji 18-21 s, DAF 0.95. Zbyt duże oraz zbyt małe wartości prędkości iniekcji powodują wzrost wartości DAF.

III etap:

Na podstawie powyższych wyników zaprogramowano aplikator w zakresie parametrów krytycznych. Testy funkcjonalne aplikatora zostały przeprowadzone w układzie eksperymentalnym. Ruch tłoka rejestrowano z częstotliwością 50 Hz (50 klatek/s) przy użyciu kamery Photron SA-Z. Testy potwierdziły jego powtarzalność. W wyniku testów zostały usunięte wskazane niedoskonałości oraz wprowadzone konieczne dodatkowe rozwiązania techniczne.

IV etap:

Zoptymalizowany wariant aplikatora przetestowano na modelu zwierzęcym (owca), uzyskując wysoki odsetek ciąż i żywych urodzeń. Efektem końcowym projektu jest gotowy model prototypowy aplikatora EMBRYOPASS®, spełniający założone warunki konstrukcyjne i funkcjonalne, uruchomiony i przetestowany w warunkach laboratoryjnych oraz klinicznych (na modelu zwierzęcym). W etapie V uzyskano zastrzeżenie wzoru przemysłowego, a także zgłoszono wniosek patentowy. Urządzenie EMBRYOPASS® uzyskało Certyfikat CE nr. 1434-MDD-089/2020. W planach etap VI – badanie funkcjonalności i skuteczności w warunkach klinicznych.

Wnioski

Konstrukcja aplikatora EMBRYOPASS® i jego wprowadzenie do użytku klinicznego zdaniem autorów pozwoli na wyeliminowanie negatywnego wpływu czynników oddziałujących na zarodki podczas manualnego transferu do jamy macicy dzięki :

- stałej, optymalnej prędkości nabierania zarodków do cewnika transferowego,
- stałej, optymalnej objętości płynu wraz z zarodkami nabieranego do cewnika transferowego,
- stałej, optymalnej prędkości podawania zarodków z cewnika transferowego do jamy macicy,
- wyznaczeniu i zaprogramowaniu optymalnego czasu trwania iniekcji zarodków z cewnika transferowego do jamy macicy,
- wyeliminowaniu skoków ciśnienia w cewniku (siła nacisku na tłok jest stała) zarówno podczas pobierania ładunku do cewnika, jak i podczas iniekcji do jamy macicy.

Dodatkowo zwiększono bezpieczeństwo procedury transferu zarodków poprzez:

- wprowadzenie systemu wykrywania okluzji (niedrożności) cewnika transferowego,
- wyeliminowanie możliwości cofnięcia tłoka i zaciągnięcia zarodka z powrotem do cewnika, podczas lub po zakończeniu jego iniekcji do jamy macicy.