

ivf lab

THỤ TINH TRONG ống NGHIỆM

**(CÁC VẤN ĐỀ CÓ LIÊN QUAN
ĐẾN PHÒNG THÍ NGHIỆM)**



NGUYÊN
ĐC LIÊU



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

THỤ TINH TRONG ỐNG NGHIỆM

(Các vấn đề có liên quan đến phòng thí nghiệm)

BS. PHAN KHANH VY

(dịch)

PGS.TS. PHAN TRƯỜNG DUYỆT

(hiệu đính)

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRUNG TÂM HỌC LIỆU

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI 2001

LỜI GIỚI THIỆU

Ngày nay, trên thế giới cũng như ở Việt Nam việc khám bệnh, chẩn đoán cho ra nguyên nhân và tiến hành điều trị vô sinh cho các cặp vợ chồng đang ngày càng được quan tâm nhiều hơn không chỉ về quan điểm nhân văn, nhân đạo của y học và y tế nói riêng mà còn là sự quan tâm của cả xã hội và nhân loại. Vì vậy hiểu biết về lĩnh vực vô sinh không chỉ riêng cho sự cần thiết của người thầy thuốc – cán bộ y tế nói chung mà điều cần hơn, lớn hơn đó chính là cặp vợ chồng, các bậc cha mẹ và mọi người kể từ tuổi vị thành niên trở lên đều cần có những hiểu biết cơ bản về sinh sản và vô sinh vì sao?

Đặc biệt sự mong muốn có được một tài liệu trong tay để biết được những nguyên nhân vô sinh do phía nam, phía nữ, hay do cả 2 v.v... và cũng thấy được cái khó khăn, phức tạp của việc chữa vô sinh để có kết quả “bồng con về nhà” là đòi hỏi sự “công phu”, “vất vả” cả phía thầy thuốc cũng như cặp vợ chồng vô sinh hoặc các bạn đang muốn có con mà chưa đạt được mong muốn chính đáng ấy. Đó chính là điều chúng tôi xin giới thiệu cùng quý độc giả cuốn sách dịch và hy vọng rằng cuốn sách sẽ giúp ích nhiều cho các thầy thuốc ở mọi tuyến y tế đang muốn tìm hiểu và tiến hành các công việc nhân đạo, khoa học và nhân văn này cho cộng đồng.

Đồng thời cuốn sách cũng hy vọng giúp các anh, các chị đang khám chữa vô sinh hoặc giúp bạn mình hiểu thêm về lĩnh vực vô sinh và điều trị vô sinh với các kỹ thuật hiện đại.

Chắc chắn sách còn nhiều khiếm khuyết. Mong được sự lượng thứ của các độc giả.

Xin cảm ơn Nhà xuất bản y học đã thực hiện và giúp đỡ lần đầu ra đời của cuốn sách.

Cảm ơn PGS.TS. Phan Trường Duyệt - Chủ biên cuốn sách này cùng các tác giả.

Hà Nội, ngày 10 tháng 5 năm 2001

TS. Nguyễn Đức Vy
Viện trưởng Viện BVBM TSS

CÁC TÁC GIẢ:

- Chương 1. Sự sinh sản - tác giả: GH ZeilmaKer
Bệnh viện của Trường đại học Erasmus Rotterdam.
- Chương 2. Tinh trùng/ lý thuyết: PM Rijnders.
Bệnh viện Woorbung.
- Chương 3. Tinh trùng/ thực hành: J.W.Lens.
Bệnh viện của Trường đại học Amsterdam.
- Chương 4. Noãn bào/ lý thuyết: A. Hobo.
Bệnh viện của Trường đại học Groningen.
A. Tocbosch.
Bệnh viện. Eindhoven
- Chương 5. Noãn bào/ thực hành: J. de Vries
Trường đại học trung tâm Amsterdam.
- Chương 6. Nuôi cấy phôi: SM Weima
Bệnh viện của Trường đại học Amsterdam.
- Chương 7. Sự thụ tinh/ lý thuyết: J.H. Cleine.
Bệnh viện Sophia. Zwolle.
- Chương 8. Sự thụ tinh/ thực hành: R.J. Van Kooij.
Bệnh viện của Trường đại học Utrecht.
- Chương 9. Phôi/ lý thuyết: S.M. Weima.
Bệnh viện của Trường đại học Amsterdam.
- Chương 10. Phôi/ Thực hành: J.W. Lens.
Trường đại học Amsterdam.
P.M. Rijnders.
Bệnh viện Woorburg.
- Chương 11. Chẩn đoán trước khi làm tổ: M.H.E.C. Pieters.
Bệnh viện của Trường đại học Rotterdam.
J.C.M. Wet Zels.
Bệnh viện của Trường đại học Nijmegen.
- Chương 12. Bảo quản đông lạnh/ lý thuyết: A.M.M. Wetzels.
Bệnh viện của Trường đại học Nijmegen
- Chương 13. Bảo quản đông lạnh/ thực hành: N.NaaKtgeboren.
Bệnh viện của Trường đại học Leiden.
- Chương 14. Các phần liên quan đến sự an toàn: M.F. Peeters
Bệnh viện St.Elisabeth (Tilbung)

Chủ nhiệm xuất bản: P.M. Rijnders

Thư ký xuất bản: M. Verveld
M.H. Piederiet

SỰ SINH SẢN

(Một vài nét sơ lược)

Giới tính

Trong thiên nhiên, sự sinh sản được coi là một vấn đề đặc trưng giữa hai loại tế bào sinh sản (còn gọi là giao tử). Do đó, ở động vật cũng như ở nhiều loại cây có một sự khác nhau giữa các tế bào mầm đực và tế bào mầm cái. Ở người cấu trúc phức tạp của các tế bào này là do tuyến sinh dục quyết định (còn gọi là bộ phận sinh dục) tương ứng với tinh hoàn và buồng trứng. Những bộ phận này đóng vai trò rất quan trọng gần như là chủ yếu trong quá trình sinh sản.

Khi giao tử được hình thành, xảy ra sự kết hợp các đặc điểm di truyền và số lượng nhiễm sắc thể giảm đi một nửa (gọi là sự phân bào giảm nhiễm). Sau khi thụ tinh, thể lưỡng bội lại được hình thành. Kết quả quan trọng nhất của sự phân bào giảm nhiễm là tạo ra một sự kết hợp mới các đặc điểm di truyền và tạo ra sự thay đổi ở thế hệ sau, làm cho thế hệ sau trở nên tốt hơn trong cuộc đấu tranh sinh tồn trước các điều kiện môi trường thay đổi.

Điều khiển hoạt động sinh dục

Bộ phận sinh dục không tự hoạt động độc lập, buồng trứng của một con vật non sẽ tạo ra trứng ngay sau khi được cấy vào một cá thể trưởng thành. Bộ phận sinh dục sản xuất ra các giao tử (tinh trùng, trứng) và các hormon sinh dục. Các hormon sinh dục quan trọng nhất (các steroid) là testosterone, estradiol và progesteron. Những hormon này được sản xuất dưới tác động của gonadotropin (hormon hướng sinh dục-hormon protein) có nguồn gốc từ tuyến yên.

Tuyến yên

Tuyến yên nằm ở nền não. Chức năng chính của tuyến yên là điều hoà các hormon của cơ thể, điều này được chứng minh rõ ràng trong thực nghiệm trên súc vật khi loại bỏ cơ quan này. Hệ thống thần kinh trung ương có thể tác động thông qua tuyến yên để thay đổi thích ứng với hoàn cảnh bên ngoài (sang chấn, sinh đẻ, thời tiết lạnh...) và duy trì sự thăng bằng của cơ thể. Phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên dẫn đến suy giảm chức năng tuyến thượng thận, tuyến giáp, giảm hoạt động sinh dục và kém tăng trưởng. *Người ta đã biết đến một số lượng lớn hormon tuyến yên.* Hai hormon hướng sinh dục quan trọng trong quá trình sinh sản cả ở nam và nữ, đó là hormon kích thích nang noãn (FSH) và hormon hoàng thể hoá (LH). Các hormon protein này được tạo ra do hệ thống thần kinh kích thích hoá học đến tuyến yên. Hormon giải phóng sinh dục (luternizing hormone – releasing hormone – LHRH) là một chuỗi peptid đơn giản, được sản xuất ra từ vùng dưới đồi ở đáy não. Sau khi vùng dưới đồi giải phóng hormon này thì lập tức có sự giải phóng FSH và LH. Các steroid của tuyến sinh dục (buồng trứng tinh hoàn) ức chế sự giải phóng FSH và LH của tuyến yên (hình 1.1).

Tinh hoàn

Từ tuổi dậy thì trở đi, tinh hoàn sẽ sản xuất ra testosterone và tinh trùng. Tinh hoàn được hình thành trên ổ bụng và di chuyển xuống bìu ngay trước khi sinh. Sự sản xuất testosterone phụ thuộc vào hormon hướng sinh dục LH. Tế bào Leydig tiết ra testosterone, và đóng một vai trò quan trọng trong sự hình thành tinh trùng. Testosterone tác động tới ống dẫn tinh và kích thích các tế bào Sertoli. Trong ống dẫn tinh cũng có các tế bào sinh tinh, các tế bào này cũng phụ thuộc vào các tế bào Sertoli.

Testosterone vào máu rồi đi khắp cơ thể. Testosterone hướng tới sự phát triển đặc điểm nam tính sau này. Testosterone tác động lên hệ thần kinh, hình thành các hành vi nam giới. Testosterone ức chế sự bài tiết hormon hướng sinh dục của tuyến yên.

Tinh trùng đi qua thừng tinh (màng ngoài của tinh hoàn) và ống dẫn tinh để xuất ra ngoài cơ thể.

Nguyên nhân chính dẫn đến vô sinh nam là suy giảm sinh tinh có thể do di truyền, hoặc do di chứng của bệnh quai bị và các vết sẹo ở thừng tinh xuất hiện

sau các nhiễm trùng lây qua đường sinh dục. Tuy nhiên cũng còn nhiều nguyên nhân khác. Người ta không chắc chắn là có các kháng thể chống lại tinh trùng ở trong máu làm cản trở quá trình thụ tinh nhân tạo trong ống nghiệm.

Buồng trứng

Buồng trứng hoạt động theo chu kỳ. Hàng tháng có một nang phát triển và đến ngày rụng trứng, giữa chu kỳ kinh nguyệt có một noãn bào phóng ra (rụng trứng). Sau khi rụng trứng, nang trứng sẽ tạo nên hoàng thể, hoàng thể tồn tại trong hai tuần trừ khi thụ thai. Sau khi trứng làm tổ trong tử cung sẽ tiết ra hormon hướng sinh dục của rau (HCG). Dưới tác dụng của HCG hoàng thể tiếp tục tồn tại khoảng hai tháng. Các steroid của buồng trứng đóng vai trò quan trọng trong việc chuẩn bị buồng tử cung và các bộ phận sinh sản có liên quan.

Từ khi mới đẻ đã có một số lượng trứng nhất định⁴⁰⁰ và đến khi trưởng thành cũng không hình thành thêm trứng. Noãn bào có những tế bào hạt bao quanh, nằm trong nhiều nang nhỏ và một số nang lớn hơn. Khi buồng trứng bị teo sẽ dẫn đến tình trạng mãn kinh. Dưới tác động của LH và FSH nang noãn chế tiết estradiol. Estradiol kích thích sự phát triển của nội mạc tử cung. Lượng estradiol trong máu tăng trong nửa đầu của chu kỳ kinh nguyệt dẫn đến lượng hormon hướng sinh dục do tuyến yên giải phóng ra tăng hơi đột ngột (đỉnh LH).

Đỉnh LH sẽ tạo ra hậu quả:

- Noãn bào trong các nang noãn trội chín hoàn thành phân chia giảm nhiễm, dẫn đến sự hình thành thể cực cầu 1, có thể nhìn thấy sau 36 giờ.
- Phát triển của gò mâm.
- Vỡ nang noãn (rụng trứng, sau 40 giờ).
- Chuyển đổi nang còn lại thành hoàng thể.

Trong quá trình hoàng thể hoá các mạch máu phát triển từ thành nang cũ giữa các tế bào hạt. Sau đó tế bào hạt tăng tổng hợp các steroid, sản sinh một lượng lớn progesteron và estradiol.

Trong kỹ thuật thụ tinh trong ống nghiệm (IVF), hormon hướng sinh dục được sử dụng để làm một số lượng lớn các nang chín. Đỉnh LH tự nhiên có

thể cản trở việc điều trị IVF. Nguy cơ này sẽ giảm nếu sử dụng LHRH để triệt hạ đỉnh LH nội sinh.

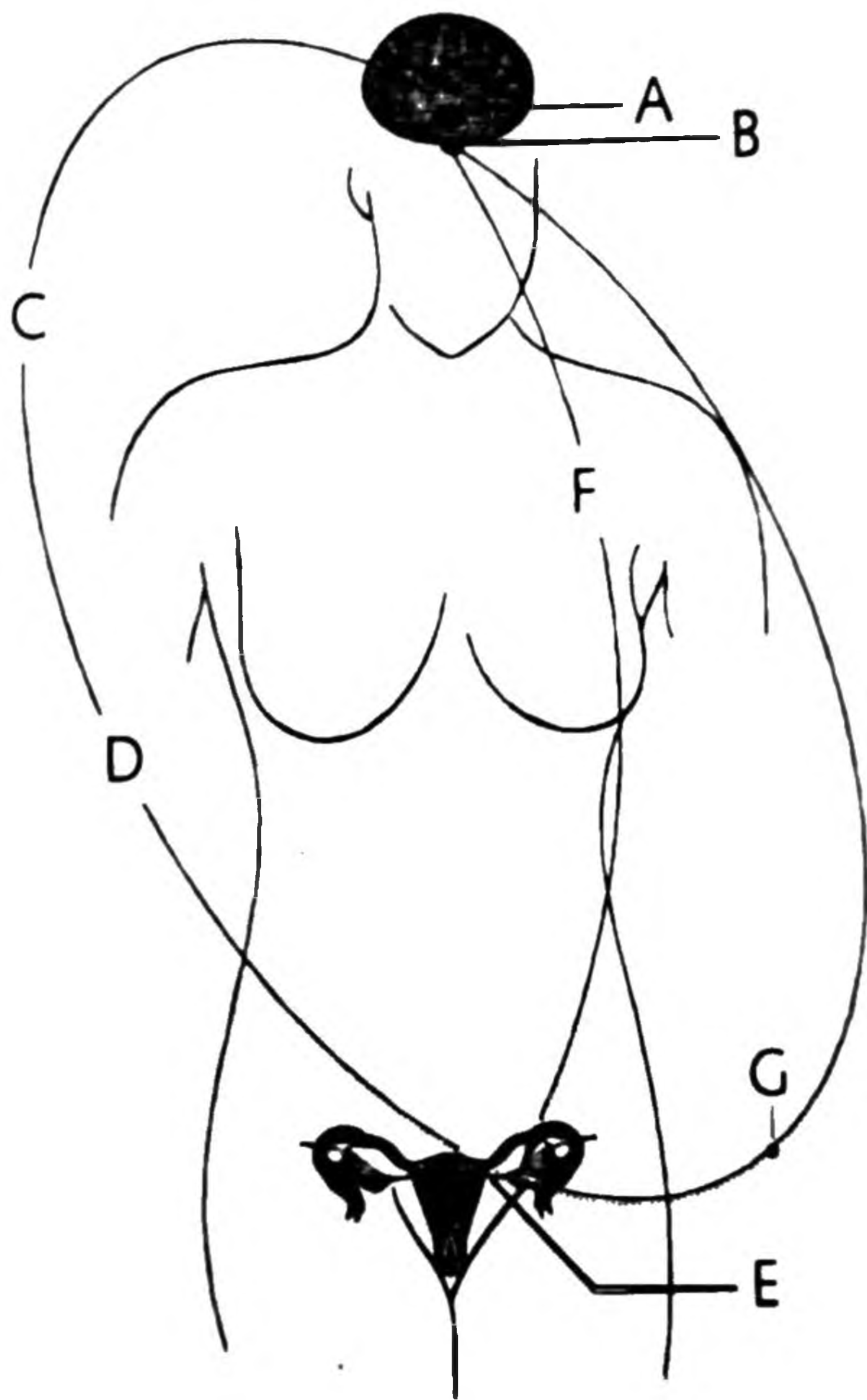
Khi đo kích thước của nang trứng trên siêu âm và đo lượng estradiol biểu thị được nang trứng đã phát triển đầy đủ, sẽ tạo ra đỉnh LH nhân tạo bằng cách tiêm HCG. HCG làm cho trứng chín hoàn toàn và làm tách rời gò mầm khỏi thành nang. Ngay trước khi nang trứng vỡ người ta làm thủ thuật chọc hút noãn bào.

Cho đến nay người ta vẫn chưa biết đến cơ chế hiện tượng trong mỗi chu kỳ bình thường chỉ có một nang trứng chín hoàn toàn trong khi rất nhiều nang khác vẫn còn nhỏ. Một điều chắc chắn là khi tiêm hormon hướng sinh dục sẽ làm cho các nang nhỏ còn lại sẽ trưởng thành. Có thể sự tồn tại của một nang trội dẫn đến thay đổi lượng giải phóng FSH và LH của tuyến yên ít đi, không còn lợi cho các nang nhỏ khác phát triển.

Khi kích thích nang phát triển trong kỹ thuật IVF chỉ có một hoặc hai nang trưởng thành, điều này có thể khắc phục được bằng cách tiêm hormon sớm hơn ở chu kỳ kinh sau. Noãn bào chín là điều kiện cần thiết để có thể thụ tinh được, mà chỉ đến khi tiêm HCG mới làm cho noãn bào mới chín mùi ở trong nang noãn được; các nang nhỏ không được kích thích sẽ không đáp ứng với HCG. Noãn bào cũng có thể chín khi phân lập noãn bào chưa chín từ một nang nhỏ để nuôi cấy vào tổ chức. Đối với gia súc bằng cách này người ta có thể lấy rất nhiều noãn bào từ buồng trứng không cần kích thích nhân tạo, làm cho các noãn bào đó chín nhân tạo và sau đó đem đi thụ tinh.

Sự làm tổ

Sau khi nang trứng vỡ, dưới tác động của progesteron do hoàng thể tiết ra, niêm mạc tử cung phát triển để chuẩn bị cho sự làm tổ. Cùng lúc đó, phôi phát triển sau khi được thụ tinh đi qua ống dẫn trứng tới buồng tử cung. Ở những phụ nữ trong độ tuổi sinh sản cơ hội có thai cũng giới hạn. Người ta cho rằng chỉ 30% noãn được thụ tinh sẽ phát triển cho đến lúc đẻ. Điều này có thể do túi thai rỗng (không có tổ chức thai) hoặc do sảy thai sớm. Phân tích các trường hợp sảy thai sớm, người ta nhận thấy rằng hơn 50% các trường hợp có hiện tượng bất thường nhiễm sắc thể. Có thai sau khi điều trị



Hình 1.1. Các hormon trong chu kỳ kinh nguyệt

- | | |
|---|--|
| <p>A: Vùng dưới đồi (sản xuất và giải phóng GnRH vào thùy trước tuyến yên.</p> <p>B: Thùy trước tuyến yên.</p> <p>C: Tăng lượng estradiol ở vùng dưới đồi dẫn đến giảm giải phóng LH và FSH.</p> <p>D: Tăng sản xuất estradiol trong quá trình chín nang trứng.</p> | <p>E: Sau khi rụng trứng, phần còn lại của nang hình thành hoàng thể, tạo ra progesteron làm cho phôi có thể làm tổ trong buồng tử cung.</p> <p>F: Trong một chu kỳ kinh nguyệt, FSH và LH làm cho có duy nhất một nang trứng chín.</p> <p>G: Lượng estradiol tăng nhanh làm cho tuyến yên giải phóng hormon hướng sinh dục làm cho nang trứng chín và vỡ.</p> |
|---|--|

IVF được quyết định bởi số lượng phôi, chất lượng của phôi và sự chấp nhận của buồng tử cung. Các kích thích hormon thường dẫn đến những bất thường của nội mạc tử cung, tuy nhiên vẫn có thể đạt được tỷ lệ có thai cao. Cũng như các yếu tố khác, chất lượng của phôi cũng phụ thuộc vào tình trạng di truyền, không một ảnh hưởng nào có thể tác động lên điều này, tuy nhiên chuyển bào thai chậm thì yếu tố tự nhiên sẽ chọn lọc loại trừ những phôi bị tác động. Điều kiện trong phòng thí nghiệm là một yếu tố quan trọng đối với chất lượng của phôi, điều này có thể xảy ra ở các trung tâm khác nhau,

ở các thời điểm khác nhau trong năm dẫn đến những kết quả khác nhau. Có thể giải thích tỉ lệ thai rỗng tăng sau khi điều trị IVF là do khi phôi làm tổ chưa đầy đủ số lượng tế bào của thai dẫn đến chỉ hình thành tổ chức tế bào nuôi.

Nguyên nhân chính gây nên tình trạng vô sinh nữ là do rối loạn rụng trứng (30%); rối loạn chức năng của vòi trứng (30%). Rối loạn chức năng của vòi trứng xảy ra do dính vòi trứng sau viêm nhiễm. Nhiễm trùng lậu cầu và chlamydia là nguyên nhân chính gây nên những rối loạn này. Các nguyên nhân khác gây nên vô sinh là do bệnh lạc nội mạc tử cung, bất thường về giải phẫu, các kháng thể chống tinh trùng và một số yếu tố khác chưa được biết tới.

Sự mang thai

Ở nửa sau của giai đoạn hoàng thể của chu kỳ kinh phôi thường làm tổ ở niêm mạc tử cung. Phôi sẽ bắt đầu tạo ra một lượng lớn HCG. Hormon này kéo dài đời sống của hoàng thể, tiếp tục bài tiết progesteron ngăn cản kinh nguyệt xuất hiện. Lượng HCG tăng đáng kể trong cơ thể, và xuất hiện trong nước tiểu (phát hiện bằng xét nghiệm thử thai). Số lượng HCG do phôi tạo ra trong cơ thể là bao nhiêu hiện nay vẫn chưa biết. Một điều chắc chắn là rau thai chỉ tiết HCG vào trong máu mẹ, còn nồng độ HCG ở thai thì rất thấp. Giai đoạn sau của quá trình thai nghén, bánh rau (tế bào nuôi) cũng sản xuất ra các hormon khác. Hormon quan trọng nhất là progesteron. Hormon này rất cần thiết trong quá trình mang thai để chống lại cơn co tử cung. Hoàng thể chỉ sản xuất progesteron trong 10 tuần đầu của quá trình thai nghén. Sau 10 tuần bánh rau sẽ giữ vai trò sản xuất progesteron. Bánh rau cũng sản xuất rất nhiều các protein và hormon steroid khác.

Một điều thú vị là tuyến thượng thận thai cũng tham gia vào quá trình tổng hợp sản xuất estriol (nhưng chỉ xảy ra trong quá trình mang thai). Trước khi có siêu âm, người ta đo lượng estriol trong từng giai đoạn của quá trình mang thai để đánh giá tình trạng của thai. Khi thai khoảng 37 tuần thì chuyển dạ đẻ. Trong trường hợp chửa đa thai có thể đẻ sớm hơn. Người ta chưa biết được sự chuyển dạ bắt đầu như thế nào, những thử nghiệm trên cừu thấy rằng thai đóng một vai trò rất quan trọng, nhưng đối với người vẫn còn đang nghiên cứu.