

BÀI 01

## PHÔI THAI HỌC NGƯỜI

### MỤC TIÊU

---

1. Nêu được đối tượng và nhiệm vụ của phôi thai học.
2. Nêu được các nội dung và phương pháp trong nghiên cứu phôi thai học.
3. Nêu được các ứng dụng của phôi thai học trong y học.

#### **Trường hợp thực tế lâm sàng:**

1. Một sản phụ có thai 6 tháng đến gặp bạn. Người phụ nữ này vừa chứng kiến một vụ tai nạn giao thông khủng khiếp. Vụ tai nạn gây rối loạn tâm lý nghiêm trọng và ám ảnh bà ta đến nỗi chỉ cần nhắm mắt lại ngủ là hình ảnh tai nạn lại hiện ra trong đầu nhiều ngày liền. Người hàng xóm của bà ta có một lần sanh con dị tật không đầu, bà hàng xóm kể lại có lẽ nguyên nhân là do lúc có thai bà có xem một phim về máy chém của Pháp ở Đông Dương trong đó có các vụ chặt đầu. Người phụ nữ đến khám là do lo lắng không biết vụ tai nạn đã chứng kiến có ảnh hưởng gì đến thai nhi như trường hợp của bà hàng xóm không. Bạn có lời khuyên gì về điều này?

2. Một sản phụ hỏi bạn: “Khi có thai, tôi cho con nghe nhạc Mozart, Bach, Beethoven, điều này có giúp cho con tôi thông minh hơn không?”. Bạn có suy nghĩ gì về điều này?

3. Bạn nghĩ gì về phát biểu này: “Nếu một sản phụ có thai, treo ở đầu giường một hình ảnh em bé khỏe mạnh, hoặc một nam diễn viên thần tượng, hoặc nghĩ đến hình ảnh của một ai đó, thì đứa con tương lai ra đời sẽ có nhiều nét hao hao giống với các hình ảnh trên.”

Từ rất nhiều vấn đề tương tự như trên trong đời sống hàng ngày, chúng ta có thể hình dung được tầm quan trọng của môn Phôi thai học. Trong phạm vi bài này, chúng ta sẽ khảo sát các vấn đề sau:

1. Phôi thai học là gì?
2. Học Phôi thai học để làm gì ?
3. Phôi khác Thai như thế nào ? Kể từ khi trứng được thụ tinh bởi tinh trùng đến khi đứa trẻ ra đời, sự phát triển có bao nhiêu giai đoạn chủ yếu ?
4. Học Phôi thai học sao cho hiệu quả ?

### I. ĐỐI TƯỢNG VÀ NHIỆM VỤ NGHIÊN CỨU

---

- Phôi thai học là khoa học nghiên cứu sự phát sinh và phát triển cả bình thường cũng như bất thường của một cá thể động vật.

- Phôi thai học không chỉ nghiên cứu quá trình phát triển cá thể từ lúc mới hình thành ngay sau thụ tinh cho đến khi sinh ra mà còn tiếp tục nghiên cứu cho đến khi các cơ quan, hệ thống đã hoàn tất sự phát triển về cấu trúc và chức năng.

- Quá trình phát sinh và phát triển của một cá thể trải qua nhiều giai đoạn biến đổi, trong đó nhiều hiện tượng sinh học, lý học và hoá học vô cùng phức tạp lồng ghép nhau, nối tiếp nhau, và tuân theo một quy luật và trình tự rất nghiêm ngặt. Trong các giai đoạn phát sinh và phát triển của cá thể, phôi thai học nghiên cứu và làm sáng tỏ những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế hoặc mang tính độc lập hoặc mang tính liên quan mật thiết với nhau để sự hình thành và phát triển của các tế bào, mô, cơ quan, bộ phận được diễn ra bình thường. Từ đó, tìm ra những nguyên nhân, yếu tố, cơ chế gây ra sự phát triển bất thường, có thể dẫn đến những hậu quả như: dị tật bẩm sinh, quái thai hay thậm chí tử vong cho thai.

- Phôi thai học cũng nghiên cứu các hiện tượng xảy ra trong quá trình tạo giao tử. Những hiểu biết về sự tạo giao tử rất cũng cần thiết để hiểu rõ sự phát sinh và phát triển bình thường cũng như bất thường của cá thể để từ đó tìm ra những giải pháp thích hợp để hỗ trợ hoặc can thiệp.

## **II. NỘI DUNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU PHÔI THAI HỌC**

---

### **1. Phôi thai hình thái học**

- Là phương pháp nghiên cứu phôi thai chỉ dựa chủ yếu vào sự quan sát và mô tả bằng mắt thường, bằng kính hiển vi quang học, bằng kính hiển vi điện tử, bằng siêu âm hai chiều và ba chiều, và bằng các dụng cụ soi phôi thai trực tiếp nhờ vào sự tiến bộ vượt bậc của khoa học hình ảnh.

- Từ những hình thái thu nhận được, người ta tiến hành so sánh, đối chiếu sự phát sinh và phát triển của cá thể và tìm sự tương quan cũng như sự khác biệt giữa các loài theo quy luật tiến hóa: động vật không xương sống, động vật có xương sống, động vật có vú, và loài người.

### **2. Phôi thai học nguyên nhân**

Như trên đã nêu, trong quá trình phát sinh và phát triển của cá thể có nhiều nguyên nhân, yếu tố, cơ chế có liên quan hoặc quyết định sự phát triển bình thường và bất thường ở các giai đoạn khác nhau. Vì vậy, việc tìm hiểu các nguyên nhân nêu trên là điều rất cần thiết. Tuy nhiên, vì đối tượng nghiên cứu là con người nên mô hình nghiên cứu thường dùng là thực nghiệm trên động vật. Các yếu tố ảnh hưởng đến sự phát sinh và phát triển gồm tác nhân vật lý, hóa học, sinh học đã được sử dụng để nghiên cứu mức độ ảnh hưởng của các tác nhân này ở các giai đoạn phát triển khác nhau của cá thể.

### **3. Phôi thai sinh lý học**

- Nghiên cứu những biến đổi về mặt hóa học, về sự chuyển hóa các chất, về các hoạt động sinh lý của các cơ quan, bộ phận của phôi thai có liên quan đến các biến đổi về hình thái trong suốt quá trình phát triển của phôi thai.

#### **4. Phôi thai học phân tử**

- Nhờ vào những tiến bộ của ngành sinh học phân tử đã giúp hiểu rõ hơn sự tác động của các phân tử protein, sự tương tác đặc hiệu giữa các phân tử đối với những biến đổi quan trọng về hình thái và sinh lý, ... trong một tế bào, giữa các tế bào, giữa các mô, cơ quan, và bộ phận ở các giai đoạn phát triển khác nhau. Nhờ vậy, đã hiểu được cơ chế phân tử của sự thụ tinh, cơ chế ngăn cản thụ tinh đa tinh trùng, cơ chế thụ tinh đặc hiệu riêng cho loài, ...

#### **5. Phôi thai bệnh học**

- Nhờ hiểu biết rõ hơn những yếu tố, nguyên nhân, cơ chế gây ra sự phát triển bất thường của phôi thai qua nghiên cứu của phôi thai học nguyên nhân, đã mở ra lĩnh vực nghiên cứu phôi thai bệnh học, hay quái thai học. Lĩnh vực này cùng với các lĩnh vực nghiên cứu phôi thai học khác như phôi thai sinh lý, sinh hóa để giúp chẩn đoán xác định những bất thường này khi phôi thai còn trong bụng mẹ. Từ đó giúp dự phòng và can thiệp sớm ở giai đoạn trước sinh.

#### **6. Phôi thai học lâm sàng**

- Ứng dụng những hiểu biết về phôi thai bệnh học, phôi thai nguyên nhân, phôi thai phân tử cùng với những tiến bộ của công nghệ dược và trang thiết bị y tế đã giúp con người tác động được vào những vấn đề trước đây được xem là rất khó khăn như: thụ tinh nhân tạo, phẫu thuật thai trong bụng mẹ, ...

### **III. ỨNG DỤNG & VAI TRÒ CỦA PHÔI THAI HỌC TRONG Y HỌC**

---

Phôi thai học đã đóng góp rất nhiều vào sự tiến bộ của y học nói chung và các chuyên khoa lâm sàng (như sản khoa, nhi khoa, ung bướu, giải phẫu bệnh học, ...) nói riêng. Ngoài ra, phôi thai học cũng có ảnh hưởng rất lớn đối với các chính sách của nhà nước. Các ứng dụng của phôi thai học gồm:

- Dân số và kế hoạch hóa gia đình;
- Nâng cao chất lượng dân số (bệnh Down, thiếu năng trí tuệ, dị tật bẩm sinh, ...);
- Chẩn đoán trước sinh hoặc trước khi phôi làm tổ;
- Thụ tinh có trợ giúp đối với vô sinh;
- Hiểu rõ bản chất của một số bướu lành hoặc bướu ác;
- Chẩn đoán bệnh học ung bướu;
- Liệu pháp gen.

### **IV. MỘT SỐ VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN MÔN HỌC**

---

#### **1. Chương trình học chia làm 2 phần lớn:**

- Phôi đại cương: Sự tạo giao tử, Sự thụ tinh, Sự làm tổ, Sự tạo phôi ba lá, Dị dạng - Đa thai. Phụ trách bởi các giảng viên thuộc Bộ môn Mô - Phôi.

- Phôi cơ quan: Sự hình thành hệ tim mạch, hệ tiêu hóa, hệ tiết niệu, hệ sinh dục, Xác định giới tính.

## **2. Hình thức học:**

Học tại Giảng đường tập trung, không bắt buộc phải dự giờ giảng nhưng có thể có ích cho việc tổng hợp kiến thức, mở rộng các kiến thức, liên hệ đến thực tế đời sống. Để việc nghe giảng có hiệu quả, sinh viên nên:

- Có các kiến thức về Hình thái học như Tế bào học, Giải phẫu học và Mô học.
- Có các kiến thức về Sinh lý học.
- Đọc bài chủ động (kèm ghi chú, thắc mắc, lựa chọn thông tin, tổng hợp, ...) trước tại nhà.
- Ghi bài chủ động (những ý kiến cá nhân liên quan đến một vấn đề trong bài giảng, cảm xúc, thắc mắc, những vấn đề quan trọng, cốt lõi, ...).
- Tham gia tương tác với giảng viên bằng nhiều hình thức để tạo môi trường học tập chủ động: hỏi thắc mắc, trả lời câu hỏi, làm việc nhóm, ...

## **3. Hình thức thi kết thúc môn học:**

- Thi trắc nghiệm 100 câu với 5 lựa chọn trong thời gian 55 phút.
- Cấu trúc đề thi gồm có khoảng 30 câu đánh giá Kiến thức, 30 câu đánh giá sự Hiểu biết về kiến thức đã học, 20 câu về việc Áp dụng kiến thức vào thực tế và 10 câu Tổng hợp. Đề thi gồm có ít nhất 4 đề khác nhau nhằm hạn chế tình huống gian lận trong khi thi. Mọi vi phạm trong thời gian thi sẽ được xử lý nghiêm khắc.
- Bài thi đúng 65-67 câu sẽ đạt điểm trung bình. Sinh viên không đạt yêu cầu lần thi thứ nhất sẽ phải qua lần thi thứ hai với độ khó đề thi tương đương lần 1.
- Cần chú ý cách làm bài trắc nghiệm khác với cách làm bài tự luận (thi viết) và thi vấn đáp. Sinh viên có thể tìm hiểu thêm vấn đề bằng từ khóa “tips, exam, MCQ, skill, study”. [www.lc.unsw.edu.au/onlib/multiex.html](http://www.lc.unsw.edu.au/onlib/multiex.html) .

## **4. Thắc mắc hoặc muốn tìm hiểu thêm một vấn đề:**

- Một số sách có thể tham khảo trong thư viện của trường hoặc có thể tải ebooks từ Internet:

- ✓ Langman's Medical Embryology, 11th Edition, 2009
- ✓ The developing human, Keith L. Moore, 8th Edition, 2007

- Có thể liên hệ trực tiếp với giảng viên sau giờ giảng.

- Tra cứu trên Internet: chúng ta có thể tiếp cận, tiếp thu nguồn tri thức trên Internet về Phôi thai học. Khi tra cứu, cần sử dụng những thuật ngữ tiếng Anh đã có trong bài giảng, tuy nhiên, cần phải chú ý cách tìm kiếm thức cho hiệu quả, hay nói cách khác, phải biết cách tận dụng các thuật ngữ tìm kiếm liên quan đến Google. Sinh viên có thể tìm cụm từ: “[Google search basics](#)” hoặc bằng tiếng Việt: “Thủ thuật tìm kiếm trên Google” để có thể sử dụng Google hiệu quả nhất,

<http://www.wellnessproposals.com/health-care/complimentary-and-alternative-medicine/10-things-to-know-when-evaluating-online-health-resources.pdf>

- Các kiến thức đăng trên các website là các kiến thức có thể đúng và cũng có thể sai vì không có ai kiểm tra, chứng thực tính đúng đắn của thông tin (ví dụ, các thông tin trên website Wikipedia.org). Do đó, chúng ta cần phải có kiến thức, sự suy xét và sự tổng hợp để chọn lọc thông tin sáng suốt. Ngược lại, các sách giáo khoa hay các website uy tín (vd: [www.embryology.ch](http://www.embryology.ch), [embryology.med.unsw.edu.au](http://embryology.med.unsw.edu.au), [www.pubmedcentral.nih.gov](http://www.pubmedcentral.nih.gov), [www.scholar.google.com](http://www.scholar.google.com) ) thường xuyên được xem xét cẩn thận các kiến thức bởi các chuyên gia trong lĩnh vực phôi thai hoặc các chuyên ngành liên quan, do đó, có độ tin cậy khá cao.

- Theo các nghiên cứu của R.Smith, BMJ 1996, độ tin cậy, độ thích hợp, độ tiếp cận, tính hữu dụng của thông tin đối với các đối tượng được tham khảo được tóm tắt trong bảng sau:

	<b>Chất lượng</b>	<b>Thích hợp</b>	<b>Tiếp cận</b>	<b>Hữu dụng</b>
<b>Sách</b>	Cao	TB/Thấp	Cao	TB/Thấp
<b>Tạp chí</b>	Cao	TB/Thấp	Cao/TBình	TB
<b>Đồng nghiệp</b>	Trung bình	Cao	Cao/TBình	Cao/TB

##### **5. Để việc học có hiệu quả, có thể áp dụng hai hình thức sau:**

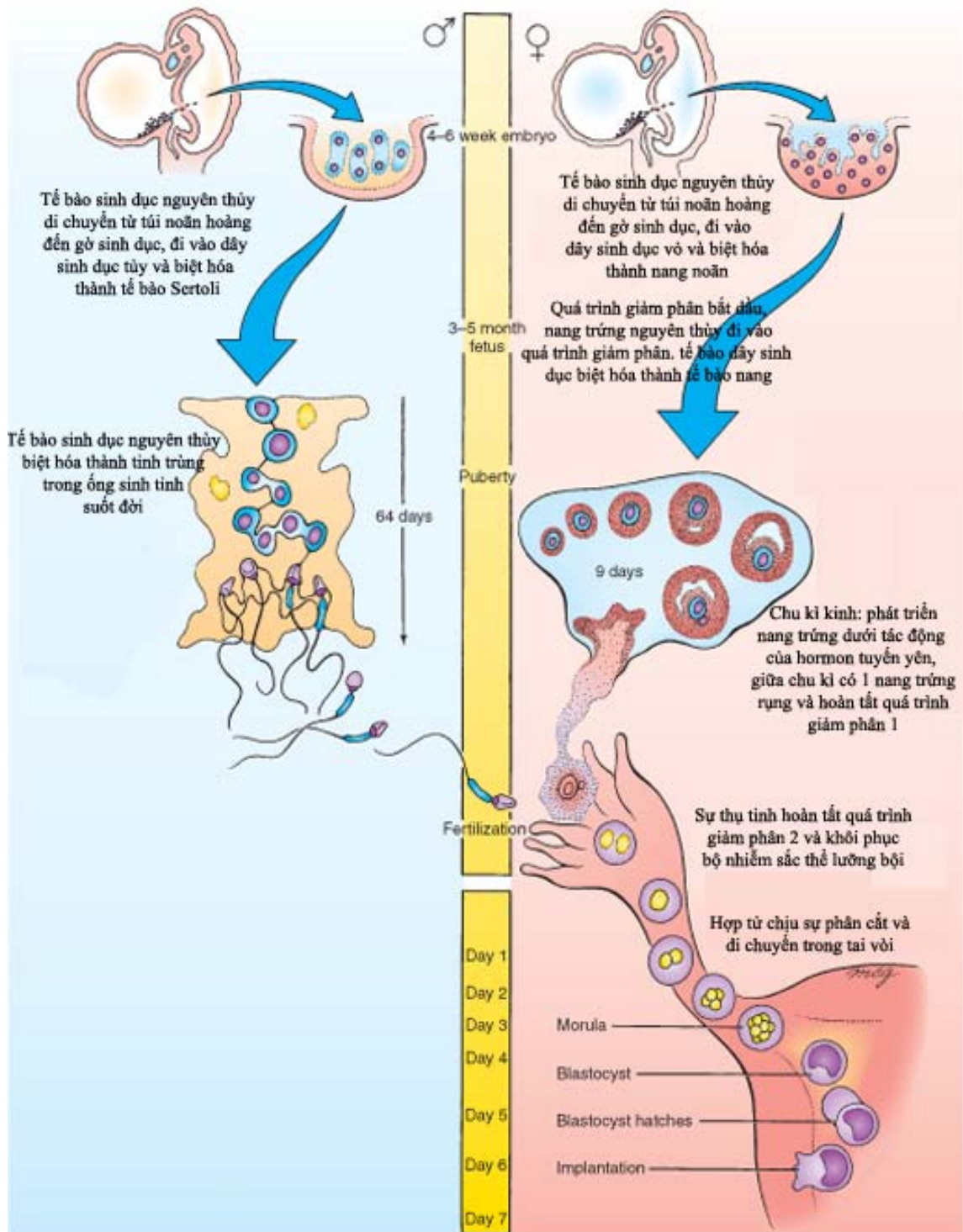
- **SQ3R:** *Survey, Question, Read, Recite, Review*. Tham khảo thêm trên Internet bằng các từ khóa trên.

- **M.U.R.D.E.R:** *Mood – Understanding – Recall – Digest – Expand – Review*.

<b>LỊCH GIẢNG PHÔI THAI HỌC</b>		
<b>STT</b>	<b>Tên bài giảng</b>	<b>Cán bộ giảng</b>
1	Bài mở đầu	PGS.BS.T.C Toại
2	Sự thụ tinh	ThS.BS. N.D. Tuấn
3	Sự thụ tinh (tt)	ThS.BS. N.D. Tuấn
4	Sự phân cắt	ThS.BS. N.D. Tuấn
5	Sự phân cắt (tt)	ThS.BS. N.D. Tuấn
6	Sự làm tổ	ThS.BS. N.D. Tuấn
7	Dị dạng, đa thai	ThS.BS. N.N. Hiền
8	Sự hình thành hệ Tim mạch	ThS.BS. N.P. Thảo
9	Sự hình thành hệ Tiêu hóa	ThS.BS. N.N. Hiền
10	Sự hình thành hệ Tiết niệu	ThS.BS. N.P. Thảo
11	Sự hình thành hệ Sinh dục	ThS.BS. N.P. Thảo
12	Xác định giới tính	ThS.BS. N.P. Thảo

BÀI 02

# SỰ THỤ TINH VÀ TUẦN ĐẦU TIÊN



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Quá trình tạo giao tử và tuần đầu tiên phát triển phôi

## MỤC TIÊU

---

1. Nêu được quá trình tạo giao tử đực và giao tử cái.
2. Nêu được đặc điểm của noãn và tinh trùng trước thụ tinh.
3. Nêu được 4 giai đoạn của quá trình thụ tinh.
4. Giải thích được phản ứng thể cực đầu.
5. Giải thích được cơ chế và ý nghĩa của phản ứng vỏ.
6. Nêu được ý nghĩa của sự thụ tinh.
7. Nêu được các nguyên nhân gây vô sinh.
8. Nêu được các phương pháp hỗ trợ sinh sản.
9. Nêu được các phương pháp tránh thai.

## TẾ BÀO SINH DỤC NGUYÊN THỦY (TBSDNT)

---

Phát triển trong túi noãn hoàng từ tuần thứ 4, giữa tuần 4-6 tế TBSDNT di chuyển kiểu amib từ túi noãn hoàng đến ống ruột và từ ống ruột theo đường mạc treo đến phần lưng cơ thể. Trong phần lưng cơ thể tế bào nằm ở bên của đường giữa trong đám tế bào trung mô lỏng lẻo tạo màng lót ổ nhóp. TBSDNT tiếp tục quá trình nguyên phân trong quá trình di chuyển, tuy nhiên 1 số tế bào sinh dục có thể di chuyển sai vị trí gây phát triển 1 loại u gọi là teratoma.

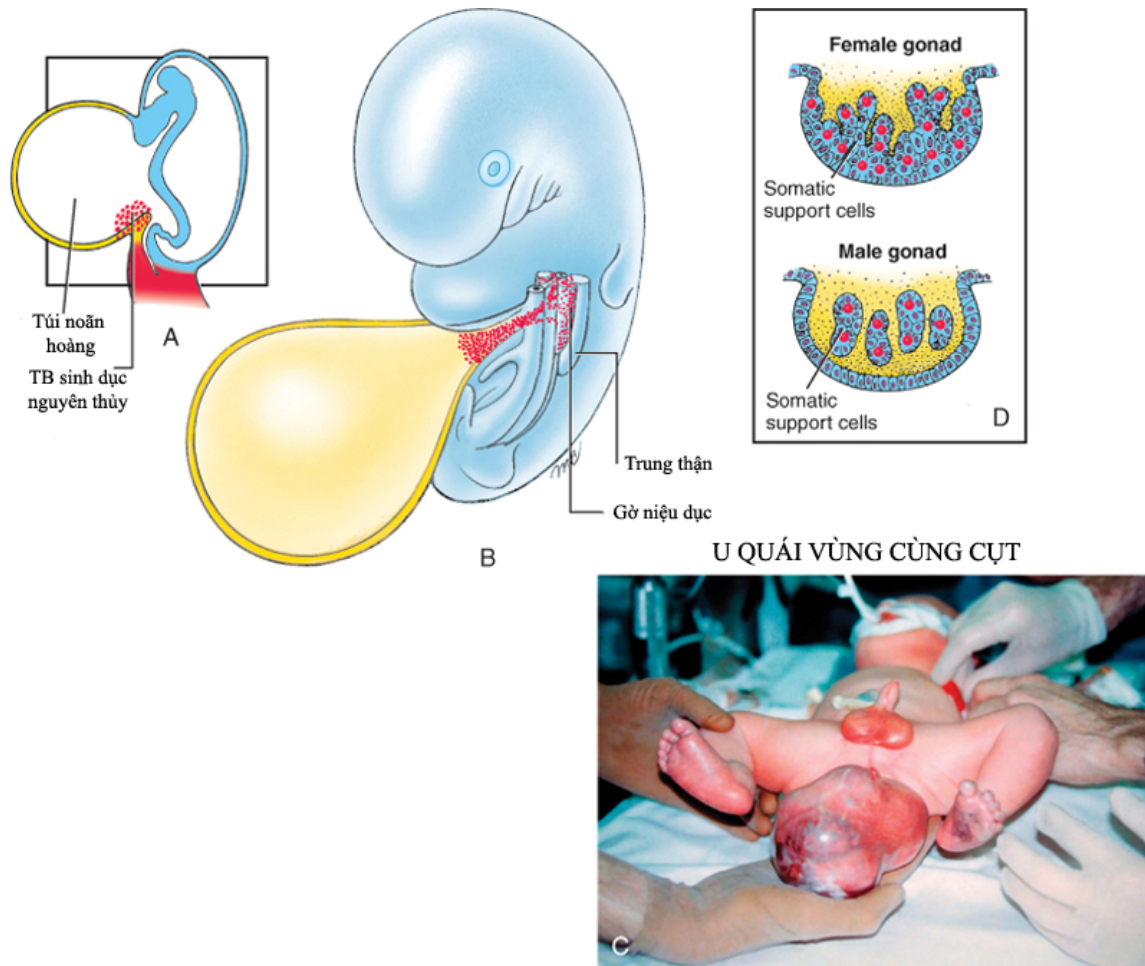
### *Sự hình thành teratoma*

*U bao gồm u từ 3 lớp tế bào, u có thể nằm trong tuyến sinh dục hay ngoài tuyến sinh dục nhưng đều có nguồn gốc từ TBSDNT. U quái vùng cùng cụt<sup>1</sup> là u thường gặp nhất ở trẻ sơ sinh, tần suất 1/20 000 trẻ sơ sinh, tỉ lệ trẻ gái bị cao gấp 4 lần so với trẻ trai. Khoảng 50% thai bị u quái vùng cùng cụt sẽ chết trước khi chào đời. Teratoma chiếm khoảng 3% u ác tính ở trẻ em. U sinh dục thường được chẩn đoán sau khi dậy thì, u teratoma có thể biệt hóa thành các cấu trúc khác nhau của cơ thể gồm răng, tóc và thậm chí mắt.*

---

<sup>1</sup> Sacrococcygeal teratoma





Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

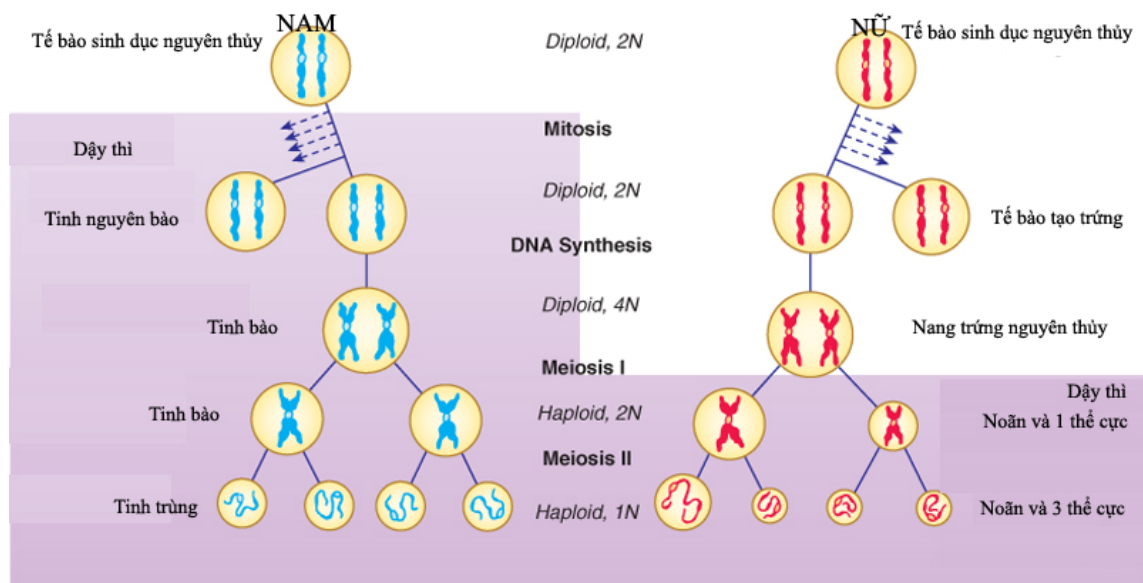
### **Tế bào sinh dục nguyên thủy kích thích sự hình thành hệ sinh dục**

Khi TBSDNT đến vùng sinh dục sẽ kích thích tế bào biểu mô ở nhóp tăng sinh thành tế bào sinh dưỡng hỗ trợ. Sự tăng sinh tế bào này sẽ làm phình lên vùng bên cạnh trung thận gọi là gờ niệu dục<sup>2</sup> đại diện của tuyến sinh dục nguyên thủy. Những tế bào sinh dưỡng sẽ dinh dưỡng và điều hòa sự phát triển và trưởng thành của tế bào sinh dục gồm tế bào nang ở nữ và tế bào Sertoli ở nam. Tế bào sinh dưỡng hỗ trợ cần thiết cho sự phát triển tế bào sinh dục của tuyến sinh dục: nếu tế bào sinh dục không có tế bào hỗ trợ sẽ bị thoái hóa, ngược lại nếu TBSDNT không đi đến được vùng sinh dục, sự phát triển tuyến sinh dục sẽ bị ngưng lại.

<sup>2</sup> Genital ridge

## SỰ TẠO GIAO TỬ

Thời gian tạo giao tử khác nhau giữa nam và nữ



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.

## QUÁ TRÌNH TẠO TINH TRÙNG

Ở dòng tinh, các **tinh nguyên bào** được tạo thành do sự biệt hóa của các tế bào sinh dục nguyên thủy và vẫn nằm im trong ống sinh tinh ở giai đoạn phôi cho đến khi dậy thì. Đến tuổi dậy thì, các tế bào này tăng sinh theo kiểu gián phân để tạo ra 2 tinh nguyên bào con, trong đó 1 tinh nguyên bào làm nguồn dự trữ và 1 tinh nguyên bào sẽ biệt hóa tiếp thành **tinh bào I**. Chính nhờ vậy mà quá trình tạo tinh trùng được diễn ra một cách liên tục từ lúc dậy thì cho đến khi chết.

Mỗi tinh bào I trải qua một quá trình giảm phân gồm 2 lần phân chia: lần phân chia thứ 1 sẽ tạo ra tinh bào II có n nhiễm sắc thể (NST) kép và ngay sau đó, mỗi tinh bào II sẽ lại thực hiện lần phân chia thứ 2 để tạo ra 2 **tiền tinh trùng** có bộ NST là n.

- Các tiền tinh trùng sau đó được biệt hóa thành **tinh trùng**. Như vậy, mỗi tinh trùng có số NST là 23 và tinh trùng có hai loại: loại mang NST giới tính X và loại mang NST giới tính Y.

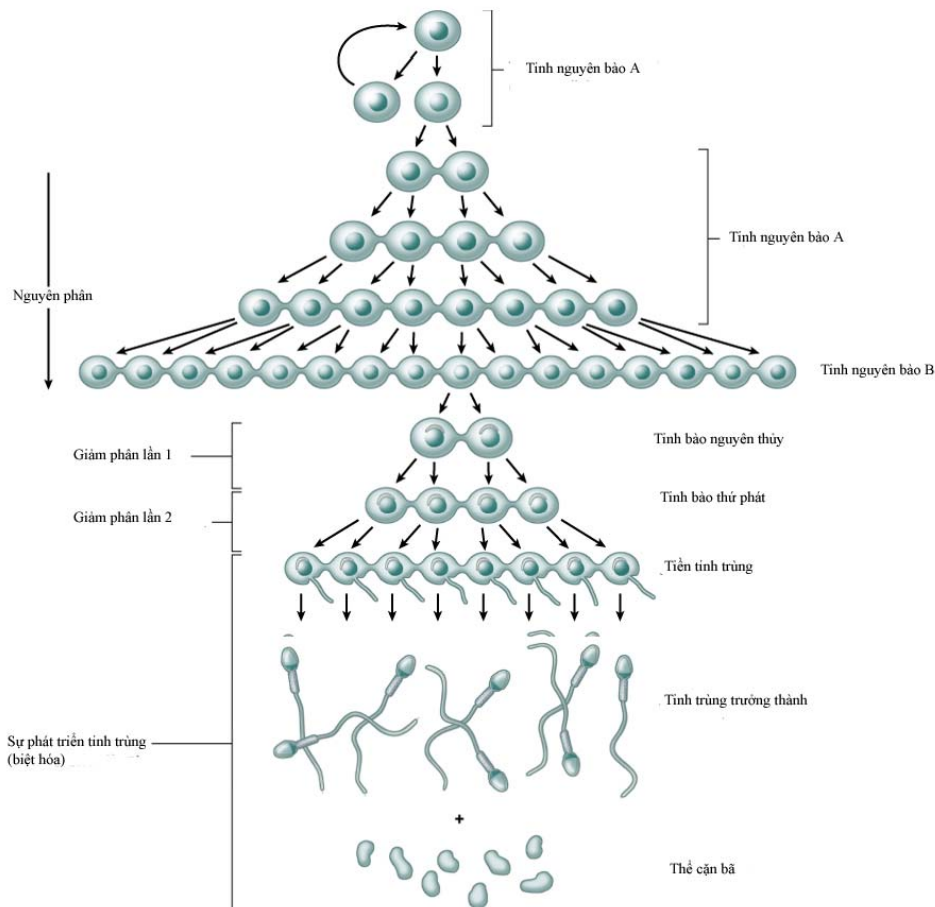
- Thời gian cho quá trình tạo tinh trùng từ các tinh nguyên bào cho đến khi biệt hóa thành tinh trùng kéo dài khoảng 64 ngày.

- Tinh trùng người có chiều dài khoảng 60 - 65 $\mu$ m gồm 3 phần: đầu, cổ và thân. Đầu tinh trùng to có chứa nhân; ở 2/3 trước nhân được bao bọc bởi 1 túi gọi là **túi cực đầu** (hay **thể cực đầu**<sup>3</sup>) có chứa các enzymes (còn gọi là acrosin) có dạng trypsin như hyaluronidase, protease, ... Đây là những enzymes có vai trò quan trọng trong việc giúp tinh trùng chui được vào bào tương của noãn. Phần cổ có kích thước ngắn. Còn phần thân gồm 3 đoạn: đoạn giữa có nhiều ty thể,

<sup>3</sup> Acrosome

đoạn chính và đoạn cuối có chứa nhiều cấu trúc siêu ổng nhờ đó mà tinh trùng có khả năng tự chuyển động.

- Tinh trùng được chứa trong tinh tương do ống mào tinh, túi tinh, tuyến tiền liệt chế tiết ra. Tinh tương có chứa một số chất có chức năng ức chế sự hoạt hóa tinh trùng như glycerophosphocholin.



*Bất thường số lượng tinh trùng: rối loạn trong quá trình tạo tinh trùng hay biệt hóa tinh trùng rất thường gặp. Kiểm tra tinh dịch đồ có thể đánh giá được số lượng tinh trùng, độ di động, hình dạng đầu đuôi của tinh trùng.*

## QUÁ TRÌNH TẠO NOÃN

Ở dòng noãn, tất cả tế bào sinh dục nguyên thủy ban đầu đều biệt hóa thành **noãn nguyên bào** nằm ở trong buồng trứng của thai. Khoảng tháng thứ 3, các noãn nguyên bào có bộ NST là  $2n$  (được bao bọc xung quanh bởi các tế bào biểu mô về sau được biệt hóa thành các tế bào nang) tiếp tục phân chia nhiều lần theo kiểu gián phân.

Đến khoảng tháng thứ 5 thì hầu như toàn bộ noãn nguyên bào đã biệt hóa thành **noãn bào I**. Như vậy, kể từ thời điểm này các tế bào nguồn của sự tạo noãn không còn nữa. Noãn bào I tiếp tục quá trình giảm phân để tạo ra noãn bào

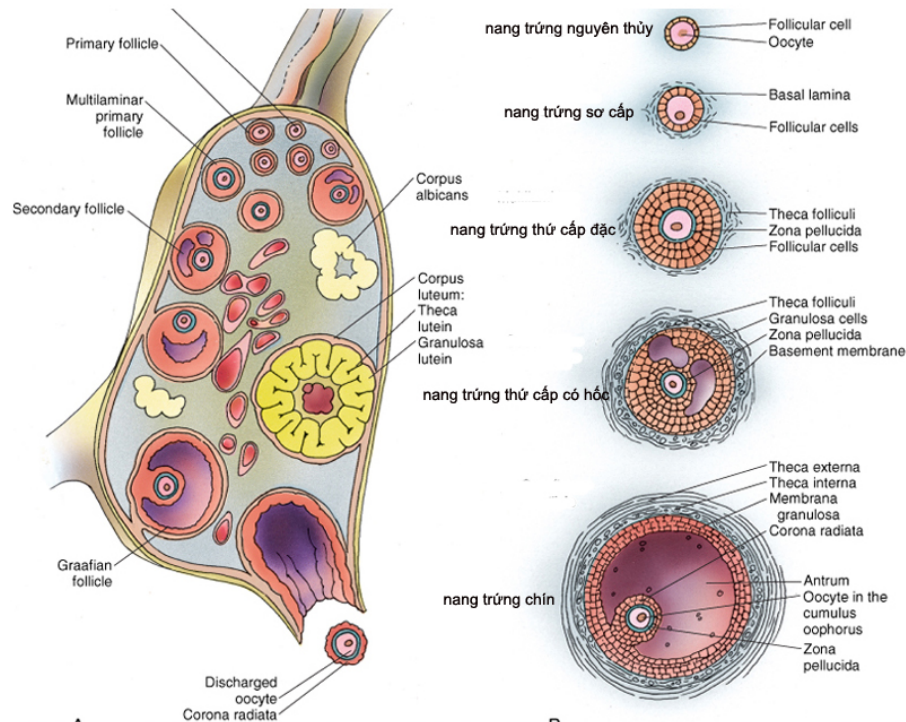
II. Tuy nhiên, tiến trình giảm phân này tự dừng lại ở cuối kỳ đầu của lần giảm phân I.

Lúc sinh ra, bé gái có số lượng noãn bào I thay đổi từ 700.000 đến 2.000.000. Phần lớn trong số này sẽ bị thoái hóa dần cho đến lúc dậy thì buồng trứng chỉ còn lại khoảng 40.000 noãn bào I. Tuy vậy trong số noãn bào I còn lại, chỉ có khoảng 500 noãn bào I sẽ tiếp tục phát triển thành noãn trưởng thành. Tất cả noãn bào I đều ở cuối kỳ đầu của lần giảm phân thứ 1.

Sau khi dậy thì cho đến mãn kinh, dưới tác động của hormon tuyến yên và buồng trứng sẽ tạo chu kỳ kinh xảy ra mỗi tháng để tạo giao tử cái và chuẩn bị tử cung để phôi làm tổ. Chu kỳ kinh bao gồm:

- Thường có 1 trứng trưởng thành
- Tăng sinh nội mạc tử cung
- Rụng trứng
- Hoàng thể chết tiết nội tiết sau khi rụng trứng
- Tróc nội mạc tử cung và thoái hóa thể vàng (nếu không xảy ra sự thụ tinh và làm tổ).

Ngày đầu tiên của chu kỳ kinh là ngày đầu tiên có kinh, là quá trình tróc nội mạc tử cung từ chu kỳ trước. Khoảng ngày thứ 5 của chu kỳ kinh, GnRH từ vùng hạ đồi kích thích tuyến yên tiết FSH và LH làm phát triển nang trứng. Mỗi chu kỳ có khoảng 5-12 nang trứng nguyên thủy phát triển.

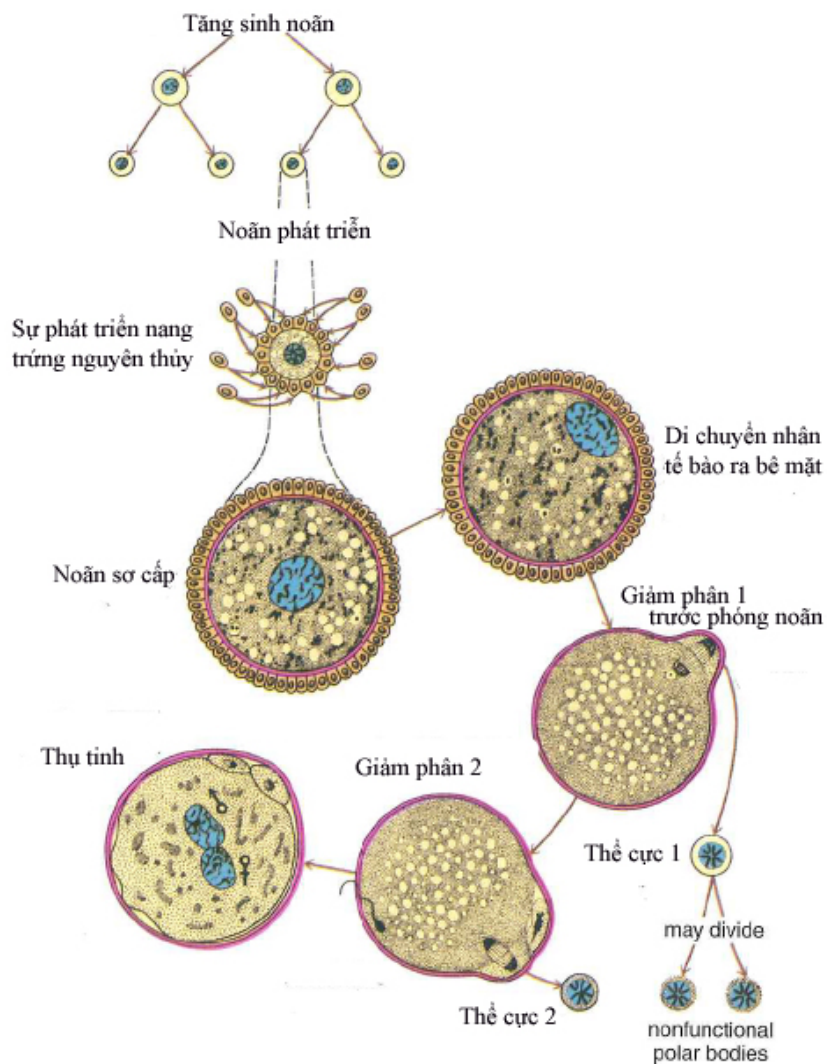


Trong buồng trứng, các nang trứng nguyên thủy chứa các noãn bào I tiến triển thành nang trứng nguyên phát rồi sau đó là nang trứng thứ phát. Đến giai

đoạn nang trứng chín, noãn bào được chứa bên trong nang trứng chín là noãn bào II.

Hàng tháng, khoảng giữa 2 chu kỳ kinh có 1 hoặc đôi khi 2-3 nang trứng chín<sup>4</sup> lồi lên bề mặt buồng trứng rồi vỡ ra để phóng thích noãn bào II ra khỏi nang trứng và buồng trứng. Noãn bào II lúc này vẫn còn được bao bọc ngay bên ngoài màng noãn bào là lớp glycoprotein gọi là màng trong suốt<sup>5</sup>, và bên ngoài màng trong suốt là nhiều lớp tế bào nang<sup>6</sup> tạo vòng tia.

Sau khi trứng rụng hay phóng noãn, noãn bào II đã bắt đầu phân chia lần thứ 2 để tạo ra hai noãn bào có bộ NST là n. Tuy nhiên, cũng chỉ có một tế bào có kích thước lớn mới thật sự là noãn chín, là tế bào noãn có khả năng thụ tinh. Còn tế bào nhỏ còn lại gọi là cực cầu 2.



<sup>4</sup>mature follicle

<sup>5</sup>zona pellucida

<sup>6</sup>follicular cells

## **NHỮNG YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN SỰ TẠO GIAO TỬ**

---

### **Đối với tinh trùng**

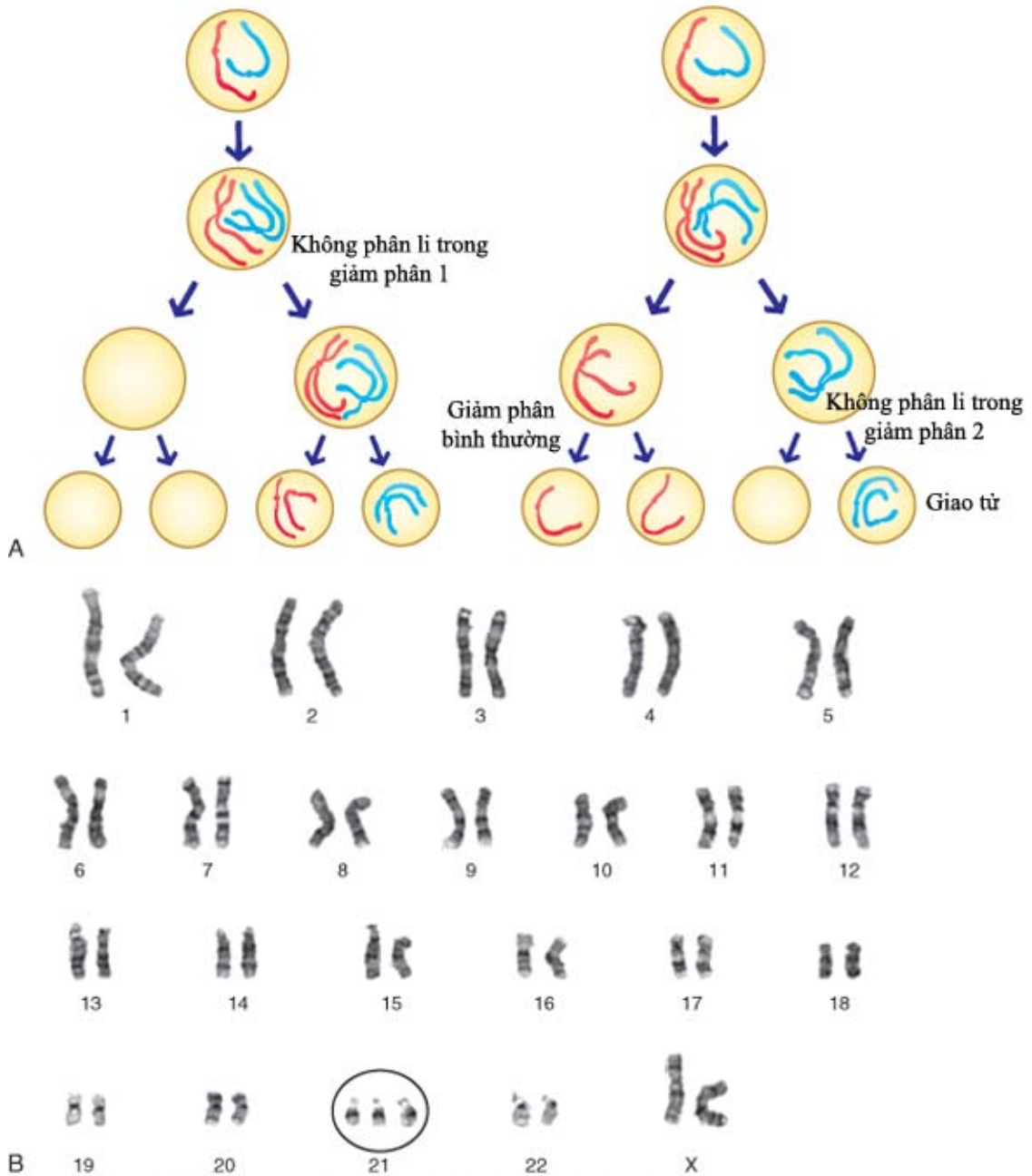
- Dinh dưỡng: đặc biệt là các loại protein, nếu có sự thiếu hụt sẽ gây ảnh hưởng đến sự tổng hợp một số hormon sinh dục như FSH và Testosteron, do đó cũng sẽ ảnh hưởng gián tiếp đến sự tạo tinh trùng.
- Cung cấp máu nuôi cho tinh hoàn.
- Nhiệt độ càng cao càng làm giảm số lượng tinh trùng.
- Tia xạ có thể gây tổn thương tất cả các tế bào của dòng tinh.
- Hormon sinh dục bị thiếu hụt như FSH hoặc tăng cao như oestrogen gây giảm tạo tinh trùng.

### **Đối với sự tạo noãn**

- Dinh dưỡng
- Tia xạ.

### **Bất thường nhiễm sắc thể gây sảy thai và phát triển bất thường**

Trong quá trình thụ tinh, chỉ khoảng 30% thai kì đi đến thành công cuối cùng. Trong các trường hợp sảy thai, rối loạn nhiễm sắc thể chiếm 50-60%. Những rối loạn nhiễm sắc thể này hầu hết xảy ra trong quá trình tạo giao tử, thụ tinh và phân cắt. Quá trình tạo giao tử bất thường có thể tạo ra những giao tử bất thường về số lượng: dư hay thiếu nhiễm sắc thể, hay có thể bất thường về cấu trúc: mất đoạn, lặp đoạn, tái sắp xếp... Hội chứng Down là rối loạn thường gặp nhất do lỗi quá trình giảm phân. Các nghiên cứu cho thấy 70-75% các trường hợp hội chứng Down là do bất thường quá trình giảm phân từ mẹ. Mẹ lớn tuổi có nguy cơ cao gây lỗi quá trình giảm phân gây ra nhiễm sắc thể 21 không phân li. Hội chứng Down còn có thể do dính đầu tận của nhiễm sắc thể khác vào nhiễm sắc thể 21.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved



## RỤNG TRỨNG

Vào ngày 13-14 của chu kì kinh, FSH và LH tăng rất nhanh. Đỉnh rụng trứng do tác động của nội tiết từ tuyến yên kích thích noãn sơ cấp hồi phục lại quá trình giảm phân. Sau đỉnh rụng trứng 15 giờ, noãn bắt đầu quá trình giảm phân và màng nhân của noãn bị phá vỡ, sau khoảng 20 giờ, nhiễm sắc thể nằm trên mặt phẳng xích đạo, tế bào phân chia, tạo thành nang noãn thứ cấp và 1 thể cực cầu. Nang noãn thứ cấp bắt đầu đi vào giảm phân 2 nhưng khoảng 3 giờ trước khi rụng trứng noãn ngưng lại quá trình giảm phân 2. Quá trình rụng trứng tương tự như phản ứng viêm. Vài giờ sau đỉnh FSH và LH, nang trứng rất giàu mạch máu, nang trứng bắt đầu di chuyển lên bề mặt buồng trứng. Rụng trứng xảy ra sau đỉnh rụng trứng khoảng 38 giờ. Sau khi rụng trứng, tế bào lớp vỏ của nang trứng chế tiết estrogen và hoàng thể chế tiết progesteron làm nội mạc tử cung dày lên, nếu không có phôi làm tổ hoàng thể sẽ chế tiết khoảng 13 ngày và sau đó nội mạc tróc ra (hiện tượng hành kinh).

## SỰ THỤ TINH

### Noãn trước khi thụ tinh

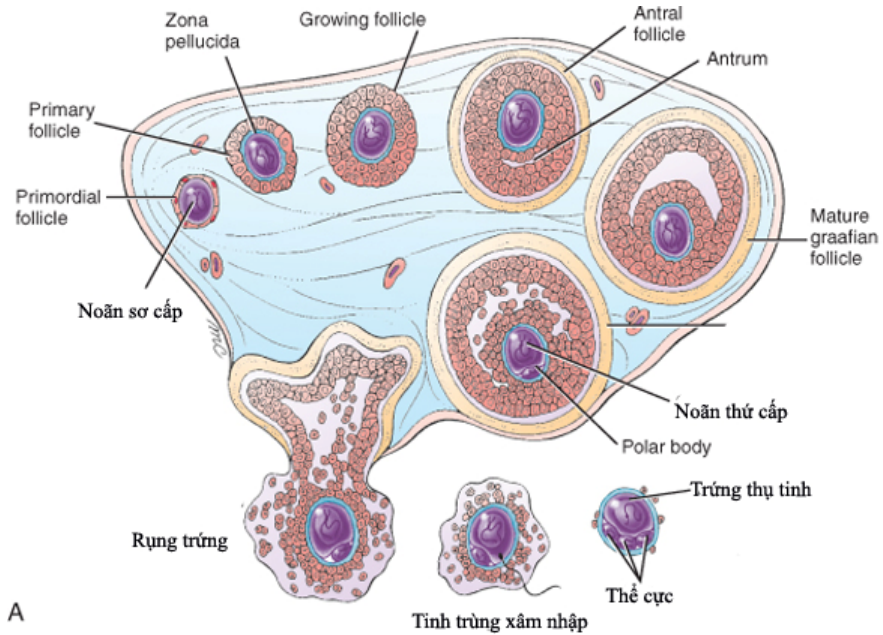
Sự thụ tinh thường xảy ra ở 1/3 ngoài của vòi tử cung do sau khi được phóng thích ra khỏi nang trứng noãn được các tua vòi “tóm” lấy để đưa vào vòi tử cung dưới tác động của:



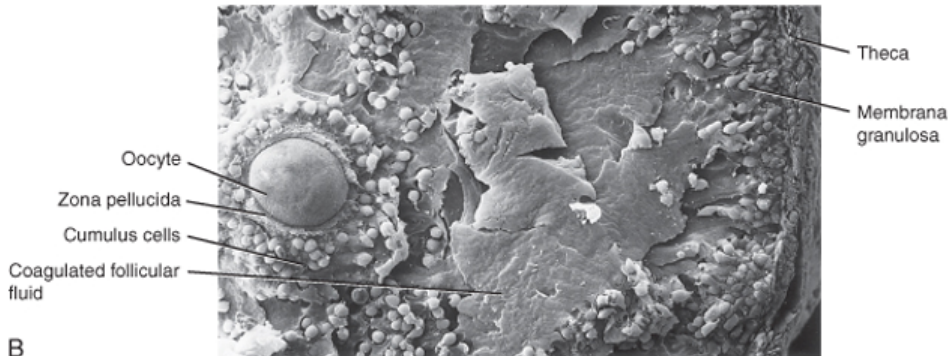
Bộ môn Mô Phôi – Di truyền

- Luồng dịch lỏng và mỏng di chuyển từ buồng trứng vào buồng tử cung,
- Sự lay chuyển của lông chuyển biểu mô lớp mặt trong vòi tử cung (hay vòi trứng),
- Sự co bóp của lớp cơ trơn thành vòi trứng.

Nếu noãn không gặp tinh trùng, sự thụ tinh sẽ không xảy ra, noãn bị thoái hóa (sau khoảng 24 giờ) và bị thực bào phá hủy.

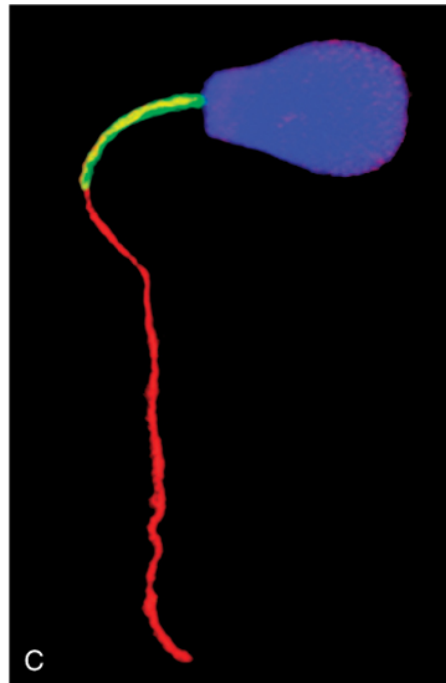
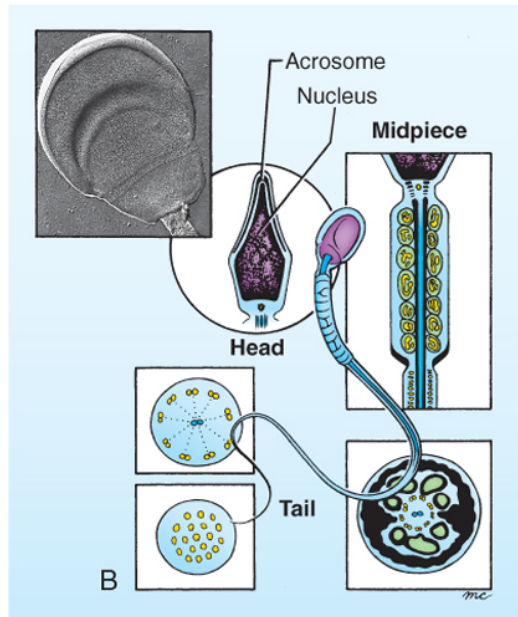


A



B

Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

### Tinh trùng trước khi thụ tinh

Đối với tinh trùng, bình thường khi vào âm đạo có số lượng khoảng 200 - 300 triệu tinh trùng/3ml. Trong đó, số tinh trùng bị chết, dị dạng, không chuyển động hoặc chuyển động không đúng hướng, ..., chiếm khoảng 20%; có khoảng 30% bị chết do môi trường của âm đạo có pH acid, bị kháng thể kháng tinh trùng kết tủa ở âm đạo và tử cung; 50% còn lại có một số bị lọt vào các tuyến tử cung, các ngách, khe trong buồng tử cung, một nửa số còn lại chia theo hai hướng của hai buồng trứng. Người ta thấy rằng phần lớn tinh trùng di chuyển sang phía có xảy ra phóng noãn, điều này được giả thuyết là do cơ chế hóa hướng động (+). Nhờ có đuôi, tinh trùng tiếp tục di chuyển từ buồng tử cung vào vòi tử cung và hướng ra 1/3 ngoài. Khi đến được phần bóng, số lượng tinh trùng còn lại khoảng 200 - 1.000 con. Số tinh trùng còn lại chỉ có thể gắn kết, xâm nhập vào noãn khi được “*tạo khả năng*”. Tạo khả năng là quá trình:

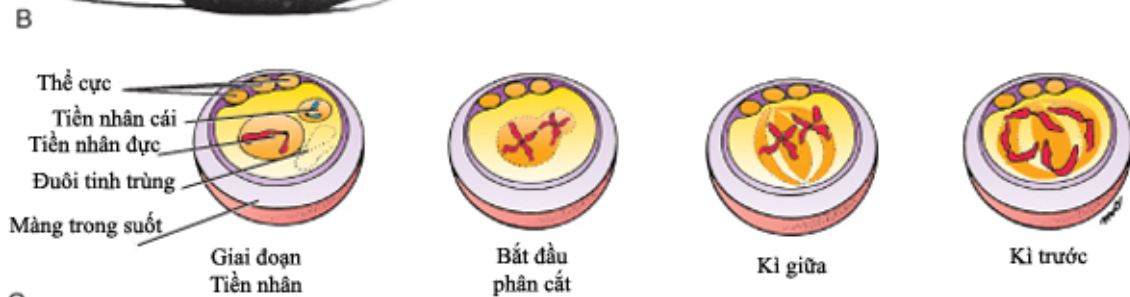
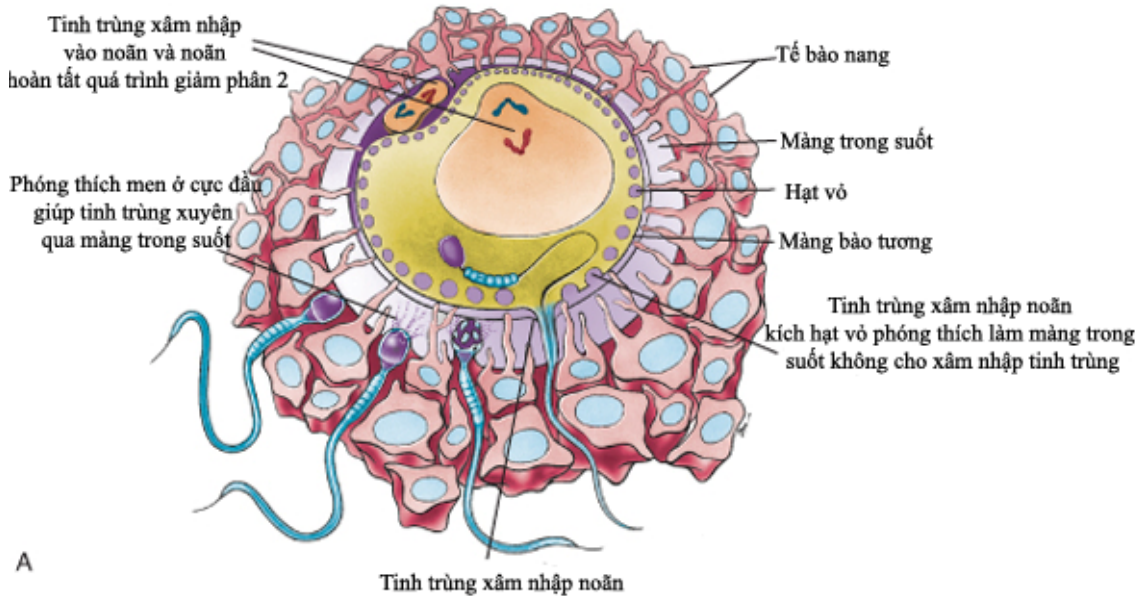
- (1) *làm mất đi lớp glycoprotein bao phủ bên ngoài đầu tinh trùng, đặc biệt lớp glycerophosphocholin có tác dụng ức chế sự hoạt hóa tinh trùng;*
- (2) *làm cho màng tế bào ở đầu tinh trùng mỏng đi do một số phân tử protein gắn trên màng bị loại bỏ;*
- (3) *làm cho màng tế bào ở đầu tinh trùng tăng tính thấm đối với ion  $Ca^{++}$ .*

Quá trình tạo khả năng cho tinh trùng nhờ vào các chất nhầy do các tuyến ở buồng tử cung và vòi trứng chế tiết. Chỉ có những tinh trùng đã được tạo khả năng mới có thể vượt qua được nhiều lớp tế bào nang và màng trong suốt bao quanh noãn.

## QUÁ TRÌNH THỤ TINH: GỒM CÓ 4 GIAI ĐOẠN

### Giai đoạn phản ứng thể cực đầu

Sự tiếp xúc của tinh trùng đã được tạo khả năng với các tế bào nang gây ra sự phóng thích một lượng hyaluronidase, là enzym có tác dụng phân hủy các thể liên kết giữa các tế bào nang, mở đường cho tinh trùng tiếp tục xâm nhập đến màng trong suốt.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.

Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Sau khi vượt qua lớp tế bào nang, tinh trùng gắn trên bề mặt màng trong suốt nhờ vào sự gắn kết giữa các phân tử glycoprotein ở màng tế bào đầu tinh trùng và màng trong suốt của noãn. Sự gắn kết tinh trùng với màng trong suốt

khởi động sự gia tăng tính thấm đối với ion  $Ca^{++}$  dẫn đến sự hòa nhập màng ngoài của thể cực đầu và màng bào tương của của tinh trùng. Sau khi hòa nhập, màng bị vỡ ra và do đó phóng thích toàn bộ các enzym (acrosin) chứa trong thể cực đầu (acrosome) làm tiêu hủy màng trong suốt. Nơi màng trong suốt bị acrosin phá hủy tạo thành một đường hầm nhỏ cho tinh trùng tiếp tục tiến đến màng tế bào của noãn nhờ vào sự chuyển động của đuôi. Trên màng trong suốt phân tử thụ thể tinh trùng (ZP3). Kết hợp ZP3 với protein trên tinh trùng SED1, kết quả acrosome đầu tinh trùng sẽ phóng thích những enzyme cho phép tinh trùng đi qua màng trong suốt, sau đó 2 màng của tinh trùng và trứng sẽ hòa vào nhau. Sự kiện này sẽ làm trứng tiếp tục quá trình giảm phân 2, trứng bây giờ được gọi là trứng thụ tinh hay hợp tử. Nhiễm sắc thể từ cha và mẹ được nhân lên và chuẩn bị cho giai đoạn phân cắt.

### **Giai đoạn phản ứng vỏ**

Ngay mặt trong của màng tế bào (hay mặt bào tương) của noãn có rất nhiều hạt nhỏ gọi là hạt vỏ<sup>7</sup>. Các hạt này chứa nhiều enzym thủy phân. Khi tinh trùng vừa xuyên qua màng trong suốt và chạm vào màng tế bào noãn thì các hạt vỏ trương to lên, tăng tính thấm và phóng thích các enzym ra phía màng trong suốt làm cho màng trong suốt trở nên trợ, bền vững để các tinh trùng khác không thể xâm nhập được vào noãn, do đó ngăn chặn hiện tượng thụ tinh bổ sung hay còn gọi là *thụ tinh đa tinh trùng*. Sự trợ của màng trong suốt là do các liên kết của các phân tử **ZP1, ZP2 và ZP3** bị enzym của hạt vỏ phá hủy. Điều này làm cho cấu hình của thụ thể tinh trùng<sup>8</sup> không còn thuận lợi cho sự gắn kết của egg binding protein của các tinh trùng khác. Phản ứng vỏ là phản ứng của noãn khi tiếp xúc với tinh trùng.

### **Giai đoạn xâm nhập**

Màng tế bào tinh trùng và màng tế bào noãn hòa vào nhau, sau đó, nơi hai màng hòa nhau bị tiêu biến, nhân và bào tương của tinh trùng lọt hoàn toàn vào bào tương của noãn, còn phần màng tế bào tinh trùng nằm lại ngoài noãn.

### **Giai đoạn chuyển động hòa nhập**

Khi tinh trùng lọt vào bào tương của noãn, lúc này noãn bào II cũng vừa kết thúc lần phân chia thứ 2 của quá trình giảm phân để tạo ra một noãn chín và một thể cực cầu thứ 2. Nhân của noãn chín được gọi là tiền nhân cái<sup>9</sup>, còn nhân của tinh trùng gọi là tiền nhân đực<sup>10</sup>. Tiền nhân đực tiến về tiền nhân cái và cả hai cùng bắt đầu tự nhân đôi DNA của chúng. Khi sự tự nhân đôi của DNA hoàn tất, màng của hai tiền nhân tiêu biến, các nhiễm sắc thể đã nhân đôi từ hai tiền nhân lẫn trong bào tương và hòa vào nhau. Thoi phân bào xuất hiện, các NST sắp xếp trên thoi phân bào để bắt đầu cho lần phân bào đầu tiên của hợp tử đầu tiên.

---

<sup>7</sup> Cortical granule

<sup>8</sup> sperm receptor

<sup>9</sup> Female pronucleus

<sup>10</sup> Male pronucleus

### Ý nghĩa của sự thụ tinh

- (1) Khôi phục lại bộ NST 2n.
- (2) Xác định giới tính.
- (3) Cá thể mới mang đặc tính di truyền của cả bố và mẹ.
- (4) Sự kết hợp của tinh trùng và noãn là những tế bào sinh dục biệt hóa rất cao để tạo thành một hợp tử là một tế bào sinh dưỡng biệt hóa rất thấp và vì vậy có khả năng phân bào rất mạnh.
- (5) Hợp tử đầu tiên nhận trung tử từ tinh trùng cung cấp, còn ty thể là do noãn cung cấp.
- (6) Sự thụ tinh kích thích noãn phân chia lần cuối.

### SỰ PHÂN CẮT<sup>11</sup>

---

Sự phân cắt phân chia hợp tử nhưng không làm thay đổi kích thước của hợp tử.

Trong 24 giờ sau thụ tinh, hợp tử bắt đầu quá trình phân chia gọi là phân cắt. Sự phân cắt không kèm theo tế bào phát triển, tế bào hợp tử phân chia thành những tế bào nhỏ gọi là nguyên bào phôi<sup>12</sup>. Phôi trong giai đoạn này vẫn còn màng trong suốt xung quanh. Sau 3 ngày phân cắt, phôi gồm 6-12 tế bào, vào ngày thứ 4 gồm 16-32 tế bào, giai đoạn này gọi là phôi dâu<sup>13</sup>.

Sự phân cắt của nguyên bào phôi thành phôi bào<sup>14</sup> và tế bào tiền thân của nguyên bào lá nuôi<sup>15</sup>

### Sự phân tách các nguyên bào phôi thành các phôi bào và các nguyên bào nuôi xảy ra trong giai đoạn phôi dâu

Các tế bào của phôi dâu không chỉ sẽ là nguồn gốc của phôi và các màng gắn chặt với phôi, mà còn là nguồn gốc của nhau và một số cấu trúc liên quan. Các tế bào sẽ có những hướng phát triển khác nhau về sau cũng được tách biệt nhau dần trong suốt quá trình phân cắt. Trong quá trình này có hiện tượng tái sắp xếp của các tế bào để dẫn đến kết quả là tạo ra một khối tế bào tập trung ở trung tâm của phôi và số tế bào khác thì phân bố ở vùng ngoại vi. Người ta cho rằng có thể có sự dịch chuyển qua lại giữa hai khối tế bào. Tuy vậy, nói một cách tổng quát, khối tế bào trung tâm sẽ tạo thành phôi thật sự và vì vậy mà khối tế bào này được gọi là phôi bào. Còn lớp tế bào ở phía ngoài về sau chính là nguồn gốc nguyên thủy màng nhau và vì thế mà lớp tế bào này được gọi là nguyên bào nuôi.

---

<sup>11</sup> Cleavage

<sup>12</sup> blastomere

<sup>13</sup> morula

<sup>14</sup> Embryoblast

<sup>15</sup> trophoblast

### **Phôi dâu tạo ra một khoang có chứa dịch và sau đó được chuyển thành phôi nang<sup>16</sup>**

Sau ngày thứ tư của quá trình phát triển, phôi nang, lúc này có chứa khoảng 30 tế bào, bắt đầu có hiện tượng hấp thu chất dịch. Lúc đầu, chất dịch này được chứa đầy trong các túi nội bào của các nguyên bào phôi, nhưng sau đó thì bắt đầu tích tụ ở giữa các tế bào. Trong lúc đó, các cấu trúc liên kết tế bào chuyên biệt còn được gọi là liên kết neo<sup>17</sup> bắt đầu phát triển giữa các nguyên bào phôi, đặc biệt tại các tế bào ở lớp ngoài. Kết quả là, chất dịch vẫn tiếp tục đi vào trong phôi nang và tích tụ chủ yếu giữa khối tế bào ở lớp trong. Do áp lực thủy tĩnh của chất dịch tích tụ càng lúc càng tăng nên đã tạo ra một khoang rộng chứa đầy dịch được gọi là *khoang phôi nang*<sup>18</sup> ở trong phôi nang. Các phôi bào<sup>19</sup> tạo thành một khối đặc ở hẳn về một phía của khoang này, trong khi đó các tế bào ở bên ngoài hay các nguyên bào nuôi thì tái tổ chức thành một lớp biểu mô lát đơn. Lúc này phôi được gọi là *phôi nang*. Phía phôi nang có chứa khối phôi bào được gọi là cực phôi<sup>20</sup> của phôi nang, và cực đối diện với cực phôi được gọi là cực không phôi<sup>21</sup>.

### **Phôi nang thoát khỏi màng trong suốt trước khi làm tổ**

Phôi dâu di chuyển đến buồng tử cung vào khoảng ngày thứ 4 – 5 sau thụ tinh. Từ ngày thứ 5, phôi nang thoát ra khỏi màng trong suốt nhờ sự tác động của enzym tiêu hủy. Phôi nang lúc này bọc lộ hoàn toàn khối tế bào phôi nguyên thủy đang tiếp tục phân chia và có thể tiếp xúc trực tiếp với nội mạc tử cung.

Sau một khoảng thời gian ngắn lọt vào buồng tử cung, phôi nang dính chặt vào lớp biểu mô của nội mạc tử cung để bắt đầu giai đoạn làm tổ từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 9 (lúc này các tế bào liên kết của lớp đệm nội mạc tử cung sẽ chịu sự biến đổi do sự hiện diện của phôi nang và sự tác động của progesteron do hoàng thể tiết ra bằng cách biệt hóa thành những tế bào chế tiết gọi là tế bào rụng. Phản ứng của lớp đệm được gọi là phản ứng màng rụng, phần này sẽ nêu lại trong bài sự làm tổ).

---

<sup>16</sup>blastocyst

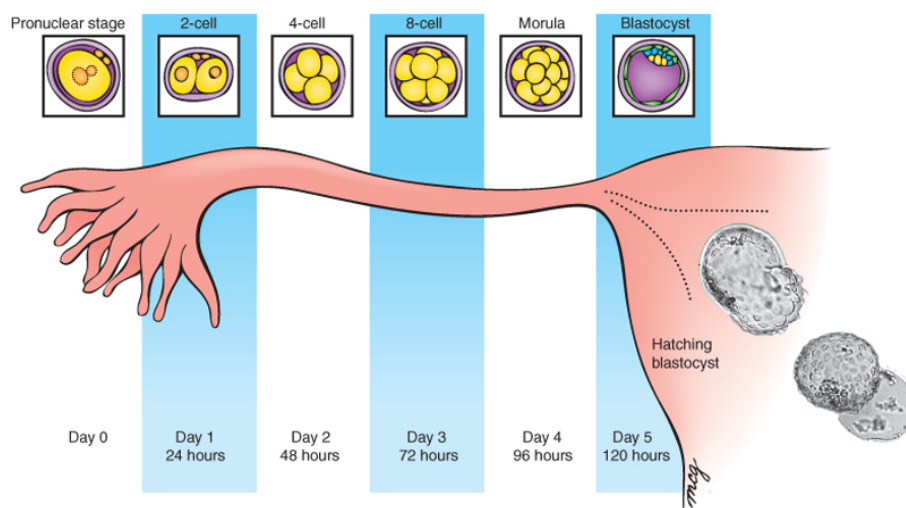
<sup>17</sup>tight junction

<sup>18</sup>blastocyst cavity

<sup>19</sup>Inner cell mass

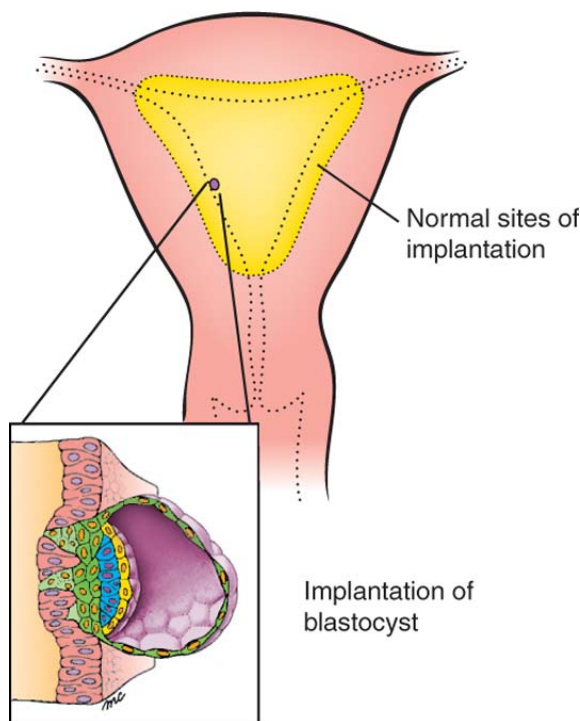
<sup>20</sup>embryonic pole

<sup>21</sup>abembryonic pole



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Sự phân cắt và di chuyển phôi trong ống dẫn trứng. Sự thụ tinh xảy ra ở đoạn bóng của ống dẫn trứng, trong 5 ngày đầu tiên hợp tử chịu sự phân cắt đồng thời di chuyển trong ống dẫn trứng để vào buồng tử cung. Vào ngày thứ 5, phôi nang thoát khỏi màng trong suốt và làm tổ trong nội mạc tử cung.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

## CÁC VẤN ĐỀ LIÊN QUAN ĐẾN SỰ THỤ TINH

### Vô sinh

Vô sinh khi một cặp vợ chồng chung sống từ 1 năm trở lên và không áp dụng bất kỳ phương pháp tránh thai nào nhưng người vợ vẫn không có thai. Cứ 6 cặp vợ chồng sẽ có 1 cặp cần phải có sự trợ giúp của kỹ thuật hỗ trợ sinh sản.

Nguyên nhân do nam và nữ tương tự nhau khoảng 30%, 30% do cả 2 vợ chồng và 10% không rõ nguyên nhân.

#### **Vô sinh nam**

- Số lượng: không có tinh trùng hoặc có nhưng ít, chẳng hạn dưới 20.000 tinh trùng/ml.
- Chất lượng: tỉ lệ tinh trùng bất thường cao  $\geq 40\%$ , sức sống yếu, khả năng chuyển động kém.

#### **Vô sinh nữ**

- Vòng kinh không phóng noãn.
- Tác nghẽn cơ học ở vòi tử cung.
- Nội tiết như thiếu hụt oestrogen.
- Viêm nhiễm đường sinh dục.

#### **Kĩ thuật hỗ trợ sinh sản<sup>22</sup>**

Có thể hỗ trợ đến 90% các cặp vợ chồng vô sinh có con.

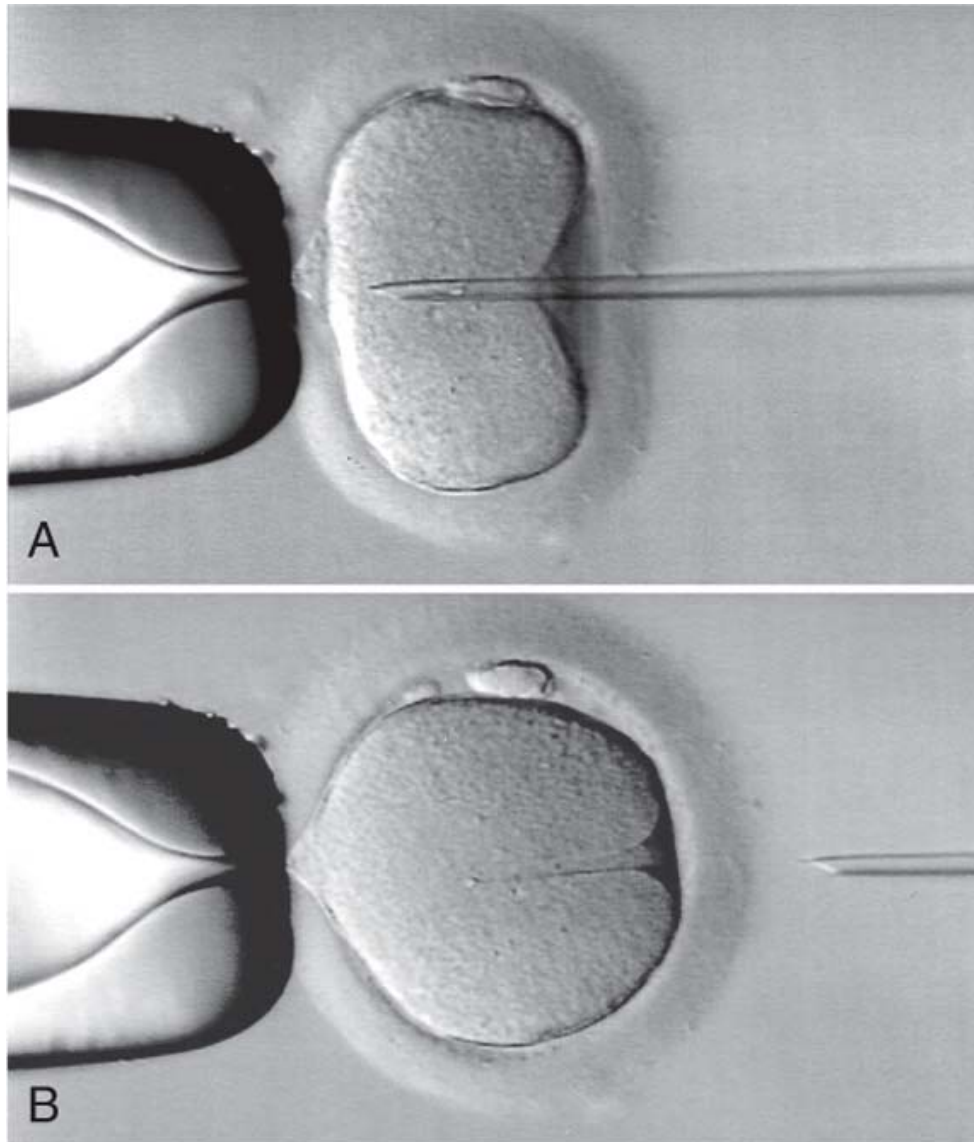
Thụ tinh trong ống nghiệm<sup>23</sup>: noãn có thể được thụ tinh trong phòng thí nghiệm sau đó được chuyển vào buồng tử cung. Phương pháp này được sử dụng rộng rãi trong những trường hợp bất thường ở ống dẫn trứng (viêm nhiễm, dị dạng ống dẫn trứng) nên tinh trùng và trứng không thể gặp nhau để xảy ra hiện tượng thụ tinh. Đầu tiên người phụ nữ sẽ được sử dụng thuốc để kích thích phát triển noãn (thường là human menopausal gonadotropin, FSH đôi khi kết hợp với clomiphene citrate). Khi noãn trưởng thành sẽ được chọc hút dưới hướng dẫn của siêu âm qua đường âm đạo. Noãn sau đó được nuôi trong môi trường để trưởng thành đến kì giữa giai đoạn 2 của giảm phân và sau đó được thụ tinh với tinh trùng đã được tạo khả năng. Hợp tử sẽ được phát triển trong 48 giờ và được chuyển lại vào buồng tử cung. Trường hợp thụ tinh đầu tiên thực hiện thành công trên thế giới vào năm 1978, bé có tên Louis Brown. Vào sinh nhật của cô ấy vào năm 20 tuổi đã có 300 000 trẻ thụ tinh trong ống nghiệm ra đời. Năm 2005 con số này là 1000 000 trẻ. Tỉ lệ thụ tinh trong ống nghiệm thành công khoảng 30-35% so với tỉ lệ thai kì tự nhiên thành công khoảng 25%.

---

<sup>22</sup> Assisted reproductive technology

<sup>23</sup> In vitro fertilization





Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

### Kĩ thuật ICSI

Trong trường hợp tinh trùng không thể xâm nhập qua màng trong suốt, kĩ thuật bơm tinh trùng vào bào tương trứng<sup>24</sup> sẽ được áp dụng. 1 tinh trùng được lựa chọn dưới kính hiển vi và được chích vào bào tương trứng. Tuy nhiên trong những nghiên cứu gần đây người ta nhận thấy trẻ được sinh ra bằng kĩ thuật này bị dị tật bẩm sinh tăng gấp 2 lần so với trẻ sinh ra tự nhiên.

### Các biện pháp tránh thai

Nhằm ngăn chặn sự thụ tinh xảy ra. Có nhiều phương pháp đang được áp dụng cho nam và nữ. Gồm các phương pháp tạm thời và vĩnh viễn

#### Tạm thời

<sup>24</sup> Intracytoplasmic sperm injection (ICSI)

- \* Nam: - xuất tinh ngoài âm đạo
- bao cao su
- \* Nữ: - thuốc tránh thai
- dụng cụ tử cung
- tránh ngày phóng noãn
- mũ chụp cổ tử cung
- màng ngăn âm đạo
- hóa chất diệt tinh trùng

### Vĩnh viễn

- Nam: thắt ống dẫn tinh
- Nữ: thắt ống dẫn trứng.

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

---

1. Tiến trình tạo tinh trùng có các đặc điểm sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Tinh nguyên bào được biệt hóa từ tế bào sinh dục nguyên thủy
  - B. Tinh nguyên bào bắt đầu tăng sinh từ tuổi dậy thì
  - C. Một tinh nguyên bào gián phân tạo hai tinh bào I
  - D. Tiến trình tạo tinh trùng diễn ra liên tục đến khi chết
  - E. Tinh bào I và tinh bào II có số lượng NST khác nhau
2. Khi rụng trứng, noãn bào có đặc điểm sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Đang ở giai đoạn noãn bào 1
  - B. Có chứa số lượng NST là n kép
  - C. Được bao bọc bên ngoài là nhiều lớp tế bào nang
  - D. Có màng trong suốt bao quanh noãn
  - E. Có khả năng thụ tinh
3. Noãn di chuyển vào buồng tử cung nhờ vào các cơ chế sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Được các tua vòi tóm bắt trên bề mặt buồng trứng
  - B. Nhờ vào luồng dịch từ buồng trứng vào buồng tử cung
  - C. Nhờ lớp tế bào nang bên ngoài
  - D. Dưới sự tác động của các lông chuyển của biểu mô vòi tử cung
  - E. Do sự co bóp của lớp cơ trơn thành vòi trứng
4. Bình thường, tinh trùng có thể có các đặc điểm sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Có số lượng khoảng 80-120 triệu/ml
  - B. Không có chứa tinh trùng dị dạng
  - C. Có chứa tinh trùng không chuyển động
  - D. Dễ chết trong môi trường axit của âm đạo
  - E. Bị ức chế hoạt hóa bởi glycerophosphocholin

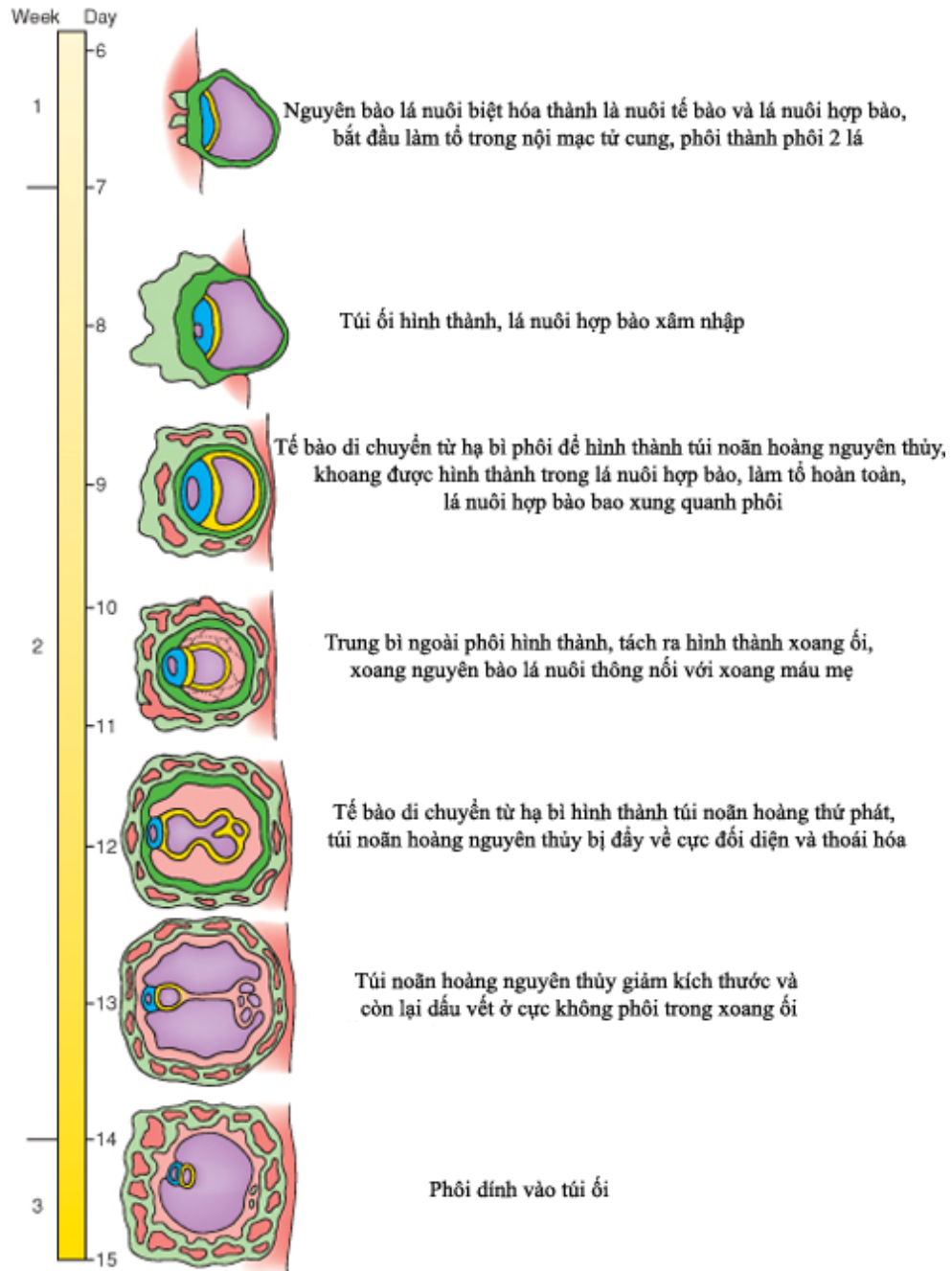
5. Quá trình thụ tinh gồm các giai đoạn sau, **TRỪ MỘT**:
- A. Phản ứng tạo khả năng
  - B. Phản ứng thể cực đầu
  - C. Phản ứng vỏ
  - D. Xâm nhập
  - E. Chuyển động hòa nhập

## SỰ LÀM TỔ

### MỤC TIÊU

---

1. Nêu được những thay đổi của nội mạc tử cung trong giai đoạn phôi làm tổ.
2. Nêu được những thay đổi của phôi trong giai đoạn làm tổ.
3. Nêu được sự thay đổi của lá nuôi trong quá trình phát triển phôi.
4. Nêu được sự thay đổi của màng nhau trong quá trình phát triển phôi.
5. Nêu được chức năng của nước ối.
6. Nêu được đặc điểm cấu tạo và chức năng của bánh nhau.
7. Nêu và giải thích được những trường hợp bất thường làm tổ.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Sự làm tổ là quá trình phôi tự vùi mình vào nội mạc tử cung để tiếp tục phát triển. Ở người, phôi thường làm tổ vào khoảng ngày thứ 6 – 7 sau thụ tinh, tương ứng với khoảng ngày thứ 21 của chu kỳ kinh. Lúc này niêm mạc tử cung đang ở kỳ trước kinh hay kỳ chế tiết và phôi đang ở giai đoạn phôi nang. Phôi làm tổ được là nhờ vào những thay đổi trong nội mạc tử cung của mẹ và bản thân phôi nang.

## NHỮNG THAY ĐỔI CỦA NỘI MẠC TỬ CUNG

---

Trong kỳ trước kinh, nội mạc tử cung có những biến đổi quan trọng nhằm chuẩn bị cho sự làm tổ của phôi. Nội mạc tử cung dày lên khoảng 5mm do sự phát triển của lớp đệm và tuyến tử cung. Các tuyến tử cung trở nên cong queo, các tế bào tuyến bắt đầu tích lũy glycogen và sau đó tăng chế tiết chất nhầy chứa nhiều glycogen vào lòng tuyến làm cho tuyến trở nên giãn rộng. Trong lớp đệm của nội mạc tử cung, các tế bào liên kết cũng có hiện tượng tăng sinh, tích lũy nhiều glycogen trong bào tương và biến đổi thành những tế bào hình đa diện gọi là tế bào rụng<sup>25</sup>. Các mạch máu trong lớp đệm tăng phân nhánh để tạo ra nhiều mao mạch. Các mao mạch sau đó trương to lên, tích thấm thành mạch gia tăng làm cho lớp đệm nội mạc tử cung bị phù nề.

Kỳ trước kinh còn được gọi là kỳ chế tiết hay kỳ hoàng thể. Trong trường hợp không có sự thụ tinh thì hoàng thể sẽ thoái hóa vào đầu chu kỳ kinh kế tiếp, còn trong trường hợp có thụ tinh và phôi làm tổ, nhờ hCG do các tế bào của lá nuôi hợp bào tiết ra (chính vì thế người ta dùng test tìm hCG để xác định có thai) giúp hoàng thể duy trì khả năng chế tiết progesteron và estrogen cho đến khoảng tháng thứ 5 – 6 của thai kỳ mới bắt đầu thoái hóa.

Tế bào rụng và khoảng gian bào của lớp đệm nội mạc tử cung bị phù nề do chứa dịch thoát mạch là những biến đổi đặc trưng khi có sự làm tổ của phôi, còn gọi là phản ứng màng rụng. Lúc đầu phản ứng màng rụng xảy ra ở ngay vùng phôi làm tổ, về sau phản ứng này lan ra khắp niêm mạc thân tử cung. Do khi sanh, lớp phản ứng này cũng bị bong ra cùng với nhau và màng bọc thai nên được gọi là màng rụng.

Sau khi phôi làm tổ và tiếp tục phát triển, màng rụng được phân biệt thành 3 vùng khác nhau: màng rụng đáy<sup>26</sup> là phần màng rụng bao quanh cực phôi, và đây cũng chính là phần nhau thuộc mẹ cùng với phần nhau thuộc con tạo nên bánh nhau; màng rụng bao<sup>27</sup> là phần màng rụng được tạo thành do sự tái tạo lớp đệm của nội mạc tử cung nơi phôi nang đã lọt qua trong quá trình làm tổ; màng rụng thành<sup>28</sup> là phần màng rụng còn lại.

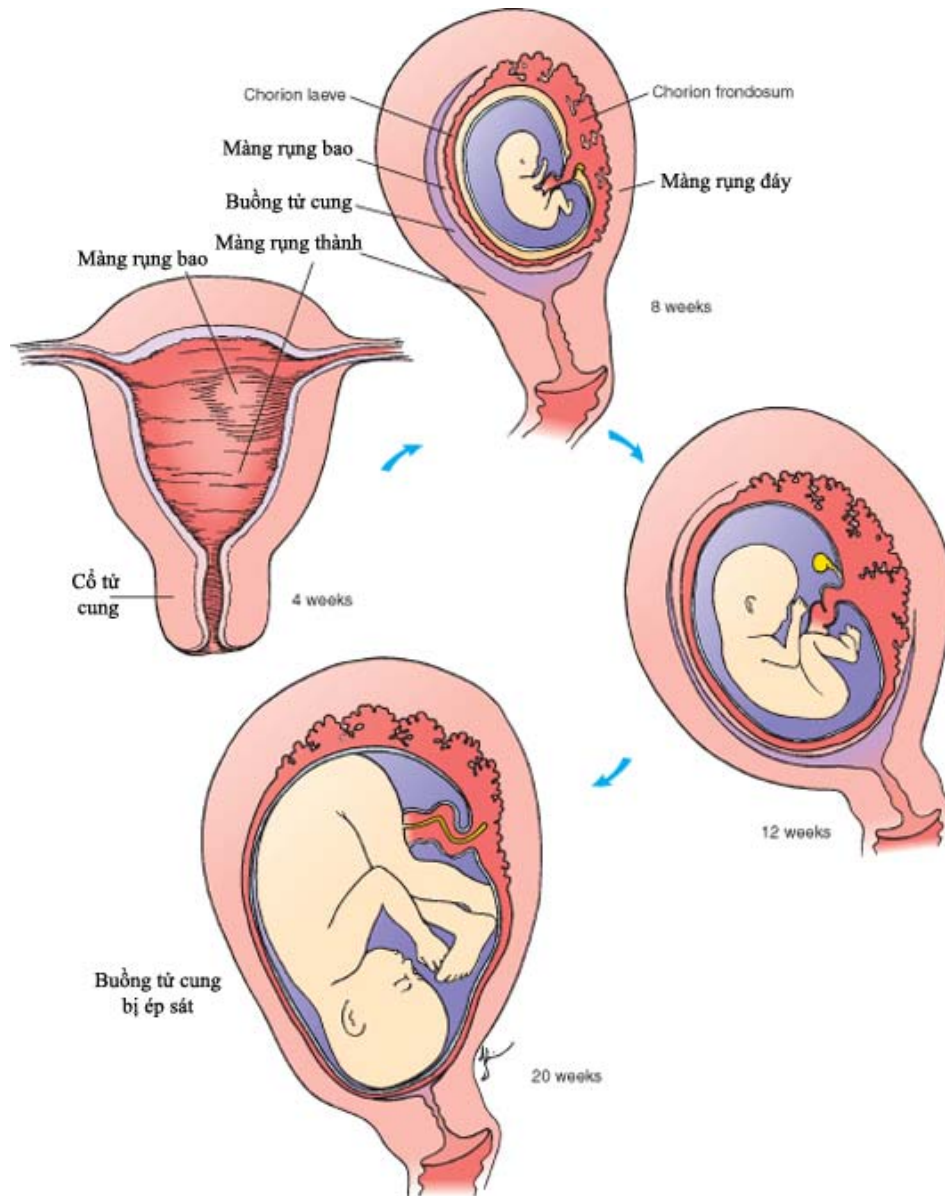
---

<sup>25</sup> Decidua

<sup>26</sup> decidua basalis

<sup>27</sup> decidua capsularis

<sup>28</sup> decidua parietalis

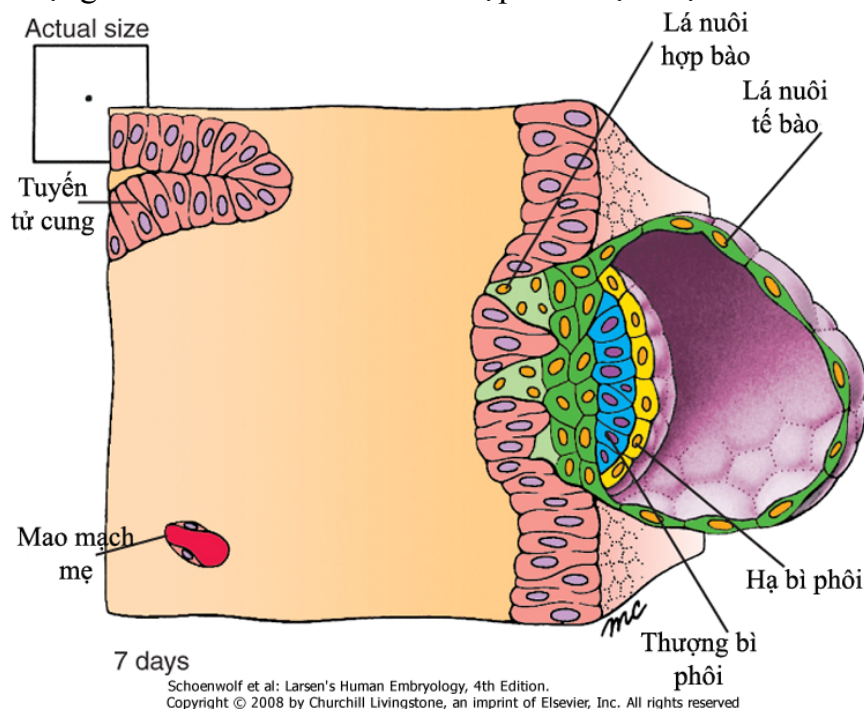


Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

## NHỮNG THAY ĐỔI TRONG PHÔI NANG

Phôi nang lúc chuẩn bị làm tổ có cấu tạo gồm phôi bào là những nguyên bào phôi tập trung ở một phía gọi là cực phôi và lớp tế bào bao bọc bên ngoài mầm phôi và khoang phôi nang là những nguyên bào nuôi. Khi phôi bắt đầu làm tổ, phần nguyên bào nuôi tiếp xúc với lớp đệm của nội mạc tử cung sẽ biệt hóa thành hai lớp: lớp trong, gọi là lá nuôi tế bào, được cấu tạo bởi những tế bào một nhân, có ranh giới tế bào rõ và thường có hình ảnh phân bào; lớp ngoài, gọi là lá nuôi hợp bào, được cấu tạo bởi tế bào nhiều nhân, có ranh giới tế bào không rõ và không bao giờ có hình ảnh phân bào. Lá nuôi hợp bào phát triển mạnh chế tiết enzym tiêu hủy các thể liên kết tế bào của biểu mô nội mạc tử cung rồi tiến sâu vào lớp đệm nội mạc tử cung tiếp tục phá hủy mô đệm xung quanh, nhờ vậy

giúp phôi càng ngày càng tiến sâu vào nội mạc tử cung. Cứ như thế toàn bộ phần nguyên bào nuôi dần dần sẽ biệt hóa hoàn toàn thành lá nuôi tế bào và lá nuôi hợp bào khi phôi vùi hoàn toàn trong niêm mạc tử cung. Trong thời gian này, nguồn dinh dưỡng chủ yếu cho phôi làm tổ được cung cấp qua các chất nhầy chứa nhiều glycogen do tuyến nội mạc tử cung tiết ra và qua sự tiêu hủy các tế bào rụng do các tế bào của lá nuôi hợp bào thực hiện.



Vào khoảng ngày thứ 6-9, khi phôi vừa vùi hoàn toàn trong lớp đệm của nội mạc tử cung, nội mạc chỗ phôi vùi vào bị che phủ bởi một lớp tơ huyết, gọi là nút làm tổ<sup>29</sup>. Ở cực phôi, lá nuôi hợp bào phát triển mạnh và bắt đầu có xuất hiện những hốc<sup>30</sup> trong lá nuôi hợp bào.

Khoảng ngày thứ 11, phôi hoàn toàn nằm trong nội mạc tử cung. Nút làm tổ được biểu mô hóa do tế bào biểu mô nội mạc tử cung tăng sinh và lan dần ra phủ bề mặt vết sẹo. Ở cực phôi, lá nuôi hợp bào tiếp tục tiến sâu vào lớp đệm nội mạc tử cung nơi có nhiều mao mạch máu sung huyết. Các mao mạch sung huyết này bị dẫn nhiều hơn và trở thành mao mạch kiểu xoang. Do sự phá hủy của các enzym tiết ra từ lá nuôi tế bào, các mao mạch kiểu xoang bị xuyên thủng và do đó máu mẹ tràn vào trong các hốc nằm trong lá nuôi hợp bào tạo nên cấu trúc gọi là hồ máu. Như vậy, máu mẹ đã tiếp xúc trực tiếp với phôi tại các hốc trong lá nuôi hợp bào, đây là sự khởi đầu cho tuần hoàn tử cung – nhau.

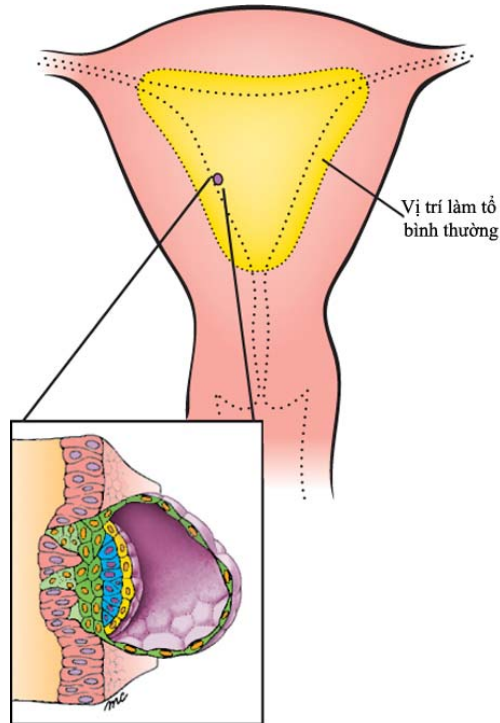
<sup>29</sup> Coagulation plug

<sup>30</sup> Lacuna



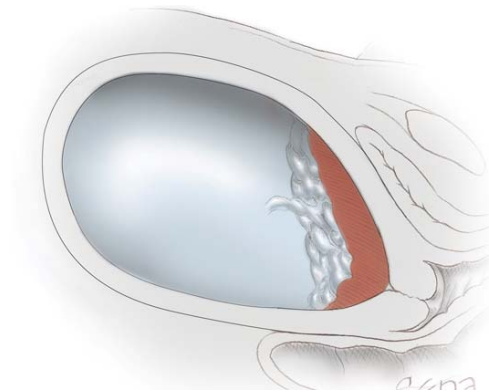
## VỊ TRÍ PHÔI LÀM TỔ

Phôi nang thường làm tổ ở mặt trước phần đáy của tử cung.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Nếu phôi làm tổ ở phần thấp phía dưới thì khi bánh nhau phát triển dễ dẫn đến **nhau tiền đạo**, tùy theo mức độ che lấp lỗ trong cổ tử cung mà người ta gọi là nhau bám mép, nhau tiền đạo một phần hay toàn phần.

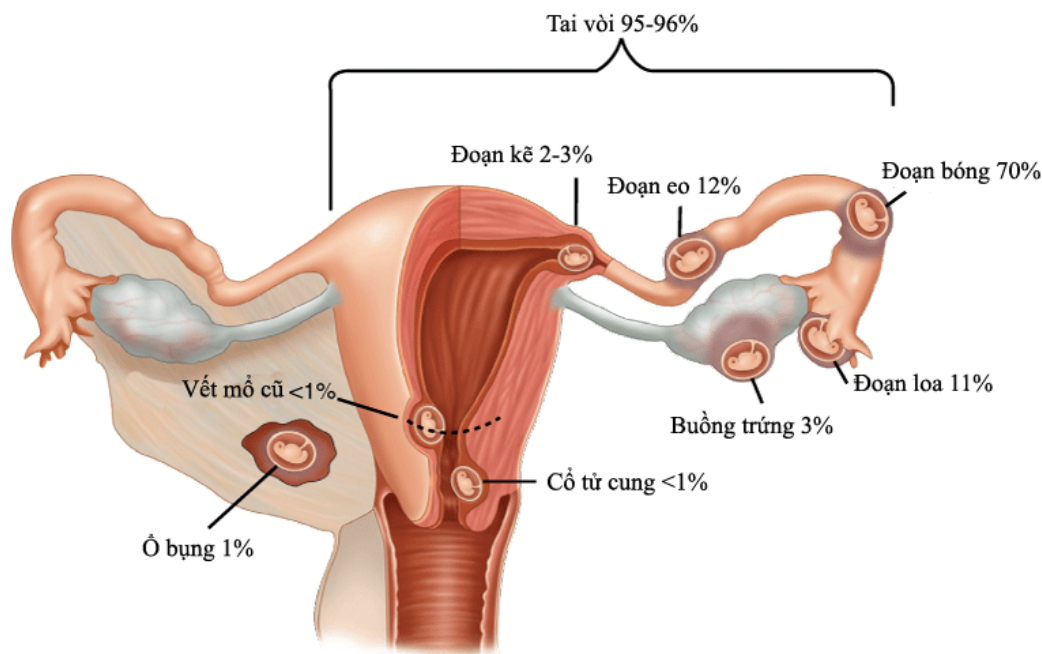


Nhau tiền đạo

Phôi có thể làm tổ ở ngoài tử cung, trong trường hợp này gọi là thai ngoài tử cung<sup>31</sup>. Khoảng 95% thai ngoài tử cung xảy ra ở vòi trứng, ít hơn là các vị trí nơi vòi trứng cắm vào buồng tử cung, buồng trứng, phúc mạc, cổ tử cung.

<sup>31</sup> Ectopic pregnancy

Nguyên nhân thường là do có sự cản trở đường di chuyển của phôi nang từ vòi trứng vào buồng tử cung (viêm nhiễm vùng chậu...).



Source: Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, Hauth JC, Rouse DJ, Spong CY: *Williams Obstetrics, 23rd Edition*: <http://www.accessmedicine.com>

## HỆ THỐNG TUẦN HOÀN TỬ CUNG NHAU BẮT ĐẦU PHÁT TRIỂN TRONG TUẦN THỨ 2

Trong tuần phát triển đầu tiên, phôi nhận dinh dưỡng và loại bỏ chất cặn bã bằng khuếch tán. Khi phôi ngày càng phát triển sẽ cần phương pháp trao đổi chất hiệu quả hơn dẫn đến sự hình thành tuần hoàn tử cung nhau.

## SỰ PHÁT TRIỂN TIẾP THEO CỦA LÁ NUÔI

Ở cuối tuần thứ hai sự thông thương giữa xoang mạch máu mẹ và các hồ máu tiếp tục phát triển, lá nuôi tế bào tăng sinh để tạo ra những nhú phát triển về phía lá nuôi hợp bào nằm chen giữa các hồ máu hình thành nên nhung mao lá nuôi nguyên phát hay gai nhau bậc I<sup>32</sup>. Gai nhau bậc I gồm trục lá nuôi tế bào và bao phủ bên ngoài là lá nuôi hợp bào.

Đầu tuần thứ ba, trung bì ngoài phôi tăng sinh và phát triển vào bên trong các gai nhau bậc I để đẩy lá nuôi tế bào và lá nuôi hợp bào lên và trở thành trục của gai nhau, gọi là gai nhau bậc II<sup>33</sup>.

Cuối tuần thứ ba, các tế bào trung mô của trung bì ngoài phôi biệt hóa thành các mao mạch và mô liên kết thừa trong gai nhau bậc II và thông nối với

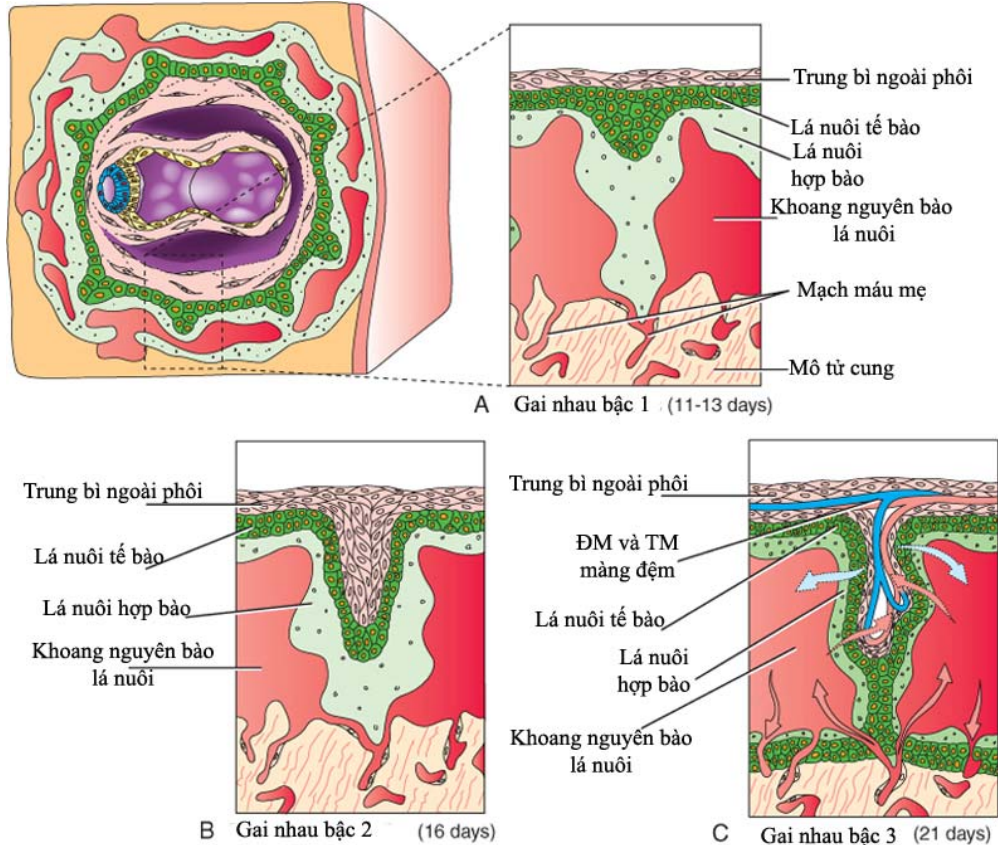
<sup>32</sup> Primary stem villus

<sup>33</sup> Secondary stem villus

các hệ thống mạch máu trong phôi. Gai nhau bậc II có chứa các mao mạch gọi là gai nhau bậc III<sup>34</sup> hay nhung mao đệm vĩnh viễn. Từ sự hình thành gai nhau bậc III, tuần hoàn tử cung – nhau được thiết lập. Các chất dinh dưỡng, chất khí và nước từ máu mẹ sang máu thai nhi phải vượt qua 4 lớp: tế bào nội mô mao mạch, mô liên kết thưa trong gai nhau, lá nuôi tế bào và lá nuôi hợp bào.

*Mẹ mang Rh âm, thai Rh dương. Trong thai kỳ sẽ tạo ra kháng thể chống lại thai trong lần mang thai sau gây ra hiện tượng tán huyết của thai.*

*Mẹ bị một số bệnh lý nhiễm trùng cấp trong thai kỳ có thể lây truyền sang con gây nhiễm trùng bào thai. Ví dụ: Rubella, Toxoplasma, CMV, Herpes....*



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

## MÀNG NHAU

Sau khi hình thành gai nhau bậc III, toàn bộ mặt ngoài của phôi đều có gai nhau nhưng sau đó các gai nhau tiêu biến dần ở cực không phôi, do đó vùng màng đệm (là cấu trúc tạo nên do trung bì lá nuôi dính vào lớp lá nuôi tế bào) này trở nên trơn nhẵn gọi là màng đệm trơn<sup>35</sup>. Phần màng đệm có gai nhau phát triển về phía màng rụng đáy gọi là màng đệm gai nhau<sup>36</sup>.

<sup>34</sup> Tertiary stem villus

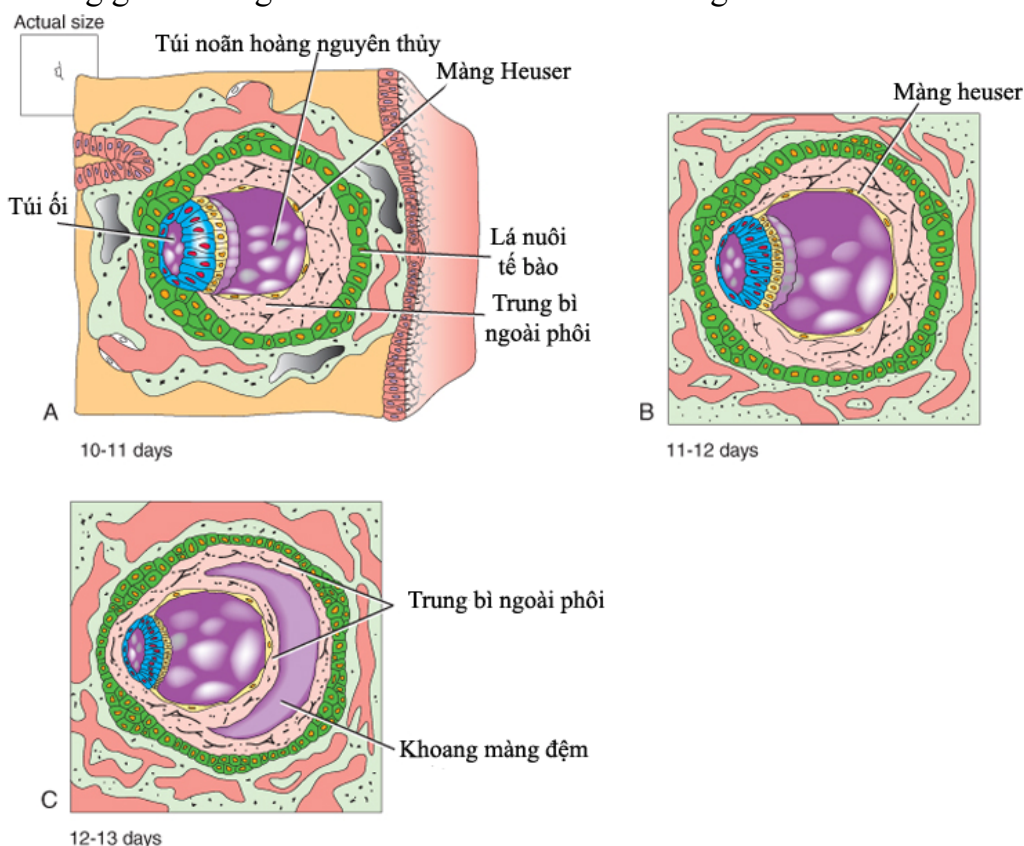
<sup>35</sup> Smooth chorion

<sup>36</sup> Chorion frondosum

Khoang ối lúc đầu là khoang nhỏ ở mặt lưng của phôi, càng về sau khoang ối càng phát triển mở rộng ra trở thành túi bao kín toàn bộ phôi. Trong khoang ối phôi được treo lơ lửng và tắm mình trong nước ối. Nước ối ngày càng nhiều, màng ối càng giãn rộng và tiến sát vào màng đệm tron để cuối cùng trung bì màng ối dán vào màng này. Vậy, khoang đệm (khoang ngoài phôi) càng lúc càng hẹp sau đó biến mất. Màng đệm tron bao bọc mặt ngoài màng ối và dính vào màng ối để tạo ra màng kép gọi là **màng đệm ối** hay **màng nhau**.

## SỰ PHÁT TRIỂN CỦA TÚI NOÃN HOÀNG VÀ KHOANG MÀNG ĐỆM

Hạ bì phôi tăng sinh và di chuyển vào khoang phôi nang tạo thành túi noãn hoàng nguyên thủy (màng Heuser hay màng exocoelomic) vào ngày 8. Cùng lúc đó trung bì ngoài phôi<sup>37</sup> hình thành lấp đầy phần còn lại của khoang phôi nang gồm những tế bào liên kết với nhau rất lỏng lẻo.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

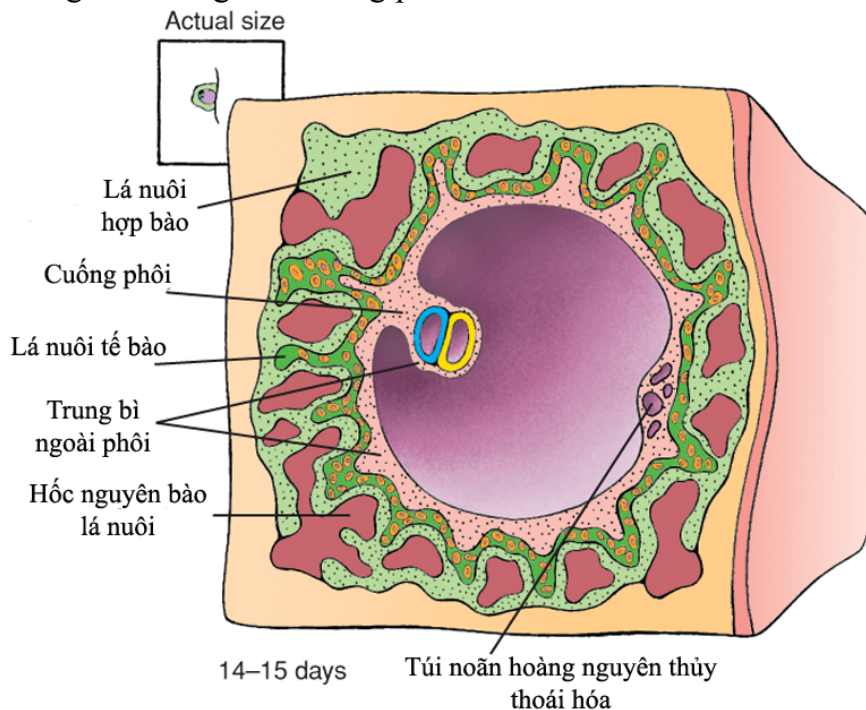
Vào ngày 12, túi noãn hoàng nguyên thủy được thay bằng (hay thoái hóa) do sự di chuyển và tăng sinh lần 2 của hạ bì phôi hình thành túi noãn hoàng thứ phát<sup>38</sup>. Trung bì ngoài phôi tách thành 2 lớp tạo thành khoang màng đệm<sup>39</sup>. Do trung bì ngoài phôi tách thành 2 lớp nên màng ối, túi noãn hoàng thứ phát và

<sup>37</sup> Extraembryonic mesoderm

<sup>38</sup> Definitive yolk sac

<sup>39</sup> Extraembryonic coelom hay chorionic cavity

màng đệm có 2 lớp tế bào. Vào ngày 13, đĩa phôi có phần lưng là túi ối và phần bụng là túi noãn hoàng thứ phát chìm trong khoang màng đệm gắn với trung bì ngoài phôi bằng cấu trúc gọi là cuống phôi<sup>40</sup>.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Túi noãn hoàng bắt đầu có vai trò quan trọng trong suốt tuần thứ 4. Trung bì ngoài phôi của túi noãn hoàng là vị trí tạo máu cho phôi, những tế bào sinh dục nguyên thủy phát triển từ thành túi noãn hoàng. Sau tuần thứ 4, túi noãn hoàng cũng sẽ phát triển nhanh cùng với đĩa phôi. Túi noãn hoàng bình thường sẽ biến mất trước khi sinh, nếu túi noãn hoàng vẫn tồn tại sau sinh sẽ tạo thành 1 bất thường của hệ tiêu hóa gọi là túi thừa Meckel<sup>41</sup>.

## NUỚC ỎI

Xoang ối đầu tiên được hình thành vào tuần thứ 2. Vào ngày thứ 8, dịch bắt đầu được tích tụ giữa lớp thượng bì phôi nguyên bào lá nuôi. Tế bào từ thượng bì phôi biệt hóa tạo thành lớp màng mỏng phía cực phôi hình thành màng xoang ối, 1 trong 4 màng ngoài phôi gồm màng ối<sup>42</sup>, màng đệm<sup>43</sup>, túi noãn hoàng và niệu nang<sup>44</sup>. Lúc đầu xoang ối nhỏ hơn phôi nang nhưng sau đó lớn dần, vào tuần thứ 8 sẽ bao toàn bộ phôi.

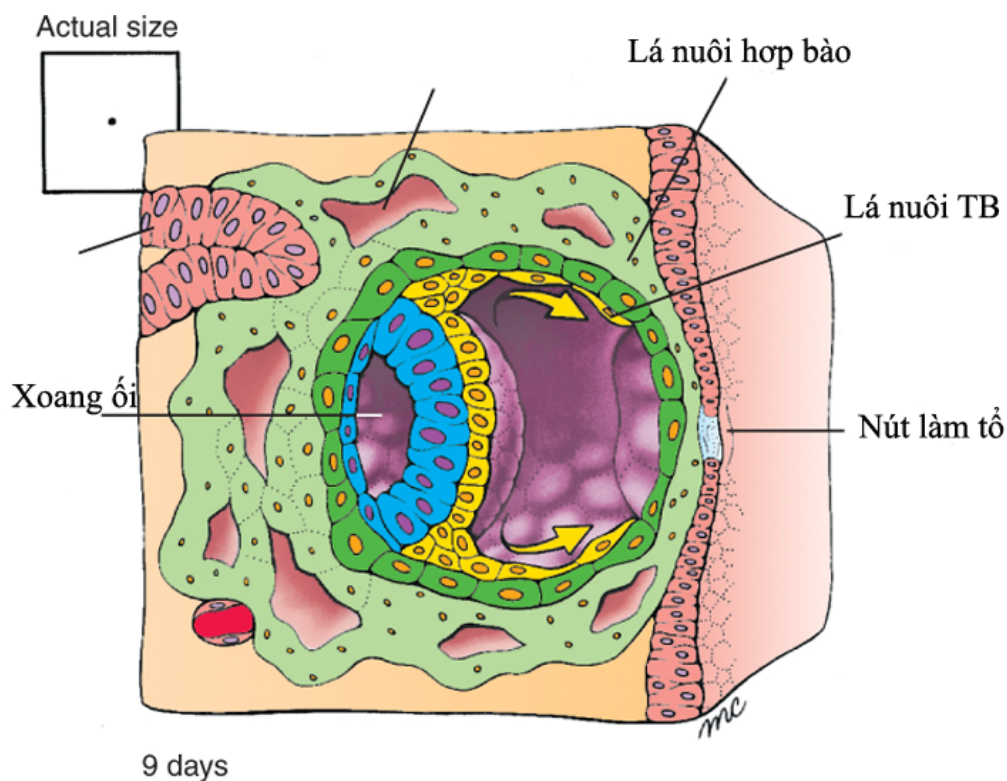
<sup>40</sup> Connecting stalk

<sup>41</sup> Meckel's diverticulum

<sup>42</sup> amnion

<sup>43</sup> chorion

<sup>44</sup> allantois



9 days

Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

Lúc đầu nước ối có lẽ do các tế bào màng ối tiết ra, nhưng sau đó có thể từ huyết thanh mẹ ngấm qua (do nồng độ các chất hòa tan trong nước ối và huyết thanh mẹ giống nhau). Lượng nước ối tăng dần, trung bình có khoảng 1000ml nước ối vào cuối thai kỳ. Mỗi ngày thai nhi có thể nuốt vào 500ml nước ối và bài tiết qua đường tiêu, ngoài ra lượng lớn nước ối được trao đổi hai chiều giữa mẹ và con qua hàng rào nhau.

## CHỨC NĂNG CỦA NƯỚC ỚI

Chức năng cơ học: che chở và đệm cho thai nhi không bị tác động bởi lực cơ học bên ngoài, không cho thai nhi dính vào màng ối, cho phép thai nhi cử động tự do và phát triển cân xứng trong tử cung.

Chống khô và điều hòa nhiệt độ cho thai nhi.

Giữ cân bằng lượng nước trong phôi thai.

Nước ối còn được sử dụng rất phổ biến trong các trường hợp cần chẩn đoán trước sinh (sinh thiết gai nhau, chọc ối lấy tế bào,...).

Nếu nước ối không được tiết ra thích hợp (thiếu ối), xoang ối nhỏ sẽ hạn chế sự phát triển của thai gây ra những dị tật nặng và thiếu sản phổi<sup>45</sup>.

## NHAU

Gồm hai phần:

- Nhau thuộc con có nguồn gốc từ màng đệm gai nhau

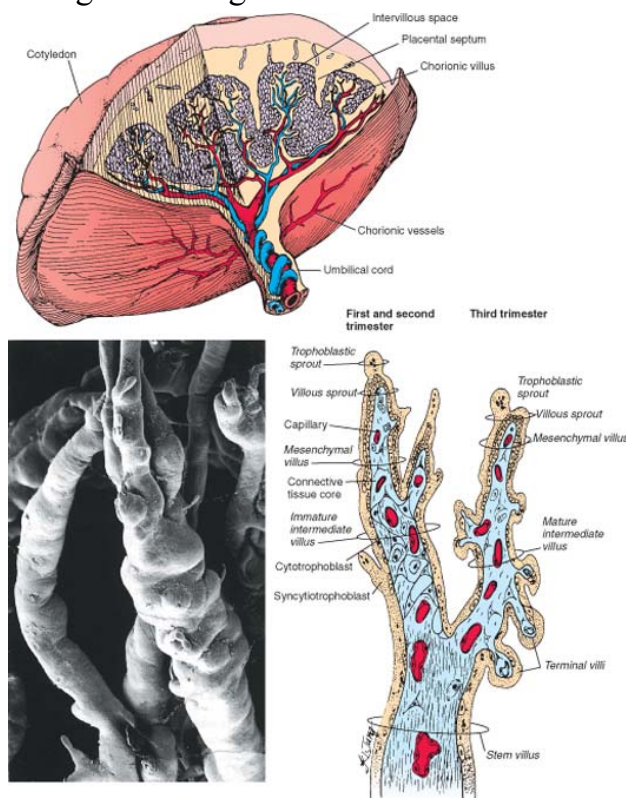
<sup>45</sup> Pulmonary hypoplasia

- Nhau thuộc mẹ do màng rụng dày tạo thành

Từ tháng thứ hai, những gai nhau bậc III phát triển mạnh tiến sâu vào nội mạc tử cung phân nhánh rất nhiều lần từ thân chính.

Từ tháng thứ tư, lớp lá nuôi tế bào ở gai nhau bậc III thoái triển dần và cuối cùng còn tồn tại dưới dạng các đám tế bào nhỏ nằm rải rác trên thân gai nhau. Lúc này mỗi nhánh của gai nhau được cấu tạo bởi trục là mô liên kết chứa mạch máu và bao phủ bên ngoài là lớp lá nuôi hợp bào.

Khi sanh, nhau có dạng hình đĩa, đường kính 15 – 20 cm, dày 2-3 cm, trọng lượng trung bình khoảng 500g hoặc khoảng 1/6 trọng lượng thai nhi. Nhau có hai mặt, mặt mẹ gồ ghề có nhiều múi nhau, mặt con trơn láng có màng ối phủ ngoài và dây rốn thường cắm vào giữa nhau từ đó tỏa ra nhiều mạch máu.



Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

## TRAO ĐỔI CHẤT GIỮA MẸ VÀ THAI QUA BÁNH NHAU

1. Trao đổi chất: chất dinh dưỡng,  $O_2$ ,  $CO_2$ .
2. Chế tiết hormone: HCG (Human Chorionic Gonadotropin), Estrogen và Progesteron.
3. Miễn dịch: cung cấp kháng thể IgG cho thai nhi

Máu mẹ đi vào khoang gian gai nhau qua khoảng 100 động mạch lò xo và đi ra bằng tĩnh mạch nội mạc tử cung. Bánh nhau chứa khoảng 150ml máu mẹ và toàn bộ thể tích này sẽ được thay thế mỗi 3-4 phút. Dinh dưỡng và oxy từ

máu mẹ qua các lớp của gai nhau để vào thai, chất thải và CO<sub>2</sub> từ thai trở về máu mẹ.

## **DÂY RỖN**

---

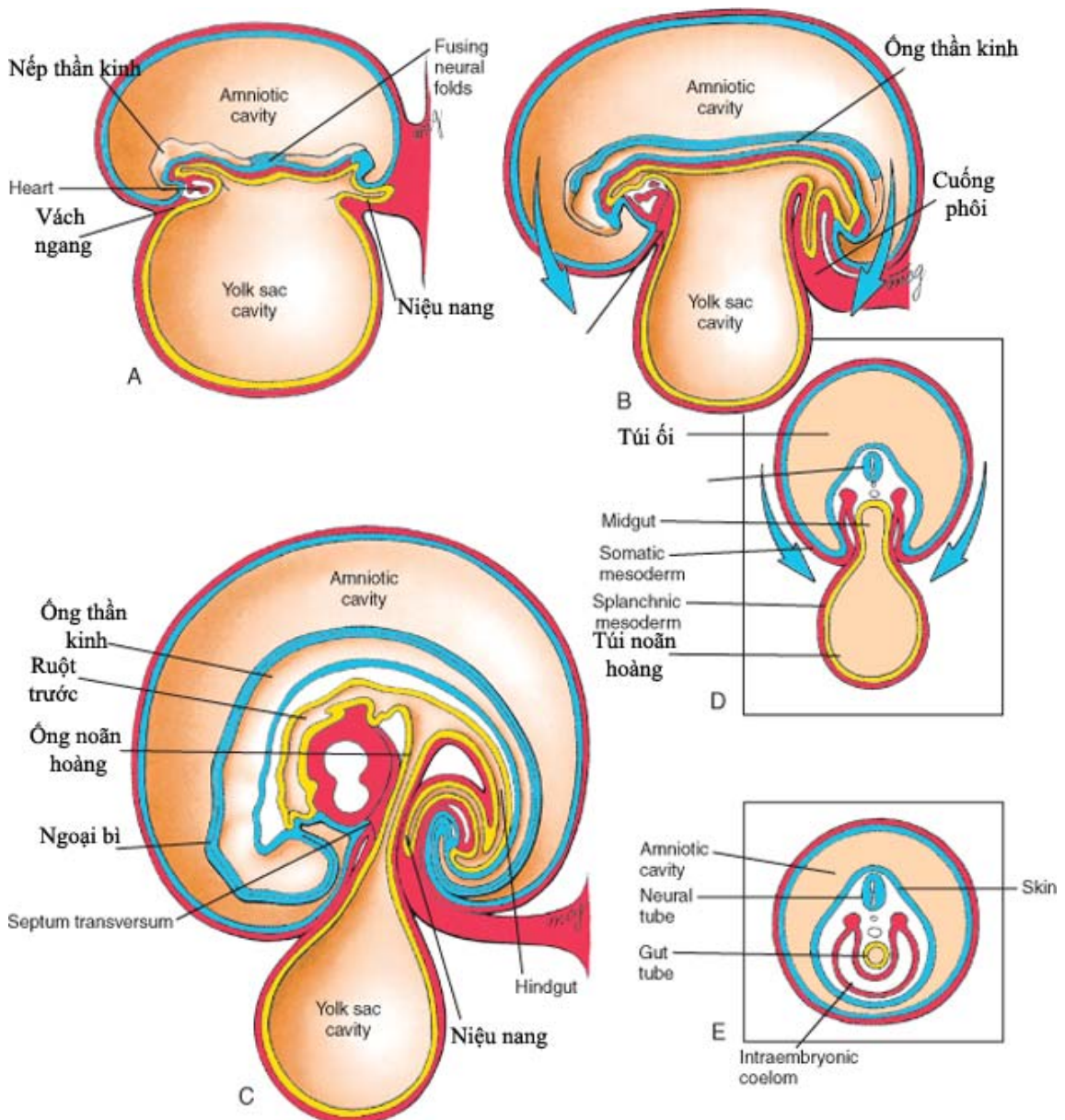
Trong quá trình khép mình, cuống phôi chứa niệu nang nằm ở cực đuôi phôi dần dần chuyển về phía mặt bụng và tiến gần đến ống noãn hoàng.

Từ đầu tháng thứ hai, do sự phát triển của buồng ối, cuống phôi và ống noãn hoàng nhập vào nhau. Lúc đó dây rốn có cấu tạo gồm trung bì của cuống phôi bao quanh ống noãn hoàng và được bao bọc bên ngoài bởi màng ối.

Bên trong màng ối, trung bì biệt hóa thành mô liên kết nhày còn gọi là chất đông Wharton. Dây rốn chứa hai động mạch rốn và một tĩnh mạch rốn được biệt hóa từ trung bì tại chỗ. Túi noãn hoàng và niệu nang (đoạn ngoài phôi) được chứa trong đoạn đầu của dây rốn sẽ bị thoái hóa sau đó.

Lúc sinh dây rốn có đường kính khoảng 2cm và dài khoảng 50cm.





Schoenwolf et al: Larsen's Human Embryology, 4th Edition.  
Copyright © 2008 by Churchill Livingstone, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Phôi thường bắt đầu làm tổ vào ngày thứ:

- A. 4 - 5 sau thụ tinh
- B. 6 - 7 sau thụ tinh
- C. 9 sau thụ tinh
- D. 10 sau thụ tinh
- E. Tất cả đều sai

2. Phôi thường làm tổ xong vào ngày thứ:

- A. 6 - 7 sau thụ tinh

- B. 9 - 10 sau thụ tinh
  - C. 12 sau thụ tinh
  - D. 13 -14 sau thụ tinh
  - E. 15 sau thụ tinh
3. Lá nuôi của phôi là cấu trúc:
- A. Bắt đầu được hình thành từ ngày thứ 9 sau thụ tinh
  - B. Tạo thành hàng rào nhau thai
  - C. Tạo tế bào máu nguyên thủy
  - D. Tạo thành màng rụng
  - E. Tạo nên một phần cuống phôi
4. Gai nhau thứ cấp (bậc 2) được cấu tạo bởi:
- A. Lá nuôi hợp bào, lá nuôi tế bào và trung bì ngoài phôi
  - B. Chỉ có lá nuôi tế bào và trung bì ngoài phôi
  - C. Lá nuôi tế bào và trung bì ngoài phôi và một ít mạch máu
  - D. Lá nuôi tế bào và trung bì ngoài phôi và màng rụng đáy
  - E. Tất cả đều sai
5. Nhau có cấu tạo gồm:
- A. Màng đệm gai nhau và màng rụng thành
  - B. Màng đệm gai nhau và màng rụng bao
  - C. Màng đệm gai nhau và màng rụng đáy
  - D. Màng đệm trơn và màng rụng đáy
  - E. Màng đệm trơn và màng rụng thành.

**BÀI 04**

## **SỰ PHÂN CẮT VÀ SỰ TẠO BA LÁ PHÔI**

### **MỤC TIÊU**

---

1. Nêu đặc điểm của phôi trong giai đoạn phát triển tuần thứ 1.
2. Nêu đặc điểm của phôi trong giai đoạn phát triển tuần thứ 2.
3. Nêu đặc điểm của phôi trong giai đoạn phát triển tuần thứ 3.
4. Nêu được các cơ quan / cấu trúc có nguồn gốc từ ngoại bì.
5. Nêu được các cơ quan / cấu trúc có nguồn gốc từ trung bì.
6. Nêu được các cơ quan / cấu trúc có nguồn gốc từ nội bì.

### **I. ĐẠI CƯƠNG**

---

\* Sự thụ tinh kích thích hợp tử mới hình thành bắt đầu sự phân bào hàng loạt gọi là sự phân cắt. Nếu sự phân cắt không có sự thụ tinh được gọi là sinh sản vô tính.

\* Như vậy, sự phân cắt là một loạt lần phân bào gián phân nối tiếp nhau, để tạo ra những tế bào phôi nguyên thủy gọi là nguyên bào phôi, có kích thước nhỏ do bào tương không tăng trưởng, vì vậy, toàn bộ khối tế bào phôi mới hình thành có kích thước bằng với hợp tử ban đầu. Chu kỳ phân bào ở giai đoạn này hầu như không có G1 và G2 mà chỉ có pha S và M.

\* Sự phân cắt xảy ra trong ngày thứ 1 sau thụ tinh và diễn ra một cách liên tục, và trong lúc phôi di chuyển từ vị trí 1/3 ngoài vòi trứng vào buồng tử cung.

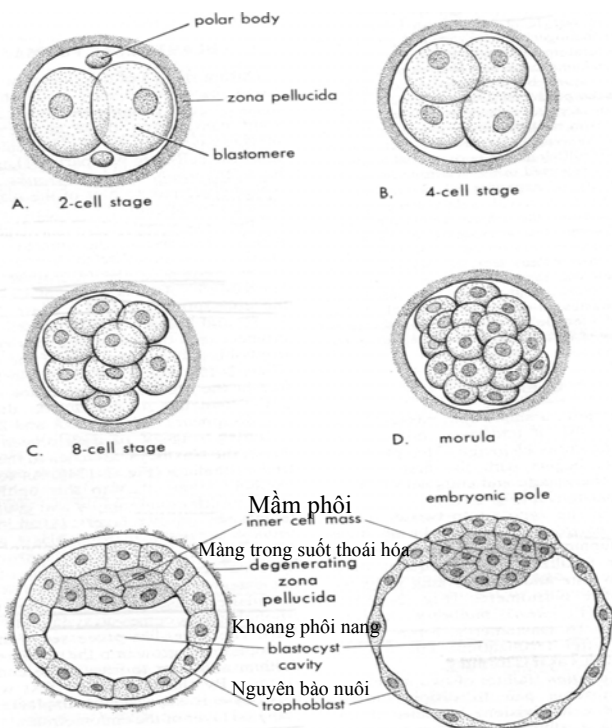
\* Kết quả của sự phân cắt là tạo ra Phôi dâu và sau đó là Phôi nang. Phôi nang có khối tế bào ở bên trong gọi là mầm phôi về sau sẽ biệt hóa tạo nên các lá phôi, và lớp tế bào bao bên ngoài mầm phôi gọi là tế bào nuôi sẽ tạo nên nhau và các màng nhau sau này.

### **II. SỰ PHÂN CẮT HỢP TỬ**

---

- Trong những ngày đầu tiên của quá trình phát triển, hợp tử di chuyển trong vòi tử cung và trải qua quá trình phân cắt.
  - Sự phân cắt là sự phân bào liên tiếp của hợp tử nhưng không kèm theo sự gia tăng kích thước của hợp tử.
  - Trong vòng 24 giờ sau khi hòa nhập của hai tiền nhân (mỗi tiền nhân đã tự nhân đôi DNA trước khi hoà nhập), hợp tử bắt đầu thực hiện một loạt lần phân bào gián phân liên tiếp nhau được gọi là sự phân cắt (cleavage). Sự phân bào này không kèm theo sự tăng trưởng của tế bào, vì thế những lần phân bào này sẽ làm cho một hợp tử to ban đầu trở thành nhiều tế bào con được gọi là nguyên bào phôi (blastomeres), trong lúc này phôi giống như một khối tế bào chưa có sự thay đổi về kích thước và vẫn còn được màng trong suốt bao bọc bên ngoài.
-

- Ở lần phân bào đầu tiên, hợp tử được phân chia theo trục dọc thẳng góc với mặt phẳng xích đạo của hợp tử và chen qua các thể cực cầu. Những lần phân chia tiếp theo thường là không đồng thời và không cân đối. Lần phân chia thứ hai, thường hoàn tất trong khoảng 40 giờ sau thụ tinh, tạo thành 4 nguyên bào phôi có kích thước bằng nhau. Qua 3 ngày, phôi có từ 6 đến 12 tế bào, và sau 4 ngày, phôi có chứa khoảng 16 – 32 tế bào. Kể từ giai đoạn có 32 nguyên bào phôi, phôi có hình dạng giống như quả dâu và chính vì thế được gọi là Phôi dâu (morula). Phôi dâu có kích thước bằng với hợp tử lúc mới thụ tinh.



*Giai đoạn Phôi nang gồm khối tế bào bên trong (mầm phôi) và lớp tế bào bao bên*

bào khác thì phân bố ở vùng ngoại vi. Người ta cho rằng có thể có sự dịch chuyển qua lại giữa hai khối tế bào. Tuy vậy, nói một cách tổng quát, khối tế bào trung tâm sẽ tạo thành phôi thật sự và vì vậy mà khối tế bào này được gọi là *phôi bào*. Còn lớp tế bào ở phía ngoài về sau chính là nguồn gốc nguyên thủy màng nhau và vì thế mà lớp tế bào này được gọi là *nguyên bào nuôi*.

## 2. Phôi dâu tạo ra một khoang có chứa dịch và sau đó được chuyển thành phôi nang (blastocyst).

Sau ngày thứ tư của quá trình phát triển, phôi nang, lúc này có chứa khoảng 30 tế bào, bắt đầu có hiện tượng hấp thu chất dịch. Lúc đầu, chất dịch này được chứa đầy trong các túi nội bào của các nguyên bào phôi, nhưng sau đó thì bắt đầu tích tụ ở giữa các tế bào. Trong lúc đó, các cấu trúc liên kết tế bào chuyên biệt còn được gọi là liên kết neo (tight junction) bắt đầu phát triển giữa các nguyên bào phôi, đặc biệt tại các tế bào ở lớp ngoài. Kết quả là, chất dịch

## 1. Sự phân tách các nguyên bào phôi thành các phôi bào (embryoblast) và các nguyên bào nuôi (trophoblast) xảy ra trong giai đoạn phôi dâu.

Các tế bào của phôi dâu không chỉ sẽ là nguồn gốc của *phôi* và các *màng gắn chặt với phôi*, mà còn là nguồn gốc của *nhau* và *một số cấu trúc liên quan*. Các tế bào sẽ có những hướng phát triển khác nhau về sau cũng được tách biệt nhau dần trong suốt quá trình phân cắt. Trong quá trình này có hiện tượng tái sắp xếp của các tế bào để dẫn đến kết quả là tạo ra một khối tế bào tập trung ở trung tâm của phôi và số tế

vẫn tiếp tục đi vào trong phôi nang và tích tụ chủ yếu giữa khối tế bào ở lớp trong. Do áp lực thủy tĩnh của chất dịch tích tụ càng lúc càng tăng nên đã tạo ra một khoang rộng chứa đầy dịch được gọi là *khoang phôi nang* (blastocyst cavity) ở trong phôi nang. Các phôi bào (khối tế bào ở bên trong) tạo thành một khối đặc ở hẳn về một phía của khoang này, trong khi đó các tế bào ở bên ngoài hay các nguyên bào nuôi thì tái tổ chức thành một lớp biểu mô lát đơn. Lúc này phôi được gọi là *phôi nang* (blastocyst). Phía phôi nang có chứa khối phôi bào được gọi là *cực phôi* (embryonic pole) của phôi nang, và cực đối diện với cực phôi được gọi là *cực không phôi* (abembryonic pole).

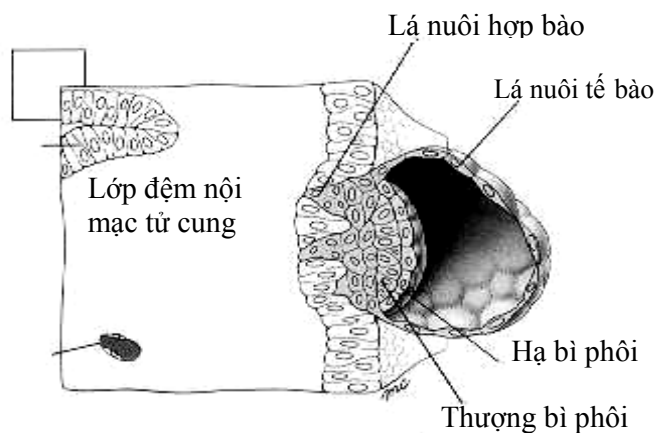
### 3. Phôi nang thoát khỏi màng trong suốt trước khi làm tổ

Phôi dâu di chuyển đến buồng tử cung vào khoảng ngày thứ 4 – 5 sau thụ tinh. Từ ngày thứ 5, phôi nang thoát ra khỏi màng trong suốt nhờ sự tác động của enzym tiêu hủy. Phôi nang lúc này bọc lộ hoàn toàn khối tế bào phôi nguyên thủy đang tiếp tục phân chia và có thể tiếp xúc trực tiếp với nội mạc tử cung.

Sau một khoảng thời gian ngắn lọt vào buồng tử cung, phôi nang dính chặt vào lớp biểu mô của nội mạc tử cung để bắt đầu giai đoạn làm tổ từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 9 (lúc này các tế bào liên kết của lớp đệm nội mạc tử cung sẽ chịu sự biến đổi do sự hiện diện của phôi nang và sự tác động của progesteron do hoàng thể tiết ra bằng cách biệt hóa thành những tế bào chế tiết gọi là *tế bào rụng*. Phản ứng của lớp đệm được gọi là *phản ứng màng rụng* (phần này nêu trong bài sự làm tổ).

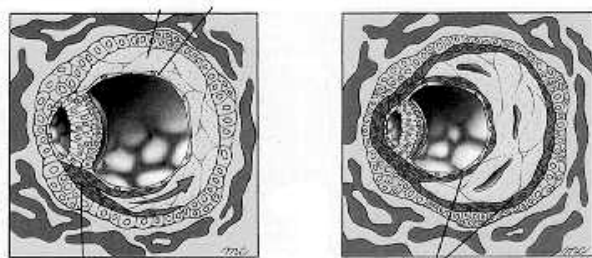
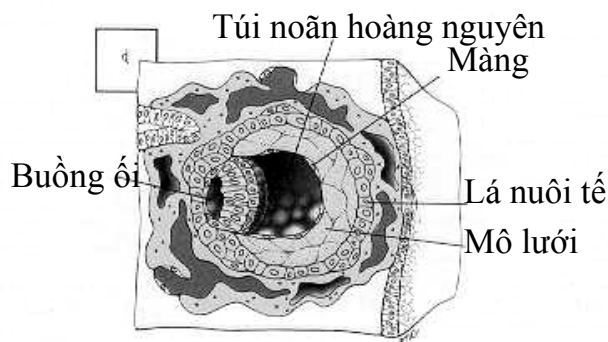
## III. SỰ TẠO PHÔI HAI LÁ

Giai đoạn tạo phôi hai lá diễn ra trong tuần thứ 2 sau thụ tinh. Các nguyên bào nuôi sẽ biệt hóa tạo ra **lá nuôi tế bào** ở phía trong và **lá nuôi hợp bào** ở phía ngoài, trong khi đó mầm phôi sẽ biệt hóa tạo nên **thượng bì phôi** và **hạ bì phôi**. Trong tuần thứ hai còn có sự hình thành **buồng ối**, **túi noãn hoàng** và **khoang đệm**.



Phôi nang bắt đầu làm tổ và biệt hóa tạo phôi hai lá

1. Khi phôi bắt đầu làm tổ, phần nguyên bào nuôi tiếp xúc với lớp đệm của nội mạc tử cung sẽ biệt hóa thành hai lớp: lớp trong, gọi là *lá nuôi tế bào*, được cấu tạo bởi những tế bào một nhân và giới hạn rõ và có nhiều hình ảnh phân bào; lớp ngoài, gọi là *lá nuôi hợp bào*, được cấu tạo bởi tế bào nhiều nhân và có ranh giới tế bào không rõ và không có hình ảnh phân bào. Lá nuôi hợp bào phát triển mạnh và tiến sâu vào nội mạc tử cung, nhờ vậy giúp phôi càng ngày càng tiến sâu vào nội mạc tử cung. Cứ như thế phần nguyên bào nuôi dần dần sẽ biệt hóa hoàn toàn thành lá nuôi tế bào và lá nuôi hợp bào khi phôi vùi hoàn toàn trong niêm mạc tử cung.



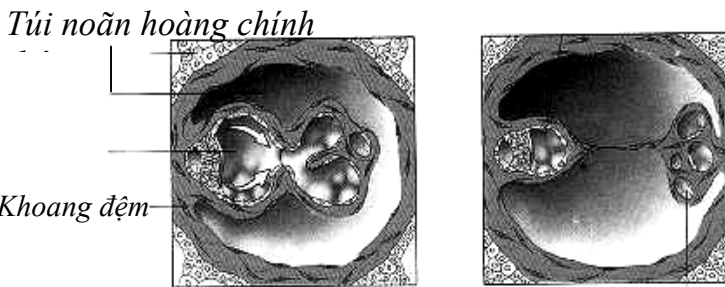
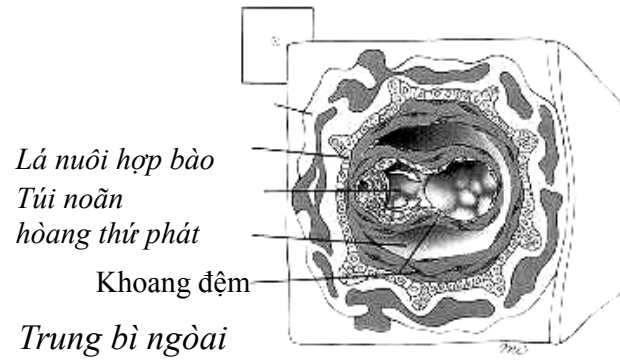
Trung bì ngoài phôi

khoang nhỏ rồi lớn dần và có tích tụ dịch. Lớp tế bào có nguồn gốc từ thượng bì phủ phần trên của buồng ối và tiếp giáp với lá nuôi sẽ trở thành màng mỏng gọi là *màng ối*. Như vậy buồng ối có chứa nước ối được giới hạn bởi phần trên là màng ối và phần nền là thượng bì phôi.

4. Vào khoảng ngày thứ 9, từ hạ bì phôi có xuất hiện dòng tế bào thứ nhất lan xuống tạo nên một màng, gọi là màng Heuser, phủ mặt trong khoang phôi nang để hình thành nên *túi noãn hoàng nguyên phát*. Sau đó dòng tế bào thứ hai cũng từ hạ bì phôi phát triển để tạo thành một túi thứ hai, túi này đẩy túi noãn hoàng nguyên phát về phía cực đối phôi, gọi là *túi noãn hoàng thứ phát*. Túi noãn hoàng thứ phát còn gọi là *túi noãn hoàng chính thức* kể từ ngày thứ 13 của quá trình phát triển.

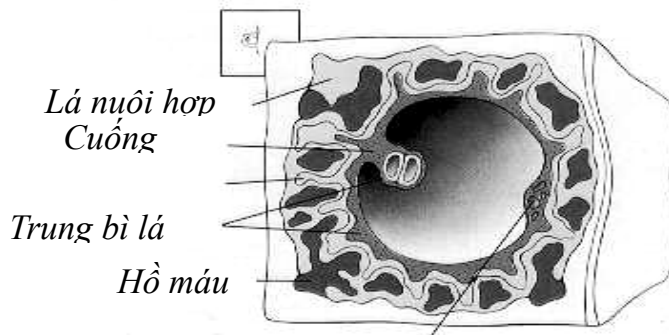
2. Cùng lúc hoặc thậm chí có thể trước khi phôi làm tổ, các tế bào của mầm phôi bắt đầu biệt hóa thành hai lớp: lớp tế bào bao bên ngoài có hình trụ gọi là *thượng bì phôi* hay *ngoại bì nguyên thủy* và lớp tế bào ở bên trong, tiếp xúc trực tiếp với khoang phôi nang, có hình vuông gọi là *hạ bì phôi* hay *nội bì nguyên thủy*. Do phôi có dạng hình cầu nên hai lá phôi này tạo thành một đĩa hình tròn dẹp gọi là *đĩa phôi hai lá*.

3. Sự hình thành buồng ối bên trong thượng bì phôi vào khoảng ngày thứ 8. Lúc đầu là sự xuất hiện của một



Túi noãn hoàng nguyên phát thoái hoá

lan ra để tạo nên hai lớp: lớp thứ nhất bao phủ mặt ngoài màng Heuser và lớp thứ hai lớp mặt trong lá nuôi tế bào. Mô lưới ngoài phôi ở giữa hai lớp trung bì ngoài phôi dần dần bị tiêu biến và tích tụ dịch để hình thành *khoang đệm* hay *khoang ngoài phôi* (chorionic cavity).



Túi noãn hoàng thoái

nguyên phát và thứ phát, và buồng ối, ngoại trừ tại vị trí trung bì ngoài phôi tạo nên lớp trung gian giữa đĩa phôi và lá nuôi tế bào. Phần trung bì ngoài phôi phủ mặt ngoài túi noãn hoàng gọi là trung bì noãn hoàng (hoặc còn gọi là tạng của trung bì ngoài phôi), phủ mặt ngoài màng ối gọi là trung bì màng ối (còn gọi là lá thành của trung bì ngoài phôi), và phần lớp mặt trong lá nuôi gọi là trung bì lá

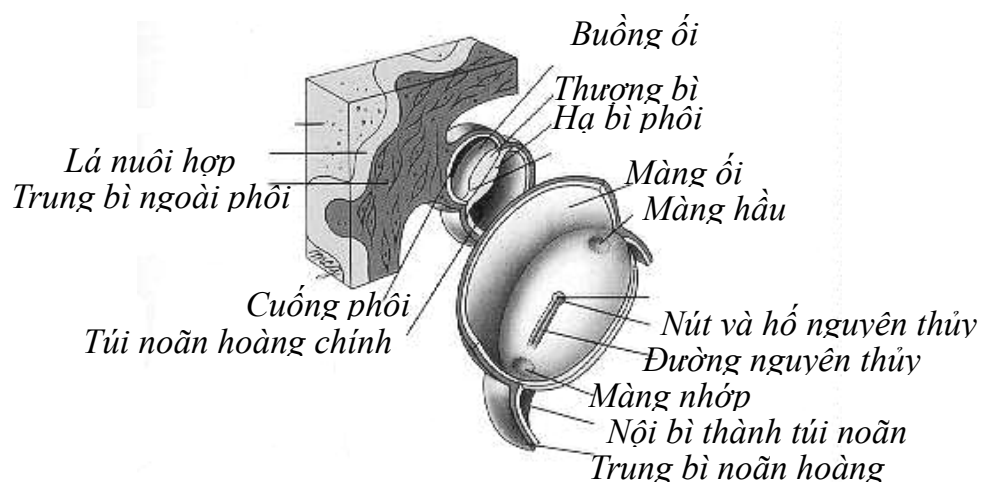
5. Sau khi túi noãn hoàng nguyên phát vừa tạo ra (nhưng trước khi xuất hiện dòng tế bào thứ hai từ hạ bì phôi phát triển tiếp), giữa màng Heuser và lớp lá nuôi tế bào có sự hình thành lớp mô lưới không có tế bào gọi là *mô lưới ngoài phôi*. Sau sự xuất hiện của mô lưới ngoài phôi, nhiều giả thuyết cho rằng các tế bào xuất phát từ phần rìa ở lớp thượng bì của đĩa phôi hai lá biệt hóa thành *trung bì ngoài phôi*. Các tế bào của trung bì ngoài phôi

Các tế bào của trung bì ngoài phôi không chỉ lan về phía cực không phôi để bao phủ mặt ngoài của màng Heuser và lớp mặt trong của lá nuôi tế bào mà còn lan rộng về phía buồng ối chen giữa màng ối và lá nuôi tế bào. Khoang đệm càng ngày càng lớn rộng và bao quanh túi noãn hoàng

nuôi. Còn phần trung bì ngoài phôi chỗ nối phôi với với lá nuôi được gọi là *cuống phôi*.

#### IV. SỰ TẠO PHÔI BA LÁ

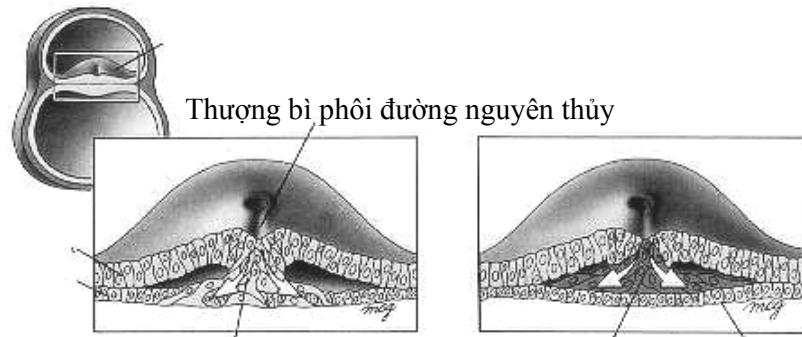
Còn gọi là *giai đoạn phôi vị*. Đây là giai đoạn quan trọng trong quá trình phát triển phôi do có nhiều biến đổi: từ phôi hai lá thành phôi ba lá, sự di chuyển của các tế bào từ các lá phôi, xác định trục đầu đuôi và các mặt phẳng đối xứng hai bên mà kết quả của sự biến đổi này là hình thành nên mầm các cơ quan tạo ra từ các lá phôi được xếp đặt vào những vị trí nhất định, rồi từ đó sẽ tiếp tục phát triển. Trong tuần thứ ba, ngoài sự tạo ra lá phôi thứ ba là trung bì (trong phôi), cùng với nội bì và ngoại bì, còn có sự hình thành dây sống.



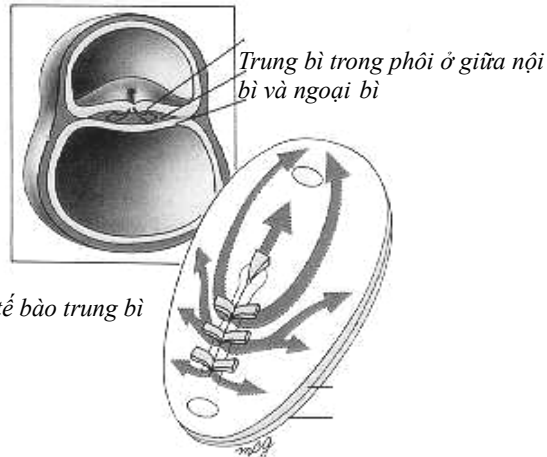
*Ngoại bì sẽ biệt hóa thành hệ thần kinh, da và các phần phụ thuộc da; nội bì sẽ biệt hóa thành biểu mô hô hấp, hệ tiêu hóa và tuyến tiêu hóa; trung bì sẽ cho ra các mô như mô cơ, mô liên kết, hệ tim mạch, các tế bào máu, tủy xương, hệ xương, cơ quan sinh dục và nội tiết, ...*

1. Vào khoảng ngày thứ 15, mặt lưng của thượng bì phôi có sự xuất hiện đường nổi lên dọc theo đường giữa của đĩa phôi, gọi là *đường nguyên thủy*. Nơi xuất phát đường nguyên thủy về sau trở thành cực đuôi của phôi, đường nguyên thủy tiến dần ra phía trước và do có sự dịch chuyển của tế bào từ thượng bì phôi ở hai bên hướng vào đường giữa làm thành 2 gờ nổi đã tạo nên rãnh lõm xuống giữa hai gờ này, gọi là *rãnh nguyên thủy*, phần đầu rãnh nguyên thủy có hình bán nguyệt và nhô cao hơn bờ của rãnh nguyên thủy, gọi là *nút nguyên thủy* và phần rãnh lõm sâu ngay dưới nút nguyên thủy được gọi là *hố nguyên thủy*. Đầu tương lai của phôi sẽ hình thành ở phía trước hố nguyên thủy còn mặt thượng bì phôi hướng vào buồng ối sẽ trở thành lưng của phôi. Đường nguyên thủy không chỉ xác định cực đuôi – đầu mà còn xác định hai mặt phẳng đối xứng hai bên phải – trái đối xứng nhau qua đường nguyên thủy.

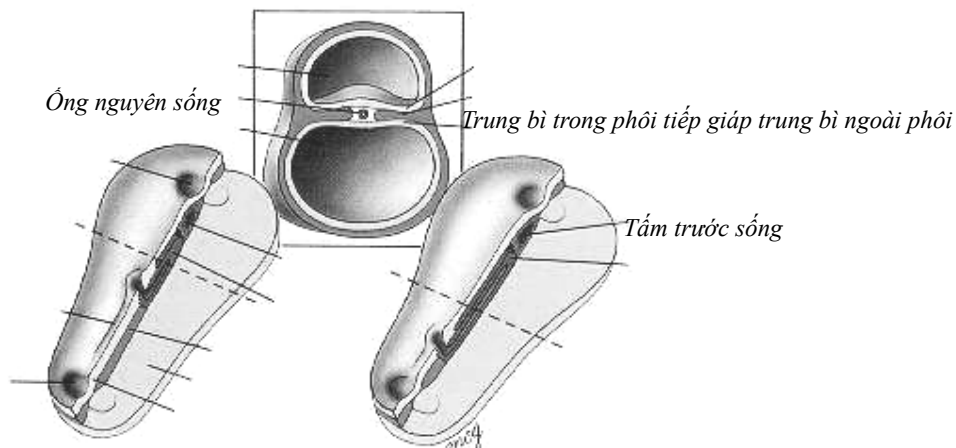




Tế bào thượng bì phôi di chuyển xuống tạo nội bì và trung bì trong phôi



Hướng di chuyển của các tế bào trung bì



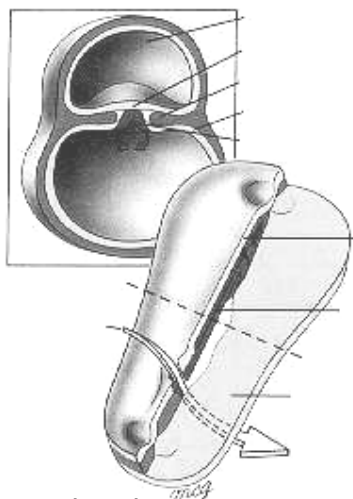
Đường nguyên thủy rút ngắn dần về phía đuôi làm ống nguyên sổng kéo dài ra

2. Ngày thứ 16, các tế bào thuộc thượng bì phôi ở 2 gờ bên rãnh nguyên thủy tăng sinh trở thành tế bào dẹt và di chuyển qua rãnh nguyên thủy để đi xuống khoảng trống giữa thượng bì phôi và hạ bì phôi. Hiện tượng lộn vào của tế bào thượng bì phôi này được gọi là *sự tạo phôi vị*. Đầu tiên là một số tế bào thượng bì phôi đi vào trong hạ bì phôi và dần dần thay thế hoàn toàn tế bào của hạ bì phôi để biến hạ bì phôi thành *nội bì chính thức*. Sau đó các tế bào thượng bì phôi

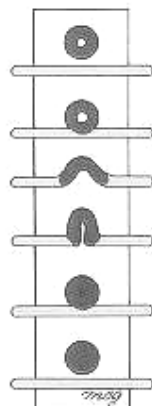
tiếp tục tăng sinh và di chuyển qua đường nguyên thủy chen xuống khoảng giữa thượng bì phôi và nội bì chính thức mới vừa hình thành để tạo nên lá phôi thứ ba là *trung bì trong phôi*.

Các tế bào trung bì xuất phát từ rãnh nguyên thủy lan rộng ra hai bên và hướng ra phía đầu và đuôi phôi, một số tế bào vòng ra phía trước rồi sát nhập với nhau ở đường giữa tạo thành *diện mạch*. Những tế bào trung bì xuất phát từ hố nguyên thủy tiến về phía đầu phôi theo trục giữa tạo nên một khối tế bào dày đặc gọi là *tám trước sống*, và sau đó tạo nên cấu trúc hình ống, gọi là *ống nguyên sống*, nằm ngay phía sau tám trước sống vừa mới tạo ra trước đó. Có hai vị trí mà ở đó các tế bào trung bì không thể chen vào giữa mà phải vòng ra là *màng hầu* ở cực đầu và *màng nhóp* ở cực đuôi phôi do hai lá thượng bì và nội bì dính chặt vào nhau. Khi trung bì trong phôi hình thành xong thì thượng bì được gọi là *ngoại bì*. Như vậy phôi lúc này trở thành dạng đĩa phôi có 3 lá: ngoại bì, trung bì và nội bì, tất cả đều có nguồn gốc từ thượng bì phôi. Chỉ riêng tại màng hầu và màng nhóp không có trung bì.

Đường nguyên thủy lúc đầu chiếm khoảng  $\frac{1}{2}$  chiều dài của phôi nhưng sau đó thì rút ngắn lại theo hướng đầu – đuôi. Đến khoảng ngày thứ 22 thì đường nguyên thủy chỉ còn 10 – 20% chiều dài của phôi và biến mất vào khoảng ngày thứ 26.



Sự hình thành ống thần kinh-ruột (mũi tên)



Sự biến đổi của ống nguyên sống thành dây nguyên sống

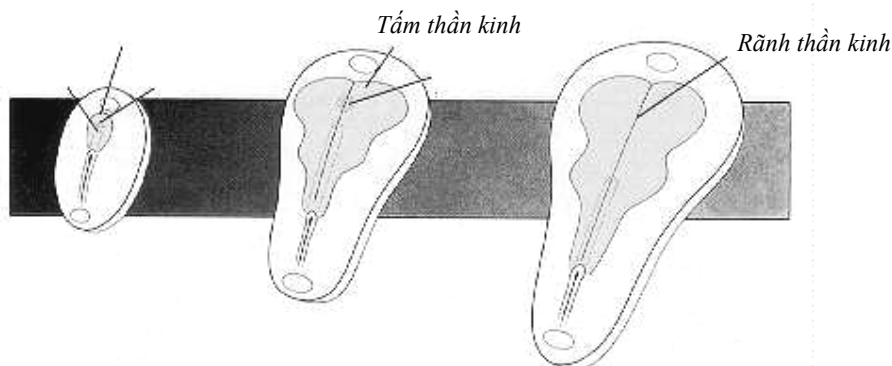
Sự rút ngắn của đường nguyên thủy về phía đuôi làm cho ống nguyên sống được kéo dài thêm về phía đuôi phôi.

Khoảng ngày thứ 18, phần bụng của ống trước sống dính vào nội bì bên dưới rồi nhập vào nội bì làm cho lòng ống của ống trước sống dần dần biến mất. Sự hoà nhập và tiêu biến của ống nguyên sống vào nội bì xảy ra theo hướng đầu – đuôi phôi và vì vậy phần còn lại của ống nguyên sống ngày càng rút ngắn lại, và tạo ra một ống thông tạm thời giữa túi noãn hoàng và buồng ối, gọi là *ống thần kinh-ruột*. Các tế bào tại vị trí sát nhập ống nguyên sống vào nội bì sau đó lại tăng sinh và nhô lên thành một cái máng có hai bờ nối tiếp với nội bì. Hai bờ máng từ

từ khép lại tạo nên một dây tế bào đặc và nhô lên để tách rời nội bì. Dây tế bào này gọi là *dây sống*.

Ở khoảng ngày thứ 16, ở phía đuôi phôi, từ thành sau của túi noãn hoàng, nội bì phát triển vào cuống phôi, tạo thành một túi thừa gọi là niêu nang. Niêu nang không có vai trò quan trọng trong quá trình phát triển của phôi.

## V. SỰ BIỆT HÓA CỦA NGOẠI BÌ



### *Sự phát triển phôi thần kinh từ ngoại bì thần kinh*

1. Ở đầu tuần thứ 3, ngoại bì là một lá biểu mô dẹt, hơi rộng ở vùng đầu phôi và hẹp ở vùng đuôi phôi và phủ mặt lưng của nội bì. Bờ rìa của ngoại bì tiếp giáp với màng ối. Khi dây sống được hình thành xong sẽ kích thích phần ngoại bì ở phía trên làm cho ngoại bì dày lên thành một tấm. Tấm này phát triển rộng ở phần đầu và hẹp ở phần đuôi phôi, gọi là tấm thần kinh. Đây là nguồn gốc của toàn bộ hệ thần kinh về sau.

Đến cuối tuần thứ ba, tấm thần kinh lõm xuống phía trung bì ở đường giữa để tạo thành một rãnh hay máng gọi là rãnh thần kinh hay máng thần kinh. Các tế bào từ 2 bên bờ rãnh tăng sinh và di chuyển sang hai bên và tách rời khỏi rãnh để tạo ra hai dải tế bào gọi là mào thần kinh. Hai bờ rãnh thần kinh sau đó từ từ tiến lại gần nhau và hoà nhập vào nhau ở đường giữa. Nơi bắt đầu hoà nhập là vị trí tương ứng với vùng cổ tương lai, tức khoảng ngang đôi đốt nguyên thủy thứ tư của trung bì cận trục. Quá trình khép hai bờ rãnh thần kinh tiếp tục từ đây tiến dần về hai cực của phôi. Lúc này rãnh thần kinh trở thành một ống hở hai đầu, gọi là ống thần kinh. Hai lỗ hở ở hai đầu được gọi là lỗ thần kinh trước và lỗ thần kinh sau tương ứng với vị trí của lỗ ở phần đầu và phần đuôi phôi. Hai lỗ thần kinh trước và sau sẽ đóng kín vào ngày thứ 25 và 27 tương ứng. Do tấm thần kinh ở phía đầu rộng nên khi lỗ thần kinh trước đóng kín sẽ tạo thành những túi não và về sau sẽ tiếp tục biệt hóa và phát triển để tạo ra não bộ, còn phía đuôi hẹp hơn nên sau khi đóng kín ống thần kinh ở vùng này sẽ tạo thành một ống hình trụ, gọi là ống tủy là nguồn gốc của tủy sống sau này. Khi ống thần kinh đã hình thành xong cũng là lúc ống này bắt đầu tách ra khỏi ngoại bì ở bề mặt và nằm hẳn trong trung bì (và như vậy được ngăn cách với ngoại bì bởi trung bì). Phần mào thần kinh ở hai bên ống thần kinh thì lúc đầu tạm thời nhập

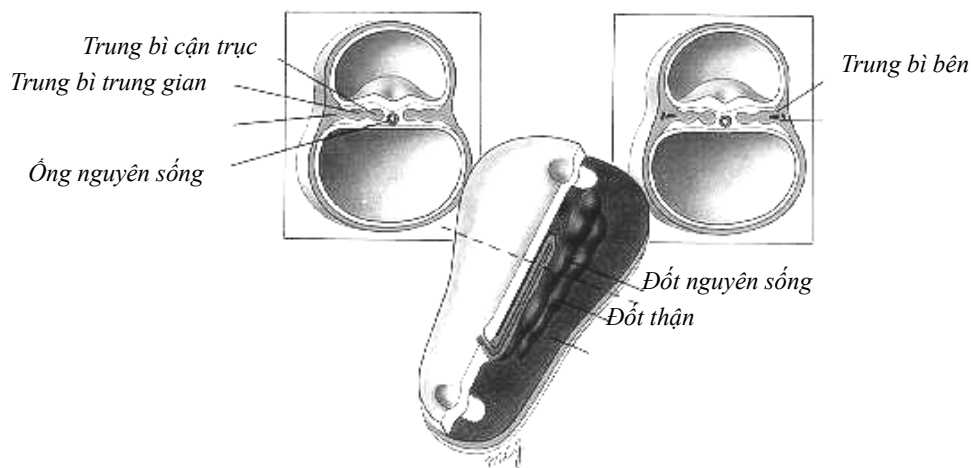
vào nhau ở đường giữa, về sau sẽ tách nhau ra và di chuyển về hai bên ống thần kinh trải dài từ túi não cho đến đuôi phôi. Mào thần kinh là nguồn gốc của các hạch thần kinh tủy sống và thực vật, của các phó hạch, và của phần tủy của tuyến thượng thận, ...

2. Hai mép của ngoại bì, chỗ ống thần kinh tách ra khỏi ngoại bì, sẽ dính lại tạo nên một lớp ngoại bì liền lạc. Phần ngoại bì không tham gia vào sự biệt hóa tạo ra tấm thần kinh sẽ biệt hóa thành ngoại bì da, nguồn gốc của biểu mô da và các phần phụ của da như lông, tóc, móng, tuyến mồ hôi, tuyến bã và tuyến vú.

3. Ngoại bì còn là nguồn gốc của biểu mô giác quan như thính giác, khứu giác, võng mạc mắt; của biểu mô phủ phần trước khoang miệng, khoang mũi, các xoang và các tuyến phụ thuộc vào các biểu mô đó; của các biểu mô phủ các đoạn tận cùng của ống tiêu hóa, hệ tiết niệu và sinh dục.

## VI. SỰ BIỆT HÓA CỦA TRUNG BÌ

Lúc ban đầu, trung bì trong phôi là một lớp tế bào mỏng và thưa thớt, nằm ở hai bên dây sống và chen vào giữa ngoại bì và nội bì, ngoại trừ hai vị trí màng hầu và màng nhóp. Vào khoảng ngày thứ 17, các tế bào trung bì nằm sát trục giữa tăng sinh tạo ra một khối mô dày đặc gọi là trung bì cận trục. Phần trung bì ở phía ngoài trung bì cận trục và gần với bờ đĩa phôi thì mỏng hơn gọi là trung bì bên, đây cũng là phần trung bì trong phôi tiếp nối với trung bì ngoài phôi của màng ối và túi noãn hoàng đã được tạo ra từ trước. Phần trung bì nằm giữa trung bì cận trục và trung bì bên được gọi là trung bì trung gian.



1. Trung bì cận trục hình thành nên 2 cặp đốt nguyên thủy đầu tiên ở 2 bên ống thần kinh vào ngày thứ 20. Từ đó, mỗi ngày có 2 – 3 cặp đốt nguyên thủy được hình thành theo hướng đầu – đuôi phôi. Cứ như vậy tới cuối tuần thứ 5, có 42 – 44 đôi khúc nguyên thủy gồm: 4 đôi cằm, 8 đôi cổ, 12 đôi lưng, 5 đôi thắt lưng, 5 đôi cùng, và 8 – 10 đôi cụt. Sự xuất hiện của các đốt nguyên thủy làm cho ngoại bì ở phía trên bị đẩy nhô lên có thể nhìn thấy được ở mặt lưng phôi. Cặp khúc nguyên thủy cằm thứ nhất và 5 – 7 cặp khúc nguyên thủy cụt biến mất

sớm ngay sau khi được hình thành. Mỗi khúc nguyên thủy có dạng hình khối vuông rỗng gồm có 4 thành: thành trong hướng về phía ống thần kinh, thành lưng hướng về phía ngoại bì da, thành ngoài hướng về trung bì trung gian, và thành bụng hướng về nội bì. Đến tuần thứ 4, những tế bào ở phần thành bụng và thành ngoài của đốt nguyên thủy rời khỏi đốt nguyên thủy để tạo ra trung mô là nguồn gốc của mô liên kết chính thức, mô sụn, mô xương, máu và các mạch máu. Thành trong quặt về phía bụng và áp vào thành lưng để cùng với thành lưng của đốt nguyên thủy tạo thành đốt da – cơ. Các tế bào ở mỗi đốt cơ (thuộc thành trong) lan về phía bụng để biệt hóa tạo ra cơ vân của đoạn thuộc cặp đốt tương ứng. Sau khi đốt cơ đã được tạo ra, các tế bào ở thành lưng của đốt nguyên thủy tạo nên đốt da, tách rời khỏi đốt cơ và phân tán ở ngay khu vực bên dưới ngoại bì da để sau đó biệt hóa tạo ra mô liên kết dưới da.

2. Trung bì trung gian được biệt hóa theo hướng khác với trung bì cận trục. Phần trung bì trung gian ở vùng cổ và vùng ngực tương lai sẽ tạo nên những khối tế bào cũng chia đốt gọi là đốt thận. Nhưng phần trung bì trung gian ở phần đuôi phôi lại tạo nên những dải mô không chia đốt gọi là dải sinh thận. Những đốt thận và dải sinh thận sẽ biệt hóa tạo nên hệ tiết niệu và một phần của hệ sinh dục. Trung bì trung gian còn là nguồn gốc của phần vỏ tuyến thượng thận.

3. Trung bì bên sẽ tách làm 2 lá: một lá dán vào ngoại bì và tiếp nối với trung bì màng ối, gọi là lá thành, một lá dán vào nội bì và tiếp nối với trung bì noãn hoàng ở rìa của đĩa phôi tạo nên lá tạng. Khoảng ở giữa lá tạng và lá thành, gọi là khoang cơ thể, thông với khoang ngoài phôi ở bờ đĩa phôi. Khi phôi phát triển, khoang cơ thể sẽ được ngăn thành khoang màng phổi, khoang màng tim, khoang màng bụng.

4. Trong quá trình tạo phôi vị, một số tế bào của trung bì phát sinh từ đường nguyên thủy, sau khi lan rộng ra hai bên, tiến về phía đầu phôi phần phía trước màng hõng, để tạo thành diện tim hay diện mạch. Vào khoảng giữa tuần thứ 3, ở diện mạch, các tế bào trung bì biệt hóa thành tế bào tạo máu và tạo mạch. Các tế bào này tập hợp thành từng đám hay dây tế bào gọi là những tiểu đảo tạo máu và tạo mạch. Ở mỗi đám, khoảng gian bào dần dần rộng ra và đẩy các tế bào xa nhau ra. Tế bào ở trung tâm của mỗi đám trở thành hình cầu và biệt hóa thành tế bào máu nguyên thủy. Còn các tế bào ở ngoại vi trở nên dẹt và biệt hóa thành tế bào nội mô mạch máu. Như vậy mỗi tiểu đảo tạo máu và tạo mạch sẽ tạo ra một ống nội mô chứa đầy tế bào máu nguyên thủy. Về sau do sự phát triển của tế bào nội mô, những ống nội mô lân cận thông thương với nhau, tạo ra một hệ thống mạch máu chứa tế bào máu. Tương tự như vậy, những tế bào máu nguyên thủy và mao mạch máu cũng được tạo ra đồng thời trong trung mô ngoài phôi của cuống phôi, của màng đệm, của các nhung mao màng đệm và của thành của túi noãn hoàng. Rồi sau đó mạch máu ngoài phôi sẽ tiếp nối với hệ thống mạch trong phôi.

- Tim và các mạch máu lớn được tạo ra từ diện mạch, lúc ban đầu cũng là những ống nội mô. Về sau do mô liên kết và mô cơ, được biệt hóa từ trung bì,

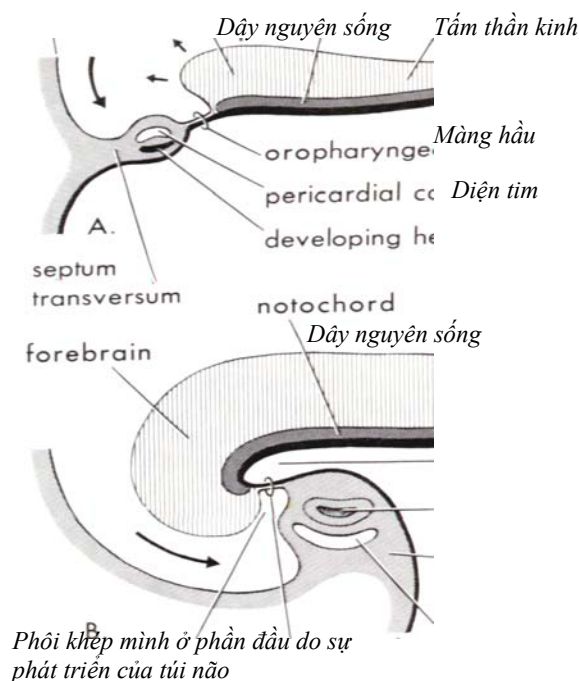
đắp thêm vào mặt ngoài của ống nội mô để tạo nên thành của tim và của các mạch máu.

## VII. SỰ BIỆT HÓA CỦA NỘI BÌ

Sau giai đoạn phôi vị, nội bì là một phần của thành túi noãn hoàng và tiếp giáp với nội bì noãn hoàng ở bờ của đĩa phôi. Ở mặt lưng, nội bì tiếp xúc với trung bì, ngoại trừ hai vị trí là màng hầu và màng nhóp. Nội bì phát triển và biệt hóa cho ra:

- Biểu mô phủ tai giữa, các xoang mặt và vòi Eustache
- Biểu mô tuyến của tuyến giáp, cận giáp và tuyến ức
- Biểu mô phủ và biểu mô tuyến của đường hô hấp từ họng đến phế nang
- Biểu mô phủ ống tiêu hóa, trừ biểu mô khoang miệng và đoạn thấp của ống hậu môn
- Biểu mô tuyến của các tuyến thuộc thành của của các đoạn ống tiêu hóa như tuyến thực quản, tâm vị, môn vị, đáy vị, tuyến Lieberkuhn, Brunner; và các tuyến nằm ngoài đường tiêu hóa như gan, tụy, tuyến nước bọt trừ tuyến mang tai
- Biểu mô phủ bàng quang, một phần âm đạo, toàn bộ niệu đạo ở nữ nhưng chỉ một phần niệu đạo ở nam, trừ đoạn niệu đạo dương vật.

## VIII. SỰ KHÉP MÌNH



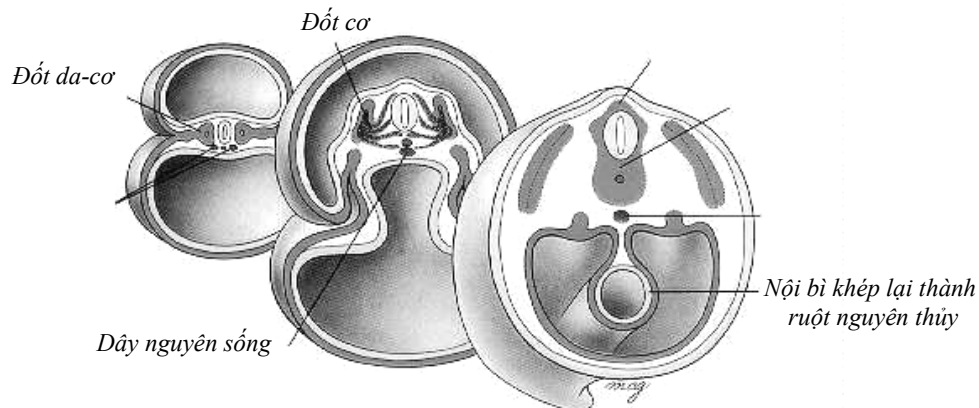
Lúc mới được tạo ra, phôi là một tấm phẳng dạng đĩa tròn hoặc hơi bầu dục, dẹt gồm 2 lá phôi: thượng bì và hạ bì chồng lên nhau. Trong quá trình phát

triển phôi vị, do sự phát triển ở vùng đầu phôi mạnh hơn ở vùng đuôi phôi, làm cho phôi có dạng hình trái lê dẹt. Sự hình thành của trung bì ở giữa ngoại bì và thượng bì tạo ra phôi có 3 lá chồng lên nhau. Sự khép mình sẽ biến đĩa phôi 3 lá dẹt 2 chiều thành một cơ thể 3 chiều hình ống đặc trưng của động vật có xương sống mà động lực chính giúp cho phôi khép mình là sự khác biệt về tăng trưởng của các cấu trúc trong và ngoài phôi.

1. Phôi khép mình do sự tăng trưởng của các phần khác nhau:

Cuối tuần thứ 3, phôi vẫn còn là đĩa phôi ba lá hình bầu dục và dẹt. Sang tuần thứ 4, đĩa phôi tăng trưởng nhanh, nhất là chiều dài và khép mình lại do sự tăng trưởng không đồng bộ của các cấu trúc trong và ngoài phôi: đĩa phôi và túi ối tăng trưởng nhanh nhưng túi noãn hoàng thì hầu như không to thêm.

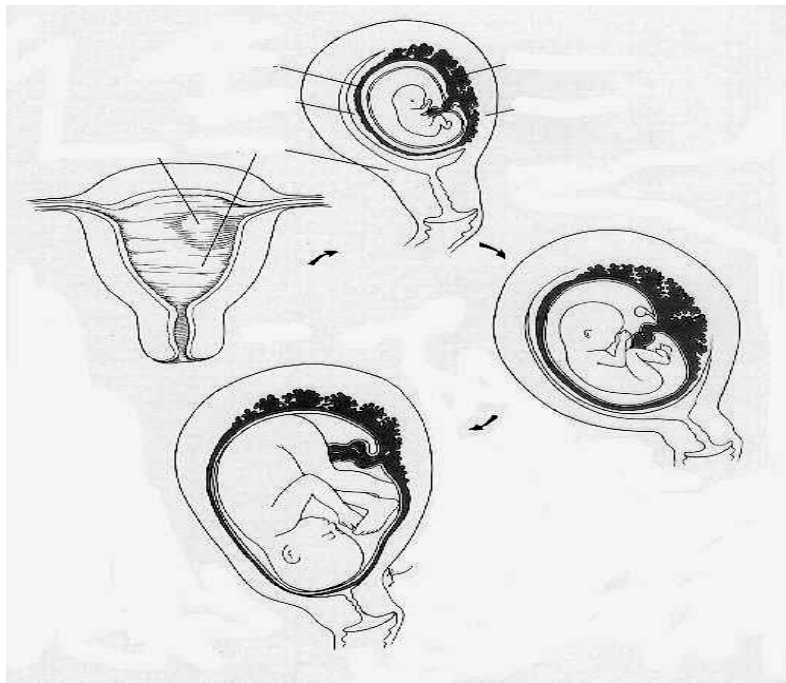
- Sự phát triển mạnh theo chiều dài của ống thần kinh làm cho phôi cong lên
- thành hình chữ C. Đặc biệt là ở vùng đầu phôi, các túi não phát triển mạnh và nở to ra làm cho đầu phôi gấp về phía bụng. Do vậy, diện tim lúc đầu nằm ở phía trước màng hầu, khi đầu phôi gấp vào sẽ làm cho diện tim nằm ở phía sau màng hầu và màng này cũng bị xoay một góc  $180^\circ$  quanh trục vuông góc với trục giữa của phôi. Đồng thời sự cong lên của đuôi phôi về phía bụng đã đưa cuống phôi có chứa niệu nang về phía túi noãn hoàng đang bị thu hẹp vào thân phôi.
- Ở hai bên ống thần kinh, các đốt nguyên thủy của trung bì cận trục cũng phát triển mạnh cùng với sự phát triển của buồng ối làm cho phôi gấp lại ở hai bên sườn nhờ trục là ống thần kinh, dây nguyên sống, và các đốt nguyên thủy. Các bờ 2 bên đĩa phôi khép lại ở phía bụng cùng với sự khép lại theo hướng đầu đuôi nêu trên làm cho túi noãn hoàng bị thu hẹp lại thành một ống hẹp, gọi là ống noãn hoàng. Tại vị trí đầu phôi, hai bờ rìa của phôi khép lại và dính lại, cứ như vậy hai bờ rìa của phôi tiếp tục khép dần xuống phía rốn. Khi các bờ này dính lại với nhau thì ngoại bì, trung bì và nội bì của 2 bên cũng nối với nhau tương ứng. Kết quả này làm cho phôi trở thành một ống gồm ba lớp: lớp ngoài là ngoại bì bao bọc mặt ngoài toàn bộ phôi, ngoại trừ vùng rốn nơi có túi noãn hoàng và cuống phôi; trung bì và nội bì.



2. Nội bì khép lại tạo nên ruột nguyên thủy là ống ruột kín gồm ruột trước và ruột sau do sự khép lại của phôi ở vùng đầu, đuôi và hai bên. Lúc đầu ở khu vực giữa hở rộng do thông thương với túi noãn hoàng. Về sau khi hai mép nội bì ở đoạn này dần dần khép lại sẽ làm cho đoạn ruột ở đây trở thành dạng ống thông thương với túi noãn hoàng qua ống noãn hoàng mà thôi. Đầu trên của ống ruột có màng hầu sẽ trở thành miệng vào khoảng tuần thứ 4, còn đầu dưới của ống ruột có màng nhóp sẽ tạo nên hậu môn và lỗ tiểu trong tuần thứ 7.

3. Khi cuống phôi bị đưa về phía túi noãn hoàng thì trung bì cuống phôi sát nhập vào trung bì noãn hoàng và bao quanh ống noãn hoàng. Cuống phôi và ống noãn hoàng tạo thành dây rốn nối phôi với nhau và được bao bọc bên ngoài là màng ối. Nơi dây rốn dính vào phôi gọi là rốn phôi.

4. Bàng ối tiếp tục phát triển rộng ra và chứa đựng toàn bộ phôi.



*Buồng ối phát triển và bao bọc toàn bộ phôi*

## CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Màng ối được hình thành và biệt hóa từ

- A. Nguyên bào phôi
- B. Hạ bì phôi
- C. Trung bì ngoài phôi
- D. Thượng bì phôi
- E. Nguyên bào nuôi

2. Túi noãn hoàng chính thức

- A. Có nguồn gốc từ túi noãn hoàng nguyên thủy
- B. Là túi noãn hoàng nguyên thủy đổi tên



- C. Tạo thành từ sự tăng sinh và di chuyển của các tế bào từ hạ bì
  - D. Có thành là màng Heuser và hạ bì phôi
  - E. Thường tồn tại cho đến khi sinh
3. Phôi làm tổ được nhờ vào
- A. Lá nuôi hợp bào
  - B. Lá nuôi tế bào
  - C. Nguyên bào nuôi
  - D. Nguyên bào phôi
  - E. Thượng bì phôi
4. Phôi thường làm tổ ở giai đoạn
- A. Phôi dâu
  - B. Phôi nang
  - C. Phôi vị
  - D. Phôi thần kinh
  - E. Phôi khép mình
5. Giai đoạn Phôi vị được khởi đầu bằng
- A. Sự hình thành của đường nguyên thủy
  - B. Hạ bì trở thành nội bì
  - C. Trung bì trong phôi hình thành
  - D. Thượng bì được đổi thành ngoại bì
  - E. Phôi vừa làm tổ xong

**BÀI 05**

# **ĐẠI CƯƠNG VỀ DỊ DẠNG – QUÁI THAI HỌC**

## **MỤC TIÊU**

---

1. Nêu được định nghĩa của dị dạng và quái thai học
2. Nêu được các nguyên nhân gây dị dạng
3. Nêu và giải thích được các giai đoạn phôi-thai có thể bị tổn thương gây quái thai

## **I. ĐẠI CƯƠNG:**

---

- Dị dạng bẩm sinh (dị tật bẩm sinh) là những bất thường hoặc về giải phẫu, hoặc về chuyển hóa, hoặc về chức năng, hoặc về ứng xử xuất hiện lúc sinh. Bất thường giải phẫu có thể là đại thể hoặc vi thể, ở bề mặt hoặc bên trong cơ thể.
- Quái thai học là khoa học nghiên cứu những bất thường trong quá trình phát triển và những nguyên nhân gây dị dạng bẩm sinh.
- Có khoảng 20% các trường hợp chết chu sinh được cho là do dị dạng bẩm sinh, và tỷ lệ này không thay đổi ở các dân tộc, màu da trên thế giới.
- Bất thường bẩm sinh đáng kể về giải phẫu (major structural anomalies) chiếm tỉ lệ 2 - 3% trong tổng số trẻ mới sinh, và có thêm khoảng 3% được phát hiện có bất thường khi trẻ đạt 5 tuổi.
- Các bất thường nhỏ ở trẻ sơ sinh chiếm khoảng 15%, ví dụ như tật tai nhỏ, tăng sắc tố da,... thường không gây ảnh hưởng nghiêm trọng lên sức khỏe, nhưng cần lưu ý có thể đó là những khuyết tật có thể kết hợp với những khuyết tật lớn hơn bên trong cơ thể. Ví dụ, nếu trẻ chỉ có 1 khuyết tật nhỏ thì chỉ có khoảng 3% khả năng mắc các dị tật lớn khác bên trong cơ thể. Nhưng, nếu trẻ có 2 khuyết tật nhỏ thì lại có 10% khả năng, và 3 khuyết tật nhỏ sẽ là 20% khả năng mắc dị tật lớn khác trong cơ thể. Do đó, nếu một trẻ có 1 khuyết tật nhỏ, nên tầm soát một cách cẩn thận các khả năng có khuyết tật lớn hơn.
- Dị dạng thường xảy ra trong quá trình tạo cơ quan của thai, do đó, có thể là mất hẳn 1 cơ quan, hoặc mất một phần cấu trúc, hoặc có hình dạng bất thường. Hầu hết các dị dạng là do sự tác động vào tuần thứ 3 đến tuần thứ 8 của phôi (giai đoạn tạo cơ quan). Có nhiều thể dị dạng khác nhau dựa theo nguyên nhân:
  - ✓ **Kiểu phá hủy:** là những biến đổi về cấu trúc của các cơ quan đã tạo hình nhưng sau đó lại bị hủy mất một phần hay toàn bộ. Ví dụ, nếu mạch máu bị hủy thì ruột sẽ bị hẹp do thiếu máu nuôi trong quá trình phát triển.
  - ✓ **Kiểu biến dạng:** do các tác động cơ học trong một thời gian dài làm biến đổi hình thể của cơ quan. Ví dụ, tật chân khoèo là do chân bị chèn ép trong khoang ối chật hẹp. Dị tật kiểu biến dạng thường liên quan đến hệ cơ xương khớp và có khả năng phục hồi hoàn toàn sau sanh.

- ✓ **Kiểu hội chứng:** là một nhóm các dị dạng bất thường xuất hiện phối hợp và đã tìm ra được nguyên nhân, có thể chẩn đoán dễ dàng và dự đoán được tỷ lệ xuất hiện ở thế hệ sau.
- ✓ **Kiểu kết hợp:** cũng là sự xuất hiện của hai hay nhiều dị dạng một cách có hệ thống và kết hợp nhưng chưa tìm được nguyên nhân cụ thể. Ví dụ: **CHARGE** (*Colobomas – Dị tật mắt, Heart defects – Dị tật tim, Atresia of the choanae – Hẹp thực quản, Retarded Growth – Chậm phát triển, Genital anomalies – Bất thường sinh dục, và Ear abnormalities – Bất thường tai*) và **VACTERL** (*Vertebral – Cột sống, Anal – Hậu môn, Cardiac – Tim mạch, Tracheo Esophageal – Khí quản Thực quản, Renal – Thận, và Limb anomalies – Dị tật chi*). Dù không thể chẩn đoán cụ thể, nhưng các dị tật thuộc kiểu kết hợp rất có ý nghĩa lâm sàng, nếu trên một trẻ xuất hiện dị tật thuộc một trong các dị tật trong nhóm đã kể, cần tuân tự rà soát các bất thường ở các cơ quan phối hợp. Ví dụ, một trẻ sinh ra có bất thường ở tai và mắt (thuộc nhóm CHARGE), cần phải tầm soát các dị tật tim, thực quản, cơ quan sinh dục và đánh giá IQ của trẻ.

## II. CÁC TRƯỜNG HỢP DỊ DẠNG TRÊN THẾ GIỚI VÀ VIỆT NAM:

- ✓ Trẻ sinh đôi dính nhau: 1/200 ca song sinh, hoặc cứ 75.000 - 100.000 ca sinh đẻ có 1 trường hợp thai sinh đôi dính nhau.
- ✓ Nhiều thai sinh đôi dính nhau đều tử vong sớm sau đẻ vì các dị dạng tim mạch và các dị tật đường hô hấp, hoặc thai ký sinh đe dọa tử vong thai chủ.
- ✓ Năm 1689, trường hợp đầu tiên thai sinh đôi dính nhau ở rốn tách thành công. Hiện nay, tỉ lệ thành công sau tách 90% cho một người, và 53% trường hợp cứu sống cả 2. Trong 50 năm, khoảng 200 ca mổ tách khắp thế giới, 3/4 thành công.
- ✓ Được ghi nhận và kể đến nhiều nhất là hai anh em người Thái Lan Eng and Chang Bunker (1811), dính nhau ở ngực. Họ làm việc cho hai công ty khác nhau, có hai người vợ khác nhau (Sally and Adelaide Yates) và có 21 người con. Hai anh em sống thọ 63 tuổi, chết cách nhau vài giờ. Điểm đặc biệt là, sau khi chết, qua kết quả giải phẫu tử thi cho thấy, hai anh em chỉ dính nhau bên ngoài, không có cơ quan quan trọng bên trong nào bị dính nhau.
- ✓ Sớm nhất là Mary và Eliza Chulhurst (1100 tại Kent, Anh, 34 tuổi): 1 đôi chi trên và chi dưới duy nhất, chung trực tràng và âm đạo và họ chết cùng nhau.
- ✓ Hai chị em dính đầu Laled và Ladan Bijani (Iran, 7/2003): được phẫu thuật tách mạch máu để nuôi hai bộ não đã không thành công.
- ✓ Ganga và Jamuna Shrestha (Nepal, 2001): phẫu thuật thành công kéo dài 97h.
- ✓ Cặp song sinh không tách giả nhất còn sống là anh em người Nga sinh năm 1950 Masha và Dasha Krivoskyapoy.

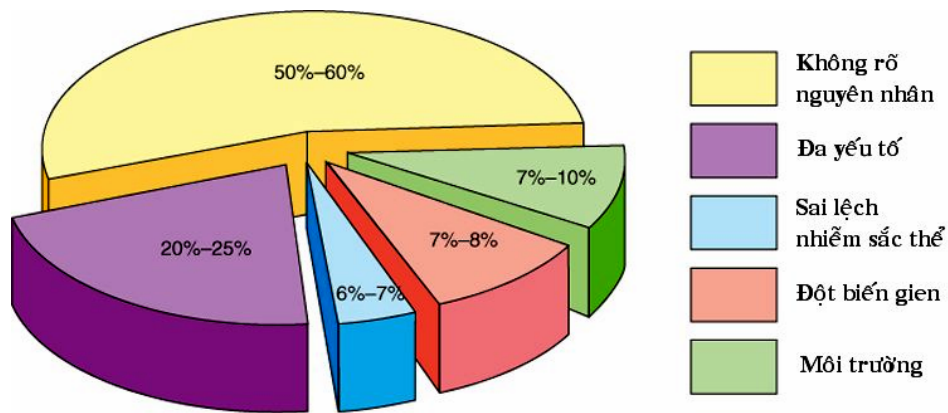
- ✓ Thai sinh đôi dính nhau được mổ tách lần đầu tiên ở VN vào ngày 28/11/68. Trường hợp thứ 2 do GS Tôn Thất Tùng và bác sĩ Nguyễn Xuân Thụ mổ, hai cặp này đều tử vong không lâu sau phẫu thuật, có lẽ tử vong do kỹ thuật hồi sức thời ấy còn chưa tiến bộ hơn là do kỹ thuật mổ.
- ✓ Ca mổ thành công đầu tiên do bác sĩ Trần Đông A - Bệnh viện Nhi đồng II phẫu thuật tách thành công năm 1988. Đây là trường hợp hai anh em tên Việt-Đức (1981), được tách vào tháng 10/1988. Cặp song sinh có đầu, cổ, vai, tay, tim, phổi và thành ngực riêng, nhưng có chung một số cơ quan bên trong gồm gan, đại tràng và một phần bàng quang. Nằm đối mặt nhau, dính nhau từ ngay dưới cơ hoành xuống vùng chậu. Mỗi bé có 1 chân và chung chân thứ ba ở lưng. Để tách ra, phải cùng lúc tiến hành tuần tự 5 ca đại phẫu: (1) tách gan, (2) tách đường tiêu hoá, (3) tách đường tiết niệu sinh dục, (4) tách khung chậu, (5) sau đó đặt lại từng cơ quan. Mô của chân thứ ba không hoạt động nhưng sẽ được dùng để phủ khoang bụng và khung chậu.



### III. NGUYÊN NHÂN DỊ DẠNG:

Trước năm 1940, dị dạng thường được cho là có nguyên nhân từ di truyền. Nhờ sự phát hiện của N. Gregg về các dị tật của thai nhi trên một sản phụ mắc bệnh Rubella, từ đó, mới có bằng chứng để nghĩ đến việc sinh dị tật còn do nguyên nhân từ môi trường. Nhất là, vào năm 1961, W. Lenz đã chứng minh được việc sử dụng thuốc Thalidomide có tác dụng an thần và chống nôn có thể dẫn đến dị tật chi trên do thuốc qua được nhau thai và gây ảnh hưởng đến bào thai. Cũng nhờ việc phát hiện này, người ta mới đưa ra những quy định chặt chẽ về việc thử nghiệm thuốc trên lâm sàng. Cũng kể từ thời điểm này, người ta phát hiện ra rất nhiều hóa chất có thể gây dị dạng.

Như vậy, nguyên nhân gây dị dạng chủ yếu gồm hai nhóm lớn: Di truyền và Môi trường. Tuy nhiên, phần lớn các trường hợp dị dạng bẩm sinh là do phối hợp tác động của cả hai nhóm, còn gọi là bệnh do đa yếu tố. Từ 40-60% các trường hợp dị dạng bẩm sinh không tìm được nguyên nhân cụ thể. Dị dạng do nguyên nhân di truyền khoảng 15%, do môi trường khoảng 10%, do đa yếu tố (di truyền và môi trường kết hợp) khoảng 20-25%.



© Elsevier. Moore & Persaud: The Developing Human 8e - www.studentconsult.com

**1. Do di truyền** (xem thêm bài “*Bệnh nhiễm sắc thể*” và “*Nguyên lý chẩn đoán và điều trị bệnh di truyền*” giáo trình *Di truyền học*):

Do đột biến nhiễm sắc thể (trisomy 13, 18, 21, ...) hoặc do đột biến gen (bệnh tạo xương bất toàn, hội chứng mèo kêu 5p-, ...).

**2. Do môi trường:**

- Yếu tố sinh học và xã hội: tuổi của cha mẹ, thứ tự lần sinh đẻ, tầng lớp xã hội, chế độ dinh dưỡng của mẹ, yếu tố tâm lý-tinh thần, yếu tố Rh,
- Nhiễm trùng: rất nhiều tác nhân có thể gây ảnh hưởng lên bào thai đã được ghi nhận trong y văn, ví dụ, giang mai, rubella, CMV, herpes, toxoplasma ... Ngoài ra, một yếu tố góp phần thúc đẩy việc dị dạng khi bị nhiễm trùng là tình trạng sốt của bà mẹ. Các dị dạng có thể có nếu khi mẹ mang thai bị sốt là: vô não, tật cột sống chẻ đôi, chậm phát triển tâm thần, tật mắt nhỏ, chẻ vòm hầu, không chi, thoát vị rốn và tim bẩm sinh. Ngoài ra, người ta cũng ghi nhận nhiệt độ nước trong bồn tắm nóng (tắm nước khoáng, spa, ...) cũng đủ có thể gây dị tật.



Trẻ sinh ra từ mẹ mắc bệnh giang mai

- Phóng xạ: tác động do làm chết các tế bào đang phát triển, nên là một yếu tố rất nguy hiểm đến bào thai, việc sinh dị dạng hay không phụ thuộc vào liều phóng xạ và giai đoạn phát triển của thai nhi. Trong vụ nổ bom nguyên tử

Hiroshima và Nagasaki, người ta ghi nhận có 28% phụ nữ sống sót sau vụ nổ bị sảy thai, 25% sinh con và trẻ bị chết trong năm đầu, 25% sinh con có dị tật đáng kể ở nhiều cơ quan trong đó có hệ thần kinh trung ương. Phóng xạ cũng có thể gây đột biến gen, do đó, có thể ảnh hưởng lên tế bào sinh dục.

- Yếu tố hoá học (hormone, dược phẩm (quinin, thalidomide, ...), những chất độc). Tuy nhiên, việc nghiên cứu tác động sinh dị dạng của thuốc có rất nhiều khó khăn chủ yếu do hai nguyên nhân chính:

(1) Hầu hết nghiên cứu đều dựa trên việc khai thác trí nhớ của bà mẹ về quá khứ sử dụng thuốc (nghiên cứu hồi cứu)

(2) Các sản phụ thường uống rất nhiều loại thuốc khác nhau (khoảng 900 loại), trung bình là 4 loại thuốc trên một sản phụ. Chỉ có khoảng 20% sản phụ là hoàn toàn không dùng thuốc trong suốt thai kỳ. Trong 900 loại thuốc nêu trên, chỉ có một số rất ít đã được xác định là yếu tố có thể gây dị tật. Việc phát hiện ra Thalidomide gây dị tật thiếu sản chi trên có phần do may mắn. Vào năm 1961, ở Tây Đức, tình trạng dị tật thiếu sản hoặc không có chi trên đột ngột tăng cao. Qua việc hồi cứu các sản phụ mới nhận thấy do họ đều sử dụng Thalidomide trong giai đoạn đầu của thai kỳ với tác dụng chống nôn và an thần nhẹ. Nhờ đó, người ta mới phát hiện được sự liên quan giữa Thalidomide và dị tật chi trên, là một dị tật rất hiếm gặp. Nếu Thalidomide (hoặc một thuốc khác) gây ra một dị tật thường gặp ở trẻ em, ví dụ như tật chẻ vòm hầu hay tim bẩm sinh, thì việc liên hệ gợi ý mối liên quan giữa thuốc và dị tật có thể bị bỏ qua, không được chú ý tới.



Năm nguyên tắc chủ yếu của quái thai học về tình trạng phát sinh dị tật:

1. Kiểu gen của bào thai và tính tương tác với môi trường của kiểu di truyền sẽ ảnh hưởng đến việc có dị dạng hay không. Kiểu gen của mẹ cũng rất quan

trọng vì ảnh hưởng đến tình trạng chuyển hóa thuốc sử dụng trong thai kỳ, tình trạng chống được nhiễm trùng, có thể ảnh hưởng lên thai nhi.

2. Việc có dị dạng hay không phụ thuộc vào việc tiếp xúc với yếu tố ảnh hưởng ở giai đoạn phát triển nào của bào thai (tuần thứ 3 đến tuần 8). Mỗi cơ quan có thời điểm dễ bị tổn thương nhất. Ví dụ, tật chẻ vòm có thể xuất hiện nếu bào thai bị tác động vào giai đoạn phôi nang (ngày 6), giai đoạn phôi vị (ngày 14), giai đoạn nảy mầm chi (tuần 5), hoặc vào tuần thứ 7 khi vòm hầu khép lại. Tuy nhiên, cũng cần nhớ rằng không giai đoạn phát triển bào thai nào an toàn tuyệt đối.
3. Việc có dị dạng hay không cũng phụ thuộc vào liều và thời gian tiếp xúc với yếu tố gây dị tật.
4. Yếu tố gây dị tật tác động đặc hiệu trên việc phát triển tế bào và mô. Có thể là tác động bằng cách ức chế một quá trình sinh hóa ở mức độ phân tử, có thể do làm chết tế bào, có thể ảnh hưởng đến quá trình phân chia tế bào, quá trình di cư của tế bào, cũng có thể làm giảm sản một dòng tế bào, hoặc ở các hoạt động khác của tế bào (trương tác, ức chế lẫn nhau).
5. Biểu hiện của phát triển bất thường thường là tử vong, dị dạng, chậm phát triển và rối loạn chức năng.

## ĐA THAI

### MỤC TIÊU

---

1. Giải thích được song thai thật và song thai giả
2. Giải thích được các trường hợp song thai thật có cùng và khác bánh nhau-màng ối.

Bình thường, mỗi tháng chỉ có 1 trứng rụng từ 1 buồng trứng của người phụ nữ. Một tinh trùng sẽ đi đến và thụ tinh trứng, tạo thành hợp tử. Hợp tử sẽ phát triển thành phôi và làm tổ trong tử cung .

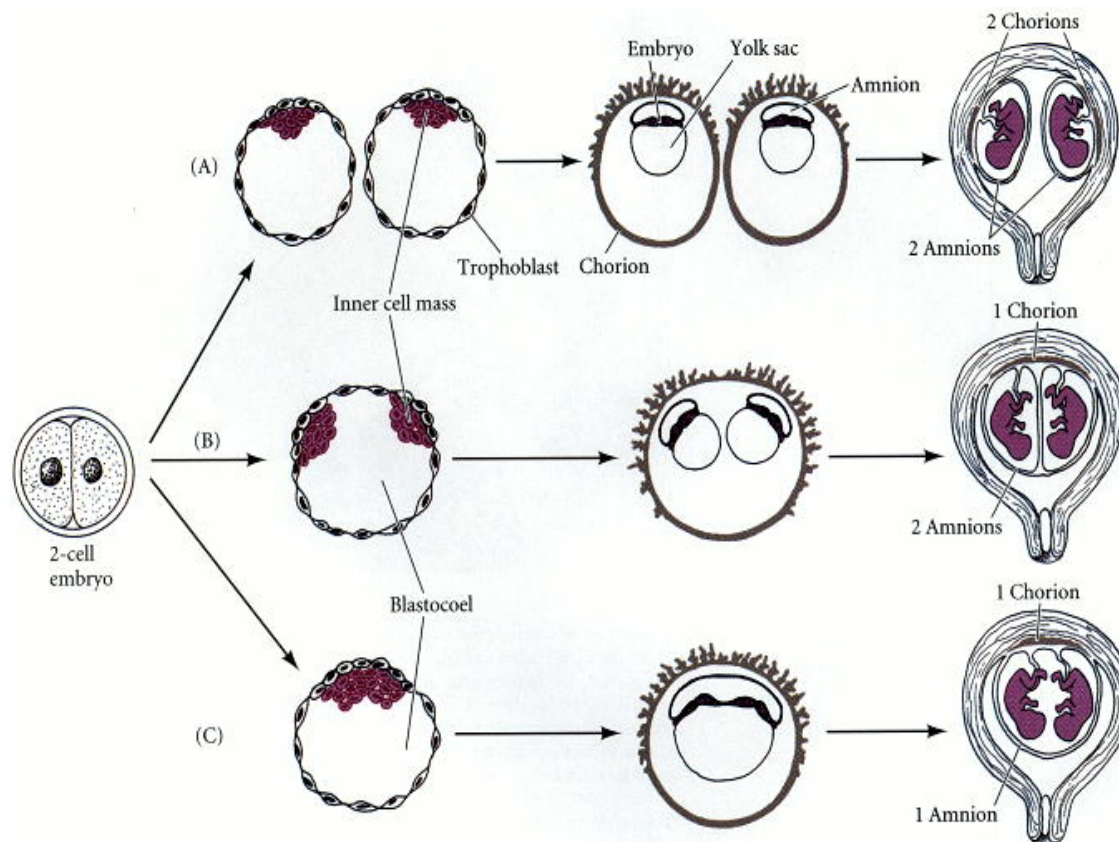
Đa thai là trường hợp có hơn một thai nhi trong tử cung trong một thai kỳ. Thường gặp nhất là song thai. Song thai được chia làm 2 loại: song thai thật và song thai giả. Song thai thật còn gọi là sinh đôi cùng trứng còn song thai giả hay sinh đôi khác trứng. Tỷ lệ song thai thường chiếm khoảng trên 1% số trường hợp sanh.

Đa thai tỷ lệ thuận với tuổi, thể tạng, tiền sử gia đình và số lần sanh của mẹ (trừ sanh đôi cùng trứng). Đa thai được xếp vào nhóm thai kỳ có nguy cơ cao, tỷ lệ tử vong chu sinh khoảng 14% đến 20%. Đa thai là một bất thường nhưng không phải là một bệnh lý. Sinh bệnh học và giải phẫu học đa thai cũng tương tự với song thai.

## SONG THAI CÙNG TRỨNG (MONOZYGOTIC - MZ)

Trong trường hợp này, 1 tinh trùng sẽ thụ tinh 1 trứng tạo thành một hợp tử. Tuy nhiên, trong quá trình phát triển của phôi, phôi có thể tự tách ra thành 2 phôi riêng biệt và phát triển thành hai thai nhi trong buồng tử cung. Trong trường hợp này, vì cùng từ một phôi tách ra, 2 trẻ sinh ra sẽ giống nhau hoàn toàn về di truyền, do đó nhìn bên ngoài rất giống nhau, khó phân biệt và có cùng giới tính (cùng trai hay cùng gái). Tùy thuộc sự phân tách của phôi bào ở giai đoạn nào mà các cấu trúc của phôi như các lá phôi, màng ối, dây rốn và bánh nhau có thể dính chung hoặc tách riêng biệt nhau. Đặc biệt đối với các lá phôi vì sự phân tách không trọn vẹn hoặc ở giai đoạn muộn sẽ dẫn đến song thai dính. Có ba trường hợp có thể xảy ra:

- MZ có hai nhau, hai ối: phân chia khoảng 1-3 ngày sau thụ thai
- MZ một nhau, hai ối: ngày thứ năm
- MZ một nhau, một ối: ngày 8-10



Tỉ lệ song thai cùng trứng theo các thống kê trên thế giới vào khoảng 4 phần 1000 (0,4%). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy song thai cùng trứng có thể do yếu tố di truyền và có thể xảy ra ở những người trong họ hàng. Một số nhà khoa học cho rằng có thể có tác động của yếu tố môi trường sống. Tuy nhiên



cho đến nay, cơ chế gây sự tách đôi của phôi và song thai cùng trứng vẫn chưa được hiểu rõ.

Cơ chế của các trường hợp từ tam thai trở lên cũng diễn ra tương tự. Đa thai (>2 thai) cùng trứng rất hiếm xảy ra. Đa thai (>2 thai) khác trứng thường chỉ xảy ra trong các chu kỳ điều trị vô sinh có kích thích buồng trứng.

Loại song thai	Giai đoạn phân chia phôi	Đặc điểm giải phẫu				
		<i>Thai</i>	<i>Bánh nhau</i>	<i>Buồng ối</i>	<i>Màng thai ngăn cách</i>	<i>Thông nối mạch máu</i>
MZ	1-3 ng	2	2	2	4 lớp	Không
	5 ngày	2	1	2	2	++
	8-10 n	2	1	1	Không	+++
	Muộn	2 thai dính	1	1	X	+++

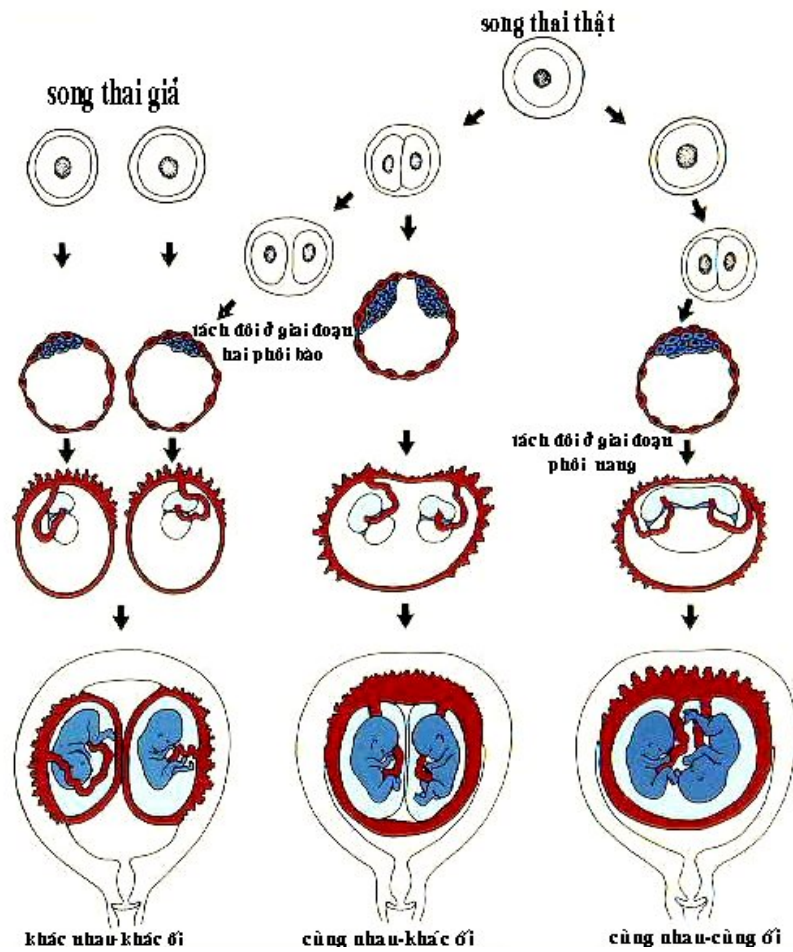
### SONG THAI KHÁC TRỨNG

Chiếm khoảng 70% các trường hợp đa thai. Trong trường hợp này, có 2 trứng rụng một lúc trong một tháng, hai trứng có thể từ cùng một hoặc hai buồng trứng. Hai tinh trùng khác nhau (có thể từ cùng một hoặc hai nguồn) sẽ thụ tinh cả 2 trứng, tạo thành 2 hợp tử. Hai hợp tử phát triển thành 2 phôi riêng biệt và cùng làm tổ trong buồng tử cung người mẹ và phát triển thành 2 thai nhi. Trong trường hợp này 2 trẻ sinh đôi là hai cá thể hoàn toàn khác nhau. Song thai giả có kiểu di truyền khác nhau vì vậy có thể giống hoặc khác nhau về giới tính nhưng vẫn là hai cá thể hoàn toàn khác nhau, và nhất là bánh nhau, dây rốn và màng ối thì hoàn toàn khác nhau.

Song thai khác trứng có thể xảy ra một cách tự nhiên hay sau khi điều trị vô sinh (tương đối phổ biến hiện nay ở Việt nam và trên thế giới). Do việc sử dụng thuốc kích thích buồng trứng, buồng trứng người phụ nữ có thể sinh ra nhiều trứng rụng trong một tháng, dẫn đến việc tạo thành nhiều phôi và đa thai. Do đó, tỉ lệ song thai khác trứng có thể thay đổi do sự can thiệp của con người.

Loại song thai	Giai đoạn phân chia phôi	Đặc điểm giải phẫu				
		Thai	Bánh nhau	Buồng ối	Màng thai ngăn cách	Thông nối mạch máu

DZ	không	2	2	2	4 lớp	không
MZ	1-3 jrs	2	2	2	4 lớp	không
	5 jrs	2	1	2	2	++
	8-10 jrs	2	1	1	không	+++

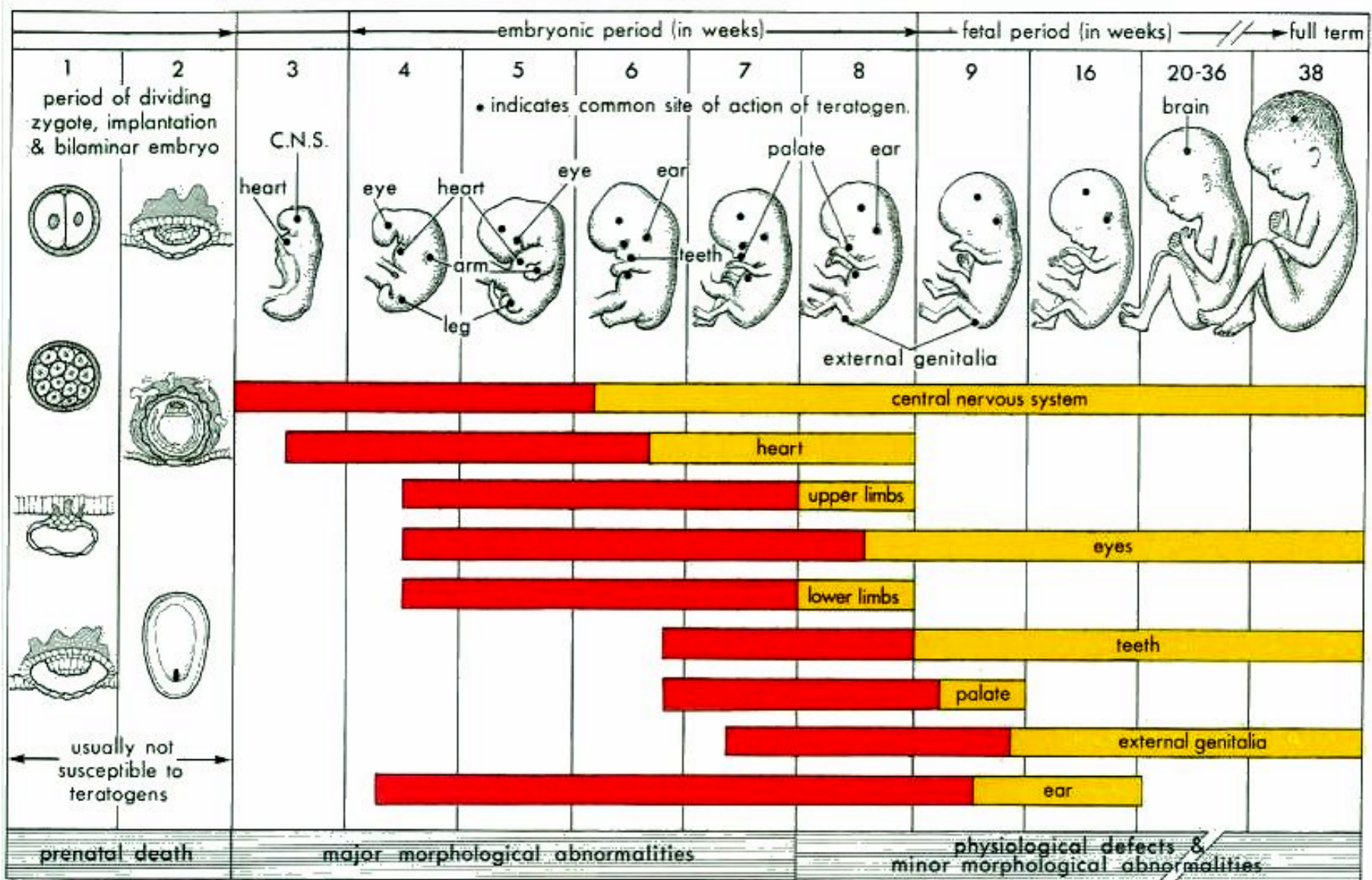


**Câu hỏi lâm sàng:**

1. Một phụ nữ có thai 3 tuần bị sốt 39<sup>0</sup>C, bà ta không muốn uống bất kỳ thuốc gì vì sợ thuốc có thể ảnh hưởng đến bào thai. Người phụ nữ này đúng hay sai?
2. Một phụ nữ chuẩn bị có thai, muốn uống acid folic, và các vitamin khác. Người phụ nữ này có nên uống trong lúc có thai hay không?



Bộ môn Mô Phôi – Di truyền



**Figure 8-14** Schematic illustration of the critical periods in human development. During the first two weeks of development, the embryo is usually not susceptible to teratogens. During these predifferentiation stages, a substance either damages all or most of the cells of the embryo, resulting in its death, or it damages only a few cells, allowing the embryo to recover without developing defects. Red denotes highly sensitive periods; yellow indicates stages that are less sensitive to teratogens.

**BÀI 06**

# SỰ HÌNH THÀNH HỆ TIM MẠCH

## MỤC TIÊU

---

1. Nêu được nguồn gốc hệ tim mạch. Giải thích được tại sao hệ tim mạch là cơ quan hoạt động sớm nhất của phôi.
2. Nêu cách phân biệt tĩnh mạch và động mạch thông qua mối quan hệ với tim.
3. Mô tả được sự hình thành và phân đoạn của ống tim từ diện sinh tim
4. Giải thích được nguyên nhân ống tim bị gấp lại tại các vị trí khác nhau, từ đó mô tả các phát triển bất thường có thể gặp trên lâm sàng của quá trình này.
5. Mô tả được sự phát triển của các buồng tim, từ đó suy ra các bệnh lý thường gặp của bệnh tim bẩm sinh như thông liên thất, tứ chứng Fallot.
6. Mô tả được quá trình ngăn buồng nhĩ. Ứng dụng quá trình ngăn buồng nhĩ để giải thích được tuần hoàn phôi thai trước sinh. Từ quá trình này, giải thích được dị tật thông liên nhĩ.
7. Mô tả được quá trình biệt hoá của 6 cung động mạch chủ. Nêu được dị tật mạch máu bẩm sinh thường gặp nhất.
8. Mô tả được sự tạo thành hệ tĩnh mạch.
9. So sánh và nêu được điểm khác biệt giữa tuần hoàn trước sinh và sau sinh.

## I. ĐẠI CƯƠNG

---

**Hệ tim mạch là cơ quan trong phôi hoạt động sớm nhất**; máu bắt đầu lưu thông ở cuối tuần thứ ba. Phôi trong giai đoạn sớm có đủ chất dinh dưỡng là nhờ sự thẩm thấu từ các mô bao quanh, nhưng vì phôi lớn rất nhanh nên đòi hỏi phải có một phương thức cung cấp năng lượng và loại bỏ chất thải một cách hiệu quả hơn. Chính vì vậy, hệ tim mạch phát triển rất sớm và trở thành cơ quan cung cấp dinh dưỡng chủ yếu cho phôi.

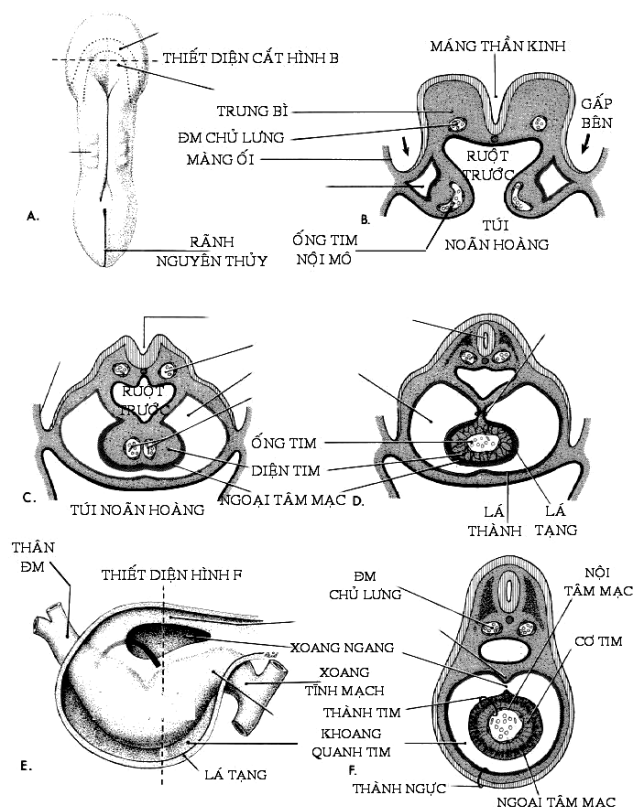
Dấu hiệu hình thành tim sớm nhất vào đầu tuần thứ ba, đó là sự xuất hiện của cặp ống tim nội mô. Sau đó, cặp dây này tạo lòng, rồi hoà nhập vào nhau để hình thành một ống tim duy nhất. Lúc này, tim chưa có buồng rõ rệt cũng như các cơ tim chưa biệt hoá hoàn toàn nhưng tim đã bắt đầu hoạt động (ngày 21).

Hệ tim mạch hình thành từ **mô nguyên bào sinh mạch**<sup>46</sup>, một mô có nguồn gốc từ trung mô. Các mạch máu ban đầu không thể phân biệt được tĩnh mạch và động mạch, các mạch máu được định danh là nhờ vào mối quan hệ với tim (phía

---

<sup>46</sup> Angioblastic tissue

đầu phôi là cực động mạch và phía đuôi phôi là cực tĩnh mạch) và nhờ vào hoạt động (dẫn máu đi hay đem máu tới) được hình thành sau đó.



QUÁ TRÌNH HÌNH THÀNH ỐNG TIM NỘI MÔ

## II. PHÁT TRIỂN CỦA TIM

Trong quá trình tạo phôi vị, trung bì bên phát triển hướng về phía đầu phôi, phía trước tâm trước dây sống tạo thành **diện sinh tim**<sup>47</sup> có hình cung. Sau đó, diện sinh tim tách thành hai lá thành và tạng, tạo thành khoang ngoài màng tim, thông nối với khoang ngoài phôi. Do kích thích của nội bì bên dưới, các tế bào của lá tạng sinh sản nhanh chóng tạo thành dây, sau đó tạo lòng để thành hai cặp ống tim nội mô nằm riêng rẽ ở hai bìa của phôi. Nhờ quá trình khép mình của phôi (hai bên gấp về hướng bụng) mà hai ống tim ở hai bên tiến sát vào nhau rồi trở thành một ống duy nhất nằm ở mặt bụng của ruột trước. Cũng nhờ quá trình khép mình của phôi (đầu gấp vào thân một góc 180<sup>0</sup> quanh trục phải-trái) mà diện sinh tim lúc đầu ở phía trước trở thành phía sau của tâm trước dây sống. Như vậy, lúc này tim là một ống thẳng, và vào khoảng cuối tuần 4, ống tim gồm 5 đoạn: **hành động mạch chủ**<sup>48</sup>, **hành tim**<sup>49</sup>, **tâm thất nguyên thủy**<sup>50</sup>, **tâm**

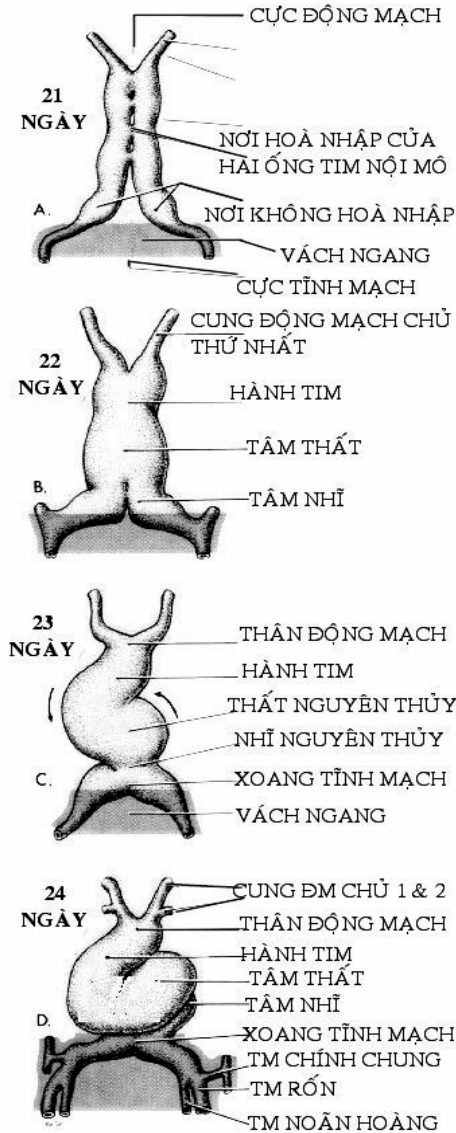
<sup>47</sup> Cardiogenic region

<sup>48</sup> conotruncus

<sup>49</sup> bulbus cordis

<sup>50</sup> primitive ventricle

**nhĩ nguyên thủy**<sup>51</sup> và **xoang tĩnh mạch**<sup>52</sup> theo thứ tự từ trên xuống dưới (hướng đầu-đuôi). Về phía đầu, hành động mạch chủ tiếp nối với rãnh động mạch chủ bụng và về phía đuôi, xoang tĩnh mạch nhận máu từ các cặp tĩnh mạch noãn hoàng, tĩnh mạch rốn và tĩnh mạch chính chung. Xoang tĩnh mạch gồm hai sừng nên mỗi bên sừng sẽ nhận ba tĩnh mạch riêng rẽ của ba cặp tĩnh mạch nói trên.



HÌNH MINH HOẠ SỰ HOÀ NHẬP  
CỦA HAI ỐNG TIM NỘI MÔ ĐỂ  
CHO RA MỘT ỐNG TIM DUY NHẤT  
(NHÌN MẶT LƯNG, TỪ NGÀY 20-25)

Để có hình dáng của tim trong tương lai, ống tim trải qua 3 quá trình chính:

- 1/ Phát triển theo chiều dài và sau đó gấp khúc
- 2/ Phát triển không đồng đều các buồng tim

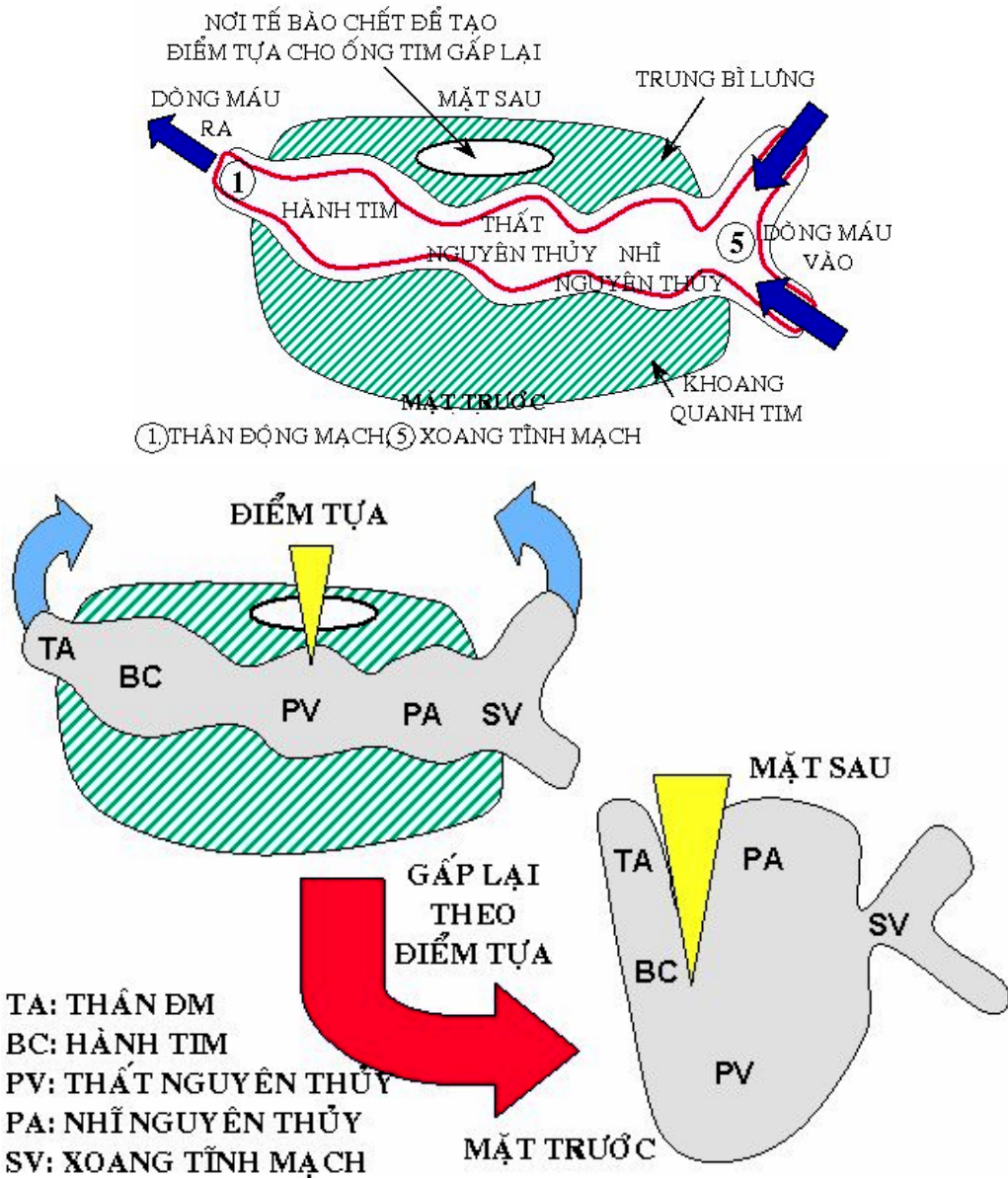
<sup>51</sup> primitive atrium

<sup>52</sup> sinus venosus

3/ Ngăn các buồng tim

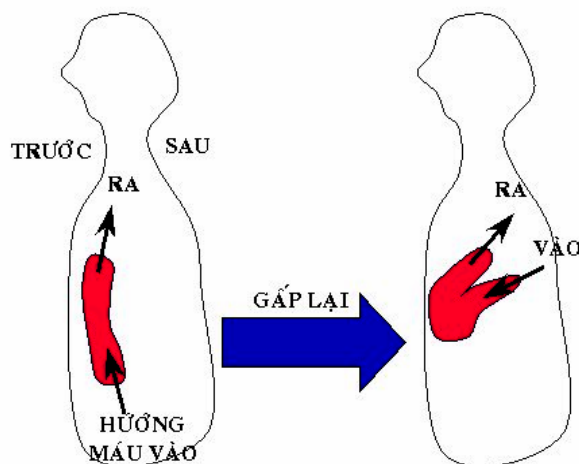
**1. Phát triển chiều dài và gấp khúc của ống tim:**

Tim được cố định hai đầu bằng mạc treo tim lưng nên khi ống tim dài ra, ống tim sẽ bị gấp khúc lại tại hai vị trí: vị trí thứ nhất nằm giữa hành tim - tâm thất nguyên thủy và vị trí thứ hai nằm giữa tâm thất nguyên thủy - tâm nhĩ nguyên thủy. Về sau, hành tim phát triển thành tâm thất phải, tâm thất nguyên thủy phát triển thành tâm thất trái. Cũng nhờ quá trình gấp khúc, nên hành tim và tâm thất nguyên thủy dần dần di chuyển về phía bụng – đuôi và hơi lệch sang phải, ngược lại tâm nhĩ nguyên thủy và xoang tĩnh mạch lại di chuyển về hướng lưng – đầu và hơi lệch trái.



TA: THÂN ĐM  
BC: HÀNH TIM  
PV: THẤT NGUYÊN THỦY  
PA: NHĨ NGUYÊN THỦY  
SV: XOANG TĨNH MẠCH





## 2. Sự phát triển không đồng đều của các buồng tim

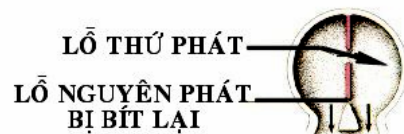
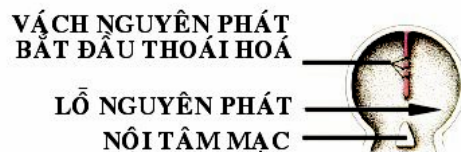
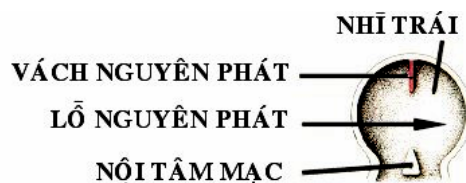
Hành **động mạch chủ**: phát triển thành **thân và nón động mạch**<sup>53</sup>, là nơi nối liền giữa động mạch chủ và động mạch phổi với hai tâm thất.

**Hành tim**: phát triển mạnh thành tâm thất phải.

**Tâm thất nguyên thủy**: phát triển thành tâm thất trái và đoạn nằm giữa tâm thất nguyên thủy với hành tim trở nên hẹp tương đối do đó trở thành **lỗ liên thất**.

**Tâm nhĩ nguyên thủy**: phát triển sang hai bên và bao phủ lên đoạn trên của hành tim. Đoạn nằm giữa tâm nhĩ và tâm thất nguyên thủy trở thành **ống nhĩ thất chung**<sup>54</sup>.

Xoang tĩnh mạch gồm hai sừng trái và phải. Trong quá trình phát triển, sừng trái gần như bị tiêu biến đi và trở thành **xoang vành**<sup>55</sup> để dẫn lưu máu của cơ tim, chỉ còn sừng phải tăng kích thước khá lớn. Sừng phải sau đó sát nhập một phần vào tâm nhĩ nguyên thủy (nơi sẽ trở thành tâm nhĩ phải) để trở thành nơi nhận máu của tĩnh mạch chủ dưới và tĩnh mạch vành.



<sup>53</sup> *conus cordis* và *truncus arteriosus*

<sup>54</sup> *atrio – ventricle canal*

<sup>55</sup> *coronary sinus*

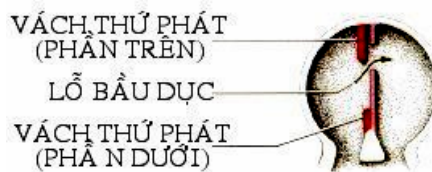
### 3. Quá trình ngăn các buồng tim:

**Quá trình ngăn ống nhĩ thất chung:** cuối tuần thứ tư, trong lòng ống nhĩ thất xuất hiện một vách ngăn chia ống nhĩ thất thành hai buồng trái và phải. Ở mỗi bên, có sự tăng sinh của trung mô tại chỗ rồi lại thoái biến một phần để tạo thành **van ba lá**<sup>56</sup> bên phải (ngăn tâm thất và tâm nhĩ bên phải) và **van hai lá**<sup>57</sup> ở bên trái (ngăn tâm thất và tâm nhĩ bên trái).

**Quá trình ngăn buồng nhĩ:** gồm hai giai đoạn. Giai đoạn đầu là quá trình hình thành **vách nguyên phát**<sup>58</sup> phát triển từ trên xuống dưới chia buồng nhĩ thành nhĩ phải và trái, trên vách có lỗ thủng được gọi là **lỗ nguyên phát**<sup>59</sup>. Sau đó, lỗ nguyên phát được bịt kín bởi vách nguyên phát. Tuy nhiên, trước khi lỗ nguyên phát bị bịt kín hoàn toàn thì phần trên của vách nguyên phát bị thoái hoá tạo thành **lỗ thứ phát**<sup>60</sup>. Giai đoạn tiếp theo là sự xuất hiện của **vách thứ phát** cũng phát triển từ trên xuống và nằm bên phải của vách nguyên phát. Vách thứ phát che dần lỗ thứ phát làm cho lỗ này trở thành một khe hẹp có hướng từ phải sang trái và từ dưới lên trên và được gọi là **lỗ bầu dục**<sup>61</sup>. Trong lúc này, vách nguyên phát vẫn tiếp tục thoái hoá phần trên cao chỉ để lại phần dưới và trở thành **van lỗ bầu dục**.



VÁCH THỨ PHÁT (PHẦN DƯỚI)



NƠI VÁCH NGUYÊN PHÁT BỊ PHÁ HỦY

LỖ BẦU DỤC ĐƯỢC VÁCH NGUYÊN PHÁT BỊT LẠI



LỖ BẦU DỤC MỞ

NẤP VAN CỦA LỖ BẦU DỤC



**Quá trình ngăn buồng thất:** tâm thất phải (hành tim) và tâm thất trái (tâm thất nguyên thủy) được ngăn cách nhau bởi vách liên thất tạo thành từ: (1) khối trung mô phát triển từ vùng giữa hai cấu trúc này (tạo ra đoạn cơ của vách liên thất); (2) vách ngăn ống nhĩ thất; và (3) hành động mạch chủ.

**Quá trình ngăn hành động mạch chủ (thân-nón động mạch):** việc ngăn hành động mạch chủ nhằm mục đích tạo ra hai ống động mạch, trong đó ống bên phải (động mạch phổi) phải thông với hành tim (thất phải) và ống bên trái (động mạch chủ) phải

<sup>56</sup> tricuspid valve

<sup>57</sup> bicuspid valve

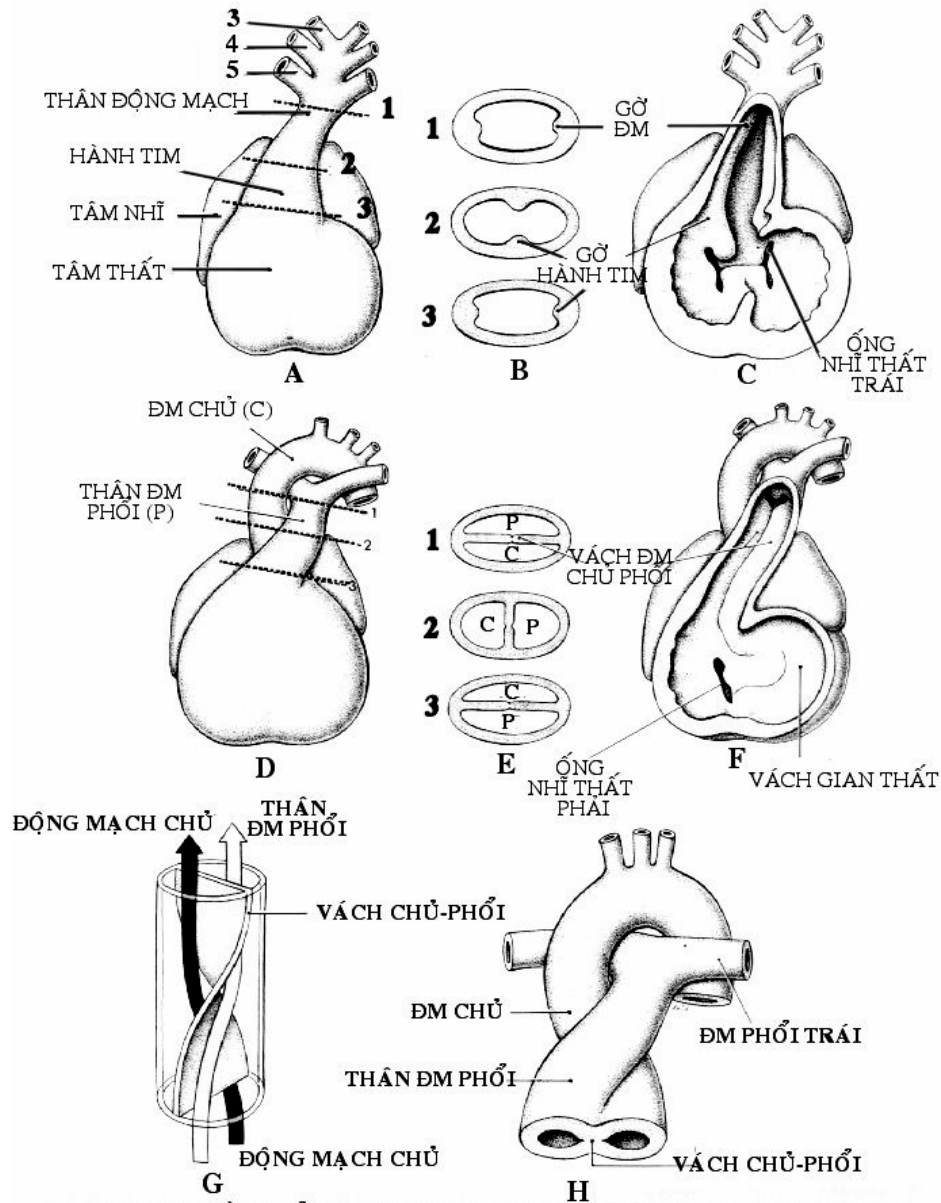
<sup>58</sup> septum primum

<sup>59</sup> ostium primum

<sup>60</sup> septum secundum

<sup>61</sup> foramen ovale

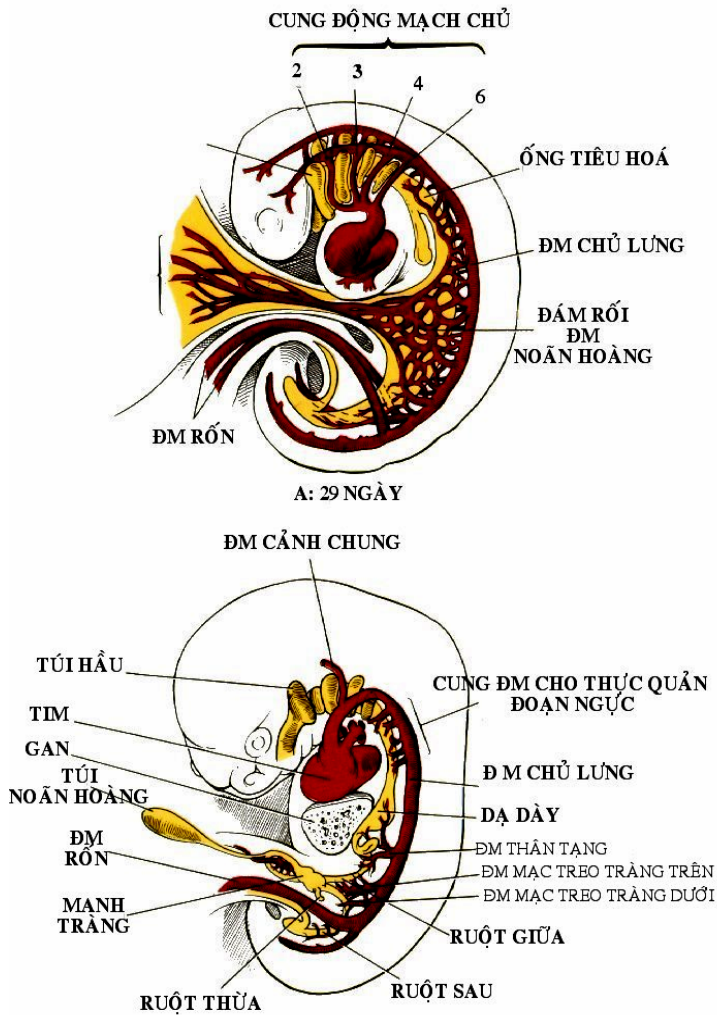
thông với tâm thất nguyên thủy (thất trái). Quá trình này do sự hình thành của một vách ngăn xoắn.



A. TIM LÚC 5 TUẦN TUỔI, MẶT BỤNG; B. RÃNH THÂN ĐM VÀ RÃNH HÀNH TIM, THIẾT DIỆN CẮT NGANG; C. CẮT BỎ MẶT BỤNG ĐỂ THẤY RỎ CÁC RÃNH.  
 D. CẮT NGANG THÂN ĐM, NHÌN MẶT BỤNG; E. HÌNH THÀNH ĐM CHỦ VÀ PHỔI CÙNG VỚI VÁCH CHỦ-PHỔI; F. VÁCH CHỦ-PHỔI LÚC 6 TUẦN TUỔI, MẶT BỤNG.  
 G. HÌNH VẼ CHO THẤY VÁCH CHỦ PHỔI CÓ DẠNG XOẮN; H. HÌNH VẼ MINH HOẠ LIÊN QUAN GIỮA CÁC ĐM LÚC RỜI KHỎI TIM

### III. PHÁT TRIỂN CỦA ĐỘNG MẠCH

Vào ngày thứ 17, trung bì lá tạng của túi noãn hoàng tụ lại tạo nên **đảo máu**<sup>62</sup>. Vào ngày thứ 18, sự tạo mạch bắt đầu, trung bì lá tạng biệt hoá thành tế bào nội mô và tạo thành dây sinh mạch. Dây sinh mạch sau đó hội tụ, tăng sinh và tạo lòng để trở thành hệ mạch máu của phôi.



#### 1. Phát triển của các cung động mạch chủ:

Khi tim còn là ống tim nội mô, phân hành động mạch chủ được tiếp nối bởi rễ động mạch chủ bụng. Động mạch này sau đó phát triển hướng về đuôi phôi để tạo nên động mạch chủ lưng. Khi phôi khép mình, đôi động mạch chủ lưng tiến sát vào nhau ở mặt bụng để tạo nên một quai động mạch lưng bụng được gọi là **cung động mạch chủ thứ nhất**<sup>63</sup>. Ở tuần thứ tư và thứ năm, 4 đôi động mạch chủ khác liên tiếp được hình thành theo hướng đầu-đuôi. Hệ thống cung động mạch chủ này được sửa đổi sau đó để trở thành các động mạch cung cấp máu cho phần ngực và cổ.

Ở người:

- Cung động mạch thứ nhất trở thành động mạch hàm trong.
- Cung thứ hai thành động mạch xương móng và xương bàn đạp.
- Cung thứ ba tạo thành đoạn gần của động mạch cảnh trong.
- Cung thứ tư góp phần tạo thành quai động mạch chủ.
- Cung thứ năm không phát triển.
- Cung thứ sáu phát triển thành **ống động mạch**<sup>64</sup> thông nối giữa động mạch phổi và động mạch chủ.

<sup>62</sup> blood island

<sup>63</sup> first aortic arches

<sup>64</sup> ductus arteriosus

## 2. Phát triển của các động mạch gian đốt:

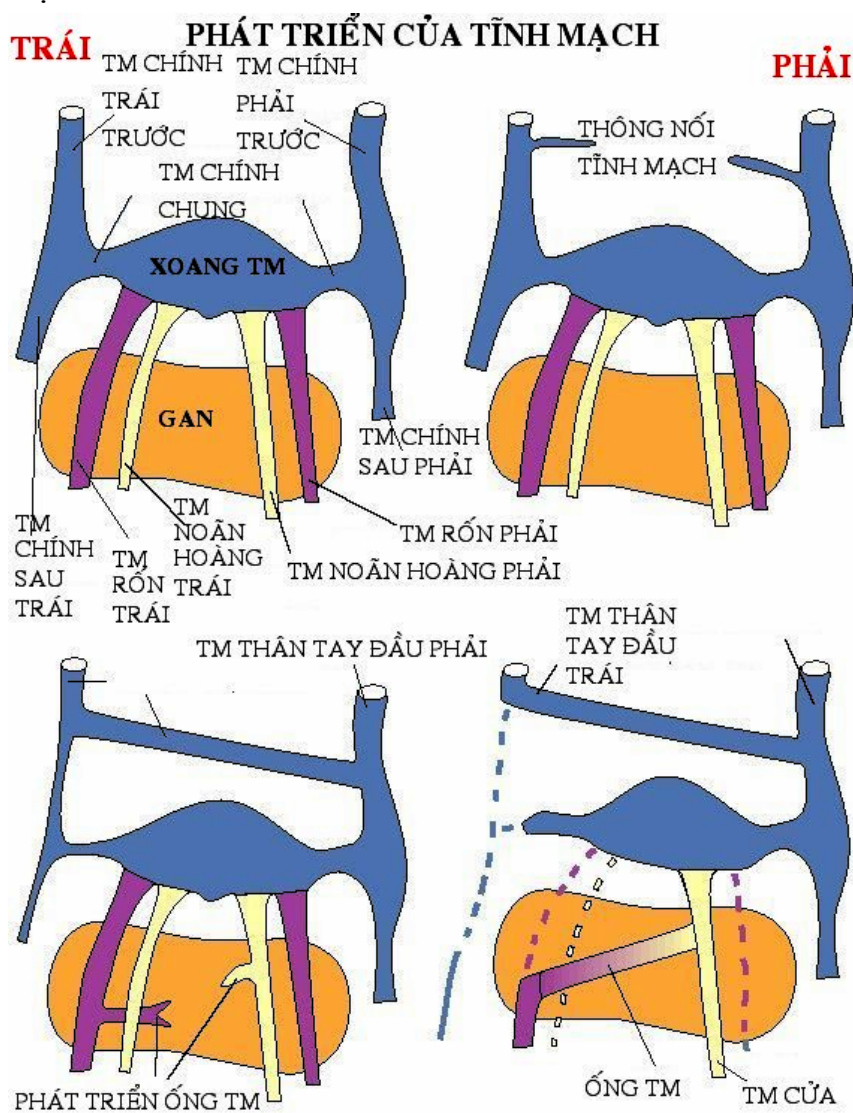
Các động mạch gian đốt là các nhánh của động mạch chủ lưng (gồm động mạch tạng bụng, tạng bên và tạng lưng) tưới máu cho ruột nguyên thủy, trung bì trung gian và ống, mào thần kinh.

## 3. Phát triển của các động mạch rốn, động mạch các chi và động mạch não.

### IV. PHÁT TRIỂN CỦA TĨNH MẠCH

Vào tuần thứ tư, có ba cặp tĩnh mạch đổ vào tim:

1/ **Cặp tĩnh mạch noãn hoàng**<sup>65</sup> dẫn máu từ túi noãn hoàng vào xoang tĩnh mạch. Vì các tĩnh mạch này đi qua **vách ngang**<sup>66</sup> nên chúng thông nối với đám rối dây tạo gan nằm trong vách ngang để phát triển thành hệ tĩnh mạch gan và hệ tĩnh mạch cửa.



<sup>65</sup> vitelline veins

<sup>66</sup> septum transversum



## V. TUẦN HOÀN NHAU THAI VÀ SAU KHI RA ĐỜI

---

### 1. Tuần hoàn nhau thai:

Máu từ bánh nhau theo tĩnh mạch rốn về hệ tĩnh mạch cửa ở gan và đổ về tĩnh mạch chủ dưới. Mặt khác, máu cũng theo ống tĩnh mạch đổ vào tĩnh mạch chủ dưới mà không qua gan, ống này có hệ thống cơ thắt có thể điều tiết lượng máu đi qua. Máu từ tĩnh mạch chủ dưới sau đó đổ vào nhĩ phải. Máu ở nhĩ phải hoặc đi xuống thất phải thông qua van nhĩ thất, hoặc sang nhĩ trái thông qua lỗ bầu dục (vì áp lực ở nhĩ phải lúc này cao hơn nhĩ trái, do phổi chưa nở nên áp lực tưới máu phổi cao dẫn đến tăng áp lực lần lượt là thất phải rồi nhĩ phải). Máu từ thất phải sẽ đi vào động mạch phổi, rồi lên phổi hoặc vào động mạch chủ thông qua ống động mạch (cung động mạch chủ thứ sáu) do áp lực lúc này của động mạch phổi cao hơn động mạch chủ. Máu từ nhĩ trái sẽ xuống thất trái và đi vào động mạch chủ. Từ động mạch chủ, máu sẽ đến các tạng hoặc theo động mạch rốn đi đến nhau.

### 2. Tuần hoàn khi ra đời:

Sau những động tác thở đầu tiên, phổi sẽ nở ra làm giảm sức cản của phổi. Hậu quả là máu lên phổi dễ dàng và áp lực trong động mạch phổi cũng như trong buồng thất phải, nhĩ phải cũng giảm đi. Ngược lại, máu từ phổi đổ về nhĩ trái nhiều hơn làm tăng áp lực của nhĩ trái. Do đó, máu sẽ không còn lưu thông theo chiều từ động mạch phổi vào động mạch chủ thông qua ống động mạch nữa, cũng như không theo chiều từ nhĩ phải vào nhĩ trái thông qua lỗ bầu dục nữa. Vì vậy, ống động mạch dần dần bị bít lại và biến mất vào khoảng tháng 3-4 sau khi ra đời cũng như lỗ van bầu dục sẽ khép lại vào khoảng tháng thứ sáu sau sanh. Sau khi dây rốn bị cắt, tĩnh mạch và động mạch rốn không còn vai trò như trong phôi thai, lần lượt trở thành dây chằng tròn và thành động mạch bàng quang trên.

## VI. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

---

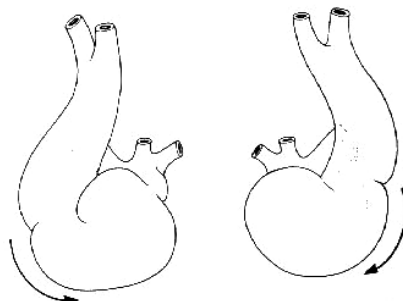
### 1. Phát triển bất thường của tim:

Dị tật bẩm sinh của tim rất thường gặp, chiếm khoảng 25% tổng số các dị tật bẩm sinh. Tỷ lệ trẻ mới sinh có dị tật tim là khoảng 0.8%. Hầu hết các dị tật có nguyên nhân đa yếu tố, có nghĩa là vừa do môi trường và vừa do di truyền. Một số dị tật không gây ảnh hưởng đáng kể gì đến cuộc sống nhưng một số khác lại có thể gây tử vong ngay từ thời kỳ bào thai. Một điều may mắn là rất nhiều dị tật tim bẩm sinh có thể giải quyết được nhờ phẫu thuật.

Trong bài này sẽ không đề cập đến toàn bộ các loại dị tật tim bẩm sinh, chúng ta chỉ học một số các dị tật thường gặp hoặc có thể giải quyết được bằng phẫu thuật.

**a. Dị tật do quá trình gấp khúc:**

**Tim lệch phải:** do trong lúc gấp khúc, hướng gấp tim bị thay đổi dẫn đến tình trạng tim bị lệch phải. Dị tật này tương đối hiếm xảy ra và thường kèm với đảo ngược phủ tạng (gan nằm bên trái, dạ dày bên phải ...). Nếu không kèm với dị tật về mạch máu thì thường không gây ảnh hưởng gì đáng kể lên cơ thể.

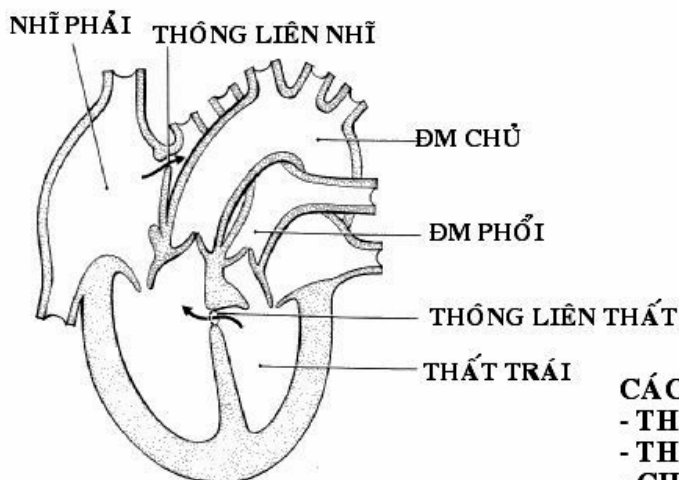


TIM BÌNH THƯỜNG TIM LỆCH PHẢI

**Tim lạc chỗ:** đây là dị tật rất hiếm, tim nằm trên bề mặt của lồng ngực. Nguyên nhân là do quá trình khép mình của phôi không hoàn thiện.

**b. Dị tật do quá trình ngăn buồng tim**

**Tật còn lỗ bầu dục:** chiếm tỷ lệ khoảng 25% tổng số trẻ ra đời xảy ra do vách liên nhĩ bị rối loạn phát triển gây thông liên nhĩ. Còn lỗ bầu dục thường tự giải quyết và ít gây ảnh hưởng đến cơ thể. Do đó, tật còn lỗ bầu dục thường không được xem như là một tình trạng bệnh lý nhưng nó có thể làm cho các dị tật khác nếu đi kèm sẽ trở nên nặng nề hơn và là điều kiện thuận lợi cho việc phát sinh các bệnh chức năng khác của tim.



- CÁC DỊ TẬT BẨM SINH:**
- THÔNG LIÊN NHĨ
  - THÔNG LIÊN THẤT
  - CHUYỂN VỊ ĐẠI ĐỘNG MẠCH

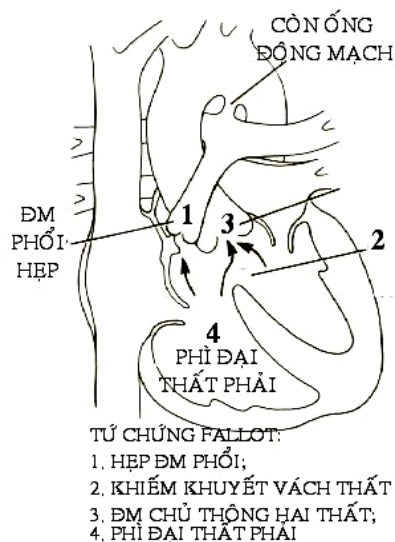
Tật **thông liên nhĩ:** ngoài dị tật còn lỗ bầu dục, nếu vách liên nhĩ phát triển bất thường cũng có thể gây ra một lỗ thông giữa hai buồng nhĩ. Sự phát triển bất thường này có thể do vách nguyên phát tiêu hủy quá mức, vách thứ phát phát



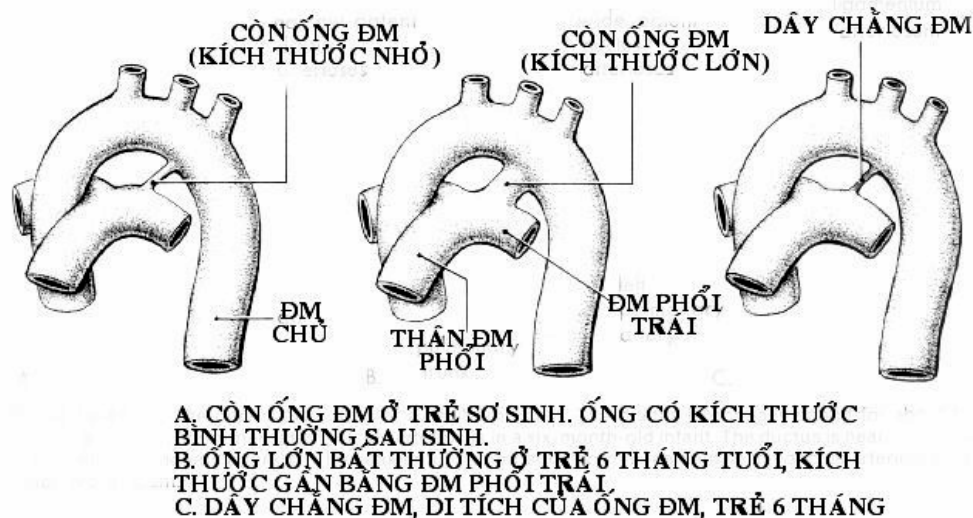
triển kém hoặc cả hai vách không phát triển (gây ra dị tật ba buồng tim: một tâm nhĩ chung và hai tâm thất).

**Tật thông liên thất:** cũng do rối loạn phát triển của vách liên thất.

Tứ chứng **Fallot**: xảy ra do quá trình ngăn đôi thân-nón động mạch không đều mà lệch sang hướng động mạch phổi. Hậu quả tạo ra (1) một động mạch phổi nhỏ hẹp, (2) một động mạch chủ tiếp xúc với cả hai tâm thất, (3) thông liên thất và (4) phì đại tâm thất phải.

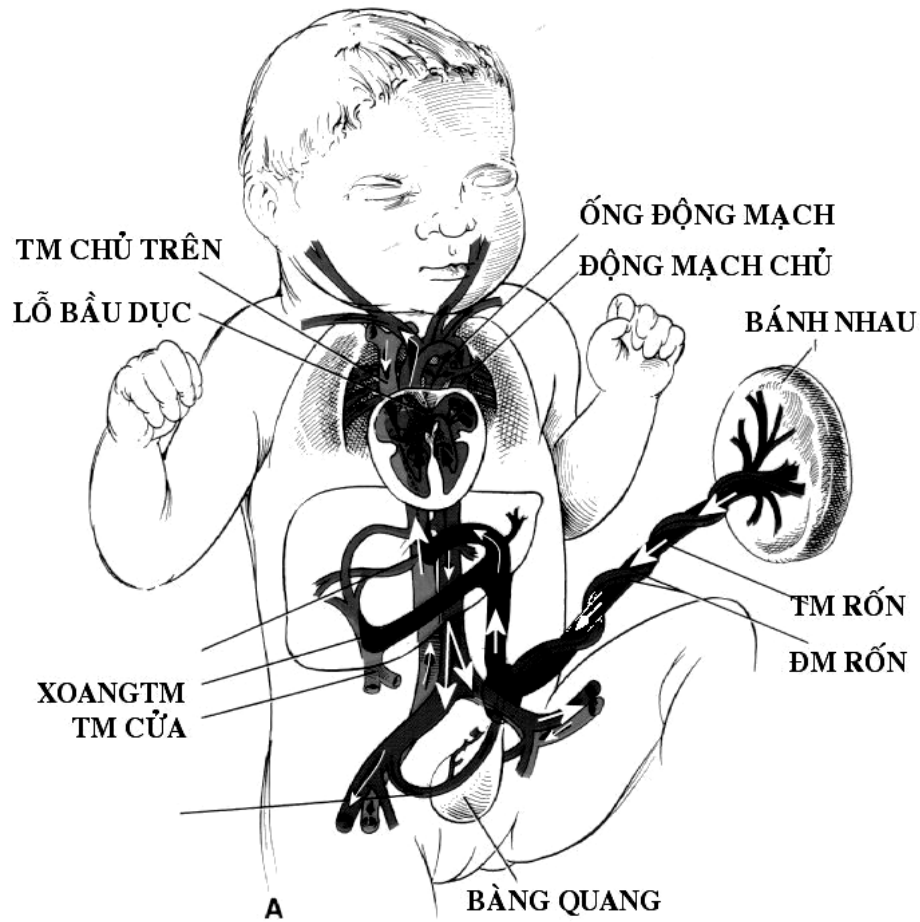


## 2. Phát triển bất thường của động mạch, tĩnh mạch:

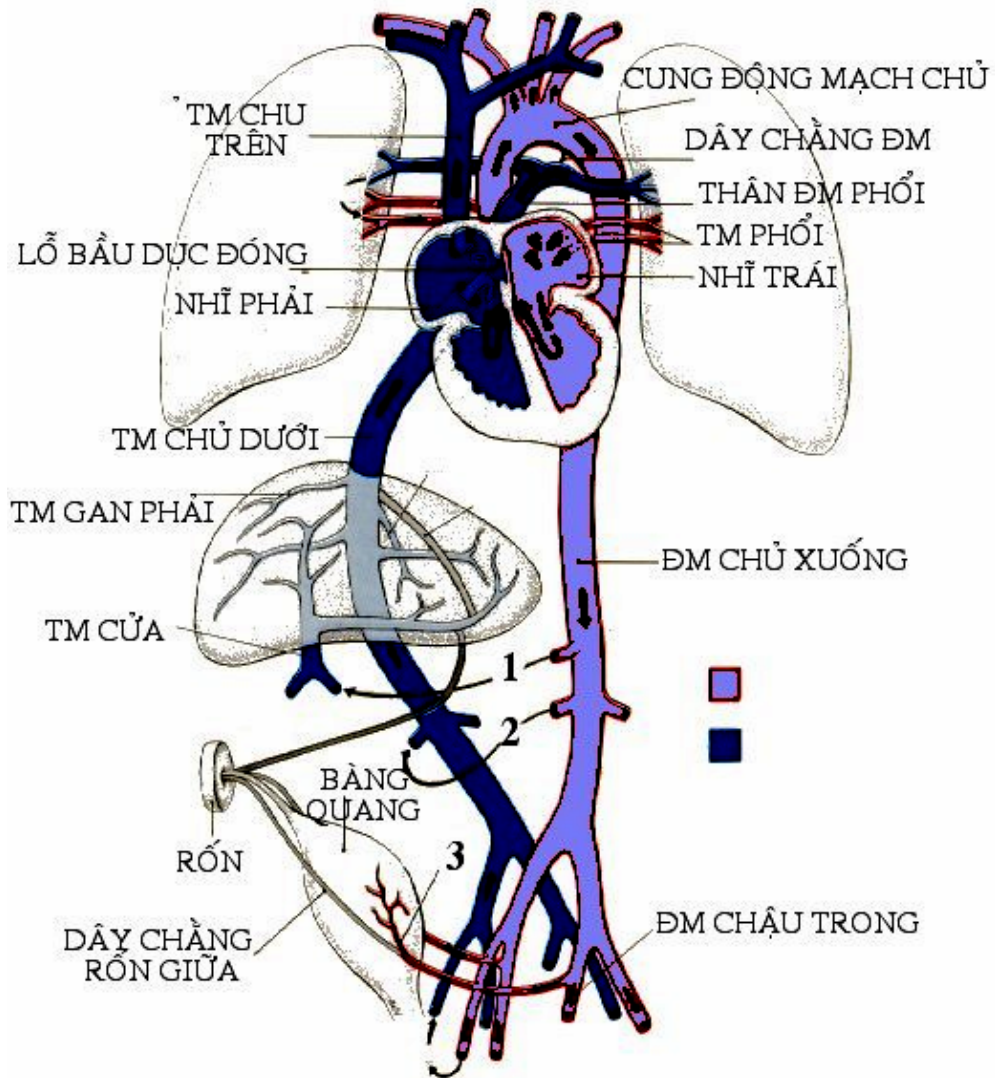


**Tật còn ống động mạch:** xảy ra do ống động mạch (cung động chủ thứ sáu) không bị bít lại sau sanh, chiếm tần suất lớn nhất trong các dị tật về mạch máu.

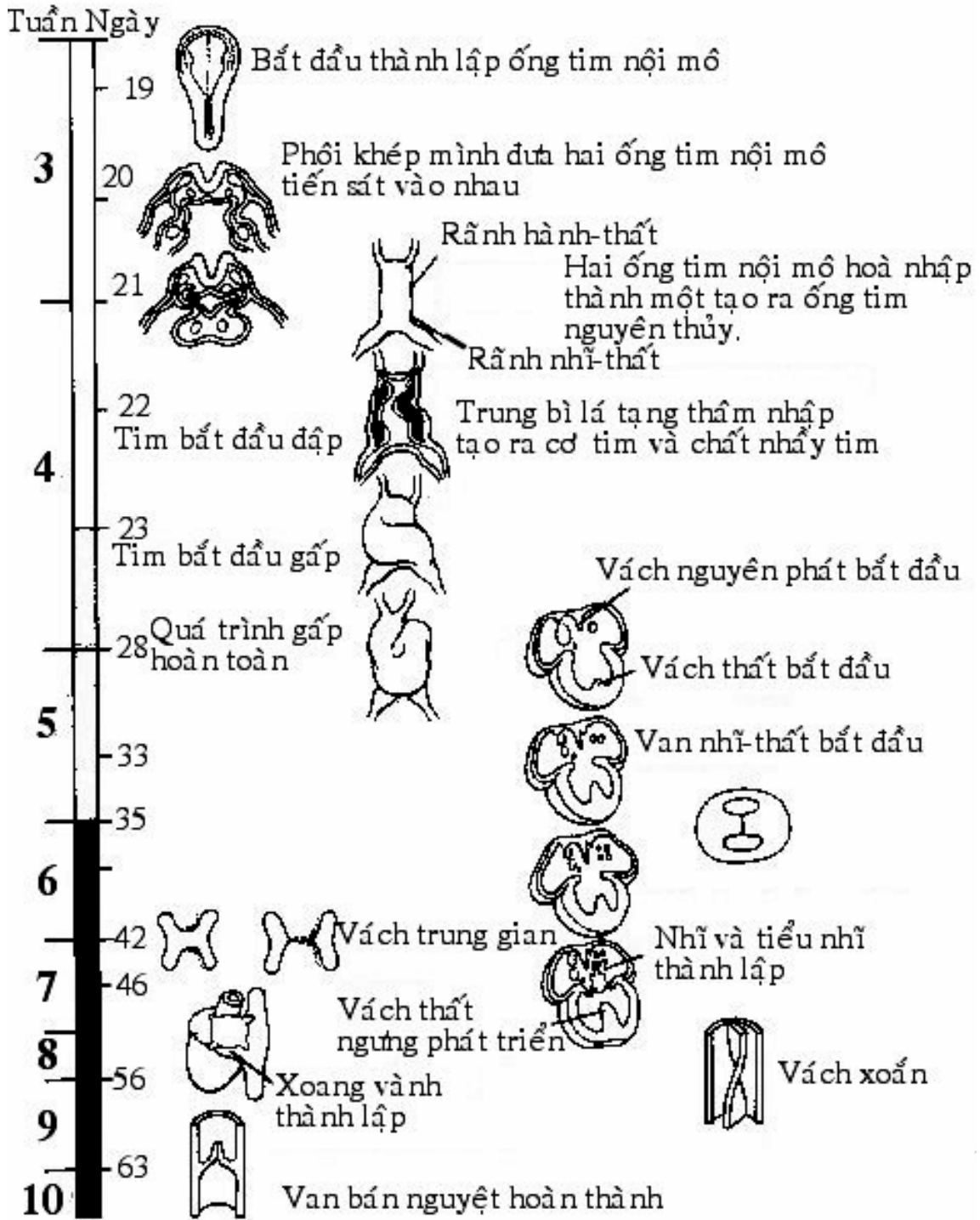
**Tật thiếu quai động mạch chủ:** xảy ra do cung động mạch chủ thứ tư không phát triển./.



TUẦN HOÀN TRƯỚC SANH



**TUẦN HOÀN SAU SANH**



**CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

---

1. Hệ tim mạch:
  - A. Cơ quan hoạt động sớm nhất của phôi
  - B. Có nguồn gốc từ mô nguyên bào sinh mạch có nguồn gốc ngoại bì
  - C. Tĩnh mạch được phân biệt với động mạch nguyên thủy là nhờ vào kích thước
  - D. Tim chỉ hoạt động khi đã phân chia nhĩ thất
  - E. Tất cả đều <sup>đ</sup>ng
2. Ống tim gồm các đoạn sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Tâm nhĩ nguyên thủy
  - B. Tâm thất nguyên thủy
  - C. Rễ động mạch chủ
  - D. Hành tim
  - E. Hành động mạch chủ
3. Tứ chứng Fallot gồm các khuyết tật sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Phi đại thất trái
  - B. Thông liên thất
  - C. Phi đại thất phải
  - D. Động mạch chủ tiếp xúc hai tâm thất
  - E. Động mạch phổi nhỏ hẹp
4. Dị tật của tim:
  - A. Thiếu quai động mạch chủ do cung động mạch thứ tư không phát triển
  - B. Còn ống động mạch là do cung động mạch thứ năm không bít lại
  - C. Tật còn lỗ bầu dục thường trở nặng khi trẻ lớn
  - D. Thông liên thất là do tứ chứng Fallot
  - E. Tim lạc chỗ có mỏm tim quay phải

**BÀI 07**

# SỰ HÌNH THÀNH HỆ TIÊU HOÁ

## MỤC TIÊU

---

1. Mô tả sự hình thành và phân đoạn của ống tiêu hoá
2. Mô tả được sự phát triển của ruột trước
3. Mô tả được sự phát triển của ruột giữa
4. Mô tả được sự phát triển của ruột sau
5. Mô tả được các dị tật của hệ tiêu hoá

## I. ĐẠI CƯƠNG

---

- Ống tiêu hoá nguyên thủy<sup>70</sup> được hình thành nhờ sự khép mình của phôi. Ống bao gồm 3 đoạn: ruột trước<sup>71</sup>, ruột giữa<sup>72</sup> và ruột sau<sup>73</sup> theo thứ tự đầu – đuôi. Như vậy, ruột trước là một ống kín với đầu trên là màng hống, ruột sau cũng là một ống kín với đầu dưới là màng nhóp, và ruột giữa hở thông với túi noãn hoàng.

- Sự phân đoạn của ống tiêu hóa nguyên thủy được qui ước dựa vào sự phân bố của các mạch máu nuôi. Ống tiêu hóa được chia thành hai đoạn lớn là ống tiêu hóa vùng ngực (do nhánh của động mạch chủ cấp máu) và ống tiêu hóa vùng bụng (do ba cặp động mạch cấp máu). Đoạn vùng bụng của ruột trước, toàn bộ ruột giữa và ruột sau lần lượt được cấp máu bởi động mạch thân tạng, động mạch mạc treo tràng trên và động mạch mạc treo tràng dưới.

- Ruột trước sẽ phát triển thành:

Hầu và các tuyến tiêu hóa vùng hầu,

Đoạn dưới của hệ hô hấp,

Thực quản (gồm 2 đoạn: vùng bụng và vùng ngực),

Dạ dày,

Đoạn đầu tá tràng,

Gan và tụy,

Túi mật và ống mật.

Chỉ có hầu, đoạn dưới của hệ hô hấp và đoạn trên của thực quản là thuộc ống tiêu hoá vùng ngực, phần còn lại thuộc ống tiêu hóa vùng bụng. Trong phạm vi bài này, chỉ đề cập đến ống tiêu hoá vùng bụng, nghĩa là bắt đầu từ dạ dày.

---

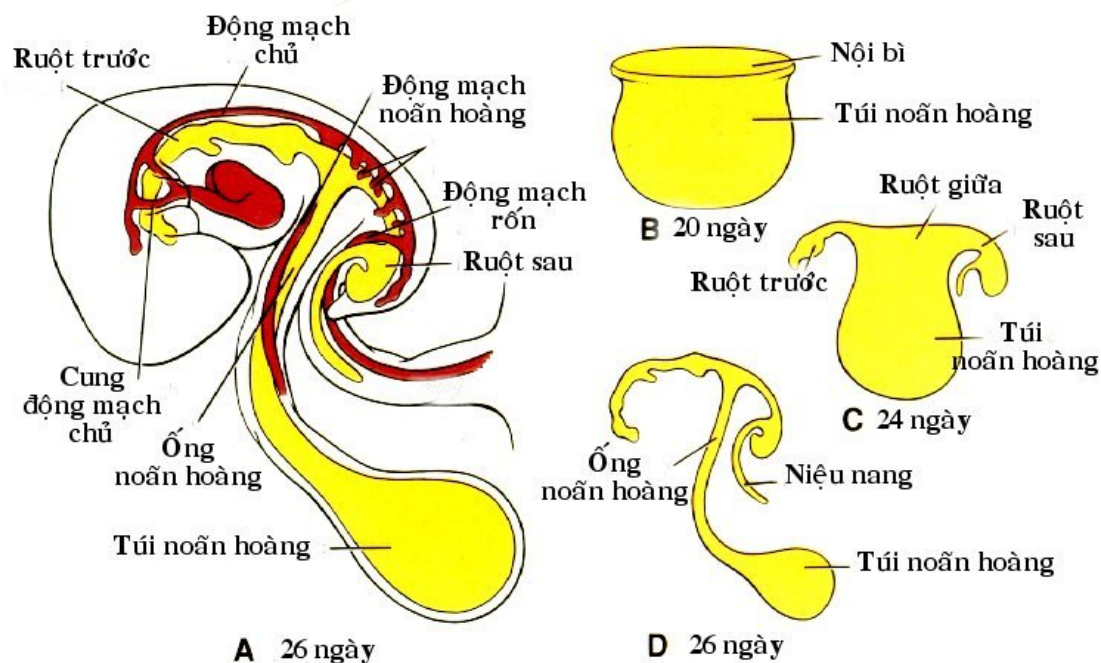
<sup>70</sup> Primitive gut

<sup>71</sup> Foregut

<sup>72</sup> Midgut

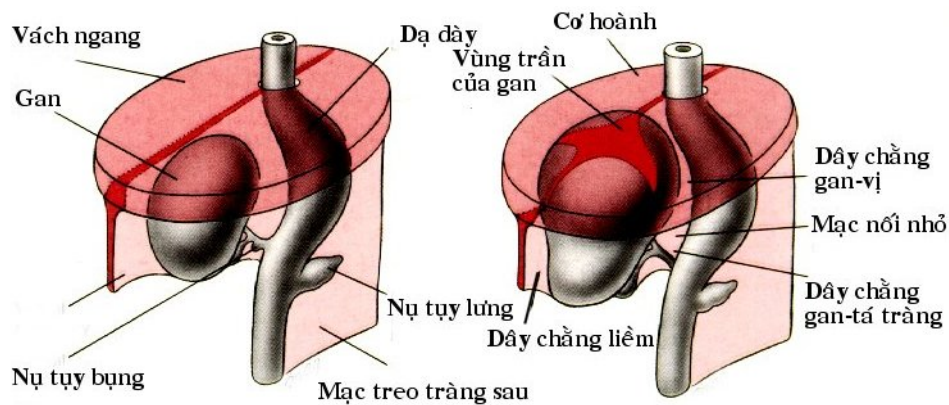
<sup>73</sup> Hindgut

---



Ống tiêu hoá hình thành nhờ quá trình khép mình của phôi theo hướng đầu-đuôi và hai bên. Ruột trước và ruột sau là hai ống bị bịt kín một đầu bởi màng hộng và màng nhớp, theo thứ tự Ruột giữa ban đầu mở vào túi noãn hoàng nhưng về sau cũng bịt kín lại.

- Ruột giữa sẽ phát triển thành:
  - Hầu hết tá tràng và ruột non,
  - Manh tràng và ruột thừa,
  - Đại tràng lên,
  - 2/3 phải đại tràng ngang,
- Ruột sau sẽ phát triển thành:
  - 1/3 trái đại tràng ngang,
  - Đại tràng xuống,
  - Đại tràng sigma,
  - Trực tràng,
  - Đoạn trên ống hậu môn,
  - Các cấu trúc của xoang niệu dục.
- Toàn bộ ống ruột nguyên thủy vùng bụng được gắn vào thành bụng sau bằng mạc treo sau chung, đây là một màng liên tục và tùy theo đoạn ruột mà có tên gọi khác nhau (ví dụ: mạc treo tá tràng, mạc treo đại tràng...). Ngoài ra còn có vách ngang (về sau trở thành mạc treo vị) gắn dạ dày vào thành bụng trước.

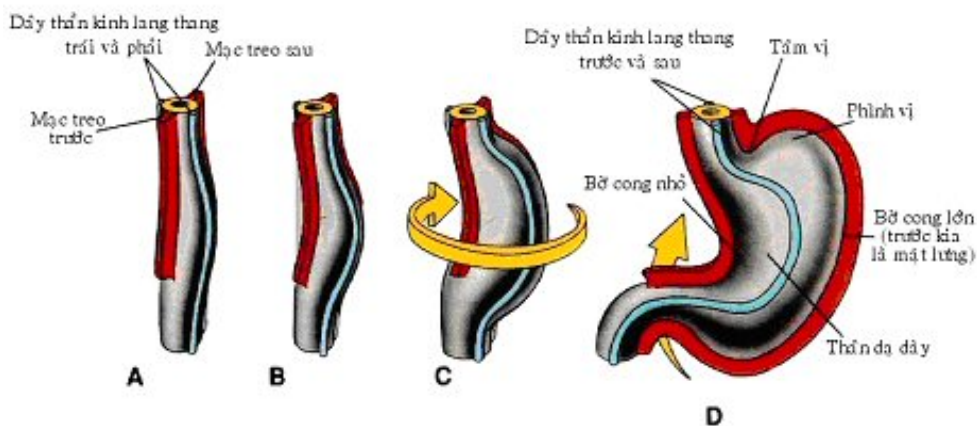


MẠC TREO SAU CHUNG VÀ MẠC TREO TRƯỚC

## II. PHÁT TRIỂN CỦA RUỘT TRƯỚC

### 1. Sự hình thành dạ dày:

- Ngày 24, phần ruột trước bên dưới vách ngang phình ra thành dạ dày. Do thành sau phát triển nhiều hơn thành trước nên được gọi là bờ cong lớn. Như vậy, lúc ban đầu, dạ dày có hai bờ: *bờ cong nhỏ*<sup>74</sup> ở phía trước và *bờ cong lớn*<sup>75</sup> ở phía sau.
- Dạ dày sẽ xoay theo hai trục: trục đầu – đuôi và trục trước – sau sao cho bờ cong lớn từ phía sau trở thành nằm bên trái của cơ thể và hơi lệch xuống dưới.



Dạ dày xoay: dây thần kinh lang thang trái và phải thành trước và sau. Mặt trước và mặt sau dạ dày thành bờ cong nhỏ và bờ cong lớn

- Vì dạ dày xoay theo trục đầu – đuôi nên mầm gan do nằm ở thành trước của tá tràng sẽ xoay sang phải và hai dây thần kinh lang thang lúc đầu nằm ở bên trái và phải của dạ dày trở thành nằm ở mặt trước và sau. Ngoài ra, tá tràng cũng do quá trình này mà lệch phải và dính thứ phát vào thành bụng sau. Mạc treo vị sau vì bám vào thành sau của dạ dày cũng xoay sang trái tạo nên *túi mạc nối*<sup>76</sup> hay

<sup>74</sup> Lesser curvature (ventral border)

<sup>75</sup> Greater curvature (dorsal border)

<sup>76</sup> Omental bursa (lesser sac of peritoneum)



*túi nhỏ phúc mạc*, phần còn lại của ổ bụng sẽ tạo nên túi lớn phúc mạc. Sau đó, mạc treo vị sau tiếp tục phát triển xuống dưới tạo nên *mạc nối lớn*<sup>77</sup>. Lúc này, mạc nối lớn gồm bốn màng mỏng (hai màng trước và hai màng sau), về sau, bốn màng này sẽ áp chặt vào nhau tạo thành mạc nối lớn có 4 lớp.

- Vì dạ dày xoay theo trục trước - sau nên tá tràng lệch phải và có hình dạng chữ C.

### 2. Sự hình thành gan:

- Nội bì thành trước của tá tràng dày lên ở các vị trí liên tiếp nhau lần lượt cho ra *mầm gan*<sup>78</sup>, túi mật, ống mật chủ và nụ tụy bụng.
- Mầm gan sau đó lần lượt phát triển thành túi mầm gan, rồi dây mầm gan để cho ra các bè tế bào gan, các tiểu quản mật và các ống gan.
- Phần mô liên kết trong gan có nguồn gốc từ trung bì như các mô liên kết khác trong cơ thể.

### 3. Sự hình thành tụy:

- Tụy được hình thành từ *nụ tụy bụng*<sup>79</sup> và *nụ tụy lưng*<sup>80</sup>. Nụ tụy bụng ở ngay dưới túi mật còn nụ tụy lưng nằm đối xứng mầm gan qua tá tràng (mặt sau của tá tràng).
- Tuần thứ 5, do tá tràng xoay phải và nụ tụy lưng được cố định vào thành bụng sau bằng mạc treo tràng sau, ống mật chủ và nụ tụy bụng di chuyển ra sau tá tràng để đến mạc treo tràng sau. Sau đó, nụ tụy bụng và nụ tụy lưng hoà nhập với nhau trở thành tụy chính thức. Nụ tụy bụng phát triển thành *mỏm móc câu*<sup>81</sup> và một phần đầu tụy, nụ tụy lưng cho ra đầu, đuôi và thân tụy.

---

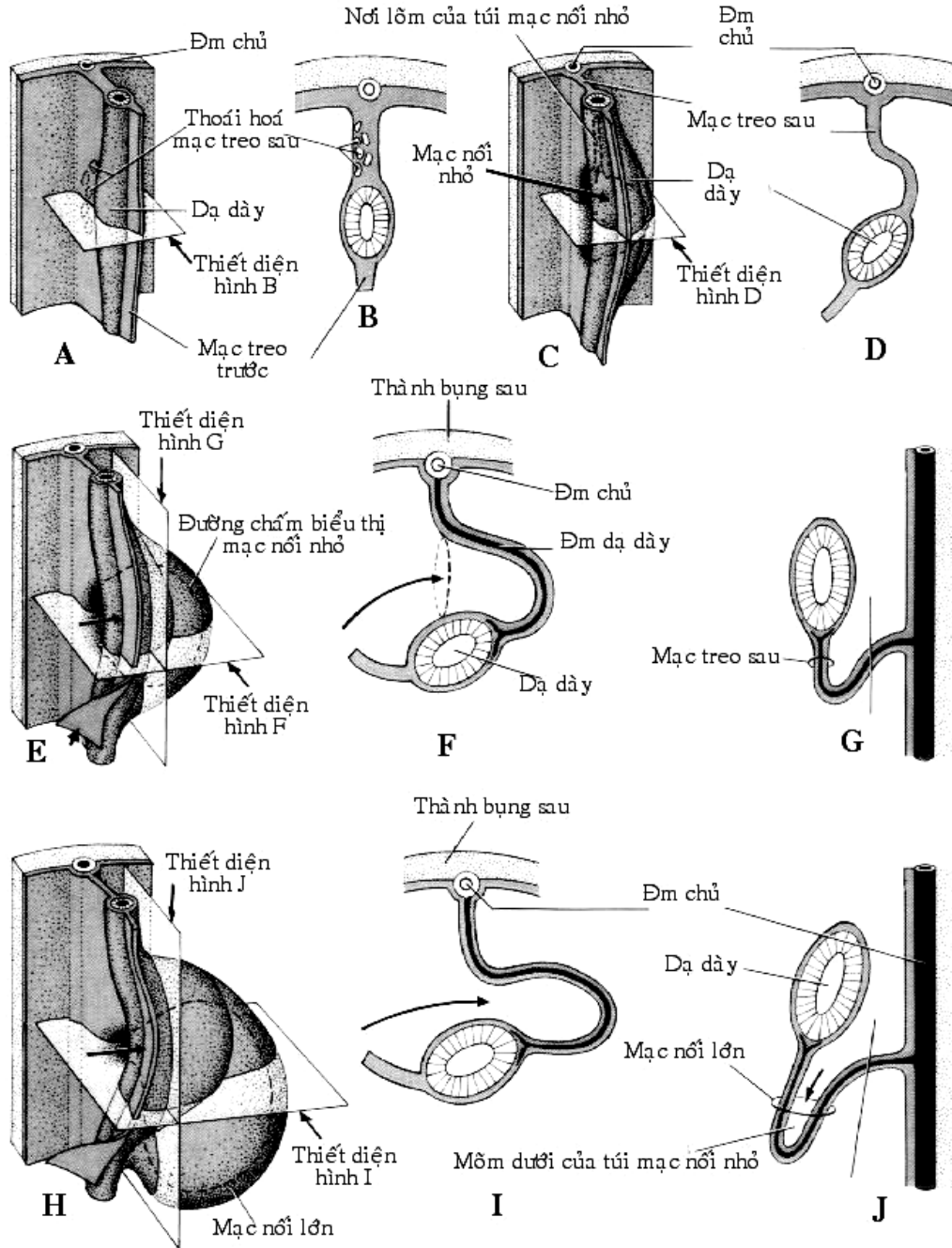
<sup>77</sup> Greater omentum

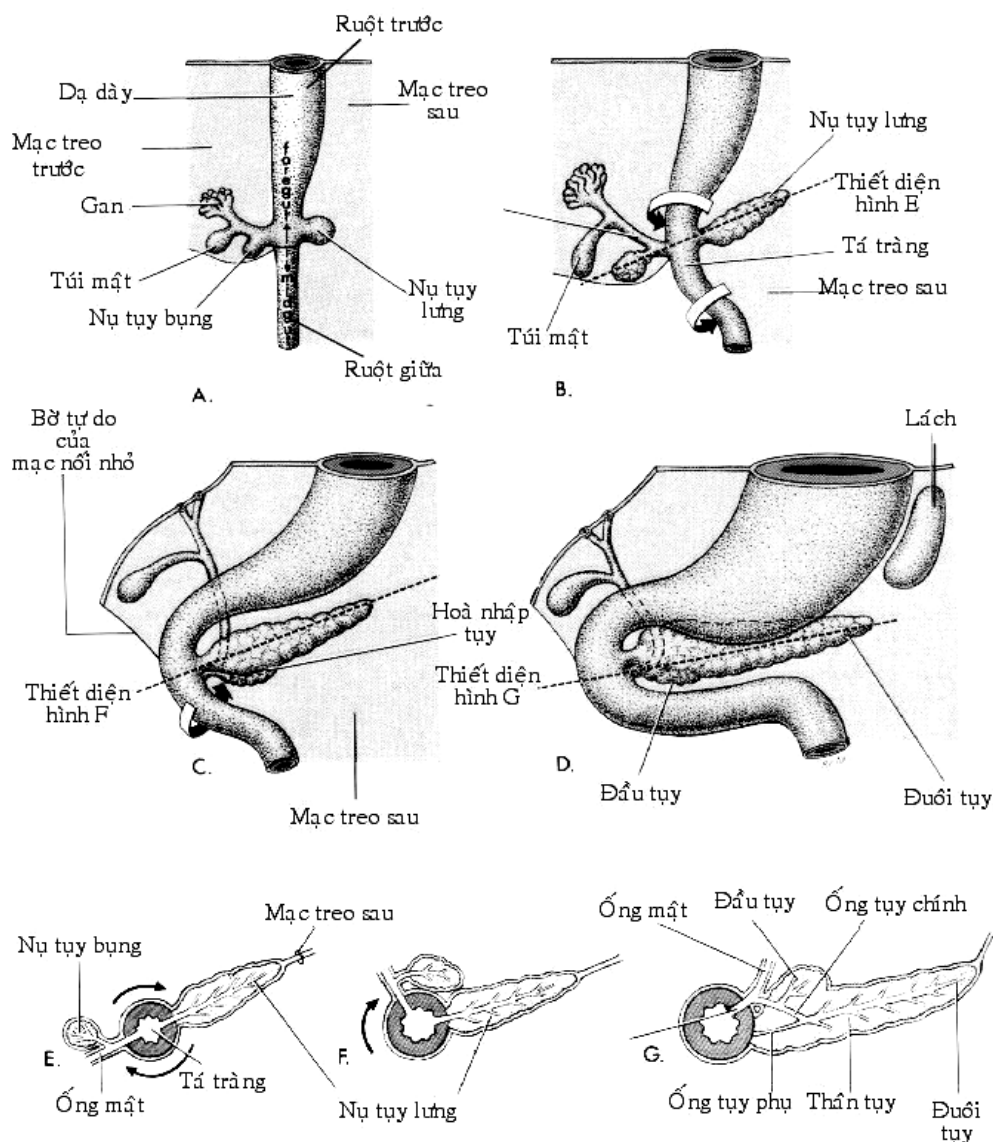
<sup>78</sup> Hepatic bud hay hepatic diverticulum

<sup>79</sup> Ventral bud of pancreas

<sup>80</sup> Dorsal bud

<sup>81</sup> Uncinate process





### III. PHÁT TRIỂN CỦA RUỘT GIỮA

- Ruột giữa phát triển theo chiều dài, tạo ra *quai ruột giữa*<sup>82</sup> có hình chữ U, cấu tạo gồm hai ngành: *ngành trên*<sup>83</sup> (ngành đầu) và *ngành dưới*<sup>84</sup> (ngành đuôi), cùng thông nối với ống noãn hoàng ở đỉnh, như vậy, khoang trong phôi và khoang ngoài phôi sẽ thông nối với nhau. Lúc này, động mạch mạc treo tràng trên nằm giữa hai ngành và tạo thành trục xoay trước – sau.
- Do gan và thận phát triển mạnh làm ổ bụng trở thành nhỏ tương đối nên đẩy quai ruột giữa vào trong rốn. Bên trong rốn, ngành trên phát triển mạnh và tạo nên các quai ruột xếp nếp, còn ngành dưới phát triển hầu như không đáng

<sup>82</sup> Midgut loop

<sup>83</sup> Cranial limb

<sup>84</sup> Caudal limb

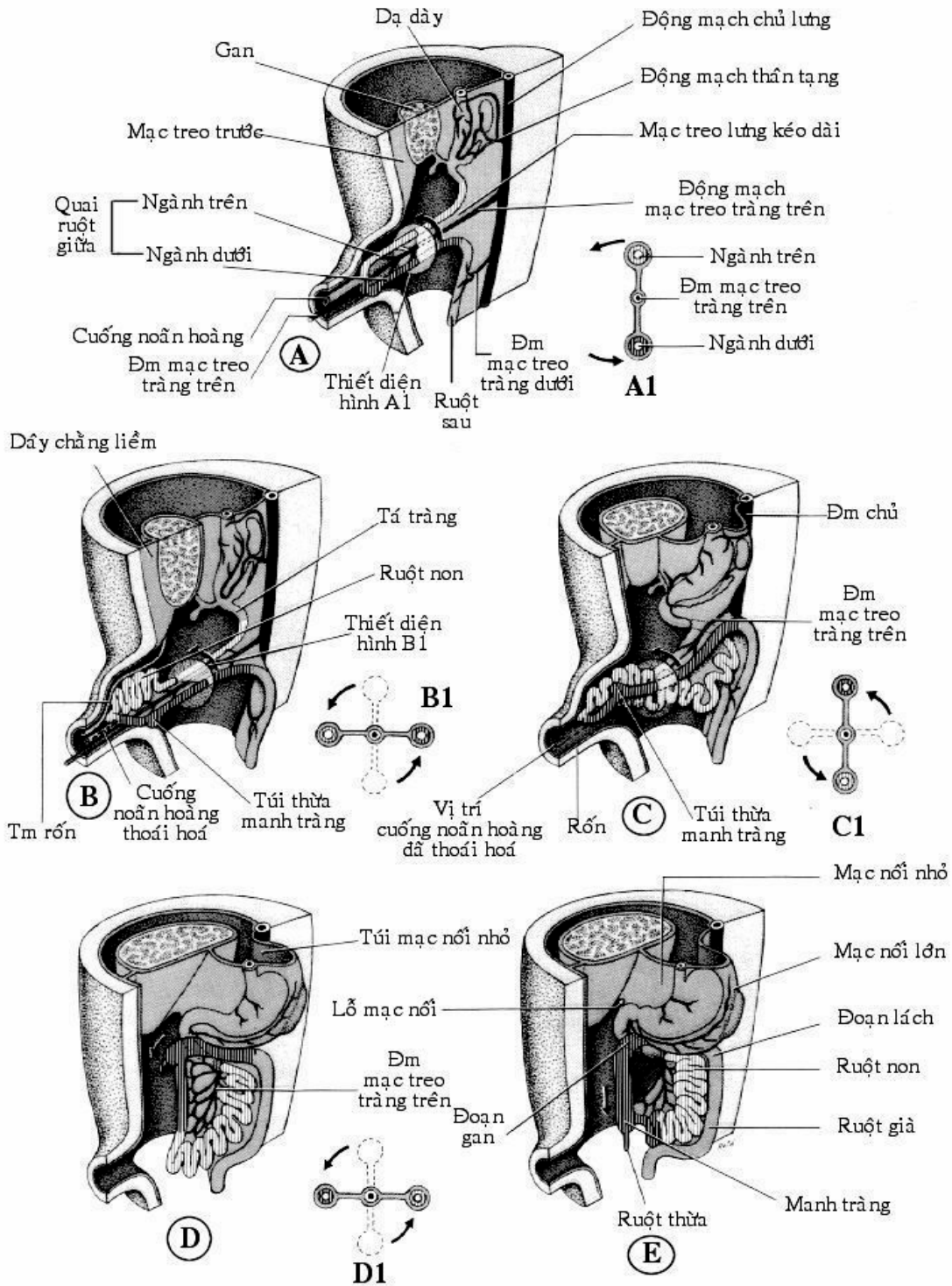
kê trừ phần *túi thừa manh tràng*<sup>85</sup> (ruột thừa). Sau đó, quai ruột giữa quay một góc  $90^0$  theo trục trước - sau (trục động mạch mạc treo tràng trên) sao cho ngành trên trở thành bên phải và ngành dưới nằm bên trái cơ thể. Trong suốt quá trình quay, ngành trên vẫn tiếp tục phát triển để tạo ra các quai ruột non (hỗng và hồi tràng).

- Ở tuần 10, ổ bụng trở nên tương đối rộng, các quai ruột non thuộc ngành trên sẽ tụt trở về ổ bụng trước rồi đến manh tràng, đại tràng lên và 2/3 phải đại tràng ngang thuộc ngành dưới cũng tụt trở về ổ bụng. Lúc này, quai ruột giữa lại xoay thêm  $180^0$  theo chiều xoay ban đầu, nghĩa là quai ruột giữa đã xoay tổng cộng  $270^0$ . Hệ quả là làm cho các quai ruột nằm đúng ở các vị trí giải phẫu học (ví dụ: manh tràng và ruột thừa nằm ở hố chậu phải ...).

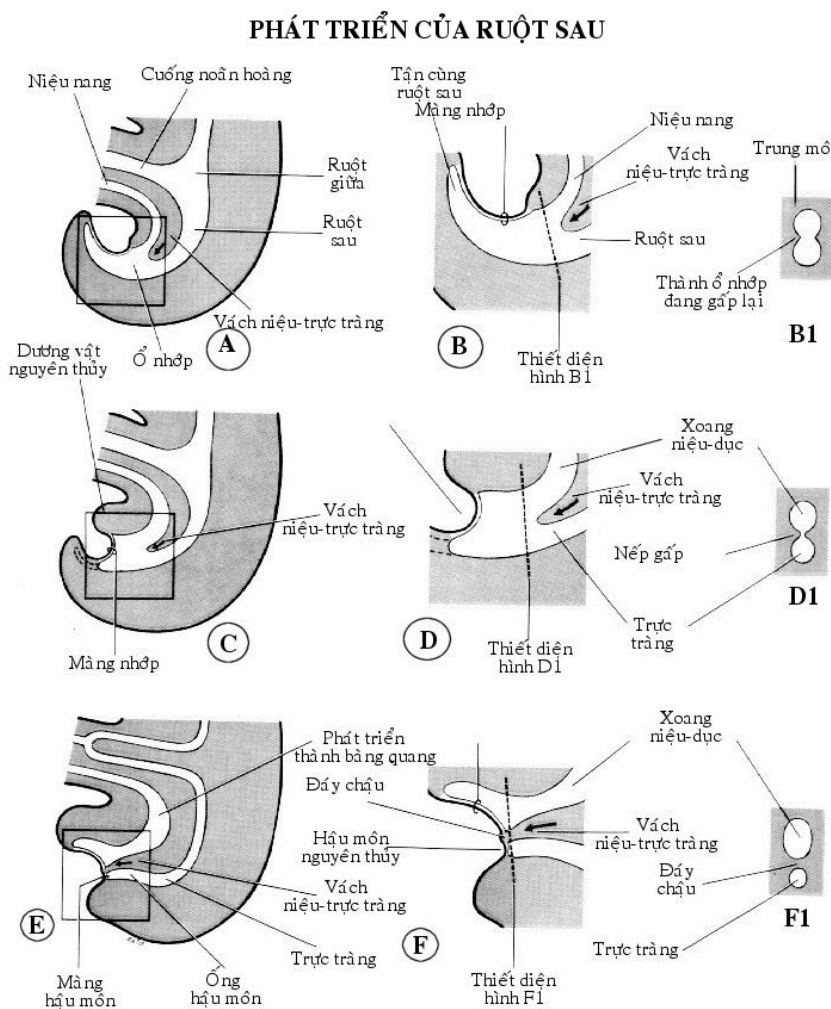
---

<sup>85</sup> Cecal diverticulum

### QUÁ TRÌNH XOAY VÀ PHÁT TRIỂN CỦA RUỘT GIỮA



## IV. PHÁT TRIỂN CỦA RUỘT SAU

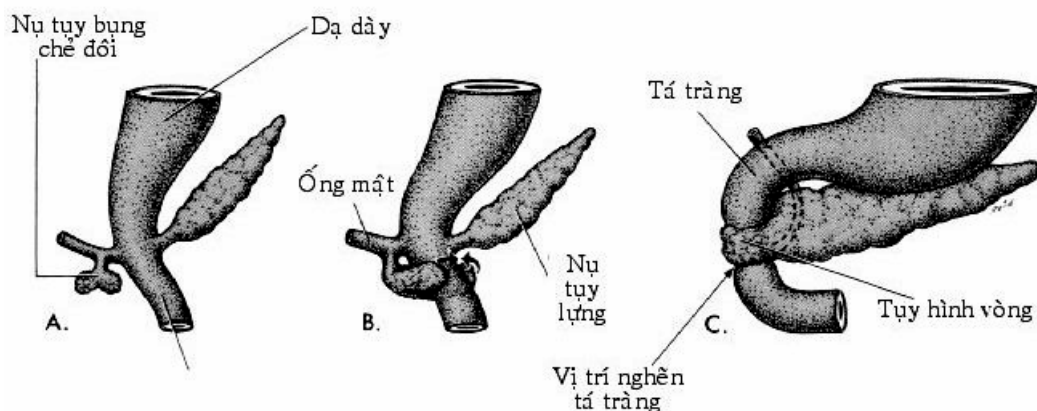


- Phát triển của ruột sau quan trọng nhất là việc tạo ra vách niệu trực tràng và sự phân chia ổ nhóp để hình thành xoang niệu – dục phía trước và ống hậu môn – trực tràng ở phía sau. Còn 1/3 trái đại tràng ngang, đại tràng xuống và đại tràng sigma của ruột sau lần lượt ở các vị trí giải phẫu học và trở thành các cơ quan trong hay ngoài phúc mạc là nhờ quá trình quay của quai ruột giữa.
- Vách niệu trực tràng được hình thành từ nếp Tourneux và nếp Rathke. Nếp Rathke được hình thành ở hai bên thành ổ nhóp đi vào giữa, dính vào nhau và dính với nếp Tourneux đi từ trên xuống.
- 1/3 ngoài của ống hậu môn không xuất phát từ ruột sau mà có nguồn gốc từ ngoại bì da đi từ ngoài vào (tương tự sự hình thành đoạn ngoài của niệu đạo dương vật), sau đó sẽ thông nối với bóng trực tràng.

## V. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

### 1. Phát triển bất thường của ruột trước:

- Dạ dày: dị tật bẩm sinh của dạ dày thường ít, trừ dị tật *phì đại môn vị gây chít hẹp lòng môn vị bẩm sinh*<sup>86</sup>. Dị tật này chiếm khoảng 1/150 trẻ nam và 1/750 trẻ nữ, nguyên nhân không rõ nhưng có phần tham gia của yếu tố di truyền. Dị tật gây ứ đọng thức ăn trong lòng của môn vị gây chứng ói sau ăn ở trẻ sơ sinh.
- Gan: dị tật của gan cũng tương đối hiếm ngoại trừ dị tật *tắc đường mật ngoài gan bẩm sinh*<sup>87</sup> chiếm tỷ lệ khoảng 1/20.000 trẻ sơ sinh. Trẻ sẽ bị vàng da sớm sau sinh.
- Tụy: thường thấy hai dị tật là tật *tụy hình vòng*<sup>88</sup> và *mô tụy lạc chỗ*<sup>89</sup>. Tật tụy hình vòng là do khi mầm tụy bụng di chuyển ra sau để đến mạc treo tràng sau đi theo hai chiều khác nhau tạo nên một vòng cung ôm lấy tá tràng. Khi mô tụy phát triển sẽ chèn ép vào tá tràng gây hẹp tá tràng thứ phát. Tuy nhiên dị tật này rất hiếm gặp. Mô tụy lạc chỗ thường thấy ở thành dạ dày, thành tá tràng hay ở túi thừa Meckel.



### TẬT TỤY HÌNH VÒNG

### 2. Phát triển bất thường của ruột giữa:

- Dị tật của ruột non rất thường gặp, đó là do quá trình quay hoặc do sự phát triển - cố định vào thành bụng của các đoạn ruột không hoàn toàn.
- *Thoát vị tạng ở thành bụng*<sup>90</sup>: do quá trình khép mình của phôi không hoàn toàn, khi đó, không chỉ các quai ruột nằm ngoài ổ bụng mà còn có thể thấy các tạng khác như gan, tụy ...
- *Thoát vị rốn bẩm sinh*<sup>91</sup>: gồm hai loại (1) hoặc do các quai ruột không tụt vào trong ổ bụng; (2) hoặc do các quai ruột đã vào trong ổ bụng nhưng sau

<sup>86</sup> Congenital hypertrophic pyloric stenosis

<sup>87</sup> Extrahepatic biliary atresia

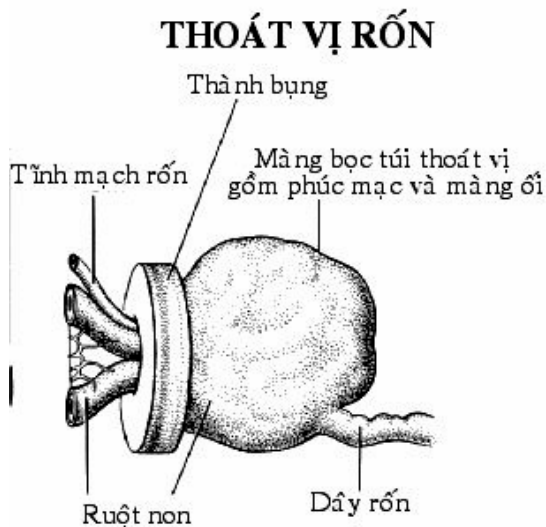
<sup>88</sup> Annular pancreas

<sup>89</sup> Heterotopic pancreatic tissue

<sup>90</sup> Eventration of the abdominal viscera

<sup>91</sup> Omphalocele và Umbilical hernia

đó lại thoát ra ngoài do thành bụng yếu, trong trường hợp này khối thoát vị có chứa cả mạc nối lớn, mô dưới da ...

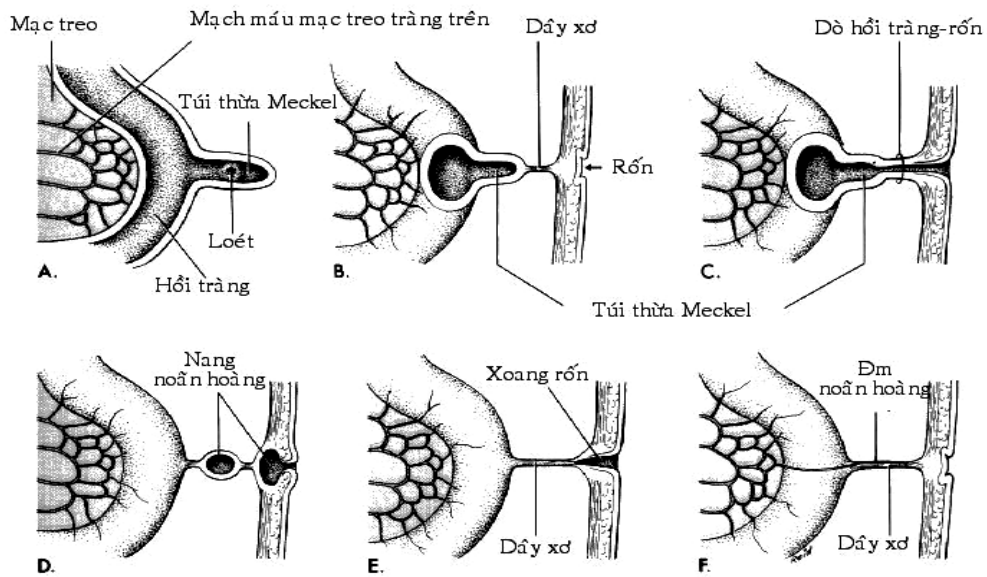


- *Túi thừa Meckel*<sup>92</sup>: đây là dị tật thường thấy nhất của đường tiêu hoá, chiếm tỷ lệ khoảng từ 2-4% tổng số trẻ sơ sinh. Túi thừa Meckel là di tích của ngành trên quai ruột giữa, phần đoạn nối với túi noãn hoàng, có kích thước khoảng 3-6 cm. Do đó, trong lòng của nó có thể chứa mô dạ dày hoặc mô tụy, các mô này có thể chế tiết acid hoặc men tụy gây ra viêm túi thừa. Dị tật túi thừa Meckel có ý nghĩa về mặt lâm sàng rất lớn vì khi bị viêm sẽ gây ra triệu chứng rất giống viêm ruột thừa.
- *Quai ruột xoay bất thường*<sup>93</sup>: quai ruột có thể chỉ quay 90<sup>0</sup>, 180<sup>0</sup>. Trong trường hợp chỉ quay 90<sup>0</sup>, các quai ruột non sẽ bị xoắn lại cùng với mạch máu nên có thể gây thiếu máu nghiêm trọng và hoại tử đoạn ruột này.

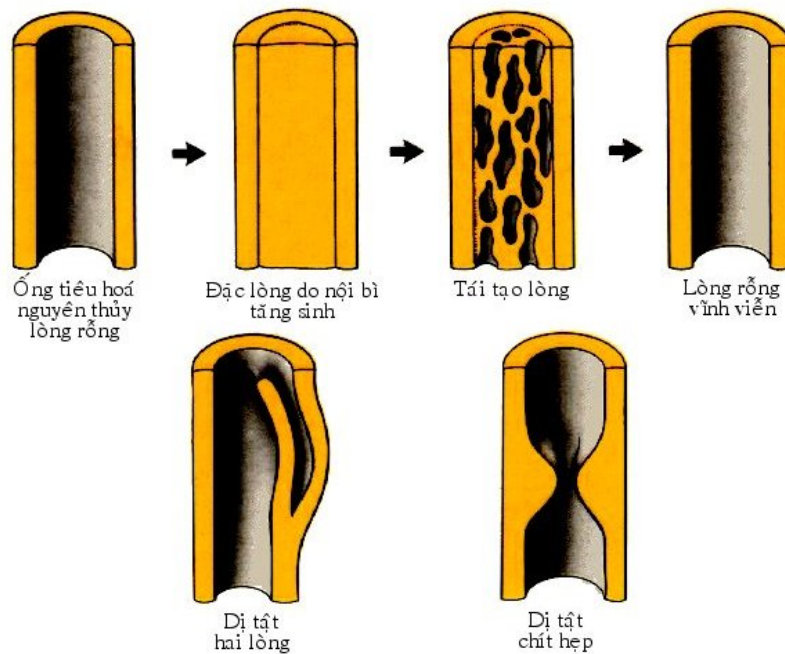
<sup>92</sup> Meckel's diverticulum

<sup>93</sup> Nonrotation or mixed rotation of the midgut





**TÚI THỪA MECKEL VÀ DI TÍCH CỦA CƯỜNG NOÃN HOÀNG**

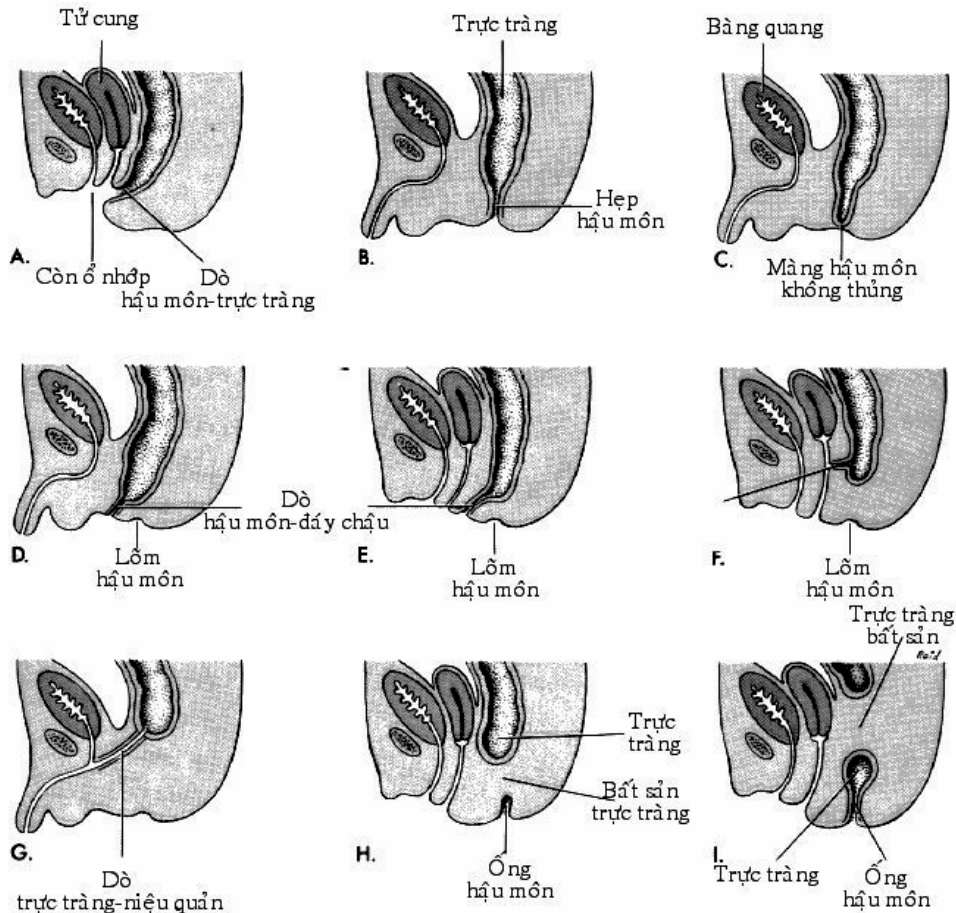


- *Hẹp ống tiêu hoá*<sup>94</sup>: bình thường, lúc ban đầu ống tiêu hoá nguyên thủy là một ống đặc, sau đó mới tạo lòng để cho ra ống tiêu hoá chính thức. Nếu ống tiêu hoá kém phát triển sẽ gây ra các dị tật tịt (một đoạn kém phát triển), nhẹ hơn là hẹp lòng (phát triển không hoàn toàn) hoặc có hai lòng do thành ống phát triển bất thường.

<sup>94</sup> Stenosis and Atresia of the intestine

### 3. Phát triển bất thường của ruột sau:

- *Không thủng hậu môn*<sup>95</sup>: chiếm tỷ lệ khoảng 1/5000 trẻ sơ sinh.
- *Tịt trực tràng*<sup>96</sup>: do vách niệu trực tràng chia ổ nhóp không đều, phần xoang niệu dục chiếm phần lớn dẫn đến hẹp ống hậu môn và tịt trực tràng thứ phát.
- *Rò trực tràng*<sup>97</sup>: do đoạn trực tràng mở vào không đúng vị trí mà có thể mở vào xoang niệu dục hay các nơi khác./.

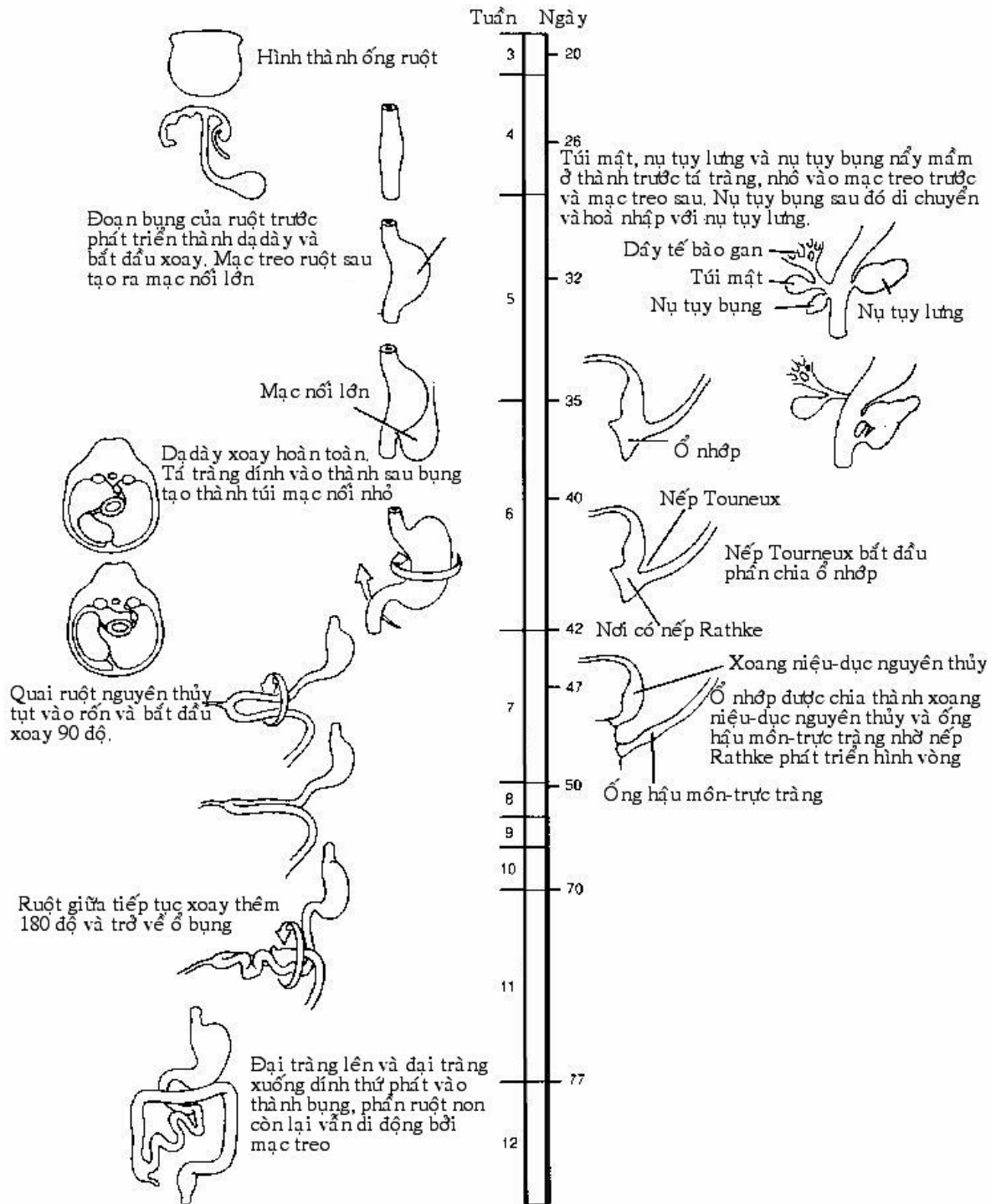


### PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG CỦA RUỘT SAU

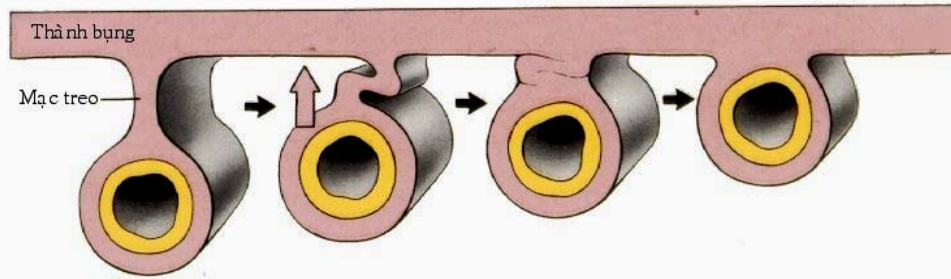
<sup>95</sup> Imperforate anus

<sup>96</sup> Anal stenosis

<sup>97</sup> Fistula of rectum



**TÓM TẮT MỐC THỜI GIAN PHÁT TRIỂN CỦA ỐNG RUỘT**



QUÁ TRÌNH DÍNH VÀO THÀNH BỤNG SAU CỦA CÁC TẠNG

### CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ

1. Sự hình thành dạ dày có các đặc điểm sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Xoay theo trục đầu-đuôi và trái-phải
  - B. Hình thành từ ruột trước
  - C. Sau xoay, hai dây thần kinh lang thang sẽ nằm ở mặt trước và sau
  - D. Có hai bờ cong: nhỏ và lớn
  - E. Sau xoay, bờ cong lớn nằm bên trái cơ thể
2. Sự hình thành ống tiêu hoá có các đặc điểm sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Phân đoạn nhờ vào mạch máu
  - B. Được hình thành nhờ sự khép mình của phôi
  - C. Ruột trước có đầu trên là màng họng
  - D. Tận cùng của ruột sau là màng nhóp
  - E. Ruột giữa hở thông với động mạch rốn
3. Sự hình thành ống tiêu hoá có các đặc điểm sau, **TRỪ MỘT**:
  - A. Xoang niệu dục phát triển từ ruột sau
  - B. Ruột giữa tạo ra đoạn sau tá tràng cho đến hết đại tràng ngang
  - C. Toàn bộ ống ruột nguyên thủy gắn vào thành bụng bằng mạc treo sau chung
  - D. Ruột trước tạo ra đoạn hầu đến đoạn trên của tá tràng
  - E. Gồm ba đoạn: ruột trước, ruột giữa và ruột sau
4. Sự hình thành dạ dày có đặc điểm:
  - A. Xoay bất thường sẽ gây tật tụy hình vòng
  - B. Túi mạc nổi nằm bên trái của dạ dày sau khi xoay
  - C. Khuyết tật thường gặp nhất là dạ dày không xoay
  - D. Sau khi xoay, tá tràng sẽ lệch phải và dính vào dạ dày
  - E. Xoay hai lần: lần đầu  $90^0$  và lần sau  $180^0$
5. Phát triển của ruột sau có đặc điểm:

- A. Nếp Tourneux hình thành từ hai bên thành ổ nhóp
- B. Rò trực tràng là do trực tràng mở vào xoang niệu dục
- C. Nếp Rathke và nếp Tourneux tạo thành xoang niệu dục
- D. Tịt trực tràng là do ống ruột tạo lòng không hoàn toàn
- E. 1/3 ngoài ống hậu môn có nguồn gốc từ nội bì

## SỰ HÌNH THÀNH HỆ TIẾT NIỆU

### MỤC TIÊU

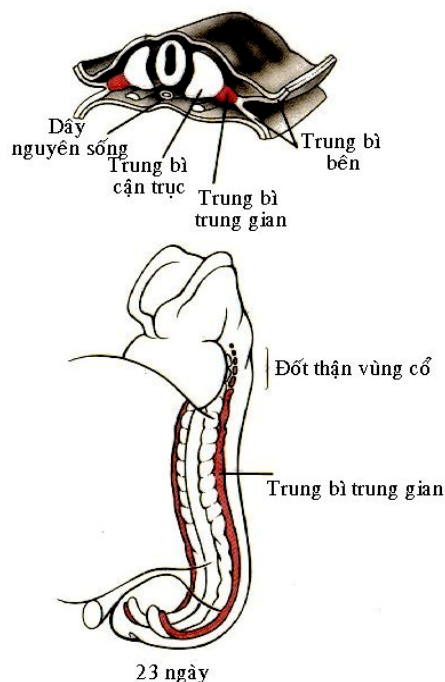
1. So sánh mối liên quan về mặt giải phẫu và chức năng giữa hệ tiết niệu và sinh dục
2. Mô tả giai đoạn phát triển tiền thận
3. Mô tả sự phát triển của các cặp vi ống thận
4. Nêu các giai đoạn phát triển của hậu thận
5. Mô tả sự hình thành bàng quang và niệu đạo
6. Nêu các phát triển bất thường của hệ tiết niệu

– Hệ tiết niệu có chức năng điều hoà nội môi đồng thời là một tuyến nội tiết, hệ bao gồm: (1) Thận: lọc nước tiểu; (2) Niệu quản: dẫn nước tiểu; (3) Bàng quang: lưu giữ nước tiểu và (4) Niệu đạo: thải nước tiểu ra ngoài.

– Hệ sinh dục có chức năng tạo giao tử và chế tiết hormone sinh dục, bao gồm: (1) Cơ quan sinh dục ngoài và (2) Cơ quan sinh dục trong.

– Như vậy, về mặt chức năng, hai hệ tiết niệu và sinh dục có nhiệm vụ chuyên biệt khác nhau, nhưng về mặt phôi thai và giải phẫu học, chúng lại liên hệ mật thiết với nhau. Cả hai đều phát triển từ *trung bì trung gian*<sup>98</sup> dọc theo thành sau ổ bụng và lúc đầu ống bài tiết của cả hai đều đi vào một ổ chung: *ổ nhóp*<sup>99</sup>. Càng về sau, mối liên quan này càng thấy rõ, nhất là ở nam giới: ống bài xuất ban đầu chỉ để dẫn nước tiểu nhưng sau đó, nước tiểu và tinh dịch đều đi qua đường này. Vì vậy, khi mô tả và nghiên cứu, sự phân biệt giữa hai hệ chỉ có tính cách tương đối.

– Khi phôi khép mình, trung bì trung gian di chuyển khỏi các *đốt nguyên thủy*<sup>100</sup> lên phía trên, đến hai bên động mạch chủ tạo thành *gờ niệu dục*<sup>101</sup>. Gờ này sẽ tạo nên hệ sinh dục và hệ tiết niệu. Phần tạo hệ tiết niệu gọi là *dải*



<sup>98</sup> intermediate mesoderm: còn gọi là trung bì giữa

<sup>99</sup> cloaca

<sup>100</sup> somites

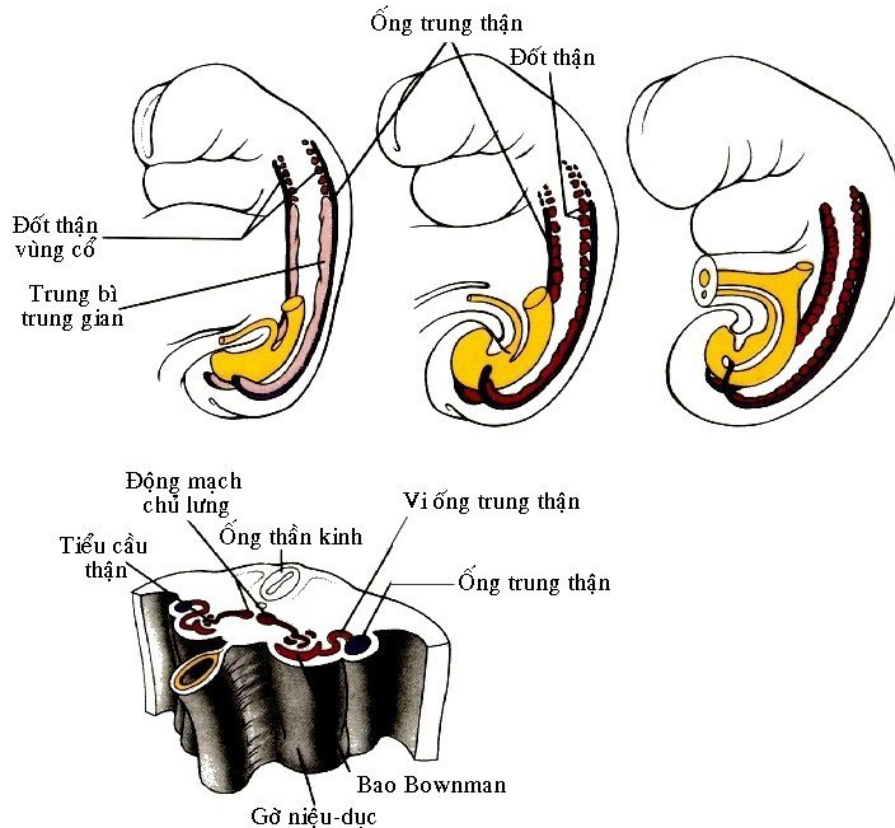
<sup>101</sup> urogenital ridge

*sinh thận*<sup>102</sup>, còn phân tạo hệ sinh dục là *gờ tuyến sinh dục*<sup>103</sup> hay *gờ sinh dục*<sup>104</sup>.

## I. SỰ HÌNH THÀNH THẬN

Theo thời gian và không gian, dải sinh thận sẽ lần lượt tạo ra *tiền thận*, *trung thận* và *hậu thận*.

### 1. Tiền thận<sup>105</sup>:



- Đầu tuần thứ 4, các đốt phôi cổ tạo nên các đốt phôi thận vùng cổ hay *tiền thận*. Tiền thận chỉ phát triển đến mức độ đốt phôi rồi tiêu đi.
- Như vậy, tiền thận là cấu trúc nguyên sơ không có chức năng, nó được xem như là một sự lặp lại của quá trình tiến hoá. Ở một số động vật cấp thấp, tiền thận có chức năng bài tiết (ví dụ: cá miệng tròn).

<sup>102</sup> nephrogenic cord (*dây*) - nephrogenic ridge (*gờ*)

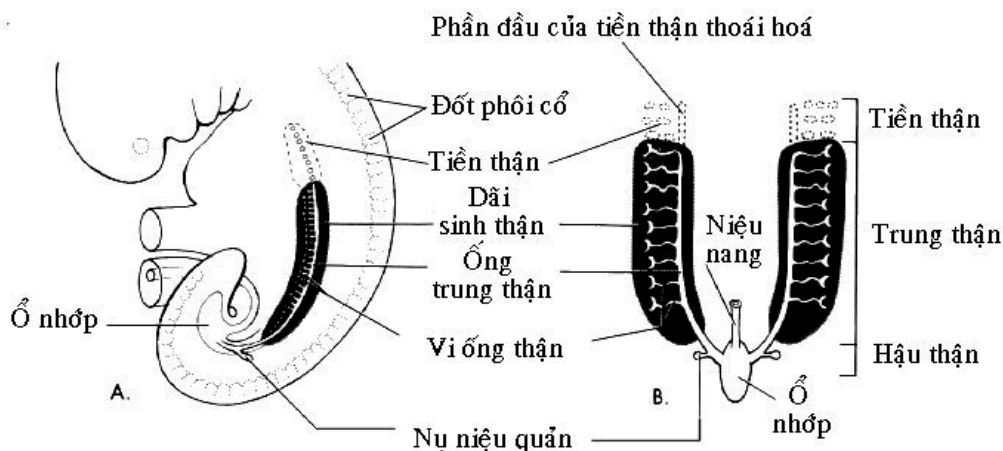
<sup>103</sup> gonadal ridge

<sup>104</sup> genital ridge

<sup>105</sup> pronephros

## 2. Trung thận<sup>106</sup>:

- Vào cuối tuần 4, khối trung bì trung gian từ vùng ngực, thắt lưng và xương cụt của phôi biệt hoá thành **trung thận** và chứa khoảng 40 cặp *vi ống thận*<sup>107</sup>. Các vi ống xuất hiện từ trên xuống dưới: khi bên dưới hình thành thì bên trên tiêu đi. Cuối tuần 5, có khoảng 20 cặp vi ống.
- Các vi ống thận biệt hoá thành các đơn vị sinh niệu, về phía đầu có một cuộn mạch ần lờm vào tạo thành bao Bowman. Đơn vị sinh niệu và bao Bowman gọi chung là *tiểu cầu thận*.



- **Cặp ống trung thận** xuất hiện ban đầu ở vùng ngực, phía sau ngoài trung thận, sau đó tăng trưởng xuống dưới, dính vào ổ nhớt. Lúc này, ống bắt đầu tạo lòng từ dưới lên trên, biến ống từ đặc thành ống trung thận có lòng.
- Các vi ống thận sau đó dính vào các ống trung thận, vì vậy đơn vị sinh niệu có thể đổ vào ổ nhớt.
- Trung thận có tạo ra nước tiểu từ tuần 6 đến tuần 10, sau đó thì tiêu đi hoàn toàn ở nữ, ở nam thì ống trung thận và một số vi ống thận tạo nên các cấu trúc quan trọng của đường sinh dục.

## 3. Hậu thận<sup>108</sup> hay thận vĩnh viễn:

- **Hậu thận** bắt đầu nảy mầm cuối tuần 5, từ đoạn đuôi của dải sinh thận. Ở đoạn này, dải sinh thận không chia đốt và được gọi là *mầm sinh hậu thận*<sup>109</sup>.

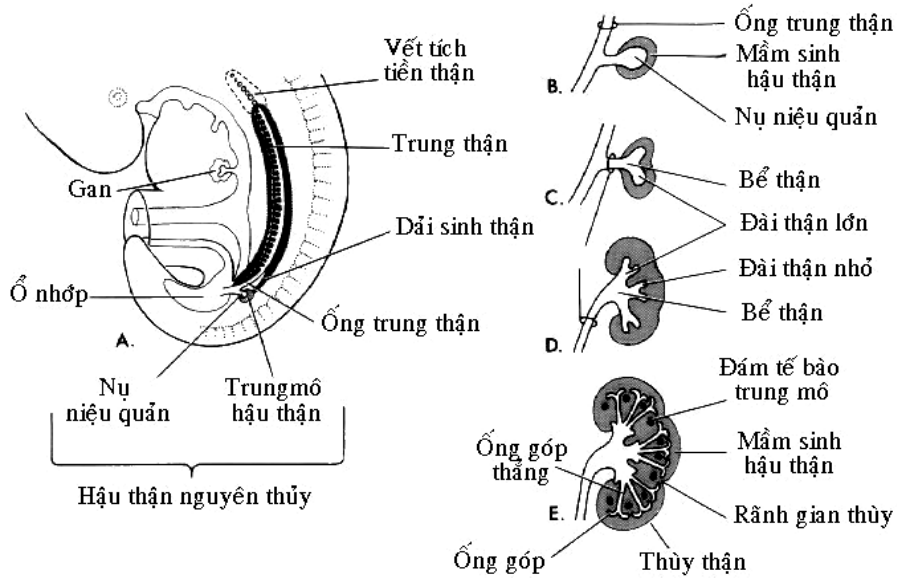
<sup>106</sup> mesonephros

<sup>107</sup> mesonephric tubules: còn gọi vi ống trung thận

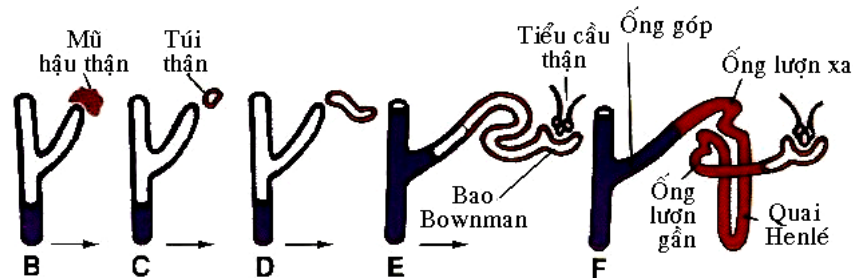
<sup>108</sup> metanephros

<sup>109</sup> metanephric blastema





- Đầu dưới các ống trung thận cho ra *nụ niệu quản*<sup>110</sup>. Sau đó, nụ niệu quản chia đôi thành hai nhánh kích thích mầm sinh hậu thận phân thành hai thùy: trên và dưới. Nụ niệu quản tiếp tục phân chia, lần phân nhánh đầu tạo nên *bể thận*, 4 lần kế kết hợp thành *đài thận lớn*, các ống của 4 lần tiếp tạo ra *đài thận nhỏ*. Các ống của các thể hệ còn lại tạo nên các *ống góp* khác nhau, tổng cộng nụ niệu quản phân nhánh khoảng 12 - 13 thế hệ.

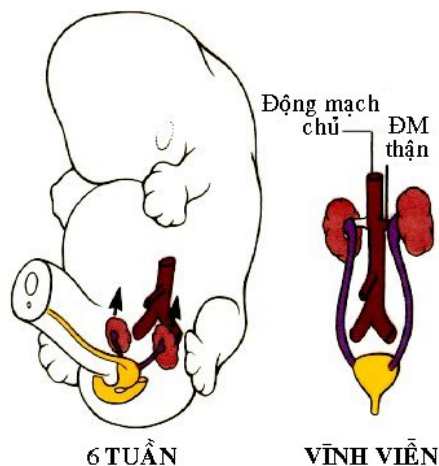


- Do ống góp chia nhánh nhiều lần, mầm sinh hậu thận bị đẩy ra chung quanh các ống này và sau cùng bị đứt đoạn. Các tế bào trung mô hợp thành từng đám nhỏ hình mũ gọi là *mũi hậu thận*, sau đó chúng biệt hoá thành *túi thận*. Các túi thận nhanh chóng trở thành *vi ống thận* có một đầu kín còn đầu kia thông với ống góp. Đầu kín có cuộn mao mạch ấn lõm vào trở thành bao Bowman. Đoạn thông với ống góp dài dần và lần lượt tạo ra *ống lượn gần*, *quai Henlé* và *ống lượn xa*.
- Như vậy, thận vĩnh viễn hình thành từ hai nguồn là nụ niệu quản và mầm sinh hậu thận. Đoạn thân nụ niệu quản thành *niệu quản*, đoạn đầu thành *bể thận*, chúng phân chia cùng với mầm sinh hậu thận tạo ra nhiều thùy. Do đó, thận phôi thai có nhiều thùy, số lượng giảm dần theo thai kỳ, nhưng có thể thấy rõ ở trẻ mới sinh. Các thùy giảm dần do các nephron tăng trưởng kích thước (không tăng số lượng), tuy nhiên, trong vòng vài tháng sau sanh, ở

<sup>110</sup> ureteric bud

vùng vỏ thận, một số mô trung mô chưa biệt hoá nên cũng có thêm một số nephron được hình thành.

#### 4. Di chuyển của thận:



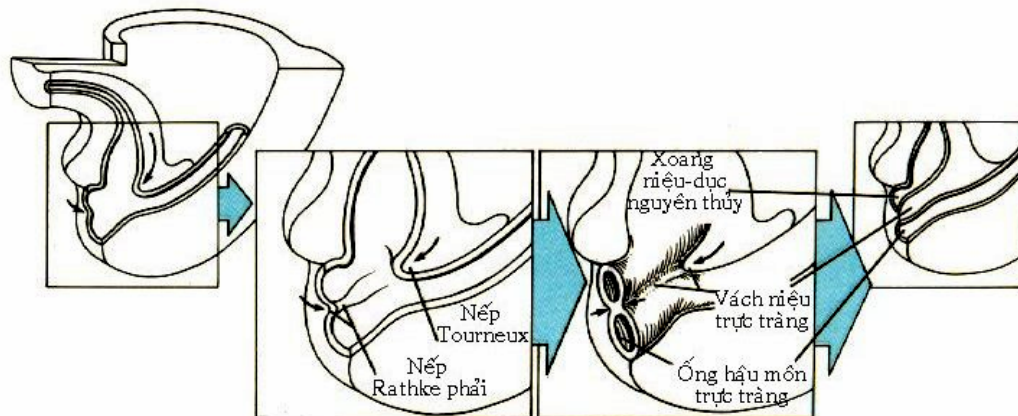
– Lúc đầu, thận nằm trong vùng chậu hông, phía trước xương cụt. Do ổ bụng lớn thêm, phôi mất độ cong, thận từ từ đi lên, đến tuần thứ 9 thì tới vị trí thận vĩnh viễn. Một số tác giả khác cho rằng thận đi lên là do nụ niệu quản lớn lên.

– Trong quá trình đi lên, lúc đầu rốn thận hướng về phía trước, sau đó do thận xoay  $90^0$  nên rốn thận dần dần hướng vào trong.

– Khi đi lên, thận được phân bố những nhánh động mạch ngày càng cao. Ban đầu là động mạch chậu chung, về sau là các nhánh khác của động mạch chủ. Đến tuần thứ 9, khi di chuyển sát đến tuyến thượng thận thì dừng lại và nhận một trong những nhánh cao nhất của động mạch chủ bụng (động mạch thận vĩnh viễn).

## II. SỰ HÌNH THÀNH BÀNG QUANG VÀ NIỆU ĐẠO

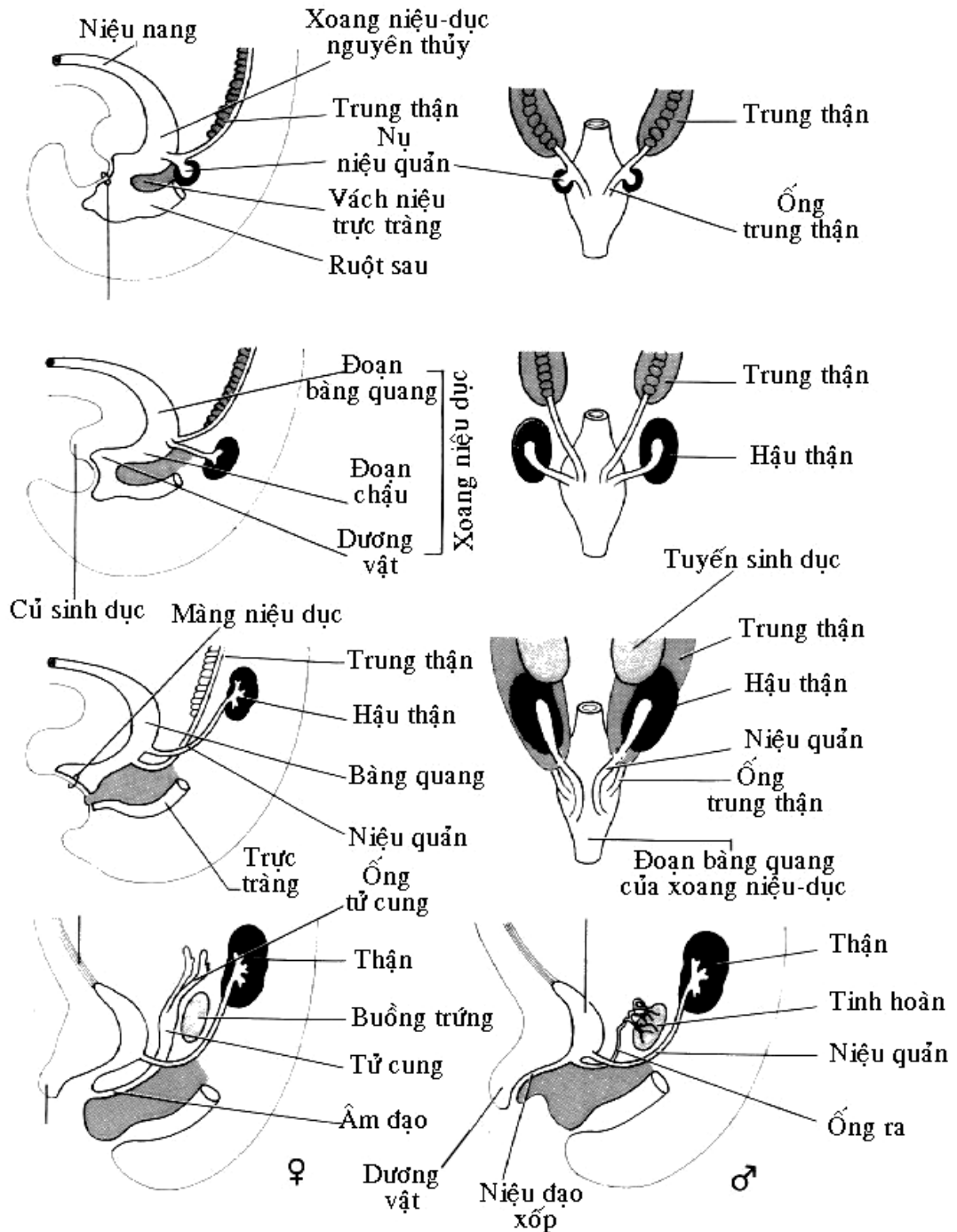
– *Vách niệu-trực tràng*<sup>111</sup> ngăn ổ nhớp thành *xoang niệu-dục nguyên thủy*<sup>112</sup> ở trước và ống hậu môn-trực tràng ở phía sau. Xoang niệu-dục gồm 3 đoạn từ trên xuống dưới: đoạn bàng quang ở phía trên cùng, đoạn chậu hông ở giữa (hẹp lại thành đáy bàng quang tạo nên niệu đạo màng và niệu đạo tiền liệt) và đoạn dương vật ở dưới cùng phình ra sát màng niệu-dục.



### VÁCH NIỆU-TRỰC TRÀNG VÀ SỰ PHÂN CHIA Ổ NHỚP

<sup>111</sup> urorectal septum

<sup>112</sup> primitive urogenital sinus

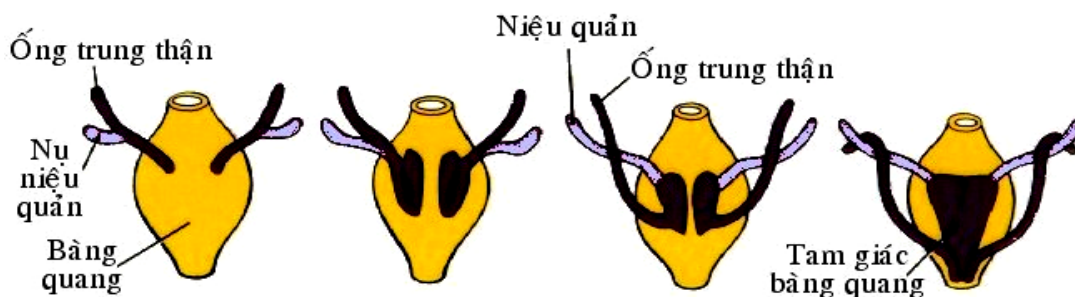


## PHÁT TRIỂN XOANG NIỆU-DỤC Ở NAM VÀ NỮ

### 1. Bàng quang:

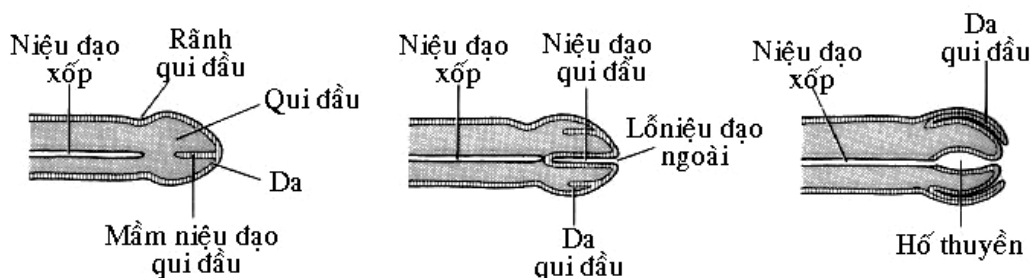
– Đoạn bàng quang của xoang niệu-dục thông với niệu nang ở phía bụng và ống trung thận dọc ở phía lưng. Do thận đi lên, các lỗ niệu quản dời lên theo, kết quả là các ống trung thận dọc và niệu quản mở riêng rẽ vào bàng quang. Các lỗ của ống trung thận ở nam tiến sát vào nhau, đổ vào đoạn niệu đạo tiền liệt và đoạn dưới trở thành *ống phóng tinh*. Ở nữ, ống trung thận bị thoái hoá đi. Các lỗ

niệu quản ngày càng xa nhau do bàng quang lớn dần, hai lỗ niệu quản cùng với các lỗ của ống trung thận giới hạn một vùng gọi là *tam giác bàng quang*<sup>113</sup>.



### Sự hình thành tam giác bàng quang từ ống trung thận và niệu quản

## 2. Niệu đạo:



- Toàn bộ biểu mô niệu đạo nữ và phần lớn ở nam có nguồn gốc nội bì xoang niệu-dục. Riêng đoạn niệu đạo quy đầu ở nam có nguồn gốc ngoại bì do *mầm niệu đạo quy đầu* tạo nên (từ ngoại bì tiến vào trong quy đầu đến đoạn niệu đạo xốp, nổi vào và tạo lòng).

## III. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

### 1. Những dị tật của thận:

- *U nang thận bẩm sinh hay tật thận đa nang*<sup>114</sup>: là tình trạng thận có nhiều nang nhỏ ở trong nhu mô, thường gây ra suy thận và dẫn tới tử vong nếu không được ghép thận. Bệnh có thể do di truyền gen lặn, gen trội hoặc đa yếu tố. Nguyên nhân có thể do bất thường ống góp, bất thường nụ niệu quản, hoặc bất thường vì ống thận gây nghẽn tắc, ứ đọng nước tiểu.

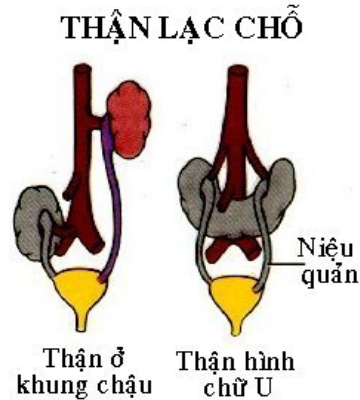
- *Thận không phát triển*<sup>115</sup>: hiếm gặp, chỉ thấy ở thai còn trong bụng mẹ vì không thể sống lâu sau khi ra đời. Nguyên nhân là do nụ niệu quản không tiến vào mầm sinh hậu thận hoặc do nụ niệu quản bị thoái hoá sớm.

<sup>113</sup> triangular area - trigone

<sup>114</sup> congenital polycystic kidney

<sup>115</sup> bilateral or unilateral agenesis

- *Thận lạc chỗ*: liên quan đến quá trình đi lên của thận. Nguyên nhân: vì mầm sinh hậu thận nằm gần chỗ chia nhánh của động mạch chủ nên các nhánh này có thể gây rối loạn sự đi lên của thận.



- *Thận hình móng ngựa*<sup>116</sup>: trong quá trình phát triển, đầu dưới hai mầm sinh hậu thận bị sát nhập vào nhau, tạo thành hình chữ U hoặc hình đĩa.

- *Thận thừa*<sup>117</sup>: do có hai nụ niệu quản.

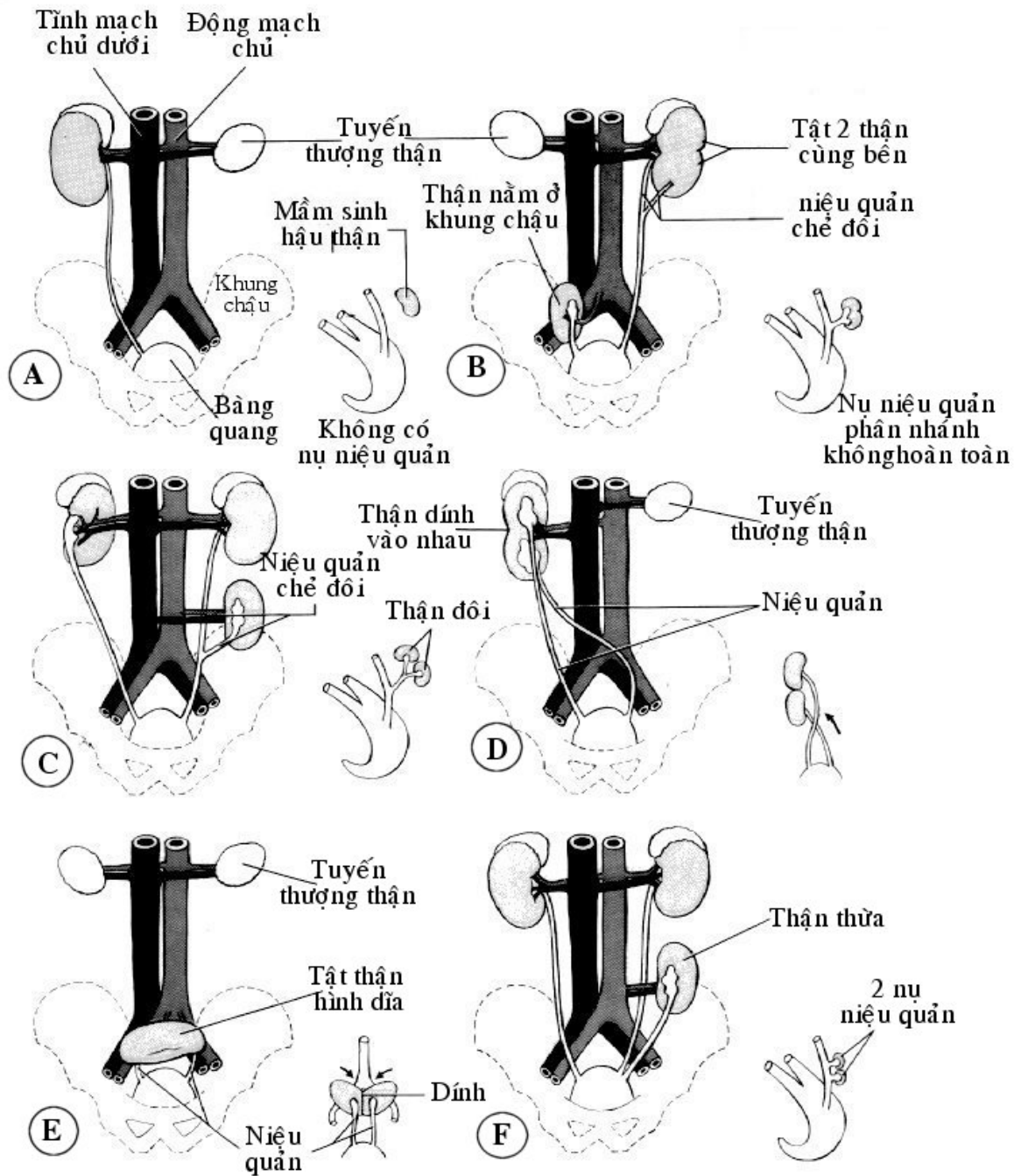
- *Thận xoay bất thường*: hiếm gặp, thường kèm theo thận lạc chỗ.

## 2. Dị tật bàng quang:

- *Lộ bàng quang*: hiếm gặp, chủ yếu chỉ gặp ở nam. Nguyên nhân: do quá trình khép mình của phôi không hoàn toàn, làm thành trước bụng không khép hết.

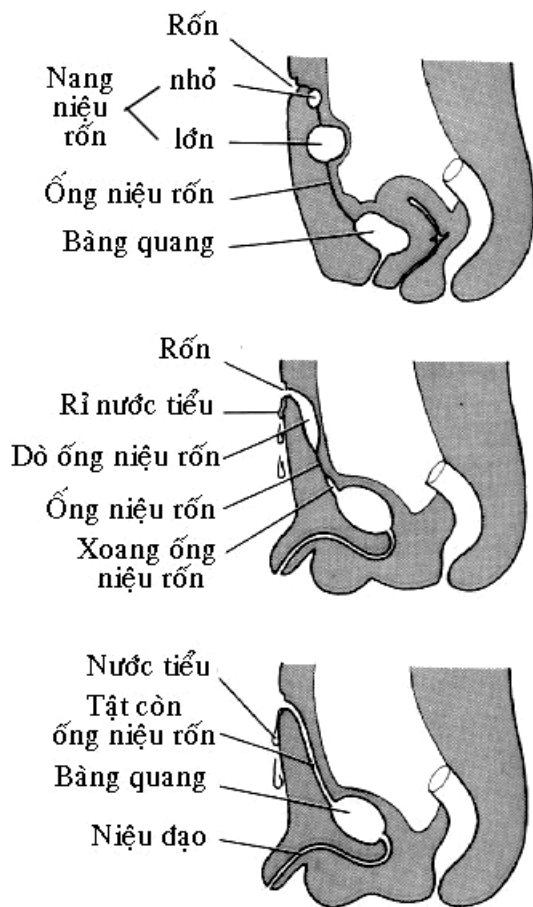
<sup>116</sup> horseshoe kidney

<sup>117</sup> supernumerary kidney



A: Không tạo thận một bên; B: thận phải nằm ở vùng chậu, thận trái dính nhau  
C: Thận phải xoay bất thường, hai thận trái không dính nhau, niệu quản chéo đối  
D: Thận lạc chỗ đối bên; E: Thận hình đĩa; F: Thận thừa (ba thận)

### 3. Tật của nang ống niệu rốn:



- Ống niệu rốn là ống nối giữa bàng quang và rốn, khi ra đời ống sẽ bị xơ hoá để trở thành dây chằng rốn giữa. Trong trường hợp còn tồn tại sẽ cho ra một số tật như *tật nang ống niệu rốn*, *tật dò ống niệu rốn*, *tật xoang ống niệu rốn* ...

### IV. PHÔI THAI SINH LÝ HỌC

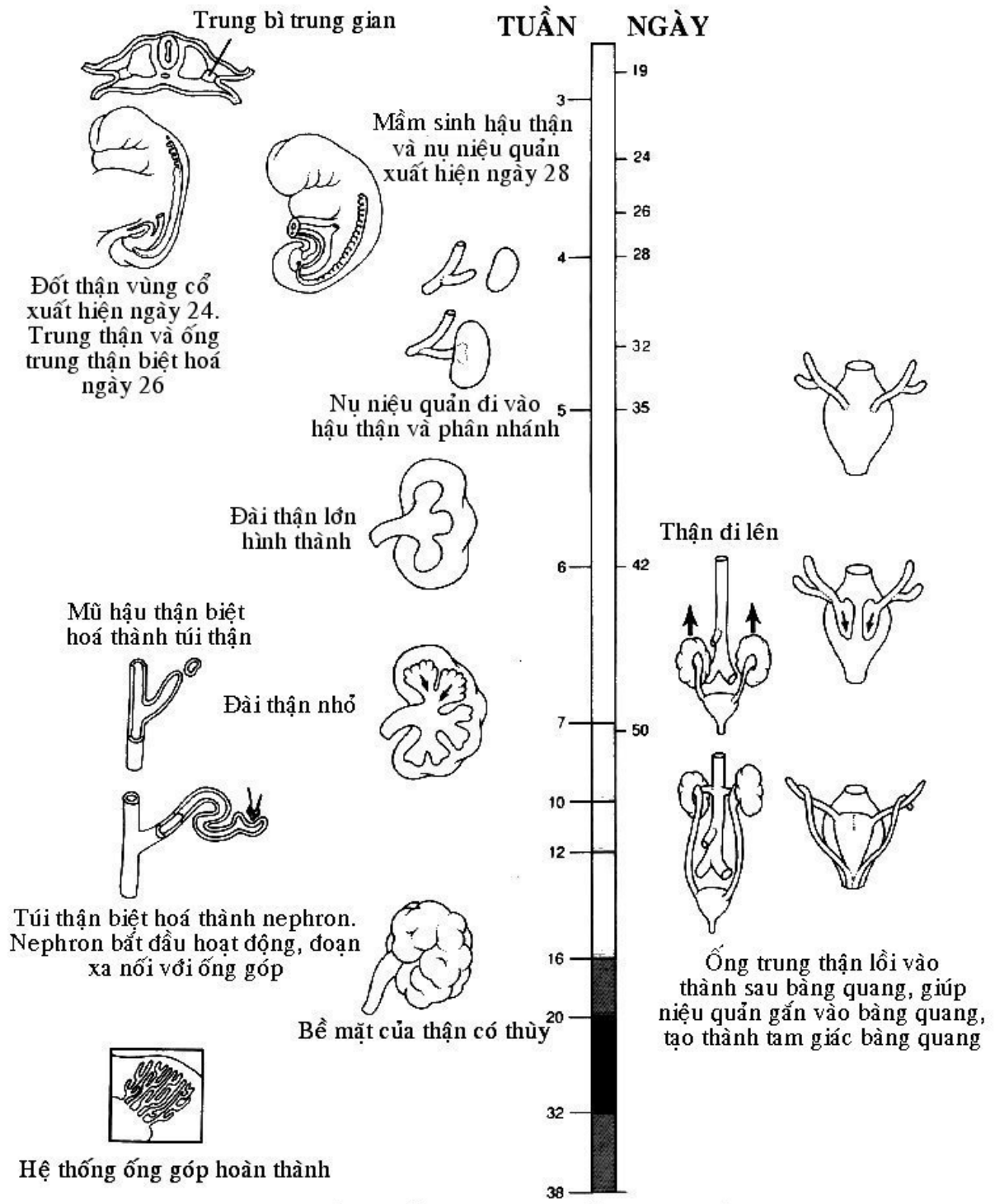
- Tiền thận không có chức năng, chỉ là quá trình lặp lại của sự tiến hoá.

- Trung thận tạo nước tiểu từ tuần 6 đến tuần 10.

- Hậu thận hay thận vĩnh viễn: nước tiểu được tạo ra trong suốt thai kỳ, được tiết vào khoang ối và chiếm phần lớn lượng nước ối. Do chất thải trong quá trình chuyển hoá được bài tiết bằng tuần hoàn nhau-thai nên trước khi ra đời, thận không có chức năng điều hoà nội môi. Trong bụng mẹ, thai uống nước ối, mỗi ngày thai trưởng thành có thể uống trung bình vài trăm mililit nước. Sau đó,

nước ối được hấp thu vào ống tiêu hoá, và vì vậy, thận có chức năng điều hoà, giữ hằng định lượng nước ối trong buồng tử cung.

- Trong các trường hợp vô thận hoặc nghẽn niệu đạo, lượng nước ối bị thai uống vào không được bù lại bằng lượng nước tiêu thải ra nên sẽ gây ra tình trạng thiếu ối.



**TÓM TẮT MỐC PHÁT TRIỂN HỆ TIẾT NIỆU**



## SỰ HÌNH THÀNH HỆ SINH DỤC

### MỤC TIÊU

---

1. Nêu được hai giai đoạn phát triển của hệ sinh dục
2. Nêu được giai đoạn phát triển trung tính
3. Nêu được sự hình thành tinh hoàn và cơ quan sinh dục ngoài ở nam
4. Nêu được sự hình thành buồng trứng và đường sinh dục ở nữ
5. Giải thích được các dị tật của hệ sinh dục

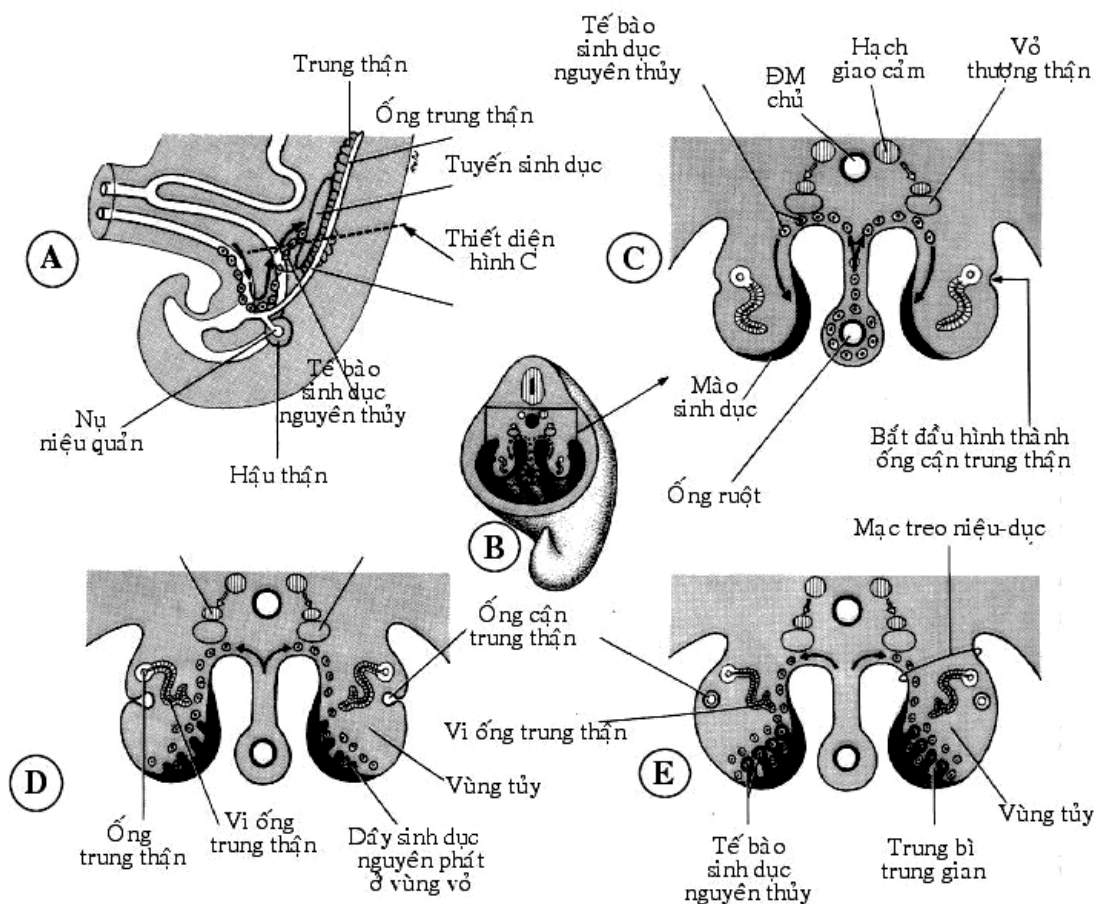
Sự phát triển của cơ quan sinh dục, bao gồm các tuyến sinh dục, các đường sinh dục bên trong và các cơ quan sinh dục bên ngoài ở cả nam và nữ đều phải trải qua hai giai đoạn:

- *Giai đoạn trung tính (giai đoạn chưa có giới tính, giai đoạn chưa biệt hoá):* trong giai đoạn này, nhìn hình dáng bên ngoài hoặc ngay cả xét cấu tạo bên trong các cơ quan cũng không thể phân biệt được giới tính là nam hay nữ.
- *Giai đoạn có giới tính (giai đoạn biệt hoá):* trong giai đoạn này, các cơ quan phát triển theo một trong hai hướng để có thể được xác định là nam hay nữ. Nếu không xuất hiện các yếu tố quyết định phát triển theo hướng nam, trong mọi trường hợp, cá thể sẽ phát triển theo hướng mặc nhiên là nữ.

### I. GIAI ĐOẠN PHÁT TRIỂN TRUNG TÍNH

---

1. **Sự hình thành tuyến sinh dục trung tính:** (tinh hoàn hoặc buồng trứng)
  - **Các tuyến sinh dục đều được cấu tạo chủ yếu bởi ba dòng tế bào:**
    - Dòng tế bào sinh dục: có nhiệm vụ tạo giao tử (tinh trùng hoặc trứng)
    - Dòng tế bào biểu mô vây quanh các tế bào sinh dục: có nhiệm vụ nuôi dưỡng và bảo vệ (Tế bào Sertoli ở nam và tế bào nang ở noãn)
    - Dòng tế bào tuyến: có nhiệm vụ tiết hormone sinh dục (tế bào Leydig ở nam và tế bào vỏ nằm ở vỏ trong của nang trứng tiền triển)



## SỰ HÌNH THÀNH TUYẾN SINH DỤC TRUNG TÍNH

### – Sự hình thành tuyến sinh dục trung tính:

- **Hình thành dây sinh dục nguyên phát**<sup>118</sup>: dòng tế bào sinh dục phát sinh từ những **tế bào sinh dục nguyên thủy**<sup>119</sup>. Đầu tuần thứ tư, tại thành sau túi noãn hoàng, nơi gần niệu nang, các tế bào sinh dục nguyên thủy có kích thước lớn di chuyển kiểu amibe theo mạc treo ruột lưng tới trung bì trung gian, bên trong trung thận để tạo ra **tuyến sinh dục nguyên thủy**<sup>120</sup>. Sau đó, ở tuần 5, tuyến kích thích tế bào thuộc trung bì trung gian tăng sinh để tạo ra các dây tế bào biểu mô, được gọi là **dây sinh dục nguyên phát**.

- **Hình thành mào sinh dục**: dây sinh dục nguyên phát xâm nhập đám tế bào sinh dục nguyên thủy và cùng với biểu mô khoang cơ thể phát triển lồi vào khoang cơ thể tạo ra **mào sinh dục**<sup>121</sup>. Mào này được treo vào trung thận bởi **mạc treo niệu-dục**. Ở tuần 6, dây sinh dục ngày càng tiến sâu vào vùng trung tâm của tuyến sinh dục, tạo thành những **dây sinh dục túy**.

<sup>118</sup> Primitive sex cords: còn gọi *Dây giới tính nguyên phát*

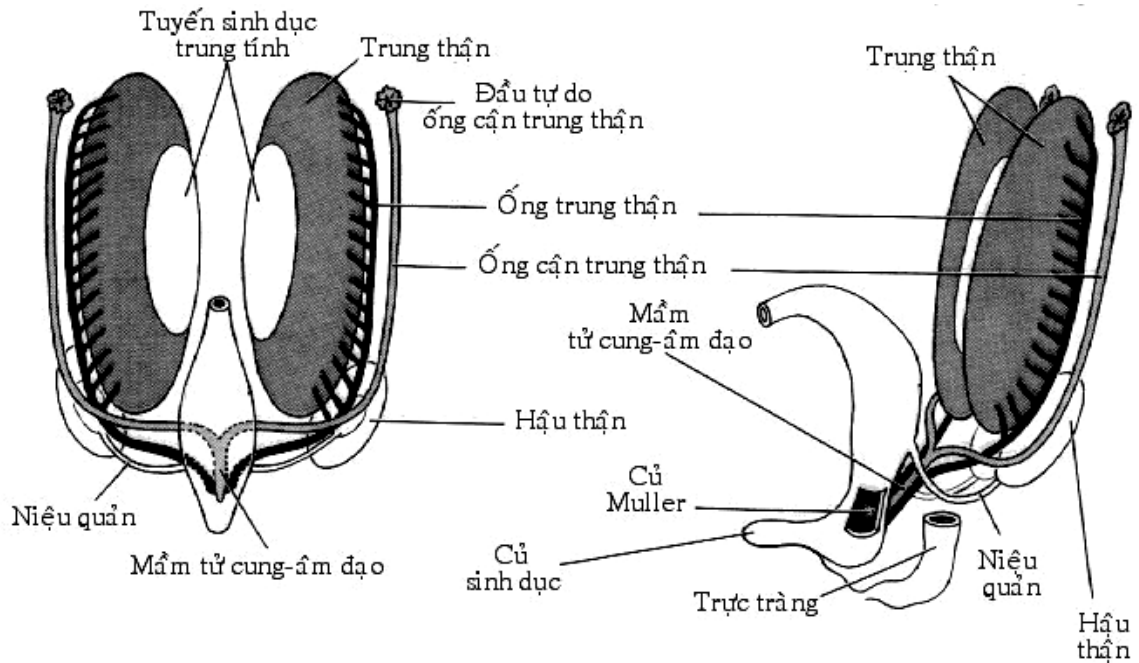
<sup>119</sup> Germ cells: còn gọi *Tế bào mầm*

<sup>120</sup> Primordium of gonade: còn gọi *tuyến sinh dục trung tính, nguyên phát*

<sup>121</sup> Gonadal ridge: còn gọi *mào sinh dục*

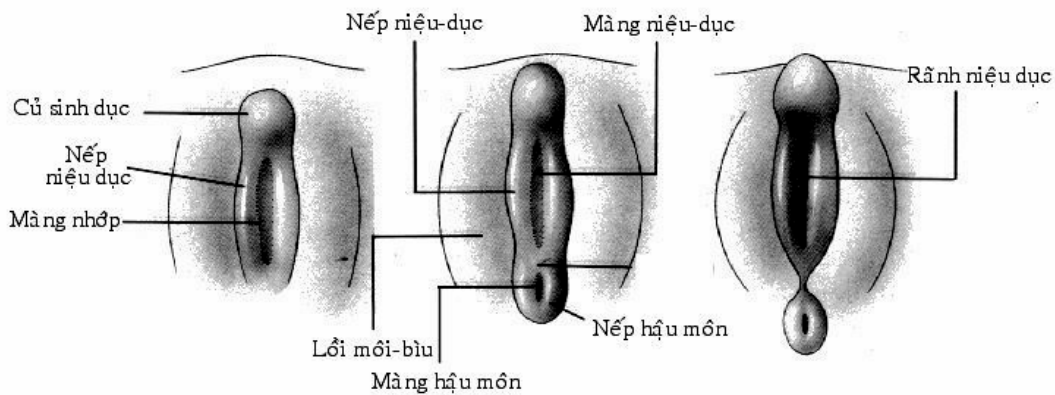
## 2. Sự hình thành đường sinh dục trung tính:

- *Hình thành ống cận trung thận*<sup>122</sup>: Biểu mô khoang cơ thể, phía ngoài ống trung thận, lõm sâu vào trung mô tạo thành một cái máng, sau đó hai bờ máng khép lại tạo thành *ống cận trung thận*. Hai ống này dài ra về phía đuôi phôi, ở đoạn trên ống nằm phía ngoài ống trung thận, đoạn dưới bất chéo và nằm phía trước. Đoạn dưới cùng, hai ống sát nhập vào nhau tạo thành một dây tế bào đặc đẩy thành sau xoang niệu - dục lồi ra tạo thành *củ Muller*<sup>123</sup>.



- *Hình thành xoang niệu sinh dục*: đã đề cập trong bài " Sự hình thành hệ tiết niệu", xoang niệu sinh dục gồm ba đoạn do vách niệu trực tràng ngăn ở nếp tạo thành.

## 3. Sự hình thành cơ quan sinh dục ngoài trung tính:



<sup>122</sup> Paramesonephric duct

<sup>123</sup> Mullerian tubercle, sinus tubercle: còn gọi *củ xoang*

Vào tuần 5, chung quanh màng nhóp xuất hiện các cấu trúc được hình thành từ trung mô và được phủ ngoài bởi ngoại bì:

- *Nếp niệu dục*<sup>124</sup>: là nếp gấp kép (có hai nếp) nằm ngay bên cạnh màng nhóp. Nếp này sẽ tạo ra niệu đạo xấp ở nam và môi bé ở nữ.
- *Củ sinh dục*<sup>125</sup>: là cấu trúc đơn (chỉ có một), nằm ở đường giữa, được tạo ra do hai nếp niệu sinh dục ở hai bên sát nhập vào nhau ở đường giữa, phía trước màng nhóp. Củ ngày càng phát triển ra hai bên, tạo ra một rãnh ở đường dọc giữa gọi là *rãnh niệu-dục*. Củ sẽ tạo ra dương vật ở nam và âm vật ở nữ.
- *Lồi môi - bìu*<sup>126</sup>: Là cấu trúc kép, nằm ngoài nếp niệu sinh dục. Sự phát triển của cơ quan sinh dục ngoài tới tuần thứ 8 vẫn giống nhau và không thể phân biệt được chúng thuộc nam hay nữ.

## II. SỰ HÌNH THÀNH CƠ QUAN SINH DỤC NAM

---

### 1. Phát triển của tinh hoàn:

- Nếu có NST Y, tuyến sinh dục trung tính sẽ biệt hoá theo hướng tinh hoàn.
- *Tinh hoàn*: Các dây sinh dục tủy sẽ tiến sâu vào vùng trung tâm của tuyến sinh dục nguyên thủy, dài ra và cong queo. Sau đó, chúng tách rời khỏi biểu mô khoang cơ thể để trở thành *dây tinh hoàn*<sup>127</sup>. Tế bào trung mô ngay dưới biểu mô tạo ra một màng liên kết gọi là *màng trắng*<sup>128</sup> ngăn cách dây tinh hoàn với biểu mô bên ngoài, nó bọc toàn bộ tuyến để tạo ra tinh hoàn. Từ màng trắng phát sinh những vách xơ tiến vào tạo thành các tiểu thùy.
- *Ống sinh tinh*: Mỗi dây tinh hoàn phân thành 3 -4 dây nhỏ hơn nằm trong một tiểu thùy, các dây vẫn đặc, chưa có lòng ống. Mỗi dây nhỏ tạo thành một *ống sinh tinh*. Trong ống sinh tinh, một số tế bào nguyên thủy bị tiêu biến, số còn lại gián phân và biệt hoá thành *tinh nguyên bào*. Các tế bào biểu mô (là một thành phần tạo nên dây sinh dục nguyên phát) biệt hoá thành tế bào Sertoli. Ống sinh tinh duy trì cấu tạo như vậy cho tới tuổi dậy thì. Chỉ từ tuổi dậy thì, mới bắt đầu có lòng ống và xuất hiện quá trình tạo tinh trùng.
- *Tuyến kẽ*: do trung mô nằm giữa các ống sinh tinh tạo ra, phát triển mạnh từ tháng 3 đến tháng 5, sau đó thoái hoá dần.

### 2. Phát triển đường sinh dục:

- *Phát triển của ống trung thận*:
  - *Đoạn đối diện tinh hoàn*: tạo ra *ống mào tinh*

---

<sup>124</sup> Urogenital fold

<sup>125</sup> Genital tubercle

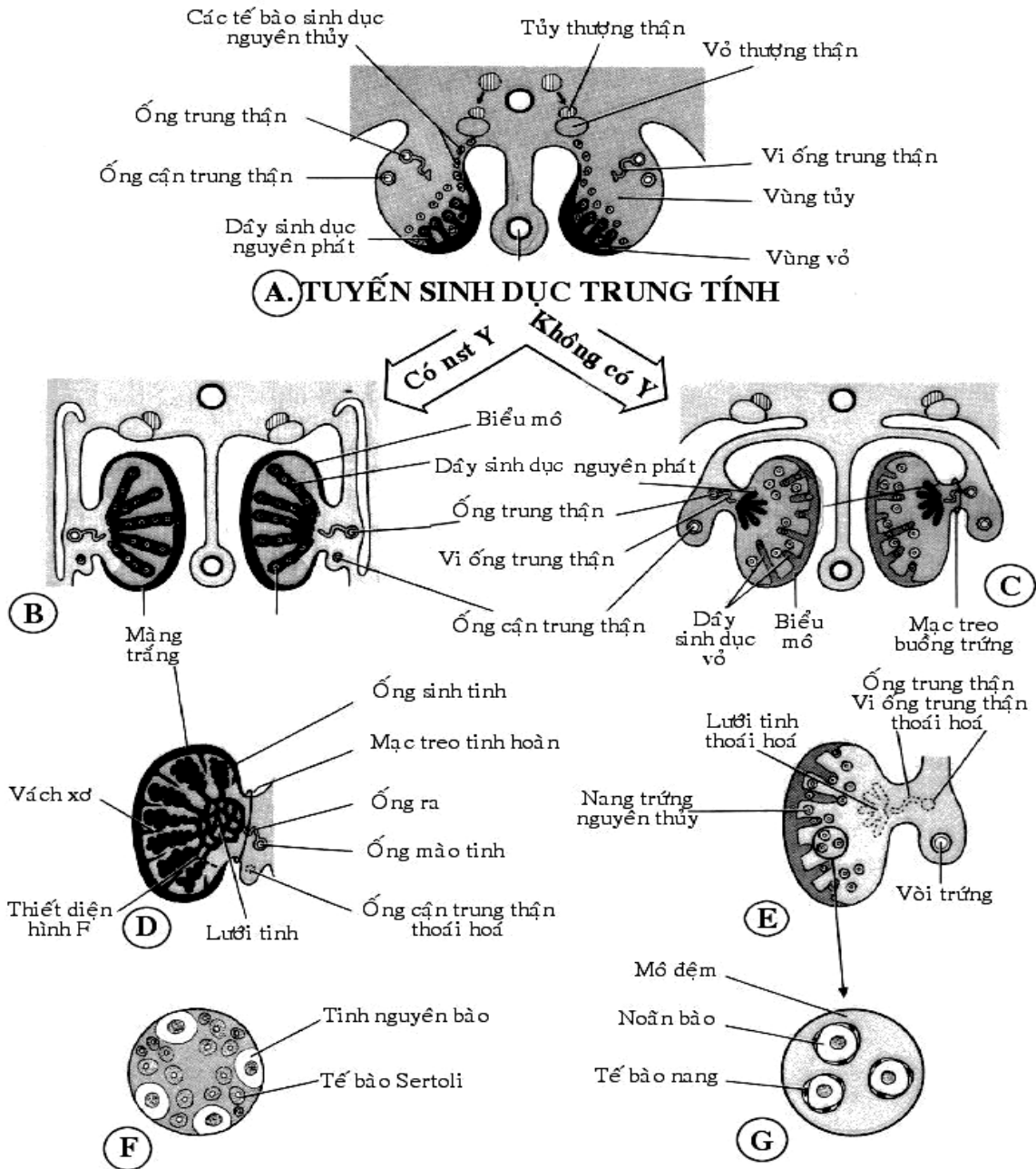
<sup>126</sup> Labioscrotal swelling

<sup>127</sup> Primitive seminiferous tubule: Còn gọi *ống sinh tinh nguyên phát*

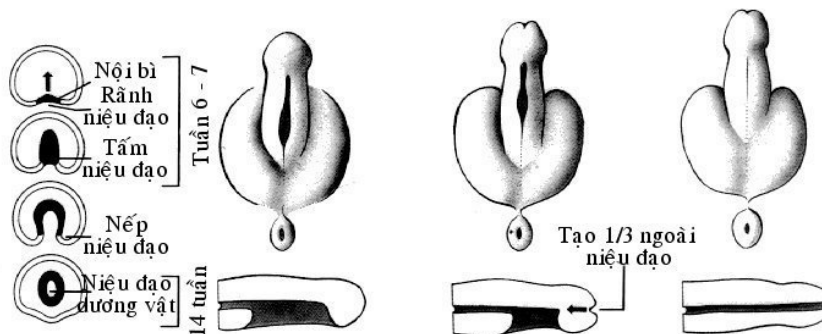
<sup>128</sup> Tunica albuginea

---

- *Đoạn dưới tinh hoàn:* tạo ra ống dẫn tinh. Đoạn cuối cùng của ống dẫn tinh tạo *ống phóng tinh*. Còn *túi tinh* được tạo ra bởi mầm biểu mô phát sinh từ đoạn dưới cùng của ống dẫn tinh.
- *Phát triển của ống cận trung thận:* thoái hoá và tiêu biến đi, để lại một số di tích trong đó có *âm đạo đực*.
- Như vậy, nhờ tuyến sinh dục nằm cạnh ống trung thận, một con đường liên tục đã được tạo ra để dẫn tinh trùng từ tinh hoàn đến niệu đạo.

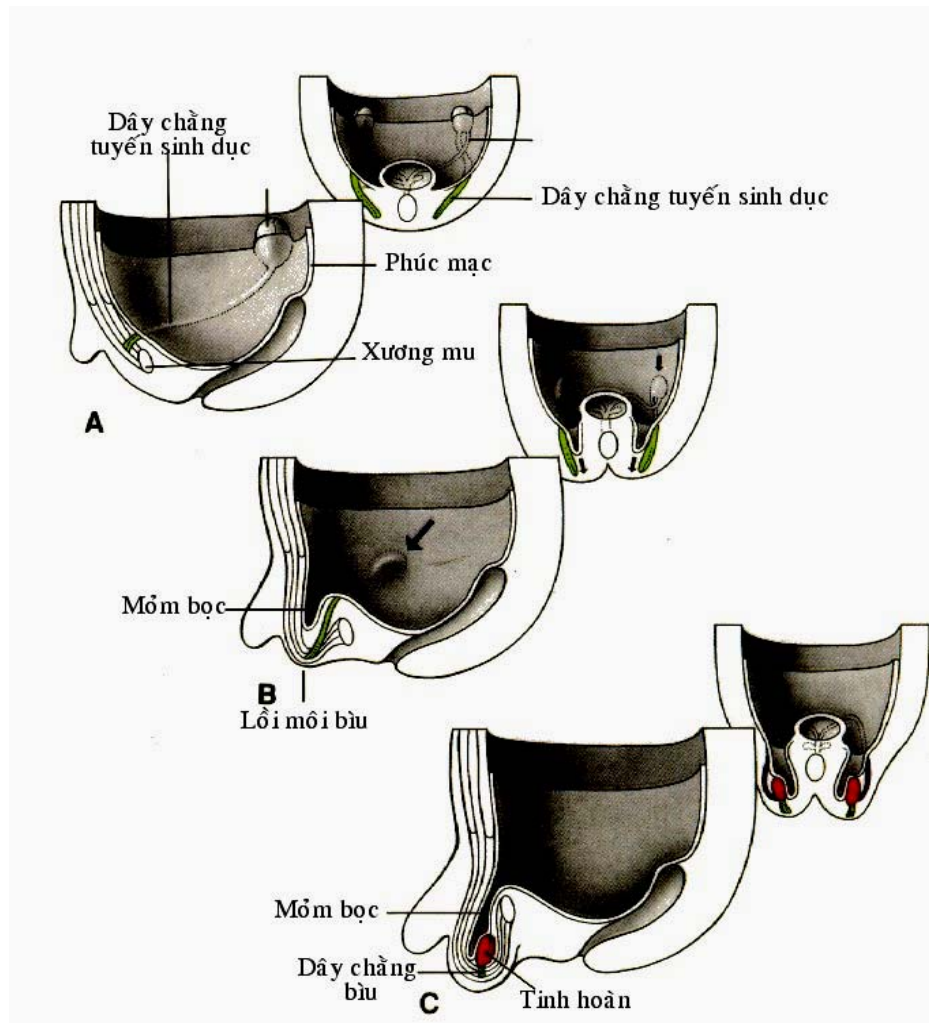


### 3. Phát triển cơ quan sinh dục ngoài:



- *Dương vật*: hình thành từ củ sinh dục. Củ này phát triển mạnh tạo thành *dương vật nguyên thủy*<sup>129</sup>. Dương vật nguyên thủy to thêm thành dương vật, kéo các nếp niệu dục khép về hướng mặt bụng và dính lại tạo nên vách của rãnh niệu đạo phía mặt bụng dương vật. Rãnh này có biểu mô nội bì gọi là *mâm niệu đạo* kéo dài từ dương vật nguyên thủy đến xoang niệu dục.
- *Niệu đạo xóp*: do các nếp niệu dục khép tạo nên. Ngoại bì cũng khép lại theo đường giữa tạo nên *đường giữa dương vật* và ôm lấy niệu đạo xóp bên trong. Khi quá trình này diễn ra, lỗ niệu đạo ngoài di chuyển dần về phía quy đầu.
- *Niệu đạo quy đầu*: ở trước quy đầu, ngoại bì tăng sinh vào phía trong tạo nên một dây tế bào gọi là *màng niệu đạo quy đầu*, tiến về phía đoạn niệu đạo xóp. Màng này tạo lòng và nối với đoạn niệu đạo xóp, như thế tạo xong toàn bộ niệu đạo. Lúc này, *lỗ niệu đạo ngoài* ở đầu chóp của quy đầu.
- *Mô cương*: Thể hang và thể xóp dương vật có nguồn gốc trung mô ở phallus.
- *Bìu*: các lõi môi bìu tiến vào và sát nhập tạo nên *bìu*, chỗ dính gọi là đường giữa của bìu.

<sup>129</sup> Phallus



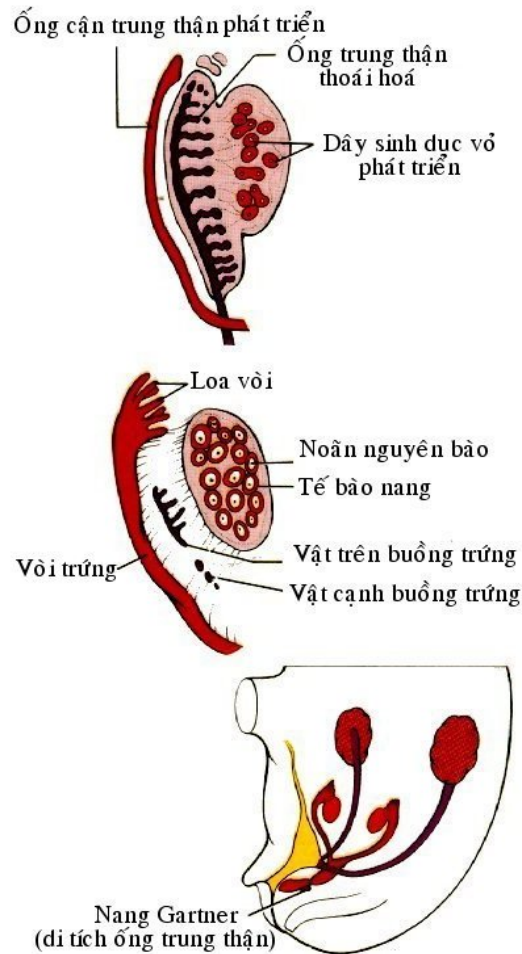
#### 4. Di chuyển của tinh hoàn:

- Mạc treo sinh dục (treo gờ sinh dục vào trung thận) trở thành *mạc treo tinh hoàn* sau khi trung thận thoái hoá. Đoạn dưới của nó tồn tại dưới dạng một dây liên kết gọi là *dây chằng bìu*<sup>130</sup> hay *dây kéo tinh hoàn*, nối cực dưới tinh hoàn với lõi môi bìu. Thân phôi và hốc chậu ngày càng lớn lên nhưng dây kéo tinh hoàn không dài ra một cách tương ứng nên giữ tinh hoàn ở vị trí gần vùng bìu.

<sup>130</sup> Gubernaculum: còn gọi *dây chằng bẹn*, *dây chằng sinh dục*

### III. SỰ HÌNH THÀNH CƠ QUAN SINH DỤC NỮ

#### 1. Phát triển của buồng trứng:



- Buồng trứng chỉ được biệt hoá vào tuần thứ tám, nghĩa là chậm hơn sự biệt hoá tinh hoàn, và xảy ra khi không có sự biệt hoá tinh hoàn (nghĩa là không có nhiễm sắc thể Y).
- Dây sinh dục tủy không phát triển như trong trường hợp tinh hoàn mà lại thoái hoá đi. Ngược lại, ở vùng vỏ của tuyến sinh dục trung tính lại có đợt tăng sinh lần 2 các tế bào biểu mô thuộc trung bì trung gian để tạo thành *dây sinh dục thứ phát* hay *dây sinh dục vỏ*. Cũng có hiện tượng tạo màng trắng tủy không rõ rệt như ở tinh hoàn. Ngoài ra, biểu mô khoang cơ thể phủ mặt ngoài tuyến sinh dục trung tính sẽ tồn tại suốt đời để tạo thành *biểu mô vương đơn* bọc ngoài buồng trứng (ở tinh hoàn, biểu mô này tiêu đi).



## 2. Phát triển của đường sinh dục:

**dục:**

**Ở nữ, ống cận trung thận phát triển và tạo ra phần lớn đường sinh dục nữ.**

- *Vòi trứng*: Do đoạn trên của ống cận trung thận tạo thành
- *Tử cung - âm đạo*: do đoạn dưới của hai ống cận trung thận sát nhập nhau ở đường giữa tạo thành một ống gọi là *ống tử cung - âm đạo*. Ống này tiếp với vòi trứng ở mỗi bên bằng một đoạn ngắn của *sừng tử cung*.

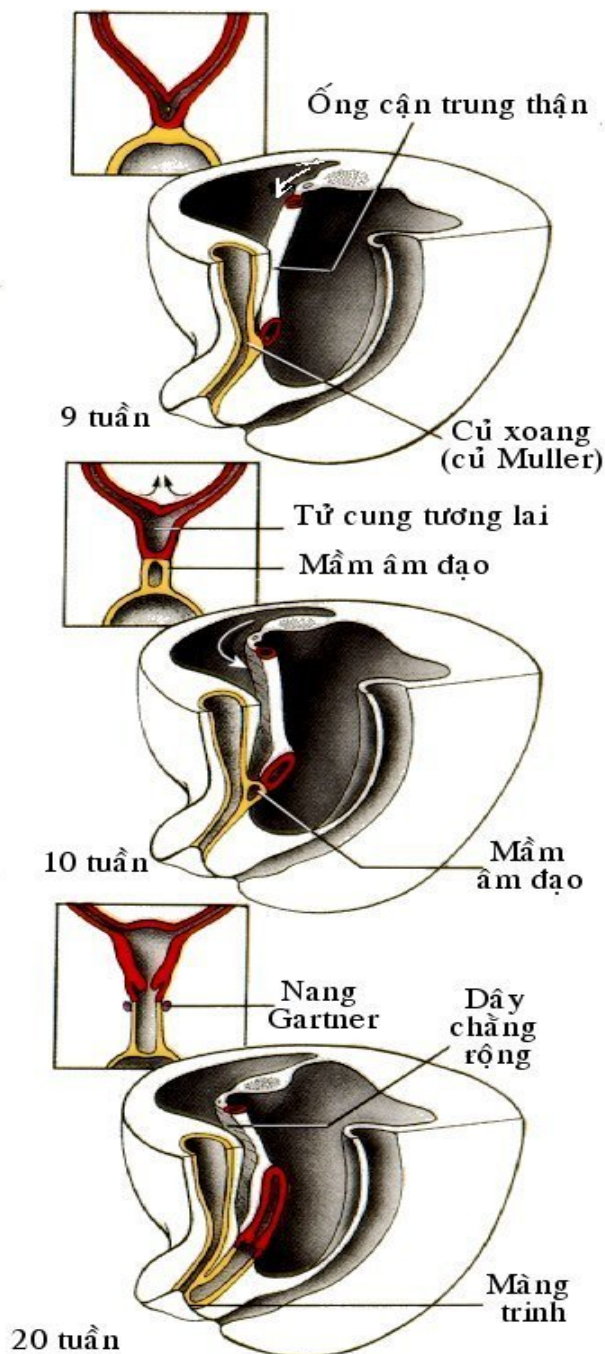
- Đoạn trên của ống tử cung – âm đạo: vách ngăn giữa hai ống tiêu đi tạo nên *thân và eo tử cung*.

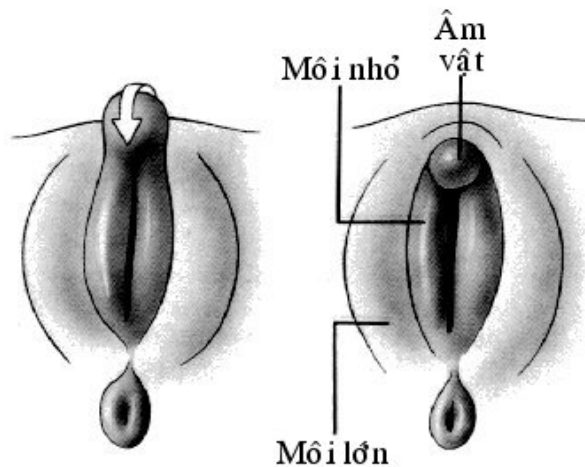
- Đoạn dưới tạo thành một dây tế bào đặc (*lá biểu mô âm đạo*), về sau rỗng tạo ra *một phần cổ tử cung và đoạn trên của âm đạo*.

- *Xoang niệu dục*: tạo ra đoạn dưới âm đạo và màng trinh.

## 3. Phát triển của cơ quan sinh dục ngoài:

- *Củ sinh dục*: phát triển kém hơn tạo thành *âm vật*.
- *Nếp niệu dục*: khác với nam giới, nếp niệu dục không sát nhập vào nhau và tạo ra *môi nhỏ*.
- *Lôi môi bìu*: phát triển mạnh và cũng không nhập vào nhau để tạo thành *môi lớn*.





## 2. Di chuyển của buồng trứng:

- Buồng trứng, vòi trứng và tử cung kéo căng phúc mạc do khối lượng tăng lên trong quá trình phát triển. Phúc mạc tạo ra các dây chằng giữ các cơ quan này và làm cho chúng thay đổi vị trí tại chỗ. Dây chằng hoành sẽ tạo ra dây chằng buồng trứng, dây chằng bẹn tạo

dây chằng tử cung-buồng trứng và dây chằng tròn của tử cung.

## IV. PHÁT TRIỂN BẤT THƯỜNG

### 1. Ở nam:

#### - *Di tật tinh hoàn:*

- *Tinh hoàn lạc chỗ:* có thể nằm trong ổ bụng, trong ống bẹn, ở đùi, mặt lưng dương vật ... Hầu như bao giờ cũng kèm *thoát vị bẹn bẩm sinh* và *gây rối loạn tạo tinh trùng*.

- *Tinh hoàn ẩn (tinh hoàn không xuống):* chiếm tỷ lệ 30% nam sinh thiếu thán và 3% nam sinh đủ thán. Tinh hoàn ẩn có thể 1 hoặc 2 bên. Hầu hết các trường hợp tinh hoàn sẽ đi xuống trong năm đầu sau sanh. Nếu cả hai còn trong hoặc ngoài ổ bụng thì tinh hoàn không trưởng thành được và gây vô sinh.

- *Thiếu tinh hoàn:* do mầm tuyến sinh dục không phát triển

- *Thừa tinh hoàn:* do tuyến sinh dục một hoặc hai bên phân đôi. Những tinh hoàn thừa thường lạc chỗ.

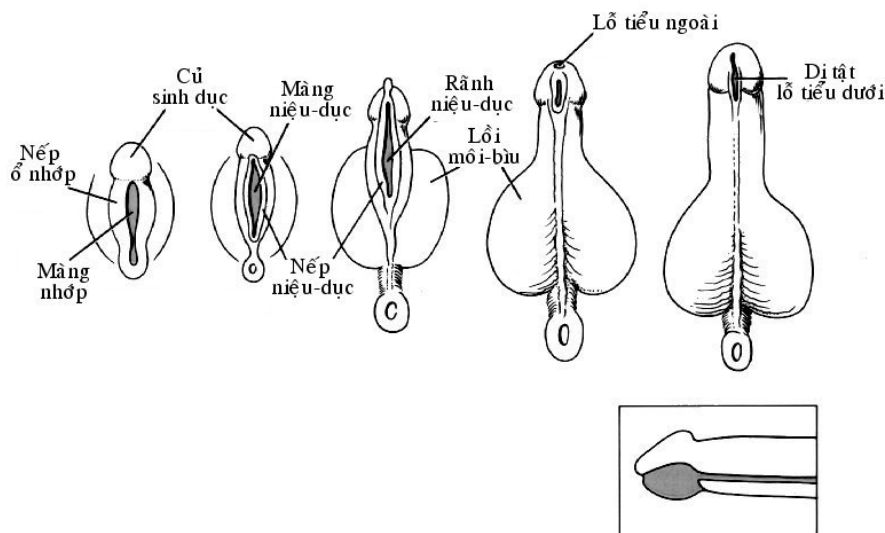
- *Dính tinh hoàn:* Do hai mầm tuyến sinh dục dính vào nhau

#### - *Đường sinh dục và cơ quan sinh dục ngoài:*

- *Ống dẫn tinh mở vào niệu đạo:* do ống trung thận không sát nhập vào thành bàng quang.

- *Thiếu túi tinh hay túi tinh nằm ở vị trí bất thường*

- *Thiếu ống phóng tinh*



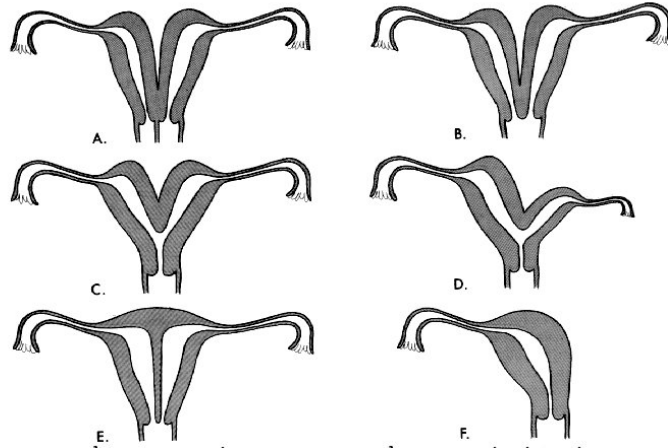
- *Lỗ tiểu dưới:* dị tật thường gặp, khoảng 0,3% trẻ sơ sinh, lỗ tiểu mở ở mặt dưới quy đầu hoặc mặt dưới dương vật hoặc gần

biu. Thường kèm theo dương vật bị teo và cong xuống phía dưới. Nguyên nhân có lẽ do tinh hoàn phôi không sản xuất đủ androgen làm nếp niệu dục và rãnh niệu dục khép bất thường.

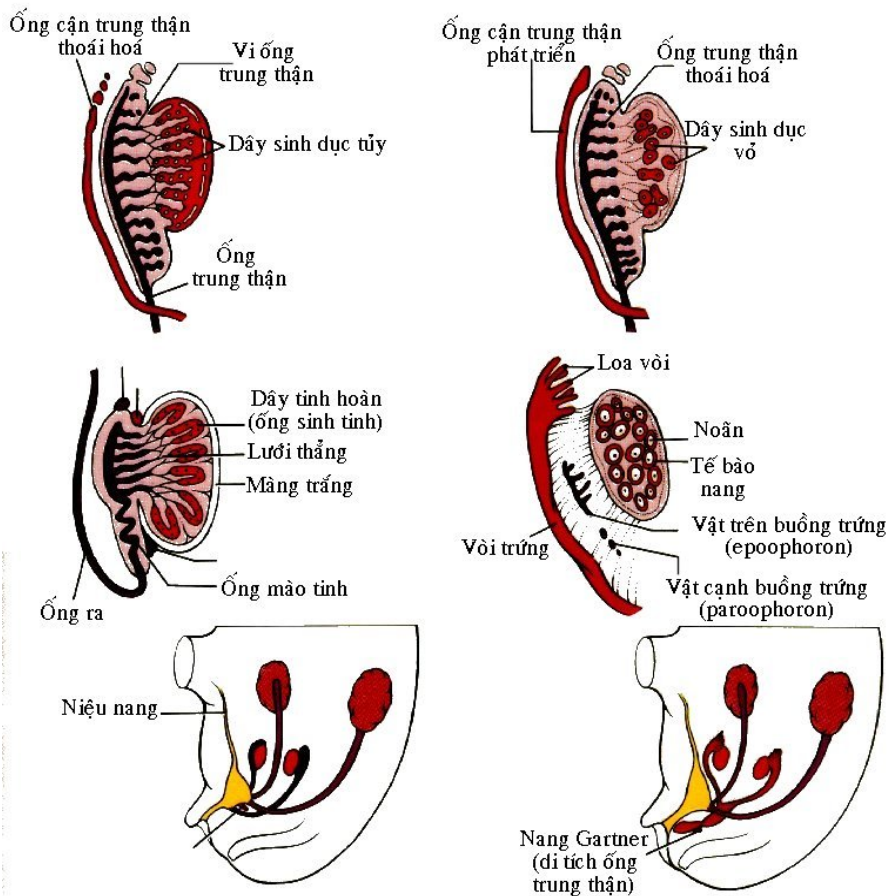
- *Lỗ tiểu trên:* hiếm, khoảng 0,003% trẻ sơ sinh. Thường kết hợp lộ bàng quang
- *Hẹp quy đầu:* do lỗ bao quy đầu hẹp, có thể dẫn tới ung thư dương vật.
- *Tịt niệu đạo*
- *Dương vật kép, phân đôi, nhỏ, thiếu phát triển ...*

## 2. Ở nữ:

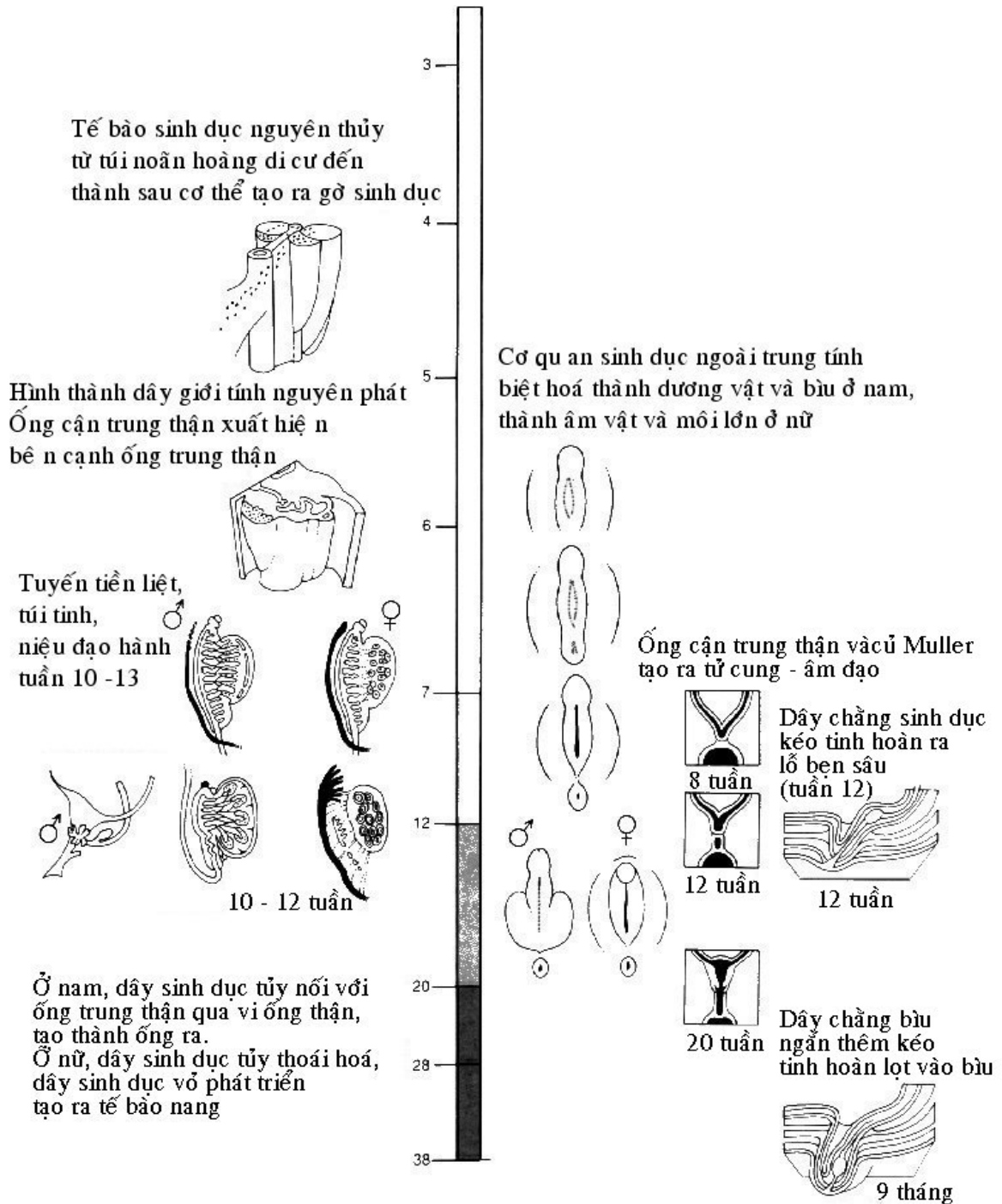
- *Buồng trứng:* tương tự ở nam (lạc chỗ, thiếu hoặc thừa, dính buồng trứng)
- *Vòi trứng:* thiếu hoặc bít, do ống cận trung thận không phát triển hay chỉ phát triển một phần (*bít vòi trứng*)
- *Tử cung:* do (1) các ống cận trung thận không dính lại; hoặc (2) 1 ống cận trung thận không phát triển; (3) một đoạn của một ống hay 2 ống cận trung thận không phát triển và (4) mầm âm đạo không tạo lòng.
- *Tật tử cung:* do đoạn dưới 2 ống cận trung thận không dính lại, có thể kèm 2 âm đạo hoặc 1 âm đạo. Có khi tử cung bề ngoài bình thường nhưng bên trong có vách ngăn mỏng. Nếu tử cung chỉ đôi ở đoạn trên thì gọi là *tật tử cung hai sừng*. Nếu ống cận trung thận một bên kém phát triển và không dính vào ống còn lại gọi là *tật tử cung có 1 sừng kém phát triển*. Hoặc 1 ống trung thận bị tiêu đi tạo thành *tật tử cung một sừng*
- *Tật không có âm đạo và tử cung:* tỷ lệ 1/4.000 ở trẻ nữ sinh ra.
- *Tật bít âm đạo:* do không tạo lòng của ống tử cung âm đạo (đoạn lá biểu mô âm đạo) và kèm theo màng trinh không có lỗ thủng./.



A. HAI TỬ CUNG, HAI ÂM ĐẠO; B. HAI TỬ CUNG, MỘT ÂM HỒ  
 C. TỬ CUNG HAI SỪNG; D. HAI SỪNG, SỪNG TRÁI KHÔNG PHÁT TRIỂN  
 E. TỬ CUNG CÓ VÁCH; F. TỬ CUNG MỘT SỪNG



BIỆT HOÁ CƠ QUAN SINH DỤC NAM-NỮ



**TÓM TẮT MỐC THỜI GIAN PHÁT TRIỂN HỆ SINH DỤC**

BÀI 10

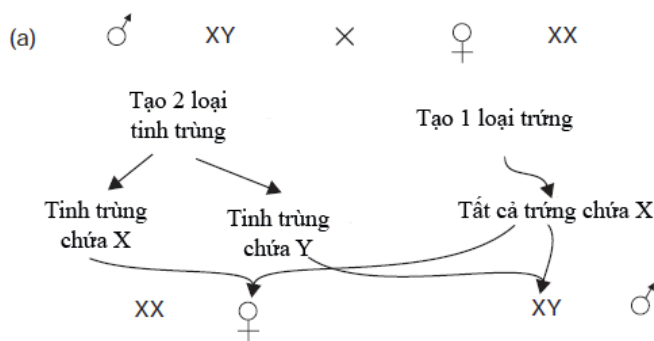
## SỰ PHÁT TRIỂN VÀ BIỆT HÓA GIỚI TÍNH

### MỤC TIÊU

1. Trình bày quá trình phát triển giới tính
2. Trình bày quá trình biệt hoá giới tính
3. Giải thích các trường hợp rối loạn phát triển giới tính
4. Áp dụng cách tiếp cận bệnh nhân bị rối loạn sự phát triển giới tính
5. Áp dụng tiếp cận thai nhi bị rối loạn phát triển giới tính

### ĐẠI CƯƠNG

- Morgan và cộng sự (1910) là người đầu tiên đã khẳng định vai trò của nhiễm sắc thể (NST) trong việc xác định giới tính. Sau đó, Painter đã khẳng định bộ nhiễm sắc thể ở nữ là XX và nam là XY. Tuy nhiên, trong một thời gian dài, người ta không biết vai trò cụ thể của các nhiễm sắc thể giới tính này. Có phải cơ thể nữ được hình thành là do có 2 NST X hay bởi vì không có Y? Và nam là do có Y hay vì chỉ có 1 X?
- Một câu hỏi khác được đặt ra là giới tính được xác định từ lúc nào? Yếu tố nào quyết định hình thành giới tính? Tại sao có một số trường hợp bộ NST là XX mà kiểu hình lại là nam ("nam XX"), và ngược lại, XY cho kiểu hình nữ ("nữ XY")?
- Cơ chế nhiễm sắc thể giới tính ảnh hưởng đến sự quyết định giới tính:
  - Cơ chế XY: sử dụng nhiều nhất. Một giới là di hợp tử XY và giới kia là đồng hợp tử XX. Tùy vào giới là dị hợp tử, trong cơ chế XY có 2 loại:
    - ✓ XY là nam, XX là nữ: kiểu di truyền ở ruồi giấm, người và nhiều loại động vật
    - ✓ XY là nữ, XX là nam: kiểu di truyền ở một số loài chim, cá...



- Cơ chế XO: ở một số loài giun, côn trùng kiểu di truyền giới tính con đực hoặc cái sẽ có bộ nhiễm sắc thể XX hay XO.

## I. QUÁ TRÌNH PHÁT TRIỂN GIỚI TÍNH

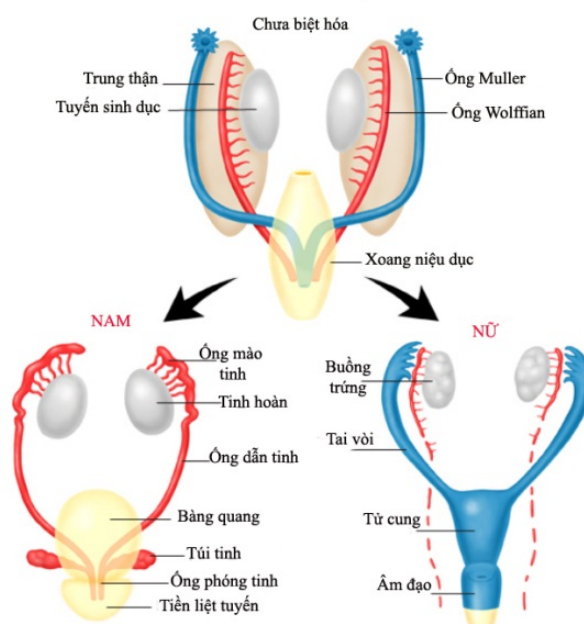
Trong quá trình hình thành và biệt hoá cơ quan sinh dục, phôi và cơ thể người lần lượt trải qua 4 loại giới tính.

### 1. Giới tính di truyền:

- Là giới tính được xác định lúc thụ tinh, phụ thuộc vào NST giới tính ở các giao tử. Nếu cả hai giao tử đều mang NST X thì hợp tử có giới tính là nữ, ngược lại, nếu một giao tử mang NST X và một mang Y thì hợp tử có giới tính là nam.

### 2. Giới tính nguyên thủy:

- Là giới tính được xác định bởi sự có mặt của tuyến sinh dục: tinh hoàn nếu là nam và buồng trứng nếu là nữ.



Sự biệt hóa tuyến sinh dục và đường sinh dục trong

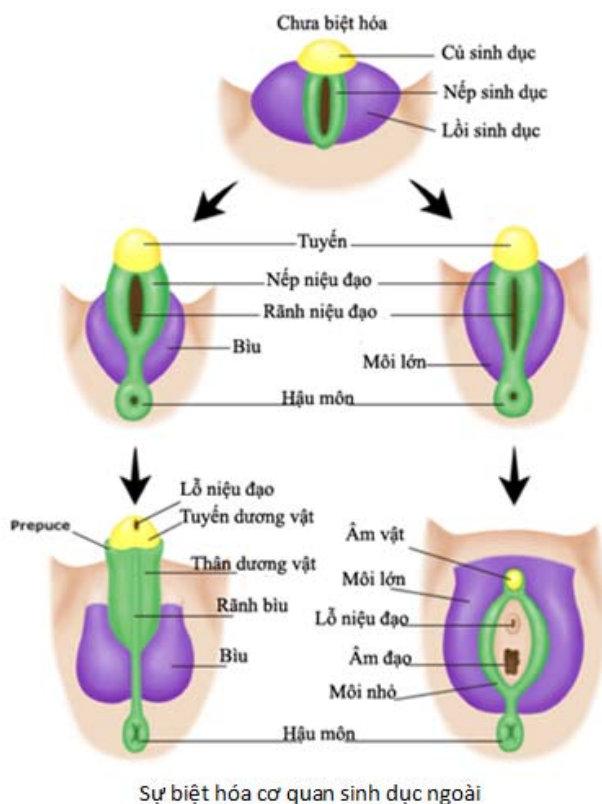
### 3. Giới tính nguyên phát:

- Là giới tính được xác định bởi sự có mặt của cơ quan sinh dục trong và cơ quan sinh dục ngoài: ống dẫn tinh, phóng tinh, túi tinh, dương vật và bìu nếu là nam; buồng trứng, tử cung, âm đạo, âm vật, môi nhỏ, môi lớn nếu là nữ.
- Đường sinh dục trong: hình thành từ tuyến sinh dục chưa biệt hóa và 2 ống: ống wolffian và ống muller xuất hiện trong giai đoạn sớm và có ở cả 2 giới.  
Ở nữ: ống muller phát triển thành tai vòi, tử cung và phần trên của âm đạo, ống wolffian chỉ còn lại dấu vết.  
Ở nam: ống wolffian phát triển thành ống mào tinh, ống dẫn tinh, túi tinh, ống phóng tinh và ống Muller bị thoái hóa.

- Cơ quan sinh dục ngoài: phát triển từ các mầm: củ sinh dục<sup>131</sup>, lõi sinh dục<sup>132</sup> và nếp sinh dục<sup>133</sup>

Ở nữ: củ sinh dục phát triển thành âm vật, lõi sinh dục thành môi lớn và nếp sinh dục thành môi nhỏ

Ở nam: lõi sinh dục hòa lại thành bìu, nếp sinh dục dài ra và hòa lại thành thân dương vật và lỗ niệu đạo là tận cùng của tuyến dương vật hình thành từ củ sinh dục. Nụ tiền liệt tuyến phát triển gần niệu đạo và dài ra chia nhánh thành tiền liệt tuyến.



#### 4. Giới tính thứ phát:

- Là giới tính được xác định lúc dậy thì và biểu hiện ở sự thay đổi về hình thái. Ví dụ nam có râu - giọng trầm, nữ có vú phát triển và có kinh nguyệt.
- Như vậy, cùng một cơ quan có thể biểu hiện vừa giới tính nguyên phát vừa giới tính thứ phát.

## II. QUÁ TRÌNH BIỆT HÓA GIỚI TÍNH

1. Mô hình Jost: theo mô hình công thức của sinh lí học Alfred Jost, nhiễm sắc thể giới tính sẽ quyết định tuyến sinh dục và tuyến sinh dục sẽ

<sup>131</sup> Genital tubercle

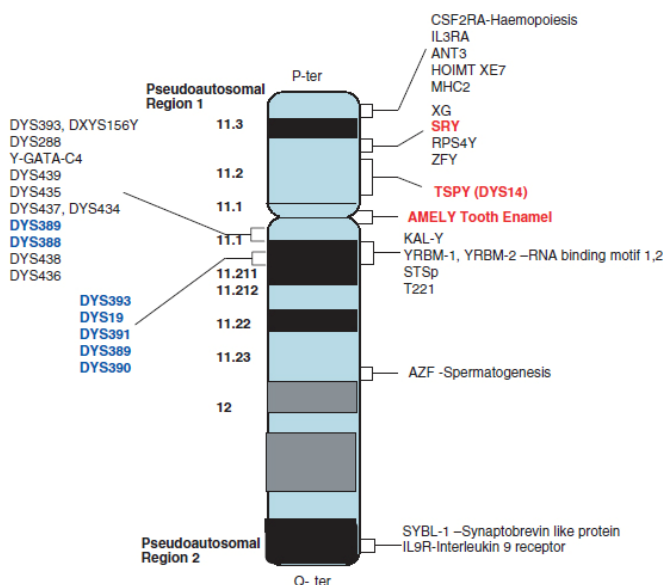
<sup>132</sup> Genital swelling

<sup>133</sup> Genital fold



quyết định kiểu hình giới tính. Nếu tinh hoàn phát triển, đường sinh dục sẽ phát triển theo kiểu nam và nếu buồng trứng phát triển (hay không) đường sinh dục sẽ phát triển thành kiểu nữ

2. Sự phát triển tuyến sinh dục: một số gen đã được xác định chịu trách nhiệm cho sự phát triển buồng trứng và tinh hoàn. Gồm: *mx2*, *Igf1r/Irr/Ir*, *Lhx9*, *M33*, *Sf1*, và *Wt1*. Mất đoạn đồng hợp tử ở những gen này có thể gây không phát triển hay thoái hóa sớm tuyến sinh dục ở cả 2 giới.
3. Sự phát triển và biệt hóa ở nam
  - a. Sự quyết định tinh hoàn: các nhà khoa học đã xác định được vùng quan trọng của NST Y gây ra sự phát triển tinh hoàn: *SRY*<sup>134</sup> làm biệt hóa tuyến sinh dục trung tính thành tinh hoàn. Khi ghép gen này vào con cái nó sẽ làm con cái phát triển tinh hoàn và kiểu hình nam. Các bằng chứng cho thấy *SRY* kích thích phát triển tinh hoàn đồng thời ức chế sự phát triển buồng trứng. Hơn nữa, *SRY* hoạt hóa dòng thác gen thúc đẩy sự phát triển của tế bào Leydig, tế bào Sertoli và ống sinh tinh.



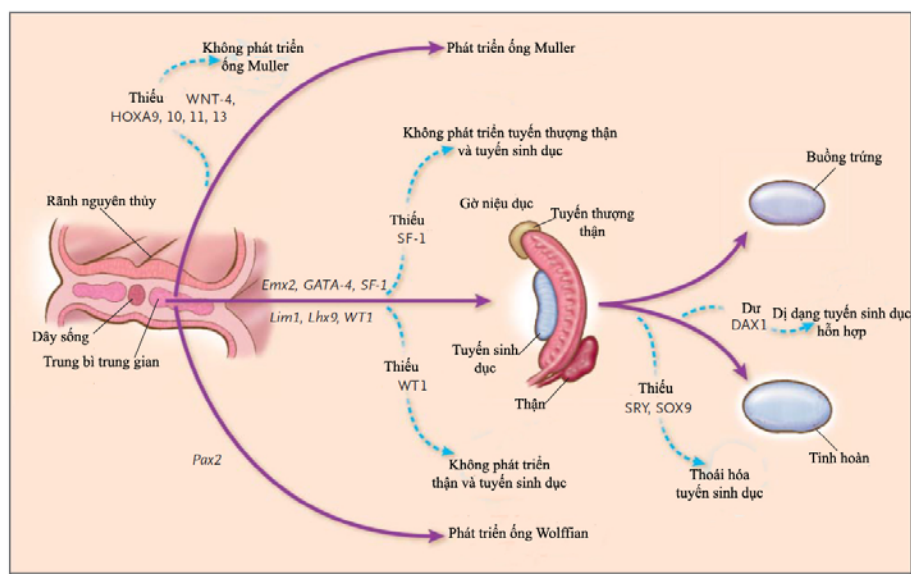
### NST Y và vị trí của gen SRY

- b. Sự phát triển kiểu hình nam: tuyến sinh dục sẽ phát triển kiểu hình nam bằng cách chế tiết hormone từ tinh hoàn của thai. Ba hormone chịu trách nhiệm cho kiểu hình nam: hormone ức chế Muller<sup>135</sup>, testosterone và dihydrotestosterone. Dưới ảnh hưởng của những hormone này ống muller bị thoái hóa và thúc đẩy sự phát triển của cơ quan sinh dục trong và ngoài của nam.
  - Hormon ức chế muller: glycoprotein do tế bào Sertoli từ tinh hoàn thai tiết ra vào khoảng tuần thứ 6 thai kì làm thoái hóa ống muller.

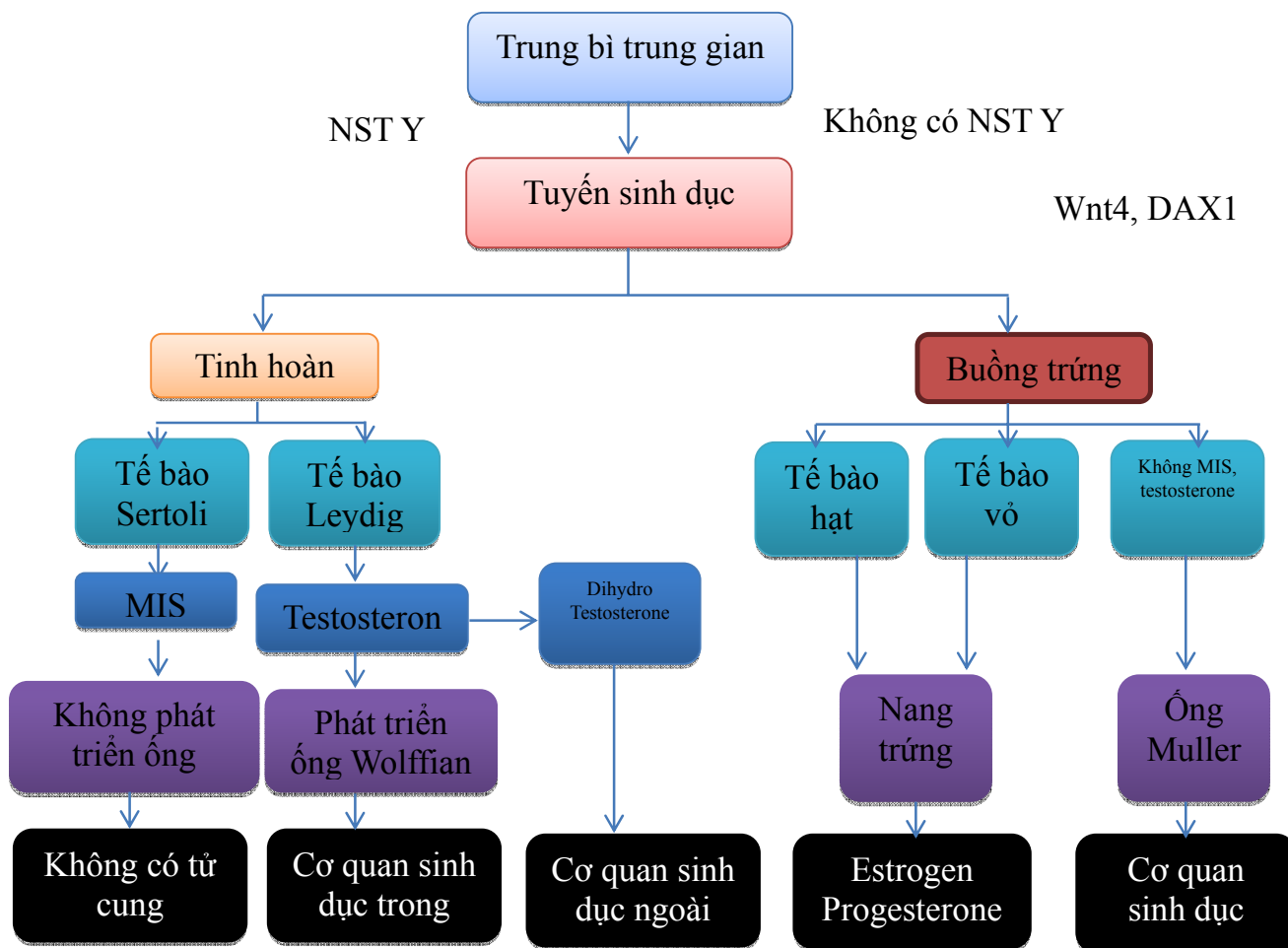
<sup>134</sup> Sex determination region of the Y chromosome

<sup>135</sup> AMH: anti muller hormone hay MIS: muller inhibiting substance

- Testosterone: chế tiết từ tinh hoàn thai bắt đầu khoảng tuần thứ 8 của thai kì, kích thích trực tiếp sự biệt hóa của ống wolffian.
  - Dihydrotestosterone: do 5-alpha-reductase chuyển testosterone thành gây ra sự phát triển của cơ quan sinh dục ngoài. Trong giai đoạn dậy thì, dihydrotestosterone làm phát triển các đặc điểm sinh dục thứ phát gồm: lông thân, rụng tóc, râu và sự trưởng thành của cơ quan sinh dục ngoài.
4. Sự phát triển và biệt hóa ở nữ:
- a. Sự quyết định buồng trứng: do sự hoạt hóa của gen R spondin 1/Wnt-4/beta-catenin sẽ bị ức chế nếu có sự hiện diện của SRY.
  - b. Sự phát triển kiểu hình nữ: đường sinh dục trong của nữ được hình thành từ ống muller. Phần đầu của ống muller phát triển thành tai vòi, phần thân hòa lại thành thân tử cung. Tại vị trí tiếp xúc ống muller với xoang niệu dục, sự tăng sinh của tế bào nội bì hình thành tấm âm đạo tử cung sau đó tạo ống hình thành khoang âm đạo. Do chỉ cần không có tinh hoàn sự phát triển kiểu hình mặc nhiên sẽ là nữ nên sự phát triển nữ được lập với hormone buồng trứng



Các gen ảnh hưởng đến phát triển tuyến sinh dục



### III. CÁC TRƯỜNG HỢP GIỚI TÍNH BẤT THƯỜNG

- Có rất nhiều trường hợp phát triển giới tính bất thường do nhiều nguyên nhân khác nhau (hội chứng Turner, hội chứng Klinefelter, tinh hoàn nữ tính hoá<sup>136</sup>, ...), trong phạm vi bài này chỉ đề cập đến các trường hợp phát triển không thống nhất giữa tuyến sinh dục, cơ quan sinh dục và nhiễm sắc thể giới tính.
- Người ta phân biệt hai loại lưỡng tính: *lưỡng tính giả* thường gặp và *lưỡng tính thật* hiếm gặp hơn.

#### 1. Lưỡng tính giả:

- Tần suất khoảng 1/1000.
- *Cả thể có tuyến sinh dục thuộc một giới nhưng cơ quan sinh dục ngoài thuộc giới khác.* Có hai loại lưỡng tính giả:
  - **Lưỡng tính giả nam<sup>137</sup>:** *có giới tính di truyền là nam, kiểu nhân là 46, XY nhưng cơ quan sinh dục ngoài có đặc tính nữ giới.* Dù cả thể có XY, nhưng

<sup>136</sup> Testicular feminization syndrome

<sup>137</sup> Male pseudohermaphrodites:

do thiếu testosterone hoặc MIS nên có hiện tượng nữ tính hoá cơ quan sinh dục ngoài. Mức độ biểu hiện tùy thuộc sự phát triển của các ống trung thận và phallus. Biểu hiện chung nhất thường là tật lỗ tiểu dưới. Các nguyên nhân thường gặp:

- ✓ Bất thường tinh hoàn: bình thường tinh hoàn tạo ra hormone nam. Nếu tinh hoàn không tạo ra hormone nam, đường sinh dục nam sẽ không được hình thành. Thoái hóa tuyến sinh dục nguyên phát có thể gây ra tình trạng này.
- ✓ Bất thường tạo testosterone: testosterone được hình thành qua nhiều giai đoạn và cần nhiều enzyme khác nhau. Thiếu một trong số các enzyme này có thể gây ra tình trạng sản xuất testosterone với số lượng không thích hợp và dẫn đến tình trạng lưỡng tính.
- ✓ Bất thường sử dụng testosterone: một số bệnh nhân có tinh hoàn và lượng testosterone bình thường nhưng vẫn bị lưỡng tính thường do một số nguyên nhân:
  - Giảm 5-alpha-reductase. Bệnh nhân thiếu enzyme chuyển testosterone thành dihydrotestosterone. Những ảnh hưởng này thường biểu hiện trong giai đoạn dậy thì.
  - Hội chứng không nhạy cảm với androgen: nguyên nhân thường gặp nhất. Toàn bộ hormone nam bình thường nhưng thụ thể không hoạt động. Có khoảng 150 khiếm khuyết khác nhau gây ra tình trạng này.



Lưỡng giới tính giả nam

• **Lưỡng tính giả nữ<sup>138</sup>**: có giới tính di truyền là nữ, kiểu nhân là 46, XX nhưng cơ quan sinh dục ngoài có đặc tính nam giới. Ít gặp hơn lưỡng tính giả nam, kiểu hình là do sự nam tính hoá bất thường cơ quan sinh dục ngoài có thể do:

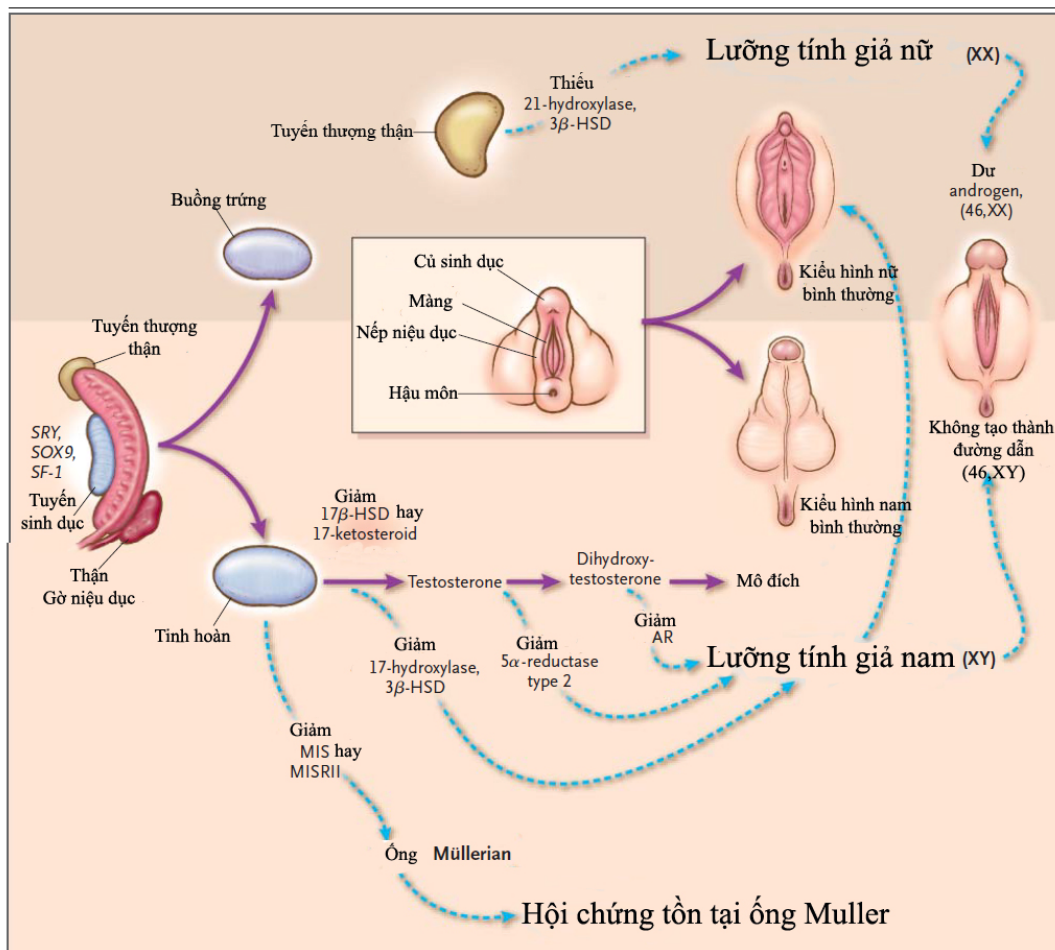
- ✓ Tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh (nguyên nhân thường gặp nhất).
- ✓ Mẹ sử dụng hormone nam trong thai kì

<sup>138</sup> Female pseudohermaphrodites

- ✓ Mẹ có u tạo hormone sinh dục nam
- ✓ Thiếu aromatase. Ảnh hưởng của nguyên nhân này sẽ tác động lúc dậy thì do aromatase chuyển hormone nam thành hormone nữ.



Lưỡng giới tính giả nữ với phì đại âm vật



## 2. Lưỡng tính thật:

- Rất hiếm gặp ở Nam và Bắc Mỹ nhưng thường gặp ở châu Phi và Trung Đông. Cá thể có kiểu nhân của cả nam lẫn nữ: 46, XY, XX hoặc 45, X /46, XY; 46, XX/ 47, XXY hoặc 46, XX/ 46, XY.
- Trên cá thể, người ta có thể thấy cả buồng trứng lẫn tinh hoàn, chúng có thể cùng nằm một bên, hoặc nằm hai bên, hoặc tạo thành ovotestis (vùng tủy có tinh hoàn-ống sinh tinh, vùng vỏ có nang trứng). Một số trường hợp, buồng trứng có thể cho rụng trứng và thụ tinh nhưng thường bị sảy thai, còn trường hợp tinh hoàn sinh tinh trùng thì không rõ có bình thường không.
- Kiểu hình thường khó xác định là nam hay nữ, dù một số được coi là nam giới vì có kiểu hình bên ngoài là dương vật khi đưa trẻ ra đời.
- Cơ chế phân tử gây ra những rối loạn này vẫn chưa được giải thích, trong một số trường hợp có thể có chuyển đoạn của gen SRY lên nhiễm sắc thể X.

## IV. TIẾP CẬN BỆNH NHÂN BẤT THƯỜNG GIỚI TÍNH SINH HỌC

### 1. Bệnh nhân sẽ thường đi khám với một trong các triệu chứng sau:

- Cơ quan sinh dục không rõ ràng khi sinh
- Dương vật nhỏ

- Phidại âm vật
  - Dính một phần môi lớn
  - Nam tinh hoàn không xuống bìu
  - Nữ có khối bất thường ở môi lớn hay bẹn có thể là tinh hoàn
  - Lỗ tiểu đóng thấp, niệu đạo mở vào âm đạo
  - Bất thường điện giải
  - Chậm hay không dậy thì
  - Những thay đổi bất thường khi dậy thì
- 2. Bệnh sử:**
- Mẹ tiếp xúc với androgen trong lúc mang thai (progesterone, testosterone...)
  - Mẹ bị nam hóa trong khi mang thai (thiếu aromatase của bánh nhau)
  - Bệnh sử gia đình có phụ nữ vô sinh hay vô kinh (không nhạy cảm với androgen)
  - Bệnh sử gia đình có trẻ sơ sinh chết không rõ nguyên nhân (tăng sản thượng thận bẩm sinh).
  - Bệnh sử kết hôn đồng huyết thống.
- 3. Khám lâm sàng:**
- Đo kích thước dương vật: ở trẻ sơ sinh dài > 2.5cm, đường kính >0.9cm
  - Tuyến sinh dục: khám tìm tuyến sinh dục (buồng trứng, tinh hoàn ở bìu, môi lớn, dây chằng bẹn. Ở trẻ XY không sờ được tinh hoàn 2 bên có thể kèm theo hội chứng tồn tại ống Muller. Ở trẻ nữ, hiện tượng nam hóa có thể do hội chứng tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh.
  - Chỗ mở của lỗ tiểu: lỗ tiểu đóng thấp hay hiện tượng nam hóa xoang niệu dục (thông nối giữa âm đạo và niệu đạo)
  - Kích thước âm vật: ở trẻ sơ sinh từ 2-6mm
  - Nam hóa: nữ bị nam hóa là tiêu chuẩn chẩn đoán tăng sản tuyến thượng thận bẩm sinh. Tình trạng nam hóa sẽ được đánh giá tùy theo sự biệt hóa của xoang niệu dục và cơ quan sinh dục ngoài.
  - Tỷ lệ khoảng cách hậu môn- âm đạo và hậu môn – âm vật: nếu tỷ lệ >0.5 nghi ngờ tình trạng nam hóa cơ quan sinh dục nữ.
- 4. Xét nghiệm**
- Nhiễm sắc thể đồ
  - Định lượng hormone
  - Xác định gen SRY
  - Xét nghiệm điện giải
  - Một số xét nghiệm sinh học phân tử đặc biệt
  - Nội soi, siêu âm xác định đường sinh dục
  - Siêu âm hay MRI để đánh giá cơ quan sinh dục trong
- 5. Điều trị**
- Phẫu thuật
  - Bổ sung nội tiết
  - Hỗ trợ về tinh thần và tâm lý

**CÂU HỎI TỰ LƯỢNG GIÁ**

---

1. Yếu tố ảnh hưởng sự phát triển cơ quan sinh dục ngoài ở nam:
  - A. Hormon ức chế ống Muller (MIS)
  - B. Estrogen
  - C. Tế bào sertoli
  - D. Testosterone
  - E. Dihydrotestosterone
2. Yếu tố ảnh hưởng sự phát triển ống Muller
  - A. Estrogen
  - B. Progesterone
  - C. Testosterone
  - D. Dihydrotestosterone
  - E. Tất cả đều sai



## TÀI LIỆU THAM KHẢO

---

1. Đỗ Kính (2000). Phôi thai học. Trường Đại học Y Hà Nội
2. Phạm Phan Địch (1998). Phôi thai học người. Trường Đại học Y Hà nội
3. Larsen William J. (1993). Human Embryology
4. Bruce Alberts et al. (1994). Molecular Biology of The Cell
5. Keith L. Moore (1982). The Developing Human
6. Larsen' Human Embryology 2009
7. Karvita B. Ahluwalia, Genetic, The genetic control sex, New age international, 2009
8. David T. MacLaughlin, Sex Determination and Differentiation, The New England of medicine, 2004.
9. Daniel D. Federman, M.D, The Biology of Human Sex Differences, N engl j med 354;2006
10. Up to date 2012, Evaluation of the infant with ambiguous genitalia.
11. Uptodate 2012, Normal sexual differentiation.
12. Uptodate 2012, Clinical manifestations and pathogenesis of disorders of the androgen receptor.
13. Diana W. Bianchi, Ambiguous genitalia, Fetology, 2010

## MỤC LỤC

PHÔI THAI HỌC NGƯỜI.....	1
SỰ THỤ TINH.....	16
SỰ LÀM TỔ.....	28
SỰ PHÂN CẮT VÀ SỰ TẠO BA LÁ PHÔI .....	43
ĐẠI CƯƠNG VỀ DỊ DẠNG – QUÁI THAI HỌC – ĐA THAI.....	58
SỰ HÌNH THÀNH HỆ TIM MẠCH.....	69
SỰ HÌNH THÀNH HỆ TIÊU HOÁ.....	86
SỰ HÌNH THÀNH HỆ TIẾT NIỆU .....	102
SỰ HÌNH THÀNH HỆ SINH DỤC .....	113
SỰ PHÁT TRIỂN VÀ BIỆT HÓA GIỚI TÍNH.....	126
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....	137