

# SINH LÝ BUỒNG TRỨNG Ở PHỤ NỮ CÓ DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG THẤP

Âu Nhật Luân

## SỰ KHÁC BIỆT GIỮA SUY GIẢM TỰ NHIÊN DỰ TRỮ BUỒNG TRỨNG VÀ SUY GIẢM THỤ ĐẮC

### Trữ lượng noãn bào không được bổ sung kể từ thời điểm bắt đầu phân bào giảm nhiễm

Trong thời kỳ sơ khai của buồng trứng, các noãn nguyên bào phân chia nguyên nhiễm để gia tăng về số lượng. Vào tuần thứ 8 của thời kỳ phôi thai, trữ lượng noãn nguyên bào đạt đến xấp xỉ  $1 \times 10^6$ . Toàn bộ các noãn nguyên bào này sẽ đồng loạt bước vào phân bào giảm nhiễm. Kể từ thời điểm này, các noãn nguyên bào sẽ vĩnh viễn không còn phân chia nguyên nhiễm để tạo mới nữa. Đứa bé gái ra đời với trữ lượng  $1 \times 10^6$  noãn bào.

### Giảm dự trữ có thể là tự nhiên

Dự trữ buồng trứng giảm dần theo thời gian. Nếu không có can thiệp từ bên ngoài thì đứa bé, cũng là người phụ nữ sau này, sẽ dùng dần số noãn bào này trong suốt cuộc đời của nó. Phần lớn các noãn bào nguyên thủy sẽ bị tiêu hao do chết chương trình. Một số rất nhỏ sẽ lần lượt tham gia quá trình tạo giao tử. Do chỉ bị tiêu hao mà không được tạo mới, nên dự trữ buồng trứng giảm dần theo thời gian. Khi bước vào dậy thì, đứa bé gái có dự trữ buồng trứng vào khoảng vài trăm ngàn noãn bào. Khi người phụ nữ bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, chỉ còn lại khoảng vài ngàn noãn bào trên buồng trứng. Cũng theo dòng thời gian, chất lượng của noãn bào sẽ giảm sút song hành với số lượng noãn bào.

### Giảm dự trữ có thể là thụ đắc

Nếu người phụ nữ phải chịu một can thiệp từ bên ngoài, như trong trường hợp của phẫu thuật hay tia xạ, thì dự trữ buồng trứng sẽ suy giảm một cách đột ngột. Trong trường hợp suy giảm dự trữ buồng trứng thụ đắc, chất lượng của noãn bào sẽ được bảo tồn, dù rằng có sự sụt giảm nghiêm trọng của số lượng noãn bào.



## **BỐI CẢNH CHUNG VỀ HOẠT ĐỘNG NỘI TIẾT CỦA TRỤC HẠ ĐỒI-YÊN-BUỒNG TRỨNG**

### **Gonadotropin tuyến yên chịu ảnh hưởng đồng thời của các xung GnRH hạ đồi và của phản hồi bởi các hormone buồng trứng**

Hoạt động phóng thích các gonadotropin của tuyến yên chịu ảnh hưởng của kích thích dạng xung của GnRH từ hạ đồi. Đáp ứng với GnRH bằng gonadotropin của tuyến yên thay đổi tùy theo nhịp điệu các xung, với ưu thế FSH hay ưu thế LH. Gonadotropin tuyến yên còn chịu ảnh hưởng của các phản hồi gây bởi các hormone từ buồng trứng.

### **Inhibin B và AMH cùng có nguồn gốc tế bào hạt, nhưng ở các giai đoạn phát triển noãn nang khác nhau**

Dưới ảnh hưởng của gonadotropin, buồng trứng sản xuất các steroid sinh dục. Nồng độ steroid sinh dục phản ánh trực tiếp hoạt động của noãn nang đang phát triển dưới gonadotropin. Ngoài các steroid sinh dục ra, tế bào hạt buồng trứng còn sản xuất ra hai hormone khác là Inhibin B và AMH. Inhibin B là một hormone có nguồn gốc từ tế bào hạt của các nang thứ cấp muộn hay nang thứ cấp ở giai đoạn tiền hốc. Cũng có nguồn gốc từ tế bào hạt, nhưng là các tế bào hạt của các cấu trúc noãn nang sơ cấp và thứ cấp sớm. AMH phản ánh tổng khối tế bào hạt ở trạng thái “stand by” hiện hữu, và tương đối độc lập với các noãn nang đang phát triển. Vì thế AMH được dùng để đánh giá dự trữ noãn nang tại buồng trứng.

### **Inhibin B gây phản hồi âm lên tầng trên. AMH thì không tạo phản hồi lên tầng trên**

Trong mối quan hệ với tầng trên, Inhibin B có khả năng gây phản hồi âm để ức chế sản xuất FSH từ tuyến yên. Như vậy, việc giảm dự trữ các nang thứ cấp muộn và tiền hốc sẽ dẫn đến việc giải phóng tuyến yên khỏi ức chế đến từ Inhibin B. Lúc này tuyến yên chỉ còn chịu sự chi phối khá lỏng lẻo của các steroid sinh dục mà thôi. Trái với Inhibin B, AMH không tạo phản hồi lên tầng trên.

### **Khảo sát gonadotropin và các steroid sinh dục ở từng “thời điểm” cung cấp “bức ảnh chụp” tĩnh về hoạt động buồng trứng**

Do trục hạ đồi – tuyến yên – buồng trứng là một trục động, nên hình ảnh hormone của trục luôn vận động. Tại một thời điểm bất kỳ, hình ảnh các hormone là mối tổng hòa của:

- (1) Hoạt động chế tiết GnRH hạ đồi.



- (2) Đáp ứng của tuyến yên với GnRH hạ đồi và với các phản hồi từ tầng dưới của estrogen, progesterone, inhibin B.
- (3) Sản xuất steroid sinh dục của buồng trứng dưới tác động của gonadotropin tuyến yên và sản xuất inhibin B từ tế bào hạt.
- (4) Sản xuất AMH từ tổng khối các tế bào hạt ở trạng thái “stand by” hiện hữu.

Khảo sát hormone tại một thời điểm chỉ cung cấp hình ảnh tĩnh của trục mà không cho cái nhìn động về trục. Muốn nhận định rõ hơn về bình diện nội tiết của người phụ nữ, cần phải đánh giá các hormone trong mối quan hệ giữa chúng với nhau và qua kết quả của hoạt động chức năng của chúng. Nói một cách khác, khi đánh giá dự trữ buồng trứng, không nên chỉ quan tâm đến một hay vài yếu tố, mà cần phải quan tâm đến tổng thể tất cả mọi thành phần và mọi sản phẩm của các thành phần của trục.

## **ĐẶC TRƯNG CỦA SUY GIẢM BUỒNG TRỨNG LÀ SUY GIẢM KHẢ NĂNG ỨC CHẾ TẦNG TRÊN CỦA TRỤC**

### **Giảm tổng khối tế bào hạt làm giảm tiết Inhibin B. Do không còn bị ức chế bởi Inhibin B, tuyến yên tăng sản xuất FSH**

Suy giảm trữ lượng buồng trứng khởi động các thay đổi nội tiết ở người có suy giảm dự trữ buồng trứng nói chung. Tùy theo nguyên nhân của suy giảm là tự nhiên hay thụ đắc mà tiến trình phản ứng của trục có khác biệt. Suy giảm tự nhiên sẽ theo tiến trình được trình bày dưới đây. Suy giảm thụ đắc có thể bắt đầu với những giai đoạn sớm hay trục tiếp đi vào các giai đoạn cuối của tiến trình suy giảm.

AMH thấp kèm theo số lượng nang noãn thứ cấp thấp là hình ảnh đặc trưng của giai đoạn này. Tuy nhiên, lý giải những biến động xảy ra trong giai đoạn này không thể căn cứ trên AMH và đếm nang hốc.

Một cách tổng quát, khi mà trên buồng trứng, số lượng noãn nang được chiêu mộ và đi đến được đầu chu kỳ giảm rõ rệt. Trữ lượng noãn nang suy giảm dẫn đến tổng khối tế bào hạt giảm, làm giảm inhibin B lưu hành. Do không còn bị ức chế bởi inhibin B, hoạt động phóng thích FSH của tuyến yên tăng mạnh. Cần lưu ý rằng vào lúc này việc chế tiết FSH của tuyến yên vẫn còn bị kiểm soát bởi phản hồi thứ nhất của estrogen.

### **Chu kì kinh nhanh với phóng noãn được bảo tồn là đặc điểm của giai đoạn sớm nhất của suy thoái buồng trứng**

Thường thì các nang thứ cấp chỉ bắt đầu phát triển vào ngày 5 của kì kinh. Nồng độ cao của FSH dẫn đến sự phát triển sớm của các nang noãn thứ cấp. Ở người có dự trữ buồng trứng thấp, do FSH cao nên các nang thứ cấp bắt đầu tiến trình phát triển



và chọn lọc noãn nang dưới gonadotropin từ ngay những ngày cuối của chu kỳ kinh nguyệt trước. Như vậy, chu kỳ kinh nguyệt bị chuyển dịch về phía trước, và chìm lẫn vào phần cuối của chu kỳ trước. Hệ quả là khoảng cách giữa hai lần hành kinh liền kề sẽ bị rút ngắn. Tuy nhiên, khoảng cách thực sự từ lúc bắt đầu có phát triển noãn nang đến phóng noãn và khoảng cách từ lúc phóng noãn đến khi có hành kinh vẫn còn bảo tồn. Chức năng phóng noãn và hoàng thể vẫn còn bảo tồn. Chu kỳ kinh nhanh với phóng noãn được bảo tồn là đặc điểm của giai đoạn sớm nhất của giai đoạn sớm của suy thoái buồng trứng.

Do (1) nang noãn đi vào phát triển sớm và do (2) phản hồi âm của estrogen vẫn còn nguyên vẹn, nên vào thời điểm hành kinh, trên buồng trứng đã có thể quan sát thấy sự hiện diện của nang vượt trội. Nang vượt trội sản xuất estrogen, làm nồng độ estrogen đo được vào thời điểm hành kinh ở người có suy buồng trứng ở giai đoạn sớm có trị số cao hơn nồng độ estrogen đo được vào thời điểm hành kinh ở một người bình thường. Estrogen tăng cao gây phản hồi âm trên FSH, nên nồng độ FSH ở thời điểm hành kinh của một người có suy buồng trứng ở giai đoạn sớm không cao hơn khi so với nồng độ FSH ở thời điểm hành kinh của một người bình thường. Thực ra thì nồng độ FSH tương đối cao trước đó, vào những ngày cuối của kỳ kinh trước. Chu kỳ kinh rút ngắn, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, estradiol  $N_2$  cao, FSH  $N_2$  không cao và sự hiện diện của nang vượt trội vào  $N_2$  của kỳ kinh là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm sớm nhất của suy thoái buồng trứng.

### **Nếu Inhibin B rất thấp, chu kỳ sau sẽ bị dịch chuyển nhiều hơn về phía trước. Hiện diện của nang de Graaf ở đầu chu kỳ**

Trong trường hợp suy thoái buồng trứng tự nhiên, dự trữ buồng trứng ngày càng suy giảm, đi dần đến mức báo động. Lượng inhibin B ngày càng giảm thấp. Úc chế của inhibin B trên tuyến yên ngày càng lỏng lẻo. FSH đã lên khá cao. Lúc này, ngay cả LH cũng đã bắt đầu tăng. Chu kỳ kinh ngày càng lấn sâu vào khoảng cuối của chu kỳ trước, đến mức vào thời điểm hành kinh, đã có sự hiện diện của nang de Graaf. Sự hiện diện của nang de Graaf của chu kỳ sau vào thời điểm mà hoàng thể của chu kỳ trước chưa kịp bị ly giải đã cung cấp một nguồn steroid bổ sung quan trọng làm cho sự sụp đổ của nội mạc không thể xảy ra một cách hoàn toàn. Nội mạc chỉ bị bong tróc một phần, làm cho người phụ nữ chỉ thấy ra một ít máu lẫn trong chất nhầy vào thời điểm dự kiến xảy ra hành kinh.

Do (1) nang noãn phát triển quá sớm, ngay từ nửa sau của chu kỳ trước và do (2) phản hồi âm của estrogen vẫn còn nguyên vẹn, nên vào thời điểm hành kinh, trên buồng trứng đã có thể quan sát thấy sự hiện diện của nang de Graaf. Nang de Graaf sản xuất rất nhiều estrogen, làm nồng độ estrogen đo được vào ngày ra máu "kinh" ở người

quanh mãn kinh giai đoạn muộn có trị số rất cao, cao hơn hẳn nồng độ estrogen đo được đo được vào thời điểm này ở một người bình thường. Do estrogen tăng cao, nên dù hiện tượng ly giải hoàng thể của chu kỳ này có xảy ra vài ngày sau đó, ly giải hoàng thể của chu kỳ này vẫn không thể gây được sự sụp đổ hoàn toàn của nội mạc của chu kỳ này do thiếu hụt steroid đã được bù đắp bằng chính steroid của nang noãn de Graaf của chu kỳ sau. Chu kỳ kinh rất ngắn, với thay đổi tính chất của máu kinh, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, FSH đầu chu kỳ không cao hoặc rất thấp, estrogen đầu chu kỳ rất cao, sự hiện diện của nang de Graaf ở thời điểm ngay đầu chu kỳ, là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm muộn hơn của suy giảm dự trữ buồng trứng.

Cũng do tuyến yên lúc này hầu như chỉ còn bị ức chế bởi các steroid mà không còn bị kiểm hãm bởi Inhibin B, nên nó trở nên rất nhạy với các biến động của steroid sinh dục. Biến động nhỏ của steroid sinh dục có thể tác động mạnh trên tuyến yên. Phản hồi dương của estradiol trên tuyến yên là một điển hình. Ở người dự trữ buồng trứng kém, một nồng độ không cao, tồn tại trong thời gian không dài của estradiol cũng đủ để phát khởi một đỉnh LH, bất chấp nang noãn chưa đạt những tiêu chuẩn “trưởng thành” kinh điển.

Trong trường hợp suy giảm thụ đắc, người phụ nữ có thể chuyển trực tiếp sang các giai đoạn muộn này, mà không có giai đoạn trung chuyển. Vì thế, tạo ra những bối cảnh nội tiết dường như rất phức tạp không lý giải được với trắc đồ nội tiết tinh, nhưng lại có thể được lý giải một cách dễ dàng và sinh động bằng việc quan sát mối tương quan của tất cả các thành phần của trục.

### **Cùng với FSH, nồng độ LH căn bản cũng tăng dần. Biên độ của đỉnh LH bị thu hẹp. Cuối cùng là sự biến mất của đỉnh LH.**

Khi mọi chuyện đã tiến triển xa hơn nữa, hoặc dưới sự tàn phá nặng nề của tác nhân thụ đắc, nồng độ rất cao của estrogen tại thời điểm xảy ra ly giải hoàng thể đã đủ để ngăn hoàn toàn sự sụp đổ của nội mạc do ly giải hoàng thể. Người phụ nữ không thấy có “kinh” cho dù vẫn có thể có hiện tượng phóng noãn. Khoảng cách giữa 2 lần ra máu “kinh” bị giãn dài ra. Người phụ nữ chỉ “có kinh” khi thời điểm xuất hiện nang de Graaf bị lệch pha so với thời điểm ly giải hoàng thể. Thêm vào đó, nồng độ LH căn bản tăng dần, trong khi độ cao của đỉnh LH không đổi, làm cho biên độ hữu dụng của đỉnh LH bị thu hẹp. Đỉnh LH dẹt không còn đủ năng lực để gây phóng noãn. Bắt đầu xuất hiện các chu kỳ không phóng noãn. Các chu kỳ không phóng noãn càng làm cho rối loạn chu kỳ trở nên trầm trọng hơn và khó tiên báo được.

Do nang de Graaf xuất hiện quá sớm nên nồng độ estrogen cao ở thời điểm ly giải



hoàng thể đã ngăn cản không cho hiện tượng sụp đổ của nội mạc xảy ra. Quan sát các phóng noãn, ta có cảm giác dường như chúng xảy ra liên tiếp nhau mà không hề có kinh nguyệt ở giữa. Kỳ thực là kinh nguyệt không thể xảy ra, bất chấp có phóng noãn và ly giải hoàng thể. Khi LH đạt đến nồng độ đủ cao, đỉnh LH sẽ bị xóa mờ. Lúc này, các chu kỳ mới thực sự trở thành chu kỳ không phóng noãn với việc thành tạo các nang cơ năng do không phóng noãn. “Chu kỳ kinh dài” với nhiều lần phóng noãn không có hành kinh xen giữa, không còn phân định được ngày của chu kỳ, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, sự hiện diện liên tiếp của nang vượt trội, và lẫn vào đó là các chu kỳ không phóng noãn với thành lập nang cơ năng lớn là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm muộn của suy thoái buồng trứng, trước khi mọi hoạt động của buồng trứng bị đình trệ hoàn toàn.

## **ĐẶC TRƯNG CỦA BUỒNG TRỨNG CẠN KIẾT LÀ SỰ VẮNG MẶT HOÀN TOÀN CÁC STEROID SINH DỤC**

### **Buồng trứng bị cạn kiệt không còn ức chế tăng trên. Các gonadotropin tuyến yên vượt ngưỡng xác lập chẩn đoán**

Trong giai đoạn cạn kiệt, buồng trứng không còn chứa các phức bộ noãn nguyên thủy. Không còn AMH lưu hành. Tế bào hạt cạn kiệt, không còn chế tiết inhibin B, dẫn đến sự giải phóng hoàn toàn tuyến yên. Nồng độ gonadotropin tuyến yên trở nên rất cao: FSH vượt ngưỡng chẩn đoán “không còn buồng trứng” 100 mIU/mL, LH vượt ngưỡng 75 mIU/mL. Khảo sát các nang noãn bằng siêu âm đầu chu kỳ xác nhận sự vắng mặt hoàn toàn của các cấu trúc noãn nang. AMH tụt xuống mức không đo được.

### **Buồng trứng ở người mãn kinh không còn sản xuất steroid sinh dục.**

Do nguồn nguyên liệu noãn nang đã kiệt quệ, nên bất chấp một nồng độ rất cao của gonadotropin, vẫn không có đáp ứng phát triển noãn nang tại buồng trứng. Buồng trứng mất khả năng tiết estradiol, và đương nhiên là không còn tiết progesterone.