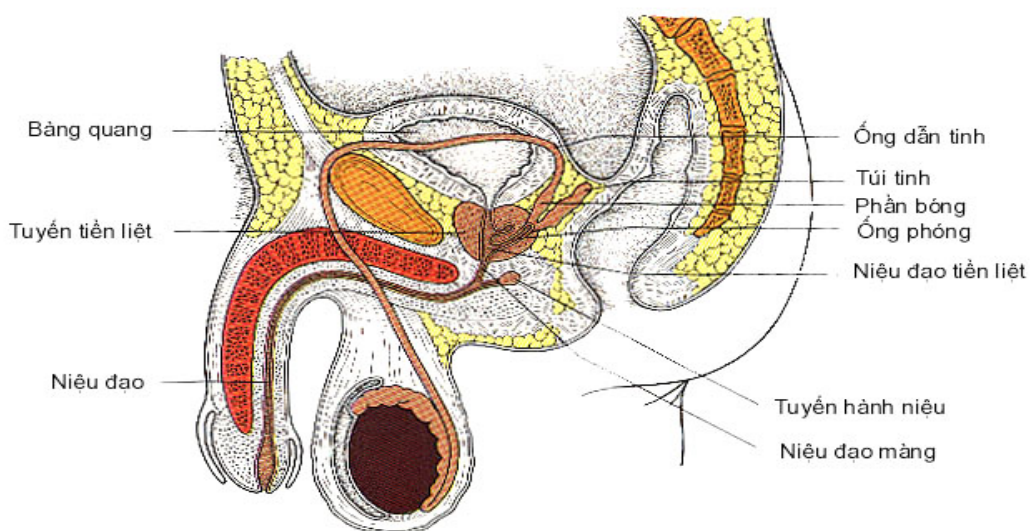


## CHƯƠNG 11

# SINH LÝ HỌC SINH DỤC

### I. Sinh lý sinh dục nam

- Các cơ quan thuộc hệ sinh dục nam bao gồm tinh hoàn, các hệ thống ống, các tuyến sinh dục phụ và các cấu trúc hỗ trợ kể cả dương vật (hình 1).



**Hình 1: Cơ quan sinh dục nam**

#### 1. Bìu

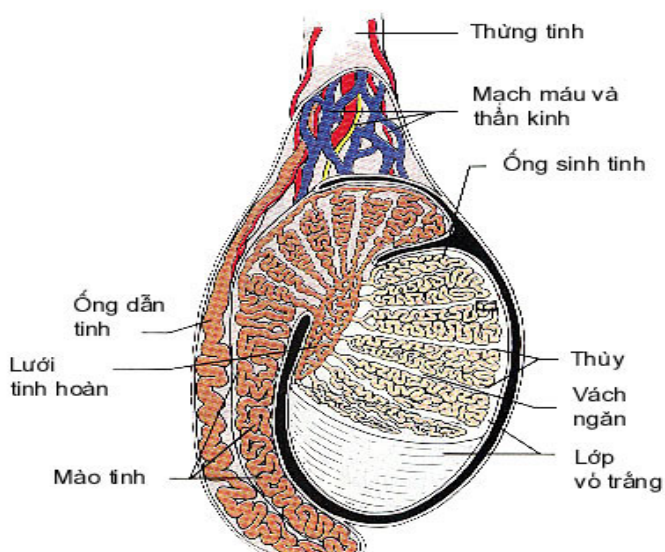
- Bìu là một cấu trúc che chở cho tinh hoàn. Trong bìu có một vách ngăn được cấu tạo bởi lớp cân nông và cơ dartos (cơ bì) chia bìu ra làm hai, mỗi bên chứa một tinh hoàn.

- Cơ dartos cũng được thấy ở tổ chức dưới da của bìu, chúng được cấu tạo từ các bó sợi cơ trơn liên kết trực tiếp với tổ chức dưới da của thành bụng, khi các cơ này co sẽ làm cho bìu nhăn lại.

- Bìu nằm ở ngoài khoang ổ bụng nên giúp duy trì nhiệt độ của tinh hoàn thấp hơn từ 2 đến 3°C so với nhiệt độ của cơ thể, điều này hết sức quan trọng đối với sự sản xuất và sự sống còn của tinh trùng.

- Cơ treo bìu (*cremaster muscle*) là một dải cơ vân nhỏ nằm trong thừng tinh và nối tiếp với cơ chéo trong thành bụng. Cơ treo bìu sẽ nâng các tinh hoàn lên sát với ổ bụng khi giao hợp và khi lạnh để sưởi ấm cho tinh hoàn và ngược lại khi nóng cơ này dẫn để đưa tinh hoàn ra xa ổ bụng qua đó điều chỉnh nhiệt độ cho tinh hoàn. Việc điều chỉnh nhiệt độ cho tinh hoàn hết sức cần thiết để đảm bảo cho hoạt động sinh tinh diễn ra bình thường. Trong hoạt động này cũng có sự tham gia một phần của các cơ dartos.

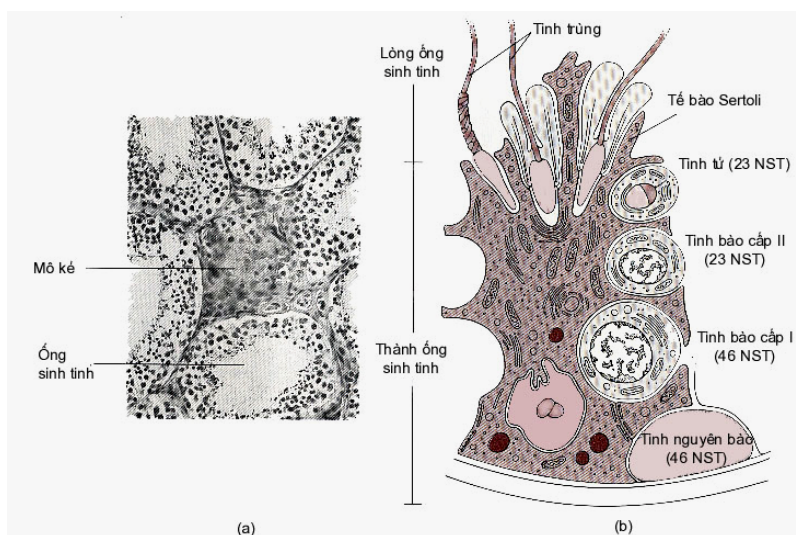
#### 2. Tinh hoàn



**Hình 2: Cấu trúc của tinh hoàn và mào tinh**

mạc là lớp vỏ trắng (*tunica albuginea*) kép xuyên vào phía trong tinh hoàn, chia tinh hoàn thành khoảng 200 đến 300 thùy, mỗi thùy chứa từ 1 đến 3 ống sinh tinh cuộn xoắn lại (hình 3a).

- Nằm sát với lớp màng đáy của ống sinh tinh là các tinh nguyên bào (*spermatogonia*), càng hướng về phía lòng ống là những tế bào sinh tinh ở các bước phát triển tiếp theo của quá trình giảm phân (*meiosis*) tạo tinh trùng theo tuần tự: (1) tinh bào cấp I (bắt đầu lần phân bào I của giảm phân); (2) tinh bào cấp II (bắt đầu lần phân bào II của giảm phân); (3) tinh tử và (4) tinh trùng. Các tinh trùng lúc này đã gần thành thực và được giải phóng vào lòng của ống



sinh tinh.

**Hình 3: (a) Mặt cắt ngang của các ống sinh tinh, (b) Tế bào Sertoli**

- Các tế bào sinh tinh được vùi vào trong các tế bào Sertoli, mỗi tế bào Sertoli nằm trải dài từ lớp màng đáy tới phía lòng ống, các mối liên kết chặt (*tight junction*) gắn chặt các tế bào này lại với nhau tạo nên một hàng rào sinh học ngăn cách giữa máu và các tế bào dòng tinh.

- Các chất dinh dưỡng muốn đến được các tế bào dòng tinh phải thông qua các tế bào Sertoli do đó hàng rào này giúp ngăn cản sự đáp ứng miễn dịch của cơ thể với các kháng

- Mỗi người nam có 2 tinh hoàn, khi trưởng thành mỗi tinh hoàn có kích thước trung bình khoảng 4,5 x 2,5 cm, nặng khoảng 10 - 15 gram (số liệu lấy trên người Châu Âu) (hình 2).

- Trong thời kỳ phôi thai các tinh hoàn nằm cao ở phía thành sau của ổ bụng.

+ Từ nửa sau tháng thứ bảy của thai kỳ chúng bắt đầu đi dần xuống bìu qua ống bẹn.

+ Tật tinh hoàn ẩn ở trẻ nam xảy ra nếu tinh hoàn không xuống được bìu.

- Tinh hoàn được bọc trong lớp tinh mạc (*tunica vaginalis*) có nguồn gốc từ phúc mạc, phía trong lớp tinh

nguyên trên bề mặt của các tế bào dòng tinh, vì những kháng nguyên này được coi là lạ đối với hệ miễn dịch của cơ thể.

- Các tế bào Sertoli (hình 3b) có nhiệm vụ nuôi dưỡng các tế bào dòng tinh, tiêu thụ bớt lượng bào tương của các tinh tử trong quá trình phát triển, làm trung gian cho tác động của các hormone testosterone và FSH, cung cấp dịch cho sự vận chuyển tinh trùng và bài tiết hormone inhibin giúp điều hòa quá trình sinh tinh thông qua việc ức chế bài tiết FSH của thùy trước tuyến yên.

Trong các khoang giữa các ống sinh tinh là các đám tế bào Leydig, có nhiệm vụ bài tiết testosterone.

### 2.1. Quá trình sinh tinh (*spermatogenesis*) (hình 4)

- Ở người quá trình sinh tinh diễn ra mất khoảng từ 65 đến 70 ngày, bắt đầu từ các tinh nguyên bào (*spermatogonia*) mang bộ NST  $2n = 46$ .

- Những tế bào này bắt nguồn từ các tế bào sinh dục nguyên thủy (*primordial germ cell*) xuất phát từ lớp nội bì của túi noãn hoàng của phôi và đi vào tinh hoàn trong giai đoạn sớm của thời kỳ phát triển của bào thai.

- Trong tinh hoàn của phôi, các tế bào mầm nguyên thủy sẽ biệt hóa thành các tinh nguyên bào và đợi cho đến khi cơ thể bước vào tuổi dậy thì mới bắt đầu tăng sinh để gia tăng số lượng tế bào sinh tinh thông qua quá trình nguyên phân.

- Các tinh nguyên bào được coi như là những tế bào gốc vì khi trải qua nguyên phân, một số trong chúng vẫn nằm lại cạnh lớp màng đáy đóng vai trò dự trữ cho các quá trình nguyên phân tiếp theo còn một số sẽ tách ra khỏi lớp màng đáy để bước vào quá trình giảm phân tạo tinh trùng.

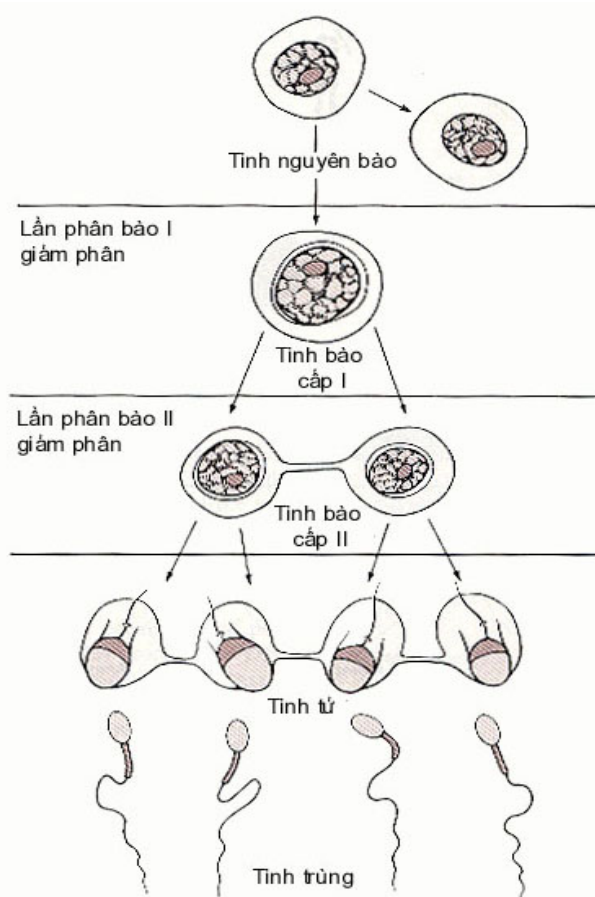
+ Khởi đầu các tinh nguyên bào biệt hóa thành tinh bào cấp I mang bộ NST lưỡng bội  $2n = 46$  và bước vào lần phân bào thứ nhất của giảm phân.

+ Trong lần phân bào thứ nhất của giảm phân xảy ra hiện tượng trao đổi chéo giữa các chromatid của cặp NST tương đồng có nguồn gốc từ bố và mẹ dẫn đến tái tổ hợp vật chất di truyền giữa các cặp NST tương đồng, góp phần tạo nên hiện tượng biến dị giữa các cá thể.

+ Kết thúc lần phân bào thứ nhất sẽ có 2 tinh bào cấp II hình thành từ 1 tế bào cấp I với bộ NST đơn bội kép (mỗi NST vẫn gồm 2 chromatid gắn với nhau ở tâm động)

+ Trong lần phân bào 2 của giảm phân, từ mỗi tinh bào cấp II sẽ hình thành 2 tinh tử mang bộ NST đơn bội ( $n = 23$ ), như vậy mỗi tinh bào cấp I sẽ cho 4 tinh tử. Ở thời điểm này các tinh tử nằm rất gần lòng ống sinh tinh.

- Một điểm cần lưu ý trong quá trình sinh tinh là trong quá trình hình thành tinh tử



**Hình 4: Quá trình giảm phân tạo tinh trùng**

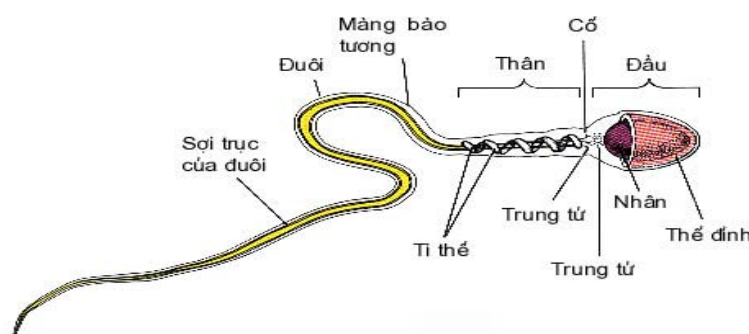
chúng chỉ tách nhân mà không tách bào tương, cả 4 tinh tử vẫn duy trì sự tiếp xúc với nhau qua các cầu bào tương trong suốt quá trình phát triển. Người ta cho rằng NST X có thể mang nhiều gen trọng yếu cho sự phát triển của tinh trùng mà NST Y không có vì vậy cách thức giảm phân này có ý nghĩa sống còn đối với các tinh tử mang NST Y.

## 2.2. Quá trình tạo tinh (*spermiogenesis*) (hình 5)

- Đây là giai đoạn cuối cùng của quá trình sinh tinh. Tinh tử hình thành tinh trùng với phần đầu chứa ADN và thể đỉnh (*acrosome*), một cấu trúc tương tự lysosome.

- Thể đỉnh chứa các enzyme hyaluronidase và các pro-teinas giúp tinh trùng xâm nhập vào trứng. Thể đỉnh còn bài tiết acrosin giúp tinh trùng định hướng và kích thích sự vận động của chúng trong cơ quan sinh dục của người nữ.

- Thân nhiều ti thể năng chuyển cấp ATP cho của tinh trùng.



tinh trùng chứa thực hiện chức năng để cung cấp sự vận động

**Hình 5: Cấu trúc của một tinh trùng**

- Đuôi có hoạt động như một roi (*flagellum*) mà sự vận động của nó giúp đẩy tinh trùng tiến về phía trước, mỗi tinh tử hình thành một tinh trùng, các tinh trùng này tách khỏi các tế bào Sertoli để đi vào lòng ống sinh tinh và được cuốn về hướng các ống tiếp theo trong cấu trúc của tinh hoàn.

- Mỗi ngày có khoảng 300 triệu tinh trùng được tạo thành. Sau khi được phóng tinh chúng sống không quá 48 giờ trong cơ quan sinh dục nữ.

- Trong cơ quan sinh dục nữ các tinh trùng vận động tiến tới phía trước với tốc độ từ 1 đến 4mm/phút. Hoạt động của tinh trùng tăng lên đáng kể khi nhiệt độ tăng tuy nhiên sự gia tăng chuyển hóa sẽ làm đời sống của tinh trùng ngắn lại.

## 2.3. Chức năng nội tiết của tinh hoàn

### 2.3.1. Tổng hợp và bài tiết Testosterone

#### Bài tiết, vận chuyển và chuyển hóa

- Vào thời điểm bắt đầu dậy thì, thùy trước tuyến yên bắt đầu tiết LH (*luteinizing hormone*: hormone dưỡng hoàng thể) và FSH (*follicle-stimulating hormone*: hormone kích thích phát triển nang trứng). Sự bài tiết các hormone này được thực hiện dưới sự kiểm soát của GnRH (*gonadotropin releasing hormone*: hormone kích thích giải phóng các hormone hướng sinh dục) của vùng dưới đồi (*hypothalamus*).

- LH kích thích các tế bào Leydig tổng hợp hormone sinh dục nam testosterone chủ yếu từ cholesterol. Ngoài ra testosterone còn được tổng hợp từ androstenedione do vỏ thượng thận bài tiết.

+ Ở người nam trưởng thành bình thường testosterone được bài tiết 4 - 9mg / ngày (13,9 - 31.2 nmol/ngày). Ở người nữ testosterone cũng được tuyến thượng thận bài tiết với một lượng rất nhỏ.

+ 98% testosterone trong huyết tương được gắn với các protein. Nồng độ testosterone tự do và gắn với protein trong huyết tương khoảng 525ng/dL (18,2nmol/L) ở người nam trưởng thành. Nồng độ này ở người nữ là 30ng/dL (1,0 nmol/L) ở người nữ trưởng thành. Nồng độ này ở người nam giảm dần một ít theo tuổi.

+ Testosterone tan được trong mỡ nên khuếch tán dễ dàng ra khỏi tế bào Leydig để vào máu để đến các tế bào đích.

### Cơ chế tác động

- Giống như các steroid khác, testosterone gắn với receptor ở trong tế bào chất, sau đó phức hợp testosterone - receptor sẽ gắn với DNA trong nhân thúc đẩy quá trình sao mã của các gene khác nhau.

- Ở một số tế bào đích testosterone được chuyển thành estradiol, dihydrotestosterone (DHT) hoặc 5(-androstenediol. Những chất này cũng gắn với các receptor nội bào của nó. Sự chuyển đổi này được thực hiện dưới sự tác dụng của các enzyme có mặt trong các tế bào đích: enzyme acromatase xúc tác cho quá trình hình thành estradiol, 5 ( reductase xúc tác cho quá trình hình thành DHT và cả hai enzyme 5 ( reductase và 3 ( reductase xúc tác cho quá trình tạo thành 5(-androstenediol.

- DHT cũng đi vào trong tuần hoàn. Nồng độ của DHT trong huyết tương chiếm khoảng 10% nồng độ testosterone.

- Phức hợp testosterone - receptor ít hằng định hơn so với phức hợp DHT - receptor trong các tế bào đích và kết hợp với DNA cũng kém hơn, do đó sự tạo thành DHT là con đường hiệu quả để khuếch đại tác động của testosterone trong các mô đích.

- Phức hợp testosterone - receptor chịu trách nhiệm cho sự biệt hóa ống Wholf dẫn đến sự hình thành các cơ quan sinh dục trong.

- Phức hợp DHT - receptor rất cần thiết cho sự hình thành và phát triển của cơ quan sinh dục ngoài của người nam trong thời kỳ bào thai. DHT cũng chịu trách nhiệm chính cho sự phát triển của tuyến tiền liệt và có lẽ của cả dương vật vào tuổi dậy thì. Cả DHT và 5(-androstenediol kích thích sự phát triển hệ thống lông và râu trên cơ thể, trên mặt và trên xương mu, tạo kiểu đường chân tóc cao lên ở hai bên thái dương ở người nam và chúng cũng góp phần gây ra biểu hiện sỏi đầu ở người nam.

- Sự tăng trưởng của khối cơ, sự phát triển nam tính và libido chủ yếu phụ thuộc vào testosterone.

- Trong trường hợp thiếu enzyme 5 ( reductase bẩm sinh sẽ dẫn đến tình trạng lưỡng giới giả dạng nam (*male pseudohermaphroditism*), bệnh nhân vẫn có tinh hoàn nhưng lại có biểu hiện của cơ quan sinh dục ngoài của nữ.

### 2.3.2. Cơ chế điều hòa việc tổng hợp và bài tiết testosterone

- Sự tổng hợp và bài tiết testosterone được thực hiện qua cơ chế ức chế ngược (*negative feedback*).

+ LH kích thích sản xuất testosterone, khi nồng độ của testosterone trong máu tăng lên đến một ngưỡng nhất định sẽ ức chế sự giải phóng GnRH của các tế bào vùng dưới đồi, sự sụt giảm nồng độ GnRH sẽ làm thùy trước tuyến yên giảm bài tiết LH

+ Lượng LH trong máu giảm sẽ làm các tế bào Leydig trong tinh hoàn giảm bài tiết testosterone.

+ Khi nồng độ testosterone trong máu xuống quá thấp, GnRH sẽ được vùng dưới đồi bài tiết để kích thích thùy trước tuyến yên tăng cường bài tiết LH, qua đó kích thích các tế bào Leydig tăng cường tổng hợp testosterone.

- Inhibin là hormone được bài tiết bởi các tế bào Sertoli, có khả năng ức chế sự bài tiết FSH của thùy trước tuyến yên.

+ Khi đã có đủ lượng tinh trùng cần thiết phục vụ cho chức năng sinh sản của người nam các tế bào Sertoli sẽ bài tiết inhibin, ức chế bài tiết FSH và làm giảm quá trình sinh tinh.

+ Khi quá trình sản sinh tinh trùng diễn ra quá chậm, lượng inhibin sẽ giảm làm tăng cường bài tiết FSH và qua đó gia tăng quá trình sinh tinh.

### 2.3.3. Vai trò của testosterone và FSH trong quá trình sinh tinh

- FSH có tác dụng kích thích trực tiếp quá trình sinh tinh.

- FSH và testosterone cùng tác động trên các tế bào Sertoli để kích thích chúng bài tiết một loại protein gọi là protein gắn androgen (*androgen binding protein: ABP*) vào lòng ống và trong dịch kẽ bao quanh các tế bào sinh tinh.

- ABP gắn với testosterone và giữ cho hormone này luôn luôn có nồng độ cao ở gần các ống sinh tinh. Testosterone kích thích các bước cuối cùng của quá trình sinh tinh.

### 2.3.4. Tổng hợp và bài tiết estrogen

- 70% estradiol trong huyết tương được tạo thành do quá trình thơm hóa (*aromatization*) testosterone và androstenedione trong hệ tuần hoàn. Một lượng nhỏ estradiol do vỏ thượng thận bài tiết và 30% còn lại do tinh hoàn bài tiết.

- Lượng estradiol do tinh hoàn bài tiết một phần xuất phát từ tế bào Leydig và một phần do quá trình thơm hóa các androgen xảy ra ở tế bào Sertoli.

- Ở người nam, lượng estradiol trong huyết tương vào khoảng 2ng/dL (70pmol/L) và được sản xuất với lượng 0,05 mg/ngày (0,18(mol/ngày)).

- Khác với người nữ, ở người nam có sự gia tăng tổng hợp estrogen theo tuổi.

## 3. Tác động của các androgen

### 3.1. Trong thời kỳ bào thai

- Trước khi sinh testosterone kích thích sự phát triển hệ thống ống sinh dục theo hướng nam và thúc đẩy sự đi xuống của tinh hoàn. DHT kích thích sự phát triển của cơ quan sinh dục ngoài.

- Trong não testosterone được chuyển thành estrogen có vai trò nam hóa trong quá trình phát triển của một số vùng nhất định trong não bộ của người nam.

### 3.2. Các biểu hiện đặc trưng của giới

- Vào tuổi dậy thì của người nam có những thay đổi rất lớn trên cơ thể do tác động của testosterone và DHT.

+ Cơ quan sinh dục ngoài: dương vật dài và lớn ra. Bìu bắt đầu nhiễm sắc tố và nhăn nheo.

+ Túi tinh phát triển, bài tiết và bắt đầu tổng hợp fructose. Tuyến tiền liệt và tuyến hành niệu (*bulbourethral glands*) phát triển và bài tiết.

+ Thanh quản phát triển, các dây thanh quản dài và dày hơn làm giọng nói trầm hơn.

+ Râu mọc, đường chân tóc ở phía hai bên trán cao lên, lông mu phát triển theo kiểu nam (mọc kiểu hình tam giác với đỉnh hướng lên trên). Lông mọc ở nách, ngực và chung quanh hậu môn, lông trên toàn cơ thể phát triển.

+ Thể hiện nam tính với tính tình hiếu động, năng nổ hơn, quan tâm tới người khác giới.

- + Vai phát triển bề rộng, cơ lớn ra.
- + Các tuyến bã tăng cường bài tiết

### 3.3. Chức năng sinh dục

- Các androgen đóng vai trò chính trong việc tạo tinh trùng, hình thành hành vi giới tính nam và sự ham muốn tình dục ở cả nam và nữ.

### 3.4. Chuyển hóa

- Các androgen là các hormone chuyển hóa, kích thích quá trình sinh tổng hợp protein, làm khối cơ và xương của nam phát triển hơn so với nữ.

- Các hormone này cũng làm cốt hóa đầu các xương dài nên làm ngừng phát triển cơ thể.

- Do sự gia tăng quá trình đồng hóa nên các hormone androgen làm tăng sự lưu giữ natri, kali, calci, sulfate và phosphate một cách trung bình và cũng làm tăng kích thước của thận.

## 4. Các hệ ống của cơ quan sinh dục nam

### 4.1. Các ống của tinh hoàn

- Tinh trùng và thành phần dịch trong ống tinh do các tế bào Sertoli bài xuất. Thành phần dịch của ống tinh giàu ion  $K^+$ , acid glutamic, acid aspartic và ABP (protein gắn androgen) được đẩy dần về phía các ống thẳng tiếp nối với các ống sinh tinh, từ đó đổ về hệ lưới ống của tinh hoàn (*rete testis*) và sau đó vào mào tinh (*epididymis*).

- Trong mào tinh, ống được cuộn xoắn chặt lại (nếu trải dài ra ống này sẽ có chiều dài khoảng 6 mét). Ống này được bọc bởi các tế bào biểu mô trụ giả lát tầng và bao quanh bởi nhiều lớp cơ trơn, bề mặt tự do của các tế bào biểu mô này có các vi nhung mao làm tăng bề mặt tiếp xúc để hấp thu các tinh trùng thoái hóa.

- Khi đi qua mào tinh, tinh trùng sẽ trải qua một số thay đổi để trở thành tinh trùng trưởng thành, quá trình này kéo dài khoảng từ 10 đến 14 ngày, ngoài ra mào tinh còn giúp lưu trữ tinh trùng và đẩy chúng vào ống tinh bằng cách co thắt các cơ trơn bao quanh ống. Tinh trùng có thể được lưu giữ ở mào tinh trong khoảng hơn một tháng.

### 4.2. Ống tinh

- Ở mỗi tinh hoàn, tiếp nối với đuôi mào tinh là ống tinh, dài khoảng 45cm chạy xuyên qua ống bẹn để vào khung chậu, phần cuối của ống tinh giãn rộng tạo thành phần bóng của ống tinh.

- Ống tinh là nơi lưu trữ tinh trùng, ở đây các tinh trùng có thể sống với mức chuyển hóa rất thấp trong nhiều tháng. Tinh trùng được chuyển từ mào tinh về hướng niệu đạo bằng các nhu động của lớp áo cơ bao quanh phía ngoài ống.

### 4.3. Ống phóng

- Ống phóng dài khoảng 2 cm, được tạo thành từ sự hợp nhất phần ống của túi tinh và phần bóng của ống tinh. Ống phóng sẽ phóng tinh trùng vào trong niệu đạo ngay trước khi được phóng tinh ra ngoài. Dịch tiết của túi tinh cũng được phóng xuất qua ống phóng.

### 4.4. Niệu đạo

- Niệu đạo dài khoảng 20 cm, được chia làm 3 phần theo thứ tự từ trong ra ngoài: (1) Phần niệu đạo tiền liệt dài khoảng 2 - 3 cm đi qua tuyến tiền liệt; (2) Phần niệu đạo màng dài khoảng 1cm đi ngang qua phần hoành niệu sinh dục (*urogenital diaphragm*) và (3) phần niệu đạo dương vật dài khoảng từ 15 đến 20 cm và tận cùng ở lỗ niệu đạo ngoài. Niệu đạo là đường ra chung của tinh dịch và nước tiểu.

## 5. Các tuyến sinh dục phụ

Các tuyến sinh dục phụ làm nhiệm vụ bài tiết thành phần dịch của tinh dịch.

### 5.1 Túi tinh

- Mỗi ống tinh có một túi tinh nằm cạnh ống phóng, mỗi túi dài khoảng 5cm, bài tiết dịch kiềm và nhót chứa fructose, các prostaglandin và các protein.

- Tính kiềm của dịch túi tinh giúp trung hòa tính acid ở trong đường sinh dục nữ, fructose cung cấp nguyên liệu cho tinh trùng sản xuất ATP, các prostaglandin góp phần vào khả năng sống và vận động của tinh trùng trong đường sinh dục nữ.

- Semenogelin là protein chính gây ra sự đông vón của tinh dịch sau khi phóng tinh.

- Thành phần dịch do túi tinh bài tiết chiếm khoảng 60% thể tích của tinh dịch.

### 5.2. Tuyến tiền liệt

- Tuyến tiền liệt nằm phía dưới và sau bàng quang, bao quanh phần niệu đạo tiền liệt. bài tiết dịch có dạng sữa, hơi acid (pH khoảng 6,5) chứa citrate (acid citric bị ion hóa) được tinh trùng sử dụng làm nguyên liệu tạo ATP qua chu trình Krebs, PSA (*prostate-specific antigen*: kháng nguyên đặc hiệu cho tuyến tiền liệt), acid phosphatase có chức năng chưa rõ và nhiều enzyme thủy phân protein như pepsinogen, lysozyme, amylase và hyaluronidase. PSA và các enzyme thủy phân protein khác có tác dụng làm tinh dịch chuyển từ dạng đông vón sang dạng loãng.

- Dịch của tuyến tiền liệt được đưa vào niệu đạo tiền liệt qua ống tiền liệt, phần dịch này chiếm khoảng 25% thể tích của tinh dịch và cũng góp phần trong việc duy trì khả năng sống và vận động của tinh trùng.

### 5.3. Các tuyến hành niệu đạo (tuyến cowper)

- Cặp tuyến hành niệu đạo nằm phía dưới tuyến tiền liệt, mỗi tuyến nằm mỗi bên phần niệu đạo màng và ống của chúng đổ vào phần niệu đạo dương vật.

- Trong quá trình giao hợp dịch của các tuyến này có vai trò mở đường cho quá trình phóng tinh bằng cách bôi trơn niệu đạo và phân quy đầu, trung hòa tính acid trong niệu đạo.

## 6. Tinh dịch

- Tinh dịch là một hỗn hợp gồm tinh trùng và thành phần dịch được bài tiết từ các ống sinh tinh, hai túi tinh, tuyến tiền liệt và hai tuyến hành niệu đạo.

- Thể tích tinh dịch trong mỗi lần phóng tinh trung bình từ 2,5 đến 5 ml với số lượng tinh trùng khoảng từ 50 đến 150 triệu/ml. Mặc dù chỉ cần 1 tinh trùng thụ tinh cho một noãn bào cấp II nhưng để xuyên thủng noãn bào đòi hỏi phải có một số lượng lớn tinh trùng (một tinh trùng không giải phóng đủ các enzyme hyaluronisase và proteinase để tiêu hủy rào cản bao quanh noãn bào) và lượng tinh trùng bị tổn thất trên đường sinh dục nữ rất lớn nên khi số lượng này giảm xuống còn khoảng 20 triệu/ml thì được coi là vô sinh ở người nam.

- Mặc dù thành phần dịch của tuyến tiền liệt hơi acid nhưng do lượng dịch của túi tinh chiếm thể tích lớn và kiềm tính nên tinh dịch có độ pH hơi kiềm (pH = 7,2 đến 7,7). Tinh dịch đã tạo ra một môi trường dinh dưỡng và vận động tối ưu cho tinh trùng.

- Tinh dịch còn chứa seminoplasmin, một kháng sinh có khả năng tiêu diệt một số loại vi khuẩn, điều này hết sức có ích vì trong đường sinh dục dưới của người nữ luôn luôn có sự hiện diện của vi khuẩn.

- Sau khi phóng tinh, tinh dịch duy trì trạng thái đông vón trong vòng 5 phút do các protein xuất phát từ túi tinh, vai trò của trạng thái này chưa được biết rõ, sau từ 10 đến 20 phút, tinh dịch trở nên loãng đi dưới tác dụng của PSA và các enzyme phân giải protein của tuyến tiền liệt. Nếu quá trình loãng hóa của tinh dịch diễn ra chậm lại có thể làm mất đi khả năng chuyển động của tinh trùng.

## 7. Dương vật

- Dương vật mang niệu đạo, có hình trụ được chia ra thành ba phần: gốc, thân và quy đầu dương vật.

+ Thân dương vật gồm ba khối mô hình trụ, mỗi khối được bao bởi bởi một mô sợi gọi là lớp vỏ trắng (*tunica albuginea*), hai khối lưng bên gọi là dương vật thể hang (*corpora cavernosa penis*), khối bụng giữa nhỏ hơn gọi là dương vật thể xốp (*corpus spongiosum*), mang phần niệu đạo dương vật, khối này có chức năng là giữ cho phần niệu đạo dương vật mở ra trong quá trình phóng tinh. Cả ba khối có các xoang máu tạo ra khả năng cương của dương vật khi các xoang này chứa đầy máu.

+ Khi bị kích thích tình dục thông qua thị giác, xúc giác, khứu giác, thính giác hoặc qua tưởng tượng, các động mạch cung cấp máu cho dương vật bị giãn rộng làm cho một lượng máu lớn đi vào các xoang máu, sự căng giãn của các xoang này sẽ chèn ép các tĩnh mạch của dương vật và làm cho lượng máu đã đi vào các xoang bị giữ lại. Những thay đổi về vận mạch này sẽ làm cương cứng dương vật. Dương vật sẽ mềm trở lại khi các động mạch co lại làm giảm áp lực trên các tĩnh mạch dẫn đến sự giải phóng máu trong các xoang.

- Sự phóng tinh là một phản xạ giao cảm. Trong quá trình này cơ vòng ở đáy bàng quang sẽ thắt lại nhờ đó nước tiểu sẽ không bài xuất trong quá trình phóng tinh và tinh dịch cũng không đi ngược lên bàng quang.

- Ngay trước khi quá trình phóng tinh xảy ra, các nhu động của phần bóng của ống tinh, túi tinh, ống phóng và tuyến tiền liệt sẽ đẩy tinh dịch vào phần niệu đạo dương vật làm chảy một lượng nhỏ tinh dịch trước khi phóng tinh, hiện tượng này được gọi là xuất tinh (*emission*), hiện tượng xuất tinh cũng có thể xảy ra trong giấc ngủ và được gọi là mộng tinh (*nocturnal emission*)

- Gốc dương vật gồm hành dương vật là vùng tận cùng của thể xốp và hai giò dương vật (*crura of the penis*) là hai đầu tận cùng của 2 thể hang

- Phần hành dương vật gắn với mặt dưới của hành niệu sinh dục và được bao quanh bởi cơ hành xốp (*bulbospongiosus muscle*). Mỗi giò dương vật được bao quanh bởi cơ ngồi hang (*ischiocavernosus muscle*). Sự co lại của các cơ này sẽ hỗ trợ cho quá trình phóng tinh.

## 8. Dậy thì

- Ở Mỹ và Châu Âu, sự dậy thì ở người nam bắt đầu vào khoảng từ 10 - 11 tuổi và kết thúc ở tuổi 15-17.

- Trong những năm trước dậy thì, nồng độ huyết tương của LH, FSH và testosterone thấp. Khoảng từ 6 đến 7 tuổi bắt đầu xảy ra sự phát triển tiền dậy thì, hiện tượng này có lẽ liên quan đến sự bài tiết hormone androgen của tuyến thượng thận và hGH (*human growth hormone*).

- Sự gia tăng nồng độ về đêm của LH và FSH nhưng với mức độ thấp báo hiệu cho sự khởi phát hiện tượng dậy thì sau đó nồng độ LH và FSH gia tăng suốt ngày cùng với sự gia tăng nồng độ của testosterone.

- Sự gia tăng nồng độ của LH và FSH được cho là do sự gia tăng bài tiết GnRH của vùng dưới đồi gây ra sự đáp ứng của thùy trước tuyến yên.

- Những thay đổi trong tinh hoàn xảy ra trong thời kỳ dậy thì bao gồm sự thành thực của các tế bào Sertoli và bắt đầu quá trình sinh tinh. Những thay đổi về mặt giải phẫu và chức năng liên quan đến sự dậy thì là kết quả của sự gia tăng bài tiết testosterone. Thông thường dấu hiệu đầu tiên là tinh hoàn to ra, khoảng một năm sau dương vật gia tăng kích thước và trong vòng vài năm sau đó tuyến tiền liệt, các túi tinh, các tuyến hành niệu và mào tinh sẽ gia tăng dần kích thước. Sự phát triển các dấu hiệu sinh dục phụ của nam và sự phát triển nhanh chóng của khối cơ xương xảy ra cũng do sự gia tăng nồng độ testosterone.

### 9. Những thay đổi ở người già

- Người nam khỏe mạnh vẫn có thể duy trì khả năng sinh sản của họ ở độ tuổi 80 - 90. Ở vào khoảng độ tuổi 55, testosterone giảm tổng hợp dẫn đến việc làm giảm cơ lực, số lượng tinh trùng có khả năng sống ít đi và giảm sự ham muốn tình dục. Tuy nhiên số lượng tinh trùng vẫn dồi dào ở tuổi già.

- Một vấn đề phổ biến ở người già là sự phì đại của tuyến tiền liệt, sự gia tăng kích thước của tuyến này sẽ chèn ép niệu đạo và gây tiểu khó.

## II. Sinh lý sinh dục nữ

- Cơ quan sinh dục nữ gồm: (1) buồng trứng, (2) vòi trứng, (3) tử cung, (4) âm đạo và (5) âm hộ. (6) Tuyến vú cũng được xem là một phần của cơ quan sinh dục nữ (hình 1).

### 1. Cấu tạo và chức năng

#### 1.1. Buồng trứng (hình 6)

- Buồng trứng được coi là tuyến sinh dục của người nữ. Mỗi người nữ có 2 buồng trứng, nằm ở phía trước khoang chậu, và hai bên tử cung. Trên buồng trứng có một điểm để làm lối ra vào cho các mạch máu và thần kinh gọi là rốn (*hilus*) buồng trứng.

- Mỗi buồng trứng gồm có các phần sau:

+ Lớp biểu mô mầm bao phủ mặt ngoài của buồng trứng và tiếp nối với lớp trung biểu mô trùm lên mạc treo buồng trứng. mạc dầu được gọi là biểu mô mầm nhưng nhiệm vụ của chúng không phải là để sản sinh trứng.

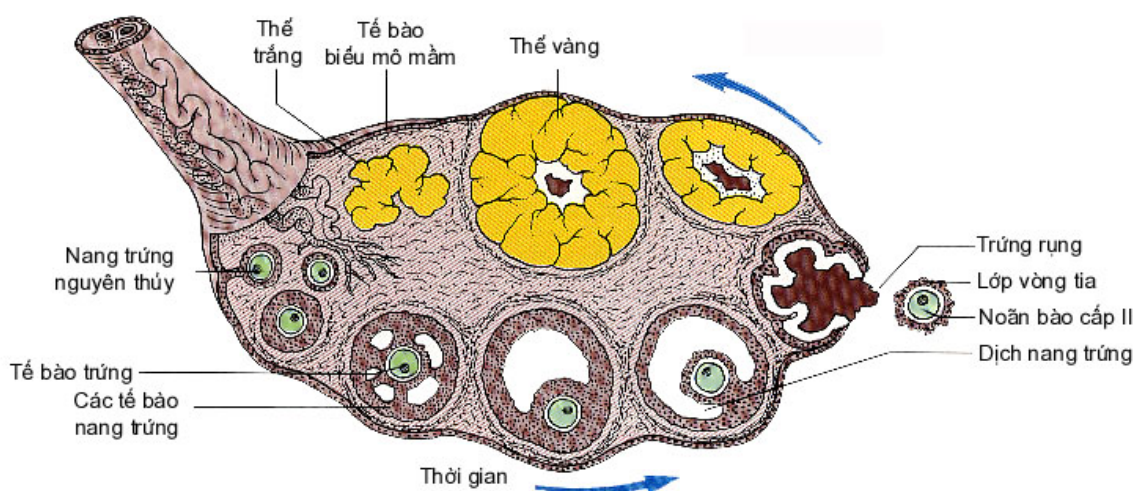
+ Lớp vỏ trắng (*tunica albuginea*) tạo bởi mô liên kết đặc và không đều nằm ngay dưới lớp biểu mô mầm.

+ Vùng đệm là một vùng mô liên kết nằm phía dưới lớp vỏ trắng gồm có lớp đặc nằm nông gọi là vỏ (*cortex*) và lớp lỏng lẻo nằm ở phía sâu hơn gọi là tủy (*medulla*).

+ Các nang trứng nằm tại phần vỏ trắng với các tế bào trứng đang ở các giai đoạn khác nhau của quá trình phát triển và được các tế bào bao quanh. Lúc đầu các tế bào bao quanh này chỉ có một lớp, sau đó chúng phát triển số lượng tạo thành nhiều lớp tế bào và được gọi là các tế bào hạt (*granulosa cells*). Những tế bào hạt này có nhiệm vụ nuôi dưỡng tế bào trứng đang phát triển và bài tiết estrogen khi nang trứng phát triển.

+ Nang trứng chín (nang Graaf): là một nang lớn chứa đầy dịch, nang này sẽ vỡ và giải phóng noãn bào cấp II qua quá trình rụng trứng.

+ Thể vàng (*corpus luteum*): chứa các phần còn lại của một nang trứng sau khi rụng trứng. Thể vàng sản xuất progesterone, estrogen, relaxin và inhibin. Khi thể vàng thoái hóa sẽ trở thành một tổ chức xơ gọi là thể trắng.



### Hình 6: Các giai đoạn phát triển của nang trứng trong buồng trứng

#### 1.2. Quá trình sinh trứng

- Các tế bào sinh trứng phải trải qua quá trình giảm phân để tạo ra các trứng mang bộ nhiễm sắc thể (NST) đơn bội ( $n=23$ ).

- Ngay từ giai đoạn sớm của bào thai, các tế bào mầm sinh dục nguyên thủy đã di trú từ lớp nội bì của túi noãn hoàng tới buồng trứng và biệt hóa thành noãn nguyên bào (*oogonia*) mang bộ NST lưỡng bội ( $2n=46$ ). Các tế bào này phân chia theo lối nguyên phân để tạo thành khoảng từ 6 đến 7 triệu noãn nguyên bào vào khoảng tháng thứ năm của thai kỳ và sau đó quá trình nguyên phân ngừng lại.

- Ngay trước khi sinh đã có rất nhiều noãn nguyên bào bị thoái hóa và chỉ có một số trong chúng phát triển được thành noãn bào cấp I (*primary oocyte*) mang bộ NST lưỡng bội đã nhân đôi bước vào kỳ đầu của lần phân bào thứ nhất của giảm phân và dừng lại ở đó cho đến thời kỳ dậy thì.

- Trước khi sinh, mỗi noãn bào cấp I được bao quanh bởi một lớp tế bào hạt để tạo thành nang trứng cấp I (*primary follicle*), những noãn bào nào không hình thành được nang trứng sẽ bị thoái hóa.

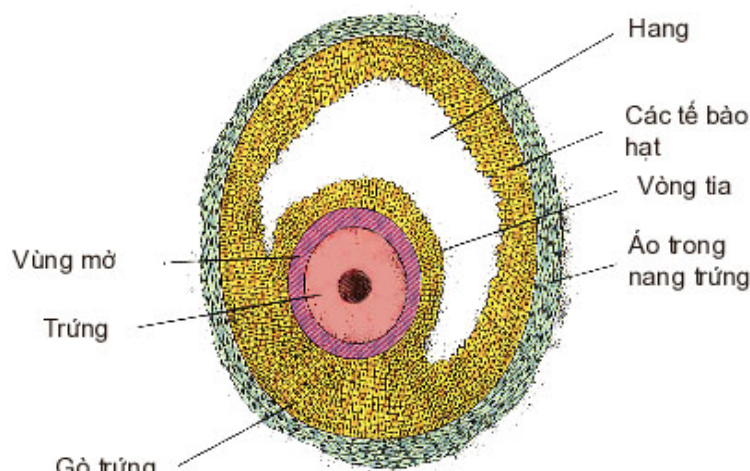
- Khi chào đời, mỗi bé gái chỉ còn khoảng 2 triệu nang trứng cấp I. Vào tuổi dậy thì số nang trứng này chỉ còn khoảng 400.000 và trong số đó chỉ có khoảng 400 noãn sẽ chín và rụng trong suốt thời kỳ sinh sản của người nữ, số còn lại sẽ bị thoái biến.

- Mỗi tháng sẽ có khoảng 1000 nang trứng bắt đầu phát triển. Những nang trứng này sẽ bắt đầu phát triển ở những thời điểm khác nhau, những nang trứng nào phát triển vào thời điểm có những điều kiện hormone thích hợp nhất sẽ tiếp tục phát triển còn những nang trứng phát triển ở những thời điểm kém thích hợp hơn sẽ bị thoái hóa. Trong mỗi chu kỳ sẽ ở mỗi buồng trứng chỉ còn có từ 6 đến 10 nang trứng phát triển đến giai đoạn tạo hang (*antrum*) và trong số này cũng chỉ có một nang trứng chín.

- Khi nang trứng phát triển (hình 7) sẽ tạo ra một lớp glycoprotein trong nằm giữa noãn bào cấp I và các tế bào hạt gọi là vùng mờ (*zone pellucida*). Lớp tế bào hạt trong cùng gắn chặt vào vùng mờ và được gọi là vòng tia (*corona radiata*). Lớp tế bào hạt ngoài cùng nằm trên lớp màng đáy ngăn cách chúng với vùng đệm của buồng trứng, lớp này được gọi là vỏ của nang trứng (*theca folliculi*). Khi các tế bào hạt bắt đầu bài tiết, dịch của nang trứng tập trung tại vùng hang (*antrum*) nằm ở trung tâm của nang trứng. Khi đó nang trứng cấp I trở thành nang trứng cấp II (*secondary follicle*).

- Trong thời kỳ thiếu niên, các nang trứng cấp I và nang trứng đang phát triển vẫn tiếp tục thoái hóa và không có noãn bào và nang trứng nào được hình thành.

- Noãn bào cấp I mang bộ NST  $2n$  sẽ hoàn tất lần phân bào I của giảm phân để tạo ra hai tế bào mang bộ NST đơn bội ( $n$ ) kếp nhưng kích thước không giống nhau, tế bào nhỏ hơn được gọi là thể cực thứ nhất (*first polar body*) chỉ chứa nhân, còn tế bào lớn hơn được gọi là noãn bào cấp II (*secondary oocyte*) tiếp nhận hầu hết bào tương.



Hình 7: Cấu tạo của một nang trứng chín

- Sau dậy thì, dưới tác dụng của các hoóc môn FSH và LH của thùy trước tuyến yên, mỗi tháng sẽ có một nang trứng cấp II tiếp tục quá trình giảm phân đến kỳ giữa của lần phân bào II và ngừng lại ở đó. Nang trứng lúc đó trở thành nang trứng chín sẵn sàng để vỡ và giải phóng noãn bào cấp II.

- Khi rụng trứng một noãn bào cấp II cùng với thể cực thứ nhất và lớp vòng tia được giải phóng vào khung chậu và được đón vào vòi Fallop. Nếu không được thụ tinh, noãn bào sẽ thoái hóa còn nếu được thụ tinh, nó sẽ tiếp tục hoàn tất quá trình phân bào II của giảm phân để tạo thành 2 tế bào mang bộ NST đơn bội có kích thước không đều. Tế bào lớn hơn được gọi là noãn (ovum) còn tế bào kia được gọi là thể cực thứ hai (*second polar body*).

- Nhân của noãn ( $n = 23$ ) kết hợp với nhân của tinh trùng ( $n = 23$ ) qua thụ tinh sẽ hình thành hợp tử lưỡng bội ( $2n = 46$ ). Thể cực thứ nhất cũng có thể tiếp tục phân chia để tạo thành 2 thể cực nhỏ, những thể cực này sẽ bị thoái hóa.

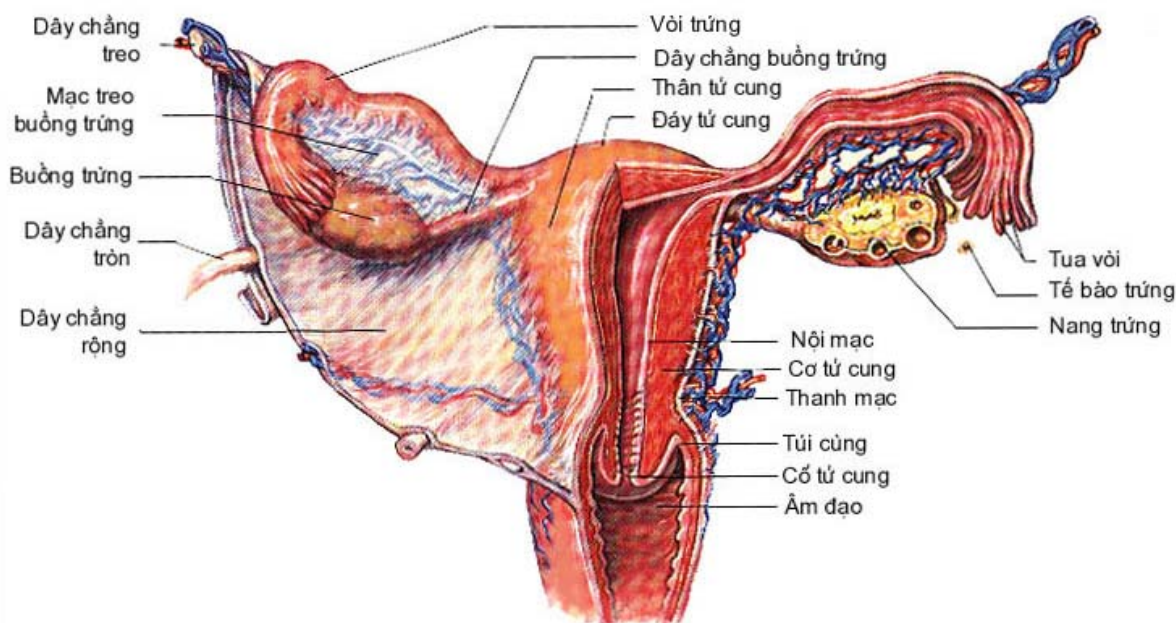
### 1.3. Vòi trứng (vòi fallope) (hình 9)

- Mỗi người nữ có 2 vòi trứng nằm ở hai bên tử cung, có nhiệm vụ đón và chuyển noãn bào sau khi rụng về phía tử cung. Mỗi vòi trứng có chiều dài khoảng 10cm, phần nằm sát với buồng trứng có dạng hình phễu với các tua vòi, một trong số các tua vòi này sẽ bám vào buồng trứng. Phần bóng của vòi chiếm khoảng hai phần ba ngoài của vòi trứng là phần rộng và dài nhất, tiếp theo là phần eo ngắn, hẹp và dày hơn gắn vào phía góc trên ở phía bên của tử cung.

- Thành của vòi tử cung có ba lớp, lớp trong cùng được lợp bởi những tế bào biểu mô trụ có lông và các tế bào bài tiết có các vi mao cung cấp chất dinh dưỡng cho trứng, lớp giữa là lớp cơ trơn gồm hai lớp: lớp trong dày hơn, chạy vòng và lớp ngoài mỏng hơn, chạy dọc. Hoạt động nhu động của lớp cơ này và của các tế bào có lông ở lòng vòi trứng sẽ giúp noãn bào cấp II di chuyển dần về phía lòng tử cung. Phía ngoài cùng là lớp thanh mạc bao quanh vòi trứng.

- Thông thường quá trình thụ tinh xảy ra ở khoảng 2/3 ngoài của vòi trứng, trong khoảng 24 giờ sau khi trứng rụng. Hợp tử sẽ trải qua một số lần phân bào và đến được tử cung khoảng 7 ngày sau khi trứng rụng. Ở thời điểm này nó được gọi là phôi bào (*blastocyst*)

### 1.4. Tử cung (hình 8)



**Hình 8: Vòi trứng và tử cung**

- Tử cung tham gia vào hoạt động kinh nguyệt, là nơi làm tổ của trứng nếu được thụ tinh, nơi phát triển phôi thai, tham gia vào cuộc đẻ và là con đường để cho tinh trùng đi vào thụ tinh cho noãn bào cấp II.

- Ở người nữ chưa mang thai, tử cung dài khoảng 7cm, rộng khoảng 5cm và dày khoảng 2cm<sup>5</sup>. Tử cung có kích thước lớn hơn ở phụ nữ đã mang thai và nhỏ lại ở những người nữ có nồng độ hormone sinh dục nữ thấp như ở thời kỳ mãn kinh hoặc ở những người nữ có sử dụng thuốc viên ngừa thai.

- Tử cung được chia làm ba phần: phần đáy ở phía trên, phần thân ở giữa và phần cổ mở ra phía âm đạo. Các tế bào tiết ở niêm mạc cổ tử cung bài tiết dịch nhầy của cổ tử cung là một hỗn hợp gồm nước, glycoprotein, các protein huyết thanh, các lipid, các enzyme và các muối vô cơ.

- Mỗi người nữ trong độ tuổi sinh sản bài tiết từ 20 đến 60ml dịch nhầy cổ tử cung mỗi ngày. Trong thời gian trứng rụng, dịch loãng và có tính kiềm hơn (pH = 8,5) tạo điều kiện thuận lợi cho sự hoạt động của tinh trùng, ngoài thời kỳ này dịch quánh hơn. Dịch nhầy này cũng đóng vai trò cung cấp nhu cầu năng lượng cho tinh trùng.

- Phần cổ tử cung và dịch nhầy của nó đóng vai trò như một nơi chứa tinh trùng, giúp chúng tránh khỏi môi trường không thuận lợi của âm đạo và tránh được hiện tượng thực bào. Chúng cũng có thể đóng một vai trò nhất định trong việc làm thay đổi khả năng của tinh trùng để chúng có thể thụ tinh cho noãn bào.

- Về mặt mô học, tử cung chia làm ba lớp, ngoài cùng là lớp thanh mạc, ở giữa là lớp cơ gồm ba lớp cơ trơn với lớp giữa chạy vòng, lớp trong chạy dọc và lớp ngoài chạy chéo, trong cùng là lớp nội mạc rất giàu mạch máu gồm một lớp biểu mô trụ đơn với các tế bào có lông và tế bào tiết lợp ở phía trong lòng tử cung, phía dưới là lớp đệm khá dày gồm tổ chức liên kết và các tuyến nội mạc phát triển sâu vào lớp biểu mô và kéo dài tới gần lớp cơ.

- Lớp nội mạc được chia làm hai lớp: (1) lớp chức năng, nằm ở phía khoang tử cung, sẽ bong ra khi hành kinh, (2) lớp nền, nằm dưới lớp chức năng, sẽ giúp lớp này hồi phục sau mỗi lần hành kinh.

- Tử cung được động mạch tử cung cấp máu. Các động mạch hình cung xuất phát từ động mạch này sẽ sắp xếp vòng quanh tử cung trong lớp cơ và hình thành các nhánh tia đi sâu vào lớp này, trước khi đi vào lớp nội mạc chúng chia thành 2 loại động mạch: (1) các

động mạch thẳng cung cấp máu cho lớp nền và (2) các động mạch xoắn ốc cung cấp máu cho lớp chức năng, các động mạch này có những thay đổi đáng kể trong chu kỳ kinh.

- Tử cung cần phải được cung cấp một lượng máu lớn để tái phát triển lớp chức năng sau khi hành kinh, phục vụ cho sự làm tổ của trứng sau khi thụ tinh và sự phát triển của bánh nhau.

### 1.5. Âm đạo

- Âm đạo với chiều dài khoảng 10cm là nơi tiếp nhận dương vật và tinh dịch trong quá trình giao hợp, thông qua âm đạo tinh trùng sẽ đi vào khoang tử cung qua cổ tử cung. Kinh nguyệt cũng thông qua đây để ra ngoài.

- Niêm mạc âm đạo tiếp nối với niêm mạc của tử cung, về mặt tổ chức sau tuổi dậy thì, âm đạo được lợp bởi các tế bào biểu mô lát tầng không bị sừng hóa và mô liên kết thưa tạo thành các nếp nhăn chạy ngang âm đạo. Niêm mạc âm đạo chứa một lượng lớn glycogen, khi bị phân hủy sẽ hình thành các axit hữu cơ tạo nên một môi trường có pH thấp làm ngăn cản sự phát triển của vi khuẩn, tuy nhiên điều này cũng ảnh hưởng đến khả năng sống và hoạt động của tinh trùng. Tính chất kiềm của tinh dịch góp phần làm trung hòa độ axit của âm đạo và làm tăng khả năng sống của tinh trùng.

- Thành phần cơ ở âm đạo gồm 2 lớp cơ trơn, một lớp chạy vòng ở phía ngoài, một lớp chạy dọc ở phía trong, chúng tạo cho âm đạo có khả năng co giãn rất lớn, tính chất này rất cần thiết cho cuộc đẻ và hoạt động giao hợp.

- Ở phía dưới âm đạo, nơi mở ra phía ngoài là lỗ âm đạo, ở đây có thể có một nếp màng nhầy mỏng được tưới máu gọi là màng trinh tạo nên một bờ viền quanh lỗ âm đạo làm đóng lại một phần lỗ này.

### 1.6. Âm hộ

- Âm hộ là cơ quan sinh dục ngoài của người nữ gồm:

(1) Mu: nằm phía trên âm đạo và lỗ niệu đạo, hình thành do sự nhô lên của tổ chức mỡ phía trên khớp mu và được phủ bởi một lớp da và lông mu.

(2) Môi lớn: tương tự như bìu ở người nam, cũng được phủ bởi một lớp lông mu, chứa nhiều mô mỡ, các tuyến mồ hôi và tuyến bã.

(3) Môi bé: có nhiều tuyến bã nhưng không có tuyến mồ hôi và tổ chức mỡ

(4) Âm vật: là một khối nhỏ hình trụ của mô cương và các dây thần kinh, nằm ở chỗ tiếp nối phía trên của 2 môi bé. Đây là cấu trúc tương tự như dương vật ở nam và có khả năng cương lên khi bị kích thích. Âm vật có một vai trò nhất định trong việc tạo ra kích thích tình dục ở người nữ

(5) Tiền đình: Tiền đình là phần giữa 2 môi bé, bên trong nó là màng trinh, lỗ âm đạo, lỗ niệu đạo ngoài và nhiều lỗ của các ống tuyến. Mỗi bên của lỗ niệu đạo ngoài là lỗ ống tuyến của các tuyến Skene, mỗi bên của lỗ âm đạo là lỗ ống tuyến của tuyến Bartholin, dịch tiết của các tuyến này sẽ bôi trơn âm đạo trong quá trình giao hợp. Chạy dọc dưới hai môi bé là bóng tiền đình gồm hai tổ chức cương được, nằm hai bên lỗ âm đạo. Tổ chức này sẽ cương lên khi chứa đầy máu, làm hẹp lỗ âm đạo và tạo lực ép lên dương vật trong quá trình giao hợp.

### 1.7. Tầng sinh môn (*perineum*)

- Vùng tầng sinh môn là vùng hình thoi nằm giữa các nếp bẹn và mông chứa các cơ quan sinh dục ngoài và hậu môn. Đường thẳng chạy ngang qua ụ ngồi sẽ chia tầng sinh môn ra làm thành tam giác niệu sinh dục ở phía trước với cơ quan sinh dục ngoài và tam giác hậu môn ở phía sau với hậu môn.

## 1.8. Tuyến vú

- Tuyến vú là các tuyến mồ hôi đã được biến đổi, nằm phía trên các cơ ngực lớn (*pectoralis major muscle*) và cơ răng to (*serratus anterior muscle*) và gắn vào các cơ này bằng một lớp cân sâu.

- Mỗi vú gồm một đầu núm nhiễm sắc tố nhô ra gọi là núm vú (*nipple*), trên núm có rất nhiều lỗ nhỏ nằm cạnh nhau, đây là những lỗ ngoài của các ống dẫn sữa. Phần da nhiễm sắc tố bao quanh núm vú gọi là quầng vú (*areola*), quầng vú thô ráp vì chứa nhiều tuyến bã.

- Các chuỗi mô liên kết được gọi là các dây chằng treo vú (*suspensory ligaments of the breast*) hay dây chằng Cooper (*Cooper's ligaments*) chạy giữa lớp da và lớp cân sâu để nâng đỡ vú. Các dây chằng này lỏng lẻo dần theo tuổi hay do sự căng dẫn quá mức sẽ làm ngực chảy xệ xuống.

- Trong mỗi vú, tuyến sữa gồm từ 15 đến 20 thùy (*lobe*), nằm tách nhau bởi các mô mỡ. Số lượng của các mô mỡ này sẽ quyết định kích thước của vú. Mỗi thùy lại được chia thành nhiều tiểu thùy, mỗi tiểu thùy gồm nhiều nang là các tuyến tiết sữa được gắn với nhau bằng tổ chức liên kết. Bao quanh các nang là các tế bào có hình thoi gọi là các tế bào cơ biểu mô (*myoepithelial cells*), khi các tế bào này co lại sẽ giúp phóng sữa về phía núm vú. Sữa được sản xuất sẽ đổ vào các xoang chứa sữa (*lactiferous sinus*), tại đây một sữa sẽ được dự trữ trước khi được đưa ra ngoài nhờ qua các ống dẫn sữa.

## 2. Các hoóc môn của buồng trứng

### 2.1. Các estrogen

#### 2.1.1. Tổng hợp và chuyển hóa

- Các estrogen gồm ba loại: (1) 17(-estradiol; (2) estrone và (3) estriol. Tất cả chúng đều là C18 steroid được bài tiết bởi các tế bào hạt và lớp vỏ trong (*theca interna*) của các nang trứng, thể vàng (*corpus luteum*) và bánh nhau.

- Estrogen cũng được tạo thành trong hệ tuần hoàn qua quá trình thơm hóa (*aromatization*) androstenedione. Dưới sự xúc tác của enzyme aromatase andro-stenedione thành estrone và testosterone thành estradiol.

- Các tế bào của lớp vỏ trong của nang trứng có nhiều receptor LH. LH hoạt động thông qua AMP vòng để làm tăng quá trình chuyển hóa cholesterone thành androstenedione. Một số androstenedione được chuyển thành estradiol đi vào tuần hoàn.

- Lớp vỏ trong của nang trứng cũng cung cấp androstenedione cho các tế bào hạt để tạo thành estradiol bài tiết vào trong dịch nang trứng.

- Các tế bào hạt có nhiều receptor FSH. FSH thúc đẩy quá trình bài tiết estradiol qua con đường AMP vòng để làm tăng hoạt tính của enzyme aromatase. Các tế bào hạt trưởng thành cũng có các receptor LH và LH cũng kích thích quá trình sản xuất estradiol.

- 17(-estradiol được bài tiết trong hệ tuần hoàn với lượng tương đương với estrone. Estrone sau đó được chuyển hóa thành estriol chủ yếu ở gan. Trong ba loại estrogen, estradiol có tác động mạnh nhất và estriol có tác động yếu nhất.

- Trong hệ tuần hoàn chỉ có khoảng 2% tự do, số còn lại gắn với protein. Trong gan các estrogen bị oxy hóa thành glucuronide và các phức hợp sulfate sau đó được bài tiết vào mật và được tái hấp thu vào máu. Trong nước tiểu có ít nhất 10 chất chuyển hóa khác nhau của estradiol.

#### 2.1.2. Bài tiết và cơ chế tác động

- Hầu hết các estrogen đều do buồng trứng sản xuất, chúng có 2 đỉnh bài tiết: (1) Ngay trước khi rụng trứng và (2) giữa giai đoạn thể vàng, trong nửa sau của chu kỳ kinh.

- Estradiol được bài tiết với lượng 36 $\mu$ g/ngày (133 $\mu$ mol/ngày) trong giai đoạn nang

trứng sớm (giai đoạn đầu của chu kỳ kinh, 380 $\mu$ g/ngày ngay trước khi rụng trứng và 250 $\mu$ g/ngày vào giữa giai đoạn hoàng thể (bảng 1).

- Sau khi mãn kinh, sự bài tiết estrogen giảm rất nhiều và chỉ còn ở mức rất thấp.
- Ở nam mức sản xuất estradiol là 50 $\mu$ g/ngày (180( $\mu$ mol/ngày)
- Giống như các steroid khác, estrogen kết hợp với các protein receptor nội bào tạo thành phức hợp kết hợp với DNA thúc đẩy quá trình sao mã của các gene để tổng hợp nên các protein mới là thay đổi chức năng của tế bào.

**Bảng 1: Tốc độ sản xuất trong 24 giờ của các hormone steroid ở các giai đoạn khác nhau của chu kỳ kinh**

<i>Các steroid giới tính</i>	<i>Giai đoạn nang trứng sớm</i>	<i>Trước khi rụng trứng</i>	<i>Giai đoạn giữa thể vàng</i>
Progesterone (mg)	1,0	4,0	25,0
17-Hydroxyprogesterone (mg)	0,5	4,0	4,0
Dehydroepiandrosterone (mg)	7,0	7,0	7,0
Androstenedione (mg)	2,6	4,7	3,4
Testosterone ( $\mu$ g)	200,0	240,0	170,0
Estrone ( $\mu$ g)	50,0	350,0	250,0
Estradiol ( $\mu$ g)	36,0	380,0	250,0

### 2.1.3. Tác động lên cơ quan sinh dục nữ

- Các estrogen thúc đẩy quá trình phát triển của các nang trứng và tăng cường sự vận động của vòi trứng.

- Trong chu kỳ kinh estrogen gây ra những thay đổi có tính chu kỳ của nội mạc tử cung, cổ tử cung và âm đạo như sẽ trình bày ở phần dưới.

- Estrogen làm tăng lượng máu tới tử cung và có một vai trò quan trọng đối với hệ thống cơ trơn của tử cung.

+ Ở người nữ trước tuổi dậy thì và bị cắt buồng trứng tử cung nhỏ và các cơ tử cung bị teo và không hoạt động. Estrogen làm tăng số lượng cơ tử cung và các protein co (*contractile protein*) trong các tế bào cơ.

+ Dưới ảnh hưởng của estrogen cơ tử cung trở nên dễ hoạt động và dễ bị kích thích hơn. Tử cung đã chịu ảnh hưởng của estrogen sẽ nhạy cảm hơn với oxytocin.

- Điều trị dài ngày với estrogen sẽ làm phì đại nội mạc tử cung, khi việc điều trị ngừng lại sẽ làm bong lớp nội mạc gây ra tình trạng xuất huyết qua âm đạo. Đôi khi tình trạng xuất huyết cũng xảy ra trong quá trình điều trị khi estrogen được sử dụng điều trị trong một thời gian dài.

### 2.1.4. Tác động lên các cơ quan nội tiết

- Estrogen làm giảm bài tiết FSH. Trong một số trường hợp các estrogen ức chế bài tiết LH (*feedback âm*) và trong một số trường hợp khác chúng làm tăng bài tiết LH (*feedback dương*). Các estrogen có thể làm tăng kích thích của tuyến yên.

### 2.1.5. Hiệu quả trên tính cách

- Estrogen gây ra biểu hiện động dục (*estrous*) ở động vật và làm tăng ham muốn tình dục ở người. Tác động này gây ra do tác động trực tiếp của estrogen lên các neuron nhất định ở vùng dưới đồi (*hypothalamus*)

### 2.1.6. Tác động trên tuyến vú

- Estrogen làm phát triển hệ ống của tuyến vú và làm vú phát triển ở người nữ trong tuổi dậy thì.

- Estrogen cũng làm tăng sắc tố ở quầng vú, tuy nhiên hiện tượng này xảy ra rõ hơn trong lần mang thai đầu tiên

### 2.1.7. Tác động lên các đặc điểm giới tính phụ

- Những thay đổi trên cơ thể của người nữ ở tuổi dậy thì cùng với sự phát triển của vú, tử cung và âm đạo một phần do tác dụng của estrogen và một phần đơn giản là do không có các androgen của tinh hoàn.

- Người nữ có vai hẹp và hông rộng cùng với sự phân bố mỡ ở ngực và hông tạo nên vóc dáng đặc trưng của người nữ.

- Ở người nữ thanh quản vẫn duy trì cấu trúc như ở thời kỳ tiền dậy thì nên giọng nói vẫn cao. Lông trên cơ thể ít hơn nhưng tóc nhiều hơn so với người nam. Lông mu mọc kiểu phía trên bằng. Sự phát triển lông mu và lông nách của người nữ chủ yếu do tác dụng của androgen chủ yếu do tuyến thượng thận bài tiết hơn là do estrogen.

### 2.1.8. Các tác động khác

- Người nữ bình thường chỉ giữ nước, muối và tăng cân nhẹ trước khi hành kinh. Hiện tượng giữ nước và muối không những do estrogen mà còn do andosterone gia tăng bài tiết trong giai đoạn thể vàng.

- Estrogen làm tuyến bã bài tiết nhiều dịch hơn nên trái ngược với tác động của testosterone và ngăn cản mụn phát triển.

- Các estrogen làm giảm đáng kể cholesterol trong huyết tương và qua đó ức chế quá trình xơ vữa động mạch qua đó làm cho tỷ lệ nhồi máu cơ tim và các biến chứng khác của bệnh xơ vữa động mạch ở người nữ trước tuổi mãn kinh.

## 2.2. Progesterone

### 2.2.1. Tổng hợp và chuyển hóa

- Progesterone là một C21 steroid được bài tiết bởi thể vàng, bánh nhau và một phần nhỏ do nang trứng bài tiết. Đây là một chất trung gian quan trọng trong quá trình tổng hợp steroid ở tất cả các mô bài tiết hormone steroid do đó có một lượng nhỏ progesterone đi vào máu từ tinh hoàn và vỏ thượng thận.

- Trong tuần hoàn chỉ có 2% progesterone ở trạng thái tự do, phần còn lại gắn với các protein.

- Progesterone có thời gian bán hủy ngắn và được chuyển thành pregnanediol ở trong gan, chất này sẽ liên kết với acid glucuronic và được bài tiết trong nước tiểu.

### 2.2.2. Bài tiết

- Ở người nam nồng độ progesterone vào khoảng 0,3ng/mL (1nmol/L). Ở người nữ nồng độ này vào khoảng 0,9ng/mL (3nmol/L) trong giai đoạn nang trứng của chu kỳ kinh. Sự khác nhau này là do sự bài tiết một lượng nhỏ progesterone bởi các tế bào trong các nang trứng. Các tế bào ở lớp vỏ (*theca*) của nang trứng cung cấp pregnenolone cho các tế bào hạt, sau đó tế bào hạt chuyển chất này thành progesterone. Vào cuối giai đoạn nang trứng sự bài tiết progesterone bắt đầu gia tăng.

- Trong giai đoạn thể vàng, thể vàng bài tiết một lượng lớn progesterone và buồng trứng gia tăng bài tiết progesterone lên gấp 20 lần dẫn đến sự gia tăng nồng độ progesterone trong huyết thanh, ở mức cao nhất nồng độ này đạt đến 18ng/mL (60nmol/L).

### 2.2.3. Tác động

- Progesterone chịu trách nhiệm cho những thay đổi trong nội mạc tử cung để phục vụ cho việc mang thai và những thay đổi có tính chu kỳ của cổ tử cung và âm đạo. Hormon này có tác động đối kháng với estrogen trên cơ tử cung, làm giảm khả năng kích thích và giảm sự nhạy cảm của cơ tử cung với oxytocin. Progesterone còn làm giảm số lượng receptor estrogen trong nội mạc tử cung và làm tăng tốc độ chuyển 17(-estradiol thành loại estrogen kém hoạt động hơn.

- Ở vú, progesterone kích thích sự phát triển của các thùy và nang tuyến. Nó làm biệt hóa các tổ chức ống tuyến trước đó đã được chuẩn bị bởi estrogen và hỗ trợ cho chức năng bài tiết của vú trong giai đoạn tiết sữa.

- Tác động feedback của progesterone khá phức tạp, nó tác động lên cả vùng dưới đồi và tuyến yên. Lượng lớn progesterone sẽ ức chế bài tiết LH và có khả năng ức chế tác động của estrogen. Chích progesterone có thể ngăn cản hiện tượng rụng trứng ở người.

- Progesterone là một chất sinh nhiệt và làm tăng thân nhiệt vào thời điểm rụng trứng. Progesterone cũng kích thích hô hấp nên phân áp CO<sub>2</sub> phế nang ở giai đoạn thể vàng thấp hơn so với người nam.

- Progesterone liều cao làm tăng natri trong nước tiểu (*natriuresis*), có lẽ do ức chế tác động của aldosterone trên thận. Hormon này không có vai trò gì trong quá trình đồng hóa.

- Các chất có tác dụng giống progesterone được gọi là các gestagen hay progestin hoặc progestational agents. Chúng được sử dụng với estrogen tổng hợp để làm thuốc ngừa thai dạng uống.

### 2.3. Relaxin

- Relaxin là một hormon polypeptide có tác dụng làm giãn khớp mu và các khớp khác của khung chậu. Hormon này cũng làm giãn và mềm cổ tử cung trong thai kỳ và do đó tạo điều kiện thuận lợi cho cuộc đẻ. Nó cũng ức chế sự co bóp của tử cung tạo thuận lợi hơn cho việc làm tổ của trứng và có lẽ cũng có một vai trò nhất định trong sự phát triển của tuyến vú.

- Ở phụ nữ không mang thai, relaxin được thấy ở hoàng thể và nội mạc tử cung trong giai đoạn bài tiết của chu kỳ kinh. Ở người nam relaxin được thấy trong tinh dịch do tuyến tiền liệt bài xuất.

- Trong quá trình mang thai bánh nhau bài tiết nhiều relaxin hơn để tiếp tục làm giãn cơ trơn tử cung, giãn rộng khớp mu và có thể cũng góp phần vào việc làm giãn rộng cổ tử cung trong cuộc đẻ.

### 3. Chu kỳ kinh (hình 11)

- Mỗi chu kỳ kinh gồm có 2 chu kỳ diễn ra song song: (1) chu kỳ buồng trứng trong đó diễn ra quá trình phát triển và thoái hóa của các noãn bào và (2) chu kỳ tử cung gồm những thay đổi của lớp nội mạc tử cung.

- Những thay đổi trong chu kỳ kinh được thực hiện thông qua tác động của các hoóc môn FSH và LH của thùy trước tuyến yên dưới ảnh hưởng của hoóc môn GnRH của vùng dưới đồi.

#### 3.1. Vai trò của các hormon

- Chu kỳ tử cung và chu kỳ buồng trứng được điều khiển bởi GnRH (*gonadotropin releasing hormone*) của vùng dưới đồi.

+ GnRH kích thích giải phóng các hormon FSH (follicle stimulating hormone: hormon kích thích nang trứng) và LH (*luteinizing hormone*: hormon dưỡng thể vàng) của thùy trước tuyến yên.

+ FSH kích thích phát triển các nang trứng và khởi đầu cho việc bài tiết các estrogen của các nang trứng.

+ LH kích thích cho các nang trứng phát triển thêm, tăng cường bài tiết estrogen, điều khiển quá trình rụng trứng, tạo thành hoàng thể và kích thích bài tiết progesteron, estrogen, relaxin và inhibin từ tổ chức này.

- Nồng độ trung bình của các estrogen trong máu sẽ ức chế vùng dưới đồi giải phóng GnRH và thùy trước tuyến yên giải phóng FSH và LH. Sự ức chế này chính là cơ sở tác dụng của thuốc viên ngừa thai.

- Progesteron được bài tiết chủ yếu bởi thể vàng, hoạt động phối hợp cùng với các estrogen để chuẩn bị nội mạc tử cung cho trứng đã thụ tinh làm tổ và chuẩn bị tuyến vú cho việc tổng hợp và bài tiết sữa. Nồng độ cao của progesterone cũng ức chế bài tiết GnRH và LH.

- Inhibin do các tế bào hạt của các nang trứng đang phát triển và thể vàng bài tiết. Có tác dụng ức chế bài tiết FSH và cả LH nhưng yếu hơn.

### 3.2. Các giai đoạn của chu kỳ kinh

- Chu kỳ kinh được tính từ ngày có kinh đầu tiên và kéo dài từ 24 đến 35 ngày, trung bình là 28 ngày, được chia làm 4 giai đoạn: (1) giai đoạn hành kinh, (2) giai đoạn trước rụng trứng, (3) giai đoạn rụng trứng và (4) giai đoạn sau rụng trứng.

#### 3.2.1. Giai đoạn hành kinh

- Kéo dài từ ngày thứ nhất đến thứ 5. Trong giai đoạn này tại 2 buồng trứng có khoảng 20 nang trứng cấp II bắt đầu lớn dần. Dịch của nang trứng do các tế bào hạt bài tiết và rỉ ra từ các mao mạch tập trung lại trong hang và làm hang lớn dần lên trong khi đó noãn bào vẫn nằm sát bờ của nang trứng đang phát triển.

- Tại tử cung lớp chức năng của nội mạc tử cung bị bong ra, chảy máu, hiện tượng này xảy ra do lượng progesteron và estrogen giảm mạnh làm co thắt các động mạch xoắn của lớp chức năng trong nội mạc tử cung dẫn đến sự hoại tử của lớp này.

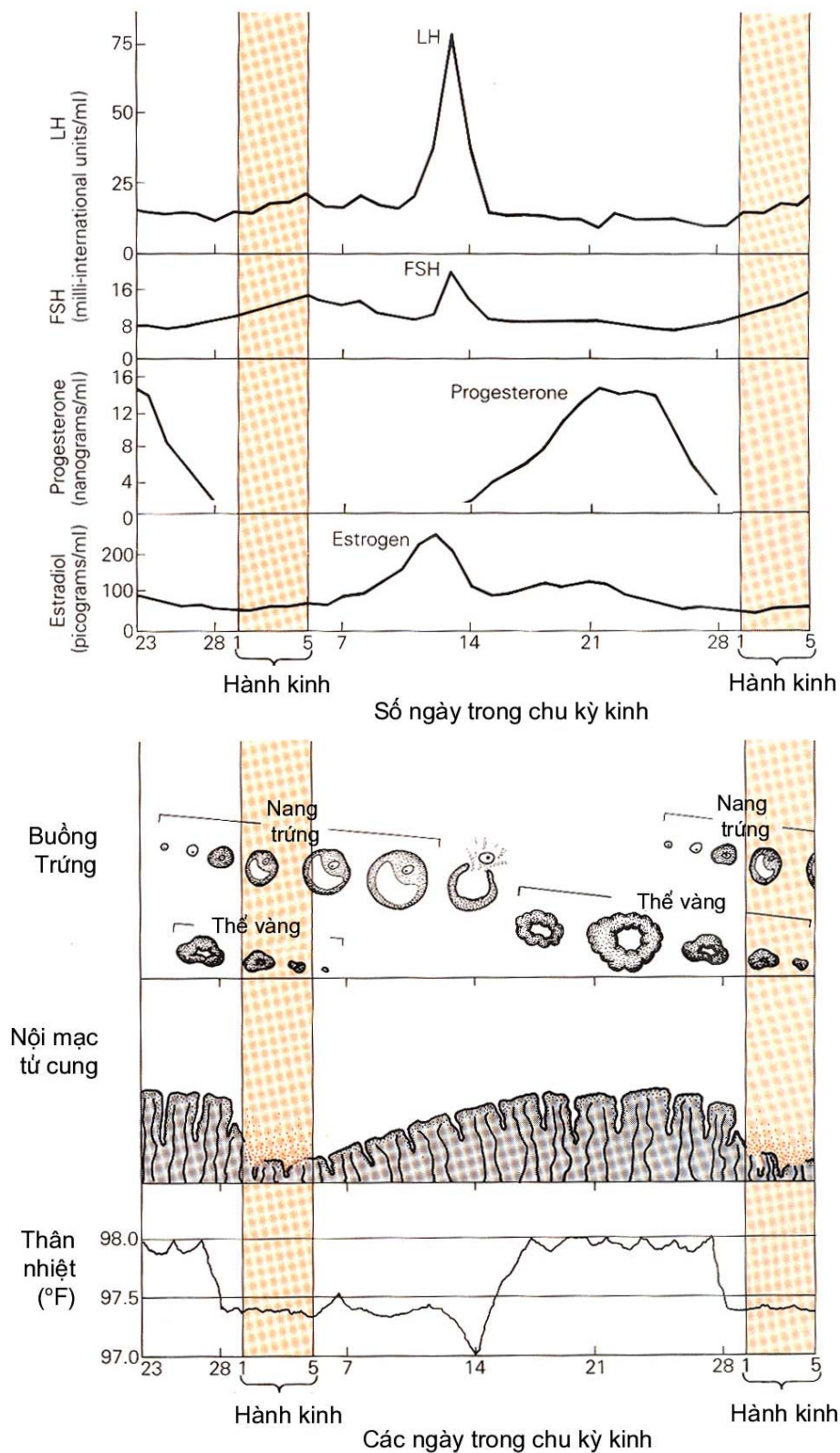
- Dịch kinh khoảng 50 - 150 ml gồm máu, dịch nhầy, các tế bào biểu mô và dịch tổ chức xuất phát từ nội mạc tử cung sẽ đổ từ trong khoang tử cung đi qua cổ tử cung và âm đạo để ra ngoài. Ở thời điểm này nội mạc tử cung rất mỏng vì chỉ còn lại lớp nền.

#### 3.2.2. Giai đoạn trước rụng trứng

- Kéo dài từ ngày thứ 6 đến ngày thứ 13 của chu kỳ 28 ngày, đây là giai đoạn có thời gian thay đổi nhiều nhất trong 4 giai đoạn của chu kỳ kinh và qua đó sẽ làm cho chu kỳ kinh trở nên dài hoặc ngắn hơn so với thời gian 28 ngày.

- Tại buồng trứng dưới ảnh hưởng của FSH, các nang trứng tiếp tục phát triển và bắt đầu bài tiết estrogen và inhibin, vào khoảng ngày thứ 6, một nang trứng sẽ phát triển nổi trội hơn các nang khác, lượng estrogen và inhibin do nang này bài tiết sẽ làm giảm lượng FSH do đó sẽ làm các nang trứng kém phát triển hơn thoái hóa. Nang trứng còn lại sẽ phát triển thành nang trứng chín (nang Graaf) và tiếp tục lớn lên cho đến khi đường kính đạt khoảng 20mm nổi rộp lên trên bề mặt buồng trứng và sẵn sàng cho việc rụng trứng.

- Sự bài tiết estrogen ngày một gia tăng dưới ảnh hưởng của sự gia tăng nồng độ LH. Estrogen là hormone chính yếu trong giai đoạn này nhưng vẫn có một số lượng nhỏ progesterone được bài tiết bởi nang trứng chín trong vòng một hai ngày trước khi rụng trứng.



**Hình 11: Các biến đổi của hormone, nang trứng, nội mạc tử cung và thân nhiệt trong chu kỳ kinh**

- Tại tử cung, estrogen được giải phóng trong máu sẽ kích thích tái sinh lớp nội mạc, các tế bào của lớp nền sẽ trải qua quá trình nguyên phân để tạo nên lớp chức năng mới, khi lớp nội mạc dày lên, các tuyến nội mạc ngắn và thẳng bắt đầu phát triển, các tiểu động mạch

cuộn xoắn và kéo dài lên lớp chức năng. Bề dày của nội mạc khi đó khoảng 4 đến 6 mm. Với những biến đổi này của tử cung, giai đoạn trước rụng trứng còn gọi là giai đoạn tăng sinh.

### 3.2.3. Giai đoạn rụng trứng

- Xảy ra vào ngày thứ 14 của chu kỳ kinh 28 ngày. Nang Graaf bị phá vỡ, giải phóng noãn bào cấp II vào khoang chậu và sau đó vào vòi trứng. Trong khi rụng, noãn bào cấp II vẫn duy trì vùng mờ và lớp vòng tia. Như vậy mất gần 20 ngày cho một nang trứng cấp II trở thành một nang trứng chín.

- Quá trình này xảy ra do nồng độ cao của các estrogen ở cuối giai đoạn trước rụng trứng tác dụng kích thích ngược (*positive feedback*) trở lại vùng dưới đồi bài tiết GnRH và thùy trước tuyến yên bài tiết LH, GnRH sẽ kích thích thùy trước tuyến yên tiết FSH và bài tiết thêm LH. Sự tăng cao nồng độ LH đột ngột làm phá vỡ nang trứng chín và giải phóng noãn bào cấp II.

- Các dấu hiệu báo hiệu hiện tượng rụng trứng gồm (1) gia tăng thân nhiệt (khoảng 0,2 - 0,3°C, tương ứng với 0,4 đến 0,6°F) do sự tăng nhẹ nồng độ progesterone trước khi rụng trứng, (2) dịch cổ tử cung loãng hơn, (3) cổ tử cung giãn nhẹ và mềm hơn, đôi khi có cảm giác đau ở buồng trứng.

- Tác dụng kích thích ngược của estrogen lên vùng dưới đồi và thùy trước tuyến yên sẽ không xảy ra nếu ở cùng thời điểm đó cũng có mặt progesterone.

- Sau khi rụng trứng, nang trứng xẹp xuống và máu chảy từ chỗ rách của nang trứng vào trong nang sẽ làm thành một cục máu, cục máu này sẽ được hấp thu bởi các tế bào còn lại của nang trứng, nang trứng khi đó sẽ tăng kích thước lên, thay đổi hình dạng để tạo thành thể vàng dưới ảnh hưởng của LH. Dưới tác dụng kích thích của LH, thể vàng sẽ bài tiết progesterone, estrogen, relaxin và inhibin.

### 3.2.4. Giai đoạn sau rụng trứng

- Kéo dài 14 ngày tính từ ngày thứ 15 đến ngày thứ 28 của chu kỳ 28 ngày, đây là chu kỳ hằng định nhất, kéo dài từ khi rụng trứng cho đến khi bắt đầu kỳ kinh sau. Sau khi rụng trứng, LH được bài tiết sẽ kích thích phần còn lại của nang trứng phát triển thành thể vàng.

- Nếu noãn bào cấp II không được thụ tinh sau 2 tuần thể vàng sẽ thoái hóa thành sẹo gọi là thể trắng. Sự sụt giảm progesterone và estrogen do sự thoái hóa thể vàng sẽ dẫn đến sự hành kinh.

- Sự sụt giảm của các hormone progesterone, estrogen và inhibin sẽ kích thích giải phóng GnRH, FSH và LH, chúng sẽ kích thích các nang trứng phát triển và bắt đầu cho một chu kỳ kinh mới.

- Do vai trò của thể vàng trong giai đoạn sau rụng trứng nên giai đoạn này cũng còn được gọi là giai đoạn thể vàng.

- Tại tử cung, dưới ảnh hưởng của progesterone và estrogen do thể vàng bài tiết nội mạc tử cung dày lên với sự phát triển và cuộn xoắn của các tuyến nội mạc, tăng tiết glycogen và phát triển hệ thống mạch máu trên bề mặt của lớp nội mạc, gia tăng lượng dịch tổ chức. Những thay đổi này đạt tới mức tối đa sau một tuần tính từ khi rụng trứng để chuẩn bị cho quá trình làm tổ của trứng đã thụ tinh, tương ứng với thời gian trứng di chuyển trong vòi trứng từ khi rụng cho tới khi đến được lòng tử cung. Do những biến đổi ở tử cung, giai đoạn này của chu kỳ kinh còn được gọi là giai đoạn bài tiết.

### 4. Dậy thì và bắt đầu hành kinh

- Ở người nữ, nồng độ LH, FSH và estrogen ở giai đoạn trước dậy thì rất thấp. Trong độ tuổi 7, 8, trẻ nữ trải qua một sự gia tăng bài tiết các androgen của tuyến thượng thận dẫn đến sự phát triển của hệ lông ở mu và nách.

- Sự dậy thì được khởi phát với sự gia tăng LH và FSH trong giấc ngủ. Trong giai đoạn tiếp theo của thời kỳ dậy thì, LH và FSH được bài tiết suốt ngày. Sự gia tăng nồng độ của các hormone này sẽ kích thích buồng trứng bài tiết estrogen dẫn tới sự phát triển các đặc điểm sinh dục phụ của người nữ.

- Khi mới sinh vú của cả trẻ nam và nữ đều kém phát triển. Trong thời kỳ dậy thì, dưới tác dụng của estrogen và progesterone vú của trẻ nữ bắt đầu phát triển. Sự nhú lên của vú là biểu hiện bên ngoài đầu tiên của dậy thì. Hệ thống ống tuyến bắt đầu phát triển, sự tích tụ mỡ xảy ra, quầng vú và núm vú phát triển và sẫm hơn.

- Estrogen và progesterone cũng kích thích sự phát triển của vòi trứng, tử cung và âm đạo. Lần hành kinh đầu tiên (*menarche*) xảy ra ở khoảng độ tuổi 12.

### 5. Mãn kinh

- Ở phụ nữ trong độ tuổi khoảng từ 40 đến 50, buồng trứng bắt đầu đáp ứng kém với các hormone sinh dục của thùy trước tuyến yên làm nồng độ progesterone và estrogen giảm do đó các nang trứng không trải qua được quá trình phát triển bình thường dẫn đến giai đoạn mãn kinh.

- Những thay đổi trong việc giải phóng GnRH và sự giảm đáp ứng với GnRH của các tế bào thùy trước tuyến yên trong việc bài tiết LH cũng góp phần vào thời kỳ mãn kinh.

- Một vài phụ nữ có cảm giác phùng mắt, ra nhiều mồ hôi, nhức đầu, rụng tóc, đau cơ, khô âm đạo, mất ngủ, suy nhược, lên cân, tính khí thất thường.

- Sau khi mãn kinh, buồng trứng, vòi trứng, tử cung, âm đạo, cơ quan sinh dục ngoài và vú nhỏ lại. Sự sụt giảm nồng độ estrogen trong thời kỳ này cũng kéo theo tình trạng loãng xương. Tuy nhiên sự ham muốn tình dục ở người nữ không giảm theo những biến đổi này do chịu ảnh hưởng của androgen của tuyến thượng thận.

- Hoạt động sinh sản của người nữ chỉ diễn ra trong một khoảng thời gian nhất định từ khi bắt đầu hành kinh cho đến khi mãn kinh. Khả năng thụ tinh cũng giảm dần theo tuổi, có lẽ là theo thời gian sự rụng trứng không còn diễn ra đều đặn, khả năng phục vụ của vòi trứng, tử cung cho sự phát triển của phôi non cũng giảm.