

BIẾN ĐỘNG HORMONE QUANH THỜI KỲ MÃN KINH

BS. Nguyễn Thái Bình Minh

Bệnh viện Mỹ Đức

THUẬT NGỮ¹

Hiệp hội Mãn kinh thế giới (The International Menopause Society – IMS) và Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) đã thống nhất một số tiêu chuẩn về thuật ngữ khi nói về mãn kinh như sau:

– Mãn kinh (Menopause): Được chẩn đoán khi tình trạng vô kinh kéo dài 1 năm từ sau lần hành kinh cuối cùng mà không có một nguyên nhân bệnh lý hay sinh lý rõ ràng khác. Không có marker sinh học chính xác để chẩn đoán hiện tượng này.

– Giai đoạn chuyển tiếp sang mãn kinh (Menopausal transition): Là thời kỳ xuất hiện các chu kỳ hành kinh bất thường cho đến lần hành kinh cuối cùng. Thuật ngữ này được sử dụng đồng nghĩa với “tiền mãn kinh” (Premenopause) – thường được sử dụng một cách mơ hồ để chỉ 1 năm hay 2 năm trước mãn kinh hoặc toàn bộ thời kỳ sinh sản trước mãn kinh, dễ gây nhầm lẫn, và nên được khuyến cáo tốt hơn là không nên sử dụng.

– Giai đoạn quanh mãn kinh (Perimenopause): Bao gồm giai đoạn ngay trước khi mãn kinh (khi các đặc điểm về nội tiết, sinh hóa, lâm sàng của giai đoạn mãn kinh bắt đầu) và thêm 1 năm sau đó kể từ lần hành kinh cuối cùng.

– Giai đoạn hậu mãn kinh (Postmenopause): Toàn bộ thời gian từ sau lần hành kinh cuối cùng, bất kể là mãn kinh này là nguyên phát hay thứ phát.

– Mãn kinh sớm (Premature menopause): Một cách lý tưởng, mãn kinh sớm được định nghĩa là mãn kinh xảy ra ở một độ tuổi nhỏ hơn 2 độ lệch chuẩn dưới mức trung bình được thiết lập

cho dân số tham chiếu. Trên thực tế, không có các ước tính tin cậy của phân bố độ tuổi mãn kinh tự nhiên trong dân số ở các nước đang phát triển, mốc 40 tuổi thường được sử dụng như là một điểm cut-off tùy ý, dưới mốc này mãn kinh được cho là sớm.

– Suy buồng trứng sớm (Premature ovarian failure) (còn gọi là Premature ovarian insufficiency): Ngưng hành kinh trước tuổi 40, và nguyên nhân được cho là từ sự cạn kiệt các nang noãn nguyên thủy ở buồng trứng trước tuổi 40.

Một hội thảo được tổ chức vào năm 2001 nhằm xây dựng các đồng thuận trong việc mô tả các giai đoạn trong thời kỳ sinh sản của phụ nữ, và đã được cập nhật dựa trên những dữ liệu mới sau đó vào năm 2011 – STRAW (The Stages of Reproductive Aging Workshop). Các phân loại đưa ra ở hội thảo này là các mô tả tham khảo, không hẳn là các chẩn đoán nghiêm ngặt; mỗi giai đoạn có thể không rõ ràng ở tất cả phụ nữ, hoặc cùng một giai đoạn nhưng diễn ra khác với mong đợi. Và tất nhiên, độ tuổi và thời gian của từng giai đoạn là khác nhau giữa các cá thể.

Trong hệ thống STRAW, giai đoạn làm mốc là kỳ kinh cuối (FMP). Trước FMP được chia thành 5 giai đoạn, và sau FMP được chia thành 2 giai đoạn. Giai đoạn –5 liên quan đến giai đoạn sớm của thời kỳ sinh sản, giai đoạn –4 là đỉnh, giai đoạn –3 là giai đoạn sau. Giai đoạn –2 và –1 là thời kỳ chuyển tiếp sang mãn kinh. Giai đoạn +1a là 1 năm sau FMP. Giai đoạn +1b là 1 năm sau chẩn đoán mãn kinh, tiếp đó là giai đoạn +1c kéo dài 3 – 6 năm, và giai đoạn +2 kéo dài suốt phần đời còn lại (Hình 1).

KINH LẦN ĐẦU				FMP (0)						
Giai đoạn	-5	-4	-3b	-3a	-2	-1	+1a	+1b	+1c	+2
Thuật ngữ	ĐỘ TUỔI SINH SẢN				CHUYỂN TIẾP MÃN KINH			HẬU MÃN KINH		
	sớm	đỉnh	muộn		sớm	muộn		sớm		muộn
					Quanh mãn kinh					
Khoảng thời gian	thay đổi				thay đổi	1-3 năm	2 năm (1+1)	3-6 năm	duy trì suốt quãng đời còn lại	
TIÊU CHUẨN CHÍNH										
Chu kỳ kinh	Không đều đến khi có kinh đều	Kinh đều	Kinh đều	Thay đổi nhẹ trong độ dài giữa các chu kỳ	Sự chênh lệch ≥ 7 ngày, tồn tại giữa các chu kỳ liên tiếp	Khoảng trống vô kinh ≥ 60 ngày				
TIÊU CHUẨN PHỤ										
Nội tiết: FSH AMH InhibinB			Thấp Thấp	Thay đổi Thấp Thấp	↑Thay đổi* Thấp Thấp	↑ > 25 IU/L Thấp Thấp	↑ Thay đổi Thấp Thấp	Hằng định Cực thấp Cực thấp		
Đếm nang noãn thứ cấp			Thấp	Thấp	Thấp	Thấp	Cực thấp	Cực thấp		
MÓ TẢ CÁC ĐẶC ĐIỂM										
Triệu chứng						Vận mạch (có thể xảy ra)	Vận mạch (hầu hết)			Hội chứng niệu dục

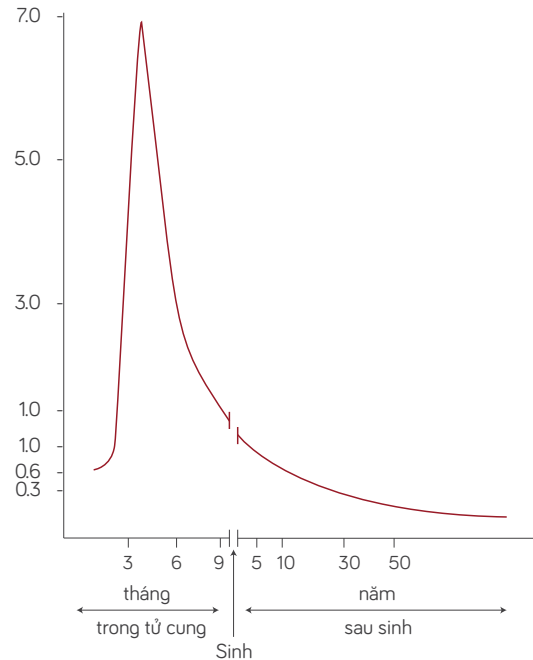
* Mẫu lấy ở ngày 2-5 đầu chu kỳ ↑ = tăng

Hình 1. STRAW +10, hệ thống hóa các giai đoạn theo độ tuổi sinh sản của phụ nữ^[1].

SỰ LÃO HÓA CỦA BUỒNG TRỨNG

Trong quá trình bào thai, từ khi hình thành đến khi đến ụ sinh dục, các tế bào sinh dục nguyên thủy sẽ nguyên phân để gia tăng nhanh về mặt số lượng. Vào thời điểm thai được 8 tuần tuổi, số lượng tế bào sinh dục nguyên thủy là khoảng $5 \cdot 10^6$ tế bào đồng loạt ngưng quá trình nguyên phân. Sự ngưng này là vĩnh viễn. Các tế bào sinh dục nguyên thủy bắt đầu quá trình giảm phân ở thời điểm chúng ngừng quá trình nguyên phân. Nhưng quá trình giảm phân này cũng gián đoạn đột ngột và đồng bộ ở tiền kỳ của phân bào I giảm phân vào tuần lễ 24 của thai kỳ. Noãn bào chỉ tiếp tục trở lại quá trình giảm phân kể từ sau dậy thì, tại các nang noãn được chiêu mộ.

Trên buồng trứng của bé gái sơ sinh, có khoảng hơn 106 phức bộ nang noãn nguyên thủy (primordial follicles). Khi bé gái dậy thì, định kỳ mỗi khoảng 30 ngày, ước chừng có khoảng 102 noãn nguyên thủy sẽ được chiêu mộ vào chu kỳ buồng trứng. Hơn 120 ngày sau đó, chỉ còn lại 10 nang đến được giai đoạn nang noãn thứ cấp muộn (late secondary follicle), bước đến tiến trình chọn lọc và phát triển phụ thuộc gonadotropin, và sau đó chỉ 1 nang noãn



Hình 2. Số noãn theo tuổi. Số lượng noãn đạt đỉnh ở tam cá nguyệt 2 thai kỳ, sau đó giảm mạnh khi về cuối tam cá nguyệt 3. Sự sụt giảm này tiếp tục diễn ra sau sinh đến khi cạn kiệt ở tuổi mãn kinh. Từ 6 - 7 triệu noãn, qua chọn lọc chỉ còn khoảng 400 noãn được phóng thích.²

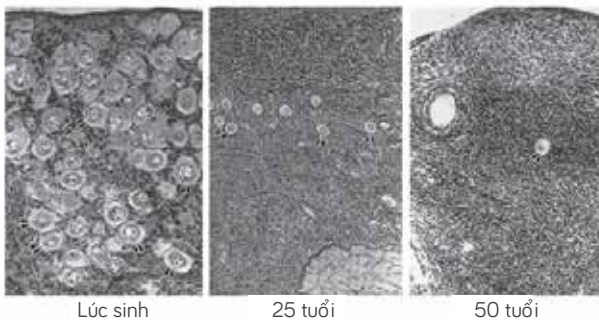
From Baker, T.G. A quantitative and cytological study of germ cells in the human ovaries. Proc R Soc Biol Sci (1963) 158:417-433.

phát triển vượt trội mới đi đến phóng noãn tạo thành giao tử cái. Như vậy, trong mỗi chu kỳ buồng trứng có khoảng 100 noãn nguyên thủy được chiếu mộ, chỉ duy nhất 1 trong đoàn hệ này đến được giai đoạn cuối cùng, các nang còn lại sẽ thoái triển theo con đường apoptosis.

Buồng trứng thay đổi rõ rệt từ khi sinh ra cho đến khi bắt đầu mãn kinh (Hình 3). Số lượng lớn nhất của nang noãn nguyên thủy khi thai được 20 tuần và trải qua một tỷ lệ teo đều đặn

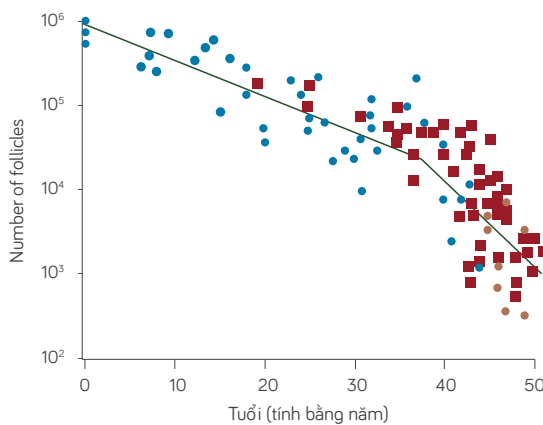
cho đến khoảng tuổi 37. Sau thời gian này xuất hiện hiện tượng suy giảm nang noãn nguyên thủy trở nên nhanh hơn giữa tuổi 37 và thời kỳ mãn kinh (Hình 4) khi không còn hơn một nghìn nang noãn. Những nang còn lại thường không còn chức năng.

Mặc dù số lượng noãn bào giảm dần theo tuổi, sự thoái triển của nang noãn tăng lên đáng kể xung quanh độ tuổi 37 – 38. Nguyên nhân cho hiện tượng này còn chưa rõ (Hình 4).



Hình 3. Ảnh chụp hiển vi vỏ buồng trứng từ lúc mới sinh đến 50 tuổi. Các nang noãn nguyên thủy (mũi tên) có 1 lớp tế bào hạt mỏng bao quanh.

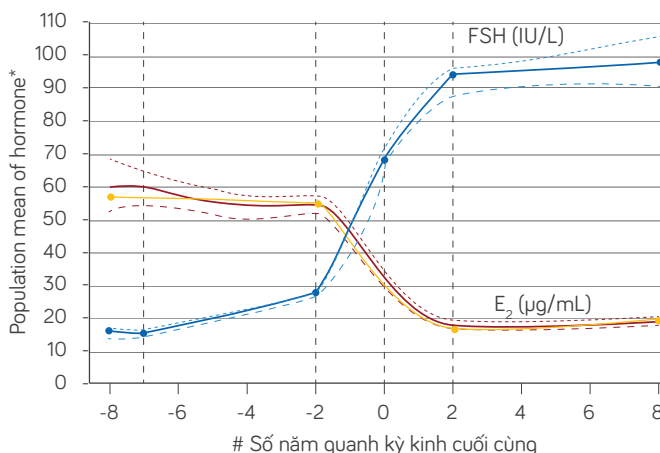
[Modified from Erickson CF: An analysis of follicle development and ovum maturation. Semin Reprod Endocrinol 4:233-254, 1986]



Hình 4. Cho một cái nhìn trực quan về sự thay đổi ở vỏ buồng trứng từ khi sinh ra đến tuổi 50.

Với sự suy giảm đáng kể về số lượng của các nang noãn nguyên thủy, và sự xuất hiện của các sẹo bạch thể quan sát rõ dần đặc biệt ở tuổi 50. Hình 4 Sự sụt giảm liên quan đến tuổi của tổng các nang nguyên thủy (PF) trong cả hai buồng trứng của con người từ lúc mới sinh đến mãn kinh. Do kết quả của việc chiếu mộ (khởi xương PF tăng trưởng), số lượng PF giảm dần từ khoảng 1 triệu khi mới sinh đến 25.000 sau 37 năm. Ở tuổi 37, tỷ lệ chiếu mộ tăng mạnh và số lượng PF giảm xuống còn 1000 tại thời kỳ mãn kinh (khoảng 51 tuổi). Lưu ý: Các màu sắc khác nhau và hình dạng trong biểu đồ đại diện cho các nghiên cứu khác nhau.

(Modified from Faddy MJ, Gosden RJ, Gougeon A, et al: Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. Hum Reprod 7:1342-1346, 1992).



Hình 5. Nồng độ đã hiệu chỉnh theo dân số (độ tin cậy 95%) cho các mức trung bình của FSH và estradiol(E2) trong kỳ kinh nguyệt cuối cùng của nghiên cứu về sức khỏe phụ nữ trên toàn quốc (n = 1215).

(Modified from Randolph J: Change in follicle-stimulating hormone and estradiol across the menopausal transition: effect of age at the final menstrual period. J Clin Endocrinol Metab 96:746-754, 2011).

Về phương diện nội tiết, từ các dữ liệu từ nghiên cứu SWAN (the Study of Women Across the Nation) cho thấy nồng độ estrogen đã bắt đầu sụt giảm từ 2 năm trước kỳ kinh cuối cùng. Nồng độ FSH cũng tăng dần từ một vài năm trước khi mãn kinh, và cơ bản phản ánh mức giảm của estrogen, đáng chú ý nhất vẫn là trong 2 năm cuối, và sau đó duy trì ổn định với nồng độ cao vào 2 năm sau mãn kinh, và kéo dài trong suốt phần đời còn lại của người phụ nữ.

Một điểm đáng chú ý khác, sau khi mãn kinh, buồng trứng không còn tiết E2, tuy nhiên estrone từ quá trình thơm hóa ngoại vi của androstenedione trở thành estrogen lưu hành chính trong cơ thể. Một phần estrone sẽ được chuyển hóa thành estradiol bởi men 17 β -HSD, do đó nồng độ thấp estradiol vẫn được duy trì sau mãn kinh. Quá trình thơm hóa ngoại vi này xảy ra chủ yếu ở mô mỡ, do đó ở người thừa cân, béo phì, nồng độ lưu hành của cả estrone và estradiol đều cao hơn so với người có cân nặng bình thường.

Các sản phẩm từ tế bào hạt đóng vai trò quan trọng trong feedback kiểm soát FSH. Khi trữ lượng nang noãn giảm, sự tiết các chất kiểm soát FSH cũng giảm theo. Đáng chú ý nhất, nồng độ inhibin B thấp hơn ở đầu pha noãn của chu kỳ ở phụ nữ khi bước vào cuối những năm 30 tuổi. Cả inhibin A và inhibin B đều giảm mạnh vào 2 – 4 năm trước kỳ kinh cuối, và giảm đến dưới ngưỡng phát hiện khoảng 2 năm trước kỳ kinh cuối.

ĐẶC TRƯNG CỦA HỆ TRỤC HPO THỜI KỲ QUANH MÃN KINH²

Giai đoạn sớm của thời kỳ chuyển tiếp

Chu kỳ kinh ngắn, không kèm thay đổi tính chất kinh, với phóng noãn được bảo tồn là đặc điểm của giai đoạn sớm nhất của thời kỳ quanh mãn kinh.

Suy giảm trữ lượng buồng trứng khởi động các thay đổi nội tiết ở tuổi quanh mãn kinh. Trên buồng trứng, dự trữ noãn nang bị giảm nghiêm trọng dẫn đến AMH thấp và inhibin B thấp.

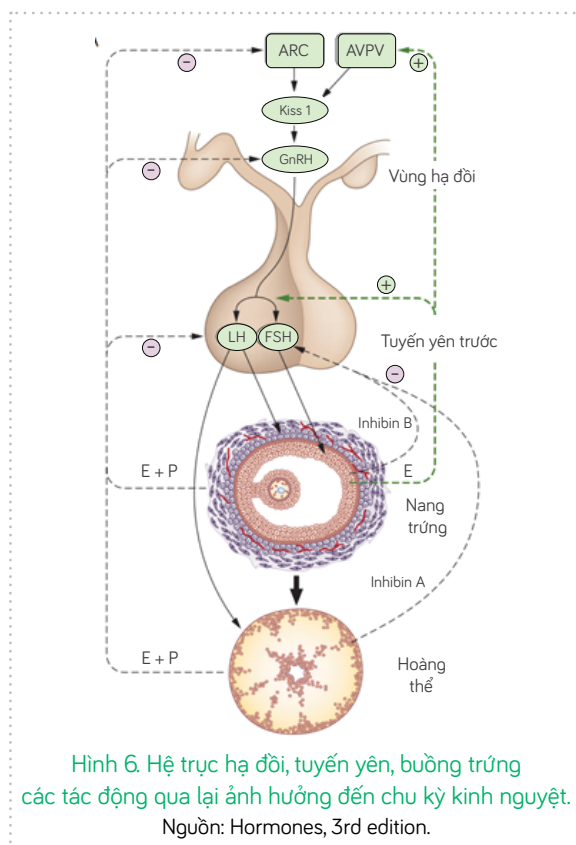
– Do AMH thấp sẽ làm số lượng noãn nang được chiêu mộ và đi đến được đầu chu kỳ giảm rõ rệt. AMH thấp kèm theo số lượng nang noãn thứ cấp thấp là hình ảnh đặc trưng của giai đoạn này.

– 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. Tuy nhiên, FSH vẫn còn bị kiểm soát bởi phản hồi thứ nhất của estrogen.

– Thường thì các nang thứ cấp chỉ bắt đầu phát triển vào ngày 5 của kỳ kinh.

– Nồng độ cao của FSH dẫn đến sự phát triển sớm của các nang noãn thứ cấp. Ở người quanh mãn kinh, 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,



Hình 6. Hệ trục hạ đồi, tuyến yên, buồng trứng các tác động qua lại ảnh hưởng đến chu kỳ kinh nguyệt.
Nguồn: Hormones, 3rd edition.

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.

Giai đoạn tiếp theo của quá trình chuyển tiếp: Kinh nguyệt ít, thậm chí chỉ là chảy máu điểm thấm băng (spotting), sau đó là kinh thưa

- Dự trữ buồng trứng ngày càng suy giảm, đi dần đến mức báo động. Lượng inhibin B giảm đến rất thấp, khiến ức 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.

- Khi mọi chuyện đã tiến triển xa hơn nữa, 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.

- 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.

Giai đoạn muộn của quá trình chuyển tiếp: Chu kỳ không phóng noãn với đặc trưng không có progesterone, gây rong huyết

- Nội mạc bị bộc lộ với estrogen đơn độc, chỉ có phát triển mà không có phân tiết, dày lên mãi rồi sụp đổ từng phần hay toàn phần ở các thời điểm bất kỳ, gây rong huyết.

Bảng 1. Tóm tắt các giá trị của các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng.

Test	Điểm	Đáp ứng kém với kích thích buồng trứng		Không có thai *		Độ tin cậy	Ưu điểm	Hạn chế
		Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Độ nhạy	Độ đặc hiệu			
FSH (international units/L)	10 - 20	10 - 80	83 - 100	7 - 58	43 - 100	Giới hạn	Dùng rộng rãi	Độ nhạy thấp
AMH (ng/mL)	0,2 - 0,7	40 - 97	78 - 92	†	†	Tốt	Có độ tin cậy	Khả năng phát hiện giới hạn, có tính thương mại, không dự đoán thụ thai thất bại
AFC (n)	3 - 10	9 - 73	73 - 100	8 - 33	64 - 100	Tốt	Tin cậy, dùng rộng rãi	Độ nhạy thấp
Inhibin B (pg/mL)	40 - 45	40 - 80	64 - 90	†	--	Giới hạn	--	Không dự đoán thụ thai thất bại
CCCT, day 10 FSH (international units/L)	10 - 22	35 - 98	68 - 98	23 - 61	67 - 100	Giới hạn	Độ nhạy cao hơn FSH căn bản	Phụ thuộc vào FSH nền, đòi hỏi sử dụng thuốc

AFC: đếm nang noãn thứ cấp; AMH: anti mullerian hormone; CCCT: test đáp ứng clomiphene citrate; (*) thụ thai thất bại; (+) không đủ chứng cứ.

Nguồn: Testing and interpreting measure of ovarian: a committee opinion. Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2012; 98:1407-15.

Nồng độ nền của FSH tăng vào ngày 2, 3, 4 của chu kỳ kinh ở người phụ nữ có trữ lượng buồng trứng giảm. Tuy nhiên, nồng độ FSH có sự biến động lớn trong chu kỳ kinh và giữa các chu kỳ, điều này làm giảm tính tin cậy của việc đo FSH đơn lẻ 1 thời điểm. Nồng độ estradiol thường thấy vào ngày 2 – 4 của chu kỳ nhưng nồng độ estradiol cũng có sự biến động giữa các chu kỳ với nhau. Nồng độ estradiol tăng cao ở đầu pha noãn nang gợi ý một buồng trứng lão hóa, thông qua feedback âm lên tầng trên trực, nó có thể làm giảm nồng độ FSH đang cao về mức bình thường. Do đó, tính tiên đoán chính xác của estradiol về phản hồi kém của buồng trứng và khả năng thụ thai thất bại là thấp, vì vậy estradiol không được sử dụng riêng lẻ để đánh giá trữ lượng buồng trứng. Vai trò chính của nó là để tăng tính chính xác của một kết quả FSH bình thường như đã đề cập ở trên. Khi nồng độ FSH bình thường, nhưng nồng độ E2 tăng cao, có thể gợi ý đến tình trạng giảm chức năng của buồng trứng do suy giảm trữ lượng. Bên cạnh đó, inhibin B giảm gây tăng FSH cũng thể hiện sự suy giảm chức năng buồng trứng, tuy nhiên nồng độ của inhibin B cũng có sự biến động lớn giữa các chu kỳ kinh, nên nó không phải là marker đáng tin để đánh giá phản hồi buồng trứng, và vì thế, nó không được khuyến cáo sử dụng.

AMH được tiết ra từ tế bào hạt của các nang tiền hốc và nang hốc nhỏ, khi những nang này đang ở giai đoạn chưa lệ thuộc gonadotropin, nồng độ AMH gần như ổn định trong chu kỳ và giữa các chu kỳ với nhau, do đó AMH có thể làm ở bất kỳ thời điểm nào của chu kỳ. Mặc dù AMH là một chỉ báo tốt về số lượng noãn bào, nhưng nó không cung cấp các thông tin về chất lượng noãn. Vì vậy, một người phụ nữ trẻ có AMH thấp hoặc không thể phát hiện được, có sự suy giảm trữ lượng nang noãn, nhưng chất lượng noãn có thể bình thường và phù hợp với độ tuổi. Một bất lợi khác là giá trị của AMH giữa các loại xét nghiệm là không giống nhau, vì vậy khi diễn giải kết quả AMH cần sử dụng điểm cắt bình thường của xét nghiệm AMH đó. AMH có

độ nhạy cao hơn FSH trong đánh giá trữ lượng buồng trứng, và có xu hướng giảm trước khi FSH tăng lên (Bảng 2).

Bảng 2. Tóm tắt các giá trị của các xét nghiệm đánh giá dự trữ buồng trứng (tiếp theo).

Xét nghiệm	Chi tiết
FSH plus estradiol	<ul style="list-style-type: none"> – Lấy máu đầu chu kỳ ngày 2-5. – Có sự khác biệt giữa các chu kỳ. – FSH cao đồng nghĩa buồng trứng đáp ứng kém. – Không dự đoán sự thụ thai thất bại.
AMH	<ul style="list-style-type: none"> – Lấy máu thời điểm bất kỳ. – Giá trị không thay đổi giữa các chu kỳ. – AMH thấp đồng nghĩa buồng trứng đáp ứng kém với kích thích. – Không dự đoán sự thụ thai thất bại.
AFC	<ul style="list-style-type: none"> – Tổng số nang noãn đếm được qua siêu âm ngã âm đạo. – Thực hiện chu kỳ đầu. – Số nang noãn thấy được là số nang sẽ đáp ứng với kích thích buồng trứng. – Không dự đoán sự thụ thai thất bại.

AFC: đếm nang noãn thứ cấp; AMH: anti mullerian hormone; CCCT: test đáp ứng clomiphene citrate; (*) thụ thai thất bại; (+) không đủ chứng cứ. Nguồn: Testing and interpreting measure of ovarian: a committee opinion. Practice Committee of The American Society for Reproductive Medicine. Fertil Steril 2012; 98:1407-15.

HOẠT ĐỘNG CỦA BUỒNG TRỨNG VÀ NỘI TIẾT KHI ĐÃ MÃN KINH

Mãn kinh là cột mốc đánh dấu sự kết thúc giai đoạn sinh sản của phụ nữ. Độ tuổi trung bình mãn kinh ở Mỹ khoảng 50 – 52 tuổi với 95% phụ nữ trải qua thời kỳ này từ 44 – 55 tuổi. Độ tuổi mãn kinh không bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố bên ngoài như tuổi dậy thì, số lần rụng trứng hay số lần mang thai, có cho con bú hay không hay sử dụng các biện pháp tránh thai cũng như chủng tộc, tình trạng kinh tế xã hội, giáo dục hay chiều cao. Tuy nhiên lối sống, di truyền là những các yếu tố có thể tác động đến độ tuổi mãn kinh và những phụ nữ suy dinh dưỡng hay hút thuốc lá có thể mãn kinh sớm hơn.

Sự lão hóa của buồng trứng bắt đầu trong giai đoạn phôi thai, diễn ra nhanh hơn ở giai đoạn cuối 30 – đầu 40 tuổi và tiếp tục cho đến khi cạn kiệt toàn bộ noãn. Quá trình này không phụ thuộc vào chu kỳ kinh nguyệt, dẫn đến sự mất

từ từ hoạt động của buồng trứng và mãn kinh xảy ra⁴.

Trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh, nồng độ thấp hormone inhibin B, AMH và số nang noãn có hóc đốm được ít đi cho thấy sự teo dần hồ dự trữ noãn. AMH là một glycoprotein do tế bào hạt của những nang noãn tiền hóc và nang noãn hóc nhỏ tiết ra. Nồng độ AMH trong máu phản ánh một cách gián tiếp các nang noãn nguyên thủy trong hồ noãn, tức dự trữ buồng trứng. Trong giai đoạn chuyển tiếp mãn kinh, nồng độ AMH giảm dần đáng chú ý, cho đến khi rất thấp hoặc có thể dưới ngưỡng phát hiện khi gần mãn kinh⁴.

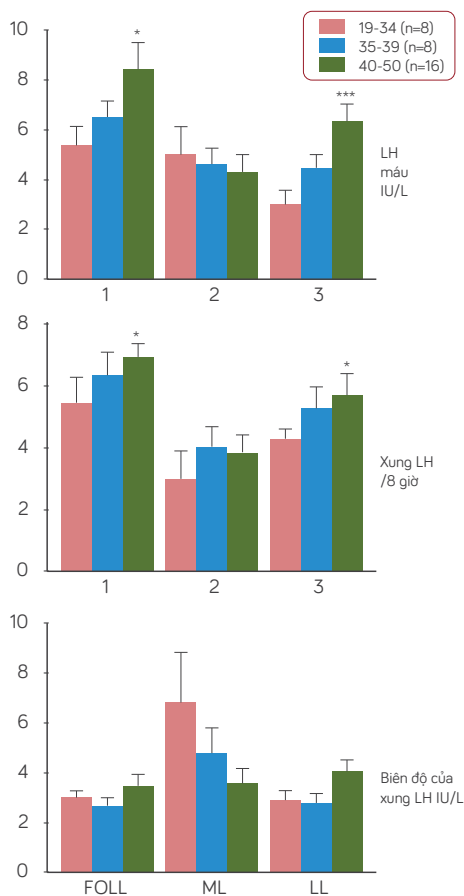
ĐẶC TRƯNG CỦA THỜI KỲ MÃN KINH LÀ SỰ VẮNG MẶT HOÀN TOÀN CÁC STEROID NGUỒN GỐC TỪ BUỒNG TRỨNG

Bước vào giai đoạn mãn kinh đã xác lập, 1 năm sau kỳ kinh cuối cùng, buồng trứng cạn kiệt không còn sản xuất estrogen nữa, cụ thể estradiol (E2) chỉ còn khoảng 10 – 50 pg/mL. Tuy nhiên, cơ thể lúc này gia tăng một loại estrogen khác, được sản xuất chủ yếu từ sự chuyển đổi androgen trong mô mỡ, cụ thể là từ androstenedione sang estrone (E1), do đó có thể nói rằng nồng độ E1 có liên quan đến trọng lượng cơ thể. Dù nồng độ E1 có tăng hơn bình thường, nhưng nhìn chung vẫn không thể bù đắp lại sự sụt giảm của estrogen. Bên cạnh đó, không còn phóng noãn, nồng độ progesterone từ buồng trứng không còn. Sự phóng thích các hormone steroid từ buồng trứng ngưng lại kể từ thời điểm này khiến không còn sự phản hồi âm từ buồng trứng lên tăng trên⁵ (Bảng 3).

Vì trục hạ đồi tuyến yên – buồng trứng vẫn nguyên vẹn, kết quả là GnRH được phóng thích với tần suất và biên độ lớn, khiến nồng độ FSH và LH tăng cao có thể đến gấp 4 lần so với trong độ tuổi sinh sản, đạt > 30 – 40 mIU/mL ở phụ nữ đã mãn kinh thật sự^{2,3}. Tần số và biên độ xung LH được cho thấy là tăng lên theo tuổi khi gần đến thời kỳ mãn kinh ở phụ nữ⁵ (Hình 7).

Bảng 3. Nồng độ hormone ở độ tuổi mãn kinh so với phụ nữ bị cắt buồng trứng 2 bên.

Hormone	Trước mãn kinh (giới hạn bình thường)	Sau mãn kinh	Sau cắt tử cung và 2 phần phụ
Testosterone (ng/dL)	325 (200 - 600)	230	110
Androstenedione (ng/dL)	1500 (500 - 3.000)	800 - 900	800 - 900
Estrone (pg/mL)	30 - 200	25 - 30	30
Estradiol (pg/mL)	35 - 500	10 - 15	15 - 20



Hình 7. Ảnh hưởng của tuổi tác đến đặc điểm bài tiết xung hormone luteinizing (LH) (nhóm tuổi tính bằng năm). Tất cả các đối tượng được nghiên cứu trong cùng một chu kỳ kinh nguyệt. FOLL= pha noãn sớm, ML= giai đoạn giữa hoàng thể; LL, giai đoạn hoàng thể muộn. *, P < 0,05; ***, P < 0,001.

(Modified from Reame NE, Kelche RP, Beitins IZ, et al: Age effects on follicle-stimulating hormone and pulsatile LH secretion across the menstrual cycle of pre-menopausal women. J Clin Endocrinol. Metab 81:1512-1518, 1996).

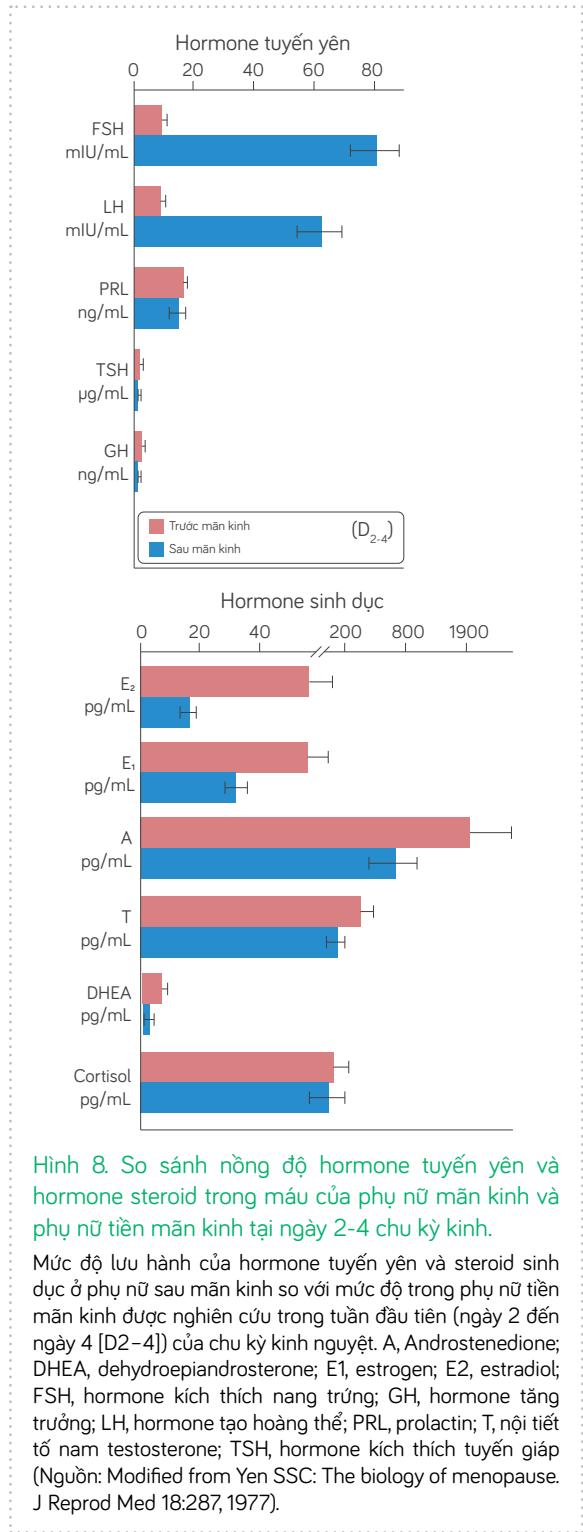
Đối với các hormone androgen, trong giai đoạn 20 – 30 tuổi, nồng độ DHEA đạt đỉnh khoảng 6,2 mcmol/L và giảm dần, đến độ tuổi 70 – 80, chỉ còn khoảng 1,6 mcmol/L. Các hormone thượng thận khác cũng giảm dần theo tuổi. Buồng trứng cũng góp phần sản xuất những hormone này trong độ tuổi sinh sản, nhưng sau khi mãn kinh, chỉ còn tuyến thượng thận tổng hợp chúng. Tuy nhiên, không hoàn toàn như những gì ta nghĩ, buồng trứng sau mãn kinh không phải không hề hoạt động. Dưới sự kích thích của LH, các đảo tế bào trong chất nền buồng trứng còn sản xuất testosterone và androstenedione. Các nghiên cứu cho thấy ở phụ nữ mãn kinh tự nhiên, nồng độ testosterone có giảm nhưng vẫn cao hơn 2 lần khi so với những phụ nữ mãn kinh do phẫu thuật cắt 2 buồng trứng⁶. Nhìn chung, một nồng độ các hormone trong thời kỳ mãn kinh khi so sánh với phụ nữ tiền mãn kinh:

- E2 và E1 sụt giảm, E2 giảm nhiều hơn.
- FSH, LH tăng rất cao.
- Các hormone tuyến yên khác bình thường, PRL có thể tăng nhẹ.
- Buồng trứng và tuyến thượng thận sau mãn kinh vẫn sản xuất androgen.
- DHEA giảm nhẹ, cortisol bình thường⁵.

Do không còn hormone steroid sinh dục, cụ thể là estrogen, các cơ quan đích thuộc hệ Müller và ngoài Müller bị thoái triển gây các rối loạn chức năng quan trọng. Đặc trưng là nội mạc tử cung sau khi mãn kinh bị teo lại do thiếu estrogen, cùng với các cơ quan khác cũng có biểu hiện hay hậu quả của sự thiếu estrogen như âm đạo, tử cung, tuyến vú, hệ xương và hệ tim mạch,...¹. Tuy nhiên, do nồng độ E1 trong máu tương quan với khối lượng mô mỡ, phụ nữ mãn kinh béo phì có nguy cơ tăng sinh và ung thư nội mạc tử cung cao hơn, còn những phụ nữ mãn kinh gầy có nguy cơ có các triệu chứng mãn kinh nhiều hơn do có ít E1 hơn⁶.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lobo, R.A., Chapter 14 Menopause and Aging Yen & Jaffe's Reproductive Endocrinology, 8th edition 2019.



Hình 8. So sánh nồng độ hormone tuyến yên và hormone steroid trong máu của phụ nữ mãn kinh và phụ nữ tiền mãn kinh tại ngày 2-4 chu kỳ kinh.

Mức độ lưu hành của hormone tuyến yên và steroid sinh dục ở phụ nữ sau mãn kinh so với mức độ trong phụ nữ tiền mãn kinh được nghiên cứu trong tuần đầu tiên (ngày 2 đến ngày 4 [D2-4]) của chu kỳ kinh nguyệt. A, Androstenedione; DHEA, dehydroepiandrosterone; E1, estrogen; E2, estradiol; FSH, hormone kích thích nang trứng; GH, hormone tăng trưởng; LH, hormone tạo hoàng thể; PRL, prolactin; T, nội tiết tố nam testosterone; TSH, hormone kích thích tuyến giáp (Nguồn: Modified from Yen SSC: The biology of menopause. J Reprod Med 18:287, 1977).

2. Hormone 3 edition, chap 13 Estrogen and Progestin. P285.
3. ACOG, Ovarian Reserve Testing. number 618, January 2015 Number 618: p. Number 618.
4. Hoffman BL, SJO, & Halvorson LM, & Hamid CA, & Corton M.M., & Schaffer JI.(Eds), Williams Gynecology, 4e. McGraw Hill. 2020.
5. Strauss, JF, & Barbieri, R. L, Yen & Jaffe's reproductive endocrinology: physiology, pathophysiology, and clinical management. 2019.
6. Casanova, R, Chuang, A, Goepfert, A. R, Hueppchen, N. A, Weiss, P. M., ACOG, Beckmann and Ling's obstetrics and gynecology. 2019.