

# ẢNH HƯỞNG CỦA VIỆC SỬ DỤNG MỸ PHẨM LÊN THỜI KỲ MÃN KINH

TS. Lâm Đỗ Phương Uyên

Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Mỹ phẩm chứa một số lượng lớn các hóa chất, hầu hết trong số đó không thuộc phạm vi quản lý của Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm. Chỉ một vài trong số các hóa chất này đã được đánh giá về khả năng ảnh hưởng xấu đến sức khỏe, như paraben, phthalates, hydrocarbon thơm đa vòng và siloxan. Tuổi mãn kinh có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều cơ chế, bao gồm rối loạn nội tiết, thất bại trong quá trình sửa chữa DNA, stress oxy hóa, chiều dài telomere bị rút ngắn và độc tính buồng trứng. Các nghiên cứu cho đến thời điểm hiện tại vẫn chưa thể đưa ra kết luận về mỹ phẩm ảnh hưởng đến tuổi mãn kinh, hoặc tác động của các thành phần trong mỹ phẩm lên sức khỏe buồng trứng. Do việc sử dụng mỹ phẩm cá nhân khá phổ biến và thường xuyên có chứa các loại hợp chất gây rối loạn nội tiết, việc hiểu được tác hại tiềm ẩn mà các thành phần trong mỹ phẩm có thể tác động đến sức khỏe sinh sản và lão hóa sinh sản ở phụ nữ giúp đánh giá việc sử dụng mỹ phẩm ảnh hưởng đến thời kỳ mãn kinh.

## MÃN KINH VÀ CƠ CHẾ TIỀM ẨN

Mãn kinh là hiện tượng vô kinh trong 12 tháng. Độ tuổi mãn kinh trung bình từ 50 đến 55 tuổi. Trong tử cung, dự trữ buồng trứng của các nang nguyên thủy được thiết lập từ các tế bào mầm của buồng trứng. Khi thai nhi được bốn tháng tuổi, buồng trứng đạt đỉnh 6 – 7 triệu tế bào trứng. Do quá trình chết theo chương trình, trẻ được sinh ra chỉ còn lại 1 – 2 triệu nang

nguyên thủy. Số lượng nang nguyên thủy tiếp tục giảm theo cấp số nhân cho đến giai đoạn dậy thì. Khi bắt đầu chu kỳ kinh nguyệt thì buồng trứng còn lại 300.000 đến 400.000 nang trứng. Ở tuổi mãn kinh, chỉ còn dưới 1.000 nang trứng. Mãn kinh tự nhiên là một biểu hiện sinh lý của việc cạn kiệt nang trứng, khi đó, nồng độ hormone kích thích nang trứng (FSH) và hormone luteinizing tăng cao, trong khi hormone kháng Mullerian giảm thấp (AMH, hormone ước tính dự trữ buồng trứng) là những dấu hiệu sinh hóa đặc trưng của thời kỳ mãn kinh. Trước thời kỳ mãn kinh là một giai đoạn chuyển tiếp (tiền mãn kinh) có thể kéo dài vài năm. Thời kỳ tiền mãn kinh có liên quan đến sự thay đổi hormone sinh sản của phụ nữ và có liên quan đến việc vòng eo lớn lên, khô âm đạo và kinh nguyệt không đều. Các triệu chứng khác bao gồm bốc hỏa, khó chịu và rối loạn giấc ngủ<sup>1</sup>.

Tuổi mãn kinh có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều khía cạnh khác nhau như chủng tộc, tiền sử gia đình, tiền sử hút thuốc lá, khuynh hướng di truyền, hội chứng Fragile X và rối loạn tự miễn dịch<sup>[2]</sup>. Một số bằng chứng cho thấy việc tiếp xúc với hóa chất có thể ảnh hưởng đến tuổi mãn kinh, nhưng có rất ít nghiên cứu về mối liên hệ trực tiếp giữa việc tiếp xúc với hóa chất trong mỹ phẩm với tuổi mãn kinh được thực hiện. Một số cơ chế tiềm ẩn tác động lên quá trình lão hóa sinh sản sớm, điển hình hóa chất gây rối loạn nội tiết kháng androgen hoặc estrogen, gây tổn hại

cơ chế sửa chữa DNA, ảnh hưởng đến chiều dài telomere, làm tăng stress oxy hóa hoặc giảm hoạt động chống oxy hóa, làm tăng độc tính buồng trứng, hoặc đó là chất gây ung thư có khả năng góp phần gây ra tình trạng lão hóa sớm ở thời kỳ mãn kinh.

A. Sự khởi đầu của quá trình lão hóa sinh sản do sự cạn kiệt của các nang nguyên thủy. Việc giảm dự trữ nang trứng và tăng hoặc mất đi số lượng nang trứng trưởng thành trong mỗi chu kỳ mà không có sự phát triển của hoàng thể là khởi đầu của quá trình lão hóa sinh sản. Vì trực dưới đồi – tuyến yên – buồng trứng rất quan trọng trong việc duy trì các cơ quan sinh sản cũng như chu kỳ kinh nguyệt ở phụ nữ, nên bất kỳ hóa chất nào phá vỡ trục này cũng có thể gây ra tình trạng lão hóa sinh sản sớm. Hóa chất gây rối loạn nội tiết là một nhóm hóa chất ngoại sinh phá vỡ cơ chế nội tiết tố như estrogen hoặc kháng androgen đóng vai trò lớn nhất trong quá trình lão hóa sinh sản sớm<sup>3</sup>.

B. Thất bại trong cơ chế sửa chữa DNA cũng có thể dẫn đến thất bại trong dự trữ nang noãn, dẫn đến mãn kinh sớm. Lão hóa nang buồng trứng có liên quan đến sự biểu hiện thấp của các gen sửa chữa đứt gãy sợi đôi DNA BRCA1, MRE11, Rad51 và ATM. Phụ nữ có đột biến BRCA1 có nồng độ AMH thấp hơn đáng kể và tuổi mãn kinh sớm hơn. Một phân tích tổng hợp của 22 nghiên cứu về mối liên kết trên toàn bộ hệ gen ở 38.968 phụ nữ đã tìm thấy mối liên hệ giữa mãn kinh và các gen liên quan đến sửa chữa DNA (EXO1, HELQ, UIMC1, FAM175A, FANCI, TLK1, POLG và PRIM1). Một nghiên cứu khác cũng tìm thấy mối liên quan giữa một biến thể trong gen sửa chữa không phù hợp MSH6 với tuổi mãn kinh<sup>1</sup>.

C. Chiều dài telomere bị rút ngắn cũng có thể liên quan đến tuổi mãn kinh, mặc dù cơ chế vẫn chưa rõ ràng. Chiều dài telomere có thể bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố, như hoạt động của telomerase, stress oxy hóa, hoạt động chống oxy hóa, viêm nhiễm, trục dưới đồi – tuyến yên – thượng thận. Nghiên cứu ở 486 phụ nữ

da trắng cho thấy cứ mỗi 1 kilobase tăng chiều dài telomere, tuổi trung bình mãn kinh tự nhiên tăng thêm 10,2 tháng.

D. Stress oxy hóa cũng có thể ảnh hưởng đến dự trữ buồng trứng. Các loại oxy phản ứng (ROS) có thể gây rụng nang trứng nguyên thủy và chết theo chương trình. ROS có thể làm cạn kiệt glutathione, dẫn đến teo các nang lông ở hàng vị và khởi phát quá trình chết theo chương trình của các tế bào hạt. Stress oxy hóa cũng làm tăng tính thấm trong ty thể, khiến DNA của ty thể tiếp xúc với các yếu tố gây hại. DNA ty thể bị hư hại có liên quan đến lão hóa sinh sản.

E. Độc tố môi trường tác động trực tiếp lên buồng trứng cũng làm tăng tốc độ lão hóa sinh sản. Một số hóa chất trong mỹ phẩm có tác dụng gây ung thư. Các nghiên cứu về tuổi mãn kinh và ung thư cho thấy hóa trị gây độc cho tuyến sinh dục. Phụ nữ đã trải qua điều trị ung thư, đặc biệt là ở tuổi vị thành niên, cho thấy dự trữ buồng trứng giảm nhanh, nồng độ AMH giảm, thể tích buồng trứng giảm và tuổi mãn kinh cao<sup>4</sup>.

## CÁC HÓA CHẤT DÙNG TRONG MỸ PHẨM VÀ CÁCH PHÁT HIỆN

### Siloxan

Một nghiên cứu đánh giá việc sử dụng các sản phẩm chăm sóc cá nhân ở nhóm 94 phụ nữ sau mãn kinh ở Na Uy và nồng độ trong huyết thanh của estrogenic, methylsiloxan dễ bay hơi, và anti-androgen. Có 85% phụ nữ được định lượng octamethylcyclotetrasiloxane, 18% decamethylcyclopentasiloxane và 5% dodecamethylcyclohexasiloxane vượt quá mức cho phép<sup>1</sup>.

### Diethanolamine

Một nghiên cứu đã cung cấp cho 3 phụ nữ tiền mãn kinh kem dưỡng da có chứa 1,8 mg/g diethanolamine và hướng dẫn họ thoa kem dưỡng da hàng ngày trong một tháng. Diethanolamine là một hợp chất kháng estrogen, kháng androgen và có thể gây ung thư. Xét nghiệm mẫu máu của các đối tượng này cho thấy nồng độ diethanolamine trong huyết tương có thể phát hiện được sau khi thoa kem dưỡng da.

## Phthalates và paraben

Một nghiên cứu về việc sử dụng sản phẩm chăm sóc cá nhân ở phụ nữ mang thai cho thấy sự hiện diện với nồng độ cao các chất chuyển hóa phthalate trong nước tiểu và paraben ức chế nội tiết tố nam và estrogen. Phthalates là một nhóm hóa chất ảnh hưởng lên hoạt động của các nội tiết tố tùy thuộc vào cấu trúc hợp chất đồng phân. Nghiên cứu phát hiện ra rằng những người sử dụng mỹ phẩm có lượng monoethyl phthalate (MEP) trong nước tiểu cao hơn 53%, hơn 89% butylparaben (BP), hơn 66% methylparaben (MP) và 105% propylparaben (PP) so với những người không sử dụng mỹ phẩm<sup>1</sup>.

Một nghiên cứu trên 337 phụ nữ tái khám sau 3 – 36 tháng thai kỳ cho thấy rằng việc trang điểm cơ bản (mặt, phần nền và son môi) có liên quan đến việc tăng nồng độ MEP và monomethyl phthalate trong nước tiểu<sup>1</sup>.

## TIẾP XÚC VỚI MỸ PHẨM VÀ THỜI KỲ MÃN KINH

Việc tiếp xúc với các thành phần mỹ phẩm hay việc sử dụng mỹ phẩm liên quan đến thời kỳ mãn kinh đang được chú ý. Một nghiên cứu đã kiểm tra mức độ phthalate trong nước tiểu của 195 phụ nữ ở độ tuổi 45 – 54 sử dụng các sản phẩm chăm sóc cá nhân có liên quan đến từng bị bốc hỏa, trải qua các cơn bốc hỏa vừa và nặng, bị bốc hỏa trong 30 ngày, và bị bốc hỏa hàng ngày, cho thấy mức độ nghiêm trọng của bốc hỏa trong quá trình chuyển đổi tiền mãn kinh với tuổi mãn kinh sớm. Một nghiên cứu khác về nồng độ paraben trong nước tiểu ở 192 phụ nữ đến thăm sức khỏe sinh sản cho thấy xu hướng giảm số lượng nang trứng và tăng nồng độ FSH ở ngày thứ ba. Tuy nhiên nghiên cứu không chỉ ra được mối liên hệ nhất quán giữa lượng paraben với thể tích buồng trứng<sup>1</sup>.

Phơi nhiễm với hydrocarbon thơm đa vòng (PAHs, chất gây ô nhiễm trong xăng dầu tinh chế không hoàn chỉnh) làm tăng biểu hiện gen proapoptotic trong buồng trứng cũng như gây ra sự suy giảm tế bào trứng thông qua con đường tín

hiệu p53. Một số bằng chứng cho thấy độc tính buồng trứng của PAHs hoạt động thông qua thụ thể hydrocarbon thơm ảnh hưởng đến biểu hiện gen Bax, gây ra quá trình chết theo chương trình. Benzo(a)pyrene (BaP), một chất gây ô nhiễm PAH được phát hiện trong mỹ phẩm, cũng gây ra tổn thương đáng kể DNA trong tế bào trứng và tế bào đích, gây giảm số lượng nang trứng và thể tích buồng trứng ở chuột. Một nghiên cứu về BaP và hai PAH khác ở chuột nhắt và chuột cống đã phát hiện ra rằng việc tiếp xúc với cả ba PAH dẫn đến số lượng nang trứng nguyên thủy và sơ cấp giảm đi đáng kể. PAH cũng đã được phát hiện là chất kháng androgen, estrogen, gây ung thư và có khả năng gây độc cho gen<sup>1</sup>.

Một nghiên cứu khác đã kiểm tra mức độ tiếp xúc của chuột Wistar khi mang thai với hỗn hợp các chất gây rối loạn nội tiết hoặc chất chuyển hóa của chúng gây ảnh hưởng đến dự trữ nang noãn và lão hóa sinh sản, đã được tìm thấy trong mỹ phẩm, như di – n – butyl phthalate, di – (2 – ethylhexyl) phthalate, vinclozolin, prochloraz, procymidone, linuron, epoxiconazole, octyl methoxycinnamate, dichlorodiphenyl – dichloroethylene (p,p' – DDE), 4 – methyl – benzylidene, long não, BPA, butyl paraben và paracetamol<sup>5</sup>. Nghiên cứu đã kiểm tra tác động của việc cho chuột tiếp xúc với hỗn hợp tất cả các EDC (Totalmix), với hỗn hợp các EDC kháng androgen (4 – methyl – benzylidene long não, octyl methoxycinnamate, BPA và BP; AAmix) và với một hỗn hợp của các EDC estrogen (di – n – butyl phthalate, di – (2 – ethylhexyl) phthalate, vinclozolin, prochloraz, procymidone, linuron, epoxiconazole, p,p' – DDE; Emix). Kết quả chuột tiếp xúc với AAmix đã giảm đáng kể số lượng nang nguyên thủy và tỷ lệ phần trăm nang thứ cấp, tăng tỷ lệ phần trăm nang thứ ba trên tổng số nang.

## VIỆC CÂN NHẮC SỬ DỤNG CÁC SẢN PHẨM CHĂM SÓC CÁ NHÂN

Nước hoa, kem dưỡng da, chất khử mùi, keo xịt tóc, kem xả, các sản phẩm khác dành cho tóc

và xà phòng bánh đều có liên quan tích cực và đáng kể đến mức MEP trong nước tiểu. Chất làm sáng da thường chứa thủy ngân, hydroquinone và steroid. Trong một nghiên cứu trên 108 phụ nữ ở Mexico, việc tăng sử dụng kem dưỡng da, chất khử mùi, nước hoa và kem chống lão hóa trên da mặt có liên quan đến việc tăng nồng độ phthalate trung bình trong nước tiểu. Một nghiên cứu khác trên 186 phụ nữ mang thai có sử dụng nước hoa cho thấy nồng độ MEP trong nước tiểu cao hơn 2,3 lần<sup>1</sup>.

Kem chống nắng và các sản phẩm chống nắng cũng đặc biệt có hại, với thành phần chứa hydrocarbon đa vòng và benzophenone. Benzophenone đi qua da và đi vào máu, cùng với các hóa chất chống nắng khác như octyl – methoxycinnamate và long não 3 – (4 – methylbenzylidene). Benzophenone đã được chứng minh gây rối loạn nội tiết ở động vật, có liên quan tích cực với phụ nữ bị u cơ tử cung và lạc nội mạc tử cung, đồng thời làm tăng stress oxy hóa và nhiễm độc gen. Benzophenone không chỉ giới hạn trong các sản phẩm chống nắng, chúng còn được tìm thấy trong các sản phẩm trang điểm, kem dưỡng da và tóc để bảo vệ người tiêu dùng khỏi ánh nắng mặt trời<sup>6,7</sup>.

Trên thế giới đã kêu gọi hạn chế sử dụng các sản phẩm chăm sóc cá nhân hàng ngày do các hóa chất flo hóa, perfluor hóa và polyfluor phổ biến trong các sản phẩm này. Đặc biệt đáng chú ý là polytetrafluoroethylene (PTFE), thường được gọi là Teflon<sup>®</sup>, được sử dụng trong nhiều loại sản phẩm, bao gồm trang điểm mắt, trang điểm mắt, kem cạo râu cho nam giới và kem chống nắng. PTFE được sản xuất theo truyền thống bằng cách sử dụng axit perfluorooctanoic (PFOA) làm chất hoạt động bề mặt trong quá trình trùng hợp nhũ tương của PTFE, dẫn đến lo ngại rằng PTFE bị nhiễm PFOA gây ảnh hưởng xấu đến sức khỏe. Liên quan đến thời kỳ mãn kinh, một nghiên cứu trên 25.957 phụ nữ ở độ tuổi 18 – 65 trải qua thời kỳ mãn kinh sớm cao hơn đáng kể ở nhóm tiếp xúc nhiều với PFOA

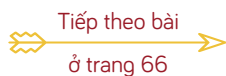
estrogen và perfluorooctane sulfonate (PFOS) so với nhóm phụ nữ ở độ tuổi 42 – 51 có tiếp xúc thấp, và nhóm phụ nữ từ 52 tuổi trở lên. Do các mối nguy hiểm sức khỏe đã biết của PFOA, cần giảm hoặc hạn chế sử dụng các sản phẩm có chứa PTFE – PFOA.

## KẾT LUẬN

Các sản phẩm chăm sóc cá nhân nói chung, và các sản phẩm trang điểm nói riêng, như kem chống nắng, thuốc nhuộm tóc, nước tẩy trang, kem dưỡng da, kem làm sáng da, kem chống lão hóa/chống nhăn và các hóa chất liên quan đến việc trang trí móng tay, có chứa các hợp chất gây ảnh hưởng đáng kể đến sức khỏe buồng trứng và sinh sản, gây tác động đến thời kỳ mãn kinh sớm. Hầu hết các hóa chất đều có khả năng hấp thụ qua da. Việc phơi nhiễm liều thấp mãn tính với PAHs gây độc cho buồng trứng nhiều hơn so với phơi nhiễm liều cao cấp tính.

Đa số các nghiên cứu đều xem xét tác động của các hóa chất này một cách riêng lẻ. Rất ít nghiên cứu về các tương tác giữa các hóa chất với nhau có thể ảnh hưởng đến sinh lý sinh hóa của cơ thể. Phụ nữ thường sử dụng nhiều hơn một sản phẩm và các thành phần có trong các sản phẩm khác nhau có thể tương tác với nhau. Mặc dù một sản phẩm có thể chứa một mức độ an toàn của các hợp chất, nhưng việc sử dụng nhiều sản phẩm hoặc sử dụng liên tục một số sản phẩm có chứa cùng thành phần có thể khiến phụ nữ tiếp xúc với mức độ vượt quá mức an toàn. Hơn nữa, vật liệu bao bì và nhựa đã được chứng minh là có độc tố có thể ngấm vào sản phẩm và ảnh hưởng xấu đến sức khỏe<sup>8,9</sup>. Nếu bao bì nhựa của nhiều loại mỹ phẩm có thể ngấm thêm chất độc vào sản phẩm, sau đó được thoa lên da. Đây là những cân nhắc cần được xem xét nghiêm túc khi đánh giá tác động bất lợi lâu dài của việc sử dụng mỹ phẩm gây ra cho phụ nữ, đặc biệt là mãn kinh và suy giảm chức năng sinh sản.

Mời xem tiếp  
ở trang 73



Tiếp theo bài

ở trang 66

## ẢNH HƯỞNG CỦA VIỆC SỬ DỤNG MỸ PHẨM LÊN THỜI KỲ MÃN KINH

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Chow ET, Mahalingaiah S. Cosmetics use and age at menopause: is there a connection? *Fertil Steril.* 2016 Sep 15;106(4):978 – 90. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.020. Epub 2016 Aug 18. PMID: 27545020; PMCID: PMC5027605.
2. Fenton AJ. Premature ovarian insufficiency: Pathogenesis and management. *J Midlife Health.* 2015 Oct – Dec;6(4):147 – 53. doi: 10.4103/0976 – 7800.172292. PMID: 26903753; PMCID: PMC4743275.
3. Gore AC, Walker DM, Zama AM, Armenti AE, Uzumcu M. Early life exposure to endocrine – disrupting chemicals causes lifelong molecular reprogramming of the hypothalamus and premature reproductive aging. *Mol Endocrinol.* 2011 Dec;25(12):2157 – 68. doi: 10.1210/me.2011 – 1210. Epub 2011 Oct 20. PMID: 22016562; PMCID: PMC3231835.
4. Iorio R, Castellucci A, Ventriglia G, Teoli F, Cellini V, Macchiarelli G, Cecconi S. Ovarian toxicity: from environmental exposure to chemotherapy. *Curr Pharm Des.* 2014;20(34):5388 – 97. doi: 10.2174/1381612820666140205145319. PMID: 24502597.
5. Johansson HK, Jacobsen PR, Hass U, Svungen T, Vinggaard AM, Isling LK, Axelstad M, Christiansen S, Boberg J. Perinatal exposure to mixtures of endocrine disrupting chemicals reduces female rat follicle reserves and accelerates reproductive aging. *Reprod Toxicol.* 2016 Jun;61:186 – 94. doi: 10.1016/j.reprotox.2016.03.045. Epub 2016 Apr 2. PMID: 27049580.
6. Pollack AZ, Buck Louis GM, Chen Z, Sun L, Trabert B, Guo Y, Kannan K. Bisphenol A, benzophenone – type ultraviolet filters, and phthalates in relation to uterine leiomyoma. *Environ Res.* 2015 Feb;137:101 – 7. doi: 10.1016/j.envres.2014.06.028. Epub 2014 Dec 19. PMID: 25531814; PMCID: PMC4355097.
7. Amar SK, Goyal S, Dubey D, Srivastav AK, Chopra D, Singh J, Shankar J, Chaturvedi RK, Ray RS. Benzophenone 1 induced photogenotoxicity and apoptosis via release of cytochrome c and Smac/DIABLO at environmental UV radiation. *Toxicol Lett.* 2015 Dec 15;239(3):182 – 93. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.09.024. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26440554.
8. Lee TW, Tumanov S, Villas – Bôas SG, Montgomery JM, Birch NP. Chemicals eluting from disposable plastic syringes and syringe filters alter neurite growth, axogenesis and the microtubule cytoskeleton in cultured hippocampal neurons. *J Neurochem.* 2015 Apr;133(1):53 – 65. doi: 10.1111/jnc.13009. Epub 2015 Feb 24. PMID: 25522164.
9. Lin J, Chen W, Zhu H, Wang C. Determination of free and total phthalates in commercial whole milk products in different packaging materials by gas chromatography – mass spectrometry. *J Dairy Sci.* 2015 Dec;98(12):8278 – 84. doi: 10.3168/jds.2015 – 10066. Epub 2015 Oct 9. PMID: 26454292.