

## Thay đổi về hoạt động của buồng trứng qua các giai đoạn của cuộc đời người phụ nữ Thời kỳ dậy thì, quanh mãn kinh và hậu mãn kinh

Đỗ Thị Ngọc Mỹ, Âu Nhật Luân

### Mục tiêu bài giảng

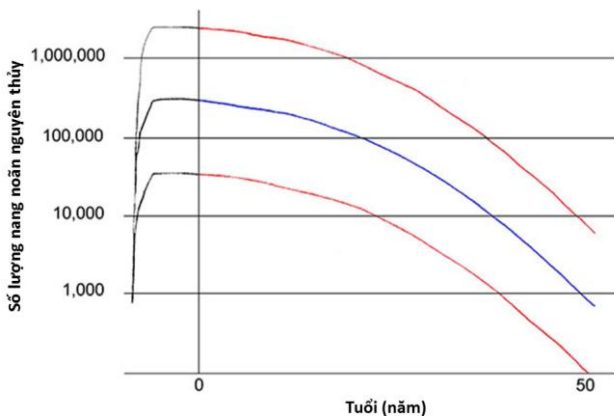
Sau khi học xong, sinh viên có khả năng:

1. Trình bày được khái niệm về dự trữ buồng trứng và sự suy giảm trữ lượng noãn bào theo thời gian
2. Trình bày được đặc điểm của chu kỳ buồng trứng, hoạt động nội tiết và chu kỳ kinh nguyệt trong thời kỳ dậy thì
3. Trình bày được đặc điểm của chu kỳ buồng trứng, hoạt động nội tiết và chu kỳ kinh nguyệt trong thời kỳ mãn kinh
4. Giải thích được một số hiện tượng hoặc ứng dụng thường gặp trên cơ sở hiểu biết về chu kỳ buồng trứng ở từng thời kỳ

### DỰ TRỮ NOÃN NGUYÊN THỦY TẠI BUỒNG TRỨNG BỊ TIÊU HAO DẦN THEO TUỔI TÁC

Trữ lượng noãn bào không được bổ sung kể từ thời điểm bắt đầu phân bào giảm nhiễm. Dự trữ buồng trứng giảm dần theo thời gian.

Trong thời kỳ sơ khai của buồng trứng, các noãn nguyên bào phân chia nguyên nhiễm để gia tăng về số lượng. Vào tuần thứ 8 của thời kỳ phôi thai, trữ lượng noãn nguyên bào đạt đến xấp xỉ  $5 \times 10^6$ . Toàn bộ các noãn nguyên bào này sẽ đồng loạt bước vào phân bào giảm nhiễm. Kể từ thời điểm này, các noãn nguyên bào sẽ vĩnh viễn không còn phân chia nguyên nhiễm để tạo mới nữa. Đứa bé gái ra đời với trữ lượng  $1 \times 10^6$  noãn bào. Đứa bé, cũng là người phụ nữ sau này sẽ dùng dần số noãn bào này trong suốt cuộc đời nó. Do chỉ bị tiêu hao mà không được tạo mới, nên dự trữ buồng trứng giảm dần theo thời gian.



**Hình 1:** Trữ lượng nang noãn nguyên thủy sút giảm nhanh chóng do apoptosis

Đứa bé gái ra đời với trữ lượng  $1 \times 10^6$  noãn bào.

Trong suốt cuộc đời của nó, noãn bào chỉ bị tiêu hao mà không được tạo mới, nên dự trữ buồng trứng giảm dần theo thời gian.

Phần lớn các noãn bào nguyên thủy bị tiêu hao do apoptosis. Một số rất nhỏ sẽ lần lượt tham gia quá trình tạo giao tử.

Do không được tạo mới, nên theo dòng thời gian, chất lượng của noãn bào cũng giảm sút song hành với số lượng noãn bào. Ở tuổi dậy thì, trữ lượng noãn xấp xỉ  $1 \times 10^5$  noãn bào. Khi người phụ nữ bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, chỉ còn lại khoảng  $5 \times 10^3$  noãn bào trên buồng trứng.

Nguồn: ivfchelsea.co.uk

Trong tự nhiên, cơ chế chính gây tiêu hao noãn bào là chết chương trình.

Chỉ một phần nhỏ noãn nang tham gia tạo giao tử.

Phần lớn các noãn bào nguyên thủy sẽ bị tiêu hao do chết chương trình. Một số rất nhỏ sẽ lần lượt tham gia quá trình tạo giao tử. Do không được tạo mới, nên theo dòng thời gian, chất lượng của noãn bào cũng giảm sút song hành với số lượng noãn bào.

Khi bước vào dậy thì, đứa bé gái có dự trữ buồng trứng vào khoảng vài trăm ngàn noãn bào.

Khi người phụ nữ bước vào giai đoạn tiền mãn kinh, chỉ còn lại khoảng vài ngàn noãn bào trên buồng trứng.

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

Phóng thích các gonadotropin tuyến yên chịu ảnh hưởng đồng thời của các xung GnRH hạ đồi và của phản hồi bởi steroid sinh dục/inhibin B từ buồng trứng.

Hoạt động phóng thích các gonadotropin của tuyến yên chịu ảnh hưởng của kích thích dạng xung của GnRH từ GnRH neuron của hạ đồi.

Đáp ứng với GnRH bằng gonadotropin của tuyến yên thay đổi tùy theo nhịp điệu các xung, với ưu thế FSH hay ưu thế LH.

Gonadotropin tuyến yên còn chịu ảnh hưởng của các phản hồi gây bởi các hormone từ buồng trứng.

Nồng độ steroid sinh dục thể hiện hoạt động phát triển noãn nang.

Inhibin B từ tế bào hạt cho phản hồi âm trên FSH.

Dưới ảnh hưởng của gonadotropin, buồng trứng sản xuất các steroid sinh dục. Nồng độ steroid sinh dục phản ánh trực tiếp hoạt động của noãn nang đang phát triển dưới gonadotropin.

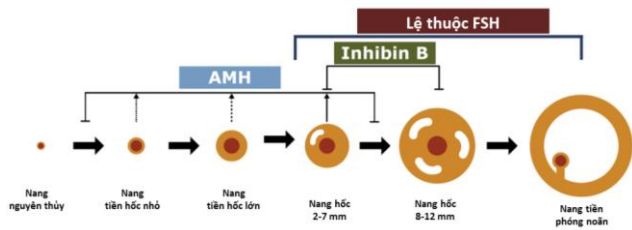
Ngoài các steroid sinh dục ra, tế bào hạt buồng trứng còn sản xuất ra hai hormone khác là Inhibin B và AMH.

Inhibin B gây một phản hồi âm trên FSH ở tầng trên.

Anti-Mullerian Hormone có nguồn gốc từ tế bào hạt, phản ánh tổng khối tế bào hạt hiện hữu. AMH độc lập với noãn nang đang phát triển.

Cũng có nguồn gốc từ tế bào hạt, nhưng là các tế bào hạt của các cấu trúc noãn nang sơ cấp và thứ cấp sớm. AMH phản ánh tổng khối tế bào hạt của các cấu trúc noãn nang sơ cấp và thứ cấp sớm hiện hữu, và tương đối độc lập với các noãn nang đang phát triển. Vì thế, trong thực hành lâm sàng, AMH được dùng như một trong các yếu tố để đánh giá dự trữ noãn nang tại buồng trứng.

AMH không tạo phản hồi lên tăng trên<sup>1</sup>.



**Hình 2:** Chế tiết Anti-Müllerian Hormone và Inhibin B của tế bào hạt Ngoài steroid sinh dục, tế bào hạt còn chế tiết AMH và Inhibin B. AMH có nguồn từ các tế bào hạt của cấu trúc noãn nang sơ cấp và thứ cấp sớm, phản ánh được trữ lượng noãn nang, tương đối độc lập với các noãn nang đang phát triển. Inhibin B có nguồn từ các nang muộn hơn, và gây được phản hồi âm trên FSH ở tầng trên.

Nguồn: rmanj.com

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

Trục hạ đồi-yên-buồng trứng là một trục động, nên hình ảnh hormone của trục luôn vận động. Tại một thời điểm bất kỳ, bình diện hormone là tổng hòa của

1. Hoạt động **chế tiết GnRH** hạ đồi
2. Đáp ứng của tuyến yên với GnRH hạ đồi và với các phản hồi từ tầng dưới của **estrogen, progesterone, inhibin B**
3. Sản xuất steroid sinh dục của buồng trứng dưới tác động của gonadotropin tuyến yên và sản xuất inhibin B từ tế bào hạt
4. Sản xuất AMH từ các tế bào hạt của các cấu trúc noãn nang sơ cấp và thứ cấp sớm hiện hữu. Khảo sát hormone tại một thời điểm chỉ cung cấp hình ảnh tĩnh của trục mà không cho cái nhìn động về trục.

## ĐẶC TRƯNG CỦA THỜI KỲ DẬY THÌ LÀ TÍNH CHƯA ỔN ĐỊNH CỦA HOẠT ĐỘNG TRỤC HẠ ĐÈI-YÊN-BUỒNG TRỨNG

Hiện tượng nội tiết đầu tiên xảy ra tại hạ đồi ở thời điểm ngay trước dậy thì là sự xuất hiện các **xung GnRH**.

Trục hạ đồi-yên hầu như không hoạt động trong khoảng thời gian trước dậy thì.

Ở tuổi **dậy thì**, hạ đồi bắt đầu có **hoạt động chế tiết GnRH**.

Các xung GnRH lúc đầu **thưa thớt**, đủ để gây một đáp ứng FSH trên tuyến yên, nhưng **không đủ để gây nên một đáp ứng bằng LH đủ mạnh**.

Về sau, hoạt động chế tiết GnRH hạ đồi tăng dần về tần số và biên độ. Cuối cùng cũng đạt đến mức có thể gây được **đỉnh LH** khi có phản hồi dương từ estradiol.

Dưới tác dụng ổn định của FSH, noãn nang phát triển, sản xuất estradiol, tạo nên các đặc điểm sinh dục thứ phát.

Ngay từ trong giai đoạn sớm của thời kỳ dậy thì, hoạt động chế tiết FSH của tuyến yên đã khá ổn định. FSH gây nên

<sup>1</sup> Gần đây, người ta tìm thấy các thụ thể của AMH trên hạ đồi. Phát hiện này gợi ý rằng AMH không chỉ đơn thuần là yếu tố cận tiết, mà là một nội tiết có thể can thiệp trên hoạt động của trục hạ đồi-yên.

sự phát triển của các nang noãn đã được chiêu mộ. Buồng trứng bắt đầu hoạt động chế tiết estrogen.

Estrogen từ buồng trứng sẽ thúc đẩy phát triển cơ quan đích có nguồn gốc Müller và tuyến vú, hình thành các đặc điểm sinh dục thứ phát. Tuyến vú, từ cung phát triển và dần đạt đến kích thước của các cơ quan này ở người trưởng thành.

Estrogen cũng gây cốt hóa xương dài.

Tính không ổn định của hoạt động trục hạ đồi-yên-buồng trứng được thể hiện qua sự không hiệu quả của phản hồi dương của estrogen.

Trong một thời gian khá dài, các xung GnRH chỉ có thể gây nên đáp ứng FSH của tuyến yên. Do các xung GnRH có tần số thưa và có biên độ thấp nên chúng chưa thể kích hoạt tuyến yên tạo đỉnh LH trong phản hồi dương với estradiol.

Các đỉnh LH hoặc vắng mặt, hoặc không đủ cao, hoặc không hiệu quả.

Hệ quả là hầu hết các chu kỳ buồng trứng đầu tiên ở thời kỳ dậy thì là các chu kỳ không phóng noãn.

Thiếu hụt progesterone là hệ quả trực tiếp của chu kỳ không phóng noãn.

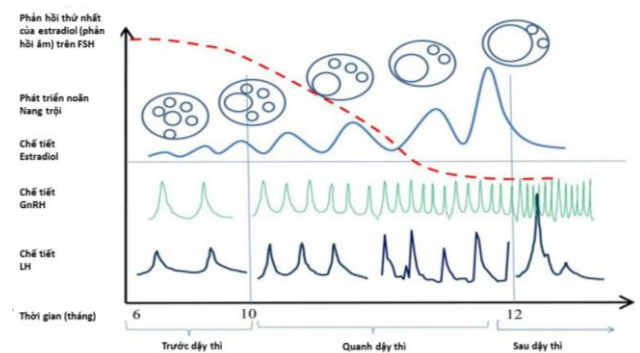
Thiếu hụt progesterone thể hiện qua rối loạn kinh nguyệt.

Các chu kỳ không phóng noãn dẫn đến hệ quả tất yếu là sự vắng mặt hay sự yếu kém của hoạt động hoàng thể.

Thiếu hụt progesterone làm nội mạc không thể bị phân tiết. Hoàng thể bất toàn cũng không tạo được một nồng độ đủ cao của progesterone, dẫn đến sự bất toàn trong cơ chế ly giải hoàng thể.

Vắng mặt hoàng thể hay hoàng thể không bị ly giải dẫn đến sụp đổ từng phần hay không sụp đổ của nội mạc tử cung.

Rối loạn kinh nguyệt là biểu hiện của hiện tượng sụp đổ bất thường của nội mạc tử cung.



**Hình 3:** Biến động của xung GnRH và LH ở bò cái tơ dậy thì

Ở động vật hữu nhũ, hiện tượng đặc trưng của thời kỳ dậy thì là sự xuất hiện các xung GnRH và sự thiếu vắng các đỉnh LH. Thời kỳ dậy thì chấm dứt khi xuất hiện các đỉnh LH

Tuổi dậy thì được đặc trưng bằng hoạt động chế tiết GnRH của hạ đồi. Các xung GnRH lúc đầu thưa thớt, chỉ đủ để gây một đáp ứng FSH trên tuyến yên, nhưng không đủ để gây nên một đáp ứng bằng LH đủ mạnh. Về sau, hoạt động chế tiết GnRH hạ đồi tăng dần về tần số và biên độ. Cuối cùng đạt mức có thể gây được đỉnh LH khi có phản hồi dương từ estradiol.

Nguồn: animalsciencepublications.org

## ĐẶC TRƯNG CỦA THỜI KỲ QUANH MÃN KINH LÀ SUY GIẢM ỨC CHẾ TĂNG TRÊN CỦA TRỤC

Giảm tổng số tế bào hạt làm giảm tiết Inhibin B.

Do thoát khỏi ức chế bởi Inhibin B, tuyến yên tăng sản xuất FSH.

Suy giảm trữ lượng buồng trứng khởi động các thay đổi nội tiết ở tuổi quanh mãn kinh.

Trên buồng trứng, tổng tuyệt đối của các nang noãn nguyên thủy còn lại rất thấp nên các hoạt động cận tiết của noãn nang và liên hệ giữa các noãn nang bị ảnh hưởng rất mạnh. Số lượng noãn nang nguyên thủy được chiêu mộ nguyên khởi và đi đến được đầu chu kỳ giảm rõ rệt<sup>2</sup>.

Số nang được chiêu mộ thấp dẫn đến AMH thấp. 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, lúc này, phóng thích FSH của tuyến yên vẫn còn bị kiểm soát bởi phản hồi thứ nhất của estrogen.

Chu kỳ kinh rút ngắn, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, estradiol ngày 2 cao, FSH ngày 2 không cao và sự hiện diện của nang vượt trội vào ngày thứ nhì của kỳ kinh là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm sớm nhất của thời kỳ quanh mãn kinh.

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 liên kế sẽ bị rút ngắn.

Tuy nhiên, khoảng cách thực sự từ lúc bắt đầu có phát triển noãn nang đến phóng noãn và khoảng cách từ lúc phóng noãn đến khi có hành kinh vẫn còn bảo tồn. Chức năng phóng noãn và hoàng thể vẫn còn bảo tồn.

Chu kỳ kinh nhanh với phóng noãn được bảo tồn là đặc điểm của giai đoạn sớm nhất của thời kỳ quanh mãn kinh.

Do (1) nang noãn đi vào phát triển sớm và do (2) phản hồi âm của estrogen vẫn còn nguyên vẹn, nên vào thời điểm hành kinh, trên buồng trứng đã có thể quan sát thấy sự hiện diện của nang vượt trội.

Nang vượt trội sản xuất estrogen, làm nồng độ estrogen đo được vào thời điểm hành kinh ở người trước mãn kinh có trị số cao hơn nồng độ estrogen đo được vào thời điểm hành kinh ở một người bình thường. Estrogen tăng cao gây phản hồi âm trên FSH, nên nồng độ FSH ở thời điểm hành kinh của một người trước mãn kinh giai đoạn

sớm có vẻ như không cao hơn khi so với nồng độ FSH ở thời điểm hành kinh của một người bình thường<sup>3</sup>.

Chu kỳ kinh rút ngắn, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, estradiol ngày 2 cao, FSH ngày 2 không cao và sự hiện diện của nang vượt trội vào ngày thứ nhì của kỳ kinh là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm sớm nhất của thời kỳ quanh mãn kinh.

Chu kỳ kinh rất ngắn, với thay đổi tính chất của máu kinh, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, FSH đầu chu kỳ không cao hoặc rất thấp, estrogen đầu chu kỳ rất cao, sự hiện diện của nang de Graaf ở thời điểm ngay đầu chu kỳ, là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm muộn hơn của thời kỳ quanh mãn kinh.

Dự trữ buồng trứng ngày càng suy giảm, đi dần đến mức báo động. Lượng inhibin B ngày càng giảm thấp. 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 của nang de Graaf của chu kỳ sau vào thời điểm mà hoàng thể của chu kỳ trước chưa kịp bị ly giải đã cung cấp một nguồn steroid bổ sung quan trọng làm cho sự sụp đổ của nội mạc không thể xảy ra một cách hoàn toàn. Nội mạc chỉ bị bong tróc một phần, làm cho người phụ nữ chỉ thấy ra một ít máu lẫn trong chất nhầy vào thời điểm dự kiến xảy ra hành kinh.

Do (1) nang noãn phát triển quá sớm, ngay từ nửa sau của chu kỳ trước và do (2) phản hồi âm của estrogen vẫn còn nguyên vẹn, nên vào thời điểm hành kinh, trên buồng trứng đã có thể quan sát thấy sự hiện diện của nang de Graaf.

Nang de Graaf sản xuất rất nhiều estrogen, làm nồng độ estrogen đo được vào ngày ra máu “kinh” ở người quanh mãn kinh giai đoạn muộn có trị số rất cao, cao hơn hẳn nồng độ estrogen đo được vào thời điểm này ở một người bình thường.

Do estrogen tăng cao, nên dù hiện tượng ly giải hoàng thể của chu kỳ này có xảy ra vài ngày sau đó, ly giải hoàng thể của chu kỳ này vẫn không thể gây được sự sụp đổ hoàn toàn của nội mạc của chu kỳ này do thiếu hụt steroid đã được bù đắp bằng chính steroid của nang noãn de Graaf của chu kỳ sau.

Chu kỳ kinh rất ngắn, với thay đổi tính chất của máu kinh, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, FSH đầu chu kỳ không cao hoặc rất thấp, estrogen đầu chu kỳ rất cao, sự hiện diện của nang de Graaf ở thời điểm ngay đầu chu kỳ, là các thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm muộn hơn của thời kỳ quanh mãn kinh.

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

<sup>2</sup> Do giảm AMH nên noãn nang đã được chiêu mộ dễ đi vào thoái triển.

<sup>3</sup> Kỳ thực, nồng độ FSH tương đối cao trước đó, vào những ngày cuối của kỳ kinh trước.



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.

Thêm vào đó, nồng độ LH căn bản tăng dần, trong khi độ cao của đỉnh LH không đổi, làm cho biên độ hữu dụng của đỉnh LH bị thu hẹp. Đỉnh LH dẹt không còn đủ năng lực để gây phóng noãn.

Bắt đầu xuất hiện các chu kỳ không phóng noãn. Các chu kỳ không phóng noãn càng làm cho rối loạn chu kỳ trở nên trầm trọng hơn và khó tiên báo được.

“Chu kỳ kinh dài” với nhiều lần phóng noãn không có hành kinh xen giữa, không còn phân định được ngày của chu kỳ, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, sự hiện diện liên tiếp của nang vượt trội, lẫn vào đó là các chu kỳ không phóng noãn với thành lập nang cơ năng là thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm muộn của thời kỳ quanh mãn kinh, trước khi mãn kinh được xác lập.

Do nang de Graaf xuất hiện quá sớm nên nồng độ estrogen cao ở thời điểm ly giải hoàng thể đã ngăn cản không cho hiện tượng sụp đổ của nội mạc xảy ra. Các phóng noãn dường như xảy ra liên tiếp nhau mà không hề có kinh nguyệt ở giữa.

Khi LH đạt đến nồng độ đủ cao, đỉnh LH sẽ bị xóa mờ. Các chu kỳ trở thành chu kỳ không phóng noãn với việc thành tạo các nang cơ năng do không phóng noãn.

“Chu kỳ kinh dài” với nhiều lần phóng noãn không có hành kinh xen giữa, không còn phân định được ngày của chu kỳ, AMH rất thấp, inhibin B rất thấp, sự hiện diện liên tiếp của nang vượt trội, lẫn vào đó là các chu kỳ không phóng noãn với thành lập nang cơ năng là thành phần của một bức tranh toàn cảnh về hoạt động buồng trứng ở thời điểm muộn của thời kỳ quanh mãn kinh, trước khi mãn kinh được xác lập.

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

Buồng trứng bị cạn kiệt không còn ức chế tăng trên. Nồng độ các gonadotropin vượt nồng độ ngưỡng xác lập chẩn đoán mãn kinh

Trong giai đoạn mãn kinh xác lập, buồng trứng không còn chứa các phức bộ noãn nguyên thủy. Không còn AMH lưu hành. Tế bào hạt cạn kiệt, không còn chế tiết inhibin B, dẫn đến sự giải phóng hoàn toàn tuyến yên.

Nồng độ gonadotropin tuyến yên trở nên rất cao: FSH vượt ngưỡng chẩn đoán mãn kinh  $100 \text{ mIU/mL}$ , LH vượt ngưỡng  $75 \text{ mIU/mL}$ .

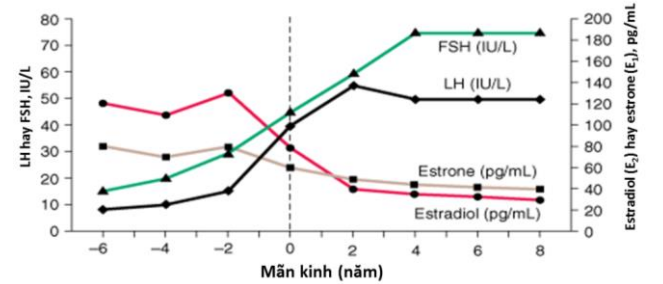
Khảo sát các nang noãn bằng siêu âm đầu chu kỳ xác nhận sự vắng mặt hoàn toàn của các cấu trúc noãn nang.

AMH tụt xuống mức không đo được.

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

Do nguồn nguyên liệu noãn nang đã kiệt quệ, nên bất chấp một nồng độ rất cao của gonadotropin, vẫn không có đáp ứng phát triển noãn nang tại buồng trứng.

Buồng trứng mất khả năng tiết estradiol, và đương nhiên là không còn tiết progesterone.



**Hình 4:** Thời kỳ quanh mãn kinh bắt đầu bằng hiện tượng tăng FSH. LH sẽ tăng muộn hơn. Khi LH tăng cao, biên độ của đỉnh LH giảm dần và tiến dần đến sự triệt tiêu đỉnh LH

Suy giảm trữ lượng buồng trứng khởi động các thay đổi nội tiết ở tuổi quanh mãn kinh. Không còn bị ức chế bởi inhibin B, tuyến yên tăng mạnh phóng thích FSH, dẫn đến chuyển dịch chu kỳ về phía trước. Phóng noãn vẫn còn được duy trì cho đến khi các đỉnh LH bị xóa mờ.

Nguồn: accessmedicine.com

Sự thoái triển của tất cả các cơ quan đích thuộc hệ Müller và ngoài Müller gây các rối loạn chức năng nghiêm trọng.

Do không còn estrogen, các cơ quan đích trong và ngoài hệ Müller sẽ thoái triển.

Âm đạo, tử cung, tuyến vú bị thoái triển. Biểu mô âm đạo không còn estrogen trở nên teo dẹt, không còn khả năng cung cấp glycogen cho khuẩn hệ âm đạo bảo vệ nó dẫn đến loạn khuẩn âm đạo (bacterial vaginosis). Nội mạc tử cung không phát triển, teo và có thể gây xuất huyết do teo nội mạc tử cung.

Trên hệ xương, thiếu hụt các hoạt động không qua gene của estrogen dẫn đến mất cân bằng giữa quá trình tạo cốt và hủy cốt, dẫn đến loãng xương.

Trên hệ tim mạch, mất estrogen làm tăng nguy cơ tim mạch cũng như nguy cơ đột quỵ...

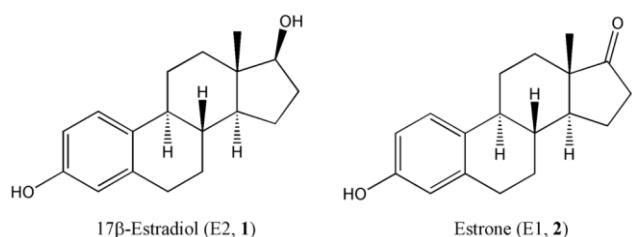
Ở người phụ nữ với mãn kinh đã xác lập, estrogen lưu hành có nguồn gốc ngoại biên.

Estrogen này không được đối kháng bởi progesterone, do buồng trứng không còn chế tiết progesterone nội sinh.

Tuy nhiên, estrogen vẫn còn hiện diện trong máu của người phụ nữ có tình trạng mãn kinh đã xác lập.

Estrogen này là estradiol, sản phẩm của chuyển đổi thuận nghịch từ estrone có nguồn gốc ngoại vi. Estrone là một estrogen yếu, còn estradiol là một estrogen rất mạnh. Sự chuyển đổi ngoại vi của estrone lệ thuộc vào khối lượng mô mỡ. Phụ nữ béo phì sẽ còn nhiều estrogen lưu hành hơn phụ nữ gầy ốm.

Khi mãn kinh đã xác lập, ở người còn estrogen, các cơ quan đích của estrogen bị bộc lộ trước tác dụng estrogen một cách liên tục, không bị đối kháng.



**Hình 5:** Mãn kinh đặc trưng bởi sự vắng mặt hoàn toàn của steroid sinh dục từ buồng trứng

Sau mãn kinh, estrone có nguồn gốc ngoại vi vẫn có thể bị chuyển đổi thành estradiol. Estradiol là một estrogen mạnh. Hiện diện đơn độc của estradiol không bị đối kháng bởi progesterone tiềm ẩn nhiều nguy cơ.

Nguồn: Bộ môn Phụ Sản, Đại học Y Dược TP HCM

Hoạt động bất thường ở tuổi hậu mãn kinh của cơ quan nguồn gốc Müller gợi ý chúng đang bị tác động bởi estrogen ngoài buồng trứng.

Bộ lộ liên tục và không bị đối kháng với estrogen dẫn đến tăng sinh, tiền đề cho nghịch sản và ung thư tại nội mạc tử cung và tuyến vú.

Cùng với loãng xương và đột quỵ, ác tính là vấn đề nghiêm trọng nhất của thời kỳ hậu mãn kinh.

Vào tuổi hậu mãn kinh, đứng trước bất cứ biểu hiện bất thường của cơ quan đích của estrogen (cả trong hay ngoài Müller), buộc phải xác định xem chúng có phải là hệ quả của tác động đơn thuần không bị đối kháng của estrogen hay không.

## TÀI LIỆU ĐỌC THÊM

1. Yen & Jaffe's reproductive endocrinology, 8<sup>th</sup> edition. Tác giả Jerome F. Strauss III và Robert L. Barbieri. Nhà xuất bản Saunders Elsevier 2018.
2. Obstetrics and gynecology 8<sup>th</sup> edition. Tác giả Beckmann. Hợp tác xuất bản với ACOG. Nhà xuất bản Wolters Kluwer Health 2019.