

ẢNH HƯỞNG CỦA TĂNG PROLACTIN MÁU LÊN KẾT CỤC THỤ TINH ỒNG NGHIỆM

BS. Dương Thị Ngọc Châu¹, BS. CKI Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh²

¹Đại học Y dược TPHCM, ²Đại học Tân Tạo

TỔNG QUAN

Tăng prolactin (PRL) máu là tình trạng rối loạn hạ đồi – tuyến yên khá thường gặp trong dân số và là một trong những nguyên nhân chính gây xuất huyết tử cung bất thường và hiếm muộn ở người phụ nữ. Tình trạng này tuy chỉ chiếm 1% trong dân số chung^[1] nhưng chiếm tỷ lệ 14% phụ nữ vô kinh thứ phát và 9% các trường hợp xuất huyết tử cung bất thường^[2]. Điều đáng chú ý hơn là bệnh lý này cũng dẫn đến tình trạng hiếm muộn ở người phụ nữ. Bởi lẽ, tăng PRL máu sẽ gây suy hạ đồi, suy buồng trứng do sự tác động lên neuron kisspeptin-1 nơi có thụ thể của PRL, từ đó làm giảm nồng độ kisspeptin-1 và GnRH, từ đó giảm tiết các hormone FSH và LH trên tuyến yên, dẫn đến không có sự phóng noãn^[3]. Ngoài ra, tăng PRL máu gây sụt giảm hoặc rối loạn hoạt động của các hormone buồng trứng, làm cho nội mạc tử cung phát triển không đầy đủ, dẫn đến thất bại làm tổ^[2]. Nguyên nhân dẫn đến tăng PRL máu rất đa dạng, từ những nguyên nhân thực thể đến những bệnh lý hệ thống hoặc thậm chí là vô căn. Để điều trị, đồng vận dopamin thường được lựa chọn để điều chỉnh rối loạn này^[4]. Tuy nhiên, không phải tất cả trường hợp tăng PRL máu nào cũng cần điều trị. Trong một số trường hợp chỉ có tăng PRL máu mức độ nhẹ, không triệu chứng và đã loại trừ những nguyên nhân thực thể hoặc tình trạng này được phát hiện thoáng qua trong quá trình kích thích buồng trứng thì cũng không cần thiết phải can thiệp bằng thuốc. Tuy nhiên, nếu những phụ nữ trên cần thực hiện thụ tinh ống nghiệm (In vitro fertilization – IVF), sự gia tăng

này cũng gây nên lo ngại rằng liệu có ảnh hưởng đến kết cục IVF hay không. Nhiều nghiên cứu qua các năm đã được thực hiện để kiểm chứng những mối liên quan này.

SỰ ẢNH HƯỞNG CỦA TĂNG PROLACTIN MÁU LÊN QUÁ TRÌNH THỤ TINH ỒNG NGHIỆM

Nồng độ PRL bình thường trong máu ở một số tài liệu thường nằm trong khoảng 10 – 35 ng/mL^[2] hoặc một số tài liệu khác ghi nhận là dưới 25 ng/mL^[5]. Tăng PRL máu là tình trạng bất thường nội tiết làm ảnh hưởng đến quá trình trưởng thành noãn và rụng trứng do sự ức chế tiết GnRH của hạ đồi. Vì vậy, người ta thường có xu hướng sẽ điều chỉnh rối loạn này trước khi tiến hành thực hiện IVF. Tuy nhiên, cần lưu ý rằng việc thực hiện kích thích buồng trứng hay hỗ trợ hoàng thể sau đó đều dựa vào hormone ngoại sinh, còn tăng PRL máu chỉ ảnh hưởng nội tiết nội sinh. Vậy trong những trường hợp chỉ tăng PRL ở mức độ nhẹ và không có triệu chứng thì có cần thiết phải điều chỉnh rối loạn này trước khi thực hiện IVF hay không? Và nếu không điều trị thì tình trạng này có ảnh hưởng kết quả điều trị vô sinh? Nghiên cứu hồi cứu của Zhang và cộng sự năm 2020^[6] được thực hiện nhằm mục đích khảo sát sự liên hệ giữa các mức độ tăng PRL máu và kết cục IVF. Nghiên cứu đã khảo sát 3.009 trường hợp được thực hiện thụ tinh ống nghiệm với nguyên nhân vô sinh do yếu tố nam hoặc do yếu tố vòi trứng và có tình trạng tăng PRL nhẹ (< 50 ng/mL), trong đó có 2.098 chu kỳ IVF đã được thực hiện và có 911 trường

hợp được thực hiện ICSI. Dựa vào nồng độ PRL nền của dân số nghiên cứu định lượng vào ngày thứ 2 của chu kỳ kinh (T0), các bệnh nhân được chia thành 2 nhóm: nhóm có nồng độ PRL $\leq 16,05$ ng/mL và nhóm có nồng độ PRL $> 16,05$ ng/mL. Kết quả nghiên cứu cho thấy những phụ nữ ở nhóm có nồng độ PRL $> 16,05$ ng/mL sẽ có số nang noãn thu được ($p=0,013$), số noãn MII ($p=0,008$), tỷ lệ thụ tinh ($p=0,012$) và số phôi ($p=0,015$) nhiều hơn phụ nữ ở nhóm có PRL $\leq 16,05$ ng/mL. Tuy nhiên, khi phân tích về tỷ lệ thai lâm sàng cộng dồn (50,1% so với 53,9%; $p = 0,097$) và tỷ lệ thai sống tích lũy (44,5% so với 47,3%; $p = 0,065$) thì cho thấy sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm. Để khảo sát sự ảnh hưởng của những mức độ PRL khác nhau trên kết cục, các tác giả cũng chia những đối tượng nghiên cứu thành 5 nhóm theo nồng độ PRL tại thời điểm T0 như sau: nhóm I (0 – 9,9 ng/mL), nhóm II (10 – 19,9 ng/mL), nhóm III (20 – 29,9 ng/mL), nhóm IV (30 – 39,9 ng/mL) và nhóm V (40 – 49,9 ng/mL). Kết quả nhận được cho thấy những bệnh nhân có PRL máu càng cao sẽ làm tăng tỷ lệ thai lâm sàng cộng dồn (nhóm IV: OR 1,281; KTC 95%, 1,030 – 1,764; $p=0,039$ và nhóm V: OR 1,639; KTC 95%, 1,247 – 2,837; $p=0,039$) và tỷ lệ thai sống tích lũy (nhóm V: OR 1,916; KTC 95%, 1,115 – 3,290; $p=0,008$). Ngoài ra, sự biến thiên của nồng độ PRL cũng cho thấy những kết quả đáng chú ý. Khi nghiên cứu khảo sát thêm 2 thời điểm PRL máu (T1: ngày kích trứng và T2: một ngày sau kích trứng) cho thấy với mọi thời điểm T thì những bệnh nhân có thai sẽ có nồng độ PRL cao hơn những bệnh nhân không có thai ($p < 0,05$). Hơn nữa, những phụ nữ theo dõi được đến giai đoạn thai lâm sàng và thai sống thì có mức độ thay đổi PRL giữa T2 và T1 cao hơn so với những người không có thai ($2,534 \pm 9,962$ so với $1,720 \pm 10,565$; $p=0,03$ và $2,572 \pm 9,990$ so với $1,555 \pm 10,611$; $p=0,007$). Như vậy, nghiên cứu đã cho thấy với nồng độ PRL < 50 ng/mL thì những phụ nữ có nồng độ PRL càng cao thì càng đem về những kết cục khả quan về

kích thích buồng trứng và cả kết cục IVF. Vì vậy, những trường hợp bệnh nhân có tăng PRL máu nhẹ, không triệu chứng, đã được lên kế hoạch thực hiện IVF/ICSI thì có thể sẽ không cần điều chỉnh những rối loạn này nếu đã loại trừ được những nguyên nhân thực thể.

MỐI LIÊN HỆ GIỮA IVF VÀ NỒNG ĐỘ PROLACTIN MÁU

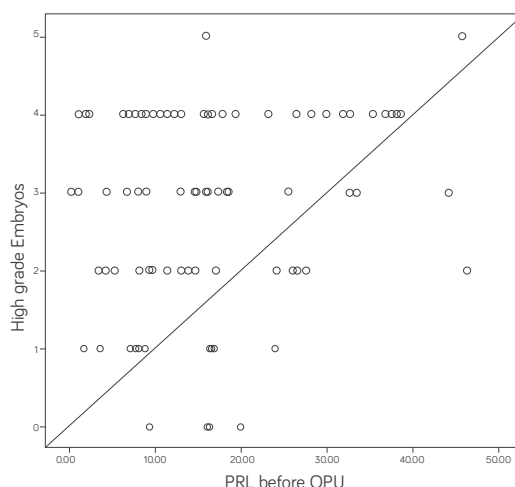
Trong quá trình thực hiện IVF, tăng PRL đôi khi cũng xuất hiện thoáng qua trong tiến trình này. Kết quả từ một số nghiên cứu trước đây cũng còn nhiều tranh cãi khi một số nghiên cứu cho kết quả rằng tăng PRL sẽ làm ảnh hưởng xấu đến kết cục IVF^[7], trong khi đó một số nghiên cứu khác lại cho rằng lại có tác động tích cực đến quá trình kích thích buồng trứng^[8]. Một nghiên cứu quan sát tiến cứu gần đây hơn của Kamel và cộng sự được công bố năm 2018^[9] cũng đã tiến hành khảo sát sự thay đổi của nồng độ PRL cũng như những ảnh hưởng của nó lên kết cục IVF/ICSI. Nghiên cứu bao gồm 90 bệnh nhân được chỉ định thực hiện IVF/ICSI và có nồng độ PRL nền trong ngưỡng bình thường. Nồng độ PRL máu sẽ được lấy tại 4 thời điểm: giữa pha hoàng thể của chu kỳ trước khi tiến hành ICSI, ngay trước khi tiến hành chọc hút trứng, 2 giờ sau khi chọc trứng và trước khi chuyển phôi. Kết quả nhận được cho thấy nồng độ PRL nền của bệnh nhân nằm trong giới hạn bình thường ($16,8 \pm 11,6$ ng/mL) thì kết quả PRL sau 2 giờ chọc trứng lại tăng cao ($39,5 \pm 25,4$ ng/mL với giá trị cao nhất nhận được là 93,2 ng/mL) và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với giá trị PRL nền (khác biệt $25,8 \pm 2,8$ ng/mL; KTC 95% 18,205 – 33,391; $p < 0,01$) nhưng sau đó lại giảm về bình thường vào thời điểm trước khi chuyển phôi ($11,5 \pm 10$ ng/mL). Chúng ta cũng cần lưu ý rằng tăng PRL máu cũng có thể do stress và sự lo lắng của bệnh nhân^[4] và điều này cũng lý giải phần nào cho kết quả nghiên cứu. Khi so sánh giữa nhóm những bệnh nhân có thai và không có thai về nồng độ PRL tại các thời điểm thì đều cho thấy không có sự khác biệt ($p > 0,05$). Khi phân tích về mối

tương quan giữa các nồng độ PRL và các kết cục IVF cho thấy có sự tương quan thuận giữa nồng độ PRL trước khi kích trứng và số lượng phôi chất lượng tốt (hệ số tương quan là +0,274 với $p=0,019$), tức là nồng độ PRL trước kích trứng càng cao thì càng thu được nhiều phôi chất lượng tốt và ngược lại (Hình 1). Tương tự, nghiên cứu cũng ghi nhận sự liên hệ giữa nồng độ PRL trước chuyển phôi và tỷ lệ thụ tinh (hệ số tương quan +0,228 với $p = 0,03$). Qua đó, nồng độ trước chuyển phôi càng cao thì số noãn thu được càng thấp và ngược lại (hệ số tương quan là $-0,218$ với $p = 0,039$). Ngoài ra, nghiên cứu cũng không ghi nhận bất kỳ sự tương quan nào khác giữa các thông số. Vậy, đối với những người phụ nữ có nồng độ PRL bình thường, được thực hiện IVF/ICSI thì sự tăng PRL máu xuất hiện trong quá trình kích thích buồng trứng đã được xác nhận thông qua nghiên cứu, điều này có thể đến từ stress và sự lo lắng của bệnh nhân. Sự gia tăng này thông qua kết quả nghiên cứu cho thấy dường như vô hại và không ảnh hưởng đến kết cục của thụ tinh ống nghiệm.

Mặt khác, nghiên cứu trên của Kamel^[4] đã cho thấy sự tương quan giữa nồng độ PRL trước khi chọc trứng và số lượng phôi tốt thu nhận được (Hình 1). Cần lưu ý rằng, để có một phôi tốt thì trước hết cần có noãn chất lượng tốt. Kết quả của nghiên cứu đã gợi ý một thông số có thể dùng để tiên đoán về số lượng phôi tốt nhận được, từ đó làm giảm số lượng phôi chuyển trong một chu kỳ, làm giảm được tỷ lệ đa thai và những biến chứng của thai kỳ. Tuy nhiên, còn cần kết quả của những nghiên cứu khác để xác nhận lại kết quả, xác định điểm cắt cũng như tối ưu hóa khả năng tiên đoán của những thông số này.

KẾT LUẬN

Tăng PRL máu là một rối loạn được cho là ảnh hưởng đến không những nội tiết trong cơ thể người phụ nữ, mà còn là tương lai sản khoa của họ. Tuy nhiên, không phải tăng PRL ở bất kỳ nồng độ nào cũng có những tác động tiêu cực lên sức khỏe sinh sản của người phụ nữ và cũng



Hình 1. Sự tương quan thuận giữa nồng độ PRL máu trước chọc trứng và số lượng phôi tốt thu nhận được^[4].

cần thiết phải điều trị. Với những trường hợp tăng PRL máu nhẹ, không triệu chứng và đã loại trừ những nguyên nhân thực thể thì cũng không cần điều trị. Đặc biệt đối với những trường hợp thực hiện IVF/ICSI, tăng PRL nhẹ không triệu chứng có thể hiện diện trước đó hoặc ngay trong quá trình kích thích buồng trứng (do stress đến từ thủ thuật hoặc do tâm lý bệnh nhân). Tuy nhiên, dù trong bất kỳ trường hợp nào thì rối loạn này cũng không ảnh hưởng đến kết cục thụ tinh ống nghiệm và thậm chí còn có lợi theo kết quả của một số nghiên cứu.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Thapa S, Bhusal K. Hyperprolactinemia. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2021.
2. Crosignani P. Management of hyperprolactinemic infertility. Middle East Fertility Society Journal. 2012;17(2):63-9.
3. Glezer A, Bronstein MD. Prolactinomas. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2015;44(1):71-8.
4. Glezer A, Bronstein MD. Hyperprolactinemia. Endocrinology and Diabetes. 2022:47-54.
5. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, Kleinberg DL, Montori VM, Schlechte JA, và cs Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2011;96(2):273-88.
6. Zhang D, Yuan X, Zhen J, Sun Z, Deng C, Yu Q. Mildly higher serum prolactin levels are directly proportional to cumulative pregnancy outcomes in in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles. Frontiers in Endocrinology. 2020;11:584.
7. Huang K, Bonfiglio TA, Muechler EK. Transient hyperprolactinemia in infertile women with luteal phase deficiency. Obstetrics and gynecology. 1991;78(4):651-5.
8. Mendoza C, Cremades N, Ruiz-Requena E, Martinez F, Ortega E, Bernabeu S, và cs Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. Human Reproduction. 1999;14(3):628-35.
9. Kamel A, Halim AA, Shehata M, AlFarra S, El-Faissal Y, Ramadan W, và cs Changes in serum prolactin level during intracytoplasmic sperm injection, and effect on clinical pregnancy rate: a prospective observational study. BMC Pregnancy and Childbirth. 2018;18(1):1-7.