

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



PHẠM THỊ THU HUYỀN

**NGHIÊN CỨU CHẨN ĐOÁN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
HỘI CHỨNG TĂNG TIẾT PROLACTIN Ở PHỤ NỮ**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

=====

PHẠM THỊ THU HUYỀN

**NGHIÊN CỨU CHẨN ĐOÁN VÀ KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ
HỘI CHỨNG TĂNG TIẾT PROLACTIN Ở PHỤ NỮ**

Chuyên ngành: Sản phụ khoa

Mã số: 9720105

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Lê Thị Thanh Vân

2. PGS.TS. Dương Đại Hà

HÀ NỘI - 2022

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Phạm Thị Thu Huyền, nghiên cứu sinh khóa 35, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Lê Thị Thanh Vân và PGS.TS. Dương Đại Hà.

1. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

2. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày 8 tháng 6 năm 2022

Người viết cam đoan

Phạm Thị Thu Huyền

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

Ký hiệu	Tên tiếng Anh	Tên tiếng Việt
BN		Bệnh nhân
CHT	Magnetic resonance imaging	Cộng hưởng từ
CI	Confidence interval	Khoảng tin cậy 95%
CLVT	Computerized tomography	Cắt lớp vi tính
CTC		Cổ tử cung
ĐM		Động mạch
FSH	Follicle-stimulating hormon	Hormon kích thích nang trứng
GnR	Gonadotropin-releasing hormon	Hormon giải phóng Gonadotropin
HC	Syndrome	Hội chứng
IUI	Intrauterine insemination	Bơm tinh trùng buồng tử cung
IVF	In vitro fertilisation	Thụ tinh ống nghiệm
LH	Luteinizing hormon	Hormon tạo hoàng thể
Max	Maximun	Giá trị lớn nhất
Min	Minimun	Giá trị nhỏ nhất
OR	Odd Ratio	Tỷ suất chênh
PIF	PRL Inhibitory Factor	Yếu tố ức chế prolactin
PRH	PRL-Release Hormon	Hormon giải phóng prolactin
PRL	Prolactin	Prolactin
PTNS	Laparoscopic surgery	Phẫu thuật nội soi
RLK	Menstrual disorders	Rối loạn kinh nguyệt
TALNS	Increased intracranial pressure	Tăng áp lực nội sọ
TC		Tử cung
TK		Thần kinh
TRH	Thyrotropin-releasing hormon	Hormon hướng tuyến giáp
TSH	Thyroid-stimulating Hormon	Hormon kích thích tuyến giáp
UTY	Pituitary tumor	U tuyến yên

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU.....	3
1.1. Giải phẫu, sinh lý tuyến yên.....	3
1.1.1. Giải phẫu tuyến yên	3
1.1.2. Sinh lý tuyến yên.....	3
1.1.3. Trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng và chu kỳ kinh nguyệt	5
1.2. Hội chứng tăng tiết prolactin.....	7
1.2.1. Prolactin.....	8
1.2.2. Lâm sàng hội chứng tăng tiết prolactin	14
1.3. U tuyến yên tăng tiết prolactin.....	16
1.3.1. Dịch tể.....	16
1.3.2. Phân loại u tuyến yên.....	17
1.3.3. Lâm sàng	18
1.3.4. Cận lâm sàng	20
1.3.5. Điều trị	24
1.4. Những nghiên cứu hội chứng tăng prolactin	37
1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới	37
1.4.2. Nghiên cứu trong nước	38
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU.....	40
2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu	40
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu.....	40
2.1.2. Địa điểm nghiên cứu.....	40
2.1.3. Thời gian nghiên cứu	41
2.2. Phương pháp nghiên cứu.....	41
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu	41

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	41
2.2.3. Kỹ thuật chọn mẫu	41
2.3. Các biến số nghiên cứu	42
2.4. Quy trình nghiên cứu	44
2.4.1. Quy trình tổ chức nghiên cứu	44
2.4.2. Sơ đồ nghiên cứu	46
2.4.3. Các tiêu chí đánh giá và phân loại	48
2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu	49
2.5.1. Quy trình định lượng prolactin huyết thanh	49
2.5.2. Quy trình chụp cộng hưởng từ tuyến yên	51
2.6. Xử lý số liệu	53
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu	53
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	55
3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	55
3.1.1. Đặc điểm về tuổi	55
3.1.2. Đặc điểm lâm sàng	56
3.1.3. Triệu chứng cận lâm sàng	62
3.2. Kết quả điều trị	69
3.2.1. Điều trị nội khoa	69
3.2.2. Điều trị ngoại khoa	74
3.2.3. Kết quả điều trị	74
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN	84
4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng	84
4.1.1. Đặc điểm về tuổi	84
4.1.2. Đặc điểm lâm sàng	85
4.1.3. Triệu chứng cận lâm sàng	89
4.2. Kết quả điều trị	97

4.2.1. Điều trị nội khoa.....	97
4.2.2. Điều trị ngoại khoa.....	99
4.2.3. Mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng	102
4.2.4. Mức độ cải thiện triệu chứng cận lâm sàng về nồng độ PRL	104
4.2.5. Mức độ cải thiện triệu chứng cận lâm sàng trên cộng hưởng từ....	105
4.2.6. Bàn luận về tỷ lệ có thai trên bệnh nhân điều trị vô sinh	107
4.2.7. Lựa chọn biện pháp quản lý u tuyến yên tiết PRL ở phụ nữ có thai....	116
KẾT LUẬN	120
KIẾN NGHỊ	122
DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN TÀI LIỆU THAM KHẢO	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1. Cấu trúc của đơn thể prolactin, prolactin lớn prolactin cực lớn	9
Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo chu kỳ kinh.....	56
Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo số lượng kinh.....	57
Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử kinh nguyệt.....	57
Bảng 3.4. Tiền sử sản khoa	58
Bảng 3.5. Tiền sử bệnh mạn tính	59
Bảng 3.6. Lý do đến khám	60
Bảng 3.7. Tần suất xuất hiện các triệu chứng ngoại khoa	61
Bảng 3.8. Khám sản khoa	62
Bảng 3.9. Phân nhóm nồng độ PRL trong máu	62
Bảng 3.10. Nồng độ hormon trục tuyến yên – buồng trứng	63
Bảng 3.11. Liên quan giữa triệu chứng vô kinh thứ phát với nồng độ PRL..	64
Bảng 3.12. Liên quan giữa triệu chứng tiết sữa với nồng độ PRL	65
Bảng 3.13. Liên quan giữa triệu chứng đau đầu với nồng độ PRL	66
Bảng 3.14. Phân bố bệnh nhân theo kết quả chụp CHT	67
Bảng 3.15. Liên quan giữa các loại khối u với nồng độ PRL.....	67
Bảng 3.16. Liên quan giữa kích thích khối u với hội chứng chèn ép.....	68
Bảng 3.17. Liên quan giữa kích thích khối u với phương pháp điều trị.....	69
Bảng 3.18. Đặc điểm điều trị nội khoa ban đầu.....	70
Bảng 3.19. Liên quan giữa liều Dostinex với nồng độ PRL.....	70
Bảng 3.20. Diễn biến điều trị nội khoa	71
Bảng 3.21. Diễn biến điều trị nội khoa đơn thuần (123 BN).....	72
Bảng 3.22. Diễn biến điều trị nội khoa ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật (22 BN)..	73
Bảng 3.23 Chỉ định điều trị bằng phẫu thuật	74
Bảng 3.24. Tình trạng cải thiện chu kì kinh nguyệt sau điều trị.....	74

Bảng 3.25. Mức độ cải thiện triệu chứng tiết sữa sau điều trị	75
Bảng 3.26. Mức độ cải thiện triệu chứng đau đầu và nhìn mờ sau điều trị	76
Bảng 3.27. Mức độ cải thiện PRL sau 1 tháng điều trị ở nhân bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần	77
Bảng 3.28. Mức độ cải thiện PRL sau điều trị ở nhân bệnh nhân điều trị ngoại khoa	78
Bảng 3.29. Sự thay đổi kích thước khối u sau 12 tháng điều trị.....	80
Bảng 3.30. Tỷ lệ có thai trên tổng số 113 bệnh nhân điều trị vô sinh	81
Bảng 3.31. Tỷ lệ có thai trên tổng số 113 bệnh nhân điều trị vô sinh	81
Bảng 3.32. Tình trạng có thai trong quá trình điều trị của 113 BN vô sinh ...	82
Bảng 3.33. Thay đổi kích thước khối u trên bệnh nhân có thai	82
Bảng 3.34. Thay đổi kích thước khối u trên bệnh nhân không có thai.....	83
Bảng 4.1. So sánh tuổi trung bình, lứa tuổi với các nghiên cứu khác	84
Bảng 4.2. So sánh triệu chứng lâm sàng với một số nghiên cứu khác	88
Bảng 4.3. Kết quả tổng hợp hệ thống.....	101
Bảng 4.4. So sánh mức độ cải thiện nồng độ PRL với các nghiên cứu khác	104

DANH MỤC HÌNH, SƠ ĐỒ

Hình 1.1. Tuyến yên và các cấu trúc liên quan.....	4
Hình 1.2. Sơ đồ trục dưới đồi – tuyến yên.....	6
Hình 1.3. Cơ chế điều hòa trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng.....	7
Hình 1.4. Các dạng cấu tạo của prolactin	8
Hình 1.5. Phân loại u tuyến yên theo Hardy	17
Hình 4.1. Hình ảnh MRI u tuyến yên kích thước nhỏ	94
Hình 4.2. Hình ảnh MRI u tuyến yên chảy máu	95
Hình 4.3. Hình ảnh chụp MRI trước và sau phẫu thuật bằng nội soi	100
Sơ đồ 1.1. Sơ đồ minh họa phép đo tạo sai số hiệu ứng HOOK	13
Sơ đồ 2.1a. Sơ đồ nghiên cứu	46
Sơ đồ 2.1b. Sơ đồ nghiên cứu	47

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi	55
Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi hành kinh	56
Biểu đồ 3.3. Tiền sử điều trị u tuyến yên có tăng tiết PRL.....	59
Biểu đồ 3.4. Tần suất xuất hiện các triệu chứng sản khoa.....	61
Biểu đồ 3.5. Phương pháp điều trị	69
Biểu đồ 3.6. Mức độ cải thiện nồng độ PRL ở các bệnh nhân có nồng độ < 4000 mUI/L	79
Biểu đồ 3.7. Mức độ cải thiện nồng độ PRL ở các bệnh nhân có nồng độ > 4000 mUI/L	79

ĐẶT VẤN ĐỀ

Prolactin (PRL) là một hormon có vai trò quan trọng đối với chức năng sinh sản, tạo sữa và chuyển hóa của cơ thể. Tế bào lactotrope chiếm 15- 25% số lượng tế bào của thùy trước tuyến yên¹. Chúng phân bố rải rác nhưng tập trung nhiều nhất ở phần sau giữa và sau bên. Một số tình trạng sinh lý như phụ nữ đang có thai, cho con bú hoặc các trường hợp bệnh lý gây tăng số lượng các tế bào lactotrope².

Hội chứng tăng tiết PRL là sự biểu hiện của nồng độ cao bất thường của PRL trong máu. Giá trị bình thường của PRL trong máu là 10-20 μ g/l ở nam và 10-25 μ g/l ở nữ, nồng độ PRL thay đổi theo nhịp ngày đêm, cao nhất vào 4-6h sáng, có thể đạt tới 30 μ g/l (Theo tổ chức Y tế thế giới thì 1 μ g/L \approx 21,2 mUI/L). Có rất nhiều nguyên nhân gây tăng PRL máu: tình trạng sinh lý, nguyên nhân dược lý, bệnh lý thần kinh-dưới đồi, bệnh lý tuyến yên, các rối loạn chuyển hóa. Theo nghiên cứu của L.Vilar (2008)³ tại 10 trung tâm nội tiết của Brazil với tổng số 1234 người bệnh tăng tiết PRL đưa vào nghiên cứu hồi cứu, kết quả: 56,2% u tuyến yên tăng tiết PRL, 14% tăng PRL do thuốc, 9,3% u tuyến yên kích thước lớn, 6,6% u tuyến yên không hoạt động, 6,3% suy giáp, 3,6% tăng PRL tự phát, 3,2% bệnh to viễn cực. Khi PRL trên 250ng/ml cho phép phân biệt rõ ràng giữa u tuyến yên tăng tiết PRL với các nguyên nhân khác.

Tăng PRL trong máu có biểu hiện sớm trên lâm sàng như vú tiết sữa ngoài thời kỳ thai sản (85%), vô kinh (94%), vô sinh (32,7%), rối loạn kinh nguyệt (26,5%) nhất là ở các phụ nữ trẻ tuổi. Tăng PRL trong máu làm ức chế sự bài tiết nhịp của GnRH, thay đổi sự giải phóng FSH và LH, ngăn chặn steroid sinh dục, do đó thiếu năng sinh dục ở cả hai giới. Điều này dẫn đến không rụng trứng, vô kinh, giảm ham muốn, đặc biệt là vô sinh ở phụ nữ. Tăng PRL

nguyên nhân do u tuyến yên có thể gây ra hội chứng chèn ép gây tăng áp lực nội sọ: đau đầu, buồn nôn, nôn, nhìn mờ, nhìn đôi, sụp mi.

Điều trị tăng PRL máu phụ thuộc vào nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh của tăng PRL. Đặc biệt điều trị tăng PRL máu do nguyên nhân u tuyến yên tăng tiết PRL còn gặp rất nhiều khó khăn. Nội khoa là lựa chọn đầu tiên vì hiệu quả cao giúp giảm PRL và giảm kích thước khối u. Các loại thuốc đồng vận Dopamin được lựa chọn giúp cải thiện chứng vú tiết sữa, tình trạng vô kinh và phục hồi khả năng sinh sản của bệnh nhân. Phẫu thuật thường được chỉ định cho bệnh nhân không đáp ứng với điều trị nội khoa hoặc không dung nạp thuốc vì các tác dụng phụ có hại của nó, hoặc khối u kích thước lớn gây hội chứng chèn ép, hội chứng đột quy tuyến yên, hội chứng rối loạn thị giác.

Chúng tôi thực hiện nghiên cứu này vì hội chứng tăng tiết PRL hiện chưa được nghiên cứu đầy đủ tại Việt Nam, chưa có nghiên cứu nào theo dõi dọc kết quả điều trị nội khoa và điều trị ngoại khoa, nhất là ở phụ nữ vô sinh, hiếm muộn, kết quả có thai ở nhóm bệnh nhân này. Nghiên cứu với mong muốn phát hiện sớm, tìm một phác đồ điều trị hiệu quả và theo dõi lâu dài mang lại kết quả tốt giúp cho phụ nữ có hội chứng tăng tiết PRL có cuộc sống hạnh phúc. Chúng tôi thực hiện đề tài “***Nghiên cứu chẩn đoán và điều trị hội chứng tăng tiết prolactin ở phụ nữ***” với hai mục tiêu:

1. *Mô tả đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng hội chứng tăng tiết prolactin ở phụ nữ.*
2. *Nhận xét kết quả điều trị hội chứng tăng tiết prolactin ở phụ nữ.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Giải phẫu, sinh lý tuyến yên

1.1.1. Giải phẫu tuyến yên

Tuyến yên là cơ quan quan trọng của hệ nội tiết, nằm ở trong hố yên. Ở người trưởng thành, tuyến yên nặng khoảng 1 gram, đường kính 10mm, cao 6mm. Tuyến yên ở nữ to hơn ở nam. Tuyến yên nằm ở hố yên, xung quanh là màng cứng bao bọc, xoang tĩnh tĩnh mạch hang, ĐM cảnh trong, các dây TK... tuyến yên là một thùy của gian não và nối với vùng dưới đồi bởi cuống tuyến yên. Về giải phẫu, tuyến yên gồm hai thùy : thùy yên trước và thùy yên sau.

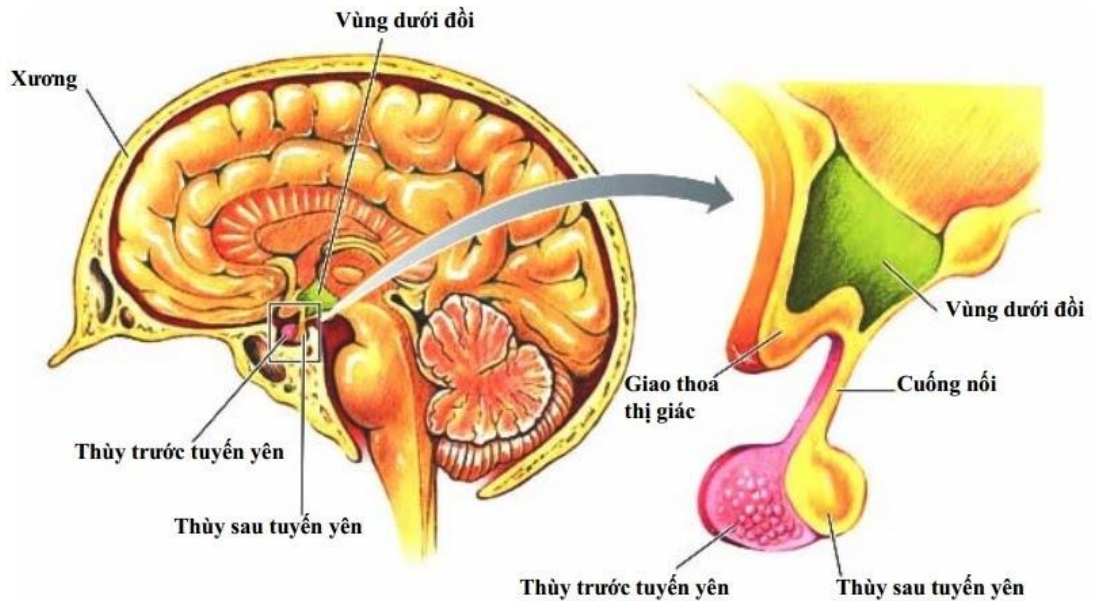
Thùy yên trước gồm 3 phần:

- Phần xa (pars distalis): chiếm phần lớn thể tích của thùy yên trước, và là nơi mà các hormon của thùy yên trước được tiết ra.
- Phần phễu (pars tuberalis): bao quanh cuống tuyến yên, chức năng của nó hiện nay vẫn chưa được biết rõ.
- Phần trung gian (pars intermedia): nằm ở giữa phần xa và thùy yên sau, ở người thường rất nhỏ.

Thùy yên sau nhỏ hơn thùy yên trước, bắt nguồn từ mầm thần kinh giống như phần chồi ra từ sàn não thất III, được cấu tạo bởi các sợi trục không myelin và tận cùng thần kinh giống như các tế bào thần kinh đệm.

1.1.2. Sinh lý tuyến yên

Tuyến yên liên quan mật thiết với vùng dưới đồi qua đường mạch máu và đường thần kinh, đó là hệ thống cửa dưới đồi - yên và bó sợi thần kinh dưới đồi - yên. Tuyến yên là một tuyến hỗn hợp, gồm có 3 thùy:



Hình 1.1. Tuyến yên và các cấu trúc liên quan

❖ Thùy trước

Gồm những tế bào tuyến, có nhiều loại, mỗi loại tổng hợp và bài tiết một loại hormon.

Khoảng 30-40% tế bào tuyến bài tiết GH, đó là những tế bào ưa acid; 20% tế bào tuyến là những tế bào tổng hợp và bài tiết ACTH. Các loại tế bào còn lại, mỗi loại chỉ chiếm 3-5% nhưng có khả năng rất mạnh bài tiết TSH, FSH, LH.

Thùy trước tuyến yên chế tiết các hormon hướng sinh dục kích thích các tuyến sinh dục, đồng thời chế tiết PRL kích thích tuyến vú.

FSH (Follicle Stimulating Hormon) kích thích nang noãn của buồng trứng phát triển và trưởng thành.

LH (Luteinizing Hormon) phối hợp với FSH kích thích nang noãn phát triển, kích thích nang noãn chế tiết estrogen, kích thích nang noãn trưởng thành và phóng noãn, kích thích hình thành hoàng thể và kích thích hoàng thể chế tiết progesterone và estrogen.

PRL là một hormon protein kích thích tuyến vú tiết sữa.

FSH và LH có các đường cong chế tiết trong chu kỳ kinh gần như song song nhau và có đỉnh cao vào trước ngày phóng noãn một ngày. Tuy nhiên đỉnh FSH không cao đột ngột như đỉnh LH, cũng không tăng nhiều như đỉnh LH. Vào trước ngày phóng noãn, LH cao gấp 5-10 lần so với trước đó. Vào nửa sau của vòng kinh, FSH hơi thấp hơn so với vào nửa đầu của vòng kinh.

Như vậy, vài ngày trước phóng noãn LH có thể tăng nhanh đột ngột, đạt đỉnh cao vào trước ngày phóng noãn một ngày, sau đó lại giảm nhanh, xuống mức như trước khi phóng noãn.

❖ Thùy sau

Còn gọi là thùy thần kinh, các tế bào ở đây giống tế bào thần kinh đệm, không có khả năng chế tiết hormon mà có chức năng hỗ trợ cho các sợi trục và cúc tận cùng tiết ADH và Oxytocin.

❖ Thùy giữa

Bài tiết MSH (Melanostimulating hormon) và cùng với thùy trước bài tiết POMC (Proopiomelanocortine) và Lipotropin. Ở người thùy này kém phát triển.

Mạch máu:

Được cung cấp từ vùng dưới đồi qua hệ thống cửa dưới đồi-yên.

Thần kinh:

Có ở thùy sau, là bó sợi thần kinh đi từ nhân trên thị và nhân cạnh não thất của vùng dưới đồi xuống.

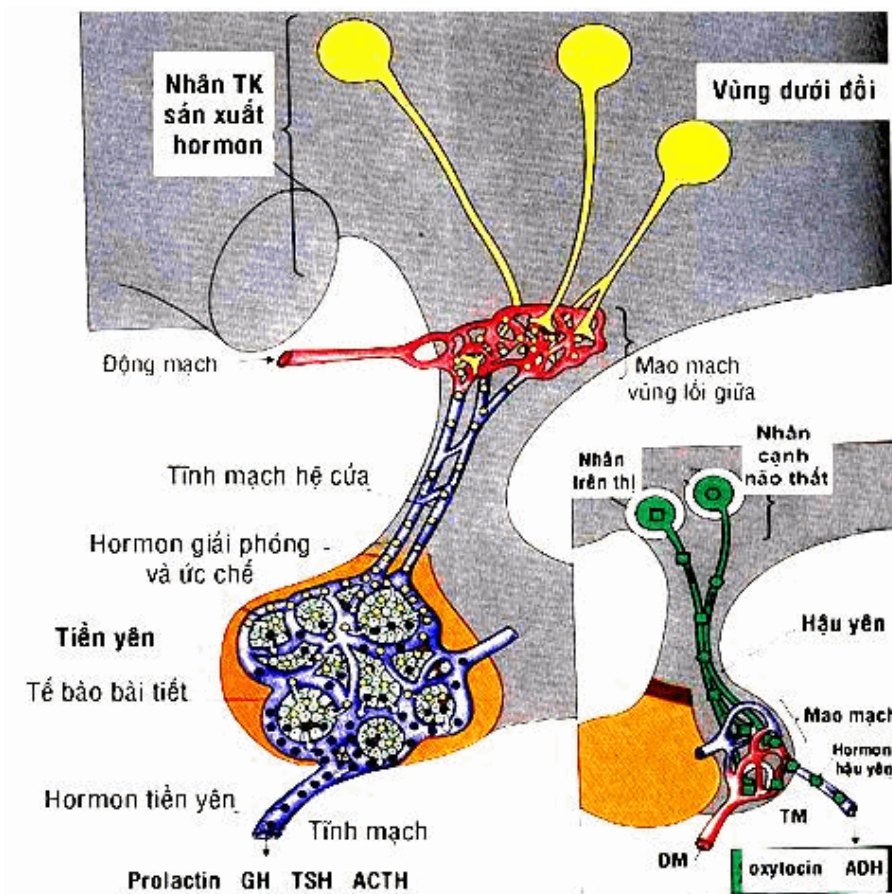
1.1.3. Trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng và chu kỳ kinh nguyệt

1.1.3.1. Trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng

Sự phát triển của nang noãn buồng trứng trong pha nang noãn, hiện tượng phóng noãn, tạo lập hoàng thể, chuyển tiếp hoàng thể - nang noãn được điều hòa bởi hoạt động của trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng và các cơ chế phản hồi. Hoạt động của trục một cách điều hòa đảm bảo người phụ nữ có chu kỳ phóng noãn, có sự thay đổi nội tiết và có hành kinh đều đặn.

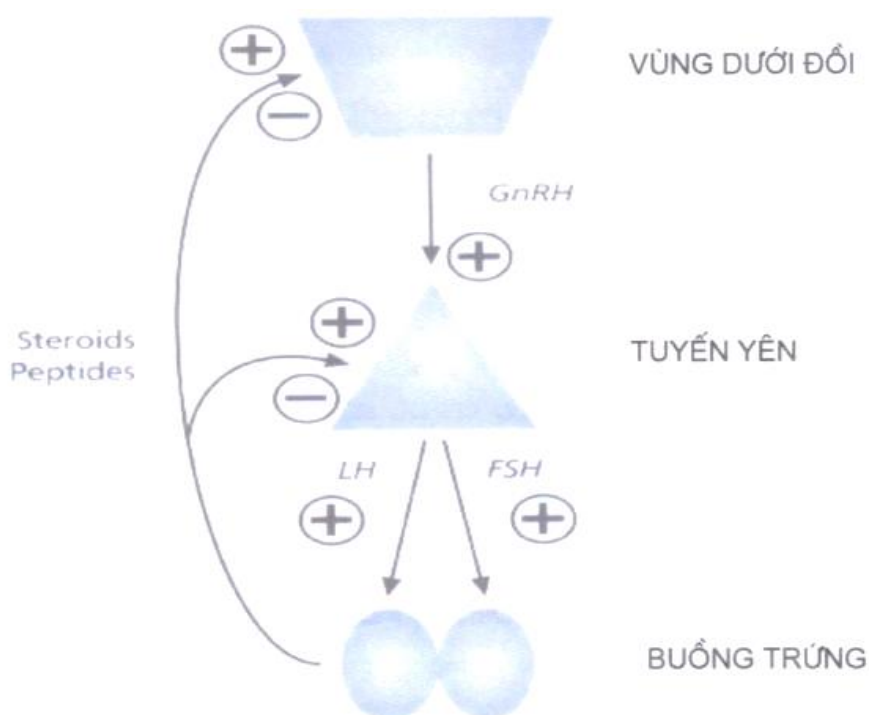
Vùng hạ đồi chế tiết GnRH thành xung, mỗi 90 phút một xung. GnRH gây tác động lên tuyến yên, kích thích tuyến yên sản xuất, giải phóng FSH và

LH. Trong pha nang noãn, FSH có vai trò chính, kích thích sự phát triển của nang noãn buồng trứng qua các giai đoạn chiêu mộ, chọn lọc và vượt trội. LH trong pha nang noãn hiện diện với nồng độ thấp, kích thích vỏ của nang noãn buồng trứng sản xuất androgen, là tiền chất để tổng hợp estrogen.



Hình 1.2. Sơ đồ trục dưới đồi – tuyến yên

Khi nang noãn phát triển, tế bào hoạt nang noãn sản xuất estrogen với nồng độ tăng dần, tạo phản hồi âm lên dưới đồi – tuyến yên làm giảm chế tiết các xung GnRH và FSH. Chính sự giảm FSH này gây ra sự thoái hóa của hàng loạt nang noãn, đảm bảo cho vai trò vượt trội của một nang noãn trong chu kỳ. Nang noãn vượt trội tiếp tục phát triển, song song với sự phát triển về kích thước, hoạt động sản xuất estrogen cũng tăng. Khi nồng độ estrogen vượt ngưỡng 280-300pg/mL, phản hồi dương lên vùng dưới đồi và tuyến yên được hình thành, kích thích sự giải phóng LH thành đỉnh. Đỉnh LH đến nang noãn gây ra hiện tượng phóng noãn và sau đó là tạo lập hoàng thể.



Hình 1.3. Cơ chế điều hòa trục dưới đồi - tuyến yên - buồng trứng

Hoàng thể sản xuất progesteron và estradiol làm biến đổi nội mạc tử cung, tạo điều kiện cho sự làm tổ của phôi. Nếu không có làm tổ, hoàng thể thoái hóa làm giảm progesteron và estrogen, nội mạc tử cung bong tróc và hành kinh.

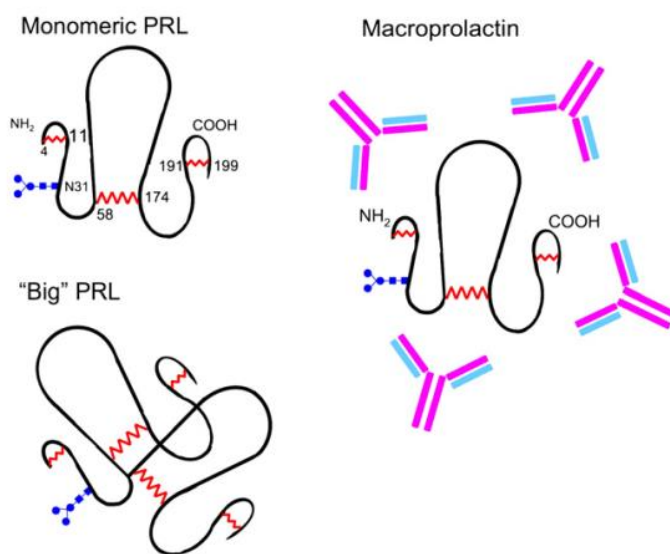
1.2. Hội chứng tăng tiết prolactin

Theo nghiên cứu của L.Vilar³ (2008) tại 10 trung tâm nội tiết của Brazil với tổng số 1234 người bệnh tăng tiết PRL đưa vào nghiên cứu hồi cứu, kết quả: 56,2% u tuyến yên tăng tiết PRL, 14% tăng PRL do thuốc, 9,3% u kích thước lớn tiết PRL, 6,6% u tuyến yên không hoạt động, 6,3% suy giáp, 3,6% tăng PRL tự phát, 3,2% bệnh to viễn cực. Khi PRL trên 250ng/ml cho phép phân biệt rõ ràng giữa u tuyến yên tăng tiết PRL với các nguyên nhân khác. Tiết sữa, vô sinh, vô kinh, suy giảm tình dục, đau đầu, nhìn mờ, loãng xương... là triệu chứng hay gặp của hội chứng tăng PRL ở cả nam và nữ. Cabergoline hiệu quả hơn Bromocriptine trong việc bình thường hóa mức PRL (81,9% so với 67,1%, $p < 0,001$), trong giảm kích thước khối u và biến mất khối u.

1.2.1. Prolactin

1.2.1.1. Cấu tạo của prolactin

Prolactin ở người bao gồm 199 acid amin⁴. Các polypeptide trong phân tử prolactin được sắp xếp trong một chuỗi đơn các acid amin với ba cầu disulfit để liên kết giữa 6 nhóm cysteine. Theo quang phổ cộng hưởng từ hạt nhân (NMR: nuclear magnetic resonance), nếp gấp PRL thành bốn xoắn anpha song song, tương tự cấu trúc bậc 3 của GH và những phân tử tương tự khác.



Hình 1.4. Các dạng cấu tạo của prolactin

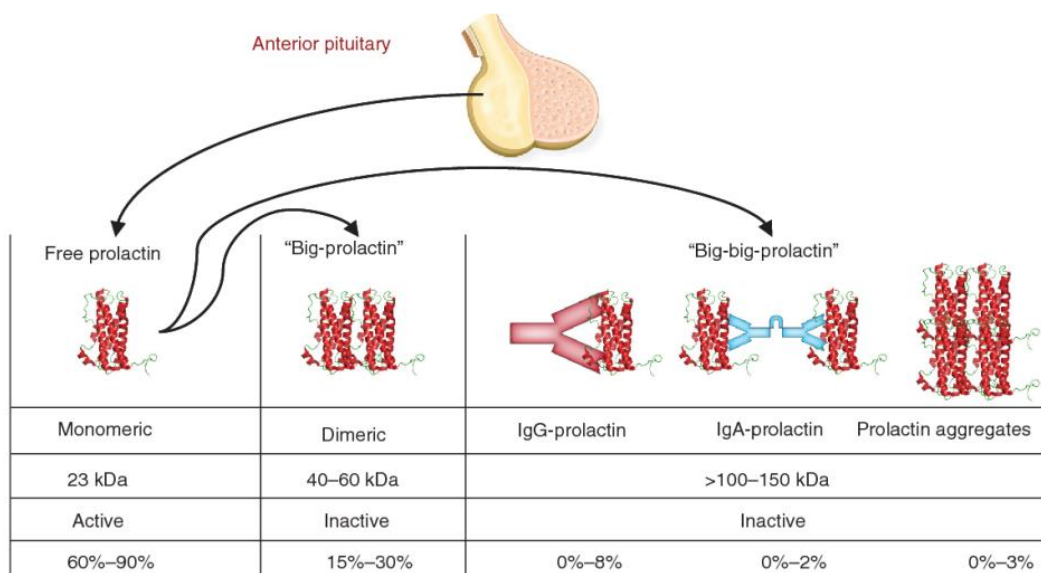
Những biến đổi sau phiên mã của polypeptide prolactin, chẳng hạn glucosyl hóa, phosphosyl hóa, phân giải protein, sự phân tách và trùng hợp ảnh hưởng đến sự ổn định của phân tử PRL, gắn thụ thể, đo lường và hoạt động sinh học. Gần 19% PRL ở người tồn tại ở dạng mono phosphoryl hóa, 19% ở dạng di – phosphoryl hóa, và 62% không có phosphoryl hóa. Ở tuyến yên của người prolactin được phosphoryl hóa ở vị trí Serine (Sr) 194 và Sr – 163, trong huyết tương, ban đầu Sr - 163 là khử phosphoryl. Trong tuyến yên, ser 179 là phần còn lại tương đương trong PRL của người. Prolactin người là N-glycosyl hóa trên N31. Glycosyl hóa làm giảm hoạt động sinh học của nó cũng như tỉ lệ gắn thụ thể và tỷ lệ thanh thải bằng trao đổi chất. Glycosyl hóa PRL có thể giải thích cho trường hợp hiếm gặp tăng PRL không triệu chứng.

• Sự phân giải protein

Một lượng nhỏ các sản phẩm phân tách 16K và 8K xuất hiện trong tuyến yên bình thường và huyết tương của con người. Biến thể PRL người 16K là hậu quả của sự hoạt động enzyme phân cắt. Sản phẩm 16K này được báo cáo là có đặc tính chống tăng sinh mạch máu trên in vitro⁷.

• Macroprolactin

Thông thường, hơn 90% PRL có trong huyết thanh là dạng 23 – kDa monomer và dưới 10% đã thay thế thành phần và kích cỡ. Các dạng khác bao gồm ngưng kết PRL đơn thể với các mức độ khác nhau của glycosyl hóa và chúng biểu hiện liên kết cộng hóa trị và không cộng hóa trị. Hai loại khác được xác định bằng sắc kí lọc gel bao gồm “prolactin – lớn” có trọng lượng phân tử 48 – 56 kDa và “prolactin – lớn, lớn” được gọi là macroprolactin, có trọng lượng phân tử là 100kDa. Macroprolactin thường bao gồm PRL đơn thể liên kết với immunoglobulin, nhưng đôi khi nó ở dạng oligomers. Các sự hiện diện của macroprolactin trong huyết thanh của bệnh nhân có thể dẫn đến tình huống khó trên lâm sàng do khả năng giải thích sai về kiểm tra sinh hóa⁸.



Bảng 1.1: Cấu trúc của đơn thể prolactin, prolactin lớn (big - prolactin), prolactin cực lớn (big – big – prolactin)

(Nguồn: *The Clinical Biochemist Reviews*, 2018, 39.1: 3)

1.2.1.2. Điều hòa chế tiết prolactin

Sự chế tiết PRL có tính chất nhịp điệu rõ rệt theo thời gian trong ngày, tăng cao lúc ngủ.

Các yếu tố ức chế PRL

Không giống với các hormon tuyến yên khác, thường tăng tiết khi được kích thích bởi các hormone giải phóng (releasing hormon) từ vùng dưới đồi như GnRH, TRH, GHRH..., sự sản xuất PRL chịu sự ức chế của các yếu tố ức chế PRL, bao gồm các peptid ở vùng dưới đồi. Trong số đó, dopamine đóng vai trò quan trọng nhất.

Dopamine kích thích thụ thể lactotrope D2 làm ức chế adenylate cyclase dẫn đến ức chế cả sản xuất và chế tiết PRL. Bất cứ quá trình nào cản trở tổng hợp dopamine, vận chuyển Dopamine tới tuyến yên hay tác động của nó trên tế bào lactotrope đều làm tăng PRL. Ngoài ra, nhiều báo cáo cho thấy loại protein tương quan với GnRH (GnRH associated protein - GAP) cũng có tác dụng ức chế PRL, tuy nhiên vai trò của GAP vẫn chưa được hiểu rõ.

Các yếu tố kích thích PRL

Các yếu tố kích thích PRL có nguồn gốc từ hạ đồi chưa được phân lập. Tuy nhiên người ta ghi nhận một số chất có đặc điểm này như TRH, Vasoactive Intestinal Peptide (VIP). Tiêm tĩnh mạch một lượng nhỏ TRH cũng có thể gây phóng thích PRL ở bệnh nhân nhược giáp. TRH tăng làm cả TSH và PRL đều tăng. VIP kích thích tổng hợp và phóng thích PRL. Các tế bào chế tiết VIP nằm ở các nhân cạnh não thất có sợi trục tận cùng tại lớp ngoài của lõi giữa.

Ở người khi tiêm tiền chất serotonin là 5- hydroxytryptophan làm tăng PRL. Fenfluramine, một loại thuốc gây tăng tiết serotonin, cũng làm tăng PRL lên 4 lần.

Estradiol gây phì đại và tăng sản tế bào lactotrope. Mặt khác estrogen có phản hồi âm lên dopamine neuron tại vùng hạ đồi. Tất cả các yếu tố này đều góp phần làm tăng PRL. Trong hội chứng buồng trứng đa năng (PCOS) có tình trạng cường estrogen kéo dài, có thể dẫn đến tăng PRL.

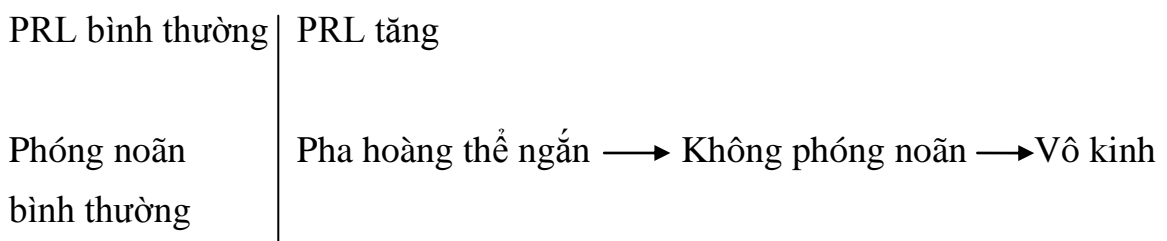
Một số nghiên cứu trên động vật chứng minh rằng PRL có phản hồi ngược âm tính lên chính sự chế tiết của nó. Hiện tượng này gọi là phản hồi vòng cực ngắn. Các nguồn khác ngoài tuyến yên: màng rụng, nội mạc tử cung, tế bào vùng hạ đồi, cũng có thể có tác dụng kích thích tiết PRL.

1.2.1.3. Hoạt tính của prolactin

Tác động tăng PRL ở vùng hạ đồi

Tăng PRL gây rối loạn phóng noãn, đôi khi không phóng noãn và vô kinh thông qua việc ngăn cản hoặc ức chế nhịp chế tiết GnRH bình thường ở hạ đồi. Khi PRL tăng, sẽ gây tăng hoạt tính dopaminergic ở hạ đồi nhằm ức chế sự chế tiết PRL. Cơ chế này cũng ức chế luôn các neuron GnRH. Kết quả là FSH và LH hoặc ở mức thấp hoặc không đủ hiệu quả. Tùy thuộc vào mức độ ức chế GnRH, bệnh nhân tăng PRL có thể có nhiều dạng rối loạn phóng noãn khác nhau như pha hoàng thể ngắn, không phóng noãn, vô kinh hoặc nặng nề hơn là suy sinh dục do giảm gonadotropin.

Tăng PRL ức chế sự chế tiết theo xung của LH, làm giảm cả về tần số lẫn biên độ xung. Ở phụ nữ mãn kinh có tăng PRL máu, FSH và LH có thể không tăng. Ở phụ nữ khỏe mạnh nếu dùng bromocriptine để làm giảm nồng độ PRL về dưới $5\mu\text{g/L}$, có thể không thấy thay đổi về xung chế tiết noãn, nồng độ progesteron giảm thấp hơn ở pha hoàng thể so với chu kỳ bình thường.



Tác động của PRL trên mô tuyến vú

Cả PRL, hormon tăng trưởng, cortisol, insulin, estrogen và progesteron đều chi phối sự phát triển của vú. Khi mang thai, bánh nhau tiết nhiều estrogen và progesteron. Nồng độ estrogen tăng cao làm tăng PRL máu.

Khi mô vú đã phát triển đầy đủ và chuẩn bị về mặt hormone, PRL kích thích sản xuất protein và các thành phần khác của sữa. Trước khi sinh, nồng

độ estrogen cao ức chế PRL trong việc sản xuất sữa. Tuy nhiên, ngay sau sinh nồng độ estrogen suy giảm đột ngột nên sự ức chế này mất đi tạo thuận lợi cho quá trình sản xuất sữa. Ở những phụ nữ muốn cắt sữa sau sinh, người ta dùng bromocriptine gây ức chế sản xuất PRL. Nguyên nhân dẫn đến tiết sữa là do giảm đột ngột nồng độ estrogen và progesteron (được rau thai sản xuất) và tăng nồng độ PRL sau sinh.

Động tác bú của trẻ dẫn đến sự phóng thích PRL ngay tức khắc, khoảng 1-2 giờ sau mới trở về nồng độ ban đầu. Cơ chế này giúp làm trống các tuyến sữa ở mô vú. Nhờ đó làm tăng tiết sữa và cần thiết cho sự tạo sữa liên tục. Cần lưu ý rằng sự ứ đọng sữa sẽ gây ức chế quá trình tạo sữa mới. Nếu trẻ không bú, nồng độ PRL tăng cao trong thai kỳ sẽ trở lại bình thường khoảng 7 ngày sau sinh.

Trong thai kỳ, tuyến yên có thể tăng gấp 2 lần về kích thước do tăng đáng kể số lượng tế bào sản xuất PRL. Nồng độ PRL trong huyết thanh tăng lên, trung bình khoảng $207\mu\text{g/L}$. Nồng độ PRL trong dịch ối gấp khoảng 100 lần so với trong máu mẹ.

Tác động của PRL lên buồng trứng

PRL có chức năng hướng hoàng thể nên còn có tên gọi luteotropic hormone. Vai trò của PRL trên buồng trứng chưa được biết rõ. Nếu nồng độ này tăng gây ức chế tổng hợp progesterone. Một số nghiên cứu cho thấy, khi nồng độ PRL lớn hơn $100\mu\text{g/L}$ sẽ làm tăng nồng độ PRL và giảm nồng độ FSH, estradiol trong dịch nang noãn. Đồng thời hiện tượng này cũng làm giảm số lượng tế bào hạt trong nang. PRL ức chế cạnh tranh với tác động kích thích của FSH lên hoạt động thom hóa androgen của tế bào hạt. Mặt khác nó cũng ức chế trực tiếp quá trình tổng hợp men Aromatase.

1.2.1.4. Định lượng phát hiện prolactin

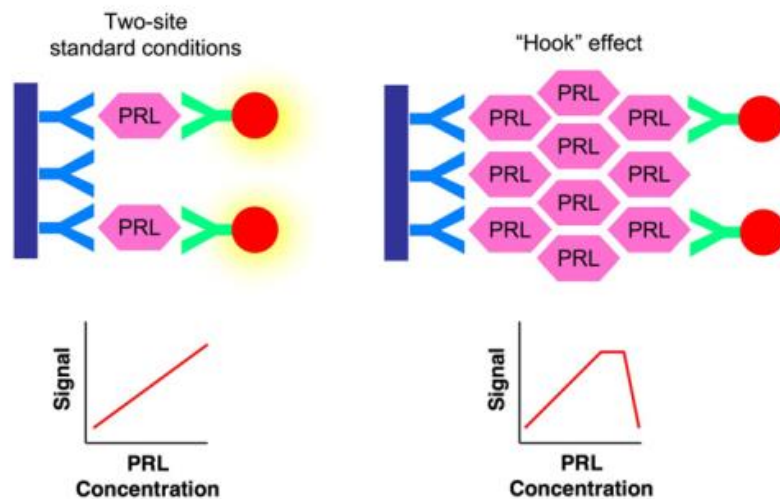
Xét nghiệm và xét nghiệm sinh học

Mức prolactin trong huyết thanh được đo bằng hai phương pháp miễn dịch phóng xạ (immunosoradiometric assay: IRMA) và hóa phát quang

(chemiluminometric assays: ICMA) sử dụng nguyên tắc bánh sandwich, nhờ đó phân tử prolactin phản ứng với một kháng thể cố định và kháng thể gắn màu đánh dấu ở hai vị trí rõ ràng. Sau khi loại bỏ các thuốc thử không sử dụng, với rửa, tín hiệu màu tỉ lệ thuận với nồng độ prolactin trong máu.

Hiệu ứng HOOK

Mặc dù xét nghiệm miễn dịch prolactin hiện tại rất nhạy và đặc hiệu, tuy nhiên, sự sai số do bão hòa kháng thể ở nồng độ prolactin cao, ngăn chặn kháng thể vẫn có thể xảy ra. Điều này được gọi là hiện tượng HOOK. Hiện tượng này sẽ dẫn đến sự đánh giá thấp nồng độ prolactin thực sự. Sự xuất hiện hiện tượng HOOK có thể xảy ra khi mức prolactin vượt quá 100000 mU/l, nhưng ngưỡng cho triệu chứng này có thể thay đổi phụ thuộc vào tình trạng miễn dịch. Do đó bệnh nhân có nghi ngờ liên quan đến hiện tượng HOOK thì nên đánh giá ở hai nồng độ chưa pha loãng và nồng độ pha loãng 1: 100 để loại trừ hiện tượng HOOK.



Sơ đồ 1.1: Sơ đồ minh họa phép đo tạo sai số hiệu ứng HOOK

Bên trái: Trong trường hợp thông thường Prolactin được phát hiện trong xét nghiệm miễn dịch hóa phát quang phát hiện kháng thể và kháng thể gắn chất đánh dấu.

Bên phải: Khi mức prolactin tăng cao, protein gắn prolactin bão hòa cả hai kháng thể, ngăn sự hình thành hiện tượng bánh sandwich gây ra sai số.

Định lượng macroprolactin

Sự phân biệt giữa bệnh nhân có tăng prolactin thực sự và những người có macroprolactin huyết thanh đang là một câu hỏi khó. Dựa trên một số nghiên cứu lâm sàng, ước tính tỷ lệ của macroprolactin chiếm một tỉ lệ đáng kể trong huyết thanh của bệnh nhân tăng prolactin, xấp xỉ 10-20%. Phương pháp vàng để chẩn đoán được macroprolactin là sắc kí lọc gel. Tuy nhiên phương pháp này tốn kém. Có một phương pháp khác có thể chấp nhận được là kết tủa polyethylene glycol (PEG). Với bước tiền sử lí này, các dạng macroprolactin được loại bỏ nhờ kết tủa, để phần còn lại là monomer¹³.

1.2.2. Lâm sàng hội chứng tăng tiết prolactin

1.2.2.1. Định nghĩa

Hội chứng tăng tiết PRL là sự biểu hiện của nồng độ cao bất thường của PRL trong máu. Giá trị bình thường của PRL trong máu là 10-20 μ g/l ở nam và 10-25 μ g/l ở nữ, nồng độ PRL thay đổi theo nhịp ngày đêm, cao nhất vào 4-6h sáng, có thể đạt tới 30 μ g/l (Theo tổ chức Y tế thế giới thì 1 μ g/L \approx 21,2 mUI/L). Có rất nhiều nguyên nhân gây tăng PRL máu: tình trạng sinh lý, nguyên nhân dược lý, bệnh lý thần kinh-hạ đồi, bệnh lý tuyến yên, các rối loạn chuyển hóa.

1.2.2.2. Nguyên nhân và cơ chế bệnh sinh

❖ Các tình trạng sinh lý làm tăng prolactin

- Dopamine là tiền chất để tổng hợp norepinephrine. Trong tình trạng stress, dopamine được dùng để tổng hợp catecholamine, do đó làm giảm nồng độ dopamine. Điều này giảm ức chế từ hạ đồi lên sản xuất PRL và dẫn đến tăng PRL.

- Phụ nữ mang thai hoặc khi cho con bú.
- Các kích thích núm vú, hoạt động tình dục.
- Hoạt động thể lực nhiều.
- Trong lúc ngủ serotonin làm tăng PRL do: giảm PIF, kích thích PRF và hoạt động như một PRF.

❖ *Các thuốc làm tăng prolactin*

Thuốc ức chế tâm thần như phenothiazine hay butyrophenone gây chẹn thụ thể dopamine ở tế bào lactotrope. Hoạt động ức chế sản xuất PRL của dopamine bị ngưng và gây tăng PRL. Các thuốc risperidone và molidone là các thuốc ức chế tâm thần gây tác dụng đối vận trên thụ thể dopamine. Thuốc chống trầm cảm ba vòng gây tăng PRL khoảng 25%. Một số loại thuốc làm giảm tổng hợp dopamine như thuốc dùng trong điều trị tăng huyết áp (reserpine và methyldopa) và thuốc gây ức chế men L-aromatic amino acid decarboxylase cũng làm tăng PRL.

Ngoài ra, còn có những biến thể của thụ thể D2 làm tình trạng tăng PRL trầm trọng hơn. Các nhóm thuốc khác hay được đề cập là ^{2, 4}:

- Ức chế thụ thể H2: cimetidin
- Chống nôn: metoclopramid.
- Thuốc có á phiện: codein, morphin.
- Estrogen trong thuốc ngừa thai.

❖ *Bệnh lý thần kinh - hạ đồi làm tăng prolactin*

- Viêm não, bệnh do porphyrin.
- Bệnh u hạt, bệnh sarcoid.
- Ung thư.
- Cắt đứt cuống yên trong phẫu thuật thần kinh

❖ *Rối loạn chuyển hóa*

Suy thận

Làm giảm sự thoái hóa và thay đổi điều hòa chế tiết PRL. 1/3 bệnh nhân mắc bệnh về thận có tăng PRL do giảm độ thanh thải thận nhưng lại tăng sản xuất ở tuyến yên ².

Nhược giáp

Nhược giáp nguyên phát có thể gây tăng PRL máu mức độ vừa. Nhược giáp nguyên phát kéo dài mà điều trị không hiệu quả có thể gây tăng sinh

tuyến yên, gây ra tình trạng giống u tuyến yên. Tình trạng này hồi phục khi điều trị với L-thyroxine ².

Xơ gan

Tỷ lệ PRL tăng ở bệnh nhân xơ gan do rượu khoảng 16-100%. Nhóm xơ gan không do rượu chỉ chiếm 5-13%. Có nghiên cứu cho kết quả 50% bệnh nhân bệnh lý não gan (hepatic encephalopathy) có tăng PRL. Người ta đưa giả thuyết là có tổn thương các vùng sản xuất dopamine ở hạ đồi đối với nhóm bệnh não này ².

Estrogen

Vai trò của estrogen trong tăng PRL máu vẫn còn gây nhiều tranh cãi.

❖ **Bệnh lý tuyến yên**

Ở đây trước hết cần phân biệt rõ một số khái niệm về u tuyến yên. Khối u tuyến yên là những khối u phát triển từ mô tuyến yên hay từ các di tích trong thời kỳ phôi thai (túi Rathke). Các loại u ác tính còn gọi là u thượng mô. Loại lành tính phát triển từ các tế bào tuyến nên gọi tên chung là adenoma. Adenoma là loại hay gặp nhất của khối u tuyến yên. Loại không tiết hormone chiếm khoảng 20% adenoma, được gọi là các u không chức năng (nonfunctioning pituitary adenoma). Số còn lại có tiết hormone được gọi là các u chức năng (functioning pituitary adenoma). Tùy theo loại hormon nào được tiết ra, người ta gọi tên riêng cho nó. Dựa vào kích thước u người ta chia thành u kích thước nhỏ tăng tiết PRL (<10 mm) và u kích thước lớn tăng tiết PRL (> 10 mm).

1.3. U tuyến yên tăng tiết prolactin

1.3.1. Dịch tễ

U tuyến yên tăng tiết PRL có tỉ lệ mắc là 6-50/1000000 người dân ⁵, chiếm khoảng 40% các u tuyến yên ⁶. Nhìn chung tỷ lệ nam/nữ mắc là 1: 3 ⁷. Nhưng trong một số nghiên cứu, người ta nhận thấy u kích thước nhỏ thường gặp ở người có độ tuổi từ 20 đến 50 tuổi, tỉ lệ nam/nữ là 1:10 ⁸. Tỷ lệ u kích thước nhỏ xuất hiện gấp 4 đến 5 lần so với u kích thước lớn ⁹. U kích thước

lớn thường gặp ở nam giới hơn và ngược lại u kích thước nhỏ lại thường gặp ở nữ giới hơn. Sự khác nhau giữa hai giới này hiện chưa giải thích được. Một giả thiết đặt ra là do chẩn đoán thường muộn hơn ở nam giới do các triệu chứng thường nhẹ và không điển hình. Thực vậy, chỉ số tăng sinh khối u là ki-67 hoặc PCNA (chỉ số tăng sinh tế bào) thường tăng cao ở nam giới, cho thấy khối u có tính xâm lấn cao hơn ở nam giới so với nữ giới.

1.3.2. Phân loại u tuyến yên

• **Dựa vào mô bệnh học**, được chia làm 2 loại:

+ U biểu mô (adenoma) tuyến yên tăng tiết PRL

+ Ung thư (carcinoma) tuyến yên tăng tiết PRL




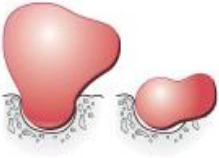



• **Dựa vào kích thước**, chia thành 3 loại:

+ U nhỏ (microadenoma): <10mm

+ U lớn (macroadenoma): 10-40mm

+ U khổng lồ (giant adenoma): >40mm

• **Dựa vào sự xâm lấn của tuyến yên (theo Hardy)**

Sella Turcica radiological classification		Extrasellar extensions				
		Suprasellar			Parasellar	
Grade 0 (normal)		A	B	C	D	E
Grade I		 Symmetrical			 Asymmetrical	
Grade II						
Grade III						
Grade VI						

Hình 1.5. Phân loại u tuyến yên theo Hardy

- Giai đoạn A: u xâm lấn lên trên hố yên 10mm trong bề giao thoa thị giác
- Giai đoạn B: u vượt lên trên hố yên 20mm, đè đẩy cuống tuyến yên và giao thoa thị giác
- Giai đoạn C: u vượt lên trên hố yên 30mm, đè đẩy não thất III, phát triển tới lỗ Monro

- Giai đoạn D: u vượt lên trên hố yên >30mm, có giãn não thất do tắc lỗ Monro.
- Giai đoạn E: u xâm lấn vào xoang hang.
- ***Phân loại của Derome và cộng sự: có 5 giai đoạn***
 - Giai đoạn 0: u tuyến yên nhỏ (<10mm), có kèm theo biến đổi cấu trúc sàn hố yên một cách khu trú, không có mở rộng sàn hố yên.
 - Giai đoạn 1: mở rộng hố yên, nhưng không lan tràn lên trên yên
 - Giai đoạn 2: u lan tràn lên trên yên nhưng không gây ảnh hưởng đến thị giác.
 - Giai đoạn 3: u lan tràn lên trên yên gây ảnh hưởng đến thị giác, hoặc xâm lấn vào xoang bướm.
 - Giai đoạn 4: u tuyến yên khổng lồ.

1.3.3. Lâm sàng

U nằm ở hố yên nên biểu hiện lâm sàng bằng (1) hội chứng rối loạn nội tiết, (2) hội chứng TALNS (do khối u chèn ép, do khối u chèn ép não thất III gây não úng thủy) và (3) hội chứng rối loạn thị lực (do khối u chèn ép trực tiếp vào giao thoa thị giác).

1.3.3.1. Hội chứng rối loạn nội tiết

Triệu chứng lâm sàng gồm có: vô kinh, kinh thưa, vô sinh và vú tiết sữa, suy giảm tình dục, loãng xương. Thậm chí những phụ nữ này vẫn có kinh nguyệt bình thường nhưng vô sinh. U thường được phát hiện sớm ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ, thường là u kích thước nhỏ. Ngược lại ở phụ nữ đã mãn kinh thường khó phát hiện.

Đặc điểm vòng kinh ở phụ nữ u tuyến tăng tiết PRL là vòng kinh không phóng noãn, còn gọi là vòng kinh một giai đoạn. Khi hành kinh còn được gọi là kinh nguyệt giả vì hành kinh do bong niêm mạc tử cung không có tác dụng của progesteron trong giai đoạn hoàng thể sau phóng noãn. Độ dài của vòng kinh không phóng noãn thường ngắn hơn khoảng 23 - 25 ngày.

Tăng nồng độ PRL trong máu làm ức chế giải phóng GnRH từ vùng dưới đồi, ức chế LH và FSH, ức chế chức năng tuyến sinh dục, thúc đẩy

hình thành sữa, điều này giải thích tăng PRL máu là một trong những nguyên nhân thường gặp nhất của vòng kinh không phóng noãn.

Những dấu hiệu thiếu estrogen: Thiếu năng sinh dục từ kết quả giảm nồng độ estrogen, bệnh nhân tăng PRL còn đối diện với nguy cơ tăng 4 - 5 lần phát triển bệnh loãng xương.

Tuy nhiên cần phân biệt triệu chứng vô kinh, tiết sữa của bệnh u tuyến yên tăng tiết PRL với hội chứng Chiari - Frommel. Hội chứng được Chiari miêu tả lần đầu, sau đó Frommel miêu tả lại vào thế kỷ 19. Hội chứng được mô tả như sau: phụ nữ sau sinh, không còn cho con bú nhưng vẫn có chảy sữa, vô kinh kéo dài, teo tử cung - buồng trứng. Có những bệnh nhân bị tiết sữa và vô kinh tới 11 năm sau khi sinh. Nồng độ PRL thường khoảng 45 $\mu\text{g/L}$. Tình trạng này đa phần tự giới hạn, bệnh nhân có thể mang thai tự nhiên. Có người có thai trước khi thấy kinh trở lại.

1.3.3.2. Hội chứng tăng áp lực nội sọ

Bệnh nhân có biểu hiện đau đầu, buồn nôn, nôn, nhìn mờ, nhìn đôi. Đau đầu tăng dần, đau nhiều về đêm gần sáng, khi thay đổi tư thế, khi tăng áp lực ổ bụng, khi ho...

❖ Hội chứng chèn ép

Tùy theo sự xâm lấn của khối u mà bệnh nhân có biểu hiện như sụp mi, giãn đồng tử, lác mắt (khi u xâm lấn xoang TM hang, khe bướm); ngạt mũi, chảy máu mũi, chảy nước não tủy qua mũi (khi u xâm lấn xoang bướm, khoang mũi); lơ mơ, rối loạn tâm thần, hôn mê (khi u xâm lấn vào thùy trán, não thất III, thân não)...

❖ Hội chứng đột quỵ tuyến yên

Bệnh nhân đau đầu dữ dội, giảm thị lực nhanh hoặc có thể lơ mơ, hôn mê dẫn tới tử vong do chảy máu trong u hay hoại tử u cấp tính.

❖ Hội chứng rối loạn thị giác

Khối u chèn ép gây rối loạn thị giác, hẹp thị trường. Bệnh nhân có thể bị bán manh 1 bên, 2 bên, bán manh $\frac{1}{2}$ hoặc $\frac{1}{4}$ thị trường. Khi đến muộn, thị

lực giảm mạnh, hoặc đáy mắt bạc màu, thị lực chỉ còn đếm ngón tay, bóng bàn tay hoặc sáng tối. Đôi khi mù cả 2 mắt.

1.3.4. Cận lâm sàng

1.3.4.1. Xét nghiệm

- Giá trị bình thường của PRL trong máu là 10-20 μ g/l ở nam và 10-25 μ g/l ở nữ, thay đổi theo nhịp ngày đêm, cao nhất vào 4-6h sáng, có thể đạt tới 30 μ g/l. Theo tổ chức Y tế thế giới thì 1 μ g/L \approx 21,2 mUI/L

- Ở phụ nữ có thai và cho con bú, giá trị bình thường trong máu của PRL có sự thay đổi

- + Thời kỳ mang thai: 200 μ g/l
- + Thời kỳ cho con bú 7 ngày sau đẻ: 100 μ g/l
- + Thời kỳ cho con bú 3 tháng sau đẻ: 100 μ g/l
- + Thời kỳ cho con bú, có kinh sau 180 ngày: 110 μ g/l
- + Thời kỳ cho con bú, có kinh trước 180 ngày: 70 μ g/l
- + Thời kỳ cho con bú sau đẻ 6 tháng: 50ng/ml

- Nồng độ PRL trong máu tăng gấp đôi và đạt đỉnh khoảng 45 phút sau khi bắt đầu cho con bú.

- Trong tuần đầu sau đẻ, lượng PRL thường giảm một nửa. Nếu người mẹ không cho con bú thì lượng PRL trong máu sẽ giảm về mức bình thường như khi chưa mang thai trong vòng 7 ngày.

- Lượng PRL trong máu giảm chậm trong suốt thời kỳ cho con bú, và duy trì ở mức cao, thậm chí là hàng năm.

❖ Các test động¹⁰

Test chính được sử dụng là test kích thích với TRH và metoclopramide.

Test với TRH được xem là đáp ứng bình thường nếu nồng độ PRL tăng > 100% sau khi tiêm tĩnh mạch 200 μ g TRH.

Test với metoclopramide là bình thường khi PRL máu tăng > 200% sau khi tiêm tĩnh mạch 10 mg metoclopramide. Hiện nay việc thực hiện test này còn nhiều tranh cãi và không được xem là xét nghiệm đầu tay cho chẩn đoán

tăng PRL máu. Trong một nghiên cứu được phối hợp thực hiện giữa Lille và Marseille, kết quả chỉ ra độ nhạy của phương pháp này là 88%, không đủ để đưa ra chỉ định chụp cộng hưởng từ. Tuy nhiên, test này có thể có lợi trong một số trường hợp, đặc biệt trong trường hợp kết quả chụp cộng hưởng từ không rõ ràng.

1.3.4.2. Hình ảnh cắt lớp vi tính

- Ưu điểm: cho phép đánh giá tốt hơn hình ảnh giải phẫu hố yên, sàn hố yên, và các vách ngăn xoang bướm. Dựa vào các lớp cắt có thể xác định được hình dáng, kích thước xoang bướm. Điều này cũng giúp ích rất nhiều trong việc đánh giá và chọn đường mổ.

- Chiều cao của tuyến yên bình thường dưới 7mm, lớn hơn 9mm là bệnh lý. Còn giới hạn bên ít chính xác vì khó phân biệt được ranh giới của tuyến yên và xoang hang.

❖ Với u kích thước nhỏ (<10mm)

* *Dấu hiệu trực tiếp:*

Trước tiêm thuốc cản quang việc chẩn đoán thường khó khăn. Tuy nhiên, trong trường hợp chảy máu hoặc canxi hóa trong u thì có thể thấy được trên phim. Nhưng sau tiêm thuốc cản quang thì đậm độ u khác so với tuyến lành. Nó có thể giảm, không đồng nhất, nhưng thường tăng đậm độ hơn so với tổ chức lành. Với u kích thước nhỏ < 5mm thì không thể nhìn thấy trên phim CLVT.

* *Dấu hiệu gián tiếp:* là dấu hiệu gợi ý chẩn đoán, có thể đơn thuần hoặc kết hợp.

+ Đáy hố yên mất cân đối, nghiêng về 1 bên, hoặc bị ăn mỏng ở bên nghi ngờ có u.

+ Chiều cao của tuyến yên tăng trên phim đứng dọc

+ Lều trên yên bị đẩy lồi lên trên.

+ Cuống tuyến yên bị lệch sang bên

❖ **Với u kích thước lớn (>10mm)**

* *Dấu hiệu trực tiếp:*

Trước tiêm thuốc cản quang, u tuyến yên là một khối choán chỗ bên trong hoặc trên hố yên, tăng tỷ trọng hơn so với tổ chức não lành, có thể giảm tỷ trọng khi hoại tử, chảy máu trong u. Sau tiêm thuốc, đậm độ u tăng hơn so với tuyến lành, tổ chức u thường đồng nhất. Nếu u hoại tử thì sự ngấm thuốc sẽ không đều. Khi u xâm lấn xuống dưới hoặc vào trong xoang bướm có thể phá hủy sàn hố yên. Khi u xâm lấn lên trên sẽ kéo theo sự lấp đầy bể giao thoa thị giác, đè đẩy giao thoa thị giác, đè đẩy não thất III hoặc xâm lấn não thất III. Khi u xâm lấn về phía sau sẽ làm mất hình ảnh của bể nước não tủy trước cầu não với hình ảnh chèn ép thân não.

* *Dấu hiệu gián tiếp:*

Thể hiện bằng hình ảnh choán chỗ hoặc ăn mòn hố yên. Trường hợp u lớn thường thấy thành hố yên bị phá hủy, xoang hang bị đè đẩy sang bên, não thất III bị đẩy lên cao, não thất bên bị giãn do lỗ Monro bị tắc do u xâm lấn.

❖ **Xoang bướm**

Xoang bướm có hình dạng và kích thước rất thay đổi do sự thông bào của nó. Theo phân loại theo kích thước xoang bướm được chia 3 loại: nhỏ, trung bình và lớn.

+ Xoang bướm nhỏ: trên phim axial, thành ngoài xoang không vượt ra khỏi ống thân kinh thị giác, thành sau không ra tới mặt phẳng giữa mỏm yên trước và mỏm yên sau. Trên Coronal, thành ngoài không vượt quá chân bướm trong, thành trên không vượt quá mặt phẳng sàn hố yên và vòm họng.

+ Xoang bướm lớn: trên phim axial, thành ngoài xoang vượt ra khỏi ống thị, thành sau vượt ra khỏi mặt phẳng giữa mỏm yên trước và sau. Trên phim coronal, thành ngoài xoang vượt qua chân bướm trong, thành trên vượt quá mặt phẳng giữa sàn hố yên và vòm họng.

+ Xoang bướm trung bình: nằm giữa xoang nhỏ và xoang lớn.

Liên quan giữa xoang bướm và động mạch cảnh trong và thân kinh thị cũng rất đa dạng, vách ngăn có thể lệch sang bên hoặc ở chính giữa. Vách

ngăn xoang có thể có 1 hoặc nhiều vách, vách có thể ở chính giữa hoặc lệch sang bên.

Điểm bám của vách ngăn xoang cũng rất thay đổi, có thể dính vào lõi động mạch cảnh trong, lõi thần kinh thị hoặc không.

Lõi thần kinh thị và lõi động mạch cảnh trong vào trong xoang bướm có thể có hoặc không, mức độ lõi có thể nhiều hoặc ít.

1.3.4.5. Hình ảnh cộng hưởng từ

Chụp CHT là phương pháp phổ biến nhất và thích hợp nhất cho chẩn đoán u tuyến yên. Ưu điểm của chụp CHT là cho phép lấy được hình ảnh 3 chiều, xác định và khu trú chính xác vị trí của khối u trước mổ mà không gây độc hại. Tuy nhiên CHT có nhược điểm là khám xét lâu và không nhìn rõ được tổ chức xương.

+ Với u kích thước nhỏ (<10mm)

*** Dấu hiệu trực tiếp:**

Trên T1, u thường giảm tín hiệu so với tổ chức tuyến lành

Trên T2, u đồng tín hiệu với mô lành.

Đối với u hoại tử hoặc thể nang, trên T1 thể hiện bằng dấu hiệu giảm tín hiệu, còn trên T2 thì tăng tín hiệu. Nhưng nếu tổ chức nang chứa nhiều protein thì có dấu hiệu đồng tín hiệu, thậm chí tăng tín hiệu so với tổ chức tuyến lành và não.

Trường hợp u chảy máu, tùy thuộc vào thời gian mà có hình ảnh khác nhau trên CHT, thường dưới dạng tăng tín hiệu trên T1.

Sau tiêm thuốc Gadolinum, thường khối u trở nên tăng tín hiệu hơn.

*** Dấu hiệu gián tiếp:**

Với u nhỏ <5mm thì không thể nhìn thấy trên phim CHT, do vậy chẩn đoán phải dựa vào các dấu hiệu gián tiếp như:

- + Cuống tuyến yên bị đè đẩy sang bên đối diện
- + Sự phình to không cân xứng của tuyến yên, chủ yếu là lõi khu trú bờ trên tuyến.

❖ **Với u kích thước lớn ($\geq 10\text{mm}$):**

Thông thường u xâm lấn lên trên hố yên hoặc xuống dưới xoang bướm.

U xâm lấn lên trên: thấy hình ảnh u lấp đầy bể nước não tủy trên yên, không nhìn thấy cuống tuyến yên. Lều trên yên đôi khi còn nhìn thấy dưới một dải mỏng tín hiệu giới hạn mặt trên của u, có thể thấy giao thoa thị giác bị đẩy lên cao trên phim đứng dọc và cắt ngang. Nếu u xâm lấn ra sau sẽ làm lấp đầy bể nước não tủy trước cầu não.

U xâm lấn xuống dưới: chỉ xác định được khi u lớn, ăn thủng đáy hố yên, phát triển rộng vào xoang bướm.

U xâm lấn sang bên: gây đè đẩy thành trong của xoang hang trước khi ăn qua màng cứng vào trong xoang. Giai đoạn sớm thường khó xác định. Ở giai đoạn muộn, u xâm lấn nhiều, trên CHT thấy rõ sự mất cân xứng về đậm độ và kích thước của xoang hang. Khi thấy u bao bọc xung quanh ĐM cảnh trong thì sự xâm lấn của u là rất lớn vào xoang hang.

1.3.5. Điều trị

Chỉ điều trị u tiết PRL khi bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng như suy sinh dục, tiết sữa, hoặc khối u chèn ép. Điều trị nội khoa và ngoại khoa là hai phương pháp điều trị chính đối với u tiết PRL. Ngoài ra, xạ trị được chỉ định trong một số trường hợp đặc biệt. Mục tiêu điều trị làm giảm tiết PRL, giảm các triệu chứng lâm sàng và kiểm soát kích thước khối u.

Đối với microadenoma có triệu chứng lâm sàng, bệnh nhân được chỉ định điều trị nội khoa với thuốc đồng vận dopamin là cabergoline (Dostinex) hoặc bromocriptine (Parlodel).

Đối với macroadenoma, bệnh nhân được điều trị nội khoa như đối với u kích thước nhỏ. Trừ trường hợp khối u có kích thước quá lớn ($> 4\text{ cm}$) gây chèn ép giao thoa thị giác, chảy máu u cần chỉ định phẫu thuật sớm.

1.3.5.1. Điều trị nội

Điều trị nội khoa với các thuốc đồng vận dopamin là phương pháp điều trị chính của u tiết PRL. Các thuốc đồng vận dopamin, như cabergoline hay

bromocriptine, tác động lên thụ thể D2 của tế bào tiết PRL. Sự truyền tín hiệu trong tế bào được thực hiện theo con đường adenylate cyclase và phospholipase C¹¹. Cơ chế tác dụng là do thuốc gắn với thụ thể dopamin trên bề mặt tế bào, làm giảm tổng hợp và tiết PRL cũng như làm giảm kích thước khối u.

Xét nghiệm PRL máu được theo dõi sau điều trị 1 tháng, sau đó sau mỗi 3 tháng, 6 tháng, và mỗi năm một lần. Chụp cộng hưởng từ tuyến yên được thực hiện sau 3 tháng đối với u kích thước lớn và sau 1 năm đối với u kích thước nhỏ.

Thời gian điều trị với các thuốc đồng vận dopamin theo khuyến cáo ít nhất là 2 năm. Sau 2 năm điều trị, xét nghiệm PRL máu về bình thường và trên phim cộng hưởng từ không còn hình ảnh u tuyến yên có thể tạm ngừng thuốc và theo dõi PRL máu sau mỗi 3 tháng, 6 tháng, và mỗi 1 năm.

Trường hợp bệnh nhân có u tuyến yên tăng tiết PRL đang điều trị với các thuốc đồng vận dopamin và có thai, thì khuyến cáo ngừng các thuốc đồng vận dopamin ngay khi phát hiện có thai. Trừ những trường hợp u kích thước lớn đang điều trị bằng cabergoline thì có thể tiếp tục duy trì thuốc trong quá trình mang thai.

❖ Các loại thuốc điều trị

• Bromocriptine (Parlodel®)

Bromocriptine là đồng vận Dopamin tại D2 receptor, là thuốc thông dụng nhất trong điều trị u tuyến yên tăng tiết PRL. Thời gian bán hủy ngắn: dùng 2-3 lần/ngày

Liều dùng: Khởi đầu: 1,25mg 1 lần trước khi ngủ cùng với thức ăn nhẹ. Tăng liều 1,25mg/ngày cho đến khi đạt 2,5-7,5mg x 2 lần/ngày uống khi ăn. Theo dõi: kiểm tra nồng độ PRL trong máu 1 tháng/lần.

Thuốc có tác dụng giảm PRL máu về bình thường sau dùng 24h, phục hồi khả năng phóng noãn: 80-90%, giảm kích thước đối với u kích thước lớn, cải thiện thị trường.

Các tác dụng phụ phổ biến nhất là buồn nôn và nôn (có tới 60% bệnh nhân). Hạ huyết áp tư thế là phổ biến, đặc biệt là khi bắt đầu điều trị và có thể

dẫn đến chóng mặt (25%). Nhức đầu là nhất tác dụng phụ thân kinh thường xuyên của bromocriptine.

Các tác dụng phụ khác bao gồm hội chứng Raynaud: buồn ngủ, mệt mỏi, chân chuột rút, đỏ bừng, nghẹt mũi, lo lắng, trầm cảm, ảo tưởng, ảo giác thính giác, mất ngủ, hoang tưởng, mờ mắt, ác mộng, và dị cảm. Tác dụng phụ thường có thể được giảm thiểu bằng cách bắt đầu với liều rất thấp (0,625 hoặc 1,25 mg / ngày), uống thuốc với thức ăn và giảm liều dần. Liều điều trị thường trong phạm vi 2,5 đến 15 mg/ngày ở bệnh nhân tăng PRL trong máu, nhưng có đến 17% bệnh nhân kháng thuốc, cần liều lớn hơn tới 30 mg / ngày.

- *Cabergoline (Dostinex[®])*

Cabergoline là thuốc được lựa chọn đầu tay vì hiệu quả điều trị cao cũng như ít tác dụng phụ. Một số nghiên cứu chứng minh cabergoline có hiệu quả điều trị tốt hơn bromocriptine và tác dụng phụ ít hơn.

Cabergoline khác với các thuốc khác trong nhóm ở thời gian bán thải rất dài: thời gian bán thải của thuốc là 14 ngày, do đó bệnh nhân chỉ cần uống thuốc 1-2 lần/tuần. Do thuốc gắn chặt thụ thể dopamin, thuốc chậm bị đào thải ở chu trình gan ruột. Liều khởi đầu Dostinex 0,5 mg x 1 viên/ tuần, uống 1 lần duy nhất vào buổi tối cố định trong tuần. Sau 1 tháng, nếu không đạt mục tiêu PRL máu về bình thường, tăng liều mỗi 0,5 mg/tuần. 80% bệnh nhân đáp ứng tốt với liều Dostinex 1mg/ tuần. Liều dùng 0,25 – 2 mg/ tuần, có thể tăng đến 4,5 mg/tuần. Khi liều vượt quá 1 mg/ tuần, chia thuốc uống 2 ngày trong tuần.

Cabergoline được dung nạp tốt nhất trong số các đồng vận dopamin. Các tác dụng phụ của cabergoline bao gồm buồn nôn, nôn, tiêu chảy, chóng mặt. Tác dụng phụ này giảm dần theo thời gian, hiếm khi bệnh nhân phải ngừng thuốc do tác dụng phụ. Trong một nghiên cứu lớn, đa trung tâm, chỉ có 3% bệnh nhân được điều trị với cabergoline phải ngừng thuốc do tác dụng phụ, trong khi đó tỷ lệ này là 12% với bromocriptine.

So với bromocriptine, cabergoline có hiệu cao hơn trong việc đưa nồng độ PRL máu về bình thường, phục hồi chức năng sinh dục và giảm thể tích

khối u. Một nghiên cứu trên 459 phụ nữ tăng PRL máu và mất kinh, với u tuyến yên kích thước nhỏ hoặc không có bằng chứng u tuyến yên; được sử dụng ngẫu nhiên cabergoline hoặc bromocriptine; kết quả chỉ ra rằng cabergoline có hiệu quả cao hơn trong giảm nồng độ PRL máu về mức bình thường (83% so với 52% ở nhóm sử dụng bromocriptine)¹². Các nghiên cứu gần đây khẳng định rằng cabergoline không nguy hiểm đối với phụ nữ có thai. Cabergoline được khuyến cáo thay thế bromocriptine để điều trị cho bệnh nhân nữ mong muốn có thai.

- *Tính an toàn của cabergoline*

Tác dụng phụ cũng tương tự những thuốc đồng vận dopamine khác, nhưng ít hơn, ít nghiêm trọng hơn và thời gian ngắn hơn¹³. Một số tác dụng giảm dần khi giảm liều¹⁴. Tác dụng phụ phổ biến là buồn nôn hoặc nôn (35%), đau đầu (30%), chóng mặt (25%)^{15, 16}. Phải dừng điều trị cabergoline do tác dụng phụ gặp ở 3% bệnh nhân. Hạ huyết áp được báo cáo khoảng 50% phụ nữ có tăng PRL khi điều trị với cabergoline hoặc bromocriptine với huyết áp trung bình giảm 10 mmHg¹⁴. Một vài triệu chứng hiếm gặp khác như viêm màng phổi^{17, 18} viêm màng tim¹⁹.

- *Dùng thuốc đồng vận dopamin*

Nghiên cứu gần đây của Colao và cộng sự²⁰ báo cáo sau 5 năm dùng điều trị với cabergoline chỉ có 24% trong số bệnh nhân bị tăng PRL máu không có khối u, 32,6% ở bệnh nhân có u nhỏ tiết PRL, 43,3% ở bệnh nhân có u lớn tiết PRL. Bằng chứng về tái phát khối u trên CHT là không tìm thấy ở bệnh nhân nào; có 22,2% phụ nữ và 38,0% nam giới bị tái phát rối loạn chức năng sinh dục. Phân tích hồi quy Cox chỉ ra rằng giá trị đường kính đáy khối u tối đa trong quá trình điều trị bằng cabergoline là yếu tố dự báo tốt về tăng PRL máu kéo dài sau khi dùng thuốc, các tỉ lệ nguy hiểm cho mỗi milimet đường kính u tối đa trên CHT trước khi ngừng điều trị, tái phát tăng PRL là 19%²⁰.

- *Quinagolide (Norprolac)*

Quinagolide là đồng vận dopamin không phải dẫn xuất lúa mạch (nonergot), uống 1-2 lần/ngày. Liều khởi đầu 0,075 mg 1 lần/ngày, sau đó tăng

lên 2 lần/ngày và liều tối đa 0,9 mg/ ngày. Quinagolide được xem như lựa chọn thứ hai khi không thể sử dụng cabergoline. Tuy nhiên, khác với cabergoline, quinagolide không gây tác dụng phụ trên các bệnh van tim ²¹.

Tác dụng phụ và hiệu quả điều trị của thuốc tương tự như bromocriptine. Tuy nhiên, khoảng 50% trường hợp không dung nạp được bromocriptine, có thể dung nạp với quinagolid. So sánh với cabergoline, quinagolide có hiệu quả điều trị thấp hơn và nhiều tác dụng phụ hơn.

- *Pergolide*

Pergolide là dẫn xuất lúa mạch được sử dụng trong điều trị bệnh Parkinson. Pergolid gần đây đã bị rút khỏi thị trường sau khi có nghiên cứu chỉ ra ở liều cao (> 3 mg/ ngày) trong điều trị bệnh Parkinson, pergolide làm tăng nguy cơ tổn thương nặng van tim so với các bệnh nhân không dùng thuốc này. Các đồng vận dopamin khác như lisuride (Dopergin) được sử dụng rất ít.

Trong một vài trường hợp đặc biệt, không dung nạp được với các đồng vận dopamin hoặc có chống chỉ định với các thuốc này, có thể sử dụng estrogen điều trị u tăng tiết PRL kích thước nhỏ.

1.3.5.2. Điều trị ngoại khoa

- ❖ *Chỉ định*

Mục đích phẫu thuật là nhằm làm giảm kích thước khối u, giảm lượng PRL trong máu và giảm các triệu chứng lâm sàng.

Do là u nội tiết, có thể điều chỉnh được bằng thuốc nội tiết, và bệnh nhân phải đối mặt với nguy cơ suy tuyến yên và tái phát sau phẫu thuật, nên phẫu thuật thường không được ưu tiên lựa chọn trong thực tế lâm sàng.

Chỉ định phẫu thuật phụ thuộc vào nhiều yếu tố như kích thước u, mức độ PRL trong máu, dấu hiệu lâm sàng và kinh nghiệm, kỹ năng của phẫu thuật viên. Trên lâm sàng các chỉ định thường được áp dụng là:

- *U lớn nhanh hoặc có nang*

- Chảy máu hoặc hoại tử trong u. Lâm sàng thường có biểu hiện đau đầu đột ngột, mất thị giác nhanh, bệnh nhân lơ mơ, thậm chí là hôn mê.

- Có dấu hiệu chèn ép tăng dần, thường gặp nhất là chèn ép giao thoa thị giác, dây thần kinh số II gây giảm thị lực, hoặc có dấu hiệu TALNS tăng dần.

- Điều trị nội khoa thất bại. Bệnh nhân được điều trị với các thuốc Dopamin agonist nhưng các dấu hiệu lâm sàng vẫn không giảm, lượng PRL trong máu không giảm.

- Những phụ nữ có u lớn tiết PRL muốn có thai, phẫu thuật tuyến yên nhằm giảm khối lượng u và dự phòng khối u lan rộng.

- Bệnh nhân đang có thai có dấu hiệu chèn ép hoặc tăng áp lực nội sọ tăng dần không đáp ứng với điều trị nội khoa.

- Bệnh nhân lựa chọn phẫu thuật không đồng ý điều trị nội khoa.

Thành công của phẫu thuật phụ thuộc rất nhiều vào kinh nghiệm của phẫu thuật viên, kích thước và sự khu trú của khối u. Hiệu quả của phẫu thuật được đánh giá bởi nồng độ PRL máu trở về bình thường ở thời điểm 12 tuần sau phẫu thuật.

Nồng độ PRL máu ngày đầu tiên sau phẫu thuật là yếu tố tiên lượng cho thành công của phẫu thuật: PRL máu < 200 ng/ml tiên lượng tỉ lệ thành công là 100% đối với u kích thước nhỏ. Nồng độ PRL > 200 ng/ml tiên lượng khả năng tái phát là rất cao ²².

Về biến chứng của phẫu thuật, đối với các phẫu thuật viên thần kinh có kinh nghiệm, tỉ lệ biến chứng như đái tháo nhạt, suy tuyến yên sau phẫu thuật là rất thấp (0,2%) ²³.

❖ *Phẫu thuật nội soi*

Phẫu thuật nội soi xâm lấn tối thiểu qua xương bướm ²⁴. Ưu điểm chính của nội soi là cung cấp cho bác sĩ một trường mổ rộng hơn. Ngoài ra, phẫu thuật nội soi còn có những ưu điểm khác: tránh cắt qua lớp dưới niêm mạc, do đó tránh được lỗ thủng vách mũi; bệnh nhân bớt khó chịu do chảy dịch mũi và giảm thời gian phẫu thuật và thời gian nằm viện ²⁵. Với phẫu thuật viên, phẫu thuật nội soi đòi hỏi kỹ năng và kinh nghiệm ^{26, 27}. Biến chứng trong phẫu

thuật nội soi được thấy là thấp hơn so với phẫu thuật vi phẫu thông thường²⁸,²⁹. Phương pháp nội soi cho phép lấy toàn bộ khối u qua đường mũi.

❖ *Tỷ lệ thành công của phẫu thuật*

Kết quả phẫu thuật phụ thuộc nhiều vào chuyên môn và kinh nghiệm của bác sĩ phẫu thuật thần kinh, cũng như kích thước khối u. Trong một nghiên cứu khảo sát qua thư với 80 bác sĩ phẫu thuật thần kinh, tỉ lệ khối phẫu thuật là 74% của 1518 u kích thước nhỏ và 30% ở nhóm 1022 u kích thước lớn³⁰. Mức PRL huyết thanh trên 200 ng/ml đã được chứng minh làm giảm tỉ lệ khối bệnh khi phẫu thuật, yếu tố độc lập với kích thước khối u.

Chức năng sinh sản có thể được khôi phục khi nồng độ PRL bình thường sau phẫu thuật³¹. Ở phụ nữ trẻ, bình thường, nồng độ LH được hồi phục sớm nhất sau phẫu thuật 8 ngày^{32, 33}. Bệnh nhân u tuyến yên có thể bị hạ huyết áp trước khi phẫu thuật, tùy mức độ phẫu thuật được thực hiện, có thể có những thay đổi đáng kể trong chức năng tuyến yên sau phẫu thuật. Một phần ba số bệnh nhân có thiếu hụt chức năng tuyến yên trước phẫu thuật được cải thiện, và một phần ba có sự thiếu hụt trước phẫu thuật thì có chức năng tuyến yên xấu đi sau phẫu thuật.

❖ *Tỷ lệ tái phát và thuyên giảm*

Tỷ lệ tái phát, theo quan sát ở nhóm có thuyên giảm sau phẫu thuật, rất khác nhau giữa các trung tâm phẫu thuật thần kinh, từ 0%³⁴ đến 50%³⁵. Sự tái phát được định nghĩa là sự tăng PRL tại bất kỳ thời điểm nào trong giai đoạn theo dõi sau phẫu thuật sau khi đã đạt thuyên giảm sau phẫu thuật ban đầu. Trong một nghiên cứu theo dõi 8 bệnh nhân bị tăng PRL máu tái phát sau 2 đến 10 năm sau phẫu thuật và được theo dõi sau đó mà không điều trị³⁶. Một bệnh nhân được phát hiện suy giáp nguyên phát và PRL trở lại bình thường khi điều trị T3 – T4. Trong 7 bệnh nhân còn lại, có 4 bệnh nhân tự giảm nồng độ PRL. Tỷ lệ tái phát của u nhỏ tiết PRL là 18,2%, của u lớn tiết PRL 22,8%. Cần nhấn mạnh rằng, trong hầu hết các trường hợp, sự tái phát

được phát hiện về mặt sinh hóa, không nhất thiết phải có bằng chứng trên X quang về sự tái phát khối u. Đối với những bệnh nhân bị u tế bào không lồ tiết PRL hoặc người có sự xâm lấn xoang hang, cơ hội để điều trị bằng phẫu thuật về cơ bản là bằng không³⁷.

❖ *Yếu tố tiên lượng*

Một số nghiên cứu phân tích các yếu tố có thể dự đoán thuyên giảm sau phẫu thuật và khả năng chữa khỏi lâu dài. PRL sau phẫu thuật giảm nhanh ngay sau phẫu thuật được chứng minh là yếu tố dự báo về sự thuyên giảm dài hạn sau phẫu thuật^{38,39}. Phân tích trên 339 phẫu thuật cắt bỏ khối u, cho thấy khi mức PRL ngay sau phẫu thuật dưới 5 ng/ml đã đạt được 80,5% thuyên giảm tiếp theo trong thời gian theo dõi 9,2 năm³⁹. PRL dưới 10 ng/ml dự báo thuyên giảm về mặt sinh hóa với 100% ở cả u nhỏ và u lớn tiết PRL. Sự thuyên giảm sẽ khó khăn sau phẫu thuật khi nồng độ PRL 10 – 20 ng/ml³⁸. Việc sử dụng thuốc chủ vận dopamine trước phẫu thuật có ảnh hưởng đến kết quả phẫu thuật còn là vấn đề gây tranh cãi. Một số tác giả cho rằng sử dụng thuốc chủ vận dopamine trước phẫu thuật gây xơ hóa khối u, tạo ra sự không đồng nhất trong khối u, làm cho phẫu thuật trở nên khó khăn.

❖ *Biến chứng*

Biến chứng trong phẫu thuật qua xương bướm là không thường xuyên, tỉ lệ tử vong cao nhất là 0,6%, các biến chứng chính khác chiếm 3,4% (mất thị lực 0,1%, đột quy/chấn thương mạch máu 0,2%, viêm màng não/abces não 0,1% và liệt vận nhãn 0,1%) và dò dịch não tủy xảy ra trong 1,9% trường hợp^{24, 30, 40}. Suy tuyến yên thường gặp ở bệnh nhân có macroadenoma xảy ra ở 50% bệnh nhân. Thiếu hụt LH sau phẫu thuật qua xương bướm cho microadenoma được báo cáo tới 30%⁴¹. Phẫu thuật mở hộp sọ có nhiều nguy hiểm hơn nhiều. Một số ít bệnh nhân có thể bị thu hẹp thị trường sau phẫu thuật do thoát vị của giao thoa thị giác và hố yên, chấn thương mạch máu, khối máu tụ sau phẫu thuật hoặc co thắt mạch sau phẫu thuật⁴².

1.3.5.3. Xạ trị

❖ Mục tiêu điều trị

Bất kể các phương pháp điều trị xạ trị nào, mục tiêu đều làm giảm sự ảnh hưởng của xạ trị với các mô bình thường xung quanh. Cố định tốt và hình ảnh ba chiều độ nét cao là yếu tố quyết định của phương pháp xạ trị hiện đại⁴³. Hai mục tiêu xạ trị khối u tăng tiết PRL là: 1) ngăn chặn sự phát triển của khối u và giảm chèn ép do khối lượng khối u gây ra; và 2) giảm nồng độ PRL huyết thanh^{44, 45}. Tuy nhiên, xạ trị có thể gây tăng nồng độ PRL dai dẳng sau điều trị do ảnh hưởng của tia xạ và gây tăng tiết PRL từ khối u còn sót lại⁴⁶

Nhìn chung phần lớn các bác sĩ đều cho rằng xạ trị có thể chỉ định sau phẫu thuật khi lượng PRL trong máu còn cao hoặc trước phẫu thuật khi u lớn nhằm làm giảm kích thước khối u.

❖ Chỉ định

Trong hầu hết các trường hợp, xạ trị được sử dụng sau phẫu thuật qua xương bướm và dùng thuốc thất bại. Hiếm hơn, ở một vài trung tâm, việc sử dụng xạ trị như là liệu pháp dự phòng sự phát triển của các khối u còn lại.

❖ Các phương pháp xạ trị

Xạ trị ngoài cơ thể phân liều liên quan đến việc sử dụng một số công để tập trung chùm tia X trên ổ tuyến yên.

Xạ trị áp sát được cung cấp với liều hàng ngày 200 cGy, 4 – 5 ngày/ một tuần trong khoảng thời gian 5 – 6 tuần, tổng liều lên đến 4500 – 5000 Gy⁴⁷. Xạ trị áp sát (SCRT: Stereotactic conformal radiotherapy) cũng là dạng xạ trị phân đoạn, nhưng sử dụng kỹ thuật xạ phẫu đích (stereotactic) để phân bố tia xạ với độ chính xác cao. Nguyên tắc cơ bản của SCRT là định hình các chùm tia bức xạ để phù hợp với hình dạng của khối u, do đó làm giảm bức xạ tới não bình thường xung quanh⁴⁸.

Xạ trị liều duy nhất cung cấp một liều gây hoại tử khối u, mà được xác định bằng cách sử dụng phương pháp xử lý hình ảnh 3 chiều. Đa số các liều xạ

trị dùng một lần dùng nguồn bức xạ gamma coban 50 (dao gamma) để tập trung vào một mục tiêu trung tâm.

Một liệu pháp thay thế liệu pháp một liều đơn được áp dụng đó là hệ thống cơ bản LINAC, là biện pháp nhằm hạn chế sự mất ổn định cơ học và không chính xác^{49,50}. Điều trị u tuyến yên với điều trị xạ trị liều đơn sử dụng chùm proton hạt nặng còn hạn chế do chi phí cao⁵¹.

❖ *Hiệu quả điều trị*

Gần 300 bệnh nhân đã được điều trị bằng xạ trị tiếp xúc liều duy nhất sau thất bại điều trị thuốc và/hoặc phẫu thuật^{52, 53}. Trong tất cả các điều trị này, bình thường hóa nồng độ PRL với tỉ lệ 31,4%. Bình thường hóa nồng độ PRL khi không có điều trị phối hợp các liệu pháp gặp ở 16 (20,8%) bệnh nhân. Dữ liệu đưa ra trong các nghiên cứu chỉ ra rằng liệu pháp xạ trị này không ảnh hưởng nhiều, nếu mục tiêu điều trị là đưa nồng độ PRL trở về mức bình thường.

Nghiên cứu của Landolt AM và Shin M^{54, 55} đã báo cáo kết quả của 20 bệnh nhân được trải qua phẫu thuật bằng dao gamma sau phẫu thuật qua xương bướm thất bại hoặc thất bại với điều trị bằng thuốc. Có 11 bệnh nhân, nồng độ PRL bình thường hoặc giảm ít nhất 20%, nhưng chỉ với điều trị tiếp tục với thuốc. Điều trị bằng xạ trị thất bại hoàn toàn với 4 bệnh nhân. 25% trường hợp đáp ứng hoàn toàn nhận được qua xạ phẫu bằng dao gamma.

❖ *Biến chứng*

Tỷ lệ biến chứng lâu dài của xạ trị là suy tuyến yên do bức xạ, với nguy cơ khi liều tích lũy khoảng 50% ở 10-20 năm^{56,57}. Suy tuyến yên có khả năng tổn thương vùng dưới đồi và tuyến yên, mặc dù trước đây được coi là quan trọng hàng đầu^{58, 59, 60}. Gần đây các nghiên cứu cho thấy hậu quả suy tuyến yên có thể quan trọng hơn hậu quả liên quan đến liều hormone thay thế. Nghiên cứu tiến cứu gần đây tại Anh đã cho thấy tỉ lệ tử vong cao hơn ở bệnh nhân có suy tuyến yên được nhận điều trị xạ trị so với bệnh nhân không nhận điều trị xạ trị^{61, 62}.

Các biến chứng khác xảy ra vài tháng đến nhiều năm sau xạ trị u tuyến yên bao gồm tai biến mạch não, tổn thương thần kinh thị giác, rối loạn chức năng thần kinh, và tổn thương mô mềm^{60, 63, 64}. Xạ trị thông thường có liên quan đến tăng nguy cơ gây các khối u ác tính nội sọ do phóng xạ, với tỉ lệ tích lũy là 2% ở 10 năm và 2,4% nguy cơ ở mức 20 năm^{65, 66, 67}. Tỷ lệ suy tuyến yên thay đổi rất nhiều, từ 0 -36%, sau xạ trị liều đơn^{68, 69}. Những phân tích này bị nhiễu bởi các yếu tố như đã được phẫu thuật tuyến yên. Một nghiên cứu tiên cứu theo dõi trong 17 năm với tỉ lệ tích lũy bị suy tuyến yên cao 72%^{44, 70, 71}. Các bệnh thần kinh sọ được báo cáo sau xạ trị liều đơn. Một tỉ lệ lớn của bệnh thần kinh thị giác đã được báo cáo trong việc sử dụng khởi đầu của điều trị liều đơn^{72, 73, 74}. Với sự thay đổi về liều và cải tiến kỹ thuật, những tác động bất lợi này đã giảm xuống^{46, 75, 76}. Nguy cơ tổn thương thần kinh thị giác xấp xỉ 1%^{77, 78, 79}. Mức độ nghiêm trọng của các trường hợp này dao động từ mất thị lực đến mù lòa^{70, 80, 81}. Bệnh thần kinh sọ liên quan đến các dây thần kinh đi quan xoang hoang (III, IV, V, VI) ít gặp và thường thoáng qua^{46, 82, 83}. Bức xạ hoại tử mô xung quang gặp trong khoảng 0,2 – 0,8% trường hợp^{46, 84, 85}. Không có báo cáo nào về sự phát triển của khối u ác tính nội sọ sau điều trị xạ trị đơn liều^{86, 87, 88}.

1.3.5.4. Điều trị u tuyến yên tăng tiết PRL trong thai kì

Việc quản lý u tuyến yên tăng tiết PRL ở phụ nữ mang thai phức tạp vì lý do an toàn thai nhi và bà mẹ thông qua:

- *Ảnh hưởng của thai kì đến sự phát triển của u tuyến yên tăng tiết PRL*

Khi mang thai, estrogen kích thích tổng hợp PRL, bài tiết và thúc đẩy tăng sản tế bào lactotroph⁸⁹. Tuyến yên bắt đầu tăng lên trong tháng thứ 2, đạt đỉnh sau tuần đầu tiên sau sinh và đạt chiều cao trung bình là 11,8 mm. Nồng độ PRL trong tuần hoàn của mẹ tăng trong suốt thai kì, đạt nồng độ trung bình 150 ng/ml⁹⁰. Sau khi sinh, tuyến nhanh chóng trở lại kích thước bình thường 6 tháng sau sinh⁹¹. Sự phát triển tăng kích thước của u tuyến yên tăng tiết PRL

trong thai kỳ là do hai yếu tố: ngừng sử dụng thuốc đồng vận dopamine; tác dụng kích thích của nồng độ estrogen cao được sản xuất bởi nhau thai.

Trong 5 nghiên cứu đã tổng hợp dữ liệu ⁹², nguy cơ tăng kích thước khối có triệu chứng cho u kích thước nhỏ là thấp. Chỉ có 12 trong số 457 trường hợp mang thai (2,6%) là có biến chứng bởi các triệu chứng của khối u (đau đầu và/hoặc rối loạn thị giác). Nguy cơ tăng kích thước u trong thai kỳ ở bệnh nhân u kích thước lớn cao hơn hẳn so với nhóm khác. Nguy cơ này đặc biệt cao ở phụ nữ chưa trải qua phẫu thuật trước đó hoặc xạ trị. Một số báo cáo đã ghi nhận thành công và an toàn bromocriptine và cabergoline khi sử dụng để kiểm soát sự phát triển của khối u và làm giảm các triệu chứng thị giác trong quá trình mang thai, không có tác dụng phụ đối với trẻ sơ sinh ⁹³.

- *Ảnh hưởng của thuốc đồng vận dopamine lên sự phát triển của thai nhi*

Hầu hết bệnh nhân có u tuyến yên tăng tiết PRL có nhu cầu điều trị giúp rụng trứng và thụ thai. Do đó, dưới những trường hợp này, thai nhi có khả năng tiếp xúc với một trong số các thuốc đồng vận dopamine ít nhất 3 - 4 lần, cho đến khi được phát hiện mang thai và dùng thuốc. Tất cả các thuốc chủ vận dopamine được chứng minh là có khả năng đi qua hàng rào nhau thai. Việc sử dụng bromocriptin nếu chỉ dùng trong vài tuần đầu tiên của thai kỳ, không liên quan đến tăng tỷ lệ sảy thai tự nhiên, chửa ngoài tử cung, đa thai, bệnh nguyên bào nuôi, hoặc dị tật bẩm sinh ở một số lượng rất lớn các trường hợp mang thai ⁹⁴. Các nghiên cứu dài hạn theo dõi 64 trẻ em, trong độ tuổi từ 6 tháng đến 9 tuổi, được sinh ra từ những bà mẹ dùng bromocriptin trong một thời gian ngắn thai kỳ sớm không cho thấy ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của trẻ ⁹⁵. Phân tích kết quả của trẻ sơ sinh trong số khoảng 100 phụ nữ đã sử dụng bromocriptin trong suốt thời kỳ mang thai, cho thấy sự bất thường ở hai trẻ sơ sinh, một trẻ sinh ra với một tinh hoàn lạc chỗ và một với dị dạng bàn chân vẹo.

Rất ít dữ liệu về sự an toàn của pergolide trong mang thai. Quinagolide không an toàn khi mang thai. Một đánh giá gần đây về 176 trường hợp mang thai, trong đó quinagolide duy trì trong thời gian trung bình 37 ngày, báo cáo

24 ca sảy thai tự nhiên, một ca chữa ngoài tử cung, một ca chết lưu lúc 31 tuần. Hơn nữa, dị tật thai nhi đã được báo cáo trong nhóm này, bao gồm tật nứt đốt sống, trisomy 13, hội chứng Down, Talipes, sứt môi, hội chứng màng cứng và hội chứng Zellweger¹⁵. Vì thế, quinagolide cũng không nên dùng nếu muốn mang thai.

Theo dõi ngắn hạn 107 trẻ sơ sinh được sinh ra từ những bà mẹ có sử dụng cabergoline trong khi mang thai cho thấy thể chất sơ sinh bình thường và phát triển tinh thần bình thường⁹⁶.

- *Lựa chọn biện pháp quản lý u tuyến yên tăng tiết PRL ở phụ nữ có thai*

Phương pháp quản lý tối ưu cho phụ nữ có u tiết PRL muốn mang thai có thể phụ thuộc vào kích thước khối u và đặc điểm khối u riêng lẻ.

Một phụ nữ có tăng PRL huyết thanh với u nhỏ có ba lựa chọn để khôi phục khả năng sinh sản: một là chất chủ vận dopamine đơn độc, phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên chọn lọc, hoặc điều trị nội khoa sau phẫu thuật hoặc xạ trị. Mang thai có thể đạt 80-85% phụ nữ có u nhỏ được điều trị với bromocriptin hoặc phẫu thuật⁹⁷. Phẫu thuật qua xương bướm là biện pháp điều trị lâu dài trong khoảng 60% trường hợp. Liệu pháp bromocriptin và cabergoline được lựa chọn do sự an toàn cho thai nhi khi ngừng sử dụng sớm.

Những người vẫn vô sinh do không đáp ứng với một trong số những biện pháp điều trị trên, cần điều trị thêm nội tiết tố, tạo điều kiện rụng trứng. Ví dụ: clomiphene citrate cộng với gonadotropin, liệu pháp GnRH dạng xung và gonadotropin tái tổ hợp.

Một bệnh nhân bị u nhỏ chỉ được điều trị với chất đồng vận dopamine nên được theo dõi cẩn thận trong suốt thai kỳ. Thông thường, mức PRL tăng lên trong 6-10 tuần sau khi dùng bromocriptin sau đó không tăng thêm⁹⁸.

1.3.5.5. Theo dõi điều trị

Mục tiêu điều trị u tuyến yên tăng tiết PRL là cải thiện triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm PRL máu về bình thường. Xét nghiệm PRL máu được thực hiện sau 4-6 tuần kể từ khi bắt đầu điều trị với các thuốc đồng vận dopamin. Sau

đó lặp lại xét nghiệm này sau 3 tháng, 6 tháng, và được làm 1 lần mỗi năm. Chụp cộng hưởng từ tuyến yên được thực hiện sau khoảng 1 năm, giúp chúng ta quan sát được sự sụt giảm kích thước khối u sau điều trị¹⁰.

Nhiều nghiên cứu cho thấy cabergoline rất hiệu quả trong việc đưa nồng độ PRL máu về bình thường và làm giảm kích thước khối u, đặc biệt với trường hợp u kích thước nhỏ. Tỷ lệ bệnh nhân có PRL trở về bình thường từ 75-90% và tỷ lệ giảm kích thước khối u từ 72-92%. Trường hợp u nhỏ thì bromocriptine làm PRL máu trở về bình thường, phục hồi chức năng sinh dục, và giảm kích thước khối u từ 60-80%.

Nếu triệu chứng lâm sàng hoặc PRL máu không cải thiện, chúng ta có thể tăng liều các thuốc. Thời gian điều trị với các thuốc đồng vận dopamin tối thiểu là 2 năm⁹⁹. Có thể ngừng thuốc sau 2 năm điều trị nếu PRL trở về bình thường trong thời gian dài và trên cộng hưởng từ tuyến yên thấy hết u sau điều trị. Bệnh nhân u nhỏ có thể ngừng thuốc khi mãn kinh. Cuối cùng, khi thất bại với điều trị nội khoa, thì phẫu thuật nội soi qua đường xương bướm được chỉ định^{100, 101, 102}.

Một vài nghiên cứu chỉ ra rằng tỉ lệ thành công của phẫu thuật là rất cao (khoảng 90%). Trong một báo cáo tổng quan, đăng tải năm 2002 và 2006, tổng hợp kết quả từ hơn 10 nghiên cứu ngoại khoa trên hàng nghìn u tăng tiết PRL, tác giả đã chỉ ra tỉ lệ thành công là gần 74%.

1.4. Những nghiên cứu hội chứng tăng prolactin

1.4.1. Nghiên cứu trên thế giới

- Năm 1986, Ferrari C¹⁴ và Barbieri C lần đầu tiên điều trị Cabergoline đồng vận Dopamine mới với bệnh nhân tăng PRL máu.

- Năm 1993, Vilar L³ và Burke CW đánh giá hiệu quả và khả năng dung nạp Quinagolide ở bệnh nhân tăng PRL máu kháng hoặc không dung nạp Bromocriptine.

- Năm 2003, Colao A⁸, Di Sarno A²⁰ đưa ra sự khác biệt giới trong tỷ lệ, đặc điểm lâm sàng và đáp ứng với Carbergoline trong tăng PRL máu.

- Năm 2008, Vilar L³ đã xác định 3 nguyên nhân phổ biến nhất của tăng prolactin máu.

- Năm 2020, Honegger J⁷² đã thực hiện nội soi hoặc vi phẫu xâm lấn tối thiểu cho các bệnh nhân đã sử dụng dopamine dài hạn đạt hiệu quả cao.

1.4.2. Nghiên cứu trong nước

- Năm 2000, Lý Ngọc Liên¹⁰³ đã nghiên cứu áp dụng phương pháp mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm tại bệnh viện Việt Đức.

- Năm 2011, phẫu thuật u tuyến yên bằng nội soi qua xoang bướm đã được Đồng Văn Hệ, Lý Ngọc Liên¹⁰⁰ thực hiện thành công ở 21 bệnh nhân.

- Đặc biệt có hai nghiên cứu của 2 tác giả trong nước vào năm 2012, Nguyễn Đức Anh¹⁰⁴ đã nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến yên tăng tiết PRL và năm 2017, Mạc Thị Thơm¹⁰⁵ đã nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân tăng prolactin do u tiết PRL.

Nghiên cứu của tác giả Nguyễn Đức Anh năm 2012, đánh giá kết quả điều trị của 49 bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL được phẫu thuật qua xương bướm, có 18 trường hợp được phẫu thuật nội soi, 31 trường hợp phẫu thuật sử dụng kính vi phẫu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, có cải thiện lâm sàng sau 3 tháng sau mổ, bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại là 57,1%, 65% bệnh nhân hết tiết sữa, đau đầu giảm ở 73,7% bệnh nhân. Xét nghiệm PRL sau mổ 3 tháng: về mức bình thường chiếm 23,8%, giảm so với trước mổ là 76,2% trong tổng số 42 trường hợp được làm xét nghiệm kiểm tra. Có 21 trường hợp được chụp lại chụp cộng hưởng từ sau mổ, tỉ lệ bệnh nhân được lấy hết u là 33,3%, u còn 1 phần là 57,1%. Nghiên cứu của tác giả này chỉ tập chung ở những bệnh nhân có hội chứng tăng tiết PRL có u tuyến yên, có chỉ định phẫu thuật, nghiên cứu chỉ dừng lại ở kết quả phẫu thuật, sự cải thiện của nồng độ PRL và các triệu chứng lâm sàng sau phẫu thuật, nghiên cứu chưa đánh giá được kết quả điều trị nội khoa, chưa thấy được tầm quan trọng của điều trị nội khoa,

chưa phân tích được giá trị của điều trị nội khoa do đó chưa so sánh được kết quả điều trị nội khoa với ngoại khoa.

Luận văn tốt nghiệp của bác sĩ nội trú Mạc Thị Thơm nghiên cứu mô tả tiền cứu dựa trên bệnh nhân tăng PRL máu do u tuyến yên tăng tiết PRL. Nghiên cứu chọn 33 bệnh nhân đủ tiêu chuẩn nghiên cứu. Trong đó có 29 bệnh nhân nữ (87,9%) và 4 bệnh nhân nam (12,1%). Tuổi trung bình của các bệnh nhân là $32,7 \pm 10$ tuổi. Triệu chứng lâm sàng hay gặp nhất ở nam giới là rối loạn thị trường (3/3) và đau đầu (2/3). Ở nữ giới là vô sinh 68,9%, rối loạn kinh nguyệt 62,1%, tiết sữa 55,2%. Nồng độ PRL máu trung bình của bệnh nhân ở thời điểm chẩn đoán là 8486 mUI/L. U kích thước nhỏ (microadenoma) chiếm đa số với tỉ lệ 54,5%, u lớn (macroadenoma) chiếm tỉ lệ thấp hơn 45,5%. Có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ PRL máu > 4000mUI/L với kích thước khối u. Tuy nhiên thời gian nghiên cứu của tác giả Mạc Thị Thơm ngắn chỉ trong vòng 10 tháng, đối tượng nghiên cứu gồm cả bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ, tác giả chỉ dừng lại mô tả được triệu chứng lâm sàng, nồng độ PRL, hình ảnh chụp cộng hưởng từ tuyến yên mà không phân tích được mối liên quan giữa triệu chứng lâm sàng với triệu chứng cận lâm sàng, không theo dõi và đánh giá được bệnh nhân trong quá trình điều trị, bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp nội khoa hay ngoại khoa, không đánh giá được hiệu quả điều trị.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng, địa điểm, thời gian nghiên cứu

2.1.1. Đối tượng nghiên cứu

Những bệnh nhân nữ được khám, chẩn đoán và điều trị hội chứng tăng tiết prolactin tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

Tiêu chuẩn chọn bệnh nhân

- ❖ Bệnh nhân nữ trong khoảng 18-55 tuổi, được chẩn đoán có hội chứng tăng tiết PRL khi xét nghiệm prolactin máu > 530 mUI/L.
- ❖ Bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp phẫu thuật thì kết quả giải phẫu bệnh là u tăng tiết prolactin đơn thuần.
- ❖ Bệnh nhân phải được theo dõi sau điều trị trong vòng 12 tháng.
- ❖ Bệnh nhân có đủ thông tin nghiên cứu, được tư vấn và đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

- ❖ Bệnh nhân không đồng ý tham gia nghiên cứu và làm các xét nghiệm chẩn đoán.
- ❖ Bệnh nhân bỏ điều trị, không được đánh giá lại sau điều trị.
- ❖ Bệnh nhân đang sử dụng một số loại thuốc gây tăng nồng độ prolactin trong máu vì bệnh nhân dùng thuốc thì nồng độ prolactin trở về bình thường và bệnh nhân không quay lại theo dõi.
- ❖ Bệnh nhân có thai, cho con bú

2.1.2. Địa điểm nghiên cứu

Được thực hiện tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

2.1.3. Thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được tiến hành từ 8/2016 đến 6/2020

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu tiến cứu, theo dõi dọc.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Công thức tính cỡ mẫu ước tính một tỷ lệ từ một mẫu trong quần thể hữu hạn các bệnh nhân đáp ứng tiêu chuẩn nghiên cứu

$$n = \frac{[Np(1-p)]}{[(d^2/Z_{1-\alpha/2}^2*(N-1)+p*(1-p)]}$$

Trong đó:

n: Cỡ mẫu nghiên cứu

$Z_{1-\alpha/2}$: Là hệ số tin cậy, với mức $\alpha = 0,05$ ta có $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$.

P: Tỷ lệ % hiệu quả can thiệp dự kiến theo Đồng Văn Hệ (2011)¹⁰⁰ là 90,0%

d: Sai số chấp nhận được/ Giới hạn tin cậy = 0,05

Thay giá trị vào công thức thì cỡ mẫu tối thiểu là 66 bệnh nhân, trên thực tế chúng tôi thu thập được 145 bệnh nhân.

2.2.3. Kỹ thuật chọn mẫu

- Chọn mẫu theo phương pháp chọn mẫu ngẫu nhiên.
- Bệnh nhân nữ được khám, chẩn đoán và điều trị hội chứng tăng tiết PRL tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.
- Bệnh nhân tiếp tục được theo dõi điều trị liên tục trong 1 năm theo lịch hẹn của bác sỹ lâm sàng tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương và Bệnh viện Hữu Nghị Việt Đức.

2.3. Các biến số nghiên cứu

- Các biến số liên quan đến đặc điểm đối tượng nghiên cứu:
- Tuổi bệnh nhân: là tuổi của đối tượng nghiên cứu, chia làm các nhóm tuổi: ≤ 20 tuổi, 21-30 tuổi, 31- 40 tuổi, > 40 tuổi.

- Đặc điểm kinh nguyệt:

- + Tuổi hành kinh chia làm 2 nhóm độ tuổi: hành kinh từ 11 đến 16 tuổi, hành kinh từ 17 tuổi trở lên.
- + Chu kỳ kinh: là thời gian từ khi bắt đầu hành kinh của chu kỳ này cho đến ngày bắt đầu hành kinh của chu kỳ kế tiếp.

Chu kỳ kinh ngắn là chu kỳ kinh có số ngày nhỏ hơn hoặc bằng 24 ngày.

Chu kỳ kinh bình thường là chu kỳ kinh có số ngày từ 25 đến 35 ngày.

Chu kỳ kinh dài là chu kỳ kinh có số ngày trên 35 ngày.

- + Tiền sử:

Tiền sử sản khoa: là số con đối tượng nghiên cứu hiện tại đang có, gồm chưa có chồng, chưa có con, có 01 con, có 02 con và có đủ con, sảy/nạo thai 1 lần, sảy/nạo thai 2 lần, sảy/nạo thai từ 3 lần.

Tiền sử điều trị u tuyến yên là trường hợp bệnh nhân đã điều trị nội khoa hoặc ngoại khoa bệnh u tuyến yên trước đó.

Tiền sử điều trị bệnh mạn tính: Viêm dạ dày, cao huyết áp, xơ gan, suy thận, sang chấn.

- + Lý do khám bệnh: Vô sinh, kinh thưa, tiết sữa, đau đầu, kinh không đều
- Các biến số liên quan triệu chứng lâm sàng
 - + Vú tiết sữa ngoài thời kỳ thai nghén
 - + Vô kinh nguyên phát: không hành kinh khi trên 18 tuổi.
 - + Vô kinh thứ phát: không hành kinh lại sau 3 tháng đối với vòng kinh đều và 6 tháng đối với vòng kinh không đều.
 - + Kinh thưa: vòng kinh dài trên 35 ngày.

+ Vô sinh nguyên phát: hai vợ chồng chưa bao giờ có thai, có quan hệ tình dục thường xuyên (2 - 3 lần/tuần), không dùng biện pháp tránh thai nào mà không thụ thai trong vòng 12 tháng.

+ Vô sinh thứ phát: hai vợ chồng trước kia đã có con hoặc có thai nhưng sau đó không thể có thai lại mặc dù có quan hệ tình dục thường xuyên (2 - 3 lần/tuần), không dùng biện pháp tránh thai nào mà không thụ thai trong vòng 12 tháng.

+ Rối loạn thị giác: nhìn mờ, giảm thị lực, khuyết thị trường, mất thị trường trung tâm, song thị. Triệu chứng này xuất hiện âm ỉ, tăng dần lên, hiếm khi bệnh nhân bị mất thị lực một cách đột ngột.

+ Hội chứng tăng áp lực nội sọ: Bệnh nhân đau đầu, buồn nôn, nôn. Đau đầu là triệu chứng thường gặp, đau đầu tăng dần, đau lan ra hốc mắt hai bên, đau liên tục.

+ Hội chứng đột quy tuyến yên: Bệnh nhân đau đầu dữ dội, giảm thị lực nhanh, có thể lơ mơ dẫn tới hôn mê. Nguyên nhân do chảy máu trong u có thể là do vỡ u hoặc hoại tử trong u.

- *Các biến số liên quan đến cận lâm sàng*

+ Định lượng nồng độ PRL huyết thanh: xét nghiệm nồng độ PRL trong máu ngoại vi tại thời điểm đến khám tại viện.

+ Định lượng nồng độ FSH, LH, Estradiol, Progesterol, Testosterol, AMH huyết thanh: xét nghiệm nồng độ PAPP-A trong máu ngoại vi tại thời điểm đến khám tại viện.

+ Mối liên quan giữa nồng độ PRL với các triệu chứng : vô kinh thứ phát, tiết sữa, đau đầu.

+ Chụp cộng hưởng từ tuyến yên giúp chẩn đoán xác định u tuyến yên và đánh giá kích thước khối u.

+ Giải phẫu bệnh lý tuyến yên trong trường hợp bệnh nhân điều trị bằng phương pháp ngoại khoa.

2.4. Quy trình nghiên cứu

2.4.1. Quy trình tổ chức nghiên cứu

- Lựa chọn đối tượng nghiên cứu.
- Cung cấp thông tin về quyền và nghĩa vụ của người thực hiện nghiên cứu và người tham gia nghiên cứu.
- Hướng dẫn các bước tiến hành nghiên cứu, cam kết tình nguyện tham gia nghiên cứu, cam kết bảo mật thông tin và thực hiện đúng đạo đức nghiên cứu trong y học.
- Giới thiệu về các chỉ tiêu nghiên cứu cần thực hiện, sơ đồ nghiên cứu và thông tin mà đối tượng nghiên cứu cần cung cấp cho nhà nghiên cứu.
- Tiếp tục đối chiếu với tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ, loại các trường hợp không phù hợp.
- Lập bệnh án nghiên cứu (phụ lục 1).
 - + Định lượng nồng độ PRL và các hormon khác được tiến hành tại khoa sinh hóa - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.
 - + Những bệnh nhân đã khám và xét nghiệm tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương có nồng độ PRL tăng, trước khi tiến hành hội chẩn với Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức thì sẽ phải làm xét nghiệm hormon tại khoa sinh hóa - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức.
 - + CHT cho phép xác định đúng khối u và đánh giá sự xâm lấn của khối u. Đây được coi là tiêu chuẩn vàng trong chẩn đoán U tiết PRL. Tất cả các bệnh nhân đến khám chúng tôi đều được chụp CHT tại khoa chẩn đoán hình ảnh Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức. Những bệnh nhân chụp CHT tại Bệnh viện phụ sản trung ương thì sẽ chuyển dữ liệu sang khoa chẩn đoán hình ảnh - Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức để đọc và trả kết quả.
 - + Điều trị nội khoa
 - Điều trị bằng Bromocriptine (Parlodel®)

Liều dùng: Khởi đầu: 1,25mg 1 lần trước khi ngủ cùng với thức ăn nhẹ. Tăng liều 1,25mg/ngày cho đến khi đạt 2,5 – 7,5mg × 2 lần /ngày uống khi ăn.

Điều trị bằng Cabergoline (Dostinex®)

Liều dùng: khởi đầu: 0,25mg × 2 lần/tuần đối với trường hợp PRL máu ≤ 100µg/mL. Tăng liều mỗi 0,25mg/tuần đến liều tối đa 1mg × 2 lần/tuần.

+ Điều trị ngoại khoa

Những bệnh nhân được khám, chẩn đoán hội chứng tăng tiết PRL tại bệnh viện Phụ sản Trung ương nếu có u tuyến yên được hội chẩn giữa Bệnh viện PSTW và BV Việt Đức, nếu có chỉ định phẫu thuật thì chuyển qua Bệnh viện Việt Đức, nhóm nghiên cứu trực tiếp theo dõi bệnh nhân theo từng giai đoạn thời gian của nghiên cứu.

Mục đích phẫu thuật là nhằm giảm kích thước khối u, giảm lượng PRL trong máu và giảm các triệu chứng lâm sàng.

Trên lâm sàng các chỉ định thường được áp dụng:

- U lớn nhanh hoặc có nang.
- Chảy máu hoặc hoại tử trong u.
- Có dấu hiệu chèn ép tăng dần, thường gặp nhất là chèn ép giao thoa thị giác hoặc có dấu hiệu tăng áp lực nội sọ tăng dần.
- Điều trị nội khoa thất bại, các dấu hiệu lâm sàng vẫn không giảm, lượng PRL trong máu không giảm.
- Những phụ nữ u tiết PRL muốn có thai, phẫu thuật tuyến yên nhằm giảm khối lượng u và dự phòng khối u lan rộng.

+ Bệnh nhân sau điều trị nội khoa và ngoại khoa sẽ được theo dõi trong vòng 12 tháng tại các thời điểm sau 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng và 12 tháng về các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:

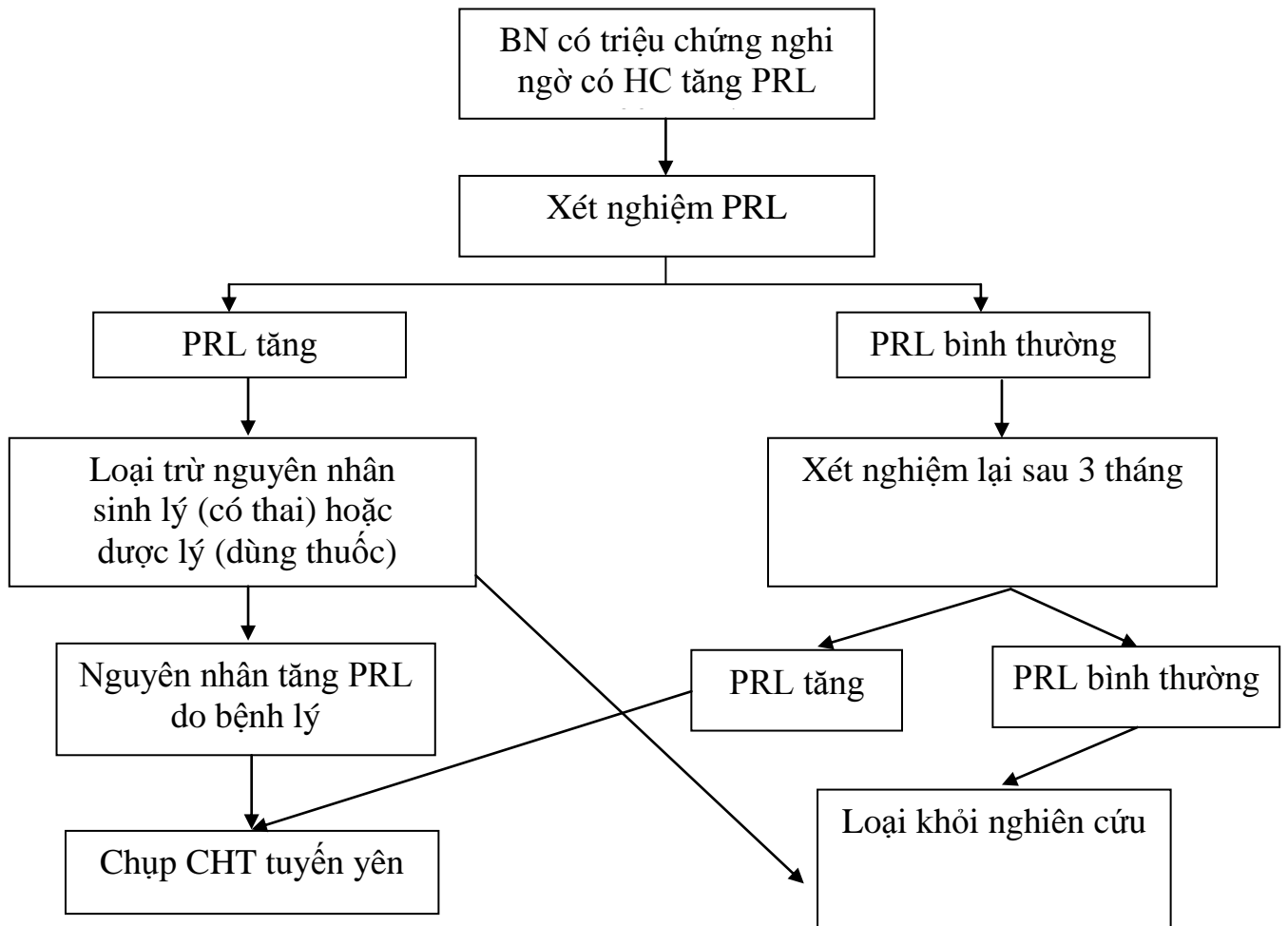
Lâm sàng: bệnh nhân có kinh trở lại, giảm tiết sữa, hết tiết sữa, hết đau đầu và nhìn mờ, có thai.

Cận lâm sàng: kiểm tra định kỳ nồng độ PRL vào thời điểm: 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng sau khi điều trị lần đầu tiên.

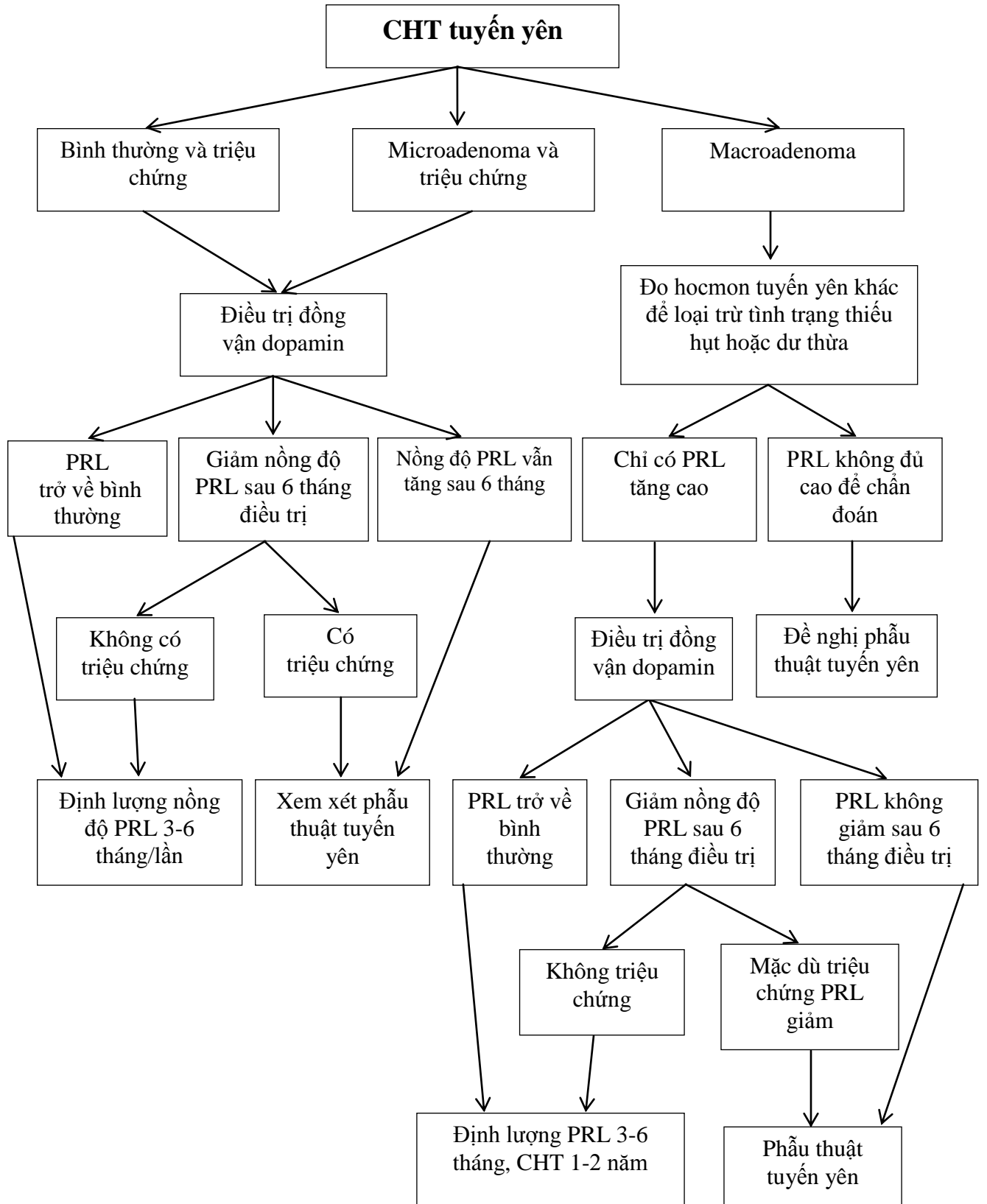
Chụp CHT tuyến yên sau 1 năm điều trị bằng phương pháp nội khoa hoặc ngoại khoa để đánh giá đáp ứng sau điều trị.

- Nhập và phân tích số liệu sau khi thu thập đủ cỡ mẫu nghiên cứu.

2.4.2. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1a. Sơ đồ nghiên cứu



Sơ đồ 2.1b. Sơ đồ nghiên cứu (tiếp)

2.4.3. Các tiêu chí đánh giá và phân loại

- Phân loại nồng độ PRL : Phân nhóm nồng độ PRL theo Paepegaey A.C (2016): chia thành 3 nhóm nồng độ :

- + Nồng độ PRL < 2000mIU/L
- + Nồng độ PRL 2000 - 4000mIU/L
- + Nồng độ PRL > 4000mIU/L.

- Đánh giá kết quả chụp cộng hưởng từ

Với u kích thước nhỏ (<10mm)

** Dấu hiệu trực tiếp:*

Trên T1, u thường giảm tín hiệu so với tổ chức tuyến lành

Trên T2, u đồng tín hiệu với mô lành.

Trường hợp u chảy máu, tùy thuộc vào thời gian mà có hình ảnh khác nhau trên CHT, thường dưới dạng tăng tín hiệu trên T1.

** Dấu hiệu gián tiếp:*

Với u nhỏ <5mm thì không thể nhìn thấy trên phim CHT, do vậy chẩn đoán phải dựa vào các dấu hiệu gián tiếp như:

+Cuống tuyến yên bị đè đẩy sang bên đối diện

+Sự phình to không cân xứng của tuyến yên, chủ yếu là lõi khu trú bờ trên tuyến.

Với u kích thước lớn (≥ 10 mm):

Thông thường u xâm lấn lên trên hố yên hoặc xuống dưới xoang bướm.

U xâm lấn lên trên: thấy hình ảnh u lấp đầy bể nước não tủy trên yên, không nhìn thấy cuống tuyến yên. Lều trên yên đôi khi còn nhìn thấy dưới một dải mỏng tín hiệu giới hạn mặt trên của u, có thể thấy giao thoa thị giác bị đẩy lên cao trên phim đứng dọc và cắt ngang. Nếu u xâm lấn ra sau sẽ làm lấp đầy bể nước não tủy trước cầu não.

U xâm lấn xuống dưới: chỉ xác định được khi u lớn, ăn thủng đáy hố yên, phát triển rộng vào xoang bướm.

U xâm lấn sang bên: gây đè đẩy thành trong của xoang hang trước khi ăn qua màng cứng vào trong xoang. Giai đoạn sớm thường khó xác định. Ở giai đoạn muộn, u xâm lấn nhiều, trên CHT thấy rõ sự mất cân xứng về đậm độ và kích thước của xoang hang. Khi thấy u bao bọc xung quanh ĐM cảnh trong thì sự xâm lấn của u là rất lớn vào xoang hang.

- Giải phẫu bệnh lý khối u tuyến yên: U tuyến yên tăng tiết prolactin đơn thuần với các tiêu chuẩn sau:

U tăng tiết prolactin được bài tiết từ tế bào kích thước trung bình với bào tương bắt màu acid mức độ nhẹ, nhân có hình oval, nằm ở trung tâm. Khoảng 10-20% các trường hợp có vi vôi hóa. U tăng tiết prolactin có thể xuất hiện các thể giống amyloid, được tạo ra từ hyaline. Thể vôi hóa và giống amyloid thường được thấy trong các tế bào khối u tăng tiết prolactin so với các ung thư tuyến khác.

Với khối u đáp ứng với điều trị: kích thước thu nhỏ với bào tương co nhỏ và nhân tăng thoái hóa chất nhiễm sắc, tăng sinh xơ tại các mạch máu và khoảng kẽ quanh khối u.

Hóa mô miễn dịch: tăng hoạt tính với PRL, với các hạt gần nhân tế bào. Theo nhiều tác giả đây là các thể Golgi hoặc phức hợp Golgi.

2.5. Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.5.1. Quy trình định lượng prolactin huyết thanh

❖ Nguyên lý

Prolactin được định lượng bằng phương pháp miễn dịch kiểu sandwich có sự kết hợp giữa kháng nguyên và kháng thể theo kỹ thuật điện hóa phát quang.

❖ Chuẩn bị

- Cán bộ thực hiện: bác sỹ hoặc cán bộ đại học, kỹ thuật viên chuyên ngành Hóa sinh.

- Phương tiện, hóa chất

+Máy xét nghiệm: hệ thống máy miễn dịch Cobas e601.

+Thuốc thử: sẵn sàng sử dụng.

Lọ 1: streptavidin-coated microparticles

Lọ 2: kháng thể đơn dòng kháng prolactin từ chuột gắn biotin.

Lọ 3: kháng thể đơn dòng kháng prolactin từ chuột được đánh dấu bằng ruthenium. Bảo quản ở 2-8°C được 12 tuần sau khi mở nắp, 8 tuần khi để trên máy phân tích

+Các loại dung dịch hệ thống khác: Procell, Cleancell, Pre-clean M,...

+Chất chuẩn

+Control: 2 mức

- Người bệnh: được giải thích trước khi thực hiện xét nghiệm, tốt nhất là nhịn ăn sáng và lấy máu vào buổi sáng.

- Phiếu xét nghiệm: có đầy đủ thông tin về bệnh nhân bao gồm tên, tuổi, khoa phòng, chẩn đoán, tên bác sỹ chỉ định, các loại thuốc đã sử dụng.

❖ *Các bước tiến hành*

- Lấy bệnh phẩm:

+Bệnh phẩm phải được lấy đúng kỹ thuật vào ống tiêu chuẩn. Ly tâm trước khi tiến hành kỹ thuật. Có thể dùng huyết thanh hoặc huyết tương chống đông bằng heparin hoặc EDTA.

+Bảo quản bệnh phẩm ở 2-8°C trong vòng 14 ngày, ở - 20°C được 6 tháng. Rã đông một lần. Để bệnh phẩm, chuẩn, control ở nhiệt độ phòng (20-25°C) và lắc đều trước khi tiến hành xét nghiệm.

+Để tránh những ảnh hưởng đến kết quả, bệnh phẩm, chất chuẩn cũng như control phải được phân tích ngay trong vòng 2 giờ.

- Tiến hành kỹ thuật:

+Máy xét nghiệm, hóa chất đã được chuẩn trước khi thực hiện phân tích. Control nằm trong dải cho phép tùy thuộc vào lô thuốc thử. Thông thường chạy control 2 mức: bình thường và cao. Đối chiếu với luật về nội kiểm chất lượng nếu đạt thì tiến hành phân tích mẫu.

+Đưa bệnh phẩm vào phân tích theo protocol của máy. Khi có kết quả, phân tích và đối chiếu với phiếu xét nghiệm, lưu, trả kết quả trên phần mềm quản lý mạng Bệnh viện, in phiếu trả kết quả cho bệnh nhân theo đúng quy định.

❖ *Nhận định kết quả*

- Giá trị bình thường Prolactin: Nam: 86 - 324 mIU/L
Nữ: 102 – 530 mIU/L

❖ *Những sai sót và xử lý*

Nguyên nhân	Sai sót	Xử trí
Bệnh phẩm có nồng độ Bilirubin > 513 $\mu\text{mo/L}$, huyết tán, tăng Lipid máu, Biotin > 164 nmol/L	Kết quả có thể thay đổi tăng hoặc giảm 15%	Do tình trạng bệnh lý hoặc ngừng dùng thuốc rồi định lượng lại
Nồng độ > 12690mIU/mL	Hiệu ứng hook-effect	Pha loãng bệnh phẩm
Nồng độ > dải đo (0.047 - 470 ng/mL)	Sai lệch kết quả	Pha loãng bệnh phẩm

2.5.2. Quy trình chụp cộng hưởng từ tuyến yên

Chụp cộng hưởng từ tuyến yên có tiêm thuốc đối quang từ (khảo sát động học) Dynamic là một kỹ thuật hình ảnh chuyên biệt, áp dụng trong chẩn đoán bệnh lý tuyến yên với độ chính xác cao, phát hiện được những khối u tuyến yên có kích thước rất nhỏ < 3mm và những bất thường khác trong khu vực quanh tuyến yên

❖ *Chỉ định và chống chỉ định*

- Các chỉ định
- + Các trường hợp nghi ngờ u tuyến yên như tăng prolactin máu, tăng tiết sữa bất thường.
- + Các trường hợp lùn tuyến yên.
- + Các trường hợp u vùng tuyến yên như u sọ hầu, nang Rathke, lạc chỗ tuyến yên, lạc chỗ thùy sau tuyến yên.
- + Các trường hợp rối loạn điện giải nghi ngờ có bất thường thùy sau tuyến yên, ví dụ đái tháo nhạt.
- + Các trường hợp giảm thị lực do tổn thương giao thoa nghi ngờ có khối u chèn ép.
- + Theo dõi lại sau điều trị.
- Các chống chỉ định
- + Người bệnh có trong người máy tạo nhịp tim (chống chỉ định tuyệt đối)
- + Trong người có kim loại có từ tính (chống chỉ định tương đối)
- + Người sợ nằm một mình
- + Không có khả năng nằm yên
- + Phụ nữ mang thai dưới 12 tuần

❖ *Chuẩn bị*

- Cán bộ thực hiện: bác sỹ hoặc cán bộ đại học, kỹ thuật viên chuyên ngành Chẩn đoán hình ảnh.
- Phương tiện, hóa chất
- + Máy chụp cộng hưởng từ 1.5 Tesla
- + Thuốc đối quang từ Gadovist
- ❖ *Cách thực hiện*
- Người bệnh không cần nhịn ăn.

- Khi vào khoa Chẩn đoán hình ảnh người bệnh sẽ được giải thích kỹ về thủ thuật để phối hợp tốt với thầy thuốc, kiểm tra các chống chỉ định, sau đó thay quần áo của phòng chụp cộng hưởng từ và tháo bỏ các vật dụng chống chỉ định.

- Khi chụp cộng hưởng từ tuyến yên bệnh nhân sẽ được chụp hai thì. Thì ban đầu là chụp cộng hưởng từ sọ não thông thường và chụp khu trú vùng tuyến yên, thì thứ hai là chụp khu trú vùng tuyến yên tiêm thuốc đối quang từ theo phương pháp động (Dynamic). Thuốc đối quang từ thường dùng là Dotarem, giúp dễ dàng phân biệt sự khác biệt giữa mô tuyến yên bình thường và khối u, nhiễm trùng hoặc các bất thường khác.

2.6. Xử lý số liệu

- Số liệu được thống kê và xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0. (IBM SPSS Inc, Chicago III, USA) và STATA 14.2 (LLC StataCorp, Texas USA).

- So sánh giá trị trung bình: nếu các biến phân phối chuẩn sử dụng kiểm định t-test, nếu không phân phối chuẩn sử dụng kiểm định phi tham số Mann Whitney test, Kruskal Wallis test.

- Mô tả dữ liệu định lượng dưới dạng $X \pm SD$

- Sử dụng test χ^2 để so sánh các tỷ lệ. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa các tỷ lệ khi $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- Các kỹ thuật tiến hành trong nghiên cứu không gây ảnh hưởng đến sức khỏe, kinh tế, ... của đối tượng nghiên cứu.

- Đối tượng nghiên cứu được giải thích đầy đủ về mục tiêu, ý nghĩa, đóng góp của nghiên cứu với y học.

- Đối tượng nghiên cứu hoàn toàn tự nguyện tham gia nghiên cứu.

- Quá trình thực hiện nghiên cứu tuân thủ đầy đủ những chuẩn mực cơ bản chung nhất về đạo đức nghiên cứu y sinh học ở Việt Nam.

- Tất cả các thông tin của đối tượng nghiên cứu được giữ bí mật.
- Nghiên cứu được thực hiện khi có sự cho phép của Hội đồng khoa học Trường Đại học Y Hà Nội số 216/HĐĐDDHYHN và chấp nhận của Hội đồng đạo đức trong Nghiên cứu Y sinh học, Bệnh viện Phụ Sản Trung ương số 591/CN-PSTW.
- Nghiên cứu có tính chất phục vụ cộng đồng trong công tác bảo vệ và nâng cao sức khỏe, không có mục đích gì khác.

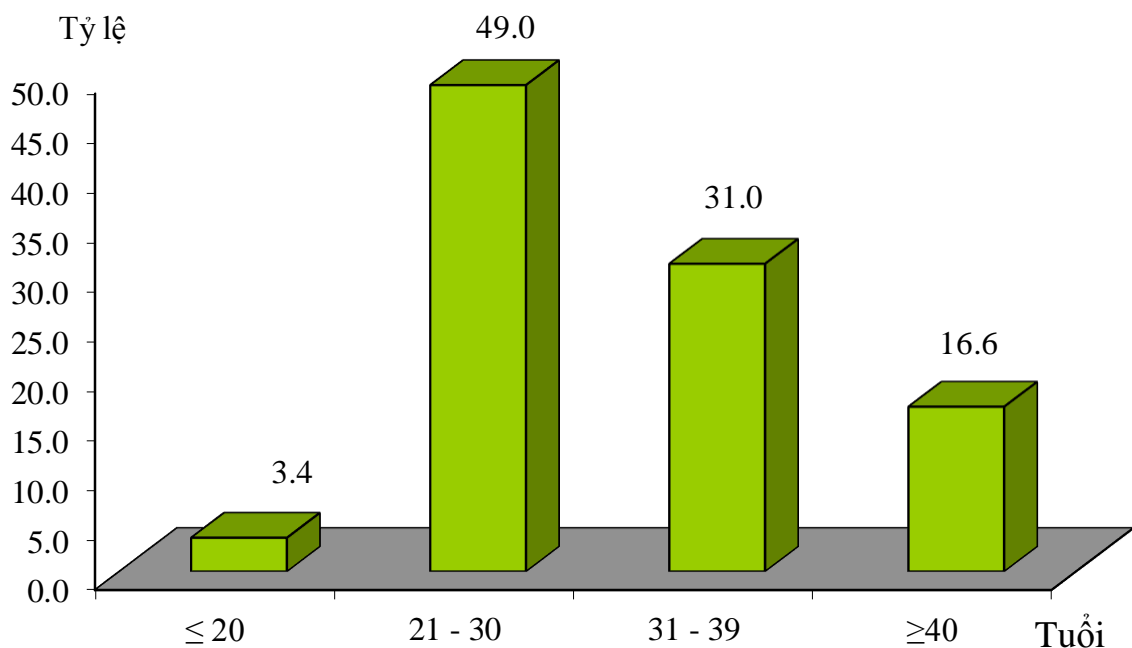
CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Nghiên cứu của chúng tôi được tiến hành ở 145 bệnh nhân nữ được chẩn đoán hội chứng tăng tiết prolactin. Kết quả nghiên cứu như sau :

3.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.1.1. Đặc điểm về tuổi



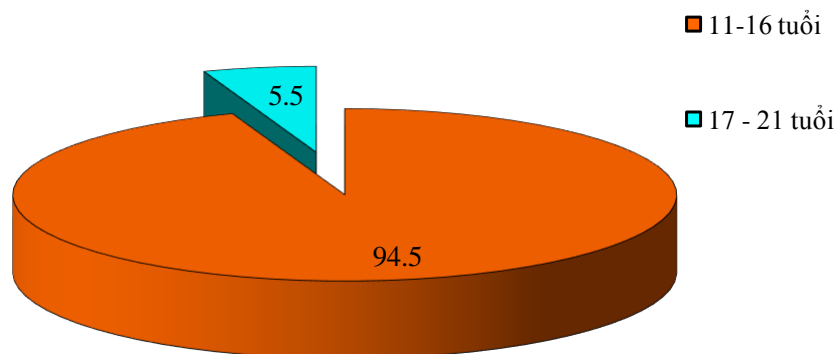
Biểu đồ 3.1. Phân bố theo tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình là $31,64 \pm 7,59$ tuổi, bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, tuổi cao nhất là 51. Nhóm tuổi hay gặp nhất là 21 – 30 tuổi chiếm tỷ lệ 49,0%, nhóm tuổi 31 – 39 chiếm 31,0%. Nhóm tuổi ≤ 20 tuổi và ≥ 40 tuổi chiếm tỷ lệ thấp là 3,4% và 16,6%.

3.1.2. Đặc điểm lâm sàng

3.1.2.1. Tiền sử

➤ *Tiền sử kinh nguyệt*



Biểu đồ 3.2. Phân bố bệnh nhân theo tuổi hành kinh

Đa số bệnh nhân có tuổi hành kinh bình thường từ 11 – 16 tuổi chiếm 94,5%, chỉ có 8/145 bệnh nhân hành kinh muộn từ 17 – 21 tuổi chiếm 5,5%. Không có bệnh nhân nào sau 21 tuổi mới hành kinh.

Bảng 3.1. Phân bố bệnh nhân theo chu kỳ kinh

Chu kỳ	n	Tỷ lệ %
Ngắn (≤ 24 ngày)	1	0,7
Bình thường (25 – 35 ngày)	103	71,0
Dài (>35 ngày)	41	28,3
Tổng	145	100,0

Nhận thấy sự chênh lệch lớn giữa nhóm bệnh nhân có chu kỳ kinh thưa > 35 ngày chiếm 28,3% so với nhóm bệnh nhân có chu kỳ kinh bình thường 24 – 35 ngày chiếm tỷ lệ 71,0%. Số bệnh nhân có chu kỳ kinh ngắn là 1/145 bệnh nhân chiếm tỷ lệ thấp 0,7%.

Bảng 3.2. Phân bố bệnh nhân theo số lượng kinh

Số lượng kinh	n	Tỷ lệ %
Nhiều	6	4,1
Trung bình	121	83,4
Ít	18	12,4
Tổng	145	100,0

Đại đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu có số lượng kinh trung bình chiếm 83,4%.

Bảng 3.3. Phân bố bệnh nhân theo tiền sử kinh nguyệt

Tiền sử kinh nguyệt	n	Tỷ lệ %
Vô kinh nguyên phát	3/145	2,1
Vô kinh thứ phát	82/145	56,6
Kinh thưa	32/145	22,1

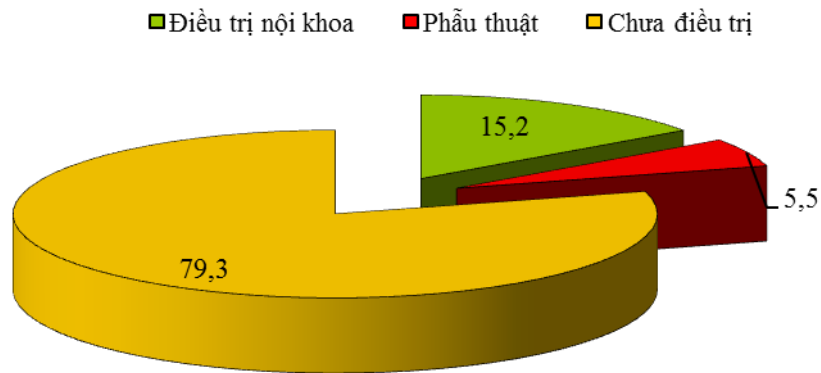
Kinh nguyệt của nhóm bệnh nhân trong nghiên cứu có tới hơn một nửa số bệnh nhân vô kinh thứ phát (56,6%), trong 145 bệnh nhân chỉ có 3 bệnh nhân vô kinh nguyên phát chiếm tỷ lệ rất thấp.

Bảng 3.4. Tiền sử sản khoa

Tiền sử sản khoa	n	Tỷ lệ %
Vô sinh I	71	49,0
Vô sinh II	42	28,9
Có 1 con	34	23,4
Có 2 con	34	23,4
Sảy/nạo thai 1 lần	10	6,9
Sảy/nạo thai 2 lần	8	5,5
Sảy/nạo thai 3 lần	5	3,4
Chưa chồng	21	14,5
Từ 3 con trở lên	11	7,6

Số bệnh nhân vô sinh nguyên phát có tỷ lệ cao nhất, 71/145 bệnh nhân, chiếm 55,6%, có 42 bệnh nhân vô sinh II, chiếm 28,9% trong đó 28 bệnh nhân đã có 1 con mong con thứ hai. Ngoài ra, có 21 bệnh nhân chưa chồng chiếm tỷ lệ 14,5%.

➤ *Tiền sử điều trị u tuyến yên có tăng tiết PRL*



Biểu đồ 3.3. Tiền sử điều trị u tuyến yên có tăng tiết PRL

Đa số bệnh nhân lần đầu điều trị chiếm 79,3%, trong 145 bệnh nhân có 22 bệnh nhân có tiền sử điều trị u tuyến yên có tăng tiết PRL bằng nội khoa và 8 bệnh nhân đã phẫu thuật u tuyến yên có tăng tiết PRL.

Bảng 3.5. Tiền sử bệnh mạn tính

Tiền sử	n	Tỷ lệ %
Cao huyết áp	5	3,4
Viêm dạ dày	5	3,4
Xơ gan	0	0,0
Suy thận	0	0,0
Sang chấn	0	0,0
Khác	6	4,1

Đa số bệnh nhân trong nhóm nghiên cứu không mắc bệnh lý mạn tính kèm theo chiếm tỷ lệ 93,2%, chỉ có 5 bệnh nhân mắc bệnh cao huyết áp và 5 bệnh nhân bị viêm dạ dày chiếm tỷ lệ thấp trong nghiên cứu.

3.1.2.2. Triệu chứng lâm sàng

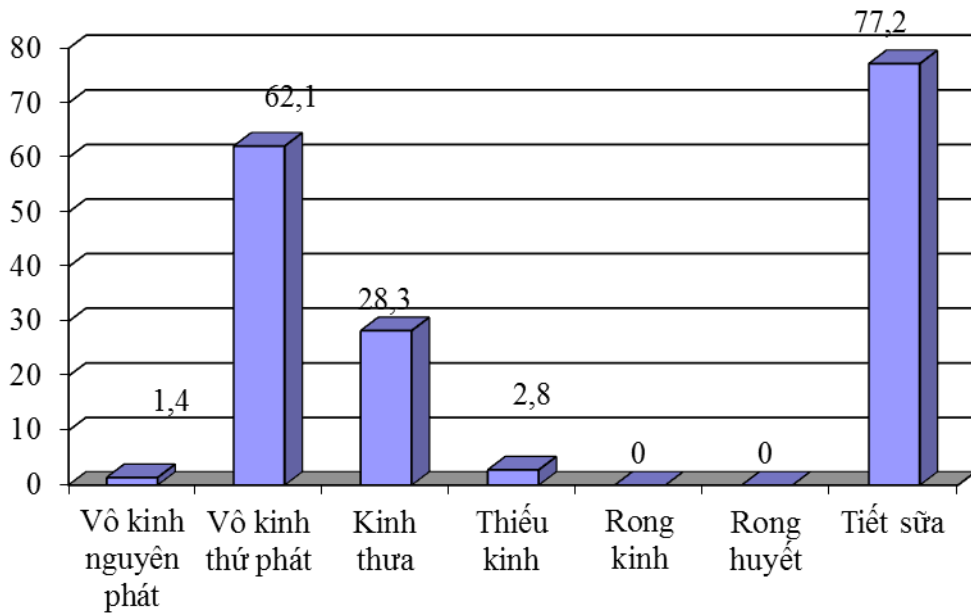
➤ Lý do đến khám

Bảng 3.6. Lý do đến khám

Lý do khám	n	Tỷ lệ %
Vô sinh	53	36,6
Vô kinh thứ phát	55	37,9
Kinh thưa	6	4,1
Tiết sữa	13	9,0
Đau đầu	16	11,0
Kinh không đều	2	1,4
Tổng	145	100,0

Vô sinh (36,6%) và vô kinh thứ phát (37,9%) là lý do chính khiến bệnh nhân phải đi khám bệnh, chiếm tới 74,5% các nguyên nhân. Ngoài ra triệu chứng tiết sữa, đau đầu, kinh thưa cũng là lý do để bệnh nhân tới khám tuy nhiên chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ.

Tần suất xuất hiện các triệu chứng



Biểu đồ 3.4. Tần suất xuất hiện các triệu chứng sản khoa

Bảng 3.7. Tần suất xuất hiện các triệu chứng ngoại khoa

Triệu chứng	n	Tỷ lệ %
Đau đầu	85	58,6
Buồn nôn-nôn	11	7,6
Nhìn mờ	18	12,4
Giảm thị lực	9	6,2
Hẹp thị trường	0	0,0

Triệu chứng hay gặp nhất là vô kinh thứ phát (62,1%) và kinh thưa (28,3%), tiết sữa (77,2%), đau đầu (58,6%), nhìn mờ (12,4%). Trong nghiên cứu của chúng tôi có 6 bệnh nhân có đầy đủ 3 triệu chứng vô kinh thứ phát, kinh thưa, tiết sữa. Đặc biệt 18 bệnh nhân có biểu hiện nhìn mờ có 15 BN vô kinh thứ phát, 4 BN kinh thưa và 18 BN tiết sữa.

Bảng 3.8. Khám sản khoa

Dấu hiệu	n	Tỷ lệ %
Kích thước tử cung nhỏ	1/145	0,7
Buồng trứng đa nang	3/145	2,1
Chụp TC vòi trứng	60/145	41,4
Thông 2 bên	42/60	70
Thông 1 bên	11/60	18,3
Dính tắc 2 bên	7/60	11,7
NMTC	5,97 ± 1,41 (mm)	

Tỷ lệ bệnh nhân chụp tử cung vòi trứng chiếm 41,4% trong đó phát hiện 18,3% bệnh nhân dính tắc 1 bên vòi trứng và 11,7% bệnh nhân dính tắc cả hai bên vòi trứng. Đặc biệt 7 bệnh nhân bị dính tắc 2 bên vòi trứng nằm trong nhóm bệnh nhân mong con sau đó được hỗ trợ sinh sản bằng phương pháp thụ tinh ống nghiệm.

3.1.3. Triệu chứng cận lâm sàng

3.1.3.1. Nồng độ PRL

Bảng 3.9. Phân nhóm nồng độ PRL trong máu

Nồng độ PRL	n	Tỷ lệ %
< 2000mUI/l	37	25,5
2000 - <4000mUI/l	40	27,6
≥4000mUI/l	68	46,9
Tổng	145	100,0

Xét nghiệm hormon PRL của 145 bệnh nhân trước mổ có giá trị trung bình là $7867,8 \pm 11543,1$ mIU/L, bệnh nhân có nồng độ PRL cao nhất là 81000mIU/L và thấp nhất là 887 mIU/L. Nhóm nồng độ PRL <2000mIU/L chiếm tỷ lệ 25,5%, nhóm nồng độ 2000-4000mIU/L chiếm 27,6%. Nhóm nồng độ PRL ≥ 4000 mIU/L chiếm tỷ lệ cao nhất 46,9%.

Bảng 3.10. Nồng độ hormon trực tuyến yên – buồng trứng

Hormon	Trung bình	Min	Max	Giá trị bình thường ngày 2 CKK
FSH	$4,316 \pm 2,478$	0,2	13,7	1,5 -12,4
LH	$2,05 \pm 2,30$	0,05	15,5	1,7 – 8,6
E2	$2,53 \pm 0,91$	1,0	4,4	41,4-854
Progesteron	$12,95 \pm 53,37$	0,1	412,0	0,18-2,84
Testosteron	$41,83 \pm 42,95$	0	162,0	
Cortisol	$31,99 \pm 8,55$	17	79	
AMH	$0,98 \pm 0,68$	0,27	3,00	1,18-9,16

Giá trị trung bình của các hormone FSH, LH, E2, progesteron và testosterone đều trong khoảng bình thường.

3.1.3.2. Liên quan giữa triệu chứng lâm sàng với nồng độ PRL

Bảng 3.11. Liên quan giữa triệu chứng vô kinh thứ phát với nồng độ PRL

Vô kinh thứ phát Nồng độ PRL	Vô kinh thứ phát		OR
	Có	Không	95%CI p
≥ 4000 mUI/L 68 BN	57 83,8%	11 16,2%	12,24 4,71-31,85 p<0,001
2000-4000 mUI/L 40 BN	22 55,0%	18 45,0%	2,89 1,12-7,40 P<0,05
< 2000 mUI/L 37 BN	11 29,7%	26 70,3%	1
Tổng 145 BN	90 62,1%	55 37,9%	

Tỷ lệ BN có triệu chứng vô kinh thứ phát tăng dần theo nồng độ của PRL tương ứng là 29,7%; 55,0% và 83,8% ($p < 0,001$).

Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng vô kinh thứ phát ở BN có PRL ≥ 4000 mIU/L cao gấp 12,24 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95%CI là 4,71-31,85.

Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng vô kinh thứ phát ở BN có PRL 2000-4000 mIU/L cao gấp 2,89 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95%CI là 1,12-7,40.

Bảng 3.12. Liên quan giữa triệu chứng tiết sữa với nồng độ PRL

Tiết sữa Nồng độ PRL	Tiết sữa		OR
	Có	Không	95%CI p
≥ 4000 mUI/ L 68 BN	59 88,1%	9 11,9%	6,91 2,66-17,94 p<0,001
2000-4000 mUI/L 40 BN	34 85,0%	6 15,0%	5,98 2,02-17,63 p<0,001
< 2000 mUI/L 37 BN	18 48,6%	19 51,4%	1
Tổng 145 BN	112 77,2%	33 22,8%	

Tỷ lệ BN có triệu chứng tiết sữa chỉ là 48,6% ở nhóm BN có PRL < 2000 mUI/L và tăng cao ở cả nhóm 2000-4000 mUI/L và ≥ 4000 mUI/ L tương ứng là 85,0% và 88,1% ($p < 0,001$).

Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng tiết sữa ở BN có PRL ≥ 4000 mIU/L cao gấp 6,91 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95%CI là 2,66-17,94.

Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng tiết sữa ở BN có PRL 2000-4000 mIU/L cao gấp 5,98 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95%CI là 2,02-17,63.

Bảng 3.13. Liên quan giữa triệu chứng đau đầu với nồng độ PRL

Đau đầu Nồng độ PRL	Đau đầu		OR
	Có	Không	95%CI p
≥ 4000 mUI/ L 68 BN	53 79,1%	15 20,9%	5,80 2,41-13,95 p<0,001
2000-4000 mUI/L 40 BN	18 45,0%	22 55,0%	1,34 0,54-3,34 p>0,05
< 2000 mUI/L 37 BN	14 37,8%	23 62,2%	1
Tổng 145 BN	85 58,6%	60 41,4%	

Tỷ lệ BN có triệu chứng đau đầu tăng dần theo nồng độ của PRL tương ứng là 37,8%; 45,0% và 79,1%. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm BN có PRL < 2000 mUI/L và 2000-4000 mUI/L (p>0,05).

Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng đau đầu ở BN có PRL ≥ 4000mIU/L cao gấp 5,80 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95%CI là 2,41-13,95.

3.1.3.3. Kết quả chụp cộng hưởng từ

Bảng 3.14. Phân bố bệnh nhân theo kết quả chụp CHT

Kết quả	n	Tỷ lệ %
Microadenoma	102	70,4
Macroadenoma	31	21,4
U tuyến yên chảy máu	7	4,8
Không có u	5	3,4
Tổng	145	100,0

U nhỏ (Microadenoma) chiếm đa số 70,4%, u lớn (Macroadenoma) chiếm tỷ lệ 21,4%. Đặc biệt có 7 bệnh nhân u tuyến yên chảy máu chiếm 4,8% và 5 bệnh nhân không phát hiện u trên cộng hưởng từ.

Kích thước u lớn nhất là 18 mm (có 4 BN)

Bảng 3.15. Liên quan giữa các loại khối u với nồng độ PRL

CHT Nồng độ PRL	Microadenoma 102 BN	Macroadenoma 31 BN	U tuyến yên CM 7 BN
≥ 4000 mUI/ L	38 37,3%	25 80,6%	5 71,4%
< 4000 mUI/ L	64 62,7%	6 19,4%	2 28,6%
p	$< 0,001$	$p < 0,001$	-

BN u Microadenoma có nồng độ PRL chủ yếu < 4000 mUI/L (62,7%) trong khi đó BN u Macroadenoma có nồng độ PRL chủ yếu ≥ 4000 mUI/L (80,6%). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Có 7 BN u tuyến yên chảy máu trong đó có 5 BN có nồng độ PRL ≥ 4000 mUI/L.

Bảng 3.16. Liên quan giữa kích thước khối u với hội chứng chèn ép

KT khối u Triệu chứng	Microadenoma 102 BN	Macroadenoma 38 BN	p
Đau đầu	52 50,9%	32 84,2%	<0,001
Nhìn mờ	1 1,0%	17 44,7%	<0,001
Buồn nôn	5 4,9%	6 15,8%	<0,05
Giảm thị lực	1 1,0%	8 21,1%	<0,05

Trong nghiên cứu của chúng tôi, khối u kích thước lớn có biểu hiện hội chứng chèn ép rõ rệt so với khối u kích thước nhỏ. Triệu chứng đau đầu nhóm bệnh nhân có kích thước khối u lớn 84,2% cao hơn nhóm bệnh nhân có kích thước khối u nhỏ 50,9% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Triệu chứng nhìn mờ nhóm bệnh nhân có kích thước khối u lớn 44,7% cao hơn nhóm bệnh nhân có kích thước khối u nhỏ 1,0% có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Bảng 3.17. Liên quan giữa kích thước khối u với phương pháp điều trị

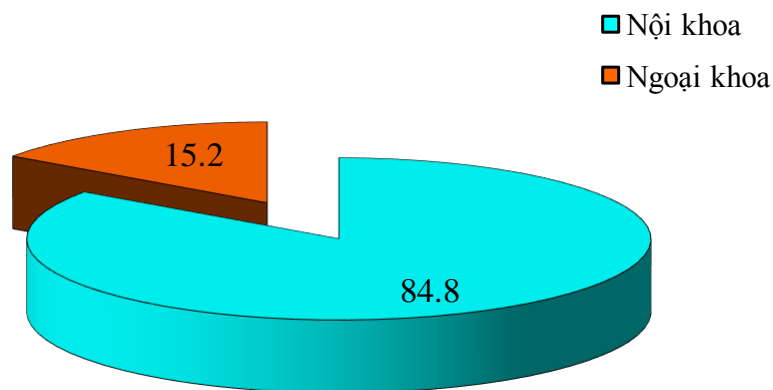
KT khối u PPĐT	Microadenoma 102 BN	Macroadenoma 38 BN	U tuyến yên chảy máu 7 BN
Nội khoa	101 99,0%	17 54,8%	0 0,0%
Kích thước		13,2 ± 2,5 mm	
Ngoại khoa	1 1,0%	14 45,2%	7 100,0%
Kích thước		14,4 ± 1,6 mm	

1 BN micro phẫu thuật: BN mong con nên đồng ý phẫu thuật

Trong nội khoa có 2 BN kích thước u 18 mm nhưng vẫn điều trị nội khoa vì tiền sử bệnh nhân đã phẫu thuật u tuyến yên trước đó nhưng không duy trì thuốc sau phẫu thuật.

3.2. Kết quả điều trị

3.2.1. Điều trị nội khoa

**Biểu đồ 3.5. Phương pháp điều trị**

Trong nghiên cứu chủ yếu là bệnh nhân được điều trị theo phương pháp nội khoa chiếm 84,8%, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật thấp hơn chiếm 15,2%.

Những bệnh nhân sau phẫu thuật khối u vẫn được tiếp tục điều trị nội khoa phối hợp sau mổ.

Bảng 3.18. Đặc điểm điều trị nội khoa ban đầu

Điều trị nội khoa	n	Tỷ lệ %
Parlodel®	4	2,8
>=2 viên Dostinex/ tuần	26	17,9
1 viên Dostinex/ tuần	110	75,9
½ viên Dostinex/ tuần	1	0,7
¼ viên Dostinex/ tuần	0	0,0
Không dùng	4	2,8
Tổng	145	100,0

Trong nghiên cứu chúng tôi điều trị chủ yếu bằng Dostinex chiếm 94,5%, trong 4 bệnh nhân điều trị bằng Parlodel thì có 3 bệnh nhân xuất hiện tác dụng phụ: buồn nôn, đau đầu, hạ huyết áp và 1 bệnh nhân sau điều trị 2 tháng xét nghiệm nồng độ PRL không có sự cải thiện đáng kể.

Bảng 3.19. Liên quan giữa liều Dostinex với nồng độ PRL

Liều Dostinex Nồng độ PRL	Liều Dostinex		OR 95%CI p
	>=2 viên	=< 1 viên	
>=4000 mUI/ L 62 BN	22 35,5%	40 36,0%	OR=9,76 3,14-30,33 p < 0,001
<4000 mUI/ L 75 BN	4 5,3%	71 64,0%	

Tỷ lệ dùng 2 viên Dostinex ở nhóm BN có PRL \geq 4000 mUI/L là 35,5% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN có PRL < 4000 mUI/L là 5,3%.

Khả năng bác sĩ lâm sàng dùng 2 viên Dostinex ở nhóm BN có PRL ≥ 4000 mUI/L cao gấp 9,76 lần so với BN có PRL < 4000 mUI/L với 95% CI là 3,14-30,33.

Bảng 3.20. Diễn biến điều trị nội khoa

Điều trị nội khoa	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Parlodel	4 2,8%	1 0,7%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
≥ 2 viên Dostinex/ tuần	26 17,9%	22 15,2%	12 8,3%	9 6,2%	5 3,4%
1 viên Dostinex/ tuần	110 75,9%	101 69,7%	76 52,4%	35 24,1%	16 11,0%
$\frac{1}{2}$ viên Dostinex/ tuần	1 0,7%	10 6,9%	22 15,2%	53 36,5%	61 42,1%
Không dùng	4 2,8%	2 1,4%	8 5,5%	33 22,8%	43 29,7%
Dùng thuốc	0 0,0%	9 6,2%	27 18,6%	15 10,3	20 13,8%
Tổng	145 100,0%	145 100,0%	145 100,0%	145 100,0%	145 100,0%

Trong nghiên cứu, chúng tôi nhận thấy liều dùng Dostinex khởi điểm là 1 viên/tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 75,9%, có 26 bệnh nhân dùng liều khởi điểm ≥ 2 viên/tuần chiếm 17,9% là những bệnh nhân có nồng độ PRL cao trên 4000UI/L. Sau 12 tháng điều trị bệnh nhân duy trì thuốc Dostinex với liều $\frac{1}{2}$ viên/tuần chiếm tỷ lệ 42,1%.

Bảng 3.21. Diễn biến điều trị nội khoa đơn thuần (123 BN)

Điều trị nội khoa	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Parlodel	3 2,4%	2 1,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
≥ 2 viên Dostinex/ tuần	16 13,0%	18 14,6%	10 8,1%	8 6,5%	4 3,3%
1 viên Dostinex/ tuần	100 81,3%	83 67,5%	65 52,8%	31 25,2%	15 12,2%
$\frac{1}{2}$ viên Dostinex/ tuần	02 1,6%	9 7,3%	19 15,4%	43 35,0%	54 43,9%
Dừng thuốc vì có thai	-	2 1,6%	23 18,7%	30 24,4%	37 30,1%
Dừng thuốc vì lý do khác	-	-	6 4,9%	11 8,9%	13 10,6%
Tổng	123 100,0%	123 100,0%	123 100,0%	123 100,0%	123 100,0%

Trong nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa thông thường không có can thiệp phẫu thuật nhận thấy liều khởi điểm Dostinex 1 viên/tuần chiếm tỷ lệ 81,3%, sau 6 tháng và 12 tháng điều trị bệnh nhân chuyển sang liều duy trì $\frac{1}{2}$ viên/tuần lần lượt chiếm tỷ lệ tăng dần 35% và 43,9%. Đặc biệt sau 6 tháng có tới 30 bệnh nhân dừng thuốc vì có thai và sau 12 tháng là 37 bệnh nhân chiếm 30,1%. Tuy nhiên trong quá trình nghiên cứu có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân dừng thuốc trong khi điều trị làm tái phát triệu chứng vô kinh, đau đầu và tiết sữa dẫn đến khó khăn trong điều trị tiếp theo.

Bảng 3.22. Diễn biến điều trị nội khoa ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật (22 BN)

Điều trị nội khoa	Ban đầu	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Parlodel [®]	1 4,5%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
≥ 2 viên Dostinex/ tuần	8 36,4%	3 13,6%	2 9,1%	1 4,5%	1 4,5%
1 viên Dostinex/ tuần	10 45,5%	18 81,8%	11 50%	4 18,2%	1 4,5%
$\frac{1}{2}$ viên Dostinex/ tuần	0 0,0%	1 4,5%	3 13,6%	10 45,5%	7 31,8%
Không dùng	3 13,6%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
Dùng thuốc vì có thai	-	-	4 18,2%	6 27,3%	7 31,2%
Dùng thuốc vì lý do khác	-	-	2 9,1%	1 4,5%	6 27,3%
Tổng	22 100%	22 100%	22 100%	22 100%	22 100%

Tỷ lệ dùng thuốc trước phẫu thuật chiếm tỷ lệ rất cao 86,4% trong đó tỷ lệ dùng ≥ 2 viên Dostinex/tuần là 36,4% và dùng 1 viên Dostinex/tuần là 45,5%. Sau điều trị 1 tháng có tới 81,8% bệnh nhân sau phẫu thuật dùng 1 viên Dostinex/tuần, 6 tháng sau phẫu thuật tỷ lệ này giảm chỉ còn 18,2% thay vào đó tỷ lệ sau 6 tháng phẫu thuật bệnh nhân dùng $\frac{1}{2}$ viên Dostinex/tuần chiếm tỷ lệ cao 45,5%.

Trong quá trình điều trị, bệnh nhân dùng thuốc vì có thai lúc 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng lần lượt là 18,2%, 27,3%, 31,2% .

3.2.2. Điều trị ngoại khoa

Bảng 3.23 Chỉ định điều trị bằng phẫu thuật

Chẩn đoán	n	Tỷ lệ %
UTY chảy máu	7	31,8
UTY kích thước lớn	12	54,6
UTY điều trị nội không kết quả, mong con	3	13,6
Tổng	22	100,0

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 22 bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp mổ nội soi với chẩn đoán là UTY chảy máu 7/22 bệnh nhân chiếm 31,8%, UTY kích thước lớn (Macroadenoma) chiếm tỷ lệ cao nhất 54,6%, UTY kích thước nhỏ (Microadenoma) điều trị nội khoa không kết quả, bệnh nhân mong con chiếm 13,6%.

3.2.3. Kết quả điều trị

3.2.3.1. Mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng

Bảng 3.24. Tình trạng cải thiện chu kỳ kinh nguyệt sau điều trị

Diễn biến điều trị TW lâm sàng	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Chưa có kinh	64 41,1%	17 11,9%	5 4%	0 0,0%
Có kinh lại/có thai	76 52,4%	44/6 30,8%	13/4 10,3%	8/7 7,5%
KN đều/ có thai	3/2 2,1%	76/11 53,1%	96/16 76,2%	93/20 87,7%
Mất kinh do dùng thuốc	0 0,0%	6 4,2%	12 9,5%	5 4,7%
Có thai	2 1,4%	17 11,9%	20 15,8%	27 25,5%
Tổng	145	143	126	106

Sau 1 tháng điều trị, có tới 54,5% bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại và sau 12 tháng điều trị mức độ cải thiện chu kỳ kinh nguyệt của bệnh nhân đạt 87,7% bệnh nhân chu kỳ kinh nguyệt đều. Tuy nhiên còn một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân dùng thuốc dẫn đến chu kỳ kinh nguyệt không đều hoặc mất kinh chiếm 9,5% sau 6 tháng điều trị.

Bảng 3.25. Mức độ cải thiện triệu chứng tiết sữa sau điều trị

Diễn biến điều trị TW lâm sàng	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Còn tiết sữa	30 22,4%	6 4,5%	1 0,9%	0 0,0%
Giảm tiết sữa	88 65,7%	62 47%	24 20,9%	7 6,9%
Hết tiết sữa	16 11,9%	58 43,9%	79 68,7%	89 88,1%
Tiết sữa lại do dùng thuốc	0 0,0%	6 4,5%	11 9,5%	5 5%
Có thai (66 BN)	2	17	20	27
Tổng	134	132	115	101

Mức độ cải thiện triệu chứng tiết sữa sau điều trị rất khả quan, 65,7% bệnh nhân giảm tiết sữa sau tháng điều trị đầu tiên và 88,1% bệnh nhân hết tiết sữa sau 12 tháng điều trị.

Bảng 3.26. Mức độ cải thiện triệu chứng đau đầu và nhìn mờ sau điều trị

Diễn biến điều trị TW lâm sàng	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
Đau đầu	30 35,3%	4 4,7%	2 2,4%	5(2 có thai) 5,9%
Đỡ đau đầu	55 64,7%	58 68,2%	48 56,5%	31 36,5%
Hết đau đầu	0 0,0%	23 27,1%	35 41,1%	49 57,6%
Đỡ nhìn mờ	17 63%	4 14,8%	1 3,7%	0 0,0%
Hết nhìn mờ	10 37%	23 85,2%	26 96,3%	27 100,0%

Triệu chứng chèn ép khối u của bệnh nhân hội chứng tăng tiết PRL mà đặc trưng bởi biểu hiện đau đầu và nhìn mờ được cải thiện sau điều trị 12 tháng với 57,6% bệnh nhân hết đau đầu và 100% bệnh nhân hết nhìn mờ. Tuy nhiên còn 5,9% bệnh nhân còn đau đầu sau điều trị trong đó có 2 bệnh nhân đang có thai.

3.2.3.2. Mức độ cải thiện triệu chứng cận lâm sàng

Bảng 3.27. Mức độ cải thiện PRL sau 1 tháng điều trị ở bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần

PRL		Thời điểm	1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
		< 4000 mIU/L 72BN	Giảm	32 44,4%	21 29,2%	19 26,4%
BT	35 48,6%		48 66,7%	50 69,4%	52 72,2%	
Tăng	5 6,9%		3 4,2%	3 4,2%	1 1,4%	
≥4000 mIU/L 51BN	Giảm	41 80,4%	28 54,9%	25 49,0%	25 49,0%	
	BT	10 19,6%	22 43,1%	25 49,0%	26 50,1%	
	Tăng	0 0,0%	1 2,0%	1 2,0%	0 0,0%	
Tổng 123 BN	Giảm	73 59,3%	49 39,8%	44 35,8%	54 43,9%	
	BT	45 36,6%	70 56,9%	75 61,0%	78 63,4%	
	Tăng	5 4,1%	4 3,3%	4 3,3%	1 0,7%	

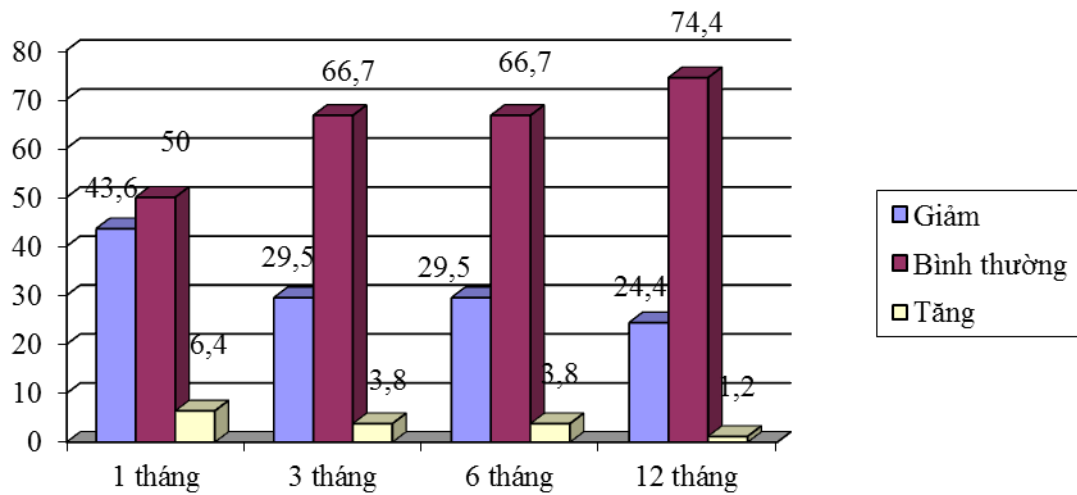
Trong nghiên cứu của chúng tôi, 123 bệnh nhân điều trị nội khoa đơn thuần không can thiệp phẫu thuật, tỷ lệ nồng độ PRL trở về bình thường sau 12 tháng là 63,4%. Tuy nhiên chúng tôi nhận thấy rằng, nhóm bệnh nhân có

nồng độ PRL trước điều trị dưới 4000mIU/L có mức độ cải thiện nồng độ PRL trở về bình thường sau 12 tháng đạt cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ trước điều trị ≥ 4000 mIU/L là 72,2% so với 50,1%.

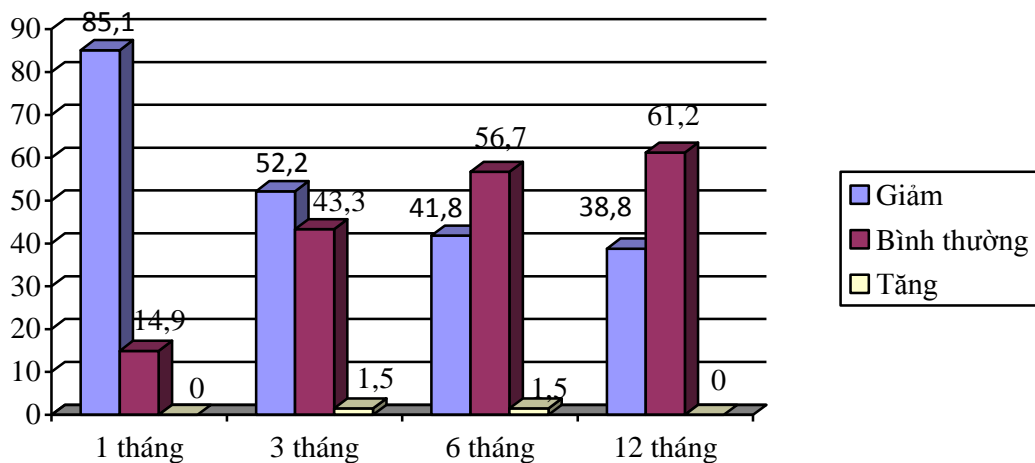
Bảng 3.28. Mức độ cải thiện PRL sau điều trị ở bệnh nhân điều trị ngoại khoa

PRL		Thời điểm			
		1 tháng	3 tháng	6 tháng	12 tháng
< 4000 mIU/L 6BN	Giảm	2	2	4	0
	BT	4	4	2	6
	Tăng	0	0	0	0
≥ 4000 mIU/L 16BN	Giảm	16	9	3	1
	BT	0	7	13	15
	Tăng	0	0	0	0
Tổng 22 BN	Giảm	18 81,8%	11 50,0%	7 31,8%	1 4,5%
	BT	4 18,2%	11 50,0%	15 68,2%	21 95,5%
	Tăng	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%

Trong nghiên cứu, 22 bệnh nhân điều trị bằng phương pháp ngoại khoa sau 1 tháng nồng độ PRL giảm chiếm 81,8% và sau 12 tháng điều trị mức độ cải thiện PRL trở về bình thường đạt 95,5%.



Biểu đồ 3.6. Mức độ cải thiện nồng độ PRL ở các bệnh nhân có nồng độ < 4000 mUI/L



Biểu đồ 3.7. Mức độ cải thiện nồng độ PRL ở các bệnh nhân có nồng độ > 4000 mUI/L

Trong nghiên cứu 145 bệnh nhân điều trị bằng nội khoa đơn tuần hay can thiệp phẫu thuật chúng tôi nhận thấy mức độ cải thiện nồng độ PRL ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị < 4000 UI/L tốt hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL \geq 4000 UI/L. Cụ thể: sau 12 tháng điều trị nồng độ PRL trở về bình thường ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị

< 4000 UI/L là 74,4% và ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị \geq 4000 UI/L là 61,2%.

Bảng 3.29. Sự thay đổi kích thước khối u sau 12 tháng điều trị

Phân loại u		Microadenoma	Macroadenoma	U tuyến yên chảy máu	Tổng số
PPĐT					
Nội khoa 118 BN (vì có 5 BN không u)	Giảm KT u	62 61,4%	14 82,3%	0	76 64,4%
	Hết u	18 17,8%	1 5,9%	0	19 16,1%
	Tăng KT u	21 20,8%	2 11,8%	0	23 19,5%
	Tổng	101 100,0%	17 100,0%	0	118 100,0%
Ngoại khoa 22 BN	Giảm KT u	0	5	0	5 22,7%
	Hết u	1	9	7	17 77,3%
	Tăng KT u	0	0	0	0 0,0%
	Tổng	1	14	7	22 100,0%
Tổng 140 BN	Giảm KT u	62 60,8%	19 61,3%	0	81 57,9%
	Hết u	19 18,6%	10 32,3%	7	36 25,7%
	Tăng KT u	21 22,6%	2 6,4%	0	23 16,4%
	Tổng	102 100,0%	31 100,0%	7	140 100,0%

Mục đích của điều trị bệnh nhân hội chứng tăng tiết PRL có u tuyến yên là giảm kích thước khối u đến hết u. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa: sau 12 tháng giảm kích thước khối u ở bệnh nhân có u tuyến yên kích thước nhỏ (Microadenoma) là 61,4% và bệnh nhân có u tuyến yên kích thước lớn (macroadenoma) là 82,3%. Đặc biệt nhóm bệnh nhân điều trị bằng phương pháp phẫu thuật tỷ lệ bệnh nhân hết u sau

phẫu thuật đạt tới 77,3%. Ngoài ra, có 23 bệnh nhân tăng kích thước khối u sau điều trị thì có 20/23 bệnh nhân có thai.

3.2.3.3. Kết quả có thai trên bệnh nhân điều trị vô sinh

Bảng 3.30. Tỷ lệ có thai trên tổng số 113 bệnh nhân điều trị vô sinh

Hiệu quả điều trị	n	Tỷ lệ %
Có thai	66	58,4
Không có thai	47	41,6
Tổng số	145	100,0

Trong quá trình làm nghiên cứu, bệnh nhân đến khám và điều trị vì hiếm muộn là 113/145 bệnh nhân trong đó sau 12 tháng điều trị chúng tôi đạt 66/113 bệnh nhân đã có thai chiếm tỷ lệ 58,4%.

Bảng 3.31. Tỷ lệ có thai trên tổng số 113 bệnh nhân điều trị vô sinh

Hiệu quả điều trị		n	Tỷ lệ %
Có thai 66 BN (54,8%)	Tự nhiên	55	48,7
	IVF hoặc IUI	11	9,7
Sinh con khỏe mạnh		55	48,7
Hỏng thai 11 BN (9,7%)	Sảy thai	7	6,2
	Thai lưu	1	0,9
	Chửa ngoài TC	3	2,7
Không có thai		47	41,6

Trong 113 bệnh nhân mong con đã có 66 bệnh nhân có thai, trong đó tỷ lệ có thai tự nhiên đạt 48,7% và có hỗ trợ IVF hoặc IUI là 9,7%, 55 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh. Tuy nhiên có 11/66 bệnh nhân có thai nhưng hỏng thai trong đó 7 bệnh nhân bị sảy thai, 3 bệnh nhân chửa ngoài tử cung và 1 bệnh nhân bị thai lưu.

Bảng 3.32. Tình trạng có thai trong quá trình điều trị của 113 BN vô sinh

Thời điểm	n	Tỷ lệ %
1 tháng	2/113	1,8
3 tháng	17/113	15,0
6 tháng	20/113	17,7
12 tháng	27/113	23,9
Tổng	66/113	58,4

Trong quá trình điều trị, khi nồng độ PRL giảm hoặc trở về bình thường, bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại tạo điều kiện thuận lợi để bệnh nhân có thai, có 19 bệnh nhân có thai sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng đã có 39 bệnh nhân có thai.

Bảng 3.33. Thay đổi kích thước khối u trên bệnh nhân có thai

Tình trạng thai		KT khối u			
		Hết u	KT u giảm	KT giữ nguyên	KT u tăng
Có thai sinh con khỏe 55 BN	Phẫu thuật 6/55	6 100%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Không phẫu thuật 49/55	5 10,2%	9 18,4%	15 30,6%	20 40,8%
Hông thai 11 BN	Phẫu thuật 1/11	1 100%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Không phẫu thuật 10/11	3 30%	4 40%	3 30%	0 0,0%
Tổng	Phẫu thuật	7 100%	0 0,0%	0 0,0%	0 0,0%
	Không phẫu thuật	8 13,6%	13 22%	18 30,5%	20 33,9%

Trong 22 bệnh nhân can thiệp phẫu thuật có 7 bệnh nhân có thai trong đó 6 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh và đặc biệt không có bệnh nhân nào tăng kích thước khối u sau khi sinh con.

Tuy nhiên, 59 bệnh nhân có thai sau điều trị nội khoa thông thường với 49 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh thì có tới 20 bệnh nhân sau khi sinh con chụp lại MRI có ghi nhận tăng kích thước khối u so với trước khi có thai chiếm tỷ lệ 33,9%, ngược lại tỷ lệ bệnh nhân sau khi điều trị có thai và chụp cộng hưởng từ không ghi nhận hình ảnh còn u chiếm tỷ lệ thấp 13,6%.

Bảng 3.34. Thay đổi kích thước khối u trên bệnh nhân không có thai

KT Khối u Tình trạng PT	Hết u	KT u giảm	KT giữ nguyên	KT u tăng
	Phẫu thuật 15 BN	13 86,7%	2 13,3%	0 0,0%
Không phẫu thuật 65 BN	13 20%	44 67,7%	5 7,7%	3 4,6%

Trong nghiên cứu, nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa chưa có thai có tỷ lệ giảm kích thước khối u sau điều trị là 67,7%, chỉ có 3 bệnh nhân tăng kích thước sau điều trị. Đối với nhóm bệnh nhân phẫu thuật, tỷ lệ hết u sau phẫu thuật rất cao chiếm 86,7% và không có bệnh nhân nào tăng kích thước khối u sau phẫu thuật.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

Nghiên cứu 145 bệnh nhân nữ bị hội chứng tăng tiết PRL từ 8/2016 đến 6/2020 chúng tôi đưa ra bàn luận như sau:

4.1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

4.1.1. Đặc điểm về tuổi

Trong nghiên cứu của chúng tôi tuổi trung bình của bệnh nhân là $31,64 \pm 7,59$ tuổi, trong đó bệnh nhân nhỏ tuổi nhất là 18 tuổi, bệnh nhân lớn tuổi nhất là 51 tuổi. Bệnh nhân trong độ tuổi sinh đẻ chiếm tỷ lệ cao nhất, đặc biệt là phụ nữ trẻ tuổi (21-30) chiếm tới 49,0%. So sánh kết quả của chúng tôi với một số kết quả nghiên cứu của các tác giả:

Bảng 4.1. So sánh tuổi trung bình, lứa tuổi với các nghiên cứu khác

Tác giả	Lứa tuổi	Tuổi trung bình
Pietro Mortini (2005) ²³	17 - 49	43
L.Vilar (2008) ¹⁰¹	13 - 79	36,4
Primeau V (2012) ¹⁰²	17 - 45	31,0
Lý Ngọc Liên (2003) ¹⁰³	16 - 61	40
Nguyễn Đức Anh (2012) ¹⁰⁴	20 - 55	33,9
Mạc Thị Thơm (2017) ¹⁰⁵	23 - 56	32,7
Nghiên cứu của chúng tôi	18 - 51	31,64

So sánh với các tác giả trong nước: Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với Nguyễn Đức Anh¹⁰⁴ (2012) trên 49 bệnh nhân U tiết PRL thì độ tuổi trung bình của bệnh nhân là 33,9 tuổi và Mạc Thị Thơm¹⁰⁵ (2017), nghiên cứu 33 bệnh nhân u tiết PRL tại khoa Nội tiết, đã mô tả được điểm lâm sàng và cận lâm sàng của nhóm nghiên cứu. Bệnh hay gặp ở lứa tuổi sinh đẻ, với tuổi trung bình là 32,7 tuổi, độ tuổi thấp nhất 23 tuổi, cao nhất 56 tuổi, nhóm nghiên cứu có tỷ lệ nữ/nam là 7/1.

Mặt khác so sánh với các tác giả khác trên thế giới: Chúng tôi nhận thấy sự tương đồng về độ tuổi với tác giả L.Vilar¹⁰¹ (2008) và cộng sự đã nghiên cứu bệnh nhân u tuyến yên ở nhóm nữ, trước và sau khi điều trị với bromocriptine. Nghiên cứu tiến hành trên 30 bệnh nhân nữ có u tuyến yên tăng tiết PRL thì tuổi trung bình là 27,1 tuổi và với tác giả Primeau V (2012) là 31 tuổi¹⁰².

Tuy nhiên có sự khác biệt giữa nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả khác: Lý Ngọc Liên (2003) là 40 tuổi, L.Vilar (2008) là 36,4 tuổi¹⁰¹. Sự khác biệt này là do chúng tôi nghiên cứu trên phụ nữ mắc hội chứng tăng tiết PRL, bệnh nhân đi khám khi có các biểu hiện rối loạn nội tiết: vô kinh, tiết sữa, vô sinh là những triệu chứng biểu hiện rất sớm và rất được quan tâm ở phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ.

4.1.2. Đặc điểm lâm sàng

4.1.2.1. Đặc điểm về tiền sử

➤ Đặc điểm tiền sử kinh nguyệt và thai nghén

Nghiên cứu trên 145 phụ nữ bị hội chứng tăng tiết PRL nhận thấy đa số bệnh nhân hành kinh trong độ tuổi 11-16 chiếm 94,5%, đây là độ tuổi phù hợp với sinh lý của người phụ nữ, chỉ có 8/145 trường hợp bệnh nhân hành kinh muộn trên 17 tuổi, trong đó có 2 bệnh nhân 21 tuổi mới hành kinh. Như vậy không có sự khác biệt lớn về tuổi hành kinh ở phụ nữ bình thường với phụ nữ có hội chứng tăng tiết PRL. Tuy nhiên với chu kỳ kinh thì số bệnh nhân có chu kỳ kinh dài trên 35 ngày chiếm tỷ lệ 28,3%, bệnh nhân có chu kỳ kinh dài nhất là 95 ngày, chu kỳ kinh ngắn nhất là 22 ngày. Ngoài ra số bệnh nhân vô kinh thứ phát rất cao 56,6%. Trong khi đó, bệnh nhân có biểu hiện vô kinh thứ phát, chu kỳ kinh dài trên 35 ngày, tiết sữa có giá trị gợi ý tới bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL, cần kết hợp với chẩn đoán hình ảnh để chẩn đoán xác định cho bệnh nhân, tránh những trường hợp bệnh nhân điều trị kéo dài ở

chuyên khoa phụ sản mà tình trạng không cải thiện mới phát hiện bệnh nhân bị u tuyến yên.

Đặc biệt khi PRL tăng cao gây tăng hoạt tính dopaminergic ở vùng dưới đồi nhằm ức chế sự chế tiết PRL, cơ chế này cũng ức chế luôn các neuron GnRH. Kết quả là FSH và LH ở mức thấp hoặc không đủ hiệu quả dẫn tới vòng kinh không phóng noãn, vô kinh thứ phát, kinh thưa dần tới vô sinh, nhất là vô sinh nguyên phát. Trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ vô sinh nguyên phát 49%, vô kinh thứ phát 28,9%. Trong 42 bệnh nhân vô kinh thứ phát có 28 bệnh nhân đã có 1 con mong muốn đẻ con thứ hai, 8 bệnh nhân sau nạo thai. Như vậy hội chứng tăng tiết PRL có thể gặp ở phụ nữ mọi lứa tuổi, có tiền sử kinh nguyệt và thai nghén khác nhau, do đó trong lâm sàng khi bệnh nhân có biểu hiện rối loạn nội tiết như vô kinh, kinh thưa, tiết sữa, đau đầu cùng với xét nghiệm nồng độ PRL cao hơn bình thường cần cho bệnh nhân chụp cộng hưởng từ để chẩn đoán xác định cho bệnh nhân, tìm ra nguyên nhân gây tăng nồng độ PRL máu để có phương pháp điều trị phù hợp.

➤ *Đặc điểm tiền sử điều trị*

Trong nghiên cứu của chúng tôi nhóm bệnh nhân bị u tuyến yên chiếm đa số vì vậy chúng tôi muốn bàn luận về tiền sử điều trị u tuyến yên. Đa số bệnh nhân đến với chúng tôi lần đầu, chưa điều trị chiếm tới 93,4%. Bệnh nhân trong nghiên cứu đa phần là có rối loạn nội tiết, đặc biệt gây ra vô sinh và vô kinh ảnh hưởng trực tiếp tới chất lượng cuộc sống của bệnh nhân chính vì vậy bệnh nhân đi khám và điều trị rất sớm. Trong 145 bệnh nhân chỉ có 1 bệnh nhân được phẫu thuật trước đó 1 năm sau đó không khám lại và theo dõi sau mổ, 1 bệnh nhân điều trị nội khoa cách đây 4 năm. Đặc biệt một bệnh nhân 40 tuổi, có tiền sử điều trị tăng PRL từ năm 27 tuổi bằng bromocriptine 3 tháng, sau đó có thai, sau đẻ mất kinh liên tiếp 3 năm, bệnh nhân tiếp tục điều trị bromocriptine và có thai lần 2, sau đẻ lần 2 bệnh nhân mất kinh 10

năm cho đến nay, bệnh nhân đi khám lần này với lý do đau đầu và nhìn mờ, được chẩn đoán là u tuyến yên kích thước lớn tăng tiết PRL. Đây cũng là một cảnh báo với người phụ nữ khi không quan tâm đến bệnh tật và chỉ đi khám khi diễn biến bệnh đã nặng.

4.1.2.2. Triệu chứng lâm sàng

➤ Lý do đến khám

Lý do khiến bệnh nhân đi khám nhiều nhất là vô kinh thứ phát chiếm 37,9%, sau đó là vô sinh chiếm tỷ lệ cao 36,6% chiếm tới 74,5% tổng các nguyên nhân. Nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt rất lớn so với Lý Ngọc Liên¹⁰³(2003) và của Đồng Văn Hệ¹⁰⁰ (2011), cả hai tác giả đều có lý do bệnh nhân đi khám là dấu hiệu về mắt chiếm tỷ lệ cao nhất là 48,2% và 40,7%, trong khi đó tỷ lệ bệnh nhân đi khám vì lý do vô sinh trong nghiên cứu của Lý Ngọc Liên chỉ chiếm 19,2% và của Đồng Văn Hệ (2011) là 17,5 %. Sự khác biệt này là do các tác giả nghiên cứu bệnh nhân u tuyến yên nói chung, ở cả nam và nữ, bệnh nhân được chỉ định phẫu thuật. Chính vì vậy bệnh nhân đến ở giai đoạn muộn, u đã to gây ra hội chứng chèn ép biểu hiện các triệu chứng về mắt, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi là bệnh nhân nữ thường đi khám chuyên khoa phụ sản trước khi đến với chuyên khoa phẫu thuật thần kinh.

Kinh nguyệt biểu hiện rõ ràng nhất là vô kinh thứ phát, kinh thưa dẫn tới vô sinh, đây là mối quan tâm hàng đầu đối với phụ nữ. Theo Nguyễn Viết Tiến¹⁰⁶ (2011) tỷ lệ các cặp vợ chồng bị vô sinh là khoảng 8%. Một cặp vợ chồng vô sinh cần đi khám và điều trị càng sớm càng tốt vì nếu để lâu điều trị càng khó khăn và tỷ lệ thành công càng thấp. Chính vì vậy bệnh nhân của chúng tôi thường đi khám rất sớm khi có biểu hiện rối loạn kinh nguyệt mà chưa có biểu hiện của hội chứng chèn ép như đau đầu, nhìn mờ.

➤ *Triệu chứng lâm sàng*

Hội chứng tăng tiết PRL thường biểu hiện sớm bằng các dấu hiệu rối loạn nội tiết do khi tăng PRL gây rối loạn phóng noãn, đôi khi không phóng noãn và vô kinh thông qua việc ngăn cản hoặc ức chế nhịp chế tiết GnRH bình thường ở vùng dưới đồi. Trong hội chứng tăng PRL thì u tuyến yên là một trong những nguyên nhân gây tăng PRL máu phổ biến, một tình trạng trong đó 90% là u tuyến giữa và 10% là u tuyến yên kích thước lớn (≥ 10 mm). U tuyến yên phổ biến hơn ở phụ nữ, đặc biệt là trong thời kỳ sinh sản. Tỷ lệ mới mắc cao nhất được tìm thấy ở phụ nữ từ 25 đến 34 tuổi: 23,9 / 100.000 người-năm. U tuyến yên kích thước nhỏ tăng tiết PRL với mức độ PRL cao, dẫn đến vô kinh, tiết sữa và vô sinh.

Tần suất xuất hiện các triệu chứng sản khoa: vô kinh thứ phát chiếm 62,1%, kinh thưa chiếm 28,3%, tiết sữa chiếm 77,2%. Trong các triệu chứng của hội chứng chèn ép: đau đầu chiếm tỷ lệ rất cao 58,6%, sau đó là nhìn mờ 12,4%. Có 6 bệnh nhân có đầy đủ 3 triệu chứng vô kinh thứ phát, kinh thưa, tiết sữa. Đặc biệt 18 bệnh nhân có biểu hiện nhìn mờ có 15 bệnh nhân vô kinh thứ phát, 4 bệnh nhân kinh thưa và 18 bệnh nhân tiết sữa.

So sánh các triệu chứng lâm sàng trong nghiên cứu của chúng tôi với các nghiên cứu của các tác giả khác như sau:

Bảng 4.2. So sánh triệu chứng lâm sàng với một số nghiên cứu khác

Tác giả	Vô kinh	Tiết sữa	Đau đầu	Nhìn mờ
Antonio Ciccarelli ¹⁰⁷ (2005)	56,6%	48%	46%	30%
Omar Serri ³⁵ (2003)	61%	42%	40%	38%
Nguyễn Đức Anh ¹⁰⁴ (2012)	51%	44,9%	44,9%	44,9%
Đông Văn Hệ ¹⁰⁰ (2011)	67,8%	28,6%	41%	35%
Mạc Thị Thơm ¹⁰⁵ (2017)	62,1%	55,2%	35,6%	8,9%
Nghiên cứu của chúng tôi	62,1%	77,2%	58,6%	12,4%

Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước, theo Mạc Thị Thơm (2017), nghiên cứu 33 bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL tại khoa Nội tiết¹⁰⁵, triệu chứng lâm sàng thường gặp nhất ở nữ giới là vô sinh, tỉ lệ chiếm 68,9%, rối loạn kinh nguyệt chiếm 62,1%, tiết sữa 55,2% và đau đầu chiếm 35,6%. Hai tác giả trong nước nghiên cứu về phẫu thuật u tuyến yên thì Đồng Văn Hệ¹⁰⁰ (2011) chỉ ra rằng: triệu chứng lâm sàng gồm: vô kinh (67,8%), tiết sữa (28,6%), theo Nguyễn Đức Anh¹⁰⁴ (2012) thì vô kinh (51%) và tiết sữa (44,9%). Các nghiên cứu trên thế giới về hội chứng tăng tiết PRL máu có sự tương đồng với kết quả của chúng tôi: Tamasauskas (2012)¹⁰⁸ với các triệu chứng chủ yếu trước khi phẫu thuật là tiết sữa (81,3%), thông kinh (75%), đau đầu (62,5%) và có vấn đề về thị trường (6,3%). Mặt khác theo Midhat Haider (2013) và cộng sự nghiên cứu bệnh nhân có u kích thước nhỏ điều trị với bromocriptine¹⁰⁹ nhận thấy có 20% bệnh nhân đau đầu, không phát hiện bệnh nhân nào có thiếu hụt thị trường ở bệnh nhân tiết sữa, 85% bệnh nhân có vô kinh/ tiết sữa, 80% bệnh nhân rối loạn kinh nguyệt, 80% bệnh nhân vô sinh, không có bệnh nhân nào có suy tuyến yên và thời gian vô sinh là 4,2 năm. Còn với nhóm bệnh nhân u kích thước lớn có đặc điểm lâm sàng là 40% bệnh nhân có đau đầu, 50% có thiếu hụt thị trường, 90% tiết sữa, 80% có vô kinh- tiết sữa, 90% có rối loạn kinh nguyệt, 90% vô sinh, 50% bệnh nhân có suy tuyến yên, thời gian vô sinh trung bình là 5,6 năm.

4.1.3. Triệu chứng cận lâm sàng

4.1.3.1. Xét nghiệm nội tiết PRL

Xét nghiệm nồng độ hormone PRL của 145 bệnh nhân trước điều trị có giá trị trung bình là $7867,8 \pm 11543,1$ mIU/L, bệnh nhân có nồng độ PRL cao nhất là 81000mIU/L và thấp nhất là 887mIU/L. Trong nghiên cứu của chúng tôi có 68 bệnh nhân có nồng độ PRL máu cao trên 4000mIU/L chiếm tới 46,9%. Chúng tôi đã tham khảo nhiều tác trong ngoài nước trong phân nhóm PRL ở bệnh nhân có hội chứng tăng tiết PRL, có những tác giả chọn ngưỡng

là 2000mUI/L, có tác giả chọn ngưỡng là 4000mUI/L, nhưng chúng tôi nhận thấy khi chọn ngưỡng 4000mUI/L thì quá trình xử lý số liệu có ý nghĩa thống kê rõ rệt, đã tìm được mối liên quan giữa nồng độ prolactin với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, đồng thời cũng chỉ ra được việc lựa chọn liều Dostinex trong điều trị có hiệu quả nhất.

Theo tác giả Biller Bm⁴ (1999) khi nồng độ PRL cao trên 4000mIU/L có liên quan mật thiết với tần suất xuất hiện triệu chứng vô kinh thứ phát và tiết sữa đồng thời có giá trị gợi ý chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết PRL. Theo tác giả thì tỷ lệ u tuyến yên có nồng độ trên 4000mIU/L là 41,4%.

Nghiên cứu của chúng tôi tương đối phù hợp với nghiên cứu trong và ngoài nước. Theo Mạc Thị Thơm (2017), nghiên cứu mô tả tiền cứu dựa trên bệnh nhân tăng PRL máu do u tuyến yên tăng tiết PRL. Bệnh nhân được chẩn đoán, theo dõi điều trị tại khoa Nội tiết Bệnh viện Bạch Mai trong thời gian 11/2016 tới 9/2017. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi khác biệt với nghiên cứu của Mạc Thị Thơm là: Thời gian nghiên cứu của tác giả Mạc Thị Thơm ngắn chỉ trong vòng 10 tháng, đối tượng nghiên cứu gồm cả bệnh nhân nam và bệnh nhân nữ, tác giả chỉ dừng lại mô tả được triệu chứng lâm sàng, nồng độ prolactin, hình ảnh chụp cộng hưởng từ tuyến yên mà không phân tích được mối liên quan giữa triệu chứng lâm sàng với triệu chứng cận lâm sàng, không theo dõi và đánh giá được bệnh nhân trong quá trình điều trị, bệnh nhân được điều trị bằng phương pháp nội khoa hay ngoại khoa, không đánh giá được hiệu quả điều trị. Nghiên cứu của chúng tôi là nghiên cứu theo dõi dọc, có thời gian theo dõi kết quả điều trị từ 1-3 năm, nghiên cứu đi sâu tổng hợp, phân tích, theo dõi kết quả điều trị điều trị nội khoa, ngoại khoa và đánh giá được hiệu quả điều trị bằng sự cải thiện các triệu chứng lâm sàng, nồng độ prolactin huyết thanh và đặc biệt đối với nhóm bệnh nhân có u tuyến yên tăng tiết prolactin đều được đánh giá lại kích thước khối u sau điều trị và đặc biệt kết quả điều trị vô sinh hiếm muộn ở nhóm bệnh nhân này mà cụ thể là tỷ lệ có thai sau điều trị.

Trong nghiên cứu của Johan và cộng sự trên 455 bệnh nhân có hội chứng tăng tiết PRL (năm 1999)¹¹⁰ nhận thấy đặc điểm nam chiếm 22% và nữ chiếm 78%. Mức PRL huyết thanh trung bình của nhóm bệnh nhân là 6784,6 mIU/L (16 – 26250 mg/L). Năm 2012, Arimantas đã nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật qua xương bướm với những u kích thước nhỏ¹⁰⁸ thì nồng độ PRL trước phẫu thuật là 4309 mU/l.

Ngoài ra trong nghiên cứu của chúng tôi thì tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PRL trên 2000mIU/L khá cao chiếm 74,5%. Theo Losa Marco¹¹¹ u tuyến yên có nồng độ trên 2000mIU/L là 69,3%, theo Nguyễn Thanh Xuân¹¹² (2012) tỷ lệ này là 65,9%. Như vậy nghiên cứu của chúng tôi phù hợp với các tác giả trong và ngoài nước.

4.1.3.2. Liên quan giữa triệu chứng lâm sàng với nồng độ PRL

Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhận thấy sự liên quan chặt chẽ giữa nồng độ PRL với tần suất xuất hiện các triệu chứng. Ở triệu chứng sản khoa thì tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng vô kinh thứ phát tăng dần theo nồng độ của PRL nhóm < 2000mIU/L, 2000 – 4000mIU/L và \geq 4000mIU/L tương ứng là 29,7%; 55,0% và 83,8% ($p < 0,001$). Nhận thấy sự khác biệt rất lớn giữa 2 nhóm nồng độ PRL < 2000mIU/L và \geq 4000mIU/L với triệu chứng vô kinh thứ phát. Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng vô kinh thứ phát ở bệnh nhân có PRL \geq 4000mIU/L cao gấp 12,24 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95%CI là 4,71-31,85. Trong khi đó so sánh giữa nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL 2000 – 4000mIU/L với nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL < 2000mIU/L thì nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng vô kinh thứ phát ở bệnh nhân có PRL 2000-4000 mIU/L cao gấp 2,89 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000mIU/L với 95% CI là 1,12-7,40.

Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng tiết sữa chỉ là 48,6% ở nhóm BN có nồng độ PRL < 2000 mUI/L. Ngược lại tăng cao ở cả nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL 2000-4000 mUI/L và \geq 4000 mUI/ L tương ứng là 85,0% và 88,1% ($p <$

0,001). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi phân tích chúng tôi nhận thấy: Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng tiết sữa ở bệnh nhân có nồng độ PRL ≥ 4000 mIU/L cao gấp 6,91 lần so với bệnh nhân có PRL < 2000 mIU/L với 95%CI là 2,66-17,94. Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng tiết sữa ở BN có nồng độ PRL 2000-4000 mIU/L cao gấp 5,98 lần so với bệnh nhân có nồng độ PRL < 2000 mIU/L với 95%CI là 2,02-17,63.

Trong hội chứng chèn ép: Tỷ lệ bệnh nhân có triệu chứng đau đầu tăng dần theo nồng độ của PRL ở nhóm < 2000 mIU/L, 2000 – 4000mIU/L và ≥ 4000 mIU/L tương ứng là 37,8%; 45,0% và 79,1%. Tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân có PRL < 2000 mUI/L và 2000-4000 mUI/L ($p>0,05$). Ngược lại nhận thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL ≥ 4000 mIU/L và nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL < 2000 mIU/L: Nguy cơ bệnh nhân có triệu chứng đau đầu ở bệnh nhân có nồng độ PRL ≥ 4000 mIU/L cao gấp 5,80 lần so với bệnh nhân có nồng độ PRL < 2000 mIU/L với 95%CI là 2,41-13,95.

Như vậy có mối liên quan giữa nồng độ PRL với triệu chứng lâm sàng. Nồng độ PRL bình thường của phụ nữ là 80 - 600mIU/L. Khi PRL tăng trên 600mIU/L có thể gây không phóng noãn tuy nhiên vẫn có thể có hành kinh mà chưa gây vô kinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ ra rằng với ngưỡng nồng độ PRL trên 4000mIU/L thì hầu hết bệnh nhân có biểu hiện triệu chứng vô kinh, tiết sữa và đau đầu, đây là 3 triệu chứng điển hình của hội chứng tăng tiết PRL.

4.1.3.3. Kết quả chụp cộng hưởng từ

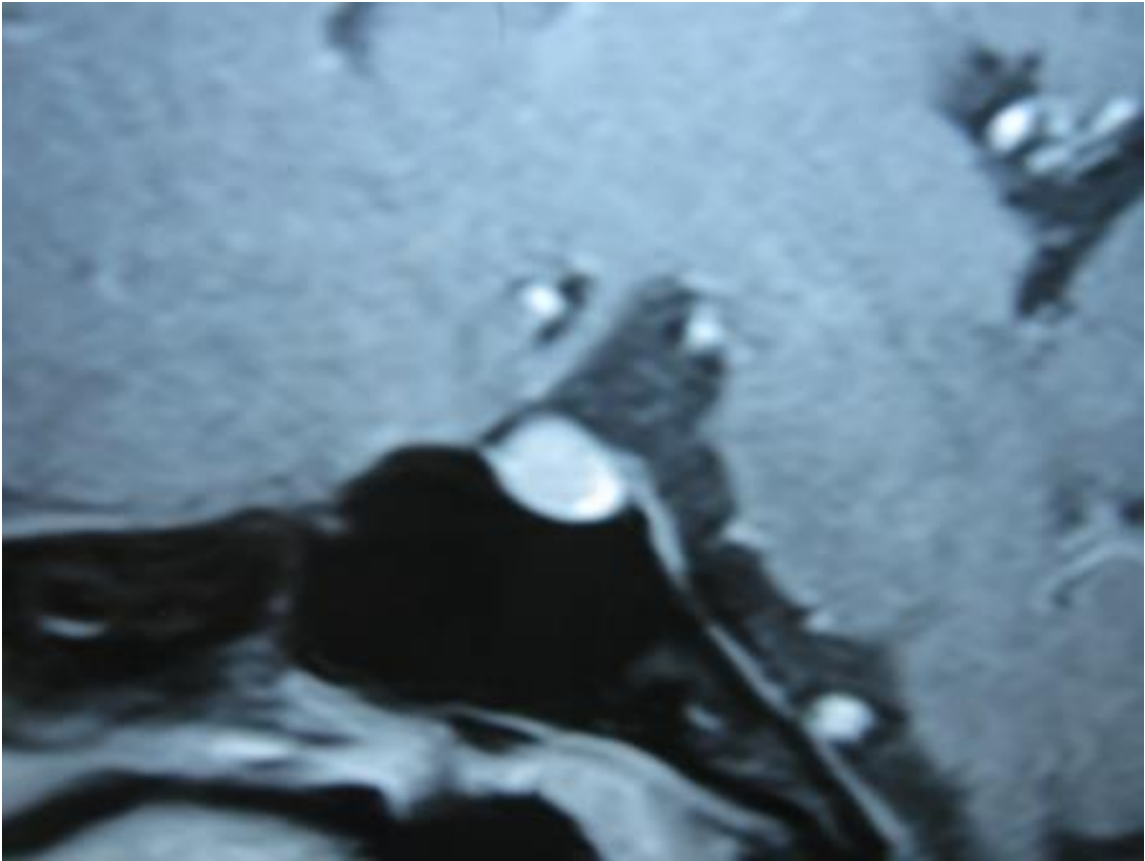
Nghiên cứu của chúng tôi gồm 145 bệnh nhân, tuy nhiên có 141 bệnh nhân có phát hiện thấy u trên chẩn đoán hình ảnh. Theo y văn, chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết PRL dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng như sau:

- Triệu chứng lâm sàng gồm 2 hội chứng: Hội chứng rối loạn nội tiết và hội chứng chèn ép (khi khối u kích thước lớn).

- Triệu chứng cận lâm sàng: Xét nghiệm nồng độ PRL tăng cao trên 600mIU/L và chụp cộng hưởng từ xác định có u tuyến yên.

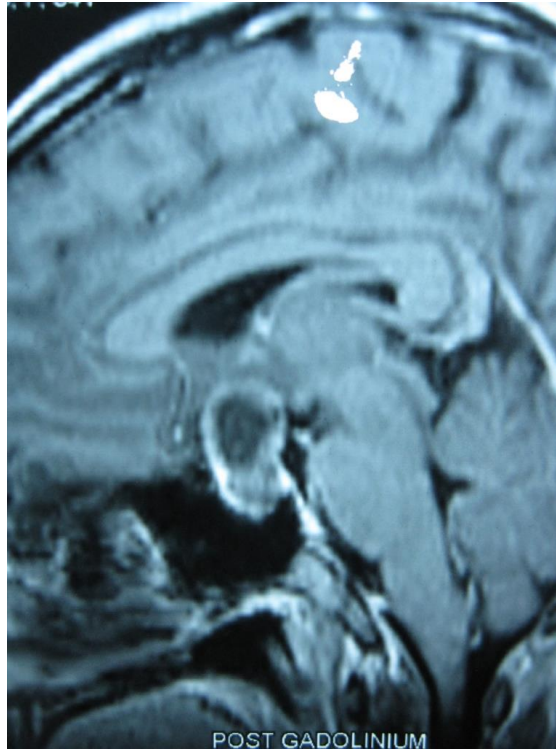
Trên thực tế chúng tôi khám, chẩn đoán, điều trị và theo dõi 145 bệnh nhân nữ bị hội chứng tăng tiết PRL nhận thấy: có 97 bệnh nhân đã được chuyển sang từ Bệnh viện Phụ sản Trung ương, chỉ có 58 bệnh nhân từ các bệnh viện khác. U tuyến yên tăng tiết PRL gây biểu hiện vô kinh, kinh thưa, tiết sữa, vô sinh là những triệu chứng khiến bệnh nhân đi khám chuyên khoa Phụ sản. Chính vì biểu hiện lâm sàng của bệnh nhân rất đa dạng và mỗi triệu chứng như vô kinh, kinh thưa đều có rất nhiều nguyên nhân khác nhau nên hầu hết bệnh nhân khi có biểu hiện rối loạn kinh nguyệt đã được làm các xét nghiệm nội tiết: FSH, LH, Estradiol, Progesteron, PRL. Khi nồng độ PRL tăng cao trên ngưỡng 600mIU/L, chúng tôi cho bệnh nhân chụp cộng hưởng từ để tìm khối u tuyến yên vì tăng PRL có rất nhiều nguyên nhân như tình trạng stress, hoạt động thể lực nhiều, dùng một số thuốc gây tăng PRL, bệnh lý tuyến yên, bệnh lý thần kinh - dưới đồi.

Chính vì vậy, khi bệnh nhân có tăng PRL thì chụp cộng hưởng từ là tiêu chuẩn vàng giúp chẩn đoán xác định u tuyến yên có tăng tiết PRL. Trong 97 bệnh nhân tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương sau khi chụp cộng hưởng từ cho kết quả u tuyến yên đều được chuyển tiếp chuyên khoa phẫu thuật thần kinh Bệnh viện Hữu nghị Việt Đức khám và điều trị.



*Hình 4.1. Hình ảnh MRI u tuyến yên kích thước nhỏ (Microadenoma)
(BN. Trình Thị O, 19 tuổi)*

Trong nghiên cứu có 102 bệnh nhân u tuyến yên kích thước nhỏ dưới 1 cm chiếm tỷ lệ cao 70,4%, 31 bệnh nhân u kích thước trên 1cm chiếm tỷ lệ 21,4% và 7 bệnh nhân u tuyến yên chảy máu. Điều này được giải thích là do các khối u tuyến yên tăng tiết PRL thường gây biểu hiện rối loạn nội tiết: vô kinh, tiết sữa, đau đầu nên bệnh nhân đến sớm chứ không chờ đến u kích thước lớn chèn ép cấu trúc xung quanh gây hội chứng chèn ép như u tuyến yên không tăng tiết.



Hình 4.2. Hình ảnh MRI u tuyến yên chảy máu

(BN. Phạm Nữ Nguyệt M, 31 tuổi)

Trong bệnh nhân u tuyến yên chảy máu của chúng tôi đến viện với hội chứng đột quỵ tuyến yên là đau đầu dữ dội, thị lực giảm nhanh và được can thiệp phẫu thuật. Sau phẫu thuật cả 7 bệnh nhân được phục hồi về thị lực, giảm đau đầu.

Nghiên cứu của Johan và cộng sự trên 455 bệnh nhân có hội chứng tăng tiết PRL huyết thanh (1999)¹¹⁰, tăng PRL thứ phát, nguyên nhân bao gồm do thuốc và suy tuyến giáp hoặc chèn ép cuống tuyến yên. Tại thời điểm chẩn đoán có 174 (41%) bệnh nhân u kích thước nhỏ, 181 (42%) bệnh nhân có u kích thước lớn, 70 (16%) bệnh nhân tăng PRL vô căn, 5 (1%) bệnh nhân có hội chứng hố yên rỗng. Có 25 bệnh nhân không tìm thấy bằng chứng của khối u.

Trong quá trình theo dõi bệnh nhân chúng tôi nhận thấy một số bất cập trong chẩn đoán u tuyến yên tăng PRL là khi bệnh nhân đến viện, với các lý do: vô sinh, vô kinh, kinh thưa thì một số bác sỹ lâm sàng đã điều trị thuốc nội tiết để bệnh nhân có kinh hoặc điều trị thuốc kích thích phóng noãn mà

chưa quan tâm đến xét nghiệm PRL. Vì vậy làm kéo dài thời gian khám và điều trị của bệnh nhân. Ngoài ra, đối với một số bệnh nhân khi nồng độ PRL tăng cao đã lập tức dùng thuốc ức chế dopamine mà không cho bệnh nhân chụp cộng hưởng từ để loại trừ bệnh lý u tuyến yên. Do vậy, cần phải có hướng dẫn cụ thể về chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết PRL cho các bác sĩ sản khoa và bác sĩ ngoại khoa.

4.1.3.4. Mối liên quan giữa kích thước khối u với triệu chứng lâm sàng và nồng độ PRL

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy kích thước khối u có liên quan với nồng độ PRL và hội chứng chèn ép: Khi nồng độ PRL ≥ 4000 mUI/L thì tỷ lệ bệnh nhân bị u nhỏ gặp thấp chiếm 37,3%, ngược lại tỷ lệ bệnh nhân u lớn và u tuyến yên chảy máu chiếm tỷ lệ rất cao là 80,6% và 71,4%. Trong khi đó, với nồng độ PRL <4000 mUI/L thì tỷ lệ bệnh nhân u nhỏ chiếm tỷ lệ rất cao tới 62,7%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa kích thước khối u với nồng độ PRL với $p < 0,001$. Đặc biệt trong nghiên cứu gặp 7 BN u tuyến yên chảy máu thì có 5 BN có nồng độ PRL ≥ 4000 mUI/L.

Về hội chứng chèn ép thì khối u kích thước lớn thường có biểu hiện hội chứng chèn ép rõ rệt so với khối u kích thước nhỏ. Triệu chứng đau đầu nhóm bệnh nhân có kích thước khối u lớn là 84,2% cao hơn nhóm bệnh nhân có kích thước khối u nhỏ là 50,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$. Đồng thời triệu chứng nhìn mờ nhóm bệnh nhân có kích thước khối u lớn là 44,7% cao hơn rõ rệt so với nhóm bệnh nhân có kích thước khối u nhỏ là 1,0%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$.

Như vậy chúng tôi nhận thấy mối liên quan chặt chẽ giữa kích thước khối u với triệu chứng chèn ép và nồng độ PRL. Bệnh nhân có khối u kích thước lớn hoặc u tuyến yên chảy máu thì đa số biểu hiện triệu chứng đau đầu, nhìn mờ và có nồng độ PRL cao trên 4000mUI/L.

4.2. Kết quả điều trị

4.2.1. Điều trị nội khoa

Trong nghiên cứu chủ yếu là bệnh nhân được điều trị theo phương pháp nội khoa chiếm 84,8%, tỷ lệ bệnh nhân phẫu thuật thấp hơn chiếm 15,2%. Những bệnh nhân sau phẫu thuật khối u vẫn được tiếp tục điều trị nội khoa phối hợp sau mổ.

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với một nghiên cứu năm 2017, tác giả Mạc Thị Thom¹⁰⁵ tiến hành nghiên cứu 33 bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL, với 81,8% số bệnh nhân được điều trị nội khoa và chỉ có 6 bệnh nhân được phẫu thuật. Kết quả điều trị trong nhóm điều trị nội khoa với 70,4% bệnh nhân dùng cabergoline, 29,6% dùng bromocriptine. Điều trị với cabergoline có hiệu quả cao hơn hẳn so với bromocriptine, với kết quả nồng độ PRL về bình thường ở 73,7% khi điều trị với cabergoline, còn với bromocriptine là 25%.

Trên thế giới, điều trị u tuyến yên tăng tiết PRL chủ yếu là điều trị nội khoa dùng các thuốc kháng dopamin như bromocriptine, cabergoline với mục đích là đưa nồng độ PRL trở về bình thường, phục hồi chu kỳ kinh nguyệt, giảm hoặc ngừng tiết sữa. Tỷ lệ bệnh nhân đáp ứng với điều trị bằng thuốc khá cao với khoảng 80-90% số bệnh nhân có PRL trở về bình thường.

Từ những năm 1999, Johan Verhelst đã nghiên cứu 455 bệnh nhân có hội chứng tăng PRL dùng cabergoline¹¹⁰. Trong quá trình điều trị của bệnh nhân: 292 bệnh nhân điều trị trước với bromocriptine, 198 đã đổi thành cabergoline do kháng thuốc (58 bệnh nhân) hoặc không dung nạp (140 bệnh nhân), 16 bệnh nhân là không dung nạp vừa kháng thuốc, 78 bệnh nhân có nhiều lý do kết hợp.

Từ nhiều thập kỷ nay, dù có nhiều thử nghiệm được tiến hành nhưng nội khoa vẫn được coi là tiêu chuẩn vàng trong điều trị u tuyến yên tăng tiết PRL. Trong nghiên cứu chúng tôi điều trị chủ yếu bằng cabergoline chiếm 94,5%, trong 4 bệnh nhân điều trị bằng bromocriptine thì có 3 bệnh nhân xuất hiện

tác dụng phụ: buồn nôn, đau đầu, hạ huyết áp và 1 bệnh nhân sau điều trị 2 tháng xét nghiệm nồng độ PRL không có sự cải thiện đáng kể.

Chúng tôi ưu tiên sử dụng cabergoline hơn vì theo Colao A⁸ (2009) trong nghiên cứu đa trung tâm và mù đôi ngẫu nhiên trên 459 phụ nữ u tuyến yên tăng tiết PRL cho kết quả 83% bệnh nhân sử dụng cabergoline có lượng PRL trở về bình thường trong khi chỉ có 59% bệnh nhân sử dụng bromocriptine có lượng PRL trở về bình thường.

Liên quan giữa liều Dostinex[®] với nồng độ PRL thì tỷ lệ dùng 2 viên Dostinex[®] ở nhóm BN có PRL \geq 4000 mUI/L là 35,5% cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm BN có PRL < 4000 mUI/L là 5,3%. Khả năng bác sĩ lâm sàng dùng 2 viên Dostinex[®] ở nhóm BN có PRL \geq 4000 mUI/L cao gấp 9,76 lần so với BN có PRL < 4000 mUI/L với 95% CI là 3,14-30,33. Mặt khác nghiên cứu bảng 3.20 và bảng 3.21, chúng tôi nhận thấy liều dùng Dostinex[®] khởi điểm là 1 viên/tuần chiếm tỷ lệ cao nhất 75,9%, có 26 bệnh nhân dùng liều khởi điểm \geq 2 viên/tuần chiếm 17,9% là những bệnh nhân có nồng độ PRL cao trên 4000UI/L. Sau 12 tháng điều trị bệnh nhân duy trì thuốc Dostinex[®] với liều ½ viên/tuần chiếm tỷ lệ 42,1%. Trong nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa thông thường không có can thiệp phẫu thuật nhận thấy liều khởi điểm Dostinex[®] 1 viên/tuần chiếm tỷ lệ 81,3%, sau 6 tháng và 12 tháng điều trị bệnh nhân chuyển sang liều duy trì ½ viên/tuần lần lượt chiếm tỷ lệ tăng dần 35% và 43,9%. Đặc biệt sau 6 tháng có tới 30 bệnh nhân dùng thuốc vì có thai và sau 12 tháng là 37 bệnh nhân chiếm 30,1%. Tuy nhiên trong quá trình nghiên cứu có tỷ lệ nhỏ bệnh nhân dùng thuốc trong khi điều trị làm tái phát triệu chứng vô kinh, đau đầu và tiết sữa dẫn đến khó khăn trong điều trị tiếp theo.

Diễn biến điều trị nội khoa ở nhóm bệnh nhân phẫu thuật (22 BN) chúng tôi nhận thấy: Tỷ lệ dùng thuốc trước phẫu thuật chiếm tỷ lệ rất cao 86,4% trong

đó tỷ lệ dùng ≥ 2 viên Dostinex®/tuần là 36,4% và dùng 1 viên Dostinex®/tuần là 45,5%. Sau điều trị 1 tháng có tới 81,8% bệnh nhân sau phẫu thuật dùng 1 viên Dostinex®/tuần, 6 tháng sau phẫu thuật tỷ lệ này giảm chỉ còn 18,2% thay vào đó tỷ lệ sau 6 tháng phẫu thuật bệnh nhân dùng $\frac{1}{2}$ viên Dostinex®/tuần chiếm tỷ lệ cao 45,5%. Trong quá trình điều trị, bệnh nhân dừng thuốc vì có thai lúc 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng lần lượt là 18,2%, 27,3%, 31,2%.

Về thời gian điều trị nội khoa, các tác giả trong và ngoài nước đều cho rằng nên kéo dài trong thời gian 2 - 3 năm mới ngừng dùng thuốc, vì lúc đó u đã hoại tử hoặc không còn hoạt động. Tuy nhiên, trong thực tế bệnh nhân ở cả 2 nhóm điều trị nội khoa đơn thuần và điều trị ngoại khoa kết hợp nội khoa thì lại ghi nhận tình trạng bệnh nhân dùng thuốc: tại thời điểm 3 tháng có 8 bệnh nhân dùng thuốc, 6 tháng có 12 bệnh nhân dùng thuốc và 12 tháng có 19 bệnh nhân dùng thuốc không vì lý do có thai. Nguyên nhân dùng thuốc là do khi nồng độ PRL đã trở về giá trị bình thường, chu kỳ kinh nguyệt được phục hồi, hết tiết sữa thì bác sỹ lâm sàng chỉ định dùng thuốc hoặc bệnh nhân tự ý dùng thuốc. Chính vì vậy, sau một thời gian bệnh nhân lại biểu hiện các triệu chứng rối loạn nội tiết và nồng độ PRL tăng cao trở lại. Vì vậy chúng tôi đưa ra khuyến cáo đối với bác sỹ lâm sàng nên điều trị và theo dõi bệnh nhân u tuyến yên có tăng tiết PRL thời gian từ 2 - 3 năm.

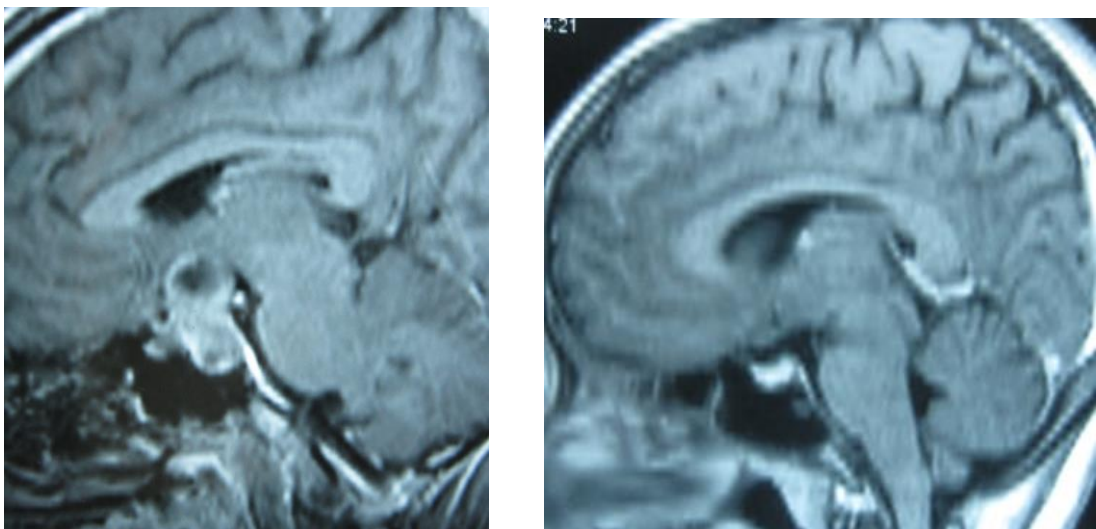
4.2.2. Điều trị ngoại khoa

Trong nghiên cứu của chúng tôi, 22 bệnh nhân được phẫu thuật bằng phương pháp mổ nội soi với chẩn đoán là u tuyến yên chảy máu 7/22 bệnh nhân chiếm 31,8%, u tuyến yên lớn chiếm tỷ lệ cao nhất 54,6%, u tuyến yên nhỏ điều trị nội khoa không kết quả, bệnh nhân mong con chiếm 13,6%.

So sánh với nghiên cứu trong nước của tác giả Mạc Thị Thơm¹⁰⁵ thì chỉ định phẫu thuật bao gồm: u kích thước lớn gây chèn ép (5/6), u chảy máu chiếm (1/6). Có 1 trong 6 bệnh nhân có biến chứng có tỷ lệ đái tháo nhạt sau mổ. Giải phẫu bệnh sau mổ của cả 6 bệnh nhân là u lành tính. Tuy nhiên, sau phẫu thuật tỷ lệ bệnh nhân có PRL về bình thường chỉ là 33,3%.

Năm 2017, Jasim S¹¹³ và cộng sự, nghiên cứu trên 1124 bệnh nhân được chẩn đoán u tuyến yên tăng tiết PRL tại phòng khám Mayo từ 1993 đến 2014 và thực hiện phân tích hồi cứu tất cả những bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật (77 bằng phương pháp phẫu thuật qua xương bướm và một bệnh nhân mở sọ). Như vậy tỷ lệ phẫu thuật chỉ là 78/1124 (6,9%) trong đó có 27 bệnh nhân u kích thước nhỏ, 51 bệnh nhân là u kích thước lớn. Các chỉ định phẫu thuật bao gồm: thất bại điều trị thuốc, không dung nạp thuốc, yêu cầu của bệnh nhân, chẩn đoán không rõ ràng, bất thường thị lực, đau đầu, dò dịch não tủy.

Trong 22 bệnh nhân phẫu thuật có 7 bệnh nhân u tuyến yên chảy máu, 12 bệnh nhân u tuyến yên kích thước lớn, 3 bệnh nhân u tuyến yên kích thước nhỏ điều trị nội khoa không kết quả và mong con. Đặc biệt 1 bệnh nhân u tuyến yên kích thước nhỏ điều trị nội khoa không kết quả và mong con sau phẫu thuật 1 tháng nồng độ PRL đã trở về bình thường, sau 2 tháng bệnh nhân đã có thai. Tuy nhiên, chúng tôi khuyến cáo bệnh nhân sau khi có con vẫn tiếp tục khám và theo dõi tình trạng u tuyến yên tăng tiết PRL nếu PRL tăng cao tiếp tục phải điều trị nội tiết.



*Hình 4.3. Hình ảnh chụp MRI trước và sau phẫu thuật bằng nội soi
(BN. Trần Thị Thu T, 21 tuổi)*

So sánh kết quả nghiên cứu của chúng tôi với các tác giả được tóm tắt trong bảng sau:

Bảng 4.3: Kết quả tổng hợp hệ thống

Tác giả (năm)	Cỡ mẫu	Tuổi trung bình	Nồng độ PRL tiền phẫu	Liều DA sử dụng	Thuyên giảm hậu phẫu %	Thời gian theo dõi	Ảnh hưởng của điều trị
Menucci (2010) ¹¹⁵	24	40 (16-60)	Không rõ	B,C	Không rõ	>1 tháng	IO fbrosis
Seule (2006) ¹¹⁶	34	KB	Macrop:530,2 Microp: 172,36	Không rõ	Macrop. 17,4% Microp. 45,5%	Không rõ	Harm
Scheithauer (2006) ¹¹⁷	35	27-55	Không rõ	B	33%	Không rõ	Harm (p = 0,040)
Tyrrell (1990) ¹¹⁸	219	29 (18-53)	125 (32-13084)	B	72	≥ 3,2 năm	Không ảnh hưởng
Sughrue (2009) ¹¹⁹	253	33±1,2	995 ± 308	B	73	3,7 năm	Không có ích
Losa (2002) ¹¹¹	120	29,7 ± 0,9 (12-67)	114 (21-7,850)	B,C	64	50,2 ± 3,0 m (1-132 m)	Có ích
Yu (2005) ¹²⁰	30	39 (17-52)	IGP >1,000	B	0	31,7 m (3-63 m)	Không ảnh hưởng
Wu (2008) ¹²¹	68	36 ± 12 (15-65)	>200 macrop.	B	71,4	5 năm	Không ảnh hưởng
Tamasauskas (2012) ¹⁰⁸	32	31,0 ± 8,2	Median 92,36 microp	Không rõ	45,5	4,2 ± 2,7 y	Nguy hiểm
Primeau (2012) ¹²²	63	31 ± 14	195 (38-9,302)	B,C,Q	63% microp. 60% noninv. macrop. 0% inv. macr.	Median 66 m (7-217 m)	Không ảnh hưởng
Nghiên cứu của chúng tôi	145	31,6±7,5	7867,8 ± 11543,1 mIU/	B,C	82,3% Macrop 62,4% Mirop	12 tháng	Không ảnh hưởng

Tổng số bệnh nhân được nghiên cứu trong hệ thống này là 878 bệnh nhân. Có 5 bài báo thấy rằng điều trị trước phẫu thuật với đồng vận dopamine không ảnh hưởng đến tình trạng hậu phẫu. Một bài báo tìm thấy có sự tích cực trong điều trị tiền phẫu với đồng vận dopamine, và 3 bài báo thấy hiệu

quả tiêu cực khi sử dụng đồng vận dopamin. Tyrell và cộng sự¹¹⁸ phát hiện ra rằng liệu pháp bromocriptine không dự đoán tái phát nếu thuyên giảm ban đầu đã đạt được. Tương tự, Losa và các đồng nghiệp¹¹¹ đã báo cáo rằng mức PRL tiền phẫu thuật cao là yếu tố tiên đoán duy nhất thành công của phẫu thuật. Thời gian điều trị thuốc đồng vận dopamine dao động từ 1 tháng đến 15 năm và liên tục trong một số trường hợp. Sughrue¹¹⁹ cung cấp bằng chứng rằng thuốc đồng vận dopamine dùng trước phẫu thuật giúp cải thiện khả năng phẫu thuật cắt bỏ khối u tốt hơn và giúp kiểm soát mức PRL hậu phẫu tốt hơn ($p < 0,01$).

Tamasauskas và cộng sự¹⁰⁸ đã tìm thấy rằng không dùng thuốc đồng vận dopamin trước phẫu thuật là độc lập với kết quả phẫu thuật ($p = 0,02$). Do đó, các tác giả đã kết luận rằng yếu tố chính liên quan đến kết quả phẫu thuật u kích thước nhỏ thì không nên dùng đồng vận dopamin trước phẫu thuật.

4.2.3. Mức độ cải thiện triệu chứng lâm sàng

Trong nghiên cứu của chúng tôi sau 1 tháng điều trị, tỷ lệ bệnh nhân có kinh trở lại đạt 54,5 % trong đó có 2 bệnh nhân có thai ngay sau khi chu kỳ kinh quay trở lại, sau 12 tháng điều trị mức độ cải thiện chu kỳ kinh nguyệt của bệnh nhân đạt 87,7% bệnh nhân chu kỳ kinh nguyệt đều. Tuy nhiên còn một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân dùng thuốc dẫn đến chu kỳ kinh nguyệt không đều hoặc mất kinh chiếm 9,5% sau 6 tháng điều trị.

Mức độ cải thiện triệu chứng tiết sữa sau điều trị rất khả quan với 65,7% bệnh nhân giảm tiết sữa sau tháng điều trị đầu tiên và 88,1% bệnh nhân hết tiết sữa sau 12 tháng điều trị. Triệu chứng chèn ép khối u của bệnh nhân hội chứng tăng tiết PRL mà đặc trưng bởi biểu hiện đau đầu và nhìn mờ được cải thiện sau điều trị 12 tháng với 57,6% bệnh nhân hết đau đầu và 100% bệnh nhân hết nhìn mờ. Tuy nhiên còn 5,9% bệnh nhân còn đau đầu sau điều trị trong đó có 2 bệnh nhân đang có thai.

Từ những năm 1999, Johan Verhelst¹¹⁰ đã nghiên cứu 455 bệnh nhân có hội chứng tăng PRL sử dụng cabergoline để điều trị thì kết quả là 227/254 bệnh nhân có chu kỳ kinh nguyệt về bình thường, 27 bệnh nhân đã có thai khi đang điều trị cabergoline, và 25 ca sinh được trẻ khỏe mạnh. 33/47 bệnh nhân có thị giác trở về bình thường. 51/71 bệnh nhân có giảm đau đầu .

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi khá tương đồng với nghiên cứu Nguyễn Đức Anh¹⁰⁴ năm 2012, đánh giá kết quả điều trị của 49 bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL được phẫu thuật qua xương bướm. Nghiên cứu của tác giả này chỉ tập chung ở những bệnh nhân có hội chứng tăng tiết prolactin có u tuyến yên, có chỉ định phẫu thuật, nghiên cứu chỉ dừng lại ở kết quả phẫu thuật, sự cải thiện của nồng độ PRL và các triệu chứng lâm sàng sau phẫu thuật, nghiên cứu chưa đánh giá được kết quả điều trị nội khoa, chưa thấy được tầm quan trọng của điều trị nội khoa, chưa phân tích được giá trị của điều trị nội khoa do đó chưa so sánh được kết quả điều trị nội khoa với ngoại khoa.

Trong nghiên cứu của chúng tôi có sự khác biệt rất lớn so với tác giả Nguyễn Đức Anh: Đối tượng nghiên cứu của chúng tôi là phụ nữ được chẩn đoán bị hội chứng tăng tiết PRL, điều trị bằng cả hai phương pháp nội khoa và ngoại khoa. Nghiên cứu phân tích khá chi tiết và đầy đủ về triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng, phương pháp điều trị nội khoa và ngoại khoa của 145 bệnh nhân nữ bị hội chứng tăng tiết PRL. Chúng tôi nêu rõ mối liên quan giữa nồng độ PRL với các triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng. Với cỡ mẫu 145 bệnh nhân, chúng tôi đã theo dõi điều trị trong thời gian dài (ít nhất 1 năm), đánh giá lại sau điều trị 1 tháng, 3 tháng, 6 tháng, 12 tháng về các triệu chứng lâm sàng, cận lâm sàng một cách khoa học, tỷ mỉ, chi tiết, sát sao từng bệnh nhân nhằm đưa ra phương pháp điều trị tối ưu, hiệu quả nhất cho bệnh nhân, giúp bác sĩ lâm sàng có cái nhìn tổng quát, toàn diện về hội chứng tăng tiết PRL ở phụ nữ. Điều trị nội khoa là lựa chọn đầu tay khi điều trị hội chứng tăng tiết PRL, tuy nhiên với nhóm bệnh nhân bị u tuyến yên tăng tiết PRL có mong muốn sinh con cần cân

nhắc chỉ định phẫu thuật. Nghiên cứu chỉ ra sự thay đổi kích thước khối u sau khi mang thai: với phương pháp điều trị ngoại khoa không có trường hợp nào tăng kích thước khối u sau sinh con, tuy nhiên có 33,9% bệnh nhân tăng kích thước khối u sau sinh với phương pháp điều trị nội khoa.

4.2.4. Mức độ cải thiện triệu chứng cận lâm sàng về nồng độ PRL

Mức độ cải thiện PRL sau 1 tháng điều trị nội khoa đơn thuần cho thấy tỷ lệ bệnh nhân có nồng độ PRL trở về bình thường sau 12 tháng là 63,4%. Tuy nhiên nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị dưới 4000mIU/L có mức độ cải thiện nồng độ PRL trở về bình thường sau 12 tháng đạt cao hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ trước điều trị ≥ 4000 mIU/L 72,2% so với 50,1%).

Bệnh nhân điều trị ngoại khoa có 81,8% bệnh nhân có giảm nồng độ PRL sau 1 tháng và tỷ lệ này là 95,5% sau 12 tháng điều trị.

Chúng tôi còn nhận thấy mức độ cải thiện nồng độ PRL ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị < 4000 UI/L tốt hơn nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL ≥ 4000 UI/L. Cụ thể: sau 12 tháng điều trị nồng độ PRL trở về bình thường ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị < 4000 UI/L là 74,4% và ở nhóm bệnh nhân có nồng độ PRL trước điều trị ≥ 4000 UI/L là 61,2%.

Bảng 4.4. So sánh mức độ cải thiện nồng độ PRL với các nghiên cứu khác

Tác giả	Mức độ cải thiện (%)
Primeau V (2012) ¹⁰²	72,7%
Pietro Mortini (2005) ²³	61,6%
Brigitte Delemer (2009) ¹²⁴	82%
Lý Ngọc Liên (2003) ¹⁰³	65,8%
Nguyễn Đức Anh (2012) ¹⁰⁴	68,7%
Nghiên cứu của chúng tôi	93,3%

Trong một nghiên cứu của Nguyễn Đức Anh¹⁰⁴ năm 2012, đánh giá kết quả điều trị của 49 bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL được phẫu thuật qua xương bướm, có 18 trường hợp được phẫu thuật nội soi, 31 trường hợp phẫu thuật sử dụng kính vi phẫu. Kết quả nghiên cứu cho thấy, xét nghiệm PRL sau mổ: về mức bình thường chiếm 23,8%, giảm so với trước mổ là 76,2% trong tổng số 42 trường hợp được làm xét nghiệm kiểm tra.

Năm 1999, Johan Verhelst¹¹⁰ đã nghiên cứu 455 bệnh nhân có hội chứng tăng PRL dùng cabergoline: Đáp ứng về nội tiết thấy mức PRL về bình thường ở 86% bệnh nhân, và giảm ít nhất 75% thấy ở 34 trong số 61 bệnh nhân còn lại. Tác giả nhận thấy ở những bệnh nhân mắc u tuyến yên kích thước nhỏ có khả năng đạt được mức PRL trở về bình thường cao hơn đáng kể so với những bệnh nhân có u tuyến yên kích thước lớn (93% so với 77%, $p = 0,001$). Bệnh nhân mắc u kích thước nhỏ cần liều cabergoline thấp hơn đáng kể so với bệnh nhân mắc u kích thước lớn.

Trong một nghiên cứu phân tích gộp của Vania dos Santos công bố năm 2011¹²³, đã dựa trên cơ sở dữ liệu những nghiên cứu về điều trị tăng PRL máu: EMBASE, Pubmed, Lilacsc và trung tâm đăng kiểm thử nghiệm. Từ các cơ sở dữ liệu đã có 418 tài liệu tham khảo, khi sàng lọc đến cuối cùng được 19 bài báo cáo. Dựa trên tiêu chuẩn loại trừ, chọn được 4 nghiên cứu, liên quan đến 743 người tham gia, tất cả đều là các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên. Phân tích tổng hợp khẳng định hiệu quả giúp giảm PRL của cabergoline (RR = 0,67, CI 95% 0,57 – 0,8).

4.2.5. Mức độ cải thiện triệu chứng cận lâm sàng trên cộng hưởng từ

Mục đích của điều trị bệnh nhân hội chứng tăng tiết PRL có u tuyến yên là giảm kích thước khối u đến hết u. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa: sau 12 tháng giảm kích thước khối u ở bệnh nhân có u tuyến yên kích thước nhỏ là 61,4 % và bệnh nhân có u tuyến yên kích

thước lớn là 82,3%. Đặc biệt nhóm bệnh nhân điều trị bằng phương pháp phẫu thuật tỷ lệ bệnh nhân hết u sau phẫu thuật đạt tới 77,3%. Ngoài ra, có 23 bệnh nhân tăng kích thước khối u sau điều trị thì có 20/23 bệnh nhân có thai.

Trong một nghiên cứu của Nguyễn Đức Anh¹⁰⁴ năm 2012 có 21 trường hợp được chụp lại chụp cộng hưởng từ sau mổ. Kết quả cho thấy, tỉ lệ bệnh nhân được lấy hết u là 33,3%, u còn 1 phần là 57,1% và 9,5% bệnh nhân có u to trở lại như cũ sau mổ 6 tháng.

Cùng năm 2012, nghiên cứu 42 bệnh nhân u tuyến yên được phẫu thuật bằng phẫu thuật qua xương bướm tại bệnh viện Đại học Y Hà Nội trong 3 năm. Kết quả chụp cộng hưởng từ sau 3 tháng có 89,8% bệnh nhân hết u hoặc kích thước u nhỏ đi đáng kể. Xét nghiệm nội tiết lại ở hầu hết bệnh nhân không có bất thường, các ca có u tăng tiết có cải thiện rõ rệt về nội tiết. Đánh giá chung về kết quả phẫu thuật của nhóm nghiên cứu là có tới 76,2% bệnh nhân có kết quả tốt, 19% trung bình và chỉ 4,8% bệnh nhân phẫu thuật có kết quả kém. Tác giả cũng đánh giá yếu tố tiên lượng về kích thước khối u với kết quả điều trị. U có kích thước càng nhỏ thì kết quả phẫu thuật càng tốt. U nhỏ có tỉ lệ mổ tốt đến 90%, không có bệnh nhân kết quả kém. U có kích thước 10-40 mm có kết quả tốt là 74,1%, và có 7,4% bệnh nhân kết quả kém. U khổng lồ (>40 mm) có tỉ lệ phẫu thuật kết quả tốt thấp, chỉ 60%, nhưng lại không có bệnh nhân nào có kết quả kém.

Năm 2012, Arimantas đã nghiên cứu kết quả điều trị phẫu thuật qua xương bướm với những u tuyến yên kích thước nhỏ tăng tiết PRL¹⁰⁸. Kết quả cho thấy tỷ lệ thuyên giảm sau phẫu thuật đạt được ở 19 bệnh nhân (59%). Trong đó, nhóm không điều trị đồng vận dopamine đạt thuyên giảm sau phẫu thuật với tỉ lệ cao hơn (90%) so nhóm có điều trị với thuốc đồng vận (90,0% so với 45,5%) ($p = 0,01$). Tác giả tìm thấy yếu tố độc lập chính liên quan đến kết quả tốt sau điều trị là không dùng đồng vận dopamine tiền phẫu.

Hidetoshi Ikeda và cộng sự (2013)¹²⁵ đã nghiên cứu hiệu quả điều trị vi phẫu các u tuyến yên, theo dõi sau phẫu thuật sau 12 năm trên 138 bệnh nhân nữ dưới 40 tuổi và tuổi tiền mãn kinh. Các chỉ định phẫu thuật trong nghiên cứu bao gồm: kháng thuốc, không dung nạp thuốc, xuất huyết nội sọ, bệnh nhân lựa chọn phẫu thuật do không chấp nhận điều trị nội khoa. Có tới 105/138 bệnh nhân có nồng độ PRL trở về bình thường, trong đó có 4 bệnh nhân phục hồi được kinh nguyệt.

Năm 2016, Diane Donegan và cộng sự, nghiên cứu trên 1124 bệnh nhân được chẩn đoán u tăng tiết PRL tại phòng khám Mayo từ 1993 đến 2014 và thực hiện phân tích hồi cứu tất cả những bệnh nhân được tiến hành phẫu thuật (77 bằng phương pháp phẫu thuật qua xương bướm và một bệnh nhân mở sọ). Nhóm 78 bệnh nhân có 27 bệnh nhân u kích thước nhỏ, 51 bệnh nhân là u kích thước lớn. Nghiên cứu cho thấy yếu tố tiên lượng xấu đối với kết quả phẫu thuật là nam giới, mức PRL tiền phẫu thuật cao hơn, chỉ số Ki-67 cao, và kích thước u lớn. Tỷ lệ tái phát là 8/39 trường hợp. Tác giả thấy rằng nguy cơ tái phát xảy ra nhiều hơn ở bệnh nhân có u kích thước lớn, chỉ số ki-67 > 3%.

4.2.6. Bàn luận về tỷ lệ có thai trên bệnh nhân điều trị vô sinh

4.2.6.1. Điều trị trong thai kì

U tuyến yên tăng tiết PRL là một nguyên nhân phổ biến gây vô sinh ở phụ nữ trẻ và điều trị bằng chất chủ vận dopamine (DA) cho phép phục hồi khả năng sinh sản trong hơn 90% các trường hợp. Cả bromocriptine và cabergoline đều cho thấy an toàn khi dùng trong thời kỳ đầu mang thai. Đặc biệt, dữ liệu về sự phơi nhiễm của thai nhi hoặc phôi với cabergoline trong những tuần đầu tiên của thai kỳ đã được báo cáo trong hơn 900 trường hợp và chỉ ra rằng cabergoline an toàn trong bối cảnh này. Không có sự gia tăng tần suất sảy thai tự nhiên, sinh non, hoặc dị tật ở trẻ sơ sinh, và các nghiên cứu

tiếp theo của trẻ em cho đến 2 năm, sau khi thai nhi tiếp xúc với cabergoline không cho thấy bất kỳ thể chất hoặc bất thường phát triển. Do đó, những phụ nữ này nên tiếp tục điều trị DA cho đến khi bắt đầu mang thai. Ngừng điều trị được khuyến cáo tại thời điểm đó ở phụ nữ có khối u nhỏ hoặc lớn không có triệu chứng. Đối với u nhỏ tăng tiết PRL, nguy cơ phát triển khối u có triệu chứng khi mang thai là rất thấp (3%). Nó cao hơn đối với u kích thước lớn tăng tiết PRL (30%) và phải theo dõi cẩn thận, bao gồm CHT không tiêm thuốc cản quang nếu các triệu chứng hoặc rối loạn thị giác phát triển. Nếu khối u phát triển, cân nhắc tái sử dụng chất đồng vận dopamine (BRC hoặc CAB) thay phẫu thuật. Cho con bú không có nguy cơ đối với sự phát triển của khối u và điều trị DA. Cuối cùng, khoảng 40% phụ nữ có u nhỏ hoặc u lớn với kích thước trung gian có thể được thuyên giảm kéo dài sau một hoặc nhiều lần mang thai.

Sau khi rụng trứng, nội mạc tử cung trở thành một cơ quan bài tiết. Sự tiết PRL chỉ là một trong nhiều nội tiết đặc biệt chức năng của nội mạc tử cung quyết định. Tổng hợp PRL bởi nội mạc tử cung trong một hoạt động bình thường của chu kỳ kinh nguyệt, thường vào khoảng ngày 23 của chu kỳ kinh nguyệt. Nếu thụ thai, các tế bào quyết định biểu hiện giải phóng PRL peptide kích thích tiết PRL. Khi mang thai, PRL được tiết ra trong tuyến yên của thai nhi, tuyến yên của mẹ, nội mạc tử cung. Nồng độ PRL huyết thanh của mẹ tăng từ mức bình thường là 10-25 ng/mL, bắt đầu từ khoảng 8 tuần tuổi thai, đến cao hơn nồng độ đạt cực đại 200-400 ng/mL. Sự gia tăng đáng kể trong bài tiết PRL này được cho là kết quả của sự ức chế estrogen của bài tiết dopamine và trực tiếp kích thích sao chép gen PRL ở tuyến yên. Khi mang thai, tuyến yên bình thường mở rộng đáng kể, trọng lượng của nó tăng khoảng một phần ba, đạt kích thước lên tới 10,2 mm khi sinh. Do tăng đáng kể trong estradiol huyết thanh của mẹ, tỷ lệ phần trăm của tế bào lactotrophs

tăng từ 20% tế bào ở phụ nữ lên đến 40%, cùng với sự gia tăng bài tiết PRL và nồng độ huyết thanh. Đó là sự mở rộng về kích thước tuyến yên và áp lực làm cho tuyến yên dễ bị tổn thương nhờ máu qua trung gian là giảm cung cấp máu và hạ huyết áp (hội chứng Sheehan).

Trong quá trình làm nghiên cứu, bệnh nhân đến khám và điều trị vì hiếm muộn là 113/145 bệnh nhân trong đó sau 12 tháng điều trị chúng tôi đạt 66/113 bệnh nhân đã có thai chiếm tỷ lệ 58,4%. Trong đó tỷ lệ có thai tự nhiên đạt 48,7% và có hỗ trợ IVF hoặc IUI là 9,7%, 55 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh. Tuy nhiên có 11/66 bệnh nhân có thai nhưng không được con: 7 bệnh nhân bị sảy thai, 3 bệnh nhân chữa ngoài tử cung và 1 bệnh nhân bị thai lưu. Trong quá trình điều trị, khi nồng độ PRL giảm hoặc trở về bình thường, bệnh nhân có kinh nguyệt trở lại tạo điều kiện thuận lợi để bệnh nhân có thai, có 19 bệnh nhân có thai sau 3 tháng điều trị và sau 6 tháng đã có 39 bệnh nhân có thai.

Theo Renata S. Auriemma¹²⁶ (2013) nghiên cứu kết quả của 10 năm quan sát một trung tâm nghiên cứu khảo sát về sự tái phát của hội chứng tăng PRL máu sau khi mang thai và cho con bú: điều tra tỷ lệ tái phát của tăng PRL máu sau điều trị bằng cabergoline mang thai và sau khi cho con bú cũng như an toàn tiếp xúc với cabergoline trong ba tháng đầu thai kì. Trong 143 trường hợp mang thai đã được ghi nhận ở 91 bệnh nhân bị tăng PRL máu (76 u kích thước nhỏ, 10 u kích thước lớn). Điều trị CAB đã bị ngừng trong vòng 6 tuần thai. Mang thai được theo dõi cho đến khi sinh, trong và sau khi cho con bú, hai lần mỗi năm lên đến 60 tháng. Các tỷ lệ phá thai, sinh non và dị tật thai nhi cũng được phân tích. Nghiên cứu này cho kết quả: Mang thai dẫn đến 13 (9,1%) phá thai tự nhiên và 126 (88,1%) sinh sống. Không dị tật sơ sinh và / hoặc bất thường đã được ghi lại. Có 29 trên 91 bệnh nhân điều trị bằng CAB phải được bắt đầu lại trong vòng 6 tháng sau khi cho con bú vì tái

phát hội chứng tăng tiết PRL, trong khi trong 68% trường hợp thì không cần điều trị thêm đến 60 tháng.

Việc quản lí u tuyến yên tăng tiết PRL ở phụ nữ mang thai có thể phức tạp vì ba vấn đề chính: ảnh hưởng của thai kỳ đến kích thích khối u; tác dụng của chất chủ vận dopamine đối với sự phát triển của thai nhi sớm xảy ra trước khi mang thai; sự an toàn và hiệu quả của chất chủ vận dopamine.

4.2.6.2. Ảnh hưởng của thai kì đến sự phát triển của u tuyến yên tăng tiết PRL

U tuyến yên tăng tiết PRL là khối u tuyến yên phổ biến với tỷ lệ lưu hành ước tính từ 40 đến 55 trường hợp trên 100.000. Điều này rối loạn có tỷ lệ nữ cao (tỷ lệ nữ so với nam 8 : 1) và tuổi trung bình khi chẩn đoán là 30 tuổi. Dù kích thước là bao nhiêu, thì sự hiện diện của khối u thường gây ra việc vô sinh ở những phụ nữ trẻ muốn mang thai. Nồng độ PRL cao làm giảm tỷ lệ rụng trứng, suy giảm bài tiết progesterone và có thể thay đổi điều kiện nội tiết tố để cấy phôi đầy đủ nếu việc thụ tinh có thể xảy ra. Điều trị bằng chất chủ vận dopamine làm giảm triệu chứng, giảm kích thích khối u và cho phép mang thai nhiều hơn 90% các trường hợp.

Theo nghiên cứu của chúng tôi trong 22 bệnh nhân can thiệp phẫu thuật có 7 bệnh nhân có thai trong đó 6 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh và đặc biệt không có bệnh nhân nào tăng kích thích khối u sau khi sinh con.

Tuy nhiên, 59 bệnh nhân có thai sau điều trị nội khoa thông thường với 49 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh thì có tới 20 bệnh nhân sau khi sinh con chụp lại CHT có ghi nhận tăng kích thích khối u so với trước khi có thai chiếm tỷ lệ 33,9%, bệnh nhân có kích thích khối u giữ nguyên sau sinh chiếm 30,5%, ngược lại chỉ có 22% bệnh nhân giảm kích thích khối u sau khi có thai.

Tế bào khối u ở bệnh nhân có u tuyến yên tăng tiết PRL có tăng bộc lộ thụ thể estrogen; là kết quả của việc tăng nồng độ estrogen trong thai kỳ, có

thể có sự gia tăng đáng kể về thể tích của khối u, với sự gia tăng tiến triển của PRL huyết thanh do tăng sản tế bào lactotroph. Mối quan tâm chính là có thể tăng kích thước khối u trong khi mang thai. Dữ liệu chỉ ra rằng mặc dù sự tăng kích thước khối u chỉ là 3% đối với u kích thước nhỏ, nhưng cao tới 32% đối với kích thước lớn mà không được phẫu thuật.

Sử dụng CHT trước khi thụ thai để ghi lại kích thước khối u và làm cơ sở để so sánh với CHT được thực hiện trong thai kỳ. Hơn nữa, CHT rất hữu ích trong việc phân biệt giữa xuất huyết thành khối u so với tăng kích thước khối u trong thai kỳ.

Trong nghiên cứu, nhóm bệnh nhân điều trị nội khoa chưa có thai có tỷ lệ giảm kích thước khối u sau điều trị là 67,7%, chỉ có 3 bệnh nhân tăng kích thước sau điều trị. Đối với nhóm bệnh nhân phẫu thuật, tỷ lệ hết u sau phẫu thuật rất cao chiếm 86,7% và không có bệnh nhân nào tăng kích thước khối u sau phẫu thuật.

Khi mang thai, estrogen kích thích tổng hợp PRL, bài tiết và thúc đẩy tăng sản tế bào lactotroph⁸⁹. Tuyến yên bắt đầu tăng lên trong tháng thứ 2, đạt đỉnh sau tuần đầu tiên sau sinh và đạt chiều cao trung bình là 11,8 mm. Nồng độ PRL trong tuần hoàn của mẹ tăng trong suốt thai kỳ, đạt nồng độ trung bình 150 ng/ml⁹⁰. Sau khi sinh, tuyến yên nhanh chóng trở lại kích thước bình thường 6 tháng sau sinh⁹¹. Sự phát triển tăng kích thước của u kích thước lớn trong thai kỳ là do hai yếu tố: ngừng sử dụng thuốc đồng vận dopamine; tác dụng kích thích của nồng độ estrogen cao được sản xuất bởi nhau thai. Khả năng tăng kích thước của khối u trong thời gian mang thai phụ thuộc nhiều vào hai yếu tố: kích thước và tiền sử xạ trị/phẫu thuật trước đó. Trong 5 nghiên cứu đã tổng hợp dữ liệu⁹², nguy cơ tăng kích thước khối u có triệu chứng cho u nhỏ thường xảy ra chậm. Chỉ có 12 trong số 457 trường hợp mang thai (2,6%) là có biến chứng bởi các triệu chứng chèn ép của khối u

(đau đầu và/hoặc rối loạn thị giác). Nguy cơ tăng kích thước u trong thai kỳ ở bệnh nhân u kích thước lớn cao hơn hẳn so với nhóm khác. Một số nghiên cứu đã ghi nhận thành công và an toàn bromocriptine và cabergoline sử dụng để kiểm soát sự phát triển của khối u và làm giảm các triệu chứng thị giác trong quá trình mang thai, không có tác dụng phụ đối với trẻ sơ sinh⁹³.

Theo Renata S. Auriemma¹²⁶ (2013) khảo sát về sự tái phát của hội chứng tăng PRL sau khi mang thai và cho con bú: tỷ lệ tái phát sau 5 năm theo dõi cao hơn trong số các bệnh nhân bị u kích thước lớn so với những người có u kích thước nhỏ. Dữ liệu theo dõi 7 năm đã xác nhận sự thuyên giảm dài hạn trong u kích thước nhỏ, trong khi hầu hết các u kích thước lớn thường dễ tái phát. Ở nghiên cứu của Colao A²⁰, bệnh nhân mang thai không được xem xét để phân tích để loại trừ bất kỳ tác động có thể của thai kỳ và cho con bú đến sự thuyên giảm bệnh. Hiện tại cơ chế vẫn chưa được biết, nhưng có giả thiết là tình trạng estrogen và / hoặc dopamine gây ra hiện tượng này.

Khối u phát triển có triệu chứng được ghi nhận là hiếm khi xảy ra trong thời kỳ mang thai và phụ thuộc nhiều vào kích thước khối u, tác dụng kích thích của estrogen nhau thai và phẫu thuật hoặc xạ trị trước đó. Bằng cách xem xét hơn 700 trường hợp mang thai ở những phụ nữ có u tuyến yên tăng tiết PRL được mô tả trong tài liệu (29 - 40), Molitch¹³ đã tìm thấy sự gia tăng kích thước khối u đã được quan sát thấy ở 2,7% bệnh nhân có u nhỏ, 4,8% bệnh nhân có u lớn với phẫu thuật chuyên gen và / hoặc xạ trị trước đó, và 23% bệnh nhân u tuyến không có phẫu thuật hoặc xạ trị trước đó. Hơn nữa, Miyake¹²⁷ nhận thấy rằng những bệnh nhân đã trải qua phẫu thuật trước đó đã có PRL giảm sau sinh so với những người không được phẫu thuật và sau đó được điều trị bằng DA. Ở quần thể nghiên cứu, chỉ có ba phụ nữ được điều trị bằng phẫu thuật trước khi bắt đầu CAB, và tất cả đã thuyên giảm hoàn toàn sau khi mang thai mà không cần điều trị thêm với DA. Không có dữ liệu có

sẵn về an toàn đối với phụ nữ cho con bú. Miyake¹²⁷ báo cáo rằng trong u tuyến yên có tăng tiết PRL thì mức PRL thấp sau sinh góp phần làm giảm lượng sữa và cho con bú kém hơn. Trong nghiên cứu của mình, không có bệnh nhân nào tăng nhanh mức PRL hoặc phàn nàn về các triệu chứng gợi ý sự phát triển khối u, cho thấy cho con bú không liên quan đến tăng nguy cơ khối u phát triển. Trong nghiên cứu này không có bệnh nhân trải qua các triệu chứng phát triển khối u hoặc tăng đột ngột nồng độ PRL khi cho con bú, và sau 12 và 60 tháng, PRL mức độ trong phạm vi bình thường. Hơn nữa, chúng tôi đã cho thấy sử dụng CAB trong thời kỳ đầu mang thai là an toàn. Trong thực tế, 88,1% trường hợp mang thai thành công (đủ tháng sinh con sống), trong khi tỷ lệ nạo phá thai tự phát là 9,1%. Dữ liệu của nghiên cứu này phù hợp với kết quả mà Robert⁹⁶ đã báo cáo trước đó (10,2%) (15), Colao A.⁸ (9,1%) trong một nhóm bệnh nhân khác có điều trị CAB thì không làm tăng tỷ lệ phá thai. Tỷ lệ sảy thai tự nhiên ở nghiên cứu thấp hơn tỉ lệ 12% được báo cáo trong dân số Hoa Kỳ (43), tỷ lệ 11% ở Châu Âu (44) và tỷ lệ 14% tại Ý. Tác giả thấy không có tăng nguy cơ thấp cân (2500 g) ở trẻ sơ sinh phụ nữ đang điều trị với CAB trước khi mang thai của họ. Tỷ lệ trẻ sơ sinh nhẹ cân là (1,4%) thấp hơn 6,8% được báo cáo bởi Robert, 6,6% được báo cáo bởi Colao et al. và 6,1% được báo cáo bởi cuộc khảo sát cuối cùng ở Italia vào năm 2009. Bất thường sơ sinh, bao gồm cả các khiếm khuyết nhỏ và lớn, không được ghi nhận bất kỳ trường hợp nào.

4.2.6.3. Ảnh hưởng của thuốc đồng vận dopamine lên sự phát triển của thai nhi

Thuốc đồng vận dopamin như bromocriptine, không có đủ dữ liệu an toàn để khuyến nghị sử dụng các loại thuốc này trong thai kỳ. Vì vậy các hướng dẫn thực hành lâm sàng của hội nội tiết đề quản lý và điều trị u tuyến yên tăng tiết PRL khuyến cáo ngừng DA ngay sau khi xác nhận có thai, ngoại trừ phụ nữ có u kích thước lớn và xâm lấn.

Bromocriptine là một dẫn xuất ergoline, một chất chủ vận thụ thể dopamine D2 với đặc tính chủ vận và đối kháng trên các thụ thể D1. Thuốc thường được yêu cầu nhiều liều trong suốt cả ngày vì thời gian bán hủy ngắn. Ở phụ nữ dùng bromocriptine trong thời kỳ đầu mang thai, tỷ lệ phá thai, mang thai ngoài tử cung hoặc dị tật bẩm sinh không cao hơn trong dân số nói chung. Trong một nghiên cứu trên 2.587 phụ nữ mang thai, trong đó có 2.437 người tăng nguy cơ sảy thai tự nhiên, bất thường bẩm sinh hoặc đa thai, và không ảnh hưởng đến sự phát triển sau sinh. Trong các nghiên cứu khác, trong số 6.329 bệnh nhân được điều trị bằng bromocriptine trong thời kỳ đầu mang thai, nguy cơ sảy thai tự nhiên là 9,9%, không cao hơn so với dân số nói chung (10,9%). Hơn nữa, theo dõi lâu dài đến 9 năm trẻ sinh ra từ bà mẹ dùng bromocriptine không gây ra tác động bất lợi đến kết quả của thai nhi về mặt phát triển thể chất cũng như không có bất thường về phát triển tâm lý nào được báo cáo trong 5,5 năm (1 năm 20) lên. Hơn nữa, kết quả tối ưu đã được tìm thấy khi sử dụng liên tục bromocriptine trong suốt thai kỳ trong khoảng 100 trường hợp.

Cabergoline là một DA dẫn xuất ergoline có ái lực và độ chọn lọc cao hơn đối với các thụ thể dopamine D2. Thuốc có thời gian tác dụng dài cho phép chỉ dùng 1-2 lần/tuần với khả năng dung nạp tốt hơn và tuân thủ điều trị của bệnh nhân. Hơn nữa, tỷ lệ mang thai cao hơn với cabergoline ở phụ nữ vô sinh có u tuyến yên tăng tiết PRL với bromocriptine.

Kết quả tương tự đã được báo cáo ở những phụ nữ dùng cabergoline trước và trong khi mang thai. Trong một báo cáo, hơn 800 trường hợp mang thai như vậy đã được mô tả (trong đó có khoảng 350 trường hợp bị phơi nhiễm trong những tuần đầu tiên của thai kỳ), không có sự khác biệt đáng kể về tần suất phá thai tự nhiên, sinh non, đa thai hoặc dị tật sơ sinh.

Trong nghiên cứu hồi cứu trên 103 trường hợp mang thai ở 90 phụ nữ bị tăng PRL máu và theo dõi 61 trẻ em, không có bất thường đáng kể nào liên quan đến liều cabergoline cũng như thời gian phơi nhiễm. Dữ liệu của 12 năm theo dõi ở những đứa trẻ sinh ra từ mẹ được điều trị bằng cabergoline cho thấy không có ảnh hưởng đến sự phát triển sau sinh của chúng như các vấn đề về thể chất hoặc chậm phát triển tâm lý. Sự phù hợp với các nghiên cứu trước đây, phát hiện từ phân tích cộng gộp cho thấy không có sự gia tăng đáng kể nào về nguy cơ sảy thai hoặc dị tật thai nhi khi sử dụng DA. Như vậy tăng PRL máu thường liên quan đến tăng tiết sữa và vô sinh. Điều trị tăng PRL với chất chủ vận dopamine giúp phục hồi sự rụng trứng trong khoảng 90% trường hợp. Hầu hết bệnh nhân có u tiết PRL sẽ cần điều trị để kích thích rụng trứng và thụ thai. Do đó, ở trường hợp này, thai nhi có khả năng tiếp xúc với một trong số các thuốc đồng vận dopamine ít nhất 3 -4 lần, cho đến khi được phát hiện mang thai và dừng thuốc. Tất cả các thuốc chủ vận dopamine được chứng minh là có khả năng đi qua hàng rào nhau thai. Việc sử dụng bromocriptin khi chỉ dùng trong vài tuần đầu tiên của thai kỳ, không liên quan đến tăng tỷ lệ sảy thai tự nhiên, chữa ngoài tử cung, đa thai, bệnh nguyên bào nuôi, hoặc dị tật bẩm sinh⁹⁴. Các nghiên cứu dài hạn theo dõi 64 trẻ em, trong độ tuổi từ 6 tháng đến 9 tuổi, được sinh ra từ những bà mẹ dùng bromocriptine trong một thời gian ngắn thai kỳ sớm không có ảnh hưởng xấu đến sự phát triển của trẻ⁹⁵. Phân tích kết quả của trẻ sơ sinh trong số khoảng 100 phụ nữ đã sử dụng bromocriptin trong suốt thời kỳ mang thai, cho thấy sự bất thường ở hai trẻ sơ sinh, một trẻ sinh ra với một tinh hoàn lạc chỗ và một với dị dạng bàn chân vẹo.

Vì vậy, trong hầu hết các trường hợp, chất chủ vận dopamine sẽ bị dừng lại ngay khi mang thai được chẩn đoán và phải giám sát cẩn thận. Tuy nhiên, phương pháp theo dõi vẫn là một vấn đề tranh luận. Hướng dẫn được

phát hành bởi Hiệp hội Nội tiết (2011) đề nghị kiểm tra lâm sàng thường xuyên và xét nghiệm hình ảnh định kỳ chính thức - nhưng không có CHT tuyến yên – cho bệnh nhân có u kích thước lớn và chưa trải qua phẫu thuật tuyến yên trước hoặc chiếu xạ. Một số chuyên gia tuy nhiên sau đó ủng hộ chỉ thực hiện kiểm tra trường trực quan và CHT ở những bệnh nhân trở nên có triệu chứng. Cũng như các bác sĩ lâm sàng khác, tác giả đề xuất thực hiện CHT tuyến yên cho bệnh nhân u kích thước lớn khi bắt đầu mang thai, và theo dõi sự phát triển thai nhi.

Nếu khối u phát triển có triệu chứng, việc sử dụng chủ vận dopamine, được chỉ định thay cho phẫu thuật, vì lý do hiệu quả. Tác giả ủng hộ việc sử dụng cabergoline hơn bromocriptine trong trường hợp như vậy. Nếu không đáp ứng tốt nên xem xét đình chỉ thai sớm, vì có thể tăng nguy cơ sảy thai gấp 3 đến 5 lần.

4.2.7. Lựa chọn biện pháp quản lý u tuyến yên tiết PRL ở phụ nữ có thai

Phương pháp quản lý tối ưu cho phụ nữ có u tuyến yên tiết PRL muốn mang thai có thể phụ thuộc vào kích thước khối u và đặc điểm khối u.

Một phụ nữ có tăng PRL huyết thanh với u kích thước nhỏ có ba lựa chọn để khôi phục khả năng sinh sản: một là chất đồng vận dopamine đơn độc, phẫu thuật cắt bỏ tuyến yên chọn lọc, hoặc điều trị nội khoa sau phẫu thuật hoặc xạ trị. Liệu pháp bromocriptin và cabergoline được lựa chọn do sự an toàn cho thai nhi khi ngừng sử dụng sớm. Những người vẫn vô sinh do không đáp ứng với một trong số những biện pháp điều trị trên, cần điều trị thêm nội tiết tố, tạo điều kiện rụng trứng. Ví dụ: clomiphene citrate cộng với gonadotropin, liệu pháp GnRH dạng xung và gonadotropin tái tổ hợp.

Một bệnh nhân có u kích thước nhỏ được điều trị với chất đồng vận dopamine nên được theo dõi cẩn thận trong suốt thai kỳ. PRL có xu hướng

tăng trong khi mang thai; do đó không phản ánh đáng tin cậy sự gia tăng kích thước khối u và không hữu ích cho đánh giá lâm sàng.

Nguy cơ phát triển kích thước khối u trong thai kỳ là rất thấp, có nhiều bằng chứng ủng hộ việc ngừng điều trị đồng vận dopamin sau khi mang thai được xác nhận. Bệnh nhân nên được thông báo rằng nguy cơ phát triển khối u khi mang thai là rất nhỏ, và điều trị nội khoa sẽ có hiệu quả nếu các triệu chứng xảy ra. Bệnh nhân nên được báo cáo để đánh giá khẩn cấp trong trường hợp có các triệu chứng bất thường như nhức đầu dữ dội hoặc rối loạn thị giác, để loại trừ khả năng phát triển khối u.

Trong trường hợp bệnh nhân có triệu chứng rối loạn thị giác hoặc đau đầu tiến triển, CHT nên được thực hiện để đánh giá sự thay đổi kích thước khối u. Nếu sự phát triển khối u là rõ ràng, thuốc đồng vận dopamine nên được khởi động lại ngay lập tức vì đây là thuốc đầu tiên được lựa chọn trong những trường hợp này. Đối với những phụ nữ không có triệu chứng trong suốt thai kỳ, PRL huyết thanh nên được xét nghiệm 2 tháng sau khi sinh và nếu tương tự như giá trị trước mang thai thì nên bắt đầu sử dụng lại thuốc. Tương tự, đối với phụ nữ muốn cho con bú, nên chụp CHT để đảm bảo sự ổn định của khối u trong vòng 4 tuần 6 tuần sau sinh, vì thuốc đồng vận dopamin sẽ làm giảm nồng độ PRL huyết thanh, sau đó làm giảm tiết sữa.

Phụ nữ mang thai có khối u tuyến yên kích thước lớn và những người đã ngừng thuốc đồng vận dopamin có nguy cơ phát triển khối u, và xét nghiệm hình ảnh CHT nên được thực hiện trong mỗi ba tháng. Cũng giống như u kích thước nhỏ, không cần thiết phải xét nghiệm nồng độ PRL huyết thanh trong suốt thai kỳ, vì mức độ không tăng đồng đều trong thời kỳ mang thai và không tương quan với sự phát triển khối u. Hơn nữa, trong những trường hợp này việc điều trị nên được cá thể hóa. Bệnh nhân cần được thông

báo về nguy cơ khối u phát triển, mục tiêu duy trì nồng độ PRL và nguyện vọng có thai.

Bệnh nhân phải được thông báo về các triệu chứng đau đầu hoặc thay đổi thị lực và sự cần thiết phải đánh giá khẩn cấp một khi chúng xuất hiện. Nếu hình ảnh CHT đánh giá khối u phát triển, người phụ nữ nên điều trị ngay bằng thuốc đồng vận dopamine. Nếu khối u phát triển không đáp ứng với điều trị nội khoa, các lựa chọn thay thế bao gồm phẫu thuật ở ba tháng giữ thai kì hoặc sau sinh nở.

Bệnh nhân có u tuyến yên tăng tiết PRL kích thước lớn sẽ càng tăng kích thước khi thụ thai cho đến khi điều trị dứt điểm. Điều trị bằng phẫu thuật cắt bỏ có thể được xem xét trước khi mang thai, bởi vì phẫu thuật hoặc xạ trị đã được chứng minh là làm giảm nguy cơ phát triển khối u, nhưng lại có nguy cơ cao bị suy tuyến yên. Phụ nữ có u tuyến yên tăng tiết PRL kích thước lớn kháng thuốc đồng vận dopamin thường là vô sinh. Do đó, mang thai là bất ngờ trong những trường hợp này, trừ khi họ trải qua kích thích buồng trứng với gonadotropin hoặc GnRH. Hơn nữa, việc mang thai không được khuyến cáo ở những phụ nữ có u tuyến yên tăng tiết PRL kích thước lớn kháng thuốc và không nên thụ thai cho đến khi giảm kích thước bằng phẫu thuật.

Phẫu thuật là một lựa chọn trong các trường hợp không giảm khối u trong khi điều trị bằng thuốc đồng vận dopamin, hoặc ở những người phát triển khối u trong lần mang thai trước.

Quản lý u tuyến yên tăng tiết PRL trong khi mang thai là một thách thức. Các thử nghiệm lâm sàng làm nổi bật kết quả điều trị nội khoa so với các phương pháp điều trị khác là hiếm. Do đó, bệnh nhân được điều trị trên cơ sở cá thể hóa. Điều trị của bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết PRL kích thước nhỏ đạt kết quả tốt, cho phép bệnh nhân ngừng thuốc đồng vận dopamin một cách an toàn với sự theo dõi lâm sàng chặt chẽ. Mặt khác bệnh nhân u tuyến

yên tăng tiết PRL kích thước lớn cần được quản lý trước khi thụ thai, vì nguy cơ khối u phát triển là tương đối cao.

Hầu hết phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có u tuyến yên tăng tiết PRL có thể mang thai với các liệu pháp hiện đại, chủ yếu là chất chủ vận dopamine (+ phẫu thuật và hỗ trợ kỹ thuật sinh sản nếu cần). Cabergoline dường như hiệu quả hơn bromocriptine để khôi phục khả năng sinh sản và cả hai thuốc an toàn để sử dụng trong thời kỳ đầu mang thai. Khối u có triệu chứng phát triển thường hiếm gặp ở u kích thước nhỏ nhưng gặp nhiều hơn trong trường hợp u kích thước lớn. Việc dùng thuốc đồng vận dopamine sớm thường được tiến hành mà không gây biến chứng cho bà mẹ, giám sát là cần thiết đối với khối u kích thước lớn. Khối u có triệu chứng phát triển nên được điều trị bằng thuốc đồng vận dopamine.

KẾT LUẬN

Sau khi nghiên cứu 145 bệnh nhân nữ có hội chứng tăng tiết prolactin chúng tôi rút ra kết luận sau:

1. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

- Hội chứng tăng tiết prolactin ở phụ nữ phát hiện chủ yếu trong nhóm tuổi 21 - 30 tuổi chiếm 49%, tuổi trung bình là $31,64 \pm 7,59$.

- Hội chứng tăng tiết prolactin ở phụ nữ gây vô sinh cao trong đó vô sinh nguyên phát chiếm 55,6%, vô sinh thứ phát chiếm 28,9%. Triệu chứng hay gặp nhất trên phụ nữ bị hội chứng tăng tiết prolactin là vô kinh thứ phát chiếm 62,1%, kinh thưa chiếm 28,2%, tiết sữa chiếm 77,2%, đau đầu 58,6% và nhìn mờ 12,4%.

- Xét nghiệm hormon prolactin trước điều trị có giá trị trung bình là $7867,8 \pm 11543,1$ mIU/L. Khi nồng độ prolactin > 4000 mIU/L bệnh nhân xuất hiện triệu chứng vô kinh thứ phát, tiết sữa cao gấp 12,24 lần và 6,91 lần so với bệnh nhân có nồng độ prolactin ≤ 4000 mIU/L.

- Trong nghiên cứu của chúng tôi đa số bệnh nhân u tuyến yên tăng tiết prolactin có kết quả chụp MRI là u tuyến yên kích thước nhỏ chiếm 70,4%, u tuyến yên kích thước lớn chiếm tỷ lệ nhỏ 21,4%, u tuyến yên chảy máu chiếm 4,8%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p < 0,001$ giữa bệnh nhân u tuyến yên kích thước nhỏ chủ yếu có nồng độ prolactin < 4000 mIU/L (62,7%) trong khi đó bệnh nhân u tuyến yên kích thước lớn chủ yếu có nồng độ prolactin ≥ 4000 mIU/L (80,6%).

2. Kết quả điều trị và theo dõi bệnh nhân

- Bệnh nhân hội chứng tăng tiết prolactin chủ yếu được điều trị theo phương pháp nội khoa chiếm 84,8%, trong đó điều trị bằng Dostinex[®] chiếm 94,5%, điều trị bằng phương pháp ngoại khoa chiếm 15,2%. Khả năng bác sĩ

lâm sàng dùng 2 viên Dostinex ở nhóm BN có prolactin ≥ 4000 mUI/L cao gấp 9,76 lần so với BN có prolactin < 4000 mUI/L với 95% CI là 3,14-30,33. Tỷ lệ dùng thuốc trước phẫu thuật cao 86,4%.

- Bệnh nhân cải thiện triệu chứng lâm sàng rõ rệt: Sau 1 tháng điều trị bệnh nhân có kinh trở lại chiếm tỷ lệ 52,4% và sau 12 tháng đạt 87,7%. Triệu chứng hết sữa, đau đầu cũng được cải thiện đáng kể sau 12 tháng với tỷ lệ 88,1% và đau đầu 57,6%.

- Mức độ cải thiện nồng độ prolactin: điều trị bằng phương pháp nội khoa sau 12 tháng nồng độ prolactin trở về bình thường đạt 63,4% và bằng phương pháp ngoại đạt 95,5%.

- Sự thay đổi kích thước khối u ở nhóm bệnh nhân bị u tuyến yên tăng tiết prolactin sau điều trị 12 tháng: 57,9% bệnh nhân giảm kích thước khối u, 25,7% bệnh nhân hết u.

- Đặc biệt trong 113 bệnh nhân mong con có 66 bệnh nhân có thai, tỷ lệ có thai tự nhiên đạt 48,7%, trong đó 55 bệnh nhân sinh con khỏe mạnh.

- Sự thay đổi kích thước khối u ở bệnh nhân bị u tuyến yên tăng tiết prolactin sau khi mang thai: với phương pháp điều trị ngoại khoa không có trường hợp nào tăng kích thước khối u sau sinh con, tuy nhiên có 33,9% bệnh nhân tăng kích thước khối u sau sinh với phương pháp điều trị nội khoa.

KIẾN NGHỊ

Đối với bệnh nhân khi có rối loạn nội tiết như vô kinh thứ phát, tiết sữa, đau đầu, vô sinh và nồng độ Prolactin tăng cao $> 530\text{mIU/L}$ phải cho bệnh nhân chụp cộng hưởng từ để loại trừ bệnh lý u tuyến yên.

Nên lựa chọn điều trị bằng thuốc Dostinex vì hiệu quả điều trị cao và có nhiều ưu điểm. Liều điều trị cần căn cứ vào ngưỡng nồng độ PRL trước điều trị.

Quá trình điều trị và theo dõi bệnh nhân nên kéo dài trong thời gian 2 - 3 năm và thử lại nồng độ Prolactin ít nhất 3 tháng 1 lần nhất là đối với những trường hợp bệnh nhân sau sinh con.

Sự phối hợp chặt chẽ giữa chuyên khoa phụ sản và chuyên khoa phẫu thuật thần kinh là rất cần thiết trong khám, chẩn đoán, điều trị cho bệnh nhân nữ hiếm muộn có u tuyến yên tăng tiết Prolactin.

DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. Phạm Thị Thu Huyền, Lê Thị Thanh Vân, Dương Đại Hà. Nghiên cứu tình trạng có thai ở phụ nữ vô sinh do hội chứng tăng tiết prolactin. 2020. *Tạp chí y học thực hành*. ISSN: 1859-1806.
2. Phạm Thị Thu Huyền, Lê Thị Thanh Vân, Dương Đại Hà Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng ở phụ nữ có hội chứng tăng tiết prolactin. 2020. *Tạp chí y học thực hành*. ISSN: 1859-1663.
3. Phạm Thị Thu Huyền, Lê Thị Thanh Vân, Dương Đại Hà Nghiên cứu kết quả điều trị nội khoa ở phụ nữ bị hội chứng tăng tiết prolactin. 2020. *Tạp chí y học Việt Nam*. ISSN 1859-1868.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Halmi N, Parsons J, Erlandsen S, Duello T. Prolactin and growth hormone cells in the human hypophysis: a study with immunoenzyme histochemistry and differential staining. *Cell and tissue research*. 1975;158(4):497-507.
2. Nguyễn Thị Ngọc Phương. Hội chứng tăng prolactin máu. *Đại học Y dược TP Hồ Chí Minh*. 2011;
3. Vilar L, Freitas M, Naves L, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *Journal of endocrinological investigation*. 2008;31(5):436-444.
4. Biller B. Diagnostic evaluation of hyperprolactinemia. *The Journal of reproductive medicine*. 1999;44(12 Suppl):1095-1099.
5. Krysiak R, Okopien B, Marek B, Szkrobka W. [Prolactinoma]. *Przegląd lekarski*. 2009;66(4):198-205. Gruczolak przysadki wydzielający prolaktyne.
6. Fernandez A, Karavitaki N, Wass JA. Prevalence of pituitary adenomas: a community-based, cross-sectional study in Banbury (Oxfordshire, UK). *Clinical endocrinology*. Mar 2010;72(3):377-82.
7. Mancini T, Casanueva FF, Giustina A. Hyperprolactinemia and prolactinomas. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. Mar 2008;37(1):67-99, viii.
8. Colao A. Pituitary tumours: the prolactinoma. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism*. Oct 2009;23(5):575-96.
9. D. I. Linzer và S. J. Fisher (1999). The placenta and the prolactin family of hormones: regulation of the physiology of pregnancy. *Molecular Endocrinology*, 13 (6), 837-840.

10. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman AR, et al. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. Feb 2011;96(2):273-88.
11. Dumazeau O. Traitement médical et chirurgical des hyperprolactinémies. *Thèse*. 2009; Faculté de pharmacie(Université de Limoges)
12. Tirosh A, Shimon I. Current approach to treatments for prolactinomas. *Minerva endocrinologica*. Sep 2016;41(3):316-23.
13. T. P. Smith, L. Kavanagh, M.-L. Healy et al. Technology insight: measuring prolactin in clinical samples. *Nature Reviews Endocrinology*.2007; 3 (3):279.
14. Webster J, Piscitelli G, Polli A, Ferrari CI, Ismail I, Scanlon MF. A comparison of cabergoline and bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemic amenorrhea. *New England Journal of Medicine*. 1994;331(14):904-909.
15. Webster J. A comparative review of the tolerability profiles of dopamine agonists in the treatment of hyperprolactinaemia and inhibition of lactation. *Drug safety*. 1996;14(4):228-238.
16. Baskin D, Wilson C. CSF rhinorrhea after bromocriptine for prolactinoma. *The New England journal of medicine*. 1982;306(3):178.
17. Bhatt M, Keenan S, Fleetham J, Calne D. Pleuropulmonary disease associated with dopamine agonist therapy. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. 1991;30(4):613-616.
18. Guptha SH, Promnitz AD. Pleural effusion and thickening due to cabergoline use in a patient with Parkinson's disease. *European journal of internal medicine*. 2005;16(2):129-131.

19. Ling LH, Ahlskog JE, Munger TM, Limper AH, Oh JK. Constrictive pericarditis and pleuropulmonary disease linked to ergot dopamine agonist therapy (cabergoline) for Parkinson's disease. *Elsevier*; 1999:371-375.
20. Colao A, Di Sarno A, Cappabianca P, Di Somma C, Pivonello R, Lombardi G. Withdrawal of long-term cabergoline therapy for tumoral and nontumoral hyperprolactinemia. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(21):2023-2033.
21. Steffensen C, Maegbaek ML, Laurberg P, et al. [Dopamin agonist treatment and fibrotic heart valve disease in hyperprolactinaemia patients]. *Ugeskrift for laeger*. Jan 06 2014;176(1):58-60. Behandling med dopaminagonister og udvikling af hjerteklapsygdom hos patienter med hyperprolaktinaemi.
22. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *European journal of endocrinology*. May 2012;166(5):779-86.
23. Mortini P, Losa M, Barzaghi R, Boari N, Giovanelli M. Results of transsphenoidal surgery in a large series of patients with pituitary adenoma. *Neurosurgery*. Jun 2005;56(6):1222-33; discussion 1233. doi:10.1227/01.neu.0000159647.64275.9d
24. Laws Jr ER, Thapar K. Pituitary surgery. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 1999;28(1):119-131.
25. Jho H-D. Endoscopic pituitary surgery. *Pituitary*. 1999;2(2):139-154.
26. Cappabianca P, Cavallo LM, de Divitiis E. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 2004;55(4):933-941.

27. Alfieri HJ, A. Endoscopic transsphenoidal pituitary surgery: various surgical techniques and recommended steps for procedural transition. *British journal of neurosurgery*. 2000;14(5):432-440.
28. Cappabianca P, Cavallo LM, Colao A, de Divitiis E. Surgical complications associated with the endoscopic endonasal transsphenoidal approach for pituitary adenomas. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(2):293-298.
29. Kuroki A, Kayama T. Section 4. Pituitary: Endoscopic approach to the pituitary lesions: Contemporary method and review of the literature. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2002;56:158-164.
30. Zervas N. Surgical results for pituitary adenomas: results of an international survey in secretory tumors of the pituitary gland. *Progress in Endocrine Research and Therapy*. 1984;1:377-385.
31. ARAFAH BUM, Manni A, Brodkey JS, Kaufman B, Velasco M, Pearson OH. Cure of hypogonadism after removal of prolactin-secreting adenomas in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1981;52(1):91-94.
32. Stevenaert A, Beckers A, Vandalem J, Hennen G. Early normalization of luteinizing hormone pulsatility after successful transsphenoidal surgery in women with microprolactinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1986;62(5):1044-1047.
33. Koizumi K, Aono T, Koike K, Kurachi K. Restoration of LH pulsatility in patients with prolactinomas after trans-sphenoidal surgery. *Acta endocrinologica*. 1984;107(4):433-438.
34. Scanlon M, Peters J, Thomas J, et al. Management of selected patients with hyperprolactinaemia by partial hypophysectomy. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985;291(6508):1547-1550.

35. Serri O, Rasio E, Beauregard H, Hardy J, Somma M. Recurrence of hyperprolactinemia after selective transsphenoidal adenomectomy in women with prolactinoma. *New England Journal of Medicine*. 1983;309(5):280-283.
36. Thomson JA, Gray CE, Teasdale GM. Relapse of hyperprolactinemia after transsphenoidal surgery for microprolactinoma: lessons from long-term follow-up. *Neurosurgery*. 2002;50(1):36-40.
37. Gokalp HZ, Deda H, Attar A, Ugur HC. The neurosurgical management of prolactinomas. *Journal of neurosurgical sciences*. 2000;44(3):128.
38. Amar AP, Couldwell WT, Chen JC, Weiss MH. Predictive value of serum prolactin levels measured immediately after transsphenoidal surgery. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(2):307-314.
39. Feigenbaum SL, Downey DE, Wilson CB, Jaffe RB. Transsphenoidal pituitary resection for preoperative diagnosis of prolactin-secreting pituitary adenoma in women: long term follow-up. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1996;81(5):1711-1719.
40. Barker FG, Klibanski A, Swearingen B. Transsphenoidal surgery for pituitary tumors in the United States, 1996–2000: mortality, morbidity, and the effects of hospital and surgeon volume. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;88(10):4709-4719.
41. Turner HE, Adams C, Wass J. Trans-sphenoidal surgery for microprolactinoma: an acceptable alternative to dopamine agonists? *European journal of endocrinology*. 1999;140(1):43-47.
42. Barrow DL, Tindall GT. Loss of vision after transsphenoidal surgery. *Neurosurgery*. 1990;27(1):60-68.
43. Brada M, Ajithkumar T, Minniti G. Radiosurgery for pituitary adenomas. *Clinical endocrinology*. 2004;61(5):531-543.

44. Höybye C, Grenbäck E, Rähn T, Degerblad M, Thorén M, Hulting A-L. Adrenocorticotrophic hormone-producing pituitary tumors: 12-to 22-year follow-up after treatment with stereotactic radiosurgery. *Neurosurgery*. 2001;49(2):284-292.
45. Thorén M, Höybye C, Grenbäck E, Degerblad M, Rähn T, Hulting A-L. The role of gamma knife radiosurgery in the management of pituitary adenomas. *Journal of neuro-oncology*. 2001;54(2):197-203.
46. Witt TC, Kondziolka D, Flickinger JC, Lunsford LD. Stereotactic radiosurgery for pituitary tumors. *Radiosurgery 1995*. Karger Publishers; 1996:55-65.
47. Gittoes NJ. Radiotherapy for non-functioning pituitary tumors—when and under what circumstances? *Pituitary*. 2003;6(2):103-108.
48. Ajithkumar T, Brada M. Stereotactic linear accelerator radiotherapy for pituitary tumors. *Treatments in endocrinology*. 2004;3(4):211-216.
49. Deinsberger R, Tidstrand J. Linac radiosurgery as a tool in neurosurgery. *Neurosurgical review*. 2005;28(2):79-88.
50. Friedman WA, Foote KD. Linear accelerator radiosurgery for skull base tumors. *Neurosurgery clinics of North America*. 2000;11(4):667-680.
51. Laws ER, Sheehan JP, Sheehan JM, Jagnathan J, Jane JA, Oskouian R. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: a review of the literature. *Journal of neuro-oncology*. 2004;69(1-3):257-272.
52. Mitsumori M, Shrieve DC, Alexander III E, et al. Initial clinical results of LINAC-based stereotactic radiosurgery and stereotactic radiotherapy for pituitary adenomas. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1998;42(3):573-580.
53. Choi JY, Chang JH, Chang JW, Ha Y, Park YG, Chung SS. Radiological and hormonal responses of functioning pituitary adenomas after gamma knife radiosurgery. *Yonsei Medical Journal*. 2003;44(4):602-607.

54. Landolt AM, Lomax N. Gamma knife radiosurgery for prolactinomas. *Journal of neurosurgery*. 2000;93:14-18.
55. Shin M, Kurita H, Sasaki T, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenoma invading the cavernous sinus. *Journal of neurosurgery*. 2000;93:2-5.
56. Laws Jr ER, Vance ML. Radiosurgery for pituitary tumors and craniopharyngiomas. *Neurosurgery Clinics of North America*. 1999;10(2):327-336.
57. Flickinger JC. An integrated logistic formula for prediction of complications from radiosurgery. *International Journal of Radiation Oncology• Biology• Physics*. 1989;17(4):879-885.
58. Snyder PJ, Fowble BF, Schatz NJ, Savino PJ, Gennarelli TA. Hypopituitarism following radiation therapy of pituitary adenomas. *The American journal of medicine*. 1986;81(3):457-462.
59. Littley M, Shalet S, Beardwell C, Ahmed S, Applegate G, Sutton M. Hypopituitarism following external radiotherapy for pituitary tumours in adults. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989;70(2):145-160.
60. Tsang RW, Brierley JD, Panzarella T, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Simpson WJ. Radiation therapy for pituitary adenoma: treatment outcome and prognostic factors. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*. 1994;30(3):557-565.
61. Samaan N, Bakdash M, Caderao J, Cangir A, Jesse R, Ballantyne A. Hypopituitarism after external irradiation: Evidence for both hypothalamic and pituitary origin. *Annals of internal medicine*. 1975;83(6):771-777.
62. Tomlinson J, Holden N, Hills R, et al. Association between premature mortality and hypopituitarism. *The Lancet*. 2001;357(9254):425-431.

63. Becker G, Kocher M, Kortmann R-D, et al. Radiation therapy in the multimodal treatment approach of pituitary adenoma. *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002;178(4):173-186.
64. Rush SC, Kupersmith MJ, Lerch I, Cooper P, Ransohoff J, Newall J. Neuro-ophthalmological assessment of vision before and after radiation therapy alone for pituitary macroadenomas. *Journal of neurosurgery*. 1990;72(4):594-599.
65. Minniti G, Traish D, Ashley S, Gonsalves A, Brada M. Risk of second brain tumor after conservative surgery and radiotherapy for pituitary adenoma: update after an additional 10 years. *The Journal of clinical endocrinology & metabolism*. 2005;90(2):800-804.
66. Tsang R, Laperriere N, Simpson W, Brierley J, Panzarella T, Smyth H. Glioma arising after radiation therapy for pituitary adenoma. A report of four patients and estimation of risk. *Cancer*. 1993;72(7):2227-2233.
67. Erfurth EM, Bülow B, Mikoczy Z, Svahn- Tapper G, Hagmar L. Is there an increase in second brain tumours after surgery and irradiation for a pituitary tumour? *Clinical endocrinology*. 2001;55(5):613-616.
68. Hayashi M, Izawa M, Hiyama H, et al. Gamma Knife radiosurgery for pituitary adenomas. *Stereotactic and functional neurosurgery*. 1999;72(Suppl. 1):111-118.
69. Pollock BE, Nippoldt TB, Stafford SL, Foote RL, Abboud CF. Results of stereotactic radiosurgery in patients with hormone-producing pituitary adenomas: factors associated with endocrine normalization. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(3):525-530.
70. Sheehan JP, Niranjan A, Sheehan JM, et al. Stereotactic radiosurgery for pituitary adenomas: an intermediate review of its safety, efficacy, and role in the neurosurgical treatment armamentarium. *Journal of neurosurgery*. 2005;102(4):678-691.

71. Chen JC, Giannotta SL, Yu C, Petrovich Z, Levy ML, Apuzzo ML. Radiosurgical management of benign cavernous sinus tumors: dose profiles and acute complications. *Neurosurgery*. 2001;48(5):1022-1032.
72. Honegger, J., Nasi-Kordhishti, I., Aboutaha, N. *et al.* Surgery for prolactinomas: a better choice?. *Pituitary* **23**, 45–51 (2020).
73. Andereggen, L., Frey, J., Andres, R.H. *et al.* First-line surgery in prolactinomas: lessons from a long-term follow-up study in a tertiary referral center. *J Endocrinol Invest* **44**, 2621–2633 (2021).
74. Davis JR, Sheppard MC, Heath DA. Giant invasive prolactinoma: a case report and review of nine further cases. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1990;74(3):227-238.
75. Symon L, Jakubowski J, Kendall B. Surgical treatment of giant pituitary adenomas. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1979;42(11):973-982.
76. Shimon I, Benbassat C, Hadani M. Effectiveness of long-term cabergoline treatment for giant prolactinoma: study of 12 men. *European journal of endocrinology*. 2007;156(2):225-231.
77. Shrivastava RK, Arginteanu MS, King WA, Post KD. Giant prolactinomas: clinical management and long-term follow up. *Journal of neurosurgery*. 2002;97(2):299-306.
78. Murphy FY, Vesely DL, Jordan RM, Flanigan S, Kohler PO. Giant invasive prolactinomas. *The American journal of medicine*. 1987;83(5):995-1002.
79. St-Jean E, Blain F, Comtois R. High prolactin levels may be missed by immunoradiometric assay in patients with macroprolactinomas. *Clinical endocrinology*. 1996;44(3):305-309.

80. Al Sifri SN, Raef H. The hook effect in prolactin immunoassays. *Saudi medical journal*. 2004;25(5):656-659.
81. Schöfl C, Schöfl-Siegert B, Karstens JH, et al. Falsely low serum prolactin in two cases of invasive macroprolactinoma. *Pituitary*. 2002;5(4):261-265.
82. Afshar F, Thomas A. Bromocriptine-induced cerebrospinal fluid rhinorrhea. *Surgical neurology*. 1982;18(1):61-63.
83. Kok J, Bartelink A, Schulte B, et al. Cerebrospinal fluid rhinorrhea during treatment with bromocriptine for prolactinoma. *Neurology*. 1985;35(8):1193-1193.
84. Grebe S, Delahunt J, Feek C. Treatment of extensively invasive (giant) prolactinomas with bromocriptine. *The New Zealand medical journal*. 1992;105(931):129-131.
85. Scheithauer BW, Kurtkaya-Yapıcıer Ö, Kovacs KT, Young Jr WF, Lloyd RV. Pituitary carcinoma: a clinicopathological review. *Neurosurgery*. 2005;56(5):1066-1074.
86. Kaltsas GA, Nomikos P, Kontogeorgos G, Buchfelder M, Grossman AB. Diagnosis and management of pituitary carcinomas. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2005;90(5):3089-3099.
87. Popadić A, Witzmann A, Buchfelder M, Eiter H, Komminoth P. Malignant prolactinoma: case report and review of the literature. *Surgical neurology*. 1999;51(1):47-55.
88. Sironi M, Cenacchi G, Cozzi L, et al. Progression on metastatic neuroendocrine carcinoma from a recurrent prolactinoma: a case report. *Journal of clinical pathology*. 2002;55(2):148-151.

89. Yin P, Arita J. Differential regulation of prolactin release and lactotrope proliferation during pregnancy, lactation and the estrous cycle. *Neuroendocrinology*. 2000;72(2):72-79.
90. Ferriani RA, Silva-de-Sa M, de-Lima-Filho E. A comparative study of longitudinal and cross-sectional changes in plasma levels of prolactin and estriol during normal pregnancy. *Brazilian journal of medical and biological research= Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas*. 1986;19(2):183-188.
91. Dinč H, Esen F, Demirci A, Sari A, Gümele HR. Pituitary dimensions and volume measurements in pregnancy and post partum: MR assessment. *Acta Radiologica*. 1998;39(1):64-69.
92. Gemzell C, Wang CF. Outcome of pregnancy in women with pituitary adenoma. 1982;
93. Kupersmith MJ, Rosenberg C, Kleinberg D. Visual loss in pregnant women with pituitary adenomas. *Annals of internal medicine*. 1994;121(7):473-477.
94. Krupp P, Monka C. Bromocriptine in pregnancy: safety aspects. *Klinische Wochenschrift*. 1987;65(17):823-827.
95. Raymond J, Goldstein E, Konopka P, Leleu M, Merceron R, Loria Y. Follow-up of children born of bromocriptine-treated mothers. *Hormone Research in Paediatrics*. 1985;22(3):239-246.
96. Robert E, Musatti L, Piscitelli G, Ferrari CI. Pregnancy outcome after treatment with the ergot derivative, cabergoline. *Reproductive toxicology*. 1996;10(4):333-337.
97. Laws Jr ER, Fode NC, Randall RV, Abboud CF, Coulam CB. Pregnancy following transsphenoidal resection of prolactin-secreting pituitary tumors. *Journal of neurosurgery*. 1983;58(5):685-688.

98. Wallach EE, Ruiz-Velasco V, Tolis G. Pregnancy in hyperprolactinemic women. *Fertility and sterility*. 1984;41(6):793-805.
99. Biswas M SJ, Jadon D , McEwan P , Rees DA , Evans LM , Scanlon MF , Davies JS Long-term remission following withdrawal of dopamine agonist therapy in subjects with microprolactinomas. *Clinical endocrinology*. 2005;63:26–31.
100. Đồng Văn Hê, Lý Ngọc Liên. Nghiên cứu điều trị phẫu thuật u tuyến yên bằng đường mổ vi phẫu qua xoang bướm. *Y học thành phố Hồ Chí Minh*. 2011;4:401-415.
101. Vilar L, Freitas MC, Naves LA, et al. Diagnosis and management of hyperprolactinemia: results of a Brazilian multicenter study with 1234 patients. *J Endocrinol Invest*. May 2008;31(5):436-444.
102. V P, C R, D. M. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist-resistant patients. *European journal of endocrinology*. 2012;166(5):779-86.
103. Lý Ngọc Liên. *Nghiên cứu áp dụng phương pháp mổ u tuyến yên qua đường xoang bướm tại bệnh viện Việt Đức từ 2000-2002*. Đại học Y Hà nội; 2003.
104. Nguyễn Đức Anh. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và đánh giá kết quả phẫu thuật u tuyến yên tăng tiết Prolactine. *Luận văn tốt nghiệp bác sĩ nội trú*. 2012;(Trường Đại học Y Hà Nội)
105. Mạc Thị Thơm. Nhận xét đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và kết quả điều trị ở bệnh nhân tăng prolactin do u tiết prolactin. *Luận văn bác sĩ nội trú*. 2017;(Trường Đại học Y Hà Nội)
106. Nguyễn Viết Tiến. *Sinh lý kinh nguyệt và điều trị rong kinh cơ năng bằng hormone*. Nhà xuất bản y học; 2008.

107. Ciccarelli A, Daly AF, Beckers A. The epidemiology of prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):3-6.
108. Tamasauskas A, Sinkunas K, Bunevicius A, Radziunas A, Skiriute D, Deltuva VP. Transsphenoidal surgery for microprolactinomas in women: results and prognosis. *Acta neurochirurgica*. 2012;154(10):1889-1893.
109. Hajder M, Hajder E, Dervisefendic M, Samardzic R, Alic E. Prolactinomas in infertile women: clinical and endocrine characteristics before and after 24 months of treatment with bromocriptine. *Medical Archives*. 2013;67(3):181.
110. Verhelst J, Abs R, Maiter D, et al. Cabergoline in the treatment of hyperprolactinemia: a study in 455 patients. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1999;84(7):2518-2522.
111. Losa M, Mortini P, Barzaghi R, Gioia L, Giovanelli M. Surgical treatment of prolactin-secreting pituitary adenomas: early results and long-term outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2002;87(7):3180-3186.
112. Nguyễn Thanh Xuân, Lý Ngọc Liên, Ngô Mạnh Hùng và Đồng Văn Hệ. Kết quả điều trị phẫu thuật u tuyến yên thể tăng tiết prolactine tại bệnh viện Việt Đức. *Y học thực hành*. 2012;1:80-84.
113. Jasim S, Alahdab F, Ahmed AT, et al. The effect of growth hormone replacement in patients with hypopituitarism on pituitary tumor recurrence, secondary cancer, and stroke. *Endocrine*. May 2017;56(2):267-278.
114. Carija R, Tudor M, Vucina D. Effect of the preoperative use of dopamine agonists in the postoperative course of prolactinomas: a systematic review. *Endocrine Practice*. 2013;20(1):70-74.

115. Menucci M, Quiñones-Hinojosa A, Burger P, Salvatori R. Effect of dopaminergic drug treatment on surgical findings in prolactinomas. *Pituitary*. 2011;14(1):68-74.
116. Soule SG, Farhi J, Conway GS, Jacobs HS, Powell M. The outcome of hypophysectomy for prolactinomas in the era of dopamine agonist therapy. *Clinical endocrinology*. 1996;44(6):711-716.
117. Scheithauer BW, Gaffey TA, Lloyd RV, et al. Pathobiology of pituitary adenomas and carcinomas. *Neurosurgery*. 2006;59(2):341-353.
118. Tyrrell JB, Lamborn KR, Hannegan LT, Applebury CB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical therapy of prolactinomas: initial outcomes and long-term results. *Neurosurgery*. 1999;44(2):254-261.
119. Sughrue ME, Chang EF, Tyrrell JB, Kunwar S, Wilson CB, Blevins LS. Pre-operative dopamine agonist therapy improves post-operative tumor control following prolactinoma resection. *Pituitary*. 2009;12(3):158-164.
120. Yu C, Wu Z, Gong J. Combined treatment of invasive giant prolactinomas. *Pituitary*. 2005;8(1):61-65.
121. Wu ZB, Su ZP, Wu JS, Zheng WM, Zhuge QC, Zhong M. Five years follow-up of invasive prolactinomas with special reference to the control of cavernous sinus invasion. *Pituitary*. 2008;11(1):63-70.
122. Primeau V, Raftopoulos C, Maiter D. Outcomes of transsphenoidal surgery in prolactinomas: improvement of hormonal control in dopamine agonist resistant patients. *European journal of endocrinology*. 2012:EJE-11-1000.
123. dos Santos Nunes V, El Dib R, Boguszewski CL, Nogueira CR. Cabergoline versus bromocriptine in the treatment of hyperprolactinemia: a systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Pituitary*. 2011;14(3):259-265.

124. Delemer B. [Prolactinomas: diagnosis and treatment]. *Presse Med.* Jan 2009;38(1):117-24. Adenomes a prolactine : diagnostic et prise en charge.
125. Ikeda H, Watanabe K, Tominaga T, Yoshimoto T. Transsphenoidal microsurgical results of female patients with prolactinomas. *Clinical neurology and neurosurgery.* 2013;115(9):1621-1625.
126. Auriemma RS, Perone Y, Di Sarno A, et al. Results of a single-center observational 10-year survey study on recurrence of hyperprolactinemia after pregnancy and lactation. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism.* Jan 2013;98(1):372-9.
127. Miyake A, Ikegami M, Chen CF, et al. Mass screening for hyperprolactinemia and prolactinoma in men. *J Endocrinol Invest.* May 1988;11(5):

BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN BAN ĐẦU

ID	Mã số nghiên cứu	_____
A	THÔNG TIN CHUNG	
A1	Họ tên bệnh nhân	
A2	Tuổi	
A3	Địa chỉ thường trú của bệnh nhân	
A5	Số điện thoại	
A6	Số bệnh án/ Số phiếu (trích từ sổ bệnh án)	
A7	Chẩn đoán bệnh	
A11	Chị có thẻ BHYT cho lần khám chữa bệnh này không?	Có 1 Không 2
A12	Chị đã hoàn thành hết cấp học nào?	Không đi học 1 Cấp 1 - Tiểu học 2 Cấp 2 - Trung học cơ sở 3 Cấp 3 - Phổ thông trung học 4 Trung cấp, cao đẳng, dạy nghề 5 Đại học 6 Sau đại học 7
A13	Tình trạng hôn nhân?	Độc thân 1 Sống với chồng 2 Sống chung như vợ/chồng, chưa kết hôn 3 Ly dị/ Ly thân 4 Góa 5
A16	Hiện tại anh/chị làm <u>nghề</u> gì?	Thất nghiệp 1 Làm nghề tự do 2 Cán bộ, công chức, viên chức 3 Công nhân 4 Học sinh, sinh viên 5 Nông dân 6 Nghỉ hưu 7 Nghỉ già/không lương 8 Nội trợ 9 Khác 10
B	TÌNH TRẠNG BỆNH HIỆN TẠI	
B1	Chị hành kinh năm bao nhiêu tuổi?
B2	Chu kỳ kinh nguyệt bao nhiêu ngày?	
B3	Số lượng kinh	Nhiều 1 Vừa 2 Ít 3
B4	Tính chất kinh nguyệt	Đều 1 Không đều 2 Vô kinh tiên phát 3 Vô kinh thứ phát 4 Kinh thưa 5 Rong kinh 6 Rong huyết 7

B5	Chị đã lấy chồng chưa? Năm bao nhiêu tuổi	Tuổi lấy chồng: Chưa lấy chồng tuổi 99
B6	Tiền sử sản khoa	Chưa có thai lần nào Có 1 con Có 2 con Sảy/nạo thai 1 lần Sảy/nạo thai 2 lần Sảy/nạo thai ≥ 3 lần	1 2 3 4 5 6
B7	Tình trạng sản khoa hiện tại	Không có thai Nuôi con bú	1 2
B8	Tiền sử điều trị bệnh nội khoa	Huyết áp Viêm loét dạ dày Xơ gan Suy thận Tâm thần Khác.....	1 2 3 4 5 6
B9	Tiền sử điều trị ngoại khoa	Phẫu thuật u tuyến yên Sang chấn Khác.....	1 2 3
B10	Các bệnh kèm theo hiện mắc? (Có thể chọn nhiều lựa chọn)	Tăng huyết áp Đái tháo đường Loãng xương Tim mạch Khác:.....	1 2 3 4 5
B11	Lý do đầu tiên khiến chị đi khám bệnh ?		
B12	Chị gặp những triệu chứng sản khoa nào trong khi bị bệnh?	Vô kinh nguyên phát Vô kinh thứ phát Kinh thưa Thiếu kinh Rong kinh Rong huyết Chảy sữa Suy giảm tình dục	1 2 3 4 5 6 7 8
B13	Chị gặp những triệu chứng ngoại khoa nào?	Đau đầu Buồn nôn Nhìn mờ Giảm thị lực Hẹp thị trường Khác.....	1 2 3 4 5 6
B14	Tình trạng siêu âm tử cung phần phụ của chị trong khi điều trị bệnh	Tử cung Niêm mạc TC

	Buồng trứng Khác																																										
B15	Chị đã chụp tử cung vòi trứng bao giờ chưa?	Có 1 Không 2																																										
B16	Nếu đã chụp tử cung vòi trứng thì kết quả của chị như thế nào?	Thông 2 bên vòi trứng 1 Thông 1 bên vòi trứng 2 Đính buồng tử cung 3 Đính 1 phần buồng tử cung 4 Giãn 2 bên vòi trứng 5 Giãn 1 bên vòi trứng 6 Khác..... 7																																										
B17	Kết quả xét nghiệm nội tiết của chị?	<table border="1"> <tr> <td>Prolactine.....</td> <td>FSH.....</td> </tr> <tr> <td>LH.....</td> <td>E2.....</td> </tr> <tr> <td>Progesteron.....</td> <td>Testosteron.....</td> </tr> <tr> <td>AMH.....</td> <td>Cortisol.....</td> </tr> </table>	Prolactine.....	FSH.....	LH.....	E2.....	Progesteron.....	Testosteron.....	AMH.....	Cortisol.....																																		
Prolactine.....	FSH.....																																											
LH.....	E2.....																																											
Progesteron.....	Testosteron.....																																											
AMH.....	Cortisol.....																																											
B18	Kết quả chụp MRI tuyến yên	Microadenoma 1 Macroadenoma 2 U tuyến yên chảy máu 3 U tuyến yên khác 4																																										
B19	Điều trị nội khoa	Parlodel 1 2 viên Dostinex/ tuần 2 1 viên Dostinex/ tuần 3 ½ viên Dostinex/ tuần 4 ¼ viên Dostinex/ tuần 5																																										
B20	Điều trị ngoại khoa	PT nội soi 1 Không PT 2																																										
D	TÌNH TRẠNG SỨC KHỎE CHUNG																																											
D1	<p>Tiếp theo tôi xin hỏi chị 5 câu hỏi về tình trạng sức khỏe ngày hôm nay. Xin chị trả lời theo các mức độ từ 1 đến 5. Trong đó 1 là “Vô cùng khó khăn, không thể thực hiện được” và 5 là “Không có khó khăn gì”.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Trong ngày hôm nay.....</i></th> <th>Vô cùng khó khăn</th> <th>Khó khăn rất nhiều</th> <th>Tương đối khó khăn</th> <th>Có khó khăn chút ít</th> <th>Không hề khó khăn</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như tắm rửa, mặc quần áo cho mình không?</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà không?</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Vô cùng nhiều</td> <td>Rất nhiều</td> <td>Tương đối</td> <td>Một chút</td> <td>Không hề</td> </tr> <tr> <td>4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> <tr> <td>5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?</td> <td>1</td> <td>2</td> <td>3</td> <td>4</td> <td>5</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Trong ngày hôm nay.....</i>	Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn	1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5	2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như tắm rửa, mặc quần áo cho mình không?	1	2	3	4	5	3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà không?	1	2	3	4	5		Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề	4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5	5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5
<i>Trong ngày hôm nay.....</i>	Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn																																							
1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5																																							
2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như tắm rửa, mặc quần áo cho mình không?	1	2	3	4	5																																							
3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà không?	1	2	3	4	5																																							
	Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề																																							
4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5																																							
5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5																																							

D2	Nếu cho 100 điểm khi đạt tình trạng sức khỏe tốt nhất , và 0 điểm tương ứng với tình trạng sức khỏe xấu nhất mà anh chị có thể tưởng tượng được. Anh/ chị tự đánh giá tình trạng sức khỏe ngày hôm nay của mình mấy điểm?điểm			
E	TINH THẦN				
	Trong 3 tháng qua , có khi nào anh/chị gặp phải các vấn đề sau không?	<i>Hãy khoanh tròn lựa chọn tương ứng</i>			
		Không	Vài lần	Nửa số ngày	Tất cả các ngày
E1	Không có hứng thú làm việc gì cả	0	1	2	3
E2	Cảm thấy buồn, chán nản, vô vọng	0	1	2	3
E3	Thấy khó ngủ hoặc ngủ quá nhiều	0	1	2	3
E4	Cảm thấy mệt mỏi	0	1	2	3
E5	Ăn không ngon miệng hoặc ăn quá nhiều	0	1	2	3
E6	Cảm thấy buồn vì bản thân mình hoặc vì đã làm gia đình thất vọng	0	1	2	3
E7	Thấy khó tập trung được vào mọi việc, kể cả việc đọc báo hay xem ti vi	0	1	2	3
E8	Có lúc đi lại, nói chuyện rất chậm hoặc có lúc lo lắng bồn chồn không yên, đi lại rất nhiều	0	1	2	3
E9	Có lúc nghĩ là muốn chết đi còn hơn hoặc tự làm đau mình	0	1	2	3
E10	Cảm thấy lo lắng về tình trạng bệnh	0	1	2	3
E11	Cảm thấy lo lắng về tình trạng tài chính	0	1	2	3
E12	Cảm thấy mệt mỏi về quá trình điều trị kéo dài	0	1	2	3
E13	Mất niềm tin vào quá trình điều trị	0	1	2	3
E14	Cảm thấy thất vọng và muốn dừng lại không tiếp tục điều trị	0	1	2	3
E15	Cảm thấy muốn sống ly thân hay li dị với chồng	0	1	2	3
E16	Cần dùng thuốc an thần trong khi bị bệnh	0	1	2	3
F	KHÁM CHỮA BỆNH NỘI TRÚ				
F1	Chị có phải nhập viện để điều trị bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine không?	Có Không		1 2 => Chuyển phần G	
F2	Phải nằm viện bao nhiêu ngày?.....				
F10	Anh/ chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh đó không?	Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được			1 => Chuyển phần G 2 3
F11	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn).	Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:.....			1 2 3 4 5
G	KHÁM CHỮA BỆNH NGOẠI TRÚ				
G1	Trong 12 tháng qua, chị phải đi khám/ chữa bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine ngoại trú bao nhiêu lần? Ở đâu?				

	Cơ sở Y tế	Số lượt
	1. Bệnh viện trung ương	
	2. Bệnh viện tỉnh	
	3. CSYT tuyến huyện	
	4. TYT xã	
	5. CSYT Tư nhân	
	6. Khác (tự mua thuốc..)	
G11	Chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh ngoại trú gần đây nhất đó không? (Đọc tất cả các phương án- câu hỏi 1 lựa chọn) Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được	1 => Chuyển phần H 2 3
G12	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn). Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:.....	1 2 3 4 5
H	PHÂN BIỆT ĐỐI XỬ	
H1	Chị có chia sẻ thông tin về tình trạng sức khỏe của mình với người khác không? Nếu có, đó là ai? Vợ/ chồng/ người yêu/ bồ Bố mẹ, anh chị Người thân khác Bạn bè Cán bộ y tế Khác (ghi rõ.....)	1 2 3 4 5 6
H2	Chị có cảm thấy mọi người đổ lỗi, phê phán mình về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H3	Chị có cảm thấy xấu hổ với mọi người về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H4	Chị có nhận được sự quan tâm, động viên từ mọi người khi chị bị bệnh không? Nếu có thì từ đâu? Từ chồng Từ gia đình Từ gia đình chồng Từ bạn bè Từ người thân, họ hàng Khác:.....	1 2 3 4 5 6
H5	Chị có phải chịu đựng những vấn đề sau từ khi chị biết mình bị bệnh không? Bị chửi bới, nhiếc móc Bị đánh đập, hành hạ Bị gây áp lực buộc phải sinh con Bị dọa sẽ lỵ/dị/li thân	1 2 3 4

BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN SAU 1 THÁNG

ID	Mã số nghiên cứu	_ _ _ _				
B	TÌNH TRẠNG BỆNH SAU 1 THÁNG ĐIỀU TRỊ					
B17	Kết quả xét nghiệm nội tiết của chị sau 1 tháng điều trị?					
	Prolactine.....	FSH.....				
	LH.....	E2.....				
	Progesteron.....	Testosteron.....				
	AMH.....	Cortisol.....				
B18	Kết quả chụp MRI tuyến yên					
	Microadenoma	1				
	Macroadenoma	2				
	U tuyến yên chảy máu	3				
	U tuyến yên khác	4				
Bình thường	5					
B21	Tình trạng có thai					
	Có	1				
	Không	2				
B22	Dấu hiệu lâm sàng				
D	TÌNH TRẠNG SỨC KHỎE CHUNG					
D1	Tiếp theo tôi xin hỏi chị 5 câu hỏi về tình trạng sức khỏe ngày hôm nay. Xin chị trả lời theo các mức độ từ 1 đến 5. Trong đó 1 là “ <u>Vô cùng khó khăn, không thể thực hiện được</u> ” và 5 là “ <u>Không có khó khăn gì</u> ”.					
	<i>Trong ngày hôm nay.....</i>					
		Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn
	1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5
	2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như <i>tắm rửa, mặc quần áo</i> cho mình không?	1	2	3	4	5
	3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như <i>đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà</i> không?	1	2	3	4	5
		Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề
	4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5
5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5	
D2	Nếu cho 100 điểm khi đạt tình trạng sức khỏe tốt nhất , và 0 điểm tương ứng với tình trạng sức khỏe xấu nhất mà anh/chị có thể tưởng tượng được. Anh/ chị tự đánh giá tình trạng sức khỏe ngày hôm nay của mình mấy điểm ?điểm				
E	TINH THẦN					
	Trong 1 tháng qua , có khi nào anh/chị gặp phải các vấn đề sau không?	<i>Hãy khoanh tròn lựa chọn tương ứng</i>				
		Không	Vài lần	Nửa số ngày	Tất cả các ngày	
E1	Không có hứng thú làm việc gì cả	0	1	2	3	

E2	Cảm thấy buồn, chán nản, vô vọng	0	1	2	3
E3	Thấy khó ngủ hoặc ngủ quá nhiều	0	1	2	3
E4	Cảm thấy mệt mỏi	0	1	2	3
E5	Ăn không ngon miệng hoặc ăn quá nhiều	0	1	2	3
E6	Cảm thấy buồn vì bản thân mình hoặc vì đã làm gia đình thất vọng	0	1	2	3
E7	Thấy khó tập trung được vào mọi việc, kể cả việc đọc báo hay xem ti vi	0	1	2	3
E8	Có lúc đi lại, nói chuyện rất chậm hoặc có lúc lo lắng bồn chồn không yên, đi lại rất nhiều	0	1	2	3
E9	Có lúc nghĩ là muốn chết đi còn hơn hoặc tự làm đau mình	0	1	2	3
E10	Cảm thấy lo lắng về tình trạng bệnh	0	1	2	3
E11	Cảm thấy lo lắng về tình trạng tài chính	0	1	2	3
E12	Cảm thấy mệt mỏi về quá trình điều trị kéo dài	0	1	2	3
E13	Mất niềm tin vào quá trình điều trị	0	1	2	3
E14	Cảm thấy thất vọng và muốn dừng lại không tiếp tục điều trị	0	1	2	3
E15	Cảm thấy muốn sống ly thân hay li dị với chồng	0	1	2	3
E16	Cần dùng thuốc an thần trong khi bị bệnh	0	1	2	3
F	KHÁM CHỮA BỆNH NỘI TRÚ				
F1	Trong vòng 1 tháng qua, chị có phải nhập viện để điều trị bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine không? Có Không	1 2 => Chuyển phần G			
F10	Anh/ chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh đó không? Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được	1 => Chuyển phần G 2 3			
F11	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn). Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:.....	1 2 3 4 5			
G	KHÁM CHỮA BỆNH NGOẠI TRÚ				
G1	Trong 1 tháng qua, chị phải đi khám/ chữa bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine ngoại trú bao nhiêu lần? Ở đâu?				
	Cơ sở Y tế		Số lượt		
	1. Bệnh viện trung ương				
	2. Bệnh viện tỉnh				
	3. CSYT tuyến huyện				
	4. TYT xã				
	5. CSYT Tư nhân				
	6. Khác (tự mua thuốc..)				
G11	Chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh ngoại trú gần đây nhất đó không? (Đọc tất cả các phương án- câu hỏi 1 lựa chọn) Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được	1 => Chuyển phần H 2 3			
G12	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn).	1			

	Vay mượn, thế chấp tài sản	2
	Bán tài sản	3
	Người thân hỗ trợ	4
	Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm	5
	Khác:.....	
H	PHÂN BIỆT ĐỐI XỬ TRONG 1 THÁNG QUA	
H1	Trong 1 tháng qua, Chị có chia sẻ thông tin về tình trạng sức khỏe của mình với người khác không? Nếu có, đó là ai? Vợ/ chồng/ người yêu/ bồ Bố mẹ, anh chị Người thân khác Bạn bè Cán bộ y tế Khác (ghi rõ.....)	1 2 3 4 5 6
H2	Trong 1 tháng qua, Chị có cảm thấy mọi người đổ lỗi, phê phán mình về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H3	Trong 1 tháng qua, Chị có cảm thấy xấu hổ với mọi người về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H4	Trong 1 tháng qua, Chị có nhận được sự quan tâm, động viên từ mọi người khi chị bị bệnh không? Nếu có thì từ đâu? Từ chồng Từ gia đình Từ gia đình chồng Từ bạn bè Từ người thân, họ hàng Khác:.....	1 2 3 4 5 6
H5	Trong 1 tháng qua, Chị có phải chịu đựng những vấn đề sau không? Bị chửi bới, nhiếc móc Bị đánh đập, hành hạ Bị gây áp lực buộc phải sinh con Bị dọa sẽ lỵ dị/li thân	1 2 3 4

Cám ơn anh/chị đã tham gia trả lời bảng hỏi!

BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN SAU 3 THÁNG

ID	Mã số nghiên cứu	_____				
A	THÔNG TIN CHUNG					
B	TÌNH TRẠNG BỆNH SAU 3 THÁNG ĐIỀU TRỊ					
B17	Kết quả xét nghiệm nội tiết của chị sau 3 tháng điều trị?					
	Prolactine.....	FSH.....				
	LH.....	E2.....				
	Progesteron.....	Testosteron.....				
	AMH.....	Cortisol.....				
B18	Kết quả chụp MRI tuyến yên					
	Microadenoma	1				
	Macroadenoma	2				
	U tuyến yên chảy máu	3				
	U tuyến yên khác	4				
Bình thường	5					
B21	Tình trạng có thai					
	Có	1				
	Không	2				
B22	Dấu hiệu lâm sàng					
					
D	TÌNH TRẠNG SỨC KHỎE CHUNG					
D1	Tiếp theo tôi xin hỏi chị 5 câu hỏi về tình trạng sức khỏe ngày hôm nay. Xin chị trả lời theo các mức độ từ 1 đến 5. Trong đó 1 là “ <u>Vô cùng khó khăn, không thể thực hiện được</u> ” và 5 là “ <u>Không có khó khăn gì</u> ”.					
	<i>Trong ngày hôm nay.....</i>	Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn
	1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5
	2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như tắm rửa, mặc quần áo cho mình không?	1	2	3	4	5
	3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà không?	1	2	3	4	5
		Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề
	4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5
	5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5
D2	Nếu cho 100 điểm khi đạt tình trạng sức khỏe tốt nhất , và 0 điểm tương ứng với tình trạng sức khỏe xấu nhất mà anh chị có thể tưởng tượng được. Anh/ chị tự đánh giá tình trạng sức khỏe ngày hôm nay của mình mấy điểm?			điểm	

E		TINH THẦN			
	Trong 3 tháng qua, có khi nào anh/chị gặp phải các vấn đề sau không?	<i>Hãy khoanh tròn lựa chọn tương ứng</i>			
		Không	Vài lần	Nửa số ngày	Tất cả các ngày
E1	Không có hứng thú làm việc gì cả	0	1	2	3
E2	Cảm thấy buồn, chán nản, vô vọng	0	1	2	3
E3	Thấy khó ngủ hoặc ngủ quá nhiều	0	1	2	3
E4	Cảm thấy mệt mỏi	0	1	2	3
E5	Ăn không ngon miệng hoặc ăn quá nhiều	0	1	2	3
E6	Cảm thấy buồn vì bản thân mình hoặc vì đã làm gia đình thất vọng	0	1	2	3
E7	Thấy khó tập trung được vào mọi việc, kể cả việc đọc báo hay xem ti vi	0	1	2	3
E8	Có lúc đi lại, nói chuyện rất chậm hoặc có lúc lo lắng bồn chồn không yên, đi lại rất nhiều	0	1	2	3
E9	Có lúc nghĩ là muốn chết đi còn hơn hoặc tự làm đau mình	0	1	2	3
E10	Cảm thấy lo lắng về tình trạng bệnh	0	1	2	3
E11	Cảm thấy lo lắng về tình trạng tài chính	0	1	2	3
E12	Cảm thấy mệt mỏi về quá trình điều trị kéo dài	0	1	2	3
E13	Mất niềm tin vào quá trình điều trị	0	1	2	3
E14	Cảm thấy thất vọng và muốn dừng lại không tiếp tục điều trị	0	1	2	3
E15	Cảm thấy muốn sống ly thân hay li dị với chồng	0	1	2	3
E16	Cần dùng thuốc an thần trong khi bị bệnh	0	1	2	3
F	KHÁM CHỮA BỆNH NỘI TRÚ				
F1	Trong vòng 3 tháng qua, chị có phải nhập viện để điều trị bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine không?				
		Có	1		
		Không	2 => Chuyển phần G		
F10	Anh/ chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh đó không?				
		Hoàn toàn chi trả được	1 => Chuyển phần G		
		Chi trả được 1 phần	2		
		Hoàn toàn không chi trả được	3		
F11	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn).				
		Vay mượn, thế chấp tài sản	1		
		Bán tài sản	2		
		Người thân hỗ trợ	3		
		Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm	4		
		Khác:.....	5		
G	KHÁM CHỮA BỆNH NGOẠI TRÚ				
G1	Trong 3 tháng qua, chị phải đi khám/ chữa bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine ngoại trú bao nhiêu lần? Ở đâu?				
		Cơ sở Y tế		Số lượt	
		1. Bệnh viện trung ương			
		2. Bệnh viện tỉnh			
		3. CSYT tuyến huyện			
		4. TYT xã			
		5. CSYT Tư nhân			
		6. Khác (tự mua thuốc..)			

G11	Chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh ngoại trú gần đây nhất đó không? (Đọc tất cả các phương án- câu hỏi 1 lựa chọn) Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được	1 => Chuyển phần H 2 3
G12	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn). Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:.....	1 2 3 4 5
H	PHÂN BIỆT ĐỐI XỬ TRONG 3 THÁNG QUA	
H1	Trong 3 tháng qua, Chị có chia sẻ thông tin về tình trạng sức khỏe của mình với người khác không? Nếu có, đó là ai? Vợ/ chồng/ người yêu/ bồ Bố mẹ, anh chị Người thân khác Bạn bè Cán bộ y tế Khác (ghi rõ.....)	1 2 3 4 5 6
H2	Trong 3 tháng qua, Chị có cảm thấy mọi người đổ lỗi, phê phán mình về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H3	Trong 3 tháng qua, Chị có cảm thấy xấu hổ với mọi người về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H4	Trong 3 tháng qua, Chị có nhận được sự quan tâm, động viên từ mọi người khi chị bị bệnh không? Nếu có thì từ đâu? Từ chồng Từ gia đình Từ gia đình chồng Từ bạn bè Từ người thân, họ hàng Khác:.....	1 2 3 4 5 6
H5	Trong 3 tháng qua, chị có phải chịu đựng những vấn đề sau không? Bị chửi bới, nhiếc móc Bị đánh đập, hành hạ Bị gây áp lực buộc phải sinh con Bị dọa sẽ lỵ dị/li thân	1 2 3 4

Cám ơn anh/chị đã tham gia trả lời bảng hỏi!

BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN SAU 6 THÁNG

ID	Mã số nghiên cứu	_ _ _ _																																										
A	THÔNG TIN CHUNG																																											
B	TÌNH TRẠNG BỆNH SAU 6 THÁNG ĐIỀU TRỊ																																											
B17	Kết quả xét nghiệm nội tiết của chị sau 6 tháng điều trị?																																											
	Prolactine.....	FSH.....																																										
	LH.....	E2.....																																										
	Progesteron.....	Testosteron.....																																										
	AMH.....	Cortisol.....																																										
B18	Kết quả chụp MRI tuyến yên	<table border="0"> <tr><td>Microadenoma</td><td>1</td></tr> <tr><td>Macroadenoma</td><td>2</td></tr> <tr><td>U tuyến yên chảy máu</td><td>3</td></tr> <tr><td>U tuyến yên khác</td><td>4</td></tr> <tr><td>Bình thường</td><td>5</td></tr> </table>	Microadenoma	1	Macroadenoma	2	U tuyến yên chảy máu	3	U tuyến yên khác	4	Bình thường	5																																
Microadenoma	1																																											
Macroadenoma	2																																											
U tuyến yên chảy máu	3																																											
U tuyến yên khác	4																																											
Bình thường	5																																											
B21	Tình trạng có thai	<table border="0"> <tr><td>Có</td><td>1</td></tr> <tr><td>Không</td><td>2</td></tr> </table>	Có	1	Không	2																																						
Có	1																																											
Không	2																																											
B22	Dấu hiệu lâm sàng																																											
D	TÌNH TRẠNG SỨC KHỎE CHUNG																																											
D1	<p>Tiếp theo tôi xin hỏi chị 5 câu hỏi về tình trạng sức khỏe ngày hôm nay. Xin chị trả lời theo các mức độ từ 1 đến 5. Trong đó 1 là “Vô cùng khó khăn, không thể thực hiện được” và 5 là “Không có khó khăn gì”.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th><i>Trong ngày hôm nay.....</i></th> <th>Vô cùng khó khăn</th> <th>Khó khăn rất nhiều</th> <th>Tương đối khó khăn</th> <th>Có khó khăn chút ít</th> <th>Không hề khó khăn</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?</td> <td align="center">1</td> <td align="center">2</td> <td align="center">3</td> <td align="center">4</td> <td align="center">5</td> </tr> <tr> <td>2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như <i>tắm rửa, mặc quần áo</i> cho mình không?</td> <td align="center">1</td> <td align="center">2</td> <td align="center">3</td> <td align="center">4</td> <td align="center">5</td> </tr> <tr> <td>3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như <i>đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà</i> không?</td> <td align="center">1</td> <td align="center">2</td> <td align="center">3</td> <td align="center">4</td> <td align="center">5</td> </tr> <tr> <td></td> <th>Vô cùng nhiều</th> <th>Rất nhiều</th> <th>Tương đối</th> <th>Một chút</th> <th>Không hề</th> </tr> <tr> <td>4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?</td> <td align="center">1</td> <td align="center">2</td> <td align="center">3</td> <td align="center">4</td> <td align="center">5</td> </tr> <tr> <td>5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?</td> <td align="center">1</td> <td align="center">2</td> <td align="center">3</td> <td align="center">4</td> <td align="center">5</td> </tr> </tbody> </table>		<i>Trong ngày hôm nay.....</i>	Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn	1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5	2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như <i>tắm rửa, mặc quần áo</i> cho mình không?	1	2	3	4	5	3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như <i>đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà</i> không?	1	2	3	4	5		Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề	4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5	5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5
<i>Trong ngày hôm nay.....</i>	Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn																																							
1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5																																							
2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như <i>tắm rửa, mặc quần áo</i> cho mình không?	1	2	3	4	5																																							
3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như <i>đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà</i> không?	1	2	3	4	5																																							
	Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề																																							
4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5																																							
5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5																																							
D2	Nếu cho 100 điểm khi đạt tình trạng sức khỏe tốt nhất , và 0 điểm tương ứng với tình trạng sức khỏe xấu nhất mà anh chị có thể tưởng tượng được. Anh/ chị tự đánh giá tình trạng sức khỏe ngày hôm nay của mình mấy điểm?điểm																																										

E		TINH THẦN			
	Trong 6 tháng qua, có khi nào anh/chị gặp phải các vấn đề sau không?	<i>Hãy khoanh tròn lựa chọn tương ứng</i>			
		Không	Vài lần	Nửa số ngày	Tất cả các ngày
E1	Không có hứng thú làm việc gì cả	0	1	2	3
E2	Cảm thấy buồn, chán nản, vô vọng	0	1	2	3
E3	Thấy khó ngủ hoặc ngủ quá nhiều	0	1	2	3
E4	Cảm thấy mệt mỏi	0	1	2	3
E5	Ăn không ngon miệng hoặc ăn quá nhiều	0	1	2	3
E6	Cảm thấy buồn vì bản thân mình hoặc vì đã làm gia đình thất vọng	0	1	2	3
E7	Thấy khó tập trung được vào mọi việc, kể cả việc đọc báo hay xem ti vi	0	1	2	3
E8	Có lúc đi lại, nói chuyện rất chậm hoặc có lúc lo lắng bồn chồn không yên, đi lại rất nhiều	0	1	2	3
E9	Có lúc nghĩ là muốn chết đi còn hơn hoặc tự làm đau mình	0	1	2	3
E10	Cảm thấy lo lắng về tình trạng bệnh	0	1	2	3
E11	Cảm thấy lo lắng về tình trạng tài chính	0	1	2	3
E12	Cảm thấy mệt mỏi về quá trình điều trị kéo dài	0	1	2	3
E13	Mất niềm tin vào quá trình điều trị	0	1	2	3
E14	Cảm thấy thất vọng và muốn dừng lại không tiếp tục điều trị	0	1	2	3
E15	Cảm thấy muốn sống ly thân hay li dị với chồng	0	1	2	3
E16	Cần dùng thuốc an thần trong khi bị bệnh	0	1	2	3
F	KHÁM CHỮA BỆNH NỘI TRÚ				
F1	Trong vòng 6 tháng qua, chị có phải nhập viện để điều trị bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine không?				
		Có	1		
		Không	2 =>	Chuyển phần G	
F10	Anh/ chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh đó không?				
		Hoàn toàn chi trả được	1 =>	Chuyển phần G	
		Chi trả được 1 phần	2		
		Hoàn toàn không chi trả được	3		
F11	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn).				
		Vay mượn, thế chấp tài sản	1		
		Bán tài sản	2		
		Người thân hỗ trợ	3		
		Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm	4		
		Khác:.....	5		
G	KHÁM CHỮA BỆNH NGOẠI TRÚ				
G1	Trong 6 tháng qua, chị phải đi khám/ chữa bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine ngoại trú bao nhiêu lần? Ở đâu?				
		Cơ sở Y tế		Số lượt	
		1. Bệnh viện trung ương			
		2. Bệnh viện tỉnh			
		3. CSYT tuyến huyện			
		4. TYT xã			
		5. CSYT Tư nhân			
		6. Khác (tự mua thuốc..)			
G11	Chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh ngoại trú gần				

	đây nhất đó không? (Đọc tất cả các phương án- câu hỏi 1 lựa chọn) Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được	1 => Chuyển phần H 2 3
G12	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn). Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:.....	1 2 3 4 5
H	PHÂN BIỆT ĐỐI XỬ TRONG 3 THÁNG QUA	
H1	Trong 6 tháng qua, Chị có chia sẻ thông tin về tình trạng sức khỏe của mình với người khác không? Nếu có, đó là ai? Vợ/ chồng/ người yêu/ bồ Bố mẹ, anh chị Người thân khác Bạn bè Cán bộ y tế Khác (ghi rõ.....)	1 2 3 4 5 6
H2	Trong 6 tháng qua, Chị có cảm thấy mọi người đổ lỗi, phê phán mình về tình trạng sức khỏe hiện tại không?	Có 1 Không 2 Không biết 3 Không trả lời 4
H3	Trong 6 tháng qua, Chị có cảm thấy xấu hổ với mọi người về tình trạng sức khỏe hiện tại không?	Có 1 Không 2 Không biết 3 Không trả lời 4
H4	Trong 6 tháng qua, Chị có nhận được sự quan tâm, động viên từ mọi người khi chị bị bệnh không? Nếu có thì từ đâu? Từ chồng Từ gia đình Từ gia đình chồng Từ bạn bè Từ người thân, họ hàng Khác:.....	1 2 3 4 5 6
H5	Trong 6 tháng qua, chị có phải chịu đựng những vấn đề sau không? Bị chửi bới, nhiếc móc Bị đánh đập, hành hạ Bị gây áp lực buộc phải sinh con Bị dọa sẽ lỵ dị/li thân	1 2 3 4

Cám ơn anh/chị đã tham gia trả lời bảng hỏi!

BỘ CÂU HỎI PHÒNG VẤN SAU 12 THÁNG

ID	Mã số nghiên cứu	_____										
A	THÔNG TIN CHUNG											
B	TÌNH TRẠNG BỆNH SAU 12 THÁNG ĐIỀU TRỊ											
B17	Kết quả xét nghiệm nội tiết của chị sau 12 tháng điều trị?											
	Prolactine.....	FSH.....										
	LH.....	E2.....										
	Progesteron.....	Testosteron.....										
	AMH.....	Cortisol.....										
B18	Kết quả chụp MRI tuyến yên	<table border="0"> <tr><td>Microadenoma</td><td>1</td></tr> <tr><td>Macroadenoma</td><td>2</td></tr> <tr><td>U tuyến yên chảy máu</td><td>3</td></tr> <tr><td>U tuyến yên khác</td><td>4</td></tr> <tr><td>Bình thường</td><td>5</td></tr> </table>	Microadenoma	1	Macroadenoma	2	U tuyến yên chảy máu	3	U tuyến yên khác	4	Bình thường	5
Microadenoma	1											
Macroadenoma	2											
U tuyến yên chảy máu	3											
U tuyến yên khác	4											
Bình thường	5											
B21	Tình trạng có thai	<table border="0"> <tr><td>Có</td><td>1</td></tr> <tr><td>Không</td><td>2</td></tr> </table>	Có	1	Không	2						
Có	1											
Không	2											
B22	Dấu hiệu lâm sàng											
D	TÌNH TRẠNG SỨC KHỎE CHUNG											
D1	Tiếp theo tôi xin hỏi chị 5 câu hỏi về tình trạng sức khỏe ngày hôm nay. Xin chị trả lời theo các mức độ từ 1 đến 5. Trong đó 1 là “Vô cùng khó khăn, không thể thực hiện được” và 5 là “Không có khó khăn gì”.											
	Trong ngày hôm nay.....	Vô cùng khó khăn	Khó khăn rất nhiều	Tương đối khó khăn	Có khó khăn chút ít	Không hề khó khăn						
	1. Chị có gặp khó khăn khi đi lại không?	1	2	3	4	5						
	2. Chị có gặp khó khăn trong việc tự chăm sóc như tắm rửa, mặc quần áo cho mình không?	1	2	3	4	5						
	3. Chị có gặp khó khăn trong làm các công việc thường ngày như đi làm, đọc, viết hay làm việc nhà không?	1	2	3	4	5						
		Vô cùng nhiều	Rất nhiều	Tương đối	Một chút	Không hề						
	4. Chị cảm thấy đau đớn, khó chịu ở mức độ nào?	1	2	3	4	5						
5. Chị cảm thấy lo lắng, buồn phiền ở mức độ nào?	1	2	3	4	5							
D2	Nếu cho 100 điểm khi đạt tình trạng sức khỏe tốt nhất , và 0 điểm tương ứng với tình trạng sức khỏe xấu nhất mà anh chị có thể tưởng tượng được. Anh/ chị tự đánh giá tình trạng sức khỏe <u>ngày hôm nay</u> của mình mấy điểm?			điểm							

E TINH THẦN					
	Trong 12 tháng qua, có khi nào anh/chị gặp phải các vấn đề sau không?	<i>Hãy khoanh tròn lựa chọn tương ứng</i>			
		Không	Vài lần	Nửa số ngày	Tất cả các ngày
E1	Không có hứng thú làm việc gì cả	0	1	2	3
E2	Cảm thấy buồn, chán nản, vô vọng	0	1	2	3
E3	Thấy khó ngủ hoặc ngủ quá nhiều	0	1	2	3
E4	Cảm thấy mệt mỏi	0	1	2	3
E5	Ăn không ngon miệng hoặc ăn quá nhiều	0	1	2	3
E6	Cảm thấy buồn vì bản thân mình hoặc vì đã làm gia đình thất vọng	0	1	2	3
E7	Thấy khó tập trung được vào mọi việc, kể cả việc đọc báo hay xem ti vi	0	1	2	3
E8	Có lúc đi lại, nói chuyện rất chậm hoặc có lúc lo lắng bồn chồn không yên, đi lại rất nhiều	0	1	2	3
E9	Có lúc nghĩ là muốn chết đi còn hơn hoặc tự làm đau mình	0	1	2	3
E10	Cảm thấy lo lắng về tình trạng bệnh	0	1	2	3
E11	Cảm thấy lo lắng về tình trạng tài chính	0	1	2	3
E12	Cảm thấy mệt mỏi về quá trình điều trị kéo dài	0	1	2	3
E13	Mất niềm tin vào quá trình điều trị	0	1	2	3
E14	Cảm thấy thất vọng và muốn dừng lại không tiếp tục điều trị	0	1	2	3
E15	Cảm thấy muốn sống ly thân hay li dị với chồng	0	1	2	3
E16	Cần dùng thuốc an thần trong khi bị bệnh	0	1	2	3
F KHÁM CHỮA BỆNH NỘI TRÚ					
F1	Trong vòng 12 tháng qua, chị có phải nhập viện để điều trị bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine không?	Có Không 1 2 => Chuyển phần G			
F10	Anh/ chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh đó không?	Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được 1 => Chuyển phần G 2 3			
F11	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn).	Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:..... 1 2 3 4 5			
G KHÁM CHỮA BỆNH NGOẠI TRÚ					
G1	Trong 12 tháng qua, chị phải đi khám/ chữa bệnh u tuyến yên tăng tiết prolactine ngoại trú bao nhiêu lần? Ở đâu?	Cơ sở Y tế			Số lượt
	1. Bệnh viện trung ương				
	2. Bệnh viện tỉnh				
	3. CSYT tuyến huyện				

	4. TYT xã	
	5. CSYT Tư nhân	
	6. Khác (tự mua thuốc..)	
G11	Chị có thể chi trả được cho lần khám, chữa bệnh ngoại trú gần đây nhất đó không? (Đọc tất cả các phương án- câu hỏi 1 lựa chọn) Hoàn toàn chi trả được Chi trả được 1 phần Hoàn toàn không chi trả được	1 => Chuyển phần H 2 3
G12	Gia đình chị phải xoay sở như thế nào để chi trả cho chi phí khám, chữa bệnh đó? (Đọc tất cả các phương án - Câu hỏi nhiều lựa chọn). Vay mượn, thế chấp tài sản Bán tài sản Người thân hỗ trợ Giảm chi tiêu lương thực, thực phẩm Khác:.....	1 2 3 4 5
H	PHÂN BIỆT ĐỐI XỬ TRONG 3 THÁNG QUA	
H1	Trong 3 tháng qua, Chị có chia sẻ thông tin về tình trạng sức khỏe của mình với người khác không? Nếu có, đó là ai? Vợ/ chồng/ người yêu/ bồ Bố mẹ, anh chị Người thân khác Bạn bè Cán bộ y tế Khác (ghi rõ.....)	1 2 3 4 5 6
H2	Trong 3 tháng qua, Chị có cảm thấy mọi người đố lỏi, phê phán mình về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H3	Trong 3 tháng qua, Chị có cảm thấy xấu hổ với mọi người về tình trạng sức khỏe hiện tại không? Có Không Không biết Không trả lời	1 2 3 4
H4	Trong 3 tháng qua, Chị có nhận được sự quan tâm, động viên từ mọi người khi chị bị bệnh không? Nếu có thì từ đâu? Từ chồng Từ gia đình Từ gia đình chồng Từ bạn bè Từ người thân, họ hàng Khác:.....	1 2 3 4 5 6
H5	Trong 3 tháng qua, chị có phải chịu đựng những vấn đề sau không? Bị chửi bới, nhiếc móc Bị đánh đập, hành hạ Bị gây áp lực buộc phải sinh con Bị dọa sẽ lỵ dị/li thân	1 2 3 4

Cám ơn anh/chị đã tham gia trả lời bảng hỏi!

