

SỰ THAY ĐỔI MỘT SỐ CHỈ SỐ ĐÔNG MÁU Ở PHỤ NỮ MANG THAI BA THÁNG CUỐI VÀ YẾU TỐ LIÊN QUAN

Phan Thị Minh Ngọc^{1,*}, Nguyễn Thị Thu Phương², Lê Ngọc Hưng¹, Phạm Quang Vinh¹

TÓM TẮT: Ở Việt Nam, nghiên cứu về đông máu thai sản chưa được quan tâm nhiều, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này nhằm mục tiêu mô tả sự thay đổi một số yếu tố đông máu cơ bản ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối và xác định một số yếu tố liên quan đến các chỉ số đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối. Đối tượng nghiên cứu gồm hai nhóm, nhóm nghiên cứu (254 thai phụ mang thai > 30 tuần) và nhóm chứng (50 phụ nữ 15 đến 49 tuổi). Các đối tượng được khám lâm sàng, phỏng vấn, làm xét nghiệm số lượng tiểu cầu (SLTC), PT, aPTT, fibrinogen. Kết quả nghiên cứu cho thấy, ở nhóm nghiên cứu SLTC là $203 \pm 63,93$ G/l, PT là $11,11 \pm 0,7s$, aPTT là $27,43 \pm 1,97s$, giảm so với nhóm chứng; fibrinogen là $3,99 \pm 0,44g/l$, tăng so với nhóm chứng. Xây dựng được phương trình hồi quy tuyến tính giữa BMI với nồng độ fibrinogen huyết tương là $Fib = 3,11 + 0,035 \times BMI$. Kết luận: 1/ Xét nghiệm đông máu cơ bản của nhóm nghiên cứu thể hiện xu hướng tăng đông so với nhóm chứng; 2/ Có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ fibrinogen và BMI.

Từ khóa: phụ nữ mang thai, đông máu, fibrinogen, BMI.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Thai nghén là một giai đoạn mà cơ thể người phụ nữ có sự biến đổi ở nhiều hệ thống cơ quan, trong đó có sự thay đổi về máu bao gồm cả huyết tương và các thành phần hữu hình. Theo báo cáo của Tổ chức Y tế thế giới, chảy máu sau đẻ vẫn là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong cho thai phụ [1]. Những thay đổi của hệ thống đông máu theo hướng tăng đông từ lâu đã được ghi nhận trong thai kỳ như là một cơ chế để giảm thiểu mất máu khi sinh; ngược lại, tình trạng đó lại là yếu tố thuận lợi làm tăng bệnh lý đông máu nội mạch ở phụ nữ mang thai [2]. Vì vậy, phát hiện kịp thời và đúng mức những biến đổi huyết học nói chung và đông máu nói riêng trong sản khoa đang là hướng nghiên cứu được quan tâm hiện nay. Trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu đặc điểm đông máu ở phụ nữ có thai như: Boehlen F và CS [3], Cerneca F, Ricci G, Simeone R [4],... Năm 2011, nhóm nghiên cứu của chúng tôi bước đầu

tim hiểu về vấn đề này ở phụ nữ mang thai ba tháng đầu tại Hà Nội [6]. Tuy nhiên, ở Việt Nam chưa có nhiều tác giả quan tâm đến những biến đổi của hệ thống đông máu trong thai kỳ. Nhằm góp phần tìm hiểu vấn đề này, chúng tôi tiến hành nghiên cứu nhằm mục tiêu:

1/ Mô tả sự thay đổi một số yếu tố đông máu cơ bản ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối.

2/ Xác định một số yếu tố liên quan đến các chỉ số đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối.

2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu:

- 254 phụ nữ mang thai ba tháng cuối (từ 30 tuần trở lên), tuổi trung bình $28,31 \pm 4,44$ tuổi, BMI trung bình $25,20 \pm 9,44$ kg/m², đến khám thai định kỳ tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ tháng 9/2012, tình nguyện tham gia nghiên cứu.

- 50 phụ nữ khỏe mạnh trong độ tuổi sinh đẻ (15-49 tuổi) nhưng không mang thai đã được thu nhận vào nhóm chứng.

2.2. Các chỉ số nghiên cứu:

- Lâm sàng: Tuổi mẹ, chiều cao, cân nặng, tuổi thai

- Đông máu: Số lượng tiểu cầu (SLTC),

¹ Đại học Y Hà Nội

² Bệnh viện Phụ sản Hà Nội

* Tác giả chịu trách nhiệm chính:

Phan Thị Minh Ngọc

Email: ptmngoc.hmu@gmail.com

PT, APTT, Fibrinogen

- Mối liên quan giữa SLTC, fibrinogen với các chỉ số lâm sàng.

2.3. Phương tiện nghiên cứu:

- Máy đếm tế bào tự động XT 1800i của hãng Sysmex Nhật Bản.

- Máy đông máu CA 1500 của hãng Sysmex Nhật Bản.

2.4. Phương pháp nghiên cứu:

- Các thai phụ đến khám thai định kỳ tại Bệnh viện Phụ sản Hà Nội từ tháng 9/2012 được thu nhận vào nghiên cứu nếu tuổi thai >30 tuần.

- Các đối tượng sau khi đã đồng ý tham gia nghiên cứu sẽ trả lời vào phiếu thu thập thông tin cá nhân bao gồm các thông tin hành chính, tiền sử bệnh tật nói chung và tiền sử sản khoa, thông tin về thai nghén hiện tại.

- Đối tượng được lấy máu tại Khoa xét nghiệm Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội: một ống máu làm xét nghiệm tế bào, một ống máu làm các xét nghiệm đông máu.

- Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện theo đúng quy trình hiện đang áp dụng tại khoa Huyết học Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai.

2.5. Phân tích số liệu: Số liệu thu được được phân tích bằng phần mềm Stata 10.0.

2.6. Đạo đức nghiên cứu: Các thai phụ đồng thuận tham gia vào nghiên cứu. Các kết quả hoàn toàn bảo mật, chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu, góp phần chăm sóc thai phụ trong quá trình thai nghén.

3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm xét nghiệm đông máu cơ bản ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối.

Bảng 1. Kết quả xét nghiệm đông máu

Xét nghiệm đông máu	Nhóm thai phụ (n=254) $\bar{X} \pm SD$	Nhóm chứng (n=50) $\bar{X} \pm SD$	P
SLTC (G/l)	203, 21 $\pm$ 63,93	246,68 $\pm$ 36,07	< 0,01
APTTs (s)	27,43 $\pm$ 1,97	28,58 $\pm$ 0,63	< 0,05
rAPTT	0,95 $\pm$ 0,06	1,04 $\pm$ 0,06	< 0,05
PTs (s)	11,11 $\pm$ 0,70	11,76 $\pm$ 0,52	< 0,05
PT %	111,16 $\pm$ 14,53	100,37 $\pm$ 9,35	< 0,05
PT-INR	0,96 $\pm$ 0,06	1,00 $\pm$ 0,04	< 0,05
Fibrinogen (g/l)	3,99 $\pm$ 0,44	2,75 $\pm$ 0,38	< 0,001

Nhận xét: Bảng 1 cho thấy, các chỉ số đều có sự biến đổi có ý nghĩa so với nhóm chứng trong đó SLTC giảm (p<0,01), PT

và aPTT giảm (p<0,05), còn fibrinogen tăng (p<0,001) khi sử dụng t-student test.

Bảng 2. Kết quả các xét nghiệm đông máu theo tuổi thai

Xét nghiệm đông máu	Thai < 34 tuần (n=25) $\bar{X} \pm SD$	Thai 34 - 38 tuần (n=219) $\bar{X} \pm SD$	Thai > 38 tuần (n=10) $\bar{X} \pm SD$	P
SLTC (G/l)	179,16 $\pm$ 53,28	207,13 $\pm$ 63,14	177,4 $\pm$ 89,56	<0,05
APTTs (s)	27,29 $\pm$ 1,57	27,49 $\pm$ 2,03	26,47 $\pm$ 1,11	>0,05
rAPTT	0,94 $\pm$ 0,05	0,95 $\pm$ 0,07	0,92 $\pm$ 0,04	>0,05
PTs (s)	11,26 $\pm$ 0,58	11,09 $\pm$ 0,72	11,11 $\pm$ 0,67	>0,05
PT %	106,99 $\pm$ 13,13	111,67 $\pm$ 14,71	110,35 $\pm$ 13,44	>0,05
PT - INR	0,97 $\pm$ 0,05	0,96 $\pm$ 0,06	0,96 $\pm$ 0,07	>0,05
Fibrinogen (g/l)	3,71 $\pm$ 0,53	4,03 $\pm$ 0,41	3,71 $\pm$ 0,34	< 0,01

Nhận xét: Bảng 2 cho thấy SLTC giảm dần theo tuổi thai, còn nồng độ fibrinogen huyết tương tăng dần theo tuổi thai có ý nghĩa thống kê (ANOVA test).

Bảng 3. Tỷ lệ bất thường xét nghiệm đông máu cơ bản

XN đông máu	Tăng		Bình thường		Giảm	
	n	%	N	%	n	%
SLTC	0	0	189	74,41	65	25,59
r APTT	3	1,18	251	98,82	0	0
PT %	4	1,57	250	98,43	0	0
Fibrinogen	153	60,24	101	39,76	0	0

Nhận xét: Bảng 3 cho thấy 25.59% số thai phụ có giảm số lượng tiểu và 60,24% số thai phụ có tăng fibrinogen.

3.2. Một số yếu tố liên quan đến xét nghiệm đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối.

Đi tìm một số yếu tố liên quan đến hai chỉ số có thay đổi rõ rệt nhất trên nhóm

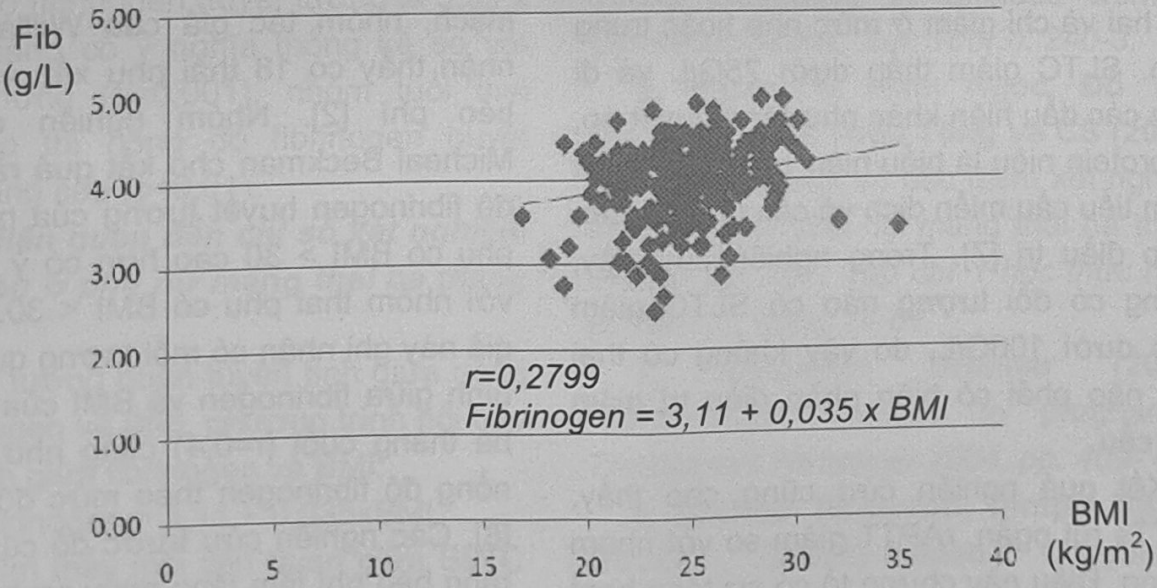
nghiên cứu là SLTC và fibrinogen, chúng tôi thấy trong các chỉ số lâm sàng được kể ra ở mục 2.2, chưa có chỉ số nào có liên quan đến sự thay đổi SLTC. Nồng độ fibrinogen huyết tương có mối tương quan với BMI của đối tượng nghiên cứu ở mức yếu khi sử dụng pearson:

	Fibrinogen	BMI
Fibrinogen	1,0000	
BMI	0,2799	1,0000

Hệ số tương quan là 0,2799, có ý nghĩa thống kê thông qua kiểm chứng bằng pairwise correlation test.

Khi đã xác định mối tương quan giữa fibrinogen với BMI, chúng tôi muốn xây

dựng phương trình hồi quy tuyến tính thể hiện mối liên quan giữa fibrinogen và BMI.



Hình1. Tương quan giữa hàm lượng fibrinogen và BMI

Vậy có thể viết phương trình như sau:
 $\text{Fibrinogen} = 3,11 + 0,035 \times \text{BMI}$

4. BÀN LUẬN.

Sự thay đổi các chỉ số đông máu trong thời kỳ mang thai chưa được nhiều tác giả ở Việt Nam quan tâm. Bằng nghiên cứu được thực hiện trên 254 thai phụ mang thai ba tháng cuối đến khám thai tại Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội, chúng tôi thấy rằng SLTC của phụ nữ mang thai ba tháng cuối giảm, thời gian PT và aPTT rút ngắn, nồng độ fibrinogen huyết tương tăng cao so với phụ nữ không mang thai. Chúng tôi cũng quan sát thấy có một mối tương quan yếu có ý nghĩa thống kê giữa nồng độ fibrinogen và BMI của thai phụ, một phương trình hồi quy tuyến tính được xây dựng giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI: $\text{Fibrinogen} = 3,11 + 0,035 \times \text{BMI}$.

Khi mang thai, SLTC thường giảm nhẹ do pha loãng hoặc do tăng tiêu thụ tiểu cầu [7]. Kết quả của chúng tôi cũng phù hợp với Liu XH và CS [5] và Boehler F và CS [3]. Trong nghiên cứu này chúng tôi còn ghi nhận được sự giảm tiểu cầu ở thai phụ tháng cuối cùng so với các tháng trước đó. Kết quả nghiên cứu trước đây cho thấy SLTC trong thai kỳ đã bắt đầu giảm ngay từ thai kỳ đầu tiên [6]. Giảm tiểu cầu thường bắt đầu từ giai đoạn thai kỳ thứ hai và chỉ giảm ở mức nhẹ hoặc trung bình. SLTC giảm thấp dưới 75G/L và đi kèm các dấu hiệu khác như tăng huyết áp, có protein niệu là biểu hiện của xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch và cần phải có can thiệp điều trị [7]. Trong nghiên cứu này, không có đối tượng nào có SLTC giảm thấp dưới 100G/L, do vậy không có thai phụ nào phải có biện pháp điều trị giảm tiểu cầu.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy, APTTs rút ngắn, rAPTT giảm so với nhóm chứng. Điều này chứng tỏ có sự tăng hoạt hóa con đường đông máu nội sinh. Kết

quả này cũng phù hợp với các tác giả khác [5], [6], đồng thời cho thấy có khuynh hướng tăng đông ở phụ nữ mang thai để sẵn sàng đáp ứng với nguy cơ mất máu khi sinh nở [2], [7]. Chỉ số PTs cũng rút ngắn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong khi ở thai kỳ đầu, sự thay đổi này chưa rõ rệt [6]. Từ kết quả này chúng tôi nghĩ rằng liệu có phải các yếu tố tham gia vào con đường đông máu ngoại sinh có sự biến đổi muộn hơn so với con đường nội sinh?

Nồng độ fibrinogen ở phụ nữ có thai cao hơn so với nhóm chứng cũng phù hợp với kết quả của nghiên cứu trước đây của chúng tôi ở thai kỳ đầu [6]. Khi phân nhóm các thai phụ thành ba nhóm tuổi thai, chúng tôi thấy nồng độ fibrinogen huyết tương của nhóm có tuổi thai từ trên 38 tuần cao hơn so với hai nhóm còn lại. Kết quả này phù hợp với xu hướng tăng dần nồng độ fibrinogen huyết tương trong thai kỳ mà Cerneca F [4] đã ghi nhận.

Xu hướng tăng đông ở phụ nữ mang thai thể hiện ở cả tăng các yếu tố đông máu và fibrinogen đồng thời giảm các yếu tố kháng đông, sự kết hợp này trở thành một yếu tố thuận lợi để hình thành huyết khối tĩnh mạch [2]. Trong số 33 thai phụ tử vong liên quan đến huyết khối tĩnh mạch, nhóm tác giả của William M đã nhận thấy có 18 thai phụ xếp vào nhóm béo phì [2]. Nhóm nghiên cứu của Micheal Beckman cho kết quả rằng nồng độ fibrinogen huyết tương của nhóm thai phụ có BMI > 30 cao hơn có ý nghĩa so với nhóm thai phụ có BMI < 30. Các tác giả này ghi nhận có mối tương quan trung bình giữa fibrinogen và BMI của thai phụ ba tháng cuối ($r=0,4$) cũng như sự tăng nồng độ fibrinogen theo mức độ béo phì [8]. Các nghiên cứu trước đó cũng chỉ ra rằng béo phì làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch 4-5 lần so với bình thường [9].

[10]. Kết quả của chúng tôi cũng ghi nhận được một mối tương quan có ý nghĩa thống kê giữa fibrinogen với BMI của thai phụ và xây dựng được một phương trình hồi quy tuyến tính giữa hai đại lượng này. Kết quả này cho phép dự đoán nồng độ fibrinogen dựa vào BMI của thai phụ, đồng thời cũng cảnh báo rằng phụ nữ mang thai duy trì một mức tăng cân thích hợp để hạn chế nguy cơ huyết khối có thể dẫn đến những tai biến nguy hiểm cho bà mẹ và thai nhi. Chưa tìm thấy sự liên quan giữa các chỉ số lâm sàng với SLTC trong nghiên cứu này.

5. KẾT LUẬN.

Qua nghiên cứu xét nghiệm máu ở 254 phụ nữ mang thai ba tháng cuối đến khám ở Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội từ tháng 9/2012, chúng tôi thấy:

***Đặc điểm xét nghiệm đông máu cơ bản ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối:**

- SLTC trung bình của nhóm nghiên cứu là $203,21 \pm 63,93$ G/L, giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$).
- APTTs trung bình là $27,43 \pm 1,97$ s, rAPTT là $0,95 \pm 0,06$, thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- PTs là $11,11 \pm 0,70$ s, thấp hơn nhóm chứng có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- Nồng độ fibrinogen huyết tương là $3,99 \pm 0,44$ g/l, tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,001$), nhóm tuổi thai càng cao thì nồng độ fibrinogen huyết tương càng cao ($p < 0,01$).

***Yếu tố liên quan đến chỉ số xét nghiệm đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng cuối:**

- Có mối tương quan tuyến tính giữa nồng độ fibrinogen và BMI, phương trình hồi quy tuyến tính giữa fibrinogen và BMI:

$$\text{Fibrinogen} = 3,11 + 0,035 \times \text{BMI}$$

- Chưa tìm thấy mối liên quan giữa SLTC với các chỉ số lâm sàng trong nghiên cứu này.

Lời cảm ơn

Nhóm nghiên cứu trân trọng cảm ơn Ban Giám đốc và Khoa khám bệnh, Bệnh viện Phụ Sản Hà Nội, Ban Giám đốc và Khoa Huyết học Truyền máu, Bệnh viện Bạch Mai đã cho phép triển khai nghiên cứu. Cảm ơn các thai phụ đã tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này.

TÀI LIỆU THAM KHẢO.

1. WHO, UNICEF, UNFPA (2010), "Trends in maternal mortality: 1990-2008"
2. William M Hague, Gustaff A Dekker (2003), "Risk factor for thrombosis in pregnancy", *Best practice and Research Clinical Haematology*, Vol 16, No2, pp 197-210.
3. Boehlen F, Hohlfield P (2000), "Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of threshold", *Obstet Gynecol*, 2000 Jan, pp. 29- 33.
4. Federico Cerneca (1997), "Coagulation and fibrinolysis changes in normal pregnancy", *European Journal of Obstetrics and Gynecology*, volum 73, Issue 1, pp. 31- 36.
5. Liu XH, Jiang YM, Shi H, Yue XA (2009), "Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women", *Gynaecol Obstet*, Jun; 105(3): 240-3.
6. Phan Thị Minh Ngọc, Đỗ Tiến Dũng, Nguyễn Tuấn Tùng và CS (2011), "Nghiên cứu một số đặc điểm xét nghiệm đông máu ở phụ nữ mang thai ba tháng đầu tại Hà Nội", *Tạp chí Y học thực hành* số 7/2011, trang 77-81
7. Benjamin Brenner (2004), "Haemostatic changes in pregnancy", *Thrombosis Research* 2004, pp. 409- 414.
8. Micheal Beckman, Dimple Rajgor (2012), "Obesity-related Coagulation Changes in Pregnancy", *Thrombosis* 129, 204-206.

9. James AH, Jamison MG, Brancaccio LR (2006), "Venous thromboembolism during pregnancy and postpartum period: incidence, risk factors and mortality", *Am J Obstet Gynecol* 194, pp 1311-5.

10. Larsen TB, Sorensen HT, Gislum M (2007), "Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and puerperium: a population-based nested case-control study", *Thromb Res*, 120: pp 505-9.

SUMMARY

THE CHANGES OF COAGULATION INDEXES IN 3rd TRIMESTER PREGNANT WOMEN AND RELATED FACTORS

Phan Thi Minh Ngoc¹, Do Tien Dung², Vu Minh Phuong¹, Le Ngoc Hung¹,
Pham Quang Vinh¹

¹Hanoi Medical University, ²Hanoi Hospital of Obstetrics and Gynecology

Delivery bleeding caused the death of 150.000 pregnant women. This study was carried out in order to describe the changes of first line coagulation test in 3rd trimester pregnant women and determine factors related to first line coagulation test in 3rd trimester pregnant women. The subjects were divided into two groups, study group (254 pregnant women >30 weeks) and control group (50 women aged 15-49). All subjects were checked-up, interviewed and blood taken for platelet count, PT, aPTT, fibrinogen. The results showed that, platelet count was $203 \pm 63,93$ G/l, PT was $11,11 \pm 0,7s$, aPTT was $27,43 \pm 1,97s$ in study group that decreased in comparison with control group; fibrinogen was $3,99 \pm 0,44g/l$ in study group that increased in comparison with control group. There were a linear regression equation between BMI and fibrinogen: $Fib = 3,11 + 0,035 \times BMI$. Conclusions: 1/ First line coagulation test in 3rd trimester pregnant women was hypercoagulation in comparison with control group. 2/ There were a linear regression equation between BMI and fibrinogen.

Keywords: pregnant women, coagulation, fibrinogen, BMI.