

BÀN THÊM VỀ HỘI CHỨNG ANTI PHOSPHOLIPID VÀ THAI NGHÉN

Bs. Lê Thị Phương Lan

NHS Hoàng Minh Phương

NHS Đỗ Thanh Dung

Trung tâm HTSS, Bệnh viện Phụ sản TW

Abstract: Recently, there have been major developments in our understanding of the nature of 'antiphospholipid antibodies' (aPLs) and improvements in our knowledge of the clinical course of the antiphospholipid syndrome (APS). A major feature of APS is recurrent pregnancy loss, with the prevalence of antiphospholipid antibodies among women with recurrent miscarriage has been reported to be between 7% and 42%. There may also be an association between aPLs and other pregnancy complications, specially placental insufficiency and early severe pre-eclampsia. Thrombosis in the uteroplacental vasculature has been implicated in these pathogenesis. It can be seen as one of causes leading to implantation failure if IVF/ICSI cycles. The study looks at 144 women with ≥ 2 pregnancy loss. 80/144 (56%) was positive with antiphospholipid antibodies. These patients were treated by using low-molecular-weight heparin-LMWH(Lovenox 0.2ml/day) in combination with 'aspirin baby' (100mg/day). We also used progesterone for all patients, positive and negative with aPL. The ongoing pregnancy rates for two groups were 76.3% (61/80) and 87.5% (56/64), respectively. It is clear that APLS is a treatable. Combination of LMWH and aspirin can be an effective method for this problem. The study also finds out the relationship between APL and implantation failure of IVF/ICSI cycles. However, we need more research on APS and late pregnancy loss and other pregnancy complications.

1. Giới thiệu:

Các số liệu gần đây cho thấy rõ mối liên quan giữa hội chứng antiphospholipid và sảy thai liên tiếp, thai kém phát triển, mất tim thai đột ngột và tiền sản giật. Hiện tượng tắc mạch ở những bệnh nhân có antiphospholipid (APL) dương tính được coi là nguyên nhân chính dẫn đến các bất thường này. Gần đây, người ta cho rằng hội chứng

antiphospholipid (APLS) có thể là một trong những nguyên nhân cản trở làm tổ ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm.

Ở bài viết này chúng tôi tiếp tục phân tích mối liên quan giữa hội chứng antiphospholipid và sảy thai liên tiếp và bước đầu khảo sát các trường hợp thụ tinh ống nghiệm thất bại ≥ 3 lần.

2. Hội chứng kháng phospholipid (Antiphospholipid syndrome- APS)

Hội chứng kháng phospholipids (APS) được đề cập lần đầu năm 1983, là tình trạng bệnh lý liên quan tắc mạch, sảy thai liên tiếp và đi kèm giảm tiểu cầu, tăng kháng thể kháng phospholipids (aPL). Nhóm các kháng thể kháng phospholipids mà đại diện chủ yếu 2 loại: chống đông lupus (lupus anticoagulant- LA) và kháng thể kháng cardiolipin (aCL). Chẩn đoán dựa vào kháng thể kháng phospholipids LA, aCL hoặc cả hai dương tính.

Phần lớn các trường hợp sảy thai liên tiếp mà không tìm thấy nguyên nhân liên quan đến bệnh lý antiphospholipid. Định lượng kháng-kháng thể huyết thanh thấy 30% các trường hợp sảy thai liên tiếp không rõ nguyên nhân có nồng độ kháng thể huyết thanh tăng mà chủ yếu là tăng các kháng-kháng thể phospholipids (Antiphospholipid antibodies- aPL).

Rai và CS, 1995 báo cáo tỷ lệ bệnh nhân sảy thai liên tiếp có aPL dương tính chiếm 7-42%. 90% bệnh nhân có tiền sử sảy thai > 3 lần có kết quả dương tính, trong đó 15% dương tính dai dẳng với cả LA và IgG và IgM của aCL. Tỷ lệ này ở nhóm phụ nữ bình thường là 3% tuy nhiên tình trạng này không có ý nghĩa tiên lượng nguy cơ sảy thai. Hội chứng APS xuất hiện ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp < 12 tuần, > 12 tuần hoặc bất cứ tuổi thai nào.

Hơn nữa, APS không những là nguyên nhân sảy thai liên tiếp mà còn liên quan đến tình trạng bệnh lý khác: đẻ non, suy rau thai- thai kém phát triển, tiền sản giật, tắc mạch. Điều trị aPL sẽ cho kết quả đẻ trẻ khỏe mạnh và phòng được tai biến sản khoa. Số liệu cho thấy tỷ lệ đẻ con sống đạt 50% ở những bệnh nhân được điều trị.

Tuy nhiên, hiện nay vẫn chưa có tiêu chuẩn 'vàng' chẩn đoán APL, có sự khác nhau giữa các loại kháng thể APL chẩn đoán, anticardiolipin (aCL) vs. Anti- β 2glycoprotein (β 2GPL) hoặc giá trị của IgG vs. IgM. Chính sự không thống nhất này ảnh hưởng tới kết quả nghiên cứu đã công bố.

Bệnh sinh:

Đây được coi là bệnh hệ thống. Cơ chế sinh bệnh chưa rõ, tuy nhiên như các bệnh tự miễn khác, bệnh lý aPL liên quan đến di truyền và yếu tố môi trường. Các số liệu cho thấy tình trạng viêm nhiễm đóng vai trò chủ yếu gây phát sinh bệnh. Nghiên cứu 100 bệnh nhân có aPL cho thấy tình trạng viêm nhiễm thúc đẩy bệnh nặng hơn bao gồm viêm da chiếm 18%, HIV 17%, giang mai, viêm phổi 14%, viêm gan C 13% và viêm đường tiết niệu 10%. Khuẩn *Helicobacter pylori* thường gặp ở dạ dày và đường tiêu hoá cũng liên quan đến hội chứng APS, có thể do chúng có cấu trúc cao phân tử giống nhau. Ngoài ra aPLs xuất hiện khi sử dụng các thuốc Phenothiazine, Procainamide, Quinidine và Hydralazine.

Cơ chế ảnh hưởng của antiphospholipid lên thai nghén do aPL gây độc trực tiếp tới sự phát triển của thai. Thử nghiệm trên chuột, thêm huyết thanh của phụ nữ có nồng độ aPL cao vào môi trường nuôi cấy gây độc và kìm hãm sự phát triển của phôi. *Quan trọng hơn aPL gây hiện tượng tắc mạch.* Tình trạng tăng đông máu của bệnh nhân APS bao gồm rối loạn 3 thành phần chính: tiểu cầu, tiêu fibrin và cục máu. Chứng cứ cho thấy có cục máu ở tuần hoàn rau thai và việc điều trị các thuốc chống đông cho hiệu quả tốt. Tắc mạch dẫn đến thoái hoá rau mà biểu hiện là những ổ nhồi máu ở rau thai hoặc xơ hoá và mạch máu lông rau thoái triển. Điều trị hiệu quả bằng phối hợp các thuốc heparin phân tử thấp (low-molecular-weight heparin) và liều thấp aspirin.

Bệnh nhân có APL dương tính với nhiều loại kháng thể aPL, LA- lupus anticoagulant, aCL, β 2GP... có nguy cơ tắc mạch và sảy thai cao, thậm chí khi đã được điều trị heparin và aspirin (Miyakis &CS, 2006). Ngoài cơ chế tắc mạch sự kết hợp giữa aPL và bề mặt của lớp tế bào nuôi qua trung gian β 2GP gây phản ứng viêm tại chỗ, tổn thương rau thai. Mối liên quan giữa tiền sản giật và APL còn tranh cãi, thường xuất hiện sớm < 34 tuần. Sự có mặt của β 2GP là yếu tố tiên lượng tiền sản giật và sản giật.

KHẢO SÁT ẢNH HƯỞNG CỦA HỘI CHỨNG ANTIPHOSPHOLIPID Ở BỆNH NHÂN SẴY THAI LIÊN TIẾP VÀ IVF THẤT BẠI NHIỀU LẦN

Mục tiêu:

- Khảo sát vai trò của hội chứng antiphospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp và hiệu quả điều trị của Heparin trọng lượng phân tử thấp và Aspirin liều thấp.
- Khảo sát ảnh hưởng của APL ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm (TTON) thất bại nhiều lần

Thời gian: từ tháng 7 năm 2009 đến 31 tháng 3 năm 2011.

Phương pháp: mô tả loạt ca bệnh.

Đối tượng: Tất cả các bệnh nhân đến khám vì có tiền sử sảy thai liên tiếp ≥ 2 lần. Các bệnh nhân có tiền sử TTON ≥ 3 lần.

Các xét nghiệm thăm dò:

Nhóm máu, Rh, các bệnh lây truyền đường tình dục: chlamydia, HIV, HbsAg, TPHA...

EIA định lượng β hCG, Estradiol (E_2), Progesterone.

Xét nghiệm miễn dịch chẩn đoán aPL IgG và IgM, aCL IgG và IgM, nếu cả hai aPL và aCL âm tính bệnh nhân được thử tiếp β_2 -GP-I.

Chẩn đoán xác định: khi có aPL hoặc aCL hoặc β_2 -GP-I dương tính (IgM/ IgG >10 ui/ml, theo tiêu chuẩn của 'kit' chẩn đoán).

Điều trị:

1. Nhóm bệnh nhân có aPL âm tính:

Progesterone, dạng viên đặt âm đạo Utrogestan hoặc Progesfic 200mg x lần/ngày đến thai 12 tuần.

1. Nhóm bệnh nhân có aPL dương tính: như trên và Lovenox hoặc Clexane (Sanofi-Aventis) 0.2ml (~20mg) hoặc 0.4ml (~40mg)/ngày, tiêm dưới da đến khi thai 12 tuần. Phối hợp Aspegic 100mg/gói/ngày. Đây là Aspirin liều thấp hay còn gọi 'Aspirin baby'.

2. Với bệnh nhân TTON: bắt đầu dùng thuốc vào ngày chuyển phôi, nếu bệnh nhân có thai tiếp tục dùng tới khi thai 12 tuần.

Theo dõi sự phát triển thai: bằng siêu âm, 2 tuần/lần khi thai < 12 tuần và sau đó 4 tuần/ lần. Kết quả thai nghén, sinh đủ tháng, cân nặng.

Chẩn đoán sàng lọc thai nhi: đo khoảng sáng sau gáy khi thai 12 tuần, ‘Triple Test’ khi thai 15- 18 tuần. Siêu âm hình thái thai khi thai 22 tuần và 31 tuần.

Theo dõi huyết học: số lượng tiểu cầu, các yếu tố đông máu. 4 tuần đầu sử dụng, 2 tuần/lần. Sau đó 4 tuần/lần cho tới khi ngừng dùng thuốc.

Tiêu chuẩn ngừng dùng thuốc khi số lượng tiểu cầu giảm < 100.000/ml.

Kết quả:

Tổng số bệnh nhân thu nhận được 144 trường hợp. 80 trường hợp có aPL dương tính, chiếm 56%. Đặc điểm bệnh nhân của cả hai nhóm tương đương, tuổi trung bình 31.2 cho nhóm aPL dương tính và 30.9 cho nhóm aPL âm tính. Tuổi thai khi đến khám đều dưới 12 tuần, tuổi thai trung bình của 2 nhóm aPL dương tính và aPL âm tính là 4.9 và 5.1 tuần, phần lớn bệnh nhân đến khám sớm khi thai ≤ 6 tuần (121/144 trường hợp, ~ 84.0%), có ba trường hợp đến khám khi thai đã ≥ 10 tuần. Tỷ lệ thai phát triển 81.9% (118/144). Đối với các trường hợp aPL dương tính, điều trị Heparin trọng lượng phân tử thấp (Lovennox) và phối hợp Aspirin liều thấp cho kết quả khả quan, tỷ lệ thai phát triển 76.3% (61/80 trường hợp) (Bảng 1). Hiện đã có 21 trường hợp sinh con >tuần, 4 tr/h thai <2500gr.

35

Bảng 1. Đặc điểm bệnh nhân.

Đặc điểm	aPL (+)	aPL (-)	TS
<i>Số BN</i>	80 (56%)	64 (44%)	144 (100%)
<i>Tuổi TB</i>	31.2	30.9	31.1
<i>Số lần sảy TB</i>	3.36	2.34	2.74
<i>Tuổi thai sảy:</i>			

<i><6 tuần</i>	20(24.7%)	25(39.1%)	45
<i>7-12 tuần</i>	41(50.6%)	25(39.1%)	66
<i>>12 tuần</i>	2(2.5%)	1(1.6%)	3
<i>Mix</i>	17(21%)	13(20.3%)	30
<i>Tiền sử đã sinh đủ tháng</i>	27(33.8%)	20(31.3%)	47
<i>Chưa</i>	53(66.2%)	44(68.8%)	97
<i>Tuổi thai TB khi đến khám (tuần)</i>	4.9	5.1	5.0
<i><u>Kết quả:</u></i>			
<i>Thai phát triển</i>	61(76.3%)	56(87.5%)	118(81.9%)
<i>Thai lưu</i>	19(23.7%)	7 (10.9%)	26(18.1%)

Khảo sát các yếu tố liên quan tới hội chứng anti-Phospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp (Bảng 2) cho thấy tỷ lệ aPL dương tính tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai >7 tuần , 42/80(50. %) trường hợp. Nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai < 6 tuần chỉ có 20% trường hợp dương tính với kháng thể- kháng Phospholipid, có lẽ do phần lớn nguyên nhân gây sảy thai sớm < 6 tuần là các bất thường về di truyền và thiếu hụt nội tiết trợ thai. Số lần sảy không ảnh hưởng tới tần xuất APL, tương đương ở các nhóm có số lần sảy khác nhau. Mặc dù không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có tiền sử đã sinh con đủ tháng và chưa, tuy nhiên số liệu cho thấy dường như bệnh nhân có tiền sử sinh con đủ tháng có tiên lượng điều trị tốt hơn, 42/47 trường hợp thai phát triển tốt (Bảng 3).

Bảng 2. Mối liên quan giữa tiền sử sảy và hội chứng aPL.

Tiền sử	aPL (+)	aPL (-)	TS
<i>Số lần sảy:*</i>			
2 lần	44 (53.8%)	44 (69.8%)	88 (60.7%)
3 lần	18 (22.5%)	12 (19%)	30(21.4%)

≥ 4 lần	19 (23.7%)	7 (11.2%)	26 (17.9%)
<i>Tuổi thai sảy:</i>			
≤ 6 tuần	20 (20%)	25 (39.1%)	45 (30.8%)
7- 12 tuần	42 (50.6%)	25 (39.1%)	67 (45.9%)
>12 tuần	2 (2.5%)	1 (1.6%)	3 (2.1%)
Mix	17(21.4%)	13 (20.2%)	3
<i>Tiền sử sinh đủ tháng:</i>			
Có	27 (33.3%)	20 (31.3%)	46 (32%)
Chưa	54 (66.7%)	44 (68.8%)	98 (68%)

Bảng 3. Mối liên quan giữa tiền sử sinh đẻ và tiên lượng.

Tiền sử đẻ	Kết quả		TS
	Thai phát triển	Thai lưu	
Chưa đẻ	76 (78.4%) %trong nhóm tiền sử	21 (21.6%) %trong nhóm tiền sử	97 (100%)
Đã đẻ con sống	42(91.3%) %trong nhóm tiền sử	5 (8.7%) %trong nhóm tiền sử	47 (100%)
TS	118 (82.5%) %theo kết quả	26 (17.5%) %theo kết quả	144 (100%)

Bảng 4 khảo sát mối liên quan giữa tuổi mẹ và nguy cơ sảy thai. Tuy nhiên phần lớn bệnh nhân của nghiên cứu ở tuổi < 35 (78.4%), chỉ có 9 trường hợp >40, 4/9 trường hợp này có tiền sử sảy trên 4 lần, trong đó 1 bệnh nhân có tiền sử sảy 9 lần và có aPL dương tính. Khi so sánh giữa các nhóm tuổi thấy có sự khác biệt có ý nghĩa ở bệnh nhân có tiền sử sảy >4 lần. Có 100 trường hợp được định lượng estradiol (E2) và progesterone (P4) vì đã loại các trường hợp đã sử dụng thuốc nội tiết trước khi đến với chúng tôi. Cho đến nay chưa có nghiên cứu về nồng độ nội tiết bình thường tương đương với tuổi thai, do vậy chúng tôi lấy giới hạn E2 ≤100pg/ml và P4 ≤10ng/ml để phân loại bệnh nhân có thiếu hụt nội tiết. Kết quả cho thấy phần lớn bệnh nhân đều có nồng độ progesterone >10ng/ml, có 8 trường hợp có p4< 10ng/ml, phải chăng giới hạn này không đủ để chẩn đoán (Bảng 5).

Bảng 4. Liên quan giữa tuổi mẹ và sảy thai.

	<35 tuổi	35- 39	>40	TS
Sảy 2 lần	74 (85.1%)	10 (11.5%)	3 (3.4%)	87 (100%)
3 lần	24 (77.4%)	5 (16.1%)	2 (6.5%)	31(100%)
>4 lần	15 (64.7%)	7 (17.6%)	4 (17.6%)	26 (100%)
TS	113	22	9	144

Bảng 5. So sánh nồng độ E2 (Estradiol) và P4 (Progesterone).

	aPL (+)	aPL (-)	TS
E2 ≤100pg/ml*	5 (11.8%)	7 (16.7%)	12 (14.6%)
E2 >100pg/ml	47 (88.2%)	34 (83.3%)	81 (85.4%)
TS:	%trong nhóm aPL 52 (100%)	%trong nhóm aPL 41 (100%)	93 (100%)
P4 ≤10ng/ml#	4 (7.7%)	4 (9.8%)	8 (9.8%)
P4 >10ng/ml	48(92.3%)	37 (90.2%)	85(90.2%)

TS:	%trong nhóm aPL 52 (100%)	%trong nhóm aPL 41 (100%)	93 (100%)
-----	------------------------------	---------------------------------	-----------

*p=0.69; #=0.64

100 bệnh nhân được làm nhiễm sắc thể (NST) cho cả vợ và chồng, có một trường hợp người vợ có bất thường chuyển đoạn 46,XX t(2,9), q(21,22). Có 25 trường hợp chúng tôi gửi xét nghiệm NST tổ chức sảy cũng có kết quả bình thường.

Phần lớn các trường hợp APL dương tính có kháng- kháng thể anti Pl (+) chiếm 60%, aCL là 21% còn lại β GP, trong đó 17% dương tính với 2 hoặc cả 3 loại kháng- kháng thể này. 4/5 trường hợp sinh con <2500gr có bGP dương tính. 31/80 trường hợp APL dương tính của chúng tôi có thử lại sau 12 tuần, 8 trường hợp còn dương tính, trong đó 3 trường hợp có tiền sử thai lưu 5 lần, 23 trường hợp âm tính. 2/8 APL dương tính dai dẳng sinh con đủ tháng, 6 trường hợp còn lại mang thai bình thường.

Khảo sát 33 trường hợp có tiền sử TTON thất bại ít nhất 3 lần, trong đó có một trường hợp thất bại 7 lần. Đặc điểm bệnh nhân hai nhóm tương đương, tuổi trung bình 34.6 của nhóm APL dương tính và 34.9 của nhóm APL âm tính. Tương tự số phôi chuyển trung bình, điểm tiên lượng khi chuyển phôi khác nhau không đáng kể (Bảng 6). Sử dụng Heparin phối hợp Aspirin liều thấp ngay ngày chuyển phôi có thể cải thiện tỷ lệ có thai cho bệnh nhân có APL dương tính, tuy nhiên nghiên cứu không phải là một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng có đối chứng.

Bảng 6. APL dương tính và IVF/ICSI thất bại nhiều lần

Đặc điểm	APL (+)	APL (-)	TS
Số BN	16	17	33
Tuổi TB	34.6	35.2	34.9
Số lần IVF/ICSI TB	3.6	3.1	3.4
<i>Tiền sử thai nghén:</i>			
Chưa có thai	11	9	20

TS sảy	4	7	11
Đẻ con sống	1	1	2
Số phôi chuyển TB	3.7	3.4	3.5
Điểm tiên lượng CP	5.3	4.9	5.1
<i>Kết quả:</i>			
Có thai lâm sàng	4/16	4/17	8/33
Thai phát triển	4	4	8
Sảy, lưu	0	0	0

Bàn luận:

Bàn luận 1. Hội chứng antiphospholipid- APS và sảy thai liên tiếp

Rõ ràng hội chứng antiphospholipid là một trong những nguyên nhân chủ yếu gây sảy thai liên tiếp với tỷ lệ 56%, tương đương với các số liệu đã báo cáo. Tuy nhiên dường như cao hơn số liệu của Rai và CS, 1995 sự khác nhau này có thể do kỹ thuật chẩn đoán. Tỷ lệ này tăng theo số lần sảy và có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi thai nào. Xét nghiệm chẩn đoán kháng thể kháng phospholipid là cần thiết cho các bệnh nhân có tiền sử sảy thai ≥ 2 lần và là phương tiện chẩn đoán xác định hội chứng APS. Tỷ lệ APL dương tính dai dẳng 25%, xuất hiện ở bệnh nhân có ít nhất 4 lần thai lưu trước đó. Tỷ lệ này của Rai và CS, là 15%. Các trường hợp APL dai dẳng có thời gian thai nghén bình thường. Tuy nhiên số bệnh nhân thử lại chỉ có 30 trường hợp.

APS là tình trạng bệnh lý có thể điều trị. Heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp với Aspirin liều thấp là phương pháp điều trị hiệu quả, tỷ lệ thai sống và phát triển cao ~80%, có thể so sánh với kết quả của Rai & CS, 1997 là 81.2%. Hơn nữa, Heparin trọng lượng phân tử thấp và Aspirin liều thấp là phương pháp điều trị an toàn. Tất cả bệnh nhân APS của nghiên cứu được dùng heparin và Aspirin ngay khi được chẩn đoán. Không có trường hợp nào giảm tiểu cầu hoặc rối loạn đông máu khi điều trị. Do ngại các tác dụng phụ của thuốc phần lớn bệnh nhân của chúng tôi đều ngừng điều trị sau 12 tuần do tiền sử sảy thai của họ <12 tuần. 21 trường hợp sinh con sống ≥ 34 tuần và hiện chưa có trường hợp nào thai ngừng phát triển và đang được tiếp tục theo

dõi. Vậy câu hỏi đặt ra là thời điểm bắt đầu dùng thuốc và ngừng thuốc như vậy đã hợp lý chưa vì theo khuyến cáo của Hiệp hội Huyết học Anh quốc, thời gian dùng thuốc khi có xuất hiện tim thai trên siêu âm và kéo dài tới khi thai 34 tuần. Hy vọng với số lượng mẫu nghiên cứu lớn hơn và theo dõi tới khi kết thúc thai nghén chúng tôi có thể đưa ra phác đồ điều trị hiệu quả dựa trên các chứng cứ lâm sàng cụ thể hơn. 4/5 trường hợp thai <2500gr có β 2GP dương tính, điều này có thể giải thích do vai trò gây phản ứng viêm tại chỗ dẫn đến suy rau. Aspirin liều thấp tới khi thai đủ tháng là cần thiết cho các trường hợp này.

Bàn luận 2. Sử dụng progesterone cho bệnh nhân APS.

Cả hai nhóm bệnh nhân có và không có APS của nghiên cứu đều được bổ sung Progesterone. Kết quả thai phát triển của cả hai nhóm là 76.3% (61/80 của bệnh nhân có aPL dương tính) và 87.5% (56/64 của bệnh nhân

có aPL âm tính). Theo chúng tôi *bổ sung progesterone cho bệnh nhân sảy thai liên tiếp là cần thiết và hợp lý*. Điều này có thể giải thích dựa vào giả thuyết về vai trò quan trọng của progesterone induce blocking factor (PIBF) khi có thai. PIBF kích thích sự vượt trội của tế bào lympho Th2 (T-helper 2) và lấn át tế bào Th1 do vậy kìm hãm sự tiêu bào, ức chế miễn dịch tại chỗ do đó giúp thai tồn tại và phát triển. Hơn nữa, PIBF làm giảm hoạt động của tế bào sát thủ (NK- natural killer cells) màng rụng do vậy đóng vai trò quan trọng kích thích quá trình làm tổ nhờ tác dụng cytotoxic và kích thích máu đến nuôi dưỡng của nó. Như vậy bổ sung progesterone thúc đẩy hình thành PIBF và điều chỉnh miễn dịch bảo vệ phôi. Chúng tôi đề nghị thời gian sử dụng nội tiết hỗ trợ hoàng thể không quá 12 tuần.

Bàn luận 3. Có hay không nên bổ sung estrogen để hỗ trợ hoàng thể.

Việc bổ sung estrogen trong hỗ trợ hoàng thể còn nhiều tranh cãi. Một nghiên cứu trên bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm thấy rằng với bệnh nhân có nồng độ Estradiol ngày 7 sau mũi tiêm hCG giảm 50% có nguy cơ sảy thai sớm cao hơn và bổ sung Estradiol là cần thiết cho những trường hợp này (Sharara và CS, 1999), Pritts và Atwood, 2002). Tuy nhiên các nghiên cứu đã công bố không thấy sự khác nhau giữa có hay không bổ sung E2 cho bệnh nhân này (E.M. Kolibianakis và CS, 2008). Nghiên cứu của chúng tôi chỉ bổ sung E2 (Progynova 2mg/ ngày) cho những bệnh nhân có tiền sử

sảy ≤ 5 tuần và kết quả thai phát triển $\sim 80\%$, tuy nhiên không có so sánh nhóm chứng nên chưa thể kết luận được.

Bàn luận 4. Về vai trò chẩn đoán của các xét nghiệm nội tiết và NST.

Kết quả của 93 bệnh nhân được định lượng nội tiết β hCG, E2 và Progesterone cho thấy không khác nhau đáng kể giữa nhóm aPL dương tính và âm tính. Hai lý do có thể giải thích hiện tượng này. Thứ nhất, có lẽ định lượng nội tiết trợ thai chưa đủ chứng cứ để kết luận hiện tượng thiếu hụt nội tiết trợ thai ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp, kết luận này cũng phù hợp với báo cáo của các tác giả khác. Thứ hai, hiện chưa tác giả nào đưa ra nồng độ progesterone hay E2 được xem là bình thường cho từng độ tuổi thai. Chẩn đoán hội chứng suy hoàng thể chủ yếu dựa vào định lượng progesterone và sinh thiết niêm mạc tử cung ở pha giữa hoàng thể ở những chu kỳ kinh trước. Theo chúng tôi việc bổ sung progesterone là cần thiết cho các trường hợp sảy thai liên tiếp, trừ các trường hợp có nguyên nhân cơ học: hở eo cổ tử cung, CTC ngắn... như vậy định lượng Progesterone và E2 không có giá trị chẩn đoán cũng như tiên lượng. Xét nghiệm NST của bố và mẹ không đủ để chẩn đoán nguyên nhân bất thường di truyền (gene defects), đòi hỏi các kỹ thuật cao như micro array, PCR.

Bàn luận 5. Về liên quan giữa hội chứng APL và hiện tượng làm tổ thất bại.

Số liệu thu thập còn ít nhưng cho thấy dường như có mối liên quan giữa hội chứng APL và khả năng làm tổ ở bệnh nhân TTON thất bại nhiều lần. Tỷ lệ APL dương tính là 48.5% (16/33 trường hợp). Sử dụng Heparin và Aspirin liều thấp ngay ngày chuyển phôi giúp cải thiện khả năng làm tổ và kết quả có thai ở bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm thất bại. Tuy nhiên cần số liệu lớn hơn và có nên áp dụng cho tất cả bệnh nhân có tiền sử IVF/ICSI thất bại.

Kết luận và kiến nghị:

1. Hội chứng kháng Phospholipid là một trong những nguyên nhân chính gây sảy thai liên tiếp, hơn nữa còn liên quan đến tai biến sản khoa khác: đẻ non, thai kém phát triển, tiền sản giật, tắc mạch. Đây là bệnh lý có khả năng điều trị.
2. Là một trong những nguyên nhân làm tổ thất bại.

3. Heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp với Aspirin liều thấp là phương pháp điều trị hiệu quả. Aspirin nên duy trì tới thai 34 tuần. Đối với bệnh nhân TTON nên dùng thuốc ngay khi chuyển phôi.
4. Bổ sung progesterone là cần thiết cho bệnh nhân tiền sử sảy thai <12 tuần và thời gian điều trị không quá 12 tuần.
5. Cần tiếp tục nghiên cứu có so sánh với số lượng lớn hơn và các trường hợp thai lưu 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Phác đồ chẩn đoán và điều trị các trường hợp sảy thai liên tiếp có APS:

Thăm dò và chẩn đoán:

1. Chỉ định thăm dò:

- Cho các trường hợp có tiền sử sảy thai ≥ 2 lần.
- Các trường hợp có tiền sử sảy thai 3 tháng giữa, 3 tháng cuối không rõ nguyên nhân.
- Các trường hợp thai kém phát triển, tiền sản giật.

2. Thời điểm: tốt nhất ngay sau sảy thai hoặc ngay khi có thai, càng sớm càng tốt.

3. Các kháng- kháng thể phospholipids cần tìm: 2 loại đại diện điển hình: lupus anticoagulant (LA) bằng phương pháp coagulation và kháng kháng thể cardiolipin (aCL) hoặc phosphatidylserine bằng phương pháp miễn dịch và β_2 -Glycoproteine-I (β_2 -GP-I).

4. Chẩn đoán xác định: dựa vào kháng thể kháng phospholipids LA, aCL/ aPL, β_2 -GP-I hoặc cả hai dương tính.

Tuy nhiên, với các trường hợp sảy thai liên tiếp cần làm các xét nghiệm, các thăm dò về di truyền và nội tiết...

Điều trị:

Sử dụng 2 loại: Heparin trọng lượng phân tử thấp (low-molecular-weight heparin- LMWH), hoặc Heparin không đứt đoạn (unfractionated heparin- UH) và phối hợp với liều thấp Aspirin.

1. Heparin trọng lượng phân tử thấp (low-molecular-weight heparin- LMWH), hoặc Heparin không đút đoạn (unfractionated heparin- UH).

Bắt đầu điều trị: tùy tác giả, theo guideline của Hiệp hội Huyết học Anh, 2000, nên bắt đầu khi phát hiện có tim thai qua siêu âm. Nghiên cứu của chúng tôi dùng ngay khi phát hiện aPL dương tính.

Thời gian lý tưởng điều trị Heparin hiện chưa xác định, theo Wendell & CS, 2007 thời gian điều trị nên phân loại như sau:

- Bệnh nhân aPL và có tiền sử tắc mạch (đã và đang dùng warfarin): khi có thai dùng LMWH/UH thay thế thuốc chống đông warfarin suốt kỳ thai nghén.
- Bệnh nhân có tiền sử sảy thai ít nhất một lần >10 tuần, không có tiền sử tắc mạch: dùng LMWH/UH, nên ngừng thuốc khi thai 34 tuần.
- Bệnh nhân ≥ 3 lần sảy thai sớm <10 tuần: dùng liều thấp (1mg/kg/ngày hoặc 5000iu/ngày).
- Nên dùng phối hợp với aspirin.

Kết quả của nghiên cứu: dùng LMWH (Lovenox/ Clexane) tới 12 tuần và Aspirin 'baby' đến thai 34 tuần hiệu quả và an toàn.

Thuốc trên thị trường: Lovenox hoặc Clexane (Sanofi-Aventis) 0.2ml (~20mg) hoặc 0.4ml (~40mg)/ngày, tiêm dưới da.

2. Aspirin liều thấp: hiệu quả khi dùng phối hợp với LMWH/UH. Nghiên cứu của Kutteh so sánh dùng Aspirin đơn độc và phối hợp với LMWH/UH, tỷ lệ sinh sống 80% so với 44%.

Liều dùng 75- 100mg/ngày.

Bắt đầu sử dụng sớm ngay khi phát hiện có thai.

Nguy cơ chảy máu: ít nếu dùng LMWH.

3. Theo dõi điều trị: cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa các bác sỹ lâm sàng và xét nghiệm.

- Sinh hóa và huyết học:
 - Số lượng tiểu cầu, quan trọng. Kiểm tra định kỳ, ngay sau dùng thuốc, mỗi tuần/ lần trong 3 tuần đầu, sau đó 4- 6 tuần/ lần.

- Các yếu tố đông máu bao gồm thời gian thromboplastin ...
- Chức năng gan, thận (độ lọc creatinin, protein niệu, men gan)
- Đánh giá thai định kỳ: siêu âm thai 3-4 tuần/lần, siêu âm Doppler mạch rốn thai nhi, phát hiện thai kém phát triển, suy thai.
- Lâm sàng: Các dấu hiệu tắc mạch, tiền sản giật.

Các thuốc khác: glucocorticoid (prednisolone), hydroxychlorquine không nên sử dụng vì ít hiệu quả và ảnh hưởng đến mẹ và con.

Tài liệu tham khảo:

1. *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Lippincott Williams & Wilkin- 1999.*
2. *Hanbook of In Vitro Fertilization A.Trouson & D. Gardner, CRC Press, 2000.*
3. *A texbook of In Vitro Fertilization and Assisted Reproductive The Parthenon Publishing Group, 2000.*
4. *Recurrent Pregnancy loss Causes, Controversies and Treatment Informa, 2007.*
5. *Gilad Twig et al. Anti Phospho Lipid Syndrome- pathophysiology. Recurrent Pregnancy Loss- Cause, Controversies and Treatment. Iforma Helth Care, 2007: 107-114.*
6. *Hassold TJ. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortion. Am J Hum Genet 1980; 12: 11- 26.*
7. *Howard JA Carp. Recurrent Pregnancy Loss- Cause, Controversies and Treatment. Iforma Helth Care, 2007.*
8. *Kolibianakis E.M et al. Estrogen addition to progesterone for luteal support in cycles stimulated with GnRH analogues and rFSH for IVF: a system review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2008 23(6): 1346-1354.*
9. *Schaeffer AJ, Chung J et al. Comparative genomic hybridization- array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. Am J Hum Genet 2004; 74: 1168-74.*

10. Rai R.S et al. *High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies with phospholipid antibodies. Hum. Reprod, 1995; 10, 3301-3304.*
11. Rai R.S et al. *Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage with phospholipid antibodies. British Medical Journal 1997; 314, 253-257.*
12. Torchinsky A, Toder V. *Does the maternal immune system regulate the embryo's response to teratogens?. Recurrent Pregnancy Loss- Cause, Controversies and Treatment. Informa Health Care, 2007: 59- 66.*

13. PHỤ LỤC

Áp dụng lâm sàng:

Thăm dò và chẩn đoán:

3. Chỉ định thăm dò:

- Cho các trường hợp có tiền sử sảy thai ≥ 2 lần.
- Các trường hợp có tiền sử sảy thai 3 tháng giữa, 3 tháng cuối không rõ nguyên nhân.
- Các trường hợp thai kém phát triển, tiền sản giật.

2. Thời điểm: tốt nhất ngay sau sảy thai hoặc ngay khi có thai, càng sớm càng tốt.

3. Các kháng- kháng thể phospholipids cần tìm: 2 loại đại diện điển hình: lupus anticoagulant (LA) bằng phương pháp coagulation và kháng kháng thể cardiolipin (aCL) hoặc phosphatidylserine bằng phương pháp miễn dịch.

4. Chẩn đoán xác định: dựa vào kháng thể kháng phospholipids LA, aCL/ aPL hoặc cả hai dương tính.

Tuy nhiên, với các trường hợp sảy thai liên tiếp cần làm các xét nghiệm, các thăm dò về di truyền và nội tiết...

Điều trị:

Sử dụng 2 loại: Heparin trọng lượng phân tử thấp (low-molecular-weight heparin- LMWH), hoặc Heparin không đứt đoạn (unfractionated heparin- UH) và phối hợp với liều thấp Aspirin.

1. Heparin trọng lượng phân tử thấp (low-molecular-weight heparin- LMWH), hoặc Heparin không đứt đoạn (unfractionated heparin- UH).

Bắt đầu điều trị: tùy tác giả, theo guideline của Hiệp hội Huyết học Anh, 2000, nên bắt đầu khi phát hiện có tim thai qua siêu âm. Nghiên cứu của chúng tôi ngay khi phát hiện aPL dương tính.

Thời gian lý tưởng điều trị Heparin hiện chưa xác định, theo Wendell & CS, 2007 thời gian điều trị nên phân loại như sau:

- Bệnh nhân aPL và có tiền sử tắc mạch (đã và đang dùng warfarin): khi có thai dùng LMWH/UH thay thế thuốc chống đông warfarin suốt kỳ thai nghén.
- Bệnh nhân có tiền sử sảy thai ít nhất một lần >10 tuần, không có tiền sử tắc mạch: dùng LMWH/UH, nên ngừng thuốc khi thai 34 tuần.
- Bệnh nhân ≥ 3 lần sảy thai sớm <10 tuần: dùng liều thấp (1mg/kg/ngày hoặc 5000iu/ngày).
- Nên dùng phối hợp với aspirin.

Thuốc trên thị trường: Lovenox hoặc Clexane (Sanofi-Aventis) 0.2ml (~20mg) hoặc 0.4ml (~40mg)/ngày, tiêm dưới da.

2. Aspirin liều thấp: hiệu quả khi dùng phối hợp với LMWH/UH. Nghiên cứu của Kutteh so sánh dùng Aspirin đơn độc và phối hợp với LMWH/UH, tỷ lệ sinh sống 80% so với 44%.

Liều dùng 75- 100mg/ngày.

Bắt đầu sử dụng sớm ngay khi phát hiện có thai.

Nguy cơ chảy máu: ít nếu dùng LMWH.

3. Theo dõi điều trị: cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa các bác sỹ lâm sàng và xét nghiệm.

- Sinh hóa và huyết học:
 - Số lượng tiểu cầu, quan trọng. Kiểm tra định kỳ, ngay sau dùng thuốc, mỗi tuần/ lần trong 3 tuần đầu, sau đó 4- 6 tuần/ lần.
 - Các yếu tố đông máu bao gồm thời gian thromboplastin ...
 - Chức năng gan, thận (độ lọc creatinin, protein niệu, men gan)
- Đánh giá thai định kỳ: siêu âm thai 3-4 tuần/lần, siêu âm Doppler mạch rốn thai nhi, phát hiện thai kém phát triển, suy thai.
- Lâm sàng: Các dấu hiệu tắc mạch, tiền sản giật.

Các thuốc khác: glucocorticoid (prednisolone), hydroxychlorquine không nên sử dụng vì ít hiệu quả và ảnh hưởng đến mẹ và con.