

RECOMMENDATION

1. Pregnant women should be monitored for signs of coagulation during pregnancy to detect early coagulopathy, which may cause serious complications.
2. The reference value of blood coagulation parameters for pregnant women should be established because the common use of reference values for normal people is not consistent with the increased status of pregnancy.
3. More coagulation disorders should be investigated in pregnant women with preeclampsia, which may lead to better early diagnosis, prognosis and treatment.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Khi có thai cơ thể người phụ nữ có nhiều thay đổi về giải phẫu, sinh lý và sinh hóa để đáp ứng với các tác động do thai và phần phụ của thai gây ra. Tuy những biến đổi này có tính chất sinh lý song nó cũng có thể dẫn đến các biến chứng nguy hiểm ảnh hưởng đến sinh mạng của phụ nữ mang thai cũng như thai nhi. Vì vậy việc tìm hiểu đầy đủ những thay đổi của cơ thể người mẹ trong quá trình mang thai, trong đó có các đặc điểm của hệ thống đông máu, sẽ giúp cho quá trình theo dõi thai nghén được tốt hơn, tạo điều kiện cho thai nhi phát triển khỏe mạnh, an toàn.

Trong sản khoa, cầm máu tốt giúp giảm thiểu tối đa các tai biến trong sản khoa đặc biệt là băng huyết sau khi sinh. Biến chứng này chiếm tới 30% trong số các nguyên nhân gây tử vong cho phụ nữ mang thai ở châu Phi và châu Á. Tỷ lệ tử vong do xuất huyết sau sinh của phụ nữ mang thai chiếm khoảng 3,4% ở Anh trong giai đoạn 2006-2008 và 11,4% ở Mỹ trong giai đoạn 2006-2010. Xét nghiệm đông cầm máu giúp điều chỉnh các rối loạn đông máu trước sinh, giúp chẩn đoán và điều trị các biến chứng chảy máu trong và sau khi sinh.

Các nghiên cứu mô tả đầy đủ sự biến đổi các chỉ số đông cầm máu trong toàn bộ thời kỳ mang thai tại Việt Nam chưa được thực hiện. Đặc biệt, các nghiên cứu có giá trị dự báo của một số biến đổi các chỉ số xét nghiệm đông cầm máu trong suốt thời kỳ thai nghén và diễn biến sinh nở vẫn chưa được đề cập. Mục tiêu nghiên cứu:

1. *Mô tả đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ.*
2. *Mô tả diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.*

NHỮNG KẾT LUẬN MỚI CỦA LUẬN ÁN

1. Đặc điểm đông máu ở phụ nữ mang thai thể hiện rõ xu hướng tăng đông so với phụ nữ không mang thai.
2. Xu hướng tăng đông của phụ nữ mang thai diễn biến tăng dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ.
3. Có mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu với tuổi thai, nồng độ fibrinogen huyết tương với tuổi thai, BMI với nồng độ fibrinogen huyết tương của phụ nữ mang thai ba tháng cuối.
4. Giảm SLTC và APTT rút ngắn là các yếu tố nguy cơ của tiền sản giật.

BỘ CỤC CỦA LUẬN ÁN

Luận án có nội dung dài 114 trang với 4 chương, 26 bảng, 20 biểu đồ và 138 tài liệu tham khảo được xếp theo thứ tự xuất hiện trong luận án.

Luận án được bố cục như sau:

Đặt vấn đề: 2 trang. Chương 1: Tổng quan tài liệu (33 trang). Chương 2: Đối tượng và phương pháp nghiên cứu (9 trang). Chương 3: Kết quả (30 trang). Chương 4: Bàn luận (37 trang). Kết luận: 2 trang. Kiến nghị: 1 trang.

Chương 1: TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sinh lý quá trình cầm máu

1.1.1. Giai đoạn cầm máu thì đầu

Có hai cơ chế tham gia giai đoạn cầm máu ban đầu gồm co mạch tại chỗ và tạo nút tiểu cầu.

1.1.1.1. Các yếu tố tham gia trong quá trình cầm máu thì đầu

- *Mạch máu; tiểu cầu; các protein bám dính; Fibrinogen.*

1.1.1.2. Cơ chế cầm máu thì đầu

Xảy ra ngay khi thành mạch bị tổn thương bộc lộ lớp dưới nội mạc, tiểu cầu dính vào lớp dưới nội mạc với sự có mặt của vWF và receptor GPIb trên bề mặt tiểu cầu. Tiểu cầu dính vào tổ chức dưới nội mạc, chúng giải phóng ra các sản phẩm ADP, serotonin, epinephrine... thúc đẩy quá trình ngưng tập tiểu cầu, các tiểu cầu dính vào nhau và vào lớp dưới nội mạc, sau một vài phút hoàn thành nút tiểu cầu chỗ mạch máu bị tổn thương. Đây là quá trình phức tạp với phản ứng co mạch, kết dính tiểu cầu, phản ứng giải phóng, ngưng tập tiểu cầu và làm hoạt hóa quá trình đông máu.

1.1.2. Giai đoạn đông máu huyết tương

Quá trình đông máu huyết tương có thể chia thành 3 thời kỳ với sự tham gia của các yếu tố đông máu huyết tương: Hình thành thromboplastin hoạt hóa (phức hợp prothrombinase) bằng 2 con đường nội sinh và ngoại sinh, Hình thành thrombin, Hình thành fibrin.

1.1.3. Giai đoạn tiêu sợi huyết

Mục đích cơ bản của giai đoạn này là làm tan fibrin trả lại sự thông thoáng của thành mạch bao gồm hai quá trình: co cục máu đông và tan cục máu đông (tiêu sợi huyết).

1.1.4. Các chất ức chế đông máu sinh lý

Các chất ức chế đông máu: chia làm hai nhóm gồm serin protease và nhóm protein S, C, thrombomodulin.

- Plasma fibrinogen concentration increases from the first trimester to the time of labor.

- PT is gradually reduced from first to third trimester and stable until labor.

- Activity of coagulation factors increases from the first trimester to the time of labor, except for factor XI.

- The number of women with reduced platelet count and increased plasma fibrinogen concentration increased from the first trimester to the labor.

* The relationship between some coagulation index.

- Relationship between gestational age and platelet count:

$$\text{Platelet count} = 294,888 - 27,872 * \log (\text{gestational age})$$

- Relationship between gestational age and fibrinogen:

$$\text{Fibrinogen} = 12,967 + 0.2609 * \log (\text{gestational age})$$

- There is a correlation between the PT and the activity of elements II, V, VII, X in which the change in activity factor VII best explains the change of PT.

- There is a correlation between APTT and activity factors VIII, IX, XI, XII in which factor IX changes most clearly explain the change in APTT.

- Relationship between plasma fibrinogen and BMI of group 3 fibrinogen:

$$\text{Fibrinogen} = 3.11 + 0.035 * \text{BMI}$$

* **Blood coagulation characteristics of preeclampsia and relationship between coagulation index and risk of preeclampsia:**

- Preeclampsia women with platelet count, fibrinogen and APTT decreased compared with normal sex with the same gestational age.

- Patients with low platelet count have the risk of preeclampsia 19 times higher than those without low platelet count.

- Shorter APTT are 9 times more likely to have preeclampsia than women without shortened APTT.

compared to those who did not have thalassemia 19 times. Thus, it can be seen that platelet count monitoring during pregnancy is not only a means of prophylaxis of bleeding but also a predictor of preeclampsia. Most studies have shown prolonged APTT in pregnant women, even in the 40s, but the APTT of our study group was lower than that in the control group, especially 2 women with RAPTT <0.8 and no one rAPTT > 1,2. The OR values indicate that the shortening of the APTT is 9 times higher for preeclampsia -pregnant women. However, to conclude on this finding, a larger number of pregnant women with appropriate research designs should be conducted. In this study, the number of preeclampsia pregnancies was only 16 and only tested at a time, so we just raise the problem.

CONCLUSION

1. Some characteristics of blood coagulation parameters of pregnant women during pregnancy:

* About the average first line coagulation test:

- The average platelet count in pregnant women at all times were significantly lower than non-pregnant women statistically.
- The average plasma fibrinogen concentration in pregnant women at all time was higher than non-pregnant women statistically.
- The average PT is shortened compared to non-pregnant women from the second trimester.
- The average APTT of short-term withdrawal compared with non-pregnant women from early pregnancy.

* **On the active quantitative coagulation factor:**

The average activity of Factors VII, VIII, IX, X and XII increased compared with non-pregnant women statistically significant at 2nd and 3rd trimesters.

The average activity of Factors II, V and XI decrease compared to non-pregnant women.

2. The changes of some coagulation parameters in pregnancy and its association with some characteristics of pregnant women.

* **About the changes of some blood coagulation parameters in the pregnancy:**

- Platelet count and APTT decrease from first trimester to the time of labor.

1.2. Một số xét nghiệm đông máu và ý nghĩa lâm sàng

1.2.1. Đếm số lượng tiểu cầu:

Số lượng tiểu cầu giảm khi kết quả dưới < 150G/l. Số lượng tiểu cầu tăng khi kết quả > 400G/l.

1.2.2. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: Activated Partial Thromboplastin Time):

APTT rút ngắn phản ánh tình trạng tăng hoạt hoá đường đông máu nội sinh. để đánh giá các yếu tố đông máu theo con đường nội sinh. Đánh giá kết quả: $r = \frac{\text{APTT bệnh (giây)}}{\text{APTT chứng (giây)}}$, bình thường: 0,8- 1,25.

1.2.3. Thời gian prothrombin (Prothrombin Time: PT) (thời gian Quick)

Xét nghiệm này đánh giá toàn bộ các yếu tố của quá trình đông máu ngoại sinh (các yếu tố II, V, VII, X). PT% bình thường: 70- 140%.

1.2.4. Định lượng fibrinogen:

Đánh giá kết quả: Nồng độ fibrinogen bình thường: 2-4g/l, giảm khi <2g/l, tăng khi >4g/l.

Các chỉ số nêu trên được gọi là các xét nghiệm đông máu vòng đầu (first line coagulation test) thường được dùng để thăm dò chức năng đông cầm máu, dựa trên thay đổi của các chỉ số này để chỉ định các xét nghiệm thăm dò tiếp theo để xác định vấn đề liên quan đến đông máu của người bệnh.

1.2.5. Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, X.

Nguyên lý: Làm xét nghiệm PT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố cần định lượng.

Đánh giá kết quả: bình thường nồng độ các yếu tố đông máu nằm trong khoảng 60 – 140% so với mẫu huyết tương bình thường.

1.2.6. Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu VIII, IX, XI, XII.

Nguyên lý: Làm xét nghiệm APTT sau khi cung cấp đầy đủ các thành phần, yếu tố cần thiết, trừ yếu tố cần định lượng.

Đánh giá kết quả: Bình thường nồng độ các yếu tố VIII, IX nằm trong khoảng 50% đến 180% so với mẫu huyết tương bình thường.

1.3. Các giai đoạn của thai kỳ và những đáp ứng của cơ thể người mẹ khi thai

1.3.1. Các giai đoạn của thai kỳ

Quý I tính từ khi bắt đầu hình thành phôi thai đến khi thai dưới 14 tuần. Quý II từ tuần thứ 14 đến hết tuần thứ 28 của thai kỳ. Quý III: Từ tuần thứ 29 đến tuần thứ 40 của thai kỳ.

1.3.2. Những thay đổi của cơ thể người mẹ khi mang thai

1.3.2.1. Đáp ứng về nội tiết

Sự thay đổi về nội tiết là quan trọng nhất, dẫn đến nhiều thay đổi khác trong cơ thể PNMT.

1.3.2.2. Đáp ứng về huyết học.

Hệ huyết học cơ thể của mẹ phải tăng khả năng hoạt động cả về số lượng máu và lưu lượng tuần hoàn. Yếu tố đông máu đa số tăng lên, tiêu sợi huyết và tiêu cầu giảm.

1.3.2.3. Đáp ứng của một số hệ cơ quan khác.

* Hệ tim mạch: tăng lưu lượng tim, mạch máu to và dài ra, huyết áp thay đổi không đáng kể.

* Đáp ứng về chuyển hóa: Tăng đồng hóa, có tình trạng kháng insulin, tăng cholesterol, lipoprotein tỉ trọng thấp, giảm protein và albumin toàn phần.

1.3.2.4. Rau thai và vai trò của rau thai trong cơ chế cầm máu ở phụ nữ mang thai.

Bánh rau có cấu tạo hình tròn, đường kính khoảng 15 cm, nặng 1/6 trọng lượng thai nhi (khoảng 400 – 500 gram), dày 2,5 - 3 cm, mỏng hơn ở ngoại vi.

Cấu trúc đặc biệt của bánh rau đòi hỏi có một cơ chế đông máu nhanh, hiệu quả và điều hòa đông máu tại chỗ. Sự hiện diện của các tiền chất đông máu và kháng đông ở tế bào nội mạc mạch máu rau thai và hợp bào lá nuôi là những thành tố chính của quá trình cầm máu. Hoạt hóa đông máu là quá trình ưu thế thể hiện ở tăng nồng độ fibrin. Bánh rau là nguồn gốc sản xuất nhiều thành phần đông máu.

1.4. CÁC TAI BIẾN SẢN KHOA THƯỜNG GẶP

1.4.1. Chảy máu sau đẻ

Chảy máu sau đẻ là lý do gây tử vong mẹ nhiều nhất tại các vùng kém phát triển, trong đó có Việt Nam. Để phòng ngừa chảy máu sau đẻ, cần đảm bảo người mẹ có đầy đủ sức khỏe, không thiếu máu và rối loạn đông máu, thai không quá to, quá trình chuyển dạ được theo dõi cẩn thận tránh kéo dài quá lâu, đánh giá lượng máu mất khi sinh thật chính xác để can thiệp kịp thời và cảnh giác với chảy máu sau đẻ luôn có thể xảy ra.

1.4.2. Tiền sản giật (TSG)

Tiền sản giật là tình trạng bệnh lý do thai nghén gây ra ở nửa sau của thai kỳ, theo quy định thì bắt đầu từ tuần thứ 21 của quá trình mang thai. Bệnh này thường được biểu hiện với hội chứng gồm 3 triệu chứng chính là: Tăng huyết áp (THA), protein niệu và phù.

* Relationship between gestational age and fibrinogen. Fibrinogen = 12,967 + 0.2609 * log (gestational age)

With this equation, we would like to give a fibrinogen predictor tool for fetal well-being, in contrast to actual fibrinogen, to predict the risk of bleeding.

* Relationship between PT and active elements II, V, VII, X The relationship between the activity of factors involved in the coagulant pathway with PT has been well established, however, looking at this equation, it can be seen that the change PT is most dependent on the change. Elements VII.

* The relationship between APTT and active factors VIII, IX, XI, XII. The equation we obtained helped to clarify the relationship between these parameters, in which the change in factor VIII activity clarifies the variation of the APTT.

* Relationship between plasma fibrinogen and BMI of group 3 pregnant women.

$$\text{Fibrinogen} = 3.11 + 0.035 \times \text{BMI}$$

The equation was statistically significant with $p < 0.01$ and r was 0.28. The equation shows that the fibrinogen concentration can be predicted according to the maternal BMI.

Hypercoagulation trends in pregnant women are associated with an increase in coagulation factors and fibrinogen and a decrease in anticoagulant factors, which in turn is a favorable factor for the formation of venous thrombosis. This result allows predicting fibrinogen levels based on maternal BMI and also warns that pregnant women maintain an appropriate weight gain to limit the risk of thrombosis that can lead to serious complications. Insurance for mothers and fetuses.

4.2.3. Discuss blood coagulation disorders in preeclampsia women and the relationship between coagulation parameters for preeclampsia risk.

The use of a basic blood coagulation test for pregnant women as in our study is relevant both for the diagnostic value as well as for the economic condition in Vietnam. Our study found that women who reported platelet count were at a higher risk of developing preeclampsia

4.1.2.3. Discussion on blood coagulation indexes for the last three trimesters (group 3).

The results obtained in Table 3.12 show that in the last trimester (group 3), all coagulation scores were statistically significant compared to the control group, Fibrinogen and PT% were higher, the remaining indexes included SLTC, APTT, rAPTT, PT were all lower with $p < 0.01$ and 0.001 .

4.2. Discuss on the change of some coagulation parameters in pregnancy and its relation to some characteristics of pregnant women.

4.2.1. Some coagulation indexes through pregnancy

Maternal and fetal SLTCs decrease gradually during pregnancy and decrease at the time of labor. Fibrinogen plasma levels increase gradually from pregnancy 1 to 3 and highest in labor. Secondary pregnancy is lower than first pregnancy, and pregnancy 3 continues to fall below the second trimester and remains almost constant until delivery.

The APTT value is constantly decreasing from the first trimester to the first day of labor. It can be hypothesized that with increasing levels of estrogen and some other factors during pregnancy, increased activity of coagulation factors has shortened endogenous and exogenous coagulation time. It is noteworthy that with the results shown in Figure 3.15, although the results of first-trimester coagulation in pregnancy 1 are normal, the indicators change in subsequent pregnancies. Most women with SLTC decreased and increased fibrinogen increased at each monitoring point. Therefore, based on the vertical follow-up results of a pregnant woman group, it is recommended that a coagulation test for all pregnant women be performed in all three pregnancies in order to detect coagulation disorders in time.

4.2.2. Relationship between some coagulation parameters and maternal characteristics, gestational age and pregnancy outcomes.

4.2.2.1. Comparison of primary coagulation and quantitative coagulation factors between maternal and fetal preterm births.

4.2.2.2. Relationship between some coagulation parameters and maternal characteristics, gestational age and pregnancy outcomes.

* Relationship between gestational age and platelet count $\text{Platelet count} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{gestational age})$

Based on this equation, we hope that it is possible to calculate the expected platelet count relative to weeks of gestational age, so that early attention may be given to cases of abnormal behavior.

Một phụ nữ mang thai được chẩn đoán là có TSG khi tuổi thai từ 20 tuần trở lên, có huyết áp từ 140/90mmHg trở lên, protein niệu 24h trên 300mg.

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu

2.1.1. Nghiên cứu mô tả cắt ngang có đối chứng cho các nhóm phụ nữ mang thai theo các thai kỳ.

- Đối tượng nghiên cứu:

Nhóm nghiên cứu: 754 phụ nữ mang thai đến khám và được quản lý thai tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội năm 2012 và 2013, chia làm 3 nhóm:

- Nhóm 1: Nhóm phụ nữ mang thai có tuổi thai dưới 14 tuần (ba tháng đầu).
- Nhóm 2: Nhóm phụ nữ mang thai có tuổi thai 14 đến 28 tuần (ba tháng giữa).
- Nhóm 3: Nhóm phụ nữ mang thai có tuổi thai từ 29 tuần trở lên (ba tháng cuối).
- Số đối tượng nghiên cứu ở mỗi nhóm được tính theo công thức sau:

Trong đó

$$n = Z^2_{1-\alpha/2} \frac{1-p}{\varepsilon^2} = 1,96^2 \frac{1-0,3}{0,2^2 \times 0,3} = 224$$

+ n là số mẫu cần lấy cho mỗi nhóm nghiên cứu.

+ p là tỷ lệ gặp xuất huyết sau sinh của nghiên cứu tham khảo

+ ε là sai số tương đối chọn ε bằng 0,2

+ $Z^2_{1-\alpha/2}$ với α chọn là 0,05

- Như vậy cỡ mẫu yêu cầu đối với mỗi nhóm là 224 phụ nữ mang thai, thực tế chúng tôi thu nhận 261 phụ nữ mang thai nhóm 1, 255 phụ nữ mang thai nhóm 2 và 238 phụ nữ mang thai nhóm 3.

Nhóm chứng: Gồm 75 phụ nữ bình thường khỏe mạnh, không mang thai, có độ tuổi tương đương với nhóm phụ nữ mang thai nghiên cứu. Không có tiền sử rối loạn đông máu, không dùng các thuốc có thể ảnh hưởng đến đông máu.

Tiêu chuẩn loại trừ : Loại trừ khỏi nhóm nghiên cứu các phụ nữ mang thai: có các bệnh lý liên quan đến rối loạn đông cầm máu bẩm sinh, những phụ nữ mang thai đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến quá trình đông máu và những phụ nữ mang thai không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nghiên cứu theo dõi dọc, so sánh tự đối chứng cho nhóm phụ nữ mang thai được theo dõi diễn biến các chỉ số đông máu theo thai kỳ.

- Những phụ nữ mang thai có kết quả xét nghiệm đông máu cơ bản ở thai kỳ 1 (tuổi thai 9-12 tuần) nằm trong giới hạn bình thường được theo dõi tiếp vào thai kỳ 2 (tuổi thai 23-26 tuần), thai kỳ 3 (34-37 tuần) và chuyển dạ. Kết quả thu được nhằm mô tả diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ.

- Số đối tượng của nhóm này được tính theo công thức:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}}{d^2} pq = \frac{1,96^2}{0,15^2} \times 0,2 \times 0,8 = 27,3$$

Trong đó:

- + n là số mẫu cần lấy cho nhóm nghiên cứu.
- + p là tỷ lệ gặp xuất huyết sau sinh của nghiên cứu tham khảo
- + d mức sai lệch mong muốn cho phép, chọn bằng 0,15
- + $Z^2_{1-\alpha/2}$ với α chọn là 0,05

Trên thực tế, chúng tôi đã tiến hành theo dõi 47 phụ nữ mang thai có chỉ số đông máu bình thường được lựa chọn từ nhóm 1 của nghiên cứu mô tả cắt ngang nói trên.

2.1.3. Nghiên cứu bệnh – chứng về các chỉ số đông máu ở nhóm phụ nữ mang thai TSG và nhóm phụ nữ mang thai khỏe mạnh.

Trong số các đối tượng nghiên cứu, có 16 phụ nữ mang thai ba tháng cuối có tiền sản giật. Vì vậy chúng tôi tiến hành một nghiên cứu bệnh – chứng với nhóm bệnh là 16 phụ nữ mang thai tiền sản giật, nhóm chứng là 64 phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3 có tuổi thai tương đương với các phụ nữ mang thai tiền sản giật.

Tiêu chuẩn lựa chọn phụ nữ mang thai TSG: là những phụ nữ mang thai có huyết áp từ 140/90mmHg trở lên, protein niệu 24h trên 300mg, được chẩn đoán bởi các bác sĩ chuyên khoa phụ sản. Mức độ TSG được chẩn đoán là nhẹ khi huyết áp tâm thu từ 140-159mmHg và huyết áp tâm trương từ 90-109mmHg.

2.2. Các chỉ số nghiên cứu:

* **Thông tin chung:** Tuổi phụ nữ mang thai, Tuổi thai, Chiều cao, cân nặng, BMI của phụ nữ mang thai. Bệnh lý phụ nữ mang thai: đái tháo

Platelet count was lower than control group. The results of coagulation factor activity in group 1 showed that factor X and XII activity of group 1 was not significantly different from control group ($p > 0.05$); while factors II, V, VII, VIII, IX were statistically significantly lower than controls, and factor XI was statistically significantly higher than control group. Thus, the coagulation index of the first trimester women group indicates the increased maternal state of the mother, which is probably due to increased activation of the instintion coagulation pathway.

4.1.2.2. Discussion of blood coagulation parameters of mid-trimester pregnant women (group 2).

The first trimester cohorts (group 2) were significantly ($p < 0.001$ or 0.01) statistically significant difference in the control group ($p < 0.001$). Fibrinogen and PT% were higher, while SLTC, PT, and APTT were lower than controls. Quantitative coagulation outcomes for middle-trimester pregnant women (group 2) are shown in Table 3.10. Considering factors II, V, VII and X, we found that Factor II and V were significantly lower in the middle group (group 2) than in the control group ($p < 0.001$ and 0, 01), the factors VII and X were higher than the control group ($p < 0.001$). RESULTS: We found that RAPTT in the pregnant women group was significantly lower than in the control group ($p < 0.001$). Thus, the APTT in the pregnant woman is changed in the direction of shortening the APTT, indicating the increase in blood coagulation by endogenous pathway. Table 3.10 shows that there was no statistically significant difference in factor VIII between the control group ($p > 0.05$) in the third trimester (group 2). While factor XI was lower, factors IX and XII increased with respect to the control group ($p < 0.001$). Concentrations of fibrinogen plasma, as shown in Table 3.8, showed that fibrinogen levels in group 2 women increased sharply ($p < 0.001$), suggesting an increase in fibrinogen synthesis in pregnancy. By discussing the findings of the coagulation system in pregnant women in the third trimester, we found that the presence of hypercoagulability increased in the pregnant women. Coagulation in pregnant women in our second pregnancy is probably due to increased activation of both endogenous and exogenous coagulation and fibrinogenesis.

Table 3.22. Relationship between APTT shortening and preeclampsia.

	Preeclampsia	Control	Total
APTT shortening	6	4	10
Normal APTT	10	60	70
Total	16	64	80

$$OR = \frac{6 \times 60}{4 \times 10} = 9.0$$

Table 3.22 shows that pregnant women with APTT shortening were 9.0 times more likely to develop preeclampsia than normal APTT ones.

Table 3.23. Results of quantitative testing of coagulation factors of pregnant women had preeclampsia.

Group Factor	Preeclampsia (n=16) ($\bar{X} \pm SD$)	Control (n=64) ($\bar{X} \pm SD$)	p
FII (%)	120.86±32.03	92.16±18.95	>0.05
FV (%)	117.2±13.22	77.66±31.21	>0.05
FVII (%)	122.84±21.29	148.67±51.98	<0.05
FVIII (%)	103.56±33.12	120.37±45.56	<0.05
FIX (%)	84.21±12.65	108.35±24.86	<0.05
FX (%)	110.59±22.13	132.66±50.51	>0.05
FXI (%)	95.65±14.79	89.19±24.13	>0.05
FXII (%)	146.73±30.87	127.06±66.94	<0.05

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. Discussion on the characteristics of some coagulation parameters in pregnancy:

4.1.1. Discuss subjects and research methods.

4.1.2. Discussion on the characteristics of some coagulation parameters in pregnancy:

4.1.2.1. Features of some coagulation parameters of the first trimester (group 1).

For the first clotting index, except for PT and INR, the first clotting cohorts of group 1 were statistically significantly different from those in control group, where Fibrinogen was higher and APTT shortened,

đường, tăng huyết áp, tiền sản giật... Thứ tự lần mang thai: lần 1, lần 2, lần 3... Tiền sử thai nghén: đẻ non, thai lưu, sảy thai...

*Chỉ số đông cầm máu:

Các chỉ số đông máu vòng đầu (ĐMVD): SLTC, PT, APTT, Fibrinogen huyết tương.

Định lượng hoạt tính các yếu tố II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII:

2.3. Quy trình nghiên cứu:

- **Khám lâm sàng:** Lựa chọn đối tượng nghiên cứu, khám lâm sàng tổng quát, khám lâm sàng sản khoa tại bệnh viện Phụ Sản Hà Nội.

- **Lấy máu:** Mỗi lần lấy máu, mỗi đối tượng được lấy hai ống: một ống máu chống đông bằng EDTA dùng xét nghiệm tế bào máu, một ống máu chống đông bằng natri citrat để làm các xét nghiệm đông máu. Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện theo quy trình đang áp dụng tại khoa Huyết học Truyền máu Bệnh viện Bạch Mai.

2.4. Phương tiện nghiên cứu.

- Máy động máu: CA 1500 hãng Sysmex của Nhật Bản.

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

2.5. Các kỹ thuật xét nghiệm và tiêu chuẩn đánh giá:

Các kỹ thuật xét nghiệm được thực hiện và đánh giá kết quả theo quy trình đang được áp dụng tại Khoa Huyết học, Bệnh viện Bạch Mai.

* Đếm số lượng tiểu cầu:

* Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa (APTT: Activated Partial Thromboplastin Time):

* Thời gian prothrombin (Prothrombin Time: PT) (thời gian Quick)

* Định lượng fibrinogen:

* Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu II, V, VII, X.

* Định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu VIII, IX, XI, XII.

2.6. Xử lý số liệu

* Các số liệu trên được xử lý theo phương pháp thống kê y học trên chương trình STATA 12.0.

* Mô tả kết quả:

- Các biến số định lượng được trình bày theo giá trị trung bình và độ lệch chuẩn ($\bar{X} \pm SD$).

- Các biến số định tính được trình bày theo tỷ lệ %.

- Tính OR để xác định yếu tố nguy cơ tiền sản giật.

* Đánh giá sự khác biệt giữa nhóm phụ nữ mang thai với nhóm chứng:

So sánh giá trị trung bình của hai nhóm độc lập: các test thống kê T-test, Mann Whitney test hoặc Kruskal Wallis test.

Sử dụng mô hình hồi quy tuyến tính đa biến để xác định liên quan giữa các kết quả xét nghiệm đông máu và các yếu tố của mẹ, của thai:

- Mọi liên quan giữa tuổi thai với SLTC, với fibrinogen.
- Mọi liên quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X.
- Mọi liên quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI, XII.
- Mọi liên quan giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3.

* *Xử lý số liệu bị mất (missing) trong quá trình theo dõi phụ nữ mang thai:*

Trong nghiên cứu, có một tỷ lệ nhất định phụ nữ mang thai thuộc nhóm theo dõi dọc bỏ cuộc không tiếp tục tham gia nghiên cứu ở các giai đoạn thai kỳ sau (mất dấu đối tượng). Hiện tượng mất dấu đối tượng (missing) khá phổ biến trong các nghiên cứu lâm sàng y học do nhiều nguyên nhân khác nhau.

Xuất phát từ thực tế này, các nhà thống kê trên thế giới đã đề xuất ra mô hình mô hình thống kê/hồi quy để dự báo giá trị missing từ các biến số có liên quan, thuật ngữ thống kê tiếng Anh được mô tả là “multiple imputation”. Mục đích chính của phương pháp thống kê này là nhằm giảm và loại bỏ những sai lệch mang tính chủ quan do việc bỏ đi các bản ghi, giá trị missing trong bộ số liệu gây ra. Phần mềm thống kê sẽ tạo ra “m” bộ số liệu ước tính giá trị missing. Với mỗi bộ số liệu, giá trị của biến missing được ngẫu nhiên đưa vào mô hình thống kê dựa trên sự phân bố của các bộ số liệu được đưa vào. Kết quả ước tính cuối cùng của giá trị missing bằng giá trị trung bình ước tính từ “m” bộ số liệu ước tính giá trị missing. Đây là phương pháp được đánh giá có nhiều ưu điểm, hiện đang sử dụng phổ biến trong các nghiên cứu theo dõi y khoa: a) kết quả phân tích không bị sai lệch; b) sử dụng được tất cả các biến số, đảm bảo cỡ mẫu và lực thống kê; c) sử dụng được trên nhiều phần mềm thống kê chuẩn; d) kết quả dễ phiên giải. Nhược điểm duy nhất của phương pháp này là giảm phương sai/độ lệch chuẩn của biến số. Như vậy, dựa vào phương pháp “multiple imputation”, số liệu của nhóm phụ nữ mang thai được theo dõi dọc trong nghiên cứu này có 47 đối tượng mặc dù đã có một số phụ nữ mang thai không tiếp tục tham gia nghiên cứu ở các thời điểm khác nhau (sơ đồ 2.1).

Table 3.18. Number of pregnant women in the preeclampsia group and control group by gestational age

Gestation week (week)	Preeclampsia	Control
31	1	4
34	6	24
36	4	16
37	5	20
Total	16	64

Table 3.19. Test results of some clotting index of pregnant women in the last three months had preeclampsia.

Index	Unit	Preeclampsia	Control (n=64)	p
		(n=16)	($\bar{X} \pm SD$)	
Platelet count	G/L	167.10 ± 31.10	216.17 ± 16.22	<0.01
Fibrinogen	g/L	2.94 ± 0.82	3.16 ± 0.63	<0.05
PT	Second	10.67 ± 0.86	10.88 ± 0.70	>0.05
PT%	%	128.8 ± 22.70	122.6 ± 20.05	>0.05
INR		0.89 ± 0.08	0.92 ± 0.04	>0.05
APTT	Second	26.01 ± 0.90	28.32 ± 1.72	<0.05
rAPTT		0.83 ± 0.06	0.96 ± 0.12	<0.05

Table 3.21. Relationship between low platelet count and preeclampsia.

	Preeclampsia	Control	Total
Low platelet count	10	5	15
Non - low platelet count	6	59	65
Total	16	64	80

$$OR = 10 \times 59 / 5 \times 6 = 19.6$$

Table 3.21 shows that pregnant women with a low platelet count were 19.6 times more likely to develop preeclampsia than Non - low platelet count ones.

3.2.2. Relationship between some coagulation parameters and some maternal characteristics.

3.2.2.1. Comparison of primary coagulation and active blood coagulation factors between first and second pregnancy.

3.2.2.2. Relationship between some coagulation parameters and maternal and fetal characteristics and pregnancy outcomes.

* Relationship between gestational age and platelet count:

$$\text{Platelet count} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{gestation age})$$

$$p < 0,001$$

$$R^2 = 0,41$$

* Relationship between gestational age and fibrinogen:

$$\text{Fibrinogen} = 12,967 + 0,2609 * \log(\text{gestation age})$$

$$p < 0,001$$

$$R\text{-squared} = 0,52$$

* Relationship between PT and activity factors II, V, VII, X:

$$\text{PT} = 12,0836 - 0,00126 * \text{II} - 0,000898 * \text{V} - 0,41 * \text{VII} + 0,0017 * \text{X}$$

$$p < 0,0001$$

$$R\text{-squared} = 0,69$$

* Relationship between APTT and activity factors VIII, IX, XI, XII

$$\text{APTT} = 29,869 - 0,03415 * \text{VIII} - 0,0169 * \text{IX} + 0,00014 * \text{XI} + 0,00587 * \text{XII}$$

$$p < 0,001$$

$$R\text{-square} = 0,38$$

* Relationship between plasma fibrinogen and BMI in group 3:

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

3.2.3. Results of a case-control study on risk factors of pre-eclampsia.

While recruited the group 3 study, we collected 16 women with mild pre-eclampsia. Pregnant women in the hospital for the first time during pregnancy. Prior to that, they only came to the clinic for a fetal ultrasound. We selected 64 women from Group 3 as controls (1/4), the standard of pregnant women included in the control group was that women with gestational age were equivalent to women with mild preeclapsia. The number of pregnant women in the preclampsia group and the control group by gestational age is shown in Table 3.18.

Sơ đồ 2.1: Số phụ nữ mang thai tham gia nghiên cứu theo dõi dọc từng thời điểm



2.7. Đạo đức nghiên cứu.

Đề tài là một phần của đề tài cấp thành phố “Nghiên cứu một số chỉ số đông máu ở phụ nữ khỏe mạnh trong lứa tuổi sinh đẻ và phụ nữ mang thai tại Hà Nội” được thực hiện từ tháng 1 năm 2012 đến tháng 12 năm 2013, đã được Hội đồng đạo đức y học của Bệnh viện Phụ sản Hà Nội thông qua.

Tất cả đối tượng đều được giải thích rõ ràng về mục đích, phương pháp tiến hành nghiên cứu và tình nguyện tham gia vào nghiên cứu này.

Mọi thông tin thu thập được đảm bảo bí mật cho bệnh nhân, chỉ phục vụ mục đích nghiên cứu.

Từ kết quả nghiên cứu, lựa chọn thông tin có ích cho việc điều trị và tư vấn cho bệnh nhân, chỉ nhằm mục đích bảo vệ và nâng cao sức khỏe cho bệnh nhân, không nhằm mục đích nào khác.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Kết quả của nghiên cứu mô tả cắt ngang về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ:

3.1.1. Mô tả một số đặc điểm về đối tượng nghiên cứu:

3.1.2. Kết quả của nghiên cứu mô tả cắt ngang về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ:

3.1.2.1. Các chỉ số đông máu của nhóm PNMT ba tháng đầu (nhóm 1).

Bảng 3.1. Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 1.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm 1 (n=261) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	Nhóm chứng (n=75) ($\bar{X} \pm \text{SD}$)	P
SLTC	G/L	228,66±49,53	248,87±36,70	<0,001**
Fibrinogen	g/L	3,45±0,53	2,71±0,36	<0,001**
PT	Giây	11,55±0,74	11,65±0,50	>0,05
PT%	%	101,61±12,35	99,91±9,10	<0,005*
INR		0,99±0,06	1,00±0,04	>0,05**
APTT	Giây	27,96±1,33	28,23±1,63	<0,01**
rAPTT		0,96±0,07	1,05±0,06	<0,001**

Bảng 3.2. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 1.

Chỉ số	Nhóm 1 (n=84)	Nhóm chứng (n=75)	p
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Yếu tố II (%)	96,16±19,92	110,86±13,52	<0,001
Yếu tố V (%)	74,88±19,92	107,2±13,52	<0,001
Yếu tố VII (%)	87,66±23,08	97,83±22,29	<0,01
Yếu tố VIII (%)	69,41±27,37	82,51±23,17	<0,01
Yếu tố IX (%)	74,56±18,18	62,24±11,40	<0,05
Yếu tố X (%)	97,88±21,23	101,59±22,43	>0,05
Yếu tố XI (%)	88,21±57,66	95,65±14,79	<0,05
Yếu tố XII (%)	56,91±28,67	58,73±20,87	>0,05

3.1.2.2. Các chỉ số đông máu của nhóm PNMT ba tháng giữa (nhóm 2).

Bảng 3.3. Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 2.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm 2 (n=255)	Nhóm chứng (n=75)	P
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
SLTC	G/L	216,55±47,83	248,87±36,7	<0,001**
Fibrinogen	g/L	3,68±0,48	2,71±0,36	<0,001**
PT	Giây	11,22±0,64	11,65±0,50	<0,01**
PT%	%	107,48±12,28	99,91±9,10	<0,001*
INR		0,97±0,06	1,00±0,04	<0,01**
APTT	Giây	27,47±2,18	28,23±1,63	<0,001**
rAPTT		0,94±0,08	1,05±0,06	<0,001**

Bảng 3.4. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTĐM nhóm 2.

Chỉ số	Nhóm 2 (n=83)	Nhóm chứng (n=75)	p
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Yếu tố II (%)	98,5±17,99	110,86±13,52	<0,001
Yếu tố V (%)	68,9±28,06	107,2±13,52	<0,01
Yếu tố VII (%)	140,84±41,05	97,83±22,29	<0,001
Yếu tố VIII (%)	90,53±35,05	82,51±23,17	>0,05
Yếu tố IX (%)	81,3±23,38	62,24±11,40	<0,001
Yếu tố X (%)	117,79±29,48	101,59±22,43	<0,001
Yếu tố XI (%)	90,15±10,67	95,65±14,79	<0,001
Yếu tố XII (%)	80,67±39,11	58,73±20,87	<0,001

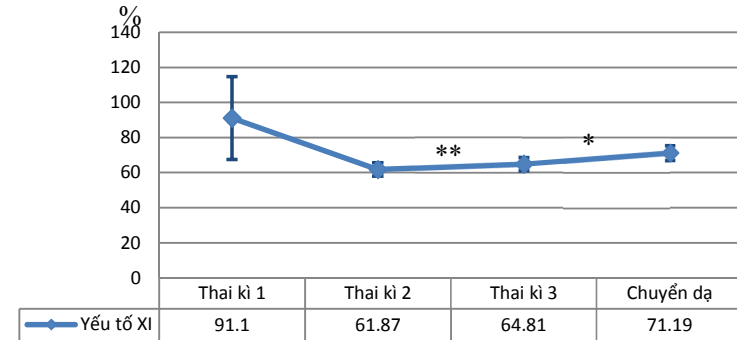


Figure 3.11. The average activity Factor XI through pregnancy

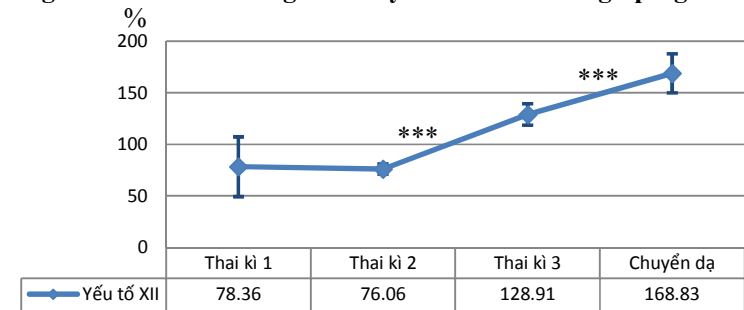


Figure 3.12. The average activity Factor XII through pregnancy

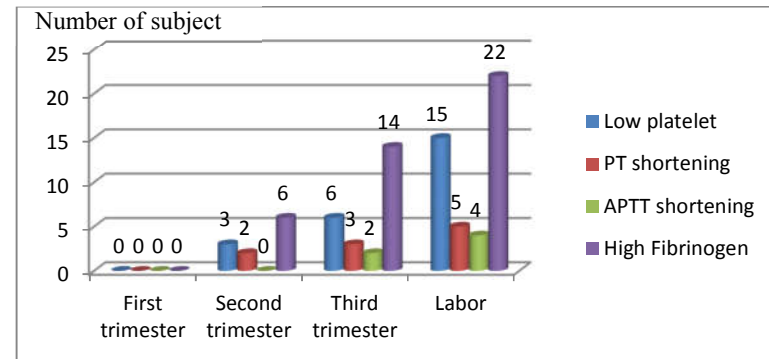


Figure 3.13. Number of pregnant women who change their first line coagulation parameters through pregnancy

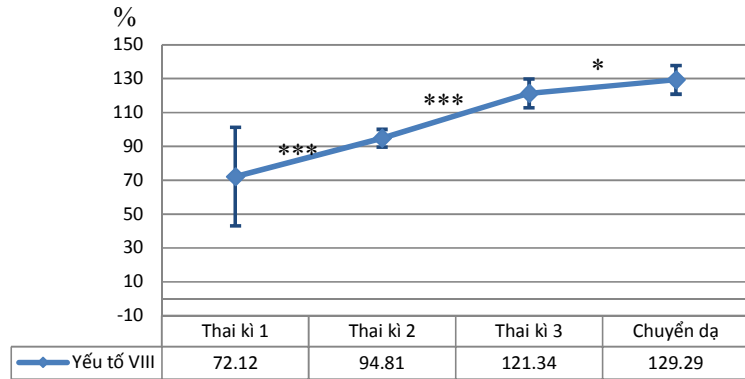


Figure 3.8. The average activity Factor VIII through pregnancy

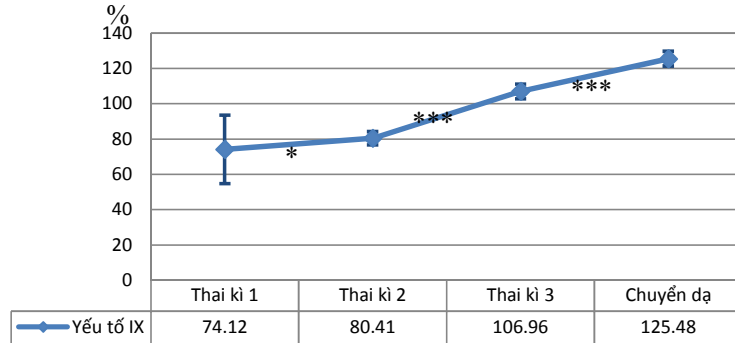


Figure 3.9. The average activity Factor IX through pregnancy

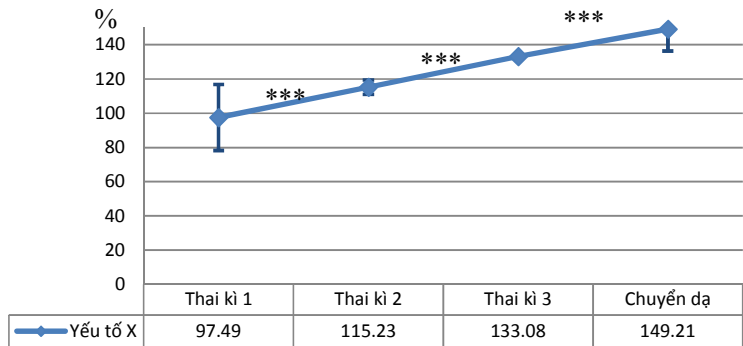


Figure 3.10. The average activity Factor X through pregnancy

3.1.2.3. Các chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3).

Bảng 3.5. Một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm 3.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm 3 (n=238) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=75) ($\bar{X} \pm SD$)	P
SLTC	G/L	204,81±62,45	248,87±36,70	<0,001**
Fibrinogen	g/L	4,04±0,30	2,71±0,36	<0,001**
PT	Giây	11,06±0,81	11,65±0,50	<0,01**
PT%	%	111,20±14,31	99,91±9,10	<0,01*
INR		0,95±0,02	1±0,04	<0,01**
APTT	Giây	27,63±1,99	28,23±1,63	<0,001**
rAPTT		0,94±0,03	1,05±0,06	<0,01**

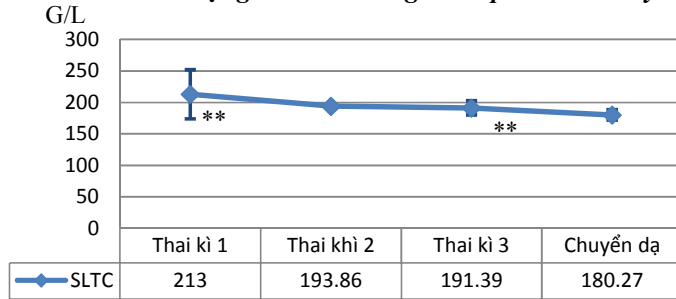
Bảng 3.6. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số YTDĐM nhóm 3.

Chỉ số	Nhóm 3 (n=74) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=75) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Yếu tố II (%)	91,37±15,95	110,86±12,03	<0,001
Yếu tố V (%)	76,45±31,01	107,2±13,52	<0,05
Yếu tố VII (%)	149,67±50,68	97,83±22,29	<0,001
Yếu tố VIII (%)	119,70±53,61	82,51±23,17	<0,001
Yếu tố IX (%)	108,50±26,67	62,24±11,40	<0,001
Yếu tố X (%)	130,46±49,54	101,59±22,43	<0,001
Yếu tố XI (%)	88,32±34,80	95,65±14,79	<0,05
Yếu tố XII (%)	124,16±60,54	58,73±20,87	<0,001

3.2. Kết quả nghiên cứu theo dõi dọc diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối tương quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai

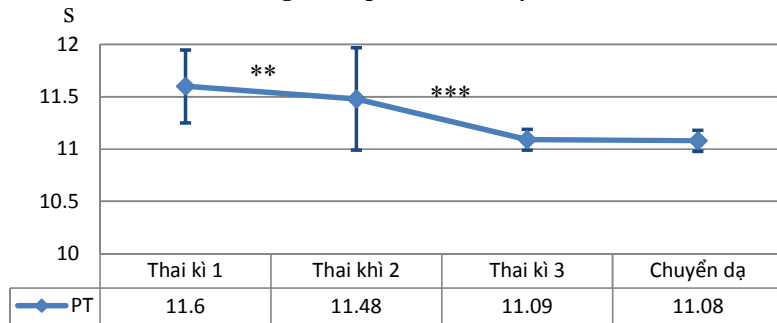
3.2.1. Kết quả nghiên cứu theo dõi dọc diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ

3.2.1.1. Diễn biến số lượng tiểu cầu trung bình qua các thai kỳ



Hình 3.1. Biểu đồ diễn biến của chỉ số SLTC trung bình qua các thời điểm theo dõi.

3.2.1.2. Diễn biến PT trung bình qua các thai kỳ



Hình 3.2. Biểu đồ diễn biến của chỉ số PT trung bình qua các thời điểm theo dõi.

3.2.1.5. The change of activity of coagulation factors through pregnancy

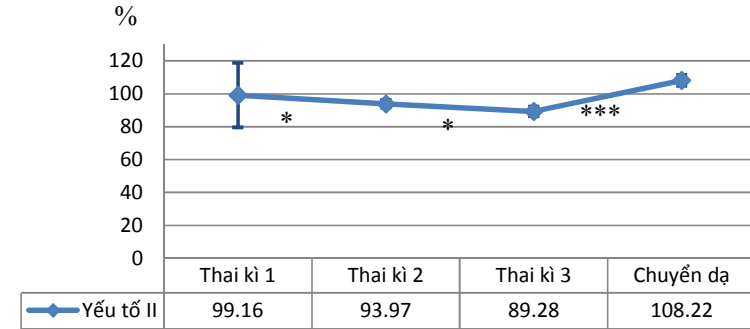


Figure 3.5. The average activity Factor II through pregnancy

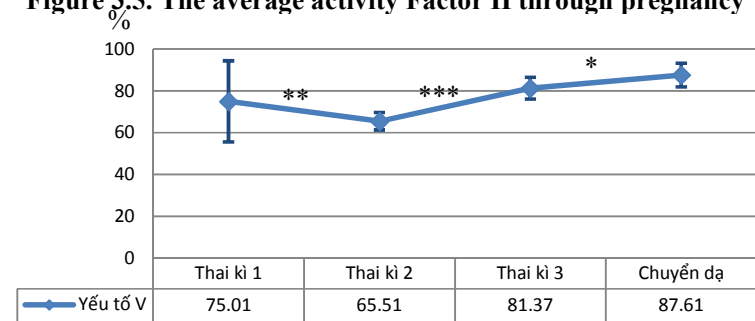


Figure 3.6. The average activity Factor V through pregnancy

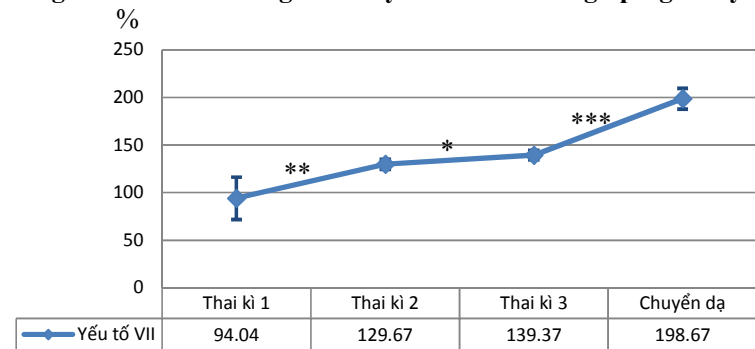


Figure 3.7. The average activity Factor VII through pregnancy

3.2.1.2. *The change of PT through pregnancy*

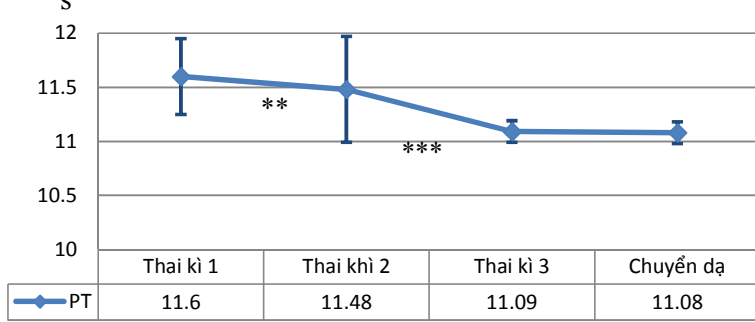


Figure 3.2. The change of the average PT index during pregnancy.

3.2.1.3. *The change of APTT through pregnancy*

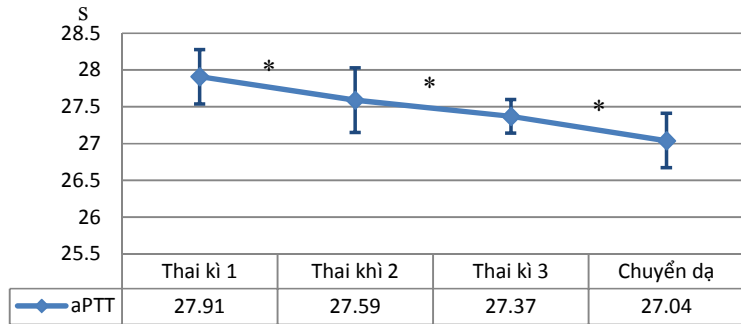


Figure 3.3. The change of of the APTT during pregnancy.

3.2.1.4. *The change of plasma fibrinogen concentration through pregnancy*

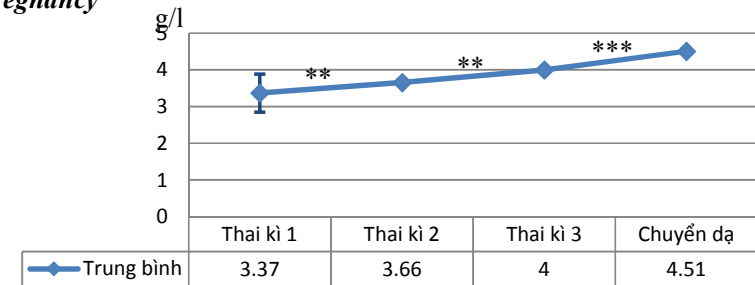
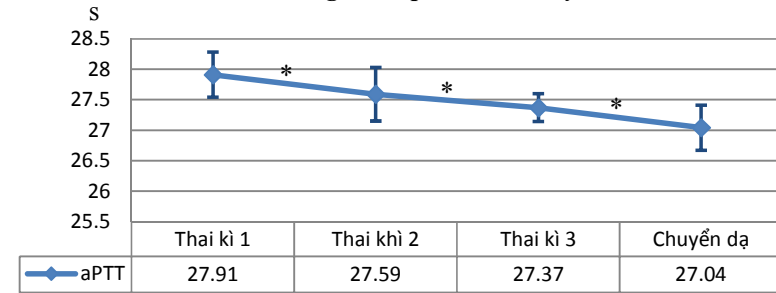


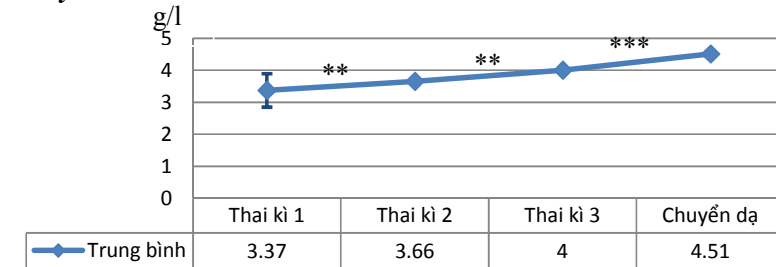
Figure 3.4. The change of plasma fibrinogen concentration through pregnancy

3.2.1.3. *Diễn biến APTT trung bình qua các thai kỳ*



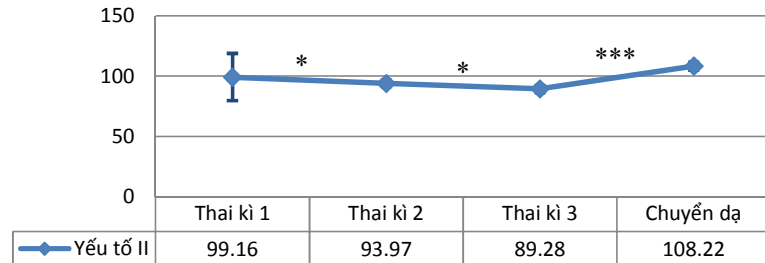
Hình 3.3. Biểu đồ diễn biến của chỉ số APTT trung bình qua các thời điểm theo dõi.

3.2.1.4. *Diễn biến nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình qua các thai kỳ*

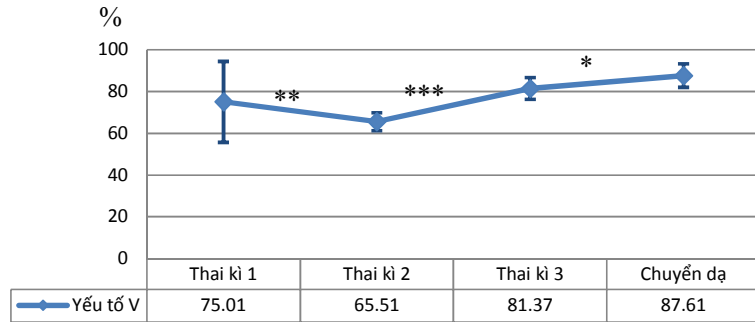


Hình 3.4. Biểu đồ diễn biến nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình qua các thời điểm theo dõi

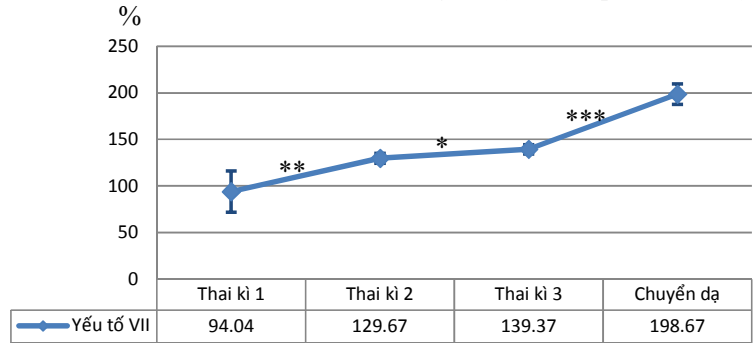
3.2.1.5. *Diễn biến hoạt tính trung bình các yếu tố đông máu qua các thai kỳ*



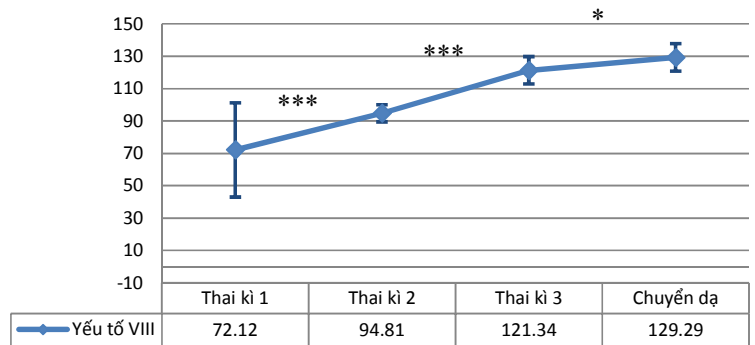
Hình 3.5. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố II qua các thai kỳ



Hình 3.8. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố V qua các thai kỳ



Hình 3.9. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố VII qua các thai kỳ



Hình 3.10. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố VIII qua các thai kỳ

Table 3.12. The average coagulation factor activity in group 3.

Index	Group 3 (n=90) ($\bar{X} \pm SD$)	Control (n=75) ($\bar{X} \pm SD$)	p
FII (%)	91.37±15.95	110.86±12.03	<0.001
FV (%)	76.45±31.01	107.2±13.52	< 0.05
FVII (%)	149.67±50.68	97.83±22.29	<0.001
FVIII (%)	119.70±53.61	82.51±23.17	<0.001
FIX (%)	108.50±26.67	62.24±11.40	<0.001
FX (%)	130.46±49.54	101.59±22.43	<0.001
FXI (%)	88.32±34.80	95.65±14.79	<0.05
FXII (%)	124.16±60.54	58.73±20.87	<0.001

3.2. Longitudinal study results of some coagulation parameters in pregnancy and correlation with some characteristics of pregnant women.

3.2.1. Longitudinal study results of some coagulation parameters in pregnancy.

3.2.1.1. The change in platelets count through pregnancy

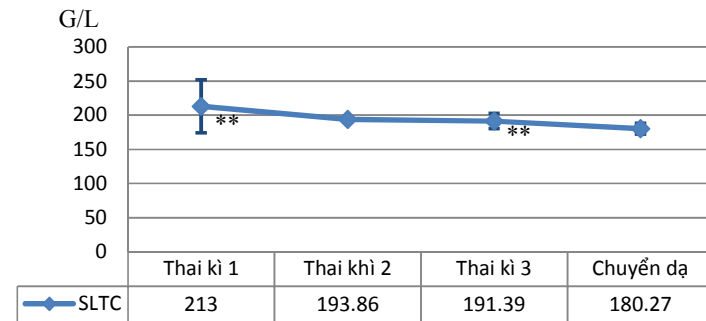


Figure 3.1. The change of the average platelet count during pregnancy.

3.1.2.2. Coagulation indexes in second trimester women (group 2).

Table 3.9. The average first line coagulation in group 2.

Index	Unit	Group 2 (n=255)	Control (n=75)	p
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Platelet count	G/L	216.55±47.83	248.87±36.7	<0.001**
Fibrinogen	g/L	3.68±0.48	2.71±0.36	<0.001**
PT	second	11.22±0.64	11.65±0.50	<0.01**
PT%	%	107.48±12.28	99.91±9.10	<0.001*
INR		0.97±0.06	1.00±0.04	<0.01**
APTT	second	27.47±2.18	28.23±1.63	<0.001**
rAPTT		0.94±0.08	1.05±0.06	<0.001**

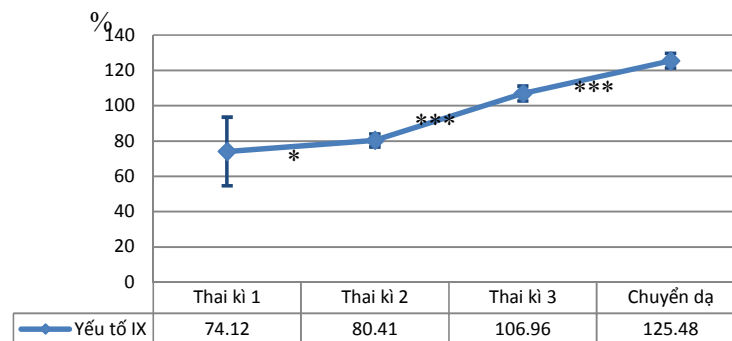
Table 3.10. The average coagulation factor activity in group 2.

Index	Group 2 (n=83)	Control (n=75)	p
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
FII (%)	98.5±17.99	110.86±13.52	<0.001
FV (%)	68.9±28.06	107.2±13.52	<0.01
FVII (%)	140.84±41.05	97.83±22.29	<0.001
FVIII (%)	90.53±35.05	82.51±23.17	>0.05
FIX (%)	81.3±23.38	62.24±11.40	<0.001
FX (%)	117.79±29.48	101.59±22.43	<0.001
FXI (%)	90.15±10.67	95.65±14.79	<0.001
FXII (%)	80.67±39.11	58.73±20.87	<0.001

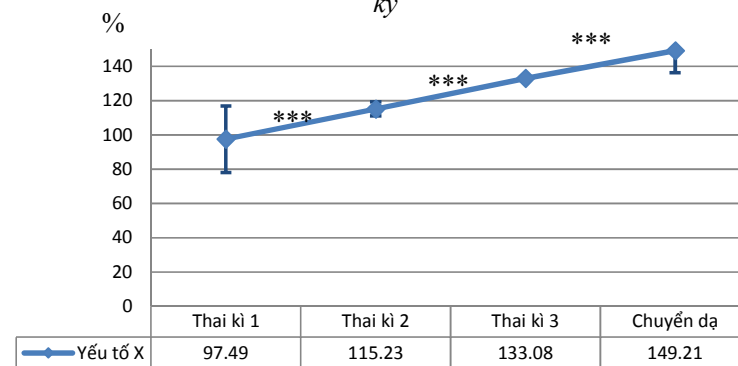
3.1.2.3. Coagulation indexes in third trimester women (group 3).

Table 3.11. The average first line coagulation in group 3.

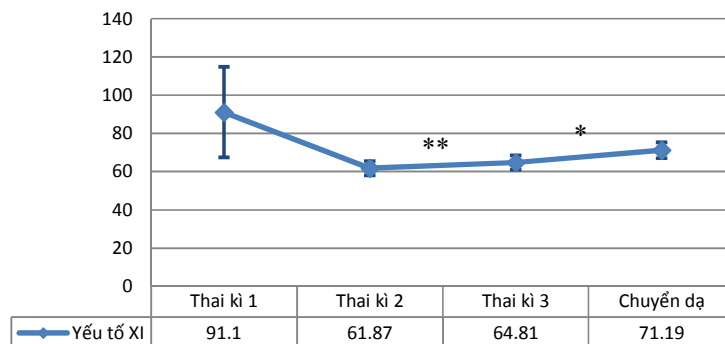
Index	Unit	Group 3 (n=238)	Control (n=75)	p
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Platelet count	G/L	204.81±62.45	248.87±36.70	<0.001**
Fibrinogen	g/L	4.04±0.30	2.71±0.36	<0.001**
PT	Second	11.06±0.81	11.65±0.50	<0.01**
PT%	%	111.20±14.31	99.91±9.10	<0.01*
INR		0.95±0.02	1±0.04	<0.01**
APTT	Second	27.63±1.99	28.23±1.63	<0.001**
rAPTT		0.94±0.03	1.05±0.06	<0.01**



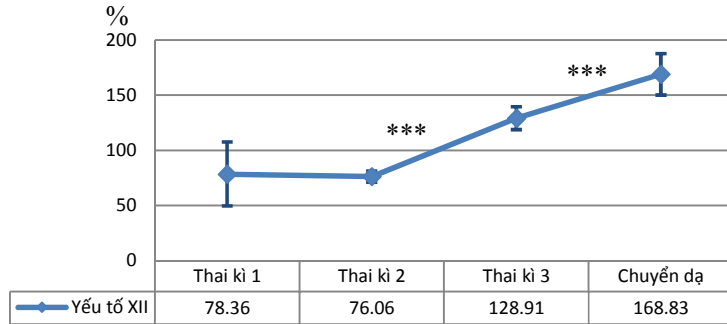
Hình 3.11. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố IX qua các thai kỳ



Hình 3.12. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố X qua các thai kỳ

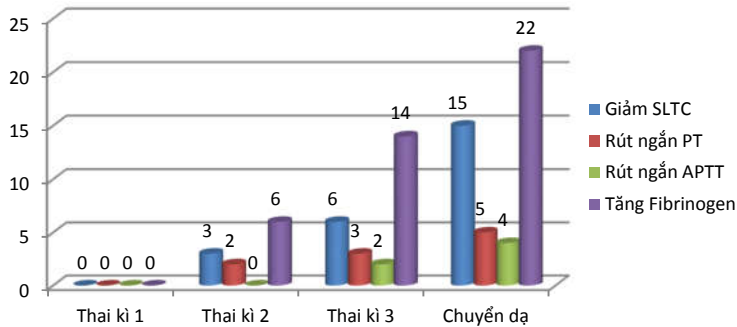


Hình 3.13. Biểu đồ diễn biến hoạt trung bình tính yếu tố XI qua các thai kỳ



Hình 3.14. Biểu đồ diễn biến hoạt tính trung bình yếu tố XII qua các thai kỳ

Số phụ nữ



Hình 3.15. Số phụ nữ mang thai có biến đổi các chỉ số ĐMVD qua thai kỳ

3.2.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.

3.2.2.1. So sánh các chỉ số đông máu vòng đầu và định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ.

3.2.2.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm bà mẹ, thai và diễn biến thai nghén.

* Mối liên quan giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu

$$\text{Số lượng tiểu cầu} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{tuổi thai})$$

$$p < 0,001$$

$$R^2 = 0,41$$

of the purpose, methods of conducting the study and volunteered to participate in this study. All information collected confidentiality for patients, only for research purposes. Based on the results of the study, the choice of information is useful for the treatment and counseling of patients, only for the purpose of protecting and improving the health of the patient, for no other purpose.

Chapter 3: RESULTS

3.1. The results of a cross-sectional descriptive study on the characteristics of some pregnancy coagulation parameters in pregnancy:

3.1.1. Describe some characteristics of the research object:

3.1.2. The results of a cross-sectional descriptive study on the characteristics of some pregnancy coagulation parameters in pregnancy:

3.1.2.1. Coagulation indexes in first trimester women (group I).

Table 3.7. The average first line coagulation in group I.

Index	Unit	Group 1 (n=261)	Control (n=75)	p
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
Platelet count	G/L	228.66±49.53	248.87±36.70	<0.001**
Fibrinogen	g/L	3.45±0.53	2.71±0.36	<0.001**
PT	Second	11.55±0.74	11.65±0.50	>0.05
PT%	%	101.61±12.35	99.91±9.10	<0.005*
INR		0.99±0.06	1.00±0.04	>0.05**
APTT	Second	27.96±1.33	28.23±1.63	<0.01**
rAPTT		0.96±0.07	1.05±0.06	<0.001**

Table 3.8. The average coagulation factor activity in group I.

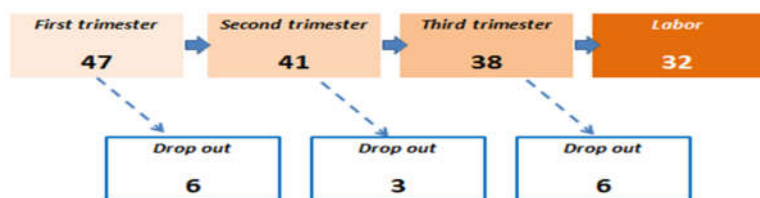
Index	Group 1 (n=84)	Control (n=75)	p
	($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)	
FII (%)	96.16±19.92	110.86±13.52	<0.001
FV (%)	74.88±19.92	107.2±13.52	<0.001
FVII (%)	87.66±23.08	97.83±22.29	<0.01
FVIII (%)	69.41±27.37	82.51±23.17	<0.01
FIX (%)	74.56±18.18	62.24±11.40	<0.05
FX (%)	97.88±21.23	101.59±22.43	>0.05
FXI (%)	88.21±57.66	95.65±14.79	<0.05
FXII (%)	56.91±28.67	58.73±20.87	>0.05

denominator (missing) is quite common in clinical medical studies for various reasons.

In view of this fact, statisticians around the world have proposed a statistical / regression model to predict the missing values from the relevant variables, the English statistical term described. is "multiple imputation". The main purpose of this statistical method is to reduce and eliminate subjective errors caused by the deletion of records and missing values in the dataset. Statistical software will generate "m" sets of missing value estimates. For each dataset, the value of the missing variable is randomly included in the statistical model based on the distribution of the dataset. The estimated final value of the missing value is the estimated average value from "m" of the estimated missing data set.

This is a well-evaluated method that is commonly used in medical monitoring studies: a) the results of the analysis are not misleading; b) using all variables, ensuring sample size and statistical power; c) can be used on many standard statistical software; d) easy to interpret results. The only downside to this approach is the reduction in variance / standard deviation of the variable. Based on the "multiple imputation" approach, the data of the pregnant women followed in this study included 47 subjects, although some women did not continue to participate in the study at other times. (Figure 2.1).

Figure 2.1: Number of women participating in follow-up studies



2.7. Research ethics.

The research is part of a city-level research project "Studying some coagulation parameters in healthy women in childbearing age and pregnant women in Hanoi" was conducted from January 2012 to December. in 2013, has been approved by the medical ethics committee of the Hanoi Obstetrics Hospital. All subjects were given a clear explanation

* **Mối liên quan giữa tuổi thai với nồng độ fibrinogen huyết tương**

$$Fibrinogen = 12,967 + 0,2609 * \log(\text{tuổi thai})$$

$$p < 0,001$$

$$R\text{-squared} = 0,52$$

* **Mối liên quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X**

$$PT = 12,0836 - 0,00126 * II - 0,000898 * V - 0,41 * VII + 0,0017 * X$$

$$p < 0,0001$$

$$R\text{-squared} = 0,69$$

* **Mối liên quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VII, IX, XI, XII**

$$APTT = 29,869 - 0,03415 * VIII - 0,0169 * IX + 0,00014 * XI + 0,00587 * XII$$

$$p < 0,001$$

$$R\text{-square} = 0,38$$

* **Mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3.**

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

3.4. Kết quả nghiên cứu bệnh – chứng về một số yếu tố nguy cơ tiền sản giật.

Trong khi thu nhận nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối, chúng tôi thu được 16 phụ nữ mang thai có tiền sản giật nhẹ. Các phụ nữ mang thai này đều mới đến khám thai tại bệnh viện lần đầu tiên trong suốt thai kỳ. Trước đó, họ chỉ đến các phòng khám để siêu âm thai.

Chúng tôi đã lựa chọn 64 phụ nữ mang thai từ nhóm 3 làm nhóm chứng (tỷ lệ bệnh/ chứng là 1/4), tiêu chuẩn của các phụ nữ mang thai được thu nhận vào nhóm chứng là những phụ nữ mang thai có tuổi thai theo tuần tương đương với phụ nữ mang thai có TSG nhẹ. Số lượng phụ nữ mang thai của nhóm TSG và nhóm chứng theo tuổi thai được mô tả trong bảng 3.18.

Bảng 3.18. Số lượng PNMT nhóm TSG và nhóm chứng theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Nhóm TSG	Nhóm chứng
31	1	4
34	6	24
36	4	16
37	5	20
Tổng	16	64

Bảng 3.1 9. Kết quả xét nghiệm một số chỉ số đông máu vòng đầu trung bình của nhóm phụ nữ mang thai có TSG.

Chỉ số	Đơn vị tính	Nhóm TSG	Nhóm chứng	p	
		(n=16)	(n=64)		
		($\bar{X} \pm SD$)	($\bar{X} \pm SD$)		
SLTC	G/L	167,10 ± 31,10	216,17 ± 16,22	<0,01	
Fibrinogen	g/L	2,94 ± 0,82	3,16 ± 0,63	<0,05	
PT	Giây	10,67 ± 0,86	10,88 ± 0,70	>0,05	
PT%	%	128,8 ± 22,70	122,6 ± 20,05	>0,05	
INR		0,89 ± 0,08	0,92 ± 0,04	>0,05	
APTT	Giây	26,01 ± 0,90	28,32 ± 1,72	<0,05	
rAPTT		0,83 ± 0,06	0,96 ± 0,12	<0,05	

Bảng 3.21. Mối liên quan giữa giảm SLTC với TSG.

	TSG	Chứng	Tổng
Giảm SLTC	10	5	15
Không giảm SLTC	6	59	65
Tổng	16	64	80

$$OR = \frac{10 \times 59}{6 \times 5} = 19,6$$

Như vậy, bảng 3.21 cho thấy nhóm phụ nữ mang thai có giảm SLTC có nguy cơ bị TSG cao hơn nhóm không giảm SLTC lên tới 19,6 lần.

Bảng 3.22. Mối liên quan giữa rút ngắn APTT với TSG.

	TSG	Chứng	Tổng
Rút ngắn APTT	6	4	10
APTT bình thường	10	60	70
Tổng	16	64	80

$$OR = \frac{6 \times 60}{10 \times 4} = 9,0$$

Như vậy, bảng 3.22. cho thấy nhóm phụ nữ mang thai có APTT rút ngắn có nguy cơ bị TSG cao hơn nhóm APTT bình thường lên tới 9 lần.

with sodium citrate for blood clotting. Laboratory techniques are being applied in the procedure of blood transfusion in Bach Mai Hospital.

2.4. Research equipments.

- Blood Machine: CA 1500 of Sysmex company of Japan. Automatic cell counting machine: XT 1800i from Sysmex of Japan.

2.5. Laboratory techniques and evaluation criteria:

Laboratory techniques were performed and results were evaluated according to the procedures being applied at the Department of Hematology, Bach Mai Hospital.

* Count of platelets

* Duration of activated thromboplastin (APTT: Activated Partial Thromboplastin Time)

* Time prothrombin (Prothrombin Time: PT) (Quick time)

* Fibrinogen quantitative

* Quantitative coagulation factor II, V, VII, X.

* Quantitative coagulation factor VIII, IX, XI, XII.

2.6. Data analyse:

* The above data are processed according to medical statistical method on STATA 12.0 program.

* Description of results:

- Quantitative variables are expressed in terms of mean and standard deviation (\pm SD).

- Qualitative variables are presented in percentages.

- OR calculation to determine risk factors for pre-eclampsia.

* Evaluating differences between pregnant women and control groups:

Comparison of mean values for two independent groups: T-test, Mann Whitney test or Kruskal Wallis test.

Using a multivariate linear regression model to determine the relationship between coagulation outcomes and maternal and fetal outcomes:

- Relationship between gestational age and SLTC, with fibrinogen.

- The relationship between PT and activity factors II, V, VII, X.

- The relationship between APTT and activity factor VIII, IX, XI, XII.

- The relationship between plasma fibrinogen and BMI of group 3 pregnant women.

* Dealing with missing data during pregnancy monitoring:

In the study, there was a certain percentage of pregnancies in the follow-up group who did not continue to participate in the study at later stages of pregnancy. The phenomenon of missing the common

followed for pregnancy 2 (gestational age 23-26 weeks), pregnancy 3 (34-37 weeks) and labor. The results are intended to describe some of the effects of coagulation during pregnancy.

- The number of objects of this group is calculated according to the following formula:

$$n = \frac{Z^2_{1-\alpha/2}}{d^2} pq = \frac{1,96^2}{0,15^2} \times 0,2 \times 0,8 = 27,3$$

In the formula:

+ n is the number of samples needed for the research team.

+ p is the rate of postpartum hemorrhage of reference study

+ d desired level of deviation, choose 0.15

+ $Z_{2-1-\alpha} / 2$ with α is chosen as 0.05 In fact, we conducted a follow-up of 47 women with normal coagulation scores selected from group 1 of the study described above.

2.1.3. Case - control study of coagulation index in preeclampsia women and healthy pregnant women.

Among subjects, 16 women had pre-eclampsia. Thus, we conducted a case-control study with 16 pre-eclampsia patients, the control group of 64 women belong to group 3 with gestational age equivalent to pre-eclampsia ones.

Pregnant women with a blood pressure of 140 / 90mmHg or higher, proteinuria 24 hours per 300mg, are diagnosed by obstetricians. The preeclampsia level was diagnosed seriously when systolic blood pressure was 140-159 mmHg and diastolic blood pressure was 90-109 mmHg.

2.2. Research indexes:

* **General information: Maternal age, gestational age, height, weight, BMI of pregnant women. Diabetes mellitus: diabetes mellitus, hypertension, preeclampsia ... Pregnancy order: 1st, 2nd, 3rd ... Pregnancy: prenatal, fetal, abortion ...**

* **Hemostasis indexes: Blood clotting index: SLTC, PT, APTT, plasma fibrinogen. Quantitative active of coagulation factors II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII**

2.3. Research protocol:

- Physical examination: selected subjects, general clinical examination, obstetric clinic at Hanoi Obstetrics Hospital.

- Blood Collection: Each blood collection took two tubes: an EDTA blood sample tube for blood cell testing, an anticoagulant tube

Bảng 3.23. Kết quả xét nghiệm định lượng hoạt tính trung bình một số yếu tố đông máu nhóm phụ nữ mang thai có TSG.

Nhóm Yếu tố	Nhóm TSG (n=16) ($\bar{X} \pm SD$)	Nhóm chứng (n=64) ($\bar{X} \pm SD$)	p
Yếu tố II (%)	120,86±32,03	92,16±18,95	>0,05
Yếu tố V (%)	117,2±13,22	77,66±31,21	>0,05
Yếu tố VII (%)	122,84±21,29	148,67±51,98	<0,05
Yếu tố VIII (%)	103,56±33,12	120,37±45,56	<0,05
Yếu tố IX (%)	84,21±12,65	108,35±24,86	<0,05
Yếu tố X (%)	110,59±22,13	132,66±50,51	>0,05
Yếu tố XI (%)	95,65±14,79	89,19±24,13	>0,05
Yếu tố XII (%)	146,73±30,87	127,06±66,94	<0,05

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ.

4.1.1. Bàn luận về đối tượng và phương pháp nghiên cứu.

4.1.2. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai qua các thai kỳ

4.1.2.1. Bàn luận về đặc điểm một số chỉ số đông máu của phụ nữ mang thai ba tháng đầu (nhóm 1).

Đối với các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình, ngoại trừ PT và INR, các chỉ số đông máu vòng đầu của nhóm 1 đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình cao hơn và APTT trung bình rút ngắn, số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn nhóm chứng. Các kết quả nghiên cứu về hoạt tính trung bình các yếu tố đông máu ở nhóm 1 cho thấy: hoạt tính yếu tố X và XII của nhóm 1 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$); trong khi đó các yếu tố II, V, VII, VIII, IX lại thấp hơn so với nhóm chứng một cách có ý nghĩa thống kê và yếu tố XI cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Như vậy, các chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng đầu chỉ ra tình trạng tăng đông của cơ thể người mẹ mà nguyên nhân chính

có lẽ do tăng hoạt hóa con đường đông máu nội sinh.

4.1.2.2. Bàn luận về các chỉ số đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2).

Các chỉ số xét nghiệm đông máu vòng đầu trung bình của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) đều khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (với p đều <0,001 hoặc 0,01), trong các chỉ số đó, nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình và PT% trung bình cao hơn, còn SLTC, PT, APTT thấp hơn so với nhóm chứng. Kết quả định lượng hoạt tính trung bình một số yếu tố đông máu nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) được thể hiện ở bảng 3.10. Xét yếu tố II, V, VII, X chúng tôi thấy yếu tố II và yếu tố V ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p <0,001 và 0,01), các yếu tố VII và X cao hơn so với nhóm chứng (p đều <0,001). Kết quả thay đổi xét nghiệm APTT trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.8 cho thấy: rAPTT ở nhóm phụ nữ mang thai thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,001). Như vậy, chỉ số APTT ở phụ nữ mang thai là thay đổi theo hướng rút ngắn APTT, thể hiện tình trạng tăng hoạt hoá đông máu theo con đường nội sinh. Bảng 3.10 cho thấy yếu tố VIII ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng giữa (nhóm 2) không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p > 0,05), trong khi đó yếu tố XI thấp hơn còn các yếu tố IX, XII tăng lên so với nhóm chứng (p đều <0,001). Về nồng độ fibrinogen huyết tương, kết quả ở bảng 3.8 cho thấy nồng độ fibrinogen ở phụ nữ mang thai nhóm 2 tăng mạnh so với nhóm chứng (với p<0,001) chứng tỏ có sự tăng tổng hợp fibrinogen ở thai kỳ này. Qua bàn luận các kết quả nghiên cứu hệ thống đông máu ở phụ nữ có thai ba tháng giữa, chúng tôi nhận thấy ở những phụ nữ mang thai này có tình trạng tăng hoạt hoá đông máu theo hướng tăng đông. Tăng đông máu ở phụ nữ mang thai ở thai kỳ 2 thai theo chúng tôi có lẽ là do tăng hoạt hoá đồng thời cả con đường đông máu nội sinh, ngoại sinh và tăng tạo fibrin.

Chapter 2: OBJECTIVES AND RESEARCH METHODS

2.1. research design

2.1.1. A cross-sectional descriptive study of pregnant women in pregnancy.

- Research subjects: Study Team: 754 women who go to the clinic and have a pregnancy management at Hanoi Obesity Hospital in 2012 and 2013, divided into 3 groups:

Group 1: Pregnant women with gestational age less than 14 weeks (first trimester).

Group 2: Pregnant women 14 to 28 weeks (mean three months). Group 3: Pregnant women with gestational age of 29 weeks or more (last three months).

- The number of subjects in each group is calculated according to the following formula:

$$n = Z^2 \frac{1-p}{\epsilon^2} = 1,96^2 \frac{1-0,3}{0,2^2 \times 0,3} = 224$$

+ n is the number of samples to be taken for each study group.

+ p is the rate of postpartum hemorrhage of reference study

+ ε is the relative error of choice ε by 0.2

+ Z_{2-1-α / 2} with α is chosen as 0.05

Thus, the sample size required for each group was 224 pregnant women. In fact, we included 261 pregnant women in the first group, 255 in the second group and 238 women in the third group.

Control group: Includes 75 healthy healthy women of childbearing age (15-49 years), not pregnant, with the same age group as the research group. There is no history of blood clotting disorders, no medications can affect blood clotting.

Exclusion criteria: Exclusion from the study group of pregnant women: conditions associated with congestive hemorrhagic congestion; pregnant women who are treated with drugs that interfere with blood clotting and those who are pregnant and disagree to participate in research.

2.1.2. Longitudinal follow-up study, the self-control comparison for pregnant women, was monitored for coagulation outcomes during pregnancy.

Pregnant women who have a primary blood coagulation test in pregnancy 1 (gestational age 9-12 weeks) within the normal range are

1.3.2. The response of the mother body during pregnancy

1.3.2.1. Human response

Hormonal changes are most important, leading to many other changes in the body of the sex.

1.3.2.2. Hematological response.

The mother's blood system must increase its ability to function both in blood volume and circulation. Elevated clotting factor, fibrinolytic and platelet decreased.

1.3.2.3. Response of some other organ systems.

Cardiovascular system: increased cardiac output, blood vessels and lengthening, blood pressure changes not significant.

Metabolic response: increased assimilation, insulin resistance, elevated cholesterol, low density lipoprotein, reduced protein and total albumin.

1.3.2.4. The placenta and the role of placenta in the mechanism of bleeding in pregnant women. The pie is about 15 cm in diameter, weighs 1/6 of the fetal weight (about 400-500 grams), 2.5-3 cm thick, and is thinner in the periphery. The special structure of vegetable cakes requires a fast, effective coagulation mechanism and coagulation in place. The presence of blood coagulation precursors and anticoagulants in endothelial and vascular endothelial cells is a major component of hemostasis. Coagulation activation is a predominant process expressed in elevated fibrin levels. Vegetable cakes are the source of many coagulant production.

1.4. Species of scientific diseases

1.4.1. Bleeding after delivery Postpartum hemorrhage is the leading cause of maternal mortality in underdeveloped areas, including Vietnam. In order to prevent postpartum hemorrhage, it is important to ensure that the mother is healthy, has no anemia, and has a blood clotting disorder, is not excessively pregnant, is carefully monitored for prolonged periods of time, The amount of blood delivered at birth is accurate to intervene promptly and alertness to postpartum haemorrhage may occur

1.4.2. Preeclampsia (TSG) Preeclampsia is a condition caused by pregnancy in the second half of pregnancy, which begins as early as 21 weeks of gestation. This disease is usually manifested with syndrome consisting of 3 main symptoms: hypertension (THA), proteinuria and edema. Pregnant women are diagnosed with TSG at gestational age of 20 weeks or more, have a blood pressure of 140/90 mm Hg or higher, proteinuria 24 hours per 300mg.

4.2.3. Bàn luận về các chỉ số xét nghiệm đông máu của nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3).

Kết quả thu được ở bảng 3.12 cho thấy, ở nhóm phụ nữ mang thai ba tháng cuối (nhóm 3), tất cả các chỉ số đông máu vòng đầu trung bình đều thay đổi có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng, trong đó chỉ có fibrinogen và PT% trung bình cao hơn, các chỉ số còn lại bao gồm SLTC, APTT, rAPTT, PT trung bình đều thấp hơn với $p < 0,01$ và $0,001$.

4.2. Bàn luận về diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối liên quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai.

4.2.1. Diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ

SLTC trung bình của phụ nữ mang thai giảm dần theo thai kỳ và giảm thấp nhất ở thời điểm chuyển dạ. Nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình lại tăng dần từ thai kỳ 1 đến thai kỳ 3 và cao nhất vào lúc chuyển dạ. PT trung bình thai kỳ 2 thấp hơn thai kỳ 1, thai kỳ 3 tiếp tục giảm thấp hơn thai kỳ 2 và duy trì gần như ổn định đến khi sinh. Chỉ số APTT trung bình liên tục giảm từ thai kỳ đầu đến khi chuyển dạ. Có thể giả thuyết rằng với sự tăng nồng độ estrogen và một số yếu tố khác khi mang thai, sự tăng hoạt động của các yếu tố đông máu đã làm cho thời gian đông máu nội sinh và ngoại sinh rút ngắn. Đáng chú ý là với kết quả được chỉ ra ở hình 3.15, mặc dù phụ nữ mang thai có kết quả đông máu vòng đầu ở thai kỳ 1 hoàn toàn bình thường, nhưng các chỉ số đều thay đổi ở các thai kỳ tiếp theo, rõ rệt nhất là số phụ nữ mang thai có giảm SLTC và tăng fibrinogen tăng lên ở mỗi thời điểm theo dõi. Vì vậy, dựa vào kết quả theo dõi dọc của một nhóm phụ nữ mang thai, chúng tôi cho rằng cần làm xét nghiệm đông máu cho PNMT ở cả ba thai kỳ để kịp thời phát hiện các rối loạn đông máu.

4.2.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm của bà mẹ, của thai và diễn biến thai nghén.

4.2.2.1. So sánh các chỉ số đông máu vòng đầu và định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu giữa phụ nữ mang thai sinh con so và con rạ.

4.2.2.2. Mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm của bà mẹ, của thai và diễn biến thai nghén.

* Mối liên quan giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu

$$\text{Số lượng tiểu cầu} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{tuổi thai})$$

Dựa vào phương trình này, chúng tôi hy vọng rằng có thể tính toán được SLTC dự kiến tương ứng với số tuần tuổi thai, từ đó có thể có lưu

ý sớm với các trường hợp diễn biến bất thường.

*** Mọi liên quan giữa tuổi thai với fibrinogen.**

$$\text{Fibrinogen} = 12,967 + 0,2609 * \log(\text{tuổi thai})$$

Với phương trình này, chúng tôi mong muốn đưa ra công cụ dự đoán mức fibrinogen của phụ nữ mang thai phù hợp với tuổi thai, đối chiếu với fibrinogen thực tế để dự đoán nguy cơ chảy máu.

*** Mọi liên quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X**

Sự liên quan giữa hoạt tính các yếu tố tham gia con đường đông máu ngoại sinh với PT đã được xác định từ lâu, tuy nhiên, nhìn vào phương trình này, có thể thấy rằng sự thay đổi PT phụ thuộc nhiều nhất vào sự thay đổi yếu tố VII.

*** Mọi liên quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI, XII.**

Phương trình chúng tôi thu được giúp làm rõ mối quan hệ giữa các chỉ số này, trong đó sự thay đổi hoạt tính yếu tố VIII giúp giải thích rõ nhất sự biến đổi của APTT.

*** Mọi liên quan giữa fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3.**

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

Phương trình có ý nghĩa thống kê với $p < 0,01$ và r là 0,28. Phương trình cho thấy có thể dự đoán được nồng độ fibrinogen theo BMI của người mẹ.

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. Kết quả này cho phép dự đoán nồng độ fibrinogen dựa vào BMI của phụ nữ mang thai, 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.

4.2.3. Bàn luận rối loạn đông máu ở phụ nữ mang thai TSG và mối liên quan giữa các chỉ số đông máu đối với nguy cơ TSG.

Việc sử dụng bộ xét nghiệm đông máu cơ bản cho phụ nữ mang thai như trong nghiên cứu của chúng tôi là phù hợp cả về giá trị chẩn đoán cũng như điều kiện kinh tế ở Việt Nam. Nghiên cứu của chúng tôi

1.2. Some coagulation tests and clinical significance

1.2.1. Count platelet counts: Platelet count decreased as a result of $< 150 \text{ g/l}$. Platelet count increased as a result of $> 400 \text{ G/l}$.

1.2.2. Duration of activated thromboplastin (APTT: Activited Partial Thromboplastin Time): The shortened APTT reflects endometrial hyperplasia. To evaluate blood coagulation factors by endogenous pathway. Evaluation of results: $r = \text{APTT disease (seconds)} / \text{APTT certificate (seconds)}$, normal: 0.8 to 1.25.

1.2.3. Prothrombin Time (PT) (Time Quick) This test evaluates all factors of exogenous coagulation (factors II, V, VII, X). PT% normal: 70- 140%.

1.2.4. Quantification of fibrinogen:

Evaluation: Normal fibrinogen concentration: $2-4 \text{ g/l}$, decreased by $< 2 \text{ g/l}$, increased by $> 4 \text{ g/l}$.

The above-mentioned indicators are called first line coagulation tests, which are often used to probe hemodialysis, based on changes in these indices to indicate probe tests. Follow-up to identify problems related to coagulation of patients.

1.2.5. Quantitative coagulation factors II, V, VII, X.

Principles: PT testing after providing the necessary components, except the factors that need to be quantified.

Evaluation of the results: Normal blood coagulation levels ranged from 60 to 140% in comparison with normal plasma samples.

1.2.6. Quantitative coagulation factor VIII, IX, XI, XII.

Principle: Test the APTT after providing the necessary components, except the factors that need to quantify.

Evaluation of results: Normal levels of factors VIII, IX ranged from 50% to 180% compared with normal plasma samples.

1.3. The stages of pregnancy and the response of the mother body during pregnancy

The stages of pregnancy

The first quarter is from the onset of embryonic development until 14 weeks of gestation. The second quarter from the 14th week to the end of the 28th week of pregnancy. Quarter III: From the 29th week to the 40th week of pregnancy.

LIST OF THESIS

The dissertation is 114 pages long with 4 chapters, 23 tables, 20 charts and 138 references in the order shown in the thesis. The dissertation is structured as follows: Problem: 2 pages. Chapter 1: Overview of Materials (33 pages). Chapter 2: Objectives and Methods (9 pages). Chapter 3: Results (30 pages). Chapter 4: Discussion (37 pages). Conclusion: 2 pages. Recommendation: 1 page.

Chapter 1: BACKGROUND

1.1. Physiological process of stopping the blood

1.1.1. Stage bleeding head

There are two mechanisms involved in the initial hemostasis: local vasoconstriction and platelet aggregation.

1.1.1.1. Factors involved in hemostasis are head

- Blood vessel; Platelet; adhesion proteins; Fibrinogen.

1.1.1.2. Mechanism of bleeding head

Occurs only when the wall of the lesion exposes the lower subsection, the platelets stick to the subarachnoid in the presence of vWF and the GPIb receptor on the platelet surface. Globally, they release ADP products, serotonin, and epinephrine. They promote the clotting of platelets, platelets that stick together and enter the subcutis, after a few minutes. Thrombocytopenia where blood vessels are injured. This is a complex process with vasoconstriction, platelet aggregation, release reactions, platelet aggregation, and coagulation.

1.1.2. Stage of plasma coagulation

Plasma coagulation can be divided into three periods with the involvement of plasma coagulation factors: Activated thromboplastin (prothrombinase complex) by endogenous and exogenous pathways, thrombin formation, Formation of fibrin.

1.1.3. Fibrinolysis phase

The basic purpose of this phase is to dissolve the fibrin back to the ventilation of the artery wall, which consists of two processes: blood clotting and thrombosis.

1.1.4. Physiological coagulation inhibitors

Coagulation inhibitors: divided into two groups, serine protease and S, C, thrombomodulin.

chỉ ra rằng những phụ nữ mang thai giảm SLTC có nguy cơ mắc TSG cao hơn so với phụ nữ mang thai không có giảm tiểu cầu 19 lần. Như vậy có thể thấy rằng theo dõi SLTC trong thai kỳ không chỉ có ý nghĩa dự phòng chảy máu mà còn là một chỉ số dự báo nguy cơ TSG cho PNMT. Phần lớn các nghiên cứu đều chỉ ra APTT kéo dài trên phụ nữ mang thai TSG, thậm chí trên 40s nhưng APTT của nhóm nghiên cứu chúng tôi đã tiến hành lại thấp hơn nhóm chứng, đặc biệt chỉ có 2 phụ nữ mang thai có rAPTT <0,8 và không có ai rAPTT > 1,2. Giá trị OR chỉ ra rằng phụ nữ mang thai rút ngắn APTT có nguy cơ TSG cao hơn 9 lần so với phụ nữ mang thai không có TSG. Tuy nhiên, để kết luận về kết quả này thì cần tiến hành nghiên cứu trên số lượng phụ nữ mang thai lớn hơn với thiết kế nghiên cứu phù hợp. Với nghiên cứu này, số lượng phụ nữ mang thai TSG mới chỉ là 16 và chỉ được xét nghiệm tại một thời điểm cho nên chúng tôi chỉ xin dừng ở mức ghi nhận hiện tượng.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm một số chỉ số đông máu của PNMT qua các thai kỳ

❖ Về các chỉ số xét nghiệm đông máu vòng đầu

- SLTC trung bình của PNMT ở tất cả các thời điểm đều thấp hơn phụ nữ không mang thai có ý nghĩa thống kê.
- Nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình của PNMT ở tất cả các thời điểm đều cao hơn phụ nữ không mang thai có ý nghĩa thống kê.
- PT trung bình của PNMT rút ngắn so với phụ nữ không mang thai từ thai kỳ 2.
- APTT trung bình của PNMT rút ngắn so với phụ nữ không mang thai từ thai kỳ đầu.

❖ Về định lượng hoạt tính các yếu tố đông máu:

- Hoạt tính trung bình các yếu tố VII, VIII, IX, X và XII tăng so với phụ nữ không mang thai có ý nghĩa thống kê ở thai kỳ 2 và 3.
- Hoạt tính trung bình các yếu tố II, V và XI giảm so với phụ nữ không mang thai.

2. Diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ và mối liên quan với một số đặc điểm của phụ nữ mang thai

❖ Về diễn biến một số chỉ số đông máu qua các thai kỳ

- SLTC trung bình và APTT trung bình giảm dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ.
- Nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình tăng dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ.

- PT trung bình giảm từ đầu đến thai kỳ 3, ổn định đến khi chuyển dạ.
 - Hoạt tính trung bình các yếu tố đông máu tăng dần từ thai kỳ đầu đến thời điểm chuyển dạ, ngoại trừ yếu tố XI.

- Số lượng phụ nữ mang thai giảm SLTC và tăng nồng độ fibrinogen huyết tương tăng dần từ thai kỳ đầu đến khi chuyển dạ.

❖ **Về mối liên quan giữa một số chỉ số đông máu với đặc điểm của PNMT**

* **Mối liên quan giữa tuổi thai với số lượng tiểu cầu:**

$$\text{Số lượng tiểu cầu} = 294,888 - 27,872 * \log(\text{tuổi thai})$$

* **Mối liên quan giữa tuổi thai với nồng độ fibrinogen.**

$$\text{Fibrinogen} = 12,967 + 0,2609 * \log(\text{tuổi thai})$$

* **Có mối tương quan giữa PT với hoạt tính các yếu tố II, V, VII, X, trong đó sự thay đổi hoạt tính yếu tố VII giải thích rõ nhất thay đổi của PT.**

* **Có mối tương quan giữa APTT với hoạt tính các yếu tố VIII, IX, XI, XII, trong đó sự thay đổi yếu tố IX giải thích rõ nhất sự thay đổi APTT.**

* **Mối liên quan giữa nồng độ fibrinogen huyết tương với BMI của phụ nữ mang thai thuộc nhóm 3:** Fibrinogen = 3,11 + 0,035 x BMI

❖ **Về đặc điểm đông máu của phụ nữ mang thai TSG và mối liên quan giữa các chỉ số đông máu với nguy cơ TSG**

- Phụ nữ mang thai TSG có SLTC trung bình, nồng độ fibrinogen huyết tương trung bình và APTT trung bình giảm so với PNMT bình thường có tuổi thai tương đương.

- Phụ nữ mang thai giảm SLTC có nguy cơ TSG cao gấp 19 lần phụ nữ mang thai không giảm SLTC.

- Phụ nữ mang thai có APTT rút ngắn có nguy cơ TSG cao gấp 9 lần so với phụ nữ mang thai không có APTT rút ngắn.

KIẾN NGHỊ

1. Phụ nữ mang thai cần được theo dõi, kiểm tra các chỉ số đông máu theo từng thai kỳ nhằm phát hiện sớm những rối loạn đông máu có thể gây biến chứng nguy hiểm.
2. Nên xây dựng giá trị tham chiếu về các chỉ số đông máu cho PNMT vì việc sử dụng chung giá trị tham chiếu với người bình thường là không phù hợp với trạng thái tăng đông ở PNMT.
3. Cần nghiên cứu thêm về rối loạn đông máu ở phụ nữ mang thai có TSG, giúp cho quá trình chẩn đoán sớm, tiên lượng và điều trị được tốt hơn.

INTRODUCTION

There are many changes in anatomy, physiology and biochemistry in pregnant women which result from fetus and placenta development. Although these changes are physiological but sometimes they can cause dangerous complications for the mother and the fetus also. So we need to discuss more on their physiological changes, include coagulation system, in order to manage pregnancy more effectively.

In obstetrics, good hemostasis minimizes obstetric complications, especially postpartum haemorrhage. These complications account for 30% of the causes of death in pregnant women in Africa and Asia. Maternal death rates for postpartum hemorrhage accounted for 3.4% in the UK between 2006 and 2008, and 11.4% in the United States between 2006 and 2010. Coagulation tests help regulate prenatal blood coagulation disorders, which help diagnose and treat bleeding complications during and after birth.

Studies that adequately describe the change in hemophilia during pregnancy have not been performed. In particular, studies with predictive values for some of the variations in hemophilia screening parameters during pregnancy and childbirth have not been reported. Objectives of the study:

1. **To describe some coagulation indexes in pregnant women in three trimesters.**
2. **To describe the change of coagulation indexes during pregnancy and correlation with some characteristic of pregnant women.**

NEW CONCLUSIONS OF THE THESIS:

1. There was a hypercoagulation state in pregnant women in comparison with non-pregnant women.
2. Hypercoagulation state increasing gradually from the first trimester to the labor.
3. There were correlation between average platelet count and gestation age, average plasma fibrinogen concentration and gestation age, pregnant women' BMI and plasma fibrinogen concentration..
4. Decreasing platelet count and shortening APTT were risk factors of preeclampsia.