

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO THỊ THANH HƯỜNG

nghi^an cøu ÒÆc ÒiÓm l©m sụng,
cËn l©m sụng, th,ⁱ Òé xö trÝ Òèi
víi thai phö bÞ gi¶m tiúu cÇu

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI – 2022

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



ĐÀO THỊ THANH HƯƠNG

nghi^an cøu ÒÆc Òióm lôm sụng, cËn
lôm sụng, th, i Òé xö trÝ Òèi víi
thai phö bÞ gi¶m tiúu cÇu

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62.72.13.01

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

1. PGS.TS. Trần Danh Cường
2. PGS.TS. Lê Xuân Hải

HÀ NỘI – 2022

LỜI CẢM ƠN

Trước hết tôi xin bày tỏ lòng biết ơn chân thành và sâu sắc đến người thầy hướng dẫn mà tôi hằng kính trọng: **PGS.TS. Trần Danh Cường** và **PGS.TS. Lê Xuân Hải**. Đồng thời, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến các thầy cô, đồng nghiệp và bạn bè đã giúp đỡ tôi trong quá trình làm việc và hoàn thành luận án này đặc biệt là các thầy cô, đồng nghiệp tại Bệnh viện Phụ sản Trung Ương, Viện Huyết học và truyền máu Trung Ương và Trường Đại học Y Hà Nội. Hơn tất cả, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn đến gia đình, người thân luôn bên cạnh động viên, giúp đỡ và ủng hộ tôi trong công việc cũng như trong cuộc sống để tôi có thể hoàn thành luận án. Điều cuối cùng tôi muốn gửi lời cảm ơn đến những người bệnh của tôi, họ đã nhiệt tình cung cấp thông tin giúp tôi hoàn thành luận án này.

Nghiên cứu sinh

Đào Thị Thanh Hương

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Đào Thị Thanh Hương, nghiên cứu sinh khóa 32, Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của PGS.TS. Trần Danh Cường và PGS.TS. Lê Xuân Hải.
2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại ViệtNam.
3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

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

Hà Nội, ngày 10 tháng 2 năm 2022

Người viết cam đoan

Đào Thị Thanh Hương

DANH MỤC CHỮ VIẾT TẮT

ADP	Adenosine diphosphate
AFLP	Amplified fragment length polymorphism (Sự đa hình các đoạn khuếch đại)
APC	Antigen presenting cell (Tế bào trình diện kháng nguyên)
CAA	Chicken anemia agent (Tác nhân gây bệnh thiếu máu ở gà)
CD	Cluster of Differentiation (Cụm biệt hóa)
CFU-GEMM	Colony forming unit granulocyte, erythroid, macrophage, megakaryocyte (Tế bào định hướng tuỷ)
CFU-Meg	Megakaryocyte Colony-Forming Units (Dòng mẫu tiểu cầu)
DIC	Disseminated intravascular coagulopathy (Hội chứng đông máu nội quản rải rác trong lòng mạch)
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent assay (Phương pháp miễn dịch enzyme)
FNAIT	Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia (Giảm tiểu cầu tự miễn ở trẻ sơ sinh)
FS	Forward Scatter (tán xạ bên hay còn gọi là tán xạ góc hẹp)
GM-CSF	Granulocyte-macrophage-colony-stimulating factor (Yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt, bạch cầu đơn nhân)
GOT	Glutamat Oxaloacetic Transaminase
GP	Glycoprotein
GPT	Glutamat Pyrusvat Transaminase
GT	Gestational thrombocytopenia (Giảm tiểu cầu thai nghén)
HBV	Hepatitis B virus (Virus viêm gan B)
HCV	Hepatitis C virus (Virus viêm gan C)
HELLP	Hemolysis, elevated liver enzymes and low platelet count
HIV	Human immunodeficiency virus
HLA	Human leukocyte antigen (Kháng thể kháng bạch cầu)

HPA	Human platelet alloantigens (Kháng thể kháng tiểu cầu)
HP-IPA	P cell-based monoclonal antibody-independent Immobilisation of Platelet Antigen (Cố định đặc hiệu kháng nguyên tiểu cầu bằng kháng thể đơn dòng)
HUS	Hemolytic uremic syndrome (Hội chứng urê huyết tán huyết)
ICFA	Immuno-complex capture fluorescence analysis (Miễn dịch huỳnh quang)
Ig	Immunoglobulin
IL	Interleukin
ITP	Immune thrombocytopenia (Giảm tiểu cầu tự miễn)
IVIg	Intravenous immunoglobulin (Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch)
K	Cancer (Ung thư)
LDH	Lactate dehydrogenase
MACE	Modified antigen capture ELISA (miễn dịch men bắt giữ kháng nguyên biến đổi)
MAIPA	Monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens (Kỹ thuật cố định đặc hiệu kháng nguyên tiểu cầu bằng kháng thể đơn dòng)
MAP	Multi-Analyte Profiling
MDS	Myelodysplastic syndromes (Hội chứng loạn sinh tủy)
MFI	Mean fluo resscent Intensity (Cường độ trung bình huỳnh quang)
MPHA	Mixed passive haemagglutination (Ngung kết hỗn hợp thụ động)
NK	Natural killer (Diệt tự nhiên)
OR	Tỷ suất chênh
PAA	Platelet additive solutions (Chất nuôi dưỡng tiểu cầu)
PAC	Platelet antigen capture immunoassay (Xét nghiệm miễn dịch tìm kháng nguyên tiểu cầu)
PAI	Plasminogen activator inhibitor (chất ức chế hoạt hóa plasminogen)

PBS	Phosphate Buffered Saline Ethylenediaminetetraacetic acid
EDTA	Ethylene diamine tetraacetic acid
PDGF	Platelet-derived growth factor (yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu)
PerCP	Peridinin-Chlorophyll-Protein
PSIFT	Platelet suspension immuno-fluorescence test (Xét nghiệm miễn dịch huỳnh quang)
SCF	Colony-stimulating factor (Yếu tố kích thích phát triển đơn dòng)
SLE	Systemic lupus erythematosus (Bệnh tự miễn mô liên kết)
SPR	Surface plasmon resonance (Cộng hưởng Plasmon bề mặt)
SPRCA	Solid phase red cell adherence (Ngung kết tế bào hồng cầu pha rắn)
SS	Side Scatter (tán xạ trước hay còn gọi là tán xạ góc vuông)
$\bar{x} \pm SD$	Trung bình \pm Độ lệch chuẩn
TFPI	Tissue factor pathway inhibitor (Chất ức chế con đường yếu tố tổ chức)
t-PA	Tissue plasminogen activator (Chất hoạt hóa plasminogen mô)
TTP	Thrombotic thrombocytopenic purpura (Xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối)
vWF	VonWillebrand
WHO	World Health Organization (Tổ chức Y tế Thế giới)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
Chương 1. TỔNG QUAN	3
1.1. Tiểu cầu	3
1.1.1. Cấu trúc của tiểu cầu	3
1.1.2. Chức năng của tiểu cầu	4
1.1.3. Sự hình thành và phá hủy tiểu cầu ở người trưởng thành.....	6
1.2. Giảm tiểu cầu và các nguyên nhân giảm tiểu cầu	7
1.3. Giảm tiểu cầu trong thai kỳ	8
1.3.1. Các nguyên nhân giảm tiểu cầu xảy ra trong thai kỳ.....	8
1.3.2. Giảm tiểu cầu thai nghén (GT)	9
1.3.3. Giảm tiểu cầu tự miễn (ITP)	10
1.3.4. Giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ	11
1.4. Kháng thể kháng tiểu cầu.....	12
1.4.1. Kháng nguyên	12
1.4.2. Kháng thể	20
1.4.3. Các xét nghiệm tìm kháng thể	23
1.5. Chẩn đoán và điều trị giảm tiểu cầu thai kỳ.....	26
1.5.1. Chẩn đoán xác định.....	26
1.5.2. Chẩn đoán phân biệt.....	27
1.5.3. Điều trị	31
1.6. Các nghiên cứu về giảm tiểu cầu trong thai kỳ trên thế giới và tại Việt Nam .	34
1.6.1. Nghiên cứu trên thế giới	34
1.6.2. Nghiên cứu trong nước	37
Chương 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Đối tượng nghiên cứu.....	38
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	38
2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ	38

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu.....	38
2.2.1. Thời gian nghiên cứu	38
2.2.2. Địa điểm nghiên cứu	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	38
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	38
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu	39
2.3.3. Các bước thu thập số liệu.....	39
2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu.....	39
2.4.1. Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu.....	39
2.4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân của thai phụ bị giảm tiểu cầu.	40
2.4.3. Đánh giá một số chỉ số huyết học của trẻ sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ bị giảm tiểu cầu	40
2.4.4. Thái độ xử trí đối với thai phụ giảm tiểu cầu	41
2.5. Các chỉ tiêu đánh giá và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu.....	41
2.5.1. Các chỉ tiêu đánh giá.....	41
2.5.2. Xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu	42
2.5.3. Quy trình xét nghiệm kháng tiểu cầu.....	45
2.6. Xử lý số liệu	54
2.7. Đạo đức trong nghiên cứu.....	54
Chương 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU	56
3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm thai phụ nghiên cứu	56
3.1.1. Tuổi	56
3.1.2. Nghề nghiệp	57
3.1.3. Số lần sinh con	57
3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng.....	58
3.2.1. Tuổi thai khi phát hiện giảm tiểu cầu	58
3.2.2. Tuổi thai lúc sinh.....	58
3.2.3. Trọng lượng trẻ lúc sinh.....	59

3.2.4. Mối liên quan giữa trọng lượng và tuổi thai	59
3.2.5. Lý do phát hiện giảm tiểu cầu.....	60
3.2.6. Khám lại sau sinh.....	60
3.2.7. Triệu chứng xuất huyết	61
3.2.8. Số lượng tiểu cầu thai phụ lúc phát hiện.....	61
3.2.9. Số lượng tiểu cầu thai phụ lúc sinh.....	62
3.2.10. So sánh tiểu cầu từ lúc phát hiện đến lúc sinh	63
3.2.11. Kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ	64
3.2.12. Thiếu máu ở thai phụ	64
3.2.13. Mối liên quan giữa tuổi thai phát hiện và lý do phát hiện	65
3.2.14. Mối liên quan giữa tuổi thai và số lượng tiểu cầu lúc phát hiện của thai phụ	66
3.2.15. Mối liên quan giữa tuổi thai lúc phát hiện và kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ	67
3.2.16. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu lúc sinh và việc đi khám lại....	68
3.2.17. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và triệu chứng xuất huyết trong quá trình mang thai.....	69
3.2.18. Mối liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu lúc sinh và thiếu máu trước sinh	70
3.2.19. Mối liên quan giữa nhóm có số lượng tiểu cầu <50G/l lúc sinh và độ thiếu máu:.....	70
3.2.20. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu 50-100G/l và độ thiếu máu ..	71
3.2.21. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu >100G/l lúc sinh và độ thiếu máu:.....	72
3.2.22. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu lúc đẻ và độ thiếu máu....	72
3.2.23. Mối liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu (lúc sinh) và kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ:	73
3.2.24. Mối liên quan kháng thể kháng tiểu cầu và tiến triển bệnh.....	74
3.2.25. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và độ thiếu máu trước, sau sinh.....	76

3.3. Thái độ xử trí.....	77
3.3.1. Điều trị nội khoa	77
3.3.2. Thái độ xử trí trong chuyển dạ.....	77
3.3.3. Thái độ xử trí sản khoa	78
3.3.4. Phương pháp giảm đau trong phẫu thuật	79
3.3.5. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu lúc sinh và thái độ xử trí sản khoa.....	80
3.3.6. Tình trạng sau sinh:.....	81
3.4. Chỉ số huyết học ở trẻ sơ sinh	84
3.4.1. Số lượng tiểu cầu của sơ sinh	84
3.4.2. Kháng thể kháng tiểu cầu ở sơ sinh	84
3.4.3. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và sơ sinh:	85
3.4.4. Mối liên quan giữa kháng thể mẹ và sơ sinh giảm tiểu cầu:	85
3.4.5. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và kháng thể kháng tiểu cầu của sơ sinh:	87
3.4.6. Mối liên quan giữa giảm tiểu cầu sơ sinh và tiền sử của thai phụ	89
Chương 4. BÀN LUẬN	90
4.1. Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu	90
4.1.1. Tuổi mẹ	90
4.1.2. Nghề nghiệp	91
4.1.3. Số lần sinh con	91
4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng	91
4.2.1. Tuổi thai lúc phát hiện	91
4.2.2. Tuổi thai lúc sinh.....	93
4.2.3. Cân nặng sơ sinh	94
4.2.4. Tiền sử sản khoa	95
4.2.5. Lý do phát hiện	95
4.2.6. Triệu chứng xuất huyết	97
4.2.7. Số lượng tiểu cầu	98

4.2.8. Huyết sắc tố.....	107
4.2.9. Kháng thể kháng tiểu cầu.....	110
4.3. Thái độ xử trí.....	115
4.3.1. Điều trị trong quá trình mang thai.....	115
4.3.2. Thái độ xử trí khi chuyển dạ.....	118
4.3.3. Tình trạng sau sinh.....	127
4.4. Tình trạng sơ sinh.....	129
4.4.1. Tiểu cầu.....	129
4.4.2. Kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh.....	133
4.4.3. Tiền sử bệnh lý.....	137
4.4.4. Tình trạng sơ sinh.....	140
KẾT LUẬN.....	143
KHUYẾN NGHỊ.....	145
DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ	
ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 1.1.	Các glycoprotein quan trọng.....	4
Bảng 1.2.	Kháng nguyên tiêu cầu người.....	15
Bảng 1.3.	Dữ liệu kháng nguyên tiêu cầu- Glycoprotein.....	18
Bảng 1.4.	Tóm tắt các thuộc tính của xét nghiệm phát hiện kháng thể	23
Bảng 3.1.	Phân bố thai phụ theo nhóm tuổi	56
Bảng 3.2.	Phân bố thai phụ theo tuổi thai lúc phát hiện giảm tiêu cầu.....	58
Bảng 3.3.	Phân bố thai phụ theo tuổi thai lúc sinh.....	58
Bảng 3.4.	Phân bố thai phụ theo trọng lượng thai lúc sinh.....	59
Bảng 3.5.	Phân bố thai phụ theo trọng lượng thai và tuổi thai lúc sinh.....	59
Bảng 3.6.	Phân bố thai phụ khám lại sau sinh	60
Bảng 3.7.	Phân bố thai phụ theo triệu chứng xuất huyết	61
Bảng 3.8.	Số lượng tiêu cầu của thai phụ lúc phát hiện và chuyển dạ.....	63
Bảng 3.9.	Phân bố thai phụ theo mức độ thiếu máu trước và sau sinh.....	64
Bảng 3.10.	Phân bố theo tuổi thai phát hiện và lý do phát hiện giảm tiêu cầu	65
Bảng 3.11.	Phân bố theo tuổi thai và số lượng tiêu cầu phát hiện của thai phụ..	66
Bảng 3.12.	Phân bố theo tuổi thai phát hiện và thai phụ có kháng thể kháng tiêu cầu	67
Bảng 3.13.	Phân bố theo số lượng tiêu cầu lúc phát hiện và triệu chứng xuất huyết.....	69
Bảng 3.14.	Phân bố thai phụ theo số lượng tiêu cầu lúc sinh và độ thiếu máu...	70
Bảng 3.15.	Phân bố thai phụ trong nhóm số lượng tiêu cầu <50G/l và độ thiếu máu.....	70
Bảng 3.16.	Phân bố thai phụ có số lượng tiêu cầu 50-100G/l và độ thiếu máu ..	71
Bảng 3.17.	Phân bố thai phụ có số lượng tiêu cầu >100G/l và độ thiếu máu	72
Bảng 3.18.	Phân bố thai phụ theo số lượng tiêu cầu lúc đẻ và độ thiếu máu....	72

Bảng 3.19. Phân bố theo số lượng tiểu cầu lúc sinh và kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ.....	73
Bảng 3.20. Phân bố theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện và sinh.....	74
Bảng 3.21. Phân bố theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện và sinh.....	75
Bảng 3.22. Phân bố theo số lượng tiểu cầu và nồng độ hemoglobin.....	76
Bảng 3.23. Phân bố thai phụ theo phương pháp điều trị trong thai kỳ	77
Bảng 3.24. Phân bố thai phụ theo chỉ định truyền tiểu cầu khi chuyển dạ....	77
Bảng 3.25. Phân bố theo cách đẻ và nồng độ hemoglobin của thai phụ.....	81
Bảng 3.26. Phân bố thai phụ theo thái độ xử trí sản khoa và thiếu máu sau sinh ...	82
Bảng 3.27. Phân bố thai phụ thiếu máu trước và sau sinh theo phương pháp sinh...	82
Bảng 3.28. Phân bố thai phụ không thiếu máu theo độ thiếu máu sau sinh và phương pháp sinh.....	83
Bảng 3.29. Mối liên quan giữa tiểu cầu của thai phụ lúc đẻ và sơ sinh.....	85
Bảng 3.30. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu mẹ và số lượng tiểu cầu con	85
Bảng 3.31. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu mẹ và số lượng tiểu cầu con trong nhóm thai phụ có số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$...	86
Bảng 3.32. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu và số lượng tiểu cầu của sơ sinh trong nhóm thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu	87
Bảng 3.33. Phân bố theo mức độ giảm tiểu cầu và kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh	88
Bảng 3.34. Mối liên quan số lượng tiểu cầu của sơ sinh và tiền sử của thai phụ....	89

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Phân bố thai phụ theo nghề nghiệp.....	57
Biểu đồ 3.2. Phân bố thai phụ theo số lần sinh con	57
Biểu đồ 3.3. Phân bố thai phụ theo lý do phát hiện giảm tiểu cầu.....	60
Biểu đồ 3.4. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện.....	61
Biểu đồ 3.5. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc sinh	62
Biểu đồ 3.6. Phân bố thai phụ theo kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ	64
Biểu đồ 3.7. Phân bố thai phụ theo tiểu cầu lúc sinh và việc đi khám lại.....	68
Biểu đồ 3.8. Phân bố thai phụ theo thái độ xử trí sản khoa	78
Biểu đồ 3.9. Phân bố thai phụ theo phương pháp giảm đau trong mổ lấy thai....	79
Biểu đồ 3.10. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc sinh và thái độ sản khoa	80
Biểu đồ 3.11. Phân bố theo số lượng tiểu cầu sơ sinh	84
Biểu đồ 3.12. Phân bố theo kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh	84

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1.	Cấu trúc tiểu cầu	3
Hình 1.2.	Vai trò của tiểu cầu trong quá trình đông máu	5
Hình 1.3.	Sơ đồ phát triển và trưởng thành tiểu cầu.....	6
Hình 1.4.	Mô tả hoạt hình về cấu trúc glycoprotein tiểu cầu (GP), GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb/IX và CD109	17
Hình 1.5.	Sơ đồ miễn dịch qua trung gian tế bào	20
Hình 1.6.	Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch thời kỳ phôi thai.....	22
Hình 2.1.	Máy phân tích huyết học tự động sysmex XT-2000i	43
Hình 2.2.	Cấu trúc cơ bản của máy đo lưu lượng cho thấy hệ thống vận chuyển chất lỏng, hệ thống quang học, hệ thống điện tử và máy phân loại tế bào	44
Hình 2.3.	Mình họa giản đồ cho thấy mối quan hệ của tán xạ ánh sáng và kích thước/cấu trúc tế bào.....	46
Hình 2.4.	Máy phân tích tế bào dòng chảy FACSCanto II.....	47
Hình 2.5.	FS và SS tiểu cầu	51
Hình 2.6.	MFI (Mean fluo ressent Intensity)	52

ĐẶT VẤN ĐỀ

Tiểu cầu là những mảnh tế bào nhỏ, không nhân, số lượng khoảng từ 150-400G/l trong máu ngoại vi, có vai trò rất quan trọng trong quá trình đông máu, cầm máu và chống chảy máu [1]. Khi số lượng tiểu cầu <150G/l được gọi là giảm tiểu cầu. Giảm tiểu cầu là bệnh lý đứng thứ hai trong các bệnh về máu và cơ quan tạo máu và là bệnh huyết học phổ biến nhất trong thai kỳ [2],[3].

Giảm tiểu cầu là một trong những nguyên nhân gây chảy máu sau đẻ, thậm chí tử vong mẹ và sơ sinh do rối loạn quá trình đông cầm máu [4]. Tuy nhiên, ở thai phụ giảm tiểu cầu ngoài nguyên nhân nội khoa còn do quá trình mang thai gây ra gọi là giảm tiểu cầu thai kỳ.

Giảm tiểu cầu thai kỳ bao gồm:

Giảm tiểu cầu xảy ra do bệnh lý của thai kỳ: tiền sản giật/sản giật (tăng huyết áp, protein niệu), hội chứng HELLP (Hemolysis: tan máu, EL: elevated liver enzymes-men gan cao, LP: low platelet count-số lượng tiểu cầu thấp), hội chứng gan thận (men gan tăng, ure, creatinin tăng);

Và giảm tiểu cầu đơn độc xảy ra trong thai kỳ [3].

Giảm tiểu cầu đơn độc xảy ra trong thai kỳ gồm hai nguyên nhân: giảm tiểu cầu do thai nghén (Gestational thrombocytopenia: GT) và giảm tiểu cầu tự miễn (Immune thrombocytopenia: ITP) [5]. Cơ chế bệnh sinh của hai nguyên nhân này rất khác nhau nên thái độ xử trí khác nhau, tuy nhiên rất khó chẩn đoán phân biệt.

Giảm tiểu cầu thai nghén (GT) là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh giảm tiểu cầu trong thai kỳ. Bệnh không có triệu chứng lâm sàng cũng như không có nguy cơ cho mẹ và cho thai. Số lượng tiểu cầu thường trên 80G/l và trở lại bình thường trong vòng ba tháng sau sinh [6],[7],[8]. Nguyên nhân gây

ra giảm tiểu cầu do mang thai là không rõ ràng, nhưng có thể liên quan đến khối lượng máu tăng lên trong thai kỳ [4].

Giảm tiểu cầu tự miễn (ITP-Immune thrombocytopenia) hay còn gọi là ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn: là một rối loạn miễn dịch tự phát do kháng thể IgG (được sản xuất chủ yếu ở lách) chống lại kháng nguyên glycoprotein màng tiểu cầu, làm tăng sự phá hủy tiểu cầu ở hệ liên võng nội mô (chủ yếu ở lách) bởi hiện tượng đại thực bào. Bệnh có biểu hiện nổi bật bằng hội chứng xuất huyết, nhưng cũng có thể phát hiện tình cờ khi làm xét nghiệm máu ngoại vi nên rất khó phân biệt với giảm tiểu cầu thai nghén [9], [10]. ITP chiếm 3-4% trong tổng số các thai phụ nhưng có thể gây biến chứng cho thai phụ, cho thai nhi và trẻ sơ sinh do IgG mẹ có thể vượt qua hàng rào rau thai, vì vậy cần phải có thêm những phương pháp theo dõi và điều trị [11].

Giảm tiểu cầu đơn độc xảy ra trong thai kỳ đôi khi phát hiện muộn vì chỉ có biểu hiện ở công thức máu. Việc điều trị giảm tiểu cầu trên thai phụ rất phức tạp vì phải cân nhắc đến sự an toàn của cả người mẹ và thai nhi, giữa việc cần phải điều trị (trong trường hợp giảm tiểu cầu tự miễn- ITP) hay chỉ cần theo dõi số lượng tiểu cầu (trong trường hợp giảm tiểu cầu thai nghén-GT)[12].

Trên thế giới, giảm tiểu cầu ở thai phụ đã được đề cập đến từ những năm 80 của thế kỷ trước. Nhiều nghiên cứu về giảm tiểu cầu ở thai phụ, cách xử trí trong cuộc đẻ cũng như theo dõi trên trẻ sơ sinh đã được thực hiện; mối liên quan giữa tình trạng bệnh của thai phụ với mức độ giảm số lượng tiểu cầu của thai cũng được đề cập đến. Cho đến nay, ở Việt Nam vấn đề này còn ít được quan tâm. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu này với mục tiêu:

- 1. Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của thai phụ bị giảm tiểu cầu.*
- 2. Thái độ xử trí đối với thai phụ giảm tiểu cầu.*
- 3. Đánh giá một số chỉ số huyết học của trẻ sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ bị giảm tiểu cầu.*

Chương 1

TỔNG QUAN

1.1. Tiểu cầu

1.1.1. Cấu trúc của tiểu cầu

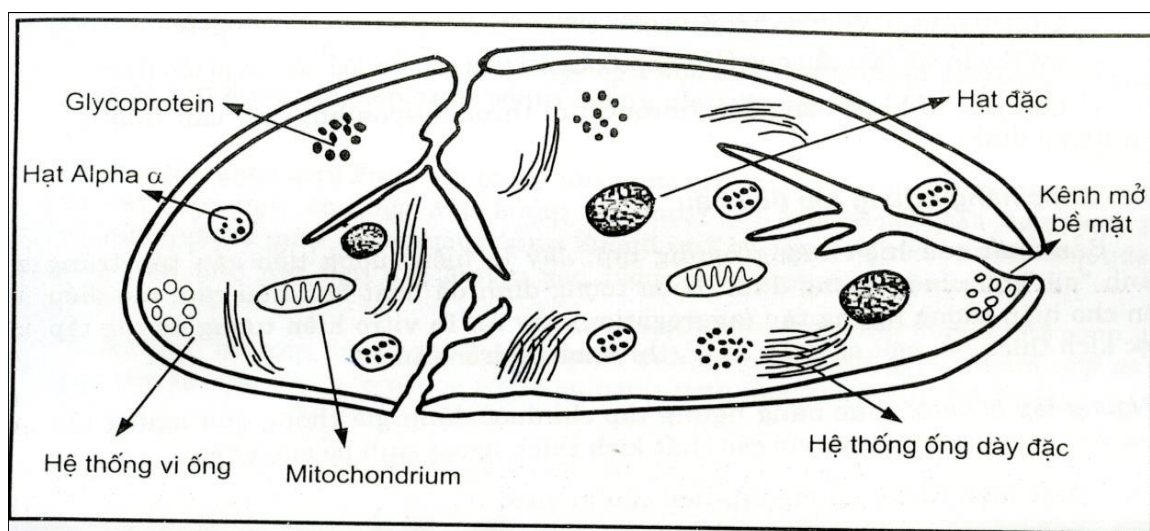
Tiểu cầu có đường kính 3-4 μm , hình đĩa, không nhân, số lượng khoảng từ 150.000-400.000/l (150-400G/l) trong máu ngoại vi.

Cũng như các tế bào khác, tiểu cầu gồm có: màng tiểu cầu, hệ thống các hạt đặc hiệu, hệ thống vi ống và vi sợi, hệ thống các kênh mở.

Màng tiểu cầu: gồm hai lớp lipid (lớp lipid kép). Trong đó có thành phần quan trọng là glycoprotein (GP) - kháng nguyên tiểu cầu (HPA), chúng có trọng lượng phân tử khoảng 140kD, bao gồm:

+ GPIb: là protein xuyên màng có nhiệm vụ liên kết với yếu tố VonWillebrand (vWF). Đây là bước đầu tiên trong hoạt động đông cầm máu của tiểu cầu.

+ GP IIb/IIIa: là protein màng, hoạt động phụ thuộc vào Ca^{++} , có nhiệm vụ liên kết với fibrinogen, giúp tiểu cầu ngưng tập thành “đỉnh cầm máu”.



Hình 1.1. Cấu trúc tiểu cầu [1].

Các glycoprotein quan trọng:

Bảng 1.1. Các glycoprotein quan trọng.

Tên gọi	Đối tượng hoạt động	Chức năng
GP Ia/IIa	Collagen	Dính tiểu cầu vào collagen
GP Ib/IX	vWF	Gắn tiểu cầu vào lớp nội mạc
GP Ic/IIa	Fibronectin	Gắn tiểu cầu vào vách thành
GP IIb/IIIa	Fibrinogen	mạch
GP IV	Thrombospondin	Ngưng tập tiểu cầu, gắn collagen
GP V	Thrombin	Ngưng tập tiểu cầu, gắn collagen
7-GPs	Thrombin, adrenalin, ADP	Chưa rõ chức năng Ngưng tập tiểu cầu và chế tiết

1.1.2. Chức năng của tiểu cầu

Bao gồm ba chức năng:

Chức năng dính bám

Bình thường tiểu cầu không dính vào thành mạch (có lẽ do prostaglandin gây ức chế dính tiểu cầu). Khi thành mạch bị tổn thương lập tức tiểu cầu được hoạt hoá và dính vào nơi tổn thương. Với sự tham gia của các thành phần: Collagen: (ở vùng gian bào mạch máu), GPIb, vWF, và các yếu tố khác (fibronectin, thrombospondin, Ca^{++}).

Chức năng ngưng tập tiểu cầu

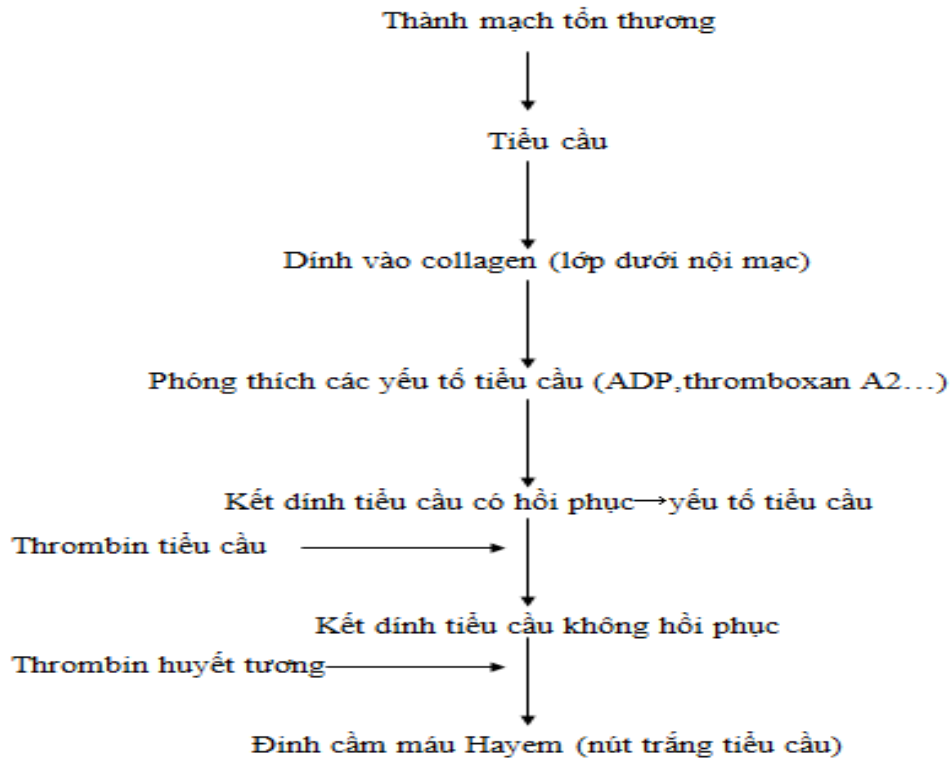
Có bản chất là tiểu cầu tập trung thành “nút” nhờ sự kết dính (aggregation).

Chức năng chế tiết của tiểu cầu

Với sự có mặt của collagen hoặc thrombin hoạt hóa sẽ dẫn đến tăng chế tiết của các hạt tiểu cầu (ADP, serotonin, fibrinogen, men lysosome, β -thromboglobulin, heparin, collagen và thrombin) → hoạt hóa quá trình tổng hợp prostaglandin tiểu cầu → làm tăng hoạt hóa tiểu cầu tăng tính

thâm thành mạch, hoạt hóa protein C, tạo thromboxan A2 và prostacyclin
 ⇒ giảm Ca^{++} , ức chế ngưng tập tiểu cầu [1], [13].

Giai đoạn cầm máu ban đầu và vai trò của tiểu cầu



Hình 1.2. Vai trò của tiểu cầu trong quá trình đông máu [1]

Khi thành mạch bị tổn thương, lớp dưới nội mạc bị bộc lộ. Tiểu cầu dính vào lớp dưới nội mạc với sự có mặt của yếu tố Von Willebrand và yếu tố tiểu cầu GPIb.

Tiểu cầu dính vào tổ chức dưới nội mạc, chúng giải phóng ra các sản phẩm ADP, serotonin, epinephrin và các dẫn suất của prostaglandin, đặc biệt là thromboxan A2. Một số sản phẩm này thúc đẩy quá trình ngưng tập tiểu cầu.

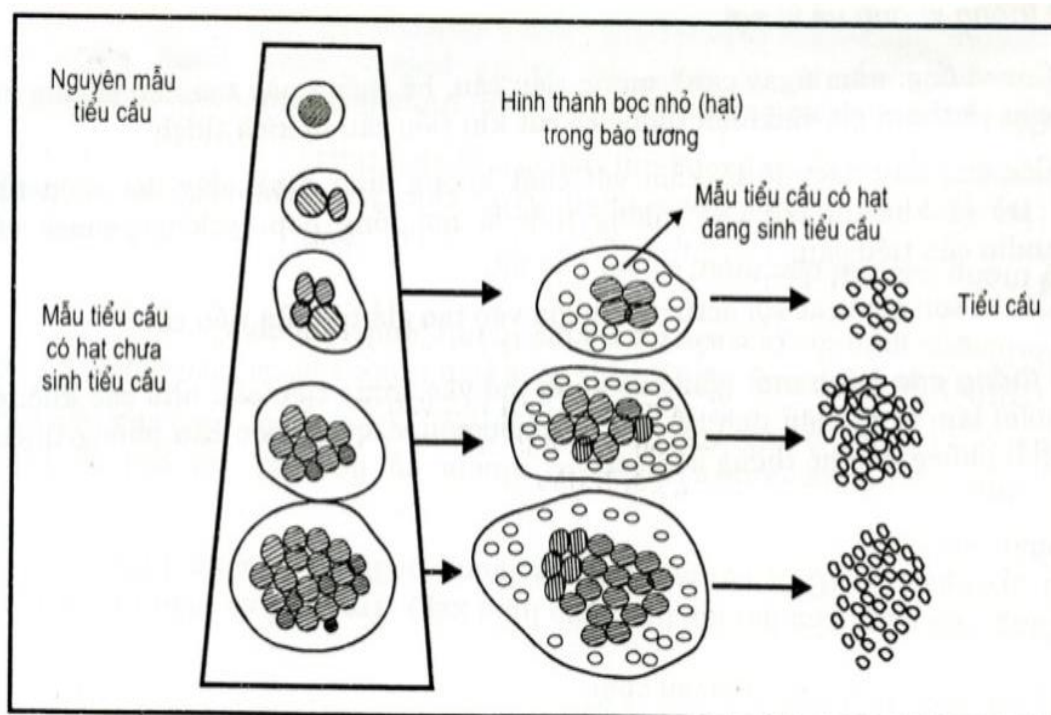
Các tiểu cầu dính vào nhau hình thành nút tiểu cầu, bắt đầu từ sự kết dính tiểu cầu vào lớp dưới nội mạc. Nút tiểu cầu nhanh chóng lớn lên về mặt thể tích và sau một vài phút hoàn thành nút chỗ mạch máu bị tổn thương.

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],[13].

1.1.3. Sự hình thành và phá hủy tiểu cầu ở người trưởng thành

Tại tủy xương, tế bào gốc vạn năng sinh ra tế bào đa năng dòng tủy. Từ tế bào gốc đa năng dòng tủy (CFU-GEMM) sinh ra tế bào mẹ dòng mẫu tiểu cầu (CFU-Meg). Từ đó tạo ra tế bào đầu dòng mẫu tiểu cầu là nguyên mẫu tiểu cầu (megakaryoblast). Tiếp theo là mẫu tiểu cầu ưa base rồi đến mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu và cuối cùng là mẫu tiểu cầu có hạt đang sinh tiểu cầu. Trung bình một mẫu tiểu cầu sẽ phóng thích khoảng 3000-4000 tiểu cầu.

Toàn bộ quá trình này ở người bình thường diễn ra trong tủy xương.



Hình 1.3. Sơ đồ phát triển và trưởng thành tiểu cầu [1]

Thời gian xuất hiện một nguyên mẫu tiểu cầu đến khi phóng thích ra tiểu cầu trung bình khoảng mười ngày. Bình thường 1/3 còn lại tích tụ ở lách, chỉ có khoảng 2/3 số lượng tiểu cầu lưu hành ở máu ngoại vi tương đương 150-400G/l.

Bằng phương pháp đồng vị phóng xạ thấy rằng tiểu cầu vào máu ngoại vi sẽ tồn tại 8-14 ngày. Sau đó thường bị phá hủy ở lách, gan và có thể cả phổi. Số lượng tiểu cầu ở người bình thường khá hằng định.

Việc điều hòa sinh tiểu cầu được cơ thể thực hiện chính xác qua vai trò của các chất điều hòa:

Chất kích thích, gồm các Cytokin như: SCF, IL-1, IL-3, IL-6, GM-CSF.

Chất ức chế IL-4, yếu tố tăng chuyển dạng $\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 3$ [1],[13].

1.2. Giảm tiểu cầu và các nguyên nhân giảm tiểu cầu

Giảm tiểu cầu: là số lượng tiểu cầu dưới 150G/l [11].

Phân độ giảm số lượng tiểu cầu:

- Nhẹ: 100-150G/l
- Trung bình: 50- <100G/l
- Nặng: <50G/l (<20G/l: rất nặng).

Nguyên nhân gây giảm số lượng tiểu cầu

Nguyên nhân giảm số lượng tiểu cầu chia làm 3 nhóm:

- + Giảm sản xuất tiểu cầu
- + Tăng tiêu hao và phá hủy tiểu cầu
- + Tăng bắt giữ (sequestration) tiểu cầu tại lách.

Giảm sản xuất tiểu cầu: thường liên quan đến những vấn đề ở tủy xương (như trong bệnh giảm bạch cầu hạt: agranulocytosis). Trong hầu hết các trường hợp này, giảm hồng cầu và bạch cầu cũng thường xảy ra. Bao gồm các nguyên nhân: nhiễm vi rút (parvovirus, Rubella, quai bị, sốt Dengue, thủy đậu, viêm gan B, C, nhiễm virus Epstein-Barr, nhiễm HIV); thiếu máu bất sản tủy; thuốc hóa trị ung thư; thuốc lợi tiểu thiazide; ức chế tủy do ung thư (tại chỗ hoặc di căn); độc tủy (uống rượu kéo dài).

Tăng tiêu hao và phá hủy tiểu cầu

Xét theo tình trạng miễn dịch có thể chia thành hai nhóm: liên quan và không liên quan đến tình trạng miễn dịch.

Các nguyên nhân miễn dịch bao gồm: thuốc có thể gây ra giảm số lượng tiểu cầu bằng cách tạo các phản ứng miễn dịch chống lại tiểu cầu (các sulfonamide, Heparin và các thuốc kháng đông tương tự...); ban xuất huyết giảm tiểu cầu tự miễn (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP); một số bệnh lý về khớp (lupus ban đỏ hệ thống–Systemic lupus erythematosus: SLE...) hoặc các bệnh tự miễn khác; truyền máu và ghép tạng...

Không liên quan đến miễn dịch: Ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (Thrombotic thrombocytopenic purpura-TTP) và hội chứng tăng ure máu tán huyết (hemolytic uremic syndrome-HUS); đông máu nội mạch lan tỏa (Disseminated intravascular coagulopathy–DIC); tổn thương hoặc viêm mạch máu (vasculitis) và các van tim nhân tạo; nhiễm trùng nặng (nhiễm trùng huyết) hoặc chấn thương đôi khi có thể gây ra giảm số lượng tiểu cầu do tăng tiêu hao (không kết hợp với DIC). Các nguyên nhân liên quan đến thai nghén: hội chứng HELLP; giảm tiểu cầu sinh lý thai kỳ.

Tăng bắt giữ tiểu cầu ở lách

+ Tăng thu gom bắt giữ của phi đại lách do nhiều lý do khác nhau (bệnh gan tiến triển (xơ gan, viêm gan B hoặc C mạn và ung thư máu).

+ Giảm tiểu cầu sẵn có sau khi sinh hay còn gọi là giảm tiểu cầu sơ sinh (di truyền hiếm gặp).

1.3. Giảm tiểu cầu trong thai kỳ

1.3.1. Các nguyên nhân giảm tiểu cầu xảy ra trong thai kỳ

Giảm tiểu cầu trên thai phụ bao gồm hai nguyên nhân: Giảm tiểu cầu xảy ra do có bệnh lý nội khoa và giảm tiểu cầu do bệnh lý của thai kỳ.

Trong đó giảm tiểu cầu gây ra bởi bệnh lý của thai kỳ bao gồm hai nhóm:

Giảm tiểu cầu thứ phát sau các bệnh lý trong thai kỳ. Các rối loạn như tiền sản giật, hội chứng HELLP, gan nhiễm mỡ cấp tính, đông máu nội mạch lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối và hội chứng urê huyết tán có

thể được chẩn đoán dựa trên những phát hiện bất thường về lâm sàng và xét nghiệm. Hơn nữa, giảm tiểu cầu cũng có thể là biểu hiện chính của nhiễm vi-rút hoặc phản ứng có hại của nhiều loại thuốc và chất bổ sung, cần được phân biệt cẩn thận bằng cách hỏi tiền sử và kiểm tra kết quả xét nghiệm [14].

Giảm tiểu cầu đơn độc, bao gồm :giảm tiểu cầu thai nghén (GT) và giảm tiểu cầu miễn dịch trong thai kỳ (ITP) [5, 15].Đối với ITP lần đầu xuất hiện trong thai kỳ và GT thường vô tình bị nhầm lẫn trong thực hành lâm sàng [16]. Trong trường hợp giảm tiểu cầu không có triệu chứng lần đầu tiên xuất hiện trong thời kỳ mang thai, việc chọc hút tủy xương không được thực hiện thường quy. Bác sĩ huyết học và bác sĩ sản khoa phân biệt ITP và GT chủ yếu dựa vào thời gian khởi phát và số lượng tiểu cầu [16].

1.3.2. Giảm tiểu cầu thai nghén (GT)

Trong thai kỳ, cơ thể người mẹ có sự thay đổi đáng kể về mặt giải phẫu cũng và sinh lý để có thể thích nghi với quá trình mang thai cũng như nuôi dưỡng thai nhi phát triển. Trong đó có huyết học: tăng thể tích huyết tương và sự thay đổi các yếu tố đông cầm máu.

Những thay đổi về mặt sinh lý của các yếu tố đông cầm máu trong thai kỳ bao gồm sự giảm nhẹ số lượng tiểu cầu; tăng các yếu tố chống đông và giảm tiêu sợi huyết → Giảm tiểu cầu thai nghén [17], [18].

1.3.2.1. Thể tích huyết tương

Dưới tác dụng nội tiết của buồng trứng, rau thai, nồng độ của Renin-Angiotensin tăng lên → tăng thể tích huyết tương [19], [20]. Thể tích huyết tương bắt đầu tăng từ tuần đầu tiên, tốc độ tăng cao nhất ở nửa đầu của ba tháng giữa và đạt đỉnh vào ba tháng cuối của thai kỳ [20], [21]. Tổng lượng huyết tương tăng lên trong toàn bộ thai kỳ vào khoảng 1100-1600ml và kết quả là thể tích huyết ở thai phụ vào giai đoạn cuối là 4700-5200ml; cao hơn so với phụ nữ bình thường 30-50%. Thể tích huyết tương giảm ngay sau sinh và trở về bình thường trong vòng sáu tuần [21], [22],[23].

1.3.2.2. Tiểu cầu

Số lượng tiểu cầu thay đổi không đáng kể trong thai kỳ, số thai phụ có số lượng tiểu cầu giảm chỉ chiếm khoảng 6-10% tổng số thai phụ [24]. Cơ chế bệnh sinh của giảm tiểu cầu thai nghén là chưa rõ ràng, có thể do tăng thể tích huyết tương trong thai kỳ [4] → pha loãng. Mặc dù thể tích huyết tương tăng 30-50% vào giai đoạn cuối thai kỳ tuy nhiên những nghiên cứu ở thai phụ khỏe mạnh cho thấy có sự tăng mức thrombopoietin [24], [25] nên Mặc dù thể tích huyết tương tăng 30-50% vào giai đoạn cuối thai kỳ tuy nhiên những nghiên cứu ở thai phụ khỏe mạnh cho thấy có sự tăng mức thrombopoietin [26]. Mức giảm này hiếm khi đủ lớn để tác động đến chảy máu [24], [25].

⇒ Giảm tiểu cầu thai nghén được đặc trưng bởi: số lượng tiểu cầu giảm nhẹ (theo các báo cáo số lượng tiểu cầu thường ở mức 80-150G/l)[24],[25]; không có triệu chứng và xảy ra trong ba tháng cuối của thai kỳ; không có tiền sử giảm tiểu cầu (trừ trường hợp có thai trước đó). Nó không gây ra biến chứng của mẹ, thai nhi hoặc trẻ sơ sinh. Số lượng tiểu cầu trở về bình thường sau sinh [27].

1.3.3. Giảm tiểu cầu tự miễn (ITP)

Cơ chế bệnh sinh của ITP là do cơ chế miễn dịch [1],[13]. Người ta đã chứng minh được rằng: ở người bị ITP, đời sống tiểu cầu ở nội mạch bị rút ngắn lại và cơ chế cơ bản gây giảm tiểu cầu là do sự phá hủy tiểu cầu ở ngoại vi. Cho tới nay, người ta vẫn chưa biết yếu tố khởi đầu gây sản xuất kháng thể kháng tiểu cầu nhưng đã biết kháng thể kháng tiểu cầu do lympho B tự sinh ra phản ứng đặc hiệu với các glycoprotein màng tiểu cầu và sẽ bị đại thực bào hoặc các tế bào đuôi gai ở mô chủ yếu lách và gan phá hủy thông qua receptor Fcγ. Sự hoạt động của các cytokin như interleukin-2 sẽ tăng sinh tế bào lympho T-CD4 (Th-1, Th-2). Các tế bào lympho T-CD4 này kích thích tế bào lympho B tăng sản xuất kháng thể kháng glycoprotein tiểu cầu.

Kháng thể kháng tiểu cầu có bản chất là IgG [9]. Các kháng thể kháng tiểu cầu có thể qua hàng rào rau thai gây giảm tiểu cầu ở thai nhi và có thể gây chảy máu [8], [28].

⇒ Giảm tiểu cầu đơn độc xảy ra trong thai kỳ được chẩn đoán sau khi đã loại trừ được các nguyên nhân khác giảm tiểu cầu (tiền sản giật, sản giật, hội chứng HELLP,..). Tuy nhiên để phân biệt nguyên nhân (GT hay ITP) dẫn đến đối với giảm tiểu cầu đơn độc trong thai kỳ là rất khó.

Việc khó phân biệt này thường xảy ra ở những thai phụ có số lượng tiểu cầu giảm nhẹ và không có tiền sử giảm tiểu cầu từ trước khi mang thai thì khó phân biệt được. Điều này rất có ý nghĩa đối với thai nhi bởi: giảm tiểu cầu nhẹ tuy không ảnh hưởng tính mạng hay cuộc chuyển dạ của thai phụ nhưng ITP có thể gây giảm tiểu cầu, xuất huyết ở thai nhi và trẻ sơ sinh còn GT thì vô hại [9], [29], [28].

Vì vậy, trong khuôn khổ luận án này chỉ quan tâm đến giảm tiểu cầu đơn độc do thai kỳ (tức là: GT và ITP).

1.3.4. Giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ

GT không gây giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, còn ITP có kháng thể kháng tiểu cầu có thể qua hàng rào rau thai (IgG) gây giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [25], [30]. Đây là một tiêu chuẩn minh chứng để chẩn đoán GT hay ITP. Tuy nhiên không phải bất kỳ trường hợp nào ITP cũng gây giảm tiểu cầu sơ sinh.

Xuất huyết giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh là một trong những bệnh lý miễn dịch chiếm tỷ lệ cao. Bệnh lý này bị gây ra do tiểu cầu có mặt trong máu ngoại vi bị phá vỡ trên hệ liên võng nội mô với nguyên nhân là do tự kháng thể kháng tiểu cầu.

Mặc dù không tìm thấy sự tương quan giữa mức độ giảm tiểu cầu của mẹ với giảm tiểu cầu ở thai nhi nhưng các nghiên cứu nhận thấy trong số trẻ sơ sinh được sinh ra bởi thai phụ ITP có khoảng 4% giảm tiểu cầu nặng, 10% giảm tiểu cầu ở mức độ vừa và khoảng 1% bị xuất huyết nặng [29], [30], [31].

Xác định số lượng tiểu cầu ở thai nhi trước khi sinh bằng cách lấy máu dây rốn hoặc lấy máu da đầu thai nhi khi cổ tử cung đã mở không được làm thường xuyên vì tỷ lệ tai biến và tử vong cao, lên đến 2% [26].

Trong thực tế, các yếu tố dự báo giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh tốt nhất là dựa vào tiền sử giảm tiểu cầu ở những đứa con trước của thai phụ giảm tiểu cầu [24].

Ở trẻ sơ sinh số lượng tiểu cầu thấp nhất thường xảy ra vào ngày thứ 2-5 sau đẻ, vì vậy cần phải xác định số lượng tiểu cầu ngay sau sinh càng sớm càng tốt. Lấy máu cuống rốn hoặc lấy máu ngoại vi, và theo dõi công thức máu trong vòng 5 ngày. Với trường hợp số lượng tiểu cầu dưới 50G/l dù không có triệu chứng cũng nên siêu âm qua thóp để loại trừ xuất huyết nội sọ [11], [32], [33], [34].

1.4. Kháng thể kháng tiểu cầu

Trong bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn thì sẽ có sự hiện diện của kháng thể chống kháng nguyên của tiểu cầu, kháng thể là IgG có thể kết hợp với IgM và IgA. Cơ chế phá hủy tế bào tiểu cầu là do kháng thể gắn lên bề mặt của tiểu cầu trong máu ngoại vi sẽ bị phá hủy bởi đại thực bào có ở hệ liên võng nội mô, vị trí phá hủy thường ở lách là nhiều nhất, bên cạnh đó còn có thể phá hủy tiểu cầu ở gan hoặc tủy xương.

1.4.1. Kháng nguyên

1.4.1.1. Kháng nguyên tế bào máu

+ Trên bề mặt tiểu cầu có các kháng nguyên tiểu cầu HPA (Human platelet alloantigens), kháng nguyên bạch cầu HLA (Human leukocyte antigen) có trên tiểu cầu và kháng nguyên nhóm máu ABO được hấp thu lên bề mặt tiểu cầu. Trong những điều kiện nhất định, có thể sinh các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên tiểu cầu của chính mình hoặc sinh kháng thể đồng loại chống các kháng nguyên tiểu cầu truyền vào.

Kháng nguyên nhóm máu ABO: là kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu được hấp thụ lên bề mặt tiểu cầu chứ không phải là một cấu trúc của màng tiểu cầu. Hệ này bao gồm 4 nhóm máu khác nhau: A, B, AB và O.

Kháng nguyên bạch cầu HLA: gồm có 2 lớp: lớp I gồm các locus HLA-A, HLA-B, HLA-C và lớp II gồm các locus HLA-DR, HLA-DQ, HLA-DP. Tuy nhiên chỉ có HLA lớp I có mặt trên bề mặt tiểu cầu. Vai trò của hệ HLA là dấu ấn để nhận biết các đối tượng thuộc về cơ thể hay không. HLA lớp I tham gia chức năng của lympho T gây độc, trình diện kháng nguyên để tế bào T tiêu diệt, thường liên quan đến miễn dịch chống virus và miễn dịch chống ung thư. HLA lớp II: tham gia trong miễn dịch dịch thể, liên quan tới tế bào T-CD4, được đại thực bào sử dụng để trình diện kháng nguyên lạ và kích hoạt các tế bào miễn dịch khác sinh cytokine, kháng thể [35].

HLA lớp I mang tính đa hình và do nó có mặt trên tiểu cầu nên sự khác biệt kháng nguyên HLA giữa mẹ và con có khả năng kích thích cơ thể thai phụ sản sinh kháng thể kháng tiểu cầu [36].

Kháng nguyên tiểu cầu là kháng nguyên thực sự của tiểu cầu (HPA – Human Platelet Antigens)

1.4.1.2. Kháng nguyên tiểu cầu

Quá trình miễn dịch đối với tiểu cầu dẫn đến việc sản xuất kháng thể chống lại các kháng nguyên tiểu cầu và do đó làm giảm tiểu cầu. Vô số phân tử nằm trên bề mặt tiểu cầu là kháng nguyên và gây ra sự phá hủy tiểu cầu qua trung gian miễn dịch với các triệu chứng có thể nghiêm trọng. Kháng nguyên tiểu cầu ở người (HPA) gây ra giảm tiểu cầu, như giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, xuất huyết sau truyền máu... HPA mới được phát hiện trong những năm gần đây, chúng có liên quan đến giảm tiểu cầu miễn dịch trong đó có ITP [37]. Theo Cơ sở dữ liệu đa hình miễn dịch (IPD-Immuno Polymorphism Database), có 28 hệ thống HPA đã được xác định [37]. Sự đa dạng của HPA được tạo ra bằng cách thay thế một dư lượng axit amin duy nhất và bằng cách xóa một dư lượng axit amin từ glycoprotein tiểu cầu.

Hệ thống HPA trên gen ITGB3														
Exon	3	4		5	10	11	12							
Nucleotit	176	263	487	497	506	662	1297	1544	1818	1909-1911	1942	1960	1976	1984
Biến thể	T>C	G>A	A>C	C>T	G>A	C>T	C>G	G>A	G>T	AAG>deletion	C>T	G>A	G>A	C>T
Acid amin	L69(33)P	R88(62)Q	K163(137)Q	T166(140)I	R169(143)Q	T221(196)M	P433(407)A	R515(489)Q	K606(580)N	K637(611)Dele	R648(622)W	E654(628)K	R559(633)H	R662(636)C
Kháng nguyên	HPA-1	HPA-10w	HPA-19w	HPA-16w	HPA-4	HPA-17w	HPA-7w	HPA-6w	HPA-26bw	HPA-14w	HPA-23bw	HPA-21w	HPA-11w	HPA-8w

Hệ thống HPA trên gen ITGA2B							
Exon	5	15	20	23	26		
Nucleotit	584	1508	1949	2311	2602	2614	2621
Biến thể	A>C	G>A	C>T	G>T	G>A	C>A	T>G
Acid amin	K195 (164)T	S503 (472)N	T650 (619)M	V771 (740)L	V868 (873)M	L872 (841)M	I874 (843)S
Kháng nguyên	HLA-22bw	HLA-24bw	HLA-20w	HLA-28bw	HLA-9w	HLA-27bw	HLA-3

Hệ thống HPA trên gen ITGA2					
Exon	7	13	17	20	28
Nucleotit	759	1600	2235	2483	3347
Biến thể	C>T	G>A	G>T	C>T	C>T
Acid amin	Silent mutation	E534(505)K	Q745(716)H	T823(799)M	T1116(1087)M
Kháng nguyên		HLA-5	HLA-18w	HLA-13w	HLA-25bw

Hệ thống HPA trên gen CD190		Hệ thống HPA trên gen GPIbα		Hệ thống HPA trên gen GPIbβ	
Exon	19	Exon	2	Exon	2
Nucleotit	2108	Nucleotit	482	Nucleotit	119
Biến thể	C>A	Biến thể	C>T	Biến thể	G>A
Acid amin	S703(682)Y	Acid amin	T161(145)M	Acid amin	G40(15)E
Kháng nguyên	HPA-15	Kháng nguyên	PHPA-2	Kháng nguyên	HPA-12w

Bảng 1.2. Kháng nguyên tiểu cầu người [38].

Các HPA (kháng nguyên tiểu cầu- human platelet antigen) có thể bám dính đặc hiệu trên bề mặt tiểu cầu hoặc tồn tại tự do trong huyết tương, bao gồm 28 HPA đã được xác định trên sáu glycoprotein màng tiểu cầu; GPIIb, GPIIIa, GPIb α , GPIb β , GPIa và CD109 trong số đó có 12 kháng nguyên đã được xếp nhóm thành sáu cặp (HPA-1, HPA-2, HPA-3, HPA-4, HPA-5 và HPA-15), kháng nguyên còn lại vẫn còn đang được nghiên cứu [39], [40].

+ Kháng nguyên trên GPIIb/GPIIIa

GPIIb và GPIIIa tạo thành phức hợp GPIIb/IIIa. Phức hợp GPIIb/IIIa là phân tử có nhiều nhất trên bề mặt tiểu cầu. Tại vị trí tổn thương nội mô, GPIIb/IIIa được kích hoạt và đóng vai trò trung tâm trong việc hình thành huyết khối tắc nghẽn. Hầu hết HPA được tập trung trên GPIIb và GPIIIa (bảng 1.2) [41].

+ Kháng nguyên trên GPIb α / GPIb β

GPIb α (CD42b) và GPIb β (CD42c) liên kết cộng hóa trị để tạo thành một phức chất và liên kết không cộng hóa trị với GPIX (CD42a). Kích thước của ba phân tử này liên kết với phân tử GPV (CD42d) để tạo thành GPIbIXV (CD42). CD42 là phân tử phổ biến thứ hai trên bề mặt tiểu cầu. Nồng độ của phức hợp glycoprotein Ib-IX-V cao hơn trong máu dây rốn ở trẻ sơ sinh so với máu người trưởng thành [42].

+ Kháng nguyên trên GPIa/ GPIIa

GPIa (CD49b) liên kết với GPIIa (CD29) để tạo thành phức hợp integrin $\alpha 2\beta 1$ (GPIa/IIa), được gọi là kháng nguyên rất muộn (VLA-2). GPIa/IIa được thể hiện bởi các tế bào đơn nhân, tế bào T, tế bào B, tế bào NK và tiểu cầu [42]. GPIa/IIa tiểu cầu có liên quan đến sự kết dính ở tốc độ dòng chảy thấp bằng cách liên kết với collagen và tham gia vào tín hiệu qua trung gian bề mặt tế bào dẫn đến kích hoạt GPIIb/IIIa. Khoảng 800-2.800 phân tử GPIa/IIa có mặt trên bề mặt tiểu cầu.

Bốn hệ thống HPA (HPA-5, HPA-13, HPA-18, HPA-25) được đặt trên GPIa. Đột biến HPA-13bw khác thường ở chỗ nó làm thay đổi chức năng của GPIa và tiểu cầu từ những người dương tính với HPA-13bw có phản ứng giảm với collagen, giảm khả năng lây lan trên bề mặt collagen [37], [43].

+ Kháng nguyên trên CD109

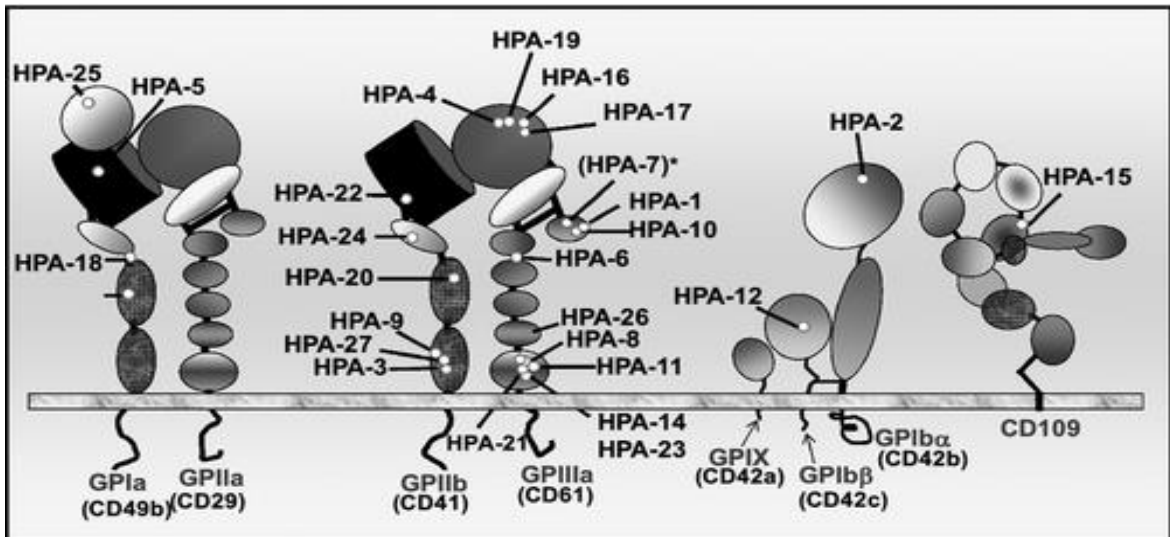
CD109 có thể đóng vai trò trong sự tương tác của các tế bào T với các tế bào trình diện kháng nguyên hoặc trong các tương tác tế bào T và B [44]. Số lượng CD109 trên bề mặt tiểu cầu chênh lệch hơn 100 tế bào trên mỗi tiểu cầu. Tuy nhiên, mức độ biểu hiện của CD109 thường thấp hơn so với glycoprotein liên quan đến HPA.

CD109 là thành phần chỉ có HPA-15 [37], [43]. Việc phát hiện các kháng thể chống lại CD109 bị cản trở, vì tiểu cầu biểu hiện mức CD109 thấp

trên bề mặt của chúng và CD109 không ổn định khi tiểu cầu được làm lạnh hoặc đông lạnh. Do đó, các panel tiểu cầu phải được lựa chọn cẩn thận theo cấp độ CD109 và được lưu trữ trong các điều kiện thích hợp.

+ Kháng nguyên trên CD36

CD36 (còn được gọi là GPIIIB, PAS IV, PAS-4, translocase axit béo, glycoprotein IIIb, glycoprotein IV tiểu cầu) được biểu hiện trên các tế bào khác nhau, bao gồm cả tiểu cầu, và không phải là thành phần HPA. CD36 làm trung gian giảm tiểu cầu miễn dịch (bao gồm cả ITP) [45]. CD36 là một trong bốn glycoprotein chính trên bề mặt tiểu cầu và đóng vai trò là một thụ thể trong các tế bào khác ngoài tiểu cầu [46]. CD36 liên kết các phân tử đa dạng, bao gồm collagen, phospholipid anion, lipoprotein mật độ thấp bị oxy hóa và thrombospondin. Nó trực tiếp làm trung gian tế bào học của *Plasmodium falciparum* đến hồng cầu, liên kết các axit béo chuỗi dài và có thể điều chỉnh hoặc trực tiếp trung gian vận chuyển axit béo.



Hình 1.4. Mô tả hoạt hình về cấu trúc glycoprotein tiểu cầu (GP), GPIIb/IIIa, GPIa/IIa, GPIb/IX và CD109 [47].

Bảng 1.3. Dữ liệu kháng nguyên tiểu cầu- Glycoprotein [38]

Hệ thống	Kháng nguyên	Tên gốc	Glycoprotein	CD
HPA-1	HPA-1a HPA-1b	Zw ^a , Pl ^{A1} Zw ^b , Pl ^{A2}	GPIIIa	CD61
HPA-2	HPA-2a HPA-2b	Ko ^b Ko ^a , Sib ^a	GPIIb/IIIa	CD42b
HPA-3	HPA-3a HPA-3b	Bak ^a , Lek ^a Bak ^b	GPIIb	CD41
HPA-4	HPA-4a HPA-4b	Yuk ^b , Pen ^a Yuk ^a , Pen ^b	GPIIIa	CD61
HPA-5	HPA-5a HPA-5b	Br ^b , Zav ^b Br ^a , Zav ^a , Hc ^a	GPIa	CD49b
	HPA-6bw	Ca ^a , Tu ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-7bw	Mo ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-8bw	Sr ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-9bw	Max ^a	GPIIb	CD41
	HPA10bw	La ^a	GPIIIa	CD61
	HPA11bw	Gro ^a	GPIIIa	CD61
	HPA12bw	Iy ^a	GPIIb/IIIa	CD42c
	HPA13bw	Sit ^a	GPIa	CD49b
	HPA14bw	Oe ^a	GPIIIa	CD61
HPA-15	HPA-15a HPA-15b	Gov ^b Gov ^a	CD109	CD109
	HPA-16bw	Duv ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-17bw	Va ^a	GPIIb/IIIa	CD61
	HPA-18bw	Cab ^a	GPIa	CD49b
	HPA-19bw	Sta	GPIIIa	CD61

Hệ thống	Kháng nguyên	Tên gốc	Glycoprotein	CD
	HPA-20bw	Kno	GPIIb	CD41
	HPA-21bw	Nos	GPIIIa	CD61
	HPA-22bw	Sey	GPIIb	CD41
	HPA-23bw	Hug	GPIIIa	CD61
	HPA-24bw	Cab2 ^{a+}	GPIIb	CD41
	HPA-25bw	Swi ^a	GPIa	CD49b
	HPA-26bw	Sec ^a	GPIIIa	CD61
	HPA-27bw	Cab ^{3a+}	GPIIb	CD41
	HPA-28bw	War	GPIIb	CD41

Tóm lại: Các kháng nguyên tiểu cầu và glycoprotein tiểu cầu biểu hiện nhiều cấu trúc đa hình được xác định về mặt di truyền. Do có sự khác biệt về kháng nguyên tiểu cầu HPA, kháng nguyên bạch cầu HLA, và kháng nguyên ABO hấp phụ lên màng tiểu cầu giữa người cho và người nhận máu và chế phẩm máu (khối tiểu cầu, khối hồng cầu, khối bạch cầu) cũng như giữa mẹ và thai nên thai phụ và người nhận truyền máu có thể trở nên nhạy cảm dẫn đến rối loạn tiểu cầu như giảm tiểu cầu sơ sinh, xuất huyết sau truyền máu, ban xuất huyết giảm tiểu cầu. Tất cả các phức hợp Glycoprotein tiểu cầu mà các kháng nguyên tiểu cầu cư trú đều quan trọng trong vai trò của tiểu cầu trong quá trình đông cầm máu. Mặc dù các dấu hiệu miễn dịch có ý nghĩa lâm sàng nhất trên tiểu cầu có thể đã được xác định, Tuy nhiên, các HPA mới, tần số thấp vẫn tiếp tục được nghiên cứu, và các kỹ thuật huyết thanh học sẽ thúc đẩy phát hiện thêm HPA trong tương lai.

1.4.2. Kháng thể

Về mặt miễn dịch có 2 loại kháng thể: Tự kháng thể (do cơ thể sinh ra chống lại kháng nguyên của chính mình) và kháng thể đồng loài (do cơ thể sinh ra chống lại kháng nguyên khác mình).

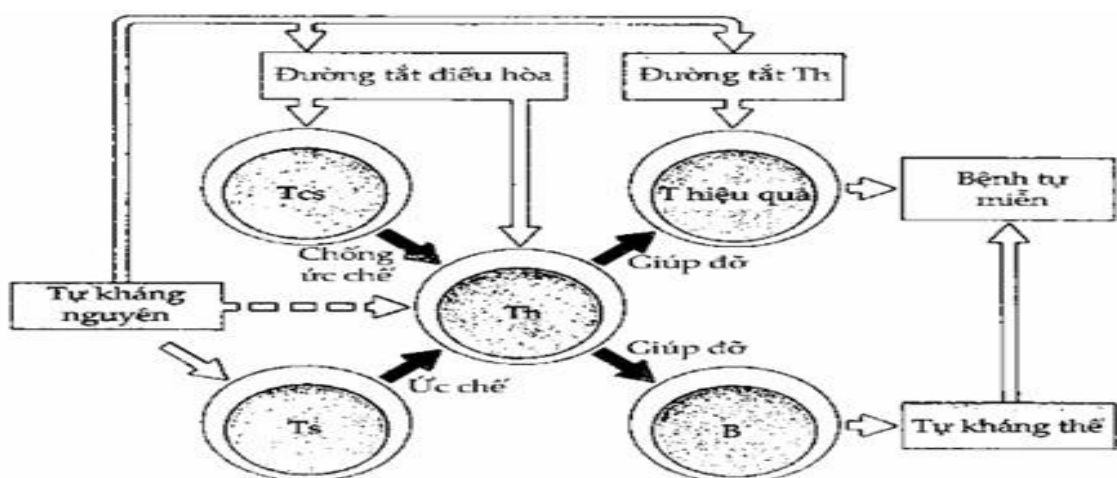
Kháng thể chống lại 3 loại kháng nguyên sau đều có thể gây giảm tiêu cầu miễn dịch (cả tự miễn và miễn dịch đồng loài): kháng thể kháng HPA, kháng thể kháng HLA, và kháng thể kháng ABO.

Kháng thể hệ kháng nguyên tiêu cầu

+ *Tự kháng thể*

Tựkháng thể là các kháng thể (các protein miễn dịch) do nhầm lẫn mục tiêu và tổn thương các mô đặc hiệu hoặc các bộ phận của cơ thể. Một hoặc nhiều tự kháng thể được sản xuất bởi hệ thống miễn dịch của một người khi nó không phân biệt giữa protein "ngoại lai" và "tự thân".

Bình thường khi cơ thể bị vật lạ xâm nhập, ví dụ như vi khuẩn, vi rus, ký sinh trùng..., tế bào bạch cầu sẽ tạo ra một chất gọi là kháng thể để chống lại các vật lạ này. Khi mắc bệnh tự miễn, cơ thể nhận diện lầm một cơ quan, bộ phận nào đó trong cơ thể mình là vật lạ và tự sinh ra kháng thể để chống lại cơ quan, bộ phận đó.



Hình 1.5. Sơ đồ miễn dịch qua trung gian tế bào [48]

Bệnh tự miễn do mất kiểm soát phản ứng tự miễn. Tế bào B tự phản ứng, tế bào T hiệu quả và tự kháng nguyên bình thường vẫn có mặt trong cơ thể nhưng không được khởi động nhờ sự ức chế của tế bào Ts đối với tế bào Th tương ứng. Khi có một nguyên nhân gì đó hoạt hóa tế bào Th này hoặc có tế bào chống Ts (Tcs) xuất hiện thì phản ứng tự miễn không còn bị kiểm soát nữa và bệnh tự miễn xảy ra [48].

Trong trường hợp này cơ thể người bệnh tự sinh ra kháng thể chống tiểu cầu. Các kháng thể này có bản chất là các immunoglobulin gamma (IgG) gắn vào tiểu cầu và làm tiểu cầu bị phá hủy ở lách bởi các đại thực bào. Hậu quả là giảm số lượng tiểu cầu trong máu [1], [49].

Không những thế, kháng thể chống lại tiểu cầu IgG có thể vượt qua hàng rào rau thai gây giảm tiểu cầu ở thai nhi và trẻ sơ sinh [50], [51].

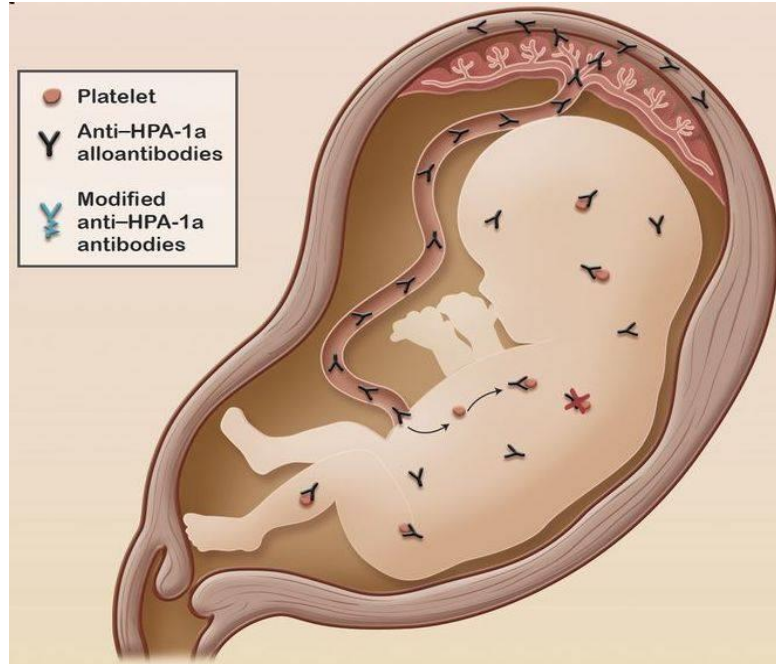
+ Kháng thể đồng loài kháng tiểu cầu

Trên màng tiểu cầu có những kháng nguyên: ABO, HPA, HLA. Cũng giống như kháng nguyên trên màng hồng cầu, kháng nguyên tiểu cầu cũng kích thích thai phụ sinh kháng thể miễn dịch đồng loài chống lại kháng nguyên tiểu cầu, gọi là phản ứng miễn dịch đồng loài [39].

Phản ứng miễn dịch đồng loài là một đáp ứng miễn dịch với kháng nguyên ngoại lai thông qua việc tiếp xúc với các tế bào khác nhau về mặt di truyền, xảy ra thường xuyên nhất là do truyền máu, ghép tạng, nhưng cũng có thể do mang thai [1]. Phản ứng này do vai trò miễn dịch phổ biến của các kháng thể đồng loài kháng HPA trong đó phức hợp kháng thể HPA-1a chiếm hơn 80% kháng thể tiểu cầu đặc hiệu HPA [39].

Kháng thể đồng loài chống lại kháng nguyên tiểu cầu của con người (HPAs) và kháng nguyên bạch cầu của người (HLA) có liên quan đến một số rối loạn tiểu cầu qua trung gian miễn dịch. Phát hiện các kháng thể trên là rất quan trọng trong chẩn đoán và quản lý các rối loạn này [52]. Xuất huyết giảm

tiểu cầu miễn dịch thời kỳ phôi thai: do kháng nguyên HPA của con kích thích hệ thống miễn dịch của mẹ, mẹ tạo kháng thể chống lại tiểu cầu của con (thai nhi) (FNAIT-Fetal and neonatal alloimmune thrombocytopenia).



Hình 1.6. Xuất huyết giảm tiểu cầu miễn dịch thời kỳ phôi thai [47]

+ *Mối quan hệ giữa kháng thể kháng thể kháng tiểu cầu và giảm tiểu cầu*

Hiện tại, các kháng thể kháng HPA có thể được phát hiện bằng các phương pháp có độ nhạy cao. Tuy nhiên, việc phát hiện các kháng thể chống HPA không nhất thiết chỉ ra rằng các kháng thể gây giảm tiểu cầu. Trên lâm sàng, rõ ràng là rất quan trọng để xác định xem các kháng thể gây ra giảm tiểu cầu. Một số báo cáo mô tả rằng một hiệu giá kháng thể rất thấp có thể làm giảm số lượng tiểu cầu trong mô động vật [53]. Thật vậy, có bằng chứng cho thấy kháng thể có thể gây giảm tiểu cầu ngay cả khi mức độ kháng thể thấp hơn giới hạn phát hiện của các phương pháp thông thường.

1.4.3. Các xét nghiệm tìm kháng thể

Phát hiện kháng thể kháng tiểu cầu

Một số phương pháp sử dụng như các tế bào đích có sẵn để phát hiện các kháng thể kháng HPA, một số phương pháp được dùng hiện nay là: phương pháp cố định kháng thể đặc hiệu đơn dòng kháng nguyên tiểu cầu (MAIPA-Monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens)[54], phương pháp bắt giữ tiểu cầu-kháng nguyên (PAC-platelet antigen capture immunoassay) [55], phương pháp làm ngưng kết hồng cầu thụ động hỗn hợp (MPHA-mixed passive haemagglutination) [56], phân tích tế bào học dòng chảy [57], xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết với kháng nguyên enzyme (ELISA) [58] và xét nghiệm hạt Luminex [59], [60]. Các thuộc tính của các phương thức này được tóm tắt trong bảng:

Bảng 1.4. Tóm tắt các thuộc tính của xét nghiệm phát hiện kháng thể[38]

Phương pháp xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu				
Phương pháp	Nguyên tắc	Ưu điểm	Nhược điểm	Ghi chú
MPHA SPRCA (solid phase red cell adherence)	Huyết thanh thử nghiệm được thêm vào một tấm vi mạch được phủ chiết xuất tiểu cầu và chỉ thị các tế bào hồng cầu cừu được phủ IgG chống người. Sự hiện diện của kháng thể người được đánh giá bằng các mô hình ngưng kết.	Thủ tục đơn giản Máy dò chi phí thấp không bắt buộc	Có thể không đủ độ nhạy và độ đặc hiệu	Kháng thể HLA hiệu giá cao cản trở việc phát hiện kháng thể HPA.
PSIFT (platelet suspension)	Huyết thanh của bệnh nhân được thêm vào huyền phù tiểu cầu và kháng thể IgG kết hợp	- Thủ tục đơn giản - Kháng thể tiểu cầu	Không đủ độ nhạy và độ đặc hiệu	Kháng thể bạch cầu HLA cản trở việc

immuno- fluorescence test)	với thuốc nhuộm huỳnh quang được thêm vào. Phát xạ huỳnh quang được phân tích bằng cách sử dụng máy đo lưu lượng dòng hoặc đầu đọc tấm huỳnh quang.	NonHPA không có kháng nguyên trên bề mặt cũng có thể được phát hiện	Giá thành cao	phát hiện kháng thể tiểu cầu HPA.
MAIPA (monoclonal antibody-specific immobilisation of platelet antigens) PAC (platelet antigen capture immunoassays)	Các phức hợp miễn dịch bao gồm HPA đích, kháng thể đặc hiệu của người và kháng thể đơn dòng của chuột. Kháng thể người được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể IgG liên kết với enzyme bằng máy dò màu.	Độ nhạy cao và độ đặc hiệu cao	Thủ tục phức tạp chi phí cao	Cần phải cẩn thận về sự cạnh tranh kháng thể
MACE (modified antigen capture ELISA)	Các kháng thể đơn dòng được phủ lên một chất rắn được sử dụng để bắt HPA mục tiêu. Kháng thể người được phát hiện bằng cách sử dụng kháng thể IgG liên kết với enzyme bằng máy dò màu.	Độ đặc hiệu cao	Thủ tục phức tạp chi phí cao	Cần phải cẩn thận về sự cạnh tranh kháng thể
ICFA (immuno-complex capture)	Các hạt microarray được kết hợp riêng với các mảnh GP tái tổ hợp hoặc các kháng thể đơn dòng	Độ đặc hiệu cao Phân tích đồng thời	Thiết bị đắt tiền chi phí cao	Cần phải cẩn thận về sự cạnh tranh

fluorescence analysis)	đặc hiệu cho HPA, HLA. Công nghệ Luminex xMAP điều chỉnh MAIPA trên nền tảng Luminex bằng cách sử dụng một kháng thể thứ cấp kết hợp với thuốc nhuộm huỳnh quang.	các kháng thể HLA và HPA		kháng thể khi sử dụng kính hiển vi kết hợp kháng thể.
SPR (surface plasmon resonance)	Các biện pháp gắn kháng thể lên bề mặt kim loại phẳng được phủ kháng nguyên. Các phân tử giới hạn làm thay đổi chỉ số khúc xạ cục bộ, được tạo ra bởi sự tương tác kháng nguyên-kháng thể làm thay đổi sự cộng hưởng của sóng plasmon bề mặt.	Độ nhạy cao. Phát hiện các kháng thể ái lực thấp.	Yêu cầu kháng nguyên và immunoglobulin tinh khiết cao. Yêu cầu thiết bị chuyên dụng.	
HP-IPA (P cell-based monoclonal antibody-independent Immobilisation of Platelet Antigen)	Các phức hợp miễn dịch bao gồm HPA đích, kháng thể đặc hiệu của con người và kháng thể IgG của chuột được liên kết với enzyme được bắt giữ bằng kháng thể IgG của chuột được phủ bên trên. Kháng thể người được phát hiện sau khi thêm chất nền.	Độ nhạy cao Loại bỏ sự cạnh tranh kháng thể	Chi phí cao Thủ tục phức tạp	

Các kháng thể kháng HLA tạo ra các vấn đề đối với các phương pháp phát hiện kháng thể kháng tiểu cầu như MPHA và phân tích tế bào học dòng chảy nhưng không cho các xét nghiệm đặc hiệu glycoprotein như MAIPA. Do xét nghiệm MAIPA rất nhạy và đặc hiệu, nên nó được coi là tiêu chuẩn vàng [61], [62].

1.5. Chẩn đoán và điều trị giảm tiểu cầu thai kỳ

1.5.1. Chẩn đoán xác định

Dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng xuất hiện trong thời kỳ mang thai.

1.5.1.1. Triệu chứng lâm sàng[13]

Dấu hiệu gợi ý là hội chứng chảy máu, hay gập nhất ở da và niêm mạc. Bệnh cũng có thể được phát hiện tình cờ thông qua khám bệnh định kỳ, làm xét nghiệm tổng phân tích máu ngoại vi thấy số lượng tiểu cầu giảm.

+ Hội chứng xuất huyết: xuất hiện trong thai kỳ

Xuất huyết dưới da đa hình thái (dạng chấm, nốt, mảng hoặc kết hợp), nhiều lứa tuổi (xuất huyết cũ chưa hết lại có những xuất huyết mới).

Xuất huyết niêm mạc và các tạng: chảy máu chân răng, chảy máu cam, chảy máu dạ dày.

+ Hội chứng thiếu máu: có thể có tùy thuộc vào mức độ xuất huyết.

1.5.1.2. Triệu chứng cận lâm sàng

➤ *Máu ngoại vi:*

+ Số lượng tiểu cầu <150G/l [11].

+ Số lượng hồng cầu bình thường hoặc giảm tùy mức độ chảy máu.

+ Số lượng bạch cầu bình thường hoặc tăng nhẹ (do kích thích sinh tủy khi mất máu nặng).

➤ **Các xét nghiệm khác:**

+ Xét nghiệm miễn dịch: tăng immunoglobulin (thường là IgG, hay gặp nhất là IgG1 hoặc IgG2) trong giảm tiểu cầu miễn dịch.

+ Xét nghiệm tìm kháng thể kháng tiểu cầu: dương tính. Có thể dùng các phương pháp: phương pháp tế bào dòng chảy, phương pháp MAIPA, xét nghiệm miễn dịch tìm kháng nguyên ELISA [1], [9], [13].

1.5.2. Chẩn đoán phân biệt

1.5.2.1. Chẩn đoán phân biệt giảm tiểu cầu do các nguyên nhân nội khoa [9, 13]

Giảm tiểu cầu thai nghén cần chẩn đoán phân biệt với các nguyên nhân nội khoa như: giảm tiểu cầu do các căn nguyên tại tủy xương (suy tủy, lơ-xê-mi, đa u tủy xương, K di căn tủy xương, hội chứng rối loạn sinh tủy...); bệnh hệ thống (Lupus,...). Hơn nữa, số lượng tiểu cầu giảm cũng có thể là biểu hiện chính của nhiễm vi-rút hoặc phản ứng có hại của nhiều loại thuốc và chất bổ sung, cần được phân biệt cẩn thận bằng cách hỏi tiền sử và kiểm tra kết quả xét nghiệm [14].

Việc chẩn đoán phân biệt dựa vào triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng:

➤ **Các triệu chứng lâm sàng:**

+ Tiền sử khỏe mạnh: không có tiền sử xuất huyết giảm tiểu cầu trước khi mang thai, không có tiền sử mắc các bệnh nội khoa hay nhiễm virút.

+ Không có tiền sử dùng thuốc hay hóa chất.

+ Không tìm thấy nguyên nhân nội khoa gây giảm tiểu cầu, ví dụ: Gan, lách, hạch không to....; không có ban hình cánh bướm,...

➤ **Các triệu chứng cận lâm sàng:**

+ Sinh thiết tủy: Không có hiện tượng xâm lấn tủy xương.

+ Xét nghiệm: bình thường.

+ Sinh hóa máu: bình thường.

+ Tổng phân tích nước tiểu: bình thường.

1.5.2.2. Giảm tiểu cầu do các nguyên nhân sản khoa

Giảm tiểu cầu trong thai kỳ được đặc trưng bởi: số lượng tiểu cầu giảm từ nhẹ → nặng tùy từng trường hợp. Nguyên nhân chính của giảm tiểu cầu trong thai kỳ có thể được chia như sau: do thay đổi sinh lý trong thai kỳ gọi là giảm tiểu cầu thai nghén (GT) (75%), thứ phát sau rối loạn tăng huyết áp (15-20%), và rối loạn miễn dịch của thai kỳ (ITP) (3-4%)[5, 15]. Các rối loạn như tiền sản giật, hội chứng HELLP, gan nhiễm mỡ cấp tính (AFLP), đông máu nội mạch lan tỏa, ban xuất huyết giảm tiểu cầu huyết khối (TTP) và hội chứng urê huyết tán có thể được chẩn đoán dựa trên những phát hiện bất thường về lâm sàng và xét nghiệm [14].

+ Tiền sản giật gây ra khoảng 20% các trường hợp giảm tiểu cầu trong thai kỳ. Số lượng tiểu cầu giảm đôi khi là triệu chứng cận lâm sàng ban đầu duy nhất của tình trạng này. Tiền sản giật điển hình bao gồm các triệu chứng: tăng huyết áp, phù, protein niệu [63].

+ Hội chứng HELLP (tan máu: các mảnh vỡ hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi, LDH (lactate dehydrogenase); men gan (GOT, GPT) tăng; số lượng tiểu cầu giảm). Hội chứng này xuất hiện trong 10-20% các trường hợp tiền sản giật nặng nhưng cũng có thể xuất hiện mà không có protein niệu (25% trường hợp) hoặc tăng huyết áp (40% trường hợp) [3].

+ Gan nhiễm mỡ cấp tính thai kỳ (AFLP-Acute fatty liver of pregnancy): là một bệnh cảnh hiếm gặp (1:7000-1:20000 thai kỳ). Đây là tình trạng nghiêm trọng xuất hiện vào ba tháng cuối thai kỳ. Biểu hiện lâm sàng: đau bụng, buồn nôn, nôn, chán ăn, kết hợp với một số thay đổi cận lâm sàng: hạ đường huyết nặng, tăng acid uric máu, suy thận với creatinin cao; huyết áp ở mức bình thường. Đôi khi bệnh lý này đôi khi đi kèm với giảm số lượng tiểu cầu ở mức độ nghiêm trọng (số lượng tiểu cầu dưới 20G/l) [64, 65].

+ Ban xuất huyết giảm tiểu cầu (TTP-Thrombotic thrombocytopenic purpura) bao gồm các triệu chứng: thiếu máu tán huyết vi mô, số lượng tiểu cầu giảm, sốt, biểu hiện thần kinh, suy thận. Mức creatinin trong TTP không tăng và số lượng tiểu cầu trung bình thường là 10-30G/l. Tuy nhiên, TTP có thể không đầy đủ các triệu chứng trên. Dấu hiệu thần kinh có thể bao gồm vô số các dấu hiệu như: đau đầu, thay đổi tính cách, giảm nhận thức, cơn thiếu máu cục bộ thoáng qua, mức độ thay đổi ý thức khác nhau như hôn mê [66].

☛ Tuy nhiên, đối với ITP lần đầu xuất hiện trong thai kỳ và GT, chúng có thường vô tình bị nhầm lẫn trong thực hành lâm sàng[12].

1.5.2.3. Giảm tiểu cầu thai nghén (GT) và giảm tiểu cầu tự miễn (ITP)

Đối với ITP lần đầu xuất hiện trong thai kỳ và GT thường vô tình bị nhầm lẫn trong thực hành lâm sàng. Bác sĩ huyết học và bác sĩ sản khoa phân biệt ITP và GT chủ yếu dựa vào thời gian khởi phát và số lượng tiểu cầu [16].

➤ GT là nguyên nhân phổ biến nhất gây giảm tiểu cầu trong thai kỳ [67]. Cơ chế được đưa ra là do sự thay đổi sinh lý tăng thể tích huyết tương trong thai kỳ dẫn đến pha loãng máu, ngoài ra người ta còn nghĩ tới nguyên nhân do tăng tích tụ tiểu cầu ở lách và rau thai [68, 69]. GT không gây ảnh hưởng đến mẹ và thai nhi. Việc chẩn đoán chủ yếu là dựa vào loại trừ [4].

- **Lâm sàng:**

- + Xuất hiện muộn (xảy ra trong ba tháng cuối của thai kỳ)

- + Có thể có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ

- + Không gây ra biến chứng của mẹ (giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ nên không gây ra triệu chứng xuất huyết hay nguy cơ chảy máu trong và sau sinh).

- **Cận lâm sàng:**

- + Công thức máu của thai phụ:

Trước sinh số lượng tiểu cầu giảm nhẹ (theo các báo cáo số lượng tiểu cầu thường ở mức 80-150G/l) [24], [25].

Số lượng tiểu cầu trở về bình thường sau sinh [27] trong vòng 1-2 tháng [67].

+ Công thức máu sơ sinh: số lượng tiểu cầu $>150G/l$ [24].

+ Không có kháng thể kháng tiểu cầu.

➤ Ngược lại, ITP là một bệnh huyết học tự miễn đặc trưng bởi giảm số lượng tiểu cầu gây ra bởi quá trình phá hủy tiểu cầu nhanh và ức chế sản xuất tiểu cầu [12, 70]. ITP thường được nghĩ đến khi: :

- **Lâm sàng:**

+ Có thể xảy ra vào ba tháng đầu hoặc ba tháng giữa của thai kỳ

+ Có thể có biến chứng chảy máu ở cả bà mẹ và trẻ sơ sinh của họ [71, 72] như:

Triệu chứng xuất huyết của thai phụ ITP trước, trong khi sinh hoặc sau sinh (hội chứng xuất huyết, băng huyết trong và sau sinh).

Triệu chứng xuất huyết ở trẻ sơ sinh từ nhẹ → nặng [73].

- **Cận lâm sàng:**

+ Công thức máu của thai phụ:

Số lượng tiểu cầu giảm dần khi thai kỳ tiến triển được nghĩ đến ITP

Số lượng tiểu cầu giảm nhẹ → nặng.

+ Có thể tìm được kháng thể kháng tiểu cầu.

+ Công thức máu của sơ sinh: có thể giảm số lượng tiểu cầu nhẹ → nặng do kết quả của việc kháng thể kháng tiểu cầu IgG của mẹ đi qua hàng rào nhau thai [73].

+ Có thể tìm được kháng thể kháng tiểu cầu từ mẹ truyền sang con qua hàng rào rau thai.

Tuy nhiên trong trường hợp thai phụ giảm tiểu cầu với số lượng tiểu cầu giảm nhẹ, xuất hiện muộn (trong ba tháng cuối của thai kỳ) và không ảnh hưởng đến sơ sinh cũng không loại trừ được ITP.

☛ Tóm lại: chẩn đoán ITP và GT là một chẩn đoán loại trừ [32]. Cho đến nay vẫn chưa có xét nghiệm nào được thiết lập để phân biệt GT và ITP. Việc tiến hành tìm kháng thể kháng tiểu cầu trên thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ hy vọng sẽ có thêm phương tiện trong phân biệt GT và ITP.

1.5.3. Điều trị

Giảm tiểu cầu do thai nghén (GT)

Đối với giảm tiểu cầu do thai nghén thường số lượng tiểu cầu trên 80G/l nên không cần phải điều trị [4].

Giảm tiểu cầu tự miễn (ITP)

Đối với ITP trên thai phụ thường điều trị bằng corticoid và truyền tĩnh mạch immunoglobulin.

Mục tiêu của việc điều trị ITP ở thai phụ là ngăn ngừa chảy máu cũng như sự xuất hiện các triệu chứng khác. Do đó, điều trị thường không bắt buộc ở những thai phụ có số lượng tiểu cầu lớn hơn 30G/l không chảy máu. Trong số những thai phụ bị ITP, chỉ cần điều trị khoảng 30%. Tuy nhiên, những thai phụ muốn gây tê ngoài màng cứng, có thể làm tăng nguy cơ tụ máu ngoài màng cứng, đòi hỏi số lượng tiểu cầu cao hơn. Mặc dù không có khuyến nghị dựa trên bằng chứng tồn tại, các hướng dẫn gần đây khuyến nghị để đặt ống nội khí quản an toàn số lượng tiểu cầu tối thiểu là 75G/l. Một số tác giả ủng hộ quan điểm duy trì số lượng tiểu cầu ít nhất 50 G/l từ quý ba cho đến kết thúc thai kỳ.

Nói chung, với số lượng tiểu cầu ít hơn 10G/l cần phải được điều trị dù ở bất kỳ tuổi thai nào, số lượng tiểu cầu từ 10-30G/l trong quý ba của thai kỳ hoặc có chảy máu kèm theo thì cần phải điều trị, số lượng tiểu cầu từ 30-50G/l mà không có chảy máu thì không cần phải điều trị [24], [30].

Điều trị đặc hiệu

+ Corticoid:

Nếu không có dấu hiệu chảy máu đe dọa tính mạng thì dùng corticoid được xem như là giải pháp đầu tiên trong điều trị cho ITP ở những người không mang thai, có hiệu quả tương đương ở thai phụ, với tỷ lệ đáp ứng từ 70% đến 80%. Corticosteroid liều cao có thể gây ra một số độc tính cho thai kỳ, chẳng hạn như đái tháo đường thai kỳ và tăng huyết áp thai kỳ loãng xương, tăng cân và rối loạn tâm thần tuy nhiên không phải lúc nào cũng xảy ra [33]. Prednison được chuyển hóa bởi rau thai nhưng liều cao có liên quan đến ức chế tuyến thượng thận của thai nhi và tăng nhẹ tỷ lệ sứt môi, hở vòm hàm ở thai nhi. Vì những lý do này, corticosteroid nên được sử dụng một cách hạn chế trong thai kỳ, với liều tối thiểu có hiệu quả là được [24].

Corticoid được sử dụng với mục đích nâng nhanh số lượng tiểu cầu lên mức an toàn ($>30G/l$). Khi sử dụng corticoid cần chú ý các tác dụng phụ của thuốc: tăng huyết áp, tiểu đường, loãng xương, mất ngủ, loét dạ dày.

+ Truyền immunoglobulin miễn dịch:

Do độc tính của corticosteroid nên IVIg được coi là liệu pháp đầu tiên cho ITP liên quan đến thai kỳ [24].

Điều trị gamma globulin được chỉ định trong trường hợp không đáp ứng với điều trị bằng corticoid hoặc có dấu hiệu đe dọa đến tính mạng và số lượng tiểu cầu dưới $10G/l$ [74].

Sau khi tiêm IgG số lượng tiểu cầu tăng trong một tuần và có thể kéo dài ba tuần [29].

+ Có thể dùng anti D liều tương tự IgG.

Anti-D tiêm tĩnh mạch cũng đã được sử dụng hiệu quả để điều trị ITP trong thai kỳ, mặc dù chỉ trong một số ít trường hợp được báo cáo [24].

Tác dụng của tiêm tĩnh mạch liều cao IgG là phong bế thụ thể Fc trên bề mặt đại thực bào, hạn chế thực bào, đồng thời bảo vệ tiểu cầu không bị tấn công bởi kháng thể đặc hiệu.

Tuy nhiên, truyền tĩnh mạch immunoglobulin có tác dụng ngăn và giá thành cao.

Việc dùng kết hợp liều cao corticoid với truyền tĩnh mạch immunoglobulin có thể làm tăng số lượng tiểu cầu [29], [31].

+ Không dùng các thuốc ức chế miễn dịch (cyclosporin A, cyclophosphamide...) vì các thuốc này gây độc tế bào, có thể gây dị dạng thai [29].

Điều trị hỗ trợ

+ Truyền khối tiểu cầu: được chỉ định trong trường hợp chảy máu nghiêm trọng hoặc số lượng tiểu cầu giảm quá thấp (dưới 20G/l hoặc để đề phòng chảy máu trong để khi số lượng tiểu cầu dưới 30G/l). Nên truyền tiểu cầu lấy từ một người cho, được chọn HLA phù hợp và được loại bỏ bạch cầu. Nên truyền khối lượng lớn ngay từ đầu, liều lượng có thể tới 6-10 đơn vị/ngày để nhanh chóng giảm nguy cơ xuất huyết nặng cho thai phụ [29].

+ Việc điều trị ở thai phụ khác với ở những người không mang thai vì những ảnh hưởng của thuốc lên thai cũng như quá trình thai nghén. Do đó nên có sự phối hợp giữa các nhà huyết học và các nhà sản khoa.

Những nghiên cứu trước đây đã cho rằng, số lượng tiểu cầu giảm làm tăng nguy cơ xuất huyết não ở trẻ sơ sinh nên nhiều người đã khuyến cáo nên mổ lấy thai cho tất cả các thai phụ bị giảm tiểu cầu để tránh sang chấn cho thai nhi trong cuộc đẻ. Tuy nhiên, không có bằng chứng nào chứng minh mổ lấy thai là phương pháp hữu hiệu để giảm xuất huyết não ở trẻ sơ sinh của những thai phụ bị giảm tiểu cầu. Hiện nay người ta khuyến cáo rằng:

Với số lượng tiểu cầu trên 50G/l có thể chỉ định đẻ đường âm đạo [29].

Mổ lấy thai có gây tê ngoài màng cứng hoặc gây tê tủy sống đòi hỏi số lượng tiểu cầu trên 75G/l để tránh nguy cơ chảy máu, máu tụ ngoài màng cứng khi đặt catheter [32].

Nếu xác định được số lượng tiểu cầu của thai nhi thấp hơn 20G/l thì nên mổ lấy thai [29].

Kháng thể IgG, đặc biệt là IgG4 có thể qua sữa mẹ. Vì vậy, mặc dù giảm tiểu cầu không phải là chống chỉ định cho con bú nhưng nếu số lượng tiểu cầu không trở về bình thường trong vòng một tuần sau khi sinh thì nên thử dừng cho con bú [11], [75].

1.6. Các nghiên cứu về giảm tiểu cầu trong thai kỳ trên thế giới và tại Việt Nam

1.6.1. Nghiên cứu trên thế giới

Nghiên cứu của Michal Parnas và cộng sự khi nghiên cứu trên 199 thai phụ giảm tiểu cầu trong thời gian từ tháng 1 năm 2003 đến tháng 4 năm 2004 cho thấy tỷ lệ giảm tiểu cầu thai nghén chiếm tới 59,7%, ITP chiếm có 11,05%. Tỷ lệ sinh non tăng lên một cách đáng kể ở nhóm số lượng tiểu cầu giảm từ vừa đến nặng, tỷ lệ tử vong chu sinh cũng tăng lên [76].

Ozkan.H và cộng sự nghiên cứu trên 29 thai phụ bị ITP từ năm 1998 đến năm 2008 cho thấy 16 thai phụ được chẩn đoán trước khi có thai. Phần lớn các thai phụ này đẻ đường âm đạo (72,5%) mà không có biến chứng nào xảy ra đối với sơ sinh của họ. Số lượng tiểu cầu của trẻ sơ sinh dao động từ 20-336G/l. Có 14 trẻ có số lượng tiểu cầu giảm khi sinh, trong đó có 3 trẻ bị giảm nhẹ, 4 trẻ giảm vừa và 7 trẻ có số lượng tiểu cầu giảm nặng [77].

Năm 2018, Amihai Rottenstreich và cộng sự nghiên cứu trên 97 thai phụ có số lượng tiểu cầu thấp hơn 100G/l, 66 trường hợp (68%) được chẩn đoán là GT và 31 trường hợp ITP (32%). Tỷ lệ phụ nữ có khởi phát giảm tiểu cầu sớm trong thai kỳ ($p=0,004$) và số lượng tiểu cầu thấp hơn ($p=0,01$) ở nhóm ITP so với nhóm GT. Không có sự khác biệt về tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh ($<100G/l$) giữa những người có ITP và GT mới được chẩn đoán (16,1% so với 10,6%, $p=0,51$) [78].

Nghiên cứu của Murali Subbaiah phân tích hồi cứu 26 thai phụ mắc bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn được thực hiện tại một bệnh viện ở Ấn

Độ. Kết quả cho thấy: tuổi trung bình của thai phụ mắc bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn là 27,3 tuổi. Trong số 26 thai phụ mắc bệnh xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn, có 10 thai phụ còn lại được chẩn đoán trong thai kỳ. Tỷ lệ xuất huyết trong giai đoạn tiền sản, mức độ giảm tiểu cầu nặng và biến chứng xuất huyết tại thời điểm sinh là 30%, 37% và 11,1%. Số lượng tiểu cầu giảm ở mức độ nặng tại thời điểm sinh thường gặp nhiều hơn ở những phụ nữ được chẩn đoán ITP khi mang thai so với những người được chẩn đoán ITP trước khi mang thai ($p=0,04$). 18.5% trẻ sơ sinh của những thai phụ này có số lượng tiểu cầu giảm ở mức độ nặng và 1 trẻ sơ sinh bị xuất huyết nội sọ. Không có trường hợp nào tử vong sau sinh và tử vong mẹ [79].

Nghiên cứu từ năm 2004-2009 của Dapeng Wang, Meiyang Liang và Shanmi Wang tại Bắc Kinh trên 9302 thai phụ xác định được 26 thai phụ bệnh trong thời gian nghiên cứu (0,28%), độ tuổi trung bình của thai phụ là 29 tuổi. Có 17 thai phụ được chẩn đoán trước khi thụ thai và 9 thai phụ trong khi mang thai. Căn nguyên được xác định ở 24 trong số 26 thai phụ, bao gồm 14 (54%) ITP, 5 hội chứng myelodysplastic (MDS), 4 thiếu máu bất sản mãn tính (CAA) và 1 bị lupus ban đỏ hệ thống (SLE). Thời gian mang thai trung bình là 36 tuần. Chỉ có 2 thai phụ sinh thường với lượng máu mất trung bình 83ml và 23 thai phụ sinh mổ được thực hiện với lượng máu mất trung bình là 410ml. Kết quả sau sinh: Có 26 trẻ sơ sinh, trong đó 1 trẻ tử vong và 25 trẻ sinh ra (12 trẻ sinh non). Cân nặng khi sinh trung bình là 2877g. Số lượng tiểu cầu giảm nặng xuất hiện ở 2 trẻ sơ sinh có mẹ số lượng tiểu cầu nặng giảm do với ITP [80].

Một nghiên cứu hồi cứu của Kathryn E Webert và cộng sự trên 92 thai phụ mắc ITP trong 119 lần mang thai trong khoảng thời gian 11 năm. Hầu hết các thai phụ bị giảm tiểu cầu khi mang thai. Khi sinh, trong 98 lần mang thai có đến 89% số lượng tiểu cầu thấp hơn 150G/l; hầu hết có giảm tiểu cầu nhẹ đến trung bình; 21% chảy máu từ trung bình đến nặng. Có 37 lần mang thai

(31,1%) cần điều trị để tăng số lượng tiểu cầu. Trong khi sinh, 44 thai phụ (37,3%) được giảm đau ngoài màng cứng mà không có biến chứng, với hầu hết có số lượng tiểu cầu trong khoảng từ 50-149G/l. Hầu hết các thai phụ đều đẻ đường âm đạo (82,4%). Số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh khi sinh dao động từ 12-436G/l; 25,2% trẻ sơ sinh có số lượng tiểu cầu thấp hơn 150G/l và 9% có số lượng tiểu cầu thấp hơn 50G/l. Có 18 trẻ sơ sinh (14,6%) cần điều trị tích cực cầm máu, 2 trường hợp tử vong [81].

Nghiên cứu hồi cứu của Dongmei Sun và cộng sự so sánh hiệu quả của liệu pháp miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIg) và corticosteroid trong điều trị ITP. Dữ liệu thu thập từ 195 phụ nữ có 235 lần mang thai được theo dõi. Có 137 trường hợp mang thai (58%) mà không cần điều trị. Trong số 98 lần mang thai còn lại ở 91 phụ nữ, 47 lần (48%) được điều trị bằng IVIg và 51 lần được điều trị bằng corticosteroid. Số lượng tiểu cầu trung bình của mẹ khi sinh không khác nhau giữa các nhóm (IVIg 69G/l so với corticosteroid 77G/l; $p=0,71$). Không có xuất huyết nghiêm trọng hoặc gây tử vong cho mẹ, thai nhi hoặc trẻ sơ sinh. Trong số 203 trẻ sơ sinh, 56 trẻ (28%) có số lượng tiểu cầu khi sinh $<150G/l$ và 18 trẻ (9%) có số lượng tiểu cầu $<50G/l$. Xuất huyết nội sọ được ghi nhận ở 2 trẻ sơ sinh. Không có trường hợp tử vong sơ sinh. Phần lớn thai phụ có tiền sử ITP không cần điều trị và kết quả sơ sinh tương đương với những bà mẹ dùng IVIg hoặc corticosteroid để điều trị ITP cho mẹ [82].

Một nghiên cứu tiến hành trong 16 năm từ năm 1997 đến năm 2013 để xác định các yếu tố tiên lượng cho giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được sinh ra bởi các thai phụ ITP. Trong giai đoạn này, 30 thai phụ mắc ITP đã sinh 44 trẻ. Giảm tiểu cầu sơ sinh ($<100G/l$) khi sinh được quan sát thấy ở 7 trẻ, trong đó có 4 trẻ bị giảm nặng ($<50G/l$). Không có trường hợp nào xuất huyết nội sọ và tử vong sơ sinh. Số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh được sinh ra từ các thai phụ được chẩn đoán mắc ITP khi mang thai cao hơn đáng kể so với những trẻ sinh ra từ những thai phụ được chẩn đoán mắc ITP trước khi mang thai. Có mối tương quan đáng kể giữa số lượng tiểu cầu ở trẻ là con so và con dạ

($p=0,015$). Số lượng tiểu cầu của trẻ được sinh thường giảm đáng kể sau sinh so với những trẻ sinh mổ (13/16 so với 10/23, $p=0,024$). Tóm lại, chẩn đoán ITP trước khi mang thai có liên quan đáng kể đến giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh và số lượng tiểu cầu ở trẻ được sinh lần đầu (con so) là một yếu tố tiên lượng cho trẻ tiếp theo [83].

1.6.2.Nghiên cứu trong nước

Theo Kiều Thị Thanh khi nghiên cứu giảm tiểu cầu trên thai phụ cho thấy tỷ lệ giảm tiểu cầu có xu hướng tăng lên. Trong số đối tượng nghiên cứu có 73,6% số thai phụ bị giảm tiểu cầu được phát hiện từ trước khi có thai, chỉ có 22,4% số thai phụ phát hiện trong khi có thai. Tiến triển trong khi mang thai có: 4,3% sảy thai, 8,7% thai lưu, 8,7% đẻ non, 78,3% đẻ đủ tháng. Tỷ lệ mổ lấy thai là 76,7%, trong đó tê tủy sống là 56,6%. Điều trị nội khoa đều có kết quả, tỷ lệ không có triệu chứng lâm sàng chiếm đến 62,6%. Trong số trẻ sinh ra chỉ 3,3% bị thấp cân [84].

Theo Nguyễn Trọng Tuyên (2016) nghiên cứu thái độ xử trí trong chuyển dạ đối với thai phụ giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện Phụ sản Trung ương trong thời gian từ T1/2013-T6/2016 có 166 thai phụ giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân chuyển dạ đẻ với tuổi thai 31-42tuần, độ tuổi $28\pm 4,34$ tuổi (18-41 tuổi) chủ yếu ở độ tuổi 25-29 tuổi (44,6%). Trong đó đến 88,0% được chẩn đoán khi có thai, đặc biệt trên 28 tuần (96,6%); 58,1% con so.

Triệu chứng xuất huyết dưới da dạng chấm, số lượng tiểu cầu giảm ở mức độ khác nhưng thường gặp ở mức độ 50–80G/l.

Đa số được điều trị trong quá trình mang thai, sử dụng corticoid và truyền tiểu cầu. Tỷ lệ mổ lấy thai 77,1%, đẻ âm đạo 22,3%, 1 forceps. Sau đẻ 100% ổn định, có 1 thai phụ có biến chứng chảy máu. 89,9% đủ tháng và không có biến chứng [85].

Chương 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Các thai phụ có thai được chẩn đoán là giảm tiểu cầu tại Viện Huyết học-Truyền máu trung ương, khoa Huyết học-Truyền máu bệnh viện Bạch Mai và khoa Phụ sản-bệnh viện Bạch Mai, bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 03 năm 2014 với các tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Những thai phụ đạt tiêu chuẩn sau:

- + Tiền sử khỏe mạnh.
- + Số lượng tiểu cầu $<150G/l$ xảy ra trong thai kỳ.
- + Không mắc các bệnh gây giảm tiểu cầu như: suy tủy, bệnh ác tính, bệnh hệ thống, do virus, thuốc...
- + Hồ sơ bệnh án rõ ràng, đầy đủ các thông tin cần nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- + Không kết thúc thai nghén tại bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

2.2.1. Thời gian nghiên cứu

Thời gian nghiên cứu từ tháng 3 năm 2014 đến tháng 12 năm 2018.

2.2.2. Địa điểm nghiên cứu

Khoa Huyết học-Truyền máu bệnh viện Bạch Mai, viện Huyết học-Truyền máu Trung ương và bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Phương pháp nghiên cứu mô tả theo dõi dọc.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Chọn mẫu có chủ đích, lấy các thai phụ đủ tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ trong thời gian nghiên cứu. Trên thực tế chúng tôi chọn được 58 thai phụ và 58 trẻ sơ sinh được sinh ra bởi 58 thai phụ này đưa vào nghiên cứu theo dõi.

2.3.3. Các bước thu thập số liệu

+ Lựa chọn thai phụ đủ tiêu chuẩn đưa vào nghiên cứu và thu thập số liệu theo mẫu phiếu nghiên cứu.

+ Tất cả các thai phụ được hỏi bệnh, tiền sử và thăm khám lâm sàng; sau đó được chỉ định xét nghiệm (công thức máu, miễn dịch (nếu cần)) và nhận định kết quả xét nghiệm trong lần khám đầu tiên, theo chỉ định chuyên khoa huyết học và ngay trước khi sinh.

+ Kết hợp chuyên khoa huyết học theo dõi, điều trị cho thai phụ. Quyết định thời điểm, biện pháp dừng thai nghén.

+ Theo dõi hậu sản: nguy cơ chảy máu; xét nghiệm lại công thức máu trong thời gian hậu sản tại bệnh phòng.

+ Kết hợp sơ sinh thăm khám lâm sàng đánh giá tình trạng sơ sinh, chỉ định làm xét nghiệm công thức máu trong vòng 24 giờ sau sinh, xác định có xuất huyết hay không, nếu cần chỉ định siêu âm xuyên thóp.

+ Hẹn khám lại sau sinh theo chuyên khoa huyết học (xét nghiệm công thức máu kiểm tra số lượng tiểu cầu trong 08 tuần sau sinh khi số lượng tiểu cầu <150G/l hoặc khi số lượng tiểu cầu đã về 150G/l trước 08 tuần sau sinh).

2.4. Các biến số, chỉ số nghiên cứu

2.4.1. Một số đặc điểm chung về đối tượng nghiên cứu

+ Tuổi của thai phụ: phân theo các nhóm tuổi sau: <18 tuổi; 18-34 tuổi; ≥35 tuổi (vị thành niên, thành niên, mẹ lớn tuổi).

+ Nghề nghiệp: Cán bộ công chức, công nhân, nông dân, nghề khác.

+ Số lần mang thai: 1 lần, ≥2 lần (con so, con rạ).

- + Tiền sử giảm tiểu cầu ở những lần mang thai trước: không, có.
- + Thời điểm phát hiện giảm tiểu cầu: ≤ 14 tuần; $15 < 28$ tuần; ≥ 28 tuần; lúc chuyển dạ đẻ (quý 1, quý 2, quý 3 thai kỳ theo quy định khám thai).

2.4.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân của thai phụ bị giảm tiểu cầu.

- + Đặc điểm xuất huyết: Không có triệu chứng xuất huyết/xuất huyết dưới da (nhẹ)/xuất huyết niêm mạc (trung bình)/xuất huyết nội tạng (nặng).
- + Thời điểm xuất huyết tại các thời điểm:
 - Khi vào viện
 - Trước khi kết thúc thai nghén
 - Sau khi kết thúc thai nghén
 - Khi ra viện
- + Tình trạng thiếu máu, giảm tiểu cầu tại các thời điểm:
 - Trước khi kết thúc thai nghén
 - Trước khi ra viện (trong thời gian điều trị hậu phẫu hoặc hậu sản tại viện).

- + Số lượng tiểu cầu thai phụ lúc phát hiện
- + Số lượng tiểu cầu thai phụ lúc sinh
- + Kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ: Âm tính, dương tính

⇒ Phân nhóm thai phụ trước sinh: GT (số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$ và kháng thể âm tính) và ITP (số lượng tiểu cầu $< 80G/l$ hoặc/và kháng thể dương tính).

- + Tình trạng thiếu máu ở thai phụ
- + Tình trạng khám lại sau sinh: có/không (theo chuyên khoa huyết học).

2.4.3. Đánh giá một số chỉ số huyết học của trẻ sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ bị giảm tiểu cầu

- + Tuổi thai khi sinh
- + Cân nặng khi sinh

+ Số lượng tiểu cầu của sơ sinh: <50G/l; 50–100G/l; >100G/l

⇒ Phân nhóm thai phụ sau sinh ——— GT: tiểu cầu sơ sinh $\geq 150\text{G/l}$
 \ ITP: tiểu cầu sơ sinh <150G/l

+ Kháng thể kháng tiểu cầu ở sơ sinh: Âm tính/dương tính.

2.4.4. Thái độ xử trí đối với thai phụ giảm tiểu cầu

+ Phương pháp mổ lấy thai: đẻ thường, đẻ mổ, đẻ thủ thuật (theo WHO [86] khi số lượng tiểu cầu >80G/l chỉ định mổ lấy thai hoàn toàn do bác sĩ sản khoa quyết định).

+ Phương pháp giảm đau: Gây tê, gây mê (chỉ nên gây tê vùng khi số lượng tiểu cầu <80G/l) [87].

+ Phương pháp điều trị nội khoa:

- Corticoid
- Truyền gamma globulin
- Truyền tiểu cầu
- Phối hợp các phương pháp trên.

2.5. Các chỉ tiêu đánh giá và kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

2.5.1. Các chỉ tiêu đánh giá

+ Tuổi thai: Phân loại tuổi thai theo WHO (2021):

- Sinh non: 22- <37 tuần.
- Thai gần đủ tháng và đủ tháng: 37- <41 tuần.
- Thai quá ngày: ≥ 42 tuần.

+ Tuổi thai: Phân loại tuổi thai theo thời điểm khám thai:

- Quý 1: ≤ 14 tuần
- Quý 2: 15-<28 tuần
- Quý 3: ≥ 28 tuần

+ Phân loại thiếu máu theo lượng huyết sắc tố: theo phân độ thiếu máu ở thai phụ của World Health Organization classification.

- Không thiếu máu : $\geq 110\text{g/l}$
- Thiếu máu độ 1 : 80- $<110\text{g/l}$
- Thiếu máu độ 2 : 60- $<80\text{g/l}$
- Thiếu máu độ 3 : $<60\text{g/l}$.

+ Phân loại mức độ giảm tiểu cầu: Phân độ giảm tiểu cầu theo Guideline for the management of Thrombocytopenia in pregnancy (GL927).

- Nhẹ : 100-150G/l
- Trung bình : 50- $<100\text{G/l}$
- Nặng : 20- $<50\text{G/l}$
- Rất nặng : $<20\text{G/l}$.

+ Phân nhóm sau khi có đầy đủ dữ liệu của 58 thai phụ và 58 sơ sinh được sinh ra bởi các thai phụ này:

- Giảm tiểu cầu thai nghén (GT) được đặc trưng bởi: số lượng tiểu cầu giảm nhẹ (theo các báo cáo số lượng tiểu cầu thường ở mức 80-150G/l) [24], [25]; không có triệu chứng và xảy ra trong ba tháng cuối của thai kỳ; không có tiền sử giảm tiểu cầu (trừ trường hợp có thai trước đó), không tìm được kháng thể kháng tiểu cầu. Nó không gây ra biến chứng của mẹ, thai nhi hoặc trẻ sơ sinh. Số lượng tiểu cầu trở về bình thường sau sinh [27].

- Giảm tiểu cầu tự miễn (ITP): được gợi ý nghĩ đến khi số lượng tiểu cầu $<80\text{G/l}$ hoặc có kháng thể kháng tiểu cầu hoặc có giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh.

2.5.2. Xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu [88]

Số lượng tiểu cầu được đếm trong dung dịch còn giữa nguyên cả hồng cầu, bạch cầu.

Hiện nay thường đếm số lượng tiểu cầu bằng máy phân tích huyết học, trong trường hợp nghi ngờ bất thường sẽ đếm lại số lượng bằng kính hiển vi.

Kỹ thuật đếm tiểu cầu bằng máy phân tích huyết học tự động:

❖ Nguyên tắc cơ bản là trở kháng. Nguyên lý cơ bản của máy đếm tế bào theo dòng điện là sự biến đổi điện trở khi tế bào đi qua điện trường tạo thành các xung dòng điện. Nguyên lý này giúp phân tích sự khác biệt về kích thước các loại tế bào khác nhau.

Tiểu cầu được đếm trong dung dịch còn giữa nguyên cả hồng cầu, bạch cầu.

❖ Máu xét nghiệm, hoá chất và dụng cụ:

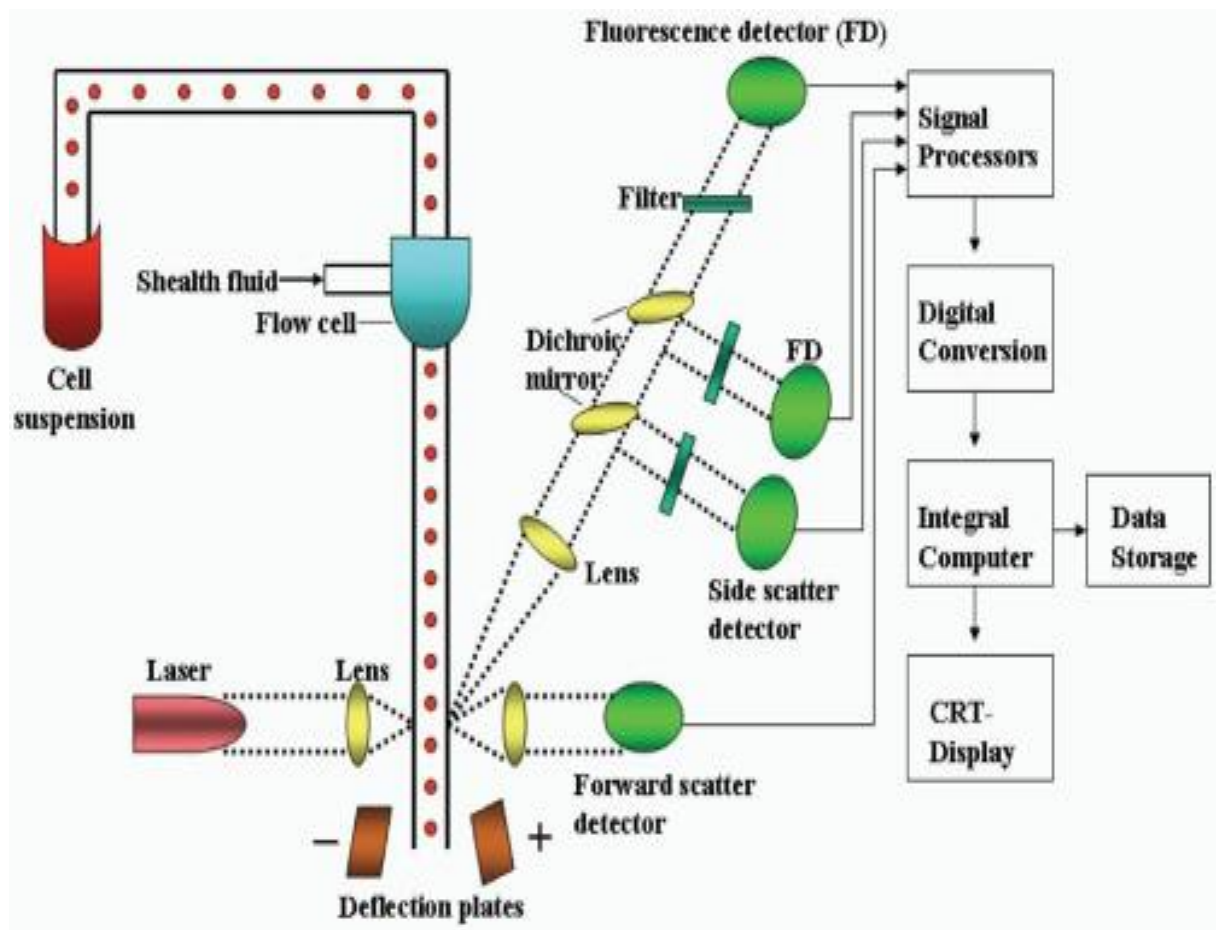
- Mẫu bệnh phẩm là 2ml máu tĩnh mạch được chống đông bằng EDTA K2/K3.
- Dụng cụ lấy máu mao mạch (đầu ngón tay) và tĩnh mạch.
- Dung dịch amoni oxalat hoặc dung dịch Marciano.
- Quả bóp cao su.
- Máy phân tích huyết học tự động sysmex XT-2000i và hóa chất đi kèm.



Hình 2.1. Máy phân tích huyết học tự động sysmex XT-2000i

❖ Kỹ thuật đếm tiêu cầu bằng máy

Máu được pha trong dung dịch pha loãng, dung dịch này là chất dẫn điện tốt; các tế bào máu là những vật thể ít dẫn điện. Một dòng điện ổn định được tạo ra cho hỗn hợp dịch có tế bào máu giữa hai điện cực ở hai phía của một lỗ nhỏ mà các tế bào máu cần đếm sẽ chạy qua. Mỗi tế bào máu khi di chuyển qua lỗ nhỏ tạo nên một xung điện tương đương với số lượng tế bào máu đã đi qua trong một khoảng nhất định. Độ lớn của mỗi xung điện tỷ lệ thuận với thể tích của tế bào máu, tiêu cầu được xác định bằng tổng số các tế bào máu có thể tích trong khoảng 2-24 fl.



Hình 2.2. Cấu trúc cơ bản của máy đo lưu lượng cho thấy hệ thống vận chuyển chất lỏng, hệ thống quang học, hệ thống điện tử và máy phân loại tế bào

2.5.3. Quy trình xét nghiệm kháng tiêu cầu

Làm xét nghiệm kháng thể kháng tiêu cầu gián tiếp tại Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương bằng kỹ thuật flow cytometry.

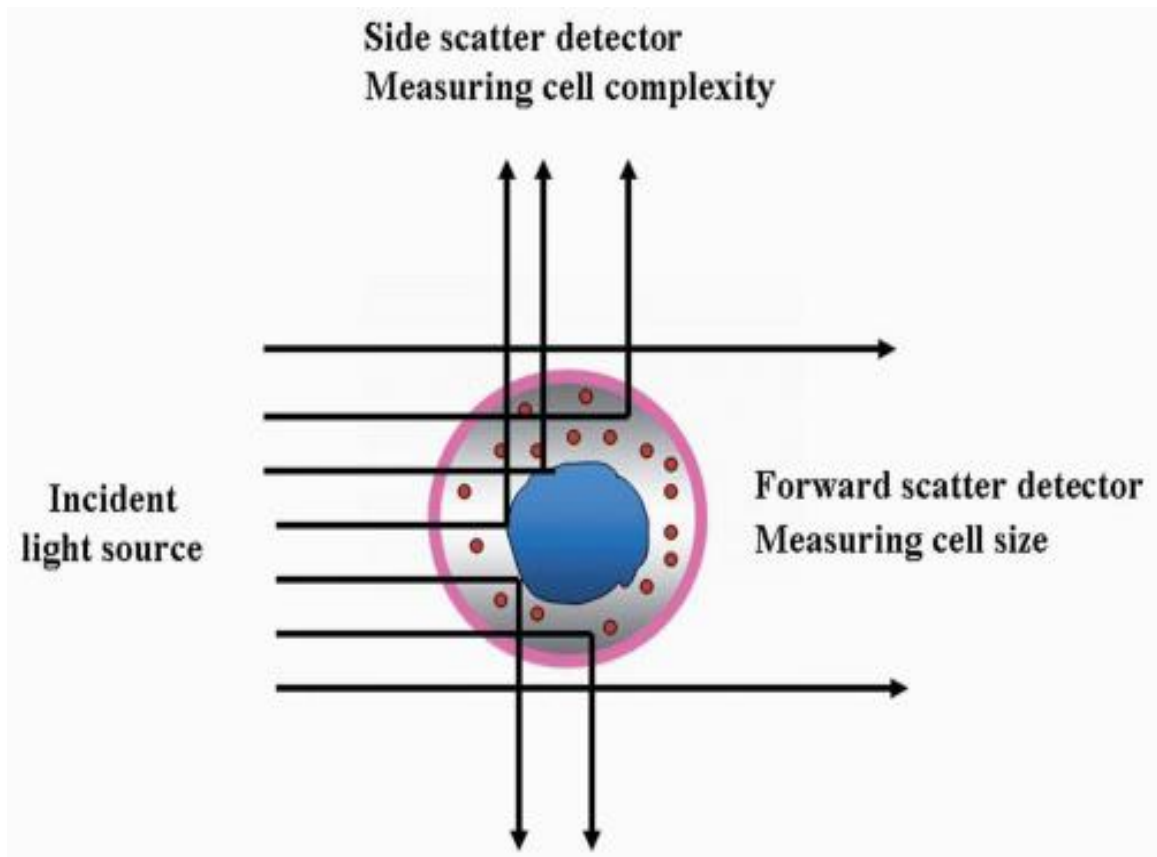
2.5.3.1. Nguyên lý xét nghiệm

HLA và kháng nguyên nhóm máu ABO. Trong những điều kiện nhất định, có thể có thể sinh các tự kháng thể chống lại các kháng nguyên tiêu cầu của chính mình (bệnh giảm tiêu cầu miễn dịch) hoặc sinh kháng thể đồng loại chống các kháng nguyên tiêu cầu truyền vào (khi được truyền tiêu cầu người). Các kháng thể kháng tiêu cầu này một phần gắn vào bề mặt tiêu cầu, một phần tồn tại tự do trong huyết tương. Bản chất của kháng thể này là IgG.

Dùng kháng thể đơn dòng gắn huỳnh quang kháng IgG người có thể phát hiện được kháng thể kháng tiêu cầu gián tiếp (kháng thể tự do trong huyết tương) bằng kỹ thuật đếm tế bào dòng chảy (flowcytometry).

Nguyên tắc đếm tế bào dòng chảy là đo độ tán xạ và/hoặc huỳnh quang của tế bào trong cửa sổ điện tử được ghi lại trên biểu đồ. Biểu đồ thể hiện mối tương quan giữa tán xạ trước hay còn gọi là tán xạ góc vuông (Side Scatter: SS) với tán xạ bên hay còn gọi là tán xạ góc hẹp (Forward Scatter: FS) của ánh sáng. Biểu đồ được sử dụng để hỗ trợ cho giai đoạn khoanh vùng (gating stage).

Phân tích sự phát huỳnh quang của các tế bào (đã được phân tách) nhằm giúp phân biệt các tế bào nhuộm dương tính với các tế bào không nhuộm. Các kết quả được biểu thị dưới dạng phần trăm của tế bào nhuộm dương tính trên tổng số tế bào khoanh vùng được.



Hình 2.3 Minh họa giản đồ cho thấy mối quan hệ của tán xạ ánh sáng và kích thước/cấu trúc tế bào

2.5.3.2. Phương tiện

- Máy phân tích tế bào dòng chảy FACSCanto II;
- Máy ly tâm;
- Máy lắc trộn (máy vortex);
- Pipet và đầu pipet các loại 250 và 1.000 microlit;
- Các ống nghiệm chuyên dụng cho flow cytometry;
- Găng tay làm xét nghiệm.



Hình 2.4. Máy phân tích tế bào dòng chảy FACSCanto II;

2.5.3.3. Hóa chất

- Anti CD61-PE;
- Anti human IgG-FITC;
- Anti human IgM-FITC;
- Dung dịch PBS-EDTA;
- Dung dịch sheath chạy máy flow;
- Nước cất, hóa chất khử trùng Natri hypochlorite;
- Mẫu chứng âm: là mẫu huyết thanh người không có kháng thể kháng tiểu cầu;
- Mẫu chứng dương: là mẫu huyết thanh người có kháng thể kháng tiểu cầu;
- 5 mẫu tiểu cầu của người cho máu cùng nhóm ABO với người bệnh.

2.5.3.4. Mẫu bệnh phẩm (mẫu thai phụ)

Máu toàn phần:

- Lấy 2ml vào ống không chất chống đông.
- Gửi mẫu ngay lên phòng xét nghiệm để tách huyết thanh bằng cách ly tâm 3000 vòng/phút x5 phút
 - + Hút lớp huyết thanh ra ống nghiệm đã ghi đầy đủ thông tin (mỗi ống 300 μ l).
 - + Sau đó bảo quản huyết thanh thai phụ ở 2⁰C-8⁰C.
 - + Huyết thanh thai phụ được bảo quản dây chuyền lạnh chuyển đến Viện Huyết học và Truyền máu Trung ương để làm xét nghiệm kháng thể kháng tiêu cầu theo phương pháp gián tiếp.

2.5.3.5. Chọn mẫu làm chứng

- Tiêu cầu nhóm máu O
 - + Lấy từ máu của người khỏe mạnh: theo tiêu chuẩn của người hiến máu- tại điều 4 thông tư 26/2013TT-BYT.
 - + Lấy 3 ống máu chống đông Natri Citrat 3.8% hoặc 3.2% của người hiến tiêu cầu nhóm máu O khác nhau hoặc có thể sử dụng 3 cuống tiêu cầu nhóm O từ 3 đơn vị tiêu cầu khác nhau.
 - + Tiêu cầu O có thể xin ba cuống tiêu cầu máy hoặc tiêu cầu pool tại kho máu hoặc phát máu.
- Huyết thanh chứng âm (huyết thanh AB)
 - + Huyết thanh chứng âm được lấy từ máu của người khỏe mạnh: theo tiêu chuẩn của người hiến máu- tại điều 4 thông tư 26/2013TT-BYT.
 - + Huyết thanh AB được khoa sản xuất cung cấp và được chia nhỏ bảo quản tủ lạnh -20⁰C.

2.5.3.6. Quy trình thực hiện

❖ Bước 1: Chuẩn bị

- Pha PBS EDTA, formaldehyde theo công thức.
- Ghi tên bệnh nhân, năm sinh lên 2 ống nghiệm xanh 12x75mm (dùng cho máy Flow cytometry Navios), hoặc 2 ống nghiệm trắng 12x75mm (dùng cho máy Flow cytometry BD canto).
- Lập hồ sơ xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu gián tiếp theo biểu mẫu.

❖ Bước 2: Tách huyết thanh

- Ly tâm bệnh nhân, năm sinh lên bệnh nhân và mẫu chứng nhóm AB tốc độ tâm (3000vòng/phút)x5phút.
- Hút lớp huyết thanh ra ống nghiệm đã ghi đầy đủ thông tin (mỗi ống 300 μ l).

❖ Bước 3: Tách tiểu cầu O

- Ghi tên mẫu tiểu cầu bình thường (nhóm O) lên ống falcol 15ml.
- Đổ 3 ống máu chống đông người bình thường (nhóm máu O) vào falcol 15ml.
- Ly tâm ống chống đông của bệnh nhân tốc độ (500vòng/phút) x 10phút.
- Hút lớp huyết tương giàu tiểu cầu ra ống nghiệm flow sạch đã ghi đầy đủ thông tin.
- Nếu sử dụng cuống tiểu cầu O thì cắt cuống tiểu cầu nhỏ tiểu cầu vào ống nghiệm flow sạch.

❖ Bước 4: Đếm tiểu cầu và pha loãng tiểu cầu

- Đếm số lượng tiểu cầu bệnh nhân bằng buồng đếm hoặc máy đếm tế bào.
- Pha loãng tiểu cầu của bệnh nhân để được nồng độ tiểu cầu 10^6 tế bào/ml.

❖ Bước 5: Cố định tế bào

- Hút vào hai ống flow đã ghi ở trên ống 1 và ống 2 mỗi ống 100 μ l tiểu cầu O nồng độ 10^6 /ml và 100 μ l formaldehyde 2% ủ trong 10 phút nhiệt độ phòng.
- Thêm 2ml PBS EDTA vào mỗi ống ly tâm 3000vòng/phút lặp lại bước này 2 lần.

❖ Bước 6: Ủ tiêu cầu với huyết thanh

Ống 1	Ống 2
Thêm vào ống có sẵn tiểu cầu đã cố định: + 300µl huyết thanh bệnh nhân. + Vortex, ủ trong tối nhiệt độ phòng 45 phút.	Thêm vào ống có sẵn tiểu cầu đã cố định: + Thêm 300µl huyết thanh AB (người bình thường) +Vortex, ủ trong tối nhiệt độ phòng 45 phút.

❖ Bước 7: Rửa

- Thêm 2ml dung dịch PBS EDTA, vortex ly tâm 3000vòng/1phút trong 10 phút, bỏ dịch nổi thu cạn.
- Lặp lại 1 lần bước rửa.

❖ Bước 8: Ủ kháng thể

- Thêm 20µl Mouse anti Human IgG (FITC) và 20µl CD61 hoặc CD 41 vào cả 2 ống.
- Vortex 1 và 20nti Human Ig trong tối 20 phút.
- Bù 100µl PBS EDTA vào cả hai ống 1 và ống 2.

❖ Bước 9: Chạy máy

- Lập sơ đồ vị trí mẫu xét nghiệm
- Chạy máy Navios (Beckman colter):
- Kiểm tra máy, bật máy và chuẩn máy: theo Quy trình vận hành, bảo dưỡng máy Flow cytometry Navios (QT.MD.07).
- Chọn chương trình làm việc: Mở Navios/ Dr Lee/Protocols/khang the khang TC/chạy máy theo sơ đồ vị trí mẫu.
- Rửa máy và tắt máy: theo Quy trình vận hành, bảo dưỡng máy Flow cytometry Navios (QT.MD.07).

❖ Bước 10: Phân tích kết quả

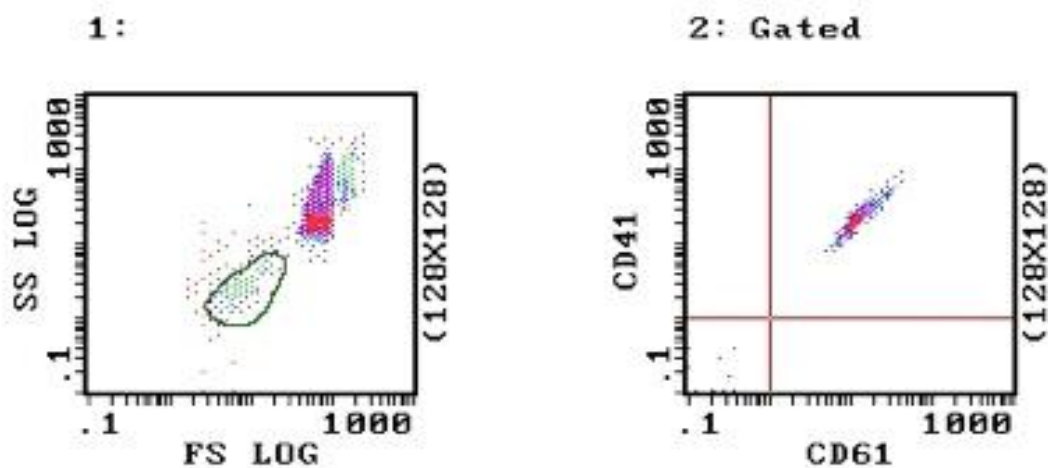
- Phân tích kết quả trên phần mềm, in kết quả vừa phân tích.
- Nhập kết quả vào trương trình Labconn theo quy trình trả kết quả QT.MD.40.
- Hoàn thành hồ sơ lưu kết quả của bệnh nhân.

2.5.3.7. Biện luận kết quả

- CD41 nhận ra glycoprotein GpIIb (chuỗi integrin alpha IIb), là thành phần liên kết không cộng hóa trị với GpIIIa (chuỗi integrin beta 3) tạo phức hợp GpIIb/IIIa.

- CD61 nhận ra glycoprotein GpIIIa (chuỗi integrin beta 3) của màng tiểu cầu.

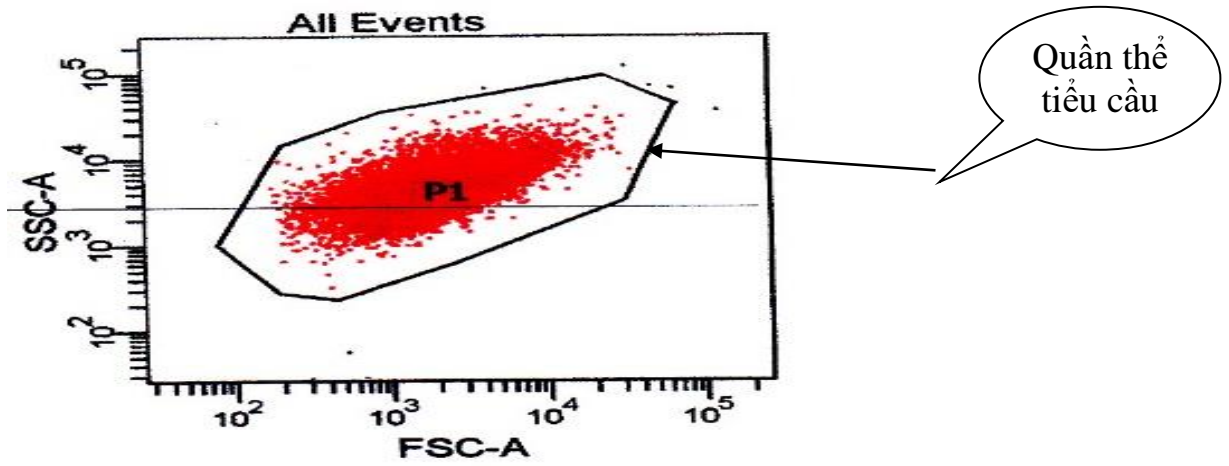
- Hình 1, mẫu máu bình thường, tiểu cầu được chọn dựa vào FS (Forward Scatter) và SS (Side Scatter). Hình 2, tiểu cầu được nhuộm với CD41 (GpIIb) và CD61 (GpIIIa) và cho biểu hiện cả 2 glycoprotein.



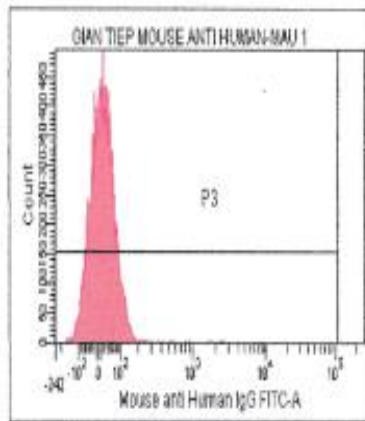
Hình 2.5. FS và SS tiểu cầu

- Dựa vào MFI (Mean fluo resscent Intensity):
- Đồ thị và bảng tính kết quả
- Tiêu chuẩn dương tính là mean ống 1 (ống thử)/mean ống 2 (ống chứng) $\geq 1,3$.

- Tiêu chuẩn âm tính là mean ống 1 (ống thử)/mean ống 2 (ống chứng) $<1,3$.



Hình 2.6. MFI (Mean fluo ressscent Intensity)



Experiment Name: MAU NGUOI BINH THUONG 16/7/2016
 Specimen Name: GIAN TIEP MOUSE ANTI HUMAN
 Tube Name: MAU 1
 Record Date: Jul 16, 2016 10:30:39 AM
 \$OP: Administrator
 GUID: 2aa032f5-3635-47d8-bc10-a190981d79cf

Population	#Events	%Parent	Mean
All Events	10,000	####	14
P1	9,989	99.9	14
P2	10	0.1	1,273
P3	9,989	100.0	14

Chỉ số mean

Ví dụ:

+ Trường hợp dương tính:

Phương pháp	Ống	Chỉ số mean	Tỷ lệ mean(ống 1/ống 2)	Kết quả
Gián tiếp	Ống 1	C	$C/D \geq 1.3$	DƯƠNG TÍNH
	Ống 2	D		

+ Trường hợp âm tính:

Phương pháp	Ống	Chỉ số mean	Tỷ lệ mean(ống 1/ống 2)	Kết quả
Gián tiếp	Ống 1	C	$C/D < 1.3$	ÂM TÍNH
	Ống 2	D		

2.5.3.8. Tiêu chuẩn đánh giá và kiểm tra chất lượng

- + Khi tách tiêu cầu để làm xét nghiệm phải loại bỏ hết hồng cầu và bạch cầu.
- + Mẫu âm tính và mẫu tiêu cầu O được lấy từ người hiến tiêu cầu (người khỏe mạnh có số lượng tiêu cầu bình thường và chưa từng truyền tiêu cầu).
- + Dựa vào SS và FS để đánh giá và phát hiện quần thể tiêu cầu.
- + Ống nghiệm để làm xét nghiệm phải sạch.
- + Lượng kháng thể và tế bào phải tương đủ.
- + Hóa chất phải còn hạn sử dụng
- + Thời gian làm xét nghiệm phải đủ.

2.6. Xử lí số liệu

- + Số liệu được xử lí và phân tích bằng phần mềm SPSS 22.0.
- + Các thuật toán sử dụng là tính tỷ lệ %, test T; sử dụng để so sánh hai giá trị trung bình với mức ý nghĩa thống kê được xác định khi có giá trị $p < 0,05$.

2.7. Đạo đức trong nghiên cứu

- + Nghiên cứu được triển khai sau khi được Hội đồng đạo đức của trường đại học Y Hà Nội thông qua; sự chấp thuận của bệnh viện Phụ Sản Trung Ương.
- + Thai phụ được giải thích rõ về mục đích của nghiên cứu và đồng ý tham gia nghiên cứu.
- + Thông tin về thai phụ được giữ bí mật.
- + Không có thái độ phân biệt đối xử giữa các thai phụ .
- + Nghiên cứu nhằm mục đích chẩn đoán sớm giảm tiêu cầu trong quá trình thai nghén từ đó giúp cho việc phòng ngừa và điều trị sớm để hạn chế những hậu quả nặng nề cho mẹ và thai nhi. Nghiên cứu không sử dụng các can thiệp có hại hoặc có nguy cơ có hại cho thai phụ. Xét nghiệm một số chỉ số sinh hóa máu là chỉ định bắt buộc trong quá trình theo dõi thai nghén.

SƠ ĐỒ NGHIÊN CỨU

Các bệnh nhân có thai được chẩn đoán là giảm tiểu cầu đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ

- Khai thác tiền sử, khám lâm sàng, theo dõi quá trình thai nghén của thai phụ.
- Đánh giá tình trạng xuất huyết, tình trạng thiếu máu của thai phụ sau sinh.
- Làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu

- Đánh giá các đặc điểm lâm sàng, các chỉ số huyết học của trẻ sau sinh
- Làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu

Theo dõi các biết cố của mẹ và trẻ; thái độ xử trí

Mục tiêu 1: Mô tả đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, nguyên nhân của thai phụ bị giảm tiểu cầu.

Mục tiêu 2: Đánh giá một số chỉ số huyết học của trẻ sơ sinh được sinh ra bởi những thai phụ bị giảm tiểu cầu.

Mục tiêu 3: Thái độ xử trí đối với thai phụ giảm tiểu cầu.

Chương 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

Từ tháng 04/2014 đến tháng 04/2018, chúng tôi tiến hành xét nghiệm bằng phương pháp tổng phân tích máu và thăm khám loại trừ, chúng tôi tìm được 58 thai phụ giảm số lượng tiểu cầu trong thai kỳ với các kết quả như sau:

3.1. Một số đặc điểm chung của nhóm thai phụ nghiên cứu

3.1.1. Tuổi

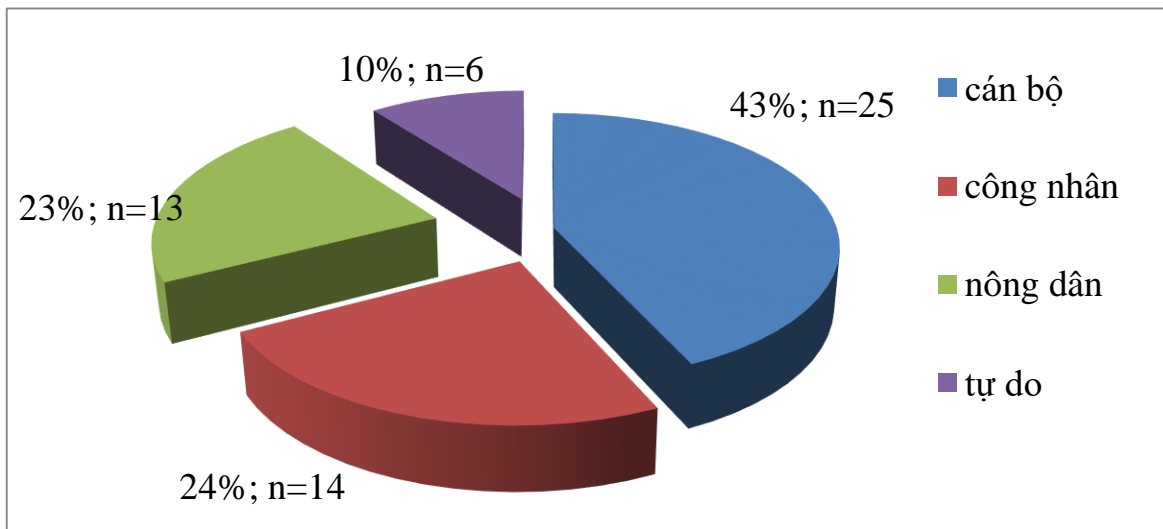
Bảng 3.1. Phân bố thai phụ theo nhóm tuổi

Nhóm tuổi	Số thai phụ	Tỉ lệ (%)
< 18 tuổi	0	0,0
18-34 tuổi	46	79,3
≥ 35 tuổi	12	20,7
Tổng	58	100,0
$\bar{x} \pm SD=28,6 \pm 5,5$ tuổi (19-40 tuổi)		

Nhận xét:

- Tuổi trung bình nhóm nghiên cứu $28,6 \pm 5,5$ tuổi (19-40 tuổi).
- Thai phụ có tuổi nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 40 tuổi.
- Nhóm tuổi gặp nhiều nhất từ 18-34 tuổi, chiếm 79,3%.

3.1.2. Nghề nghiệp

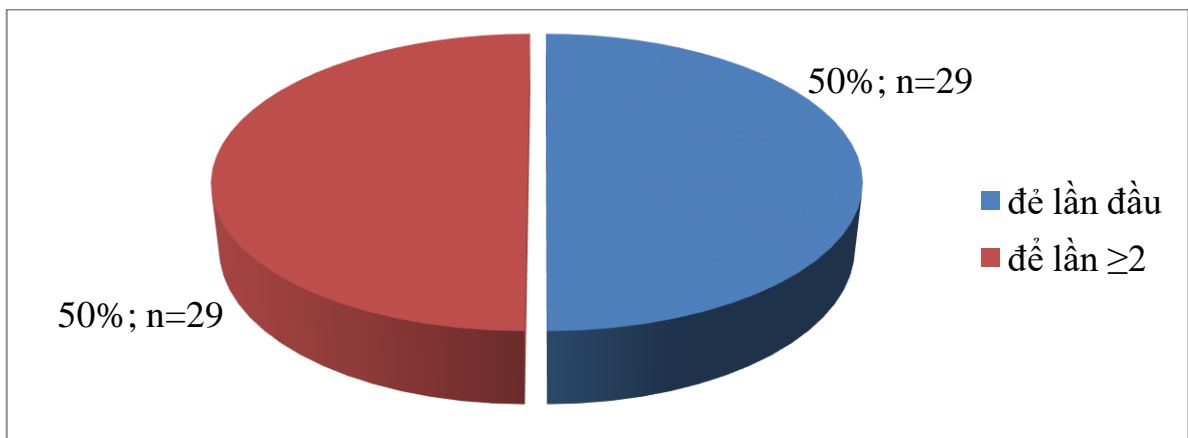


Biểu đồ 3.1. Phân bố thai phụ theo nghề nghiệp.

Nhận xét:

- Số thai phụ có nghề nghiệp cán bộ là 25 chiếm 43%.
- Tỷ lệ nông dân và công nhân là gần như nhau (24%; 23%).

3.1.3. Số lần sinh con



Biểu đồ 3.2. Phân bố thai phụ theo số lần sinh con

Nhận xét:

- Số thai phụ sinh con lần đầu và sinh con từ lần thứ hai trở lên là bằng nhau (50,0%).

3.2. Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng

3.2.1. Tuổi thai khi phát hiện giảm tiểu cầu

Bảng 3.2. Phân bố thai phụ theo tuổi thai lúc phát hiện giảm tiểu cầu.

Tuần thai	Số thai phụ	Tỉ lệ (%)
≤ 14 tuần	5	8,6%
15-27 tuần	9	15,5%
≥ 28 tuần	44	75,9%
Tổng	58	100%
$\bar{x} \pm SD=30,2 \pm 7,8$ (08-41 tuần)		

Nhận xét:

- Việc phát hiện giảm tiểu cầu chủ yếu xảy ra vào ba tháng cuối của thai kỳ (75,9%), trong đó có 8 thai phụ phát hiện giảm tiểu cầu khi chuyển dạ. Nhóm phát hiện trong ba tháng đầu là thấp nhất (8,6%).

- Tuổi thai trung bình trong nhóm nghiên cứu là $30,2 \pm 7,8$ (08-41 tuần). Lớn nhất 41 tuần, nhỏ nhất 08 tuần.

3.2.2. Tuổi thai lúc sinh

Bảng 3.3. Phân bố thai phụ theo tuổi thai lúc sinh

Tuần thai	Số thai phụ	Tỉ lệ (%)
< 37 tuần	2	3,5
37-41 tuần	55	94,8
≥ 42 tuần	1	1,7
Tổng	58	100
$\bar{x} \pm SD=38,89 \pm 1,45$ (34-42 tuần)		

Nhận xét:

- Tỷ lệ sinh con chưa đủ tháng là thấp nhất (3,5%) trong đó có 1 trường hợp 34 tuần, 1 trường hợp 35 tuần.

- Chủ yếu là sinh đúng tuổi thai (37-41 tuần): 94,8%.

- Tuổi thai trung bình khi sinh là: $\bar{x} \pm SD=38,89 \pm 1,45$ (34-42 tuần).

3.2.3. Trọng lượng trẻ lúc sinh

Bảng 3.4. Phân bố thai phụ theo trọng lượng thai lúc sinh

Tuần thai	Số thai phụ	Tỉ lệ (%)
< 2500g	3	5,2
2500–3500g	46	79,3
> 3500g	9	15,5
Tổng	58	100,0

Nhận xét:

- Chủ yếu trẻ sơ sinh khi sinh ra có cân nặng trung bình (79,3%).
- Trọng lượng trung bình của trẻ sơ sinh là 3140 ± 454 g, nhẹ nhất là 1600g và nặng nhất là 4100g.
- Tỷ lệ trẻ sinh ra nhẹ cân là 5,2%. Chỉ có 3 trường hợp nhẹ cân (<2500g) trong đó có 2 trường hợp là do non tháng.

3.2.4. Mối liên quan giữa trọng lượng và tuổi thai

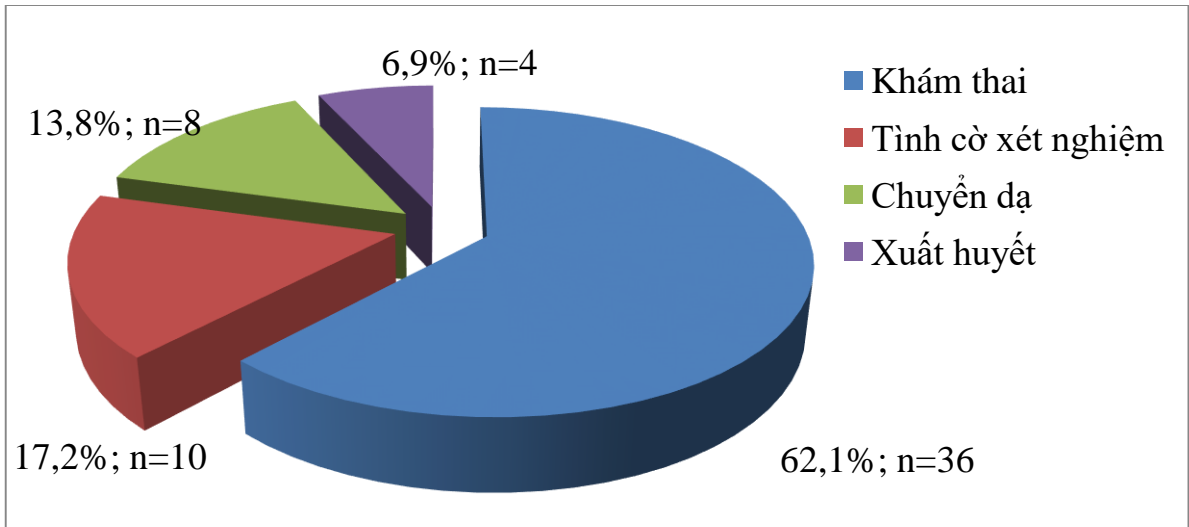
Bảng 3.5. Phân bố thai phụ theo trọng lượng thai và tuổi thai lúc sinh

Phân bố thai phụ	< 37 tuần		37-42 tuần		Tổng (n)
	n	%	n	%	
< 2500g	2	100,0	1	1,8	3
2500-3500g	0	0,0	46	82,1	46
>3500g	0	0,0	9	16,1	9
Tổng	2	100,0	56	100,0	58
Kiểm định Fisher test p=0,012					

Nhận xét:

- Trong 58 trường hợp nghiên cứu có 3 trường hợp nhẹ cân, trong đó có 2 trường hợp non tháng (33 tuần và 34 tuần), 1 trường hợp đủ tháng nhẹ cân (con so thai 38 tuần: 2200g).
- Các trường hợp non tháng đều có cân nặng dưới 2500g.
- Sự khác biệt về cân nặng theo tuổi thai lúc sinh là có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.5. Lý do phát hiện giảm tiểu cầu



Biểu đồ 3.3. Phân bố thai phụ theo lý do phát hiện giảm tiểu cầu

Nhận xét:

- Thai phụ phát hiện số lượng tiểu cầu giảm chủ yếu là do khám thai tình cờ đi khám thai bác sỹ cho làm xét nghiệm công thức máu phát hiện ra (62,1%).
- Nguyên nhân do tình cờ đi làm xét nghiệm đứng thứ hai (17,2%).
- Thấp nhất là do triệu chứng xuất huyết (chỉ chiếm 6,9%:4 thai phụ).

3.2.6. Khám lại sau sinh

Bảng 3.6. Phân bố thai phụ khám lại sau sinh

Khám lại sau sinh	Số thai phụ	Tỷ lệ (%)
Không	18	31,0
Có	40	69,0
Tổng	58	100,0

Nhận xét:

- Chỉ có 69,0% thai phụ sau sinh khám lại chuyên khoa huyết học.

3.2.7. Triệu chứng xuất huyết

Bảng 3.7. Phân bố thai phụ theo triệu chứng xuất huyết

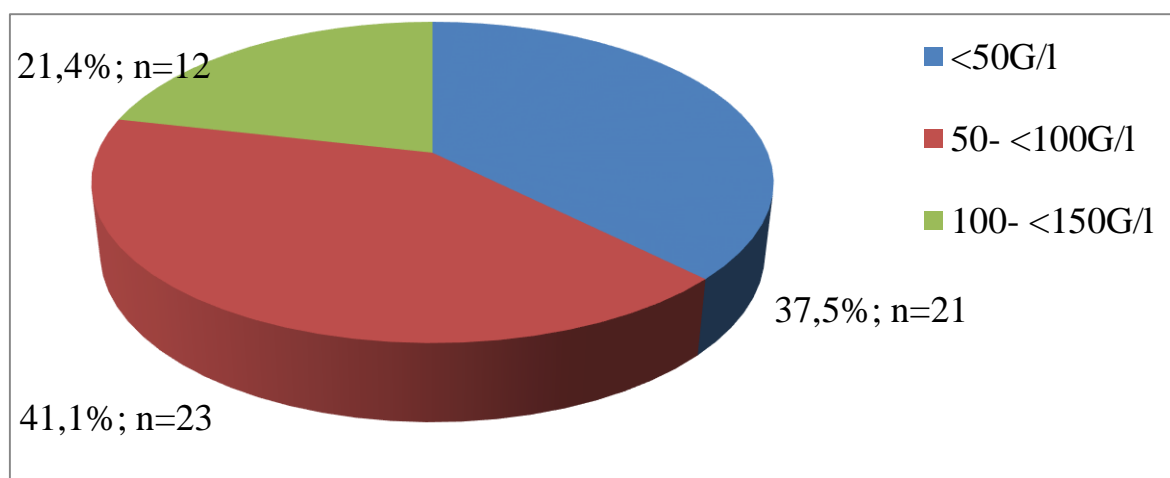
Triệu chứng xuất huyết		Số bệnh nhân	Tỷ lệ (%)
Không		54	93,1
Có	Nhẹ (da)	0	0,0
	Trung bình (niêm mạc)	4	6,9
	Nặng (tạng)	0	0,0
Tổng		58	100,0

Nhận xét:

- Trong số 58 thai phụ nghiên cứu, chỉ có 04 thai phụ (6,9%) có triệu chứng xuất huyết ở mức độ trung bình (chảy máu chân răng, chảy máu cam).
- Không có trường hợp có triệu chứng xuất huyết nặng.

3.2.8. Số lượng tiểu cầu thai phụ lúc phát hiện

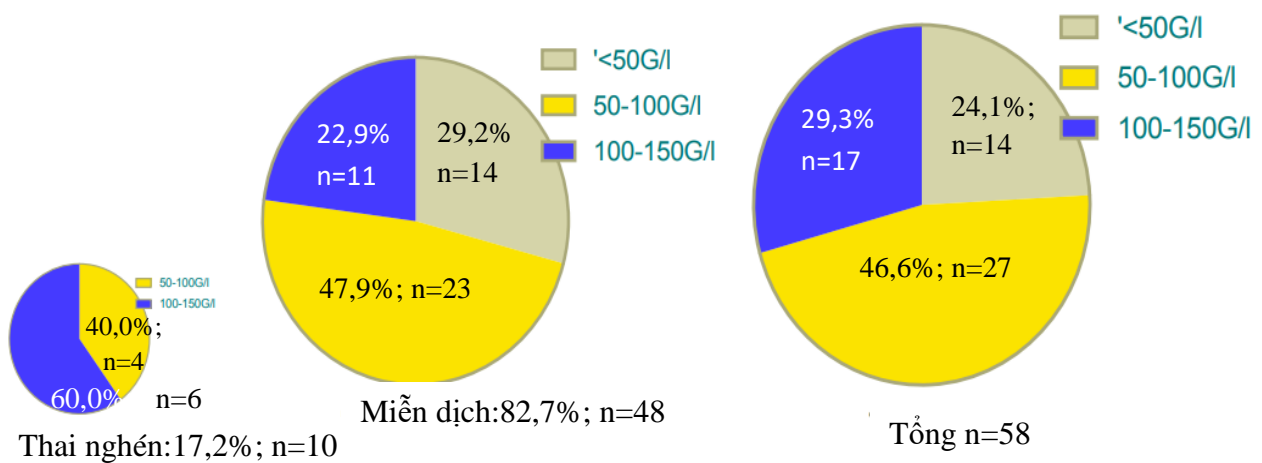
Phân độ giảm tiểu cầu theo Guideline for the management of Thrombocytopenia in pregnancy (GL927)



Biểu đồ 3.4. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện

Nhận xét:

- Khi phát hiện giảm tiểu cầu, số lượng tiểu cầu thường nằm trong mức giảm trung bình (số lượng tiểu cầu 50-<100G/l: 41,1%).
- Lúc phát hiện bệnh có số lượng tiểu cầu nằm trong nhóm giảm nhẹ (số lượng tiểu cầu 100-<150G/l) chiếm tỷ lệ thấp nhất (21,4%).
- Trong biểu đồ này có 2 thai phụ không nhớ số lượng tiểu cầu lúc phát hiện.

3.2.9. Số lượng tiểu cầu thai phụ lúc sinh**Biểu đồ 3.5. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc sinh****Nhận xét:**

- Tại thời điểm sinh con trong đối tượng nghiên cứu, nhóm giảm tiểu cầu nặng chiếm tỷ lệ thấp nhất (số lượng tiểu cầu <50G/l: 24,1%).
- Đối tượng nghiên cứu được chia thành thành hai nhóm: miễn dịch (ITP) và thai nghén (GT), trong đó nhóm miễn dịch chiếm đa số (82,7%).
- Số lượng tiểu cầu của đối tượng nghiên cứu cũng như trong nhóm ITP thường giảm tiểu cầu ở mức trung bình (số lượng tiểu cầu 50-<100G/l: 46,6% và 47,9%).
- Đối với nhóm GT, đa phần số lượng tiểu cầu giảm ở mức độ nhẹ (60,0%).

- Đối với nhóm ITP: giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ chiếm vị trí thứ hai (số lượng tiểu cầu 50-<100G/l: 29,2%); cao nhất ở nhóm giảm tiểu cầu mức trung bình (số lượng tiểu cầu 100- <150G/l: 47,9%).

- Sự khác biệt về mức độ giảm tiểu cầu giữa ITP và GT không có ý nghĩa thống kê (kiểm định Fisher test $p=0,56$).

3.2.10. So sánh tiểu cầu từ lúc phát hiện đến lúc sinh

Bảng 3.8. Số lượng tiểu cầu của thai phụ lúc phát hiện và chuyển dạ

Số lượng tiểu cầu của thai phụ	Lúc phát hiện		Lúc chuyển dạ	
	Số lượng	Tỉ lệ (%)	Số lượng	Tỉ lệ (%)
<50G/l	21	37,5	14	22,1
50-<100G/l	23	41,1	27	46,6
100- <150G/l	12	21,4	17	29,3
Tổng	56	100,0	58	100,0
$\bar{x} \pm SD$	79,07 \pm 33,74 (14-158) G/l		65,7 \pm 33,4 (2-125) G/l	
Kiểm định Fisher test $p=0,033$				

Nhận xét:

- Số lượng tiểu cầu lúc chuyển dạ giảm hơn so với số lượng tiểu cầu lúc phát hiện: 65,7 \pm 33,4G/l (2-125G/l) và 79,07 \pm 33,74G/l(14-158G/l).

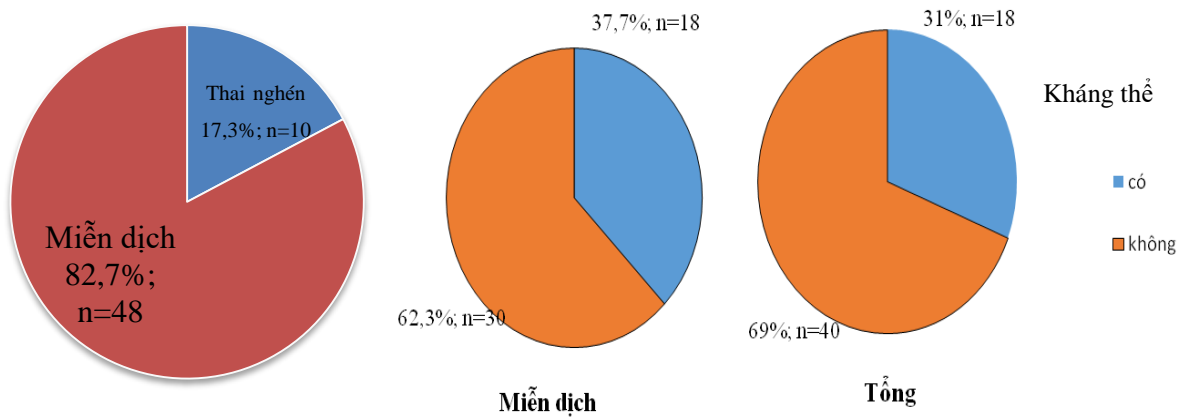
- Trong nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l): tỷ lệ này giảm đi so với lúc phát hiện (22,4% và 37,5%).

- Ngược lại, tỷ lệ nhóm giảm tiểu cầu nhẹ và trung bình ở thời điểm chuyển dạ có xu hướng tăng lên (21,4% \rightarrow 29,3% và 41,1% \rightarrow 46,6%).

- Sự khác biệt này là có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

- Như chúng tôi nêu ở biểu đồ 3.4 có 2 trường hợp mất số liệu vì thai phụ mất giấy tờ khám và không nhớ số lượng tiểu cầu lúc phát hiện.

3.2.11. Kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ



Biểu đồ 3.6. Phân bố thai phụ theo kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ

Nhận xét:

- Tỷ lệ thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu trong nhóm nghiên cứu chiếm đến 31,0%.

- Nhóm giảm tiểu cầu được cho là do nguyên nhân miễn dịch chiếm tới 82,7% trong tổng số 58 đối tượng nghiên cứu. Tuy nhiên tỷ lệ xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu dương tính ở nhóm này chỉ chiếm 37,5%.

3.2.12. Thiếu máu ở thai phụ

Bảng 3.9. Phân bố thai phụ theo mức độ thiếu máu trước và sau sinh

Thiếu máu	Trước sinh		Sau sinh	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Không ($110\text{g/l} \leq \text{Hb}$)	46	79,3	26	51,0
Độ 1 ($80\text{g/l} \leq \text{Hb} < 110\text{g/l}$)	12	20,7	22	43,1
Độ 2 ($60\text{g/l} \leq \text{Hb} < 80\text{g/l}$)	0	0	3	5,9
Tổng	58	100	51	100
Fisher test $p=0,000$, pair test $p=0,000$				

Nhận xét:

- Tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng lên hơn 2 lần so với trước sinh ($100\% - 79,3\% = 20,7\%$ so với $100\% - 51,0\% = 48,3\%$).

- Tỷ lệ này tăng lên ở tất cả các độ thiếu máu từ độ 1: thiếu máu nhẹ → độ 2: thiếu máu nặng (tương ứng là: $20,7\% \rightarrow 43,1\%$; $0\% \rightarrow 5,9\%$), tăng cao nhất ở độ 1. Không có thai phụ bị thiếu máu độ 3 ở cả 2 nhóm trước sinh và sau sinh.

- Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Sau sinh có 7 thai phụ không được làm lại công thức máu.

3.2.13. Mối liên quan giữa tuổi thai phát hiện và lý do phát hiện**Bảng 3.10. Phân bố theo tuổi thai phát hiện và lý do phát hiện giảm tiểu cầu**

Lý do phát Tuổi thai hiện	Xét nghiệm		Khám thai		Xuất huyết		Chuyển dạ		Tổng
	n	%	n	%	n	%	n	%	
≤14 tuần	3	60,0	1	20,0	1	20,0	0	0,0	5
15-27 tuần	2	22,2	5	55,6	2	22,2	0	0,0	9
≥28 tuần	5	11,3	30	68,2	1	2,3	8	18,2	44
Tổng	10		36		4		8		58
Kiểm định Fisher test $p = 0,010$									

Nhận xét:

- Ở quý đầu (≤14 tuần) của thai kỳ, việc phát hiện giảm tiểu cầu chủ yếu là do làm xét nghiệm sàng lọc, khám thai (60%).

- Giảm tiểu cầu thai kỳ ở quý hai (15-27 tuần) và quý ba (≥28 tuần) được phát hiện do khám thai chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6% và 68,2%).

- Sự khác biệt về lý do phát hiện giảm tiểu cầu giữa các nhóm tuổi thai là có ý nghĩa thống kê $p < 0,05$.

3.2.14. Môi liên quan giữa tuổi thai và số lượng tiểu cầu lúc phát hiện của thai phụ

Bảng 3.11. Phân bố theo tuổi thai và số lượng tiểu cầu phát hiện của thai phụ

Số lượng TC thai phụ	<50G/l		50-<100G/l		100 - < 150G/l		Tổng	
	n	%	n	%	n	%	n	%
≤14 tuần (quý 1)	3	75,0	0	0,0	1	25,0	4	7,14
15 – 27 tuần (quý 2)	3	33,33	3	33,33	3	33,33	9	16,07
≥28 tuần (quý 3)	15	34,9	20	46,5	8	18,6	43	76,79
Tổng	21	7,5	23	1,1	12	21,4	56	100,0

Kiểm định Fisher test p=0,303

Nhận xét:

- Tỷ lệ mắc giảm tiểu cầu tăng dần theo tuổi thai (7,14%; 16,07%; 76,79%)
- Trong nhóm giảm tiểu cầu xuất hiện từ quý đầu của thai kỳ có tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng là cao nhất so với hai nhóm còn lại (75%; 0%; 25%)
- Tuy nhiên ở nhóm phát hiện giảm tiểu cầu trong quý hai tỷ lệ các mức độ giảm tiểu cầu trong nhóm này là tương đương nhau (33,33%; 33,33%; 33,33%).
- Sự khác biệt về mức độ giảm tiểu cầu giữa các nhóm có thời điểm phát hiện tại các tuổi thai khác nhau không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).
- Mất số liệu 2 trường hợp do không nhớ số lượng tiểu cầu lúc phát hiện (đã đề cập ở biểu đồ 3.4).

3.2.15. Mối liên quan giữa tuổi thai lúc phát hiện và kháng thể kháng tiêu cầu của thai phụ

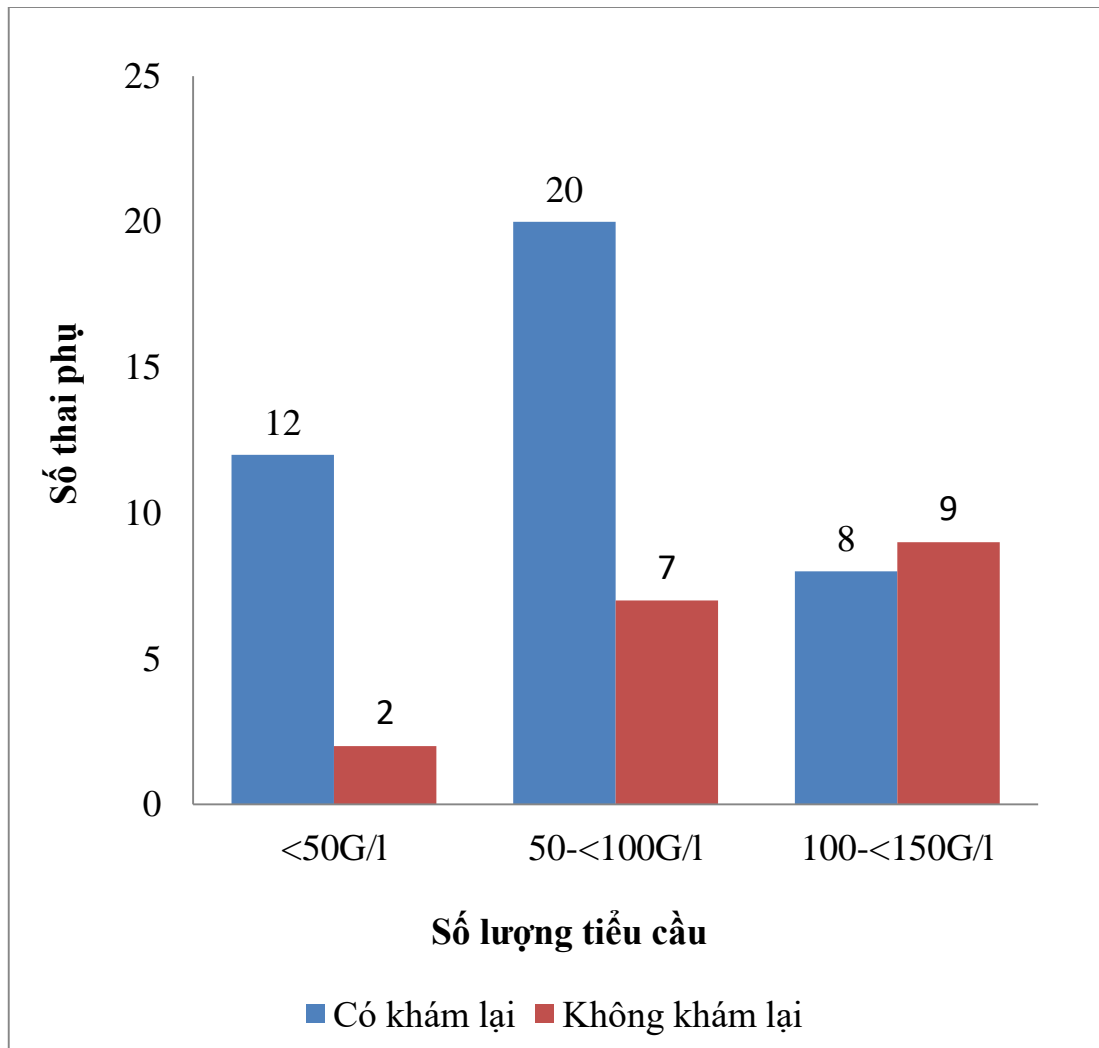
Bảng 3.12. Phân bố theo tuổi thai phát hiện và thai phụ có kháng thể kháng tiêu cầu

Kháng thể	Có		Không		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Tuổi thai						
≤14 tuần (quý 1)	2	11,1	3	7,5	5	8,6
		40,0		60,0		100,0
15-27 tuần (quý 2)	4	22,2	5	12,5	9	15,5
		44,4		56,6		100,0
≥28 tuần (quý 3)	12	66,7	36	90,0	44	75,9
		27,3		72,7		100,0
Tổng	18	100,0	40	100,0	58	100,0
Kiểm định Fisher test p=0,76						

Nhận xét:

- Tỷ lệ phát hiện giảm tiêu ở cả hai nhóm có kháng thể và không có kháng thể đều tăng dần theo tuổi thai (11,1% → 22,2% → 66,7% và 7,5% → 12,5% → 90,0%).
- Tỷ lệ nhóm kháng thể kháng tiêu cầu phát hiện ở quý đầu (40,0%) và quý hai (44,4%) cao hơn hẳn quý ba (27,3%) của thai kỳ.
- Sự khác biệt này không ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.16. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu lúc sinh và việc đi khám lại



Biểu đồ 3.7. Phân bố thai phụ theo tiểu cầu lúc sinh và việc đi khám lại

Kiểm định Fisher test $p=0,107$

Nhận xét:

- Số lượng tiểu cầu càng giảm tỷ lệ thai phụ đi khám lại càng cao (85,7%; 74,1%; 47,1%).

- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.17. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và triệu chứng xuất huyết trong quá trình mang thai

Bảng 3.13. Phân bố theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện và triệu chứng xuất huyết

Xuất huyết	Có		Không		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
<50G/l	2	50,0	19	36,5	21	37,5
		9,5		90,5		100,0
50-100G/l	2	50,0	21	40,4	23	41,1
		8,7		91,3		100,0
>100G/l	0	0,0	12	23,1	12	21,4
		0,0		100,0		100,0
Tổng	4	100,0	52	100,0	56	100,0

Kiểm định Fisher test p=0,76

Nhận xét:

- Trong nhóm thai phụ có triệu chứng xuất huyết tỷ lệ của hai nhóm giảm tiểu cầu nặng và trung bình là như nhau (50,0%). Nhưng không gặp trường hợp nào ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (số lượng tiểu cầu >100G/l: 0%).
- Tỷ lệ xuất huyết trong nhóm giảm tiểu cầu nặng (9,5%) cao hơn hẳn so với tỷ lệ này trong nhóm giảm tiểu cầu trung bình (8,7%).
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.2.18. Mối liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu lúc sinh và thiếu máu trước sinh

Bảng 3.14. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc sinh và độ thiếu máu

Số lượng TC \ Thiếu máu	Không		Độ 1		Tổng
	n	%	n	%	
<50 G/l	12	85,7	2	15,3	14
50-<100 G/l	21	77,8	6	22,2	27
100 - < 150G/l	13	76,5	4	24,5	17
Tổng	46		12		58
Kiểm định Fisher test p=0,839					

Nhận xét:

- Nhóm giảm tiểu cầu nặng có tỷ lệ thiếu máu thấp nhất (15,3%).
- Tỷ lệ có thiếu máu ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ là cao nhất (24,5%).
- Không có trường hợp nào bị thiếu máu nặng (thiếu máu độ 2).
- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

3.2.19. Mối liên quan giữa nhóm có số lượng tiểu cầu <50G/l lúc sinh và độ thiếu máu:

Bảng 3.15. Phân bố thai phụ trong nhóm số lượng tiểu cầu <50G/l và độ thiếu máu

Thiếu máu	Trước sinh		Sau sinh	
	n	%	n	%
Không (11g/dl<Hb)	12	85,7	6	42,9
Độ 1 (8g/dl<Hb<11g/dl)	2	14,3	6	42,9
Độ 2 (6g/dl<Hb<8g/dl)	0	0	2	14,3
Tổng	14	100,0	13	100,0
Kiểm định Fisher test p=0,275, pair test p=1,0000				

Nhận xét:

- Trong nhóm giảm tiểu cầu nặng, tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng cao sau sinh (14,3% → 64,3%=42,9% + 14,3%).
- Cụ thể: trước khi sinh, nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) chỉ có thai phụ bị thiếu máu ở mức độ 1, số còn lại không bị thiếu máu (14,3%).
- Sau khi sinh: tuy tỷ lệ thiếu máu độ 1 tăng cao so với trước sinh (14,3% → 42,9%) và đã xuất hiện độ 2 (14,3%) nhưng không có độ 3.
- Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê khi so sánh giữa trước sinh và sau sinh (pair test $p < 0,05$).

3.2.20. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu 50-100G/l và độ thiếu máu:**Bảng 3.16. Phân bố thai phụ có số lượng tiểu cầu 50-100G/l và độ thiếu máu**

Thiếu máu	Trước sinh		Sau sinh	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Không (11g/dl<Hb)	21	77,8	16	66,6
Độ 1 (8g/dl<Hb<11g/dl): nhẹ	6	22,2	7	29,2
Độ 2 (6g/dl<Hb<8/dl): trung bình	0	0	1	4,2
Độ 3 (Hb<6g/dl): nặng	0	0	0	0
Tổng	27	100	24	100
Kiểm định Fisher test $p=0,001$, pair test $p=0,0032$				

Nhận xét:

- Tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng (22,2% → 33,3%=29,2% + 4,2%).
- Cụ thể: trước khi sinh, nhóm giảm tiểu cầu trung bình (50-100G/l) chỉ có thai phụ bị thiếu máu đến mức độ 1.
- Sau khi sinh: tỷ lệ thiếu máu độ 1 tăng lên tương ứng 22,2% → 29,2%; xuất hiện thiếu máu độ 2 (4,2%).
- Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.2.21. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu >100G/l lúc sinh và độ thiếu máu:

Bảng 3.17. Phân bố thai phụ có số lượng tiểu cầu >100G/l và độ thiếu máu

Thiếu máu	Trước sinh		Sau sinh	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
Không (11g/dl<Hb)	13	76,5	4	30,8
Độ 1 (8g/dl<Hb<11g/dl)	4	23,5	9	69,2
Độ 2 (6g/dl<Hb<8 g/dl)	0	0	0	0
Tổng	17	100,0	13	100,0
Kiểm định Fisher p=0,228 ; pair test p=0,0253				

Nhận xét:

- Sau khi sinh: tỷ lệ thiếu máu độ 1 tăng lên (23,5% → 69,2%). Không xuất hiện thiếu máu độ 2, độ 3.

- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.2.22. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu lúc đẻ và độ thiếu máu

Bảng 3.18. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc đẻ và độ thiếu máu

Thiếu máu \ Số lượng TC	Không		Độ 1		Độ 2		Tổng
	n	%		%		%	
<50G/l	6	23,1	6	27,3	2	66,7	14
50-<100G/l	16	61,5	7	31,8	1	33,3	24
100 - < 150G/l	4	15,4	9	40,9	0	0	13
Tổng	26		22		3		51
Kiểm định Fisher test p=0,084							

Nhận xét:

- Cả ba nhóm giảm tiểu cầu nhẹ, trung bình, nặng đều không có trường hợp nào bị thiếu máu nặng.

- Xuất hiện thiếu máu trung bình ở nhóm giảm tiêu cầu nặng (27,3%) và trung bình (33,3%).

- Nhóm giảm tiêu cầu nặng, sau khi sinh thai phụ bị thiếu máu trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất trong cả nhóm (66,7%).

- Nhóm giảm tiêu cầu nhẹ không có thai phụ nào bị thiếu máu trung bình sau sinh (0,0%).

- Trong mỗi nhóm, tỷ lệ không thiếu máu của nhóm giảm tiêu cầu trung bình (38,4%) thấp hơn nhóm giảm tiêu cầu nhẹ và nặng (19,3%).

- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.23. *Mối liên quan giữa mức độ giảm tiêu cầu (lúc sinh) và kháng thể kháng tiêu cầu ở thai phụ:*

Bảng 3.19. Phân bố theo số lượng tiêu cầu lúc sinh và kháng thể kháng tiêu cầu ở thai phụ

Số lượng TC thai phụ	<50G/l		50-<100G/l		100 - < 150G/l		Tổng	
KT kháng TC	n	%	n	%	n	%	n	%
Có	4	28,6	8	29,6	6	35,3	18	31,0
		22,2		44,5		33,3		100,0
Không	10	71,4	19	70,4	11	64,7	40	69,0
		25,0		47,5		27,5		100,0
Tổng	14	100,0	27	100,0	17	100,0	58	100,0
Kiểm định Fisher test $p=0,352$								

Nhận xét:

- Trong 58 thai phụ giảm tiêu cầu đưa vào nghiên cứu, 18 người phát hiện có kháng thể kháng tiêu cầu chiếm 31,0%.

- Nhóm giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ có tỷ lệ mang kháng thể kháng tiểu cầu cao nhất (33,3%).

- Nhóm giảm tiểu cầu ở mức độ nặng lại có tỷ lệ mang kháng thể kháng tiểu cầu ở mức thấp nhất (28,6%).

- Nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu, tỷ lệ nhóm giảm tiểu cầu nhẹ → nặng trong từng nhóm tăng dần 64,7% → 70,4% → 71,4%.

- Nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu, giảm tiểu cầu trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (44,5%).

- Nhóm có kháng thể tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng chiếm tỷ lệ thấp nhất: 22,2%.

- Nhóm không có kháng thể tỷ lệ giảm tiểu cầu trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (47,5%) so với nặng (25,0%) và nhẹ (27,5%).

- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.2.24. Mối liên quan kháng thể kháng tiểu cầu và tiến triển bệnh

* *Nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu lúc sinh*

Bảng 3.20. Phân bố theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện và sinh

Số lượng tiểu cầu	Lúc phát hiện		Lúc sinh		p pair test
	n	%	n	%	
<50G/l	6	35,3	4	22,2	Không kiểm định
50-100G/l	5	29,4	8	44,5	
>100G/l	6	35,3	6	33,3	
Tổng	17	100,0	18	100,0	0,0003
Fisher test $p=0,522$					

Nhận xét:

- Tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng so với trước sinh giảm xuống 35,3% → 22,2%.

- Tỷ lệ giảm tiểu cầu trung bình sau sinh tăng lên tương ứng 29,4% → 44,5%.

- Nhóm giảm tiểu cầu nhẹ không thay đổi (trước và sau sinh vẫn là 6 thai phụ).
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).
- Trong 18 thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu lúc sinh có 1 thai phụ (đã đề cập ở biểu đồ 3.4) có số lượng tiểu cầu lúc phát hiện là số lượng tiểu cầu lúc chuyển dạ đẻ.

* **Nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu lúc sinh:**

Bảng 3.21. Phân bố theo số lượng tiểu cầu lúc phát hiện và sinh

Số lượng tiểu cầu	Lúc phát hiện		Lúc sinh		P pair test
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	
<50G/l	15	38,5	10	25,0	Không kiểm định
50-100G/l	18	46,1	19	47,5	
>100G/l	6	15,4	11	27,5	
Tổng	39	100	40	100	0,0000
Kiểm định Fisher test $p=0,002$					

Nhận xét:

- Tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng so với trước sinh giảm xuống 38,5% → 25,0%.
- Tỷ lệ giảm tiểu cầu trung bình và nhẹ sau sinh tăng lên tương ứng 46,1% → 47,5% và 15,4% → 27,5%. Tăng nhiều ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ.
- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).
- Có 1 trong 40 thai phụ (đã đề cập ở biểu đồ 3.4) không có số lượng tiểu cầu lúc phát hiện.

3.2.25. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và độ thiếu máu trước, sau sinh

Bảng 3.22. Phân bố theo số lượng tiểu cầu và nồng độ hemoglobin

Số lượng tiểu cầu (lúc sinh)	HGB trước sinh (g/l)		HGB sau sinh (g/l)		P pair test
	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	
<50G/l	119,6±12,2 (103-150)	14	100,2±18,6 (64-127)	14	0,0063
50-100G/l	123,9±16,4 (87-154)	27	114,5±18,8 (76-163)	24	0,0046
≥100G/l	120,4±9,9 (107-137)	17	106,8±14,7 (86-130)	13	0,0019
Tổng	121,8±13,7 (87-154)	58	108,7±18,3 (64-163)	51	0,0000
p	0,57(ANOVA test)		0,08(Kwallis test)		

Nhận xét:

- Hemoglobinnhìn chung giảm sau sinh ($108,7 \pm 18,3\text{g/l}$) so với trước sinh ($121,8 \pm 13,7\text{g/l}$) cũng như xét trong từng nhóm có mức độ giảm tiểu cầu khác nhau (nhẹ, trung bình, nặng).

- Nồng độ huyết sắc tố trước mổ và sau mổ đều thấp, đặc biệt ở nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) $119,6 \pm 12,2\text{g/l}$ và $100,2 \pm 18,6\text{g/l}$. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

- Nồng độ huyết sắc tố sau sinh giảm so với trước sinh ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (>100G/l): $120,4 \pm 9,9\text{g/l} \rightarrow 105,4 \pm 14,2\text{g/l}$ và nhóm giảm tiểu cầu trung bình (50-100G/l): $123,9 \pm 16,6\text{g/l} \rightarrow 114,5 \pm 18,8\text{g/l}$. Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

- Ở nhóm giảm tiểu cầu nặng tuy có giảm: $119,6 \pm 12,2\text{g/l} \rightarrow 100,2 \pm 18,6\text{g/l}$ nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3. Thái độ xử trí

3.3.1. Điều trị nội khoa

Bảng 3.23. Phân bố thai phụ theo phương pháp điều trị trong thai kỳ

Điều trị nội khoa		Số thai phụ		Tỉ lệ (%)
Không		39		67,2
Có	Corticoid	10	52,6	17,2
	Truyền tiểu cầu	4	21,1	7,0
	Corticoid + truyền tiểu cầu	5	26,3	8,6
	Corticoid + truyền tiểu cầu + IVIg	0	0,0	0,0
Tổng		58		100

Nhận xét:

- Hơn một nửa số thai phụ không phải điều trị nội khoa (67,2%).
- Trong số thai phụ phải điều trị nội khoa, 52,6% điều trị bằng corticoid, truyền tiểu cầu đơn thuần chiếm tỷ lệ thấp nhất (21,1%).

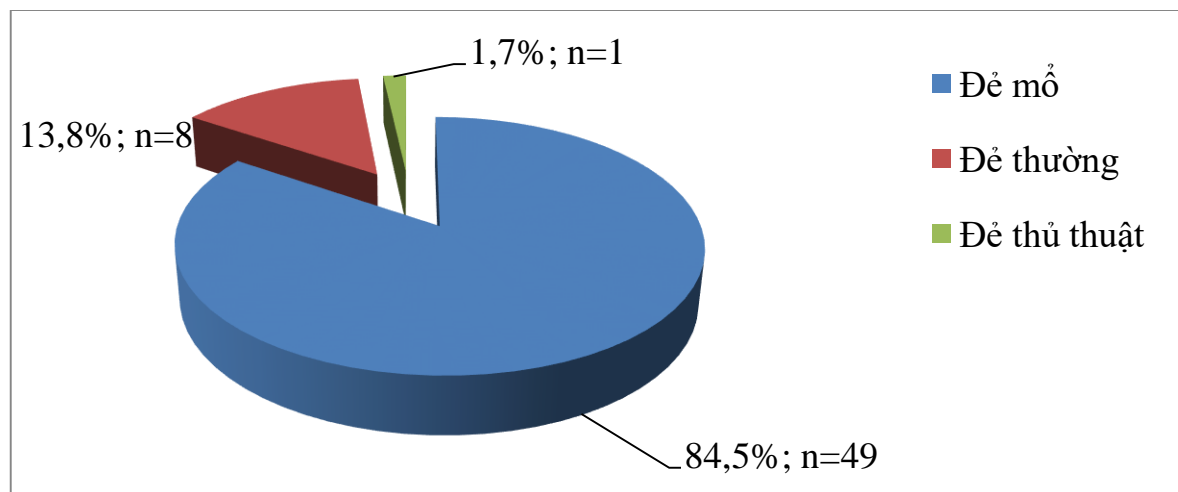
3.3.2. Thái độ xử trí trong chuyển dạ

Bảng 3.24. Phân bố thai phụ theo chỉ định truyền tiểu cầu khi chuyển dạ

Số lượng TC \ Truyền TC	Có		Không		Tổng	
	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)	n	Tỷ lệ (%)
<50G/l	14	56,0 100,0	0	0,0 0,0	14	24,1 100,0
50-<100G/l	9	36,0 33,3	18	54,5 66,7	27	46,5 100,0
100-<150G/l	2	8,0 11,8	15	45,5 88,2	17	29,3 100,0
Tổng	25	100,0	33	100,0	58	100,00

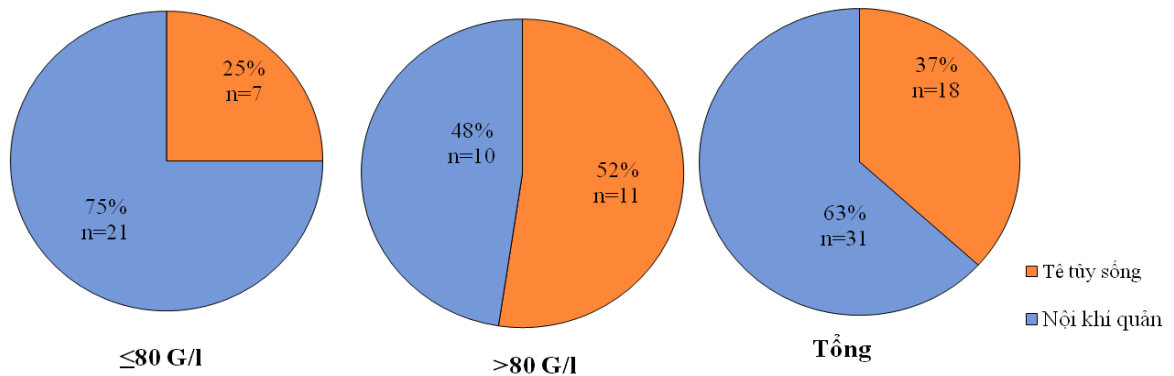
Nhận xét:

- Chỉ định truyền tiểu cầu được thực hiện tuyệt đối với nhóm giảm tiểu cầu nặng khi chuyển dạ (100%).
- Tỷ lệ chỉ truyền tiểu cầu ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ là thấp nhất (8,0%).
- Tỷ lệ chỉ định truyền tiểu cầu giảm dần theo mức độ giảm tiểu cầu từ nặng → trung bình → nhẹ tương ứng 100,0% → 33,3% → 11,8%.
- Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$).

3.3.3. Thái độ xử trí sản khoa**Biểu đồ 3.8. Phân bố thai phụ theo thái độ xử trí sản khoa****Nhận xét:**

- Trong nhóm nghiên cứu, mổ lấy thai chiếm đa số (49 thai phụ: 84,5%) nhưng chỉ có 13 thai phụ (26,5%) chỉ định mổ do giảm tiểu cầu.
- Nhóm đẻ mổ có $\bar{x} \pm SD = 77,7 \pm 36,1G/l$ (14–158G/l).
- Nhóm đẻ đường âm đạo (bao gồm đẻ thường và đẻ forceps) có $\bar{x} \pm SD = 86,33 \pm 14,91G/l$ (61–105G/l).
- Tỷ lệ đẻ thủ thuật thấp nhất (1,7%). Trong 58 thai phụ, chỉ có 1 ca đẻ thủ thuật (forceps).
- Có 8 thai phụ đẻ đường âm đạo (13,8%).

3.3.4. Phương pháp giảm đau trong phẫu thuật



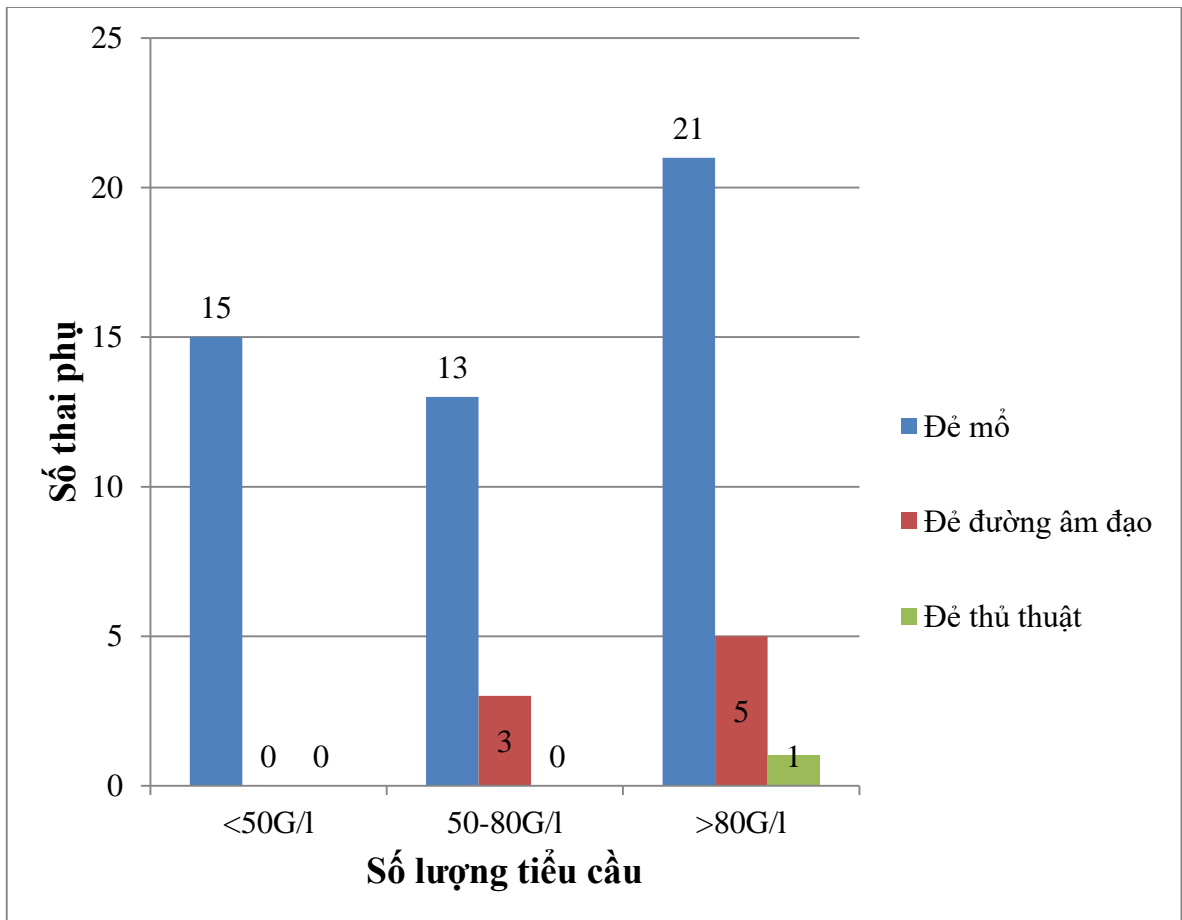
Biểu đồ 3.9. Phân bố thai phụ theo phương pháp giảm đau trong mổ lấy thai

Kiểm định Fisher test $p=0,07$

Nhận xét:

- Tỷ lệ giảm đau bằng phương pháp nội khí quản chiếm tới 63,3%.
- Trong đó số lượng tiêu chuẩn trung bình của nhóm tê tủy sống là $\bar{x} \pm SD=87,8 \pm 39,6G/l$ (20–147G/l); nhóm gây mê nội khí quản $\bar{x} \pm SD=71,3 \pm 32,8G/l$ (14–158G/l).
- Nhóm số lượng tiêu chuẩn $\leq 80 G/l$ có tỷ lệ gây mê nội khí quản cao hơn nhóm còn lại (75% so với 47,6%). Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.3.5. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu lúc sinh và thái độ xử trí sản khoa



Biểu đồ 3.10. Phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu lúc sinh và thái độ sản khoa

Kiểm định Fisher $p=0,108$

Nhận xét:

- Đối với nhóm giảm tiểu cầu nặng (số lượng tiểu cầu <50G/l), chỉ định mổ lấy thai được thực hiện một cách tuyệt đối (100%:15/15).

- Tỷ lệ đẻ mổ giảm dần theo mức độ giảm tiểu cầu: <50G/l → 50-80G/l → >80G/l tương ứng 100% (15/15) → 81,25% (13/16) → 77,8% (21/27).

Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đủ ở mức có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Trong nhóm đẻ mổ, tỷ lệ số lượng tiểu cầu >80G/l là cao nhất (42,9%).

- Trong nhóm đẻ đường âm đạo, tỷ lệ số lượng tiểu cầu >80G/l là cao nhất (62,5% so với 37,5% và 0%) và có 1 trường hợp đẻ thủ thuật (forceps).

3.3.6. Tình trạng sau sinh:

3.3.6.1. Mối liên quan xử trí sản khoa và thay đổi nồng độ huyết sắc tố:

Bảng 3.25. Phân bố theo cách đẻ và nồng độ hemoglobin của thai phụ

HGB (g/l)	Trước sinh		Sau sinh		Kiểm định pair ghép cặp (t test)
	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	n	
Đẻ thường	128,1±16,4	8	117,1±25,8	7	0,1763
Đẻ thủ thuật	92,0	1	97,0	1	0,3173
Mổ lấy thai	121,4 ± 12,6	49	107,6±16,9	43	0,0000
Tổng	121,7 ± 13,7	58	108,7±18,3	51	0,0000

Nhận xét:

- Nồng độ hemoglobin tuy có giảm trong nhóm đẻ thường $128,1 \pm 16,4 \rightarrow 117,1 \pm 25,8\text{g/l}$ nhưng sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

- Nồng độ hemoglobin trong máu của thai phụ được mổ lấy thai giảm so với trước mổ $121,4 \pm 12,6\text{g/l} \rightarrow 107,6 \pm 16,9\text{g/l}$. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

- Trong tất cả các thai phụ giảm tiêu cầu sau sinh không có trường hợp nào bị chảy máu hay tụ máu.

- Như đã nói ở bảng 3.9, có 7 thai phụ không được làm lại công thức máu sau sinh \rightarrow trong bảng này $n=51$.

3.3.6.2. Mối liên quan giữa thái độ xử trí sản khoa và thiếu máu sau sinh:

* Phương pháp đẻ:

Bảng 3.26. Phân bố thai phụ theo thái độ xử trí sản khoa và thiếu máu sau sinh

Thiếu máu \ Phương pháp đẻ	Không		Có		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Mổ lấy thai	21	80,8	22	88,0	43	84,4
		48,8		51,2		100,0
Đẻ thường	5	19,2	2	8,0%	7	13,7
		71,4		28,6		100,0
Đẻ thủ thuật	0	0,0	1	4,0%	1	1,9
		0,0		100,0		100,0
Tổng	26	100,0	25	100,0	51	100,0

Fisher p=0,419

Nhận xét:

- Tỷ lệ thiếu máu trong nhóm mổ lấy thai (51,2%) cao hơn nhóm đẻ thường (28,6%).

- Sự khác biệt về tỷ lệ thiếu máu trong 3 nhóm này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* So sánh về mức độ thiếu máu sau sinh của 12 thai phụ thiếu máu trước sinh (tất cả độ 1):

Bảng 3.27. Phân bố thai phụ thiếu máu trước và sau sinh theo phương pháp sinh

Thiếu máu \ Phương pháp đẻ	Độ 1		Độ 2		Tổng
	n	Tỷ lệ %	n	Tỷ lệ %	
Mổ lấy thai	8	100	1	85,7	9
Đẻ thường	0	0,0	1	9,5	1
Đẻ thủ thuật	1	0,0	0	4,8	1
Tổng	9	100	2	100	11

Kiểm định Fisher test p=1,000

Nhận xét:

- Trong số thai phụ thiếu máu trước sinh có 1 thai phụ , sau đẻ thiếu máu độ 1 → độ 2 và có 1 thai phụ đẻ thủ thuật nhưng độ thiếu máu sau sinh không thay đổi (độ 1). Sau sinh có 7 thai phụ không có xét nghiệm (đã đề cập ở bảng 3.9).

- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* So sánh về mức độ thiếu máu sau của 46 thai phụ không thiếu máu trước sinh:

Bảng 3.28. Phân bố thai phụ không thiếu máu theo độ thiếu máu sau sinh và phương pháp sinh

Thiếu máu \ Phương pháp đẻ	Không thiếu máu		Độ 1		Độ 2		Tổng
	n	%	n	%	n	%	
Mổ lấy thai	21	80,8	12	92,3	1	100,0	34
		61,8		35,3		2,9	
Đẻ thường	5	19,2	1	7,7	0	0,0	6
		83,3%		16,7		0,0	
Đẻ thủ thuật	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2
Tổng	26	100,0	13	100,0	1	0,0	40
Kiểm định Fisher test $p=0,696$							

Nhận xét:

- Trong số thai phụ không có thiếu máu trước sinh, không có thai phụ nào đẻ thủ thuật.

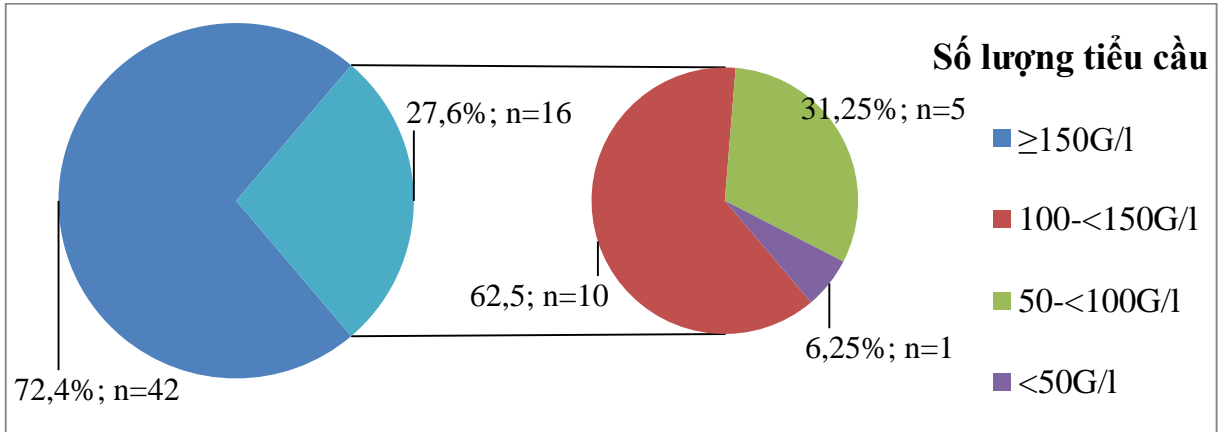
- Tỷ lệ thiếu máu ở nhóm đẻ thường sau sinh (16,7%) thấp hơn so với nhóm mổ lấy thai (35,3% + 2,9% = 38,2%).

- Nhóm đẻ thường chỉ xuất hiện thai phụ thiếu máu độ 1 nhưng nhóm đẻ mổ đã xuất hiện thiếu máu độ 2 (2,9%).

- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.4. Chỉ số huyết học ở trẻ sơ sinh

3.4.1. Số lượng tiểu cầu của sơ sinh

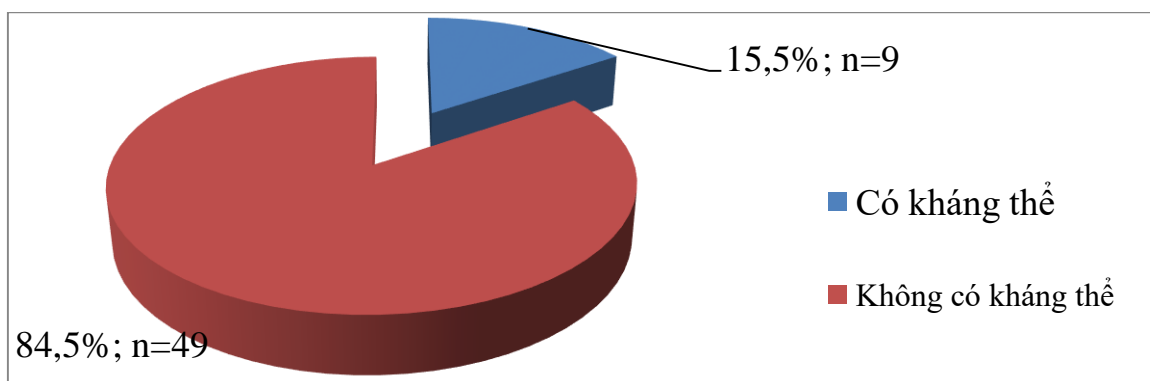


Biểu đồ 3.11. Phân bố theo số lượng tiểu cầu sơ sinh

Nhận xét:

- Trong số 58 thai phụ có 16 người sinh con bị giảm tiểu cầu (27,6%).
- Trong 16 trẻ sơ sinh giảm tiểu cầu bao gồm: 10 trẻ có số lượng tiểu cầu 100-<150G/l (62,5%); 5 trẻ có số lượng tiểu cầu 50-<100G/l (31,25%) và 1 trẻ có số lượng tiểu cầu <50G/l (6,25%: số lượng tiểu cầu 20G/l), không trẻ nào bị xuất huyết.
- Số lượng tiểu cầu sơ sinh trung bình là: $\bar{x} \pm SD = 208,4 \pm 79,5 G/l$ (20-393G/l).

3.4.2. Kháng thể kháng tiểu cầu ở sơ sinh



Biểu đồ 3.12. Phân bố theo kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh

Nhận xét:

- Có 9 trong số 58 trẻ (15,5%) của đối tượng nghiên cứu có kháng thể kháng tiểu cầu.

3.4.3. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và sơ sinh:

Bảng 3.29. Mối liên quan giữa tiểu cầu của thai phụ lúc đẻ và sơ sinh

Số lượng TC mẹ	<50G/l		50-<100G/l		100 - <150G/l		Tổng	
Số lượng TC sơ sinh	n	%	n	%	n	%	n	%
<150G/l	6	42,9	6	22,2	4	23,5	16	27,6
≥150G/l	8	57,1	21	77,8	13	76,5	42	72,4
Tổng	14	100,0	27	100,0	17	100,0	58	100,0

Kiểm định Fisher test p=0,415

Nhận xét:

- Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh trong nhóm nghiên cứu là 27,6% (16/58).
- Tỷ lệ sơ sinh bị giảm tiểu cầu cao giảm nhóm thai phụ giảm tiểu cầu nặng (42,9%) thấp nhất ở nhóm thai phụ giảm tiểu cầu trung bình (19,1%).
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

3.4.4. Mối liên quan giữa kháng thể mẹ và sơ sinh giảm tiểu cầu:

Bảng 3.30. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu mẹ và số lượng tiểu cầu con

KT TC thai phụ \ Số lượng TC con	<150G/l		>150G/l		Tổng		
	n	%	n	%	n	%	%
Có	6	33,3	12	66,7	18	100,0	31,0
Không	10	25,0	30	75,0	40	100,0	67,0
Tổng	16	27,6	42	72,4	58	100,0	100,0

Kiểm định Fisher test p=0,78; OR=0,5

Nhận xét:

- Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh trong nhóm mẹ có kháng thể (33,3%) cao hơn so với tỷ lệ này ở nhóm mẹ không có kháng thể (25,0%).

- Sự khác biệt không có ý nghĩa ($p>0,05$).

→ Nếu chỉ xét riêng kháng thể kháng tiểu cầu mẹ và số lượng tiểu cầu con trong nhóm thai phụ có số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$ có bảng sau:

Bảng 3.31. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu mẹ và số lượng tiểu cầu con trong nhóm thai phụ có số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$

KT TC thai phụ	Có		Không		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
$\geq 150G/l$	6	75,0	12	92,3	18	85,7
		33,3		66,7		100,0
$< 150G/l$	2	25,0	1	7,7	3	14,3
		66,7		33,3		100,0
Tổng	8	100,0	13	100,0	21	100,0
		63,8		36,2		

Kiểm định Fisher test $p=0,53$

Nhận xét:

- Trong 13 ca thai phụ không có kháng thể kháng tiểu cầu, chỉ có 1 ca sơ sinh bị giảm tiểu cầu (7,7%).

- Trong 18 ca thai phụ sinh con giảm tiểu cầu có 6 ca thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu (33,3%).

- Có 12 trong tổng số 58 thai phụ có số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$; không có kháng thể kháng tiểu cầu và sơ sinh không bị giảm tiểu cầu.

- Sự khác biệt về tỷ lệ con giảm tiểu cầu trong 2 nhóm thai phụ có kháng thể và không có kháng thể đối với nhóm có số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$ là không có ý nghĩa thống kê ($p=0,53>0,05$).

3.4.5. Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và kháng thể kháng tiểu cầu của sơ sinh:

* **Tổng quát:**

Bảng 3.32. Mối liên quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu và số lượng tiểu cầu của sơ sinh trong nhóm thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu

Số lượng TC con	<150G/l		≥150G/l		Tổng	
KT kháng TC	n	%	n	%	n	%
Có	3	50,0	6	50,0	9	50,0
		33,3		66,7		100,0
Không	3	50,0	6	50,0	9	50,0
		33,3		66,7		100,0
Tổng	6	100,0	12	100,0	18	100,0
Kiểm định Fisher test p=1,000						

Nhận xét:

- Kháng thể kháng tiểu cầu xuất hiện ở 9 trong 18 sơ sinh của thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu (50%).
- Tỷ lệ sơ sinh giảm tiểu cầu ở nhóm có kháng thể là 50%
- Tỷ lệ sơ sinh ở nhóm không giảm tiểu cầu có kháng thể là 50%
- Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$).

* **Chi tiết:**

Bảng 3.33. Phân bố theo mức độ giảm tiểu cầu và kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh

Số lượng TC con	<50G/l		50-<100G/l		100 - < 150G/l		Tổng	
KT kháng TC	n	%	n	%	n	%	n	%
Có	0	0,0	1	20,0	2	20,0	3	18,75
		0,0	33,3	66,7	100,0			
Không	1	10,0	4	80,0	8	80,0	13	81,75
		7,6	30,8	61,6	100,0			
Tổng	1	100,0	5	100,0	10	100,0	16	100,0

Kiểm định Fisher test p=1,000

Nhận xét:

- Trong 16 ca sơ sinh giảm tiểu cầu chỉ có 3 ca có kháng thể kháng tiểu cầu (18,75%).
- Không có trường hợp nào bị giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) ở nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu.
- Có 16 trường hợp chỉ có 1 trường hợp giảm tiểu cầu nặng (số lượng tiểu cầu <20G/l) ở nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu.
- Trong cả hai nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu và nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (66,7% và 61,6%).
- Do số liệu ít nên sự khác biệt ở nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu và không có kháng thể kháng tiểu cầu là không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

3.4.6. Mối liên quan giữa giảm tiểu cầu sơ sinh và tiền sử của thai phụ:

Bảng 3.34. Mối liên quan số lượng tiểu cầu của sơ sinh và tiền sử của thai phụ

TC con Tiền sử của mẹ	<150G/l		≥150G/l		Tổng	
	n	%	n	%	n	%
Có	2	66,7	1	33,3	3	5,2
Không	14	25,5	41	74,5	55	94,8
Tổng	16		42		58	
Kiểm định Fisher test $p=0,78$, OR=5,8						

Nhận xét:

- Trong 3 trường hợp có tiền sử, có 2 trường hợp sơ sinh giảm tiểu cầu.
- Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm sơ sinh có tiền sử (66,7%) cao hơn nhóm sơ sinh không có tiền sử (25,5%).
- Sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê ($p>0,05$).

Chương 4

BÀN LUẬN

4.1 Một số đặc điểm chung của nhóm nghiên cứu

4.1.1. Tuổi mẹ

Trong thời gian từ tháng 03/2014 đến tháng 12/2018, chúng tôi thu thập được, ghi nhận kết quả: tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là $28,6 \pm 5,5$; nhỏ tuổi nhất 19 tuổi và lớn nhất là 40 tuổi (bảng 3.1).

Kết quả nghiên cứu tại bảng 3.1 cho thấy nhóm từ 18 đến 34 tuổi trở lên chiếm tỷ lệ lớn nhất 79,3%. Trong nghiên cứu này chúng tôi không ghi nhận được trường hợp nào dưới 18 tuổi.

Diego F.Wyszynski và cộng sự (2016) [89] nghiên cứu 466 thai phụ giảm tiểu cầu vô căn trong thai kỳ ghi nhận tuổi trung bình $30,3 \pm 5$. Xiaoyue Wang và cộng sự (2017)[90] nghiên cứu trên 195 thai phụ giảm tiểu cầu đã ghi nhận tuổi trung bình của những thai phụ này là $28,3 \pm 4,2$, nhỏ nhất 21 tuổi và lớn nhất 40 tuổi.

Nguyễn Trọng Tuyển (2016) [85] nghiên cứu trên 166 thai phụ giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân trong chuyên dạ ghi nhận độ tuổi trung bình $28 \pm 4,34$, nhỏ nhất là 18 tuổi và lớn nhất là 41 tuổi; chủ yếu ở độ tuổi 25-29 tuổi (44.6%). Kiều Thị Thanh (2008)[84] nghiên cứu trên 91 thai phụ bị xuất huyết giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện Bạch Mai ghi nhận độ tuổi trung bình 26,3, nhỏ nhất là 19 tuổi và lớn nhất là 39 tuổi. Cả hai tác giả cùng đưa ra ý kiến độ tuổi chủ yếu từ 20 đến 34.

Với những nghiên cứu trên cho thấy tuổi trung bình của thai phụ giảm tiểu cầu vô căn gần tương đương nhau. Nhóm chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm trong độ tuổi sinh đẻ (tuổi từ 20-34).

4.1.2. Nghề nghiệp

Nghiên cứu của Kiều Thị Thanh (2008) trên 91 thai phụ giảm tiêu cầu ghi nhận thai phụ có nghề nghiệp cán bộ công chức chiếm tỷ lệ cao nhất (44%), nhóm công nhân chiếm tỷ lệ thấp nhất (7,7%) [84].

Trong nghiên cứu khác [85] cũng đưa ra kết quả tương tự như vậy (cán bộ (39,2%), dân tự do, công nhân và nông dân tương ứng là 39,2%; 24,1%; 18,7% và 18,1%.

Theo tổng kết của biểu đồ 3.1 cho thấy đa số thai phụ là cán bộ công chức (43,1%) thấp nhất là công nhân (10,3%).

Mặc do bệnh không liên quan đến nghề nghiệp nhưng có thể do vị trí địa lý nơi nghiên cứu là bệnh viện đặt tại Hà Nội nên đa phần thai phụ đến khám và điều trị là người ở Hà Nội và các tỉnh lân cận. Vì vậy trong cả ba nghiên cứu, nghề nghiệp cán bộ công chức chiếm tỷ lệ cao nhất.

4.1.3. Số lần sinh con

Theo nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.2), tỷ lệ giảm tiêu cầu trong thai kỳ xảy ra ở con lần đầu và con từ lần 2 trở lên là như nhau (50%) tỷ lệ này tương đương với nghiên cứu của tác giả Kiều Thị Thanh năm 2008 (50,5%) [84] và Nguyễn Trọng Tuyển năm 2016 [85] (51,8%).

Tỷ lệ bệnh xuất hiện ở người đẻ lần đầu trên thế giới trong các nghiên cứu cũng thay đổi khác từ 45,7% trong nghiên cứu của S.Kiranmaie và cộng sự (2019) [91] đến 56,5% của Vijay Zutshi và cộng sự (2019) [92].

⇒ Sự xuất hiện bệnh ở người con lần đầu và con thứ hai trở lên là như nhau.

4.2. Đặc điểm lâm sàng và cận lâm sàng

4.2.1. Tuổi thai lúc phát hiện

Theo Jessica A. Reese và cộng sự năm 2018 [93] số lượng tiêu cầu bắt đầu giảm từ ba tháng đầu và tiếp tục trong suốt thai kỳ và tiếp tục xảy ra cho đến thời điểm sinh nở.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.2, tuổi thai lúc phát hiện bệnh trung bình là $30,2 \pm 7,8$ tuần, sớm nhất 08 tuần, muộn nhất là 41 tuần. Tỷ lệ cao nhất của tuổi thai lúc chẩn đoán bệnh là từ 28 tuần trở lên. Kết quả này đồng thuận với kết quả nghiên cứu của các tác giả khác trong nước [85] (tỷ lệ trên 28 tuần: 96.6%) cũng như trên thế giới (quý ba thai kỳ chiếm tỷ lệ 95,6%)[86].

Theo bảng 3.10, tỷ lệ phát hiện giảm tiểu cầu tăng dần theo tuổi thai (quý 1: 7.14%; quý 2: 16.07%; quý 3: 76.79%). Kết quả này trái ngược với kết quả nghiên cứu của Saniya Sharma và cộng sự năm 2017 (35,1%; 46,8%; 18,1%) [94].

Điều này được giải thích bởi các lý do sau:

Số liệu được thu thập từ năm 2014 (trước khi có “Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản” năm 2016) nên trong quá trình mang thai, việc làm xét nghiệm công thức máu chưa thành thường quy từ ba tháng đầu, chỉ đến quý ba của thai kỳ thai phụ mới được làm xét nghiệm cơ bản để làm hồ sơ đăng ký sinh. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10) giảm tiểu cầu thai kỳ ở quý hai và quý ba được phát hiện do khám thai chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6% và 68,2%).

Do nhận thức của người dân còn hạn chế, nhiều thai phụ quan niệm siêu âm là khám thai nên không đi khám và làm xét nghiệm cơ bản, chỉ đến lúc chuyển dạ mới làm xét nghiệm phát hiện ra bệnh. Trong quá trình nghiên cứu chúng tôi thu được 8/58 thai phụ (13,8%) phát hiện bệnh khi chuyển dạ.

Vấn đề này sẽ được chúng tôi phân tích sâu hơn ở phần lý do phát hiện bệnh.

Khó phân biệt các đặc điểm lâm sàng của GT với ITP trong thai kỳ [95]. Cơ sở dữ liệu để phân tích để xác định những phụ nữ mắc ITP hoặc GT là loại

trừ các nguyên nhân có thể gây giảm tiểu cầu khác trong số những người đầu tiên được ghi nhận có số lượng tiểu cầu dưới 150G/l khi mang thai.

Giảm tiểu cầu thai kỳ có đến 70-80% là giảm tiểu cầu do thai nghén (GT) chỉ có một tỷ lệ nhỏ là do giảm tiểu cầu tự miễn (ITP) [3, 96]. Theo Sumathy. D tất cả thai phụ giảm tiểu cầu thai nghén (GT) đều giảm tiểu cầu ở mức trung bình tại thời điểm phát hiện cũng như lúc sinh. Bệnh thường xảy ra ở quý ba thai kỳ [86].

Theo nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10), tỷ lệ phát hiện ở tuổi thai quý đầu là thấp nhất 8,6% bao gồm năm trường hợp, trong đó có ba trường hợp do tình cờ đi làm xét nghiệm sàng lọc trước sinh (60%), một trường hợp do có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ nên đi làm xét nghiệm kiểm tra, chỉ có một trường hợp phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ do chảy máu chân răng lúc 08 tuần.

4.2.2. Tuổi thai lúc sinh

Nghiên cứu của chúng tôi có kết quả hoàn toàn đồng thuận với các tác giả trên thế giới về tuổi thai trung bình lúc sinh [95].

Tại bảng 3.3 cho thấy tuổi thai trung bình tuổi khi sinh là 38,9 tuần (non nhất 34 tuần, già nhất 41 tuần). Kết quả này tương tự với kết quả nghiên cứu của Fujita và cộng sự (năm 2010) tuổi thai trung bình lúc sinh là 38 tuần (khoảng 33-41 tuần) [97] cũng như Vesna Elvedi-Gašparović và cộng sự năm 2016 [98].

Một nghiên cứu khác của Manthan Sojitra và cộng sự (năm 2020) trên 25 trường hợp cũng đưa ra kết luận tuổi thai trung bình lúc sinh là 38 tuần; có 72% sinh con đủ tháng (≥ 37 tuần), chỉ có 28% các trường hợp sinh non (< 37 tuần) [96].

Trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có hai trường hợp non tháng (34 tuần và 35 tuần) vào viện vì chuyên dạ đẻ, không có trường hợp nào phải đình chỉ thai vì lý do bệnh lý nội khoa.

Điều này hoàn toàn phù hợp với kết luận của Ying-Hsuan Lin và cộng sự: “Những phụ nữ bị giảm tiểu cầu khi sinh nhưng không mắc bất kỳ bệnh lý nào khác có kết quả chu sinh tương tự như những người có số lượng tiểu cầu bình thường” [99].

4.2.3. Cân nặng sơ sinh

Theo bảng 3.4 nghiên cứu của chúng tôi trọng lượng trung bình của sơ sinh $3140 \pm 454\text{g}$ (1600-4100g) cân nặng trung bình (79,3%); có 3 trẻ sinh ra nhẹ cân (cân nặng dưới 2500g: 5,2%) trong đó có 2 trường hợp do non tháng (bảng 3.5) chỉ có 1 trường hợp (1,8%) con so thai 38 tuần ối vỡ sớm thai suy dinh dưỡng (con 2200g). Tất cả các trường hợp non tháng đều bị nhẹ cân (cân nặng dưới 2500g).

Theo Kiều Thị Thanh chủ yếu trẻ sơ sinh khi sinh ra có cân nặng trung bình (85,2%), có 3,3% trẻ nhẹ cân và 11,5% trẻ có cân nặng trên 3500g [84].

Theo Wang X và cộng sự năm 2017 trọng lượng trung bình của trẻ khi sinh là $3135.3 \pm 610.6\text{g}$ và $2966.5 \pm 655.6\text{g}$ [90].

Theo các tác giả trên thế giới, giảm tiểu cầu thai kỳ không ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của thai nhi mà chỉ có thể gây ra các biến chứng của giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [100]. Các biến chứng phát sinh khi IgG kháng tiểu cầu của mẹ, đi qua hàng rào rau thai, gây ITP cho thai nhi. Không có mối tương quan nhất quán và đáng tin cậy giữa mức độ nghiêm trọng của giảm tiểu cầu ở mẹ hoặc nồng độ huyết thanh của kháng thể kháng tiểu cầu và số lượng tiểu cầu ở thai nhi. Trong khi sinh, nguy cơ chính đối với thai nhi, mặc dù hiếm gặp, là xuất huyết nội sọ, có thể để lại di chứng thần kinh nặng, thậm chí tử vong [101].

4.2.4. Tiền sử sản khoa

Theo biểu đồ 3.2 số thai phụ mang thai lần đầu và những lần sau chiếm tỷ lệ như nhau (50%). Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ con số của Kiều Thị Thanh: 40/91 thai phụ [84].

Tuy nhiên theo tác giả Ying-Hsuan và cộng sự tỷ lệ con lần đầu của thai phụ giảm tiểu cầu là 41,4%-55,8% [99] tương đương với nghiên cứu của chúng tôi.

Trong số những người mang thai con lần 2 trở lên, tỷ lệ có tiền sử xuất huyết giảm tiểu cầu ở những lần có thai trước chiếm tới chỉ chiếm 6,9%: 4 thai phụ (bảng 3.11). Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Vesna Elvedī-Gašparović và cộng sự năm 2016 (7,33%) [98]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của Vesna Elvedī-Gašparović và cộng sự không có tỷ lệ người sinh con lần đầu và từ 2 lần trở lên → rất khó để khẳng định là nghiên cứu của chúng tôi gặp nhiều hơn.

Tỷ lệ này cao hơn các nghiên cứu khác có thể do tỷ lệ con lần 2 trở lên trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các nghiên cứu trên thế giới.

Tuy nhiên, theo Vesna Elvedī-Gašparović tỷ lệ xuất hiện giảm tiểu cầu thai kỳ nặng cao hơn ở những thai phụ có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ trước đó [98].

4.2.5. Lý do phát hiện

Biểu đồ 3.3 cho thấy 78,9% bệnh do tình cờ phát hiện. Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của Sumathy D và cộng sự [86].

Theo nghiên cứu của Ying-Hsuan Lin và cộng sự: nếu chỉ xét riêng thai phụ giảm tiểu cầu đơn thuần xảy ra trong thai kỳ không kèm theo bất kỳ bệnh lý gì khác thì nguyên nhân phổ biến nhất gây giảm tiểu cầu ở thai phụ là giảm tiểu cầu thai kỳ. Thông thường, giảm tiểu cầu thai kỳ bao gồm giảm tiểu cầu nhẹ không triệu chứng với số lượng tiểu cầu trên 70G/l. Thai phụ nói chung

không có tiền sử giảm tiểu cầu trước đó và tình trạng bệnh sẽ tự khỏi sau khi sinh. Giảm tiểu cầu thai kỳ là một tình trạng lành tính, thường được phát hiện tình cờ trong quý ba của thai kỳ [99].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10) cho thấy lý do phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ do triệu chứng xuất huyết chỉ chiếm 6,9% (4 thai phụ). Tỷ lệ này thấp hơn so với Care A và cộng sự năm 2018 (9/107) [102]. Tuy nhiên Care A và cộng sự chỉ nghiên cứu trên thai phụ giảm tiểu cầu do ITP nên tỷ lệ phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ do triệu chứng xuất huyết sẽ cao hơn (bốn bầm tím; hai ban xuất huyết, ba chảy máu chân răng).

Theo nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.10): trong năm thai phụ được phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ (8,6%_theo bảng 3.2) ở quý đầu của thai kỳ chủ yếu là do đi làm xét nghiệm sàng lọc, khám thai (60%): ba thai phụ do làm xét nghiệm (hai thai phụ xét nghiệm sàng lọc trước sinh; một thai phụ có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ nên tự đi làm xét nghiệm máu); một thai phụ khám thai tại bệnh viện Phụ sản Trung Ương được chỉ định làm xét nghiệm sàng lọc và công thức máu; một thai phụ bị chảy máu chân răng lúc 08 tuần đến làm xét nghiệm máu. Theo quy trình khám thai tại quý đầu, thai phụ phải đi khám thai ít nhất một lần, vậy vấn đề ở đây đặt ra một câu hỏi: những thai phụ này đa phần xuất hiện giảm tiểu cầu sau quý đầu ($100\% - 8,6\% = 91,4\%$) hay có xuất hiện bệnh sớm hơn nhưng bỏ sót (không làm công thức máu trong ba tháng đầu) ?

Giảm tiểu cầu thai kỳ ở quý hai và quý ba được phát hiện do đi khám thai chiếm tỷ lệ cao nhất (55,6% và 68,2%): chỉ có một thai phụ đi khám vì chảy máu chân răng lúc 22 tuần và một thai phụ đi khám vì chảy máu chân răng lúc 31 tuần. Tuy nhiên hai trường hợp này lúc phát hiện giảm tiểu cầu thì số lượng tiểu cầu đều ở mức giảm nặng ($<50G/l$). Câu hỏi chúng tôi đặt ra ở đây cũng như câu hỏi phía trên: có phải bệnh đã bị bỏ sót trong quý đầu và được phát hiện muộn hay không?

4.2.6. Triệu chứng xuất huyết

Theo nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.7): trong số 58 đối tượng nghiên cứu, chỉ có 4 đối tượng (6,9%) có triệu chứng xuất huyết ở mức độ trung bình (chảy máu chân răng, chảy máu cam); không có trường hợp có triệu chứng xuất huyết nặng; cũng không có trường hợp nào xuất huyết nhẹ (xuất huyết dưới da). Tỷ lệ này thấp hơn so với nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tuyên năm 2016 (13,9%) [85] trong đó có 65,2% xuất huyết dưới da, 34,8% xuất huyết dưới niêm mạc.

Trong chuyên dạ, chúng tôi không gặp bất kỳ trường hợp nào bị xuất huyết mặc dù chỉ có hai trong số bốn thai phụ phải điều trị giảm tiểu cầu bằng corticoid và truyền tiểu cầu, hai thai phụ còn lại chỉ theo dõi công thức máu theo tuyến tại bệnh viện tỉnh. Khác với nghiên cứu của tác giả Nguyễn Trọng Tuyên (2016), tại thời điểm chuyên dạ có 9,6% thai phụ bị xuất huyết [85].

Theo nghiên cứu của Webert Kathryn E. năm 2000 có 65,5% thai phụ không có biểu hiện xuất huyết; 12,9% có biểu hiện xuất huyết dưới da; 18,1% có biểu hiện xuất huyết niêm mạc và 3,5% có biểu hiện xuất huyết nội tạng [103]. Tỷ lệ thai phụ có triệu chứng xuất cao hơn so với nghiên cứu của chúng tôi, tuy nhiên điều này có thể giải thích do cách chọn đối tượng nghiên cứu của tác giả này khác với chúng tôi (Webert chỉ nghiên cứu trên thai phụ bị ITP).

Xét về mối liên quan giữa triệu chứng xuất huyết và số lượng tiểu cầu:

Trong một nghiên cứu hồi cứu lớn của Friedmann AM và cộng sự năm 2002 đã khẳng định: “số lượng tiểu cầu của thai phụ không phải là yếu tố dự đoán xuất huyết” [104]. Tuy nhiên các tác giả cũng khẳng định rằng: “khi số lượng tiểu cầu dưới 20G/l thai phụ có nguy cơ chảy máu tự phát và nguy cơ xuất huyết nội tạng sẽ tăng lên nếu số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 10G/l” [65].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.13) cho thấy: trong nhóm thai phụ có triệu chứng xuất huyết tỷ lệ của hai nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) và trung bình (50-100G/l) là như nhau (50,0%), nhưng xét trong từng mức độ giảm tiểu cầu lại thấy tỷ lệ xuất huyết trong nhóm giảm tiểu cầu nặng (9,5%) cao hơn hẳn so với tỷ lệ này trong nhóm giảm tiểu cầu trung bình (8,7%).

Chúng tôi không gặp trường hợp nào ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (số lượng tiểu cầu >100G/l: 0%). Kết quả này hoàn toàn phù hợp với nghiên cứu của tác giả khác trên thế giới [105].

Phân tích cụ thể theo từng ca bệnh trong nghiên cứu của chúng tôi, bốn thai phụ có triệu chứng xuất huyết thì hai thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu và hai thai phụ không có kháng thể kháng tiểu cầu. Tuy nhiên, trong quá trình nghiên cứu, khi kết thúc thu nhập số liệu chúng tôi đã gặp một trường hợp xuất huyết nặng sau sinh, vấn đề này chúng tôi sẽ bàn luận sau tại phần khám lại sau sinh.

4.2.7. Số lượng tiểu cầu

*** *Lúc phát hiện:***

Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.4 và bảng 3.8) số lượng tiểu cầu lúc phát hiện trung bình là $79,07 \pm 33,74$ G/l (14–158G/l) với các mức độ giảm tiểu cầu: nhẹ (21,4%), vừa (41,1%), nặng (37,5%). Tỷ lệ này tương đương với kết quả nghiên cứu của tác giả khác trong nước năm 2014 [85] (tỷ lệ số lượng tiểu cầu <50G/l: 24,7% + 14,5%=39,2%).

So với tác giả nước ngoài, Xiaoyue Wang và cộng sự năm 2017 [90] số lượng tiểu cầu lúc phát hiện trung bình là $59,6 \pm 23,8$ G/l (10-98G/l) với các mức độ giảm tiểu cầu: nhẹ (89.1%), vừa (7.6%), nặng (3.2%).

Cũng theo tác giả này, tất cả các trường hợp giảm tiểu cầu thai nghén (không có kháng thể kháng tiểu cầu) đều có số lượng tiểu cầu nằm ở mức độ giảm nhẹ.

Còn trong trường hợp có kháng thể kháng tiểu cầu (ITP) tỷ lệ này tương ứng là 30%; 45% và 25%.

*** *Mối liên quan giữa tuổi thai và số lượng tiểu cầu lúc phát hiện:***

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.11) tỷ lệ phát hiện bệnh tăng dần theo tuổi thai (quý đầu: 7,14%; quý hai: 16,07%; quý ba: 76,79%).

Nhóm giảm tiểu cầu xuất hiện từ quý đầu của thai kỳ có tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng là cao nhất so với hai nhóm còn lại: trung bình và nhẹ (75%; 0%; 25%). Điều này chúng tôi sẽ đề cập ở phần sau, trong phần kháng thể kháng tiểu cầu.

Tuy nhiên, ở nhóm phát hiện giảm tiểu cầu trong quý hai tỷ lệ các mức độ giảm tiểu cầu trong nhóm này là tương đương nhau (33,33%; 33,33%; 33.33%).

Mặc dù vậy, do cỡ mẫu chưa đủ lớn nên điều này cũng chưa đủ để đưa đến kết luận ($p > 0,05$).

Ngược lại với kết quả của Saniya Sharma và cộng sự năm 2017 [94] trong quý đầu không có trường hợp nào bị giảm tiểu cầu nặng (0,0%), chỉ có giảm tiểu cầu trung bình (9,1%) và nhẹ (90,9%). Trong đó đa phần là nhẹ (quý hai: giảm tiểu cầu nhẹ: 68,2%), chỉ ở quý ba mới có giảm tiểu cầu nặng (11,8%) nhưng ở quý ba giảm tiểu cầu trung bình chiếm đa số (47,1%). Mô hình bệnh tật của nghiên cứu này khác với nghiên cứu của chúng tôi bởi giảm tiểu cầu thai kỳ trong nghiên cứu của họ phát hiện sớm hơn chúng tôi (quý 1: 35,1%; quý 2: 46,8%; quý 3: 18,1%).

*** *Lúc chuyển dạ đẻ:***

Theo bảng 3.8 số lượng tiểu cầu lúc sinh trung bình là $65,7 \pm 33,4G/l$ (2-125G/l). Kết quả này thấp hơn so với nghiên cứu của Atsuko Fujita [97], số lượng tiểu cầu trung bình lúc sinh là 83G/l (20–261G/l). Chỉ có 2/23 thai phụ số lượng tiểu cầu lúc sinh dưới 50G/l.

Theo biểu đồ 3.5 và bảng 3.8 số lượng tiểu cầu của thai phụ lúc sinh nằm trong mức giảm tiểu cầu trung bình chiếm tỷ lệ cao nhất (số lượng tiểu cầu 50-100G/l: 46,6%); nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) chiếm tỷ lệ thấp nhất (24,1%); còn lại là nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (29,3%).

Tại bảng 3.8 cho thấy tuy số lượng tiểu cầu trung bình tại thời điểm chuyển dạ giảm hơn so với số lượng tiểu cầu trước sinh: $65,7 \pm 33,4\text{G/l}$ (2-125G/l) so với $79,07 \pm 33,74\text{G/l}$ (14-158G/l). Nhưng xét về mặt tỷ lệ trong mỗi nhóm thì ngược lại: nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) giảm đi (37,5% → 22,1%) trong khi nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (21,4% → 29,3%) và trung bình (41,1% → 46,6%) tăng lên so với lúc phát hiện. Điều này phải xét đến việc có điều trị hay không, nếu được điều trị thì có đáp ứng hay không (chúng tôi sẽ đề cập đến trong phần thái độ xử trí ở phía dưới).

So với các tác giả trong nước, tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng của chúng tôi (22,1%) cao hơn Kiều Thị Thanh năm 2008 (3,7% + 12,2%=15,9%) [84] và thấp hơn Nguyễn Trọng Tuyên năm 2016 (24,7% + 9%=33,7%)[85].

Trong nghiên cứu của Saniya Sharma và cộng sự có 67/94 (35,1%) trường hợp bị nhẹ giảm tiểu cầu, 44/94 (46,8%) là giảm tiểu cầu trung bình, chỉ có 17/94 (18,1%) trường hợp giảm tiểu cầu nặng [94].

Khác với nghiên cứu của Xiaoyue Wang và cộng sự (2017) [90], tất cả các trường hợp giảm tiểu cầu thai nghén (không có kháng thể kháng tiểu cầu) đều có số lượng tiểu cầu nằm ở mức độ giảm nhẹ bởi trong nghiên cứu của chúng tôi có đến 82,25 nghĩ đến nguyên nhân miễn dịch (biểu đồ 3.5).

Theo Gisela Wegnelius và cộng sự (2015) [106] khi nghiên cứu trên đối tượng thai phụ giảm tiểu cầu do ITP tại thời điểm chuyển dạ, tác giả này ghi nhận tỷ lệ giảm tiểu cầu tương ứng với các mức độ <100G/l; 100-50G/l; >50G/l lần lượt là: 7%; 40%; 45% (8% trường hợp mất dữ liệu). So với nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng của tác giả này cao hơn (45% và 22,4%) và giảm tiểu cầu nhẹ thấp hơn rõ rệt (7% và 31,0%).

Khi xét riêng mức độ giảm tiểu cầu do hai nguyên nhân: thai nghén và miễn dịch cho thấy trong nghiên cứu của chúng tôi: trong nhóm thai nghén, đa phần giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ (60,0%); trong nhóm miễn dịch đa phần giảm tiểu cầu ở mức độ trung bình (47,9%)

⇒ Phải chăng sự khác biệt trong so sánh với hai nghiên cứu trên là do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả GT và ITP. Chúng tôi sẽ bàn luận tiếp ở phần kháng thể kháng tiểu cầu.

Giảm tiểu cầu trong thai kỳ (được định nghĩa là số lượng tiểu cầu <150G/l trong thời kỳ mang thai không biến chứng) đã được công nhận hơn 25 năm. Số lượng tiểu cầu trung bình giảm trong thời kỳ mang thai ở tất cả phụ nữ, bắt đầu từ ba tháng đầu. Ở những phụ nữ có số lượng tiểu cầu dưới 100G/l được khuyến cáo cần xem xét nguyên nhân không phải do mang thai [93].

Theo Amihai Rottenstreich và cộng sự năm 2018 giảm tiểu trong thai kỳ bao gồm 68% GT và 32% ITP [107].

Giảm tiểu cầu thai kỳ (GT) là một tình trạng lành tính với giảm tiểu cầu vừa phải (số lượng tiểu cầu 130-150G/l) trong hầu hết các trường hợp [108]. Trong quá trình mang thai có nhiều thay đổi sinh lý dẫn đến giảm số lượng tiểu cầu [93]. Một cơ chế rõ ràng là sự pha loãng tiểu cầu do tăng thể tích huyết tương xảy ra trong thai kỳ [109]. Ở phụ nữ trưởng thành khỏe mạnh, không mang thai, một phần ba tổng số tiểu cầu lưu hành được tích tụ tạm thời ở xoang lách; việc tăng kích thước lách dẫn đến tập hợp nhiều tiểu cầu hơn và số lượng tiểu cầu thấp hơn [110]. Do đó, sự gia tăng 50% kích thước lách xảy ra trong thai kỳ [68] cũng sẽ góp phần làm giảm số lượng tiểu cầu. Bởi vì tuần hoàn nhau thai tương tự như tuần hoàn lách, tiểu cầu cũng có thể tích tụ trong hồ huyết của bánh rau [69]. Số lượng tiểu cầu quan sát thấy ở những phụ nữ mang song thai thấp hơn so với những phụ nữ mang một thai

có thể liên quan đến kích thước bánh rau lớn hơn hoặc sự hiện diện của hai bánh rau.

Chẩn đoán GT là một chẩn đoán loại trừ [3]. Tình trạng này không có triệu chứng, thường xảy ra vào nửa sau của thai kỳ, trong trường hợp không có tiền sử giảm tiểu cầu ngoài thai kỳ và số lượng tiểu cầu tự nhiên trở về mức bình thường trong vòng hai tháng đầu sau sinh [15]. Giảm tiểu cầu trong thai kỳ không liên quan đến rủi ro cho mẹ hoặc thai và không cần kiểm tra thêm, ngoại trừ theo dõi định kỳ công thức máu.

Khi số lượng tiểu cầu giảm trong khoảng 50-80G/l, cần chẩn đoán phân biệt với ITP. Giá trị số lượng tiểu cầu dưới 50G/l ở thai phụ mặc dù không loại trừ GT nhưng phải tìm kiếm căn nguyên khác [3].

Mặc dù hiếm gặp hơn GT, ITP là một rối loạn tự miễn dịch được đặc trưng bởi các kháng thể glycoprotein chống tiểu cầu kích thích sự phá hủy tiểu cầu trong lách [111]. ITP thai kỳ được báo cáo lần đầu bởi James N. George (1996) [72] thuộc Trung tâm Khoa học Sức khỏe Đại học Oklahoma, sự sụt giảm bắt đầu sớm, trong quý I của thai kỳ và tiếp tục cho đến khi sinh nở. Mô hình này đã được quan sát thấy ở tất cả thai phụ một con, không biến chứng.

Chẩn đoán ITP nhìn chung dựa vào lâm sàng với số lượng tiểu cầu giảm vừa phải, thường dưới 100G/l và các triệu chứng liên quan trực tiếp đến số lượng tiểu cầu. Thai phụ có thể hoàn toàn không có triệu chứng hoặc xuất hiện bầm máu, chấm xuất huyết, ban xuất huyết, chảy máu chân răng [15]. Không giống như giảm tiểu cầu GT, ITP có thể xảy ra bất cứ thời điểm nào trong thai kỳ.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.2), tỷ lệ phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ ở ba quý một, hai, ba tương ứng là: 8,6%; 15,5%; 75,9% nếu theo như các giả thuyết của các tác giả nêu trên thì tỷ lệ giảm tiểu cầu GT sẽ cao

và tỷ lệ giảm tiểu cầu ITP sẽ thấp. Tuy nhiên thực tế kết quả nghiên cứu (bảng 3.2) của chúng tôi lại không như vậy:

Số lượng tiểu cầu lúc phát hiện trung bình là $79,07 \pm 33,74G/l$ (14-158G/l) với các mức độ giảm tiểu cầu: nhẹ (21,4%), vừa (41,1%), nặng (37,5%).

Số lượng tiểu cầu lúc sinh $65,7 \pm 33,4 G/l$ (1-125G/l) với các mức độ giảm tiểu cầu: nhẹ (22,1%), vừa (46,6%), nặng (29,3%).

Sự khác biệt này có thể giải thích bởi hai lý do sau:

Thứ nhất: tuy ITP thai kỳ có thể bắt đầu sớm trong quý I của thai kỳ [72] nhưng cũng có thể xảy ra bất cứ thời điểm nào trong thai kỳ. Trong một nghiên cứu được công bố trên Tạp chí Y học New England, các nhà nghiên cứu đã đánh giá số lượng tiểu cầu ở thai phụ khi sinh nở và nhận thấy rằng mức độ tiểu cầu giảm dần và liên tục khoảng 17% ở những thai phụ không biến chứng [93].

Thứ hai: các thai phụ đi khám muộn (làm hồ sơ sinh phát hiện ra: 62%) thậm chí đến khi sinh mới làm xét nghiệm phát hiện giảm tiểu cầu (14%). Mặc dù James N. George (1996) [72] và cộng sự khuyến cáo trong quý I của thai kỳ (tuổi thai trung bình: 8,7 tuần), thai phụ có số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn đáng kể so với phụ nữ không mang thai [93] nên bệnh có thể âm thầm xuất hiện từ lâu mà không được phát hiện bởi GT [108] và ITP đều có thể hoàn toàn không có triệu chứng [15]. Vì vậy, có thể chúng ta đã phát hiện muộn bệnh giảm tiểu cầu thai kỳ do việc khám thai chưa được thực hiện một cách chặt chẽ.

*** Sau sinh:**

Theo Berit L.Dahlstrom và cộng sự (1994) khi nghiên cứu trên 22 thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ nhận thấy: không có sự thay đổi đáng kể về số lượng tiểu cầu sau khi sinh đường âm đạo. Sau khi mổ lấy thai, số lượng tiểu cầu giảm trung bình là 12,5% vào ngày hậu phẫu đầu tiên và tăng trung bình 5% vào ngày hậu phẫu thứ ba [112].

Theo nghiên cứu này, chúng tôi không xem xét đến số lượng tiểu cầu trong thời kỳ hậu sản bởi bởi những lý do sau: trong nghiên cứu của chúng tôi có 8 thai phụ không được làm xét nghiệm lại công thức máu sau sinh và 25/58 thai phụ có truyền tiểu cầu tại thời điểm chuyển dạ. Không những vậy, khi nghiên cứu chúng tôi còn nhận thấy: tỷ lệ truyền tiểu cầu tăng lên theo mức độ giảm tiểu cầu (bảng 3.3). Vì vậy, số lượng tiểu cầu trong thời kỳ hậu sản không thực sự phản ánh đúng bản chất của vấn đề.

*** Sau sinh (khám lại)**

Trong nghiên cứu của chúng tôi ở bảng 3.6 chỉ có 69,0% (40/58) thai phụ đi khám lại mặc dù tất cả các thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ khi xuất viện sau sinh đều được nhân viên y tế hướng dẫn đi khám lại cũng như có lời dặn trong giấy ra viện. Có 4/40 thai phụ có triệu chứng xuất huyết trước sinh đều đi khám lại. Tại biểu đồ 3.7, chúng tôi nhận thấy: số lượng tiểu cầu càng giảm tỷ lệ thai phụ đi khám lại càng cao (nặng: trung bình: nhẹ là 85,7%; 74,1%; 47,1%). Điều này cho thấy, khi tình trạng giảm tiểu cầu nặng, thai phụ sẽ lo lắng mà có ý thức đi khám lại. Tuy nhiên sự khác biệt này chưa đủ để có ý nghĩa thống kê ($p < 0,05$). Vấn đề này có thể một phần do số liệu nghiên cứu còn hạn chế ($n=58$) chưa đủ ý nghĩa thống kê.

Hiện tại, chúng tôi chưa tìm được nghiên cứu của bất kỳ tác giả nào trong nước về tình trạng thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ khám lại sau sinh.

Theo Jessica A. Reese và cộng sự năm 2018 [93] cho thấy trong số những thai phụ không có biến chứng, có số lượng tiểu cầu bắt đầu giảm trong ba tháng đầu và tiếp tục trong suốt thai kỳ. Tại thời điểm trung bình 7,1 tuần sau khi sinh, số lượng tiểu cầu ở những thai phụ không biến chứng đã phục hồi về mức số lượng tiểu cầu ở những phụ nữ không mang thai. Tuy nhiên, tác giả này cũng khuyến cáo rằng, số lượng tiểu cầu $< 80G/l$ không có nguyên nhân nào khác gây giảm tiểu cầu, các bác sĩ lâm sàng nên xem xét nguyên nhân gây giảm tiểu cầu ngoài lý do thai nghén.

Trong một nghiên cứu của Anteby E và Shalev O từ năm 1994 trên 22 phụ nữ bị giảm tiểu cầu $<100\text{G/l}$ phát hiện tình cờ trong thời kỳ mang thai và theo dõi tiền cứu số lượng tiểu cầu, triệu chứng lâm sàng của họ trong tối thiểu 6 tháng sau khi sinh: bốn thai phụ mang thai hai lần, chiếm tổng số 26 trường hợp mang thai. Số lượng tiểu cầu thấp nhất khi mang thai là $65,6 \pm 19,4\text{G/l}$ và khi sinh $84,5\text{G/l} \pm 32,3\text{G/l}$, như không có triệu chứng ở tất cả thai phụ trong thời kỳ mang thai và sinh nở, dù sinh con theo đường âm đạo hay phẫu thuật. Số lượng tiểu cầu trở về bình thường (số lượng tiểu cầu $> 150\text{G/l}$) đã được ghi nhận ở 18 thai phụ trong vòng một tháng sau khi sinh, 5 thai phụ trở về bình thường trong vòng ba tháng sau sinh, và muộn nhất là năm tháng sau khi sinh. Một phụ nữ đã không khỏi bệnh giảm tiểu cầu và cuối cùng phát triển các dấu hiệu khác của một bệnh tự miễn dịch. Theo dõi lâu dài cho thấy xuất huyết giảm tiểu cầu tái phát ở bốn thai phụ: ba thai phụ đang mang thai sau đó và một thai phụ phát triển ban xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn [113].

Tuy nhiên, trong một số trường hợp, giảm tiểu cầu liên quan đến thai kỳ có thể là biểu hiện của một bệnh tự miễn dịch với những tác động phụ của nó đối với trẻ sơ sinh. Vì có thể khó xác định chẩn đoán phân biệt giữa hai tình trạng này khi lần đầu tiên gặp phải trong thai kỳ [113] nên cần phải theo dõi cẩn thận sự biến động số lượng tiểu cầu sau khi sinh đặc biệt khi số lượng tiểu cầu $<50\text{G/l}$ [113] để phân biệt ITP với GT [100]. Trong vòng 6 tuần sau sinh giảm tiểu cầu thai kỳ phải trở về bình thường [96].

Trong quá trình nghiên cứu, khi kết thúc việc thu thập số liệu, chúng tôi đã gặp một trường hợp xuất huyết nặng sau sinh. Cụ thể trường hợp này như sau:

⇒ Thai phụ Trương Thị Hương T, sinh năm 1996. Địa chỉ: Hà Nội.

Vào bệnh viện Phụ sản Trung ương ngày 25/12/2018 với chẩn đoán: Con so-Thai 38 tuần/Xuất huyết giảm tiểu cầu.

Thai phụ có tiền sử phát hiện giảm tiểu cầu thai kỳ lúc 28 tuần khi làm hồ sơ đăng ký sinh, số lượng tiểu cầu lúc thấp nhất là 54G/l, được chuyển viện Huyết học và truyền máu Trung ương điều trị. Trước khi chuyển Phụ sản Trung ương viện huyết học đã truyền 03 khối tiểu cầu.

Thai phụ vào viện trong tình trạng: tỉnh táo, không xuất huyết. Tiểu cầu: 74G/l, không có biến động các kết quả xét nghiệm sinh hóa, huyết học.

Thai phụ được chỉ định mổ lấy thai do giảm tiểu cầu.

Sau mổ, điều trị hậu phẫu 5 ngày rồi chuyển viện huyết học.

Tuy nhiên, sau mổ 15 ngày, thai phụ đã nhập viện Việt Đức (15/01/2019) với chẩn đoán: Xuất huyết tiêu hóa.

Chúng tôi đã được hội chẩn lại thai phụ này vì thai phụ được chẩn đoán: tắc tia sữa sau mổ lấy thai.

Khám thai phụ, chúng tôi nhận thấy đây không phải tình trạng tắc tia sữa mà là các biểu hiện xuất huyết nặng ở 2 vú dưới dạng mảng, đám.

Khi đưa ra ý kiến nghĩ đến xuất huyết nặng trên nền thai phụ giảm tiểu cầu, chúng tôi được biết thai phụ có biểu hiện giảm các yếu tố đông máu trên xét nghiệm, siêu âm có huyết khối ở tĩnh mạch cửa.

Sau quá trình hội chẩn các đồng nghiệp đã hội chẩn chuyển thai phụ sang viện Huyết học Trung Ương, được điều trị rối loạn đông máu rải rác trong lòng mạch. Sau đó thai phụ ổn định.

→ Trường hợp này đã khẳng định một lần nữa: cần theo dõi sát sự biến số lượng tiểu cầu sau sinh, đặc biệt những trường hợp có số lượng tiểu cầu dưới 50G/l.

Trong quá trình nghiên cứu, khi liên lạc với thai phụ, chúng tôi nhận được các thông tin phản hồi lý do không đi khám lại như hai thai phụ trong nhóm giảm tiểu cầu nặng không đi khám lại).

- Thai phụ bận chăm sóc con sau sinh.
- Tâm lý sợ nằm viện như đã trải qua lúc trước sinh.

4.2.8. Huyết sắc tố

Từ năm 1996, James N. George [72] khi quan sát những phụ nữ bị ITP bị giảm số lượng tiểu cầu trong thai kỳ ông nhận thấy tương tự như những phụ nữ không có ITP với giả thuyết “Có thể nồng độ hemoglobin giảm trong thời kỳ mang thai do thể tích huyết tương tăng lên thì hemoglobin sẽ bị pha loãng”.

Theo nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.9) tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng lên hơn hai lần so với trước sinh ($100\% - 79,3\% = 20,7\%$ so với $100\% - 51,0\% = 48,3\%$). Tỷ lệ này tăng lên ở tất cả các độ thiếu máu từ nhẹ \rightarrow trung bình (tương ứng là: $20,7\% \rightarrow 43,1\%$; $0\% \rightarrow 5,9\%$). Ở cả hai nhóm trước sinh và sau sinh có tỷ lệ thiếu máu độ 2 cao hơn độ 1 nhưng không có thai phụ nào bị thiếu máu độ 3.

Ở bảng 3.22 trong nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nồng độ hemoglobin nhìn chung giảm sau sinh ($108,7 \pm 18,3\text{g/l}$) so với trước sinh ($121,8 \pm 13,7\text{g/l}$) cũng như xét trong từng nhóm có mức độ giảm tiểu cầu khác nhau (nhẹ, trung bình, nặng). Nồng độ huyết sắc tố trước mổ và sau mổ đều thấp nhất ở nhóm giảm tiểu cầu nặng ($<50\text{G/l}$) $119,6 \pm 12,2\text{g/l}$ và $100,2 \pm 18,6\text{g/l}$. Tuy nhiên nồng độ huyết sắc tố sau sinh giảm ở cả ba nhóm nặng ($<50\text{G/l}$); trung bình ($50 - <100\text{G/l}$) và nhẹ ($\geq 100\text{G/l}$) tương ứng là: $119,8 \pm 12,6\text{g/l} \rightarrow 100,2 \pm 18,0\text{g/l}$; $123,9 \pm 16,6\text{g/l} \rightarrow 114,5 \pm 18,8\text{g/l}$ và $120,4 \pm 9,9\text{g/l} \rightarrow 108,7 \pm 18,3\text{g/l}$.

Tình trạng thiếu máu trong nghiên cứu của chúng tôi nhẹ hơn so với Kiều Thị Thanh (2008) [84]. Tỷ lệ này của Kiều Thị Thanh theo các nhóm không thiếu máu, nhẹ, trung bình, nặng lần lượt có tỷ lệ: trước sinh: 68,3%; 28,0%; 1,2%; 2,4% - sau sinh: 54,7%; 39,6%; 3,8%; 1,9%.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi tương tự như Nguyễn Trọng Tuyển (2016) [85] tỷ lệ này lúc phát hiện là: 79,5%; 15,1%; 5,4%; 0%; lúc chuyển dạ là: 77,1%; 15,1%; 7,8%; 0%.

Tỷ lệ này của chúng tôi cao hơn so với Samira Muspah Saleh Altayri [114]: 62,9% thai phụ không thiếu máu; 26% thai phụ thiếu máu nhẹ và 8,8% thai phụ thiếu máu trung bình và 1,8% thai phụ thiếu máu nặng. Tuy nhiên trong đối tượng nghiên cứu, tác giả này cũng như nhiều tác giả khác trên thế giới khi chọn đối tượng nghiên cứu họ chọn cả thai phụ giảm tiểu cầu do tiền sản giật nên rất khó so sánh, đánh giá.

Xét chi tiết về mối liên quan giữa mức độ giảm tiểu cầu và thiếu máu ở thai phụ, chúng tôi thu nhận được kết quả như sau:

✓ Mối liên quan giữa tiểu cầu lúc sinh và độ thiếu máu (bảng 3.14):

Tại thời điểm sinh, giảm tiểu cầu mặc dù theo kiểm định thống kê không có sự khác biệt giữa các nhóm nhưng tỷ lệ thiếu máu ở nhóm giảm tiểu cầu nặng là thấp nhất (15,3%) và nhóm giảm tiểu cầu nhẹ là cao nhất (24,5%). Tất cả đều thiếu máu ở mức độ 1, không có trường hợp nào thiếu máu độ 2 hay 3 → Chứng tỏ: không sự tương quan giữa mức độ giảm tiểu cầu và mức độ thiếu máu. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết luận của Nabiha Khallouf và cộng sự năm 2018 [115]. Tác giả này cho rằng “không tìm thấy mối tương quan giữa số lượng tiểu cầu và nồng độ hemoglobin trong máu; tuy nhiên, trước đây đã có báo cáo rằng 37% phụ nữ bị giảm tiểu cầu có thiếu máu” [114].

So với lúc trước sinh (bảng 3.22) cả ba nhóm giảm tiểu cầu nặng, trung bình, nhẹ đều có nồng độ huyết sắc tố sau sinh giảm, tuy nhiên ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ ($p=0,0019$) và trung bình ($p=0,046$) sự khác biệt có ý nghĩa thống kê. Phải chăng có mối liên quan giữa mức độ mất máu và số lượng tiểu cầu lúc sinh. Chúng tôi sẽ bàn luận sâu hơn ở phần thái độ xử trí.

✓ Xét riêng trong từng nhóm, chúng tôi nhận thấy:

Đối với nhóm giảm tiểu cầu nặng (bảng 3.15) tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng cao sau sinh (14,3% → 64,3%) mà cụ thể là trước khi sinh chỉ có thai phụ bị thiếu máu ở mức độ 1 (14,3%); Sau khi sinh: tỷ lệ thiếu máu độ 1 tăng cao so (42,9%) và xuất hiện thiếu máu độ 2 (14,3%). Tuy nhiên, không xuất hiện thiếu máu độ 3 sau sinh (0,0%).

Đối với nhóm giảm tiểu cầu trung bình (bảng 3.16), tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng (22,2% → 33,3%) với sự khác biệt có ý nghĩa thống kê mà cụ thể là trước khi sinh, nhóm giảm tiểu cầu trung bình (50-100G/l) chỉ có thai phụ bị thiếu máu đến mức độ 1 (22,2%); Sau khi sinh: tỷ lệ thiếu máu độ 1 tăng lên (29,2%); xuất hiện thiếu máu độ 2 (4,2%). Cũng giống như nhóm giảm tiểu cầu nặng, không xuất hiện thiếu máu mức độ nặng sau sinh.

Đối với nhóm giảm tiểu cầu nhẹ, tỷ lệ thiếu máu sau sinh tăng cao sau sinh (23,5% → 69,2%) và đều ở mức thiếu máu độ 1 (bảng 3.17).

→ Từ những phân tích trên đưa ra cho chúng tôi gợi ý: phải chăng số lượng giảm tiểu cầu liên quan đến mức độ mất máu trong chuyển dạ. Tuy nhiên hầu hết các kết quả trên chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nên không thể khẳng định vấn đề này.

✓ Tuy nhiên, khi xem xét mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu và độ thiếu máu sau sinh (bảng 3.18) chúng tôi nhận thấy:

Tại thời chuyển dạ, nhóm giảm tiểu cầu trung bình tỷ lệ không thiếu máu (36,4% → 38,4%: 16/24) và thiếu máu độ 1 (58,3% → 31,8%) giảm xuống điều này có thể giải thích như sau: thứ nhất do mất máu trong chuyển dạ dẫn đến sự thay đổi về mức độ thiếu máu (thiếu máu độ 2: 0,0% → 33,3%); thứ hai do số lượng thai phụ sau sinh được xét nghiệm lại công thức máu để đánh giá thiếu máu sau sinh không đầy đủ ($n=56 \rightarrow 51$) và điều cuối cùng là do cỡ mẫu nghiên cứu chưa đủ lớn nên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê.

Không những thế, theo Aiyelaagbe S và cộng sự (2014) khi nghiên cứu trên 215 thai phụ với số lượng tiểu cầu dưới 120G/l nhận thấy số lượng tiểu cầu của thai phụ không tương quan với lượng máu mất trong khi sinh [116]. Chúng tôi sẽ phân tích sâu hơn ở phần xử trí sản khoa trong chuyên đề.

4.2.9. Kháng thể kháng tiểu cầu

ITP là nguyên nhân phổ biến thứ hai gây giảm tiểu cầu sau giảm tiểu cầu thai kỳ [103]. Trước đây việc chẩn đoán ITP cho đến nay chủ yếu vẫn chỉ dựa vào việc loại trừ. Nếu số lượng tiểu cầu không giảm xuống dưới 70G/l (thường là giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ đến trung bình) thường được chẩn đoán là GT [117]. Theo báo cáo tại ASH của Terry Gernsheimer (2013) [118] không có xét nghiệm “tiêu chuẩn vàng” nào để thiết lập chẩn đoán một cách đáng tin cậy. Việc xét nghiệm tìm kháng thể kháng tiểu cầu không có giá trị trong chẩn đoán ITP thai kỳ, vì có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp, cũng như dự đoán giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [119, 120]. Mặc dù theo Kathryn E. Webert và cộng sự (2003) [103] ITP thường xuất hiện trong ba tháng đầu nên khi thấy số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 80G/l tại bất cứ thời điểm nào của trong thai kỳ sẽ kích hoạt đánh giá ITP. Nếu xét theo tiêu chuẩn này, tỷ lệ giảm tiểu cầu nghi đến nguyên nhân miễn dịch chiếm tới 53,4% (31/58-biểu đồ 3.6). Tuy nhiên có những trường hợp ITP, số lượng tiểu cầu vẫn >80G/l nên nếu xét thêm hậu quả gây giảm tiểu cầu ở sơ sinh hoặc không ảnh hưởng tới sơ sinh nhưng có kháng thể kháng tiểu cầu trong huyết thanh thì tỷ lệ này trong nghiên cứu của chúng tôi còn cao hơn: 83% (biểu đồ 3.6). Mặc dù số lượng tiểu cầu dưới 70G/l hay gặp hơn trong ITP nhưng cũng không phải là hiếm trong GT, vì vậy tỷ lệ này chỉ mang tính chất tham khảo.

Một số tác giả cho rằng: việc phân biệt giữa ITP và GT có thể chỉ khả thi khi có những thay đổi về số lượng tiểu cầu sau sinh vì ITP có thể dẫn đến giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh còn GT thì không [121]. Điều này đúng nhưng

chưa đủ, bởi trong nghiên cứu của chúng tôi khi làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu đã chỉ ra rằng: có những trường hợp ITP (tìm thấy kháng thể kháng tiểu cầu trong huyết thanh) những số lượng tiểu cầu của sơ sinh vẫn bình thường (6 trường hợp: bảng 3.30). Chính kết quả này khẳng định, việc tìm thấy kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ giúp cho việc phân biệt giữa ITP và GT một cách tường minh hơn so với việc chỉ dựa vào số lượng tiểu cầu ở thai phụ và trẻ sơ sinh cũng như thời điểm khởi phát của bệnh.

Trước đây, do độ nhạy và độ đặc hiệu còn thấp nên các tác giả không khuyến cáo tìm kháng thể kháng tiểu cầu mà chỉ dựa vào các dấu hiệu lâm sàng. Trong nghiên cứu được thực hiện bởi Salib và cộng sự (2016), việc chẩn đoán ITP dựa vào hai tiêu chuẩn: số lượng tiểu cầu rất thấp ($<20G/l$) và số lượng tiểu cầu tăng lên sau khi điều trị bằng globulin miễn dịch (IVIG), corticosteroid hoặc điều trị nguyên nhân cơ bản của ITP thứ phát [122].

Tuy nhiên, ngày nay với sự phát triển của khoa học hiện đại, quan điểm này đã đã thay đổi trong báo cáo tại ASH của Drew Provan ngày 26 tháng 11 năm 2019 về vai trò của xét nghiệm trong chẩn đoán ITP [118]. Theo Jarin Buakaew (2010) độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm dương tính của kháng thể kháng tiểu cầu trong chẩn đoán ITP lần lượt là 84,21/95,83% và 94,73/100% [123]. Nghiên cứu của John G.Kelton và cộng sự (2018) cho thấy nó có thể tiên lượng về đáp ứng điều trị trong tương lai [124].

Từ năm 2008, Mette Kjær Killie và cộng sự bằng phương pháp cố định kháng thể đơn dòng kháng nguyên tiểu cầu (MAIPA) đã chỉ ra rằng nồng độ kháng thể kháng HPA1a trong máu mẹ từ tuần 22 đến tuần 34 của thai kỳ là những yếu tố dự báo tốt về mức độ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [125].

Vào năm 2018, tác giả này và cộng sự đưa ra khuyến cáo rằng kháng thể HPA-1a trong máu mẹ âm tính có giá trị dự đoán cao (88–95%) về nguy

ơ mắc giảm tiểu cầu ở thai nhi thấp. Tuy nhiên, do giá trị dự báo dương tính thấp (54–97%) [126].

Tỷ lệ ITP đối với thai phụ giảm tiểu cầu rất khác nhau tùy theo cách chọn mẫu của người nghiên cứu. Theo Sumathy Dr và cộng sự (2019)[86] ITP chỉ chiếm 1,6 %. Tuy nhiên đối tượng nghiên cứu trong những nghiên cứu giảm tiểu cầu thai kỳ của tác giả bao gồm tất cả các đối tượng: GT, ITP, hội chứng HELLP, hội chứng HELLP không điển hình, rối loạn sinh tủy, hội chứng gan nhiễm mỡ cấp trong thai kỳ. Theo Wang.X và cộng sự (2017) khi nghiên cứu trên ba đối tượng giảm tiểu cầu thai kỳ: GT, ITP và tăng huyết áp thai kỳ thì tỷ lệ tương ứng là: 60.0%, 28.2% và 11.8% [90].

Mặc dù do hạn chế tại thời điểm nghiên cứu, chỉ có thể phát hiện được kháng thể kháng tiểu cầu theo phương pháp gián tiếp (kháng thể kháng tiểu cầu trong huyết thanh) nhưng trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu là 31% (18/58) (biểu đồ 3.6).

Hiện tại chúng tôi chưa tìm được nghiên cứu nào trong nước về vấn đề này.

Theo Rottenstreich và cộng sự (2018) khi nghiên cứu 97 trường hợp giảm tiểu cầu trong thai kỳ có số lượng tiểu cầu thấp hơn 100G/l có 66 trường hợp (68%) được chẩn đoán là GT và 31 trường hợp (32%) là ITP [127].

Năm 2015, khi nghiên cứu trên 23 thai phụ bị giảm tiểu cầu trong thai kỳ Kasai J và cộng sự nhận thấy có 13/23 trường hợp GT và 10/23 ITP. Giảm tiểu cầu xuất hiện trong quý đầu thai kỳ chiếm 70% (7/10) các trường hợp ITP và 23,1% (3/13) các trường hợp GT. Số lượng tiểu cầu thấp nhất dưới 70G/l là 100% (10/10) các trường hợp ITP và 30,8% (4/13) các trường hợp GT [95].

Theo EO Akanni và cộng sự (2016) khi nghiên cứu trên thai phụ giảm tiểu cầu phát hiện được tỷ lệ kháng thể phát hiện được trong quý I/II/III của thai kỳ tương ứng tăng dần 3%; 17% và 60% [128]. Đồng thuận với tác giả trên, kết quả nghiên cứu của chúng tôi trong nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu tương ứng là 11,1% → 22,2% → 66,7% (bảng 3.12).

Tuy nhiên xem xét sự liên quan thời điểm phát hiện giảm tiểu cầu trong mỗi quý mặt và sự có mặt kháng thể kháng tiểu cầu, trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.12) tỷ lệ kháng thể kháng tiểu cầu phát hiện ở quý đầu (40,0%) và quý hai (44,4%) cao hơn hẳn quý ba (27,3%) của thai kỳ. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết luận của Valentine Loustau và cộng sự (2014) khi nghiên cứu về ITP trong thai kỳ [129]. Theo tác giả này, ITP thường xuất hiện sớm từ quý đầu, quý hai và tiếp tục phát triển cho đến quý ba của thai kỳ.

Phân tích cụ thể theo từng ca bệnh, trong 2 thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu có 1 thai phụ có triệu chứng xuất huyết mặc dù số lượng tiểu cầu trên 50G/l (70G/l). Điều này hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo mà Douglas B. Cines và cộng sự đưa ra (2017) “Cần nghi ngờ ITP khi một thai phụ khỏe mạnh (ngoại trừ trường hợp chảy máu), không dùng thuốc và không có tiền sử gia đình hoặc tiền sử thai nghén có số lượng tiểu cầu dưới 70G-80G/l trong quý một hoặc quý hai của thai kỳ” cũng như ITP có thể gây xuất huyết ở các mức độ khác nhau [101].

Xét về tỷ lệ mang kháng thể kháng tiểu cầu trong từng mức độ giảm tiểu cầu của thai phụ, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy: nhóm giảm tiểu cầu nhẹ có tỷ lệ cao nhất (35,3%) trong khi nhóm giảm tiểu cầu nặng lại có tỷ lệ thấp nhất (28,6%)(bảng 3.19). Điều này hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo “Khi số lượng tiểu cầu giảm trong khoảng 50–80G/l, cần chẩn đoán phân biệt với ITP. Giá trị số lượng tiểu cầu dưới 50G/l ở thai phụ mặc dù không loại trừ GT nhưng phải tìm kiếm căn nguyên khác” của Anca Marina Ciobanu (2016) [3].

Mặt khác, trong kết quả nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19), nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu, tỷ lệ nhóm giảm tiểu cầu nhẹ → nặng trong từng nhóm tăng dần 64,7% → 70,4% → 71,4%, đặc biệt có 3/10 trường hợp không có kháng thể kháng tiểu cầu mặc dù bị giảm tiểu cầu rất nặng (số lượng tiểu cầu $\leq 20G/l$). Tại biểu đồ 3.6 tỷ lệ phát hiện kháng thể kháng tiểu

cầu trong nhóm nghi ngờ nguyên nhân miễn dịch là 37%. Điều này có thể do hạn chế của phương pháp xét nghiệm trong nghiên cứu chỉ tìm được kháng thể lưu hành trong huyết thanh (kháng thể gián tiếp) không tìm được kháng thể đã gắn lên tiểu cầu (kháng thể trực tiếp). David E. Schmidt giải thích về độ nhạy của phương pháp này là trung bình trong nhiều nghiên cứu do nồng độ kháng thể lưu hành trong huyết tương trong quá trình thanh thải phức hợp miễn dịch kháng thể- tiểu cầu ở mức độ thấp [130]; để khắc phục điều này nên phối hợp làm cả xét nghiệm tìm kháng thể trực tiếp và gián tiếp.

→ Vấn đề đặt ra ở đây: thai phụ cần đi khám và làm xét nghiệm công thức máu sớm để phát hiện sớm giảm tiểu cầu cũng như làm các xét nghiệm thăm do chuyên khoa sâu.

Cũng vì lý do trên nên rất khó để so sánh giữa hai nhóm thai phụ có kháng thể và không có kháng thể giảm tiểu cầu.

Đồng thuận với tác giả Kathryn E Webert và cộng sự năm 2003 [103] “hầu hết ITP bị giảm tiểu cầu nhẹ đến trung bình”, trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.19) tỷ lệ có kháng thể trong nhóm giảm tiểu cầu trung bình cao nhất (44,5% so với 33,3% và 22,2%).

Xét theo tiến triển bệnh cho thấy: trong nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng so với trước sinh giảm xuống 35,3% → 22,2% (bảng 3.20) tương tự như nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu 38,5% → 25,0% (bảng 3.21). Sở dĩ như vậy là do thai phụ được điều trị nội khoa truyền tiểu cầu (3 thai phụ ở nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu và 6 thai phụ không có kháng thể kháng tiểu cầu); vấn đề này chúng tôi sẽ phân tích tiếp ở phần chỉ định điều trị nội khoa. Tuy nhiên, đối với thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu dù được điều trị nhưng có trường hợp số lượng tiểu cầu giảm từ trên 126G/l → 27G/l.

→ Từ việc phân tích hai mối quan hệ giữa kháng thể kháng tiểu cầu với triệu chứng xuất huyết và số lượng tiểu cầu, chúng tôi nhận thấy: tuy không thể tiên lượng được tiến triển bệnh dựa vào sự có mặt của kháng thể kháng tiểu cầu, nhưng sự có mặt của kháng thể kháng tiểu cầu là yếu tố gợi ý phải theo dõi sát tình trạng thai phụ .

Ngoài bảng 3.19, khi phân tích từng trường hợp, chúng tôi nhận thấy trong nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu có thai phụ bị giảm tiểu cầu rất nặng (số lượng tiểu cầu $\leq 20G/l$). Trong 58 đối tượng nghiên cứu chúng tôi đã gặp trường hợp thai phụ Nguyễn Kim Ph-28 tuổi số lượng tiểu cầu 133G/l sinh con có giảm tiểu cầu (133G/l) sau này khi thai phụ có thai lần hai cũng bị giảm tiểu cầu (không sinh tại bệnh viện Phụ sản Trung Ương). Vấn đề đặt ra ở đây là liệu có trường hợp âm tính giả không (do hạn chế của đề tài, chúng tôi không thể làm ngay xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu) mặc dù theo nghiên cứu của Jarin Buakaew và cộng sự năm 2010 [123] độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu theo phương pháp dòng chảy dùng trong nghiên cứu của chúng tôi là rất cao (95,83% và 100%).

Ngoài vai trò chẩn đoán phân biệt GT và ITP của kháng thể kháng tiểu cầu còn có vai trò tiên lượng tiên lượng. Theo Koji Kawaguchi và cộng sự năm 2014 [131] giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, và số lượng tiểu cầu của anh chị em lớn tuổi hơn là một yếu tố dự báo tốt cho em bé tiếp theo. Chúng tôi sẽ phân tích kỹ mối tương quan giữa kháng thể kháng tiểu cầu của mẹ với một số chỉ số huyết học của sơ sinh ở phần dưới đây.

4.3. Thái độ xử trí

4.3.1. Điều trị trong quá trình mang thai

Mục tiêu của việc điều trị nội khoa đối với giảm tiểu cầu thai kỳ là giảm thiểu nguy cơ biến chứng chảy máu. Không có bằng chứng về ngưỡng số lượng tiểu cầu cụ thể mà tại đó thai phụ cần phải điều trị [132]. Cochrane

năm 2009 đánh giá về chủ đề này cũng thừa nhận thiếu sót [133]. Vì vậy trong những trường hợp này, việc quản lý thường dựa trên ý kiến chuyên gia và chỉ các trường hợp được ghi nhận trước đó. Các hướng dẫn quốc tế cũng không rõ ràng lắm về chủ đề ITP này trong thai kỳ. Các Hướng dẫn của Hoa Kỳ năm 2011 chỉ đề cập đến “corticosteroid hoặc IVIg” mà không chỉ định gì thêm [134]. Ở Anh, NHS (National Health Service) trong phân hướng dẫn cũng chỉ đề cập đến các lựa chọn điều trị mà không xác định cụ thể. Do đó, quyết định điều trị của bác sĩ điều trị là tối quan trọng. Theo các khuyến cáo, việc điều trị được bắt đầu khi thai phụ có triệu chứng xuất huyết hoặc số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 30G/l hoặc để tăng số lượng tiểu cầu đến mức được coi là an toàn cho các thủ thuật [54]. Bởi vậy không phải tất cả thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ phải điều trị, có những thai phụ chỉ cần theo dõi theo định kỳ. Theo Jayati Mondal và cộng sự (2017) [135] ITP khi mang thai thường là một tình trạng lành tính với hầu hết các thai phụ không cần điều trị dứt điểm. Việc theo dõi thường xuyên là cần thiết và IVIg là một lựa chọn an toàn và hiệu quả cho trong những trường hợp giảm tiểu cầu nặng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.23) có 67,2% thai phụ không điều trị trong quá trình mang thai. Trong đó có 17,2% điều trị corticoid, 7% truyền tiểu cầu; 8,6% phải phối hợp vừa điều trị corticoid vừa truyền tiểu cầu và không có thai phụ nào điều trị IVIg.

Đồng thuận với kết quả nghiên cứu của Kiều Thị Thanh năm 2008[84] và Nguyễn Trọng Tuyên năm 2017[85], nhóm điều trị nội khoa đơn độc bằng truyền tiểu cầu đơn độc có tỷ lệ thấp nhất (4,4% và 5,4%); nhóm điều trị phối hợp truyền tiểu cầu và corticoid có tỷ lệ cao nhất (42,9% và 22,3%). Tuy nhiên khác với kết quả nghiên cứu của Kiều Thị Thanh cũng giống như kết quả của Nguyễn Trọng Tuyên không có trường hợp nào được điều trị IVIg.

Đồng thuận với kết quả nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ truyền tiểu cầu, Vijay Zutshi và cộng sự (2019) khi nghiên cứu trên 200 thai phụ được chẩn đoán có 13 trường hợp (6,5%) truyền tiểu cầu [92].

Theo S.Pavord và cộng sự (2017) khi nghiên cứu trên 107 thai phụ ITP nặng với 22 thai phụ (21%) không được điều trị trước sinh và 85 thai phụ (79%) được điều trị nhận thấy không có sự khác biệt giữa hai nhóm này về mức độ nghiêm trọng của bệnh [102].

Gisela Wegnelius và cộng sự năm 2018 [106] khi nghiên cứu trên 75 thai phụ giảm tiểu cầu cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu của chúng tôi về tỷ lệ thai phụ không cần điều trị (61%). Tuy nhiên khác chúng tôi, nghiên cứu của tác giả này có 17,3% chỉ truyền IVIg và 12% phối hợp điều trị corticoid và IVIg 8% điều trị corticoid; 1,3% truyền tiểu cầu.

Trong tất cả nghiên cứu trên của các tác giả nước ngoài đều có thai phụ điều trị bằng IVIg trong nghiên cứu của chúng tôi thì không. Điều này có thể giải thích như sau:

Mặc dù prednisone có thể gây ra hoặc làm nặng thêm bệnh tiểu đường thai kỳ, tăng huyết áp ở mẹ, loãng xương, tăng cân và rối loạn tâm thần. Không những thế prednisone liều cao có thể chuyển hóa qua nhau thai gây ức chế tuyến thượng thận của thai nhi và làm tăng tỷ lệ sút mô và hở hàm ếch nếu được sử dụng trong ba tháng đầu [136] nhưng Globulin miễn dịch tiêm tĩnh mạch (IVIg) chỉ được chỉ định cho các trường hợp khó điều trị với corticosteroid, khi các tác dụng phụ đáng kể xảy ra với corticosteroid, hoặc cần tăng số lượng tiểu cầu nhanh hơn [137]. Bởi từ năm 2010, Evi Stavrou, MD and Keith R. McCrae [138] đã so sánh hiệu quả điều trị bằng IVIG với prednisone trong việc quản lý ITP trong thai kỳ cho thấy không có sự khác biệt về số lượng tiểu cầu của mẹ khi sinh giữa các phương pháp điều trị. Ngoài ra do giá thành chí phí IVIg cao (đây không chỉ là vấn đề trong

ngiên cứu của chúng tôi mà các tác giả trên thế giới cũng đề cập đến) nên corticoid vẫn được coi là lựa chọn đầu tay. Chỉ những thai phụ có số lượng tiểu cầu giảm nặng, điều trị bằng corticoid + truyền khối tiểu cầu không đạt được kết quả mới xem xét đến truyền IVIg nhưng những trường hợp này thường không đủ điều kiện để chi trả.

Truyền tiểu cầu không được chỉ định để điều trị ITP do cơ chế tiêu hao gây giảm tiểu cầu của tình trạng này [139] và chỉ nên sử dụng như một biện pháp tạm thời để kiểm soát xuất huyết đe dọa tính mạng hoặc để chuẩn bị cho thai phụ phẫu thuật tác dụng của phương pháp này dường như chỉ tồn tại trong thời gian ngắn [60].

Theo Van Veen JJ và cộng sự (2010) số lượng tiểu cầu nên được kiểm tra hàng tuần bắt đầu từ 32-34 tuần ở những thai phụ không ổn định. Điều này thường cho phép đủ thời gian để thay đổi liệu pháp điều trị nhằm cải thiện số lượng tiểu cầu và giảm nguy cơ chảy máu trước khi mổ lấy thai có kế hoạch hoặc không có kế hoạch mà không cần truyền tiểu cầu khẩn cấp [140].

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 39 thai phụ không điều trị (24 thai phụ đã khám chuyên khoa không phải điều trị và 15 thai phụ không khám nên không điều trị trong đó có Nguyễn Thị Hằng V. 24t, phát hiện lúc chuyển dạ, số lượng tiểu cầu: 30G/l).

→ Vấn đề đặt ra ở đây được lặp lại từ những phân tích ở trên: Thai phụ cần phải đi khám thai và làm xét nghiệm sớm để kịp thời phát hiện bệnh cũng như khám và điều trị chuyên khoa.

4.3.2. Thái độ xử trí khi chuyển dạ

4.3.2.1. Truyền tiểu cầu

Các hướng dẫn khuyến nghị ngưỡng số lượng tiểu cầu là 50G/l trước khi phẫu thuật lớn [141-144]. Vì số lượng tiểu cầu tối thiểu an toàn cho cuộc phẫu thuật vẫn chưa rõ ràng, các quyết định về việc truyền tiểu cầu trước phẫu

thuật thường dựa trên kinh nghiệm lâm sàng của bác sĩ hơn là bằng chứng về độ an toàn.

Theo nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.24) tỷ lệ truyền tiểu cầu khi chuyển dạ là 25/58 thai phụ (43,1%). Chỉ định truyền tiểu cầu được thực hiện tuyệt đối với nhóm giảm tiểu cầu nặng khi chuyển dạ (100%). Tỷ lệ chỉ truyền tiểu cầu ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ là thấp nhất (11,8%). Tỷ lệ chỉ định truyền tiểu cầu giảm dần theo mức độ giảm tiểu cầu từ nặng → trung bình → nhẹ tương ứng 100% → 33,3% → 11,8%. Giá trị số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm truyền tiểu cầu $\bar{x} \pm SD=53,7 \pm 30,1G/l$ (14-158G/l); và nhóm không truyền tiểu cầu $\bar{x} \pm SD=98,3 \pm 21,5G/l$ (68-147G/l). Sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p<0,05$).

So với Kiều Thị Thanh năm 2008 [84] kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn về tỷ lệ truyền tiểu cầu khi chuyển dạ (52,7%) cũng như giá trị trung bình số lượng tiểu cầu của nhóm truyền tiểu cầu ($\bar{x} \pm SD= 87,8 \pm 79,4G/l$) và nhóm không truyền tiểu cầu ($\bar{x} \pm SD=140,8 \pm 64,6G/l$).

Cũng giống như kết luận của chúng tôi, trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tuyển năm 2016 [85] đã khẳng định “tỷ lệ truyền tiểu cầu tăng theo mức độ giảm tiểu cầu”. Đồng thuận với tác giả này về giá trị số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm truyền tiểu cầu ($\bar{x} \pm SD=49,5 \pm 24G/l$; 4-100G/l) nhưng nhóm không truyền tiểu cầu ($\bar{x} \pm SD=82,62 \pm 13,1G/l$; 42-100G/l) thấp hơn so với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên tỷ lệ truyền tiểu cầu khi chuyển dạ (63,9%) và tỷ lệ thai phụ có số lượng tiểu cầu $>100G/l$ (27,7%) của tác giả này cao hơn so với chúng tôi (8,0%) trong nghiên cứu của tác giả này cao hơn → Phải chăng chỉ định truyền tiểu cầu trong chuyển dạ đối với thai phụ giảm tiểu cầu ngày càng chặt chẽ.

Tỷ lệ truyền tiểu cầu khi chuyển dạ trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như của hai tác giả trên cao hơn rất nhiều so với các tác giả nước ngoài:

Vijay Zutshi và cộng sự [92] tỷ lệ truyền tiểu cầu là 13/200 thai phụ, với tỷ lệ tương ứng các mức độ giảm tiểu cầu nhẹ (4/120); trung bình (1/61) và nặng (8/14).

Zutshi và cộng sự năm 2019[92]: tỷ lệ truyền tiểu cầu trong khoảng 6,5%.

Nhiệm vụ của bác sĩ lâm sàng không chỉ là xác định bản chất sinh lý bệnh của chứng giảm tiểu cầu mà còn cả nguy cơ bệnh gây ra cho cả mẹ và thai nhi. Các mục tiêu điều trị thay đổi theo tình trạng động của quá trình sinh nở và đặc biệt là trong khi sinh. Theo Terry Gernsheimer và cộng sự năm 2013 [65] giảm tiểu cầu cô lập trong thai kỳ cần chẩn đoán phân biệt giữa ITP nguyên phát và giảm tiểu cầu thai kỳ. Giảm tiểu cầu thai kỳ thường xảy ra nhẹ, nhìn chung không gây hậu quả cho thai phụ cũng như cho thai nhi. Vì vậy truyền tiểu cầu không được chỉ định để điều trị do không thể phân biệt được GT với ITP và cơ chế tiêu hao gây giảm tiểu cầu của ITP. Khi cần mổ lấy thai cấp cứu với số lượng tiểu cầu dưới 50G/l, nên truyền tiểu cầu kết hợp với IVIG [139].

Theo hướng dẫn của Hội huyết học Anh [142] chỉ định truyền tiểu cầu được đặt ra trong chuyển dạ khi số lượng tiểu cầu <50G/l.

Mục tiêu điều trị nội trong chuyển dạ là duy trì số lượng tiểu cầu ở mức >50G/l nhằm ngăn ngừa nguy cơ chảy máu [145].

Việc điều trị được bắt đầu khi có triệu chứng xuất huyết hoặc số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới mức 20-30G/l hoặc chuẩn bị cho các thủ thuật, khi chuyển dạ. Dữ liệu cho thấy nguy cơ chảy máu tăng lên nếu số lượng tiểu cầu dưới 20G/l đến 30G/l đối với đẻ đường âm đạo và dưới 50 G/l đối với mổ lấy thai [15].

Xét ở nhóm thai phụ có số lượng tiểu cầu dưới 50G/l thì chỉ định truyền tiểu cầu hoàn toàn tuân thủ theo đúng khuyến cáo trên.

Tuy nhiên, chỉ định truyền tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi quá rộng rãi trong nhóm có số lượng tiểu cầu 50-100G/l (11/27 thai phụ-trong đó có 3 thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu), đặc biệt có 1 thai phụ có số lượng tiểu cầu >100G/l dù tất cả các thai phụ này đều không có triệu chứng xuất huyết.

Theo Xiaohan Xu và cộng sự năm 2019 [146] truyền tiểu cầu trước phẫu thuật thường được sử dụng để tăng nhanh số lượng tiểu cầu ở thai phụ giảm tiểu cầu việc. Tuy nhiên, việc tăng số lượng tiểu cầu lên trên 100G/l trước khi phẫu thuật có thể ít mang lại lợi ích rõ ràng cho thai phụ không bị xuất huyết; việc truyền máu dự phòng như vậy có thể không cần thiết đối với thai phụ phẫu thuật và có số lượng tiểu cầu 50–100G/l mà không có thêm nguy cơ chảy máu.

→ Vấn đề đặt ra ở đây là cần xem xét lại chỉ định truyền tiểu cầu ở nhóm thai phụ.

4.3.2.2. Chỉ định mổ lấy thai

Trong nghiên cứu của Ying-Hsua Lin và cộng sự năm 2013[99] những phụ nữ bị giảm tiểu cầu có tỷ lệ đẻ mổ cao hơn những phụ nữ có số lượng tiểu cầu bình thường .

Theo nghiên cứu của chúng tôi biểu đồ 3.8 cho thấy: trong nhóm nghiên cứu, mổ lấy thai chiếm đa số (49 thai phụ: 84,5%). Nhóm này có $\bar{x} \pm SD=77,7 \pm 36,1G/l$ (14-158G/l). Tỷ lệ đẻ thủ thuật thấp nhất (1,7%). Trong 58 thai phụ, chỉ có một thai phụ đẻ thủ thuật (forceps). Có 8 thai phụ đẻ đường âm đạo (13,8%). Tại biểu đồ 3.10 cho thấy mối liên quan giữa chỉ định mổ lấy thai và mức độ giảm tiểu cầu. Đối với nhóm giảm tiểu cầu nặng (số lượng tiểu cầu <50G/l), chỉ định mổ lấy thai được thực hiện một cách tuyệt đối (100%) cũng như trong nhóm đẻ đường âm đạo ở nhóm số lượng tiểu cầu >80G/l là cao nhất (62,5% so với 37,5% và 0%) và có 1 trường hợp đẻ thủ

thuật (forceps). Tuy nhiên trong nhóm đẻ đường âm đạo, nhóm tiểu cầu >80G/l chiếm tỷ lệ cao nhất (42,9% so với 25,5% và 30,6%).

Theo Kiều Thị Thanh năm 2008 [84], tỷ lệ mổ lấy thai (76,7%) thấp hơn so với kết quả của chúng tôi (84,5%). Không những thế số lượng tiểu cầu trung bình của tác giả này ($\bar{x} \pm SD = 75,5 \pm 30,9G/l$) cũng cao hơn của chúng tôi ($\bar{x} \pm SD = 77,7 \pm 36,1G/l$). Tuy nhiên một chỉ định mổ lấy thai được đặt ra không chỉ bởi nguyên nhân giảm tiểu cầu (13/49 trường hợp) mà còn do các nguyên nhân khác (mổ cũ, suy thai, ngôi thai bất thường, thai to...) → khó có thể nói chỉ định mổ lấy thai trong nghiên cứu của Kiều Thị Thanh chặt chẽ hơn so với nghiên cứu của chúng tôi.

Tỷ lệ đẻ mổ trong nghiên cứu của chúng tôi không chỉ cao hơn Kiều Thị Thanh mà còn cao hơn kết quả nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tuyên (2016) [85] (128/166-77,1%). Mặc dù khác với Kiều Thị Thanh, đồng thuận với Nguyễn Trọng Tuyên: tỷ lệ đẻ đường âm đạo ở nhóm số lượng tiểu cầu >80G/l là cao nhất (60,9%) và có 1 trường hợp đẻ thủ thuật (forceps), tỷ lệ mổ lấy thai ở nhóm số lượng tiểu cầu <50G/l là cao nhất (90,2%). Tuy nhiên khác với Nguyễn Trọng Tuyên, trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ số lượng tiểu cầu >80G/l trong nhóm đẻ đường âm đạo (62,5%) và nhóm mổ lấy thai (42,9%) đều chiếm tỷ lệ cao nhất. Sự khác biệt này được giải thích bởi sự khác nhau trong phân bố thai phụ theo số lượng tiểu cầu: nhóm số lượng tiểu cầu >80G/l trong nghiên cứu của Nguyễn Trọng Tuyên là 27,7% còn của chúng tôi là 46,5% (27/58-biểu đồ 3.10).

Cũng như kết quả nghiên cứu của chúng tôi, Ying-Hsuan Lin và cộng sự (2013) khi tiến hành nghiên cứu trên tổng số 787 thai phụ giảm tiểu cầu trong thai kỳ nhận thấy tỷ lệ mổ lấy thai tăng theo mức độ giảm tiểu cầu (100-150G/l: 37,7% và <100G/l: 44,8%). Tuy nhiên tỷ lệ mổ lấy thai trong nghiên cứu của tác giả này chỉ 37,7-44,8% [99].

Tỷ lệ đẻ đường âm đạo trong nghiên cứu của chúng tôi là 13,8% thấp hơn rất nhiều so với các tác giả trên thế giới: thai phụ bị ITP là 60% [86]; Fujita và cộng sự (2010) là 87% [97]. Ngược lại tỷ lệ mổ lấy thai trong nghiên cứu của chúng tôi cũng như của các tác giả trong nước cao hơn rất nhiều so với tác giả nước ngoài (thường dao động trong khoảng 40%).

Junko Kasai và cộng sự (2014) là 30.8-40% [95].

Vesna Elvedić-Gašparović và cộng sự (2016) là 36% [98].

Junko Kasai và cộng sự (2015) khi nghiên cứu về giảm tiêu cầu đơn độc trong thai kỳ nhận thấy tỷ lệ mổ lấy thai của GT và ITP tương ứng là 30.8% và 40% [95].

Sumathy và cộng sự (2019) khi nghiên cứu trên thai phụ giảm tiêu cầu thai nghén (GT) nhận thấy tỷ lệ mổ lấy thai, đẻ đường âm đạo, đẻ forceps tương ứng là 45,7%; 53,2%; 1,1% [86].

So với những nghiên cứu của tác giả trên, tỷ lệ mổ lấy thai của chúng tôi cao khoảng gấp đôi.

Một số tác giả khuyến cáo rằng: giảm tiêu cầu không phải là chỉ định cho mổ lấy thai [65, 132]. Theo Douglas B. Cines và Lisa D. Levine (2017) mổ lấy thai chỉ được đặt ra khi số lượng tiêu cầu dưới 50G/l để tránh nguy cơ chảy máu và nên truyền tiêu cầu kết hợp với IVIG [139]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi, do tâm lý lo lắng về thai phụ giảm tiêu cầu có nguy cơ chảy máu khi sinh nên trong 13 thai phụ chỉ định mổ lấy thai vì giảm tiêu cầu có đến 9 thai phụ số lượng tiêu cầu >50G/l; thậm chí có 2/9 thai phụ này có số lượng tiêu cầu >80G/l.

Theo WHO, khi số lượng tiêu cầu >80G/l, tất cả các chỉ định mổ lấy thai là do bác sỹ sản khoa quyết định theo chỉ định sản khoa [86].

Trong nghiên cứu của Ying-Hsua Lin và cộng sự năm 2013 [147] tuy đưa ra kết luận những phụ nữ bị giảm tiêu cầu có tỷ lệ mổ lấy thai cao hơn

những phụ nữ có số lượng tiểu cầu bình thường nhưng tác giả cũng đưa ra khuyến cáo rằng: Giảm tiểu cầu thường không được coi là dấu hiệu để chỉ định mổ lấy thai và ưu tiên để đường âm đạo, miễn là không có sự xuất hiện của các chỉ định sản khoa khác kèm theo. Mặc dù vậy nhưng các bác sĩ lâm sàng vẫn có thể lo lắng về các tai biến sản khoa, chẳng hạn như tụ máu hoặc rách thành âm đạo, có thể dẫn đến chảy máu không thể phẫu thuật khi trầm trọng thêm do giảm tiểu cầu. Do đó, khi phụ nữ giảm tiểu cầu có dấu hiệu chuyển dạ bất thường, bác sĩ lâm sàng có thể sẽ tích cực đề nghị mổ lấy thai. Tuy nhiên, nguy cơ băng huyết sau sinh, cắt tử cung và rau bong non ở những phụ nữ bị giảm tiểu cầu không tăng so với những phụ nữ bình thường [99].

→ Quay trở lại với kết quả nghiên cứu của mình, chúng tôi nhận thấy chỉ định mổ lấy thai vì lý do số lượng tiểu cầu giảm quá rộng so kết quả nghiên cứu và khuyến cáo chỉ định mổ lấy thai trên thế giới. Vì vậy cần xem xét lại sao cho việc chỉ định mổ lấy thai được thực hiện một cách chặt chẽ hơn.

4.3.2.3. Phương pháp giảm đau trong mổ lấy thai

Trong nghiên cứu của chúng tôi (biểu đồ 3.9) cho thấy tỷ lệ giảm đau bằng phương pháp tê tủy sống là 38,7% (18/49 trường hợp) với số lượng tiểu cầu trung bình của nhóm tê tủy sống là $\bar{x} \pm SD = 87,8 \pm 39,6G/l$ (20-147G/l) cao hơn so với nhóm gây mê nội khí quản $\bar{x} \pm SD = 71,3 \pm 32,8G/l$ (14-158G/l). Trong mười tám thai phụ gây tê tủy sống có mười một thai phụ có số lượng tiểu cầu trên 80G/l; bốn thai phụ có số lượng tiểu cầu dưới 50G/l. Đồng thuận với S.Pavord và cộng sự (2017) [102] trong nghiên cứu này, chúng tôi không quan sát thấy bất kỳ biến chứng chảy máu nào bị tụ máu ngoài màng cứng.

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Kiều Thị Thanh (2008) [84] (56,5%) và cao hơn so với Nguyễn Trọng Tuyển (2016) [85] do đối tượng nghiên cứu của chúng tôi có số lượng tiểu cầu trung bình thấp hơn

so với Kiều Thị Thanh ($\bar{x} \pm SD=128,8 \pm 92,3G/l$) và cao hơn so với Nguyễn Trọng Tuyền ($\bar{x} \pm SD=78,7 \pm 22,1G/l$).

Cho đến thời điểm hiện nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá giới hạn dưới của số lượng tiểu cầu để gây tê ngoài màng cứng an toàn. Không có dữ liệu để hỗ trợ số lượng tiểu cầu tối thiểu cụ thể cho gây tê vùng và mỗi trường hợp phải được xem xét riêng. Các tài liệu chỉ cung cấp dữ liệu hạn chế và hồi cứu để giải quyết vấn đề này, nhưng một đánh giá gần đây về tài liệu y tế và các hướng dẫn quốc tế cho thấy số lượng an toàn để đặt và loại bỏ thuốc gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống. Gây tê ngoài màng cứng hoặc tủy sống được coi là chấp nhận được ở thai phụ có số lượng tiểu cầu lớn hơn hoặc bằng 80G/l với điều kiện số lượng tiểu cầu ở mức ổn định, không có rối loạn đông máu mắc phải hoặc bẩm sinh khác, chức năng tiểu cầu bình thường và thai phụ không sử dụng bất kỳ liệu pháp chống kết tập tiểu cầu hoặc chống đông máu nào [140], [86], [15, 29, 132]. Số lượng tiểu cầu thấp hơn cũng có thể được chấp nhận, nhưng không có đủ bằng chứng được công bố để đưa ra khuyến nghị tại thời điểm này. Đối với thai phụ có số lượng tiểu cầu nhỏ hơn 75G/l, nên đưa ra quyết định cá nhân dựa trên rủi ro và lợi ích. Tuy nhiên các tác giả cũng khuyến cáo nên gây mê nội khí quản khi số lượng tiểu cầu ở ngưỡng 20-30G/l.

Chống chỉ định tuyệt đối gây tê vùng trong trường hợp lượng số lượng tiểu cầu thấp và rối loạn đông máu nặng. Tuy nhiên, rủi ro và lợi ích của việc gây tê vùng nên được đánh giá riêng ở những thai phụ có số lượng tiểu cầu thấp nhưng không có dấu hiệu lâm sàng của rối loạn đông máu [148].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ gây tê tủy sống ở nhóm số lượng tiểu cầu $>80G/l$ (52,4%) so với nhóm số lượng tiểu cầu $<80G/l$ (25,0%).

Theo hướng dẫn của Ủy ban Tiêu chuẩn trong Huyết học Anh, số lượng tiểu cầu ít nhất trên 80G/l được khuyến nghị cho việc sử dụng kỹ thuật gây tê vùng ở thai phụ mắc ITP [87]. Tuy nhiên, hầu hết các bác sĩ gây mê và các tác giả báo cáo rằng họ đã sử dụng kỹ thuật phong tỏa thần kinh, đặc biệt là gây tê tủy sống, ở những thai phụ khỏe mạnh không có triệu chứng với ITP có số lượng tiểu cầu trên 50G/l [87], [149].

Beilin và cộng sự [150] báo cáo rằng họ đã thực hiện giảm đau ngoài màng cứng để đẻ đường âm đạo ở 30 thai phụ với số lượng tiểu cầu dao động từ 69-98G/l trong vòng ba năm và họ không quan sát thấy bất kỳ biến chứng nào. Moeller-Bertram và cộng sự [148] báo cáo một thai phụ mắc ITP có số lượng tiểu cầu là 26G/l được chẩn đoán khi chuyên dạ khi giảm đau trong đẻ bằng phương pháp gây tê ngoài màng cứng không gây ra bất kỳ biến chứng thần kinh nào.

Theo Şule Özbilgin và cộng sự (2013) [151] nếu phẫu thuật được thực hiện trong tình trạng xuất huyết đang tiến triển hoặc số lượng tiểu cầu dưới 50G/l nên truyền khối tiểu cầu trong khi khởi mê. Để tránh nguy cơ biến chứng thần kinh liên quan đến gây tê vùng, tác giả này cho rằng nên gây mê toàn thân sẽ an toàn.

Trong một nghiên cứu hồi cứu trên 28 thai phụ mắc ITP của Ramos và cộng sự (2004) [152] với 17 thai phụ đẻ đường âm đạo và 11 thai phụ đẻ mổ trong vòng 10 năm. Họ tránh giảm đau bằng phương pháp gây tê vùng ở những thai phụ có số lượng tiểu cầu dưới 70G/l và thực hiện gây mê toàn thân. Trong khi thực hiện gây mê toàn thân ở những thai phụ có số lượng tiểu cầu thấp, cần cẩn thận chống sang chấn đường hô hấp trên khi đặt nội khí quản vì sử dụng ống soi thanh quản có thể gây chảy máu. Trong nghiên cứu

này, Ramos không quan sát thấy không dấu hiệu chấn thương đường hô hấp trên trong quá trình đặt nội khí quản và rút nội khí quản.

Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có 18 thai phụ giảm đau bằng phương pháp tê tủy sống với số lượng tiêu cầu trung bình của nhóm tê tủy sống là $\bar{x} \pm SD = 87,8 \pm 39,6G/l$ (20-147G/l). Tại biểu đồ 3.9 cho thấy có 7 thai phụ số lượng tiêu cầu $< 80G/l$ (đặc biệt là 4 thai phụ số lượng tiêu cầu $< 50G/l$).

→ Vậy vấn đề đặt ra ở đây là: nên chỉ định giảm đau bằng phương pháp gây tê vùng một cách chặt chẽ hơn so với những khuyến cáo trên thế giới.

4.3.3. Tình trạng sau sinh

Theo Fujita và cộng sự (2016) nhìn chung không có trường hợp nào chảy máu nghiêm trọng xảy ra ở cả bà mẹ giảm tiêu cầu sau sinh [97].

Theo Ying-Hsua Lin và cộng sự (2013) [147] nguy cơ băng huyết sau sinh, cắt tử cung và bong nhau thai ở những phụ nữ bị giảm tiêu cầu không tăng so với những phụ nữ bình thường [99].

Theo S.Pavord và cộng sự (2017) [102] khi nghiên cứu trên 107 thai phụ ITP băng huyết sau sinh (51%) và băng huyết nặng sau sinh (21%). Không có trường hợp nào bị tụ máu ngoài màng cứng, mổ lấy thai, hoặc tụ máu tầng sinh môn sau khi sinh..

Đồng thuận với các tác giả nước ngoài, trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào bị biến chứng chảy máu hay tụ máu sau sinh (bao gồm đẻ đường âm đạo, đẻ thủ thuật và đẻ mổ). Tuy nhiên xét về mức độ mất máu trong quá trình sinh đẻ thì có sự khác biệt giữa các nhóm hai nhóm đẻ thường và mổ lấy thai.

Bảng 3.25 cho thấy nồng độ hemoglobin trong máu của thai phụ đẻ mổ giảm ($121,4 \pm 12,6 \rightarrow 107,6 \pm 16,9\text{g/l}$; $p < 0,05$) một cách khác biệt so với nhóm đẻ thường ($128,1 \pm 16,4 \rightarrow 117,1 \pm 25,8\text{g/l}$; $p > 0,05$). Không những vậy, tỷ lệ thiếu máu trong nhóm mổ lấy thai (51,2%) cao hơn nhóm đẻ âm đạo (28,6%) (bảng 3.26).

Để chi tiết hơn, chúng tôi chia đối tượng nghiên cứu thành hai nhóm: có thiếu máu trước sinh (11 thai phụ) và không thiếu máu trước sinh (40 thai phụ) thu được kết quả như sau: trong 11 thai phụ thiếu máu khi sinh (Bảng 3.27) có 1 thai phụ đẻ thủ thuật nhưng độ thiếu máu trước và sau sinh không thay đổi mặc dù số lượng tiểu cầu của thai phụ này nằm ở mức 70-80G/l; trong 40 thai phụ không có thiếu máu trước sinh (Bảng 3.28) tỷ lệ thiếu máu sau sinh ở nhóm đẻ đường âm đạo (16,7%) thấp hơn so với nhóm đẻ mổ ($35,3\% + 2,9\% = 38,2\%$), nhóm đẻ thường chỉ bị thiếu máu độ 1 nhưng nhóm đẻ mổ đã xuất hiện thiếu máu độ 2 (2,9%). Tuy nhiên có 7 thai phụ không làm lại xét nghiệm công thức máu sau sinh nên chúng tôi không thể đánh giá so sánh được tình trạng thiếu máu sau sinh.

Qua tất cả các phân tích trên bằng kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy tỷ lệ thiếu máu và mức độ thiếu máu ở nhóm mổ lấy thai cao hơn so với nhóm đẻ đường âm đạo. Mặc dù giá trị trung bình của nhóm đẻ mổ ($\bar{x} \pm \text{SD} = 77,7 \pm 36,1\text{G/l}$; 14-158G/l) thấp hơn so với nhóm đẻ đường âm đạo ($\bar{x} \pm \text{SD} = 86,33 \pm 14,91\text{G/l}$; 61-105G/l) (biểu đồ 3.8), tuy nhiên theo Fujita và cộng sự (2016) mức độ mất máu và số lượng tiểu cầu không có mối liên quan [97] → phải chăng mổ lấy thai có nguy cơ mất máu cao hơn so với đẻ đường âm đạo. Điều này hoàn toàn phù hợp với kết luận của tác giả trong nước (Nguyễn Trọng Tuyển [85]) cũng như tác giả nước ngoài (Webert K.E [103]).

Cũng như các tác giả khác trên thế giới [93] trong 58 đối tượng nghiên cứu không bị xuất huyết sau sinh. Tuy nhiên, như đã trình bày ở phần triệu chứng xuất huyết, khi kết thúc quá trình thu thập số liệu, chúng tôi đã gặp một trường hợp xuất huyết sau sinh rất nặng. Điều này hoàn toàn phù hợp với khuyến cáo của Zutshi và cộng sự (2019)[92]: tỷ lệ xuất huyết sau đẻ rất thấp (khoảng 3,5%) và không có tử vong mẹ.

4.4. Tình trạng sơ sinh

4.4.1. Tiểu cầu

*** Số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh:**

Số lượng tiểu cầu trẻ sơ sinh đủ tháng và sinh non thường dao động 150–400G/l [153].

Giảm tiểu cầu trong thai kỳ ở thai phụ bào gồm cả GT và ITP. Tuy nhiên chỉ ITP mới có thể gây giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh do các kháng thể kháng tiểu cầu IgG có bản chất là các glycoprotein có thể đi qua rau thai [154] và có thể dẫn đến hậu quả giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh (với nguy cơ ước tính là 5-10%) [108].

Mặc dù đối tượng nghiên cứu của chúng tôi bao gồm cả ITP và GT nhưng tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh (27,6%) cao hơn so theo Zutshi và cộng sự (2019) [92] (3%) mặc dù tỷ lệ GT của tác giả này thấp hơn (12,82% so với 17,3%). Kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu hồi cứu về ITP trong thai kỳ (gần 1/4 số trẻ sinh được ra từ phụ nữ mắc ITP có số lượng tiểu cầu dưới 150G/l) [103, 129] với số lượng tiểu cầu trung bình ở trẻ sơ sinh $208,4 \pm 79,5$ G/l (20–393G/l) (biểu đồ 3.11) bao gồm: 10 trẻ có số lượng tiểu cầu 100–150G/l (62,5%); năm trẻ có số lượng tiểu cầu 50–100G/l (31,25%) và một trẻ có số lượng tiểu cầu <50 G/l (6,25%: số lượng tiểu cầu: 20G/l), không có trẻ sơ sinh bị xuất huyết.

Hiện tại, chúng tôi chưa tìm thấy kết quả nghiên cứu trong nước để so sánh. So với kết quả nghiên cứu trên thế giới, chúng tôi nhận thấy:

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với Anteby E và Shalev O khi nghiên cứu trên 22 thai phụ tình cờ phát hiện số lượng tiểu cầu <100G/l, có 4 thai phụ mang thai lần hai, các tác giả này nhận thấy: Số lượng tiểu cầu trung bình của sơ sinh bình thường ($270,7\text{G/l} \pm 69,9\text{G/l}$), không trẻ nào bị xuất huyết nặng [113].

So với Fujita và cộng sự năm 2010 [97] kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn. Khi nghiên cứu trên 23 thai phụ ITP (có một trường hợp đẻ sinh đôi) tác giả ghi nhận số lượng tiểu cầu sơ sinh trung bình là 185G/l (khoảng 27-314G/l). Có 17% (4 trẻ) có số lượng tiểu cầu dưới 100G/l, trong đó một nửa số trẻ này có số lượng tiểu cầu dưới 30G/l (2/24). So với nghiên cứu này, tỷ lệ số lượng tiểu cầu dưới 100G/l của chúng tôi cao hơn (31,25%) nhưng số lượng tiểu cầu dưới 30G/l của chúng tôi thấp hơn (6,25%).

Tuy số lượng tiểu cầu trung bình ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi xấp xỉ của Kathryn E. Webert và cộng sự năm 2003 [103] nhưng tỷ lệ giảm tiểu cầu ở sơ sinh của chúng tôi cao hơn. Theo tác giả này, khi nghiên cứu trên 109 trẻ được sinh ra bởi những người mẹ bị giảm tiểu cầu xảy ra từ ba tháng đầu hoặc số lượng tiểu cầu giảm xuống dưới 80G/l tại bất cứ thời điểm nào của thai kỳ cho thấy: số lượng tiểu cầu trung bình là 217G/l (14-282G/l) trong đó có 31 trẻ (25,2%) giảm tiểu cầu. Tỷ lệ có số lượng tiểu cầu các nhóm dưới 20G/l; 20-49G/l; 50-149G/l là 5,5% (6); 4,6%(5) và 18,3%(20) tương ứng 5,5% (6); 4,6%(5) và 18,3%(20); trong nghiên cứu chúng tôi: 1,7% (1/58); 0%; 25,9%(15/58). Tỷ lệ giảm tiểu cầu nặng của chúng tôi thấp hơn.

Nhưng số lượng tiểu cầu trung bình ở trẻ sơ sinh trong nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với Koji Kawaguchi và cộng sự (2014). Tác giả này khi

ngiên cứu trên 44 trẻ đưa ra kết quả $192.5 \pm 85.5\text{G/l}$ (4–399G/l) với tỷ lệ tương ứng của các mức số lượng tiểu cầu trên 150G/l, số lượng tiểu cầu 100–149G/l, số lượng tiểu cầu 50–99G/l, số lượng tiểu cầu 20–49G/l và dưới 20G/l tương ứng là 82% (36 trẻ); 2%(1 trẻ); 7% (3 trẻ); 5% (2 trẻ) và 5% (2 trẻ) [131]. Tỷ lệ ở nhóm có số lượng tiểu cầu <100G/l của tác giả này (7/44 trẻ: 15,9%) thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (31,25%) và cao hơn (4/44 trẻ: 9,1% so với 6,25%) ở nhóm giảm tiểu cầu nặng (<50G/l). Tuy nhiên, đối tượng nghiên cứu của Koji Kawaguchi là giảm tiểu cầu thai kỳ do ITP. Cũng theo nghiên cứu này [131], số lượng tiểu cầu của trẻ sinh qua đường âm đạo có khả năng giảm sau sinh cao hơn đáng kể so với trẻ sinh bằng phương pháp mổ lấy thai (13/16 so với 23/10, $p = 0,024$) nhưng do tất cả các trường hợp sơ sinh giảm tiểu cầu trong nghiên cứu của chúng tôi đều sinh mổ nên không so sánh được trong lĩnh vực này.

→ Từ những so sánh trên, chúng tôi nhận thấy: tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh của những thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ rất khác nhau ở các nghiên cứu, khó để tiên lượng [155]. Để tìm yếu tố tiên lượng, chúng tôi xem xét đến những mối liên quan sau:

- Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và trẻ sơ sinh
- Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh
- Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh và kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ.

*** *Mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và trẻ sơ sinh:***

Khi xem xét về mối liên quan giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và trẻ sơ sinh TAIyelaagbe S và cộng sự (2014) khi nghiên cứu trên 215 thai phụ với số lượng tiểu cầu dưới 120G/l cho rằng số lượng tiểu cầu của mẹ không tương quan với số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [116].

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.29) tỷ lệ sơ sinh bị giảm tiểu cầu cao nhất ở nhóm thai phụ giảm tiểu cầu nặng (42,9%) và thấp nhất ở nhóm thai phụ giảm tiểu cầu trung bình (22,2%), tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

Kết quả này hoàn toàn đồng thuận với kết quả nghiên cứu của Vijay Zutshi và cộng sự (2019) [92] khi nghiên cứu trên 1560 thai phụ có 200 thai phụ bị GT. Khi tiến hành nghiên cứu trên các đối tượng này trong thời gian 6 tháng, tác giả này đi đến kết luận “trẻ sơ sinh có thể bị giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu $<150\text{G/l}$ ở bất kể mức độ giảm tiểu cầu nào của thai phụ”.

Kathryn E. Webert và cộng sự (2003) cũng như Loustau V và cộng sự năm 2014 [103, 129] đã đưa ra kết luận tương tự: “không có mối liên hệ giữa số lượng tiểu cầu của mẹ khi sinh và số lượng tiểu cầu của trẻ khi sinh”. Thậm chí khi so sánh hai nhóm: 41 thai phụ (nhóm 1) giảm tiểu cầu nặng (số lượng tiểu cầu dưới 50G/l) với 67 thai phụ (nhóm 2) giảm tiểu cầu ở mức độ nhẹ và trung bình (số lượng tiểu cầu ở mức $50-150\text{G/l}$), Kathryn E. Webert và cộng sự nhận thấy: số lượng tiểu cầu trung bình sinh của trẻ được sinh ra từ các bà mẹ trong nhóm 1 và nhóm 2 không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê (192G/l với dao động $121-261\text{G/l}$ so với 157G/l với dao động $157-285\text{G/l}$). Số trẻ có số lượng tiểu cầu dưới 100G/l ở cả hai nhóm bằng nhau (8 trẻ).

Wang và cộng sự (2017) khi nghiên cứu trên 195 thai phụ có số lượng tiểu cầu $<100\text{G/l}$ đưa ra kết luận không có mối tương quan nào được quan sát thấy giữa số lượng tiểu cầu của người mẹ khi sinh và số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh. Kết luận này đồng quan điểm với nghiên cứu của Hachisuga và cộng sự [90]. Tuy nhiên Hachisuga và cộng sự đã kết luận rằng: sự hiện diện của anh chị em đầu lòng bị giảm tiểu cầu sơ sinh là một yếu tố nguy cơ đáng tin cậy đối với giảm tiểu cầu.

Theo nghiên cứu của chúng tôi có thai phụ Nguyễn Thị Hằng V. 24 tuổi số lượng tiểu cầu 20G/l nhưng con không bị giảm tiểu cầu. Ngược lại có đến bốn trường hợp số lượng tiểu cầu của thai phụ trên 100G/l nhưng sơ sinh lại bị giảm tiểu cầu, trong đó có hai trường hợp số lượng tiểu cầu sơ sinh 58G/l.

→ Từ tất cả những so sánh trên cùng với kết quả nghiên cứu của mình, chúng tôi đi đến kết luận: không có sự liên quan giữa số lượng tiểu cầu của mẹ với sự giảm tiểu cầu cũng như số lượng tiểu cầu ở thai nhi. Tuy nhiên có tác giả khuyến cáo rằng: số lượng tiểu cầu của trẻ sơ sinh nên được xác định khi sinh và theo dõi thêm hàng ngày. Mức thấp nhất được ghi nhận trong ngày thứ 2 đến ngày thứ 5 sau sinh [5]. Điều này sẽ được chúng tôi sẽ phân tích ở phần kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh cũng như đi tìm:

- Mọi liên quan giữa số lượng tiểu cầu kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh
- Mọi liên quan giữa số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh và kháng thể kháng tiểu cầu của thai phụ.

4.4.2. Kháng thể kháng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi có 9/58 trẻ (15,5%) xét nghiệm có kháng thể kháng tiểu cầu (Biểu đồ 3.12). Tỷ lệ này chiếm 50% so với tỷ lệ mẹ có kháng thể (31%: Biểu đồ 3.6).

Bản chất của kháng thể kháng tiểu cầu là các IgG có thể qua hàng rào rau thai gây nguy cơ giảm tiểu cầu cho thai nhi và trẻ sơ sinh [156], [157]. Tuy nhiên, điều này không thường xuyên xảy ra. Các nghiên cứu hồi cứu về ITP trong thai kỳ chỉ ra rằng: gần 1/4 số trẻ sinh được ra từ phụ nữ mắc ITP có số lượng tiểu cầu dưới 150G/l [103, 129].

Đồng thuận với kết quả của D.E Moerloose và cộng sự năm 2001 [158] trong những thai phụ giảm tiểu cầu không có kháng thể kháng tiểu cầu vẫn có sơ sinh bị giảm tiểu cầu. Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.30) có 40

thai phụ không có kháng thể kháng tiêu cầu (67,0%) nhưng có 10 trường hợp giảm tiêu cầu (25,0%). Như đã trình bày ở phần kháng thể kháng tiêu cầu của thai phụ, do hạn chế của phương pháp xét nghiệm tại thời điểm nghiên cứu, chúng tôi chỉ phát hiện được kháng thể kháng tiêu cầu gián tiếp đang lưu hành trong huyết tương mà không phát hiện được kháng thể kháng tiêu cầu trực tiếp nên có những trường hợp có kháng thể nhưng không phát hiện được. Điều này cũng đã được khẳng định trong nghiên cứu của David E. Schmidt và cộng sự năm 2020 [130]. Vì vậy, dù thai phụ giảm tiêu cầu không có kháng thể kháng tiêu cầu vẫn có trường hợp sơ sinh của họ bị giảm tiêu cầu. Vấn đề này một lần nữa được làm sáng tỏ ở bảng 3.32. Ở bảng này cho thấy: không có sự khác biệt về tỷ lệ giảm tiêu cầu giữa nhóm sơ sinh có kháng thể kháng tiêu cầu và sơ sinh không có kháng thể kháng tiêu cầu. Trong 6 trẻ giảm tiêu cầu chỉ có 3 trẻ có kháng thể kháng tiêu cầu (50,0%). Trong 12 trẻ không bị giảm tiêu cầu có 6 trẻ có kháng thể kháng tiêu cầu (50,0%), tỷ lệ này cao hơn hẳn so với Svetlana G Khaspekova và cộng sự năm 2019 (3,2%) nhưng lại gần giống với kết quả của V. Gandemervà cộng sự năm 1999 (11/21 thai phụ) [159]. Khi nghiên cứu trên 21 thai phụ giảm tiêu cầu thai kỳ có kháng thể kháng tiêu cầu tác giả nhận thấy có 3/21 sơ sinh giảm tiêu cầu (đều có kháng thể)-thấp hơn so với nghiên cứu của chúng tôi (33,3%) và 18/21 sơ sinh không giảm tiêu cầu (8/18 trường hợp có kháng thể-thấp hơn so với kết quả của chúng tôi: 50,0%).

Không những thế, trong 18 thai phụ có kháng thể kháng tiêu cầu (bảng 3.30) có 6 trẻ sơ sinh bị giảm tiêu cầu (33,3%) và 12 trẻ không bị giảm tiêu cầu (66,7%) tỷ lệ này tương đương với kết quả của Svetlana G Khaspekova và cộng sự năm 2019 (37%) [160]. Cũng từ bảng 3.30, chúng tôi nhận thấy tỷ lệ giảm tiêu cầu ở trẻ sơ sinh trong nhóm mẹ có kháng thể (33,3%) cao hơn so với tỷ lệ này ở nhóm mẹ không có kháng thể (25,0%) nhưng sự chênh lệch

này chưa đủ sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ($p=0,78$ và $OR=0,5$) để khẳng định nguy cơ giảm tiểu cầu cao ở những đứa trẻ được sinh bởi thai phụ có kháng thể.

Theo Vijay Zutshi và cộng sự năm 2019 [92], trẻ sơ sinh có thể bị giảm tiểu cầu ở bất kể thai phụ có mức độ giảm tiểu cầu nào. Trong nghiên cứu của chúng tôi tại bảng 3.29 có bốn trường hợp số lượng tiểu cầu của mẹ $>100G/l$ nhưng sơ sinh bị giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu $<150G/l$) trong đó có ba trường hợp: Nguyễn Thị H-25tuổi, Nguyễn Thị H-26tuổi và Lưu Thị Kim H-26tuổi có kháng thể kháng tiểu cầu. Điều này cho thấy: vai trò tiên lượng nguy cơ cần phải theo dõi trên thai phụ giảm tiểu cầu có kháng thể kháng tiểu cầu.

Không những thế, ở Bảng 3.31 cho thấy: khi căn cứ vào các yếu tố nguy cơ để gọi ý đến ITP: số lượng tiểu cầu thai phụ $<80G/l$ [24] sơ sinh có giảm tiểu cầu: tỷ lệ nghĩ đến ITP nếu chỉ dựa vào số lượng tiểu cầu của thai phụ là 63,8% (37/58 thai phụ có số lượng tiểu cầu $<80G/l$); là 68,9% nếu kết hợp giữa số lượng tiểu cầu thai phụ $<80G/l$ hoặc sơ sinh giảm tiểu cầu ((37+2)/58) và 77,6% nếu chỉ dựa vào số lượng tiểu thai phụ $<80G/l$ hoặc có kháng thể kháng tiểu cầu((58-13)/58 trường hợp). Trong 13 thai phụ có số lượng tiểu cầu $\geq 80G/l$ và không có kháng thể chỉ có duy nhất 1 thai phụ sinh con giảm tiểu cầu (số lượng tiểu cầu sơ sinh: 58G/l). Hiện tượng này được giải thích do hạn chế của nghiên cứu chỉ làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu theo phương pháp gián tiếp mà chưa kết hợp được cả hai phương pháp trực tiếp và gián tiếp \Rightarrow Như vậy nếu kết hợp giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu việc nghĩ tới ITP chiếm tỷ lệ cao hơn hẳn so với việc chỉ đơn thuần dựa vào xét nghiệm công thức máu cho thai phụ và sơ sinh, giúp cho việc tiên lượng sơ sinh được tốt hơn.

Theo Koji Kawaguchi và cộng sự (2014) [131] khi nghiên cứu trên thai

phụ giảm tiểu cầu do ITP đưa ra giả thuyết rằng cơ chế tử cung tạo điều kiện thuận lợi cho việc chuyển qua nhau thai các tự kháng thể kháng tiểu cầu IgG của mẹ. Sự vận chuyển IgG của mẹ đến thai nhi có thể góp phần làm giảm số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh sau khi sinh đường âm đạo. Do đó, trong trường hợp sinh đường âm đạo cần chú ý cẩn thận đến sự suy giảm số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh sau khi sinh. Một số nghiên cứu cũng chỉ ra rằng: số lượng tiểu cầu của trẻ sơ sinh bị giảm tiểu cầu thường giảm sau khi sinh xảy ra trong vòng hai tuần đầu sau sinh [103, 129]. Vì vậy, việc phát hiện kháng thể kháng tiểu cầu giúp cho các thầy thuốc có thái độ sao sát hơn trong việc theo dõi số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh.đặc biệt là các trường hợp số lượng tiểu cầu của thai phụ >80G/l (những trường hợp khiến các thầy thuốc dễ bỏ qua ITP [24]).

Tỷ lệ mang kháng thể ở những trẻ giảm tiểu cầu (bảng 3.33) của chúng tôi (18,75%), thấp hơn rất nhiều so với so với kết quả nghiên cứu của Svetlana G Khaspekova và cộng sự năm 2019(35/37 trẻ) [160], không có trường hợp nào bị giảm tiểu cầu nặng (<50G/l) ở nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu, chỉ có 1 trường hợp giảm tiểu cầu nặng (số lượng tiểu cầu 20G/l) ở nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu. Điều này khẳng định một lần nữa vấn đề mà chúng tôi đã nêu ở trên: do mới chỉ tìm được kháng thể kháng tiểu cầu giáp tiếp mà chưa làm thêm được kháng thể kháng tiểu cầu trực tiếp trên những người có kết quả xét nghiệm kháng thể trực tiếp âm tính.

Đồng thuận với các tác giả khác DE Moerloose và cộng sự năm 2001[161], K. Lescale và cộng sự năm 2004 [157], Loustau V và cộng sự năm 2014 [129] trong cả hai nhóm có kháng thể kháng tiểu cầu và nhóm không có kháng thể kháng tiểu cầu (bảng 3.33) chiếm tỷ lệ cao nhất là nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (66,7% và 61,6%).

R.F Burrows (1990) nhận thấy số lượng tiểu cầu dưới 50G/l chỉ xảy ra ở sơ sinh của những thai phụ giảm tiểu cầu ITP nhưng không có triệu chứng chảy máu [5]. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có một trường hợp

thai phụ Nguyễn Thị M-24 tuổi xét nghiệm không có kháng thể kháng tiểu cầu; lúc sinh số lượng tiểu cầu: 68G/l nhưng số lượng tiểu cầu của sơ sinh 20G/l, không có dấu hiệu xuất huyết. Một lần nữa vấn đề thai phụ thật sự có kháng thể kháng tiểu cầu hay không được đặt ra ở đây.

Tỷ lệ sơ sinh có kháng thể kháng tiểu cầu không giảm tiểu cầu khác nhau giữa các tác giả: V. Gandemervà cộng sự năm 1999[159] là 18/21 trẻ, của Svetlana G Khaspekova và cộng sự năm 2019[160] là 2/35 trẻ còn của chúng tôi là 66,7% → rất khó để tiên lượng.

Tuy nhiên như nhận xét bảng 3.30 tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh trong nhóm mẹ có kháng thể cao hơn so với tỷ lệ này ở nhóm mẹ không có kháng thể khi nghiên cứu về nguy cơ giảm tiểu cầu do kháng thể kháng tiểu cầu của mẹ truyền vào tuần hoàn thai nhi ở trẻ sơ sinh của những mẹ bị ITP trên 100 thai phụ có số lượng tiểu cầu <100G/l có tăng IgG liên quan đến tiểu cầu (PA-IgG), Svetlana G Khaspekova và cộng sự (2019) đã đưa ra kết luận: kháng thể kháng tiểu cầu tuần hoàn ở thai phụ với ITP có thể là yếu tố dự báo đáng tin cậy về nguy cơ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh của họ [160].

Không chỉ Svetlana G Khaspekova và cộng sự năm 2019[160] đưa ra vai trò dự báo của kháng thể kháng tiểu cầu ở thai phụ mà từ năm 1982, JG Kelton cộng sự [162] khi tiến hành nghiên cứu trên 39 trẻ sơ sinh (trong đó có 15 trẻ giảm tiểu cầu) được sinh ra từ những thai phụ giảm tiểu cầu được chẩn đoán ITP và đo IgG liên quan đến tiểu cầu của thai phụ đã đưa ra khuyến cáo: “Định lượng IgG liên quan đến tiểu cầu ở những bà mẹ bị ITP trong thai kỳ có thể được sử dụng để dự đoán giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, mặc dù nó không dự đoán mức độ nghiêm trọng của giảm tiểu cầu. Nếu âm tính thì tỷ lệ mắc bệnh không đáng kể ở trẻ.” Vấn đề này sẽ được chúng tôi bàn luận tiếp ở phần dưới đây.

4.4.3. Tiền sử bệnh lý

Theo nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.34) có ba trường hợp có tiền sử giảm tiểu cầu trong thai kỳ, trong đó có hai trường hợp sơ sinh giảm tiểu cầu (có một trường hợp có kháng thể và một trường hợp không có kháng thể). Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở nhóm sơ sinh có tiền sử (66,7%) cao hơn nhóm sơ sinh không có tiền sử (25,5%).

Mặc dù sự khác biệt trong nghiên cứu của chúng tôi chưa đủ để có ý nghĩa thống kê ($p > 0,05$) nhưng hoàn toàn đồng thuận với kết quả của các tác giả khác trên thế giới.

Theo Hachisuga và cộng sự năm 2014 [155] kết luận rằng sự hiện diện của anh chị em đầu lòng bị giảm tiểu cầu sơ sinh là một yếu tố nguy cơ đáng tin cậy đối với giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh trong những lần mang thai tiếp theo.

Ba trường hợp có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ trong nghiên cứu của chúng tôi có trường hợp thai phụ Nguyễn Thị H-25 tuổi (2015) có kháng thể kháng tiểu cầu ở cả mẹ và sơ sinh trong lần sinh đầu, số lượng tiểu cầu của sơ sinh 116G/l. Khi sinh con lần hai cả thai phụ và trẻ sơ sinh cũng bị giảm tiểu cầu và có kháng thể kháng tiểu cầu, số lượng tiểu cầu của sơ sinh 58G/l. Cả hai lần đều không có triệu chứng xuất huyết ở mẹ và sơ sinh. Trong hai trường hợp có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ còn lại, trường hợp không có kháng thể kháng tiểu cầu → sơ sinh có số lượng tiểu cầu $> 150\text{G/l}$.

Điều này hoàn toàn đồng thuận với kết luận trong nghiên cứu của Koji Kawaguchi và cộng sự năm 2014 [131]: “số lượng tiểu cầu của anh chị em lớn tuổi hơn là một yếu tố dự báo tốt cho em bé tiếp theo”.

Tuy nhiên trong quá trình liên lạc tìm hiểu thông tin khi đã kết việc thu thập số liệu chúng tôi thu được kết quả như sau: có ba trường hợp có thai lại nhưng sinh bao gồm:

Hoàng Thị G-29 tuổi, lần đầu đẻ đường âm đạo tại viện (2014) số lượng tiểu cầu $> 100\text{G/l}$ không có kháng thể; số lượng tiểu cầu sơ sinh $> 150\text{G/l}$. Lần

hai đẻ đường âm đạo tại địa phương (2018) không giảm tiểu cầu ▲Phân tích: số lượng tiểu cầu của thai phụ $>100G/l$, xét nghiệm không có kháng thể kháng tiểu cầu → có thể nghĩ thai phụ này bị giảm tiểu cầu do thai nghén gây ra, nên sinh con không bị giảm tiểu cầu; ở lần có thai sau không bị tái phát.

Nguyễn Thị L-24tuổi, lần đầu đẻ đường âm đạo tại viện (2016) số lượng tiểu cầu $>70G/l$ không có kháng thể; số lượng tiểu cầu sơ sinh $>150G/l$. Lần hai đẻ đường âm đạo (2019), số lượng tiểu cầu mẹ $>80G/l$; con bình thường không làm xét nghiệm ▲Phân tích: theo Hiệp hội huyết học Hoa Kỳ (ASH) cũng như Tiểu ban chuyên trách về các tiêu chuẩn huyết học của Anh (BCSH) đề nghị rằng ở số lượng tiểu cầu dưới $70G/l$ hoặc $80G/l$ ít có khả năng xảy ra giảm tiểu cầu thai kỳ và phải xem xét đến việc giảm tiểu cầu do các nguyên nhân khác [72, 87]. Theo khuyến cáo trên với số lượng tiểu cầu nằm trong khoảng $70-80G/l$ trường hợp này chưa loại trừ được nguyên nhân giảm tiểu cầu do thai kỳ vì kháng thể kháng tiểu cầu âm tính, sơ sinh không bị giảm tiểu cầu nhưng cũng chúng tôi cũng không thể khẳng định chắc chắn không phải ITP do những hạn chế chúng tôi đã nêu ở phần trên (không làm được xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu trực tiếp) bởi thai phụ có biểu hiện tái phát ở lần có thai sau. Không những thế, dù không có triệu chứng xuất huyết nhưng vẫn không loại trừ được giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh [5] tuy nhiên trong trường hợp này trẻ sơ sinh đã không được làm xét nghiệm công thức máu sau sinh.

Triệu Thị N-25tuổi, lần đầu sinh mổ tại viện (2016), thai phụ số lượng tiểu cầu $<70G/l$ và có kháng thể kháng tiểu cầu, sơ sinh có số lượng tiểu cầu $100-150G/l$ nhưng không có kháng thể kháng tiểu cầu. Lần hai mổ lấy thai tại viện (2019), thai phụ có số lượng tiểu cầu $<70G/l$, sơ sinh không có triệu chứng xuất huyết và không được làm xét nghiệm. ▲Phân tích: trong trường hợp này vấn đề nổi lên ở đây là: ở lần sinh đầu, thai phụ có số lượng tiểu cầu $<70G/l$ và có kháng thể kháng tiểu cầu → điều này đưa chúng ta đến một gợi

ý như đã đề cập đến ở phần phân tích trường hợp thai phụ Triệu Thị N: khi số lượng tiểu cầu $<70\text{G/l}$ cần loại trừ giảm tiểu cầu do các nguyên nhân khác, đặc biệt là ITP trong thai kỳ. Tuy không gây ảnh hưởng đến trẻ sơ sinh ở lần sinh đầu nhưng thai phụ đã có tái phát ở lần sinh con thứ hai và sơ sinh không có biến chứng xuất huyết (kết luận này đồng thuận với nghiên cứu của Hachisuga và cộng sự [155]). Cũng như phân tích ở trường hợp trên, rất tiếc trẻ sơ sinh này đã không được làm xét nghiệm công thức máu kiểm tra số lượng tiểu cầu.

4.4.4. Tình trạng sơ sinh

Trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.30) trong 16 trẻ sơ sinh bị giảm tiểu cầu không có trẻ nào bị xuất huyết mặc dù có 5 trẻ (31,25%) có số lượng tiểu cầu $<100\text{G/l}$ (trong đó có 3 trẻ được sinh ra bởi mẹ có kháng thể kháng tiểu cầu) và 1 trẻ (6,25%) có số lượng tiểu cầu là 20G/l (biểu đồ 3.11). Tỷ lệ sơ sinh có số lượng tiểu cầu $<50\text{G/l}$ của chúng tôi (6,25%) thấp hơn so với Sumathy D và cộng sự năm 2019 (10,5%) [86] nhưng đồng quan điểm với kết quả của tác giả này chúng tôi không quan sát được trường hợp nào có biến chứng xuất huyết.

Đồng thuận với Koji Kawaguchi và cộng sự năm 2014 [131] cũng như Zutshi và cộng sự (2019) [92] trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào bị xuất huyết nội sọ phức tạp, không có trường hợp tử vong sơ sinh.

Khi nghiên cứu trên 195 thai phụ có số lượng tiểu cầu $<100\text{G/l}$ thì Wang và cộng sự (2017) [90] cũng đưa ra kết luận tương tự: không có trẻ nào trong số này có triệu chứng chảy máu hoặc có xu hướng chảy máu.

Theo Fujita và cộng sự năm 2010 [97] nhận thấy tuy có 17% trẻ có số lượng tiểu cầu dưới 100G/l và một nửa số trẻ này có số lượng tiểu cầu dưới 30G/l nhưng tất cả các trẻ sơ sinh trong nhóm nghiên cứu có Apgar bình thường, không có thai chết lưu và biến chứng xuất huyết nghiêm trọng nào.

Một nghiên cứu khác của S.Pavord và cộng sự (2017) [102] trên 107 thai phụ ITP cho thấy: không có trẻ sơ sinh nào cần điều trị giảm tiểu cầu cũng không có trường hợp sơ sinh nào bị chảy máu nội sọ.

Mặc dù vậy nhưng khi số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh dưới 50G/l nguy cơ xuất huyết nội sọ là 0,5-1,5% và nên siêu âm đầu ngay cả khi không có triệu chứng [15]. Các tác giả trên thế giới cũng chỉ ra rằng có từ 8% đến 15% trẻ sơ sinh sẽ được điều trị giảm tiểu cầu dựa trên các yếu tố như số lượng tiểu cầu, các dấu hiệu và triệu chứng chảy máu hoặc nhu cầu can thiệp xâm lấn [103, 129].

Trong một nghiên cứu hồi cứu về 119 phụ nữ mắc ITP trong thai kỳ, Webert và cộng sự [103] đã nhận thấy có hai trường hợp thai chết lưu: một thai chết lưu khi thai 39 tuần và một thai chết lưu khi thai 27 tuần bị xuất huyết não lan rộng.

Tuy trong nghiên cứu của chúng tôi (bảng 3.30) không có biến chứng xuất huyết của giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh nhưng trên thực tế không phải là không xảy ra. Trong quá trình theo dõi chúng tôi đã gặp 1 trường hợp: thai phụ Nguyễn Thị T-34 tuổi, địa chỉ Thái Bình; PARA: 1011. Mổ lấy thai năm 2011 tại Thái Bình vì thai 39 tuần giảm tiểu cầu (phát hiện lúc chuyển dạ): con 3300g-khỏe mạnh. Thai lần này phát hiện giảm tiểu cầu từ lúc 27 tuần, điều trị tại khoa huyết học bệnh viện Bạch Mai, truyền 03 đơn vị khối tiểu cầu/tháng + truyền solumedrol 40mg x 02 ống/ngày, xuất viện ngày 30/9. Khám lại chuyên khoa huyết học ngày 20/10, xét nghiệm số lượng tiểu cầu: 47G/l, được điều trị ngoại trú bằng corticoid. Về nhà không có triệu chứng xuất huyết. Ra nước âm đạo → vào viện Phụ sản Trung ương ngày 27/10/2014 với chẩn đoán: Thai 35 tuần-Ngôi ngang- ối vỡ non/Mổ cũ-giảm tiểu cầu, xét nghiệm có số lượng tiểu cầu: 85G/l; các xét nghiệm cơ bản khác hoàn toàn bình thường. Thai phụ được chỉ định mổ theo chỉ định sản khoa ra 1 trai 1900g- Apgar: 0/0. Được sơ sinh chẩn đoán chảy máu phổi.

→ Từ những phân tích trên cho thấy: đối với giảm tiểu cầu trong thai kỳ, việc phân biệt ITP với giảm tiểu cầu do thai nghén là quan trọng không chỉ với người mẹ mà còn với thai nhi và sơ sinh. Giảm tiểu cầu nhẹ có thể không đe dọa sức khỏe bà mẹ [163] nhưng các IgG kháng tiểu cầu của mẹ có thể đi qua hàng rào nhau thai, gây ra ITP cho thai nhi thậm chí gây giảm tiểu cầu nặng. Sau khi sinh, nên theo dõi hàng ngày giá trị số lượng tiểu cầu ở trẻ sơ sinh, vì nó có thể giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh. Mặc dù biến chứng xuất huyết của giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh là rất hiếm gặp nhưng không phải không xảy ra [101].

KẾT LUẬN

Qua nghiên cứu 58 thai phụ giảm tiểu cầu đơn độc trong thai kỳ tại Bệnh viện Thời gian nghiên cứu từ tháng 3 năm 2014 đến tháng 12 năm 2018, chúng tôi rút ra một số kết luận sau đây

1. Phần lớn giảm tiểu cầu trong thai kỳ gặp ở ba tháng cuối của thai kỳ (75,9%), một tỷ lệ không nhiều phát hiện vào lúc chuyển dạ (13,8%). Đa số được phát hiện khi thực hiện khám thai thường nhật thông qua làm xét nghiệm công thức máu thường quy (62,1%). Tuổi thai phát hiện sớm nhất là 08 tuần tuổi trên thai phụ triệu chứng lâm sàng (xuất huyết) và xét nghiệm có kháng thể kháng tiểu cầu.

Tỷ lệ có triệu chứng xuất huyết là 6,9%, không có trường hợp nặng cũng như không có sự tương quan giữa triệu chứng xuất huyết và mức độ giảm tiểu cầu.

Tỷ lệ nhóm nghiên cứu xét nghiệm có kháng thể kháng tiểu cầu là 31,0% trong đó cao nhất ở nhóm giảm tiểu cầu nhẹ (42,1%) và thấp nhất ở nhóm giảm tiểu cầu nặng (16,7%). Mặc dù nhóm giảm tiểu cầu nghi ngờ do nguyên nhân miễn dịch chiếm đa số (82,7%) nhưng tỷ lệ tìm được kháng thể kháng tiểu cầu trong nhóm này mới đạt 63%.

2. Đối với nhóm số lượng tiểu cầu giảm nặng, chỉ định mổ lấy thai và truyền tiểu cầu được thực hiện một cách tuyệt đối (100%).

Chỉ định mổ lấy thai tăng dần theo mức độ giảm tiểu cầu, tuy nhiên trong nhóm tiểu cầu $>80G/l$ tỷ lệ mổ lấy thai còn cao (77,8%) đặc biệt có 2 ca mổ lấy thai vì giảm tiểu cầu mặc dù số lượng tiểu cầu $>100G/l$.

Trong 49 trường hợp mổ lấy thai có 17 ca giảm đau bằng phương pháp tê tủy sống trong đó 7 ca có tiểu cầu $<80G/l$ và 4/7 ca có tiểu cầu $<50G/l$.

3. Đa số trẻ sinh của thai phụ giảm tiểu cầu là đủ tháng (82,8%), chỉ có 2/58 trường hợp trẻ nhẹ cân trong đó có 1 trường hợp non tháng.

Tỷ lệ giảm tiểu cầu ở trẻ sơ sinh của những bà mẹ có tiền sử giảm tiểu cầu thai kỳ cao hơn những bà mẹ không có tiền sử.

Mức độ giảm tiểu cầu giảm tiểu cầu của trẻ sơ sinh và thai phụ không có sự liên quan nhưng tỷ lệ sơ sinh giảm tiểu cầu ở nhóm thai phụ có kháng thể kháng tiểu cầu cao hơn nhóm còn lại.

Trong 58 đôi tượng nghiên cứu có 17 sơ sinh bị giảm tiểu cầu với 4 trường hợp được sinh ra bởi mẹ có tiểu cầu $>100G/l$. Tuy nhiên 3/4 trường hợp này có mẹ mang kháng thể kháng tiểu cầu.

Nhóm sơ sinh xét nghiệm có kháng thể kháng tiểu cầu chiếm 15,5% trong tổng số sơ sinh của thai phụ giảm tiểu cầu thai kỳ và là một nửa của những thai phụ này có xét nghiệm dương tính với kháng thể kháng tiểu cầu.

Việc kết hợp giữa số lượng tiểu cầu của thai phụ và xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu giúp việc định hướng tới ITP chiếm tỷ lệ cao hơn cũng như tiên lượng cho thai phụ và sơ sinh được tốt hơn so với chỉ đơn thuần dựa vào số lượng tiểu cầu.

KHUYẾN NGHỊ

- Đề nghị làm xét nghiệm công thức máu ngay từ lần khám thai đầu của quý I thai kỳ để phát hiện sớm các bệnh huyết học trên phụ nữ có thai.

- Với các trường hợp giảm tiểu cầu thai kỳ nên làm xét nghiệm kháng thể kháng tiểu cầu để phát hiện sớm các trường hợp giảm tiểu cầu miễn dịch nhằm tiện lượng cho thai phụ và sơ sinh của những bà mẹ này.

- Nên làm công thức máu thường quy cho trẻ sơ sinh được sinh ra bởi thai phụ giảm tiểu cầu trong thai kỳ nhằm phát hiện sớm các trường hợp sơ sinh bị giảm tiểu cầu.

- Chỉ định mổ lấy thai vì nguyên nhân thai phụ bị giảm tiểu cầu cần được xem xét một cách chặt chẽ hơn.

- Cân nhắc lựa chọn phương pháp giảm đau trong mổ lấy thai dựa trên số lượng tiểu cầu của thai phụ giảm tiểu cầu trong thai kỳ để đảm bảo an toàn cho thai phụ.

- Tư vấn cho sản phụ khám lại sau sinh theo hẹn của chuyên khoa huyết học.

DANH MỤC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU CỦA TÁC GIẢ ĐÃ CÔNG BỐ CÓ LIÊN QUAN ĐẾN ĐỀ TÀI LUẬN ÁN

1. **Đào Thị Thanh Hương** (2015). “Nhân một trường hợp giảm tiểu cầu thai nghén có giảm tiểu cầu sơ sinh”. *Tạp chí Sản phụ khoa; tập 13(01), 05-2015, tr 74-76.*
2. **Đào Thị Thanh Hương** (2015). “Thái độ xử trí đối với thai phụ giảm tiểu cầu vô căn tại Bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2012”. *Tạp chí Sản phụ khoa; tập 13(02), 05-2015, tr 86-88.*
3. **Đào Thị Thanh Hương, Trần Danh Cường** (2016). “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, thái độ xử trí khi đẻ của thai phụ giảm tiểu cầu vô căn tại Bệnh viện Phụ sản trung ương”. *Tạp chí Sản phụ khoa; tập 14(01), 05-2016, tr 56-60.*
4. **Đào Thị Thanh Hương, Trần Danh Cường** (2017). “Ảnh hưởng của giảm tiểu cầu trong thai kỳ đối với trẻ sơ sinh”. *Tạp chí Sản phụ khoa; tập 15(02), 05-2017, tr 70-74.*
5. **Đào Thị Thanh Hương, Trần Danh Cường** (2015). “Đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng, thái độ xử trí khi đẻ của thai phụ giảm tiểu cầu vô căn tại Bệnh viện Phụ sản trung ương năm 2014-2015”. *Hội nghị khoa học nghiên cứu sinh, trang 160-161.*
6. **Đào Thị Thanh Hương, Trần Danh Cường, Lê Xuân Hải** (2020). “Bước đầu đánh giá mối liên quan về tiểu cầu giữa thai phụ giảm tiểu cầu tự miễn và thai nhi”. *Tạp chí Y học Việt Nam; tập 496, trang 510-513.*

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Đỗ Trung Phần. (2004). Bài giảng Huyết học- Truyền máu *Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Huyết học- Truyền máu*. NXB Y học:295-6.
2. Sullivan C. A., Martin J. N. J. (1995). Management of the obstetric patient with thrombocytopenia. *Clin Obstet Gynecol*.38(3):521-34.
3. Ciobanu AM, Colibaba S, Cimpoca B, Peltecu G, Panaitescu AM. (2016). Thrombocytopenia in Pregnancy. *Maedica*.11(1):55-60.
4. Levy Jeffrey A, Murphy Lance D. (2002). Thrombocytopenia in pregnancy. *The Journal of the American Board of Family Practice*.15(4):290-7.
5. Burrows RF, Kelton JG. (1990). Thrombocytopenia at delivery: a prospective survey of 6715 deliveries. *American journal of obstetrics and gynecology*.162(3):731-4.
6. Shehata N, Burrows R, Kelton JG. (1999 Jun). Gestational thrombocytopenia. *Clinical Obstetrics and Gynecology*.42 (2):327-34.
7. Boehlen F HP, Extermann P, Perneger TV, de Moerloose P. (2000 Jan). Platelet count at term pregnancy: a reappraisal of the threshold. *Obstetrics & Gynecology*.95(1):29-33.
8. Sainio S., Kekomaki R., Riikonen S., Teramo K. (2000). Maternal thrombocytopenia at term: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*.79(9):744-9.
9. Phạm Quang Vinh. (2007). Bài giảng bệnh học nội khoa - tập I. *Trường Đại học Y Hà Nội*. NXB Y học:25-9.
10. Iraqi M, Perdomo J, Yan F, Choi PYI, Chong BH. (2015). Immune thrombocytopenia: antiplatelet autoantibodies inhibit proplatelet formation by megakaryocytes and impair platelet production in vitro. *Haematologica*.100(5):623-32.

11. Ciobanu Anca Marina, Colibaba Simona, Cimpoa Brandusa, Peltecu Gheorghe, Panaitescu Anca Maria. (2016). Thrombocytopenia in Pregnancy. *Maedica*.11(1):55-60.
12. Cines Douglas B., Levine Lisa D. (2017). Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*.130(21):2271-7.
13. Đỗ Trung Phần. (2004). Bài giảng Huyết học - Truyền máu sau đại học. *Trường Đại học Y Hà Nội, Bộ môn Huyết học- Truyền máu*.NXB Y học:235 - 47.
14. Gernsheimer TB. (2012). Thrombocytopenia in pregnancy: is this immune thrombocytopenia or...? *Hematology American Society of Hematology Education Program*.2012:198-202.
15. Myers B. (2012). Diagnosis and management of maternal thrombocytopenia in pregnancy. *British journal of haematology*.158(1):3-15.
16. McCrae KR, Bussel JB, Mannucci PM, Remuzzi G, Cines DB. (2001). Platelets: an update on diagnosis and management of thrombocytopenic disorders. *Hematology American Society of Hematology Education Program*:282-305.
17. Trịnh Bình. (2007). Mô phôi - phần mô học. *NXB Y học*:295- 6.
18. Lê Thị Kiều Dung. (2008). Sản phụ khoa - tập I. *Trường Đại học Y dược thành phố Hồ Chí Minh*.Bộ môn Phụ Sản(NXB Y học):tr 90 - 1.
19. Eugenie R. Lumbers, Kirsty G. Pringle. (2014). Roles of the circulating renin-angiotensin-aldosterone system in human pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*.306(2):R91-R101.
20. Soma-Pillay P., Nelson-Piercy C., Tolppanen H., Mebazaa A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr*.27(2):89-94.
21. Aguree, Sixtus, Gernand. (2019). Plasma volume expansion across healthy pregnancy: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *BMC Pregnancy and Childbirth*.19(1):508.

22. Mbbs Fcps, Paidas Michael, Hossain Nazli. (2011). Hematologic Changes in Pregnancy. *Hemostasis and Thrombosis in Obstetrics & Gynecology*:1-11.
23. De Haas S., Ghossein-Doha C., Van Kuijk S. M. J., Van Drongelen J, Spaanderman M. E. A. (2017). Physiological adaptation of maternal plasma volume during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*.49(2):177-87.
24. McCrae, Keith R. (2010). Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*.2010(1):397-402.
25. Tlamcani Imane, El Mouh Nadia, El Amrani Kawthar, Hassani Moncef Amrani. (2018). Pregnancy and Hemostasis: From Physiology to Pathological States. *Clinical Research in Hematology*.1(1):1-7.
26. Fay RA, Hughes AO, Farron NT. (1983). Platelets in pregnancy: hyperdestruction in pregnancy. *Obstetrics and gynecology*.61(2):238-40.
27. Thornton P, Douglas J. (2010). Coagulation in pregnancy. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*.24(3):339-52.
28. ITP, ADULT. (2003). Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*.120(1):574-96.
29. Provan Drew, Stasi Roberto, Newland Adrian C. (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.115(2):168-86.
30. Sankaran Srividhya, Robinson Susan E. (2011). Immune thrombocytopenia and pregnancy. *Obstetric medicine*.4(4):140-6.
31. Sun Dongme, Shehata Nadine, Ye Xiang Y, Gregorovich Sandra. (2016). Corticosteroids compared with intravenous immunoglobulin for the treatment of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.128(10):1329-35.

32. ACOG Practice Bulletin. (2019). Thrombocytopenia in Pregnancy. . *Obstetrics & Gynecology*.133(3):181-93.
33. Fujita Atsuko, Sakai Rika, Matsuura Shiro, Yamamoto Wataru. (2010). A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study. *International journal of hematology*.92(3):463-7.
34. Rajasekhar Anita, Gernsheimer Terry, Stasi R, James AH. (2013). Clinical practice guide on thrombocytopenia in pregnancy. *Washington, DC: American Society of Hematology*.
35. Cruz-Tapias P. J, Castiblanco, J.M. Anaya. (2013). Major histocompatibility complex: Antigen processing and presentation, in *Autoimmunity: From Bench to Bedside El Rosario University Press:27-33*.
36. Jeremiah ZA, Atiegoba AI, Mgbere O. (2011). Alloantibodies to human platelet glycoprotein antigens (HPA) and HLA class 1 in a cross section of Nigerian antenatal women. *Human antibodies*.20(3-4):71-5.
37. Metcalfe P, Watkins NA, Ouwehand WH. (2003). Nomenclature of human platelet antigens. *Vox Sang*.85:240-5.
38. Hayashi T, Hirayama F. (2015). Advances in alloimmune thrombocytopenia: perspectives on current concepts of human platelet antigens, antibody detection strategies, and genotyping. *Blood Transfus*.13(3):380-90.
39. Curtis B. R., McFarland J. G. (2014). Human platelet antigens - 2013. *Vox Sang*.106(2):93-102.
40. Avecilla S.T. (2019). Human Platelet Antigens, in *Transfusion Medicine and Hemostasis*. 2019. *Elsevier*:185-9.
41. Sajid M, Stouffer GA. (2002). The role of alpha(v)beta3 integrins in vascular healing. *Thromb Haemost*:187-93.
42. Kunicki TJ, Kritzik M, Annis DS. (1997). Hereditary variation in platelet integrin alpha 2 beta 1 density is associated with two silent polymorphisms in the alpha 2 gene coding sequence. *Blood*.89:1939-43.

43. Robinson J, Marsh SG. (2007). The Immuno Polymorphism Database. *Methods Mol Biol.*409(61-74).
44. Hagiwara S, Murakumo Y, Mii S. (2010). Processing of CD109 by furin and its role in the regulation of TGF-beta signaling. *Oncogene.*29:2181-91.
45. Yamamoto N, Ikeda H, Tandon NN. (1990). A platelet membrane glycoprotein (GP) deficiency in healthy blood donors: Naka- platelets lack detectable GPIV (CD36). *Blood.*76:1698-703.
46. Rac ME, Safranow K, Poncyljusz W. (2007). Molecular basis of human CD36 gene mutations. *Mol Med.*13:3288-96.
47. Curtis B. R., McFarland J. G. (2018). Human platelet antigens. *Clin Chim Acta.*484:87-90.
48. Văn Đình Hoa. (2011). Tính tự miễn và bệnh tự miễn. *Miễn dịch học- ĐH Y Hà Nội:*176-7.
49. Arnold D.M., et al. (2018). Diseases of platelet number: immune thrombocytopenia, neonatal alloimmune thrombocytopenia, and posttransfusion purpura, in Hematology. *Elsevier:*1944-54.
50. Semple J.W. (2015). C-reactive protein boosts antibody-mediated platelet destruction. *Blood.*125(11):1690-1.
51. Winkelhorst D., Oepkes D. (2018). Fetal and Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: Clinical Disease and Management.
52. Jeremiah Z.A., Atiegoba A.I, Mgbere O. (2011). Alloantibodies to human platelet glycoprotein antigens (HPA) and HLA class 1 in a cross section of Nigerian antenatal women. *Human antibodies.*20(3-4):71-5.
53. Peterson JA, Kanack A, Nayak D. (2013). Prevalence and clinical significance of low-avidity HPA-1a antibodies in women exposed to HPA-1a during pregnancy. *Transfusion.*53:1309-18.
54. Kiefel V. (1992). The MAIPA assay and its applications in immunohaematology. *Transfus Med.*2:181-8.

55. Kelsch R, Hutt K, Cassens U. (2002). Semiquantitative measurement of IgG subclasses and IgM of platelet-specific antibodies in a glycoprotein-specific platelet-antigen capture assay. *Br J Haematol.*117:141–50.
56. Shibata Y, Juji T, Nishizawa Y. (1981). Detection of platelet antibodies by a newly developed mixed agglutination with platelets. *Vox Sang.*41:25-41.
57. Von dem Borne AE, Verheugt FW, Oosterhof F. (1978). A simple immunofluorescence test for the detection of platelet antibodies. *Br J Haematol.*39:195-207.
58. Ishida F, Saji H, Maruya E, Furihata K. (1991). Human platelet-specific antigen, Siba, is associated with the molecular weight polymorphism of glycoprotein Ib alpha. *Blood.*78:1722-9.
59. Porcelijn L, Huiskes E, Comijs-van Osselen I. (2014). A new bead-based human platelet antigen antibodies detection assay versus the monoclonal antibody immobilization of platelet antigens assay. *Transfusion.*54:1486–92.
60. Fujiwara K, Shimano K, Tanaka H. (2009). Application of bead array technology to simultaneous detection of human leucocyte antigen and human platelet antigen antibodies. *Vox Sang.*96:244–51.
61. Campbell K, Rishi K, Howkins G. (2007). A modified rapid monoclonal antibody-specific immobilization of platelet antigen assay^{14th} for the detection of human platelet antigen (HPA) antibodies: a multicentre evaluation. *Vox Sang.*93:289–97.
62. Wu GG, Kaplan C, Curtis BR. (2010). Report on the 14th International Society of Blood Transfusion. *Vox Sang.*99:375-81.
63. Nội ĐhYH. (2013). Nhiễm độc thai nghén. *Bài giảng sản phụ khoa.*tập 1:161-91.
64. Richard H Lee M, Tram T Tran, MD. (2019). Acute fatty liver of pregnancy. *wwwuptodatecom* Apr 2019.

65. Gernsheimer T, James AH, Stasi R. (2013). How I treat thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*.121(1):38-47.
66. Scully M, Hunt BJ, Benjamin S, Liesner R, Rose P, Peyvandi F, et al. (2012). Guidelines on the diagnosis and management of thrombotic thrombocytopenic purpura and other thrombotic microangiopathies. *British journal of haematology*.158(3):323-35.
67. Crowther MA, Burrows RF, Ginsberg J, Kelton JG. (1996). Thrombocytopenia in pregnancy: diagnosis, pathogenesis and management. *Blood reviews*.10(1):8-16.
68. Maymon R, Strauss S, Vaknin Z, Weinraub Z, Herman A, Gayer G. (2006). Normal sonographic values of maternal spleen size throughout pregnancy. *Ultrasound Med Biol*.32(12):1827-31.
69. Jønsson V, Bock JE, Nielsen JB. (1992). Significance of plasma skimming and plasma volume expansion. *J Appl Physiol (1985)*.72(6):2047-51.
70. Toltl LJ, Arnold DM. (2011). Pathophysiology and management of chronic immune thrombocytopenia: focusing on what matters. *Br J Haematol*.152(1):52-60.
71. Kelton JG. (2002). Idiopathic thrombocytopenic purpura complicating pregnancy. *Blood reviews*.16(1):43-6.
72. George JN, Woolf SH, Raskob GE, Wasser JS, Aledort LM, Ballem PJ, et al. (1996). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*.88(1):3-40.
73. Gill KK, Kelton JG. (2000). Management of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy. *Seminars in hematology*.37(3):275-89.

74. Kong Zhangyuan, Qin Ping, Xiao Shan, Zhou Hai. (2017). A novel recombinant human thrombopoietin therapy for the management of immune thrombocytopenia in pregnancy. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.130(9):1097-103.
75. Hauschner Hagit, Rosenberg Nurit, Seligsohn Uri, Mendelsohn Rafael. (2015). Persistent neonatal thrombocytopenia can be caused by IgA antiplatelet antibodies in breast milk of immune thrombocytopenic mothers. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*.126(5):661-4.
76. Parnas M, Sheiner E, Shoham-Vardi I, Burstein E, Yermiahu T, Levi I, et al. (2006). Moderate to severe thrombocytopenia during pregnancy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*.128(1-2):163-8.
77. Ozkan H, Cetinkaya M, Köksal N, Ali R, Güneş AM, Baytan B, et al. (2010). Neonatal outcomes of pregnancy complicated by idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*.30(1):38-44.
78. Amihai Rottenstreich, Noa Israeli, Gabriel Levin. (2018). Clinical Characteristics, Neonatal Risk and Recurrence Rate of Gestational Thrombocytopenia With Platelet Count $<100 \times 10^9/L$ *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*.231:75-9.
79. Murali Subbaiah, Sunesh Kumar, Kallol Kumar Roy. (2014). Pregnancy Outcome in Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Arch Gynecol Obstet*.289(2):269-73.
80. Da-peng Wang, Mei-ying Liang, Shan-mi Wang. (2010). Clinical Analysis of Pregnancy Complicated With Severe Thrombocytopenia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*.45(6):401-5.

81. Kathryn E Webert, Richa Mittal, Christopher Sigouin, Nancy M Heddle. (2003). A Retrospective 11-year Analysis of Obstetric Patients With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Blood*.102(11):4306-11.
82. Dongmei Sun, Nadine Shehata, Xiang Y Ye. (2016). Corticosteroids Compared With Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Immune Thrombocytopenia in Pregnancy. *Blood*.128(10):1329-35.
83. Koji Kawaguchi, Kousaku Matsubara, Toshiro Takafuta. (2014). Factors Predictive of Neonatal Thrombocytopenia in Pregnant Women With Immune Thrombocytopenia. *Int J Hematol*.99(5):570-6.
84. Kiều Thị Thanh. (2008). Nghiên cứu đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng và thái độ xử trí đối với thai phụ bị xuất huyết giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện Bạch Mai. *Luận văn tốt nghiệp cao học*.chuyên ngành Sản phụ khoa.
85. Nguyễn Trọng Tuyển. (2016). Nghiên cứu thái độ xử trí trong chuyển dạ đối với thai phụ giảm tiểu cầu chưa rõ nguyên nhân tại bệnh viện phụ sản Trung Ương. *Luận văn tốt nghiệp cao học*.Chuyên ngành sản phụ khoa.
86. Sumathy D, Devi D, Padmanaban S. (2019). Prospective study of thrombocytopenia in pregnancy. *International Journal of Clinical Obstetrics and Gynaecology*.3:17-21.
87. (2003). Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *Br J Haematol*.120(4):574-96.
88. Đỗ Trung Phần. (2009). Đếm số lượng tiểu cầu. *Kỹ thuật xét nghiệm huyết học và truyền máu ứng dụng trong lâm sàng*:18-20.
89. Wyszynski DF, Carman WJ, Cantor AB, Graham JM, Jr., Kunz LH, Slavotinek AM, et al. (2016). Pregnancy and Birth Outcomes among Women with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Journal of pregnancy*.2016:8297407-.

90. Wang X, Xu Y, Luo W, Feng H, Luo Y, Wang Y, et al. (2017). Thrombocytopenia in pregnancy with different diagnoses: Differential clinical features, treatments, and outcomes. *Medicine (Baltimore)*.96(29):e7561.
91. S.Kiranmaie. (2019). Pregnancy specific thrombocytopenia: Etiologies, maternal and neonatal outcome. *IOSR*.18(9 Ser.7):44.
92. Zutshi V, Gupta N, Arora R, Dhanker S. (2019). Prevalence of gestational thrombocytopenia and its effect on maternal and fetal outcome. *Iraqi Journal of Hematology*.8(1):21-4.
93. Reese JA, Peck JD, Deschamps DR, McIntosh JJ, Knudtson EJ, Terrell DR, et al. (2018). Platelet counts during pregnancy. *New England Journal of Medicine*.379(1):32-43.
94. Sharma S, Singh A, Nema S, Bal RK, Chowdhary HS. Clinico-hematological finding of thrombocytopenia in pregnancy.
95. Kasai J, Aoki S, Kamiya N, Hasegawa Y, Kurasawa K, Takahashi T, et al. (2015). Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*.41(1):44-9.
96. Sojitra M, Shah SR, Mehta AV, Panchal PP, Bhankhar R. (2020). Maternal outcome in pregnancy with thrombocytopenia. *2020*.9(7):5.
97. Fujita A, Sakai R, Matsuura S, Yamamoto W, Ohshima R, Kuwabara H, et al. (2010). A retrospective analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center study. *International journal of hematology*.92(3):463-7.
98. Elvedi-Gašparović V, Beljan P, Gverić-Ahmetašević S, Schuster S, Škrablin S. (2016). Fetal-maternal complications and their association with gestational thrombocytopenia. *Ginekologia Polska*.87(6):454-9.

99. Lin Y-H, Lo L-M, Hsieh C-C, Chiu T-H, Hsieh Ts-Ta, Hung T-H. (2013). Perinatal outcome in normal pregnant women with incidental thrombocytopenia at delivery. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*.52(3):347-50.
100. Sugihara S, Satoh K, Urabe S, Ichinohe T. (2019). [Thrombocytopenia in pregnancy: a single-center retrospective analysis of 91 cases]. [*Rinsho ketsueki*] *The Japanese journal of clinical hematology*.60(11):1525-31.
101. Cines DB, Levine LD. (2017). Thrombocytopenia in pregnancy. *Blood*.130(21):2271-7.
102. Care A, Pavord S, Knight M, Alfirevic Z. (2018). Severe primary autoimmune thrombocytopenia in pregnancy: a national cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.125(5):604-12.
103. Webert KE, Mittal R, Sigouin C, Heddle NM, Kelton JG. (2003). A retrospective 11-year analysis of obstetric patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*.102(13):4306-11.
104. Friedmann AM, Sengul H, Lehmann H, Schwartz C, Goodman S. (2002). Do basic laboratory tests or clinical observations predict bleeding in thrombocytopenic oncology patients? A reevaluation of prophylactic platelet transfusions. *Transfus Med Rev*.16(1):34-45.
105. Zhou F, Xu T, Deng C, Yu H, Wang X. (2019). Severe thrombocytopenia in pregnancy: a case series from west China. *Clinical and Experimental Medicine*.19(4):495-503.
106. Wegnelius G, Bremme K, Lindqvist PG. (2018). Efficacy of treatment immune thrombocytopenic purpura in pregnancy with corticosteroids and intravenous immunoglobulin: a prospective follow-up of suggested practice. *Blood Coagul Fibrinolysis*.29(2):141-7.

107. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, Rottenstreich M, Elchalal U, Kalish Y. (2018). Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count $<100 \times 10^9/L$. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*.231:75-9.
108. Burrows RF, Kelton JG. (1993). Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *New England Journal of Medicine*.329(20):1463-6.
109. Abduljalil K, Furness P, Johnson T, Rostami-Hodjegan A, Soltani H. (2012). Anatomical, Physiological and Metabolic Changes with Gestational Age during Normal Pregnancy A Database for Parameters Required in Physiologically Based Pharmacokinetic Modelling. *Clinical pharmacokinetics*.51:365-96.
110. Aster RH. (1966). Pooling of platelets in the spleen: role in the pathogenesis of "hypersplenic" thrombocytopenia. *The Journal of clinical investigation*.45(5):645-57.
111. Schwartz RS. (2007). Immune thrombocytopenic purpura--from agony to agonist. *N Engl J Med*.357(22):2299-301.
112. Dahlstrøm BL, Nesheim B. (1994). Post partum platelet count in maternal blood. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*.73(9):695-7.
113. Anteby E, Shalev O. (1994). Clinical relevance of gestational thrombocytopenia of $< 100,000/\text{microliters}$. *American journal of hematology*.47(2):118-22.
114. Altayri SMS. (2017). Prevalence of Thrombocytopenia Among Pregnant Women in Tripoli Region, Libya. *Cardiovascular Research*.1(1):23-8.
115. Khallouf N, Dayoub N. (2018). Thrombocytopenia among Pregnant Women. *Bahrain Medical Bulletin*.158(5882):1-4.

116. Aiyelaagbe S, Hobson M, Byrd L, Tower C. (2014). PMM.25 Outcomes in women with thrombocytopenia in pregnancy. *Archives of disease in childhood Fetal and neonatal edition*.99:A131.
117. Olayemi E, Akuffo FW. (2012). Gestational thrombocytopenia among pregnant Ghanaian women. *The Pan African medical journal*.12:34-.
118. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. (2019). Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*.3(22):3780-817.
119. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P, de Moerloose P. (1999). Maternal antiplatelet antibodies in predicting risk of neonatal thrombocytopenia. *Obstetrics & Gynecology*.93(2):169-73.
120. McCrae KR. (2010). Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology 2010, the American Society of Hematology Education Program Book*.2010(1):397-402.
121. Kasai J, Aoki S, Kamiya N, Hasegawa Y, Kurasawa K, Takahashi T, et al. (2015). Clinical features of gestational thrombocytopenia difficult to differentiate from immune thrombocytopenia diagnosed during pregnancy. *The journal of obstetrics and gynaecology research*.41(1):44-9.
122. Salib M, Clayden R, Clare R, Wang G, Warkentin TE, Crowther MA, et al. (2016). Difficulties in establishing the diagnosis of immune thrombocytopenia: An agreement study. *American journal of hematology*.91(8):E327-9.
123. Buakaew J, Promwong C. (2010). Platelet antibody screening by flow cytometry is more sensitive than solid phase red cell adherence assay and lymphocytotoxicity technique: a comparative study in Thai patients. *Asian Pacific journal of allergy and immunology*.28(2-3):177.
124. Kelton JG, Vrbensky JR, Arnold DM. (2018). How do we diagnose immune thrombocytopenia in 2018? *Hematology*.2018(1):561-7.

125. Killie MK, Husebekk A, Kjeldsen-Kragh J, Skogen B. (2008). A prospective study of maternal anti-HPA 1a antibody level as a potential predictor of alloimmune thrombocytopenia in the newborn. *haematologica*.93(6):870-7.
126. Kjær M, Bertrand G, Bakchoul T, Massey E, Baker JM, Lieberman L, et al. (2019). Maternal HPA-1a antibody level and its role in predicting the severity of Fetal/Neonatal Alloimmune Thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang*.114(1):79-94.
127. Rottenstreich A, Israeli N, Levin G, Rottenstreich M, Elchalal U, Kalish Y. (2018). Clinical characteristics, neonatal risk and recurrence rate of gestational thrombocytopenia with platelet count $<100 \times 10^9/L$. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*.231:75-9.
128. Akanni E, Olayanju A, Akele R, Olayanju A, Ezigbo E. (2016). Levels of alloantibodies to human platelet antigen in relation to blood dyscrasia occurring at various trimesters of pregnancy. *The Egyptian Journal of Haematology*.41(1):27.
129. Loustau V, Debouverie O, Canoui-Poitaine F, Baili L, Khellaf M, Touboul C, et al. (2014). Effect of pregnancy on the course of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 118 pregnancies in 82 women. *Br J Haematol*.166(6):929-35.
130. Schmidt DE, Lakerveld AJ, Heitink-Pollé KMJ, Bruin MCA, Vidarsson G, Porcelijn L, et al. (2020). Anti-platelet antibody immunoassays in childhood immune thrombocytopenia: a systematic review. *Vox Sang*.115(4):323-33.
131. Kawaguchi K, Matsubara K, Takafuta T, Shinzato I, Tanaka Y, Iwata A, et al. (2014). Factors predictive of neonatal thrombocytopenia in pregnant women with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol*.99(5):570-6.

132. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr., Crowther MA. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*.117(16):4190-207.
133. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. (2009). Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*.2009(4):Cd007722.
134. Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L, Jr, Crowther MA. (2011). The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood*.117(16):4190-207.
135. Mondal J, Paul R, Mondal A. (2017). A Case of Pregnancy With Chronic Itp Managed With Ivig: A Report. *International Research Journal of Pharmacy*.8:81-2.
136. Gisbert JP. (2010). Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. *Inflammatory bowel diseases*.16(5):881-95.
137. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*.113(11):2386-93.
138. Stavrou E, McCrae KR. (2009). Immune thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology/oncology clinics of North America*.23(6):1299-316.
139. Cines DB, Levine LD. (2017). Thrombocytopenia in pregnancy. *Hematology 2014, the American Society of Hematology Education Program Book*.2017(1):144-51.
140. Van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. (2010). The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol*.148(1):15-25.

141. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. (2015). Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Annals of internal medicine*.162(3):205-13.
142. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S. Guidelines for the Use of Platelet Transfusions A British Society for Haematology Guideline.
143. Slichter SJ. (2007). Evidence-based platelet transfusion guidelines. *Hematology*.2007(1):172-8.
144. Samama C, Djoudi R, Lecompte T, Nathan N, Schved J, Group FHPSAE. (2006). Perioperative platelet transfusion. Recommendations of the French Health Products Safety Agency (AFSSAPS) 2003. *Minerva anesthesiologica*.72(6):447.
145. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. (2019). American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*.3(23):3829-66.
146. Xu X, Zhang Y, Yu X, Huang Y. (2019). Preoperative moderate thrombocytopenia is not associated with increased blood loss for low-risk cesarean section: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*.19.
147. Chauhan V, Gupta A, Mahajan N, Vij A, Kumar R, Chadda A. (2016). Maternal and fetal outcome among pregnant women presenting with thrombocytopenia. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*:2736-43.
148. Moeller-Bertram T, Kuczkowski KM, Benumof JL. (2004). Uneventful epidural labor analgesia in a parturient with immune thrombocytopenic purpura and platelet count of 26,000/mm³ which was unknown preoperatively. *J Clin Anesth*.16(1):51-3.
149. David H. Obstetric Anesthesia: Principles and Practice: Mosby; 2004.

150. Beilin Y, Zahn J, Comerford M. (1997). Safe epidural analgesia in thirty parturients with platelet counts between 69,000 and 98,000 mm(-3). *Anesth Analg.*85(2):385-8.
151. Ozbilgin S, Kuvaki B, Sasmaz B. (2013). Anaesthesia for Caesarean Section of Pregnant Women with Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Turkish Journal of Anesthesia and Reanimation.*41.
152. Ramos I, Pacreu S, Fernández C, Gomar C. (2004). Obstetric analgesia in 28 women with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Revista Espanola de Anestesiologia y Reanimacion.*51(7):378-84.
153. Chakravorty S, Roberts I. (2012). How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol.*156(2):155-62.
154. Burrows RF, Kelton JG. (1993). Fetal thrombocytopenia and its relation to maternal thrombocytopenia. *N Engl J Med.*329(20):1463-6.
155. Hachisuga K, Hidaka N, Fujita Y, Fukushima K, Kato K. (2014). Can we predict neonatal thrombocytopenia in offspring of women with idiopathic thrombocytopenic purpura? *Blood research.*49(4):259-64.
156. Tiller H, Killie MK, Husebekk A, Skogen B, Kjeldsen-Kragh J. (2014). 152: The natural course of HPA-1a-immunized subsequent pregnancies and clinical outcome of neonates. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.*210(1):S89.
157. Lescale KB, Eddleman KA, Cines DB, Samuels P, Lesser ML, McFarland JG, et al. (1996). Antiplatelet antibody testing in thrombocytopenic pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology.*174(3):1014-8.
158. Moerloose D, Boehlen, Extermann, Hohlfeld. (1998). Neonatal thrombocytopenia: incidence and characterization of maternal antiplatelet antibodies by MAIPA assay. *British Journal of Haematology.*100(4):735-40.

159. Gandemer V, Kaplan C, Quelvennec E, Poulain P, Laurent MC, Semana G, et al. (1999). Pregnancy-associated autoimmune neonatal thrombocytopenia: role of maternal HLA genotype. *British Journal of Haematology*.104(4):878-85.
160. Khaspekova SG, Shustova ON, Golubeva NV, Naimushin YA, Larina LE, Mazurov AV. (2019). Circulating antiplatelet antibodies in pregnant women with immune thrombocytopenic purpura as predictors of thrombocytopenia in the newborns. *Platelets*.30(8):1008-12.
161. de Moerloose P, Boehlen F, Extermann P, Hohfeld P. (1998). Neonatal thrombocytopenia: incidence and characterization of maternal antiplatelet antibodies by MAIPA assay. *Br J Haematol*.100(4):735-40.
162. Kelton JG, Inwood MJ, Barr RM, Effer SB, Hunter D, Wilson WE, et al. (1982). The prenatal prediction of thrombocytopenia in infants of mothers with clinically diagnosed immune thrombocytopenia. *American journal of obstetrics and gynecology*.144(4):449-54.
163. Suri V, Aggarwal N, Saxena S, Malhotra P, Varma S. (2006). Maternal and perinatal outcome in idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) with pregnancy. *Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica*.85(12):1430-5.

PHỤ LỤC

Phụ lục 1

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

1. Họ và tên: Mã lưu trữ:

2. Ngày khám lần đầu:

3. Tuổi:

< 20 tuổi	30 - 34 tuổi
20 - 24 tuổi	35 - 39 tuổi
25 - 29 tuổi	40 - 44 tuổi
35 - 39 tuổi	≥ 45 tuổi

4. Nghề nghiệp:

Cán bộ công chức	Nông dân
Công nhân	Nghề khác

5. Số lần mang thai:

1 lần	3 lần
2 lần	≥ 4 lần
Tiền sử thai lưu, sảy thai, đẻ non	

6. Số con đã có:

Chưa có con	2 con
1 con	≥ 3 con

7. Thời điểm phát hiện giảm tiểu cầu:

8. Đặc điểm xuất huyết:

Lần khám đầu tiên	Không có triệu chứng	
	Xuất huyết dưới da	Châm
		Nốt
		Mảng
		Đa hình thái

	Xuất huyết niêm mạc	
	Xuất huyết nội tạng	
Trước khi kết thúc thai nghén	Không có triệu chứng	
	Xuất huyết dưới da	Chấm
		Nốt
		Mảng
		Đa hình thái
	Xuất huyết niêm mạc	
	Xuất huyết nội tạng	
Sau khi kết thúc thai nghén	Không có triệu chứng	
	Xuất huyết dưới da	Chấm
		Nốt
		Mảng
		Đa hình thái

Xuất huyết niêm mạc

Xuất huyết nội tạng

9. Tình trạng thiếu máu tại các thời điểm:

Lúc khám lần đầu	+	-
Trước khi kết thúc thai nghén	+	-
Sau khi kết thúc thai nghén	+	-

10. Đặc điểm về sản khoa:

- Tuổi thai lần đầu khám: 22-32 tuần
- 33 - 36 tuần
- ≥ 37 tuần

- Tiến triển và biến chứng :

Con	Thai chết lưu
	Thai non tháng

Đủ tháng: Bình thường
Giảm tiểu cầu
Xuất huyết

Mẹ Bình thường
Xuất huyết
Xuất hiện: Tiền sản giật, hội chứng HELLP

11. Nồng độ huyết sắc tố:

Khám lần đầu
Trước khi kết thúc thai nghén
Sau khi kết thúc thai nghén
Khi ra viện

12. Số lượng tiểu cầu:

Khám lần đầu
Trước khi kết thúc thai nghén
Sau khi kết thúc thai nghén
01 tuần
02 tuần
04 tuần
08 tuần
12 tuần

Khi ra viện

13. Kháng thể kháng tiểu cầu: Dương tính Âm tính

14. Xử trí về huyết học:

- Các phương pháp điều trị: Corticoid
Truyền gamma globulin
Truyền tiểu cầu
Phối hợp các phương pháp trên

- Kết quả điều trị:

15. Xử trí về sản khoa: Đẻ non (tự nhiên, đình chỉ thai)
Đẻ thường
Đẻ chỉ huy
Mổ lấy thai
Đẻ thủ thuật (forceps, giác hút)

16. Các phương pháp vô cảm trong mổ lấy thai: Tê tủy sống
Nội khí quản

15. Kết quả cuộc đẻ:

- Mẹ: Ổn định
Chảy máu
Nhiễm khuẩn hậu sản

- Con:

Số lượng thai: Một thai
Đa thai.

Cân nặng: < 2500g
2500 - 3500g
> 3500g

Apgar: 0 - 3 điểm
4 - 6 điểm
≥ 7 điểm

Số lượng tiểu cầu: ≥ 150 G/l
100 - <150 G/l
50 - < 100 G/l
20 - <50 G/l
< 20 G/l

Kết quả siêu âm xuyên thóp: Có xuất huyết
Không xuất huyết