

MỞ ĐẦU

1. Tính cấp thiết của đề tài

Sảy thai liên tiếp (STLT) là một bệnh lý thai sản hay gặp ảnh hưởng đến 1-3% thai kỳ. STLT được định nghĩa là có từ 3 lần sảy thai liên tục trở lên, loại trừ những trường hợp chữa ngoài tử cung, chữa trứng, sảy thai sinh hoá và các thai sảy này phải dưới 20 tuần. Một nguyên nhân hay gặp nhất và có thể chữa khỏi hoàn toàn của STLT là hội chứng kháng phospholipid (APS), các kháng thể kháng phospholipid (aPL) dẫn tới tắc các vi mạch trong bánh rau, từ đó gây nên biểu hiện như STLT trong 3 tháng đầu, thai chết lưu, thai chậm phát triển hoặc đẻ non, tiền sản giật nặng vv. Chẩn đoán và điều trị các rối loạn đông máu do APS nâng tỷ lệ thai sống từ 20% lên đến 80%. Từ năm 2009 đến nay, các nhà sản khoa Việt Nam đã bắt đầu tìm hiểu và bước đầu xác định vai trò của hội chứng này trong bệnh lý STLT. Tuy nhiên, người thầy thuốc sản khoa nhận thấy còn có nhiều vướng mắc trong áp dụng tiêu chí cận lâm sàng để chẩn đoán hội chứng này ở quần thể bệnh nhân STLT. Một số nghiên cứu của Việt Nam đã tiến hành chưa khảo sát đầy đủ cả 2 loại kháng thể aPL chính, hoặc chưa áp dụng quy định phải xét nghiệm hai lần cho các bệnh nhân có kháng thể dương tính nên việc xác định vai trò của hội chứng và đánh giá kết quả điều trị trong bệnh lý STLT còn chưa thực sự thuyết phục. Chính vì vậy, đề tài: ***“Nghiên cứu hội chứng kháng phospholipid ở thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp đến 12 tuần”*** được tiến hành với 2 mục tiêu: (1) *Phân tích tiền sử sản khoa và một số đặc điểm của kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant ở thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp.*(2) *Đánh giá hiệu quả điều trị*

giữ thai ở các thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid bằng phác đồ phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp.

2. Những đóng góp mới của đề tài

(1) Nghiên cứu tiến hành trên một mẫu đủ lớn 301 thai phụ có tiền sử STLT và khảo sát cả 2 loại kháng thể chính của APS là aCL và LA. Nghiên cứu tiến hành xét nghiệm 2 lần cho các trường hợp dương tính để loại trừ hết các trường hợp dương tính thoáng qua. Kết quả nghiên cứu cho thấy nguyên nhân APS là nguyên nhân gặp nhiều nhất trong bệnh lý STLT chiếm 11, 29%.

(2) Nghiên cứu đã xác định được kháng thể aPL chính của STLT là IgM aCL (8, 97%) và giá trị dương tính của aCL trong bệnh lý STLT ở mức độ trung bình, thấp hơn so với tiêu chuẩn chung áp dụng cho các tình trạng APS chung.

(3) Quá trình điều trị tiến hành theo đúng phác đồ của Hiệp hội Sinh Sản Hoa Kỳ và Hoàng gia Anh, tỷ lệ thai sinh sống đạt được trong nghiên cứu là 91,18%. Đây là nghiên cứu đầu tiên trong nước điều trị đến tuần 34 thai kỳ và theo dõi bệnh nhân đến tận lúc sinh. Phối hợp 2 thuốc chống đông aspirin và lovenox liều 20mg/ngày an toàn cho 91 bệnh nhân được điều trị.

3. Bố cục luận án

Luận án gồm 127 trang, 29 bảng, 9 biểu đồ, 6 hình và 107 tài liệu tham khảo. Đặt vấn đề: 2 trang; Chương 1 Tổng quan: 35 trang; Chương 2 Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu 13 trang; Chương 3 Kết quả: 35 trang; Chương 4 Bàn luận: 39 trang; Phần Kết luận: 2 trang; Kiến nghị: 1 trang.

Chương 1 TỔNG QUAN TÀI LIỆU

1.1. Sảy thai liên tiếp

Tỷ lệ sảy thai 2 lần liên tiếp là 5%, 3 lần liên tiếp là 2%. Có 5 nhóm nguyên nhân chính: bất thường gen- nhiễm sắc thể, bất thường tử cung, rối loạn nội tiết, rối loạn miễn dịch và bệnh lý đông máu. Trong đó APS là bệnh lý tự miễn hay gặp nhất dẫn đến STLT chiếm 5% - 20%.

1.2. Hội chứng kháng phospholipid

1.2.1. Định nghĩa: APS được đặc trưng bởi sự xuất hiện tình trạng tắc động mạch hoặc tắc tĩnh mạch hoặc các biến chứng sản khoa, đồng thời về mặt xét nghiệm thấy có mặt các kháng thể kháng phospholipid trong máu.

1.2.2. Tiêu chuẩn chẩn đoán: Tiêu chuẩn Sydney 2006 áp dụng cho tất cả các bệnh lý của các chuyên ngành có cùng chung nguyên nhân là hội chứng kháng phospholipid.

* Tiêu chuẩn lâm sàng:

- (1) Tắc mạch
- (2) Các biến chứng sản khoa: (a) Có một hoặc nhiều lần thai hơn 10 tuần, có hình thể bình thường chết lưu hoặc sảy. (b) Một hoặc nhiều lần đẻ non trước 34 tuần, thai có hình thể bình thường, do các nguyên nhân sau: sản giật, tiền sản giật nặng, bánh rau có dấu hiệu kém phát triển. (c) Có từ 3 lần sảy thai liên tiếp trở lên, tuổi thai đến 10 tuần.

* Tiêu chuẩn xét nghiệm:

- (1) LA có trong huyết tương.
- (2) IgG và/ hoặc IgM của kháng thể kháng cardiolipin trong huyết thanh hoặc trong huyết tương với nồng độ trung bình hoặc cao (>40GPL hoặc 40 MPL).

(3) IgG và/ hoặc IgM của kháng thể β 2 Glycoprotein-I trong huyết thanh hoặc huyết tương. Tất cả các kháng thể này đều phải tồn tại ở ít nhất 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần. Chẩn đoán hội chứng kháng phospholipid khi có ít nhất một tiêu chuẩn lâm sàng và một tiêu chuẩn xét nghiệm.

Một số đặc điểm riêng của hội chứng kháng phospholipid trong sản khoa áp dụng trong nghiên cứu: Trên lâm sàng, thai ngừng phát triển ở tuần 9-10 nhưng phải sau 1-2 tuần mới có dấu hiệu ra máu âm đạo, đau bụng. Chính vì vậy, thời điểm STLT trong nghiên cứu này có thể chọn đến 12 tuần. Riêng trong bệnh lý STLT nói riêng và bệnh lý sản khoa nói chung, hai kháng thể aCL và LA có vai trò quan trọng nhất và được gọi là các aPL sản khoa. Kháng thể β 2 glycoprotein I còn đang được tiếp tục nghiên cứu, không phải là xét nghiệm bắt buộc. Nên trong nghiên cứu này, hai kháng thể LA và aCL sẽ được khảo sát đầu tiên.

1.2.3. Điều trị STLT do mắc APS: Điều trị bao gồm 2 phương thức:

(1) Điều trị giảm sản xuất kháng thể bằng corticoid hoặc immunoglobulin đường tĩnh mạch. Phương pháp điều trị này đạt hiệu quả không cao và có nhiều tác dụng phụ nên chủ yếu là điều trị theo cách thứ 2.

(2) Điều trị dùng các thuốc chống đông chủ yếu là aspirin và heparin để phòng tắc mạch xảy ra tại tuần hoàn tử cung rau. Hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh khuyến cáo mức độ B cho điều trị phối hợp aspirin liều thấp và heparin để nâng cao tỷ lệ thai sống. Hiệp hội Sản Phụ Khoa Hoa Kỳ khuyến cáo nên điều trị phối hợp giữa aspirin liều thấp (81 mg mỗi ngày) và heparin (10000 đơn vị một ngày).

Chương 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Cho mục tiêu 1: (1) Có tiền sử sảy thai 2 lần liên tiếp trở lên, tuổi thai khi sảy dưới hoặc bằng 12 tuần. (2) Bệnh nhân mới có thai (xét nghiệm HCG dương tính và siêu âm có hình ảnh túi ối trong tử cung). (3) Các bệnh nhân đều được xét nghiệm tìm kháng thể aCL và LA.

Cho mục tiêu 2: Tất cả các bệnh nhân đáp ứng đủ tiêu chuẩn lựa chọn ở mục tiêu 1 dương tính với hoặc IgM của aCL và/hoặc IgG của aCL và/ hoặc LA sẽ được điều trị và theo dõi theo phác đồ của nghiên cứu.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Cho mục tiêu 1: (1) Những bệnh nhân đã dương tính với kháng thể kháng phospholipid ở lần thử thứ nhất mà lại không xét nghiệm lần 2 sau 12 tuần. (2) Những bệnh nhân sảy thai liên tiếp nhưng tất cả các lần sảy thai, hỏng thai đều sau 12 tuần. (3) Những bệnh nhân có nhiều lần sảy thai không liên tiếp hoặc các lần thai hỏng do thai trứng hay chửa ngoài tử cung cũng không được tính là sảy thai liên tiếp và không tham gia vào nghiên cứu này.

Cho mục tiêu 2: (1) Bao gồm các tiêu chuẩn loại trừ áp dụng cho mục tiêu 1. (2) Những trường hợp điều trị không theo phác đồ của nghiên cứu. (3) Những trường hợp chống chỉ định không điều trị được bằng lovenox.

2.1.3. Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Nghiên cứu được triển khai tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương từ 1/1/2012 đến 1/7/2014.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Thiết kế nghiên cứu: (1) Phương pháp nghiên cứu cắt ngang để tính tỷ lệ % các bệnh nhân STLT mắc APS và các nguyên nhân khác. Phương pháp nghiên cứu thuần tập tiến cứu phân tích tiền sử sản khoa của bệnh nhân sảy thai liên tiếp và phân tích các đặc điểm của kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân STLT. (2) Phương pháp thử nghiệm lâm sàng không ngẫu nhiên không đối chứng để đánh giá hiệu quả phương pháp điều trị phối hợp aspirin liều thấp và heparin trọng lượng phân tử thấp cho bệnh nhân STLT.

2.2.2. Cỡ mẫu nghiên cứu cho 2 mục tiêu:

Từ kết quả của 2 công thức tính cỡ mẫu trên, nghiên cứu sẽ lựa chọn cỡ mẫu lớn là 254 để đáp ứng cả 2 mục tiêu nghiên cứu đã đề ra.

2.2.3. Cách tiến hành nghiên cứu đối với bệnh nhân

Thông qua hỏi bệnh, khám bệnh và xét nghiệm tiến hành các bước nghiên cứu sau:

Bước 1: Tìm các nguyên nhân STLT khác.

Bước 2: Tìm aCL và LA. Kết quả âm tính → Nhóm STLT aPL âm tính.

Bước 3: Những bệnh nhân dương tính lần 1 sẽ được điều trị bằng phác đồ aspirin liều thấp phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp.

Bước 4: Sau 12 tuần thử lại xét nghiệm aPL: Nhóm dương tính 1 lần: ngừng điều trị thuốc chống đông. Nhóm dương tính 2 lần – Nhóm STLT mắc APS: điều trị bằng aspirin và heparin đến 34 tuần.

2.2.4. Phác đồ điều trị áp dụng cho bệnh nhân STLT dương tính với aPL

(1) Aspirin 100 mg/ ngày.

(2) Heparin trọng lượng phân tử thấp lovenox 20 mg/ngày, tiêm dưới da. (3) Canxi viên 500 mg/ngày.

Thời điểm điều trị bắt đầu từ khi siêu âm thấy hình ảnh túi ối trong buồng tử cung. Thời gian điều trị: Nhóm dương tính 2 lần sẽ điều trị đến 34. Nhóm dương tính 1 lần ngừng điều trị khi xét nghiệm aPL lần 2 âm tính.

2.2.5. Theo dõi điều trị: Điều trị ngoại trú tại khoa Khám bệnh- bệnh viện PSTW: khám, siêu âm và xét nghiệm máu. Xét nghiệm máu bao gồm: số lượng tiểu cầu, đông máu cơ bản hàng tuần trong 4 tuần đầu, sau đó hàng tháng đến kết thúc phác đồ điều trị thuốc chống đông.

2.2.8. Xử lý số liệu: Phần mềm xử lý số liệu: Các dữ liệu thu thập từ nghiên cứu được nhập vào chương trình Excel, sau đó được chuyển thành dữ liệu phân tích trên phần mềm SAS version 8.02 (SAS Institute, Cary, NC, 2003). Sử dụng các thuật toán thống kê để xử lý số liệu.

2.3. Đạo đức nghiên cứu: Trong điều kiện thực tế tại Việt Nam, các bệnh nhân có tiền sử STLT không được làm xét nghiệm tìm aPL trước khi mang thai. Để đảm bảo điều trị sớm cho các bệnh nhân có nguy cơ mắc APS chúng tôi điều trị bằng 2 thuốc chống đông cho tất cả bệnh nhân có kết quả xét nghiệm aPL dương tính lần đầu. Sau 12 tuần, nếu kết quả lần 2 âm tính sẽ không phải tiếp tục điều trị lovenox và aspirin nữa. Nhưng tất cả các kết quả của nghiên cứu về APS sẽ được tính toán dựa trên những bệnh nhân có kết quả dương tính 2 lần. Đề tài nghiên cứu này là một nhánh của đề tài cấp Bộ của Bộ Y tế đã được thông qua, tên đề tài: “Nghiên cứu quy trình chẩn đoán và phác đồ điều trị hội chứng kháng phospholipid ở phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp” năm 2012, do PGS.TS Cung Thị Thu Thủy làm chủ nhiệm đề tài.

Chương 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Tỷ lệ APS trong quần thể bệnh nhân STLT

Bảng 3.1. Phân loại bệnh nhân theo hội chứng kháng phospholipid

Kháng thể aPL		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %	
STLT không mắc APS (n =267)	Âm tính	210	69,77	88,71
	Dương tính 1 lần	57	18,94	
STLT mắc APS (n=34)	Dương tính 2 lần	34	11,29	
Tổng		301	100,00	

301 bệnh nhân STLT đủ điều kiện tham gia nghiên cứu, tỷ lệ mắc APS chiếm 11,29%.

3.2. Đặc điểm tiền sử của bệnh nhân STLT

So sánh giữa 2 nhóm STLT mắc APS và STLT không mắc APS các đặc điểm như tiền sử số lần sảy thai, thời điểm sảy thai và số con sinh sống đều tương đương nhau. Chỉ tiền sử mắc các bệnh lý muện của APS: đẻ non, tiền sản giật nặng sớm, thai chết lưu và thai chậm phát triển của nhóm STLT mắc APS là 14,7% cao hơn hẳn nhóm STLT không mắc APS 3,75% ($p < 0,05$). Như vậy, nếu chỉ dựa vào các đặc điểm về tiền sử sản khoa thì sẽ khó nhận biết được bệnh nhân APS trong quần thể STLT.

3.3. Đặc điểm của kháng thể aCL và LA trong quần thể bệnh nhân STLT

3.3.1. Tỷ lệ các loại kháng thể kháng phospholipid ở bệnh nhân có tiền sử STLT

Loại kháng thể	Xét nghiệm lần 1			Xét nghiệm lần 2	
	Âm tính	Dương tính	Tỷ lệ dương tính %	Dương tính	Tỷ lệ % (n=301)
LA	284	17	5,65%	2/17 (11,76 %)	2/301 (0,66%)
IgM aCL	237	64	21,26%	27/64 (42,18%)	27/301(8,97%)
IgG aCL	287	14	4,65%	6/14(42,86%)	6/301(1,99%)
Tổng		95*		35/95**	

Tỷ lệ dương tính thực sự loại IgM aCL chiếm: 8,96%, loại IgG aCL chiếm 1,87% và loại LA chiếm 0,37%. Tỷ lệ tiếp tục dương tính ở lần xét nghiệm thứ 2 của IgM aCL và IgG aCL tương ứng cao 42,18% và 42,86%. Tỷ lệ dương tính giả của LA 88,24% (15/17 bệnh nhân).

3.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên kháng thể aCL và LA

Yếu tố viêm nhiễm phụ khoa làm tăng xuất hiện kháng thể IgM aCL ở lần xét nghiệm đầu tiên (OR=1,92 CI 1,10-3,36). HbsAg dương tính làm tăng xuất hiện IgG aCL ở lần xét nghiệm đầu tiên (OR=7,8 CI 2,17-27,99). Ở lần xét nghiệm 2, viêm nhiễm phụ khoa và HbsAg dương tính không liên quan đến sự xuất hiện của cả IgM aCL và IgG aCL.

301 bệnh nhân tham gia nghiên cứu khi xác định LA đều đang có thai, tỷ lệ dương tính thoáng qua của LA chiếm 88,24%.

3.3.3. Giá trị của kháng thể kháng cardiolipin

Nồng độ kháng thể dương tính	Số bệnh nhân	$\bar{X} \pm SD$	Giá trị nhỏ nhất	Giá trị lớn nhất
IgM lần 1	64	12,91±6,61	7,5	48,4
IgM lần 2	27	12,65±3,61	8,1	19,8
IgG lần 1	14	23,48±11,72	14,0	48,0
IgG lần 2	6	22,01±8,89	14,2	30,0

Giá trị dương tính của IgM aCL và IgG aCL ở 2 lần xét nghiệm ở mức trung bình < 40 đơn vị MPL và GPL.

Kết quả IgM aCL của mỗi bệnh nhân ở 2 lần xét nghiệm không có tương quan tuyến tính. Tương tự, IgG aCL ở 2 lần xét nghiệm của một bệnh nhân cũng không có tương quan tuyến tính.

3.4. Đánh giá hiệu quả điều trị giữ thai của phác đồ aspirin và lovenox cho bệnh nhân STLT mắc APS.

3.4.1. Kết quả điều trị

Nhóm bệnh nhân	Âm tính	Dương tính 1 lần	Dương tính 2 lần	p
Thai sinh ra sống n=217	135 64,29%	51 89,47%	31 91,18 %	<0,001
Thai sảy, thai chết n= 84	75 35,71%	6 10,53%	3 8,82 %	
Tổng n=301	210 (100,00%)	57 (100,00%)	34 (100,00%)	

Thời điểm đánh giá lúc kết thúc thai kỳ: thai sinh ra sống hay chết.

Cân nặng sơ sinh của nhóm bà mẹ STLT mắc APS (2796,57 ± 605,68 g) thấp hơn cân nặng của nhóm không mắc APS (3059,75 ± 523,06 g) (p<0,05).

3.4.2. Tác dụng phụ, biến chứng của phác đồ điều trị lovenox và aspirin

Không có trường hợp nào có biểu hiện xuất huyết bất thường trong số 91 bệnh nhân điều trị thuốc chống đông.

Yếu tố đông máu	Số bệnh nhân	Giá trị		
		$\bar{X} \pm SD$	Nhỏ nhất	Lớn nhất
Tiểu cầu	91	241,78±58,94 G/l	140	402
Prothrombin	91	98,08±9,81% (11,4 s)	71% (12,6 s)	109% (11,2 s)
Fibrinogen	91	4,16±0,85 g/l	2g/l	5,6g/l
APTT	91	27,3± 0,56s*	26	29

Chương 4: BÀN LUẬN

4.1. Tỷ lệ mắc APS của bệnh nhân STLT

Theo tiêu chuẩn Sydney 2006, bệnh nhân được coi là dương tính với aPL phải được xét nghiệm 2 lần cách nhau ít nhất 12 tuần và đều cho kết quả dương tính thì mới được coi là thực sự mang kháng thể kháng phospholipid và thực sự mắc APS. Trong nghiên cứu này, số bệnh nhân dương tính 2 lần sau 12 tuần với một trong hai loại kháng thể kháng aCL và LA là 34 bệnh nhân, chiếm tỷ lệ 11,29%. Tỷ lệ STLT do mắc APS trong nghiên cứu này cũng tương tự như các số liệu đã được công bố trên thế giới: Fishman P. 5% - 15% hoặc Peter A. 9-19%.

Trong các nghiên cứu của Việt Nam về STLT và APS, bệnh nhân thường không được xét nghiệm đầy đủ 2 loại kháng thể

kháng phospholipid chính là LA và IgG của aCL và IgM của aCL. Hoặc nếu bệnh nhân được xét nghiệm đủ 2 loại kháng thể thì lại không đảm bảo được thử lại lần thứ 2 khi lần xét nghiệm đầu dương tính. Vì vậy, các kết quả công bố của nghiên cứu trước đây thường cho tỷ lệ dương tính với aPL rất cao: Lê Thị Phương Lan (2011) đưa ra tỷ lệ kháng thể aPL dương tính của bệnh nhân STLT lên tới 56%. Nghiên cứu của Cung Thị Thu Thủy (2012) xác định tỷ lệ dương tính với riêng aCL lên tới 29,9%. Cả 2 nghiên cứu đều là nghiên cứu mô tả cắt ngang nên cũng vẫn chưa đưa ra được tỷ lệ dương tính hai lần của kháng thể aPL. Với tỷ lệ 11,29% STLT do mắc APS, chúng tôi xin nhấn mạnh chỉ một số đối tượng thực sự cần phải thử xét nghiệm tìm kháng thể kháng phospholipid (theo tiêu chuẩn Sydney 2006) đó là:

- Bệnh nhân STLT từ 2, 3 lần trở lên và tuổi thai sảy dưới 10 tuần.
- Hoặc những trường hợp sảy thai, chết thai sau 10 tuần.
- Hoặc mắc tiền sản giật sớm nặng, thai chậm phát triển trong tử cung, đẻ non.

4.2. Đặc điểm tiền sử sản khoa

Tiền sử sản khoa bao gồm các thông tin như số lần sảy thai, thời điểm sảy thai, số con sinh sống của 2 nhóm STLT mắc APS và không mắc APS không khác biệt chính vì vậy việc hướng đến nguyên nhân APS của bệnh lý STLT dựa chủ yếu vào việc xét nghiệm aPL.

4.3. Đặc điểm của aCL và LA ở bệnh nhân STLT

4.3.1 Tỷ lệ aCL và LA ở bệnh nhân STLT

Trong 301 bệnh nhân STLT của nghiên cứu, aCL dương tính 2 lần chiếm 33/301, kháng thể LA chỉ chiếm 2/301 (một bệnh nhân dương

tính kép cả với IgG aCL và IgM aCL ở 2 lần xét nghiệm). Như vậy, aCL là kháng thể chiếm ưu thế hơn LA trong bệnh lý STLT. Kết quả của nghiên cứu này cũng phù hợp với nhận định của Lockshin rằng loại kháng thể aPL dẫn tới STLT tuổi thai nhỏ chính là aCL. Ngược lại, LA nếu dương tính thì liên quan nhiều đến sảy thai ở quý II nhiều hơn quý I. So với kết quả nghiên cứu của Jaslow trên 1200 bệnh nhân STLT, tác giả cũng chỉ khảo sát 2 kháng thể aCL và LA, tỷ lệ dương tính của 2 kháng thể trong quần thể nghiên cứu là 15,1% và 3,6%. Kết quả của Heilmann cho thấy tỷ lệ dương tính 2 lần với aCL là 16,7%, LA là 3%, dương tính với cả 2 kháng thể là 6,4%.

4.3.2. Các yếu tố ảnh hưởng lên kháng thể aCL và LA

Tỷ lệ dương tính thoáng qua trong nghiên cứu này là 57 bệnh nhân chiếm tỷ lệ 62% những bệnh nhân dương tính lần đầu. Những trường hợp dương tính thoáng qua có thể do các yếu tố như nhiễm trùng, nhiễm virus hay do bệnh nhân sử dụng một loại thuốc nào đó đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu trên thế giới. Kết quả trong nghiên cứu này chỉ ra rằng sự xuất hiện của IgM aCL ở lần thử đầu tiên liên quan với tình trạng viêm nhiễm sinh dục, còn IgG aCL dương tính lần 1 liên quan với tình trạng có kháng thể HbsAg dương tính. Vì vậy, các thầy thuốc lâm sàng cần lưu ý cho bệnh nhân xét nghiệm hai lần để xác định chính xác các bệnh nhân mắc APS thực sự, loại trừ các trường hợp dương tính giả, tránh điều trị kéo dài không cần thiết.

Thời điểm tiến hành xét nghiệm tìm kháng thể LA và aCL ở bệnh nhân STLT

Trong 301 bệnh nhân, tỷ lệ dương tính lần 1 của IgM aCL là cao nhất 64/301 bệnh nhân (chiếm 21,26 %), IgM của aCL tiếp tục

dương tính ở lần 2 cũng cao với tỷ lệ cao nhất 27/64 bệnh nhân (42,18%). Trong khi đó LA dương tính lần 2 với tỷ lệ 11,76 %, LA dương tính thực sự rất thấp, các trường hợp giả chiếm 15/17 trường hợp (88,24%). Do STLT liên quan đến aCL nhiều hơn LA và do các bệnh nhân của nghiên cứu này đều đang có thai nên yếu tố đông máu của người mẹ cũng thay đổi dẫn tới kết quả xét nghiệm tìm LA cũng không chính xác, phù hợp với nhận định của tác giả Nguyễn Anh Trí: “Ở người có thai, xét nghiệm LA sàng lọc thường bị nhầm lẫn, không còn chính xác vì nồng độ các yếu tố đông máu thay đổi, dẫn đến giới hạn bình thường của các xét nghiệm đông máu cũng bị thay đổi kể cả APTT”.

Vì vậy, xét nghiệm xác định LA nên được tiến hành trước khi có thai để đảm bảo tính chính xác. Ngược lại, xét nghiệm định lượng IgG của aCL và IgM của aCL có thể được làm vào thời điểm trước có thai hoặc khi mới có thai mà kết quả vẫn đáng tin cậy.

Với tỷ lệ phát hiện IgM aCL và IgG aCL là chủ yếu trong quần thể STLT, có thể áp dụng tiến hành xét nghiệm định lượng kháng thể kháng IgM aCL, IgG aCL trước nếu âm tính mới tiếp tục xét nghiệm LA, thời điểm xét nghiệm hợp lý nhất là trước khi mang thai.

4.3.3. Giá trị của các kháng thể kháng cardiolipin ở 2 lần xét nghiệm

Trong 78 bệnh nhân dương tính với kháng thể kháng cardiolipin loại IgG (64 bệnh nhân) và IgM (14 bệnh nhân) ở lần xét nghiệm 1, giá trị dương tính trung bình của IgG aCL và IgM aCL là 23, 48 đơn vị GPL và 12,91 đơn vị MPL. Giá trị dương tính trung bình của IgG aCL và IgM aCL của lần xét nghiệm thứ 2 là 22,01 đơn vị GPL và 12,65 đơn vị MPL.

Trong nghiên cứu của Jaslow tiến hành trên 1020 bệnh nhân sảy thai liên tiếp, tác giả cũng chỉ lựa chọn ngưỡng dương tính lớn hơn 20 đơn vị GPL và MPL cũng tương đương với giá trị dương tính trung bình của nghiên cứu này. Tỷ lệ dương tính của aCL trong nghiên cứu của Jaslow cũng chỉ là 15,1%, tương đối phù hợp với kết quả của chúng tôi.

Cung Thị Thu Thủy (2012) đã tập trung phân tích giá trị kháng thể kháng cardiolipin trên 303 bệnh nhân STLT và xây dựng được đường percentile biểu thị các giá trị IgM của aCL và IgG của aCL. Giá trị dương tính mức độ trung bình (tương đương với đường percentile 50) của IgG aCL là 18,4 và của IgM aCL là 10,90. So với kết quả của Cung Thị Thu Thủy, giá trị trung bình lần 1 và lần 2 của IgG và IgM aCL của nghiên cứu này đều cao hơn.

Tiêu chuẩn Sydney 2006 áp dụng cho mọi bệnh lý APS thuộc các chuyên ngành khác nhau, quy định IgG và IgM aCL phải dương tính trên mức trung bình, tức là lớn hơn 40 đơn vị GPL và MPL thì mới thực sự được coi là dương tính

Có thể trong lĩnh vực sản khoa nói chung hoặc bệnh lý STLT nói riêng, tình trạng aCL dương tính ở mức độ cao không phổ biến, hay gặp hơn là dương tính ở mức độ thấp và trung bình. Tuy nhiên, việc điều trị các trường hợp mang kháng thể trung bình này là rất cần thiết vì nâng tỷ lệ thai sống lên một cách rõ rệt.

Một đặc điểm quan trọng của aCL ghi nhận được trong nghiên cứu này đó là: giá trị dương tính ở 2 lần thử của mỗi một bệnh nhân không tương quan tuyến tính. Nên, bệnh nhân dương tính ở lần xét nghiệm thứ nhất dù thấp hay cao vẫn phải xét nghiệm lại lần thứ 2 thì

mới phát hiện được những bệnh nhân dương tính 2 lần, thực sự mắc hội chứng kháng phospholipid.

4.4. Đánh giá hiệu quả điều trị giữ thai ở các thai phụ có tiền sử sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid

Có 2 phương pháp điều trị chính cho các bệnh nhân STLT mắc APS.

Phương pháp điều trị trực tiếp nhằm giảm sản xuất kháng thể, bằng cách tác động vào hệ miễn dịch của cơ thể. Thuốc sử dụng cho phương pháp này là các corticoid và immunoglobulin đường tĩnh mạch. Điều trị bằng corticoid có hiệu quả không cao hơn phương pháp điều trị bằng thuốc chống đông mà có nhiều tác dụng phụ hơn. Điều trị bằng corticoid hầu như không được chỉ định cho bệnh nhân mắc hội chứng kháng phospholipid nữa.

Điều trị bằng immunoglobulin hiệu quả không rõ rệt trong các trường hợp STLT do APS, đồng thời giá thành điều trị cao nên phương pháp điều trị vẫn tiếp tục được nghiên cứu thêm trên thế giới.

Chỉ có aspirin và heparin trọng lượng phân tử thấp là thuốc chống đông được sử dụng phổ biến nhất, đã được chứng minh qua rất nhiều nghiên cứu có hiệu quả cao khi phối hợp cùng với nhau. Theo khuyến cáo của Hiệp hội Sản Phụ khoa Hoa Kỳ và Hội Sản Phụ khoa Hoàng gia Anh, chúng tôi lựa chọn phác đồ phối hợp aspirin liều thấp 100 mg phối hợp với heparin trọng lượng phân tử thấp (lovenox) với liều dự phòng đông máu 20 mg/ngày để điều trị cho các bệnh nhân dương tính với một trong 3 loại IgG của aCL hoặc IgM của aCL hoặc LA. Đây cũng là phác đồ được áp dụng trong đề tài cấp Bộ của Bộ Y tế: “Nghiên cứu quy trình chẩn đoán và phác đồ điều trị hội chứng kháng phospholipid ở phụ nữ có tiền sử sảy thai liên tiếp” đã được thông qua và triển khai tại Bệnh viện Phụ Sản Trung Ương năm 2012.

4.4.1. Thời gian điều trị

91 bệnh nhân được điều trị bằng lovenox phối hợp aspirin liều thấp được chia thành 2 nhóm: nhóm dương tính 1 lần- thoát qua 57 bệnh nhân và nhóm dương tính 2 lần- thực sự mắc APS 34 bệnh nhân. Thời gian điều trị trung bình của nhóm dương tính thoát qua là 12 tuần và nhóm dương tính thực sự là 26 tuần. Trong giai đoạn mới triển khai xét nghiệm tìm aPL, nhiều bệnh nhân STLT đến bệnh viện khi đã có thai. Nếu xét nghiệm aPL cho kết quả dương tính mặc dù chưa phải dương tính hai lần nhưng cũng là nhóm bệnh nhân có nguy cơ mắc APS nên vẫn cần được điều trị bằng phác đồ heparin và aspirin liều thấp. Việc chần trừ không điều trị ngay cho những bệnh nhân dương tính ở lần thử thứ nhất có thể làm mất cơ hội điều trị sớm cho các bệnh nhân vốn đã có rất nhiều lần sảy thai hoặc thai chết lưu khi tuổi thai rất nhỏ.

4.4.2. Hiệu quả điều trị

Hiệu quả điều trị của nghiên cứu được đánh giá tại 2 thời điểm: cuối quý I và cuối thai kỳ. Tại thời điểm cuối quý I của thai kỳ, kết quả thai phát triển của nhóm dương tính 2 lần tương đối cao 94,12%, trong khi nhóm âm tính chỉ có tỷ lệ thai phát triển là 64,76 % ($p < 0,01$). Hai trường hợp nhóm mắc APS thai không phát triển đều là những bệnh nhân đến quá muộn, khi đến khám tuổi thai tương đương với 8 tuần. Tỷ lệ 94,12% thai phát triển vượt qua quý I là con số rất cao thể hiện nếu được chẩn đoán ra, những trường hợp STLT do APS có thể điều trị khỏi hoàn toàn. Nghiên cứu của Mo (2009) điều trị bằng aspirin và 20 mg enoxaparin đạt tỷ lệ thai phát triển qua quý I là 80%. Cả 7 bệnh nhân thai không phát triển trong nghiên cứu của

Mo đều xuất hiện trong quý I của thai kỳ, không có trường hợp nào thai chết hoặc sảy sau 12 tuần. Tại thời điểm cuối thai kỳ, tỷ lệ thai sinh ra sống trong nghiên cứu này là 91,18 % cao hơn với kết quả thai sinh ra sống của MO là 80%, sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Kết quả của hai nghiên cứu tương đương nhau do cùng áp dụng phác đồ điều trị: heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20mg/ngày phối hợp với aspirin liều thấp 100 mg/ngày. So với tỷ lệ 71% thai sinh ra sống trong nghiên cứu của Backos và Rai, nghiên cứu này đạt hiệu quả thai sinh sống cao hơn ($p < 0,05$). Bệnh nhân của Backos và Rai được điều trị theo phác đồ phối hợp aspirin với heparin loại trọng lượng phân tử thấp hoặc heparin tự nhiên. Heparin tự nhiên hiệu quả kém hơn heparin trọng lượng phân tử thấp vì heparin trọng lượng phân tử thấp vừa có khả năng gắn trực tiếp các aPL, ức chế hoạt động của các kháng thể này, ngăn chặn hiện tượng đông máu. Thêm vào đó, heparin trọng lượng phân tử thấp còn ức chế quá trình hoạt hóa bổ thể từ đó ức chế hoạt động của các aPL, chính vì vậy, mà heparin trọng lượng phân tử thấp có hiệu quả tốt hơn trong việc giữ thai. Trong nghiên cứu này, chỉ có một trường hợp thai lưu vào lúc 32 tuần mặc dù đã được điều trị bằng hai thuốc chống đông liên tục từ lúc thai 5 tuần tuổi. Theo Hailmann, có đến 30% trường hợp điều trị bằng heparin phối hợp với aspirin nhưng thai vẫn không phát triển được, trong trường hợp này tác giả đề xuất phải phối hợp immunoglobulin với aspirin và heparin.

4.4.3. Tai biến - tác dụng phụ của phác đồ điều trị

Đối với thai nhi, heparin không đi qua hàng rào rau thai nên không có tác động trực tiếp vào thai. Nghiên cứu của Ginsberg và

Hirsh (1998) chỉ ra rằng aspirin sử dụng với liều cao >150 mg/ngày mới có nguy cơ ảnh hưởng đến thai.

Đối với mẹ, quá trình theo dõi bao gồm thăm khám và xét nghiệm công thức máu và đông máu cơ bản cho bệnh nhân 1 tuần một lần trong tháng đầu sau đó là hàng tháng để phát hiện các tình trạng châu máu trong quá trình điều trị.

4.4.3.1. Các biến chứng của thuốc trên lâm sàng

Nghiên cứu không ghi nhận được bất kỳ trường hợp chảy máu bất thường trong quá trình mang thai, chuyển dạ hoặc thời kỳ hậu sản trên 91 bệnh nhân điều trị lovenox và aspirin. Vì liều điều trị lovenox trong nghiên cứu rất thấp 20 mg/ngày nên các biến chứng xuất huyết không xuất hiện.

Biểu hiện thâm tím ở quanh da rôn tại vị trí tiêm heparin là dấu hiệu duy nhất xuất hiện ở các bệnh nhân trong quá trình điều trị. Tuy nhiên các nốt thâm tím ngoài da không có ảnh hưởng xấu đến sức khỏe và không cần điều trị đặc biệt.

Có 9/91 bệnh nhân chiếm 9,89 % có dấu hiệu đau vùng thượng vị, ợ hơi, ợ chua. Các triệu chứng này là biểu hiện của viêm dạ dày cấp, một tác dụng không mong muốn khi sử dụng aspirin. Xử trí bằng cách ngừng uống aspirin, vẫn điều trị lovenox, đồng thời dùng thêm thuốc bọc niêm mạc dạ dày ngay, không có bệnh nhân nào bị xuất huyết tiêu hóa.

4.4.3.2. Các rối loạn ở mức độ xét nghiệm

Trong 91 bệnh nhân điều trị 2 thuốc chống đông có 9 bệnh nhân có kết quả xét nghiệm đông máu rối loạn ở mức độ nhẹ chiếm tỷ lệ

11,84%. Các rối loạn này chủ yếu là giảm tiểu cầu (5/9 bệnh nhân). Tuy nhiên, các giá trị trung bình của tiểu cầu, prothrombin và fibrinogen của 91 bệnh nhân trong nghiên cứu này cũng tương tự như 254 phụ nữ mang thai khỏe mạnh trong nghiên cứu của Phan Thị Minh Ngọc. Điều trị bằng heparin trọng lượng phân tử thấp xét nghiệm theo dõi đơn giản hơn so với điều trị heparin tự nhiên rất nhiều, không cần phải xét nghiệm APTT hoặc prothombin và fibrinogen, chỉ cần phát hiện tình trạng giảm tiểu cầu. Heparin trọng lượng phân tử thấp cũng ít gây giảm tiểu cầu hơn heparin tự nhiên. Giá trị trung bình tiểu cầu trong nghiên cứu này là $241,78 \pm 58,94$ G/l cũng tương đương với kết quả tiểu cầu của người có thai thông thường vào quý I là $223,27 \pm 45,70$ G/l và quý III là $203 \pm 63,93$ G/l. Giá trị tiểu cầu nhỏ nhất của bệnh nhân trong nghiên cứu là 140 G/l thấp hơn so với hằng số sinh lý tuy nhiên không có trường hợp nào có số lượng tiểu cầu giảm thấp hơn 100 G/l, là mức độ giảm tiểu cầu có thể dẫn tới tình trạng xuất huyết.

Thời điểm xuất hiện biểu hiện giảm tiểu cầu ở 5 bệnh nhân này khác nhau, nhưng tất cả đều muộn hơn 7 tuần kể từ khi bắt đầu sử dụng heparin. Heparin có thể gây giảm tiểu cầu sau 7-14 ngày sử dụng, tuy nhiên nghiên cứu này sử dụng heparin trọng lượng phân tử thấp liều rất thấp 20 mg/ngày nên các biến chứng có thể hiếm và xuất hiện muộn hơn chẳng. Chín bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm và các rối loạn khác về xét nghiệm đều được tạm ngừng điều trị 2 tuần và định lượng lại tiểu cầu và các yếu tố đông máu cơ bản. Kết quả xét nghiệm của các bệnh nhân này đều trở lại giới hạn bình thường ngay sau khi ngừng thuốc 2 tuần và bệnh nhân lại được tiếp tục điều trị lovenox

phối hợp aspirin theo phác đồ trên. Kết quả này cho thấy lovenox liều thấp và aspirin liều thấp như vậy tương đối an toàn với mẹ và thai.

4.4.4. Biến chứng muộn của APS tác động lên quý II và III thai kỳ

APS gây STLT thai nhỏ dưới 10 tuần tuổi. Ở quý II và III, APS gây nên thai chậm phát triển trong tử cung, thai chết lưu muộn, thiếu ối, đẻ non, tiền sản giật sớm. Nghiên cứu của Oshiro (1996) trên 333 thai kỳ của 76 bệnh nhân mắc APS cho thấy 50% trường hợp chết thai ở quý II và III. Nghiên cứu của Heilmann L (2003) cũng cho thấy tỷ lệ xuất hiện các biến chứng ở quý II và III của thai kỳ ở những bệnh nhân STLT mắc APS chiếm đến 50% trường hợp.

Trong tiền sử của 301 bệnh nhân STLT, chúng tôi ghi nhận có 10 trường hợp có tiền sử thai chết lưu sau 12 tuần không rõ nguyên nhân trong đó nhóm mắc APS có tiền sử thai chết lưu muộn là 14,71% cao gấp 9,03 lần nhóm bệnh nhân không mắc APS ($p < 0,001$). Trong lần mang thai hiện tại, kết quả cho thấy tỷ lệ mắc các bệnh lý muộn của APS ở nhóm bệnh nhân dương tính 2 lần là 47,06%, tương đương kết quả nghiên cứu của Oshiro năm 1996 và Heilmann L 2003 là 50%. So với nhóm không mắc APS, tỷ lệ mắc bệnh của nhóm dương tính 2 lần cao gấp 5,52 lần, $p < 0,001$. Như vậy, có thể trong quần thể các bệnh nhân STLT, các kháng thể aPL đã tồn tại từ trước đã gây STLT và thai chết lưu muộn từ trước. Đến lần mang thai này, các kháng thể vẫn tiếp tục tạo các cục máu đông tại các vi mạch của gai rau, đe dọa sự phát triển của thai, phù hợp với nhận định của Bertolaccini M L: hơn 50% người dương tính với kháng thể aPL sẽ mắc hoặc sẽ phát triển thành các bệnh lý liên quan đến APS trong vòng 10 năm.

Kết quả nghiên cứu cũng cho thấy cân nặng sơ sinh trung bình của bà mẹ nhóm STLT mắc APS là (2796,57 ± 605,68 g) thấp hơn cân nặng sơ sinh nhóm không mắc APS 3059,75 ± 523,06 g ($p < 0,05$). Cân nặng sơ sinh thấp hơn cho thấy dù tỷ lệ thai sinh sống cao chiếm 91,18% nhưng thai nhi của những bà mẹ STLT mắc APS vẫn có nguy cơ cao trong suốt thai kỳ và cần được theo dõi sát.

Trong nghiên cứu này, có duy nhất một bệnh nhân trong nhóm STLT mắc APS được điều trị lovenox và aspirin từ khi thai 5 tuần tuổi liên tục đến 30 tuần thì được phát hiện ra tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung. Bệnh nhân được nhập viện để điều trị và theo dõi sát hơn nhưng vẫn sử dụng liều lovenox 20mg/ngày nên sau 2 tuần thai chết. Cả 8 bệnh nhân có tình trạng thai chậm phát triển trong tử cung, thời điểm xuất hiện biến chứng này đều sau 26 tuần. Phải chăng việc sử dụng lovenox với liều 20mg/ngày giúp cho thai phát triển tốt qua quý I của thai kỳ nhưng không đủ để thai phát triển liên tục từ quý III.

Hiệp hội sản phụ khoa Hoa kỳ cũng khuyến cáo: liều điều trị aspirin 81 mg và heparin 100.000 đơn vị chỉ làm tăng tỷ lệ thai sống nhưng không loại bỏ được hết các biến chứng đẻ non, vỡ ối non, thai chậm phát triển trong tử cung. Muốn giảm cả các biến chứng muộn của hội chứng APS cần phải sử dụng heparin liều cao 2mg/kg trong 24 giờ, tương đương với liều 80 mg/ngày. Việc theo dõi và phát hiện sớm các bệnh lý muộn của APS ở bệnh nhân có tiền sử STLT là rất quan trọng, phát hiện và điều trị sớm sẽ nâng cao khả năng thai sinh sống.

KẾT LUẬN

1. Đặc điểm tiền sử sản khoa và kháng thể kháng cardiolipin và lupus anticoagulant của bệnh nhân sảy thai liên tiếp

1.1. APS là nguyên nhân hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 11, 29% quần thể bệnh nhân STLT của nghiên cứu.

1.2. Đặc điểm về tuổi, tiền sử sản khoa của nhóm bệnh nhân STLT mắc APS không khác biệt với nhóm không mắc APS.

1.3. Trong quần thể bệnh nhân có tiền sử STLT, kháng thể kháng cardiolipin loại IgM là loại kháng thể hay gặp nhất chiếm tỷ lệ 8,97%, kháng thể lupus anticoagulant gặp ít nhất chỉ chiếm 0,66%.

1.4. Nồng độ kháng thể kháng cardiolipin loại IgM và IgG trong bệnh lý sảy thai liên tiếp dương tính ở mức độ trung bình ở cả 2 lần xét nghiệm.

1.5. Mọi liên quan giữa giá trị dương tính của IgM aCL ở 2 lần thử và IgG của aCL ở 2 lần thử không tuyến tính. Cần xét nghiệm lần 2 cho các trường hợp dương tính ở lần thử đầu tiên để loại trừ các trường hợp dương tính thoáng qua.

1.6. Tình trạng viêm nhiễm phụ khoa và HbsAg dương tính làm tăng nguy cơ xuất hiện kháng thể IgM và IgG của aCL một cách thoáng qua. Tình trạng có thai làm tăng tỷ lệ dương tính giả của xét nghiệm lupus anticoagulant.

2. Điều trị

2.1. Điều trị bệnh nhân STLT mắc APS bằng phác đồ điều trị aspirin 100 mg/ngày và heparin trọng lượng phân tử thấp liều 20mg/ngày đạt tỷ lệ thai sinh sống 91,18%.

2.2. Phác đồ điều trị an toàn với mẹ và con, không có trường hợp nào có biến chứng xuất huyết trong khi mang thai, khi chuyển dạ và sau đẻ.

2.3. Ở bệnh nhân điều trị 2 thuốc chống đông máu, tỷ lệ giảm tiểu cầu chiếm 5,49 %, giá trị tiểu cầu nhỏ nhất là 140 G/l, giá trị tiểu cầu trung bình của bệnh nhân là $241,78 \pm 58,94$ G/l, tương đương hằng số sinh lý.

2.4. Mặc dù quá trình điều trị thuốc chống đông nâng tỷ lệ thai sinh sống của các bệnh nhân mắc APS, nhưng tỷ lệ mắc các bệnh lý muộn của APS vẫn chiếm 47,06%.

2.5. Cân nặng sơ sinh trung bình của nhóm STLT mắc APS ($2796,57 \pm 605,68$ g) thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với cân nặng của nhóm không mắc APS ($3059,75 \pm 523,06$ g).

KIẾN NGHỊ

1. Các bệnh nhân sảy thai liên tiếp cần được khám và làm các xét nghiệm thăm dò nguyên nhân, trong đó có xác định kháng thể kháng phospholipid trước khi có thai.

2. Tiếp tục nghiên cứu tìm phác đồ điều trị thích hợp để giảm được các biến chứng muộn của hội chứng kháng phospholipid ở quần thể bệnh nhân sảy thai liên tiếp.

3. Tìm hiểu vai trò của kháng thể β_2 glycoprotein trong bệnh lý sảy thai liên tiếp do hội chứng kháng phospholipid.

4. Mở rộng nghiên cứu hội chứng kháng phospholipid với đối tượng bệnh nhân thai chậm phát triển trong tử cung, sảy thai to, đẻ non, thai chết lưu, tiền sản giật sớm nặng.

INTRODUCTION

1. Urgency of topics

Recurrent pregnancy loss (RPL) are a common maternity pathology affects 1-3% pregnancy. RPL is defined as having 3 times more consecutive miscarriages, eliminating cases of ectopic pregnancy, hydatiform mole and fetal biochemical abortion should under 20 weeks. The most common causes and can be cured completely of RPL is antiphospholipid syndrome (APS), the antiphospholipid antibody (aPL) causes thromboses in the placenta vessels, which triggers RPL in the first 3 months, stillbirth, fetal growth retardation or premature, severe preeclampsia and so on. Diagnosis and treatment APS can raise the live birth rate from 20% up to 80%. Since 2009, Vietnam obstetricians has begun to learn and initially identified the role of APS in RPL. However, obstetric physicians realize that there are many obstacles in the application of criteria for diagnosing subclinical syndrome in patient populations of RPL. Several studies conducted in Vietnam has not yet fully examined the two main types of aPL, or not tested twice for patients with positive result to eliminate false positive cases.

Therefore, the theme: "Research antiphospholipid syndrome in pregnant women with a history of RPL by 12 weeks" was conducted with two objectives:

(1) To analyse of obstetric history and characteristics of anticardiolipin antibody and lupus anticoagulant in pregnant women with a history of RPL.

(2) To assess the effectiveness of treatment pregnancy in women with a history of RPL by antiphospholipid syndrome by coordinating regimen low doses of aspirin and low molecular weight heparin.

2. New contributions of topics

(1) Research conducted on a large enough sample 301 pregnant women with a history of RPL and patients have been tested 2 main antibodies: aCL and LA. The study tested 2 times for the positive cases in order to eliminate all cases of transient positive. The study results showed that is the most common cause of RPL, accounted for 11, 29%.

(2) The study has identified the primary aPL in RPL is IgM aCL (8, 97%) and positive value of the aCL in RPL is at the average level, lower than with common standards applicable to general APS status.

(3) The treatment conducted in accordance with guidelines issued by the American Society for Reproductive Medicine, the rate the live birth rate achieved in the study was 91.18%. This was the first study of Vietnam which treated pregnant women until 34 weeks gestation and monitored patients until delivery. The treatment of combination aspirin and lovenox 20 mg / day to 91 patients has been safe and effective.

3. Layout thesis

The thesis includes 127 pages, 29 tables, 9 graphs, 6 pictures and 107 references. Background: 2 pages; Chapter 1 Overview: 35 pages; Chapter 2 Objects and Research Methodology 13 pages; Chapter 3 Results: 35 pages; Chapter 4 Comment: 39 pages; Part Conclusion: 2 pages; Recommendations: 1 page.

Chapter 1: LITERATURE REVIEW

1.1. Recurrent pregnancy loss

RPL is defined as having 3 times more consecutive miscarriages, eliminating cases of ectopic pregnancy, hydatiform mole and fetal biochemical abortion should under 20 weeks. The incidence of 2 consecutive miscarriages is 5%, 3 times in a row is 2%. There are 5 main reasons: gen-chromosomal abnormalities, uterine abnormalities, endocrine disorders, immune disorders and coagulopathy. In that APS is an autoimmune disease most commonly lead to RPL 5% - 20%.

1.2. Antiphospholipid syndrome

1.2.1. Definitions: Antiphospholipid syndrome (APS) was first defined as a syndrome in 1983,¹ consisting of a triad of manifestations involving arterial and/or venous thrombosis, recurrent fetal loss, accompanied by mild to moderate thrombocytopenia and elevated titers of antiphospholipid (aPL) antibodies: lupus anticoagulant (LA) and/or anticardiolipin antibodies (aCL).

1.2.2. Diagnostic criteria: based on Sydney criteria 2006

* Clinical criteria:

(1) Vascular thrombosis: One or more clinical episodes of arterial, venous, or small vessel thrombosis, in any tissue or organ.

(2) Pregnancy morbidity (a) One or more unexplained deaths of a morphologically normal fetus at or beyond the 10th week of gestation, (b) One or more premature births of a morphologically normal neonate before the 34th week of gestation (c) Three or more unexplained consecutive spontaneous abortions before the 10th week of gestation.

* Laboratory criteria:

(1) LAC present in plasma, on 2 or more occasions at least 12 weeks apart.

(2) aCL antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma, present in medium or high titers (i.e., greater than 40 GPL or MPL, or greater than the 99th percentile), on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart.

(3) Anti-b2 glycoprotein-I antibody of IgG and/or IgM isotype in serum or plasma (in titers greater than the 99th percentile), present on 2 or more occasions, at least 12 weeks apart.

1.3. Treatment RPL acquired APS

Treatment consists of two methods:

(1) treatment reduced the production of antibodies with corticoide or intravenous immunoglobulin. This treatment method is not highly effective and have more side-effects, being abandoned so far.

(2) Treatment using anticoagulants such as aspirin and heparin to prevent embolism occurred in trophoblast vessels. Royal Colledge of Obstetrician and Gynecology recommends the treatment of low-dose aspirin coordination and heparin to increase the rate of fetal life. American Society for Reproductive Medecine recommends the treatment of low - dose of aspirin (81 mg daily) and heparin (10,000 units a day).

Chapter 2: SUBJECTS AND METHODS

2.1. Research subjects

2.1.1. Selection criteria

For objective 1:

(1) A history of two consecutive miscarriages, gestational age by 12 weeks.

(2) Patients with pregnancy (HCG test positive and ultrasound images showing an amniotic sac in the uterus).

(3) The patients were tested for antibodies LA and aCL.

For objective 2:

All patients meet the selection criteria in objective 1 and having test: IgM aCL positive and / or IgG of aCL positive and / or LA positive will be treated and monitored according to the protocol of the study research.

2.1.2. Exclusion criteria

For objective 1:

(1) Patients were positive for aPL in the first test but did not test for the second time after 12 weeks.

(2) Patients had late consecutive miscarriages after 12 weeks. (3) Patients had consecutive miscarriages but those pregnancies were molar pregnancy or ectopic pregnancy.

For objective 2:

(1) Includes the applicable exclusion criteria for objective 1.

(2) The patients who did not follow research's treatment.

(3) The case is contraindicated with lovenox.

2.1.3. Location and time study

The study was carried out in National Hospital of Obstetrics and Gynecology from 1/1/2012 to 1/7/2014.

2.2. Research Methods

2.2.1. Study design:

(1) The cross-sectional study to find the rate of APS among RPL and other causes. Prospective cohort study to analyze obstetric history of RPL patients and analyze the characteristics of antiphospholipid antibodies in patients with RPL.

(2) Nonrandomized trial to evaluate the effectiveness of combination of low-dose aspirin and low molecular weight heparin for RPL patients acquired APS.

2.2.2. Sample size for 2 objectives:

From the results of the two formulas on the sample size, the study will select larger sample size is 254 in order to meet the 2 study objectives outlined.

2.2.3. Conducting research for patients

Through asking patients, medical examination and laboratory research conducted following steps:

Step 1: Find the other cause of RPL.

Step 2: Find the aCL and LA. Negative results → Group RPL aPL negative.

Step 3: The 1st positive patients will be treated with low-dose aspirin and low molecular weight heparin.

Step 4: After 12 weeks from the first test, positive will be test for

the second time: The negative patients: stop anticoagulation therapy. The continuing positive patients – APS patients will be treated until 34 weeks.

2.2.4. The treatment regimens applied for RPL patients acquired APS:

- (1) Aspirin 100 mg/day.
- (2) Low molecular weight heparin (lovenox) 20 mg/day, administered subcutaneously.
- (3) Calcium tablet 500 mg/day.

The beginning time as soon as ultrasound image shows the amniotic sac in the uterus.

Duration of treatment: Group 2 times positive until 34 weeks of gestation. Group 1 time positive will not treat as soon as negative test found out.

2.2.5 Treatment follow up:

Outpatient treatment at the Clinic department of National hospital of Obstetrics and Gynecology: examination, ultrasound exam and blood tests. Blood tests including platelet counts, weekly in the first 4 weeks, then monthly until the end of treatment regimens.

2.2.6. Data processing: Data processing software: The data collected from the research program are entered into Excel, then is converted into data analysis software SAS version 8:02 (SAS Institute, Cary, NC, 2003). Using statistical algorithms to process the data.

2.3. Research Ethics: In Vietnam, patients with a history of RPL are not tested for aPL before having pregnancy. To ensure all patients at risk of APS will be treated early, any aPL positive patients will be

treated by aspirin and lovenox. After 12 weeks, patients will be tested again if the results were negative, patients will stop further treatment. But all the results of research on the APS will be calculated based on patients with a double positive results. This research project is an branch of the Ministry of Health's project, called: "Research the process of diagnosis and treatment protocols antiphospholipid syndrome in women with a history of RPL " in 2012, by Associate Prof. Cung, Thi Thu Thuy, MD., Ph.D.

Chapter 3: RESULTS OF THE STUDY

3.1. Percentage of APS in RPL patient

Table 3.1. Triage according antiphospholipid syndrome

aPL antibodies		Number of patients	Rate%	
RPL non APS (n =267)	Negative	210	69.7	88.1
	Positive 1 times	57	18.4	
RPL acquired APS (n=34)	Positive 2 times	34	11.29	
Total		301	100.00	

301 RPL patients eligible to participate in research, the incidence of APS accounted for 11.29%.

3.2. History characteristics of RPL patients

Comparison between two groups of RPL non APS and RPL acquired APS shows that number of miscarriages, abortion time and number of children living are similar in two groups. Only a history of medical problems related to APS such as premature birth, early severe preeclampsia, stillbirth and fetal growth retardation in APS group was 14.7% higher than that of non APS group 3.75% ($p < 0.05$). Thus, if only based on the characteristics of obstetric history it will be difficult to identify APS patient among RPL population.

3.3. Features of the aCL and LA antibodies in RPL population

3.3.1. Type of antiphospholipid antibodies in RPL patients

Antibody type	1st test			2nd test	
	Negative	Positive	Positive rate%	Positive	Rate% (n=301)
LA	284	17	5.65%	2/17 (11.76%)	2/301 (0.66%)
IgM aCL	237	64	21.26%	27/64 (42.18%)	27/301(8.97%)
IgG aCL	287	14	4.5%	6/14(42.86%)	6/301(1.99%)
Total		95*		35/95**	

True positive rate of IgM aCL accounted: 8.96%, IgG aCL: 1.87% and LA 0.37%. Continuing positive test of IgM and IgG aCL respectively are 42.18% and 42.86%. Mean while, false positive rate of LA is 88.24%.

3.3.2. Factors that influence aCL antibodies and LA

Gynecological inflammation factors appear to increase in IgM aCL positive test in the first time (OR = 1.92 CI 1.10 to 3.36). HbsAg positive increases the chance of positive IgG aCL at the first test (OR = 7.8 CI 2.17 to 27.99). In the second test, both gynecological inflammation and HbsAg-positive did not influence to the presence of both IgM and IgG aCL.

301 patients participated in the study were pregnant at the time off being tested. Transient positive rate of accounted for 88.24%.

3.3.3. Value of anticardiolipin antibody

Antibody concentrations	Number of patients	$\bar{X} \pm SD$	Minimum value	Maximum value
IgM 1st	64	12.91±6.61	7.5	48.4
IgM 2nd	27	12.65±3.61	8.1	19.8
IgG 1st	14	23.48±11.72	14.0	48.0
IgG 2nd	6	22.01±8.89	14.2	30.0

Positive values of IgM and IgG aCL < 40 units MPL and GPL.

In each patient, the values of aCL IgM in two tests are no linear correlation. Similarly, IgG aCL had the same relation.

3.4. To assess the effectiveness of treatment regimens of aspirin and lovenox for patients suffering from RPL acquired APS

3.4.1. Results of treatment

Patient groups	Negative	positive 1 time	positive 2 times	p
Fetal born alive n=217	135 64.29%	51 89.47%	31 91.18%	<0.001
Fetal miscarriage, fetal death n= 84	75 35.71%	6 10.53%	3 8.82%	
Total n=301	210 (100.00%)	57 (100.00%)	34 (100.00%)	

Time of evaluation at the end of pregnancy: fetal born alive or dead.

Birth weight of groups RPL suffer APS ($2796.57 \pm 605.68\text{g}$) lower than that non suffering APS group ($3059.75 \pm 523.06\text{g}$) ($p < 0.05$).

3.4.2. Side effects and complications of the treatment regimen

There were no cases of abnormal bleeding being seen in treated patients.

Element coagulation	Number of patients	Value		
		$\bar{X} \pm \text{SD}$	Smallest	Biggest
Platelet	91	241.78±58.94 G/l	140	402
Prothrombin	91	98.08±9.81% (11,4 s)	71% (12.6 s)	109% (11.2 s)
Fibrinogen	91	4.16±0.85 g/l	2g/l	5.6g/l
APTT	91	27.3± 0.56s*	26	29

9/91 cases had abnormal coagulation elements. 5/9 patients had low platelet results. The minimum value of platelet is 140 G/l.

Chapter 4: DISCUSSION

4.1. The incidence of APS in RPL

According to Sydney 2006 criteria, the patient is considered positive for the aPL must be tested two times separated by at least 12 weeks and the results are positive, be considered truly antiphospholipid antibodies and really suffering APS. In this study, the number of patients were positive after 12 weeks 2 times with one of two types of antibodies aCL and LA is 34 patients, accounting for 11.29% in whole population. Percentage of APS in RPL population in this study is

similar to the figures published in the world: P. Fishman 5% - 15% or Peter A 9-19%.

In previous studies of Vietnam on RPL and APS, patients are often not fully tested two types of antiphospholipid antibodies is LA and IgG and IgM aCL. Or if the patient has been tested both antibodies, they are not guaranteed to be tested twice when the first test was positive. Therefore, the published results of previous studies often give positive rate with very high aPL's incidence: Le Thi Phuong Lan (2011) gives the percentage of aPL positive up to 56%. Research Cung Thi Thu Thuy (2012) identified positive rate with up to 29.9% for only aCL. 2 studies were cross-sectional study should also have yet to come up with positive rate of aPL antibodies twice. With 11.29% miscarriage rate consecutively acquired APS, we would like to highlight just some of the objects really need to try testing for antiphospholipid antibodies (standard Sydney 2006) were:

- Patients consecutive miscarriages 2, 3 times or more and less than 10 weeks gestational age miscarriage.
- Or the case of miscarriage, fetal death after 10 weeks.
- Or early severe preeclampsia, fetal intrauterine growth retardation, premature.

4.2. Features obstetric history

Obstetric history includes information such as number of miscarriages, abortion time, the number of children living in RPL group suffering and not suffering from APS did not differ so causes the user to APS's consecutive miscarriages disease based primarily on tests APL.

4.3. Features of the aCL and LA in RPL patients

4.3.1. Ratio aCL and LA in RPL patients

In 301 RPL patients, the number of 2 times positive aCL accounted for 33/301 and 2/301 accounted for LA antibodies (a dual-positive patients both with IgG and IgM aCL in test 2 times). Thus, the aCL was predominant antibody while LA is not common in RPL. The results of this study are also similar with the statement of Lockshin that aPL that lead to RPL is aCL. Conversely, if positive, LA related to abortion in the second trimester than the first trimester. To compare with results of 1200 RPL patients in the study of Jaslow. The author also examined aCL and LA, 2 positive rate of antibody in the study population was 15.1% and 3.6%. Results of Heilmann showed 2 times positive rate of aCL is 16.7%, LA is 3%, positive for both antibodies was 6.4%.

4.3.2. Factors that influence the aCL and LA

Transient positive rate in this study were 57 patients accounted for 62% of the patients were positive for the first time. The false positive cases may be due to factors such as infection, viral infection or some drugs that has been proven by numerous studies worldwide. The results of this study indicate that the presence of IgM aCL in the first test was related to genital infection, while IgG aCL positive at the first test related with the HbsAg positive. Therefore, the clinician should note the patient tested twice to determine precisely the real APS patients, eliminating false positive cases, avoid prolonged treatment unnecessarily.

In 301 patients, the positive rate of IgM aCL at the first time is highest 64/301 patients (representing 21.26%), IgM aCL positive in 2nd test is also high: 27/64 patients (42.18%). Whereas positive LA in second test is 11.76% rate, the false positive is 15/17 cases (88.24%).

Due to RPL is involving with aCL more than with LA and because the patients of this study were pregnant should clotting factors of the mother also change results in tests for LA is not exactly. This finding is similar with Nguyen Anh Tri's comment: "In pregnant women, the LA screening tests are often confused, no longer accurate because the concentration of clotting factors change, resulting in the normal limit coagulation tests including also altered APTT".

So LA laboratory confirmation should be carried out before pregnancy to ensure accuracy. In contrast, quantitative test IgG and IgM aCL can be made at the time before pregnancy or early in pregnancy that results are reliable.

With a detection rate IgM and IgG aC is mainly in RPL populations, clinicians may apply to test for aCL if negative then continue testing LA, the moment at is the most sensible test before pregnancy.

4.3.3. The value of the anticardiolipin antibody tests in 2 times

In 78 patients who were positive for anticardiolipin antibody IgM type (64 patients) and IgG (14 patients) in times of testing 1, the average value of the IgG aCL is 23, 48 units GPL and IgM aCL is 12.91 MPL units. The average value of the IgG aCL and IgM aCL of the 2nd test times are 22.01 and 12.65 units.

In the study of Jaslow, the authors selected only positive threshold greater than 20 GPL and MPL unit is equivalent to the average positive value of this research. Positive rate of aCL in the study was 15.1% relatively consistent with our results.

Cung Thi Thu Thuy (2012) has focused analysis anticardiolipin antibody values over 303 RPL and built percentile line indicates the value of IgM aCL and IgG aCL. Positive mean level (equivalent to a 50

percentile lines) of IgG and IgM aCL were 18.4 unit and 10.90 unit. Compared with the results of Cung Thi Thu Thuy, average values at 1st and 2nd test of IgG and IgM aCL of this study are higher.

Sydney 2006 standard applies to all APS pathologies of various subjects so IgG and IgM aCL rules have above-average positive, ie greater than 40 units. Maybe in the field of obstetrics or pathological RPL in particular, aCL positive status at a high level is not common, more common is positive in low and medium level. However, the treatment of average level positive cases is very necessary for life to improve pregnancy rate.

An important feature of the aCL observed in this study were: positive value in two attempts of each one patient had no linear correlation. Therefore, patients testing positive for the first time in low or high though still have the 2nd test, the new findings are positive patients 2 times, really antiphospholipid syndrome.

4.4. To assess the effectiveness of treatment in pregnancy women with a history RPL suffering APS

There are two main treatments for RPL patients suffering from APS.

Direct treatments to reduce the production of antibodies, by acting on the immune system of the body. Medicines used for this method is corticoide and intravenous immunoglobulin. Treatment with corticoide have no higher effective treatments by anticoagulants mean while that cause much fewer side effects. Treatment with corticoide hardly be indicated for patients with APS any longer.

Treatment with immunoglobulin markedly effective in cases of secondary APS, the high cost of treatment therapies continues to reduce the chance of using it.

Only aspirin and low molecular weight heparin (LMWH) are most commonly used, has been demonstrated in numerous studies are highly effective when combined together. As recommended by the American association of Obstetricians and Gynaecologists and the Royal college of Obstetricians and Gynaecologists, we choose combination therapy of low-dose aspirin 100 mg combination with low molecular weight heparin (Lovenox) with prophylaxis dose 20 mg/day for the treatment of patients positive for one of the 3 types of IgG aCL or IgM aCL or LA. This is also applicable to the study of the Ministry of Health: "Analysis the diagnostic process and treatment regimen antiphospholipid syndrome in RPL" was adopted and deployed at the Central Maternity Hospital in 2012.

4.4.1. Duration of treatment

91 patients were treated with combination regimen of low-dose aspirin and lovenox were divided into 2 groups: group 1 - transient positive: 57 positive patients and group 2 – actual APS 34 patients. The average duration of treatment of transient positive group was 12 weeks. and APS group is 26 weeks.

4.4.2. Effective treatment

Effective treatment of the study were evaluated at two times: at the end of first trimester and late pregnancy. At the end of the first trimester of pregnancy, fetal development of APS group was relatively high 94.12%, while this number of the APS negative group was 64.76% fetal development ($p < 0.01$). Two cases of miscarriage in APS group are pregnant patients come too late at 8 weeks of gestation even though they were treated with both aspirin and lovenox the fetus could not develop. 94.12% fetal development through the first trimester was very high figure shown if diagnosed, these RPL acquired APS can

completely cure. Study of Mo (2009) treated with aspirin and 20 mg enoxaparin, fetal development rate over the first trimester was 80%. All 7 patients who did not develop during pregnancy of Mo study appear in the first trimester of pregnancy, there is no case of fetal death or miscarriage after 12 weeks. At the end of pregnancy, live birth pregnancy rate in this study was 91.18% higher than the results of MO live birth pregnancy is 80%, this difference was not statistically significant, $p > 0.05$. Results of the two studies were similar by applying the same treatment regimens: low molecular weight heparin dose of 20mg/day low dose combination with aspirin 100 mg / day. Compared with 71% live birth pregnancies in the study of Backos and Rai, this study's result was significantly higher ($p < 0.05$).

Backos and Rai patients treated under combination therapy with aspirin and natural heparin and low molecular weight heparin. Natural heparin is less effective than low molecular weight heparin because LMWH are likely tied directly to the aPL, inhibit the activity of these antibodies, preventing coagulation phenomena. In addition, LMWH also inhibits complement activation which inhibit the activity of aPL, therefore, that LMWH has better efficiency in pregnancy. In this study, only one case of stillbirth at 32 weeks, despite being treated with anticoagulants from 5-week-old fetus. According Hailmann, up to 30% of cases treated with heparin combination with aspirin but still not developed fetus, in this case the authors have proposed combination with aspirin and heparin immunoglobulin.

4.4.3. Complication - the side effects of the treatment regimen

For fetuses, heparin does not pass through the placenta should not have a direct impact on the fetus. Ginsberg and Hirsh's research (1998) shows that high-dose aspirin use with > 150 mg/day may affect fetal risk.

For mothers, the tracking process includes examination and blood tests and coagulation formula basically for patients 1 weeks during the first month and then monthly to detect the condition during which the blood grandchildren treatment.

4.4.3.1. Complications at clinical level

The study did not find any cases of abnormal bleeding during pregnancy, during labor or the postpartum period on 91 patients treated with lovenox and aspirin. Because the therapeutic dose in the studies was low dose lovenox 20 mg/day should not hemorrhagic complications appear.

Expression bruised skin around the navel at heparin injection sites are unique signs appear in the patient during treatment. But the bruised skin nodules is without adversely affecting health and without special treatment.

Having accounted for 9.89% (9/91 patients) had signs of epigastric pain, belching, heartburn. These symptoms are manifestations of gastritis level, an undesired effects when using aspirin. Treatment by discontinuing aspirin, still the treatment lovenox, and additional medication immediately wrap the stomach lining, no patients had gastrointestinal bleeding.

4.4.3.2. The disturbances in the clinical level

Among 91 patients treated with anticoagulants, 9 patients with coagulation test results in mild disorders proportion 9,89%. The disorder mainly thrombocytopenia (5/9 patients). However, the average value of platelets, prothrombin and fibrinogen of 91 patients in this study is similar to 254 healthy pregnant women in the study by Phan Thi Minh Ngoc. Treatment with LMWH simple monitoring tests than heparin natural treatment lot, no need to test or prothombin APTT and

fibrinogen, just detecting the status of thrombocytopenia. LMWH and thrombocytopenia less than natural heparin. The average value of platelets in this study was 241.78 ± 58.94 G/l equivalent of platelets results from normal pregnancy in the first quarter was 223.27 ± 45.70 G/l and third quarter was 203 ± 63.93 G/l. The smallest value of platelet patients in the study was 140 G/l lower than the physiological constants but no cases had platelet counts fall below 100 G/l, the degree thrombocytopenia players can lead to bleeding.

Timing expressed thrombocytopenia in 5 different patients, but all were later than seven weeks since started using heparin. Heparin can cause thrombocytopenia after 7-14 days of use, but this study used low-molecular-weight heparin is very low dose of 20 mg/day should be rare complications can appear later and affordable. Nine patients had platelet counts decreased and other disorders of medical tests may be temporarily interrupted treatment for 2 weeks and quantify the platelets and clotting factors underlying. The test results of the patients are back to normal limits even after stopping therapy 2 weeks and the patient is continuing treatment Lovenox combination aspirin regimen on. This result showed that Lovenox low dose and low-dose aspirin is relatively safe so the mother and fetus.

4.5. Late complications of APS impact on the second and third trimester of pregnancy

APS cause fetal viability below 10 weeks gestational age. In the second and third quarters, APS causes late stillbirth, oligohydramnios, premature birth, preeclampsia early. Research by Oshiro (1996) on the 333 pregnancy of 76 patients with APS showed that 50% of deaths in the second trimester and the third pregnancy. Research by Heilmann L. (2003) also showed that the incidence of complications in the second

and third trimester of pregnancy in patients suffering from APS consecutive miscarriages accounted for 50% of cases.

In 301 patients with a history of RPL, we recorded 10 cases with a history of stillbirth after 12 weeks of unknown cause in which groups with a history of suffering from APS late stillbirth is 14.71% , 9.03 times higher than non-APS patients ($p < 0.001$). In the current pregnancy, the results showed that the incidence of late morbidity of APS group was 47.06% the equivalent results of Heilmann L (1996), Oshiro (2003) was 50%. Compared with no questions APS, incidence of positive group 2 times higher than 5.52 times, $p < 0.001$. Thus, it is possible for the patient population consecutive miscarriages, aPL antibodies were preexisting row has caused miscarriages and stillbirths late before. To this pregnancy, the antibody continues to clot at the Circuit of thorns vegetables, threatening the development of the fetus, in accordance with the statement of Bertolaccini ML: more than 50% who tested positive for antibodies APL will be developing or will develop pathologies related to APS for 10 years.

The study results also showed that the average birth weight of mothers infected groups consecutive miscarriages APS was ($2796.57 \pm 605.68\text{g}$) lower birth weight do not suffer APS group $3059.75 \pm 523.06\text{g}$ ($p < 0.05$). Although having success incidence of live birth rate up to 91,18%, lower birth weight was a matter that RPL mother had to cope up. They need to be closely monitored.

In this study, there is only one in the group of patients suffering from APS consecutive miscarriages treated lovenox and aspirin after 5 weeks pregnant to 30 weeks continuously detected retarded fetal condition in uterus. Patients were hospitalized for treatment and better

monitor but still use Lovenox doses of 20 mg/day after 2 weeks of pregnancy should die. Both the 8 patients with fetal growth retardation condition in the womb, when this complication occurs after 26 weeks. Does the use of Lovenox in doses of 20mg/day for pregnant helps develop well through the first quarter of pregnancy, but not enough for continuous fetal development in the third quarter.

American Society for Reproductive Medecine also recommended: 81 mg dose aspirin therapy and heparin 100,000 unit rate only increased fetal life but does not eliminate all the complications of preterm labor, premature rupture of membranes, fetal growth retardation uterine. Want to reduce the late complications of APS syndrome need to use high - dose heparin 2mg/kg in 24 hours, equivalent to the dose of 80 mg/day. The monitoring and early detection of diseases later in APS patients with a history of miscarriages in a row is very important, detection and early treatment will improve living fetus.

CONCLUSION

1. Characteristics of obstetric history and anticardiolipin antibody and lupus anticoagulant in RPL patients

- 1.1. APS is the most common cause in RPL accounted for 11.29% of patient populations in this research.
- 1.2. Characteristics of obstetric history of patients in non APS and APS group are no different .
- 1.3. In the population of RPL patients, anticardiolipin antibody IgM is the most common type accounting for 8.97%, lupus anticoagulant antibodies having accounted for only 0.66%.

- 1.4. The concentration of IgM aCL and IgG aCL in RPL is in the average level in 2 times the test.
- 1.5. The relationship between the value of IgM aCL and IgG aCL in in 2 attempts is not linear. 2nd tests for positive cases in the first try to exclude transient cases positive is necessary.
- 1.6. Gynecological infection and positive HbsAg increased risk of transient IgM and IgG aCL. Pregnancy is a special condition that increases the rate of false-positive lupus anticoagulant test.

2. Treatment

- 2.1. Treatment of patients suffering from APS with regimen of aspirin of 100 mg/day and low molecular weight heparin dose of 20mg/day has live born rate of 91.18%.
- 2.2. Treatment regimen is safe for mother and child, there is no case of bleeding during pregnancy, during labor and postpartum.
- 2.3. In patients treated with 2 anticoagulants, the thrombocytopenia proportion accounted for 5.49%, the minimum value of platelet is as 140 G/l, the mean value of platelet of 241.78 ± 58 patients,
- 2.4. Although the anticoagulant therapy increased the rate of the live born rate, the incidence of the APS disease at second and third trimester still accounts for 47.06%.
- 2.5. The average birth weight of APS groups is $2796.57g \pm 605.68g$ lower than that of non APS group $3059.75g \pm 523.06g$.

RECOMMENDATIONS

1. Patients with recurrent miscarriage should be examined and explored all tests to find causes, including antiphospholipid antibodies before pregnancy.
2. Continue research to find appropriate treatment regimen to reduce late complications of antiphospholipid syndrome in RPL populations.
3. Learn the role of β_2 glycoprotein antibodies in RPL.
4. Expand research antiphospholipid syndrome in population of uterine growth retardation, late miscarriage, premature birth, early severe preeclampsia.