

# Mục lục

Y HỌC SINH SẢN TẬP 54 – QUÝ II/2020

## SẤY THAI – NGUYÊN NHÂN VÀ CÁCH XỬ TRÍ

- 05 Ca lâm sàng liên quan đến nhóm máu Rhesus âm ở phụ nữ có thai  
GS. BS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng và cộng sự
- 08 Sẩy thai liên tiếp và các yếu tố liên quan  
ThS. Nguyễn Quốc Tuấn, BSNT. Nguyễn Xuân Mỹ
- 12 Tổng quan về sẩy thai liên tiếp  
BS. Trần Thế Hùng
- 15 Tiếp cận và đánh giá cặp vợ chồng sẩy thai tái phát  
TS. BS. Lê Thị Thu Hà
- 20 Xét nghiệm tế bào NK và xét nghiệm đông máu trong sẩy thai liên tiếp  
BS. Lê Thị Hà Xuyên, BS. Đỗ Đức Dũng
- 24 Cập nhật chẩn đoán và điều trị hội chứng kháng phospholipid trong thai kỳ  
BSNT. Đinh Thế Hoàng
- 30 Cập nhật thrombophilia và sẩy thai liên tiếp  
BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 35 Yếu tố di truyền trong sẩy thai liên tiếp  
BS. Tô Mỹ Anh, ThS. BS. Hê Thanh Nhã Yến
- 39 Sẩy thai liên tiếp và bất thường nhiễm sắc thể  
ThS. BS. Nguyễn Bá Sơn
- 42 Sự phân mảnh DNA tinh trùng và tỷ lệ sẩy thai trong hỗ trợ sinh sản  
CN. Nguyễn Thị Thu Thảo, CNSH. Nguyễn Thị Ngọc Huệ, ThS. Dương Nguyễn Duy Tuyền
- 45 Sẩy thai và nguyên nhân đến từ bố  
ThS. BS. Thân Trọng Thạch
- 49 Các đặc tính và thói quen của mẹ làm tăng nguy cơ sẩy thai  
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 53 Mối liên quan giữa bệnh lý tuyến giáp và sẩy thai liên tiếp  
BS. Nguyễn Thành Nam, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ
- 57 Kết cục thai còn lại trong hội chứng “song thai biến mất”  
BS. Nguyễn Hà Ngọc Thiên Thanh
- 61 Tiếp cận và xử trí sẩy thai do hở eo cấp tính bằng phương pháp khâu eo tử cung cấp cứu  
BS. Trần Nguyễn Phương An, ThS. BS. Nguyễn Thị Thanh Tâm
- 66 Các hệ thống chẩn đoán vách ngăn tử cung và mối liên quan giữa vách ngăn tử cung với sẩy thai, hiếm muộn  
BS. Phạm Thị Phương Anh
- 69 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai  
BS. Trần Thị Thu Vân, BS. Lê Long Hồ
- 72 Hội chứng buồng trứng đa nang và sẩy thai, sẩy thai liên tiếp  
BS. Võ Văn Cường, BS. Cao Thị Thúy
- 75 Giá trị siêu âm trong chẩn đoán khuyết sọ mở lấy thai và thai bám sọ mở lấy thai  
ThS. BS. Đinh Thế Hoàng, ThS. BS. Hồ Minh Tuấn
- 81 Cập nhật về nhiễm COVID-19 ở thai phụ và hướng tiếp cận trường hợp thai phụ nghi nhiễm COVID-19  
BS. Nguyễn Thị Ngọc Nhân
- 85 Đa thai trong thụ tinh ống nghiệm: nên mừng hay nên lo?  
ThS. Lê Thị Thu Thảo, CN. Phạm Duy Tùng
- 89 Khóe dạ đề (colic)  
BS. CKI. Nguyễn Khôi

## Journal Club

- 93 Siêu âm sớm và dự đoán thai lưu trong 3 tháng
- 95 Sự chênh lệch kích thước thai nhi trong song thai thời điểm 11 – 13 tuần và kết cục thai kỳ
- 96 So sánh ảnh hưởng của các thuốc tránh thai đường uống lên các chỉ số lâm sàng, sinh hóa trong hội chứng buồng trứng đa nang

~ Mời viết bài Y học sinh sản ~



Y học sinh sản tập 56 – Quý IV/2020  
Chủ đề “Thời điểm và các biện pháp chấm dứt thai kỳ”  
Vui lòng nộp bài trước 30/8/2020



Y học sinh sản tập 57 – Quý I/2021  
Chủ đề “Thai lạc chỗ”  
Vui lòng nộp bài trước 30/11/2020

# CẬP NHẬT THROMBOPHILIA VÀ SẢY THAI LIÊN TIẾP

BS. Hoàng Lê Trung Hiếu, BS. Hồ Ngọc Anh Vũ

Bệnh viện Mỹ Đức

## MỞ ĐẦU

Sảy thai liên tiếp thường được định nghĩa là tình trạng mất thai ở từ 3 thai kỳ liên tiếp trở lên trước tuổi thai 20 tuần (Ford, 2009) không bao gồm tình trạng thai ngoài tử cung, thai trứng và thai sinh hóa. Đây là một tình trạng lâm sàng phổ biến, xảy ra ở gần 1 – 2% phụ nữ trong độ tuổi sinh sản (Stephenson, 1996). Tuy nhiên, nếu định nghĩa sảy thai liên tiếp là mất thai từ 2 thai kỳ liên tiếp trở lên (ACOG, 2013), tỷ lệ này tăng lên tới 5%. Tỷ lệ sảy thai ở thai kỳ tiếp theo sau 2 lần mất thai là 24%, sau 3 lần mất thai là 30% và đến 40% sau 4 lần mất thai liên tiếp (Regan, 1989).

Các nguyên nhân gây ra sảy thai liên tiếp gồm: bất thường tử cung về mặt giải phẫu, viêm nhiễm; các bất thường nội tiết, miễn dịch; thrombophilia, bất thường di truyền, phơi nhiễm với các yếu tố môi trường và chưa rõ nguyên nhân. Trong các nguyên nhân trên, thrombophilia, nhóm bệnh lý huyết khối di truyền hay mắc phải, liên quan đến sảy thai liên tiếp, hiện nhận được khá nhiều sự quan tâm. Bài viết này trình bày về mối liên quan của thrombophilia với sảy thai liên tiếp.

## PHÂN LOẠI THROMBOPHILIA

Thrombophilia là tình trạng bất thường trong đông máu dẫn đến tăng hình thành huyết khối lòng mạch. Thrombophilia di truyền hay phối hợp di truyền và mắc phải khá phổ biến. Khoảng 15% dân số người da trắng mang một đột biến di truyền về huyết khối. Có nhiều nguyên nhân

thường gặp đưa đến thrombophilia gồm:

- Di truyền: đột biến gen quyết định yếu tố V Leiden (FVL), đột biến gen yếu tố II prothrombin G20210A (FII), đột biến methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) gây tăng homocystein máu và gen mã hóa plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1).
- Mắc phải: hội chứng antiphospholipid (APS), thiếu hụt protein S và protein C.
- Kết hợp cả di truyền và mắc phải: đột biến gen MTHFR, thiếu hụt folate tự nhiên và vitamin B12.

## SINH BỆNH HỌC

Thai kỳ là một tình trạng tăng đông thứ phát. Trong thai kỳ, nồng độ protein S giảm trong khi có sự gia tăng đề kháng protein C hoạt hóa, tăng fibrinogen và các yếu tố II, VII, VIII, X và XII. Những thay đổi trên làm thay đổi huyết động và tăng nguy cơ hình thành huyết khối ở các thai phụ. Ở những phụ nữ mang thai có thrombophilia, tình trạng tăng đông được giả thiết gây nên các vi huyết khối trong giường trao đổi mạch máu tử cung - bánh nhau dẫn đến nhồi máu bánh nhau, từ đó làm rối loạn hệ tuần hoàn mẹ - thai nhi, cuối cùng đưa đến sảy thai. Trong giai đoạn tiền làm tổ của phôi, thrombophilia có thể làm gián đoạn sự hình thành các kênh đối thoại mạch máu sớm giữa nguyên bào nuôi và nội mạc tử cung mẹ đưa đến khiếm khuyết và thất bại làm tổ của phôi. Trong giai đoạn phôi thai, gián đoạn dòng máu mẹ do huyết khối trong mạch máu tử cung nhau có thể dẫn đến

Bảng 1. Các phương pháp khảo sát thrombophilia di truyền (ACOG, 2018).

Thrombophilia di truyền	Phương pháp kiểm tra	Xét nghiệm có tin cậy		
		Trong thai kỳ	Trong đợt tắc mạch cấp	Khi dùng kháng đông
Đột biến yếu tố V Leiden	– Kiểm kháng protein C hoạt hóa (thế hệ II)	+	+	-
	– Nếu bất thường: làm thêm phân tích DNA	+	+	+
Đột biến prothrombin G20210A	Phân tích DNA (bằng PCR)	+	+	+
Khiếm khuyết protein C	Hoạt động protein C (< 60%)	+	-	-
Khiếm khuyết protein S	Kiểm thử chức năng (< 55%)	-*	-	-
Khiếm khuyết antithrombin	Hoạt động antithrombin (< 60%)	+	-	-
Đa hình MTHFR	Kiểm thử chức năng dựa trên ELISA			+
Đột biến PAI-1	Kiểm thử chức năng dựa trên ELISA			+

\*+\*: Có “-”: Không MTHFR: methylene-tetrahydrofolate reductase

PCR: polymerase chain reaction ELISA: enzyme-linked immunosorbent assay

\*Nếu cần thiết phải xét nghiệm trong thai kỳ, ngưỡng cắt xác định bất thường của nồng độ kháng nguyên protein S tự do trong cơ thể ở tam cá nguyệt 2 và 3 lần lượt là < 30% và < 24%.

sẩy thai. Các nghiên cứu cho rằng máu mẹ bắt đầu chảy vào các khoảng gian gai nhau ở thời điểm khoảng tuần 8 – 10 thai kỳ, mối liên hệ giữa thrombophilia và mất thai sau 10 tuần thai kỳ được chấp nhận rộng rãi hơn so với quan điểm sẩy thai trước 10 tuần. Tuy nhiên, dữ liệu từ các phân tích gộp gần đây cho thấy sự chuyển dinh dưỡng từ máu mẹ sang mô thai phụ thuộc vào dòng máu tử cung, vì vậy, có thể bị ảnh hưởng bởi các biến cố huyết khối tại đó, gợi ý rằng vai trò của thrombophilia trong sẩy thai có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi thai nào.

Protein C hoạt hóa có chức năng chống đông máu do bất hoạt yếu tố đông máu số Va và VIIIa, với protein S là đồng yếu tố. Protein C cũng tăng cường sức sống và sự phát triển của nguyên bào nuôi, đóng vai trò quan trọng trong quá trình chết theo chương trình (apoptosis) của nguyên bào nuôi. Vì vậy, sự thiếu hụt protein C hay protein S dẫn đến các hoạt động tăng đông trong tuần hoàn tử cung – nhau. Đột biến yếu tố V Leiden là nguyên nhân thường gặp của kháng protein C hoạt hóa.

Homocysteine thường chỉ hiện diện trong máu sau khi ăn thức ăn có nguồn gốc từ methionine.

Đột biến gen sản xuất enzyme methylene-tetrahydrofolate reductase (MTHFR) sẽ dẫn đến hiện tượng ứ đọng, tăng homocysteine trong máu tạo thành huyết khối và làm cứng thành mạch. Chế độ dinh dưỡng thiếu vitamin B6, B12 và folic acid làm tình trạng này nặng thêm. Nhiều phụ nữ sẩy thai liên tiếp có tình trạng tăng huyết khối do tế bào nội mạc bị kích thích mạn tính và liên quan đến sự hoạt hóa hệ thống đông máu. Điều này đã được chứng minh qua việc tìm thấy nhiều phức bộ thrombin-antithrombin hơn trong máu của phụ nữ sẩy thai liên tiếp so với nhóm chứng (Regan, 2002).

Phụ nữ có tình trạng sẩy thai liên tiếp cũng đã được quan sát thấy tình trạng tăng sản xuất thromboxane và thiếu hụt prostacyclin trong tuần 4 – 11 thai kỳ (Tulppala, 1991). Sự thay đổi tỷ lệ thromboxane/prostacyclin với ưu thế về yếu tố đông máu thromboxane có thể dẫn đến co mạch và kết tập tiểu cầu trong nguyên bào nuôi, đưa đến vi huyết khối và hoại tử nhau. Cuối cùng, nhiều phụ nữ bị sẩy thai liên tiếp cũng có nguy cơ cao hơn gặp phải tình trạng thai chậm tăng trưởng trong lòng tử cung (IUGR – intra-uterine growth restriction), tiền sản giật

và suy thai, điều này gợi ý rằng các bệnh lý kể trên có thể có chung sinh bệnh học là thiếu máu bánh nhau do hình thành các vi huyết khối (Regan, 2002).

### MỐI LIÊN HỆ GIỮA THROMBOPHILIA VỚI SẢY THAI LIÊN TIẾP VÀ PHỔ ĐỘT BIẾN THROMBOPHILIA TẠI VIỆT NAM

Một phân tích gộp (Rey, 2003) bao gồm 31 nghiên cứu bệnh chứng, cắt ngang và đoàn hệ ghi nhận nguy cơ sảy thai khi có tình trạng thrombophilia như sau:

- Đột biến yếu tố V Leiden có liên quan đến mất thai liên tiếp sớm (trước 13 tuần) (OR 2,01; KTC 95%; 1,13 – 3,58) và muộn (sau 22 tuần) (OR 7,83; KTC 95%; 2,83 – 21,7) và mất thai không liên tiếp muộn (sau 19 tuần) (OR 3,26; KTC 95%; 1,82 – 5,83).
- Đột biến gen prothrombin liên quan đến mất thai sớm liên tiếp (OR 2,56; KTC 95%; 1,04 – 6,29).
- Khiếm khuyết protein S liên quan với mất thai liên tiếp là chưa rõ ràng (OR 14,7; KTC 95%; 0,99 – 218).
- Khiếm khuyết protein C và antithrombin không có liên quan có ý nghĩa thống kê với sảy thai, tuy nhiên, cỡ mẫu trong khảo sát các bất thường này còn khá nhỏ.

Nghiên cứu EPCOT (Preston, 1996) trên 843 phụ nữ châu Âu mắc thrombophilia cho thấy nguy cơ chung của mất thai (gồm cả sảy thai và sinh non) tăng nhẹ ở phụ nữ có thrombophilia (OR 1,35; KTC 95%; 1,01 – 1,82). Tuy nhiên, nguy cơ cao nhất chỉ xảy ra với kết cục là sinh non (được định nghĩa trong nghiên cứu là mất thai sau thời điểm 28 tuần vô kinh) với OR = 3,6; KTC 95%; 1,4 – 9,4 và ở những phụ nữ có nhiều khiếm khuyết di truyền phối hợp. Trái lại, nghiên cứu không tìm thấy sự liên hệ lớn giữa thrombophilia nói chung hay một khiếm khuyết di truyền riêng biệt nào với sảy thai (được định nghĩa là mất thai trước 28 tuần) ngoại trừ với khiếm khuyết antithrombin.

Đột biến yếu tố V Leiden hầu như chỉ gặp ở người da trắng, ít gặp ở các chủng tộc khác. Khảo sát đột biến yếu tố V Leiden tại Việt Nam trên 70 bệnh nhân có huyết khối tĩnh mạch sâu và 180 người không bị bệnh đã không ghi nhận trường hợp nào có mang yếu tố V Leiden; tần suất alen đột biến ở người Việt Nam là 0/500 (Nguyễn Đức Bách, 2014). Tương tự, một khảo sát trên 72 phụ nữ Việt Nam có tiền sử sảy thai  $\geq 2$  lần cũng không tìm thấy đột biến yếu tố V Leiden và yếu tố prothrombin II G20210A (Đào Thị Trang, 2017).

Tỷ lệ đột biến MTHFR C677T ở phụ nữ Việt Nam thấp hơn đáng kể so với dân số châu Mỹ. Phân tích đột biến gen MTHFR C677T và A1298C ở 118 phụ nữ Việt Nam trong đó 35 người nhóm chứng và 83 người nhóm có sảy thai, thai chết lưu ít nhất 2 lần kết luận không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh và nhóm chứng đối với từng đột biến MTHFR đơn lẻ (Trịnh Thị Quế, 2019). Tỷ lệ đột biến PAI-1 4G/5G (cả dạng đồng hợp và dị hợp tử) khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm phụ nữ Việt Nam có tiền sử sảy thai liên tiếp xảy ra ở tam cá nguyệt đầu và thứ hai của thai kỳ (Đào Thị Trang, 2017).

Nghiên cứu của Lê Thị Phương Lan (2011) ở Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2009 – 2011 cho thấy 13,7% bệnh nhân có thai kém phát triển và sảy thai liên tiếp có kháng thể antiphospholipid. Cung Thị Thu Thủy và cộng sự (2015) ghi nhận có đến 47,9% bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp dương tính với ít nhất 1 loại kháng thể antiphospholipid (LA, aCL,  $\beta$ 2GP1).

Từ những nghiên cứu trên, có thể kết luận rằng: mối liên hệ giữa thrombophilia và sảy thai liên tiếp còn khá khiêm tốn. Thrombophilia mắc phải như hội chứng antiphospholipid là phổ biến ở phụ nữ Việt Nam có sảy thai liên tiếp. Tuy nhiên, các bệnh thrombophilia di truyền như đột biến yếu tố V Leiden, đột biến prothrombin G20210A, đột biến gen MTHFR là hiếm gặp ở Việt Nam và chỉ gây tăng nguy cơ sảy thai khi có nhiều đột biến phối hợp.

## CÁC QUAN ĐIỂM HIỆN TẠI VỀ TẦM SOÁT VÀ DỰ PHÒNG THROMBOPHILIA Ở PHỤ NỮ SẴY THAI LIÊN TIẾP

### Thrombophilia mắc phải

Nguyên nhân thường gặp nhất của thrombophilia mắc phải là hội chứng antiphospholipid (APS) đặc trưng bởi sự hiện diện của ít nhất một yếu tố lâm sàng và cận lâm sàng như sau (tiêu chuẩn Sydney).

### Lâm sàng

- Có từ 1 đợt thuyên tắc mạch máu (tĩnh mạch, động mạch, hay mạch máu nhỏ).
- Biểu chứng thai kỳ bao gồm:
  - Có  $\geq 3$  lần sảy thai tự nhiên liên tiếp ở tuổi thai nhỏ hơn 10 tuần, sau khi loại trừ các bất thường giải phẫu - nội tiết của mẹ cũng như bất thường di truyền của bố mẹ.
  - Có  $\geq 1$  lần thai lưu ở tuổi thai  $\geq 10$  tuần với hình dạng thai bình thường qua siêu âm hoặc qua kiểm tra trực tiếp sau sảy.
  - Có  $\geq 1$  lần sinh non  $< 34$  tuần với hình thái học thai bình thường do tiền sản giật nặng, sản giật, hay có dấu hiệu khiếm khuyết bánh nhau kéo dài: (1) test khảo sát thai bất thường hoặc không điển hình (ví dụ: Non-stress test), (2) Phân tích hình dạng vận tốc dòng chảy Doppler bất thường (ví dụ: mất dòng chảy cuối tâm trương động mạch rốn), (3) đa ối hoặc (4) cân nặng lúc sinh  $<$  bách phân vị thứ 10 so với tuổi thai.

### Cận lâm sàng (lặp lại ít nhất 2 lần, cách nhau 12 tuần)

- Nồng độ kháng thể kháng cardiolipin huyết thanh dương tính (IgG hoặc IgM) mức trung bình đến cao.
- Nồng độ kháng đông lupus huyết thanh cao.

### Dự phòng và điều trị

Chiến lược hiện tại trong dự phòng các biến chứng thai kỳ ở bệnh nhân có hội chứng

antiphospholipid thai kỳ, dựa trên các bằng chứng chất lượng thấp, là sử dụng aspirin liều thấp ( $< 100$  mg/ngày) và 1 liều dự phòng với heparin không phân đoạn hay heparin trọng lượng phân tử thấp (Empson, 2005). Liều thấp aspirin và liều heparin điều trị nên được dùng ở phụ nữ có hội chứng antiphospholipid bất kể tiền sử thai sản. Tuy chưa có dữ liệu ủng hộ, chiến lược dùng liều thấp aspirin trong thai kỳ thường được khuyến cáo cho các bệnh nhân dương tính với kháng thể antiphospholipid dù không có tiền căn huyết khối hay biến chứng thai kỳ. Các bệnh nhân dương tính với kháng thể antiphospholipid nhưng không có tiền căn huyết khối được khuyến cáo sử dụng liều dự phòng heparin trọng lượng phân tử thấp đến ít nhất 6 tuần sau sinh, là giai đoạn mà nguy cơ huyết khối gia tăng (ACOG, 2012).

Nguy cơ huyết khối dài hạn của phụ nữ có hội chứng antiphospholipid mang thai thấp hơn nguy cơ của nhóm phụ nữ có biến cố huyết khối và cao hơn nguy cơ của các phụ nữ có biến chứng thai kỳ do các yếu tố khác không phải do kháng thể antiphospholipid. Nói chung, không khuyến cáo liệu pháp kháng đông dài hạn cho các phụ nữ có tiền căn hội chứng antiphospholipid trong thai kỳ mà không có các yếu tố nguy cơ huyết khối khác.

### Thrombophilia di truyền

Các nguyên nhân thường gặp nhất là đột biến yếu tố V Leiden (FVL) và đột biến gen prothrombin, cùng nhau chiếm đến 50 – 60% các trường hợp tăng đông di truyền ở nhóm dân số da trắng. Tuy nhiên, hầu như không gặp ở phụ nữ Việt Nam. Khiếm khuyết protein S, protein C và antithrombin (AT) chiếm hầu hết các trường hợp còn lại.

### KẾT LUẬN

Phụ nữ có sảy thai liên tiếp không nên được tầm soát thường quy cho tình trạng thrombophilia di truyền gồm yếu tố V Leiden, đột biến gen yếu tố II (prothrombin) và nồng

Bảng 2. Một số khuyến cáo tầm soát và điều trị dự phòng với thrombophilia di truyền hiện nay

Khuyến cáo	Tầm soát	Điều trị dự phòng
Hội Sản phụ khoa Hoàng gia Anh - RCOG 2011	<ul style="list-style-type: none"> <li>Phụ nữ có sẩy thai tam cá nguyệt II nên tầm soát bệnh thrombophilia di truyền gồm cả yếu tố V Leiden, đột biến gen yếu tố II (prothrombin) và protein S.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Chưa đủ bằng chứng để đánh giá hiệu quả của heparin trong thai kỳ để ngăn ngừa sẩy thai ở phụ nữ có sẩy thai liên tiếp tam cá nguyệt I có thrombophilia di truyền.</li> <li>Liệu pháp heparin trong thai kỳ có thể tăng tỷ lệ sinh sống ở phụ nữ sẩy thai tam cá nguyệt II liên quan đến thrombophilia di truyền.</li> <li>Phụ nữ với sẩy thai liên tiếp chưa giải thích được có tiền lượng kết cục thai kỳ tương lai tốt không cần can thiệp thuốc nếu được chăm sóc hỗ trợ tại một đơn vị chuyên đánh giá thai kỳ sớm.</li> </ul>
Hội Y học sinh sản Hoa Kỳ - ASRM 2012	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tầm soát thường quy thrombophilia di truyền ở phụ nữ sẩy thai liên tiếp hiện tại không được khuyến cáo.</li> <li>Tầm soát thrombophilia di truyền (đặc biệt là yếu tố V Leiden và đột biến gen prothrombin, protein C, protein S và khiếm khuyết antithrombin) có thể được cân nhắc trên lâm sàng nếu có tiền sử tắc mạch huyết khối trong bối cảnh không có các yếu tố nguy cơ (như sau phẫu thuật) hoặc có người thân trực hệ đã biết hoặc nghi ngờ nguy cơ cao bị thrombophilia.</li> <li>Dù mối liên hệ giữa thrombophilia di truyền và mất thai đã được đề xuất, các nghiên cứu đoàn hệ tiến cứu chưa xác nhận được điều này.</li> </ul>	Không có khuyến cáo cụ thể.
Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ - ACOG 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>Xét nghiệm thrombophilia di truyền cho phụ nữ có tiền căn sẩy thai hay các biến cố sản khoa như nhau bong non, tiền sản giật, thai chậm tăng trưởng không được khuyến cáo vì chưa đủ bằng chứng lâm sàng về hiệu quả của các liệu pháp kháng đông.</li> <li>Vì còn thiếu liên hệ giữa đồng/dị hợp tử của gen MTHFR C677T đa hình với các biến cố sản khoa bất lợi, bao gồm cả tăng nguy cơ thuyên tắc huyết khối tĩnh mạch, việc tầm soát cả đột biến MTHFR hay nồng độ homocysteine đối không được khuyến cáo.</li> </ul>	Việc sử dụng aspirin, heparin hay kết hợp cả hai cho thấy không làm giảm nguy cơ sẩy thai sớm ở phụ nữ có thrombophilia ngoại trừ các trường hợp có hội chứng antiphospholipid.
Hội Sinh sản người và Phôi học châu Âu - ESHRE 2018	Không làm xét nghiệm di truyền thrombophilia, trừ mục đích nghiên cứu hoặc người bệnh có yếu tố nguy cơ bệnh thrombophilia.	Phụ nữ đang có hoặc tiền sử có thrombophilia di truyền không được khuyến cáo dùng kháng đông dự phòng trừ mục đích nghiên cứu hoặc có chỉ định dự phòng huyết khối tĩnh mạch (VTE).

độ protein S trừ cho mục đích nghiên cứu, có tiền sử tắc mạch huyết khối, hay có nguy cơ cao huyết khối. Điều trị thường quy bằng aspirin và/hoặc heparin không được khuyến cáo vì không được chứng minh làm giảm nguy cơ sẩy thai sớm ở phụ nữ có thrombophilia ngoại trừ những người có hội chứng antiphospholipid.

#### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- ACOG Practice Bulletin No. 197: Inherited Thrombophilias in Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 2018; 132(1): e18-e34.
- Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98 (5): 1103-1111.
- Ford HB & Schust DJ. Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in obstetrics & gynecology*. 2009; 2(2): 76-83.
- No, Green-top Guideline. The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage, April 2011.
- Practice Bulletin No. 132: Antiphospholipid syndrome. *Obstet Gynecol*. 2012; 120(6): 1514-1521.
- Rey E et al. Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *Lancet*. 2003; 361(9361): 901-908.
- The ESHRE Guideline Group on RPL. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Human Reproduction Open*. 2018; (2).