



SẢY THAI LIÊN TIẾP VÀ HỘI CHỨNG ANTI PHOSPHOLIPID

**ThS. BS. Lê Thị Phương Lan¹,
NHS. Hoàng Minh Phương¹,
NHS. Đỗ Thanh Dung¹, BS. Phùng Thị Hoa²**

¹Trung tâm Hỗ trợ sinh sản, BV Phụ sản Trung ương

²Trung tâm Nghiên cứu Gen- Proteine, Đại học Y Hà nội.

Giới thiệu

Sảy thai liên tiếp là bệnh lý thường gặp và vẫn là thách thức cho các bác sĩ lâm sàng. Định nghĩa sảy thai liên tiếp là các trường hợp sảy thai liên tiếp > 3 lần. Tuy nhiên chúng tôi cho rằng các trường hợp tiền sử 2 lần sảy thai đã ở nhóm nguy cơ cao. Nguyên nhân thường không rõ mặc dù các phát hiện gần đây cho thấy 2 nguyên nhân chủ yếu là di truyền và miễn dịch. Việc điều trị còn nhiều tranh cãi đôi khi trái ngược, thực tế lâm sàng thường gặp việc sử dụng thuốc không cần thiết hoặc quá nhiều. Gần đây sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán đã cung cấp cho các bác sĩ lâm sàng những hiểu biết về nguyên nhân sinh bệnh và cải thiện điều trị. Ở bài viết này chúng tôi đề cập đến mối liên quan giữa hội chứng antiphospholipid và sảy thai liên tiếp.

Dịch tễ học

Tỉ lệ sảy thai chung ở các phụ nữ mang thai khoảng 15-

20%. Sảy thai trước 12 tuần chiếm 80% với khoảng 70% là sảy thai sinh học (chưa thấy túi thai). Chưa có số liệu chắc chắn về tỉ lệ sảy thai liên tiếp, theo Alberman và cộng sự, 1988 tỉ lệ sảy thai liên tiếp chung khoảng 0,6- 2,3%.

Các nguyên nhân

Di truyền

Nguyên nhân bất thường nhiễm sắc thể (NST) chiếm 50- 80% các trường hợp sảy thai 3 tháng đầu. 80% sảy thai sinh học có bất thường di truyền mà chủ yếu là các bất thường đơn gen (single-gene defects), tuy nhiên phần lớn không phát hiện được. Khi sử dụng kỹ thuật CGH (Comparative hybridization - tranh chấp gene và môi) và phân tích chuỗi (micro-array) phân tích lồng nhau và tổ chức thai của các trường hợp thai lưu cho kết quả 75-90% có gen bất thường dù bộ NST (karyotype) biểu hiện bình thường. Tỉ lệ NST bất thường của các trường hợp sảy thai 3 tháng giữa ít hơn, khoảng 15% và ở 3 tháng cuối 5% so với 0,6% trẻ sinh sống.

Thai dị dạng (thai bất thường về cấu trúc)

Là những bất thường như thai có não bé, vô sọ, thoát vị não, bất sản mắt... và có liên quan tới bất thường về số lượng NST. Siêu âm chẩn đoán có thể phát hiện dị dạng thai, sớm nhất là sau 10 tuần tuổi thai. Philip T và CS. (2004) sử dụng siêu âm qua cổ tử cung (CTC) cho 514 trường hợp thai lưu phát hiện 456 trường hợp (88,7%) thai bất thường, có một dị dạng hoặc đa dị dạng. Trong đó, có 73% trường hợp có bất thường về số lượng NST: 64,1% là trisomy (3NST 21, 15, 18...), 18,7% XO và 10,3% đa bội thể (3n, 4n)...

Nội tiết

Khoảng 8-12% các trường hợp sảy thai 3 tháng đầu do nguyên nhân nội tiết. Các rối loạn nội tiết liên quan chủ yếu đến suy hoàng thể (Luteal phase deficiency) chiếm khoảng 35%.

Nguyên nhân miễn dịch

Phần lớn các trường hợp sảy thai liên tiếp không tìm thấy nguyên nhân là do yếu tố miễn dịch. Bao gồm những bất đồng miễn dịch hay còn gọi là dị miễn (alloimmunozation) và phần lớn do nguyên nhân tự miễn (autoimmunozation) mà điển hình là hội chứng antiphospholipid (antiphospholipid syndrome- APS).

Nhiễm trùng

Là nguyên nhân điều trị được. Các viêm nhiễm thường gặp do Chlamydia, giang mai, nhiễm khuẩn âm đạo, Listeriosis, Cytomegalovirus và do lao.

Hội chứng kháng phospholipid (Antiphospholipid syndrome)

Hội chứng kháng phospholipids (APS) được đề cập lần đầu năm 1983, là tình trạng bệnh lý liên quan tắc mạch, sảy thai liên tiếp và đi kèm giảm tiểu cầu, tăng kháng thể kháng phospholipids (aPL). Nhóm các aPL mà đại diện chủ yếu 2 loại: chống đông lupus (lupus



anticoagulant- LA) và kháng thể kháng cardiolipin (aCL). Chẩn đoán dựa vào kháng thể kháng phospholipids LA, aCL hoặc cả hai dương tính.

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

Rai và CS. (1995) báo cáo tỉ lệ bệnh nhân sảy thai liên tiếp có aPL dương tính chiếm 7- 42%. 90% bệnh nhân có tiền sử sảy thai > 3 lần có kết quả dương tính, trong đó 15% dương tính dai dẳng với cả LA và IgG và IgM của aCL. Tỉ lệ này ở nhóm phụ nữ bình thường là 3% tuy nhiên tình trạng này không có ý nghĩa tiên lượng nguy cơ sảy thai.

Hội chứng APS xuất hiện ở bệnh nhân có tiền sử sảy thai liên tiếp < 12 tuần, >12 tuần hoặc bất cứ tuổi thai nào. Hơn nữa, APS không những là nguyên nhân sảy thai liên tiếp mà còn liên quan đến tình trạng bệnh lý khác: sinh non, suy nhau thai- thai kém phát triển, tiền sản giật, tắc mạch. Điều trị aPL có thể cải thiện sức khỏe trẻ và phòng được tai biến sản khoa. Số liệu cho thấy tỉ lệ sinh sống đạt 50% ở những bệnh nhân được điều trị.

Bệnh sinh

Đây được coi là bệnh hệ thống. Cơ chế sinh bệnh chưa

rõ, tuy nhiên như các bệnh tự miễn khác, bệnh lý aPL liên quan đến di truyền và yếu tố môi trường. Các số liệu cho thấy tình trạng viêm nhiễm đóng vai trò chủ yếu gây phát sinh bệnh. Nghiên cứu 100 bệnh nhân có aPL cho thấy tình trạng viêm nhiễm thúc đẩy bệnh nặng hơn bao gồm viêm da chiếm 18%, HIV 17%, giang mai, viêm phổi 14%, viêm gan C 13% và viêm đường tiết niệu 10%. Khuẩn *Helicobacter pylori* thường gặp ở dạ dày và đường tiêu hoá cũng liên quan đến hội chứng APS, có thể do chúng có cấu trúc cao phân tử giống nhau. Ngoài ra, aPLs có thể xuất hiện khi sử dụng các thuốc Phenothiazine, Procainamide, Quinidine và Hydralazine (Bảng 1).

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

Thăm dò và chẩn đoán

Chỉ định thăm dò

- Cho các trường hợp có tiền sử sẩy thai > 2 lần.

- Các trường hợp có tiền sử sẩy thai 3 tháng giữa, 3 tháng cuối không rõ nguyên nhân.
 - Các trường hợp thai kém phát triển, tiền sản giật.
- Thời điểm thực hiện tốt nhất là ngay sau sẩy thai hoặc ngay khi có thai, càng sớm càng tốt.

Các kháng- kháng thể phospholipids cần tìm: 2 loại đại diện điển hình là LA bằng phương pháp coagulation và aCL hoặc phosphatidylserine bằng phương pháp miễn dịch. Một vài phòng xét nghiệm dựa vào β 2-Glycoprotein-I (β 2-GP-I) tuy nhiên có khả năng âm tính giả.

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

Điều trị

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

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

Bắt đầu điều trị khi phát hiện có tim thai qua siêu âm (Guideline Hiệp hội Huyết học Anh, 2000). Thời gian lý tưởng điều trị Heparin hiện chưa xác định (Wendell và CS., 2007), thời gian điều trị nên phân loại như sau:

- Bệnh nhân aPL và có tiền sử tắc mạch (đã và đang dùng warfarin): khi có thai dùng LM WH/UH thay thế thuốc chống đông warfarin suốt kỳ thai nghén.

Bảng 1. Phân loại (theo Guideline của Hiệp hội Huyết học Anh, 2000): 3 nhóm chính

APS nguyên phát	APS thứ phát	Bệnh lý liên quan
Các bệnh lý tắc mạch	Bệnh lupus	Viêm nhiễm
Viêm cơ tim không nhiễm khuẩn do tắc mạch	Thấp khớp	U hạch, K hạch
Sẩy thai liên tiếp	Xơ hóa hệ thống	Tiếp xúc thuốc:
	Hội chứng Sjogren	Phenothiazine,
	Bệnh hồng cầu liềm	Procainamide, Quinidine
	Khác	và Hydralazine.

- Bệnh nhân có tiền sử sẩy thai ít nhất một lần >10 tuần, không có tiền sử tắc mạch: dùng LMWH/UH, nên ngừng thuốc khi thai 34 tuần.
- Bệnh nhân >3 lần sẩy thai sớm <10 tuần: dùng liều thấp (1mg/kg/ngày hoặc 5000IU/ngày).
- Nên dùng phối hợp với aspirin.

Thuốc có trên thị trường: Lovenox hoặc Clexane (Sanofi-Aventis) 0,2ml (20mg) hoặc 0,4ml (40mg)/ngày

Aspirin liều thấp

Hiệu quả khi dùng phối hợp với LMWH/UH. Nghiên cứu Kutteh so sánh dùng Aspirin đơn độc và phối hợp với LMWH/UH cho tỉ lệ sinh sống là 44% so với 80%. Liều dùng 75-100mg/ngày. Bắt đầu sử dụng sớm ngay khi phát hiện có thai. Nguy cơ chảy máu: ít nếu dùng LMWH.

Theo dõi điều trị

Cần có sự phối hợp chặt chẽ giữa các bác sĩ lâm sàng và xét nghiệm.

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

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

Nghiên cứu trên bệnh nhân sẩy thai liên tiếp có hội chứng antiphospholipid tại bệnh viện Phụ Sản Trung Ương

Mục tiêu của nghiên cứu nhằm khảo sát vai trò của hội chứng antiphospholipid ở bệnh nhân sẩy thai liên tiếp và hiệu quả điều trị của Heparin trọng lượng phân tử thấp và Aspirin liều thấp. Nghiên cứu được thực hiện từ tháng 7 năm 2009 đến 31 tháng 3 năm 2010. Phương pháp nghiên cứu là mô tả loạt ca bệnh.

Tất cả các bệnh nhân đến khám vì có tiền sử sẩy thai liên tiếp > 2 lần được thực hiện các xét nghiệm thăm dò:

- Nhóm máu, Rh
- Các bệnh lây truyền đường tình dục: chlamydia, HIV, HbsAg, TPHA...
- EIA định lượng β hCG, Estradiol (E2), Progesterone
- Xét nghiệm miễn dịch chẩn đoán aPL IgG và IgM, aCL IgG và IgM, nếu cả hai aPL và aCL âm tính bệnh nhân được thử tiếp β 2-GP-I

Chẩn đoán

Chẩn đoán xác định khi có aPL hoặc aCL hoặc β 2-GP-I dương tính (IgM/ IgG >10UI/mL, theo tiêu chuẩn của kit chẩn đoán).

Điều trị và theo dõi

Nhóm bệnh nhân có aPL âm tính được điều trị với Progesterone, dạng viên đặt âm đạo (Utrogestan hoặc Progesfic) 200mg x lần/ngày đến thai 12 tuần.

Nhóm bệnh nhân có aPL dương tính: như trên và Lovenox hoặc Clexane (Sanofi-Aventis) 0,2ml (20mg) hoặc 0,4ml (40mg)/ngày, tiêm dưới da đến khi thai 12 tuần. Phối hợp với aspirin liều thấp (Aspegic) 100mg/gói/ngày.

Theo dõi sự phát triển thai bằng siêu âm 2 tuần/lần khi thai < 12 tuần và sau đó 4 tuần/ lần.

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

Theo dõi huyết học: số lượng tiểu cầu, các yếu tố đông máu. 4 tuần đầu sử dụng, 2 tuần/lần. Sau đó 4 tuần/lần cho tới khi ngừng dùng thuốc. Tiêu chuẩn ngừng dùng thuốc khi số lượng tiểu cầu giảm < 100.000/ml.

Kết quả

Tổng số bệnh nhân thu nhận được 57 trường hợp, trong đó có 22 trường hợp có aPL dương tính, chiếm 38,6%. Đặc điểm bệnh nhân của cả hai nhóm tương đương. Tuổi trung bình 30,5 cho nhóm aPL dương tính và 30,9 cho nhóm aPL âm tính. Tuổi thai khi đến khám đều dưới 12 tuần, tuổi thai trung bình của 2 nhóm aPL dương tính và aPL âm tính là 4,9 và 5,1 tuần, phần lớn bệnh nhân đến khám sớm khi thai <6 tuần (47/57 trường hợp, 82,4%). Trong đó, có một trường hợp đến khám khi thai đã 8 tuần. Tỷ lệ thai phát triển 84,2% (48/57). Đối với các trường hợp aPL dương tính, điều trị Heparin trọng lượng phân tử thấp (Lovennox) và phối hợp Aspirin liều thấp cho kết quả khả quan, tỷ lệ thai phát triển 86,4% (19/22 trường hợp). Hiện đã có hai trường hợp sinh con đủ tháng, 1 gái 38 tuần 2900g và 1 trai 3000g.

Khảo sát các yếu tố liên quan tới hội chứng anti-Phospholipid ở bệnh nhân sảy thai liên tiếp chúng tôi thấy tỷ lệ aPL dương tính tăng có ý nghĩa ở bệnh nhân có tiền sử sảy > 3 lần, chiếm 70%. aPL dương tính xuất hiện nhiều ở bệnh nhân có tuổi thai sảy >7 tuần, 17/34 (50%) trường hợp. Ở nhóm bệnh nhân có tiền sử sảy thai < 6 tuần, chỉ có 20% trường hợp dương tính với kháng thể- kháng Phospholipid, có lẽ do phần lớn nguyên nhân gây sảy thai sớm < 6 tuần là các bất thường về di truyền và thiếu hụt nội tiết trợ thai. Mặc dù không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê giữa nhóm có tiền sử đã sinh con đủ tháng và chưa, tuy nhiên số liệu cho thấy dường như bệnh nhân có tiền sử sinh con đủ tháng có tiền lượng điều trị tốt hơn, cả 15 trường hợp thai phát triển tốt.

Có 41 trường hợp được định lượng estradiol (E2) và progesterone (P4) vì đã loại các trường hợp đã sử dụng thuốc nội tiết trước khi đến với chúng tôi. Cho đến nay,

chưa có nghiên cứu về nồng độ nội tiết bình thường tương đương với tuổi thai, do vậy chúng tôi lấy giới hạn E2 ≤100pg/ml và P4 ≤10ng/ml để phân loại bệnh nhân có thiếu hụt nội tiết. Kết quả cho thấy phần lớn bệnh nhân đều có nồng độ progesterone >10ng/ml, phải chăng giới hạn này không đủ để chẩn đoán.

48/57 bệnh nhân được làm nhiễm sắc thể (NST) cho cả vợ và chồng, không có trường hợp nào có biểu hiện NST bất thường. Có 2 trường hợp chúng tôi gửi xét nghiệm NST mô thai sẩy cũng có kết quả bình thường, cả hai trường hợp đều là 46,XX.

Bàn luận

Hội chứng antiphospholipid- APS và sảy thai liên tiếp

Rõ ràng hội chứng antiphospholipid là một trong những nguyên nhân quan trọng của gây sảy thai liên tiếp với tỷ lệ 38,6%, tương đương với các số liệu đã báo cáo. Tỷ lệ này tăng theo số lần sảy thai và có thể xảy ra ở bất kỳ tuổi thai nào. Xét nghiệm chẩn đoán aPL và aCL là cần thiết cho các bệnh nhân có tiền sử sảy thai ≥ 2 lần và là phương tiện chẩn đoán xác định hội chứng APS.

APS là tình trạng bệnh lý có thể điều trị. Heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp với Aspirin liều thấp là phương pháp điều trị hiệu quả, an toàn, tỷ lệ thai sống và phát triển cao >80%, có thể so sánh với kết quả của Rai & CS. (1997) là 81,2%. Tất cả bệnh nhân APS của nghiên cứu được dùng heparin và Aspirin ngay khi được chẩn đoán. Không có trường hợp nào giảm tiểu cầu hoặc rối loạn đông máu khi điều trị. Tuy nhiên do e ngại các tác dụng phụ của thuốc phần lớn bệnh nhân của chúng tôi đều ngừng điều trị sau 12 tuần do tiền sử sảy thai của họ <12 tuần và hiện chưa có trường hợp nào thai ngừng phát triển và đang được tiếp tục theo dõi. Do vậy câu hỏi đặt ra là thời điểm bắt đầu dùng thuốc và ngừng thuốc như vậy đã hợp lý chưa vì theo khuyến cáo của Hiệp hội Huyết học Anh quốc, thời gian dùng thuốc khi có xuất hiện tim thai trên siêu âm và kéo dài tới khi thai 34 tuần. Hy vọng với số lượng mẫu nghiên cứu lớn

hơn và theo dõi tới khi kết thúc thai nghén chúng tôi có thể đưa ra phác đồ điều trị hiệu quả dựa trên các chứng cứ lâm sàng cụ thể hơn.

Sử dụng progesterone cho bệnh nhân APS

Cả hai nhóm bệnh nhân có và không có APS của nghiên cứu đều được bổ sung Progesterone. Kết quả thai phát triển của cả hai nhóm là 86,4% (19/22 của bệnh nhân có aPL dương tính) và 82,6% (29/35 của bệnh nhân có aPL âm tính).

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

Nên bổ sung estrogen để hỗ trợ hoàng thể hay không?

Việc bổ sung estrogen trong hỗ trợ hoàng thể còn nhiều tranh cãi. Một nghiên cứu trên bệnh nhân thụ tinh ống nghiệm thấy rằng với bệnh nhân có nồng độ Estradiol ngày 7 sau mũi tiêm hCG giảm 50% có nguy cơ sẩy thai sớm cao hơn và bổ sung Estradiol là cần thiết cho những trường hợp này (Sharara và CS., 1999; Pritts và Atwood, 2002). Tuy nhiên, các nghiên cứu đã công bố không thấy sự khác nhau giữa có hay không bổ sung E2 cho bệnh nhân này (E.M. Kolibianakis và CS., 2008). Nghiên cứu của chúng tôi chỉ bổ sung E2 (Progynova 2mg/ngày) cho những bệnh nhân có tiền sử sẩy <5 tuần và kết quả thai phát triển khoảng 80%. Tuy nhiên không có so sánh nhóm chứng nên chưa thể kết luận được.

Vai trò chẩn đoán của các xét nghiệm nội tiết và NST

Kết quả của 41 bệnh nhân được định lượng nội tiết β hCG, E2 và Progesterone cho thấy không khác nhau đáng kể giữa nhóm aPL dương tính và âm tính. Hai lý do có thể giải thích hiện tượng này. Thứ nhất, có lẽ định lượng nội tiết trợ thai chưa đủ chứng cứ để kết luận hiện tượng thiếu hụt nội tiết trợ thai ở bệnh nhân sẩy thai liên tiếp, kết luận này cũng phù hợp với báo cáo của các tác giả khác. Thứ hai, hiện chưa tác giả nào đưa ra nồng độ progesterone hay E2 được xem là bình thường cho từng độ tuổi thai. Chẩn đoán hội chứng suy hoàng thể chủ yếu dựa vào định lượng progesterone và sinh thiết niêm mạc tử cung ở pha giữa hoàng thể ở những chu kỳ kinh trước.

Theo chúng tôi việc bổ sung progesterone là cần thiết cho các trường hợp sẩy thai liên tiếp, trừ các trường hợp có nguyên nhân cơ học: hở eo cổ tử cung, CTC ngắn... như vậy định lượng Progesterone và E2 không có giá trị chẩn đoán cũng như tiên lượng. Xét nghiệm NST của bố và mẹ không đủ để chẩn đoán nguyên nhân bất thường di truyền (gene defects), đòi hỏi các kỹ thuật cao như micro array, PCR.

Kết luận và kiến nghị

1. Hội chứng kháng Phospholipid là một trong những nguyên nhân chính gây sẩy thai liên tiếp, hơn nữa còn liên quan đến tai biến sản khoa khác: sinh non, thai kém phát triển, tiền sản giật, tắc mạch. Đây là bệnh lý có khả năng điều trị.
2. Heparin trọng lượng phân tử thấp phối hợp với Aspirin liều thấp là phương pháp điều trị hiệu quả cho APS.
3. Bổ sung progesterone là cần thiết cho bệnh nhân tiền sử sẩy thai <12 tuần và thời gian điều trị không quá 12 tuần.
4. Cần tiếp tục nghiên cứu có so sánh với số lượng lớn hơn và các trường hợp thai lưu 3 tháng giữa và 3 tháng cuối.

Tài liệu tham khảo

Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility Lippincott Williams & Wilkin- 1999.

Recurrent Pregnancy loss Causes, Controversies and Treatment Informa, 2007.

Gilad Twig et al. Anti Phospho Lipid Syndrome- pathophysiology. Recurrent Pregnancy Loss- Cause, Controversies and Treatment. Informa Health Care, 2007: 107-114.

Hassold T.J. A cytogenetic study of repeated spontaneous abortion. Am J Hum Genet 1980; 12: 11- 26.

Howard J.A. Recurrent Pregnancy Loss- Cause, Controversies and Treatment. Informa Health Care, 2007.

Kolibianakis E.M et al. Estrogen addition to progesterone for luteal support in cycles stimulated with GnRH analogues and rFSH for IVF:

a system review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2008 23(6): 1346-1354.

Schaeffer A.J, Chung J et al. Comparative genomic hybridization- array analysis enhances the detection of aneuploidies and submicroscopic imbalances in spontaneous miscarriages. Am J Hum Genet 2004; 74: 1168-74.

Rai R.S et al. High prospective fetal loss rate in untreated pregnancies with phospholipid antibodies. Hum. Reprod, 1995; 10, 3301-3304.

Rai R.S et al. Randomised controlled trial of aspirin and aspirin plus heparin in pregnant women with recurrent miscarriage with phospholipid antibodies. British Medical Journal 1997; 314, 253-257.

Torchinsky A, Toder V. Does the maternal immune system regulate the embryos response to teratogens?. Recurrent Pregnancy Loss- Cause, Controversies and Treatment. Informa Health Care, 2007: 59- 66.

HỘI NỘI TIẾT SINH SẢN và VÔ SINH TP. HCM (HOSREM)

SỨ MỆNH

HOSREM thúc đẩy và thực hiện các hoạt động đào tạo liên tục nhằm không ngừng nâng cao năng lực chuyên môn của nhân viên y tế trong lĩnh vực chăm sóc sức khỏe sinh sản.