

PGS.TS. NGUYỄN ANH TRÍ

**ĐÔNG MÁU**  
**ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG**  
*(Tái bản lần thứ hai có sửa chữa và bổ sung)*



**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**  
**HÀ NỘI - 2008**

1914

1914

1914

1914

1914

## LỜI GIỚI THIỆU

Kiến thức về đông máu (bao gồm các quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin) là rất cần thiết không chỉ trong chuyên khoa huyết học, mà cả trong nhiều chuyên khoa khác như: tim mạch, tiêu hoá, ngoại khoa, nhi khoa, truyền nhiễm, lão khoa, ung thư... Bởi vậy đông máu luôn chiếm vị trí quan trọng trong hành trang kiến thức của các thầy thuốc.

Với sự tiến bộ như vũ bão của khoa học kỹ thuật, đặc biệt là những kỹ thuật y học nên hiện nay kiến thức về đông máu đã được bổ sung và đổi mới rất nhiều.

Qua học tập và trao đổi với các đồng nghiệp, đồng thời với sự cố gắng tìm tòi, tham khảo các tài liệu về đông máu trong nước và nước ngoài; trên cơ sở có tính đến những nhu cầu trong thực hành và giảng dạy, PTST.S. Nguyễn Anh Trí - Viện trưởng Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương đã biên soạn cuốn sách "Đông máu ứng dụng lâm sàng" Trong đó:

- Tác giả đã dành một phần thích đáng để trình bày những vấn đề cơ bản về lý thuyết các quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin.

- Phần chính của cuốn sách đã đề cập đến những vấn đề rất thiết thực của đông máu ứng dụng, như: Cách phân tích và đánh giá các xét nghiệm đông máu; Chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý; Cách kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật; Cách dùng và đặc biệt là cách theo dõi bằng các xét nghiệm đông máu trong điều trị các thuốc chống tiêu fibrin; heparin, warfarin, streptokinase, urokinase, t-PA; aspirin... Hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) cũng đã được trình bày một cách rất chi tiết trong cuốn sách này.

Mặc dầu vẫn còn những thiếu sót về nội dung lẫn hình thức, nhưng nhìn chung bên cạnh một bố cục hợp lý, một cách viết sáng sủa, dễ hiểu; thì những điểm nổi bật của cuốn sách này là: tính hệ thống và tính cập nhật cao. Bởi vậy, sách thật sự là một tài liệu tham khảo hữu ích cho các bác sĩ lâm và các thầy thuốc thực hành điều trị trong nhiều chuyên khoa, cũng như cho sinh viên các Trường đại học Y-Dược.

Chúng tôi xin trân trọng giới thiệu cuốn sách nhỏ này với bạn đọc và qua đây cũng mong nhận được những ý kiến đóng góp chân thành của độc giả về nội dung cuốn sách.

**GS. TSKH. PHẠM MẠNH HÙNG**

**Nguyên Thứ trưởng Bộ Y tế**

**Nguyên Chủ nhiệm Bộ môn Miễn dịch học - Học viện quân y**

## LỜI NÓI ĐẦU

Xin chân thành cảm ơn các bạn bè và đồng nghiệp - đặc biệt là học viên các lớp cao học, chuyên khoa I, chuyên khoa II và nội trú chuyên khoa Huyết học - Truyền máu (trong những năm từ 1996 đến nay)... đã động viên và khích lệ chúng tôi trong việc viết cuốn sách này.

Chúng tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc đến GS.TS. Phạm Mạnh Hùng - Nguyên Thứ trưởng Bộ Y tế - đã dành thời gian để đọc, góp ý cho nội dung và viết lời giới thiệu cho cuốn sách.

Nhân đây chúng tôi cũng xin cảm ơn Dr. Si Chan Kim (Hàn Quốc) đã giúp đỡ cho chúng tôi nhiều tài liệu quý và cập nhật về đông máu.

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn Nhà xuất bản Y học đã tạo điều kiện thuận lợi cho việc xuất bản cuốn sách này.

Mặc dầu đã rất cố gắng, nhưng chắc chắn sách vẫn còn nhiều thiếu sót; Chúng tôi mong nhận được những ý kiến đóng góp chân thành của bạn đọc về nội dung của cuốn sách.

Xin gửi đến các bạn bè, đồng nghiệp - đặc biệt là những đồng nghiệp cùng chuyên khoa Huyết học - Truyền máu hiện đang công tác tại các vùng sâu, vùng xa - cuốn sách nhỏ này. Mong hãy coi đây như một món quà tuy bé nhưng chứa đựng nhiều tình nghĩa vì trong đó không chỉ có nội dung mà còn có cả tấm lòng thiết tha với nghề của một người bạn.

Tác giả

NGUYỄN ANH TRÍ

## MỤC LỤC

	<i>Trang</i>
<i>Lời giới thiệu</i>	3
<i>Lời nói đầu</i>	4

### *Phần một*

## LÝ THUYẾT ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG

<i>Tiểu cầu</i>	7
<i>Mạch máu</i>	22
<i>Yếu tố von-Willebrand</i>	26
<i>Sinh lý quá trình cầm máu</i>	29
<i>Sinh lý quá trình đông máu</i>	40
<i>Sinh lý quá trình tiêu fibrin</i>	64

### *Phần hai*

## ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG

<i>Các xét nghiệm thăm dò</i>	82
<i>Chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý</i>	117
<i>Kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật</i>	130
<i>Thăm dò một xu hướng huyết khối mắc phải</i>	134
<i>Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC)</i>	138
<i>Các trạng thái tăng tiêu huỷ fibrin và việc sử dụng các thuốc chống tiêu fibrin</i>	180
<i>Liệu pháp kháng tiểu cầu</i>	184
<i>Điều trị bằng các thuốc kháng đông</i>	191
<i>Liệu pháp tiêu fibrin</i>	214
<i>Tra cứu theo từ mục</i>	222
<i>Tài liệu tham khảo</i>	227



*Phần một*

## LÝ THUYẾT ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG

### TIỂU CẦU

#### I. ĐẠI CƯƠNG VỀ QUÁ TRÌNH SINH MẪU TIỂU CẦU VÀ TIỂU CẦU

Tiểu cầu là một trong những thành phần có vai trò quan trọng bậc nhất của quá trình cầm máu và đông máu. Tuỷ xương là nơi sinh ra tiểu cầu. Tiểu cầu là các mảnh nhỏ không nhân, tách ra từ các mẫu tiểu cầu.

Quá trình sinh mẫu tiểu cầu được tóm tắt như sau (*xem sơ đồ 1*):

— Tế bào gốc vạn năng, dưới tác động của các yếu tố kích thích sinh máu, sẽ lần lượt chuyển thành các tế bào gốc định hướng sinh tuỷ hỗn hợp (gồm cả dòng hồng cầu, bạch cầu hạt và đại thực bào), và sau đó là tế bào tiền thân định hướng sinh mẫu tiểu cầu (bao gồm: loại sớm là BFU-Mk; và loại muộn là CFU-Mk).

Từ các tế bào này, mẫu tiểu cầu tiếp tục biệt hoá để tạo thành các tế bào đầu dòng có thể nhận biết được (recoognizable precursors) dưới kính hiển vi quang học, theo phương pháp nhuộm Giemsa thông thường.

— Sinh mẫu tiểu cầu được điều hoà bằng một cơ chế hết sức phức tạp, mà cho đến nay vẫn còn một số điều chưa biết rõ. Trong đó có sự tham gia điều hoà của hầu hết các chất kích thích sinh máu, như: Các Interleukin (IL<sub>1</sub>, IL<sub>3</sub>, IL<sub>6</sub>), yếu tố ức chế loxêmi (LIF), các yếu tố kích thích tạo cụm (CSF), thrombopoietin (TPO), erythropoietin (EPO), thrombospondin (TSP)...





- Ở những lứa tuổi đầu tiên, các tế bào đầu dòng chỉ mang những markers chung của tế bào dòng tuỷ (như HLA-II, HLA-I); nhưng trong quá trình trưởng thành của mình, mẫu tiểu cầu dần đã tổng hợp được những thành phần đặc trưng cho mẫu tiểu cầu và tiểu cầu; ví dụ:

+ Ở lứa tuổi từ tế bào tiền thân định hướng sinh mẫu tiểu cầu trở đi các tế bào này đã tổng hợp được GPIIb/IIIa- đó là hai loại glycoprotein rất quan trọng trong việc dính các tiểu cầu với collagen hoặc với fibrinogen.

+ Từ tế bào nguyên mẫu tiểu cầu trở đi thì chúng đã có thể tổng hợp được một loạt các yếu tố quan trọng khác, như: GPIb, yếu tố von-Willebrand (v-WF), thrombospondin (TSP), yếu tố 4 tiểu cầu (PF-4), thậm chí cả fibrinogen (FBG).

- Các tế bào mẫu tiểu cầu chủ yếu gặp trong tuỷ xương mà có thể nhận biết được bằng kỹ thuật nhuộm Giemsa và soi dưới kính hiển vi quang học là:

+ Nguyên mẫu tiểu cầu (megakaryoblast): Đây là tế bào duy nhất của các mẫu tiểu cầu có khả năng phân bào. Kích thước 20-40  $\mu\text{m}$ ; nhân to mịn thường có 1-2 nhân. Nguyên sinh chất ưa base, có một quang mờ nhạt giữa nhân và nguyên sinh chất.

+ Mẫu tiểu cầu ưa base (promegakaryocyte): Đó là những tế bào có kích thước to hơn nguyên mẫu tiểu cầu ( $>40 \mu\text{m}$ ). Nhân nhỏ hình thận hoặc hình đa giác có eo thắt, có thể còn bóng hạt nhân. Nguyên sinh chất vẫn còn rất ưa base và không có hạt.

+ Mẫu tiểu cầu có hạt chưa sinh tiểu cầu (megakaryocyte without thrombocyte) Kích thước to (50-80 $\mu\text{m}$ ) nhân nằm lệch về một phía, lưới màu thô và nhiều múi; Nguyên sinh chất ưa base nhẹ, chứa rất nhiều hạt nhỏ bắt màu ưa azua; các hạt này lúc đầu xuất hiện ở quanh nhân sau đó lan ra khắp nguyên sinh chất. Màng tế bào còn nguyên vẹn.

## II. TIỂU CẦU

### 1. Đặc điểm chung

Tiểu cầu là thành phần hữu hình nhỏ nhất của máu, có đường kính 4-8µm. Đó là những mảnh nguyên sinh chất được tách ra từ mẫu tiểu cầu không theo cơ chế phân bào.

Các tiểu cầu lưu hành ở máu ngoại vi có một siêu cấu trúc phức tạp gồm hệ thống màng, khung tế bào, vi quản, vi sợi; Ngoài ra còn dấu vết của bộ Golgi, một ít ty lạp thể, một hệ thống lưới nội bào tương gọi là hệ thống ống dày đặc v.v... Trong tiểu cầu còn có nhiều glycogen và đặc biệt có chứa các yếu tố bào tương như: yếu tố XIII và yếu tố tăng trưởng tế bào nội mạc nguồn gốc từ tiểu cầu (PDECGF: platelet - derived endothelial cell growth factor).

Những công trình nghiên cứu cho thấy trong tiểu cầu còn có rất nhiều hạt, được chia thành ba nhóm: hạt sẫm, hạt α và túi lysosome với các thành phần chứa trong các hạt đó như sau:

#### a) Hạt sẫm:

- ADP, ATP, GDP, GTP
- Serotonin
- Histamin
- Calci
- Magiê
- Pyrophosphat

#### b) Túi lysosome:

- Galactosidase
- Fucosidase
- Hexosaminidase
- Glucuronidase

– Và một số thành phần khác...

c) Thành phần hạt  $\alpha$ :

– Các protein dính:

+ Fibrin

+ Fibronectin

+ Yếu tố von-Willebrand (v-WF: von-Willebrand factor)

+ Thrombospondin

+ Vitronectin

– Các chất điều biến phát triển (growth modulators):

+ Yếu tố phát triển nguồn gốc từ tiểu cầu (PDGF: platelet derived growth factor).

+ Peptid hoạt hoá tổ chức liên kết (CTAP: connective tissue activating peptide).

+ Yếu tố 4 tiểu cầu.

+ Thrombospondin.

– Các yếu tố đông máu:

+ Yếu tố V

+ Kininogen trọng lượng phân tử cao (HMWK: high molecular weight kininogen).

+ Chất ức chế C1 (C1- inhibitor).

+ Fibrinogen.

+ Yếu tố XI.

+ Protein S.

+ Chất ức chế yếu tố hoạt hoá plasminogen-1 (PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1)

Bao bọc xung quanh tiểu cầu có lớp "khí quyển quanh tiểu cầu" - đó là một lớp các thành phần của huyết tương được tiểu cầu hút lên trên bề

mặt của mình; Chính lớp này đã có vai trò rất quan trọng trong quá trình cầm máu. Nếu thực hiện việc rửa tiểu cầu thì lớp khí quyển quanh tiểu cầu bị trôi đi dẫn đến chức năng của tiểu cầu cũng bị giảm.

## 2. Các yếu tố của tiểu cầu

Hiện nay người ta đã biết một số yếu tố sau:

- Yếu tố 1: Là yếu tố có thể thay thế cho AC-globulin huyết tương để hoạt hoá prothrombin thành thrombin; được Ware và cộng sự phát hiện năm 1948.

- Yếu tố 2: Là yếu tố có tác dụng rút ngắn thời gian đông của fibrinogen dưới tác dụng của thrombin

- Yếu tố 3: Bản chất là một lipoprotein được tổng hợp bởi tiểu cầu; chủ yếu nằm ở phần hạt, có thể là hạt tự do hoặc hạt dính vào màng. Yếu tố 3 tiểu cầu rất cần thiết để hình thành thromboplastin nội sinh bằng cách tương tác với các yếu tố chống hemophilia; và để rồi xúc tác cho quá trình chuyển prothrombin thành thrombin.

- Yếu tố 4: Còn gọi là yếu tố chống heparin. Bản chất là một glycoprotein. Yếu tố 4 có tác dụng trung hoà hoạt tính chống đông của heparin (1 đơn vị của heparin có thể bị trung hoà bởi  $5 \times 10^8$  tiểu cầu).

- Yếu tố 5: Là một yếu tố có khả năng làm đông máu, có lẽ tác dụng tương tự fibrinogen. Nếu dùng trypsin để xử lý tiểu cầu (loại trừ yếu tố 5) thì thấy tiểu cầu không tập hợp được thành từng đám khi cho tiếp xúc với các yếu tố gây ngưng tập.

- Yếu tố 6: Còn gọi là yếu tố chống tiêu sợi huyết, vì yếu tố 6 có tác dụng chống lại hiện tượng này. Tuy nhiên yếu tố 6 khác với yếu tố chống tiêu sợi huyết của huyết tương vì động học của hai men này thuộc hai hệ thống khác nhau.

– Yếu tố 7: Là đồng yếu tố với thromboplastin vì nó có khả năng chuyển prothrombin thành thrombin khi có một nồng độ thấp thromboplastin tổ chức, ion calci hay yếu tố 5.

– Yếu tố 8: Là yếu tố chống thromboplastin của tiểu cầu, trong đó hoạt tính chống đông có liên quan với phosphatidincerin.

– Yếu tố 9: Là yếu tố co rút giống thrombosterin, tạo điều kiện cho sự co cục máu được tốt hơn.

– Yếu tố 10: Là serotonin không phải do tiểu cầu tạo ra mà do tiểu cầu hấp thu được từ đường tiêu hoá. Serotonin có tác dụng gây co mạch do kích thích cơ trơn; Trong quá trình cầm máu tiểu cầu vỡ ra sẽ làm co mạch địa phương ở những khu vực gần dính cầm máu. Đồng thời serotonin cũng có khả năng hoạt hoá hệ thống tiêu fibrin do đó có thể tiêu cục huyết khối.

– Yếu tố 11: Là thromboplastin của tiểu cầu.

– Yếu tố 12: Chính là yếu tố XIII của huyết tương- yếu tố ổn định sợi huyết - do chính tiểu cầu hấp thu lên bề mặt của nó.

– Yếu tố 13: Là ADP.

### III. NHỮNG ĐẶC TÍNH CHÍNH CỦA TIỂU CẦU

#### 1. Khả năng hấp phụ và vận chuyển các chất

Do tiểu cầu có khả năng hấp phụ được các chất trong huyết tương và các tế bào của tổ chức khác trong quá trình tiếp xúc của mình để tạo ra một lớp khí quyển quanh tiểu cầu. Nhờ đó mà các chất thiết yếu cho quá trình cầm máu và đông máu được lưu hành đến những nơi cần thiết để thực hiện nhiệm vụ. Ví dụ: Tiểu cầu có khả năng hấp phụ serotonin từ các tế bào ưa bạc ở ruột non; hấp phụ adrenalin, noradrenalin và hấp phụ các yếu tố đông máu trong huyết tương..

## 2. Khả năng kết dính (adhesion) của tiểu cầu

– Tiểu cầu có khả năng dãn ra và dính vào một số bề mặt. Trong *in-vitro* thì tiểu cầu có thể dính vào tất cả các bề mặt lạ như ống nghiệm, bình thủy tinh, thạch anh, bentonit, barbiturat); Còn trong *in-vivo* thì tiểu cầu không dính vào lớp tế bào nội mạc, nhưng lại có thể dính rất mạnh với tổ chức dưới nội mạc, đặc biệt là với collagen.

Hiện tượng dính của tiểu cầu xảy ra còn có sự tham gia của một số các yếu tố khác nữa: ion calci, các yếu tố huyết tương, GPIb, GPIIb/IIIa, yếu tố von-Willebrand, fibronectin, thrombospondin..

Riêng hiện tượng dính với collagen còn có những đặc thù riêng, như xảy ra tức khắc, không cần đến sự có mặt của ion calci, có vai trò quan trọng của yếu tố von-Willebrand....

– Dính là sự khởi đầu cho sự bài tiết phóng thích các chất hoạt động, là hiện tượng vật lý do lực hút tĩnh điện giữa các tiểu cầu và cơ chất. Hiện tượng dính tăng lên sau mổ, sau đẻ và sau một sự phá hủy tổ chức.

– Các chất ức chế sự dính bám tiểu cầu là: promethazin, cocain, quinin, aspirin, serotonin liều cao.

— Trong thực tế người ta đã áp dụng các kỹ thuật đo độ dính để đánh giá về chức năng của tiểu cầu.

## 3. Khả năng ngưng tập (aggregation) của tiểu cầu

Tiểu cầu có khả năng kết dính lẫn nhau tạo nên các kết chụm tiểu cầu gọi là hiện tượng ngưng tập tiểu cầu. Đây là một khả năng rất đặc biệt của tiểu cầu, thông qua hiện tượng này mà tiểu cầu thực hiện chức năng của mình.

### a) Các chất có khả năng gây ngưng tập tiểu cầu :

Có nhiều chất có khả năng gây ngưng tập tiểu cầu, như ADP, thrombin, adrenalin, serotonin, acid arachidonic, thromboxan  $A_2$ , collagen, ristocetin... Các chất này được gọi là "chất kích hoạt" tiểu cầu.

Ngoài ra còn có một số chất khác nữa như : một số men hoà tan, phức hợp kháng nguyên - kháng thể, acid béo bão hoà có gốc R dài, acid uric, một số các vi khuẩn và virus, các viên bi thủy tinh..

*b) Cơ chế gây ngưng tập tiểu cầu:*

Có giả thiết cho rằng ADP gây ra ngưng tập tiểu cầu theo cơ chế sau: Bình thường các tiểu cầu không ngưng tập là phải có năng lượng, năng lượng được tạo ra là do sự thoái hoá ATP thành ADP. Trong trường hợp có nhiều ADP (do đưa từ ngoài vào) thì phản ứng này bị ức chế, nên gây ra thiếu năng lượng dẫn đến tiểu cầu bị ngưng tập (xem sơ đồ 2).

Hiện nay, nhiều tác giả đã chứng minh được vai trò của phospholipid màng - mà cụ thể hơn là của acid arachidonic - tham gia vào cơ chế ngưng tập tiểu cầu. Trong cơ chế này, ngưng tập tiểu cầu là kết quả của sự tương tác giữa các yếu tố kích tập với phospholipid màng và các men như: cyclo-oxygenase và thromboxan synthetase (xem sơ đồ 3).

Aspirin ức chế được sự ngưng tập tiểu cầu do bởi có tác dụng ức chế men cyclo-oxygenase.

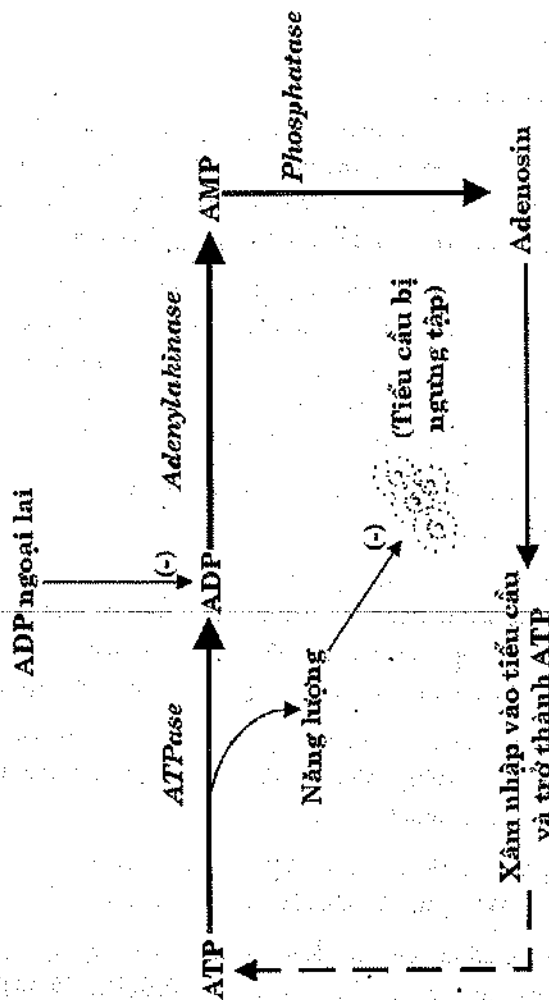
Ngoài ra thrombin còn gây ngưng tập tiểu cầu qua một cơ chế khác nữa: Thrombin đã tác động lên yếu tố 5, có trên bề mặt tiểu cầu, nhờ đó mà gây ra ngưng tập tiểu cầu. Bởi vậy khi dùng men trypsin để thủy phân yếu tố 5 của tiểu cầu thì tiểu cầu không còn ngưng tập được nữa.

Adrenalin và noradrenalin gây ngưng tập qua hai cơ chế : gián tiếp qua ADP do gây ra sự phóng thích ADP; và trực tiếp kích thích sự ngưng tập qua vai trò của acid arachidonic.

Hoặc ngưng tập do ristocetin thì xảy ra do sự kích thích yếu tố von-Willebrand (v-WF) gắn với tiểu cầu tại vị trí receptor GPIb.

Gần đây người ta còn cho rằng cơ chế của sự ngưng tập tiểu cầu phải qua trung gian liên kết của fibrinogen với GPIIb/IIIa đã hoạt hoá có mặt ở lớp ngoài của màng bào tương.

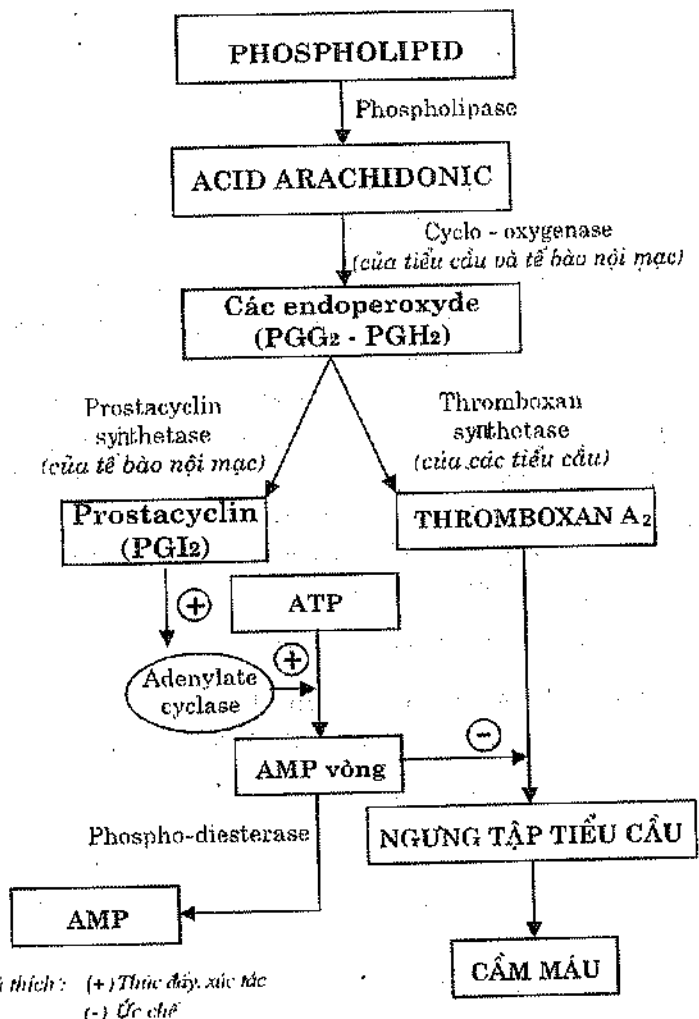
Sơ đồ 2 Cơ chế gây ngưng tập tiểu cầu của ADP



Chú thích: (-) là chất, ngăn cản



Sơ đồ 3 : Vai trò của hệ thống men nội tiểu cầu  
và hệ thống men thành mạch  
trong quá trình ngưng tập tiểu cầu



- *Một vài nét về GPIIb/IIIa*

GPIIb là một glucoprotein, có trọng lượng phân tử bằng 140 KD, gồm hai chuỗi IIb $\alpha$  và IIb $\beta$  nối với nhau qua một cầu disulfua.

Còn GPIIIa cũng là một glucoprotein, có trọng lượng phân tử bằng 90 KD, chỉ có một chuỗi polypeptid với 762 acid amin.

Chúng được tổng hợp ở giai đoạn sớm của sự biệt hoá mẫu tiểu cầu (xem sơ đồ 1) và chỉ tồn tại ở dạng phức hợp GPIIb/ IIIa. Phức hợp này được phân bố đều trên màng bào tương của tế bào tiểu cầu.

Khi tiểu cầu được hoạt hoá, do sự dịch chuyển của màng tiểu cầu, các yếu tố GPIIb/ IIIa được bộc lộ, chúng sẽ gắn với protein huyết tương như fibrinogen, von- Willebrand, fibronectin... theo một nguyên tắc là đã gắn với loại protein này thì loại trừ khả năng gắn với loại protein khác. Tuy nhiên thường thì GPIIb/IIIa gắn với fibrinogen là chủ yếu, vì hai lý do: fibrinogen có nồng độ cao nhất ở trong huyết tương và GPIIb/IIIa có ái lực với fibrinogen là mạnh nhất. Như vậy fibrinogen được xem như là một cái cầu nối những GPIIb/IIIa của các tiểu cầu với nhau và do đó tạo ra được sự ngưng tập tiểu cầu trong *in-vitro*.

Điều kiện để tiểu cầu ngưng tập phải là:

- + Màng tiểu cầu phải nguyên vẹn, không bị tổn thương (vì là nơi cung cấp phospholipid, yếu tố 5 tiểu cầu, GPIIb/IIIa, yếu tố v-WF..)
- + Có mặt một số yếu tố huyết tương, đặc biệt là fibrinogen.

- *Chú ý:*

Sự ngưng tập tiểu cầu là một hiện tượng có thể phục hồi được tự nhiên. Quá trình phục hồi này là do sự có mặt của một hệ thống men ở trong huyết tương và trong tiểu cầu ; trong đó adenylat kinase đóng vai trò quan trọng nhất.

c) Một số chất gây ức chế ngưng tập tiểu cầu:

- Các thuốc: aspirin là chất ức chế sự ngưng tập tiểu cầu rất mạnh; phenylbutazol; clopromazin..

- Các sản phẩm do thoái hoá fibrinogen, fibrin (FDP).
- Các chất ức chế sinh lý: Những chất chuyển hoá của ADP, AMP và adenosin dưới tác dụng của các men: adenylatkinase và phosphatase (xem sơ đồ 2).

- Các ức chế không sinh lý:
- + Các chất ức chế vận chuyển  $Ca^{++}$ ,  $Mg^{++}$ .
- + Các chất cyanua kali.
- + Monoiodoacetat
- + Các chất gây tê tại chỗ gốc thiol..

#### 4. Khả năng thay hình đổi dạng và phóng thích các chất của tiểu cầu

Dưới tác dụng của ADP, thrombin.. tiểu cầu bị ngưng tập, tiếp theo sẽ xảy ra một loạt các biến đổi, đó là quá trình thay hình đổi dạng và phóng thích của tiểu cầu.

Đây là một hiện tượng rất phức tạp, bao gồm sự biến đổi về hình thái và sinh hoá của tiểu cầu để hình thành đĩnh cầm máu như:

- Những thay đổi về hình thái tiểu cầu : phóng to lên, trải rộng ra, kết dính, ngưng tập, hình thành chân giả, mất hạt, co lại..

- Giải phóng ra các thành phần khác nhau: tiểu cầu co rút, phóng thích ra một loạt các yếu tố như serotonin, adrenalin, histamin, yếu tố 3 tiểu cầu, 5- hydroxy tryptamin, nucleotid và một số men khác...

Các hiện tượng sinh hoá xảy ra như: kích thích chuyển hoá tiêu đường, thoái hoá và tái tổng hợp từng phần ATP, ADP thành AMP; hoạt hoá thrombosterin..

Hiện tượng này xảy ra có sự tham gia của thrombin, collagen và có tiêu tốn năng lượng của tiểu cầu. Đây là hiện tượng có ý nghĩa vô cùng quan trọng trong việc tham gia tạo thành đỉnh cầm máu khi mạch máu có tổn thương.

*\*Lưu ý:* Các khả năng (như dính, ngưng tập, phóng thích...) của tiểu cầu - trong thực tế - có sự gắn bó rất chặt chẽ với nhau, khả năng này thúc đẩy, tạo điều kiện và mở rộng cho khả năng khác xảy ra để đạt mục đích cuối cùng là thực hiện tốt các chức năng của tiểu cầu.

#### **IV. CHỨC NĂNG CỦA TIỂU CẦU**

Nhờ các đặc tính nói trên, tiểu cầu đã thực hiện một cách rất hiệu quả các chức năng sau:

##### **1. Bảo vệ nội mô**

Tiểu cầu rất cần thiết cho sự trơn ven của thành mạch. Dễ thấy rằng ở những bệnh nhân có số lượng tiểu cầu giảm (đặc biệt khi giảm  $< 50 \times 10^9/l$ ) thì tính bền vững của thành mạch không còn nữa, bệnh nhân rất dễ bị xuất huyết.

Hoặc ở những bệnh nhân bị giảm tiểu cầu, nếu được truyền tiểu cầu thì sức bền thành mạch cũng tăng lên.

Cơ chế để tiểu cầu củng cố thành mạch là: tiểu cầu có khả năng làm non hoá các tế bào nội mạc và củng cố màng của nội mạc qua vai trò của yếu tố tăng trưởng tế bào nội mạc nguồn gốc từ tiểu cầu (PDECGF) (chú ý là tế bào nội mạc rất ít có phân bào).

##### **2. Tham gia vào quá trình cầm máu**

Nhờ có khả năng dính, ngưng tập và phóng thích các chất mà tiểu cầu đã tham gia rất tích cực vào quá trình cầm máu (xem phần sinh lý cầm máu).

### 3. Tham gia vào quá trình đông máu

Tiểu cầu có vai trò rất quan trọng trong quá trình đông máu thông qua một số cơ chế khác nhau.

– Ngay khi tiếp xúc với collagen, bên cạnh việc dính, ngưng tập.. để khởi động quá trình cầm máu, thì đã có một quá trình hoạt hoá ngay tại màng tiểu cầu để chuyển yếu tố XI thành XIa.

– Hoặc sau khi có hiện tượng thay hình đổi dạng thì tiểu cầu phóng thích ra yếu tố 3 tiểu cầu - đó là yếu tố có vai trò rất quan trọng trong việc tạo phức hợp IXa, VIIIa và  $Ca^{++}$  trong thác đông máu (xem thêm phần sinh lý đông máu).

## MẠCH MÁU

Mạch máu cũng có vai trò rất quan trọng trong hoạt động cầm máu, đông máu và cả tiêu fibrin.

### 1. Sự co mạch

Khi mạch máu bị tổn thương dưới tác dụng của cơ chế thần kinh và thể dịch thì mạch máu co lại. Trước hết, co mạch là do phản xạ thần kinh-đây là một phản xạ tự nhiên của cơ thể. Tuy nhiên co mạch xảy ra không chỉ do phản xạ thần kinh, mà còn nhờ một số cơ chế khác nữa, như:

– Do tế bào nội mạc tiết ra được chất co mạch cục bộ là angiotensin II, mặt khác chúng cũng thực hiện việc chuyển hoá và bất hoạt các peptid hoạt mạch.

– Do tiểu cầu tiết ra thromboxan  $A_2$  - đó là một chất có khả năng gây ra co mạch.

Việc co mạch đã đưa lại hai lợi ích: giảm được khẩu kính của mạch máu làm cho lưu lượng của dòng máu bị giảm đi, do đó làm hạn chế phần nào sự chảy máu; mặt khác do dòng máu chảy chậm lại các tiểu cầu dính vào lớp dưới nội mạc, tạo điều kiện thuận lợi cho việc hình thành đĩnh cầm máu ổn định.

## **2. Vai trò của các tế bào nội mạc**

Tế bào nội mạc có các đặc điểm và khả năng sau:

– Trên bề mặt nội mạc có phủ một lớp glycocalyx, mà trong đó có chứa:

+ Heparin sulphat : có vai trò quan trọng trong việc chống sinh huyết khối;

+ Và các chất glycosaminoglycan (một dạng mucopolysaccharid), có khả năng hoạt hoá antithrombin III - là một chất ức chế rất mạnh các enzym đông máu.

– Dưới lớp glycocalyx đó còn có một lớp màng lipid kép chứa ADPase - đây là một men thúc đẩy cho sự thoái giáng ADP (chống được dính và ngưng tập tiểu cầu).

– Tế bào nội mạc còn có khả năng chuyển hoá và bất hoạt các peptid hoạt mạch nhờ vậy mà tham gia vào quá trình điều hoà vận mạch.

– Đặc biệt tế bào nội mạc có chứa men prostacyclin synthetase, do đó đã chuyển được acid arachidonic thành prostacyclin ( $PGI_2$ ) - chất này có tác dụng ức chế ngưng tập tiểu cầu rất mạnh thông qua việc tác dụng lên men adenylate - cyclase để tạo ra một lượng lớn AMP vòng (xem sơ đồ 3).

– Tế bào nội mạc có chứa thrombomodulin, chất này gắn với thrombin (là sản phẩm được tạo ra trong quá trình đông máu ngay tại vị trí bị tổn thương) để thực hiện nhiệm vụ hoạt hoá protein C, thúc đẩy sự giải phóng và ức chế các yếu tố Va và VIIIa.

– Tế bào nội mạc (với sự có mặt của thrombin) tạo ra được yếu tố hoạt hoá plasminogen, do vậy mà có thể khởi động được quá trình tiêu fibrin.

– Tế bào nội mạc cũng tổng hợp được protein S- là một đồng yếu tố của protein C.

– Đặc biệt, tế bào nội mạc còn là nơi tổng hợp được yếu tố von-Willebrand (v-WF)- đó là một "chất keo sinh học" cần thiết cho quá dính của tiểu cầu với collagen ở tổ chức dưới nội mạc (xem sơ đồ 5).

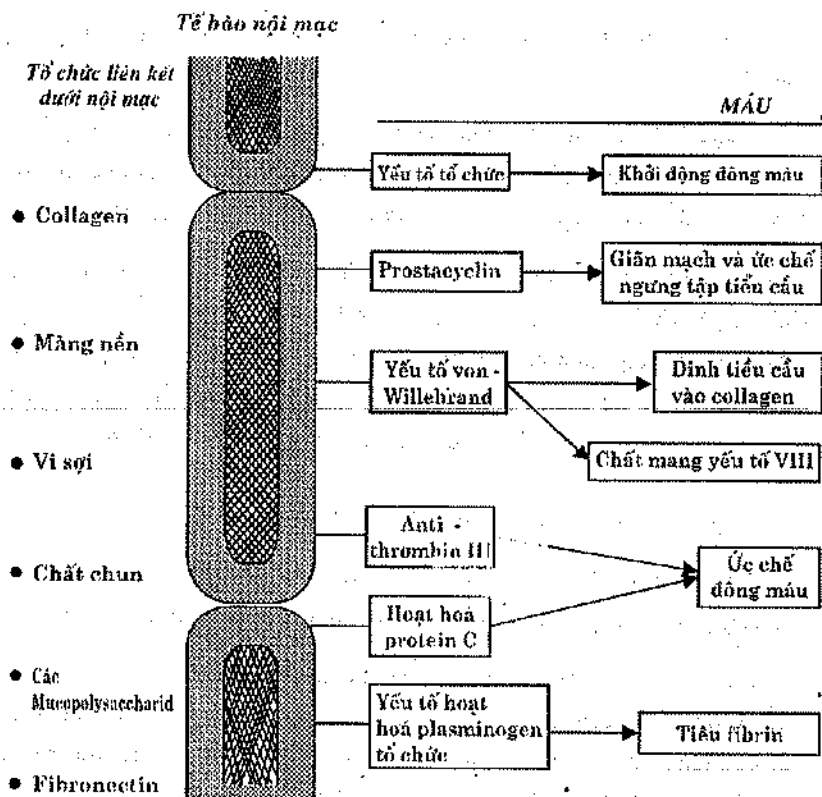
Nhờ những đặc tính trên nên lớp tế bào nội mạc- là lớp tế bào "không sinh huyết khối"- đã tham gia một cách hết sức đặc lực vào việc duy trì được sự cân bằng giữa hai hệ thống: hệ thống các yếu tố đông máu trong huyết tương và hệ thống các chất hoạt hoá quá trình cầm máu và đông máu ở ngay trong lớp tổ chức dưới tế bào nội mạc (xem sơ đồ 4).

### 3. Vai trò của tổ chức dưới lớp tế bào nội mạc:

Thành phần của tổ chức này gồm có: collagen, tổ chức chun, proteoglycan, màng nền, vi sợi, các mucopolysacharid, fibronectin..

Khi thành mạch bị tổn thương, các thành phần dưới nội mạc bị bộc lộ. Hiện tượng dính của tiểu cầu với các thành phần dưới nội mạc, đặc biệt là với collagen và các microfibrin qua vai trò trung gian của yếu tố von-Willebrand và GPIIb, GPIIb/IIIa.. lập tức được xảy ra.

Sơ đồ 4 : Vai trò của tế bào nội mạc trong quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin  
(Theo A.V. Hoffbrand, J.E. Pettit: Clinical hematology; Sandoz Atlas, 2<sup>th</sup> edit; 1994)





## YẾU TỐ VON-WILLEBRAND (v-WF)

v-WF được tổng hợp từ tế bào nội mạc và mẫu tiểu cầu. Chúng được tồn trữ trong các thể Weibel Palade của tế bào nội mạc; rồi được tiết chủ yếu vào huyết tương (khoảng 70%), còn lại thì tiết vào lớp tế bào nội mạc. Khi lưu hành trong máu v-WF gắn với yếu tố VIII đông máu (VIII:C) để tạo ra một phức hợp gồm yếu tố VIII và v-WF (=VIII-v-WF). Đây là một phức hợp gồm hai yếu tố có những tính chất sinh học và miễn dịch khác nhau; chúng có thể tách rời nhau vì không có liên hệ đồng hoá trị. Về phương diện miễn dịch, có thể xác định v-WF bằng kháng thể dị loại, bởi vậy được gọi là kháng nguyên v-WF (v-WF:Ag) (xem bảng 1).

### — Chức năng của v-WF:

Có vai trò to lớn trong cầm máu kỳ đầu : là " chất keo sinh học" để gắn kết tiểu cầu với collagen, đó là cơ sở quyết định cho hiện tượng dính của tiểu cầu với tổ chức nội mạc, tạo nên đĩnh cầm máu (xem sơ đồ 5).

Ngoài ra vì v-WF cũng là một protein mang yếu tố VIII vì vậy mà cũng có vai trò (gián tiếp) trong quá trình đông máu.

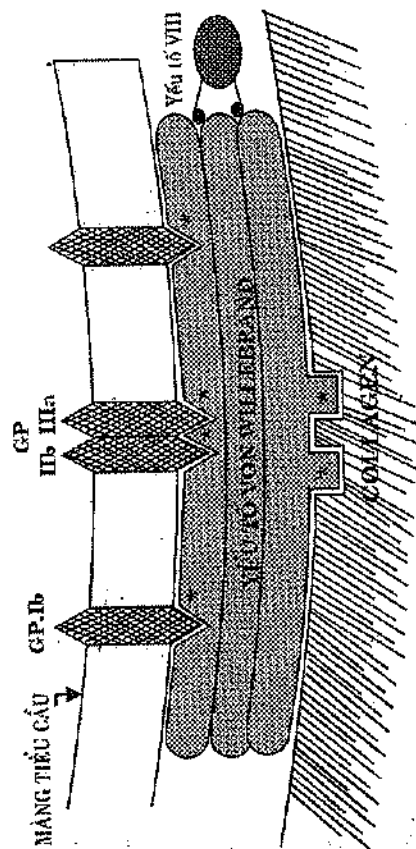
Một số chất như thrombin, fibrin, plasminogen, endotoxin, interleukin-1.. có khả năng kích thích sự tiết yếu tố von-Willebrand.

Bảng 1: So sánh yếu tố von-Willebrand và yếu tố VIII:C

So sánh	Yếu tố von-Willebrand (v-WF)	Yếu tố VIII (VIII:C)
Nơi tổng hợp:	Tế bào nội mạc, tiểu cầu	Gan (lách)
Di truyền:	Nhiễm sắc thể thường	Nhiễm sắc thể X
Hoạt tính sinh vật:	Hoạt tính đông yếu tố Ristocetin (RCo). <sup>(1)</sup>	Hoạt tính yếu tố VIII đông máu (VIII:C)
Hoạt tính kháng nguyên:	Kháng nguyên yếu tố von-Willebrand (v-WF:Ag)	Kháng nguyên yếu tố VIII (VIII:Ag).
Trọng lượng phân tử:	800.000-140.000.000	70.000-240.000
Chức năng:	Cầm máu kỳ đầu và cần cho hoạt tính VIII:C.	Yếu tố đông máu (theo con đường đông máu nội sinh)
Bệnh lý:	Bệnh Willebrand (với nhiều typ khác nhau: I(A,B,C); II (A,B,C,D) và III)	Bệnh ưa chảy máu (Hemophilia A)
<b>Đặc điểm bệnh von-Willebrand và bệnh hemophilia A</b>		
- Đặc điểm của chảy máu trên lâm sàng.	Màng nhầy, niêm mạc	Khớp; tổ chức mềm
- Yếu tố VIII	Giảm	Giảm
- Yếu tố von-Willebrand (v-WF)	Giảm	Bình thường
- v-WF: Ag	Giảm	Bình thường
- Thời gian máu chảy	Kéo dài	Bình thường
- Ngưng tập với Ristocetin	Giảm	Bình thường

<sup>(1)</sup> Ristocetin là một kháng sinh sản xuất bằng cách lên men *Nocardia lurida*, dùng để điều trị các viêm nhiễm do *Staphylococcus* và *Enterococcus* mà đã kháng đối với tất cả các loại kháng sinh khác.

Sơ đồ 5 : Vai trò của yếu tố von - Willebrand (v-WF)  
trong quá trình dính của tiểu cầu với Collagen



(Tha dịch : (\*) Vị trí dính)

## SINH LÝ QUÁ TRÌNH CẢM MÁU

### I. CÁC HOẠT ĐỘNG XẢY RA Ở THỜI KỲ ĐẦU TIÊN CỦA QUÁ TRÌNH CẢM MÁU (Xem sơ đồ 6).

Khi thành mạch bị tổn thương, lập tức xảy ra quá trình cảm máu ban đầu. Đó là một quá trình rất phức tạp, bao gồm các hiện tượng sau đây:

#### 1. Hiện tượng co mạch

- Xảy ra cục bộ ở ngay tại chỗ mạch máu bị tổn thương theo hai cơ chế:

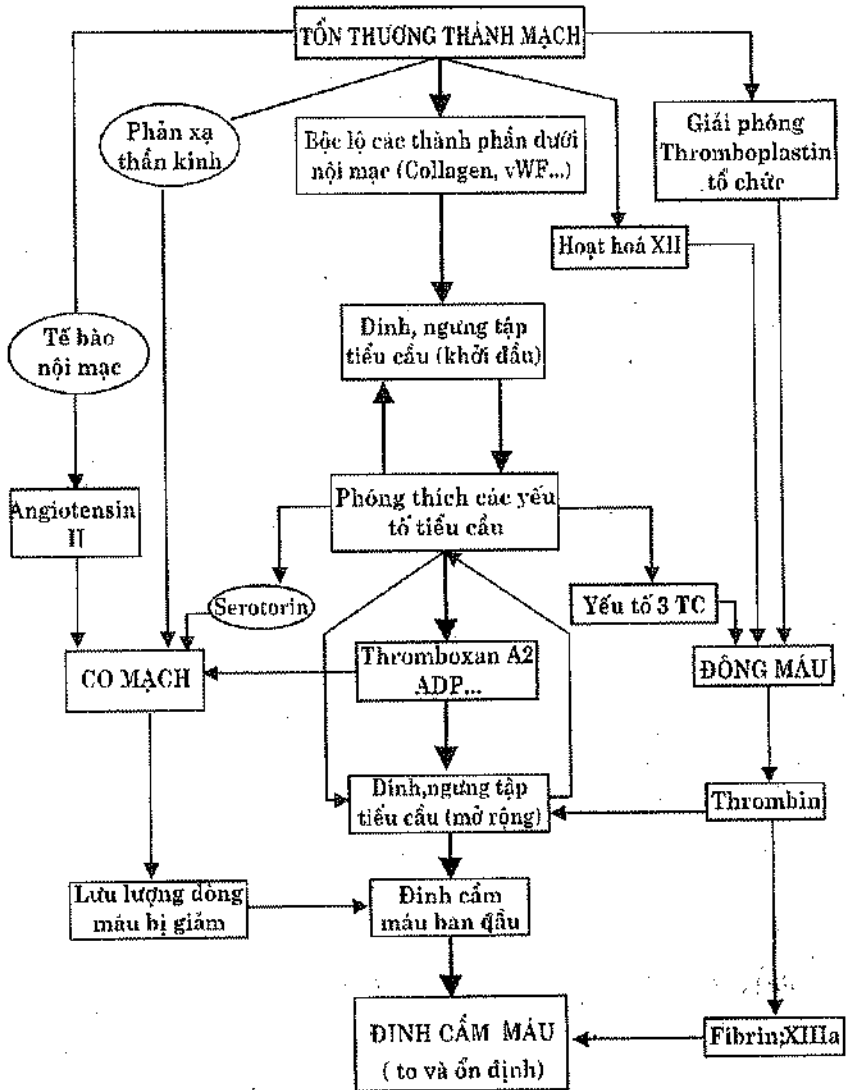
+ Co mạch do phản xạ thần kinh, đây là một phản xạ tự vệ thường thấy ở hầu hết các mô của cơ thể.

+ Co mạch theo cơ chế của các tác động thể dịch: Tế bào nội mạc giải phóng ra chất angiotensin II; tiểu cầu phóng thích ra serotonin hoặc thromboxan  $A_2$ ... đó là những chất có tác dụng co mạch.

- Kết quả là mạch máu co lại, khẩu kính thu nhỏ làm cho dòng chảy của máu bớt lại. Hiệu quả co mạch có ý nghĩa trong việc tham gia tạo đình cảm máu ban đầu, đặc biệt là ở những mao mạch, hoặc mạch máu nhỏ.

- Còn nếu tổn thương ở mạch máu lớn thì hiệu quả này rất ít; mặt khác các phản xạ thần kinh, chất angiotensin II... sẽ nhanh chóng bị yếu dần. Nếu không có những cơ chế khác nữa thì sẽ không thể nào cầm được máu.

Sơ đồ 6 : Cơ chế cầm máu



## 2. Tiểu cầu dính vào các thành phần dưới nội mạc

Khi thành mạch bị tổn thương, lớp tế bào nội mạc bị phá vỡ, các tổ chức dưới nội mạc như collagen, màng nền, vi sợi, chất chun.. được bộc lộ. Đây là điều kiện cơ bản cho hiện tượng dính và ngưng tập xảy ra, trước hết là tiểu cầu trong phần thể tích máu tại vùng có tổn thương.

Dính tiểu cầu vào collagen là một hiện tượng nổi bật nhất. Người ta cho rằng hiện tượng kết dính này là do lực hút tĩnh điện: tiểu cầu có điện tích âm vì có nhiều acid sialic ở màng đã dính vào nhóm amin ( $-NH_2$ ) của collagen có điện tích dương. Sự kết dính này xảy ra tức khắc, không cần có calci và các yếu tố đông máu trong huyết tương.

Những công trình nghiên cứu gần đây đã cho thấy sự tham gia rất tích cực của các yếu tố von-Willebrand (được tạo ra từ tế bào nội mạc và mẫu tiểu cầu), cũng như các yếu tố GPIb, GPIIb/IIIa (nằm ngay ở màng tiểu cầu) trong việc tạo ra sự kết dính của tiểu cầu vào collagen dưới lớp tế bào nội mạc (xem sơ đồ 5).

Ở đây yếu tố von-Willebrand đã trở thành "chất keo sinh học" gắn kết các phân tử GPIb và GPIIa/IIIa của tiểu cầu với collagen qua các vị trí dính.

Sự kết dính này đã làm phân tử von-Willebrand đó bị thay đổi cấu trúc. Tiếp theo tiểu cầu lại tiếp tục gắn kết với phân tử von-Willebrand khác để mở rộng quá trình dính kết.

Ngoài ra tiểu cầu còn gắn kết với cả một số thành phần khác nữa, đặc biệt với microfibrin (vi sợi) do bởi phân tử microfibrin có nhiều điểm về cấu trúc khá giống với von-Willebrand.

Mặt khác collagen cũng còn là một yếu tố kích thích sự ngưng tập tiểu cầu; điều này đã được khẳng định trên thực tế và qua các công trình thực nghiệm (xin xem thêm phần tiểu cầu).

Có thể nói sự dính tiểu cầu xảy ra tức khắc này khởi đầu cho một hoạt động cầm máu hết sức rầm rộ : ngay sau đó sẽ xảy ra hiện tượng ngưng tập, thay hình đổi dạng và để rồi phóng thích ra tất cả các thành phần bên trong của lớp tiểu cầu đầu tiên này. Có tác giả đã sử dụng ngữ " hoạt hoá tiểu cầu " để chỉ bước khởi đầu này.

Dòng máu tiếp tục đưa thêm tiểu cầu đến, số lượng các tiểu cầu được hoạt hoá cũng vì thế mà không ngừng tăng lên; Và chính đó cũng là cơ sở của một diễn tiến mở rộng trong hoạt động cầm máu.

### **3. Hoạt hoá quá trình đông máu**

Ngay từ khi thành mạch vừa bị tổn thương thì quá trình đông máu lập tức được khởi động theo hai con đường:

- Ngoại sinh: Do việc giải phóng ra thromboplastin từ tổ chức bị tổn thương hoặc từ các hồng cầu bị vỡ do tiếp xúc với bề mặt lạ.
- Nội sinh: Đó là sự hoạt hoá yếu tố XIIa theo một cơ chế mà hiện nay chưa biết rõ.

Thác đông máu được khởi động, và được tiếp sức thêm bởi sự phóng thích ra yếu tố 3 tiểu cầu từ hoạt động dính, ngưng tập và phóng thích của các tiểu cầu vừa được hoạt hoá.

## **II. THỜI KỲ MỞ RỘNG CỦA QUÁ TRÌNH CẦM MÁU**

Có thể nói trung tâm của hiện tượng mở rộng đó là do việc phóng thích ra các yếu tố của tiểu cầu dẫn đến việc dính và ngưng tập tiểu cầu được nhiều hơn; Khi dính và ngưng tập tiểu cầu nhiều hơn thì phóng thích lại càng mạnh mẽ. Vòng xoắn này mỗi lúc một mở rộng! Tiểu cầu theo dòng máu sẽ nhanh chóng bị thu hút vào vòng xoắn đó; càng về sau càng dính nhiều hơn bởi lẽ chính "cái chết" của nó đã trở thành một điều tốt cho hiện tượng dính tăng lên.

## 1. Mở rộng quá trình cầm máu qua vai trò của thromboxan $A_2$

Thromboxan  $A_2$  là một chất gây ngưng tập tiểu cầu rất mạnh.

Lúc đầu là nhờ sự " hoạt hoá tiểu cầu " các men của hệ thống ống tiêu cầu (như cyclo-oxygenase, thromboxan synthetase) sẽ xúc tác chuyển acid arachidonic thành thromboxan  $A_2$ .

Về sau bên cạnh con đường này thì còn do lượng ADP, thrombin.. càng ngày càng nhiều cho nên thromboxan  $A_2$  lại càng được tạo ra nhiều hơn nữa.

## 2. Mở rộng quá trình cầm máu qua vai trò của ADP

- Nguồn gốc của ADP: Đầu tiên là do tiểu cầu dính vào collagen, vì sợi.. rồi phóng thích ra ADP (chính là yếu tố 13 của tiểu cầu); hoặc do hồng cầu bị vỡ giải phóng ra ADP và do sự thoái hoá ATP dưới tác động của thrombin. Về sau sự ngưng tập tiểu cầu càng tăng thì lượng ADP càng được phóng thích ra nhiều hơn.

Như vậy: ADP được cung cấp chủ yếu từ hai nguồn:

+ Ngoại sinh: Từ tổ chức và hồng cầu bị vỡ

+ Nội sinh: Từ tiểu cầu

- Cơ chế của sự ngưng tập tiểu cầu do ADP : Có thể do một trong các cơ chế sau:

+ ADP đã cùng calci và yếu tố von-Willebrand để tạo ra một cầu nối dính các tiểu cầu với nhau.

+ Sự có mặt của ADP đã ức chế quá trình thoái hoá của ATP, dẫn đến tiểu cầu không có đủ năng lượng nên đã kết dính với nhau.

+ Đặc biệt là ADP- với vai trò như một "chất kích tập" đã hoạt hoá phospholipase để thúc đẩy cho sự chuyển các phospholipid màng thành acid arachidonic, sau đó là nhờ sự tác động của các men trong hệ thống



ống tiểu cầu để tạo ra thromboxan $A_2$ , đây là một chất gây ngưng tập tiểu cầu rất mạnh.

### 3. Mở rộng quá trình cầm máu qua vai trò của thrombin

– Hiện tượng này xảy ra rất sớm ngay cả trước khi thrombin xúc tác cho sự chuyển fibrinogen thành fibrin, và hiện tượng này không chịu sự tác động ngăn cản của heparin.

– Nguồn gốc thrombin: Lúc đầu chủ yếu là từ con đường đông máu ngoại sinh; nhưng càng về sau khi đã có yếu tố 3 tiểu cầu thì thrombin được bổ sung chủ yếu theo con đường đông máu nội sinh. Tiểu cầu càng dính, càng ngưng tập và phóng thích càng nhiều thì lượng thrombin tạo ra càng nhiều.

– Những tác dụng của thrombin:

Thrombin sẽ tác động lên yếu tố 5 tiểu cầu gây ra sự ngưng tập;

Thrombin cũng góp phần cho sự thúc đẩy chuyển ATP thành ADP;

Đặc biệt ảnh hưởng của thrombin rất lớn còn ở chỗ là đã gây ra sự phóng thích các thành phần còn lại của tiểu cầu mà trước đó còn chưa được phóng thích hết, như là các men hexokinase,  $\beta$  glucuronidase, protein, lipid, adrenalin và noradrenalin (làm tăng hiệu lực tác động của thrombin)..

Như vậy cũng như collagen, thrombin đã gây dính, ngưng tập và phóng thích các thành phần của tiểu cầu ... nhưng tác dụng của nó hoàn hảo hơn nhiều.

\*Lưu ý: Ngoài tác dụng của các thành phần đã kể (thromboxan  $A_2$ , ADP, thrombin) thì còn nhiều yếu tố khác (như serotonin, adrenalin, noradrenalin, fibrinogen...) cũng có tác dụng trực tiếp hoặc gián tiếp tham gia vào việc hoạt hoá tiểu cầu. Các yếu tố này cũng ngày một nhiều hơn theo sự tiến triển của quá trình mở rộng nói trên.

#### **4. Mối quan hệ giữa thrombin, ADP và tiểu cầu trong hoạt động cầm máu**

– Như trên đã nói: Sự tạo ra thrombin sẽ thúc đẩy việc chuyển ATP thành ADP, nhờ đó tạo ra năng lượng cung cấp cho các hoạt động của tiểu cầu trong quá trình thực hiện chức năng cầm máu.

– Thrombin trực tiếp hoặc gián tiếp gây ra sự ngưng tập tiểu cầu và phóng thích ra ADP.

– Người ta còn cho rằng tác dụng ngưng tập tiểu cầu của thrombin có lẽ phải có ADP làm trung gian.

– ADP gây ra hiện tượng ngưng tập và phóng thích của tiểu cầu, qua đó làm giàu thêm yếu tố 3 tiểu cầu, gián tiếp làm tăng thêm lượng thrombin.

– Tiểu cầu muốn ngưng tập được tự nó cũng phải có một số điều kiện như: phải có một hoạt động sinh lý hoàn thiện để có thể phóng thích ra được những thành phần khác nhau, như serotonin, 5 hydroxytryptamin, adrenalin, histamin, yếu tố 3 tiểu cầu, nucleotid và các men...; Đồng thời trong nội tế bào tiểu cầu cũng xảy ra các hiện tượng sinh hoá như: Kích thích sự chuyển hoá tiêu đường, thoái hoá và tái tổng hợp từng phần ADP, tạo AMP, hoạt hoá thrombosterin. Đây là những hiện tượng chủ động có sự tham gia hoạt hoá của thrombin, collagen, hỗn dịch tạo keo hoạt động (của tiểu cầu) đồng thời có tiêu tốn năng lượng, bởi vậy nó tiêu thụ phần lớn năng lượng của tiểu cầu.

#### **5. Hoạt động chức năng của tiểu cầu xảy ra in-vivo**

Đó là bao gồm tất cả các hoạt động chức năng để hoạt hoá tiểu cầu như dính, ngưng tập, biến dạng keo, phóng thích các chất nhằm thực hiện các chức năng cầm máu kỳ đầu.

Hoạt động này chỉ xảy ra khi có vết thương thủng mạch ngay tại chỗ, với các đặc điểm sau: Rất nhanh, xen kẽ các giai đoạn và có sự tương tác

lẫn nhau; sự kiện này xúc tác cho sự kiện khác, hiện tượng trước thúc đẩy hiện tượng sau; hiện tượng sau trở lại có tác dụng mở rộng cho hiện tượng trước nhanh hơn và mạnh hơn.

Trong quá trình này thì sự tạo ra ADP, thrombin, sự giải phóng ra các thành phần nội tiểu cầu, bộc lộ thành phần GPIIb/IIIa.. là cực kỳ quan trọng. Chúng vừa là kết quả của quá trình trước, đồng thời lại là chất xúc tác của quá trình sau.

Đến đây thì nút (đỉnh) cầm máu bắt đầu được hình thành, tuy nhiên còn nhỏ và chưa vững chắc.

### **III. HOÀN CHỈNH NÚT (ĐỈNH) CẦM MÁU BAN ĐẦU**

Nút cầm máu đã được tạo ra, nhưng còn nhỏ và chưa bền vững, về sau do hiện tượng ngưng tập tiểu cầu càng tăng lên nên nút tiểu cầu to lên thêm, đồng thời nhờ có hiện tượng co cục máu nên nút tiểu cầu mới trở nên chắc và ổn định hơn.

Các yếu tố tham gia vào hiện tượng co cục máu là:

#### **1. Tiểu cầu**

Điều kiện bắt buộc để hiện tượng co cục máu được tốt hơn là: tiểu cầu phải lành mạnh và nguyên vẹn, các thành phần như  $G_6PD$ , phosphoglyceraldehyt hydrogenase và pyruvatkinase phải đầy đủ; quá trình tiêu đường phải rất hoàn chỉnh; ATP trong tiểu cầu cần phải đầy đủ (nguồn chính của ATP trong tiểu cầu xuất phát từ quá trình tiêu đường). Các thành phần khác cũng phải đầy đủ.

Thrombospondin (từ hạt  $\alpha$ ) sẽ gắn với GP IV để làm cho ngưng tập tiểu cầu từ chỗ còn có thể hồi phục được trở nên không hồi phục.

Yếu tố von-Willebrand và fibronectin sẽ gắn, vào phức hợp GPIIb/IIIa để củng cố nút tiểu cầu.

Thrombostenin, một protein có giống như actomysin của cơ, chứa trong tiểu cầu sẽ được phóng thích ra; tiếp xúc với các yếu tố đông máu trong huyết tương và sẽ phát huy tác dụng làm co nút tiểu cầu.

Các phân tử ATP sẽ bị chuyển thành ADP giải phóng ra năng lượng cung cấp cho hiện tượng co cục.

## **2. Huyết tương**

Là nơi cung cấp nhiều thành phần tham gia vào sự co cục máu. Quá trình đông máu được hoạt hoá sẽ tạo ra thrombin, thrombin xúc tác chuyển fibrinogen thành fibrin, tạo thành một mạng lưới bao bọc lấy tiểu cầu. Sự tạo ra mạng fibrin thô là cơ sở vật lý cho sự co cục máu.

Ngoài ra huyết tương còn cung cấp cả yếu tố XIII, ion calci, glucose, ATP, ADP... Đây là những yếu tố rất cần thiết cho quá trình co cục đối với nút cầm máu ban đầu.

Cũng cần lưu ý rằng ở đây chúng ta tách các yếu tố ra là để dễ tìm hiểu; Còn trong thực tế các yếu tố trên rất gắn bó với nhau, tạo điều kiện hỗ trợ, hợp tác với nhau để tạo nên hiện tượng co cục. Mặt khác các hiện tượng trên còn phụ thuộc vào nhiệt độ, bề mặt tế bào, diện tích tiếp xúc, pH.

Kết quả của toàn bộ quá trình trên là: Hình thành một đĩnh cầm máu to và chắc, ngay tại nơi mạch máu bị tổn thương.

## **IV. ĐIỀU HOÀ QUÁ TRÌNH CẦM MÁU**

Cơ thể con người luôn có khả năng tự điều chỉnh mọi hoạt động của mình theo những quy luật chặt chẽ và lý thú. Quá trình cầm máu kỳ đầu thông qua các hoạt động như hoạt hoá tiểu cầu, khởi động các con đường đông máu... để tạo ra đĩnh cầm máu. Tuy nhiên các hoạt động cầm máu chỉ được phát triển đến một lúc nào đó thì buộc phải dừng lại, nếu không sẽ xảy ra các hậu quả không kém phần nghiêm trọng. Để đảm bảo được hiện tượng đó phải thông qua một quá trình điều hoà cầm máu.

## 1. Vai trò của huyết tương

– Trong huyết tương có chứa adenykinase và phosphatase, nhờ những men này mà ADP- đối tượng cơ bản gây nên sự dính và ngưng tập tiểu cầu- được tạo ra ở một mức độ nào đó sẽ bị thủy phân theo quy trình sau:



Adenosin là một chất ức chế ngưng tập tiểu cầu rất mạnh.

– Ngoài ra trong huyết tương còn có chất ức chế ngưng tập tiểu cầu khác thông qua cơ chế phân huỷ ADP và thrombin.

## 2. Vai trò của thành mạch

### a) Điều hoà qua vai trò của prostacyclin (PGI<sub>2</sub>)

Prostacyclin là một chất ức chế ngưng tập tiểu cầu rất mạnh thông qua việc thúc đẩy sự tổng hợp AMP vòng để từ đó ức chế tác dụng của thromboxan A<sub>2</sub>.

Tế bào nội mạc có chứa men prostacyclin synthetase; Men này đã thực hiện việc xúc tác để chuyển acid arachidonic thành prostacyclin (xem sơ đồ 5).

Ngoài ra prostacyclin còn được tổng hợp liên tục trong tế bào nội mô ở phổi ; hoặc từ một số tiểu cầu lưu thông cũng tổng hợp ra được các endoperocid và chất này được chuyển thành prostacyclin lưu thông ở trong máu. Do thời gian bán huỷ rất ngắn (khoảng 3 phút) nên nồng độ prostacyclin trong động mạch luôn cao hơn trong tĩnh mạch.

\* *Lưu ý:* Aspirin cũng có tác dụng ức chế men prostacyclin synthetase, vì thế đây cũng là một trở ngại khi dùng chất này để chống huyết khối. Tuy nhiên vì aspirin có tác dụng ức chế men cyclo-oxygenase (của hệ

thống ống tiểu cầu) mạnh hơn nhiều so với tác dụng ức chế prostacyclin synthetase, bởi vậy có thể dùng aspirin liều thấp vẫn có thể ngăn cản được quá trình tạo huyết khối.

#### *b) Điều hoà nhờ vai trò của các enzym*

Các enzym như ATPase, ADPase, 5- dinucleotid có ở bề mặt tế bào nội mạc làm trung hoà nhanh chóng ATP và ADP do tiểu cầu hoạt hoá phóng thích ra, nhờ vậy mà góp phần vào việc điều hoà hoạt động cầm máu.

### **3. Vai trò của các tế bào máu trong điều hoà cầm máu**

– Vai trò của phospholipid màng: Nếu bạch cầu quá nhiều cũng có thể gây rối loạn quá trình cầm máu. Mặt khác nhiều công trình nghiên cứu cho thấy khi tiểu cầu cao kèm theo hồng cầu cũng cao thì hay có các rối loạn cầm máu hơn so với khi chỉ có tiểu cầu cao đơn thuần. Người ta cho rằng trong các hoạt động cầm máu cũng như đông máu đều có sự tham gia của phospholipid không chỉ của tiểu cầu mà còn của bạch cầu và hồng cầu nữa.

– Vai trò của thực bào trong đông máu và tiêu fibrin: Nhờ các đại thực bào có chứa các thụ thể của các protein đông máu, đặc biệt nhờ vai trò của quá trình thực bào trong tiêu fibrin; Ngoài ra một số chất có nguồn gốc là proenzym, các tác nhân oxy hoá ... cũng có tác động lên sự điều hoà cầm máu..

### **4. Vai trò của quá trình tiêu fibrin**

Các sản phẩm thoái hoá fibrinogen và fibrin (FDPs) đều có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu, bởi vậy mà trực tiếp ảnh hưởng đến hoạt động cầm máu. Cần lưu ý đến đặc điểm này trong các trường hợp bị DIC, hoặc sử dụng thuốc tiêu fibrin...

# SINH LÝ QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

## I. CÁC YẾU TỐ ĐÔNG MÁU

Trước đây người ta cho rằng có 12 protein trong huyết tương tham gia vào quá trình đông máu, và được Ủy ban danh pháp quốc tế (1954) đặt tên cho các yếu tố đó bằng các chữ số La Mã. Tuy nhiên về sau đã có sự thay đổi: một số yếu tố đã bị bỏ đi (như các yếu tố III, IV, VI) vì không tương ứng với một protein riêng biệt nào; nhưng bên cạnh đó thì lại có một yếu tố khác được phát hiện thêm (như prekallikrein, HMWK). Dưới đây là bảng các yếu tố đông máu với các đặc điểm chủ yếu của chúng (xem bảng 2).

Bảng 2: Các yếu tố đông máu

Yếu tố	Nồng độ trong huyết tương (mg/dl)	Điện di	Chức năng	Nửa đời sống	Nơi sản xuất	Phụ thuộc K	Có mặt trong plasma hút	Có mặt trong huyết thanh
Yếu tố I (fibrinogen)	150- 400	$\beta$ globulin	Cơ chất đông máu	90 giờ	Tế bào gan	Không	Có	Không
Yếu tố II (prothrombin)	10.0-15.0	$\alpha$ hay $\beta$ globulin	zymogen	60 giờ	Tế bào gan	Có	Không	Không
Yếu tố V (proaccelerin)	0.5- 1.0	$\beta$ globulin	Đồng yếu tố	12-36 giờ	Tế bào gan	Không	Có	Không
Yếu tố VII (proconvertin)	1.0	$\alpha$ globulin	zymogen	4 - 6 giờ	Tế bào gan	Có	Không	Có

Yếu tố VIII (Anti hemophilia A factor)	<0.01	$\beta$ globulin	Đông yếu tố	12 giờ	Tế bào gan	Không	Có	Không
Yếu tố IX (Anti hemophilia B factor)	0.01	$\alpha_2$ globulin	zymogen	24 giờ	Tế bào gan	Có	Không	Có
Yếu tố X (Stuart factor)	0.75	prealbumin	zymogen	24 giờ	Tế bào gan	Có	Không	Có
Yếu tố XI (PTA) <sup>(1)</sup>	1.2	$\beta$ hay $\gamma$ globulin	zymogen	40 giờ	Tế bào gan	Không	Có	Có
Yếu tố XII (Hageman factor)	0.4	$\beta$ globulin	zymogen	48-52 giờ	Tế bào gan	Không	Có	Có
Yếu tố XIII (fibrin stabilizing factor)	2.5	$\alpha_2$ globulin	Chuyển amygdase	3-5 ngày	Tế bào gan	Không	Có	Không
Prekallikrein (Fletcher factor)	0.3	fast $\alpha$ globulin	zymogen	48-52 giờ	Tế bào gan	Không	Có	Có
Kininogen trọng lượng phân tử cao (HMWK) <sup>(2)</sup> (Fitzgerald factor)	2.5	$\alpha$ globulin	Đông yếu tố	6,5 ngày	Tế bào gan	Không	Có	Có

Chú thích:

<sup>(1)</sup> PTA (plasma-thromboplastin antecedent) tiền chất thromboplastin huyết tương.

<sup>(2)</sup> HMWK (high molecular weigh kininogen) kininogen trọng lượng phân tử cao.



Một số lưu ý về các yếu tố đông máu:

### **1. Nhóm các yếu tố của hệ thống hoạt hoá tiếp xúc**

Hệ thống hoạt hoá tiếp xúc bao gồm: yếu tố XII, HMWK và prekallikrein/ kallikrein.

Các yếu tố này hình như không có vai trò gì trong quá trình cầm máu in-vitro; tuy nhiên chúng lại có vai trò rất quan trọng trong việc khởi đầu cho quá trình đông máu theo con đường nội sinh (xem sơ đồ đông máu)

Ngoài ra cũng đã có những bằng chứng cho thấy chúng cũng có vai trò quan trọng trong việc hoạt hoá hệ thống tiêu fibrin.

### **2. Các yếu tố phụ thuộc vitamin K**

Các yếu tố II, VII, IX và X (còn gọi là nhóm PPSB) và hai chất ức chế sinh lý là protein C và protein S thuộc về gia đình các protein phụ thuộc K.

Chúng được tổng hợp ở gan dưới dạng tiền chất và chỉ khi có mặt của vitamin K thì sự tổng hợp ra chúng mới thực sự trọn vẹn.

Cả 4 yếu tố PPSB đều là zymogen (tiền men) của các serin protease (men hoạt động). Chúng không có hoạt tính enzym ở trạng thái cơ bản, nhưng có thể bị biến đổi thành serin protease bằng sự phân cắt có lựa chọn một hoặc hai dây nối peptid.

Xét nghiệm để đánh giá các yếu tố PPSB là thrombotest (thời gian Owren).

Do tổng hợp ở gan nên nồng độ của PPSB trong huyết tương phản ánh trung thành chức năng của các tế bào gan (với điều kiện có đủ vitamin K).

Trong trường hợp bị thiếu vitamin K, gan chỉ tổng hợp ra tiền chất của các yếu tố nói trên; Các tiền chất này có những đặc điểm sau:

- Mang đặc tính kháng nguyên của chính các yếu tố đông máu tương ứng.

- Có hoạt tính sinh học đông máu rất thấp.
- Thậm chí một số chúng còn có hoạt tính ức chế đông máu nữa.

Những chất này được gọi là: Các protein được tạo ra do thiếu vitamin K hoặc do chất đối kháng với vitamin K (proteins induced by vitamin K absence or antagonists =PIVKA)

### 3. Các yếu tố dễ huỷ

Yếu tố V và VIII là hai yếu tố dễ huỷ nhất, cho nên trong máu lưu trữ và máu có xử lý bằng nhiệt thì hầu như không có yếu tố V và VIII.

Cũng như HMWK, hai yếu tố V và VIII là các đồng yếu tố enzym chứ không phải là zymogen, chúng có cấu trúc tương đồng với các yếu tố IX và X, và là đồng yếu tố của hai yếu tố này; chúng lưu hành trong máu không chỉ dưới dạng một chuỗi mà dưới dạng những mảnh nhỏ hơn. Sau khi bị tiêu protein (do tác dụng của thrombin) thì các yếu tố Va và VIIIa sẽ hoạt động như một đồng yếu tố, làm gia tốc thêm những tương tác của enzym- chất nền (ví dụ yếu tố VIIIa có thể làm tăng hoạt tính của yếu tố IXa lên gấp 10.000 lần).

Riêng yếu tố VIII thì còn có đặc điểm là; Khi vừa được tổng hợp xong, chỉ sau 8-12 phút là yếu tố VIII gắn ngay với yếu tố von-Willebrand (v-WF). v-WF có tác dụng ổn định yếu tố VIII và bảo vệ chúng khỏi bị phá huỷ trong bào tương tế bào tiết và trong huyết tương, nhờ đó mà làm ổn định hoạt tính đông máu của yếu tố này. Mặt khác, yếu tố v-WF cũng còn có tác dụng phân phối yếu tố VIII đến vị trí gắn của các tiểu cầu hoạt hoá tại nơi mà có thành mạch bị tổn thương.

Khi một yếu tố VIII bị phân cắt và hoạt hoá bởi thrombin thì nó cũng không còn gắn với yếu tố v-WF nữa.

\**Lưu ý:* Một số thuật ngữ về yếu tố VIII và yếu tố von-Willebrand như sau:

– *Yếu tố VIII (factor VIII):* Là một protein đông máu- yếu tố chống ưa chảy máu-lưu hành trong máu dưới dạng phức hợp với yếu tố von-Willebrand. Yếu tố VIII bị giảm trong huyết tương của bệnh nhân bị ưa chảy máu cổ điển (bệnh hemophilia A) và bệnh von-Willebrand.

Yếu tố VIII được xác định bằng các xét nghiệm đông máu chuẩn (như định lượng yếu tố VIII, APTT...)

– *Yếu tố VIII: C (factor VIII:C = VIII:C):* Thuật ngữ này muốn nói về đặc tính đông máu của protein yếu tố VIII; đôi khi thuật ngữ VIII:C cũng được sử dụng thay cho thuật ngữ "yếu tố VIII".

– *Kháng nguyên yếu tố VIII (factor VIII antigen = VIII:Ag):* Là các quyết định kháng nguyên của yếu tố VIII, được xác định qua các phản ứng miễn dịch bằng cách sử dụng các kháng thể đa giá và đơn giá.

– *Yếu tố von-Willebrand (von-Willebrand factor = v-WF):* Là một glycoprotein cần cho sự dính của tiểu cầu bình thường. v-WF lưu hành trong huyết tương dưới dạng tạo thành phức hợp với yếu tố VIII. Trước đây có tên gọi là hoạt tính yếu tố VIII - yếu tố von-Willebrand (VIII:WF) và hoạt tính đông yếu tố ristocetin (VIII:R CoF).

Để đánh giá v-WF thường dùng nhất là xét nghiệm đo sự ngưng tập của tiểu cầu với sự có mặt của kháng sinh ristocetin, hoặc đo độ dính của tiểu cầu bằng cột bị thủy tinh.

– *Kháng nguyên yếu tố von-Willebrand (von-Willebrand factor antigen = v-WF:Ag):* Là các quyết định kháng nguyên của yếu tố von-Willebrand, được xác định bằng xét nghiệm miễn dịch với các kháng thể đơn giá và đa giá.

Cần lưu ý các tên gọi dưới đây để chỉ để chỉ v-WF:Ag đều là không đúng:

+ Kháng nguyên liên quan yếu tố VIII (VIII R:Ag)

+ Kháng nguyên yếu tố VIII (VIII:Ag)

+ Kháng nguyên AFH.

+ Kháng nguyên giống AFH

- *Hoạt tính đồng yếu tố ristocetin (ristocetin cofactor activity)* : Là đặc tính của yếu tố von-Willebrand mà nó giúp cho sự ngưng tập bởi ristocetin của các tiểu cầu bình thường đã rửa.

## II. NHỮNG CHẤT ỨC CHẾ ĐÔNG MÁU SINH LÝ

Đây là hệ thống tự vệ, nhằm ngăn chặn những hiện tượng đông máu không cần thiết xảy ra ở trong cơ thể có thể gây ra tắc mạch. Các chất ức chế đông máu sinh lý được chia thành hai họ lớn với các đặc điểm như sau (xem bảng 3).

### I. Họ các chất ức chế của serin protease hay serpin

Họ này bao gồm 40 loại protein khác nhau. Về cấu trúc thường có một chuỗi polypeptid với khoảng 400 acid amin và giống nhau ở các vị trí quan trọng - có lẽ chúng có cùng nguồn gốc.

Phần lớn các serpin có hoạt tính ức chế các serin protease nhờ tác dụng của một trung tâm hoạt động nằm ở trong chuỗi polypeptid của chúng.

Trong họ này, anti thrombin III (AT III) có vai trò ức chế rất to lớn. AT III có khả năng ức chế hầu hết các serin protease (tức là các yếu tố đông máu đã được hoạt hoá) trừ yếu tố VIIa. Tác dụng ức chế này đặc biệt mạnh với thrombin (IIa). Hiệu lực ức chế càng được tăng lên gấp rất nhiều lần khi có mặt của heparin, vì vậy AT III còn được coi như là một đồng yếu tố của heparin.

Bảng 3: Các chất ức chế đông máu sinh lý

Chất ức chế	Nơi tổng hợp	Nồng độ trong huyết tương (mg/dl)	Chức năng	Trọng lượng phân tử
<b>Nhóm 1: Các chất ức chế của serin protease:</b>				
-Antithrombin III (AT III)	Tế bào gan	24 ±2	Ức chế thrombin, Xa, IXa, XIa, XIIa Kallikrein.	58.000, có một dây. 72.500, có bốn dây.
- $\alpha_2$ Macroglobulin ( $\alpha_2$ MG)	Tế bào gan	215 ±1	Ức chế thrombin, Kallikrein.	54.000, có một dây.
- $\alpha_1$ anti trypsin ( $\alpha_1$ AT)	Tế bào gan	290 ±4.5	Ức chế thrombin, kallikrein và XIa.	104.000, có một dây.
-C <sub>1</sub> ức chế	Tế bào gan	24 ±3	Ức chế kallikrein, XIII và XIa.	65.000, có một dây.
-Đồng yếu tố heparin	Tế bào gan	9 ±2.6	Ức chế thrombin	
<b>Nhóm 2: Hệ thống protein C</b>				
-Protein C	Tế bào gan với sự có mặt của vitamin K	5.0	Làm thoái hoá Va và VIII:Ca	62.000, có hai dây.
-Thrombomodulin	Tế bào nội mạc		Cùng với thrombin để hoạt hoá protein C	74.000, có một dây.
-Protein S	Tế bào gan với sự có mặt của vitamin K	25	Là đồng yếu tố của protein C, giúp thúc đẩy sự thoái hoá Va và VIII:Ca	84.000, có một dây.

Cơ chế tác động của AT III là: Trên bề mặt của AT III có vị trí gắn kết với vị trí hoạt động của serin protease cũng như của heparin. Ở trạng thái hoạt hoá sự kết hợp AT III với serin protease và heparin được tạo ra. Như vậy AT III đã tạo điều kiện để heparin gắn với các serin protease, qua đó ức chế tác dụng của serin protease (như XIIa, XIa, IXa, Xa và IIa).

Trong một số bệnh lý thiếu hụt AT III (bẩm sinh, di truyền hoặc mắc phải) thường rất hay gặp các tai biến huyết khối hoặc nghẽn mạch.

Về tên gọi của AT III: Trước đây người ta cho rằng có 6 protein khác nhau có thể ức chế thrombin, được đặt tên AT từ I đến VI. Về sau người ta đã chứng minh được AT I và III chỉ là một, còn các protein còn lại chỉ là anti protease, cho nên các tên cũ đã bị bỏ đi. Hiện nay chỉ còn một loại antithrombin, nhưng tên gọi AT III vẫn còn được dùng chỉ là do thói quen; Xu hướng rồi cũng sẽ không dùng III nữa.

## 2. Họ các chất ức chế thuộc hệ thống protein C

Trong hệ này gồm có 2 protein huyết tương là protein C (PC) và protein S (PS), và một protein màng là thrombomodulin.

PC và PS được tổng hợp từ tế bào gan và là những yếu tố phụ thuộc vitamin K; còn thrombomodulin thì được tạo ra bởi tế bào nội mạc và do đó khu trú ở tế bào nội mạc của hệ thống mạch máu.

PC là một zymogen (dạng tiền men) của serin protease. PS thì không phải là zymogen mà là đồng yếu tố của PC. Cả ba thành phần PC, PS và thrombomodulin có mối liên quan rất chặt chẽ trong quá trình hoạt hoá.

Dưới tác dụng của thrombin, trypsin, hay men hoạt hoá yếu tố X có mặt trong nọc rắn Russell thì PC được hoạt hoá. Sự hoạt hoá được tăng tốc bởi thrombomodulin và sẽ còn phát huy tác dụng hơn nữa (đặc biệt là tác dụng chống đông) khi có mặt của PS, calci, phospho. Sau khi được hoạt hoá PC có tác dụng chống đông, đồng thời còn có hiệu lực của chất tiêu sợi huyết.

Trong huyết tương còn có chất ức chế PC (tìm ra năm 1980), đó là một protein chỉ có một dây polypeptid, trọng lượng phân tử bằng 57.000 dalton. Chất này có tác dụng ức chế PC nhưng chỉ ở trong trạng thái khi mà PC đã được hoạt hoá.

### III. NHỮNG THÀNH PHẦN KHÁC THAM GIA VÀO QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

#### 1. Yếu tố tổ chức (tissue factor = TF)

Đó là một glycoprotein đơn chuỗi, trọng lượng phân tử bằng 42 KD.

TF có hầu hết trong các tổ chức, nguyên bào sợi, thành mạch, biểu bì, đặc biệt có nhiều trong não và phổi.

TF không có trong các tế bào nội mạc. Như vậy TF tạo thành một vỏ bọc vô cùng phong phú xung quanh hệ thống mạch máu; nhưng lại không tiếp xúc được với các thành phần trong máu (tiểu cầu, các yếu tố đông máu...) do bởi sự ngăn cách của lớp tế bào nội mạc. Chỉ khi có sự tổn thương mạch máu, mới tiếp xúc được với các yếu tố đông máu, lúc ấy TF mới phát huy tác dụng.

TF có sự kết hợp chặt chẽ với các phospholipid màng, chính sự kết hợp để tạo ra phức hợp TF- phospholipid này đã tạo ra được hoạt tính chức năng của nó.

Phức hợp TF-phospholipid đã trở thành một đồng yếu tố hoạt hoá yếu tố VII (biến VII thành VIIa-serin protease).

#### 2. Tiểu cầu

Tiểu cầu có mang các yếu tố đông máu xung quanh mình tạo ra lớp "khí quyển quanh tiểu cầu".

Mặt khác tiểu cầu còn có chứa phospholipid màng; Khi được hoạt hoá các phospho lipid có sự điều chỉnh, đặc biệt là sự tách của phosphatidyl serin từ các túi nhỏ và di chuyển qua các mặt ngoài của màng tiểu cầu. Do đó mà tạo ra được một bề mặt tiếp xúc và có thể gắn bám được những yếu tố đông máu hơn và tạo ra được các điều kiện tối ưu cho sự tương tác của các yếu tố đông máu.

Như phần trên đã nói tiểu cầu còn là nơi cung cấp bề mặt tích điện âm cần thiết để hoạt hoá các yếu tố tiếp xúc hoạt động đông máu theo con đường nội sinh.

### **3. Nội mạc mạch máu**

Có một vai trò rất quan trọng trong quá trình đông máu.

Nội mạc là nơi có các yếu tố tổ chức (TF), hoạt hoá đông máu theo con đường ngoại sinh.

Tổ chức dưới nội mạc có chứa các thành phần hoạt hoá tiểu cầu (như collagen, vi sợi...); đặc biệt là qua tiếp xúc để hoạt hoá theo con đường nội sinh.

Nội mạc cũng là nơi tham gia điều hoà quá trình đông máu theo 2 cơ chế:

- Trên bề mặt nội mạc có chứa một polysaccharid giống heparin có tác dụng tăng cường hoạt động của AT III.
- Nhờ tác dụng của thrombomodulin hoạt hoá protein C.

Tế bào nội mạc có chứa những thụ thể màng giúp truyền các thông tin của hiện tượng đông máu một khi đã khởi động.

Người ta thấy rằng: Trong một số bệnh lý (ví dụ cho tiếp xúc với độc tố, hay các cytokin) thì tế bào nội mạc có thể sản xuất và biểu lộ trên bề mặt yếu tố tổ chức và giảm sự tổng hợp thrombomodulin. Có thể coi đó là một lí do để dẫn tới đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).

## **IV. CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU**

*Nói về sơ đồ cơ chế đông máu:*

Hiện nay có rất nhiều sơ đồ đông máu đã xuất bản; Bên cạnh một số sơ đồ quá đơn giản thì cũng có các sơ đồ quá phức tạp. Ở đây chúng tôi xin giới thiệu sơ đồ đông máu của M.A.Laffan và A.E.Bradshaw, in trong



sách "Practical hematology"; 8<sup>th</sup> edition; 1994. Sơ đồ này đã diễn tả khá đầy đủ thác đông máu theo trình tự của nó, cùng với sự tham gia của các đông yếu tố, đặc biệt là với cơ chế tác động trở lại của một số các yếu tố đã hoạt hoá (như thrombin) để thúc đẩy và mở rộng quá trình đông máu. Sơ đồ cũng không đến nỗi quá phức tạp vì vậy dễ nhớ và vận dụng (xem sơ đồ 7).

## A - NHỮNG GIAI ĐOẠN QUA CÁC CON ĐƯỜNG ĐÔNG MÁU

### 1. Con đường đông máu nội sinh

Là con đường đông máu có sự tham gia của đa số các yếu tố đông máu và theo quy luật diễn tiến mở rộng do vậy mà rất cơ bản và bền vững

#### a) Giai đoạn tiếp xúc

Đây là bước khởi đầu của con đường đông máu nội sinh. Thác đông máu thực sự được hoạt hoá khi có sự cố định của các yếu tố XII, XI, Kallikrein, HMWK vào bề mặt điện tích âm.

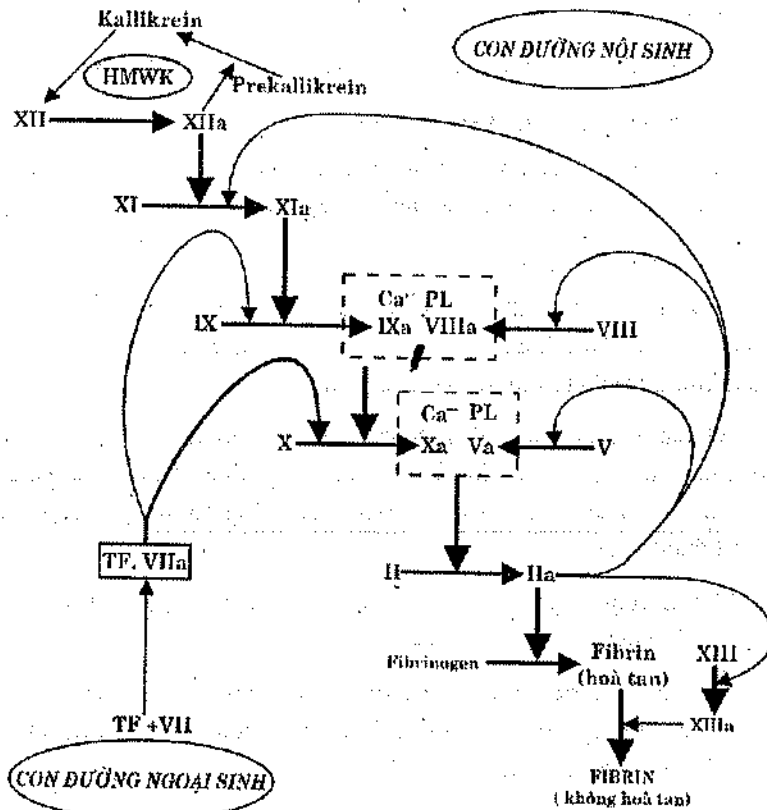
Bề mặt điện tích âm ở đây chính là bề mặt tiếp xúc bao gồm: tất cả các tổ chức dưới nội mạc (in-vivo), hoặc thuỷ tinh, kaolin, polymer (in-vitro); ngoài ra các tiểu cầu kích thích cũng có thể gây hoạt hoá yếu tố XI thành XIa.

Ở giai đoạn này sự hoạt hoá của các yếu tố đông máu xảy ra theo nguyên lý khuếch đại diễn tiến:

Bắt đầu là sự tiêu protein của yếu tố XII được xảy ra theo một cơ chế còn chưa rõ ràng, có thể là do sự thay đổi về mặt cấu tạo của yếu tố XII mà đã xảy ra sự hoạt hoá.

Tiếp đó XIIa sẽ xúc tác sự tiêu protein để chuyển prekallikrein thành kallikrein. Sự hoạt hoá này qua vai trò trung gian của HMWK: yếu tố HMWK tác động như một đồng yếu tố để đảm bảo thuận lợi tối đa cho quá trình hoạt hoá

**Sơ đồ 7: Cơ chế đông máu**  
 (Theo M.A. Laffen và A.E. Bradshaw;  
 Practical haematology; 8<sup>th</sup> edition; 1994)



Chú thích: - PL: Phospholipid (yếu tố 3 tiền cầu)

- TF: Yếu tố mô chức

- HMWK: Kininogen trong huyết plasma.

Kallikrein tạo ra lại xúc tác để chuyển XII thành XIIa nhiều hơn, do sự khuếch đại này mà chẳng bao lâu có thể tạo ra rất nhiều yếu tố XIIa.

Đồng thời XIIa sẽ xúc tác chuyển XI thành XIa. Yếu tố XIIa càng nhiều thì sự xúc tác chuyển yếu tố XI thành XIa càng mạnh. Từ đó dưới tác dụng của XIa, và sự có mặt của ion calci yếu tố IX sẽ được chuyển thành IXa.

Thác đông máu không dừng lại ở đó, yếu tố IXa cùng với đồng yếu tố VIII hoạt hoá (VIIIa) với sự có mặt của ion calci và phospholipid (yếu tố 3 tiểu cầu) sẽ xúc tác cho sự chuyển yếu tố X thành Xa. Đến giai đoạn này tác động máu còn có sự tham gia hợp lực của con đường đông máu ngoại sinh nữa.

#### *b) Giai đoạn hoạt hoá prothrombin*

Sự hoạt hoá prothrombin (yếu tố II) thành thrombin (IIa) được thực hiện do một phức hợp gọi là prothrombinase gồm : Xa, Va,  $\text{Ca}^{++}$  và phospholipid.

Sự hoạt hoá này xảy ra tốt nhất ở bề mặt tiểu cầu đã hoạt hoá và bề mặt nội mạc huyết quản, vì ở đó có chứa nhiều phospholipid và yếu tố V.

Kết quả của sự hoạt hoá này là prothrombin được chuyển thành thrombin. Thrombin tạo ra, có thể nói, có một vai trò cực kỳ quan trọng trong việc thúc đẩy hoạt động diễn tiến mở rộng của quá trình đông máu, do bởi tác dụng của thrombin lên việc chuyển XI thành XIa, VIII thành VIIIa và V thành Va (xem sơ đồ 7 và 8).

## **2. Con đường đông máu ngoại sinh**

Xảy ra do máu tiếp xúc với yếu tố tổ chức (tissue factor= TF). Con đường đông máu ngoại sinh xảy ra rất nhanh do việc các bước hoạt hoá để tạo ra thrombin ngắn và trực tiếp hơn so với con đường đông máu nội sinh.

*a) Phức hợp yếu tố tổ chức - yếu tố VII<sub>a</sub> (TF - VII<sub>a</sub>):*

Do TF có ái tính cao với yếu tố VII, cho nên khi có tổn thương mạch máu, với sự có mặt của ion calci thì TF và VII kết hợp với nhau để tạo nên một phức hợp đẳng phân. Ở đây TF hoạt động như một đồng yếu tố. Nhờ sự kết hợp này mà yếu tố VII được hoạt hoá thành serin protease (VII<sub>a</sub>).

Phức hợp TF- VII<sub>a</sub> lại có thể xúc tác để chuyển VII thành VII<sub>a</sub> (tự hoạt hoá) để khuếch đại, nhờ đó mà phức hợp TF - VII<sub>a</sub> ngày càng tạo ra nhiều hơn.

*b) Hoạt hoá yếu tố X và yếu tố IX:*

Phức hợp yếu tố tổ chức và VII<sub>a</sub> (TF-VII<sub>a</sub>) có thể xúc tác để hoạt hoá được cả yếu tố X và yếu tố IX, tuy nhiên ái tính đối với X hay IX là phụ thuộc vào nồng độ của TF:

— Khi nồng độ TF cao thì phức hợp TF-VII<sub>a</sub> sẽ hoạt hoá trực tiếp yếu tố X. Ở đây TF giữ vai trò đồng yếu tố gia tốc cho sự hoạt hoá này.

— Khi nồng độ TF thấp thì phức hợp TF-VII<sub>a</sub> sẽ hoạt hoá yếu tố IX (vì yếu tố IX thích hợp hơn yếu tố X).

Yếu tố IX<sub>a</sub>, với sự hiện diện của phospholipid từ các tiểu cầu hoạt hoá và ion calci, sẽ tạo hợp với VIII<sub>a</sub> để tạo nên một phức hợp đẳng phân. Phức hợp này sẽ hoạt hoá X thành X<sub>a</sub>. Yếu tố VIII<sub>a</sub> ở đây được hoạt hoá nhờ một sự tiêu protein nhẹ để tách trung tâm ra tạo thành hai tiểu đơn vị nối với nhau theo cách không đồng hoá trị với sự có mặt của ion calci. Sự phân tách này còn được xúc tác bởi X<sub>a</sub> hay thrombin (II<sub>a</sub>) ngay cả khi X<sub>a</sub> và II<sub>a</sub> mới chỉ ở dạng vết, nhờ đó mà mở rộng được quá trình hoạt hoá.

Đến đây phức hợp X<sub>a</sub>-Va với sự có mặt của ion calci và phospholipid sẽ hoạt hoá II thành II<sub>a</sub> (thrombin).

\*Lưu ý: Nói về vai trò của thrombin (xem sơ đồ 8)

Yếu tố thrombin (IIa) giữ một vai trò cực kỳ quan trọng đối với hoạt động cầm máu, đông máu và tiêu fibrin trong sinh lý và cả trong bệnh lý. Nó tham gia hoạt hoá rất nhiều chất, cũng như xúc tác cho nhiều quá trình khác nhau. Cụ thể:

– Trong sinh lý:

+ Trong cầm máu thrombin là một chất gây ngưng tập tiểu cầu rất mạnh.

+ Thrombin xúc tác chuyển fibrinogen thành fibrin.

+ Đồng thời cũng xúc tác chuyển XIII thành XIIIa, giúp cho ổn định sợi huyết.

+ Thrombin có tác dụng phản hồi để xúc tác V thành Va, VIII thành VIIIa và XI thành XIa nhờ đó mà mở rộng hoạt động đông máu theo con đường nội sinh.

+ Thrombin còn hoạt hoá được VII thành VIIa trong con đường đông máu ngoại sinh.

+ Mặt khác thrombin có tác dụng giới hạn sự lan rộng của quá trình đông máu, hạn chế hoạt động của chính nó qua việc hoạt hoá protein C.

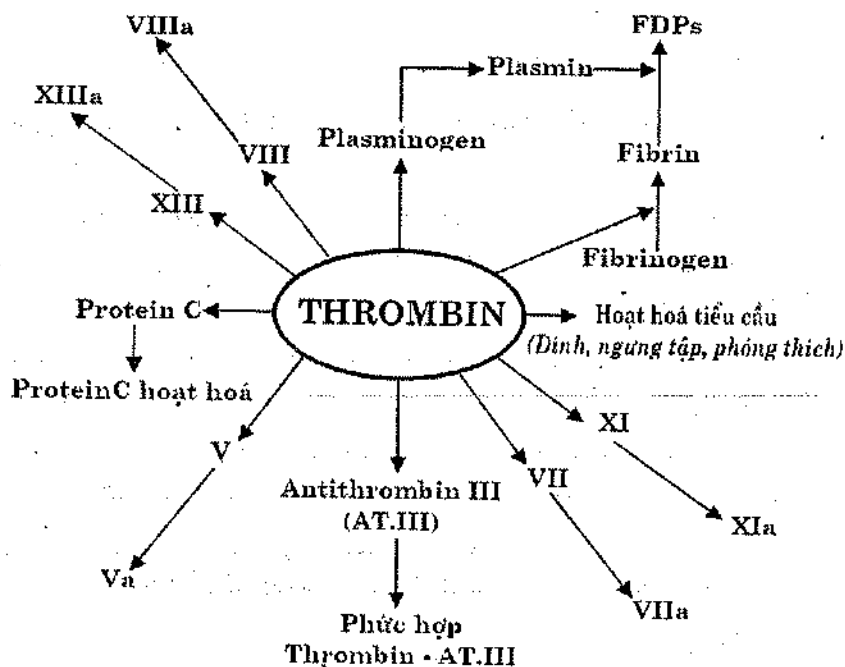
+ Thrombin thúc đẩy sự chuyển plasminogen thành plasmin do việc khi gắn vào tế bào nội mạc sẽ kích thích sự phóng thích t-PA.

– Trong bệnh lý:

+ Qua trung gian của một thụ thể đặc hiệu, thrombin tương tác không những với tiểu cầu mà với nhiều loại tế bào khác nữa; nhờ đó mà nó có vai trò nhất định đối với quá trình viêm, đối với việc hoá hướng động của các tế bào máu; cũng như sự tăng sinh các tế bào máu và sự tạo mạch máu.

+ Thrombin có liên quan chặt chẽ với bệnh sinh huyết khối, xơ vữa động mạch, cũng như những diễn biến di căn và trong một số thoái hoá của hệ thần kinh.

*Sơ đồ 8 : Tổng quát về vai trò thrombin trong các quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin*



### 3. Sự tạo thành fibrin (xem sơ đồ 9)

— Thrombin được tạo ra (qua hai con đường nội sinh và ngoại sinh) sẽ là một enzym để chuyển fibrinogen thành fibrin. Thrombin đã cắt các liên

kết peptid trên các chuỗi A $\alpha$  và B $\beta$  của fibrinogen để tạo ra các chuỗi fibrinopeptid A và fibrinopeptid B- đó là các fibrin monomer.

— Các fibrinmonomer liên kết với nhau để tạo thành các fibrin polymer. Đây vẫn còn là một mối liên kết chưa bền vững, do đó sự chuyển đổi có thể xảy ra ở cả hai chiều.

Bên cạnh đó vẫn còn một số fibrinopeptid A hoặc B chưa kết hợp được với nhau nên đang tồn tại ở dạng tự do.

— Cũng dưới tác dụng của thrombin, yếu tố XIII được hoạt hoá để tạo thành XIIIa, sự hoạt hoá này được gia tốc khi có ion calci.

Chính yếu tố XIIIa làm fibrin polymer trở thành không tan qua việc tạo các liên kết đồng hoá trị giữa các fibrin monomer đứng kế nhau. Mặt khác XIIIa còn tạo ra mối liên kết không hồi phục của fibrin với các protein khác nữa (như fibronectin,  $\alpha_2$  antiplasmin...) nhờ đó mà làm cục đông vững chắc hơn.

## B. MỐI QUAN HỆ CỦA HAI CON ĐƯỜNG ĐÔNG MÁU NỘI SINH VÀ NGOẠI SINH

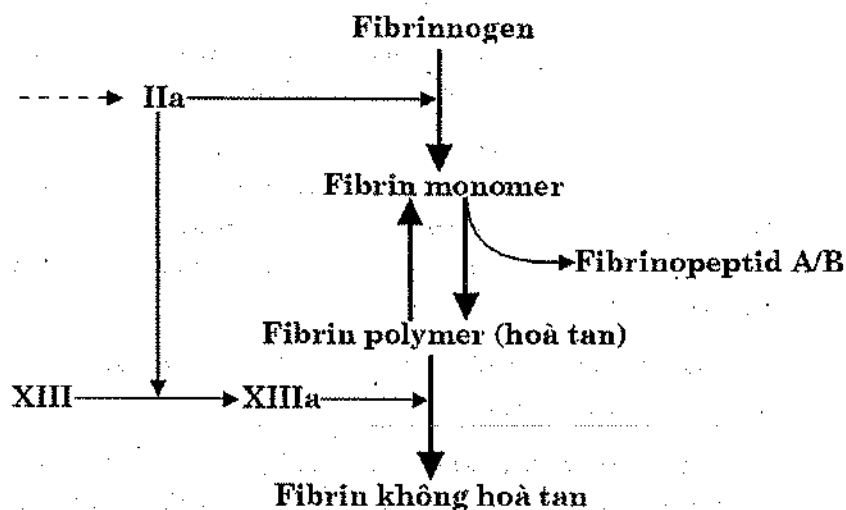
Trong cơ thể hai con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh là có thật. Tuy nhiên chúng không phải là hoàn toàn tách biệt mà có mối quan hệ chặt chẽ và tác động qua lại lẫn nhau.

Cụ thể :

— Khi xảy ra một quá trình đông máu (đặc biệt là trong các trường hợp bệnh lý) cả hai con đường đông máu đều được khởi động nếu có đủ điều kiện.

— Quá trình đông máu ngoại sinh có tác động khá mạnh lên con đường nội sinh, bởi vì chúng đều có hoạt hoá yếu tố IX và X.

Sơ đồ 9 : Tạo thành fibrin





– Mặt khác con đường nội sinh qua cơ chế tự tác động để mở rộng (đặc biệt là khi đã tạo ra được thrombin) đã thúc đẩy quá trình đông máu theo con đường ngoại sinh lên một mức cao hơn, qua vai trò hoạt hoá yếu tố VII của thrombin.

– Yếu tố XII được hoạt hoá theo con đường nội sinh để tạo ra được XIIa; tuy nhiên không phải là tất cả, mà một số được hoạt hoá tồn tại ở dạng các mảnh có kích thước nhỏ hơn (gọi là XII<sub>f</sub>). Chính XII<sub>f</sub> có tác dụng xúc tác để hoạt hoá VII. Như vậy ở đây có mối quan hệ chặt chẽ giữa hai con đường.

– Còn nếu nhìn vào sơ đồ đông máu chúng ta dễ thấy rằng: Thực ra con đường nội sinh và ngoại sinh chỉ có khác nhau ở giai đoạn đầu, còn khi đã tạo ra được IXa và Xa thì không còn khác nhau nữa. Đây quả là một sự hợp lý tối ưu! (Xem sơ đồ 7).

## **V. ĐIỀU HOÀ ĐÔNG MÁU TRONG SINH LÝ**

Đông máu, bản thân nó là một cơ chế tự bảo vệ cho cơ thể; Tuy nhiên một khi đã được phát động thì quá trình đông máu có xu hướng tự nhiên lan rộng. Điều này đôi khi sẽ trở thành cực kỳ nguy hiểm. Để giữ cho cơ thể được an toàn trong cơ thể luôn có một cơ chế tự bảo vệ. Cơ chế điều hoà đông máu thông qua việc khống chế các chất đông máu đã được hoạt hoá bằng cách hoà loãng chúng trong tuần hoàn rồi bất hoạt bằng những chất ức chế sinh lý trong huyết tương hay tế bào.

### **1. Điều hoà đông máu qua vai trò của các serpin**

#### *a) Antithrombin III (AT III)*

Là một serpin có phổ hoạt động rất rộng, nó bất hoạt được phần lớn các serin protease thuộc con đường nội sinh. (XIIa, XIa, IXa, Xa, thrombin, kallikrein) và cả plasmin, urokinase..

Cơ chế bất hoạt là AT III đã tạo ra với từng chất đó là một phức hợp đẳng phân, bền vững, không hồi phục, do vậy mà làm ảnh hưởng đến hoạt động của các serin protease đó; Tiếp theo là các yếu tố đã bị bất hoạt này sẽ bị loại bỏ ra khỏi tuần hoàn.

Tác dụng bất hoạt của AT III diễn ra chậm, tuy nhiên khi có mặt của heparin thì được gia tốc lên rất nhanh (có thể 2000- 3000 lần) nhờ việc tạo ra được phức hợp thrombin - AT III - heparin.

*Lưu ý:* Ở thành mạch còn có nhiều một chất, tương tự heparin (heparan sulphat) cũng có thể làm gia tốc tác dụng của AT III với enzym đông máu.

AT III giữ một vai trò sinh lý rất quan trọng, khi bị thiếu sẽ gia tăng nguy cơ huyết khối tắc mạch.

*b) Một số chất khác trong họ serpin:*

Trong họ serpin còn có một số chất khác như đồng yếu tố thứ hai của heparin (HC II), nexin protease,  $\alpha_1$  anti trypsin, chất ức chế C<sub>1</sub>.

Các chất này cũng có khả năng bất hoạt các serin protease theo cơ chế tương tự AT III để tạo ra các đồng phân không hồi phục với enzym mà nó bất hoạt.

Tuy nhiên các serpin này không quan trọng vì phổ hoạt động không rộng bằng AT III, bởi vậy trong In-vitro dù không có một trong các yếu tố này thì cũng không gây ra nguy cơ tắc mạch- huyết khối.

Một số chất cụ thể :

- *Chất đồng yếu tố thứ hai của heparin (HC II):* Có tác dụng ức chế thrombin, tác dụng này xảy ra chậm; nhưng sẽ được gia tốc thêm khi có mặt của heparin, hoặc một chất có mặt trên màng tế bào là heparan sulphat.

– *Nexin protease I*: Là một chất do tiểu cầu phóng thích ra khi hoạt hoá rồi được gắn lên trên khung ngoại bào. Nexin protease I có tác dụng ức chế thrombin, kallikrein, urokinase và plasmin.

Tác dụng của nexin protease I với thrombin cũng được gia tốc khoảng 200 lần khi có mặt của heparin. Nó cũng liên kết với glycosaminoglycan để trở nên đặc hiệu hơn với thrombin, nhờ đó gia tốc thêm tác dụng với thrombin.

–  $\alpha_1$ -antitrypsin: Cũng có tác dụng ức chế hoạt động của thrombin, kallikrein và XIa, nhưng rất chậm; tuy nhiên chúng lại có tác dụng chủ yếu vào việc ức chế tại chỗ các protease bạch cầu, collagenase, resin, urokinase và cả các enzym của tụy nữa. Heparin không có khả năng gia tốc các tác dụng này của  $\alpha_1$ -antitrypsin.

– *Chất ức chế  $C_1$* : Có tác dụng ức chế các enzym protease nguồn gốc từ bổ thể  $C_1$ ; kallikrein, XII f, XIa. Trong đó 50% kallikrein bị ức chế bởi chất ức chế  $C_1$ . Heparin cũng không có tác dụng gia tốc sự ức chế này.

## 2. $\alpha_2$ -macroglobulin ( $\alpha_2$ -MG)

$\alpha_2$ -MG có tác dụng ức chế thrombin và kallikrein. Đây là một chất ức chế sinh lý khá mạnh, có khả năng ức chế được 25% hoạt tính thrombin và 50% hoạt tính kallikrein.

Cơ chế tác dụng là  $\alpha_2$ -MG tạo ra được phức hợp với các endopeptidase, chúng bao bọc lấy các enzym của phức hợp làm cho các enzym không phát huy được tác dụng.

## 3. Chất ức chế con đường yếu tố tổ chức (tissue factor pathway inhibitor = TFPI)

TFPI có tác dụng ức chế con đường đông máu ngoại sinh. Sự ức chế xảy ra theo hai giai đoạn:

– Đầu tiên TFPI liên kết với yếu tố Xa tại trung tâm hoạt động nằm trong khu vực Kunitz 2 của chất ức chế, bởi vậy làm cho Xa bị ức chế và cũng đồng thời tạo ra được một phức hợp TFPI —Xa.

– Sau đó TFPI trong phức hợp TFPI- Xa sẽ liên kết với VIIa trong phức hợp VIIa- TF để tạo ra một phức hợp bộ tứ gồm Xa-TFPI-VIIa-TF ; lúc này Xa, VIIa và TF không còn hoạt tính nữa.

#### 4. Hệ thống protein C (PC)

Tác dụng của hệ thống PC là bất hoạt Va và VIIIa, nhờ vậy mà gián tiếp kiểm soát được sự tạo ra Xa và thrombin.

Bình thường PC lưu hành trong máu dưới dạng một tiền chất bất hoạt chỉ khi thrombin được sản xuất (dù ở mức độ rất ít) thì sự hoạt hoá tiền chất này mới xảy ra.

Đầu tiên thrombin liên kết với thrombomodulin để tạo ra một phức hợp dạng phân thuận nghịch. Rồi chính phức hợp này mới hoạt hoá PC qua việc cắt một peptid trên chuỗi này để phóng thích ra một phân tử PC hoạt hoá.

PC hoạt hoá đó sẽ phá hoại Va và VIIIa qua tác dụng tiêu các protein của chúng, do đó mà ức chế được Va và VIIIa.

Điều kiện của tương tác là: Phản ứng giữa PC hoạt hoá với Va hay VIIIa phải được xảy ra trên bề mặt tiểu cầu đã được hoạt hoá, nơi có các phospholipid màng mang điện tích âm, đồng thời phải có mặt của protein S (PS) và  $Ca^{++}$ .

Vì PC đã làm tiêu mất protein nên Va đã bị mất khả năng tương tác với Xa và thrombin, đồng thời ái tính của Va với phospholipid (yếu tố 3 tiểu cầu) cũng bị giảm.

Tương tự, dưới tác dụng của PC, yếu tố VIIIa cũng bị cắt các mối liên kết giữa các peptid nên hiệu lực của nó đối với IXa và X bị mất.

Vai trò của protein S (PS) là: PS làm tăng thêm ái tính của PC hoạt hoá với các phospholipid (trên bề mặt tiểu cầu hoạt hoá hoặc tế bào nội mô đã bị kích thích) nhờ vậy mà tạo điều kiện thuận lợi hơn cho mối liên hệ giữa enzym (là PC hoạt hoá) với chất nền (là Va hay VIIIa) qua đó mà gia tốc thêm tác dụng của PC gấp 2-3 lần.

Gần đây người ta còn cho rằng PS có thể liên kết trực tiếp với Va và Xa (không cần thông qua PC) do đó ức chế được sự tạo thành phức hợp prothrombinase.

**Điều hoà PS và PC:**

— Trong huyết tương PS lưu hành ở hai dạng: dạng tự do (40%) và dạng liên kết với bổ thể C4BP (C4 binding protein). Dạng tự do là dạng hoạt động, còn dạng kết hợp với bổ thể là dạng bất hoạt. Như vậy thông qua sự liên kết với bổ thể mà có được cân bằng của protein S (hoạt động hay bất hoạt) cho cơ thể.

— PC hoạt hoá cũng được điều hoà thông qua 2 chất ức chế protein C là PCI (chất ức chế PC hoạt hoá) và  $\alpha_1$ -antitrypsin.

Một khi thiếu PC và/ hoặc PS dù chỉ ở mức độ vừa phải, hoặc do một sự đột biến nào đó làm cho yếu tố V trở nên đề kháng với tác dụng của PC thì đều có thể làm tăng nguy cơ huyết khối tĩnh mạch.

### **5. Một số kháng thể và chất ức chế đông máu khác**

Những thành phần này xuất hiện trong một số bệnh lý, nhưng có thể gây ra tác dụng ức chế quá trình đông máu.

#### **a) Kháng thể kháng yếu tố VIII**

Gặp ở các bệnh nhân bị bệnh hemophilia A có điều trị bằng yếu tố VIII; hoặc ở bệnh nhân bị một số bệnh lý khác: viêm khớp dạng thấp, viêm loét đại tràng hay dị ứng penicillin..

Cách xác định: Lấy máu bệnh nhân ủ với yếu tố VIII, sau một thời gian đo lượng yếu tố VIII còn lại sau ủ.

*b) Kháng thể kháng yếu tố IX*

Gặp ở một số ít bệnh nhân bị hemophilia B có điều trị bằng yếu tố IX.

Cách xác định: Lấy máu bệnh nhân ủ với yếu tố IX một thời gian, sau đo lượng yếu tố IX còn lại sau ủ.

*c) Chất ức chế trong bệnh lupus ban đỏ rải rác*

Khoảng 10% bệnh nhân lupus ban đỏ rải rác có kháng thể chống đông lưu hành. Đó là những globulin miễn dịch thuộc loại IgG và IgM. Các chất này ức chế hoạt động đông máu bằng một phản ứng cạnh tranh gây trở ngại cho việc hoạt hoá yếu tố X, hoặc cản trở phản ứng giữa Xa, Va và II. Hầu hết các tác giả cho rằng chất ức chế lupus qua tác dụng gây tua phospholipid nên đã ngăn cản thành phần phospholipid của phức hợp tham gia vào sự biến đổi prothrombin (II) thành thrombin (IIa). Ở các bệnh nhân có chất ức chế lupus thường có nguy cơ cao về một biến chứng huyết khối.

Khi có mặt của chất kháng đông lupus thì các xét nghiệm đông máu phụ thuộc vào phospholipid như: thời gian Stypven, thời gian prothrombin (PT) đặc biệt là thời gian cephalin-kaolin (APTT) đều bị kéo dài. Gần đây có tác giả cho rằng nên làm xét nghiệm trung hoà tiểu cầu thì đặc hiệu và nhạy hơn trong việc chẩn đoán có chất chống đông lupus.

*d) Một số chất ức chế khác:*

Chủ yếu là các chất ức chế chưa được xác định, chỉ tình cờ nhận thấy qua một số xét nghiệm sơ bộ đơn giản có sự rối loạn; sau đó khẳng định lại bằng cách làm lại các xét nghiệm rối loạn với pool của máu bệnh nhân có trộn với máu người bình thường, nếu ở máu bệnh nhân có chất ức chế thì thời gian đông sẽ bị kéo dài.

# SINH LÝ QUÁ TRÌNH TIÊU FIBRIN

## I. CÁC YẾU TỐ THAM GIA TRONG HỆ THỐNG TIÊU FIBRIN

### A. PLASMINOGEN VÀ PLASMIN

#### 1. Plasminogen

##### a) Sự tổng hợp và nơi lưu trữ

Gen mã hoá cho sự tổng hợp plasminogen nằm trên nhiễm sắc thể số 6, với chiều dài là 52.5 Kb và có 19 exons. Plasminogen được tổng hợp ở gan, có mặt trong huyết tương, tế bào bạch cầu đoạn trung tính, tiểu cầu, bề mặt tế bào nội mạc, fibronectin: dịch bao khớp, một số chất tiết và trong nhiều tổ chức khác nhau; Ở tuỷ xương plasminogen nằm trong các tế bào ái toan.

##### b) Cấu trúc và tính chất lý hoá

Plasminogen là một protein một chuỗi polypeptid với 791 acid amin, trọng lượng 92.000 dalton; không bền vững với nhiệt (mất hoạt tính ở 56°C) và với pH trung tính. Rất khó tinh khiết được plasminogen vì nó có ái tính cao với fibrinogen.

Trong chuỗi polypeptid của plasminogen có các vị trí có ái tính cao với lysin. Các vị trí này đóng vai trò rất quan trọng trong việc gắn kết với fibrin,  $\alpha_2$  - anti plasmin ( $\alpha_2$ -AP) và với acid epsilon amino caproic (EACA)

Plasminogen là tiền tố bất hoạt của plasmin. Bình thường chúng tồn tại dưới dạng Glu-plasminogen (có amino-acid tận N là acid glutamic) đó là plasminogen nguyên vẹn. Khi có sự tác động của plasmin tự do thì Glu-plasminogen có thể bị tách ra một số peptid nhỏ, (trọng lượng phân tử

khoảng 8.000 dalton) và tạo ra được Lys-plasminogen. Lys-plasminogen chính là các plasminogen đã bị phân cắt một phần; Dạng này sẽ phát huy tác dụng tốt hơn do việc dễ bị hoạt hoá bởi các chất kích hoạt plasminogen và có ái tính với fibrin mạnh hơn Glu- plasminogen.

*c) Một số thay đổi trong sinh lý và bệnh lý*

– Sinh lý: Nồng độ plasminogen của người bình thường là 0.75-1.36 u/ml, ở trẻ sơ sinh chỉ bằng một nửa của người lớn.

– Bệnh lý: Plasminogen tăng trong một số bệnh như: nhiễm trùng, phản ứng viêm, trong thai nghén và giảm trong bệnh gan, điều trị chống đông, hoặc trong một số bệnh lý thiếu hụt bẩm sinh.

## **2. Plasmin**

Plasmin là một serin protease của plasminogen gồm 2 chuỗi, chuỗi A có trọng lượng phân tử bằng 6.000 dalton, chuỗi B có trọng lượng phân tử bằng 2.600 dalton, nối với nhau bằng một cầu disulfua.

Plasmin hoạt động ở pH trung tính.

Do đặc điểm của sự phân chia để tạo ra plasmin từ plasminogen nên về trình tự của các acid amin, trọng lượng phân tử và tính kháng nguyên thì plasmin rất giống với plasminogen.

Phổ tác dụng của plasmin rất rộng, nó không chỉ phân huỷ fibrin và fibrinogen mà còn phân huỷ được cả các yếu tố V, VIII, XIIIa, v-WF, một số thành phần phân hệ bổ thể, hệ liên võng nội bào, hemoglobin, thậm chí cả ACTH, gelatin, casein..

## **B. CÁC CHẤT HOẠT HOÁ PLASMINOGEN**

Plasminogen muốn phát huy tác dụng thì phải được hoạt hoá để chuyển thành plasmin. Có rất nhiều chất có thể thực hiện việc hoạt hoá này.



## 1. Chất hoạt hoá plasminogen tổ chức (tissue plasminogen activator = t-PA)

– Gen mã hoá để tổng hợp t-PA nằm trên nhiễm sắc thể số 8, với chiều dài 36.6 Kb và có 14 exons.

t-PA được sản xuất chủ yếu từ tế bào nội mạc (tĩnh mạch, mao mạch, động mạch phổi...) Ngoài ra có thể thấy t-PA trong tiểu thể của các tế bào cạnh biểu mô, mẫu tiểu cầu, bạch cầu mono... tuy nhiên khó sử dụng và khó chiết xuất hơn so với ở tế bào nội mạc.

– Cấu trúc: t-PA là một serin protease, có trọng lượng phân tử bằng 68 KD.

Khi tế bào nội mạc tổng hợp ra thì t-PA là một chuỗi polypeptid. Sau đó dưới tác dụng của plasmin, kallikrein và yếu tố Xa thì t-PA một chuỗi này bị phân cắt ở các vị trí Arg (275) và Ile (276) thành t-PA hai chuỗi. Hiệu lực xúc tác của t-PA cực đại ở pH kiềm ; ở pH này hoạt tính của t-PA còn bền vững sau khi đun 56 °C trong 30 phút.

– Thái trừ: t-PA được thái trừ qua gan, chủ yếu ở dạng có liên kết với yếu tố ức chế chất hoạt hoá plasminogen-1 (PAI-1=plasminogen activator inhibitor -1), qua một thụ thể nằm trên tế bào gan. Ngoài ra t-PA còn được thái trừ bởi các tế bào thuộc hệ liên võng nội mô nữa (như tế bào nội mạc, tế bào Kuffer của gan..).

– Trước đây người ta chiết xuất t-PA từ mô tử cung và tế bào nuôi cấy u hắc tố; ngày nay đã có thể sản xuất t-PA qua con đường sinh tổng hợp gen.

– Cơ chế tác dụng của t-PA:

t-PA là một serin protease, có tác dụng chuyển plasminogen thành plasmin; từ đây plasmin sẽ thực hiện việc tiêu fibrin (sẽ nói sau).

t-PA hoạt hoá plasminogen bằng cách phân cắt mối liên kết giữa arginin 561 và valin 562 để tạo ra plasmin.

Tác động hoạt hoá này được tạo điều kiện bởi sự hiện diện của fibrin. Với nồng độ t-PA bình thường trong máu, nếu không có fibrin thì tác dụng hoạt hoá chuyển plasminogen thành plasmin không xảy ra. Nhưng nếu có mặt của fibrin thì ái lực của t-PA đối với plasminogen sẽ tăng lên khoảng 100 lần và tác dụng hoạt hoá sẽ xảy ra. Tác dụng làm tiêu fibrin rất mạnh của t-PA là do bởi t-PA đã cùng với yếu tố plasminogen gắn một cách dễ dàng lên sợi fibrin qua các acid amin lysin. Tác dụng này cũng xảy ra với fibrinogen nhưng ít hơn nhiều, bởi vì vị trí gắn t-PA trên phân tử fibrinogen bị che khuất và chỉ hiện ra trong một số trường hợp bệnh lý hoặc trong điều kiện thực nghiệm.

– Một số thay đổi của t-PA trong sinh lý và bệnh lý:

Bình thường t-PA có nồng độ rất thấp trong huyết tương, và có 80% liên kết với chất ức chế đặc hiệu là PAI-1.

Trong in-vivo và in-vitro cho thấy có một số phân tử xuất hiện trong viêm có khả năng kích thích sản xuất t-PA.

Khi hoạt động thể lực hoặc bị stress thì sẽ tăng sản xuất t-PA, có lẽ qua vai trò của acetylcholin và adrenalin.

Một số chất khác như endothelin-1, prostacyclin, các gốc tự do cũng làm tăng khả năng sản xuất t-PA. Ngộ độc thuốc lá cấp làm tăng nồng độ t-PA.

Một số bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch cho thấy nồng độ t-PA trong máu bị giảm.

## **2. Urokinase (human urokinase-type plasminogen activator=u-PA)**

– Tổng hợp: Gen tổng hợp urokinase nằm trên nhiễm sắc thể số 10; dài 6.4 Kb; có chứa 11 exon. Urokinase được sản xuất bởi tế bào thận, dưới dạng tiền chất là pro-urokinase và được bài tiết ra nước tiểu. Có thể chiết xuất urokinase từ nước tiểu, huyết tương, hoặc từ môi trường nuôi cấy tế bào điều kiện hoá.

– Cấu trúc: Pro-urokinase có trọng lượng phân tử bằng 54.000 dalton, chỉ có một chuỗi polypeptid (được gọi là chất hoạt hoá plasminogen dạng urokinase đơn chuỗi = single chain urokinase type plasminogen activator = scU-PA). Còn urokinase thì có hai chuỗi polypeptid (=tcU-PA). Sự chuyển từ pro-urokinase thành urokinase được thực hiện với sự tác động của plasmin, kallikrein, cathepsin và Xlla.

Thực ra urokinase (tcU-PA) có hai dạng: Dạng có trọng lượng phân tử cao (HMW-tcU-PA) và dạng có trọng lượng phân tử thấp (LMW-tcU-PA). Hiện nay LMW-tcU-PA là dạng thuốc urokinase chủ yếu sử dụng cho người. Với HMW-tcU-PA, hiệu lực xúc tác đối với Lys-plasminogen (plasminogen đã phân cắt một phần) cao gấp 3 lần so với Glu-plasminogen (plasminogen còn nguyên vẹn). Các chất như fibrin, fibrinogen, các sản phẩm thoái hoá của FDP (sản phẩm D và E),  $\omega$ -amino carboxylic acid, EACA và tranexamic acid làm tăng hiệu lực xúc tác của HMW-tcU-PA lên khoảng 5 lần, do việc các chất này liên kết vào vị trí gần lysin của zymogen trong phân tử Glu-plasminogen, dẫn đến việc tạo ra cấu trúc của Glu-plasminogen tương tự cấu trúc của Lys-plasminogen.

Trong khi đó thì Lys-plasminogen lại không bị ảnh hưởng của fibrin, fibrinogen hoặc sản phẩm D và E.

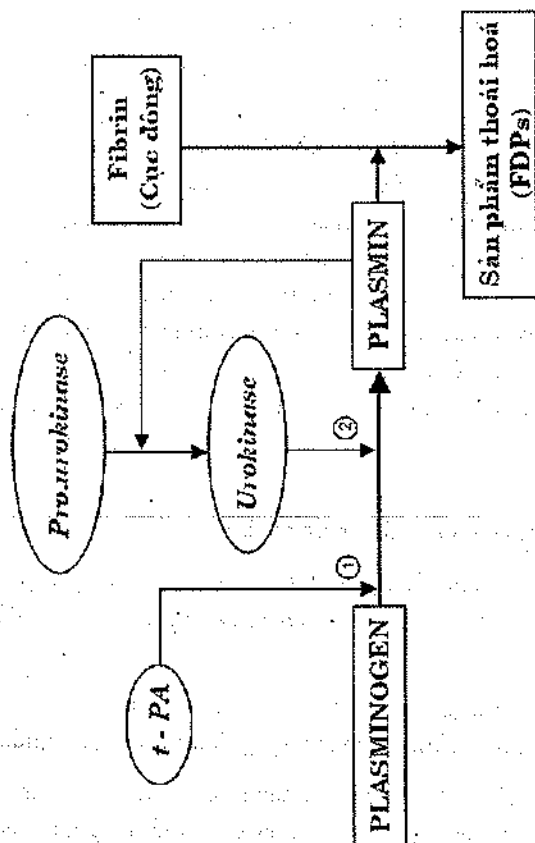
– Cơ chế tác dụng: Urokinase có tác dụng hoạt hoá plasminogen cũng qua cơ chế cắt mối liên kết giữa Arginin 561 và Valin 562, để tạo thành plasmin.

Tác dụng này xảy ra dù có hoặc không có fibrin. Khi sử dụng in-vitro cho thấy urokinase có tác dụng tiêu fibrinogen nhiều hơn là tiêu fibrin.

Urokinase còn có khả năng hoạt hoá các plasminogen tại chỗ gắn trên màng tế bào, do việc urokinase có khả năng gắn vào các thụ thể đặc hiệu (u-PAR) nằm trên màng của nhiều loại tế bào (như mono, đại thực bào, tế bào nội mô, nguyên bào sợi...)

t-PA và urokinase có sự phối hợp rất chặt chẽ (xem sơ đồ 10).

Sơ đồ 10 : Sự phối hợp của t-PA với Urokinase



Qua sơ đồ 10 cho thấy: Trong quá trình tiêu fibrin, trước hết là nhờ vai trò của t-PA xúc tác trực tiếp để tạo ra một số plasmin (dù chỉ là dạng vết) (mũi tên 1). Các vết plasmin này mới xúc tác để chuyển pro-urokinase thành urokinase; tiếp theo chính urokinase mới tạo thành này sẽ hoạt hoá plasminogen thành plasmin (mũi tên 2). Nhờ vậy, tác dụng của urokinase tuy chậm, nhưng bền và theo quy luật diễn tiến mở rộng mạnh mẽ.

### 3. Streptokinase (SK)

– Chiết xuất được từ môi trường nuôi cấy *Streptococcus* tan máu nhóm C.

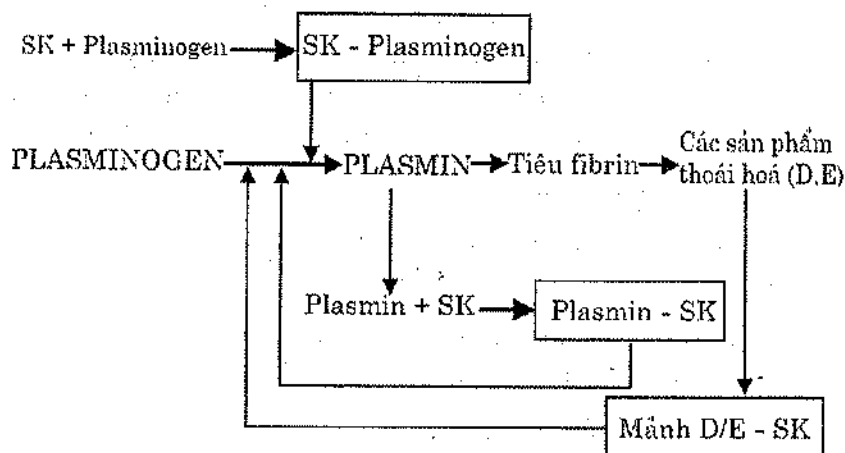
– SK có hoạt tính chuyển plasminogen thành plasmin, do vậy mà gián tiếp thực hiện việc tiêu fibrin.

Một điều cần chú ý là: SK có thể kết hợp với cả plasminogen, plasmin thậm chí cả với các sản phẩm thoái hoá của fibrin (mảnh D,E) để hoạt hoá plasminogen thành plasmin, nhờ khả năng này mà hiệu lực xúc tác của SK được mở rộng hơn nhiều (xem sơ đồ 11).

So sánh hiệu lực xúc tác của phức hợp SK-plasmin với plasmin tự do cho thấy có ba điểm khác biệt:

- + Phức hợp SK- plasmin có hiệu lực xúc tác gấp ba lần plasmin tự do.
- + Phức hợp SK-plasmin có thể xúc tác để chuyển trực tiếp plasminogen thành plasmin; trong khi đó plasmin tự do không có khả năng này mà chỉ có thể giúp hoạt hoá một phần plasminogen (chuyển Glu-plasminogen thành Lys-plasminogen).
- + Hiệu lực ức chế của một số chất ức chế (như  $\alpha_2$  antiplasmin,  $\alpha_2$ -macroglobulin) đối với phức hợp SK-plasmin không mạnh bằng đối với plasmin tự do.

Sơ đồ 11 : Sự hoạt hoá của plasminogen  
qua vai trò của streptokinase (SK)



Các chất như fibrin, fibrinogen và các sản phẩm thoái hoá D và E có tác dụng làm tăng hoạt tính của SK một cách đáng kể. Thứ tự của các tác dụng này là fibrin>fibrinogen>mảnh D> mảnh E. Fibrin làm tăng hiệu lực xúc tác của phức hợp SK- plasmin lên 6.5 lần, còn fibrinogen là hai lần.

*Lưu ý:* Vì SK là thành phần của liên cầu khuẩn do đó ở hầu hết những người trước đây đã từng bị nhiễm liên cầu khuẩn thì trong máu đều có kháng thể chống lại SK. Việc này có ý nghĩa quan trọng trong việc xác định liều đầu tiên trong khi sử dụng để điều trị tiêu đông.

#### 4. Staphylokinase (SPK)

Là một protein có trọng lượng phân tử bằng 15 KD được tạo ra bởi *Staphylococcus aureus*. Cách đây 40 năm người ta đã xác định SPK có

hoạt tính tiêu protein. Về cơ chế tác động: Cũng như streptokinase, SPK tạo ra phức hợp với plasminogen để thực hiện việc hoạt hoá plasminogen thành plasmin. Phức hợp này bị ức chế bởi  $\alpha_2$ -antiplasmin.

Fibrin làm tăng hiệu lực của SPK lên khoảng 4 lần; người ta cho rằng SPK ưu tiên lựa chọn với fibrin hơn streptokinase.

Tuy nhiên hiện nay việc áp dụng SPK vào thực tế lâm sàng còn đang tiếp tục nghiên cứu.

### **5. Chất hoạt hoá plasminogen của dơi (bat-PA)**

Nước bọt của loài dơi hút máu *Desmodus rotundus* có chất hoạt hoá được plasminogen.

Hiện nay, đã biết được gen, cấu trúc, và đã tổng hợp được bat-PA bằng cách tái tổ hợp. Người ta cũng đã thử nghiệm ở động vật tác dụng của bat-PA.

Về hoạt tính, mặt nào đây bat-PA còn có hiệu lực hơn cả t-PA và cũng có ưu tiên lựa chọn với fibrin.

### **6. Hệ thống hoạt hoá phụ thuộc yếu tố XII**

Thực ra đây cũng là một cơ chế hoạt hoá pro-urokinase thành urokinase qua một hệ thống các yếu tố kallikrein, XIIa và kininogen trọng lượng phân tử cao (HMWK).

Khi có mặt HMWK thì prekallikrein được chuyển thành kallikrein; chất này có thể hoạt hoá pro-urokinase thành urokinase. Mặt khác yếu tố XIIa cũng có chức năng đó.

Một số tác giả vẫn cứ cho rằng: Có lẽ còn một yếu tố nào đó mà ngay trong pha tiếp xúc đầu tiên của quá trình đông máu là đã có thể hoạt hoá được plasminogen thành plasmin.

## **7. Các chất hoạt hoá không có hoạt tính men**

Một số chất như clorofoc, dung môi hữu cơ, dẫn chất của benzen, naphthalin, ure và một vài loại acid béo ...có thể thúc đẩy sự chuyển plasminogen thành plasmin qua việc giúp nó giải phóng ra khỏi các chất ức chế. Ngoài ra một số chất gây đột biến, chất chiết từ loài cá quái (chimeras) cũng là những tác nhân tiêu đông.

## **8. Sự hoạt hoá tự phát của plasminogen**

Plasminogen cũng có thể tự hoạt hoá thành plasmin ở 20°C và pH=7,8. Trypsin và plasmin cũng có khả năng hoạt hoá plasminogen. Người ta cho rằng trong huyết tương tự nó cũng còn có các chất hoạt hoá plasminogen.

## **C. CÁC CHẤT ỨC CHẾ SỰ HOẠT HOÁ PLASMINOGEN**

Bao gồm các chất PAI-1, PAI-2, các chất kháng plasmin...(xin xem phần II.C)

## **II. QUÁ TRÌNH TIÊU FIBRIN**

### **A. HOẠT HOÁ PLASMINOGEN THÀNH PLASMIN**

#### **1. Điều kiện để xuất hiện sự hoạt hoá plasminogen thành plasmin**

Bình thường trong máu lưu thông, plasmin không được tạo ra; Pro-urokinase thì không hoạt động và t-PA cũng rất ít có tác dụng đối với plasminogen vì không có fibrin.

Khi fibrin của cục đông xuất hiện lập tức xảy ra hiện tượng kích hoạt plasminogen. Sự hình thành plasmin chỉ khi tuyệt đối cần thiết theo một quy trình được kiểm soát rất kỹ càng, và lúc đầu chỉ khu trú ngay tại cục đông (là nơi có fibrin).

Như vậy chính fibrin là chất kích thích chủ yếu và quan trọng nhất để khởi phát sự hoạt hoá plasminogen và từ đó sẽ dẫn đến quá trình tiêu fibrin.



## **2. Cơ chế của sự hoạt hoá plasminogen thành plasmin**

Tất cả các chất hoạt hóa plasminogen (t-PA, urokinase, streptokinase..) đều thực hiện việc hoạt hóa theo một cơ chế là cắt cấu trúc phân tử của plasminogen qua mối liên kết với arginin (acid amin số 561) và valin (acid amin số 562). Như vậy do tác dụng xúc tác này mà phân tử plasminogen bị cắt chia thành 2 chuỗi (chuỗi A, còn gọi là chuỗi nặng, với trọng lượng phân tử bằng 6.000 dalton; chuỗi B, là chuỗi nhẹ, có trọng lượng phân tử bằng 2.600 dalton). Hai chuỗi A và B được nối với nhau bằng một cầu disulfua.

Về mặt cấu trúc plasmin chỉ khác plasminogen ở chỗ gồm có 2 chuỗi (A và B), nhưng do trật tự các acid amin không khác nhau và vẫn còn một cầu disulfua nối 2 chuỗi đó, vì vậy mà plasmin và plasminogen vẫn có cùng trọng lượng phân tử và tính kháng nguyên như nhau.

Trong các chất hoạt hoá plasminogen thì t-PA có vai trò quan trọng, nó thường phát huy tác dụng sớm nhất và mạnh nhất ; hiệu lực hoạt hoá tăng lên rất nhiều khi có mặt của fibrin. Người ta thấy rằng: Do cấu trúc đặc thù nên cả t-PA và plasminogen đã cùng gắn lên fibrin qua các amino acid lysin. Phản ứng hoạt hoá plasminogen thành plasmin xảy ra ngay tại chỗ và chỉ để thực hiện việc tiêu sợi fibrin đó, vì vậy không có plasmin tự do lưu hành.

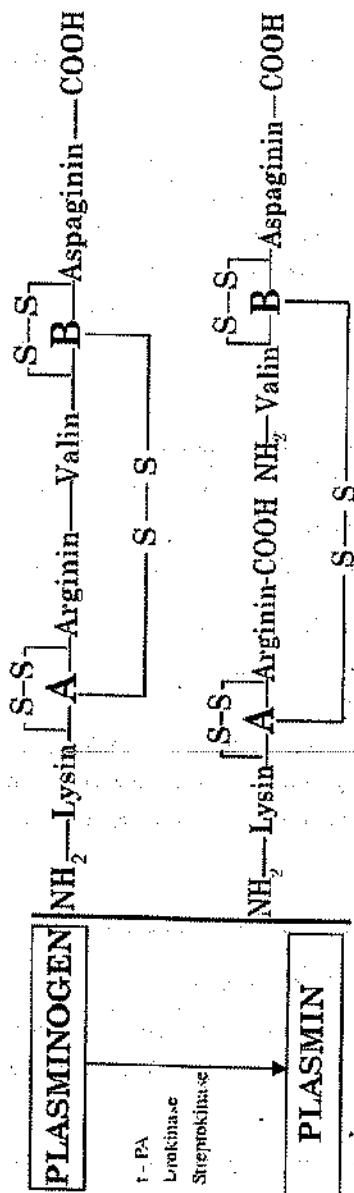
## **B. TÁC DỤNG CỦA PLASMIN LÊN QUÁ TRÌNH TIÊU FIBRIN**

### **1. Quá trình tiêu fibrin(ogen)**

Quá trình này xảy ra do tác dụng của plasmin làm phân huỷ fibrin không hoà tan và tạo ra các vật phẩm thoái hoá có trọng lượng phân tử thấp, hoà tan.

Plasmin có tác dụng không chỉ với fibrin mà cả fibrinogen nữa.

So đồ 12 : Cơ chế hình thành plasmin từ plasminogen



Bằng sự thoái giáng do tác dụng của plasmin xảy ra nhiều giai đoạn: Giai đoạn sớm tạo ra các sản phẩm X và Y, giai đoạn muộn tạo ra các sản phẩm D và E. Bằng chứng là trong ống nghiệm nếu cho plasmin tác dụng lên fibrinogen trong nhiều giờ thì sẽ thu được những sản phẩm thoái hoá không còn chịu tác dụng của plasmin nữa; Đó là những sản phẩm D và E. Ngược lại nếu thời gian tác dụng ngắn, các sản phẩm thu được vẫn còn chịu tác dụng của plasmin một lần nữa: những sản phẩm đó được gọi là sản phẩm trung gian X và Y.

## **2. Các sản phẩm thoái giáng của fibrin (ogen) [fibrin (ogen) degradation products = FDP<sub>s</sub>]**

### *a) Các sản phẩm trung gian*

Có hai loại X và Y, xuất hiện sớm trong quá trình thoái giáng. Sản phẩm X xuất hiện trước nhất và không khác fibrinogen nhiều lắm (vẫn còn hai chuỗi fibrinopeptid, đáng lẽ là có 4). Vật phẩm này đông rất chậm, so với fibrinogen khi cho tác dụng với thrombin.

Sản phẩm Y xuất hiện tiếp theo, trong đó không còn fibrinopeptid nguyên vẹn nữa, và nó cũng không còn đông lại khi cho tác dụng với thrombin.

Các sản phẩm X và Y vẫn còn những hiệu lực sinh học nhất định, cho nên có thể gây ra một số hiệu ứng sinh bệnh (xem phần sau).

### *b) Các sản phẩm giáng hoá cuối cùng*

Là các sản phẩm D và E, được tạo ra khi plasmin tác động lên fibrin(ogen) sau 24 giờ.

Thực ra các sản phẩm cuối cùng được chia thành hai nhóm tùy vào việc có tan được trong acid trichloracetic hay không: Một số ít (<30%) các sản phẩm được tạo ra là các polypeptid hòa tan trong acid

trichloroacetic, chúng không còn tính kháng nguyên chung với fibrinogen và hiệu lực sinh học cũng không rõ ràng.

Còn phần lớn là các sản phẩm không hoà tan trong acid trichloroacetic (sản phẩm D và E) với các đặc tính sau:

- Vẫn còn mang đặc tính kháng nguyên của fibrinogen, bởi vậy có thể phát hiện được các sản phẩm này bằng các kỹ thuật miễn dịch (như khuếch tán hoặc điện di...)

- Chất D: Không bền vững với nhiệt độ (ở 60°C chỉ được 10 phút); Trọng lượng phân tử là 88.000 dalton.

- Chất E: bền vững với nhiệt độ, trọng lượng phân tử 35.000-50.000 dalton.

#### *c) Nói về hiệu lực sinh học của các sản phẩm thoái giáng*

Mặc dầu đã bị thoái giáng nhưng các FDP vẫn còn một hiệu lực sinh học khá mạnh.

- Các vật phẩm X và Y ức chế sự trùng hợp các monomer của fibrin trong quá trình tạo ra fibrin dưới tác động của thrombin. Chúng trực tiếp gắn luôn vào các monomer để tạo ra các phức hợp hòa tan.

- Chất D và chất E có tác dụng làm tăng hiệu lực xúc tác của các chất hoạt hoá plasminogen (như HMW- tcU-PA, Streptokinase...).

- Chất D còn có hiệu lực ức chế sự trùng hợp fibrin, nhưng không mạnh bằng chất X và Y.

- Tất cả các FDP, đều có hiệu lực chống ngưng tập tiểu cầu, ức chế sự dàn trải của tiểu cầu, và có khả năng hoạt hoá tính hướng động của bạch cầu monocyt.

Hiệu lực sinh học này về cơ bản là rất có lợi, vì chúng tham gia vào hệ thống điều hoà cầm- đông máu và tiêu fibrin; hạn chế tối đa các quá trình sinh học thừa và không có lợi.

Tuy nhiên trong một số hoàn cảnh bệnh lý thì các tác động đó lại trở thành một "hiệu ứng sinh học" rất nguy hiểm cho cơ thể. Ví dụ trong quá trình tiêu sợi huyết: chính plasmin đã hoạt hoá cho quá trình tiêu sợi huyết, nhưng do bởi các FDP có hiệu lực sinh học mạnh cho nên đã tác động trở lại, vì vậy làm các triệu chứng xuất huyết/ chảy máu xảy ra trầm trọng hơn. Vậy ở đây có thể ví plasmin như là "ngòi nổ" mở mìn cho một hội chứng xuất huyết rất trầm trọng. Lý luận này có ý nghĩa rất quan trọng trong thực tế điều trị cấp cứu bệnh lý tiêu sợi huyết cấp.

## C. CÁC CHẤT ỨC CHẾ VÀ SỰ ĐIỀU HOÀ QUÁ TRÌNH TIÊU FIBRIN

### 1. Các chất ức chế sự hoạt hoá plasminogen

#### a) Chất ức chế hoạt hoá plasminogen 1 (PAI-1)

Cấu trúc của PAI-1 : là một polypeptid có 379 acid amin, trọng lượng phân tử bằng 50 KD. Gen mã hoá nằm trên nhiễm sắc thể số 7 với chiều dài là 12,2 Kb và có 7 exons.

Vai trò chức năng của PAI-1 là dự phòng sự tiêu fibrin quá mạnh trong huyết tương. PAI-1 có ái lực với t-PA và urokinase tương tự nhau. Nó kết hợp với protease đích để tạo thành một phức hợp bất hoạt, nhưng vẫn còn khả năng hồi phục.

Nồng độ PAI-1 trong huyết tương là 1-100 ng/ml dưới nhiều dạng khác nhau: dạng bất hoạt, dạng hoạt động, dạng tự do (dạng ẩn); Ngoài ra PAI-1 còn có trong tiểu cầu.

Trong sinh lý: PAI-1 có nồng độ cao hơn về buổi sáng, ở phụ nữ đang mang thai.

Trong bệnh lý: PAI-1 tăng ở người béo phì, đái tháo đường, viêm..

PAI-1 được sản xuất tại tế bào gan, tế bào nội mô, tế bào cơ trơn và nguyên bào sợi. Sự sản xuất PAI-1 chịu sự tác động điều hoà của nhiều

yếu tố như : các yếu tố phát triển; các cytokin - đặc biệt là yếu tố hoại tử khối u (tumour necrosis factor: TNF) và interleukin-1; một số nội tiết tố (glucocorticoid, insulin)... các chất này có tác dụng thúc đẩy sự tổng hợp PAI-1.

#### *b) Chất ức chế hoạt hoá plasminogen 2 (PAI-2)*

PAI-2 là một chuỗi polypeptid chứa 393 acid amin. Gen mã hoá ở nhiễm sắc thể số 18 với chiều dài là 16,5 Kb và có 8 exons.

PAI-2 có tác dụng ức chế t-PA hoạt hoá và đặc biệt urokinase (têu-PA).

Bình thường PAI-2 có nồng độ rất thấp ở trong huyết tương. PAI-2 tăng lên chủ yếu trong khi có thai, trong LXM cấp thể  $M_4$  hoặc  $M_3$  và trong một số khối u.

## **2. Các chất kháng plasmin (antiplasmin)**

### *a) Các chất kháng plasmin sinh lý*

Trong máu có chứa một lượng kháng plasmin đủ để trung hoà 10 lần số plasmin có trong cơ thể. Có rất nhiều chất khác nhau.

#### **$\alpha_2$ - antiplasmin ( $\alpha_2$ -AP):**

Là một glycoprotein có 452 acid amin. Gen được mã hoá ở nhiễm sắc thể số 18 với trọng lượng phân tử bằng 7000 dalton, dài 16 Kb và có 10 exons.  $\alpha_2$ -AP được tổng hợp ở gan. Tác dụng của  $\alpha_2$ -AP là ức chế trực tiếp plasmin (là chủ yếu) và cả ức chế lên các chất hoạt hoá plasminogen (chậm); đặc biệt là dưới tác dụng của yếu tố XIIIa nó có thể tạo thành các liên kết cộng hoá trị trực tiếp với các chuỗi fibrin; mặt khác  $\alpha_2$ -AP còn phong toả làm hạn chế sự cố định của plasminogen vào fibrin.

Cơ chế tác dụng lên plasmin:  $\alpha_2$ -AP gắn và cố định vào vị trí hoạt động của plasmin và ức chế vị trí hoạt động đó. Mối liên kết này lúc đầu có thể hồi phục được, nhưng về sau thì không hồi phục.

– Chất ức chế C<sub>1</sub>: Là một serpin có trọng lượng phân tử 105 KD, với 478 acid amin. Chất ức chế C<sub>1</sub> có tác dụng ức chế tiêu sợi huyết qua việc tác động vào sự hoạt hoá plasminogen có phụ thuộc vào hệ thống tiếp xúc.

– Glycoprotein giàu histidin (histidin rich glycoprotein = HRG):

HRG là một glycoprotein có trọng lượng phân tử 750.000 dalton với 507 acid amin.

Có tác dụng tương tự EACA, nhờ đó làm giảm lượng plasminogen có khả năng liên kết với fibrin trong quá trình đông máu.

– 1-antitrypsin và antithrombin III : Cũng là những chất kháng plasmin, nhưng hiệu lực thấp.

*b) Các chất kháng plasmin không sinh lý*

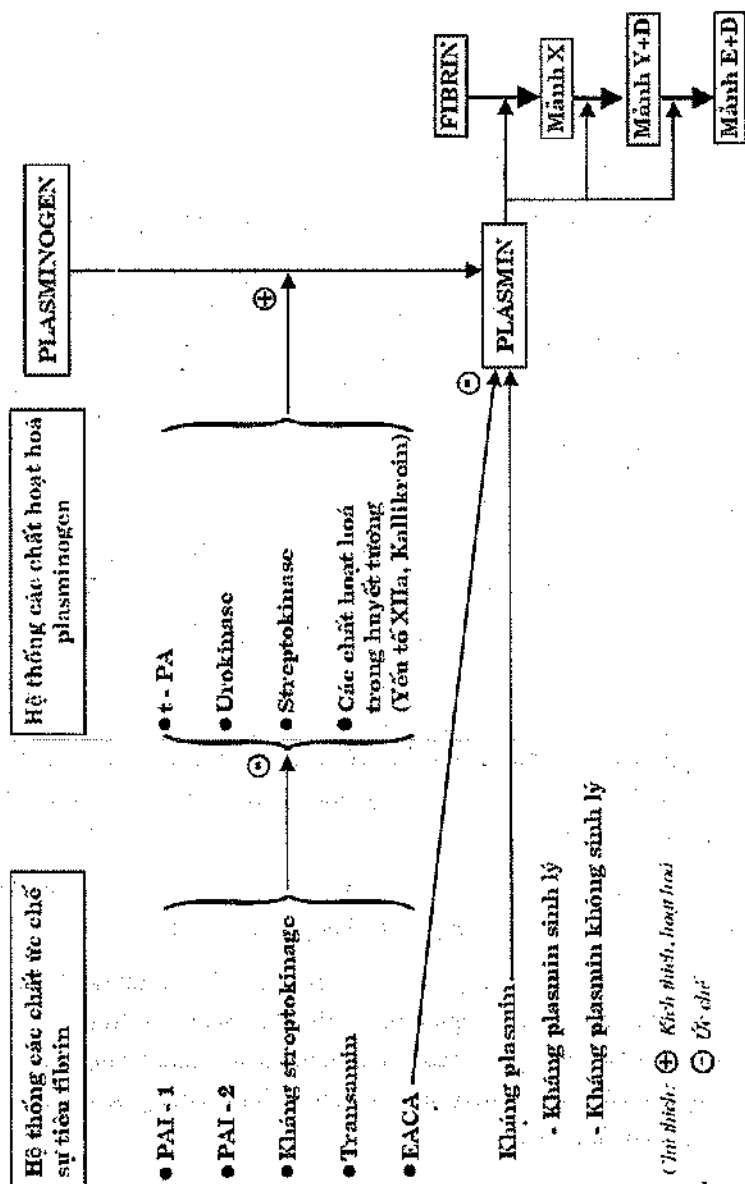
– Chất ức chế lấy từ đậu (soja): Là một chất kháng trypsin và kháng plasmin. Các chất kháng plasmin không sinh lý này đều có tính kháng nguyên và chống đông rất mạnh, do đó không được sử dụng trong điều trị.

– Chất ức chế Kunitz (hay chất ức chế lấy từ tụy tạng): Là một polypeptid có trọng lượng phân tử bằng 6000-9000 dalton. Có tác dụng kháng plasmin mạnh; đồng thời cũng kháng trypsin và chimotrypsin. Chất Kunitz ít độc đối với người, hay được dùng trong điều trị tiêu fibrin cấp (biệt được Iniprol).

– Từ tuyến mang tai hoặc phổi bò cũng có thể chiết suất được kháng chất plasmin, nhưng không mạnh bằng chất Kunitz.

– Epsilon- aminocaproic acid (EACA): Có tác dụng chính là ức chế các men urokinase, streptokirose, các chất hoạt hoá trong huyết tương., mặt khác nếu dùng liều cao EACA còn có tác dụng kháng plasmin. Do có 2 cơ chế này, nên EACA thực sự là một thuốc chống tiêu fibrin rất hay sử dụng trên lâm sàng.

Sơ đồ 13 : Tổng quát quá trình tiêu fibrin





## *Phần hai*

# **ĐÔNG MÁU ỨNG DỤNG**

## **CÁC XÉT NGHIỆM THĂM DÒ**

Trong phần này chúng tôi xin đề cập đến một số xét nghiệm thông dụng của cả ba quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin. Trong mỗi xét nghiệm chủ yếu tập trung trình bày về nguyên lý kỹ thuật, trị số bình thường và ý nghĩa xét nghiệm đó... Còn về cách làm chúng tôi chỉ xin trình bày những điểm tối thiểu nhằm giúp thêm việc nắm vững nguyên lý kỹ thuật.

### **1. Thời gian máu chảy (bleeding time)**

– Là các xét nghiệm thường được các bác sĩ lâm sàng chỉ định. Xét nghiệm đơn giản, có thể thực hiện được ở tất cả các labo huyết học. Nếu làm đúng kỹ thuật cho phép phát hiện được sự bất thường của quá trình cầm máu bước đầu, bao gồm tiểu cầu, thành mạch và một số yếu tố đông máu (II, V, VII, X).

– Có ba phương pháp với trị số bình thường khác nhau:

+ Phương pháp Duke: bình thường 2-4 phút

+ Phương pháp Ivy: 4-8 phút

+ Phương pháp Borchgrevink: 7-10 phút.

(Ngoài ra còn có phương pháp định lượng nữa, nhưng vì phức tạp và tốn kém nên trên thực tế rất ít chỉ định)

- Thời gian máu chảy kéo dài gặp trong một số bệnh lý sau:
- + Giảm số lượng tiểu cầu (nguyên nhân tự miễn hoặc mắc phải).
- + Chất lượng tiểu cầu kém (gặp trong một số bệnh suy giảm về chất lượng tiểu cầu).
- + Giảm sức bền thành mạch có hoặc không có giảm tiểu cầu.
- + Thương tổn thành mạch do dị ứng hay do độc tố.
- + Bệnh von-Willebrand.
- + Thiếu nặng các yếu tố II, V, VII và X...

## 2. Đo sức bền mao mạch

- Có hai phương pháp tiến hành:

+ Phương pháp tăng áp: Dùng huyết áp kế, duy trì áp lực bằng trung bình cộng giữa huyết áp tối đa và tối thiểu trong vòng 10 phút; Sau đó tháo hơi nhanh ra. Đếm số nốt xuất huyết ở ngay vùng dưới da nếp khuỷu, nếu trên 7 nốt xuất huyết là dương tính. Mức độ dương tính có thể chia từ (+) đến (++++).

+ Phương pháp giảm áp: Dùng máy đo áp Lavollay gây giảm áp 30 cm Hg ở da vùng dưới xương đòn hoặc mặt trước cẳng tay trong vòng 1 phút. Sức bền mao mạch là trị số giảm áp tối thiểu có thể xuất hiện ≤ 5 nốt xuất huyết. Nếu trị số này < 15 cm Hg tức là giảm sức bền mao mạch.

Trong thực hành bệnh viện các thầy thuốc hay áp dụng phương pháp tăng áp.

- Sức bền mao mạch giảm (xét nghiệm theo phương pháp tăng áp cho kết quả dương tính) khi:

- + Giảm tiểu cầu.

- + Viêm thành mạch dị ứng (bệnh Scholein-Henoch)
- + Viêm thành mạch do độc tố (tùy loại và tùy mức độ nhiễm độc).
- + Có thể giảm trong bệnh von-Willebrand hoặc bệnh rối loạn chức năng tiểu cầu.
- + Ngoài ra còn có thể giảm ở người già, thiếu vitamin C, do thể tạng hoặc có tính gia đình.

### 3. Đếm số lượng tiểu cầu (platelet count)

– Có rất nhiều phương pháp đếm (với các loại dung dịch đếm và cách tính kết quả khác nhau); Tuy nhiên hiện nay phổ biến ở các bệnh viện (từ tuyến tỉnh trở lên) là đếm bằng máy. Với phương pháp đếm máy có một số ưu điểm là : chính xác hơn, đặc biệt là ở các trường hợp có số tiểu cầu giảm rất thấp ( $<10 \times 10^9/l$ ); Tuy nhiên cần lưu ý: Số lượng tiểu cầu là chỉ số rất dễ bị ảnh hưởng do điện, do dung dịch đếm, do sự trực trực của bộ phận rửa...

- Trị số bình thường của tiểu cầu là :  $150 \sim 350 \times 10^9/l$ .
- Số lượng tiểu cầu giảm trong :
  - + Xuất huyết do giảm tiểu cầu có nguyên nhân miễn dịch (ITP).
  - + Suy tủy xương.
  - + Lo xê mi cấp.
  - + Sốt xuất huyết.
  - + Sau tia xạ hoặc sau hoá trị liệu (cho bệnh nhân bị ung thư).
  - + Do một số thuốc có độc tính với tiểu cầu.
  - + Một số trường hợp trong hội chứng rối loạn sinh tủy (MDS).
  - + Trong đông máu nội mạch lan toả (DIC).

- Số lượng tiểu cầu tăng chủ yếu gặp trong hội chứng tăng sinh tủy (MPS):

+ Tăng tiểu cầu tiên phát.

+ Xơ tuỷ vô căn.

+ Lơ xê mi kinh dòng hạt.

+ Đa hồng cầu tiên phát.

\* Lưu ý:

Ở các máy đếm có nhiều thông số cần chú ý thêm một số thông số sau:

- Thể tích khối tiểu cầu (plateletcrit=PCT); bình thường 0,15-0,42%

- Thể tích trung bình mỗi tiểu cầu (mean platelet volume=MPV): bình thường 6-8 femtolit.

- Độ phân tán tiểu cầu (platelet distribution width= PDW): bình thường 10-18%.

- Đồng thời nên chú ý cả đồ thị tiểu cầu (thường in ở cuối bảng kết quả).

Các thông số trên rất có giá trị để đánh giá đặc điểm của tiểu cầu trong một số bệnh lý (như trong hội chứng rối loạn sinh tủy; trong bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann..).

#### **4. Quan sát hình thái và độ tập trung của tiểu cầu trên tiêu bản nhuộm Giem sa**

- Rất cần thiết phải làm, đặc biệt là ở các trường hợp có nghi ngờ bệnh lý tiểu cầu và cần phải được tiến hành do một bác sỹ tế bào huyết học có kinh nghiệm.

- Bình thường tiểu cầu bắt màu đỏ tím, không có nhân, nhưng có các hạt đỏ (lấm chấm và gần như dính liền nhau). Nếu máu chưa gừa chống đông thì các tiểu cầu thường đứng thành cụm ( $\geq 3$  tiểu cầu).

- Trong bệnh lý có thể gặp:

+ Tiểu cầu có kích thước to hơn bình thường, có thể gấp 2-3 lần tiểu cầu bình thường; đôi khi to bằng hoặc hơn lymphocyt (gọi là tiểu cầu khổng lồ). Một số trông như có nhân (gọi là nhân giả) do loạn dưỡng; Đôi khi có giả túc; Ít ngưng tập.

Có thể gặp tiểu cầu có kích thước nhỏ (hiếm gặp và khó phát hiện hơn).

+ Nhiều bệnh lý làm ảnh hưởng đến độ tập trung tiểu cầu :

Độ tập trung tiểu cầu tăng trong một số bệnh thuộc hội chứng tăng sinh tủy (tăng tiểu cầu tiên phát, đa hồng cầu tiên phát, lơ xê mi kinh dòng hạt...)

Độ tập trung tiểu cầu giảm trong một số bệnh lý máu: suy tủy xương, loxêmi cấp; bệnh Glanzmann; hoặc trong sốt Dengue xuất huyết...

## 5. Co cục máu (clot retraction)

- Có một số phương pháp khác nhau, tuy nhiên trong thực tế lâm sàng thường dùng kỹ thuật đánh giá sự co cục máu theo kỹ thuật của Budtz-Olsen.

- Kỹ thuật: Cho 4 ml máu toàn phần không chống đông vào 2 ống nghiệm thủy tinh (đã tráng bằng nước muối sinh lý), rồi đặt vào nồi chưng cách thủy 37°C. Máu sẽ đông. Đánh giá sự co cục máu bằng cách quan sát cục máu đông sau 2 giờ.

- Có ba mức độ đánh giá:

+ Cục máu co hoàn toàn.

+ Cục máu co không hoàn toàn (co một phần)

+ Cục máu không co.

Ngoài ra có thể gặp một số hiện tượng khác: Cục máu co nhưng dưới đáy rất nhiều hồng cầu hoặc : cục máu co, nhưng nhanh chóng bị tan ra...

– Ý nghĩa: Xét nghiệm co cục máu phụ thuộc vào số lượng và chất lượng của tiểu cầu, lượng fibrinogen, yếu tố XIII và hematocrit.

## 6. Đo độ dính tiểu cầu (platelet adhesiveness test)

### a) Các kỹ thuật:

Được chia thành hai nhóm:

– In-vivo: Phương pháp Borchrevink

Là kỹ thuật đo độ dính của tiểu cầu qua việc lấy mẫu máu để đếm tiểu cầu trực tiếp tại vết thương vào các thời điểm cách đều nhau. Trị số người bình thường của độ dính tiểu cầu theo phương pháp Borchrevink là 20-40%.

– In-vitro: Có nhiều kỹ thuật như: phương pháp Salzman, phương pháp Bowie và phương pháp Hellem. Nguyên lý chung của các kỹ thuật này đều là đo độ dính của tiểu cầu sau khi cho máu hoặc huyết tương qua cột bi thủy tinh. Trị số bình thường:

Theo phương pháp Salzman là  $>25\%$ .

Theo phương pháp Bowie là 70-100%

Theo phương pháp Hellem là  $75 \pm 13\%$ .

### b) Ý nghĩa của xét nghiệm độ dính tiểu cầu:

– Ở các bệnh nhân bị thiếu yếu tố đông máu và đang điều trị kháng đông thì độ dính tiểu cầu không thay đổi.

– Độ dính tiểu cầu giảm trong:

+ Bệnh von-Willebrand.

+ Trong một số bệnh lý rối loạn chức năng tiểu cầu (như bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann...)

+ Do dùng một số thuốc giảm đau, sau truyền dextran..

- + Do một số bệnh lý khác: tăng ure huyết.
- Độ dính tiểu cầu tăng trong:
  - + Bệnh lý gây huyết khối, đặc biệt trong các bệnh lý gây huyết khối tĩnh mạch, tắc mạch phổi, bệnh lý động mạch vành.
  - + Đái đường.
  - + Hút thuốc lá.
  - + Hiện tượng dính tiểu cầu cũng có thể tăng lên sau mổ, sau đẻ, hoặc sau một sang chấn tổ chức nào đó (đặc biệt là sau cắt lách..)

## 7. Đo độ ngưng tập tiểu cầu (platelet aggregation test)

### a) Nguyên lý của kỹ thuật

Hiện nay có rất nhiều các kỹ thuật để đo độ ngưng tập tiểu cầu, nói chung chủ yếu đều dựa vào nguyên lý sau: Mật độ quang (optical density) của huyết tương giàu tiểu cầu tỷ lệ với nồng độ của tiểu cầu có trong huyết tương đó.

Bởi vậy khi cho thêm một chất gây ngưng tập tiểu cầu nào đó (như ADP, adrenalin..) vào dung dịch huyết tương giàu tiểu cầu, hiện tượng ngưng tập tiểu cầu sẽ xảy ra, nồng độ tiểu cầu dưới dạng những phân tử riêng biệt sẽ giảm dẫn đến mật độ quang học tăng.

Ghi lại một số hình ảnh của quá trình thay đổi của mật độ quang sẽ biết được đặc điểm của quá trình ngưng tập tiểu cầu.

### b) Các chất gây ngưng tập tiểu cầu

- Có nhiều chất có thể gây ngưng tập tiểu cầu. Trong kỹ thuật này người ta hay sử dụng một số chất sau: ADP, collagen, thrombin, acid arachidonic, ristocetin, epinephrin... Ở mỗi chất thì có một đậm độ tối ưu đối với sự ngưng tập.

Các bệnh lý tiểu cầu khác nhau có thể có sự thay đổi về độ ngưng tập khác nhau; thậm chí trong một số bệnh nhưng có thể còn ngưng tập khá tốt với chất này, nhưng không tốt với chất khác. Ví dụ: trong bệnh von-Willebrand độ ngưng tập tiểu cầu chỉ rối loạn rất ít, thậm chí là như bình thường với ADP, adrenalin, collagen nhưng độ ngưng tập rất giảm với ristocetin. Bởi vậy để chẩn đoán chính xác là bệnh gì rất cần thiết phải đo độ ngưng tập tiểu cầu với nhiều chất gây ngưng tập tiểu cầu khác nhau.

*c) Cách đánh giá kết quả đo độ ngưng tập tiểu cầu*

Có thể đo các chỉ số, như: tốc độ phản ứng, giai đoạn tiềm ẩn trước ngưng tập và độ truyền sáng tối đa (hay độ ngưng tập tối đa). Tuy nhiên chỉ cần quan sát đường biểu thị sự ngưng tập ghi được và đánh giá kết quả ngưng tập theo độ ngưng tập tối đa (Maximum aggregation = MA%) là đã đủ kết luận sự ngưng tập có bình thường hay không.

*d) Giải thích kết quả với các rối loạn ngưng tập tiểu cầu*

– Rối loạn ngưng tập với chất gây ngưng tập là ADP: Trong một số bệnh như suy nhược tiểu cầu Glanzmann; bệnh von-Willebrand.

– Rối loạn ngưng tập với chất gây ngưng tập là collagen: Trong bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann thì tiểu cầu hoàn toàn không ngưng tập với collagen; còn trong bệnh kho dự trữ và bệnh rối loạn phóng thích của tiểu cầu thì tiểu cầu giảm ngưng tập với collagen.

– Rối loạn ngưng tập với chất ngưng tập là adrenalin:

Hoàn toàn không ngưng tập: Bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann; còn giảm ngưng tập: gặp trong bệnh kho dự trữ hay sự rối loạn phóng thích của tiểu cầu.

– Rối loạn ngưng tập với chất gây ngưng tập là ristocetin:

Trong bệnh von-Willebrand: ngưng tập rất ít, thậm chí là hoàn toàn không gây ngưng tập.



Trong hội chứng Bernard-Soulier và một số bệnh lý tiểu cầu khổng lồ khác cũng có thể có giảm ngưng tập với ristocetin.

*e) Tóm tắt một số rối loạn ngưng tập tiểu cầu trong những bệnh lý tiểu cầu chủ yếu*

- Bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann: tiểu cầu giảm ngưng tập hoặc hoàn toàn không ngưng tập với các chất như collagen, ADP, adrenalin; còn với ristocetin và fibrinogen bò thì giảm hoặc bình thường.

- Bệnh kho dự trữ: ngưng tập tiểu cầu giảm với collagen, adrenalin, fibrinogen bò; và đôi khi cả với ADP.

- Bệnh von-Willebrand: Giảm thậm chí là không ngưng tập với ristocetin; còn ADP, collagen, adrenalin thì rất ít bị rối loạn.

- Bệnh loạn dưỡng tiểu cầu xuất huyết (hội chứng Bernard- Soulier): Nói chung không có rối loạn ngưng tập với adrenalin.

- Bệnh thiếu yếu tố 3 tiểu cầu : Có thể có giảm ngưng tập với collagen, ADP, còn với fibrin bò thì bình thường.

- Tăng ngưng tập tiểu cầu: Gặp trong các bệnh lý huyết khối; các bệnh lý mạch vành-tim; tăng cholesterol, đái đường, trạng thái tức giận, căm thù..

- Ngưng tập tiểu cầu giảm: Có thể thấy trong đa hồng cầu, tăng tiểu cầu tiên phát (In-vitro); bị rắn cứng; thiếu máu...

*\*Một số xét nghiệm khác về tiểu cầu:*

Ngoài ra còn có một số xét nghiệm khác nữa chủ yếu là để đánh giá chức năng của tiểu cầu, ví dụ:

- Xét nghiệm về mức độ có sẵn yếu tố 3 tiểu cầu

- Định lượng yếu tố 3 tiểu cầu

- Định lượng yếu tố 4 tiểu cầu
- Phân tích glycoprotein của màng tiểu cầu;
- Định lượng sự phóng thích ADP;
- Xác định đời sống tiểu cầu bằng phóng xạ;
- Xét nghiệm kháng yếu tố 3 tiểu cầu ...

Các xét nghiệm trên có ý nghĩa để xác định bệnh di truyền hoặc mắc phải với những bất thường về số lượng và chất lượng của tiểu cầu.

Đây là những xét nghiệm chuyên khoa sâu, nói chung không phải là những xét nghiệm thông thường mà chỉ được chỉ định trong các bệnh lý cụ thể.

#### **8. Thời gian máu đông (coagulation time of whole blood)**

- Có hai kỹ thuật làm thời gian máu đông:
  - + Kỹ thuật trên lam kính (phương pháp Milian): Đơn giản, dễ làm, nhưng không chính xác dễ sai lầm.
  - + Kỹ thuật trong ống nghiệm (phương pháp Lee-White): tốn nhiều máu và đòi hỏi một số dụng cụ như nổi chung cách thủy 37°C... nhưng chính xác hơn.
- Giá trị bình thường: 5-12 phút.

Thời gian máu đông rút ngắn lại <5 phút vẫn không có ý nghĩa chẩn đoán một bệnh lý tăng đông.

- Ý nghĩa: Thời gian máu đông là một xét nghiệm thăm dò tổng quát toàn bộ quá trình đông máu. Tuy nhiên xét nghiệm không nhạy, vì bị ảnh hưởng bởi nhiều yếu tố như: thời tiết, kỹ thuật, và các thành phần khác trong máu toàn phần (hồng cầu, bạch cầu...). Mặt khác, về mặt lý thuyết, đây là một xét nghiệm không đặc hiệu vì : thiếu bất kỳ yếu tố đông máu nào cũng đều có thể làm thời gian máu đông kéo dài.

Cần lưu ý rằng: một thời gian máu đông bình thường không có nghĩa là cơ chế đông máu vẫn bình thường. Vì vậy cần tiến hành với các xét nghiệm khác để có thể có một nhận định chính xác hơn.

### **9. Thời gian phục hồi calci (plasma recalcification time) (thời gian Howell)**

– Đó là thời gian đông của huyết tương đã được chống đông bằng citrat natri sau đó cho calci vào (vì calci có ái tính cao hơn). Là một xét nghiệm đánh giá tổng quát quá trình đông máu.

– Giá trị bình thường: 1 phút 30 giây - 2 phút 30 giây.

– So với thời gian xét nghiệm máu đông thì xét nghiệm thời gian phục hồi calci tốt hơn (vì đã loại được các yếu tố hữu hình như hồng cầu, bạch cầu...) nhưng dù sao cũng là một xét nghiệm chưa thực sự nhạy. Bởi vậy chỉ khi kết quả kéo dài hơn so với chúng 1 phút mới coi là tình trạng giảm đông.

– Thời gian phục hồi calci ngắn hơn bình thường cũng không coi là một tình trạng tăng đông.

– Đây là một xét nghiệm được sử dụng rất thường xuyên tại các labo đông máu hiện nay ở nước ta, đặc biệt là để theo dõi điều trị heparin

### **10. Nghiệm pháp dung nạp heparin trong in-vitro**

– Là đo thời gian Howell với huyết tương giàu tiểu cầu mà có cho thêm heparin với nồng độ tăng dần.

Trong 3 ống nghiệm có đựng huyết tương (của bệnh nhân hay là chúng) cần xét nghiệm:

+ Ống 1: cho thêm 0.3 đơn vị heparin.

+ Ống 2: cho thêm 0.7 đơn vị heparin.

+ Ống 3: cho thêm 1 đơn vị heparin.

Cho calci clorua vào ống nghiệm và theo dõi thời gian đông (chính là làm xét nghiệm thời gian Howell) của các hỗn dịch này.

Bình thường: Ống 1 thời gian đông sau: 3-5 phút

Ống 2 thời gian đông sau: 6-8 phút

Ống 3 thời gian đông sau: 9-12 phút.

– Cách đánh giá kết quả:

+ Gọi là tăng dung nạp heparin in-vitro khi thời gian đông ở ống nghiệm thứ 3 của bệnh nhân ngắn hơn của chứng ít nhất là 2 phút.

+ Gọi là giảm dung nạp heparin in-vitro khi thời gian đông ở ống thứ 3 của bệnh nhân dài hơn chứng 5-12 phút (nghĩa là phải gấp 1.5-2 lần thời gian chứng). Đây chính là khoảng thời gian kéo dài cần thiết để nói rằng liều heparin sử dụng điều trị có kết quả hữu hiệu.

– Ý nghĩa của nghiệm pháp dung nạp heparin in-vitro:

Đây là một xét nghiệm thăm dò tổng quát quá trình đông máu nhưng nhờ có mặt của heparin nên phương pháp thăm dò trở nên nhạy hơn nhiều.

Nghiệm pháp dung nạp heparin in-vitro còn có ý nghĩa để đánh giá khả năng chống heparin của tiểu cầu (yếu tố 4 tiểu cầu).

– Dung nạp heparin in-vitro thường giảm trong các trường hợp sau:

+ Giảm tiểu cầu.

+ Bệnh tiểu cầu kèm theo phóng thích yếu tố 3 tiểu cầu không đủ.

+ Thiếu một hay nhiều yếu tố đông máu huyết tương (trừ yếu tố VII).

+ Có chất kháng đông lưu hành, nhất là các chất ức chế sự tạo thành fibrin.

– Dung nạp heparin in-vitro tăng khi số lượng tiểu cầu tăng.

### 11. Thời gian prothrombin (prothrombin time=PT) (thời gian Quick):

– Nguyên lý: PT là xét nghiệm đánh giá quá trình đông của huyết tương bằng cách cho vào huyết tương đó một lượng thromboplastin tổ chức và một nồng độ calci tối ưu.

PT được sử dụng để thăm dò toàn bộ yếu tố của quá trình đông máu ngoại sinh (các yếu tố II, V, VII và X).

– Chỉ số bình thường: Khác nhau ở từng lô thuốc thử, tuy nhiên người ta thường sản xuất để:

$$\begin{aligned} & \text{PT} = 10 - 14 \text{ giây; Tương ứng với tỷ lệ prothrombin} = 80-100\%; \\ & \text{tỷ số} \quad \frac{\text{PT bệnh nhân}}{\text{PT chứng}} = 0.9 - 1.1 \end{aligned}$$

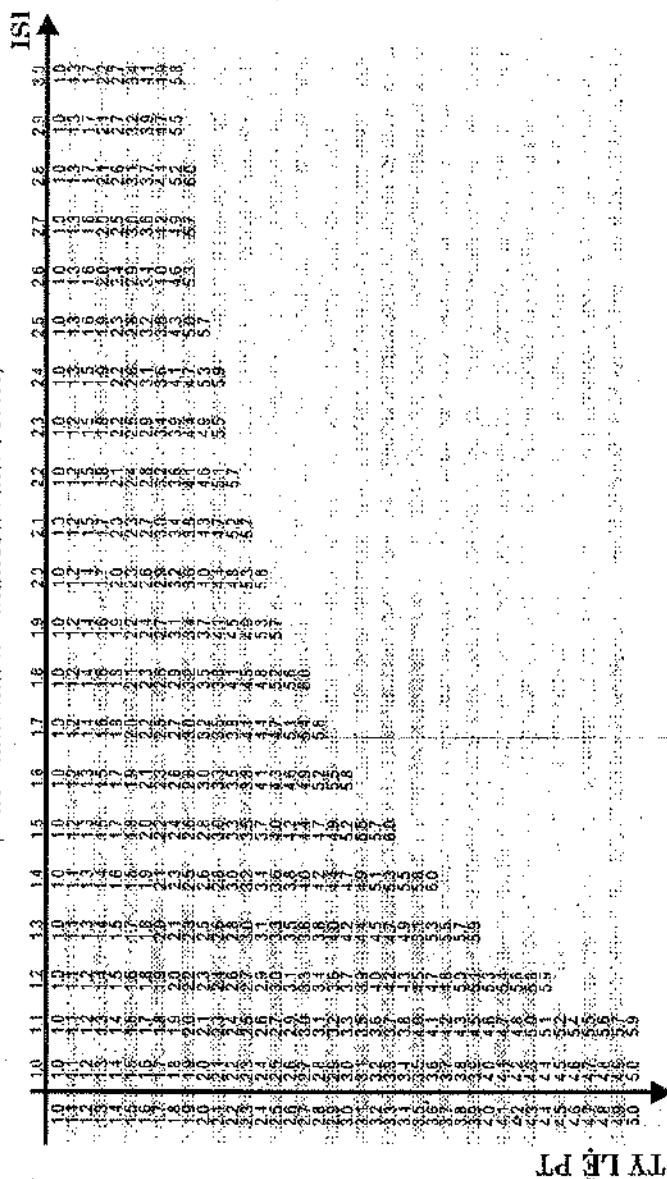
\*Lưu ý: Xét nghiệm PT bị phụ thuộc rất nhiều vào thromboplastin sử dụng (vì do nhiều hãng sản xuất khác nhau; mặt nữa có thể sản xuất bằng nhiều nguồn: người, thỏ, lợn... và từ nhiều tổ chức: óc, phổi...). Bởi vậy cần xây dựng tỷ số bình thường hoá quốc tế (International normalized ratio=INR) cho riêng mỗi labo theo công thức tính như sau:

$$\text{INR} = \left[ \frac{\text{PT bệnh nhân}}{\text{PT chứng}} \right]^{\text{ISI}}$$

Trong đó: ISI (International Sensitivity Index= chỉ số nhạy cảm quốc tế)

Trên thực tế cách tính INR đơn giản hơn nhiều, bởi vì: Trong các kit thromboplastin bán trên thị trường đều cho sẵn: Chỉ số ISI và một bảng tra để tính INR (xem bảng 4).

Bảng 4 : Bảng tra để tính tỉ lệ bình thường hoá quốc tế  
(International normalized ratio: INR)



Chỉ thức: - ISI (International sensitivity index) : Chỉ số nhạy cảm quốc tế  

$$\text{Tỷ lệ PT} = \frac{\text{PT bệnh nhân}}{\text{PT chuẩn}}$$

\*Ví dụ về cách tính INR : Giả sử chúng ta sử dụng thromboplastin là simplastin có ISI=1.5

- PT chúng = 11 giây; PT bệnh nhân = 22 giây;

- Như vậy:

$$\text{Tỷ lệ PT} = \frac{\text{PT bệnh nhân}}{\text{PT chúng}} = \frac{22}{11} = 2$$

Tra bảng tính INR: chúng ta sẽ thấy chỗ giao nhau của đường ngang (xuất phát từ điểm = 2) với cột dọc (xuất phát từ điểm=1.5) là con số 2.8. Vậy INR ở đây có giá trị bằng 2.8.

Để sử dụng các chất kháng vitamin K được an toàn, nhiều tác giả khuyến cáo nên duy trì INR trong giới hạn từ 2-4 là được.

- Thời gian prothrombin kéo dài trong các trường hợp sau:

+ Các bệnh lý làm giảm hoặc mất các yếu tố II, V, VII và X, ví dụ: Trong các bệnh gan (xơ gan, vàng da tắc mật...) giai đoạn cuối của đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC), thiếu bẩm sinh các yếu tố II, V, VII hoặc X.

+ Điều trị chống đông bằng các thuốc kháng vitamin K.

+ Trùng bệnh xuất huyết của trẻ sơ sinh.

+ Có thể bị kéo dài trong điều trị bằng heparin.

+ Bệnh thiếu fibrinogen.

+ Trong hội chứng thận hư (do bị mất các yếu tố đông máu qua đường tiết niệu).

+ Tình trạng kém hấp thu...

## 12. Thử nghiệm P - P (prothrombin and proconvertin test)

– Nguyên lý: Là một kỹ thuật để đánh giá các yếu tố đông máu theo con đường ngoại sinh, đặc biệt là yếu tố II và VII do việc thực hiện kỹ thuật như trong xét nghiệm Quick (có thromboplastin lấy từ óc người) nhưng có thêm yếu tố V và fibrinogen (từ huyết tương bò hấp thụ).

– Trị số bình thường: Nằm trong khoảng 30 - 40 giây (khác nhau ở mỗi lô thuốc thử). Cần lập biểu đồ mẫu để tính tỷ lệ % hoạt tính P - P.

– Thử nghiệm P - P là một xét nghiệm có giá trị để:

+ Phát hiện ra sự thiếu hụt (dù rất ít) của các yếu tố II (prothrombin) và VII (proconvertin)

+ Để kiểm tra liệu pháp kháng đông: Giới hạn hữu hiệu của trị liệu nên duy trì với xét nghiệm P - P ở khoảng 10- 25 %, tốt nhất là 15 %.

– Đây là một xét nghiệm nhạy hơn xét nghiệm thời gian prothrombin vì thực hiện với huyết tương pha loãng 1/10; và nồng độ yếu tố V và fibrinogen trong hỗn hợp xét nghiệm là tối ưu, mặt khác xét nghiệm này còn không bị ảnh hưởng của heparin (vì tác dụng ức chế đã bị pha loãng). Tuy nhiên do xét nghiệm đòi hỏi phải chuẩn bị thuốc thử phức tạp nên thực tế ít được sử dụng.

## 13. Thử nghiệm thrombo (thrombotest) (thời gian Owren)

– Owren đã đề nghị một loại thuốc thử (chế sẵn, có bán trên thị trường để sử dụng luôn) có những đặc tính sau:

+ Có phospholipid đã hoạt hoá và cephalin, nhằm rút ngắn thời gian đông máu nội sinh (từ = 200 giây còn 40 giây)

+ Có thromboplastin não bò (không dùng não người), nhằm kéo dài thời gian đông máu ngoại sinh (từ 12 giây lên 40 giây).



+ Có một lượng thừa các yếu tố V và I, nhằm loại trừ được việc các yếu tố này thiếu hoặc hỏng.

Nhờ vậy mà có thể định lượng được đồng thời các yếu tố II, VII, IX và X.

Đây là một xét nghiệm rất nhạy và có độ tin cậy cao.

– Giá trị bình thường: Kết quả được tính ra tỷ lệ % so với chứng. Xét nghiệm thrombotest được coi là kéo dài khi kết quả giảm hơn so với chứng 50-60% (tức là chỉ còn khoảng 40-50%).

– Ý nghĩa xét nghiệm: Thrombotest kéo dài trong các trường hợp:

+ Xơ gan (làm cho sự sản xuất các yếu tố II, VII, IX, X bị giảm)

+ Thiếu vitamin K (vì II, VII, IX, X đều là những yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K)

+ Sử dụng các thuốc kháng vitamin K (giới hạn an toàn là duy trì thrombotest = 10-15%).

+ Có hoạt tính của chất protein ức chế PIVKA (Proteins induced by vitamin K antagonists or absence)

– Lưu ý: Xét nghiệm thrombotest rất nhạy với các yếu tố II, VII, X còn yếu tố IX thì không nhạy bằng. Bởi vậy, khi giảm một mình yếu tố IX (trong bệnh hemophilia B) thì thrombotest thường cho kết quả bình thường. Tuy nhiên nếu một bệnh nhân bị hemophilia B mà thrombotest kéo dài thì có thể kết luận đó là một biến thể của hemophilia B (gọi là hemophilia B m) trong trường hợp này thrombotest kéo dài là do Hemophilia Bm có sự nhạy vằm khác thường với thromboplastin bò.

#### **14. Thời gian thromboplastin từng phần (Partial thromboplastin time = PTT) (thời gian cephalin)**

– Nguyên lý:

Cephalin là một loại phospholipid có tác dụng như yếu tố 3 tiểu cầu.

PTT (thời gian cephalin) là thời gian phục hồi calci của huyết tương nghèo tiểu cầu có chứa sẵn một nồng độ cephalin tối ưu.

Bằng cách đo thời gian PTT mà có thể đánh giá các yếu tố đông máu tham gia tạo ra thromboplastin nội sinh, như VIII, IX, XI và XII.

- Trị số bình thường của PTT là 80-110 giây (tùy theo chất lượng cephalin của từng hãng)

- PTT được coi là kéo dài khi kết quả dài hơn so với chứng > 25 giây; Gặp trong các trường hợp bệnh lý gây giảm một hay nhiều yếu tố đông máu của cơ chế đông máu nội sinh (VIII, IX, XI, XII).

**15. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (activated partial thromboplastin time= APTT, aPTT) (thời gian cephalin kaolin)**

- Nguyên lý: Xét nghiệm APTT là thời gian phục hồi calci (như thời gian Howell) của một huyết tương nghèo tiểu cầu mà trong đó đã có sẵn cephalin và kaolin.

- Lợi ích của các yếu tố cho thêm là :

- + Cephalin có tác dụng như yếu tố 3 tiểu cầu.

- + Kaolin có tác dụng thống nhất hoạt độ của sự tiếp xúc máu với các bề mặt (ống nghiệm, thủy tinh...), nhờ đó mà làm hoạt hoá được huyết tương khi thực hiện phép đo, đồng thời cũng giúp cho việc đọc kết quả được dễ hơn.

- Do hạn chế được những nhược điểm (như vẫn gặp trong các xét nghiệm thời gian Howell và thậm chí cả trong thời gian cephalin) nên đây được coi là một xét nghiệm rất tốt để đánh giá các yếu tố đông máu theo con đường nội sinh.

– Trị số bình thường:

+ APTT = 30-40 giây.

ATTP được coi là kéo dài khi trị số này dài hơn so với chứng 8 - 10 giây; Nhưng chỉ các kết quả dài hơn chứng 20 giây mới coi là bệnh lý.

$$\text{+ Tỷ số } \frac{\text{APTT bệnh nhân}}{\text{APTT chứng}} = 0.90 - 1.15$$

– Ghi chú: Trong một số sách APTT còn được gọi là thời gian thromboplastin từng phần có kaolin (partial thromboplastin time with kaolin = PTTK).

### **16. Thời gian Stypven và thời gian Stypven-cephalin**

– Nguyên lý: Nọc rắn Viper Russell (Stypven) có khả năng chuyển prothrombin thành thrombin bằng cách hoạt hoá trực tiếp yếu tố X và V với sự có mặt của phospholipid (yếu tố 3 tiểu cầu) và ion  $\text{Ca}^{++}$ .

(Một số tác giả cho rằng Stypven có tác dụng như thromboplastin tổ chức; Điều này cũng không hoàn toàn đúng, vì thromboplastin cần yếu tố VII, còn Stypven thì không cần yếu tố VII mà là cần yếu tố phospholipid tiểu cầu).

Vậy thời gian Stypven là thời gian phục hồi calci nhưng của một huyết tương giàu tiểu cầu (như thời gian Howell) khi có nọc rắn Viper Russell.

Còn thời gian Stypven-cephalin cũng là thời gian phục hồi calci nhưng của một huyết tương nghèo tiểu cầu mà có cephalin và nọc rắn Viper Russell (ở đây cephalin đã thay thế cho yếu tố 3 tiểu cầu).

– Thời gian Stypven ở người bình thường bằng 25-37 giây. Thời gian Stypven bị kéo dài khi thiếu yếu tố V, X và yếu tố 3 tiểu cầu (với điều kiện yếu tố I và II bình thường).

Bình thường thời gian Stypven- cephalin là khoảng 15 giây; Thời gian này bị kéo dài khi thiếu yếu tố V hoặc X.

- Lưu ý: người ta hay phối hợp các kết quả của các xét nghiệm khác để xác định chính xác thiếu một yếu tố nào đó, ví dụ:

+ Khi thời gian Stypven kéo dài, nhưng thời gian Stypven-cephalin bình thường: do thiếu yếu tố 3 tiểu cầu.

+ Khi thời gian Quick kéo dài (thiếu một trong các yếu tố II, V, VII, X) nhưng nếu thời gian Stypven-cephalin bình thường (yếu tố V và X bình thường): do thiếu yếu tố VII.

### 17. Thời gian reptilase

- Nguyên lý: Nọc rắn *Bothrops Jararaca* (reptilase) có tác dụng làm đông được fibrinogen giống như thrombin, tuy nhiên có điểm khác là : nọc rắn này không nhạy cảm với các chất ức chế thrombin (heparin).

- Giá trị bình thường của thời gian reptilase là khoảng 20 giây.

- Ý nghĩa của xét nghiệm thời gian reptilase:

Dùng để phát hiện máu chậm đông do heparin (lúc đó thời gian reptilase nằm trong giới hạn bình thường, vì thời gian này không bị ảnh hưởng bởi heparin); hoặc phát hiện ra hiện tượng rối loạn sự trùng hợp của fibrin ở một bệnh nhân đang được điều trị bằng heparin (lúc đó thời gian reptilase kéo dài).

### 18. Nghiệm pháp tiêu thụ prothrombin (prothrombin consumption test) (Phương pháp 1 thì: Phương pháp Quick).

- Nguyên lý: Khi máu đã đông, prothrombin đã bị tiêu thụ do đó chỉ còn rất ít trong huyết thanh.

Có thể đánh giá mức độ còn nhiều hay ít của prothrombin trong một huyết thanh bằng cách cho vào huyết thanh đó một hỗn hợp bao gồm fibrinogen và thromboplastin cùng với  $Ca^{++}$  (như làm Quick)

Nếu trong huyết thanh còn nhiều prothrombin (do tiêu thụ ít) thì thời gian xuất hiện cục đông sẽ bị rút ngắn lại

– Bình thường: Thời gian đông của một huyết thanh lấy sau 4 giờ dao động từ 25-80 giây.

Nếu thời gian đông mà sớm hơn 25 giây chứng tỏ có rối loạn tiêu thụ prothrombin. Thời gian đông càng ngắn chứng tỏ sự rối loạn càng nặng (vì prothrombin thừa càng nhiều)

– Ý nghĩa: Xét nghiệm rất có giá trị trong việc đánh giá mức độ nặng nhẹ của bệnh hemophilia:

+ Thời gian đông khoảng 20 giây, tương ứng với còn 10-20% prothrombin thừa: Gặp trong bệnh hemophilia nhẹ.

+ Thời gian đông khoảng 10 giây, tương ứng với còn khoảng 90% prothrombin thừa: Gặp trong bệnh hemophilia nặng

Ngoài ra thời gian trên còn bị kéo dài trong các bệnh lý có giảm tiểu cầu.

## **19. Đàn hồi cục máu đỏ (TEG=Thrombo-Elasto-Graphie)**

### *a) Cấu tạo:*

Trong cấu tạo của máy TEG gồm có cối, chày, dây nối, gương và đèn để chiếu chùm tia sáng.

– Cối: Để đựng huyết tương; Cối có thể chuyển động qua lại  $45^{\circ}$ .

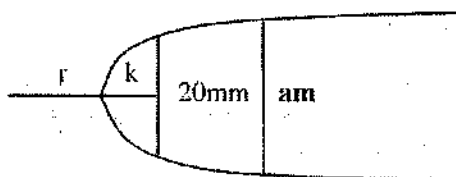
– Chày: + Gắn vào đầu dưới của dây.

+ Khi huyết tương đông thì cục đông sẽ ôm chặt vào chày; bởi vậy khi cối chuyển động qua lại thì chày cũng chuyển động (nếu cục đông tốt).

- Dây: Trên dây có gắn một gương để nhận tia sáng từ một đèn cố định.

- Giấy: Chuyển động 2 mm / 1 phút (chiều dài = thời gian x 2)

*b) Các thông số và ý nghĩa trong xét nghiệm TEG*



- r: Là thời gian sinh thromboplastin nội sinh, bình thường:  $r = 13-20 \text{ mm} = 7-10 \text{ phút}$ .

- k: Là thời gian sinh thrombin, bình thường:  $k = 4 - 8 \text{ mm} = 2-4 \text{ phút}$ .

-  $r+k$ : Là toàn bộ thời gian tạo ra cục đông, tức là chỉ số để đánh giá toàn bộ quá trình đông máu xảy ra kể từ lúc khởi động sự tiếp xúc đến khi có cục đông thật.

- am (amplitude maxima): Là biên độ tối đa, bình thường = 53-64 mm.

am phụ thuộc vào: fibrinogen, yếu tố XIII và tiểu cầu (số lượng và chất lượng), nhưng không phụ thuộc vào yếu tố 3 tiểu cầu; Như vậy có thể nói am gần như tương đương với xét nghiệm co cục máu.

- Chỉ số:  $\frac{am}{(r+k)}$  Bình thường = 2- 4  
 Nếu  $>4$ : tăng động  
 Nếu  $<2$ : giảm đông

c) Các giá trị bệnh lý:

- r: + Kéo dài : Trong các bệnh gây rối loạn sinh thromboplastin, chủ yếu là ở các bệnh hemophilia A,B và C. Hoặc khi có chất chống đông trong máu (như heparin)

+ Ngắn lại: Chỉ trong đông máu rải rác (DIC), gặp trong giai đoạn đầu (giai đoạn tăng đông)

- k: Tương ứng với thời gian prothrombin (PT) , vậy tất cả các bệnh làm PT kéo dài thì k cũng kéo dài :

Ví dụ: + Bệnh ảnh hưởng đến các yếu tố II, V, VII, X (bệnh gan)

+ Hoặc đang dùng thuốc chống đông loại kháng vitamin K.

- (r+k): Thông thường người ta hay gộp cả hai chỉ số này.

(r+k) kéo dài coi như giảm đông: Gặp trong các bệnh lý gây rối loạn sinh thromboplastin (bẩm sinh hay mắc phải); có chất chống đông lưu hành; hoặc trong các bệnh của tiểu cầu .

(r+k) rút ngắn coi như có tăng đông: gặp trong giai đoạn đầu của DIC.

- Những thay đổi của am:

+ am giảm:

Khi thiếu yếu tố XIII bẩm sinh (gặp trong trẻ em)

Do bất thường về tiểu cầu (số lượng và chất lượng)

Do giảm fibrin: gặp trong tiêu fibrin tiên phát và/hoặc thứ phát (DIC).

+ am tăng:

Do tăng tiểu cầu (với điều kiện chức năng tiểu cầu vẫn còn tốt)

Tăng fibrinogen (ví dụ : nhiễm trùng)

+ am có hình ảnh con quay: Gập trong tiêu fibrin cấp hoặc tối cấp.

\*Lưu ý: Muốn đánh giá thật chính xác am thì phải làm: định lượng fibrinogen và so sánh  $am_1$  (đề nguyên huyết tương) và  $am_2$  (là huyết tương nghèo tiểu cầu).

Bình thường:  $am_1 = 53-64 \text{ mm}$ ;  $am_2 = 18-24 \text{ mm}$

và hiệu số  $am_1 - am_2 = 31-50 \text{ mm}$ .

Trị số:  $\frac{am}{(r+k)}$  : Bình thường = 2 - 4

Việc tính chỉ số  $\frac{am}{(r+k)}$  có giá trị trong theo dõi điều trị bằng heparin

(khi dùng heparin thì  $(r+k)$  kéo dài cho nên chỉ số  $\frac{am}{(r+k)}$  bị giảm). Để

điều trị heparin có hiệu quả nên duy trì liều sao cho chỉ số này  $< 2$ ; Nhưng không nên  $< 1$  vì dễ xảy ra tai biến chảy máu.

\*Lưu ý: Mặc dầu được coi là một kỹ thuật tốt để đánh giá một cách tổng quát quá trình đông máu, nhưng hiện nay các labo đông máu ở trên thế giới (và cả trong nước ta) rất ít sử dụng kỹ thuật TEG.

## 20. Tim hoạt độ của hệ thống tiếp xúc (yếu tố XII và XI)

— Nguyên lý: Khi huyết tương tiếp xúc với một bề mặt có khả năng hoạt hoá (như thủy tinh, kaolin, celite...) yếu tố XII được hoạt hoá rồi tương tác với yếu tố XI tạo nên một sản phẩm tiếp xúc làm khởi động cơ chế đông máu nội sinh.



- Cách làm: Lấy huyết tương của bệnh nhân cho tiếp xúc với một bề mặt nào đấy (bi thủy tinh, káo lin, celite...); sau đó cho huyết tương đã được tiếp xúc vào huyết tương người bình thường chưa được tiếp xúc (lấy máu và bảo quản bằng dụng cụ có tráng silicon); Rồi cho thêm cephalin và calci; Đo thời gian đông.

- Đánh giá kết quả:

+ Nếu huyết tương bệnh nhân có đầy đủ các yếu tố tiếp xúc (XI và XII) thì sau khi cho vào huyết tương bình thường, thời gian cephalin của huyết tương này sẽ ngắn đi rất nhiều

+ Còn nếu không có đủ các yếu tố tiếp xúc thì thời gian cephalin đó sẽ không thay đổi.

- Ý nghĩa: Đây là một xét nghiệm giúp phát hiện các bất thường dòng máu của giai đoạn đầu trong cơ chế đông máu nội sinh (giai đoạn tiếp xúc).

## **21. Nghiệm pháp sinh thromboplastin (thromboplastin generation test=TGT)**

### *a) Phương pháp Hick-Pitney*

-- Là kỹ thuật để đánh giá sự tạo ra thromboplastin nội sinh của một huyết tương có đủ cephalin và  $Ca^{++}$

- Cách làm:

+ Trong một ống nghiệm chung cách thủy có chứa huyết tương và cephalin cần xét nghiệm, sau đó cho thêm  $Ca^{++}$  để làm đông (giai đoạn tạo thromboplastin)

+ Sau đó một phút và cứ cách nhau một phút lấy hỗn dịch (có thromboplastin nội sinh) đó cho vào một ống dung dịch huyết tương không có tiểu cầu (gọi là huyết tương nền). Đo thời gian đông của huyết

tương này. Cần làm đến phút thứ 10 ; trên thực tế cần làm tất cả 6 ống là đủ.

– Trị số bình thường: Tương ứng với giai đoạn có thromboplastin cao nhất (thường là sau khi cho calci vào được 6-10 phút), thời gian đông của huyết tương nên là 8-11 giây.

– Ý nghĩa: Nếu thời gian đông của huyết tương nên dài hơn 4 giây thì chứng tỏ có sự rối loạn đông máu theo con đường nội sinh. Đây là một xét nghiệm đơn giản và nhạy; Tuy nhiên không đặc hiệu cho một yếu tố nào.

#### *b) Phương pháp Bigg-Douglas*

– Đây là một kỹ thuật cho biết cụ thể nguyên nhân của sự rối loạn quá trình hình thành thromboplastin nội sinh, do việc đã khôn khéo sử dụng các thành phần riêng biệt tham gia vào quá trình tạo thromboplastin .

– Các thành phần đó là:

+ Huyết tương hấp phụ (HTgHP) bằng Al (OH)<sub>3</sub>: Chỉ còn chứa các yếu tố V, VIII, XI và XII

+ Huyết thanh (HT): Chỉ còn các yếu tố IX, X, XI, và XII

+ Dung dịch treo tiểu cầu (TTC): Chứa yếu tố 3 tiểu cầu.

– Cách làm: Đầu tiên là làm Bigg-Douglas toàn phần:

+ Trong một ống nghiệm có chứa cả 3 thành phần HTgHP, HT và TTC (của bệnh nhân) rồi cho thêm Ca<sup>++</sup> (tạo ra thromboplastin nội sinh).

+ Sau đó 1 phút và cứ cách nhau 1 phút thì lấy hỗn dịch đó (đã có thromboplastin nội sinh) cho vào 1 ống đựng sẵn huyết tương nghèo tiểu cầu (gọi là huyết tương nền). Đo thời gian đông của huyết tương nền. Cần làm cho đến phút thứ 10 (trên thực tế cần làm đến ống thứ 6 là đủ).

– Trị số bình thường: Với hỗn dịch có nồng độ thromboplastin cao tối đa (vào thời điểm sau 5-7 phút kể từ khi cho  $\text{Ca}^{++}$  vào), thì thời gian đông của huyết tương nên là: 8-12 giây. Nếu thời gian này kéo dài cần phải làm thêm xét nghiệm Bigg-Douglas từng phần.

– Cách làm Bigg-Douglas từng phần:

Phân phối các thành phần (HTgHP, HT, TTC của bệnh nhân và chứng) để làm xét nghiệm Bigg-Douglas từng phần như sau (xem bảng 5). Sau đó tiến hành làm như ở Bigg-Douglas toàn phần.

**Bảng 5: Phân phối các thành phần trong xét nghiệm Bigg-Douglas từng phần.**

Thành phần	Bigg-Douglas huyết tương (ống 1)	Bigg-Douglas huyết thanh (ống 2)	Bigg-Douglas tiểu cầu (ống 3)	Bigg-Douglas huyết tương và huyết thanh (ống 4)
HTgHP bệnh nhân	+			+
HT bệnh nhân		+		+
Dung dịch TTC bệnh nhân			+	
HTgHP bình thường		+	+	
HT bình thường	+		+	
Dung dịch TTC bình thường	+	+		+

**Chú thích:**

HTgHP: Huyết tương hấp phụ (còn có V, VIII, XI và XII).

HT : Huyết thanh (còn có IX, X, XI, XII)

Dung dịch TTC: Dung dịch treo tiểu cầu

– Nhận định kết quả của Bigg-Douglas từng phần:

+ Nếu Bigg-Douglas huyết tương (ống 1) bị rối loạn (so với chứng) : Thiếu yếu tố V hoặc VIII.

+ Nếu Bigg-Douglas huyết thanh (ống 2) bị rối loạn: Thiếu yếu tố IX hoặc X.

+ Nếu Bigg-Douglas tiểu cầu (ống 3) bị rối loạn: Bệnh lý về số lượng hoặc chất lượng của tiểu cầu.

+ Nếu Bigg-Douglas huyết tương và huyết thanh (ống 4) bị rối loạn: Thiếu yếu tố XI và XII.

Ngoài ra: Nếu thời gian thromboplastin của người bình thường bị chậm lại sau khi trộn với huyết thanh hay huyết tương của bệnh nhân thì nên nghĩ đến khả năng có chất chống đông loại kháng thromboplastin đang lưu hành.

## 22. Nghiệm pháp sinh thrombin (thrombin generation test )

– Là xét nghiệm đánh giá sự hình thành thrombin trong quá trình đông máu.

– Cách làm: Cho  $Ca^{++}$  vào huyết tương giàu tiểu cầu. Chất thrombin được hình thành và tăng dần theo thời gian. Từng phút một lấy huyết tương này cho vào một dung dịch fibrinogen đã biết trước nồng độ. Theo dõi thời gian đông của fibrinogen dưới tác dụng của thrombin được hình thành trong huyết tương kể trên. Nên làm với mẫu chứng để so sánh.

– Bình thường: thrombin được hình thành có hoạt độ cao nhất sau 8-10 phút (sau đó hoạt độ sẽ giảm dần do xuất hiện chất kháng thrombin sinh lý)

– Ý nghĩa: Nghiệm pháp sinh thrombin thăm dò yếu tố 3 tiểu cầu; các yếu tố đông máu (chủ yếu theo con đường nội sinh) và chất kháng thrombin.

### 23. Thời gian thrombin (thrombin time=TT)

– TT là xét nghiệm thăm dò giai đoạn sau cùng của quá trình đông máu: Giai đoạn tạo fibrin (trừ yếu tố XIII).

– Cách làm: Thêm một lượng thrombin vào huyết tương của bệnh nhân và đo thời gian đông. Phải làm cùng với chứng để so sánh.

– Bình thường :

+ TT = 15 - 18 giây; (được coi là kéo dài khi dài hơn so với chứng >5 giây).

$$\text{+Tỷ lệ} = \frac{\text{TT bệnh nhân}}{\text{TT chứng}} = 0.85 - 1.15$$

– Biện luận kết quả: Thời gian thrombin phản ánh tốc độ tạo thành fibrin (do thrombin chuyển fibrinogen thành fibrin). Thời gian thrombin thay đổi tùy theo: Tỷ lệ fibrinogen máu; sự có mặt trong huyết tương các chất ức chế thrombin (như heparin) hay có các chất ức chế sự trùng hợp của fibrin (như các sản phẩm thoái hoá của fibrinogen)

### 24. Thời gian tiêu cục đông của máu toàn phần (whole blood clot lysis time)

– Cách làm: Lấy 2ml máu tĩnh mạch, không chống đông, cho vào ống nghiệm, máu sẽ đông lại và theo dõi thời gian tan ra của cục đông máu toàn phần này.

– Bình thường: Cục máu đông sẽ tan hoàn toàn sau 72 giờ.

– Ý nghĩa: Đây là một xét nghiệm rất đơn giản để đánh giá một cách tổng quát hoạt tính tiêu fibrin.

Trong trường hợp có tiêu fibrin thì cục đông máu toàn phần sẽ tan ra trước 72 giờ. Có trường hợp tiêu fibrin cấp thời gian tan cục đông chỉ

trong vòng 1 giờ, thậm chí đông xong là bị tan ngay. Tùy theo thời gian tan của cục đông mà có thể đánh giá mức độ tiêu fibrin thoáng qua, nhẹ vừa hoặc cấp.

*\*Lưu ý:*

Ngoài ra có thể đánh giá mức độ tiêu fibrin qua một số xét nghiệm khác:

- Thời gian tiêu cục đông của máu pha loãng.
- Thời gian tiêu cục đông của huyết tương.

Nhờ việc pha loãng máu toàn phần (bằng đệm phosphat) hoặc pha loãng huyết tương (bằng chính dung dịch phục hồi calci) mà hiện tượng tiêu fibrin xảy ra nhanh hơn nên dễ theo dõi hơn.

**25. Thời gian tiêu euglobulin (euglobulin clot lysis time) (nghiệm pháp von - Kaulla):**

- Nguyên lý: Huyết tương được pha loãng rồi toan hoá nhằm tách euglobulin (là thành phần có chứa các chất hoạt hoá plasminogen mà chủ yếu là t-PA-plasminogen và fibrinogen), đồng thời loại bỏ tất cả thành phần ức chế quá trình tiêu cục đông. Rồi sau đó cho euglobulin đông trở lại (như làm Howell) nhờ đó mà có thể theo dõi sự tiêu của euglobulin được dễ dàng hơn. Đây là một xét nghiệm tốt để thăm dò tiêu euglobulin tổng quát.

- Bình thường : Thời gian tiêu euglobulin (từ khi đông đến khi tan): >3 giờ.

- Biểu hiện tiêu fibrin khi thời gian tiêu euglobulin xảy ra trong vòng 1 giờ đầu. Tùy mức độ:

- + Tiêu fibrin nhẹ (tiềm tàng): Thời gian tiêu euglobulin 45-60 phút
- + Tiêu fibrin vừa: 30-45 phút
- + Tiêu fibrin bán cấp : 10-30 phút

+ Tiêu fibrin cấp: <10phút.

– Thậm chí có thể có tiêu fibrin tối cấp: vừa đông xong là tan ngay.

– Lưu ý: Có thể có hiện tượng cục đông euglobulin không hình thành được (không đông)

+ Lý do: Có thể do hệ thống hoạt hoá plasminogen quá mạnh cho nên đông đến đâu tan đến đấy, nên không còn thấy rõ cục đông nữa; Hoặc có thể do đã bị tiêu thụ hết các yếu tố của hệ thống đông máu (trong DIC) nên không thể đông được.

+ Cách phân biệt: Thêm một giọt huyết tương bình thường vào dung dịch euglobulin rồi cho ion calci vào. Kết quả là:

Nếu do tiêu fibrin quá mạnh: Có đông được, nhưng sau đó tan ngay.

Nếu là do hết các yếu tố hoạt hoá quá trình tiêu fibrin (trong DIC) thì: Có đông được, nhưng cục đông sau 60 phút vẫn không tan.

– Ý nghĩa: Đây là một xét nghiệm cần thiết để:

+ Chẩn đoán tình trạng tiêu fibrin tiên phát hoặc thứ phát, và phát hiện tình trạng tiêu fibrin tiềm tàng (nhất là trong xơ gan và trước khi mổ tim)

+ Theo dõi điều trị tiêu huyết khối (thrombolysis therapy).

## 26. Nghiệm pháp ethanol (nghiệm pháp rượu)

– Nguyên lý: Các monomer của fibrin là những sản phẩm trung gian giữa fibrinogen và fibrin; nó là kết quả tác động phân huỷ của thrombin. Khi lượng thrombin thấp thì các monomer không đủ để trùng hợp tạo nên cục fibrin. Các fibrin monomer, fibrinogen và các sản phẩm thoái giáng tạo thành phức hợp hoà tan; những phức hợp này sẽ được phát hiện do bị gen hoá dưới tác dụng của rượu ethanol trong điều kiện lạnh (4°C)

– Ý nghĩa: Nghiệm pháp ethanol dương tính (có chất keo xuất hiện) chứng tỏ trong mẫu máu xét nghiệm có phức hợp hoà tan, đó là bằng chứng của tình trạng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC).

Đây là một xét nghiệm khá đặc hiệu để chẩn đoán DIC; Tuy nhiên những trường hợp âm tính không có nghĩa là đã loại trừ được DIC.

### **27. Nghiệm pháp protamin sulphat**

– Nguyên lý và cách làm: Cũng như nghiệm pháp ethanol, chỉ khác là ở đây thay rượu bằng protamin sulphat (1%).

– Kết quả: Nghiệm pháp protamin sulphat dương tính là khi có xuất hiện các sợi keo (bị gen hoá).

– Ý nghĩa: Cũng như nghiệm pháp ethanol, nghiệm pháp protamin sulphat dương tính chứng tỏ có hiện tượng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC). Tuy nhiên:

+ Một số trường hợp âm tính vẫn không phải chắc chắn là đã loại trừ được DIC.

+ Nghiệm pháp protamin sulphat không đặc hiệu bằng nghiệm pháp ethanol (bởi vậy trong các labo đông máu ít làm hơn).

### **28. Phát hiện fibrin D-dimer trong huyết tương( fibrin D-dimer detection)**

– Nguyên lý: Fibrin D-dimer là một loại sản phẩm trung gian được tạo ra do sự phân huỷ fibrin polymer bởi plasmin. Sử dụng các hạt latex có gắn kháng thể đơn dòng chống lại các fibrin D-dimer chúng ta có thể dễ dàng phát hiện (và định lượng được) thành phần fibrin D-dimer có trong huyết tương (hoặc huyết thanh).

– Kỹ thuật làm rất đơn giản: Có hướng dẫn ngay trong bộ test kit (bán sẵn).

– Trị số bình thường: Nồng độ fibrin D-dimer bình thường trong huyết tương là <200mg/L.



– Ý nghĩa: fibrin D-dimer tăng trong các trường hợp đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) cấp và mạn.

## 29. Định lượng các sản phẩm thoái giáng của fibrin(ogen) (FDPs)

### a) Có nhiều phương pháp

Như: Phương pháp ức chế ngưng kết hồng cầu.

Phương pháp dùng hạt latex.

Phương pháp ức chế phản ứng lên bông.

Phương pháp tủa.

Phương pháp miễn dịch khuếch tán và miễn dịch điện di.

Phương pháp quang kế.

Phương pháp ngưng tập tụ cầu.

### b) Nguyên lý chủ yếu

Do các FDP vẫn giữ được tính chất kháng nguyên của fibrinogen vì vậy nếu cho tác dụng với một huyết thanh miễn dịch kháng fibrinogen FDP sẽ bị kết tủa.

Cụ thể: Kỹ thuật ức chế ngưng kết hồng cầu (kỹ thuật Merskey)

Hồng cầu O + fibrinogen = Hồng cầu O gắn fibrinogen (đã miễn cảm với acid tanic)

Huyết thanh bệnh nhân + Huyết thanh kháng fibrin

Hệ thống I (ủ 30 phút)

Hồng cầu nhóm O  
gắn fibrinogen

Hệ thống II (ủ 15 phút)

u rải rác

FDPs)

– Nếu huyết thanh bệnh nhân có FDP: Huyết thanh kháng fibrin bị giảm hoặc mất (phản ứng xảy ra ở hệ thống I); do đó khi ủ với HC O gắn fibrinogen (ở hệ thống II) thì không có hiện tượng ngưng kết.

– Nếu huyết thanh bệnh nhân không có FDP: Phản ứng ở hệ thống I không xảy ra, huyết thanh kháng fibrin vẫn còn do đó khi ủ với hồng cầu nhóm O gắn fibrinogen thì có hiện tượng ngưng kết (phản ứng xảy ra ở hệ thống II).

+ Bình thường FDP huyết tương  $< 10\mu\text{g/ml}$ .

+ Trong một số bệnh lý, như tiêu fibrin tiên phát hoặc thứ phát, đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) cấp hoặc mạn... thì FDP có thể tăng nhẹ ( $10\text{--}20\mu\text{g/ml}$ ) tăng trung bình ( $20\text{--}50\mu\text{g/ml}$ ), tăng cao hoặc rất cao ( $50\text{--}500\mu\text{g/ml}$ ).

n vì  
ngen

c) Nói về phương pháp ngưng tập tụ cầu

âm

Nguyên lý: Là dựa vào việc fibrinogen, fibrin và các FDP có khả năng làm ngưng tập nhiều chủng tụ cầu vàng (*Staphylococcus aureus*). Hiện tượng ngưng tập này có tính đặc hiệu cao.

**\*Trị số bình thường của một số các yếu tố đông máu khác**

Trong đông máu người ta sử dụng khá phổ biến phương pháp định lượng các yếu tố, các thành phần tham gia vào các quá trình đông máu. Chúng tôi không mô tả về các kỹ thuật được sử dụng để định lượng, tuy nhiên để tiện theo dõi và sử dụng, dưới đây chúng tôi xin có bảng trị số bình thường của một số yếu tố và thành phần tham gia vào quá trình cầm máu, đông máu và tiêu fibrin (xem bảng 6).

*Bảng 6: Trị số bình thường của một số yếu tố thành phần tham gia vào quá trình đông máu*

TT	Tên yếu tố	Trị số bình thường
1	Đông yếu tố Ristocetin	50 - 200 U/dl
2	v WF-Ag	50 - 200 U/dl
3	PAI - 1	0.05 mg/l hoặc <10 AU/ml ( AU = Arbitrary Unit)
4	PAI - 2	< 0.005 mg/l
5	AT - III	0.86 - 1.32 u/ml; (80 - 120 %)
6	Protein C (PC)	0.61 - 1.4 u/ml; (70- 140 %)
7	Protein S (PS)	0.78-1.37 u/ml; (60-140%)
8	Plasminogen	0.75-1.36 u/ml; (80-120%)
9	$\alpha_2$ anti plasmin ( $\alpha_2$ AP)	70 mg/l; (80-120 %)
10	$\beta$ -thromboglobulin ( $\beta$ TG)	<50 ng/ml
11	Yếu tố 4 tiểu cầu (PF 4)	<10 ng/ml
12	Đông yếu tố heparin-II (HC II)	55-145 %
13	t - PA	0.005 mg/l
14	scu - PA	0.008 mg/l

*( Riêng trị số bình thường của các yếu tố đông máu xin tham khảo ở bảng 2)*

## CHỈ ĐỊNH XÉT NGHIỆM ĐỒNG MÁU HỢP LÝ

### Mở đầu

— Có rất nhiều loại xét nghiệm đông máu; Và rất nhiều bệnh có biểu hiện rối loạn đông máu với các mức độ khác nhau. Chỉ định xét nghiệm thế nào để có thể chẩn đoán chính xác được bệnh? đồng thời vừa tiết kiệm thời gian, vừa tiết kiệm hoá chất và công sức của các cán bộ phòng xét nghiệm?...Đó là những câu hỏi luôn được đặt ra cho các thầy thuốc lâm sàng đứng trước một trường hợp có xuất huyết/chảy máu.

— Nhằm giải quyết những vấn đề kể trên hiện nay trên thế giới đang rất phổ biến cách sử dụng *các xét nghiệm vòng đầu (first-line tests)* như một biện pháp chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý. Từ kết quả có được qua các xét nghiệm vòng đầu có thể sơ bộ phân nhóm các bệnh lý gây ra rối loạn đông máu cho bệnh nhân đó; Tiếp theo mới tiến hành thực hiện *các thăm dò vòng hai (second-line investigations)*

— Các xét nghiệm vòng đầu bao gồm 4 test sau:

1. Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick): Là xét nghiệm để đánh giá dòng máu theo con đường ngoại sinh.

2. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) (thời gian cephalin kaolin)

Là xét nghiệm để đánh giá tổng quát dòng máu theo đường nội sinh.

(Trong trường hợp không làm được xét nghiệm APTT thì có thể thay bằng xét nghiệm thời gian Howell hay thời gian cephalin (PTT); Tuy nhiên cần lưu ý rằng các xét nghiệm này không nhạy bằng APTT).

### 3. Thời gian thrombin (TT)

Là xét nghiệm đánh giá giai đoạn cuối của quá trình đông máu: Fibrinogen chuyển thành fibrin dưới tác dụng xúc tác của thrombin.

### 4. Số lượng tiểu cầu

Là xét nghiệm có ý nghĩa rất lớn để phát hiện các rối loạn quá trình cầm máu.

Cả 4 xét nghiệm kể trên- nói chung- đều rất dễ làm, thông dụng, hầu hết các labo đông máu đều có thể làm được.

Từ các kết quả xét nghiệm vòng đầu, người thầy thuốc dễ dàng phân tích, đánh giá để loại trừ bớt phần lớn các bệnh lý có gây ra rối loạn đông máu; chỉ khu trú vào một bệnh hoặc một nhóm nhỏ các bệnh lý nào đó và do vậy mà có thể chỉ định thăm dò vòng hai cụ thể, cần thiết và hợp lý hơn.

Một quy trình tổng quát để chẩn đoán bệnh lý rối loạn đông máu trong đó có thực hiện chỉ định xét nghiệm **hợp lý (sơ đồ 14)**

– Lưu ý : Các thăm dò vòng hai là gồm tất cả các loại xét nghiệm về cầm máu-đông máu-tiểu fibrin với mức độ sâu hơn, chuyên khoa hơn; Đồng thời bao gồm cả các thăm dò hoặc xét nghiệm của các chuyên khoa khác nếu cần; và không loại trừ việc tìm hiểu tiền sử bệnh tật, tiền sử gia đình, tiền sử sử dụng thuốc, hoá chất... của bệnh nhân.

– Quy trình chẩn đoán có thực hiện chỉ định xét nghiệm hợp lý kể trên rất có lợi trong việc sàng lọc các bệnh lý đông máu mới gặp, tạo điều kiện thuận lợi cho các thầy thuốc- đặc biệt là thầy thuốc trẻ- có thể tìm ra một chẩn đoán đúng.

Dưới đây chúng tôi xin cụ thể hoá hai bước để chẩn đoán một rối loạn đông máu có thực hiện chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý (xét nghiệm vòng đầu và các thăm dò vòng hai).

*Sơ đồ 14: Quy trình tổng quát để chẩn đoán  
bệnh lý rối loạn đông máu*

*Bước 1:*

Thực hiện các xét nghiệm vòng đầu (first-line tests) (gồm PT, APTT, TT, và số lượng tiểu cầu)

Phân tích và đánh giá các kết quả vòng đầu

*Bước 2:*

Thực hiện các thăm dò vòng hai  
(second-line investigations)

**CHẨN ĐOÁN RỐI LOẠN ĐÔNG MÁU.**

## I. BƯỚC MỘT: THỰC HIỆN CÁC XÉT NGHIỆM VÒNG ĐẦU

Là tiến hành 4 xét nghiệm PT, APTT, TT và số lượng tiểu cầu.

Rồi từ các kết quả có được sơ bộ phân chia các bệnh lý gây ra rối loạn đông máu thành các nhóm nhỏ. Các kết quả và xét nghiệm vòng đầu và các nhóm bệnh lý có thể xin được tóm tắt trong bảng 7.

## II. BƯỚC HAI: THỰC HIỆN THÊM CÁC THĂM DÒ VÒNG HAI (SECOND-LINE INVESTIGATIONS)

Trên cơ sở phân tích các kết quả vòng đầu, để đưa ra một nhận định sơ bộ về bệnh lý gây ra chảy máu đối với bệnh nhân cụ thể đó. Tiếp đến là sẽ làm thêm các xét nghiệm hoặc thăm dò khác để có thể đưa ra một chẩn đoán đúng.

Cụ thể như sau:

**I. Nhóm một:** Là nhóm có các kết quả xét nghiệm vòng đầu như sau:

PT, APTT, TT và số lượng tiểu cầu đều bình thường nhưng trên lâm sàng bệnh nhân có xuất huyết /chảy máu.

Nên nghĩ đến các nguyên nhân sau:

a) Một bệnh lý chức năng tiểu cầu nào đó:

– Bệnh lý chức năng tiểu cầu có thể gặp là:

+ Bệnh lý tiểu cầu thể tạng: bệnh suy nhược tiểu cầu Glanzmann, bệnh loạn đường tiểu cầu xuất huyết (Jean Bernard- Soulier), bệnh kho dự trữ...

+ Bệnh lý tiểu cầu mắc phải: hội chứng rối loạn sinh tủy, hội chứng tăng sinh tủy, bệnh huyết sắc tố, thiếu máu ác tính Biermer. Hoặc trong một số bệnh lý không phải của chuyên khoa huyết học như: bệnh collagen, bệnh suy thận, bệnh tim bẩm sinh..., hoặc do uống một số thuốc như aspirin, phenylbutazon và các thuốc kháng viêm không steroid khác.

**Bảng 7: Kết quả của các xét nghiệm vòng đầu (first-line tests).**

Nhóm	Xét nghiệm				Bệnh lý có thể là
	PT	APTT	TT	Tiểu cầu	
1	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bệnh lý chức năng tiểu cầu</li> <li>- Thiếu hụt yếu tố XIII</li> <li>- Bệnh lý đông máu do mạch máu.</li> <li>- Tình trạng đông máu bình thường</li> </ul>
2	Dài	Bình thường	Bình thường	Bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu hụt yếu tố VII.</li> <li>- Mờ dùng thuốc chống đông đường uống.</li> </ul>
3	Bình thường	Dài	Bình thường	Bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu hụt VIII:C, IX, XI, XII, Prekallikrein, HMWK;</li> <li>- Bệnh von-Willebrand.</li> <li>- Có chất kháng đông lưu hành.</li> </ul>
4	Dài	Dài	Bình thường	Bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Thiếu vitamin K.</li> <li>- Dùng thuốc chống đông đường uống.</li> <li>- Thiếu hụt II, V, VII, X.</li> </ul>
5	Dài	Dài	Dài	Bình thường	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Đang sử dụng heparin.</li> <li>- Bệnh gan.</li> <li>- Thiếu fibrinogen.</li> <li>- Tăng tiêu huỷ fibrin.</li> </ul>
6	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Thấp	Giảm tiểu cầu.
7	Dài	Dài	Bình thường	Thấp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Truyền nhiều máu lưu trữ lâu</li> <li>- Bệnh gan</li> </ul>
8	Dài	Dài	Dài	Thấp	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC);</li> <li>- Bệnh gan cấp.</li> </ul>



— Cần tiến hành làm thêm các xét nghiệm vòng hai: xét nghiệm về chức năng tiểu cầu như: độ dính tiểu cầu, độ ngưng tập tiểu cầu (với ADP, collagen, ristocetin, adrenalin, thrombin, acid arachidonic); Nghiên cứu về các hạt nội tiểu cầu và sự phóng thích các hạt đó, chỉ số tiêu thụ prothrombin của tiểu cầu, thời gian máu chảy...

Hiện nay ở nước ta tại một số trung tâm huyết học lớn đã bắt đầu tiến hành xét nghiệm đo độ ngưng tập tiểu cầu, đây là một xét nghiệm tốt, đặc biệt là trong việc phát hiện và chẩn đoán phân biệt một số bệnh lý về chức năng tiểu cầu (xem bảng 8).

**Bảng 8 : Chẩn đoán phân biệt các bệnh lý về chức năng tiểu cầu**

Bệnh lý	Tiểu cầu		Xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu với				
	Số lượng	Kích thước	ADP	Col.	Ri	AA	F VIII
Suy nhược tiểu cầu	N	N	O	O	Ab	O	Ab
H.C Bernard-Soulier	Cao	To	N	N	O	N	O
Bệnh kho dự trữ	N	N	1	Ab	1/0	1/0	1/0
Thiếu cyclo-oxygenase	N	N	1/N	Ab	N	Ab	-
Thiếu thromboxan synthetase	N	N	1/N	Ab	N	Ab	-
Uống aspirin	N	N	1	Ab	N/Ab	Ab	N/Ab
Hội chứng Ehler-Danlos	N	N	N	Ab	N	N	-
Bệnh von-Willebrand	N	N	N	N	O	N	N

**Chú thích:**

- + N: (Normal) bình thường + Col: collagen; + Ri : Ristocetin
- + O: Không (ngưng tập) + 1: Chỉ ở sóng thứ nhất
- + Ab: (Abnormal) bất thường + AA: Acid arachidonic
- + F VIII: Phức hợp yếu tố VIII lộn / fibrinogen bở

b) Do thiếu hụt yếu tố XIII: Để xác định chính xác nên làm thêm các xét nghiệm vòng hai, như: co cục máu, am trong đàn hồi cục máu đỏ (TEG).

*c) Bệnh lý mạch máu*

– Có thể gặp ở một số bệnh như viêm thành mạch dị ứng (Schönlein-Henoch), bệnh giãn mạch xuất huyết di truyền (Rendu-Osler), ban xuất huyết ở người già...

Trong đó cần chú ý là bệnh viêm thành mạch dị ứng (Schönlein-Henoch). Cần tiến hành làm dấu hiệu đầy thắt, khám xét lâm sàng... và nếu cần thì điều trị thử một phác đồ gồm kháng sinh, corticoid và vitamin C.

*d) Ngoài ra có thể gặp trong một số bệnh lý khác như:* đái đường tăng ure huyết, dị ứng thuốc, sử dụng corticoid... Cần làm các xét nghiệm thăm dò khác (đường máu, ure máu...) hoặc khai thác tiền sử để chẩn đoán.

*e) Có thể tình trạng đông máu của bệnh nhân là hoàn toàn bình thường;* Dấu hiệu xuất huyết/chảy máu không phải do rối loạn cầm-đông máu mà do các thương tổn thực thể, như đứt, dập cơ, mạch máu; hoặc do sang chấn gây bầm tím...

*f) Cần lưu ý thêm:* Có thể có một bệnh lý đông máu nhẹ mà các xét nghiệm thông thường kể trên không đủ nhạy để phát hiện như: Thiếu nhẹ yếu tố VIII (chỉ giảm <30% bình thường), yếu tố IX hoặc ở một số trường hợp bệnh von-Willebrand.

Các xét nghiệm vòng hai để phát hiện rõ nét các bệnh này là: Định lượng yếu tố VIII, IX; các xét nghiệm tìm hiệu yếu tố von-Willebrand, thời gian máu chảy...

**2. Nhóm hai:** Là nhóm có các kết quả xét nghiệm vòng đầu biểu hiện như sau:

PT kéo dài, còn APTT, TT và số lượng tiểu cầu đều ở giới hạn bình thường.

Như vậy ở đây chỉ có biểu hiện rối loạn đông máu của con đường ngoại sinh, do đó có thể có hai nguyên nhân sau:

- Thiếu hụt yếu tố VII: Xét nghiệm vòng hai sẽ là định lượng yếu tố VII, thử nghiệm P và P, thrombotest...

- Hoặc do bệnh nhân có dùng thuốc chống đông đường uống trong vòng 12-36 giờ: Các thuốc chống đông đường uống (như Warfarin...) đã tác động lên con đường đông máu ngoại sinh; ở giai đoạn sớm biểu hiện trên xét nghiệm chỉ là kéo dài thời gian prothrombin.

Việc cần thiết là cần tìm hiểu bệnh nhân có sử dụng các thuốc chống đông đường uống (các thuốc kháng vitaminK) không?

### **3.Nhóm ba: Các xét nghiệm vòng đầu biểu hiện như sau:**

Xét nghiệm APTT kéo dài; còn các xét nghiệm PT, TT và số lượng tiểu cầu ở trong giới hạn bình thường. Ở đây có rối loạn đông máu theo con đường nội sinh, do đó chỉ thể hiện kéo dài thời gian thromboplastin hoạt hoá từng phần (APTT).

Có thể do những nguyên nhân sau:

- Thiếu hụt các yếu tố VIII, IX, XI, XII, prekallikrein và kininogen có trọng lượng phân tử cao (HMWK). Các xét nghiệm vòng hai là: Định lượng các yếu tố VIII, IX, XI, XII..., tìm hoạt độ của hệ thống tiếp xúc, nghiệm pháp sinh thromboplastin

- Bệnh von-Willebrand: Cần làm thêm xét nghiệm thời gian máu chảy, định lượng yếu tố VIII: C, định lượng v-WF; v-WF:Ag...

- Một nguyên nhân rất thường gặp gây kéo dài APTT là do heparin, có thể do điều trị hoặc do heparin bị nhiễm ngay tại các dụng cụ lấy bệnh phẩm (bơm kim lấy máu, ống tube đựng máu...). Tuy nhiên nếu có thì

thường làm kéo dài cả TT và PT, vì các xét nghiệm này cũng khá nhạy với heparin.

- Có thể đang có chất kháng đông /chất ức chế lưu hành trong tuần hoàn. Cần làm thêm các xét nghiệm để phát hiện chất không đông lưu hành.

Chú ý: Nên mở rộng tìm hiểu thêm đó là loại chất kháng đông tác động ngay (immediately acting inhibitor), hay đó là chất kháng đông phụ thuộc thời gian (time-dependent inhibitor) bằng xét nghiệm sàng lọc chất kháng đông dựa trên kỹ thuật APTT.

Trong các chất kháng đông cần lưu ý nhất là chất kháng đông lupus ban đỏ, với các đặc tính sau:

- + Đó là những globulin miễn dịch thuộc loại IgG và IgM. Chúng không tác động lên các yếu tố đông máu mà tác động vào phospholipid trong phức hợp tham gia vào việc biến đổi prothrombin thành thrombin, bằng việc làm kết tủa các phospholipid anion này.

- + Khi có kháng đông lupus ban đỏ lưu hành trong máu, nói chung những xét nghiệm phụ thuộc phospholipid (phospholipid-dependent tests) là hay bị biến đổi, như: APTT, thời gian Stypven và PT; trong đó APTT biến đổi là rõ nhất, còn PT thì thay đổi không rõ và không ổn định.

- + Khoảng 10% bệnh nhân lupus ban đỏ rải rác là có chất kháng đông lưu hành.

- + Lưu ý : ở một số bệnh nhân có chất kháng đông lupus thì có thể có VDRL dương tính giả ; Phụ nữ có thai thì hay bị sảy thai hoặc bị huyết khối, tắc mạch.

**4.Nhóm bốn:** Là nhóm có kết quả xét nghiệm vòng đầu như sau:

PT và APTT kéo dài, còn TT và tiểu cầu ở trong giới hạn bình thường .

Có thể vì các lý do sau:

- Thiếu vitamin K: Lúc này PT thường bị rối loạn rõ hơn APTT. Cần tìm hiểu thêm các nguyên nhân làm giảm vitamin K (như nuôi dưỡng bằng ngoài đường tiêu hoá, điều trị kháng sinh kéo dài...). Có thể điều trị thử vitamin K, sau đó vài ngày kiểm tra lại PT và APTT.

- Đang sử dụng các chất chống đông đường uống (các thuốc kháng vitamin K); Xét nghiệm PT rối loạn rõ hơn APTT. Cần tìm hiểu việc sử dụng thuốc của bệnh nhân.

**5. Nhóm năm:** Kết quả các xét nghiệm vòng đầu là:

PT, APTT và TT đều kéo dài, chỉ có số lượng tiểu cầu là ở giới hạn bình thường.

Có thể là một trong số các nguyên nhân sau:

- Bệnh nhân đang sử dụng heparin: Cần khai thác tiền sử dùng thuốc, điều này không khó khăn lắm, vì xét nghiệm chỉ thay đổi nếu có dùng heparin trong vòng 6 giờ. Tuy nhiên, để chắc chắn, sau 6 giờ nên kiểm tra lại APTT.

Cần lưu ý: Nếu sử dụng heparin kéo dài cũng có thể gây ra giảm tiểu cầu.

- Do giảm hoặc loạn fibrinogen máu (hypofibrinogenemia or dis-fibrinogenemia): Nên định lượng fibrinogen, xét nghiệm thời gian reptilase

- Trong một số bệnh gan: Vì hầu hết các yếu tố đông máu theo con đường nội sinh, ngoại sinh đều do gan tổng hợp nên. Nếu bị bệnh gan, các yếu tố đông máu bị thiếu hụt, dẫn đến rối loạn tất cả các xét nghiệm PT, APTT và TT. Nên kiểm tra chức năng gan, siêu âm... để phát hiện một bệnh lý nào đó về gan.

- Hoặc do tăng tiêu hủy fibrin (hyperfibrinolysis) có thể do một bệnh lý ác tính, bệnh lý gan, hoặc tiên phát không rõ nguyên nhân; Hiện nay phổ biến nhất là do dùng các thuốc tiêu fibrin (streptokinase, urokinase, t-PA...). Các xét nghiệm trong vòng hai cần làm sẽ là:

+ Định lượng FDPs trong huyết tương.

+ Thời gian tiêu euglobulin hoặc thời gian tiêu cục máu toàn phần.v.v..

**6. Nhóm sáu:** Kết quả các xét nghiệm vòng đầu như sau:

PT, APTT và TT bình thường, còn số lượng tiểu cầu giảm.

Lý do gây xuất huyết ở bệnh nhân là do giảm tiểu cầu. Chẩn đoán giảm tiểu cầu thì không khó. Vấn đề đặt ra là phải chẩn đoán nguyên nhân gây giảm tiểu cầu. Muốn vậy thì cần phải làm thêm các xét nghiệm như tuý đồ, tìm kháng thể kháng tiểu cầu... để xác định đó là bệnh xuất huyết do giảm tiểu cầu có nguyên nhân miễn dịch (ITP), suy-giảm tuý xương, hay là loxêmi cấp...

Ngoài ra cần làm xét nghiệm miễn dịch để tìm kháng thể chống tiểu cầu trong bệnh ITP.

**7. Nhóm bảy:** Là nhóm có kết quả các xét nghiệm vòng đầu như sau:

PT và APTT kéo dài, số lượng tiểu cầu giảm, nhưng TT vẫn bình thường. Có thể là do:

- Sau khi truyền một lượng lớn máu lưu trữ, trong đó fibrinogen còn khá nhiều, nhưng không còn các yếu tố VIII, V và tiểu cầu.

Cần tìm hiểu tiền sử truyền máu của bệnh nhân.

- Hoặc có thể gặp ở một số bệnh nhân bị bệnh gan mạn tính, đặc biệt là xơ gan. Cần kiểm tra bệnh lý về gan của bệnh nhân.

### 8. Nhóm tám: Kết quả các xét nghiệm vòng đầu biểu hiện:

Rối loạn ở tất cả bốn xét nghiệm: PT, APTT, TT đều kéo dài; số lượng tiểu cầu giảm. Có thể do:

- Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC): Do hiện tượng tiêu thụ quá mạnh các yếu tố máu và tiểu cầu cho nên rối loạn thể hiện rất rầm rộ.

Cần làm thêm: Nghiệm pháp ethanol; thời gian tiêu euglobulin, FDPs,...

- Hoặc do hoại tử gan cấp kèm theo DIC: Lâm sàng thể hiện rất nặng. Cần làm thêm các xét nghiệm về DIC và kiểm tra bệnh lý về gan.

#### *\*Tóm lại:*

Với bốn xét nghiệm vòng đầu PT, APTT, TT, số lượng tiểu cầu người thầy thuốc đã cơ bản định hướng một cách nhanh chóng cho việc tiếp tục làm thêm xét nghiệm/thăm dò gì để có thể đưa ra một chẩn đoán chính xác kịp thời cho các trường hợp bị xuất huyết trên lâm sàng.

Hiện nay ở một số labo đông máu thường xây dựng một tập hợp các xét nghiệm đông máu, gọi là "Đông máu toàn bộ" hay "Chức năng đông máu toàn bộ".

Danh sách các xét nghiệm có thể khác nhau ở từng labo, tuy nhiên thông thường vẫn là các xét nghiệm của ba giai đoạn: cầm máu, đông máu và tiêu fibrin. Bao gồm:

- Thời gian máu chảy
- Số lượng tiểu cầu.
- Dấu hiệu dây thắt.
- Co cục máu.
- Thời gian máu đông.

- Thời gian phục hồi calci (Thời gian Howell).
- Thời gian prothrombin (PT) (Thời gian Quick).
- Thời gian cephalin-kaolin (APTT).
- Nghiệm pháp ethanol. (Nghiệm pháp rượu)
- Thời gian tiêu euglobulin. (Nghiệm pháp von-Kaulla).
- Định lượng fibrinogen.

Một số cơ sở có điều kiện, có thể làm thêm: Định lượng FDP; Hoặc trước đây có khi còn làm xét nghiệm đản hồi cục máu đông (TEG)...

Với tổ hợp xét nghiệm đông máu toàn bộ kể trên cho phép phát hiện ra phần lớn các rối loạn đông máu trên lâm sàng. Tuy nhiên, ở đây có một số vấn đề chưa hợp lý do việc phải làm quá nhiều các xét nghiệm:

- + Tổn kém hoá chất và mất nhiều máu của bệnh nhân;
- + Mất nhiều thời gian và công sức của các cán bộ làm xét nghiệm;
- + Đặc biệt các xét nghiệm chồng chéo lẫn nhau (ví dụ: ý nghĩa của ba xét nghiệm thời gian máu đông, thời gian Howell và thời gian cephalin-kaolin là như nhau), do vậy dễ làm cho người thầy thuốc bị rối khi phân tích các xét nghiệm;
- + Bên cạnh đó thì vẫn có những xét nghiệm rất cần thiết nhưng chưa được chú ý (như: thời gian thrombin...)

Bởi vậy hiện nay trên thế giới để chẩn đoán một trường hợp xuất huyết trên lâm sàng, các thầy thuốc thường tiến hành chỉ định thành 2 bước: Các xét nghiệm vòng đầu-với 4 xét nghiệm APTT, PT, TT và số lượng tiểu cầu; Rồi sau đó dựa trên kết quả của bốn xét nghiệm này sẽ làm tiếp các thăm dò vòng hai như chúng tôi đã giới thiệu ở trên.



## KIỂM TRA TÌNH TRẠNG ĐÔNG MÁU TRƯỚC PHẪU THUẬT

Hiện nay, trước lúc phẫu thuật, các bác sĩ thường chỉ định cho bệnh nhân làm các xét nghiệm: thời gian máu chảy, thời gian máu đông. Nếu kết quả của các xét nghiệm này trong giới hạn bình thường thì nhà phẫu thuật đã có thể yên tâm thực hiện ca mổ (dù là tiểu, trung hoặc đại phẫu). Thực tế cho thấy, không ít trường hợp các tai biến chảy máu do một bệnh lý nào đó của hệ thống đông máu đã xảy ra đặc biệt là trong các cuộc mổ lớn.

Cần thấy rằng: Chỉ hai xét nghiệm thời gian máu chảy và thời gian máu đông thì chưa đánh giá được đầy đủ các yếu tố tham gia trong hệ thống cầm máu, đông máu và tiêu fibrin; Mặt khác đây là 2 xét nghiệm thô sơ (đặc biệt là khi làm thời gian máu chảy theo những phương pháp Duke và thời gian máu đông theo phương pháp Milian), bởi vậy không đủ độ nhạy cần thiết cho việc phát hiện ra một rối loạn đông máu tiềm ẩn.

Ở Trung tâm Truyền máu - Huyết học thành phố Hồ Chí Minh ngay từ những năm cuối của thập kỷ 80, giáo sư Trần Văn Bình đã khuyến cáo là: trước phẫu thuật chỉ xét nghiệm thời gian máu chảy, thời gian máu đông thì không phát hiện được hết các rối loạn đông máu! Đồng thời tác giả đề xuất nên dùng các xét nghiệm: thời gian máu chảy, thời gian Quick (PT) và thời gian cephalin-kaolin (APTT). Trong một công trình nghiên cứu của chính tác giả và cộng sự đã cho thấy: bằng các xét nghiệm này có thể phát hiện ra 10.5% các trường hợp có rối loạn đông máu trước phẫu thuật mà nếu chỉ làm các xét nghiệm máu chảy máu đông là không phát hiện được.

Nhằm hạn chế nguy cơ xuất huyết và để đề phòng hiện tượng huyết khối xảy ra, trên thế giới hiện nay đang phổ biến một quy trình kiểm tra dưới đây.

## **I. QUY TRÌNH KIỂM TRA TÌNH TRẠNG ĐÔNG MÁU TRƯỚC PHẪU THUẬT**

### **1. Hỏi bệnh và khám lâm sàng**

- Cần hỏi và nếu cần thì phải khám bệnh nhân để biết được:
  - + Tiền sử bệnh tật: Có bị xuất huyết (chân răng, dưới da, khớp, đường tiêu hoá...)
  - + Hoặc một số bệnh lý cấp và mạn tính khác (sốt xuất huyết; viêm gan; xơ gan; loét dạ dày tá tràng; mổ thay van tim...); Nếu cần phải xem lại hồ sơ bệnh án, hoặc làm thêm các xét nghiệm thăm dò.
  - + Tiền sử dùng thuốc: Đặc biệt chú ý đến các thuốc như aspirin, các kháng viêm không steroid; warfarin, heparin, streptokinase, urokinase...
  - + Tiền sử về gia đình: Có ai bị bệnh xuất huyết/ chảy máu không?
- Mục đích: Để sơ bộ đánh giá về tình trạng đông máu của bệnh nhân hoặc các bệnh lý và các thuốc... có ảnh hưởng đến tình trạng đông máu đó.

### **2. Xét nghiệm để thăm dò một nguy cơ chảy máu**

Cần tiến hành làm các xét nghiệm sau:

#### **a) Đếm tiểu cầu**

- Là một xét nghiệm quan trọng để đánh giá tình trạng cầm máu và đông máu.
- Giá trị để có thể yên tâm cho một cuộc mổ là: số lượng tiểu cầu =  $150 - 400 \times 10^9/l$ .

*b) Thời gian máu chảy*

- Để kiểm tra về mặt chất lượng của quá trình cầm máu kỳ đầu.
- Nên làm bằng phương pháp Ivy.
- Giá trị xét nghiệm thời gian máu chảy để có thể tiến hành một cuộc phẫu thuật < 8 phút

*c) Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) (thời gian cephalin-kaolin)*

- Để kiểm tra con đường đông máu nội sinh.
- Ngưỡng bệnh lý:

$$\text{Tỷ lệ} = \frac{\text{APTT bệnh nhân}}{\text{APTT chứng}} = 1,2-1,3$$

*d) Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick)*

- Để đánh giá con đường đông máu ngoại sinh.
- Giá trị chấp nhận cho một cuộc mổ:
  - + Tỷ lệ prothrombin > 70%
  - + Hoặc INR < 1,2 (phải tính INR nếu bệnh nhân có điều trị các thuốc kháng vitamin K).

*e) Fibrinogen*

- Chỉ tiến hành định lượng fibrinogen khi có một số bệnh lý như viêm nhiễm, hoặc DIC... kèm theo
- Giá trị bình thường (kỹ thuật von-Clauss): 1,5 - 4,0 g/l hoặc 150 - 400 mg/dl.

*\*Lưu ý: Tốt nhất là thành lập trị số bình thường các xét nghiệm trên cho mỗi labo đông máu và theo lứa tuổi bệnh nhân.*

### 3. Xét nghiệm để thăm dò một nguy cơ huyết khối

Nếu muốn sàng lọc một nguy cơ huyết khối thì cần làm thêm:

- Định lượng AT III, protein C, protein S.
- Phát hiện chất kháng đông lupus và kháng thể chống phospholipid (antiphospholipid antibodies = APA), cho các trường hợp có tiền sử hay hiện tại đang bị huyết khối, hoặc trong gia đình có người bị huyết khối mà không giải thích được.

## II. HAI NGUY CƠ CÓ THỂ PHÁT HIỆN ĐƯỢC

Với các xét nghiệm trên, có thể phát hiện ra những nguy cơ sau:

### 1. Nguy cơ xuất huyết

Xảy ra khi có rối loạn sau:

- Thời gian máu chảy kéo dài: Có thể là do dùng aspirin.  
Còn nếu không phải là dùng aspirin thì nên nghĩ tới bệnh von-Willebrand (thường thì lúc đó sẽ kèm theo APTT kéo dài).
- Chỉ APTT kéo dài: Có thể là một bệnh lý nào đó của con đường đông máu nội sinh. Cần làm thêm:
  - + Định lượng các yếu tố VIII, IX và XI.
  - + Tìm các chất ức chế đặc hiệu đối với các yếu tố đông máu theo con đường nội sinh, như kháng thể chống yếu tố VIII, chống yếu tố IX...
- Chỉ PT kéo dài: Có thể là bệnh lý nào đó thuộc con đường đông máu ngoại sinh, đặc biệt là thiếu hụt yếu tố VII.  
Cần định lượng yếu tố VII.
- PT và APTT đều kéo dài:
  - + Có thể là bệnh gan, DIC...

+ Nên làm thêm các xét nghiệm: định lượng yếu tố II,V,X..., tìm chất ức chế đặc hiệu các yếu tố đông máu kể trên, định lượng FDP, fibrin D dimer, nghiệm pháp ethanol...

## **2. Nguy cơ huyết khối**

— Khi APTT kéo dài;

— Cần làm thêm:

+ Kháng đông lupus (có nguy cơ xảy ra huyết khối tĩnh mạch và/hoặc động mạch).

+ Định lượng yếu tố XII.

*\*Tóm lại:* Nếu tuân thủ quy trình kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật kể trên thì sẽ hạn chế đến mức tối đa các tai biến do rối loạn đông máu xảy ra trong (và sau) quá trình phẫu thuật. Tuy nhiên do phải làm nhiều các xét nghiệm, bởi vậy việc chỉ định có thể cân nhắc (tuỳ vào hoàn cảnh, điều kiện, tình trạng bệnh lý của bệnh nhân ). Trong đó đối với các cuộc phẫu thuật lớn hoặc ở các bệnh nhân đang có biểu hiện xuất huyết hay trong tiền sử có rối loạn đông máu thì nhất thiết phải thực hiện đầy đủ quy trình nói trên.

## **THĂM DÒ MỘT XU HƯỚNG HUYẾT KHỐI MẮC PHẢI**

Huyết khối là một rối loạn đông máu thường gặp trong nhiều bệnh lý khác nhau. Khi huyết khối đã xảy ra thì hậu quả thường là rất trầm trọng. Bởi vậy việc thăm dò xu hướng xảy ra huyết khối là vấn đề rất cần thiết; Tuy nhiên đây cũng là vấn đề rất khó khăn, vì thường ở giai đoạn “có xu hướng huyết khối”, nói chung- các xét nghiệm thăm dò chỉ biến đổi rất ít,

không cố định và không rõ ràng. Dưới đây là cách thăm dò một xu hướng huyết khối mắc phải dựa trên cơ sở các xét nghiệm vòng đầu (first-line tests).

## **1. NHỮNG THAY ĐỔI CỦA CÁC XÉT NGHIỆM VÒNG ĐẦU**

Nếu có một xu hướng huyết khối thì bốn xét nghiệm vòng đầu (APTT, PT, TT và số lượng tiểu cầu) có thể có thay đổi theo 5 khả năng sau:

### **1. Các xét nghiệm thời gian đông máu (APTT, PT, TT) bình thường và số lượng tiểu cầu tăng**

- Có thể có một xu hướng huyết khối mắc phải.
- Để khẳng định thì cần làm thêm các xét nghiệm: định lượng fibrinogen, VIII:C, v-WF, tìm các chất ức chế, xét nghiệm xác định sự tăng hoạt tính của tiểu cầu.

### **2. Các xét nghiệm thời gian đông máu bình thường, số lượng tiểu cầu bình thường**

- Có thể: Xu hướng huyết khối mắc phải; cần làm các xét nghiệm như ở mục 1.
- Hoặc có thể: Ua huyết khối bẩm sinh; Cần làm thêm xét nghiệm về các chất ức chế hoặc các chất bất hoạt trong huyết tương; định lượng plasminogen.

### **3. APTT kéo dài, PT bình thường hoặc kéo dài, kèm theo trong tiền sử đôi khi có huyết khối**

- Có thể có chất kháng đông lưu hành.
- Nên làm xét nghiệm phát hiện chất kháng đông lupus.

### **4. TT kéo dài**

- Có thể là do: rối loạn fibrinogen huyết.

- Cần xét nghiệm để xác định rối loạn fibrinogen huyết.

### 5. Các xét nghiệm APTT, PT, TT hơi kéo dài; tiểu cầu thấp / bình thường hoặc cao

- Có thể là DIC mạn.
- Cần làm thêm: FDP; fibrin D-dimer, và tìm các chất ức chế...

Trong thực tế lâm sàng một xu hướng huyết khối mắc phải có thể gặp trong nhiều bệnh lý khác nhau, như trong các bệnh lý ác tính, trong hội chứng tăng sinh tủy, hội chứng thận hư, bệnh lý mạch máu.... Việc tiến hành làm các xét nghiệm vòng đầu rồi phân tích các kết quả có được để quyết định tiến hành các thăm dò vòng hai thực sự là cần thiết và hợp lý trong việc xác định một xu hướng huyết khối.

## II. CÁC BỆNH LÝ CÓ THỂ GÂY RA HUYẾT KHỐI

Dưới đây là bảng tóm tắt các bệnh lý có thể gây ra huyết khối (xem bảng 9).

**Bảng 9: Xu hướng huyết khối mắc phải**

Bệnh nguyên	Cơ chế của sự tăng đông	Kết quả xét nghiệm vòng đầu	Các ảnh hưởng khác lên hệ thống đông máu
Phản ứng pha cấp	Do tăng VIII:C, v-WF, Fibrinogen và PAI	APTT và PT thường ngắn lại	Tăng nồng độ của chất phản ứng cấp trong huyết tương.
Bệnh ác tính	Phản ứng pha cấp và/hoặc DIC do giải phóng ra các sản phẩm khối u	APTT, PT và TT có thể kéo dài	Tăng FDP; Có những dấu hiệu của sự hoạt hoá đông máu và tăng sự tiêu thụ (xem bài DIC)
Hội chứng tăng sinh tủy: + Đa hồng cầu + LXM kính dòng hạt	+ Độ quánh máu tăng. + Số lượng TC tăng kèm theo sự hoạt hoá hệ thống đông máu. + Hoặc do tăng phóng	APTT và PT có thể ngắn lại (tùy giai đoạn)	Tăng $\beta$ -TG; PF-4; và chất phản ứng cấp

uyết.

u cầu thấp

ít ức chế...

c phải có thể

c tính, trong

máu....Việc

quả có được

n thiết và họ

uyết khởi

uyết khởi

ường khác lên  
g đông máu

độ của chất  
cấp trong

Có những  
của sự hoạt  
máu và tăng  
xem bài DIC)

PF-4; và  
ng cấp

Tăng TC tiên tất... LXM cấp thể I <sub>3</sub>	thích các thành phần nội tế bào bạch cầu (trong M <sub>2</sub> )		
ống thuốc có hứa oestrogen	+Tăng nồng độ của các yếu tố phụ thuộc vitamin K +Giảm AT-III (Có phụ thuộc vào liều thuốc dùng)	PT có thể bị ngăn lại	+Tăng nồng độ VII, IX và XI +Giảm nồng độ AT-III
Chất kháng lupus	Kháng thể chống phospholipid làm ảnh hưởng tới đông máu	APTT kéo dài; PT có thể kéo dài hoặc bình thường	+Có thể phát hiện ra kháng đông lupus +Nồng độ AT-III và PC có thể giảm
tội chứng thận suy	Do mất AT-III qua nước tiểu	Bình thường	+Giảm AT-III
Bệnh viêm mạch và bệnh mạch máu bao gồm cả Hội chứng Behçet	+Kích thích tế bào nội mạch hoạt hoá đông máu theo con đường nội sinh +Hoạt hoá tiểu cầu. +Lắng đọng fibrin	Có thể thay đổi	Rất tăng v-WF, VIII:C và fibrinogen trong huyết tương. Tăng PAI, FDP, β-TG và PF4.
ARDS	DIC mức độ nhẹ	Có thể thay đổi	Giảm AT-III, PC; Tăng FDP
Bệnh đái ra huyết sắc tố kích phát ban đêm	Chưa rõ; Có thể qua vai trò trung gian của tiểu cầu.	Bình thường	Có thể thấy có sự hoạt hoá tiểu cầu

### Chú thích :

ARDS : Hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn.

v-WF : Yếu tố von-Willebrand

β-TG : βThromboglobulin.

PF-4 : Yếu tố 4 tiểu cầu.

AT-III: Anti thrombin III.

PC : Protein C

PAI : Chất ức chế yếu tố hoạt hoá plasminogen.



# **ĐÔNG MÁU RỈ RÁC TRONG LÒNG MẠCH**

**(Disseminated intravascular coagulation = DIC)**

Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC), hay còn gọi đông máu nội mạch lan toả-là hội chứng bệnh lý đông máu khá phổ biến và rất nghiêm trọng trong lâm sàng; bệnh có thể gặp ở tất cả chuyên khoa khác nhau (nội, ngoại, sản, nhi, ung thư, huyết học, truyền nhiễm...). Theo Williams hematology (1995) thì các bệnh lý nhiễm trùng và ung thư ác tính là là nguyên nhân của 2/3 tổng số các trường hợp bị DIC; và mặc dù đã có những điều kiện chữa trị rất đầy đủ như ở Mỹ nhưng tỷ lệ tử vong của có các trường hợp DIC nặng vẫn còn rất cao (42-86%).

## **I. ĐỊNH NGHĨA VÀ LỊCH SỬ**

### **1. Định nghĩa**

Đông máu rải rác trong lòng mạch là thuật ngữ để chỉ hội chứng lâm sàng bệnh lý thường là rất nghiêm trọng, gây ra do nhiều nguyên nhân khác nhau được đặc trưng bởi việc tăng quá mức sự hoạt hoá protease, dẫn đến:

- Tạo ra các fibrin hoà tan, làm xuất hiện các cục huyết khối nhỏ rải rác trong lòng mạch.

- Đồng thời cũng hoạt hoá một quá trình tiêu fibrin gia tốc.

Cả 2 quá trình này dẫn đến sự tiêu thụ quá nhiều các yếu tố đông máu. Hậu quả chủ yếu của DIC là xuất huyết và thiếu máu tổ chức ở các mức độ khác nhau.

## 2. Lịch sử:

Xin điểm qua một số cột mốc chính:

- Năm 1834, Dupuy đã thông báo rằng viêm não có thể gây ra DIC; ông là người đầu tiên mô tả hội chứng bệnh lý này.

- Năm 1865 Trausseau trên cơ sở các quan sát của mình và của một số người khác đã đề cập đến xu hướng đông máu và gây ra huyết khối, đôi khi lan toả ở các bệnh nhân bị suy mòn vì bệnh ác tính.

- Năm 1873, Nauryn cho rằng khi tiêm hồng cầu đã bị phân huỷ vào tĩnh mạch thì có thể gây ra huyết khối lan toả. Wooldridge và một số tác giả khác đã chứng minh được rằng chất gây ra bệnh lý không phải là hemoglobin mà là một chất chứa trong thành phần đệm của hồng cầu.

- Sau đó gần 100 năm, vào năm 1961 thì Lasch và cộng sự mới trình bày được khái niệm bệnh lý rối loạn đông máu do tiêu thụ từ đó làm sáng tỏ được hơn nữa cơ chế gây chảy máu trong DIC. Lý luận này cũng đã giúp ích rất nhiều trong điều trị hội chứng bệnh lý rất nặng nề này.

- Cũng vào thời gian này McKay đã xác định rằng DIC có thể được gây ra do từ rất nhiều bệnh lý khác nhau.

- Vào những năm 1970, rất nhiều tác giả đã nêu ra các tiêu chuẩn labo quyết định để chẩn đoán DIC. Hiện nay mặc dầu đã được nghiên cứu rất kỹ, tuy nhiên DIC vẫn còn là một hội chứng bệnh lý lâm sàng thực sự nghiêm trọng.

## II. BỆNH NGUYÊN

### A. MỘT SỐ NGUYÊN NHÂN CỦA DIC

(Theo: Eliot C. Williams và Dean F. Mosher ;1995).

- Nhiễm trùng:

  - +Vi khuẩn Gram âm:

- Meningococcus.
- Enterbacteriaceae.
- Salmonella.
- Hemophilus.
- Pseudomonas
- +Vi khuẩn Gram dương:
  - Pneumococcus.
  - Staphylococcus.
  - Streptococcus tan máu.
- +Vi khuẩn kỵ khí:
  - Clostridia spp.
- + Lao.
- + Viêm màng não do vi khuẩn
- + Shock nhiễm khuẩn.
- + Nhiễm khuẩn sau cắt lách.
- + Hội chứng shock nhiễm độc.
- + Nhiễm nấm.
  - Aspergillus.
  - Histoplasma.
  - Candida.
- + Sốt vùng núi đá.
- + Nhiễm virus (do nhiều loại).
- + Sốt rét
- Bệnh lý tân tạo:
  - + Các u đặc:
    - Adenocarcinoma.

### Lymphoma.

#### + Lơ xê mi:

Lơ xê mi thể tiền tuỷ bào (thể  $M_3$ ).

Lơ xê mi cấp dòng tuỷ.

Lơ xê mi kinh dòng tuỷ.

Lơ xê mi cấp dòng lympho.

#### - Bệnh lý về mạch:

+ Phồng động mạch chủ

+ U mạch máu lớn (hội chứng Kassabach- Merritt).

+ U mạch.

+ Giãn nhiều mao mạch

+ Nhồi máu cơ tim cấp.

+ Khối u trong tim và nghẽn mạch.

+ Bơm bóng động mạch chủ (aortic balloon pump).

+ Viêm mạch.

#### - Bệnh gan:

+ Suy gan bùng phát.

+ Xơ gan.

+ Hội chứng Reye.

+ Tắc mật.

#### - Biến chứng sản khoa:

+ Nghẽn mạch do dịch ối.

+ Bong rau non.

+ Sảy thai muộn (3 tháng cuối)

+ Sảy thai nhiễm khuẩn.

+ Vỡ tử cung.

+ Thai chết lưu.

+ Nhiễm độc thai nghén.

- + Chứa trùng.
- Phản ứng truyền (máu):
  - + Phản ứng tan máu cấp do truyền máu.
  - + Truyền máu ô ạt.
- Ngoại khoa:
  - + Phẫu thuật mạch máu.
  - + Phẫu thuật nối thông tim (cardiac bypass surgery).
  - + Ghép gan.
  - + Sụn màng bụng tĩnh mạch chủ
- Bị trúng nọc độc:
  - + Rắn đuôi chuông (rattle snake).
  - + Các loại rắn hổ mang.
  - + Một số loại rắn khác.
  - + Cồn trùng.
- Chấn thương và tổn thương mô:
  - + Tổn thương /đột quỵ não.
  - + Thương tổn do vùi lấp.
  - + Bỏng.
  - +Sốt cao.
  - +Giảm thân nhiệt.
  - + Ngạt/ thiếu oxy không khí hít vào.
  - + Thiếu máu cục bộ/ nhồi máu.
  - + Nghẽn mạch do mỡ.
- Shock.
- Các hội chứng tổn thương/ suy hô hấp nguy kịch.
- Các bệnh lý di truyền:
  - + Thiếu antithrompin III gia đình.
  - + Thiếu protein C đồng hợp tử.

- + Tăng lipoprotein máu typ II, IV.
- Do thuốc và các tác nhân điều trị:
  - + Tác nhân tiêu fibrin.
  - + Giảm tiểu cầu do sử dụng heparin.
  - + Ancrod (chất chiết từ nọc rắn *Angkistrodon rhodostome*).
  - + Warfarin (trong hội chứng Trousseau; thiếu hụt protein C).
  - + Các thuốc dạng nhũ tương lipid.
  - + Chất cô đặc yếu tố đông máu (yếu tố IX, XI hoạt hóa).
  - + Phản ứng miễn dịch với thuốc.
- Một số bệnh khác:
  - + Thoái hoá tinh bột.
  - + Bệnh viêm nhiễm đường ruột.
  - + Tan máu nội mạch cấp.
  - + Các bệnh lý về tế bào mô.
  - + Sarcoidosis.
  - + Phản vệ.
  - + Bệnh Kawasaki.
  - + Viêm tụy.

## B. TÁC ĐỘNG CỦA CÁC YẾU TỐ BỆNH NGUYÊN CHỦ YẾU LÊN HỆ THỐNG ĐÔNG-CẮM MÁU

### 1. Nội độc tố vi khuẩn

Nội độc tố đã hoạt hoá các con đường đông máu theo các cơ chế sau:

- Khởi động con đường đông máu nội sinh qua việc hoạt hoá trực tiếp yếu tố XII, mặt khác thông qua việc làm tổn thương tế bào thành mạch, thúc đẩy sự chuyển prekallikrein thành kallikrein do đó mà gián tiếp hoạt hoá yếu tố XII.

- Khởi động con đường đông máu ngoại sinh thông qua việc bộc lộ yếu tố tổ chức có ngay trên màng monocyte (ở đây còn có vai trò của lympho T) hoặc yếu tố tổ chức có ngay ở tế bào nội mạc.

- Do tác động của nội độc tố, tế bào nội mạc đã giảm sản xuất và phóng thích yếu tố hoạt hoá plasminogen tổ chức (t-PA); Nhưng lại tăng sự phóng thích chất ức chế yếu tố hoạt hoá plasminogen -1 (PAI-1). Hiệu lực này của độc tố là rất mạnh.

- Ngoài ra nội độc tố còn có khả năng hoạt hoá tiểu cầu và hệ thống bổ thể; tuy nhiên tác dụng này là không mạnh lắm.

## 2. Chấn thương

Ở các trường hợp bị chấn thương, đặc biệt là khi bị chấn thương nặng, có thể dẫn đến các rối loạn đông máu vì các lý do sau:

- Do việc phóng thích yếu tố tổ chức (từ các cơ quan bị chấn thương) vào dòng máu.

- Do hiện tượng chảy máu (đặc biệt là ở các chấn thương lớn gây shock) làm mất nhiều các yếu tố đông máu và tổn thương đến cơ chế kiểm soát DIC.

- Do truyền nhiều máu, mà các máu đó đã qua bảo quản cho nên các thành phần như tiểu cầu, yếu tố V, yếu tố VIII... đã bị mất đi phần lớn thậm chí là hoàn toàn không còn.

- Nghẽn mạch do mỡ cũng là một lý do gây ra DIC trong chấn thương.

- Ở các trường hợp chấn thương gan dẫn đến rối loạn chức năng gan thì còn làm cho việc tổng hợp các yếu tố đông máu bị kém đi.

- Nếu chấn thương làm tổn thương các cơ quan như phổi, não... thì rất dễ xảy ra rối loạn đông máu, vì đó là những cơ quan có chứa rất nhiều các yếu tố tổ chức.

- Chấn thương dập nát mà có nhiễm trùng có shock thì lại càng thúc đẩy việc xuất hiện DIC nhanh hơn.

Một số tác giả Mỹ, qua theo dõi DIC xảy ra sau chấn thương trong cuộc chiến tranh tại Việt nam cho thấy: thời gian tính từ khi bị chấn thương đến khi xử lý vết thương càng dài thì tỷ lệ bệnh nhân xảy ra DIC càng cao và ngược lại (Uri Seligsohn, 1995).

### **3. Bỏng**

Bệnh nhân bị bỏng thì cũng có nguy cơ xảy ra DIC vì: yếu tố tổ chức phóng thích ra từ tổ chức tổn thương do bỏng; nếu có shock và nhiễm trùng thì nguy cơ xảy ra DIC càng nhiều hơn.

### **4. Hội chứng suy hô hấp cấp**

Có thể xảy ra DIC vì hiện tượng tổn thương nội mạc phổi hoặc do các sản phẩm của bạch cầu, do hiện tượng hoạt hoá bổ thể và do hiện tượng nghẽn mạch do mỡ...

### **5. Các bệnh lý gan**

Như ta đã biết gan là nơi tổng hợp ra hầu hết các yếu tố đông máu. Bệnh lý gan có thể dẫn đến việc rối loạn đông máu, do bởi:

- Giảm sự tổng hợp của hầu hết các yếu tố đông máu cũng như các chất chống đông tự nhiên (như: protein C, protein S, antithrombin III) và các chất chủ yếu trong hệ thống tiêu sợi huyết (plasminogen và  $\alpha_2$ -antiplasmin).

- Mặt khác suy yếu chức năng gan càng làm giảm khả năng thanh thải một số yếu tố đông máu đã hoạt hoá (như IXa, Xa và XIa cũng như t-PA) trong tuần hoàn; điều này càng có thể gây ra một rối loạn đông máu.

- Trong xơ gan có thể giảm tiêu cầu do việc cường lách (hypersplenism).



## 6. Hội chứng HELLP

Hội chứng này bao gồm: Tan máu (hemolysis), tăng men gan (elevated liver enzymes), số lượng tiểu cầu giảm (low platelet count); và có thể có triệu chứng đau vùng thượng vị. Hội chứng HELLP xảy ra vào giai đoạn 3 tháng cuối của thời kỳ thai nghén.

Cơ chế của sự rối loạn đông máu gây ra DIC trong HELLP có thể là do: số lượng tiểu cầu giảm, tan máu và giảm chức năng gan.

Thực ra vấn đề HELLP gây ra DIC thì vẫn còn chưa rõ, tuy nhiên nhiều tác giả cho rằng DIC đóng một vai trò rất quan trọng trong cơ chế sinh bệnh của HELLP.

## 7. Một số bệnh lý mạch máu

Như chứng phồng mạch, u mạch máu lớn, u trong tim... và các bệnh lý vi mạch.

Cơ chế gây ra DIC chủ yếu là do tổn thương nội mạc diện rộng; điều này có thể dẫn đến hoạt hóa đông máu theo con đường ngoại sinh; hoạt hóa tiểu cầu và lắng đọng fibrin v.v.

## 8. Trong một số bệnh lý về sản - phụ khoa

DIC rất hay gặp trong một số bệnh như: thai chết lưu, sản giật, rau bong non, nghẽn mạch do dịch ối và trong hội chứng HELLP (đã nói ở trên).

Một số nguyên nhân gây ra rối loạn đông máu ở đây là:

- Do sự phóng thích ra các yếu tố tổ chức (có rất nhiều trong rau thai, tử cung), hoặc yếu tố X (có nhiều trong dịch ối) hoạt hóa đông máu theo con đường ngoại sinh.
- Do shock, nhiễm trùng... hoạt hoá đông máu theo con đường nội sinh.

– Do chảy máu (trong rau bong non) làm mất các yếu tố đông máu và tiểu cầu.

Mặt khác cần chú ý ở người có thai hệ thống đông máu có những biến đổi khác với những người bình thường như: tăng nồng độ các yếu tố đông máu; luôn có mặt quá trình tạo thrombin với một nồng độ thấp và kéo dài; giảm hoạt tính tiêu fibrin do tăng nồng độ chất ức chế yếu tố hoạt hoá plasminogen (PAI) và giảm nồng độ chất hoạt hoá plasminogen tổ chức (t-PA)... Bởi vậy các bệnh nhân có thai thường tăng nguy cơ xảy ra DIC.

### **9. Huyết tán**

Huyết tán có thể gây ra DIC vì do hiệu lực tiền đông máu của chất đệm hồng cầu. Cần lưu ý là DIC cũng gây ra tan máu và tan máu lại làm cho DIC càng xấu hơn.

### **10. Tai biến truyền máu**

Trong tai biến truyền máu, đặc biệt trong những trường hợp tai biến nặng, rất hay xảy ra DIC. Nguyên nhân là vì ở đây có sự hoạt hoá bổ thể, tác dụng của các cytokin và các sản phẩm của bạch cầu đoạn. Mặt khác trong khi bị tai biến truyền máu thường có huyết tán ở at, các chất tiền đông máu trong thành phần đệm hồng cầu được giải phóng ra nhiều. Hậu quả là hệ thống đông máu được phát động theo cả 2 con đường nội sinh và ngoại sinh.

### **11. Trong loxêmi cấp**

Nói chung trong loxêmi cấp dòng hạt, loxêmi cấp dòng lympho và cả trong loxêmi kinh dòng hạt đều có thể xảy ra DIC; tuy nhiên phổ biến nhất là trong loxêmi cấp thể tiền tuỷ bào (thể  $M_2$ - trong xếp loại FAB).

Nguyên nhân: Do các yếu tố tiền đông máu (như: yếu tố tổ chức, protease hoạt hoá yếu tố X; tăng IL-1, tăng mảnh prothrombin 1-2, và phức hợp thrombin-AT III...) được phóng thích ra từ các tế bào loxêmi đã hoạt hoá hệ thống đông máu.

DIC trong  $M_3$  thường gặp nhất (hoặc nếu đã xảy ra rồi thì nặng hơn lên) khi đang sử dụng hoá chất diệt tế bào loxêmi. Đây là điều mà các bác sĩ điều trị rất cần phải chú ý.

## 12. Trong ung thư

Trong các bệnh lý ung thư có thể xảy ra rối loạn đông máu để dẫn tới DIC. Lý do là vì:

- Tổ chức ung thư có chứa rất nhiều yếu tố tổ chức và các chất protease.
- Từ chất nhầy được tiết ra từ các tế bào biểu mô ung thư cũng chứa một số các protease, có thể hoạt hoá trực tiếp yếu tố X.
- Hoặc do sự tác động tương hỗ giữa kháng nguyên khối u với kháng thể nên đã bộc lộ yếu tố tổ chức từ chính các monocyt.
- Do sự dính và ngưng tập tiểu cầu.
- Do sự lắng đọng fibrin ngoài mạch bởi các tế bào và tổ chức ác tính.

## 13. Rắn cắn

DIC rất hay xảy ra ở bệnh nhân bị rắn cắn; Bởi vì trong nọc rắn thường có chứa rất nhiều các enzym hoặc các peptid với những hoạt tính gây rối loạn đông máu như:

- Hoạt tính giống như thrombin- có tác dụng cắt fibrinopeptid. A từ chuỗi  $A\alpha$  của fibrinogen; Hoạt tính này hay có trong nọc độc rắn *Arkistrodon rhodostoma*.
- Hoạt tính của prothombin mà trong hoạt động xúc tác của nó không cần sự có mặt của ion calci, có trong nọc rắn *E. carinatus*.
- Hoạt tính yếu tố X và yếu tố V, có trong nọc rắn *Russell visper*.
- Hoạt tính tiêu fibrin, có trong nọc rắn *Agkistrodon acutus*.

– Hoạt tính gây ngưng tập tiểu cầu, dẫn đến làm giảm số lượng tiểu cầu do tiêu thụ.

– Trong khi đó ở một số nọc rắn có chứa acid arginin-glycin-aspartic trọng lượng phân tử thấp lại có hoạt tính ức chế ngưng tập tiểu cầu.

– Hoạt hoá protein C.

– Hoạt hoá các nguyên nhân gây tổn thương nội mạc.

Tất cả các độc tính trên đây đã gây ra DIC và hậu quả là chảy máu, thiếu máu tổ chức và phù.

#### **14. Trẻ sơ sinh và DIC**

Ở trẻ sơ sinh có một số đặc điểm :

– Khả năng thanh thải fibrin hoà tan và các yếu tố đông máu đã hoạt hoá trong tuần hoàn của trẻ sơ sinh kém hơn ở người lớn.

– Nồng độ plasminogen thấp do đó tiềm năng tiêu fibrin ở trẻ sơ sinh giảm.

– Khả năng tổng hợp ra các chất đông máu và chất ức chế còn chưa hoàn thiện.

Với những lý do đó mà trẻ sơ sinh bị hạn chế trong việc đối phó với các tác nhân gây ra DIC.

#### **15. DIC sau phẫu thuật**

Sau các trường hợp phẫu thuật, đặc biệt là đại phẫu thuật như phẫu thuật sọ não, phổi, gan, tim vùng tiểu khung...có thể xảy ra DIC.

Nguyên nhân có thể là do tác động trực tiếp của cuộc phẫu thuật đó làm giải phóng ra yếu tố tổ chức và các serin protease... như trong phẫu thuật gan, sọ não, phổi; Nhưng cũng có thể gián-tiếp do các biến chứng

sau phẫu thuật như nhiễm trùng, shock...gây ra sự hoạt hoá hệ thống đông máu.

### III. SINH LÝ BỆNH CỦA DIC

Bình thường trong cơ thể hệ thống cầm máu, đông máu và tiêu fibrin ở trong một trạng thái cân bằng động giữa toàn bộ các enzym tiêu protein, các đồng yếu tố enzym và các chất ức chế. Một khi có sự tác động của các yếu tố bệnh nguyên vào bất cứ một khâu nào thì đều có thể xảy ra sự rối loạn. Tuy nhiên DIC chỉ xảy ra được nếu sự tác động đó tạo ra được thrombin và plasmin với một số lượng lớn và với một phạm vi không khu trú (lan toả).

Qua tổng hợp một số tài liệu chúng tôi xin mô hình hoá sơ đồ sinh lý bệnh của DIC như sau (xem sơ đồ 15).

#### A. GIẢI THÍCH SƠ ĐỒ SINH LÝ BỆNH CỦA DIC

Qua sơ đồ có thể thấy diễn biến của DIC là một quá trình liên tục, tuy nhiên để dễ phân tích chúng ta có thể chia làm 3 giai đoạn:

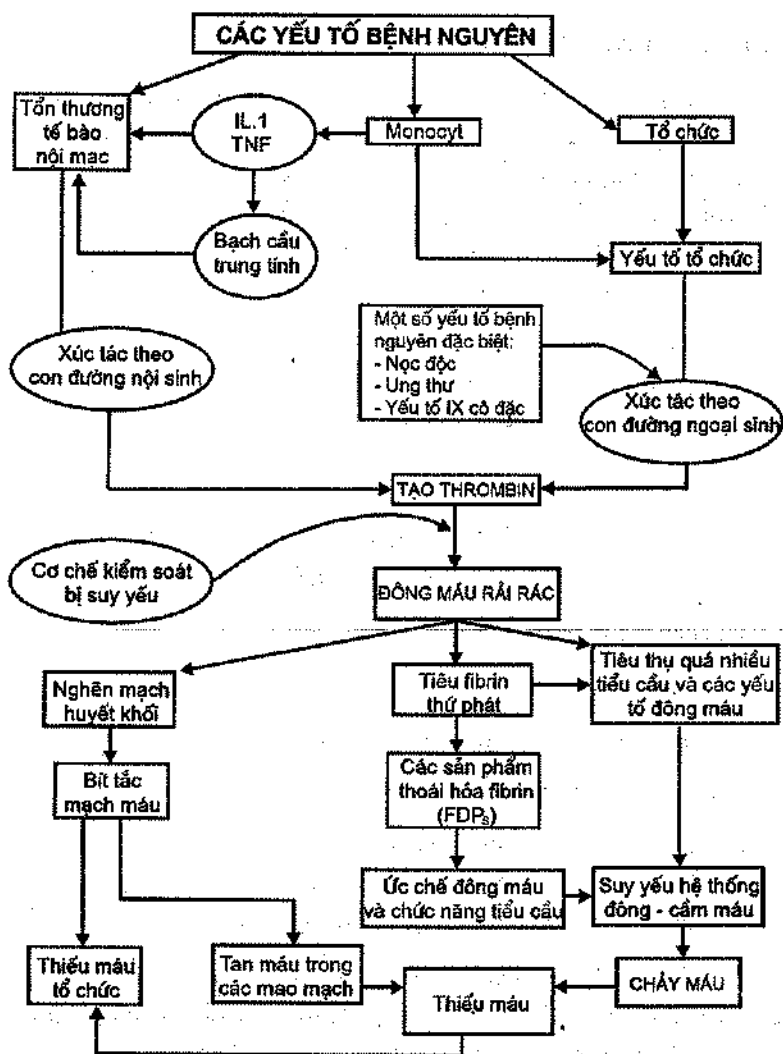
- + Giai đoạn tạo ra thrombin.
- + Giai đoạn xảy ra DIC.
- + Giai đoạn thể hiện các hậu quả của DIC.

##### 1. Giai đoạn tạo ra thrombin

Dưới tác động của các yếu tố bệnh nguyên quá trình tạo thrombin sẽ được khởi động từ một, hai hoặc cả ba con đường do yếu tố tổ chức, do hoạt hoá monocyte hoặc do tổn thương tế bào nội mạc.

- Vai trò của yếu tố tổ chức: Trong DIC yếu tố tổ chức có từ nhiều nguồn: từ các tổ chức lành bị tổn thương, từ tổ chức và tế bào bị ung thư, hoặc từ bề mặt của các monocyte hoạt hoá... tùy theo bệnh nguyên.

Sơ đồ 15: Sinh lý bệnh của đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC)



Chú thích: - IL-1. Interleukin 1.  
- TNF. Yếu tố hoại tử khối u

Yếu tố tổ chức đã hoạt hoá đông máu theo con đường ngoại sinh, đây là một con đường rất nhanh, mạnh và hiệu quả.

– Vai trò của tế bào nội mạc: Dưới tác động của các yếu tố bệnh nguyên, như do virus, vi khuẩn hoặc do một tác nhân bệnh lý nội tế bào nào đó, hoặc do độc tố, do các chất trung gian viêm (ví dụ: nội độc tố vi khuẩn, bổ thể đã được hoạt hoá, IL-1, yếu tố hoại tử khối u (TNF), các protease của bạch cầu đoạn trung tính...) tế bào nội mạc bị tổn thương.

Điều này sẽ dẫn đến việc mất hoàn toàn hoặc đảo lộn một phần chức năng sinh lý của tế bào nội mạc. Chính những thay đổi này tự nó sẽ gây ra DIC hoặc hạ thấp ngưỡng kiểm soát của DIC do đó tạo điều kiện cho DIC phát triển.

Tế bào nội mạc cũng có mối quan hệ rất chặt chẽ với các bạch cầu (như monocyte, bạch cầu đoạn...) trong cơ chế tạo ra DIC.

– Vai trò của bạch cầu và các sản phẩm tiết của bạch cầu:

+ Monocyte: Có một vai trò rất quan trọng trong cơ chế tạo ra DIC, do bởi: dưới tác động của các yếu tố kích thích như nội độc tố của vi khuẩn, bổ thể đã được hoạt hoá... monocyte đã bộc lộ yếu tố tổ chức ngay ở màng tế bào của mình nhờ vậy tạo điều kiện thuận lợi cho việc gắn phức hợp prothrombinase vào đó. Mặt khác, monocyte tiết ra một số chất như:

Yếu tố hoại tử khối u (TNF) và interleukin-1 (IL-1): làm tăng tác dụng của các chất hoạt hoá plasminogen, yếu tố tổ chức và PAI-1; đồng thời làm giảm sự hoạt hoá protein-C do việc ức chế tác dụng của thrombomodulin.

Interleukin-8 (IL-8): làm dính bạch cầu đoạn trung tính vào tế bào nội mạc.

Yếu tố hoạt hoá tiểu cầu: có tác dụng hoạt-hóa tiểu cầu và làm tăng tính thấm thành mạch.

Hiệu lực của các thành phần này đã thúc đẩy một quá trình đông máu xảy ra và làm giảm sự điều hoà quá trình tiêu fibrin.

+ Bạch cầu trung tính: Dưới tác động của một số yếu tố, đặc biệt là nội độc tố vi khuẩn...bạch cầu trung tính dính vào tế bào nội mạc. Hiện tượng này gây ra sự tổn thương trầm trọng tế bào nội mạc, tạo điều kiện hết sức thuận lợi cho một quá trình rối loạn đông máu.

Quá trình cảm ứng gây dính này còn có sự trung gian rất đặc lực của các chất tiết từ monocyte (như TNF; IL-1; IL-8), của  $C_3a$  - là một chất được tạo ra theo con đường hoạt hoá bổ thể; hoặc của leukotrien  $B_4$  ( $LTB_4$ ) - là chất được chính bạch cầu trung tính sản xuất ra; và của cả yếu tố ngưng tập tiểu cầu (PAF = platelet aggregation factor) - là yếu tố được sản xuất bởi bạch cầu trung tính, đại thực bào và tế bào nội mạc.

Ngoài ra bạch cầu trung tính khi đã hoạt hóa còn sản xuất ra elastase và các protease khác- đó cũng là những thành phần có thể làm tổn thương tế bào nội mạc, thúc đẩy quá trình đông máu và tiêu sợi huyết bằng cách trung hoà hoặc thoái giáng những protein ức chế các quá trình đó.

Bạch cầu còn tạo ra một sự liên quan chặt chẽ giữa các quá trình viêm với quá trình đông máu.

— Ngoài ra một số yếu tố bệnh nguyên đặc biệt như nọc độc của rắn, chất cystein protease (chất tiền đông ung thư)... có thể hoạt hoá trực tiếp con đường đông máu ngoại sinh.

Tất cả quá trình đều đưa đến một kết quả chung là: tạo ra thrombin. Cần lưu ý rằng: quá trình hình thành thrombin ở đây là một quá trình bệnh lý, xảy ra dưới tác động của những nguyên nhân bệnh lý; bởi vậy thrombin ở đây chủ yếu cũng chỉ tạo ra những hiện tượng bệnh lý.

## **2. Giai đoạn đông máu nội mạch lan toả (DIC)**

Có thể nói đây là trung tâm của toàn bộ quá trình.



– Dưới hiệu lực mạnh mẽ của thrombin, fibrin được hình thành ngay trong lòng mạch. Các sợi fibrin bệnh lý này đã tạo ra cục đông nhỏ, theo dòng máu đi khắp cơ thể. Đó là đông máu nội mạc lan toả; Và hậu quả tiếp theo sẽ là:

+ Nghẽn mạch huyết khối: Các cục đông to nhỏ khác nhau lưu hành trong tuần hoàn sẽ gây ra hiện tượng nghẽn mạch ở bất cứ nơi nào mà chúng dừng chân. Hậu quả là dòng máu bị bít tắc. Tùy theo kích cỡ của cục đông máu mà hiện tượng nghẽn mạch có thể xảy ra ở mạch máu nhỏ hay lớn, nhưng thông thường thì hay xảy ra nhất ở mao mạch và mạch máu nhỏ.

+ Tiêu fibrin: Thực ra quá trình tiêu fibrin trong DIC được phát động rất sớm- gần như song hành với quá trình tạo ra thrombin (tùy theo tác nhân bệnh nguyên); quá trình càng trở nên rất mạnh mẽ hơn khi có mặt của thrombin. Đông máu xảy ra càng mạnh thì tiêu fibrin càng tăng thêm. Hai quá trình bệnh lý này gắn chặt với nhau gây ra một hậu quả bệnh lý rất nặng nề. Chính hiện tượng tiêu fibrin này đã tạo ra các sản phẩm thoái hoá một cách ô ạt, gây nên việc ức chế hoạt động đông máu và chức năng tiểu cầu góp phần làm tăng thêm hiện tượng chảy máu .

+ Tiêu thụ quá nhiều tiểu cầu và các yếu tố đông máu:

Quá trình đông máu xảy ra càng mạnh thì càng tiêu thụ nhiều các yếu tố đông máu và tiểu cầu. Lúc đầu thì còn bù được do còn có một số yếu tố đông máu và tiểu cầu dự trữ; và còn do cơ chế điều hoà DIC, như: gan tăng tổng hợp các yếu tố đông máu, tuỷ xương tăng sinh tiểu cầu...)(xem thêm mục III-B); Tuy nhiên về sau khả năng này bị hạn chế dần và cuối cùng thì hoàn toàn bị tê liệt. Cùng với hiện tượng tiêu fibrin bệnh lý, việc tiêu thụ quá nhiều các yếu tố đông máu và tiểu cầu này cũng góp thêm phần làm suy yếu toàn bộ hệ thống đông máu nhanh hơn. Hoạt động cầm máu, đông máu và tiêu fibrin trở nên hết sức hỗn loạn.

### **\*Lưu ý:**

Toàn bộ diễn biến trên đây là trình tự của một quá trình hình thành DIC, nhưng trên thực tế sự diễn biến này còn phức tạp hơn nhiều do bởi còn có thêm 2 đặc điểm sau đây.

#### **- Sự diễn tiến mở rộng:**

Trong các hoạt động đông máu luôn có diễn tiến mở rộng, nghĩa là: hoạt động trước vừa là nguyên nhân, vừa là động lực, vừa là điều kiện để hoạt động sau được xảy ra và phát triển. Trong DIC đặc điểm này vẫn còn và thậm chí là rất mạnh.

#### **- Các giai đoạn có sự xen kẽ nhau:**

Hoạt động đông máu trong DIC xảy ra liên tục theo một trình tự nhất định như đã mô tả ở trên. Tuy nhiên không chỉ một lần, không chỉ một chu kỳ; mà dưới tác động (thường là liên tục) của yếu tố bệnh nguyên, quá trình này khởi động liên tục và không đồng thời; bởi vậy các rối loạn cũng đan xen nhau tạo thành một bức tranh bệnh lý hết sức phức tạp. Nếu không hiểu rõ cơ chế bệnh sinh chúng ta rất khó có thể phân tích được triệu chứng - đặc biệt là triệu chứng của xét nghiệm huyết học trong DIC.

### **3. Hậu quả của DIC**

- Chảy máu : Đây là hậu quả lớn nhất của DIC, hầu hết các rối loạn từ nặng đến nhẹ (từ nốt xuất huyết dưới da, đến chảy máu nội tạng ở at ... thậm chí là shock) đều là do chảy máu gây ra. Chính hậu quả này đã gây ra một tình trạng hết sức nặng nề cho bệnh nhân.

- Thiếu máu tổ chức: Do hiện tượng các mạch máu bị bít tắc, máu không dễ dàng đi qua chỗ tắc đó để nuôi dưỡng các tổ chức, bởi vậy mà gây ra hiện tượng thiếu máu tổ chức. Hậu quả này đôi khi cũng hết sức trầm trọng.

– Tan máu trong lòng mạch: Nguyên nhân cũng do hiện tượng nghẽn mạch làm bít tắc mạch máu. Tùy theo mức độ và số lượng các vị trí nghẽn mạch mà tan máu xảy ra nhiều hay ít. Cần lưu ý là: Tan máu vừa là hậu quả của DIC nhưng đồng thời cũng là một trong những nguyên nhân làm cho DIC tiếp tục phát triển.

– Do chảy máu và do tan máu nên ở các bệnh nhân bị DIC có thể bị thiếu máu.

Tất cả các hậu quả của DIC như chảy máu, thiếu máu tổ chức, tan máu trong lòng mạch... đã tạo ra một bức tranh về các triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm hết sức phức tạp và đa dạng.

## **B. CƠ CHẾ KIỂM SOÁT DIC**

Trong cơ thể luôn có một số cơ chế kiểm soát DIC nhằm để phòng xảy ra DIC hoặc điều chỉnh lại các hậu quả xấu do DIC đưa lại. Nhờ những cơ chế kiểm soát này mà trong nhiều trường hợp mặc dù yếu tố bệnh nguyên có thể đầy đủ nhưng vẫn không xảy ra DIC. Các cơ chế đó bao gồm:

### **1. Thái loại, thủ tiêu hoặc hạn chế tác dụng của thrombin**

Như đã thấy: Thrombin có vai trò rất quan trọng trong quá trình bệnh sinh để tạo ra DIC. Tuy nhiên cơ thể có một cơ chế kiểm soát để hạn chế tác dụng của thrombin, chủ yếu thông qua vai trò của tế bào nội mạc- một bề mặt rất rộng lớn phủ lên mặt trong của tất cả mạch máu của cơ thể, bằng cách:

– Tạo ra phức hệ giữa thrombin với AT-III và với sự có mặt của heparan sulfat.

– Thrombin kết hợp với thrombomodulin trên bề mặt nội mạc.

Nhờ đó mà:

– Thủ tiêu được hiệu lực của thrombin lên fibrinogen, yếu tố XIII và tiểu cầu.

- Làm tăng sự hoạt hoá của protein C, rồi qua vai trò của protein C hoạt hoá này để ức chế Va và VIIIa.

- Kích thích sự tiêu fibrin do việc trung hoà PAI- 1.

- Thrombin gắn vào tế bào nội mạc cũng kích thích sự phóng thích t-PA (bởi vậy làm tăng tiêu huỷ fibrin) và phóng thích chất ức chế sự ngưng tập tiểu cầu là prostacyclin ( $\text{PGI}_2$ ). Vì vậy kết quả là duy trì được lưu thông dòng máu.

## **2. Vai trò của chất ức chế theo con đường yếu tố tổ chức (TFPI)**

Do hiệu lực của chất ức chế này xuất hiện sớm: khi chỉ mới có một lượng tương đối nhỏ yếu tố tổ chức giải phóng vào tuần hoàn, bởi vậy đây cũng là một biện pháp hữu hiệu để kiểm soát việc xảy ra DIC.

## **3. Vai trò của hệ thống thực bào đơn nhân**

Nhờ khả năng thực bào một số thành phần như: yếu tố tổ chức hoặc phức hợp hoà tan của fibrin monomer... mà hệ thống này có thể hạn chế được sự tác động của các thành phần đó trong quá trình xảy ra DIC.

## **4. Vai trò của tế bào nhu mô gan**

Cũng tham gia điều chỉnh DIC bằng cách góp phần thải hết các yếu tố như IXa, Xa, XIa và t-PA ra khỏi tuần hoàn; mặt khác lại bổ sung thêm các thành phần đã bị tiêu thụ mất, như: các yếu tố đông máu, plasminogen,  $\alpha_2$  antiplasmin, protein C, protein S và AT-III.

## **5. Vai trò của tủy xương**

Cũng đóng một vai trò rất quan trọng trong cơ chế kiểm soát DIC thông qua việc tạo ra tiểu cầu từ mẫu tiểu cầu có trong tủy xương.

Trong những trường hợp có xảy ra DIC, các cơ chế kiểm soát DIC thường bị tổn thương nghiêm trọng.

Ví dụ:

- + U mạch máu làm tổn thương tế bào nội mạc.
- + Loxêmi cấp: Làm giảm số lượng tiểu cầu.
- + Chấn thương, thai chết lưu, bong... phóng thích quá nhiều các yếu tố vào tuần hoàn.
- + Bệnh gan: Làm giảm khả năng tổng hợp các yếu tố đông máu.v.v...

### C. DIỄN BIẾN CỦA MỘT DIC ĐIỂN HÌNH

– Về mặt lý thuyết một DIC điển hình diễn biến qua 3 thời kỳ: Tăng đông, giảm đông và tiêu fibrin thứ phát. Lý luận này cho thấy rằng: Các xét nghiệm đông máu thực hiện để theo dõi DIC có sự thay đổi theo sự diễn biến của bệnh và đan xen giữa DIC với tiêu fibrin. Chỉ khi nắm chắc cơ chế sinh lý của bệnh của DIC thì mới có thể giải thích được một cách có lý các thay đổi đó.

– Tuy nhiên trong thực tế khó nhận ra 3 giai đoạn này, do bởi:

- + Giai đoạn tăng đông xảy ra rất nhanh và thường không có dấu hiệu lâm sàng đặc hiệu nên rất dễ bỏ qua.
- + Hai quá trình đông máu rải rác và tiêu fibrin thứ phát luôn xen kẽ và kế tiếp lẫn nhau cho nên rất khó tách ra một cách rõ ràng.

### D. CÁC THỂ LÂM SÀNG CỦA DIC

Nhiều tài liệu huyết học hiện đại cho rằng có 2 thể: DIC cấp và DIC mạn điều này phụ thuộc vào cường độ và tốc độ của các yếu tố bệnh nguyên gây ra DIC.

#### 1. DIC cấp

Thường xảy ra trong các trường hợp mà chỉ trong một thời gian ngắn, dưới tác động của yếu tố bệnh nguyên một lượng quá lớn các yếu tố tổ

chức (như trong thai chết lưu, rau bong non, chấn thương dập nát tổ chức...) hoặc một lượng nọc độc (ví dụ khi rắn cắn) hoặc nội độc tố của vi khuẩn (khi bị nhiễm trùng nặng ...) được phóng thích vào tuần hoàn; Khi có một "ngòi nổ" đủ mạnh để có thể đè bẹp các cơ chế kiểm soát của DIC trước khi các cơ chế bù có đủ thời gian phản ứng lại- lúc ấy sẽ xảy ra DIC cấp.

## 2. DIC mạn

Xảy ra khi yếu tố bệnh nguyên tác động lên hệ thống đông máu một cách từ từ hoặc ngắt quãng. Trong trường hợp đó các cơ chế kiểm soát DIC có đủ thời gian để đáp ứng lại, và bổ sung thêm được các yếu tố đông máu. Vì vậy mà DIC cũng biểu hiện trên lâm sàng rất mờ nhạt, và các xét nghiệm đông máu chỉ bị thay đổi rất ít.

\* **Lưu ý:** Một số tài liệu còn chia DIC theo 3 thể lâm sàng: Cấp, bán cấp và mạn. Tuy nhiên theo ý kiến chúng tôi thì cách phân chia này không có ý nghĩa thực tiễn lắm; vì các trường hợp DIC bán cấp sẽ nhanh chóng trở thành DIC cấp (nếu tác nhân bệnh nguyên quá mạnh) hoặc có thể trở về DIC mạn.

## E. TIÊU FIBRIN THỨ PHÁT TRONG DIC

Trong DIC luôn luôn thể hiện 2 quá trình: Đông máu và tiêu fibrin. Hai quá trình này xảy ra gần như đồng thời, diễn biến song hành và xen kẽ nhau bởi vậy có mối quan hệ rất chặt chẽ. Đây là một tiêu fibrin thứ phát, mà sinh lý bệnh của quá trình này bao gồm:

### 1. Phát động hiện tượng tiêu fibrin trong DIC

Ở đây tiêu fibrin được phát động do bởi: Sự tạo ra thrombin đã kích thích tế bào nội mạc giải phóng ra các chất hoạt hoá plasminogen. Mặt khác, như chúng ta đã biết khi quá trình đông máu được hoạt hoá thì tiến

triển tất yếu sẽ dẫn đến việc xảy ra một quá trình tiêu fibrin (xem thêm "Sinh lý quá trình tiêu fibrin").

## **2. Khuếch đại quá trình tiêu fibrin trong DIC**

Sau đó quá trình tiêu fibrin được khuếch đại thêm nhờ:

- Sự có mặt của các sản phẩm thoái hoá fibrin(ogen) (FDPs) và fibrin hoà tan.

- Do tiểu cầu giảm (vì tiêu thụ quá nhiều), làm cho PAI-1 giảm xuống; Đó là điều kiện tốt để hoạt hoá plasminogen.

- Một số chất chống plasmin (như  $\alpha_2$ -antiplasmin) bị giảm, thậm chí là bị hết thì hiệu lực xúc tác để tiêu fibrin của plasmin lại càng được mở rộng hơn.

- Ngoài ra ở giai đoạn này có thể vẫn có chất hoạt hóa plasminogen hoặc những men tiêu protein nào đó được phóng thích thêm vào máu.

Quá trình tiêu sợi huyết xảy ra trong DIC ngày càng mạnh mẽ hơn, điều này càng góp phần làm suy kiệt hệ thống đông máu của bệnh nhân.

Như vậy: Trong một DIC điển hình, chính sự hình thành thrombin gây ra một đông máu lan toả đã xúc tác quá trình tạo ra plasmin. Vì lẽ đó mà có thể nói rằng: Tiêu fibrin trong DIC là một tiêu fibrin thứ phát.

## **G. DIC VỚI TIÊU FIBRIN TIỀN PHÁT**

### **1. Nói về tiêu fibrin tiên phát (primary fibrinogenolysis)**

Các tài liệu huyết học hiện đại cho rằng: Tiêu fibrin tiên phát là một quá trình bệnh lý mà trong đó plasmin được tạo ra khi không (hoặc chưa) có DIC (Uri Sieligsohn- 1995). Hay có thể nói cách khác: Tiêu fibrin tiên phát là một quá trình bệnh lý mà trong đó sự hoạt hoá hệ thống tiêu fibrin xảy ra trước sự tạo ra thrombin (E.C.Williams và D.F.Mosher-1995).

Có thể gặp tiêu fibrin tiên phát trong một số bệnh lý gan, ung thư, hoặc một vài trường hợp mà không rõ nguyên nhân.

Hiện nay tiêu fibrin tiên phát chủ yếu chỉ còn gặp trong các trường hợp điều trị tiêu huyết khối (như sử dụng streptokinase, urokinase...).

## **2. DIC kết hợp với tiêu fibrin tiên phát**

Trong DIC có tiêu fibrin thứ phát. Điều này thì đã rõ! Tuy nhiên còn có thể gặp DIC kết hợp với tiêu fibrin tiên phát. Đó là khi sự hoạt hoá hệ thống đông máu và hệ thống tiêu fibrin xảy ra độc lập, tức là sự tạo ra thrombin và plasmin được xảy ra đồng thời. Có thể gặp hiện tượng phối hợp này trong một số bệnh lý như: leuxemi cấp thể tiến tuỷ bào ( $M_3$ ), trúng nắng, ung thư tuyến tiền liệt và nghẽn mạch dịch ối...

Tuy nhiên nói chung là rất khó chẩn đoán DIC kết hợp với tiêu fibrin tiên phát với DIC có tiêu fibrin thứ phát.

### **\*Lưu ý:**

Một số tác giả hay trình bày 2 hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC) và tiêu fibrin với tên chung là "mất fibrin" (có thể cấp hoặc bán cấp). Điều này cũng không có gì mâu thuẫn, vì không chỉ trong hội chứng tiêu fibrin tiên phát mới có mất fibrin; mà ngay trong DIC tự bản thân của quá trình tiến triển của nó cũng có mất fibrin do tiêu thụ và do tiêu fibrin thứ phát.

Vậy khi nói mất fibrin, chúng ta có thể hiểu quá trình đó gây ra bởi một trong những nguyên nhân sau:

- Tiêu fibrin tiên phát đơn thuần.
- Tiêu fibrin tiên phát đồng thời với DIC.
- DIC (trong đó bao gồm đông máu rải rác và tiêu fibrin thứ phát).



## IV. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA DIC

DIC, đặc biệt là DIC cấp, gây ra các triệu chứng lâm sàng rất phức tạp và đa dạng.

### A. CÁC TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA DIC CẤP

Thường biểu hiện rất rầm rộ, trong đó bao gồm cả các triệu chứng của bệnh chính (underlying disease) và cả của DIC.

Đối với bệnh chính thì tùy theo đó là bệnh gì? ở cơ quan nào? mức độ bệnh đến đâu?... mà có những biểu hiện tương ứng. Nói chung các bệnh đã gây ra DIC cấp thường là rất nặng và DIC thì thường xuất hiện vào giai đoạn cuối của các bệnh chính đó.

Cần nắm chắc đặc điểm của bệnh chính để có thể phân biệt được với các triệu chứng của DIC, từ đó có được những biện pháp điều trị thích hợp hơn.

Dưới đây là những dấu hiệu/triệu chứng chính của DIC:

#### 1. Chảy máu/ xuất huyết

– Đây là triệu chứng hay gặp nhất trong DIC với các đặc điểm sau:

+ Nhiều hình thái khác nhau: chấm, nốt, đám, mảng...

+ Ở nhiều tổ chức: Dưới da, niêm mạc, đường tiêu hoá, não, đường hô hấp, đường sinh dục, hốc mắt,...

+ Với nhiều mức độ khác nhau: Bầm tím ở chỗ tiêm chọc, chảy máu chân răng, bong máu ở niêm mạc; thậm chí đến mức ồ ạt, như : rong kinh, băng huyết, nôn ra máu...

+ Tiến triển ngày càng xấu hơn: trong trường hợp không được điều trị thì càng về sau càng nặng, xuất huyết ở nhiều nơi; chủ yếu ở dạng mảng, bong máu... Xuất huyết nhiều đã đe dọa rất nghiêm trọng đến đời sống của bệnh nhân.

## **2. Nghẽn mạch huyết khối (thrombo-embolism)**

**Biểu hiện:** Là các bong xuất huyết và có thể kèm theo là hoại tử đầu chi.

Nguyên nhân là do có huyết khối gây nghẽn mạch máu, thường xảy ra ở các vi mạch, hoặc huyết khối tĩnh mạch và/hoặc động mạch. Các cơ quan bị ảnh hưởng của huyết khối lan toả là phổi, thận, sau đó là não, tim, gan, lách, thượng thận, tụy và ruột. Bởi vậy các tổn thương của nghẽn mạch huyết khối cũng có thể gặp ở các cơ quan đó.

## **3. Shock**

Ở các bệnh nhân này shock có thể từ 2 lý do:

+ Bệnh chính gây ra shock: ví dụ bong nặng, chấn thương lớn; hoặc shock do truyền máu, rần cần gây rối loạn tim mạch, nhiễm trùng huyết nặng...

+ Hoặc do DIC gây ra shock.

Hết sức lưu ý các triệu chứng của shock và cần phải có thái độ xử trí nhanh. Bởi vì shock vừa là hậu quả nhưng đồng thời cũng là nguyên nhân làm cho DIC tiến triển nặng hơn.

## **4 Rối loạn chức năng thận.**

Có thể biểu hiện: thiếu niệu hoặc có thể là vô niệu, tăng ure máu, đái máu... (gặp ở 25-67% các bệnh nhân bị DIC). Nguyên nhân là do các huyết khối nhỏ gây thiếu máu vô thận, hoại tử ống thận cấp... hoặc có liên quan đến việc giảm huyết áp do shock.

## **5. Rối loạn chức năng gan**

Trên lâm sàng có thể gặp 24-51% bệnh nhân bị DIC có vàng da. Cần lưu ý vàng da trong DIC có thể còn do hiện tượng huyết tán vì nghẽn mạch và do bệnh chính (ở nhóm các bệnh nhân bị bệnh có tan máu ổ ạt hoặc bệnh lý gan- mật gây ra).

## **6. Tổn thương đường tiêu hoá**

Biểu hiện tổn thương rất đa dạng, từ chảy máu chân răng, xuất huyết tiêu hoá đến hoại tử nhầy; tổn thương loét hoại tử... Nguyên nhân có thể do giảm tiểu cầu, nghẽn mạch...

## **7. Rối loạn chức năng phổi**

Có thể gặp các biểu hiện với nhiều mức độ khác nhau, như: Đau ngực, thở khò khè, phổi có ran, thậm chí là có thể ho ra máu, Xquang có hình ảnh xuất huyết trong phế nang (hội chứng suy hô hấp cấp ở người lớn - ARDS)...

## **8. Tổn thương hệ thần kinh**

Do hiện tượng xuất huyết não, nghẽn mạch não nên trong DIC bệnh nhân có thể có biểu hiện: trạng thái sững sờ, hôn mê, co giật; khám có dấu hiệu thần kinh khu trú; thậm chí là có chảy máu nội sọ.

## **9. Các tổn thương ở da**

Phổ biến nhất là 2 dạng tổn thương.

– Xuất huyết: Với nhiều mức độ- bầm tím nơi tiêm chọc, xuất huyết dạng đám, mảng hoặc có bong máu...

– Hoại tử: Đặc biệt là vùng da, cơ ở đầu chi

*\*Tỷ lệ tử vong :*

Cần chú ý là cả bệnh chính và DIC đều góp phần gây ra tử vong. Tỷ lệ tử vong trong DIC có sự tương quan một cách độc lập với một số các yếu tố sau:

+Số lượng các cơ quan (hoặc hệ thống) bị ảnh hưởng;

+ Mức độ xuất huyết;

+Tuổi của bệnh nhân: Tuổi càng cao tỷ lệ tử vong càng tăng.

Tỷ lệ tử vong của DIC theo một số tài liệu của Hoa kỳ là 46-86% các trường hợp, mặc dù có hoặc không có sử dụng heparin.

## B. TRIỆU CHỨNG LÂM SÀNG CỦA DIC MẠN

Nói chung là không rầm rộ bằng trong DIC cấp, rối loạn thường biểu hiện rất kín đáo, không thể hiện ở trên nhiều tổ chức và thông thường là không trầm trọng lắm - Vì ở đây cơ chế kiểm soát DIC vẫn còn phát huy được.

Chỉ khi khám lâm sàng rất kỹ mới có thể phát hiện được xuất huyết dưới da và/ hoặc niêm mạc ; còn rất ít khi xuất huyết thành mảng, thành đám lớn.

Dấu hiệu nghẽn mạch nói chung là ít gặp, tuy nhiên tiên lượng việc xảy ra hay không là rất dè dặt, bởi vì đã có một số tài liệu nói đến những trường hợp DIC mạn gây nghẽn mạch não, hoặc nghẽn mạch phổi do biến chứng của viêm nội mạc huyết khối.

Để chẩn đoán DIC mạn cần phải dựa chủ yếu vào các xét nghiệm đông máu.

## V. TRIỆU CHỨNG SINH VẬT TRONG DIC

Một số đặc điểm chung về triệu chứng sinh vật của DIC:

- Có rất nhiều các xét nghiệm thể hiện sự bất thường.
- Các bất thường thay đổi khá nhanh.
- Bất thường ở bệnh nhân này không giống ở bệnh nhân khác.

Bởi vậy cần chú ý: Phải chọn lọc để làm các xét nghiệm cần thiết nhất; nên làm lại các xét nghiệm trước khi quyết định một thái độ xử lý; đồng thời cũng cần hết sức chú ý đến những yếu tố như: bệnh nguyên, tình trạng lâm sàng, tuổi của người bệnh và giai đoạn diễn biến của DIC.

### A. ĐỐI VỚI DIC CẤP

#### 1. Số lượng tiểu cầu

Trong DIC tiểu cầu thường bị giảm, càng về sau càng giảm nặng. Đây là triệu chứng sinh vật vừa để chẩn đoán (xác định và phân biệt), vừa để

tiền lượng và theo một số tác giả thì vừa để quyết định liều heparin sử dụng cho bệnh nhân.

Bình thường số lượng tiểu cầu bằng:  $150 - 350 \times 10^9/l$ .

Nguyên nhân của giảm tiểu cầu trong DIC chủ yếu là do tiêu thụ.

## **2. Nồng độ fibrinogen**

Fibrinogen giảm trong DIC vì 2 nguyên nhân: Bị tiêu thụ vào quá trình đông máu và bị giáng hoá trong quá trình tiêu fibrin (ogen) thứ phát.

Bình thường: Nồng độ fibrinogen trong huyết tương là 2,0-4,0 g/l;

DIC có thể làm giảm fibrinogen đến mức  $< 1g/l$ . thậm chí có khi chỉ còn dạng vết.

**Cần lưu ý:** Trong một số trường hợp sinh lý và bệnh lý (như thai nghén, uống thuốc thai hoặc nhiễm trùng...) có thể có nồng độ fibrinogen trong máu tăng hơn bình thường; Khi đó nếu xét nghiệm cho một trị số trong giới hạn bình thường thì có nghĩa là đã bị giảm.

## **3. Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick)**

Bình thường PT = 11-16 giây, tương ứng với tỷ lệ prothrombin  $> 80\%$ .

Trong DIC thời gian prothrombin bị kéo dài; tỷ lệ prothrombin giảm nặng hoặc rất nặng, đặc biệt ở những trường hợp DIC xuất hiện trên bệnh nhân bị bệnh gan.

## **4. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT) (thời gian cephalin- kaolin)**

Bình thường APTT=30-40 giây.

Ở giai đoạn đầu của DIC, do có sự tăng đông nên APTT có thể bình thường hoặc rút ngắn, nhưng giai đoạn này rất nhanh chóng qua đi (thậm chí khi mà thấy thuốc chưa nghĩ đến bệnh lý về DIC). Sau đó (và là chủ yếu trong suốt quá trình xảy ra DIC) thì APTT bị kéo dài. Rối loạn càng nặng thì triệu chứng sinh vật này thể hiện càng rõ.

Tương tự APTT, các xét nghiệm thời gian Howell, thời gian cephalin và thậm chí là thời gian máu đông cũng bị kéo dài.

#### **5. Thời gian thrombin (TT)**

Bình thường TT = 15-19 giây.

Trong DIC thời gian thrombin thường bị kéo dài.

#### **6. Định lượng các sản phẩm thoái hóa của fibrin (ogen) (FDPs)**

Bình thường: FDP<sub>s</sub> < 10 µg/ml.

Trong DIC do hiện tượng tiêu sợi huyết thứ phát nên FDP<sub>s</sub> thường tăng cao;

Có thể > 20 µg/ml, thậm chí > 100 µg/ml.

#### **7. Nồng độ fibrin D - dimer của huyết tương**

Bình thường: Fibrin D- dimer trong huyết tương ≤ 200 mg/l. Trong DIC fibrin D- dimer thường tăng cao.

#### **8. Cục máu**

Do ảnh hưởng của việc giảm tiêu cầu và tiêu fibrin(ogen) nên các bệnh nhân bị DIC cục máu thường không co hoặc co không hoàn toàn; Thậm chí có trường hợp máu vừa đông, cục máu chưa kịp co thì đã bị tan ra khá nhanh (đặc biệt khi hiện tượng tiêu fibrin thứ phát đã xảy ra trong DIC).

#### **9. Định lượng các yếu tố đông máu khác**

Các yếu tố giảm nặng nhất là: V, VIII và XIII.

Yếu tố X có giảm nhưng thường nhẹ hơn. Còn các yếu tố VII, IX và XI (được gọi là các yếu tố bền vững) thì chủ yếu vẫn ở trong giới hạn bình thường.

#### **10. Nghiệm pháp ethanol (nghiệm pháp rượu)**

Là một xét nghiệm có độ nhạy không cao lắm nhưng khá đặc hiệu. Bởi vậy khi kết quả mà dương tính thì cho phép chẩn đoán là DIC.

Cần lưu ý là trong DIC nghiệm pháp ethanol chủ yếu dương tính ở giai đoạn đầu-giai đoạn có tăng đông.

## **Nghiệm pháp protamin sulphat**

Cũng như nghiệm pháp ethanol đây là một xét nghiệm để phát hiện ra các sản phẩm thoái giáng sớm trong DIC. Cần lưu ý nghiệm pháp protamin sulphat nhạy hơn nhưng không đặc hiệu bằng nghiệm pháp ethanol; Bởi vậy trên thực tế nhiều labo đông máu ở nước ta ít làm xét nghiệm này.

### **12. Thời gian tiêu euglobulin (nghiệm pháp von-Kaulla)**

Bình thường: Thời gian tiêu euglobulin bằng: 90-240 phút.

Trong DIC: Ở giai đoạn đầu tăng đông và giảm đông đơn thuần thì thời gian tiêu euglobulin bình thường. Tuy nhiên ở giai đoạn có tiêu fibrin thứ phát thì thời gian tiêu euglobulin bị rút ngắn có thể còn dưới 45 phút thậm chí chỉ còn dưới 30 phút.

### **13. Định lượng anti thrombin-III (AT- III)**

Bình thường nồng độ AT.III = 0,86 - 1,32 U/ml (tuỳ kỹ thuật).

Nồng độ AT- III trong huyết tương bị giảm, lý do cũng là vì tiêu thụ quá lớn.

### **14. Tìm mảnh hồng cầu trên tiêu bản**

Đối với các bệnh nhân bị DIC rất nên làm xét nghiệm huyết đồ vì ngoài việc có thể phát hiện được tình trạng thiếu máu, tăng bạch cầu hoặc giảm số lượng và đánh giá độ tập trung tiểu cầu... thì có thể thấy được những mảnh hồng cầu trên tiêu bản máu ngoại vi. Nguyên nhân có các mảnh hồng cầu là do hiện tượng nghẽn mạch huyết khối gây ra.

### **15. Thời gian máu chảy**

Do việc bị giảm tiểu cầu nên ở các bệnh nhân bị DIC xét nghiệm thời gian máu chảy thường bị kéo dài. Cần làm bằng kỹ thuật Ivy để có thể phát hiện ra những trường hợp các rối loạn còn kín đáo.

*\*Nói chung:*

Các rối loạn trong DIC cấp thể hiện rất rõ không những ở những triệu chứng lâm sàng mà còn ở trong các xét nghiệm cầm-đông máu và tiêu fibrin nữa.

## **B. ĐỐI VỚI DIC MẠN**

Các triệu chứng sinh vật thay đổi không cố định, không có một chuẩn mực chung cho tất cả các bệnh nhân bị DIC mạn. Lý do là vì: các rối loạn có thể xảy ra nhưng vì không rõ ràng lắm do đó nhờ các cơ chế kiểm soát DIC nên phần lớn các rối loạn đó đã bù đắp được.

Tuy nhiên đa số các tác giả đều thống nhất có một số dấu hiệu sau là khá trung thành:

- Nồng độ FDP tăng.
- Nồng độ fibrin D- dimer huyết tương tăng.

## **VI. CHẨN ĐOÁN DIC**

### **1.Chẩn đoán xác định DIC cấp**

Được dựa trên các dấu hiệu/triệu chứng sau:

- Có một bệnh chính nào đó: Trong DIC cấp tuyệt đại đa số là dễ dàng phát hiện ra một bệnh chính mà có khả năng gây ra DIC.

- Lâm sàng có thể có:

+ Chảy máu/ xuất huyết - là hội chứng rất trung thành với DIC.

+ Có thể có shock, hoại tử đầu chi, rối loạn chức năng gan, thận, phổi...

- Xét nghiệm: Theo những tài liệu hàng đầu về huyết học thì chẩn đoán xác định là DIC khi có:

+ Giảm số lượng tiểu cầu.

+ Và có 3 trong số các xét nghiệm sau:



Thời gian prothrombin (PT) (hay thời gian Quick): kéo dài.

Thời gian cephalin-kaolin (APTT): kéo dài.

Thời gian thrombin (TT): kéo dài.

Nồng độ fibrinogen: giảm.

Lượng FDP: tăng (đặc biệt có ý nghĩa khi  $>40 \mu\text{g/ml}$ ).

Nồng độ fibrin D-dimer: tăng

Trên tiêu bản máu ngoại vi : phát hiện thấy các mảnh hồng cầu.

Theo ý kiến chúng tôi nếu nghiệm pháp ethanol dương tính thì cũng rất có giá trị để chẩn đoán DIC.

## **2. Chẩn đoán xác định DIC mạn**

– Có một bệnh chính nào đó có thể gây ra DIC.

– Lâm sàng: Có thể có xuất huyết kín đáo (bầm tím chỗ tiêm chọc, chảy máu chân răng...).

– Xét nghiệm:

+ FDP: tăng.

+ Fibrin D- dimer: tăng.

Nói chung DIC mạn khó chẩn đoán hơn, vì các triệu chứng biểu hiện rất nhẹ nhàng và kín đáo.

*\*Để có thể chẩn đoán và theo dõi DIC cần xây dựng một bảng các xét nghiệm (thường được gọi là xét nghiệm đông máu toàn bộ) bao gồm:*

1.Số lượng tiểu cầu;

2.Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick).

3. Thời gian cephalin - kaolin (APTT). Những nơi không có điều kiện làm APTT thì có thể thay bằng xét nghiệm thời gian cephalin hoặc thời gian Howell.

4. Thời gian thrombin (TT).

5. Nồng độ fibrinogen.

6. Định lượng FDPs.

7. Nồng độ D-dimer huyết tương (fibrin hoà tan).

8. Tìm mảnh hồng cầu.

9. Thời gian máu chảy.

10. Thời gian máu đông.

11. Nghiệm pháp ethanol (nghiệm pháp rượu).

12. Thời gian tiêu euglobulin (nghiệm pháp von-Kaulla); Hoặc có thể thay bằng xét nghiệm tiêu cục đông máu toàn phần.

13. Co cục máu.

Ngoài ra có thể làm thêm các xét nghiệm sau:

14. Định lượng antithrombin - III (AT-III).

15. Định lượng plasminogen.

16. Xác định hoạt tính  $\alpha_2$  - antiplasmin.

Trong đó 8 xét nghiệm đầu là rất quan trọng.

Lưu ý: Nghiệm pháp ethanol rất có giá trị trong việc chẩn đoán DIC, tuy nhiên nếu âm tính thì cũng chưa loại trừ.

### 3. Chẩn đoán giai đoạn của DIC cấp điển hình

Về mặt lý thuyết DIC điển hình thể hiện qua 3 giai đoạn: tăng đông, giảm đông và tiêu fibrin thứ phát. Các triệu chứng xét nghiệm thể hiện ở mỗi giai đoạn như sau (xem bảng 10):

Bảng 10: Triệu chứng xét nghiệm theo giai đoạn trong DIC.

TT	Xét nghiệm	Giai đoạn tăng đông	Giai đoạn giảm đông	Giai đoạn tiêu fibrin thứ phát
1	Số lượng tiểu cầu	Bình thường hoặc tăng	Giảm	Rất giảm
2	T.g máu chảy	Bình thường	Bình thường hoặc kéo dài	Kéo dài rõ
3	T.g máu đông	Bình thường	Bình thường hoặc kéo dài	Kéo dài rõ
4	T.g. Howell	Bình thường	kéo dài	Kéo dài rõ
5	T.g. Prothrombin (PT) (Tg Quick)	Bình thường	Bình thường hoặc kéo dài	Kéo dài rõ
6	T.g.cephalin-kaolin (APTT)	Bình thường, hoặc ngắn	Kéo dài	Kéo dài
7	T.g. Thrombin (TT)	Bình thường	Kéo dài	Kéo dài
8	Nghiệm pháp ethanol	(+)	(+)	(±)
9	Thời gian tiêu Euglobulin	Bình thường	Có thể bị rút ngắn	Bị rút ngắn rõ
10	Fibrinogen	Bình thường	Giảm	Rất giảm
11	TEG : - r+k - am	Rút ngắn Bình thường	Kéo dài Hẹp	Rất dài Hẹp, có thể có hình ảnh con quay
12	Co cục máu	Co hoàn toàn	Co không hoàn toàn hoặc không co.	Co không hoàn toàn hoặc không co
13	FDP	>10 µg/ml	Tăng	Rất tăng

*Cần lưu ý là:* giai đoạn tăng đông thường chỉ biểu hiện rất mơ hồ và cũng nhanh chóng đi qua. Còn giai đoạn giảm đông thể hiện khá rõ, tuy vậy cũng tồn tại một mình không lâu, vì một quá trình tiêu fibrin thứ phát rất nhanh chóng xuất hiện. Bởi vậy rối loạn đông máu trong DIC chủ yếu tồn tại ở giai đoạn tiêu fibrin thứ phát (thực ra trong này cũng bao gồm cả giảm đông nữa).

#### 4. Chẩn đoán phân biệt giữa DIC với tiêu fibrin tiên phát:

Có thể căn cứ vào một số xét nghiệm để chẩn đoán phân biệt giữa DIC với tiêu fibrin tiên phát (xem bảng 11).

*Bảng 11: Chẩn đoán phân biệt giữa DIC với tiêu fibrin tiên phát*

Xét nghiệm	DIC	Tiêu fibrin tiên phát
Số lượng tiểu cầu	Giảm / rất giảm	Bình thường
Fibrinogen	Giảm / rất giảm	Rất giảm
Nghiệm pháp ethanol	Dương tính	Âm tính
Thời gian tiêu euglobulin	Rút ngắn	Rút ngắn
FDP	Tăng/ rất tăng	Rất tăng
Fibrin D - dimer	Tăng	Bình thường

Như vậy qua bảng 11, cho thấy trong DIC vừa biểu hiện rối loạn của đông máu rải rác (số lượng tiểu cầu giảm, nghiệm pháp Ethanol dương tính, fibrin D- dimer tăng), đồng thời vừa biểu hiện rối loạn của tiêu sợi huyết thứ phát (FDPs tăng, thời gian tiêu Euglobulin rút ngắn...).

## **5. Chẩn đoán phân biệt DIC với rối loạn đông máu trong bệnh gan**

- Trong một số bệnh gan có thể biểu hiện:

+ Giảm tiểu cầu - do cường lách.

+ Một số xét nghiệm đông máu như: thời gian thrombin, thrombotest, thời gian cephalin - kaolin có thể bị rối loạn.

Việc chẩn đoán phân biệt với DIC đôi khi tương đối khó vì các rối loạn trên cũng thường gặp trong DIC.

- Để chẩn đoán phân biệt cần căn cứ vào:

+ Các rối loạn trong DIC thường thay đổi rất nhanh, còn trong bệnh gan thay đổi chậm (tương đối ổn định).

+ Định lượng hoạt tính các yếu tố VIII:C trong DIC thì giảm còn trong bệnh gan thì bình thường.

Cũng cần nhắc lại rằng bệnh gan có thể gây ra DIC vì dự trữ các yếu tố đông máu giảm, dễ có nguy cơ cao bị bệnh nhiễm trùng và đồng thời do có tuần hoàn bàng hệ và cổ trướng.

## **6. Chẩn đoán phân biệt DIC với một số bệnh khác**

Đôi khi cũng cần phải chẩn đoán phân biệt giữa DIC với một số bệnh khác như thiếu vitamin K, giảm tiểu cầu do nhiễm khuẩn, có chất kháng đông lupus...). Cần dựa vào các triệu chứng xét nghiệm đông - cầm máu như tóm tắt ở bảng dưới đây (xem bảng 12).

Đặc điểm cần chú ý là diễn biến của DIC thường nhanh (các triệu chứng lâm sàng và các xét nghiệm thay đổi rõ rệt qua các lần xét nghiệm) so với các bệnh khác.

*Bảng 12: Chuẩn đoán phân biệt giữa DIC với một số bệnh khác.*

<i>Xét nghiệm \ Bệnh</i>	DIC	Thiếu Vitamin K	Giảm tiểu cầu do nhiễm khuẩn	Chất kháng đông lupus	Bệnh gan
FDPs	Rất loãng	Bình thường	Bình thường	Bình thường hoặc hơi tăng	Bình thường hoặc hơi tăng
Thời gian prothombin	Kéo dài	Kéo dài	Bình thường	Kéo dài	Kéo dài
Tiểu cầu	Giảm	Bình thường	Giảm	Bình thường hoặc giảm	Hay bị giảm
Fibrinogen	Bình thường hoặc giảm	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Giảm
AT-III	Bình thường hoặc giảm	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Giảm
Fibrin D- dimer	Tăng	Bình thường	Bình thường	Bình thường	Bình thường

## VII. ĐIỀU TRỊ DIC

### *\*Một số nguyên tắc trong điều trị DIC*

- Không có một phác đồ chuẩn chung cho các trường hợp bị DIC mà chỉ có những phác đồ cụ thể được dựa trên những dấu hiệu/ triệu chứng cụ thể.
- Để giải quyết được DIC thì trên hết là tìm mọi cách để loại trừ yếu tố bệnh nguyên.
- Điều trị triệu chứng là rất cần thiết để giúp bệnh nhân vượt qua những rối loạn trầm trọng do DIC gây ra.
- Mọi sai lầm trong điều trị DIC đều có thể dẫn đến những hậu quả nghiêm trọng.

Dưới đây là một số biện pháp điều trị DIC cấp:

### 1. Điều trị bệnh nguyên

- Để giải quyết tận gốc thì phải loại trừ yếu tố bệnh nguyên.
- Có thể có nhiều cách giải quyết, tùy thuộc vào yếu tố bệnh nguyên đó là gì, ví dụ:

- + Thai chết lưu: Phải lấy thai ra ngay.
- + Nhiễm trùng nặng: Dùng kháng sinh tăng cường để tiêu diệt ổ nhiễm trùng.
- + Rắn cắn: Tìm cách loại trừ hoặc trung hoà độc tính của nọc độc.
- + Chấn thương: Cắt bỏ tổ chức bị chấn thương...
- + Loxêmi cấp thể  $M_1$ : Điều chỉnh liều hoá chất vừa đủ để dùng gây phóng thích quá nhiều yếu tố tổ chức do việc phân huỷ tế bào loxêmi.

### 2. Điều trị thay thế

Rất quan trọng. Cần sử dụng biện pháp này khi có xuất huyết quá nặng và khi có những bằng chứng cho thấy các yếu tố đông máu và tiểu cầu bị giảm quá nặng.

Biện pháp cụ thể: Rất đa dạng và phụ thuộc vào từng hoàn cảnh, gợi ý chung để điều trị thay thế là:

- Truyền plasma tươi đông lạnh và tủa lạnh (với tỷ lệ là 10 đơn vị tủa lạnh thì 2-3 đơn vị plasma) để đạt được thời gian prothombin nằm trong khoảng 2-3 giây so với chứng và nồng độ fibrinogen  $> 100\text{mg/dl}$ .
- Truyền tiểu cầu:
  - + Chỉ định khi: Số lượng tiểu cầu  $< 20.000/\text{mm}^3$  hoặc khi có chảy máu nặng và số lượng tiểu cầu  $< 50.000/\text{mm}^3$ .

+ Liều: 1-3 đơn vị /10 kg/ ngày (1 đơn vị tiểu cầu quốc tế  $\geq 5 \times 10^{10}$  còn ở Việt nam 1 đơn vị  $> 2.5 \times 10^{10}$  tiểu cầu.

– Truyền khối cô đặc anti thrombin III (AT- III): Trong DIC, AT-III cũng bị giảm bởi vậy nhiều tác giả đề nghị cần sử dụng thêm chế phẩm AT-III.

\*Lưu ý: Ở một số cơ sở không có đủ các chế phẩm kể trên thì có thể điều trị thay thế cấp cứu bằng huyết tương tươi giàu tiểu cầu. Còn việc truyền máu toàn phần thì phải hết sức cân nhắc, chỉ truyền máu toàn phần khi có dấu hiệu thiếu máu kèm theo.

### 3. Liều pháp heparin

– Mục đích: Là để ngăn chặn sự lan rộng của huyết khối.

– Chỉ định: Cho hầu hết các trường hợp DIC cấp và mạn như: ban xuất huyết, loxêmi thể M<sub>3</sub>, hội chứng thai chết lưu; trong các biến chứng nghẽn mạch huyết khối; và cả khi điều trị thay thế với lượng lớn. Mặc dù chỉ định khá rộng rãi như vậy nhưng cũng cần phải hết sức thận trọng. Cụ thể:

+ Chỉ dùng khi DIC đã tiến triển  $> 6$  giờ.

+ Thận trọng với những trường hợp DIC có tổn thương sang chấn hoặc đang có vết mổ, đặc biệt là vết mổ rộng trên cơ thể.

– Cách dùng: Hiện nay có một số phác đồ điều trị heparin đã được đề nghị, chúng tôi đã trình bày rất chi tiết trong cuốn sách này. Xin tham khảo ở phần “Điều trị bằng các thuốc kháng đông” (mục I và II).

Cần làm các xét nghiệm theo dõi để quyết định tăng hay giảm liều heparin. Nhiều tác giả đề nghị: Duy trì liều dùng heparin sao cho xét nghiệm thời gian cephalin- kaolin ( xét nghiệm APTT) bằng 1.5-2.5 so với chứng là được.



+ Với DIC mạn: Chỉ cần sử dụng heparin với liều 5-10 UI/kg /giờ là đã có thể có tác dụng. Hoặc có thể dùng liều 500 - 750 UI/giờ truyền hoặc tiêm một lần. Sau 24 giờ có thể điều chỉnh lại liều.

- Nên lấy máu để làm các xét nghiệm theo dõi sau khi dùng heparin 4-6 giờ.

#### 4. Sử dụng các chất chống tiêu fibrin (anti-fibrinolytic agents)

Việc sử dụng các chất chống tiêu fibrin là rất có lợi vì trong DIC thường có tiêu fibrin thứ phát.

- Chỉ định sử dụng các thuốc này đặt ra khi:

+ Bệnh nhân bị chảy máu nặng và không có đáp ứng khi điều trị thay thế.

+ Vẫn còn thể hiện sự tiêu sợi huyết rất mạnh (ví dụ: cục máu tan nhanh; thời gian tiêu euglobulin rất ngắn, TEG có hình ảnh con quay...)

- Một số thuốc thường dùng (Xin tham khảo thêm phần "*Các trạng thái tăng tiêu huỷ fibrin và việc sử dụng các thuốc chống tiêu fibrin*", mục II). Ở đây chúng tôi xin nêu ra một số gợi ý:

+ EACA (epsilon- amino caproic acid): Là một thuốc chống tiêu fibrin do việc ức chế các chất hoạt hoá plasminogen.

Có thể dùng với liều: Tiêm tĩnh mạch 4-8 g/ 24 giờ chia 2 lần.

+ Transamin: (Chế phẩm acid tranesamic) là một thuốc chống tiêu fibrin do ức chế tác dụng của plasmin.

Liều dùng: Dạng ống 5ml (5%)

Tiêm bắp hay tĩnh mạch: 1-2 ống/ ngày.

Hoặc trong các trường hợp nặng có thể dùng 2-10 ống pha với dịch truyền tĩnh mạch.

**\*Lưu ý:**

Nên cẩn thận khi dùng các thuốc kể trên, để phòng hiện tượng huyết khối trở lại. Mặt khác việc điều trị các thuốc này cần phối hợp với điều trị thay thế và heparin liệu pháp và nên theo một tuần tự như sau: (1) Điều trị thay thế, (2) Tiếp theo (hay có thể đồng thời) là heparin liệu pháp và (3) Sử dụng các thuốc chống tiêu fibrin.

**5. Một số biện pháp điều trị hỗ trợ khác**

**Cần chú ý:**

- Khôi phục lại thể tích tuần hoàn, điều chỉnh lại huyết áp...
- Duy trì thăng bằng kiềm toan.
- Nên cho vitamin K và folate vì trong DIC rất hay gây ra thiếu các thành phần này.

Theo tài liệu nước ngoài, người ta còn có thể dùng thêm một số thuốc sau:

- + Khối protein C hoạt hoá cô đặc.
- + Kháng thể chống yếu tố tổ chức.
- + Kháng thể chống yếu tố hoại tử khối u (TNF).
- + Hoặc các chất ức chế serin protease tổng hợp như (gabexate mesilate, hoặc nafamostat mesilate...).

**Tóm lại:** Điều trị DIC là một điều trị tổng hợp, bao gồm việc hạn chế (hoặc tốt nhất là loại bỏ) yếu tố bệnh nguyên, đồng thời với việc hạn chế các hậu quả do rối loạn đông máu gây ra... Nhất thiết phải nắm vững, hiểu rõ và phân tích một cách khoa học các kết quả xét nghiệm mới có thể điều trị DIC thành công được.

# **CÁC TRẠNG THÁI TĂNG TIÊU HỦY FIBRIN VÀ VIỆC SỬ DỤNG CÁC THUỐC CHỐNG TIÊU FIBRIN**

## **I. TĂNG TIÊU HỦY FIBRIN (HYPERFIBRINOLYSIS)**

Bình thường quá trình tiêu fibrin (hay còn gọi là tiêu sợi huyết) là rất cần thiết để duy trì sự lưu thông của dòng máu.

Tăng tiêu hủy fibrin là khi mà hiện tượng tiêu fibrin quá mạnh, dẫn đến làm tổn thương hệ thống đông máu và hậu quả là có thể gây ra chảy máu trầm trọng.

Trạng thái tăng tiêu hủy fibrin có thể xảy ra toàn thân hoặc tại chỗ; có thể là thứ phát hoặc tiên phát.

Tiêu fibrin thứ phát đã được đề cập trong phần nói về DIC bao gồm cả nguyên nhân, triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm... Còn tiêu fibrin nguyên phát chủ yếu gặp ở trong một số bệnh lý gan, ung thư... hoặc có những trường hợp thì không rõ nguyên nhân; Ngoài ra có thể thấy tiêu fibrin điển hình khi sử dụng các tác nhân tiêu fibrin (streptokinase, urokinase, t-PA...)

*Các xét nghiệm bị ảnh hưởng khi có tăng tiêu hủy fibrin :*

- Thời gian máu chảy: Có khi kéo dài
- Thời gian máu đông: Kéo dài
- Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick): Kéo dài

- Thời gian cephalin-kaolin (APTT) : Kéo dài
- Thời gian thrombin (TT): Kéo dài
- Fibrinogen : Giảm
- Thời gian tiêu euglobulin (nghiệm pháp von-Kaulla): Rất ngắn, thậm chí là cục đông bị tiêu ngay
- FDPs : Tăng cao
- Fibrin D-dimer: Có thể tăng
- Plasminogen : Giảm
- Và một số xét nghiệm có kết quả bình thường, nhưng rất cần chú ý:
- Số lượng tiểu cầu : Bình thường
- Nghiệm pháp ethanol: Âm tính.

Tuy nhiên trong thực tế lâm sàng, nói chung không cần thiết phải làm tất cả các xét nghiệm kể trên.

***Để chẩn đoán một hiện tượng tăng tiêu hủy fibrin chỉ cần dựa vào:***

- Số lượng tiểu cầu : Bình thường
- FDPs : Tăng cao
- Thời gian tiêu euglobulin: Rất ngắn
- Fibrinogen: Giảm
- Plasminogen: Giảm

## **II.VẤN ĐỀ ĐIỀU TRỊ BẰNG CÁC THUỐC CHỐNG TIÊU FIBRIN**

### **1. Các thuốc chống tiêu fibrin**

Có 2 thuốc hiện nay đang được sử dụng rất rộng rãi là: EACA (epsilon amino caproic acid) và tranexamin (tranexamic acid); đó là những chất tổng hợp có cấu trúc tương tự lysin; chúng có khả năng ngăn chặn hoạt tính plasmin bằng cách che lấp vị trí gắn lysin của enzym.

### ***EACA (epsilon aminocaproic acid)***

– Biệt dược: acapramin, acikaprin, amicar, capramol, caprolisin, hemocaprol, insilon...

– Dạng thuốc: Viên 0.05 g; Cốm: 90 g (chứa 24 g EACA); Dung dịch uống 10% và 20%; ống tiêm 5 ml hoặc 10 ml chứa 2 g, hoặc 20 ml chứa 8 g.

– Cách dùng được đề nghị là:

Liều đầu : 0,1g/kg, truyền tĩnh mạch 20-30 phút

Tiếp theo: Liều 0,5-1g/giờ; có thể truyền tĩnh mạch liên tục; tiêm tĩnh mạch cách hồi hay uống cách nhau 1,2 hoặc 4 giờ.

Nếu dùng đường uống thì có nồng độ trong huyết thanh cao nhất là sau 2 giờ.

*Lưu ý:* Ngoài chỉ định để điều trị chống tiêu fibrin EACA còn được chỉ định trong điều trị chống shock và chống dị ứng.

### ***Transamin (tranexamic acid)***

Dạng thuốc : Viên nang 250mg và 500mg;

Ống tiêm 5% và 10% (có thể tiêm tĩnh mạch hoặc bắp thịt).

Cách dùng:

Liều uống : 25mg/kg x 3-4lần/ngày

Liều tĩnh mạch : 10mg/kg x 3-4lần/ngày

Liều có thể được điều chỉnh theo tuổi và dấu hiệu lâm sàng cụ thể của bệnh nhân

Nửa đời sống khoảng 1-2giờ;

Dùng đường uống thuốc được hấp thụ nhanh và đạt nồng độ tối đa sau 2-3 giờ, giảm toàn bộ sau 6 giờ. Dùng đường tĩnh mạch thuốc đạt nồng độ tối đa ngay lập tức, và giảm toàn bộ sau 6 giờ.

Trên 90% bài xuất qua nước tiểu trong vòng 24 giờ.

*Lưu ý:* Ngoài tác dụng chống tiêu fibrin, transamin còn có hoạt tính chống viêm và chống dị ứng cao.

## **2. Chỉ định sử dụng các tác nhân chống tiêu fibrin**

Các thuốc này được chỉ định khá rộng rãi.

+ Trong các trạng thái tăng tiêu hủy fibrin hệ thống : Loxêmi cấp thể  $M_3$ , ghép gan, các bệnh lý ung thư (thường là tổ chức đặc), thiếu antiplasmin mắc phải, các bệnh lý thiếu  $\alpha_2$ -antiplasmin hoặc PAI-1 bẩm sinh...

+ Trong các trường hợp tiêu fibrin tại chỗ có kèm theo một bệnh lý đông máu - cần máu nào đó: Hemophilia, giảm tiêu cầu; bệnh nhân sử dụng thuốc chống đông, bệnh thận, chảy máu đường tiêu hoá, viêm ruột non chảy máu.v.v..

## **3. Tác dụng phụ của các thuốc chống tiêu thụ fibrin**

Có thể có các tác dụng phụ không thường xuyên như: Huyết khối, hoại tử cơ hoặc phản ứng quá mẫn.

Trong đó đáng chú ý nhất là nguy cơ huyết khối, đặc biệt là khi có một quá trình bệnh lý tạo huyết khối xảy ra đồng thời (ví dụ: DIC, bởi vậy có tác giả đề nghị chống chỉ định sử dụng các tác nhân này khi DIC đang còn thể hiện rõ).

# LIỆU PHÁP KHÁNG TIỂU CẦU

(Anti-platelet therapy)

Tiểu cầu có vai trò rất to lớn trong cơ chế sinh bệnh huyết khối (thrombosis). Trong nhiều bệnh lý, sự hoạt hoá tiểu cầu- bao gồm hiện tượng dính, ngưng tập, phóng thích ra các yếu tố / thành phần nội tiểu cầu .. đó là những cơ sở sinh lý, sinh hoá và cơ học quyết định cho sự hình thành huyết khối. Bởi vậy, hiện nay liệu pháp kháng tiểu cầu đang ngày càng được quan tâm đúng mức hơn trong việc điều trị dự phòng và chống sự hình thành huyết khối.

## I. CÁC THUỐC KHÁNG TIỂU CẦU

### 1. Aspirin

Được coi là thuốc kháng tiểu cầu hàng đầu; Bởi vậy, bên cạnh những tác dụng như hạ sốt, chống đau, giảm viêm... hiện nay thuốc đang được sử dụng rất rộng rãi với mục đích kháng tiểu cầu.

Thành phần : acid acetylsalicylic

Viên: 100mg; 500mg;

Hiện nay trên thị trường rất có sẵn các loại aspirin pH8 an toàn hơn đối với biến chứng xuất huyết tiêu hoá.

Cơ chế tác dụng: Aspirin ức chế men cyclo-oxygenase dẫn đến ngăn cản sự tạo thành thromboxan  $A_2$ , nhờ đó mà ức chế sự ngưng tập tiểu cầu (xem sơ đồ 4). Sự ức chế này là rất mạnh và tồn tại suốt đời sống của tiểu cầu đó, vì tiểu cầu không thể tổng hợp ra thêm men mới được nữa.

\* Lưu ý:

Bên cạnh đó, aspirin cũng ức chế sự tổng hợp chất prostaglandin kháng đông, là  $PGI_2$  của tế bào nội mạc (thông qua việc ức chế men

prostacyclin synthetase), do đó mà gián tiếp gây ra tác dụng ngược với mục đích làm ức chế ngưng tập tiểu cầu. Tuy nhiên tác dụng này không mạnh bằng tác dụng ức chế men cyclo-oxygenase; và tác dụng này cũng không kéo dài vì tế bào nội mạc có thể tổng hợp ra thêm men mới.

Hiệu lực ức chế sự ngưng tập tiểu cầu của aspirin kéo dài được 4-7 ngày kể từ sau khi dùng 1 liều uống duy nhất. Aspirin có thể gây ức chế ngưng tập tiểu cầu với các chất kích tập như collagen, ADP và epinephrine.

Liều : Chưa tìm ra được một liều tối ưu cho bất kỳ một chỉ định kháng tiểu cầu đặc hiệu nào (vì còn phụ thuộc nhiều vào mức độ nhạy cảm cao hay thấp của tiểu cầu từng cá thể, đặc điểm bệnh lý có nguy cơ gây ra huyết khối, sự tương tác với các thuốc khác cùng sử dụng ..)

Nhiều tác giả đã đưa ra lời khuyên : Liều để sử dụng cho một chỉ định cụ thể nên dựa vào: hiệu quả trên lâm sàng; và cũng cần nhắc thêm về các tác dụng phụ gây ra - đặc biệt là xuất huyết tiêu hoá đối với bệnh nhân đó (xem thêm liều khuyến cáo cho các bệnh cụ thể ở mục II "Những chỉ định sử dụng liều pháp kháng tiểu cầu trong lâm sàng").

Khi dùng aspirin cần hết sức lưu ý đến tác dụng phụ, nhất là nguy cơ gây xuất huyết của thuốc. Không được phối hợp dùng aspirin với các thuốc: methotrexat, heparin, salicylate liều cao, các thuốc kháng viêm không steroid, ticlopidin..

Biểu hiện về mặt xét nghiệm khi dùng aspirin: Dấu hiệu chủ yếu nhất là thời gian máu chảy kéo dài. Ngoài ra APTT (hoặc thời gian Howell) có thể bị kéo dài; ngưng tập tiểu cầu ADP, collagen bị giảm; Các xét nghiệm co cục máu, thời gian máu đông dấu hiệu đây thật cũng có thể có thay đổi.

Xét nghiệm theo dõi: Cần thiết nhất là thời gian máu chảy (nên làm bằng phương pháp Ivy); Nếu có thể cần làm thêm :co cục máu, thời gian



cephalin-kaolin (APTT), hoặc thời gian Howell; xét nghiệm ngưng tập tiểu cầu bởi ADP, collagen....

*Lưu ý:* Khi dùng aspirin không ảnh hưởng đến số lượng tiểu cầu (mà chỉ ảnh hưởng đến sự ngưng tập tiểu cầu), bởi vậy bệnh nhân rất có thể bị xuất huyết ngay khi số lượng tiểu cầu vẫn còn cao.

## 2. Dipyridamol

(Biệt dược: agredamol, coroxin, persantin, pyridamole, vadinar, viscor...)

– Là một thuốc ức chế phosphodiesterase kèm theo hiệu lực giãn mạch vành.

– Dạng thuốc : viên 25mg, 75mg; Thuốc đặt 50mg; ống tiêm 2ml chứa 10mg.

– Cơ chế tác động chống ngưng tập tiểu cầu của thuốc là : Vừa làm tăng nồng độ AMP vòng của tiểu cầu dẫn đến ức chế thromboxan  $A_2$ ; đồng thời vừa gián tiếp làm tăng nồng độ của adenosin.

*Lưu ý:* Thuốc có tác dụng chống ngưng tập tiểu cầu, nhưng không làm thời gian máu chảy kéo dài.

– In-vitro thuốc không có tác dụng ức chế sự ngưng tập tiểu cầu trong huyết tương giàu tiểu cầu; nhưng lại ức chế sự ngưng tập tiểu cầu khi có mặt của hồng cầu trong máu toàn phần

– Trên lâm sàng thuốc được chỉ định :

Phòng nhồi máu cơ tim

Phòng đau thắt ngực

– Liều dùng : 50-75mg ngày 2 lần; uống 1 giờ trước khi ăn

### 3. Ticlopidine

(Biệt dược : Ticlid; viên 0,25g)

- Có tác dụng kéo dài thời gian máu chảy và ức chế sự ngưng tập của tiểu cầu. Cơ chế của tác dụng này còn chưa rõ, có lẽ là do thuốc đã ức chế khả năng hoạt hoá GPIIb/IIIa của tiểu cầu bởi ADP.

- Một số đặc điểm về hiệu lực thuốc ticlopidin:

+ Chỉ có hiệu lực khi dùng đường uống

+ Hiệu lực chỉ kéo dài từ 3-5 ngày

+ Tiểu cầu đã bị tác dụng của thuốc, thì tác dụng này tồn tại trong suốt đời sống của tiểu cầu đó.

- Liều dùng: 250mg, 1-2lần/ngày; uống vào bữa ăn

- Tác dụng phụ: Có thể bị giảm bạch cầu trung tính, xảy ra ở ba tháng đầu của quá trình điều trị, với các mức độ khác nhau, nhưng có thể hồi phục được sau khi dừng thuốc.

### 4. Các thuốc chống viêm không steroid (non-steroidal anti-inflammatory drugs = NSAID)

Bao gồm các thuốc: apo-piroxicam, felden, meko ticotin, mobic, ticotil, tobitil, tenox, antadys, apo- flurbiprofen, apo- keto.v.v..

Các thuốc này có cơ chế tác dụng tương tự aspirin, nhưng hiệu lực chỉ duy trì được trong một thời gian ngắn.

### 5. Một số thuốc kháng tiểu cầu khác

-  $GI_2$  (prostacyclin) và các chất tương tự như iloprost; Đó là những chất ức chế ngưng tập tiểu cầu, đồng thời có tiềm năng giãn mạch.

- Dung dịch dextran: Cũng có khả năng làm kéo dài thời gian máu chảy và ức chế chức năng tiểu cầu theo những cơ chế chưa rõ, có thể là do tạo ra sự thay đổi màng tiểu cầu hoặc các protein trong huyết tương.

– Sulfin pyrizon: Là một chất ức chế yếu chức năng tiểu cầu, có thể là do thuốc đã ức chế men cyclo-oxygenase

– Các kháng thể đơn dòng của chuột chống lại một số thành phần của tiểu cầu (như GPIIb/IIIa..) cũng có khả năng ức chế chức năng của tiểu cầu và chống hình thành huyết khối ở động vật .

– Các peptid tổng hợp có chứa đoạn acid amin với tuần tự arginin-glycin-asparagin cũng là những chất có khả năng ức chế chức năng tiểu cầu và chống tạo thành huyết khối ở động vật

– Acid béo omega-3 ( $\omega$ -3) có nhiều trong dầu cá, cũng có tác dụng làm thời gian máu chảy kéo dài và làm giảm sự ngưng tập tiểu cầu, do nó cạnh tranh với acid arachidonic trong việc sử dụng men cyclo-oxygenase

– Các chất nitrat, thuốc chẹn beta, chất chẹn dòng calci, các kháng sinh thuộc nhóm beta lactam, chất đối kháng serotonin và suloctidil cũng là những thuốc có hoạt tính chống tiểu cầu với các mức độ khác nhau.

## **II. NHỮNG CHỈ ĐỊNH SỬ DỤNG LIỆU PHÁP KHÁNG TIỂU CẦU TRONG LÂM SÀNG**

### **1. Bệnh tim có thiếu máu cơ tim cục bộ**

– Aspirin liệu pháp có thể có lợi trong hoàn cảnh sau:

+ Dự phòng cho các bệnh nhân chưa có biểu hiện bệnh lý tim mạch nhưng có các yếu tố nguy cơ (như đái tháo đường, béo bệu, tuổi cao.. ..)

+ Dự phòng nhồi máu cơ tim thứ phát cho các bệnh nhân đã bị nhồi máu cơ tim.

+ Ở các bệnh nhân bị chứng đau thắt ngực không thường xuyên

+ Aspirin cũng là một thuốc bổ sung trong liệu pháp tiêu cục đông, hoặc trong các thủ thuật tạo hình mạch vành hay thực hiện by-pass động mạch vành.

– Việc sử dụng aspirin đã làm giảm đáng kể các trường hợp nhồi máu cơ tim, đột quỵ; chết do bệnh lý mạch máu và làm giảm cả tỷ lệ chết chung.

– Liều aspirin : Rất khó nói được liều nào là liều tối ưu nhất; nhiều tác giả khuyến cáo nên sử dụng liều nằm trong khoảng 75 - 325mg/ngày.

– Aspirin không có tác dụng hữu hiệu đối với các thể đau thắt ngực cố định mạn tính.

– Ngoài aspirin thì ticlopidin cũng được coi là một thuốc có khả năng làm giảm tỷ lệ bệnh nhân bị nhồi máu cơ tim và các trường hợp tử vong do bệnh lý mạch máu.

## **2. Bệnh van tim**

Ở các bệnh nhân có lắp van giả thường được chỉ định sử dụng liệu pháp chống đông bằng đường uống. Bên cạnh đó một số tác giả khuyến cáo nên sử dụng thêm aspirin hoặc dipyridamol cho các bệnh nhân lắp van giả mà có nghẽn mạch - huyết khối.

## **3. Rung nhĩ**

Việc sử dụng aspirin là có ích cho các bệnh nhân bị rung nhĩ. Tuy nhiên chỉ định này nên dè dặt.

## **4. Bệnh mạch não**

Khi sử dụng aspirin với liều 300-1500mg/ngày cho các bệnh nhân bị triệu chứng mạch não hoặc trước đó bị nhồi máu cơ tim thì tỷ lệ các bệnh nhân bị đột quỵ hoặc chết do bệnh lý mạch não sẽ giảm đi đáng kể.

Sử dụng ticlopidin thì cũng có thể làm giảm được tỷ lệ đột quỵ và tử vong.

Nếu sử dụng dipyridamole cùng với aspirin thì cũng không tốt hơn phác đồ chỉ có aspirin.

## **5. Các bệnh lý tăng sinh tủy (myeloproliferative diseases)**

Trong các bệnh lý tăng sinh tủy (như tăng tiểu cầu tiên phát, đa hồng cầu tiên phát, loxêmi kinh dòng hạt, thậm chí cả trong bệnh xơ tủy tiên phát vô căn) đều thường có hiện tượng tăng số lượng tiểu cầu. Việc sử dụng aspirin cho các bệnh nhân này là rất cần thiết.

Kinh nghiệm chúng tôi: Trong mỗi tuần chỉ dùng 2 - 3 ngày liên tiếp rồi nghỉ 5 hoặc 4 ngày còn lại. Liều 500 - 1500 mg/ngày. Với cách dùng này qua nhiều năm theo dõi hầu như chúng tôi chưa thấy ai bị biến chứng xuất huyết (chảy máu chân răng, chảy máu đường tiêu hoá, xuất huyết dưới da...).

## **6. Bệnh lý mạch máu**

Trong một số bệnh lý vi mạch máu gây ra huyết khối hoặc ở một số bệnh lý nào đó mà có gây ra huyết khối nghẽn mạch ... thì đều nên dùng aspirin.

Nói chung khi có huyết khối tĩnh mạch thường là đã có chỉ định sử dụng liệu pháp chống đông, tuy nhiên việc sử dụng thêm aspirin vẫn thực sự có lợi. Ở các trường hợp có huyết khối tĩnh mạch việc sử dụng aspirin tỏ ra có lợi hơn so với huyết khối động mạch.

## **7. Trong một số biến chứng thai nghén**

Theo ý kiến của nhiều tác giả nước ngoài thì ở những trường hợp bị sản giật hoặc tiền sản giật mà có cao huyết áp thì nên chỉ định sử dụng aspirin liều thấp, vì có thể làm giảm được tỷ lệ các bệnh nhân bị các di chứng của rối loạn đông máu và cả tỷ lệ của các trường hợp bị tử vong nữa.

*\*Lưu ý:*

Như vậy chỉ định của các thuốc kháng tiểu cầu (đặc biệt là aspirin) là khá rộng rãi, tuy nhiên cũng cần hết sức tránh việc lạm dụng (về liều

lượng và số ngày dùng), vì có thể gây ra tai biến chảy máu, nhất là xuất huyết đường tiêu hoá.

## **ĐIỀU TRỊ BẰNG CÁC THUỐC KHÁNG ĐÔNG**

### **(Anti-coagulant therapy)**

Trong lâm sàng việc sử dụng các thuốc kháng đông (như heparin, warfarin...) là rất phổ biến. Lợi ích của các thuốc này đã được nhiều thầy thuốc công nhận. Tuy nhiên để việc sử dụng các tác nhân này được hiệu quả mà an toàn thì không dễ; Đòi hỏi người sử dụng phải nắm rất chắc những kiến thức về đông máu. Bởi vậy, chúng tôi viết phần này với hy vọng cung cấp thêm cho các bác sĩ thực hành trên lâm sàng những điều thiết yếu về đông máu dưới góc độ của chuyên khoa huyết học.

Mặc dầu đã tham khảo nhiều tài liệu về cách dùng, đặc biệt là liều lượng của thuốc. Tuy nhiên trong quá trình áp dụng, các thầy thuốc lâm sàng cũng nên tham khảo thêm hướng dẫn sử dụng thuốc do các hãng sản xuất đề nghị (thường là bản hướng dẫn có kèm theo trong hộp thuốc).

Xin nêu một số kháng đông chủ yếu sau đây:

### **I. HEPARIN TIÊU CHUẨN (STANDARD HEPARIN)**

Còn gọi là heparin tự nhiên, hay heparin chưa phân đoạn (unfractionated heparin = UFH)

#### **1. Vài nét đại cương**

— Heparin là một chất có nguồn gốc từ tế bào mast của tổ chức liên kết (ở gan, phổi, thận, tim, hạch bạch huyết); Bản chất là một phân tử phức tạp gồm hơn 300 polysaccharid khác nhau, có trọng lượng phân tử 60.000

- 1000.000 dalton. Hiện nay các heparin tiêu chuẩn được sử dụng chủ yếu trên lâm sàng có trọng lượng phân tử trung bình là 15.000 dalton.

— Cơ chế tác động:

+ Heparin tác động rất mạnh lên thrombin (IIa) do việc tham gia tạo thành phức hợp bao gồm : thrombin-AT-III-heparin. Qua đó thực hiện việc hạn chế tác dụng của thrombin bằng hai cách: ức chế sự hoạt động của thrombin và gia tốc sự phân huỷ thrombin.

+ Ngoài ra heparin và AT- III cũng bất hoạt được các serin protease khác nữa như Xa, IXa. Như vậy heparin chủ yếu ức chế đông máu theo con đường nội sinh. Tuy nhiên theo sách *“Williams hematology”* (1995) thì heparin còn có khả năng ức chế đông máu theo con đường ngoại sinh nữa.

— Heparin có thể gắn đến mức bão hoà với các protein huyết tương, tế bào nội mạc, monocyte. Cần chú ý đặc điểm này để áp dụng trong việc thực hiện một liệu pháp heparin hợp lý và đủ hiệu lực.

— Thời gian bán huỷ của heparin là 30-150 phút. Khi vào máu, nồng độ heparin sẽ cực đại (peak level) ở thời điểm 4 -6 giờ sau khi tiêm.

— Đường dùng: Hiện nay cách hay dùng nhất là truyền heparin tĩnh mạch liên tục. Cách tiêm tĩnh mạch từng đợt ngắt quãng ít dùng hơn vì nguy cơ chảy máu cao. Tiêm dưới da cũng hiệu lực như tiêm tĩnh mạch, nhưng cần dùng với liều cao hơn. Một số tác giả khuyên: Để điều trị các trường hợp huyết khối thì trước khi tiêm dưới da cần tiêm một liều tĩnh mạch để đảm bảo cho heparin được gắn đến mức bão hoà với các tế bào nội mạc trước đã.

## **2. Các xét nghiệm được sử dụng để theo dõi điều trị heparin**

*Khi sử dụng heparin một số chỉ số sau có thể thay đổi:*

Thời gian máu đông (phương pháp Lee-White): Kéo dài

Thời gian Howell : Kéo dài

Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick): Kéo dài

Thời gian cephalin (PTT) : Kéo dài

Thời gian cephalin-kaolin (APTT): Kéo dài

Số lượng tiểu cầu: Giảm

Định lượng antithrombin III (AT-III): Giảm

Chỉ số r+k (trong đàn hồi cục máu đông): Kéo dài

Tuy nhiên trong thực tế để theo dõi việc điều trị cần lưu ý:

– Xét nghiệm cần làm để theo dõi điều trị heparin tiêu chuẩn là APTT, vì so với các xét nghiệm thời gian máu đông, thời gian Howell, và cả thời gian cephalin (PTT) thì xét nghiệm APTT nhạy và chính xác hơn.

– Ở những labo có điều kiện thì có thể theo dõi bằng xét nghiệm định lượng nồng độ chống Xa (anti-Xa assay). Đây là một xét nghiệm rất tốt, đặc biệt là khi sử dụng heparin tiêu chuẩn với liều thấp ( $<0.2$  IU/ml) vì khi đó xét nghiệm APTT không đủ nhạy để phát hiện.

– Ở các bệnh nhân có yếu tố kháng đông lupus (lupus anti-coagulant) thì xét nghiệm APTT bị kéo dài, lúc này nếu theo dõi điều trị heparin bằng APTT sẽ không còn chính xác nữa. Bởi vậy trong những trường hợp đó cần phải làm xét nghiệm chống Xa (anti-Xa assay)- là một xét nghiệm định lượng đặc hiệu hoạt tính chống Xa của heparin.

– Xét nghiệm số lượng tiểu cầu cần làm vì nếu số lượng tiểu cầu mà quá thấp thì không nên dùng heparin; mặt khác trong quá trình điều trị cũng cần kiểm tra lại số lượng tiểu cầu để phát hiện sớm hiện tượng giảm tiểu cầu do cảm ứng bởi việc điều trị heparin gây ra.



### 3. Liệu pháp heparin

Đối với heparin tiêu chuẩn việc điều trị và theo dõi cần thực hiện như sau:

a) Trong điều trị dự phòng (*preventive therapy*)

– Liều: 200 đơn vị/kg/24giờ (phác đồ KakKar)

Có thể tiêm dưới da 5000IU/lần, ngày tiêm 2-3 lần.

Một số tác giả đề nghị 5000IU đầu tiên nên tiêm tĩnh mạch.

– Theo dõi: Bằng xét nghiệm APTT, hoặc định lượng nồng độ hoạt tính chống Xa (anti-Xa assay).

– Nếu thời gian lấy máu để xét nghiệm là một giờ trước khi tiêm mũi tiêm sau thì giá trị cần đạt được là:

+ APTT không thay đổi so với chứng;

+ Hoặc nồng độ hoạt tính chống Xa  $\leq 0,1$  IU/ml

– Nếu thời gian lấy máu là giữa 2 lần tiêm, thì giá trị cần đạt được là:

+APTT: Chỉ hơi kéo dài (tối đa là dài hơn 10-12 giây so với chứng)

+Hoặc nồng độ hoạt tính chống Xa = 0,1- 0,15 IU/ml

b) Trong điều trị chữa bệnh (*curative therapy*)

Cách thứ nhất:

– Liều đề xuất là: 400-800 IU/kg/24giờ

– Đường dùng:

+ Truyền tĩnh mạch liên tục:

Có thể lấy máu để xét nghiệm theo dõi vào bất cứ lúc nào. Xét nghiệm để theo dõi là APTT hoặc nồng độ hoạt tính chống Xa. Giá trị cần đạt được là:

APTT: Dài gấp 2,0-3,0 lần so với chứng;

Hoặc nồng độ hoạt tính chống Xa = 0,4-0,6 IU/ml

+ Tiêm dưới da 2-3 lần trong ngày :Theo dõi bằng hai cách:

Lấy xét nghiệm vào 1 giờ trước khi tiêm mũi tiếp theo, giá trị cần đạt được là:

APIT dài gấp 1,5-2,0 lần so với chứng; Hoặc nồng độ hoạt tính chống Xa=0,15-0,3 IU/ml

Hoặc có thể lấy máu vào giữa 2 lần tiêm, giá trị cần đạt được là:

- APTT dài gấp 2-3 lần so với chứng
- Nồng độ hoạt tính chống Xa = 0,4-0,6 IU/ml

Hay có thể tiêm tĩnh mạch cách hồi (hiện nay ít dùng, vì nguy cơ chảy máu cao). Lấy máu xét nghiệm vào 1 giờ trước khi tiêm mũi tiếp theo. Giá trị cần đạt được là:

- APTT dài gấp 1,5-2,0 lần so với chứng.
- Nồng độ hoạt tính chống Xa = 0,15-0,30 IU/ml.

*Cách thử hai:*

- Cách dùng:

Tiêm tĩnh mạch liều đầu tiên 5.000 IU.

Sau đó truyền tĩnh mạch liên tục với liều 30.000 - 40.000 IU/ngày

(Lưu ý: Ở các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết cao, như bị giảm tiểu cầu, đang có vết mổ, tiền sử có xuất huyết tiêu hoá... thì nên dùng liều ở giới hạn thấp; Còn ở các bệnh nhân có nguy cơ xuất huyết thấp thì nên dùng liều ở giới hạn cao).

– Cách theo dõi: Sau 4-6 giờ kể từ khi bắt đầu tiêm heparin cho lấy máu xét nghiệm APTT. Duy trì cho giá trị của APTT bằng khoảng 1,5-2,5 lần so với chứng là được.

Nếu APTT chưa đạt mức 1,5-2,5 so với chứng thì tiếp tục tiêm heparin tĩnh mạch thêm một lần bổ sung nữa, với liều như sau:

+ Khi APTT <1,2 lần: Tiêm liều 5.000 IU ;

+ Khi APTT bằng 1,2-<1,5 lần: Tiêm liều 2.500 IU .

Sau đó lại tiếp tục truyền heparin tĩnh mạch. Sau 4-6 giờ kể từ khi tiêm liều heparin bổ sung cần lấy máu kiểm tra lại APTT.

*Cách thứ ba:*

Là cách hiện nay được nhiều sách huyết học có tên tuổi giới thiệu vì được nhiều người ưa dùng nhất.

– Pha dung dịch heparin để truyền: 20.000 IU trong 500 ml dịch truyền (nồng độ thuốc là cố định 40 IU/ml).

– Cách dùng :

+ Đầu tiên tiêm tĩnh mạch một lần với liều 5.000 IU.

+ Tiếp theo là truyền tĩnh mạch liên tục với dung dịch đã pha trên, với liều như sau:

Ở các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu cao: liều bắt đầu là 31ml/giờ  
(=31ml x 40 IU x 24giờ = 29.760 IU/ngày)

Ở các bệnh nhân có nguy cơ chảy máu thấp: liều bắt đầu là 42ml/giờ  
(=40320 IU/ngày)

– Cách theo dõi:

Sau 4-6 giờ cho lấy máu kiểm tra xét nghiệm APTT, trên cơ sở đó điều chỉnh lại liều theo bảng sau (xem bảng 13):

Bảng 13: Hướng dẫn điều chỉnh heparin

Xét nghiệm APTT	Thay đổi tỷ lệ	Thay đổi liều	Cần làm tiếp
≤ 45 giây	Thêm 6ml/giờ	Thêm 5.760 IU/ngày (=40 IU x 6ml x 24 giờ).	Sau 4-6 giờ làm lại xét nghiệm APTT)
46 -54 giây	Thêm 3ml/giờ	Thêm 2.880 IU/ngày	Sau 4-6 giờ làm lại xét nghiệm APTT
55-85 giây	Không	Không	Không
86-110 giây	Bớt 3ml/giờ	Giảm 2.880 IU/ngày (= 40 IU x 3 ml x 24 giờ)	Ngừng truyền heparin. 1 giờ, sau đó thì truyền lại. Lấy máu kiểm tra APTT sau khi dùng lại heparin 4-6 giờ
>110 giây	Bớt 6ml/giờ	Giảm 5.760 IU/ngày	Ngừng truyền heparin một giờ, sau đó thì truyền lại. Lấy máu kiểm tra APTT sau khi dùng lại heparin 4-6 giờ

*\*Một số lưu ý:*

– Trong điều trị các nghẽn mạch huyết khối, liệu pháp heparin chỉ đưa lại kết quả (tức là duy trì được APTT nằm trong giới hạn cần thiết ở 24 giờ đầu) khi đã loại bỏ được tác nhân gây ra huyết khối.

– Liều cần thiết cho điều trị kháng đông thường giảm sau vài ngày, khi mà quá trình huyết khối đã kiểm soát được; Lúc đó có thể chuyển sang sử dụng các thuốc kháng đông đường uống (ví dụ : warfarin...) (xem thêm mục III. 5.)

#### 4. Nói về hiện tượng kháng heparin

– Gọi là kháng heparin khi phải sử dụng với liều  $>35.000$  IU/24 giờ mới tạo ra được một hiệu quả kháng đông trung bình.

– Nguyên nhân: Là do tăng việc gắn heparin với các protein huyết tương (như vitronectin), yếu tố 4 tiểu cầu, monocyte hoặc tế bào nội mạc.

Mặt khác cũng chứng tỏ: Quá trình huyết khối vẫn còn xảy ra mạnh mẽ (mặc dầu để có điều trị chống đông); Hoặc ở đây có sự bất lực tương đối của phức hợp heparin-AT III trong việc trung hoà thrombin.

– Xử lý: Nhanh chóng loại bỏ nguyên nhân gây ra huyết khối; Có thể tăng liều heparin lên dưới sự kiểm soát chặt chẽ của xét nghiệm APTT; Tuy nhiên không được quá lạm dụng vì rất dễ gây ra biến chứng giảm tiểu cầu, chảy máu do dùng quá liều heparin.

#### 5. Biến chứng trong điều trị bằng heparin

##### a) Chảy máu

– Có thể gặp khoảng 5% ở các bệnh nhân điều trị heparin đủ liều.

– Hay gặp ở các bệnh nhân đang phẫu thuật, đột quỵ; có tiền sử chảy máu tiêu hoá; bệnh thận, tuổi cao, số lượng tiểu cầu giảm ( $<100 \times 10^9/l$ ); hoặc ở các bệnh nhân đồng thời có điều trị bằng các thuốc kháng tiểu cầu, hoặc tiêu đông.

– Ở các trường hợp điều trị dự phòng huyết khối bằng heparin liều nhỏ thì ít có các chảy máu lớn, nhưng vẫn có thể có các chảy máu nhỏ (như chảy máu chân răng; bầm tím chỗ tiêm chọc...)

##### b) Giảm tiểu cầu do heparin:

– Đây là một phản ứng đặc ứng (idiosyncratic) xảy ra sau điều trị heparin 7-14 ngày, nhưng cũng có thể xảy ra sớm hơn.

– Sử dụng heparin có nguồn gốc từ bò thì hay có biến chứng nặng hơn so với của lợn.

– Biểu hiện: Có thể có xuất huyết, nhưng ít; chủ yếu là xảy ra huyết khối, đặc biệt là huyết khối động mạch. Nguyên nhân do tiểu cầu được hoạt hoá in-vivo.

– Một số xét nghiệm để theo dõi: Số lượng tiểu cầu, ngưng tập tiểu cầu, xét nghiệm phóng thích serotonin...

– Xử lý: Trước hết nên ngừng sử dụng heparin khi có hiện tượng giảm tiểu cầu do cảm ứng. Số lượng tiểu cầu sẽ trở lại bình thường trong vòng 4 ngày sau khi ngừng sử dụng heparin.

*\*Chú ý:*

Để đề phòng các biến chứng chảy máu hoặc giảm tiểu cầu do điều trị bằng heparin nhất thiết phải sử dụng các xét nghiệm đông máu để theo dõi. Dưới đây là những gợi ý để thăm dò những bệnh nhân bị chảy máu trong lúc đang điều trị bằng heparin (xem bảng 14).

*Bảng 14: Thăm dò các bệnh nhân bị chảy máu trong khi đang điều trị heparin.*

Kết quả xét nghiệm	Lý do và xử lý
- APTT: Dài gấp 2-3 lần so với chứng; - Tiểu cầu: Bình thường; - Fibrinogen: Bình thường.	- Quá liều heparin. - Giảm hoặc ngừng điều trị heparin.
- APTT : Trong giới hạn bình thường hoặc kéo dài - Tiểu cầu: Thấp. - Fibrinogen: Bình thường.	- Giảm tiểu cầu do dùng heparin. - Ngừng sử dụng heparin.
- APTT: Rất dài - Tiểu cầu: Thấp - Fibrinogen: Thấp.	- Có thể DIC ? hoặc bệnh lý gan hay thận ? - Nếu đang sử dụng heparin, thì: + Định lượng lại nồng độ heparin (bằng kỹ thuật anti- Xa assay). + Điều chỉnh lại liều heparin

### c) Loãng xương

Khi sử dụng heparin liều cao ( $>20.000$  IU/ngày) và kéo dài ( $>5$  tháng) thì có thể xảy ra biến chứng loãng xương do bởi tăng hoạt động của hủy cốt bào (osteoclast).

### d) Các tác dụng phụ khác

- Giảm aldosteron
- Phản ứng quá mẫn
- Tăng men gan
- Cường đau dương vật
- Hoại tử da khu trú...

## 6. Quá liều heparin

Sử dụng heparin quá liều có thể gây ra một số biến chứng nghiêm trọng như tăng nguy cơ xuất huyết, giảm tính đông máu của các serin protease.

Để huỷ bỏ tác dụng của heparin nên sử dụng protamin. 1mg protamin sulphat có thể trung hoà được 100 IU heparin. Protamin chỉ trung hoà được hiệu lực chống thrombin nhưng không trung hoà được hiệu lực chống Xa của heparin.

Các liều thông thường được sử dụng theo đường tĩnh mạch ở người lớn là:

+ 3ml (= 3.000 UAH) protamin nếu sự trung hoà được thực hiện trong vòng 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều heparin cuối cùng.

+ 2ml (= 2.000 UAH) protamin nếu sự trung hoà được thực hiện sau 6 giờ đầu kể từ khi tiêm liều heparin cuối cùng.

Có thể sử dụng lặp lại sau mỗi 2 hoặc 3 giờ cho đến 12 giờ sau nếu chưa trung hoà hết toàn bộ lượng heparin.

## II. HEPARIN CÓ TRỌNG LƯỢNG PHÂN TỬ THẤP

(Low molecular weight heparin = LMWH)

### 1. Cấu tạo, cơ chế tác dụng và một số biệt dược của LMWH

LMWH là một loại heparin có trọng lượng phân tử trung bình chỉ bằng 6000 dalton, thấp hơn nhiều so với heparin tiêu chuẩn.

LMWH có hoạt tính chống Xa cao hơn so với hoạt tính chống thrombin; Bởi vậy loại heparin này có tác dụng kéo dài chống huyết khối, còn tác dụng chống đông máu thì lại giảm nhiều. Thuốc thường được chỉ định để phòng ngừa huyết khối nghẽn mạch, nhất là trong phẫu thuật; và còn được chỉ định để phòng rối loạn đông máu trong chạy thận nhân tạo.

Về mặt xét nghiệm cần lưu ý là: LMWH không làm thay đổi nhiều thời gian cephalin-kaolin (APTT); Bởi vậy không dùng xét nghiệm APTT để theo dõi, mà phải theo dõi bằng xét nghiệm định lượng hoạt tính chống Xa (anti-Xa assay).

Có nhiều biệt dược khác nhau của LMWH. Dưới đây là một số thuốc LMWH có bán trên thị trường:

– Lovenox (tên khác: Levenox): Bơm tiêm, chứa sẵn dung dịch có 20mg hoặc 40mg trong 0,2ml hoặc 0,4ml.

– Fraxiparin: Bơm tiêm; chứa 0,2; 0,3; 0,4; 0,6; 0,8 hoặc 1,0ml. Cứ 1ml có hoạt tính bằng: 25.000 đơn vị CI chống Xa, tương ứng với: 10.250 đơn vị quốc tế chống Xa (1 đơn vị CI chống Xa tương ứng với 0,41 đơn vị quốc tế chống Xa)

– Fragmin (tên khác: Tedelparin):

Ống tiêm 1ml, chứa 10.000 đơn vị quốc tế chống Xa (IU anti-Xa)

### 2. Liều lượng, cách dùng và cách theo dõi trong điều trị bằng LMWH

(Xem bảng 15)



**Bảng 15: Điều trị bằng heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH)**

Loại thuốc	liều thường dùng	Cách dùng	Thời gian lấy mẫu	Kết quả cần đạt được
<b>A. Điều trị dự phòng (preventive therapy):</b>				
- Lovenox - Clevan	Nguy cơ huyết khối trung bình: 20mg	Tiêm dưới da, mỗi ngày một lần.	Luôn lấy máu để làm xét nghiệm vào lúc nồng độ thuốc cao nhất: 3-4 giờ sau khi tiêm	Nồng độ LMWH $\approx$ 0,2 anti-Xa IU/ml
	Nguy cơ huyết khối cao: 40mg	Tiêm dưới da mỗi ngày một lần.		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,4 anti-Xa IU/ml
Fragmin	- Nguy cơ trung bình: 2.500 anti-Xa IU/ngày	Tiêm dưới da mỗi ngày một lần.		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,2 anti-Xa IU/ml
	- Nguy cơ cao: 5.000 anti-Xa IU/ngày	Tiêm dưới da mỗi ngày một lần.		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,4 anti-Xa IU/ml
Fraxiparine	- Nguy cơ huyết khối trung bình : 7.500 CI anti-Xa IU/ngày	Tiêm dưới da mỗi ngày một lần.		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,2 anti-Xa IU/ml (luôn phải < 0,3 anti-Xa IU/ml)
	- Nguy cơ huyết khối cao: 100-150 CI anti-Xa IU/ngày	Tiêm dưới da mỗi ngày một lần.		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,4 anti-Xa IU/ml
<b>B. Điều trị chữa bệnh (curative therapy):</b>				
- Lovenox - Clexan	1mg/kg/12 giờ ( $\approx$ 100 anti-Xa IU/kg/12 giờ)	Tiêm dưới da 2 lần/ngày	Lấy máu vào lúc thuốc có nồng độ cao nhất: 3-4 giờ sau khi tiêm	Nồng độ LMWH $\approx$ 0,5-1,2 anti-Xa IU/ml
Fragmin	100-120 anti-Xa IU/kg/12 giờ	Tiêm dưới da 2 lần/ngày		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,5-1 anti-Xa IU/ml
Fraxiparine	225 CI anti-Xa IU/kg/12 giờ ( $\approx$ 100 anti-Xa IU/kg/12 giờ)	Tiêm dưới da 2 lần/ngày		Nồng độ LMWH $\approx$ 0,5-1 anti-Xa IU/ml

**Ghi chú:**

- 1. CI (trong thuốc fraxiparine) là chữ viết tắt của : Choay institute; (Ví dụ: 7.500 CI anti-Xa U hiểu là : 7.500 đơn vị chống Xa của Viện Choay)
- 2. Trong điều trị chữa bệnh bằng LMWH nên giữ cho xét nghiệm APTT dài hơn chứng khoảng 10-15 giây là được.

### 3. Một số lưu ý

– Qua nhiều nghiên cứu cho thấy nói chung LMWH cũng an toàn như heparin chuẩn.

– Người ta chưa biết được protamin có trung hoà được tác dụng của LMWH không ?

– Có những báo cáo cho thấy LMWH cũng có thể gây ra giảm tiểu cầu.

### 4. Những xét nghiệm được sử dụng để theo dõi điều trị bằng LMWH

– Nồng độ LMWH (anti-Xa assay) là xét nghiệm định lượng đặc hiệu rất có ích để theo dõi việc sử dụng heparin có trọng lượng phân tử thấp.

– Số lượng tiểu cầu: Cần làm để đề phòng giảm tiểu cầu do dùng heparin.

– Thời gian cephalin-kaolin (APTT) rất ít bị thay đổi khi dùng LMWH, bởi vậy không được coi là một xét nghiệm theo dõi trong liệu pháp này.

### 5. Các chỉ định điều trị bằng heparin

Nói chung cho cả heparin tiêu chuẩn và heparin có trọng lượng phân tử thấp heparin được chỉ định để điều trị trong các bệnh sau:

– Nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch, đặc biệt là trong nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch sâu:

+ Liệu pháp heparin cũng là một trong những chỉ định điều trị khởi đầu, và thường được dùng ngắn ngày để đề phòng biến chứng xuất huyết hoặc giảm tiểu cầu do heparin.

+ Hiệu quả điều trị của heparin tiêu chuẩn và heparin có trọng lượng phân tử thấp là như nhau. Nhiều tác giả cho rằng : Nếu điều trị bằng

heparin có trọng lượng phân tử thấp với liều cố định thì việc theo dõi đơn sẽ giản hơn vì không cần quá chặt chẽ lắm.

+ Trong điều trị dự phòng các bệnh nhân có nguy cơ cao bị nghẽn mạch huyết khối: Nên dùng LMWH, hoặc heparin tiêu chuẩn với liều: 5.000 IU, tiêm dưới da, 8-12 giờ tiêm một lần.

– Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC): Heparin liệu pháp là một trong những biện pháp điều trị rất quan trọng trong DIC.

(Xem thêm phần: Đông máu rải rác trong lòng mạch.)

– Huyết khối động mạch vành:

Qua nghiên cứu thấy heparin làm giảm tỷ lệ chết, tái nhồi máu và đột quỵ. Tuy nhiên chỉ định điều trị heparin trong huyết khối động mạch vành, và cả trong nhồi máu cơ tim hiện nay vẫn còn tranh luận.

Ngoài ra heparin còn được sử dụng để điều trị cho các bệnh nhân bị cơn đau thắt ngực không ổn định.

– Huyết khối gây nghẽn mạch não: Chỉ định dùng heparin vẫn còn chưa ngã ngũ.

– Các chỉ định khác: Heparin còn được chỉ định trong một số bệnh như: Hen do tập thể dục, hoặc phòng ngừa tắc tĩnh mạch gan sau ghép tuỷ xương.

### III. CÁC THUỐC CHỐNG ĐÔNG ĐƯỜNG UỐNG

Các thuốc chống đông đường uống (còn gọi là các chất đối kháng vitamin K) bao gồm hai nhóm:

– Dẫn xuất của 4- OH coumarin. Có các thuốc:

Coumadine (warfarin);

Sintrom;

Tromexan;

- Dẫn xuất của indandion. Gồm các thuốc:

Phenidion.

Fluindion.

Ở đây tập trung trình bày về warfarin, vì đó là thuốc hay dùng nhất.

### 1. Vài nét đại cương về warfarin

- Warfarin-dẫn suất coumarin và là một kháng vitamin K rất thông dụng. Thuốc có tác dụng ức chế epoxyd reductase, từ đó làm tăng tỷ số oxyd/vitamin K. Lượng oxyd nhiều sẽ cạnh tranh với vitamin K<sub>1</sub> ở vùng thụ cảm làm cho vitamin K<sub>1</sub> bị giảm hiệu lực. Như vậy qua cơ chế tác động này mà warfarin đã ức chế được hoạt động của các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K như: II, VII, IX, X, protein C và protein S.

(Lưu ý : Khi sử dụng các thuốc kháng vitamin K, cũng như khi cơ thể thiếu vitamin K thì gan không tổng hợp ra được các yếu tố đông máu II, VII, IX, X.. mà chỉ tạo ra được các tiền yếu tố của chúng mà thôi. Các protein này tập hợp dưới tên gọi là PIVKA (proteins induced by vitamin K absence or antagonist); đó là các protein có hoạt tính đông máu rất thấp, thậm chí là có thể ức chế lại quá trình đông máu.)

- Thuốc được hấp thụ qua đường uống; vào máu thuốc gắn rất chặt với protein huyết tương; Chỉ có ở dạng tự do mới hoạt động. Thời gian bán huỷ là 36-48 giờ. Thuốc bị phân huỷ bởi các enzym microsome của gan. Thuốc qua rau nhưng không tiết qua sữa.

### 2. Vấn đề sử dụng warfarin

- Liều: Có thể dùng 1-2 mg/ngày, uống 6 ngày trong 1 tuần. Tuy nhiên liều này thay đổi rất nhiều (có thể dùng đến 35 mg/tuần).

- Trong các bệnh lý gây thiếu hụt vitamin K như hấp thụ kém, có dùng kháng sinh, hay đói, bệnh lý về gan, các tình trạng tăng chuyển hoá

và khi có sự tác động tương hỗ của thuốc thì thấy có sự tăng đáp ứng khi dùng warfarin.

- Có rất nhiều thuốc có thể tương tác với warfarin, ví dụ :
  - + Các thuốc mà cạnh tranh với warfarin trong việc gắn với các protein trong huyết tương thì làm tăng hiệu lực chống đông của warfarin;
  - + Các thuốc làm ngăn cản sự hấp thụ warfarin (như cholestyramine), hoặc làm tăng sự chuyển hoá qua vai trò của men oxidase hỗn hợp (như barbiturat, rifampicin) thì làm giảm hiệu lực chống đông khi dùng warfarin.

+ Aspirin và các thuốc chống viêm không steroid (NSAID) làm tăng nguy cơ chảy máu do làm rối loạn chức năng tiểu cầu và tổn thương niêm mạc dạ dày. Bởi vậy trong khi điều trị warfarin cần phải theo dõi chặt chẽ khi bổ sung, hoặc ngừng sử dụng hay thay đổi liều của các thuốc nói trên để có thể đảm bảo duy trì được một liều an toàn nhưng vẫn có hiệu quả.

- Hiện tượng kháng warfarin. Có thể do nhiều nguyên nhân:

+ Do bệnh lý di truyền làm tăng chuyển hoá hoặc giảm việc gắn thuốc vào các receptor ở gan.

+ Hoặc có thể do có thai, hấp thu thuốc kém; hay do đưa vào cơ thể một lượng vitamin K quá lớn.

Hiện tượng kháng warfarin đã làm giảm hiệu lực của thuốc.

Một điều cần lưu ý là: warfarin phát huy hiệu lực chậm; thường là phải sau 4-5 ngày. Vì vậy trong các phác đồ điều trị phối hợp với heparin thường phải dùng warfarin trước khi ngừng heparin vài ngày (*xem thêm phần 5 "Một số chỉ định sử dụng các thuốc chống đông đường uống"*).

### **3. Một số xét nghiệm có thay đổi khi dùng warfarin**

- Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick): Kéo dài
- Thrombotest: Kéo dài

- Xét nghiệm P-P: Kéo dài
- Một số chỉ số định lượng của yếu tố II, VII, IX và X : Thường bị giảm.
- Trong TEG: Chủ yếu là chỉ số r+k: Kéo dài.

Tuy nhiên để theo dõi điều trị warfarin, nhiều tác giả đề nghị chỉ cần sử dụng xét nghiệm thời gian prothrombin là được. Trong đó cần lưu ý:

+ Thời gian prothrombin là một xét nghiệm đơn giản, dễ làm nhưng kết quả bị phụ thuộc rất nhiều bởi thromboplastin sử dụng trong xét nghiệm.

+ Bởi vậy cần sử dụng chỉ số INR (international nomalized ratio) để điều chỉnh liều. Công thức tính INR:

$$INR = \left\{ \frac{PT \text{ bệnh nhân}}{PT \text{ chứng}} \right\}^{ISI}$$

Trong đó ISI là chỉ số nhạy cảm quốc tế (International Sensitivity Index), đây là chỉ số hiệu chỉnh đã được nhà sản xuất tính ra cho mỗi lô thromboplastin của hãng (xem thêm phần nói về xét nghiệm thời gian prothrombin).

+ Hiện nay nhiều tác giả đề nghị: Khi điều trị bằng warfarin nên duy trì chỉ số INR = 2-3 là an toàn; Riêng với các bệnh nhân sử dụng van tim nhân tạo thì có thể duy trì chỉ số INR = 2,5-3,5.

#### 4. Quá liều warfarin

Trong thực hành có thể xảy ra điều trị warfarin quá liều, đặc biệt là khi điều trị mà không theo dõi bằng xét nghiệm. Biểu hiện chủ yếu khi quá liều là bệnh nhân sẽ bị xuất huyết; các xét nghiệm bị thay đổi theo xu hướng giảm đông.

Xử lý: Ngưng sử dụng warfarin ngay; tuy nhiên cần nhớ là sau 48 giờ thì mới hết tác dụng của liều thuốc cuối cùng đã dùng.

Cho bệnh nhân sử dụng vitamin K, tiêm dưới da, hay tĩnh mạch (chú ý:tiêm vitaminK tĩnh mạch rất hay gây ra shock).

Những trường hợp chảy máu nặng có thể truyền huyết tương tươi đông lạnh, với liều 15 ml/kg cho bệnh nhân; thậm chí nếu quá gấp có thể dùng cả dung dịch cô đặc phức hệ prothrombin. Cần lưu ý là việc điều trị này rất dễ dẫn đến huyết khối; và cả hai chế phẩm trên đều có thể gây ra nhiễm các virus như HIV,HBV...

Nếu quá liều nhưng nhẹ, chưa có triệu chứng chỉ cần dùng vitaminK liều nhỏ (0,5-1,0 mg) là đã có thể điều chỉnh được.

### **5. Một số chỉ định sử dụng các thuốc kháng đông đường uống**

– Nói chung: warfarin được chỉ định trong các bệnh lý huyết khối, và thường có sự phối hợp với liệu pháp heparin.

– Một phác đồ điều trị huyết khối tổng quát là:

+ Bắt đầu bằng dùng heparin (dưới da hoặc tĩnh mạch);

+ Sau đó 3-5ngày thì dùng warfarin (cùng với heparin).

Sử dụng xét nghiệm thời gian prothrombin để điều chỉnh liều đạt đến hiệu quả điều trị.

+ Cắt heparin khi đã sử dụng warfarin được 4-5 ngày. Nên làm lại xét nghiệm APTT (thời gian cephalin-kaolin) sau khi ngừng sử dụng heparin 6 giờ để khẳng định được hiệu quả chống đông là do warfarin tạo ra.

*mu*

+ Để đề phòng huyết khối tái phát cần phải tái sử dụng các thuốc chống đông vài tuần hoặc vài tháng. Có thể dùng bằng 2 cách: Heparin tiêm dưới da, hoặc warfarin đường uống.

Dù dùng cách nào thì cũng phải dựa trên các xét nghiệm để điều chỉnh liều cho thích hợp: Với heparin tiêu chuẩn thì dùng xét nghiệm APTT; Còn với warfarin thì dùng xét nghiệm thời gian prothrombin, duy trì liều ở mức chỉ số INR = 2-3 là được.

– Một số bệnh lý có thể chỉ định điều trị warfarin:

+ Huyết khối cấp: Liều bắt đầu là 10 mg/ngày x 2 ngày. Sau đó hiệu chỉnh lại liều theo chỉ số INR. Làm xét nghiệm lại hàng ngày. Việc sử dụng heparin phối hợp là rất cần thiết.

+ Nghẽn mạch do huyết khối tĩnh mạch: Trước hết phải điều trị bằng heparin. Sau đó dần dần thay thế bằng warfarin.

+ Nghẽn mạch do huyết khối động mạch: Cũng bắt đầu điều trị bằng heparin và sau đó dùng warfarin phối hợp để dần dần thay thế. Một số tác giả đề nghị nên duy trì liều warfarin để chỉ số INR = 2,7-4,5 là được.

*Lưu ý về sử dụng các thuốc chống đông trong phẫu thuật:*

\* Nếu dùng warfarin cho bệnh nhân có nguy cơ huyết khối thấp (như bệnh nhân bị rung nhĩ) thì phải cắt thuốc trước khi có phẫu thuật 3-5 ngày.

\* Nếu ở các bệnh nhân có nguy cơ huyết khối cao mà có dùng heparin thì phải cắt thuốc trước khi phẫu thuật ít nhất là 6 giờ.

\* Riêng ở các phẫu thuật nhỏ thì có thể không cần cắt thuốc mà vẫn phẫu thuật được; tuy nhiên cần lưu ý giảm liều warfarin để chỉ số INR = 1,5 là có thể đảm bảo được sự an toàn.



## 6. Những tác dụng không mong muốn khi dùng thuốc kháng đông đường uống

### a) Chảy máu

– Là biến chứng hay gặp nhất khi điều trị bằng warfarin, thậm chí ngay cả khi liều dùng đang ở giới hạn an toàn.

– Các yếu tố chính gây ra sự chảy máu là:

+ Cường độ của thuốc chống đông (khi  $INR > 2,5$  thì nguy cơ chảy máu cao).

+ Lớn tuổi.

+ Tiền sử có xuất huyết đường tiêu hoá.

+ Cao huyết áp.

+ Bệnh mạch não.

+ Bệnh tim.

+ Suy thận.

+ Có sử dụng các thuốc chống đông khác hoặc aspirin, mà không theo dõi bằng xét nghiệm cẩn thận.

– Trong thực hành điều trị việc phân tích đầy đủ các yếu tố nguy cơ là rất cần thiết, để từ đó có được một chiến lược điều trị thích hợp.

– Vị trí hay bị xuất huyết nhất là đường tiêu hoá hoặc đường sinh dục-tiết niệu.

Muốn kiểm soát được tình trạng chảy máu khi dùng các thuốc chống đông đường uống thì nhất thiết phải theo dõi bằng các xét nghiệm đông máu (PT, fibrinogen, số lượng tiểu cầu...); Cần phải phân tích các kết quả xét nghiệm đó một cách khoa học để tìm ra một biện pháp xử lý thích hợp. Dưới đây là một số gợi ý khi thực hành trong lâm sàng (xem bảng 16).

**Bảng 16 : Thăm dò chảy máu ở các bệnh nhân điều trị chống đông đường uống.**

Kết quả các xét nghiệm	Nhận định và xử lý
- INR = 2,0 - 4,5 - Fibrinogen : Bình thường - Số lượng tiểu cầu : Bình thường	Chảy máu không phải do nguyên nhân bị rối loạn đông máu
- INR > 4,5 - Fibrinogen: Bình thường - Số lượng tiểu cầu: Bình thường	Hiệu lực chống đông quá mạnh. Giảm hoặc ngừng dùng thuốc chống đông đường uống.
- INR > 4,5 - Fibrinogen và/hoặc số lượng tiểu cầu thấp.	DIC ? Hoặc bệnh lý gan ? Giảm hoặc ngừng sử dụng thuốc chống đông đường uống.

**\* Chú thích:**

+ INR (International normalized ratio): Tỷ lệ bình thường hoá quốc tế.

+ DIC (Disseminated intravascular coagulation): Đông máu rải rác trong lòng mạch.

**b) Hoại tử da do warfarin**

– Biểu hiện : Trên da thường là ở vùng có nhiều mỡ (như ngực, hông...) xuất hiện những vùng đau và mất màu; về sau có thể bị hoại tử hoặc nếu nhẹ thì lên vảy.

Thường xuất hiện vào ngày thứ 3 đến thứ 8 của liệu trình dùng warfarin.

– Nguyên nhân: Có thể là do sự giảm sút quá nhanh của nồng độ protein C (cũng là một yếu tố phụ thuộc vitamin K) so với các yếu tố khác, do đó tạo ra một tình trạng tăng đông nhất thời.

Chủ yếu gặp ở phụ nữ bị thiếu protein C di truyền, hoặc ở các bệnh nhân bị huyết khối tĩnh mạch.

– Xử lý: Còn đang tranh luận. Có thể bao gồm việc: Ngừng sử dụng warfarin, thay thế bằng heparin; dùng vitamin K hoặc truyền huyết tương tươi đông lạnh cho bệnh nhân.

– Dự phòng cho các bệnh nhân có tiền sử bị hoại tử da do thuốc warfarin nhưng vẫn cần tiếp tục điều trị chống đông là: bắt đầu dùng warfarin liều nhỏ, tăng dần lên từ từ và phối hợp với heparin đủ liều.

#### c) Các tác dụng phụ khác

Cần chú ý nhất là :Warfarin được coi là một tác nhân gây quái thai (teratogen), thuốc có thể gây dị dạng hệ thần kinh, rối loạn thính giác... bởi vậy chống chỉ định sử dụng thuốc cho người có thai.

Thuốc cũng có thể gây ra bất thường trong chuyển hoá calci và gây nghẽn mạch cholesterol.

### 7.Nói về các thuốc chống đông đường uống khác

Ngoài warfarin thì trên thị trường còn có một số thuốc chống đông đường uống khác, như:

#### •Dicoumarol:

- Tên khác: dicoumarin, dicoumarolum, melitoxin...
- Biệt dược: antithrombosin, dicoumal, symparin, temparin, thrombosan...
- Viên nén 100 mg.
- Chỉ định: phòng và điều trị các chứng huyết khối, nghẽn mạch.
- Liều người lớn: 1 viên x 2 -3 lần/ ngày, dùng 2 ngày; sau đó giảm liều: 1/2- 1 viên/ ngày.

• *Eryl biscoumacetat*:

- Tên khác: Neodicumarin.
- Biệt dược: dicumacyl, dicumaryl, pelentan, trommexane, trombarin, Trombolysan.
- Dạng thuốc: viên nén 100 mg và 300 mg.
- Chỉ định: phòng và điều trị các chứng huyết khối, viêm nghẽn tĩnh mạch, nhồi máu cơ tim.

- Liều cho người lớn:

ngày 1: 0.3 g x 3 lần

ngày 2 : 0.13 g x 2 lần

ngày 3 : 0.1 g x 1 - 2 lần.

• *Sintrom*:

- Tên khác: Acenocumarol, Nicoumelone.
- Biệt dược: sintrom, syncumer, thrombostop...
- Dạng thuốc: Viên nén, 2-4mg.
- Chỉ định: Phòng huyết khối (tĩnh mạch, phổi...), dùng sau khi cắt heparin.

- Liều: 4mg/ngày x 2 ngày;

Sau đó 1-2 mg/ngày.

• *Fluindion*:

- Biệt dược: Previscan.
- Dạng thuốc: Viên nén 20mg;
- Chỉ định: Phòng huyết khối, dùng sau khi cắt heparin.
- Liều: 20mg/ngày x 3- 4 ngày; sau đó thì dùng 10mg/ngày.

## **LIỆU PHÁP TIÊU FIBRIN**

### **(Fibrinolytic therapy)**

#### **I. MỞ ĐẦU**

- Mục đích của liệu pháp tiêu fibrin là: Làm tiêu nhanh fibrin tại các cục huyết khối, vì vậy mà làm giảm được tổn thương do thiếu máu cục bộ.
- Tất cả các tác nhân tiêu fibrin có trên thị trường hiện tại đều có tác dụng hoạt hoá chuyển plasminogen thành plasmin để tiêu fibrin tạo ra các sản phẩm thoái hoá (FDPs).

#### **II. MỘT SỐ TÁC NHÂN TIÊU FIBRIN CHỦ YẾU**

##### **1. Streptokinase (SK)**

- Là một polypeptid đơn chuỗi, chiết suất từ streptococcus tan huyết nhóm  $\beta$ .
- SK không có hoạt tính động học nội sinh, nhưng nó có khả năng gắn với cả plasminogen và plasmin để tạo ra các phức hợp tiêu protein, nhằm thực hiện quá trình tiêu fibrin.

Trong số đó thì phức hợp SK-plasmin có khả năng giáng hoá fibrin mạnh nhất, thậm chí hơn cả plasmin tự do và ít bị ức chế bởi các chất ức chế như  $\alpha_2$ -antiplasmin và  $\alpha_2$ -macroglobulin.

- Hoạt tính của SK được tăng lên bởi fibrinogen, fibrin và các sản phẩm thoái giáng của fibrinogen.
- Sự lưu hành phức hợp SK-plasmin đã dẫn đến việc duy trì được một lượng plasmin trong máu (plasminemia) và do đó cũng duy trì được tình trạng tiêu fibrin một cách có hệ thống.

– Tác dụng tiêu protein của SK không chỉ thực hiện tiêu fibrin huyết khối mà cả trên fibrinogen lưu hành.

– Phức hợp SK-plasmin(ogen) bị thoái giáng bởi chính plasmin.

– SK có thể gây ra các phản ứng phụ như: Sốt, giảm huyết áp, nổi mề đay, co thắt khí phế quản. Để phòng các phản ứng phụ bằng cách sử dụng các thuốc acetaminophen, dyphenhydramin hoặc hydrocortison.

– Sử dụng SK có thể gây ra việc sinh kháng thể chống SK, hậu quả là khi điều trị SK với liều chuẩn thì hiệu lực của thuốc sẽ rất kém.

*\* Chỉ định và liều lượng của SK:*

– Nhồi máu cơ tim mới: liều 1.500.000 IU tiêm tĩnh mạch 1 lần cho 60 phút

Có thể tiêm tại chỗ với liều: 3.000 IU/phút, với thời gian 15-120 phút

– Nghẽn mạch huyết khối tĩnh mạch sâu:

+ Liều khởi đầu: 250.000-500.000 IU truyền tĩnh mạch trong 20-30 phút;

+ Sau đó: Truyền tĩnh mạch chậm 100.000 IU trong 1 giờ, thời gian điều trị 24-72 giờ.

– Tắc động mạch ngoại vi:

+ Liều khởi đầu: 250.000 IU truyền tĩnh mạch, trong 20-30 phút;

+ Sau đó: 100.000-150.000 IU, truyền tĩnh mạch, trong 1 giờ.

Điều trị tiếp tục: Căn cứ vào triệu chứng, khả năng phẫu thuật nói chung cần dùng 24-72 giờ.

– Ngoài ra cũng có thể tiêm trực tiếp SK vào động mạch phổi, động mạch vành, các xoang thanh mạc, hoặc tiêm vào động mạch gần nơi huyết khối. Chỉ định và cách dùng này theo ý kiến của bác sĩ chuyên khoa.

## 2. Phức hợp chất hoạt hoá streptokinase-plasminogen anisoyl hoá

(APSAC = anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex).

– APSAC là một phức hợp của plasminogen (có thay đổi về mặt hoá học) gần không đồng hoá trị với SK. Plasminogen ở đây có vị trí hoạt động được bảo vệ bởi một nhóm p-anisoyl liên kết đồng hoá trị.

– Sau khi tiêm tĩnh mạch một liều, sự axyl hoá khử APSAC sẽ xảy ra ngay và tạo ra được phức hợp SK-plasminogen hoạt động.

– APSAC có thời gian bán hủy dài hơn và hiệu lực tiêu fibrin lớn hơn SK.

– APSAC có thể sử dụng bằng cách tiêm nhanh vào tĩnh mạch mà không gây ra giảm huyết áp.

– Chỉ định chủ yếu APSAC là nhồi máu cơ tim cấp, liều 30 IU tiêm tĩnh mạch chậm (5 phút).

## 3. Urokinase

– Là một serin protease có thể hoạt hoá trực tiếp plasminogen. Gen tổng hợp nằm trên nhiễm sắc thể số 10, với chiều dài là 6.4 Kb và có 11 exons. Thuốc gây ra tình trạng tiêu sợi huyết một cách có hệ thống.

– In-vitro urokinase tồn tại ở dạng đơn chuỗi (scu-PA), đó chỉ là một zymogen, hoạt tính thấp; hoặc ở dạng 2 chuỗi có trọng lượng phân tử cao (HMW-tcu-PA) và ở dạng 2 chuỗi có trọng lượng phân tử thấp (LMW-tcu-PA).

Dạng thuốc urokinase thương mại của Mỹ là LMW-tcu-PA.

– Urokinase không hay gây ra phản ứng quá mẫn hoặc hình thành kháng thể.

– *Chỉ định và liều lượng của urokinase:*

+ Nghẽn mạch phổi: 4.000 IU/kg- truyền tĩnh mạch (với dung dịch glucose) trong 30 phút. Sau đó duy trì với liều 4.000 IU/kg/giờ; dùng trong 12-48 giờ

+ Huyết khối tĩnh mạch sâu: Liều như trên, thời gian duy trì là 24-72 giờ.

+ Tắc động mạch ngoại vi: Sử dụng liều toàn thân như trong nghẽn mạch phổi, duy trì từ 24-72 giờ.

+ Nhồi máu cơ tim cấp: Liều toàn thân 1.000.000-3.000.000 IU; duy trì trong 60 phút.

#### **4. Chất hoạt hoá plasminogen tổ chức (t-PA)**

– t-PA là một serin protease được tổng hợp bởi tế bào nội mạc ; Hiện nay đã có thể mua được t-PA trên thị trường, đó là sản phẩm tái tổ hợp plasminogen hoạt hoá .

– t-PA đã gắn vào fibrin cùng với plasminogen, điều này đã giúp làm tăng hiệu lực xúc tác của t-PA đối với plasminogen lên hàng trăm lần.

Như vậy t-PA có tính đặc hiệu với fibrin, đây là một lợi thế tương đối về mặt lý thuyết khi so sánh với các chất tiêu fibrin khác.

– Muốn điều trị bằng t-PA có hiệu quả cần phải duy trì một nồng độ t-PA đủ cao ổn định để có thể tạo ra một tình trạng tiêu fibrin liên tục.

– t-PA không gây ra dị ứng và cũng không hình thành kháng thể ở người sử dụng.

##### ***Chỉ định và liều lượng của t-PA:***

Nhồi máu cơ tim cấp: Sử dụng liều toàn thân là 100mg cho 3 giờ, được chia ra như sau:

6mg-dùng trong 1-3 phút;

Sau đó 54 mg dùng trong 57 phút (như vậy giờ đầu hết 60mg);

20mg cho 60 phút tiếp;

Và 20 mg còn lại cho 60 phút cuối cùng.

Có thể sử dụng t-PA cho huyết khối tĩnh mạch sâu: 100 mg dùng trong 2 giờ.



Lưu ý: không nên sử dụng t-PA với liều >100 mg.

### III. CÁC XÉT NGHIỆM THEO DÕI KHI ĐIỀU TRỊ BẰNG CÁC TÁC NHÂN TIÊU FIBRIN

#### 1. Các xét nghiệm có thay đổi khi điều trị bằng các tác nhân tiêu fibrin

- Thời gian tiêu euglobulin (nghiệm pháp von-Kaulla): Rút ngắn lại.
- Quan sát cục đông của máu toàn phần: Có hiện tượng tiêu cục đông nhanh hơn bình thường, nhiều hồng cầu bị lắng ở đáy ống.
- Nồng độ FDPs: Tăng cao.
- Nồng độ plasminogen huyết tương giảm (có thể chỉ còn 0).
- Fibrinogen: Giảm.
- $\alpha_2$ -antiplasmin: Giảm.
- Thời gian prothrombin (PT): Kéo dài.
- Thời gian cephalin-kaolin (APTT): Kéo dài.
- Thời gian thrombin (TT): Kéo dài.

#### 2. Một số lưu ý

- Khi sử dụng SK sẽ gây ra giảm nồng độ plasminogen huyết tương rất mạnh, thậm chí có khi chỉ còn 0. Đi kèm theo đó thì nồng độ fibrinogen sẽ tăng lên dần (điều này có thể dẫn đến sinh huyết khối). Chính vì lý do đó nên diễn biến của xét nghiệm nồng độ fibrinogen và thời gian thrombin thường là như sau:

+ Trước 4 giờ kể từ khi bắt đầu dùng SK thì nồng độ fibrinogen giảm rất rõ rệt; thời gian thrombin kéo dài (có thể >90 giây).

+ Sau đó, do plasminogen giảm dần, nên nồng độ fibrinogen tăng dần lên, xét nghiệm thời gian thrombin cũng rút ngắn dần.

- Để phòng ngừa huyết khối xảy ra (khi fibrinogen  $> 1g$ , hoặc khi thời gian thrombin ngắn hơn 60 giây) thì cần phối hợp sử dụng heparin. Nếu sử dụng heparin cần chú ý theo dõi các xét nghiệm sau:

+ Thời gian cephalin-kaolin (APTT), (hoặc thời gian Howell nếu không làm được APTT).

+ Thời gian thrombin;

+ Thời gian reptilase: Cần làm, vì xét nghiệm này không chịu ảnh hưởng của heparin nên giúp ích cho việc đánh giá xác thực hơn việc giảm fibrinogen là do tác động của heparin hay qua vai trò tiêu fibrin(ogen) của plasminogen.

- Urokinase cũng gây giảm plasminogen huyết tương, nhưng không mạnh bằng SK; bởi vậy khi dùng urokinase hoạt tính tiêu fibrin mạnh vẫn luôn tồn tại trong suốt thời gian điều trị (vì plasminogen vẫn luôn có). Cũng chính lý do đó mà cần lưu ý:

+ Khi lượng fibrinogen huyết tương hạ thấp dưới  $1 g/l$  thì phải giảm liều urokinase.

+ Chống chỉ định việc sử dụng urokinase liều cao với heparin, vì rất dễ gây ra chảy máu.

#### **IV. MỘT SỐ HẠN CHẾ CỦA LIỆU PHÁP TIÊU FIBRIN**

Có 3 hạn chế (nhược điểm) lớn khi sử dụng liệu pháp tiêu fibrin: Gây xuất huyết, tiêu fibrin chậm (thời gian kể từ khi bắt đầu sử dụng đến khi tiêu được cục đông cũng vẫn còn khá dài) và thường xảy ra tái nghẽn mạch.

- Ở các bệnh nhân dùng SK có đến 5% xảy ra biến chứng xuất huyết. Trong đó có 1% là xuất huyết nặng. Các tác nhân tiêu fibrin khác cũng có thể gây ra biến chứng xuất huyết với tỷ lệ tương tự. Để giảm bớt tai biến này cần chú ý: Không chỉ định sử dụng các thuốc tiêu fibrin tràn lan và cũng tránh dùng thời gian quá dài.

Một số chống chỉ định đối với liệu pháp tiêu fibrin:

- + Tai biến mạch não.
- + Đang có phẫu thuật.
- + Có hội sức tim phổi kéo dài.
- + Cao huyết áp nặng.
- + Đang có bệnh lý chảy máu hoặc loét dạ dày-tá tràng.

– Thời gian tiêu được cục huyết khối trong việc dùng các tác nhân tiêu fibrin là còn chậm; Điều này đôi khi làm cho giá trị của liệu pháp bị giảm hẳn đi, vì dù cục đông đã được giải quyết xong nhưng do thiếu máu kéo dài đã gây ra một tổn thương không thể hồi phục được cho tổ chức.

– Tái tắc nghẽn mạch có thể xảy ra với tỷ lệ 30-40% ở các bệnh nhân mà trước đó đã điều trị bằng tác nhân tiêu fibrin thành công.

Biện pháp khắc phục để giảm tỷ lệ tái tắc mạch là: Sử dụng bổ sung thuốc chống tiêu cầu và các thuốc chống đông. Ví dụ : Một phác đồ điều trị tiêu fibrin hoàn chỉnh là: Khởi đầu là chất tiêu fibrin (streptokinase, urokinase); tiếp theo là tác nhân tiêu fibrin phối hợp với heparin và/hoặc aspirin; sau đó là dùng các thuốc chống đông bằng đường uống (warfarin) để thay thế.

Có thể nói việc kết hợp sử dụng heparin trong khi /hoặc sau khi dùng các tác nhân tiêu fibrin là một việc làm rất khó. Bởi vậy để liệu pháp có được hiệu quả và tránh được các biến chứng của điều trị thì việc theo dõi bằng các xét nghiệm đông máu là có ý nghĩa rất to lớn. Các xét nghiệm đông máu được sử dụng chủ yếu vẫn là: APTT, PT, TT, số lượng tiểu cầu, fibrinogen... Cần phân tích một cách khoa học kết quả của các xét nghiệm kể trên để có một cách xử lý kịp thời. Dưới đây là một số gợi ý (xem bảng 17).

**Bảng 17: Xét nghiệm kiểm tra thăm dò bệnh nhân bị chảy máu trong khi đang điều trị tiêu huyết khối**

Thời điểm	Kết quả xét nghiệm	Lý do và xử lý
Khi đang dùng các tác nhân tiêu fibrin	TT hoặc APTT: Rất kéo dài Fibrinogen: Thấp	Lý do: Tăng plasmin Xử lý: Ngừng sử dụng tác nhân tiêu fibrin và truyền huyết tương tươi đông lạnh (FFP)
Trước khi dùng heparin	TT hoặc APTT: Rất kéo dài Fibrinogen: Rất thấp	Lý do: Giảm fibrinogen máu Xử lý: Không được dùng heparin Truyền các chất thay thế nếu thấy cần thiết.
Trong khi dùng heparin	APTT : Rất kéo dài; Kém theo:  Fibrinogen: Bình thường Tiểu cầu: Bình thường	Lý do: Quá liều heparin. Xử lý: Giảm liều heparin.
	Fibrinogen: Thấp Tiểu cầu: Bình thường	Lý do: Sử dụng heparin quá sớm.(Nên dùng xét nghiệm anti-Xa để xác định chính xác nồng độ của heparin)
	Fibrinogen: Thấp Tiểu cầu: Thấp	Lý do: Có thể là DIC, bệnh lý gan, thận... Xử lý: Cần thăm dò thêm theo các hướng trên.

## TRA CỨU THEO MỤC TỪ

- Acid arachidonic	(15, 16, 18, 23, 38, 122)
- ADP	(16, 17, 33, 35)
- Antithrombin III	(23, 45, 58, 116, 192, 137)
- Aspirin	(16, 38, 184)
- $\alpha_1$ -anti-trypsin	(46, 60)
- $\alpha_2$ anti-plasmin ( $\alpha_2$ -AP)	(79, 116)
- (Các) bệnh lý có thể gây ra huyết khối	(136)
- Bệnh von-Willebrand	(27, 122)
- (Các) chất kháng plasmin	(79, 81)
- Cephalin	(98)
- Chất điều biến phát triển	(12)
- Chất hoạt hoá plasminogen của dơi (bat-PA)	(72)
- Chất hoạt hoá plasminogen tổ chức (t-PA)	(66, 69, 81, 116, 217)
- Chất kháng đông lupus	(63, 125, 137)
- Chất ức chế C1	(12, 46, 60)
- Chất ức chế hoạt hoá plasminogen-1 (PAI-1)	(12, 78, 81, 116)
- Chất ức chế hoạt hoá plasminogen-2 (PAI-2)	(79, 81, 116)
- Chất ức chế Kunitz	(80)
- Chất ức chế con đường yếu tố tổ chức (TFPI)	(61)
- Chỉ định xét nghiệm đông máu hợp lý	(117)
- Chỉ số nhạy cảm quốc tế (ISI)	(94, 95)
- Co cục máu	(86)
- Con đường đông máu nội sinh	(50)
- Con đường đông máu ngoại sinh	(52)
- Cyclo-oxygenase	(16, 18, 38, 122, 184)
- Dẫn hồi cục máu đỏ (TEG)	(102)
- Đếm số lượng tiểu cầu	(84)
- Điều trị bằng các thuốc chống tiêu fibrin	(181)
- Điều trị bằng các thuốc kháng đông	(191)
+ Heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH)	(201)
+ Heparin tiêu chuẩn	(191)
+ Lưu ý sử dụng các thuốc kháng đông trong phẫu thuật	(209)
+ (Các) thuốc kháng đông đường uống	(204)
- Định lượng các sản phẩm thoái giáng của fibrin (FDPs)	(114)
- Đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC)	(138)
+ Bệnh nguyên	(139)
+ Các thể lâm sàng trong DIC	(158)
+ Cơ chế kiểm soát DIC	(156)

+ Chẩn đoán giai đoạn của một DIC điển hình	(171)
+ Chẩn đoán phân biệt giữa DIC với một số bệnh khác	(174)
+ Chẩn đoán phân biệt giữa DIC với rối loạn đông máu trong bệnh gan	(174)
+ Chẩn đoán phân biệt giữa DIC với tiêu fibrin tiên phát	(173)
+ Chẩn đoán xác định DIC	(169, 170)
+ DIC với tiêu fibrin tiên phát	(160)
+ Diễn biến của một DIC điển hình	(158)
+ Điều trị bệnh nguyên	(176)
+ (Một số) điều trị hỗ trợ khác	(179)
+ Điều trị thay thế	(176)
+ Định nghĩa và lịch sử	(137)
+ Heparin liệu pháp	(177, 194)
+ Nguyên tắc điều trị DIC	(175)
+ Sinh lý bệnh của DIC	(150, 151)
+ Sử dụng các thuốc chống tiêu fibrin	(178)
+ Tác động của các yếu tố bệnh nguyên chủ yếu	(143)
+ Tiêu fibrin thái phát trong DIC	(159)
+ Triệu chứng lâm sàng của DIC cấp	(162)
+ Triệu chứng lâm sàng của DIC mạn	(165)
+ Triệu chứng sinh vật của DIC cấp	(165)
+ Triệu chứng sinh vật của DIC mạn	(169)
+ Tỷ lệ tử vong của DIC	(164)
- Đông máu toàn bộ	(128, 170)
- Đông yếu tố ristocetin	(45, 116)
- Đông yếu tố thứ hai của Heparin (HC II)	(59, 116)
- Đo độ dính tiểu cầu	(87)
- Đo độ ngưng tập tiểu cầu	(88)
- Đo sức bền mao mạch	(83)
- Epsilon( $\epsilon$ ) amino caproic acid (EACA)	
- FDPs	(76, 81, 114, 151)
- Fibrin	(51, 55, 57, 81)
- Glycocalyx	(23)
- Glycoprotein giàu histidin (HRG)	(80)
- Glycosaminoglycan	(23)
- GPIIb/IIIa	(19, 25)
- Heparin có trọng lượng phân tử thấp (LMWH)	(201)
- Heparin tiêu chuẩn	(191)
- Heparin sulphat	(23)
- Khí quyển quanh tiểu cầu	(12, 14, 48)
- Liệu pháp kháng tiểu cầu	(184)
+ Chỉ định liệu pháp kháng tiểu cầu	(188)
+ (Các) thuốc kháng tiểu cầu	(184)
- Liệu pháp tiêu fibrin	(214)

+ Chất hoạt hoá plasminogen tổ chức (t-PA)	(217)
+ Hạn chế của tiêu pháp tiêu fibrin	(219)
+ Phức hợp chất hoạt hoá streptokinase-plasminogen anisoyl hoá (APSAC)	(216)
+ Streptokinase (SK)	(214)
+ Urokinase (u-PA)	(216)
+ Xét nghiệm theo dõi	(218)
- Mạch máu	(22)
+ Sự co mạch	(22)
+ Vai trò của tổ chức dưới nội mạc	(24)
+ Vai trò tế bào nội mạc	(23)
- $\alpha_2$ -Macroglobulin ( $\alpha_2$ -MG)	(46, 60)
- Mối quan hệ của hai con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh	(56)
- Mối quan hệ của thrombin, ADP và tiểu cầu	(35)
- Máu tiểu cầu:	(7)
+ (Các) tế bào máu tiểu cầu có thể nhận biết được	(9)
+ Quá trình sinh máu tiểu cầu	(7)
+ Sơ đồ sinh tiểu cầu	(8)
- Microfibrin (vì sợi)	(24, 25, 31)
- Nexin protease I	(60)
- Nghiệm pháp dung nạp heparin	(92)
- Nghiệm pháp ethanol (nghiệm pháp rượu)	(112)
- Nghiệm pháp protamin sulphat	(113)
- Nghiệm pháp sinh thrombin	(109)
- Nghiệm pháp sinh thromboplastin (TGT)	(106)
+ Phương pháp Hick-Pitney	(106)
+ Phương pháp Bigg-Douglas	(107)
- Nghiệm pháp tiêu thụ prothrombin	(101)
- Nội mạc mạch máu	(22)
- Phát hiện fibrin-D dimer	(113)
- Phospholipid màng	(18, 33, 39, 48)
- PIVKA	(42, 43, 205)
- Plasmin	(65, 69, 71, 75)
- Plasminogen	(64, 69, 71, 75, 116)
- PPSB	(42)
- Prostacyclin ( $PGI_2$ )	(18, 23, 38)
- Prostacyclin synthetase	(18, 23, 38)
- Protein C (PC)	(46, 61, 116)
- Protein dính	(12)
- Protein S (PS)	(46, 61, 116)
- Quan sát hình thái và độ tập trung tiểu cầu trên tiêu bản	(85)
- Quy trình kiểm tra tình trạng đông máu trước phẫu thuật	(131)
- Ristocetin	(27, 45, 89, 122)
- Sản phẩm thoái giáng của fibrin(ogen) (FDPs)	(76, 81, 114, 151, 160)

- Serotonin	(14)
- Serpin	(45)
- Sinh lý quá trình đông máu	(40)
+ Các yếu tố đông máu	(40, 41)
+ (Những) chất ức chế đông máu sinh lý	(45)
+ Cơ chế đông máu	(49)
+ Điều hoà quá trình đông máu	(58)
+ Sơ đồ cơ chế đông máu	(51)
- Sinh lý quá trình cầm máu	(29)
+ Các hoạt động xảy ra ở thời kỳ đầu tiên	(29)
+ Điều hoà quá trình cầm máu	(37)
+ Hoàn chỉnh nút (đỉnh) cầm máu	(36)
+ Mở rộng quá trình cầm máu	(32)
+ Sơ đồ cơ chế cầm máu	(30)
- Sinh lý quá trình tiêu fibrin	(64)
+ Các yếu tố tham gia	(64)
+ Các chất hoạt hoá	(65)
+ Quá trình tiêu fibrin	(73)
+ Sơ đồ tiêu fibrin	(81)
- Staphylokinase (SPK)	(71)
- Streptokinase (SK)	(70, 71, 214)
- Tăng tiêu huỷ fibrin (hyperfibrinolysis)	(180)
- Thăm dò một xu hướng huyết khối mắc phải	(134)
- (Các) thăm dò vòng hai	(120)
- Thời gian cephalin (PTT)	(98)
- Thời gian cephalin-kaolin (APTT)	(99)
- Thời gian máu đông	(91)
- Thời gian máu chảy	(82)
- Thời gian Owren	(97)
- Thời gian phục hồi calci (thời gian Howell)	(92)
- Thời gian prothrombin (PT) (thời gian Quick)	(94)
- Thời gian reptilase	(101)
- Thời gian Stypven	(100)
- Thời gian Stypven-cephalin	(100)
- Thời gian thrombin (TT)	(110)
- Thời gian thromboplastin từng phần (PTT)	(98)
- Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hoá (APTT)	(99)
- Thời gian tiêu cục đông của máu toàn phần	(110)
- Thời gian tiêu euglobulin ( thí nghiệm pháp von-Kaulla)	(111)
- Thrombin	(34, 52, 54, 55, 110)
- Thrombomodulin	(46, 47, 49)
- Thrombotest ( thử nghiệm thrombo)(thời gian Owren)	(97)
- Thromboxan A <sub>2</sub>	(18, 30, 33)



- Thuốc chống tiêu fibrin	(181)
- (Các) thuốc kháng tiêu cầu	(184)
+ Thử nghiệm P-P	(97)
- Tiểu cầu	(7)
+ Cơ chế ngưng tập	(16, 17, 18)
+ Chất gây ngưng tập	(15, 17)
+ Chất gây ức chế ngưng tập	(19)
+ Chức năng tiểu cầu	(21)
+ Khả năng hấp phụ..	(14)
+ Khả năng kết dính	(15)
+ Khả năng ngưng tập	(15)
+ Khả năng thay hình đổi dạng và phóng thích...	(20)
+ Sinh mẫu tiểu cầu	(7, 8)
+ (Các) thành phần trong tiểu cầu	(11)
+ (Các) yếu tố tiểu cầu	(13)
- Tim hoạt độ yếu tố tiếp xúc	(105)
- Transamin	(81, 178, 182)
- Tỷ số bình thường hoá quốc tế (INR)	(93, 94, 207)
- Urokinase (u-PA)	(67, 216)
- Warfarin	(205)
+ Chỉ định	(208)
+ Những tác dụng không mong muốn khi dùng warfarin	(210)
+ Phối hợp warfarin với heparin	(208)
+ Quá liều warfarin	(207)
+ Sử dụng warfarin	(205)
+ Xét nghiệm theo dõi	(206)
- (Các) xét nghiệm vòng đầu	(117, 120, 135)
- Yếu tố chống heparin (yếu tố 4 tiểu cầu)	(13, 116)
- (Các) yếu tố (đông máu) dễ huỷ	(43)
- (Các) yếu tố đông máu	(40, 41)
- (Các) yếu tố của hệ thống tiếp xúc	(42)
- (Các) yếu tố phụ thuộc Vitamin K (PPSB)	(42)
- Yếu tố tăng trưởng tế bào nội mạc nguồn gốc từ tiểu cầu (PDEC GF)	(11, 21)
- Yếu tố tổ chức (TF)	(48, 51, 53)
- Yếu tố VIII	(41, 43, 44)
- Yếu tố von-Willebrand (v WF)	(26, 28)
+ Chức năng	(26)
+ Đặc điểm	(27)
+ Thuật ngữ	(44)
- v-WF:Ag	(44, 116)
- Vai trò của thrombin	(54)
- VIII:C	(27, 41, 44)
- VIII:RCoF	(44)

# TÀI LIỆU THAM KHẢO

## I. TÀI LIỆU TRONG NƯỚC:

- **Trần Văn Bé:** Bệnh lý đông cầm máu; Lâm sàng huyết học; Nhà xuất bản Y học; 1998; Tr.229.
- **Trần Văn Bình và cộng sự:** So sánh kỹ thuật TCK (thời gian cephalin- kaolin) và Howell; Luận yếu công trình nghiên cứu khoa học (1975-1994); Thành phố Hồ Chí Minh; 1995; Tr.151.
- **Trần Văn Bình và cộng sự:** Kỹ thuật TS-TCK trước phẫu thuật; Luận yếu công trình nghiên cứu khoa học (1975-1994); Thành phố Hồ Chí Minh; 1995; Tr.153.
- **Đào Văn Chính, Trần Văn Bé:** Kháng vitamin K; Bài giảng Huyết học-Miễn dịch lâm sàng; Thành phố Hồ Chí Minh; 1995; Tr.137.
- **Đào Văn Chính, Trần Thị Kim Xuyên:** Bệnh lý cầm máu và đông máu; Nhà xuất bản Y học; 1979.
- **MIM Việt Nam;** 1999.
- **Nguyễn Thị Thu Hà:** Cơ sở lý thuyết của những xét nghiệm thăm dò quá trình cầm máu; Bài giảng lớp tập huấn "Huyết học - Truyền máu" toàn quốc ; Hà Nội 1999; Tr.112.
- **Nguyễn Ngọc Minh, Nguyễn Đình ái:** Cầm máu - Đông máu: Kỹ thuật và ứng dụng trong chẩn đoán lâm sàng; Nhà xuất bản Y học; Hà Nội; 1997.
- **Nguyễn Thị Nữ:** Điều hoà đông máu và các tình trạng tăng đông; Huyết học; (sách dịch từ nguyên bản tiếng Anh, của E.C.Besa và cộng sự); Viện HH-TM; 1997; Tr.253.
- **Vũ Minh Phương:** Những khía cạnh về huyết khối, tắc mạch tĩnh mạch; Huyết học lâm sàng, những vấn đề có tính chất định hướng ; (sách dịch từ nguyên bản tiếng Anh của tác giả: J.P. Isbister và DH. Pittiglio). Nhà xuất bản Y học; 1997; Tr.142.
- **Vũ Ngọc Thủy, Tào Duy Cẩn:** Sử dụng thuốc và biệt dược; Nhà xuất bản Y học; 1993.

- Nguyễn Anh Trí: Tế bào máu và xơ vữa động mạch; Báo cáo tại hội nghị đông mạch vành toàn quốc; Kỷ yếu công trình khoa học; Bệnh viện Việt-xô; Hà Nội, Tháng 3-1990; Tr.119.
- Trần Cẩm Vinh: Điều hoà đông máu, thuốc điều chỉnh một số bệnh lý đông máu; Bài giảng lớp tập huấn "Huyết học - Truyền máu" toàn quân ; Hà Nội 1999; Tr.150.
- Vidal Việt Nam: 1999.

## II. TÀI LIỆU NƯỚC NGOÀI:

- Aoki n: Hemostasis associated with abnormalities of fibrinosis; Blood reviews; N.3; 1989; P.11-17
- Bauer H.A. : Hypercoagulable states; Hematol. : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1781.
- Bennett J.S.: Approach to the patient with thrombosis; Textbook of internal medicine; 3<sup>th</sup> edit.; USA; 1997; p.1331.
- Bithell T.C. : Disorders of hemostasis and coagulation; Wintrobe's clinical hematol.; 9<sup>th</sup> edit. ; 1993; P.1299.
- Buonameaux H., Goldhaber S. Z.: Uses of low- molecular - weight heparin; Blood reviews; No.9; 1995; p.213.
- Brass L.F.: Molecular basis for platelet function; Hematol. : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1536.
- Brown B.A.: Coagulation; hematol.: principles and procedures; USA; 5<sup>th</sup> edit.; 1988; P.195.
- Carrell R.W.: Antithrombin and thrombosis; International jour. of hematol.: Japan society of hematol.; Vol. 64 (S.1); 1996; P.6.
- Coyle T.E.: Disseminated intravascular coagulation; Companion handbook; Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.384.
- Coyle T.E. : von-Willebrand disease; Companion handbook; Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P. 369.
- Dacie J.V. , Lewis S.M. : Reference ranges and normal values; Practical haematology; London; 8<sup>th</sup> edit; 1994; P.9.
- Elliot C.W. , Mosher D.F. : Disseminated intravascular coagulation; Hematol. : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1758.
- Esmon C.T. : Regulatory mechanisms in hemostasis: Natural anticoagulants; Hematol. : Basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1597.

- **Fiore L. , Deykin D. :** Anticoagulant therapy; Williams hematology, 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1562.
- **Furie B. , Furie B.C:** Molecular basis of blood coagulation; Hematology : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.
- **Furie B. :** Oral anticoagulant therapy; Hematology : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1795.
- **Gilbert C.W. :** Disorders of blood coagulation; Internal medicine; 4<sup>th</sup> edit.; New York; 1994; P.804.
- **Gralnick H.R. , Daniel G.C:** Hereditary abnormalities of fibrinogen; Williams hematology; New York, 5<sup>th</sup> edit.; 1995; P.1439.
- **Graziano S.L. :** Thrombocytopenia; Williams hematology; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.301.
- **Green D. :** Disorders of the vitamin K dependent coagulation factor; Williams hematology; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1481.
- **Handin R.L. , et al:** Anticoagulant therapy; hematology. - 1998; The American society of Hematology. Education program book; p.178.
- **Handin R.L. :** Anticoagulant and fibrinolytic therapy; Harrison's: principles of internal medicine 13<sup>th</sup> edit. ; New York; 1994; P.1840.
- **Handin R.L. :** Disorders of coagulation and thrombosis; Harrison's; Principles of internal medicine; 14<sup>th</sup> edit. ; 1998; P.736.
- **Handin R.L. :** Disorders of platelet and vessel wall; Harrison's; Principles of internal medicine; 14<sup>th</sup> edit. ; 1998; P.730.
- **Harvey R.G. , David G:** von-Willebrand disease; Williams hematology; New York, 5<sup>th</sup> edit.; 1995; P.1458.
- **Hing C. et al:** Monitoring of heparin therapy: a comparison of different APTT methods with heparin assay; International journal of hematology; Japan society of hematology; Vol. 64 (S.1); 1996; P.105.
- **Hirs J., Raschke R., Ohmen E.M., Dalen J.E.:** Heparin and low-molecular-weight heparin; Chest, Vol.5; No.114; 1998 supplement.
- **Hirsh J. , Weitz J.I. :** Arterial thromboembolism; Hematology : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1843.
- **Hirsh J. , Weitz J.I. :** Venous thromboembolism; Hematology : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1829.

- **Hoffbrand A.V. , Pettit J.E. :** Coagulation disorders; Clinical haematol. ; Sandoz atlas; 2<sup>th</sup> edit. ; London; 1994; P.293.
- **Hoffbrand A.V. , Pettit J.E. :** Vascular and platelet bleeding disorders; Clinical haematol. ; Sandoz atlas; 2<sup>th</sup> edit. ; London; 1994; P.279.
- **Homier O., Kaczor D.:** Fibrin and fibrinogen degradation products; Clinical hemostasis reviews; USA; May 1994.
- **Hoyer L.W. :** Acquired anticoagulant; Williams hematomol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.1485.
- **Isenberg W.M. ,Bain ton D.F. :** Megakaryocyte and platelet structure; Hematomol.; basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995;P.1516.
- **Jandl J.H. :** Disorders of coagulation; Blood pathophysiology; Oxford; 1991; P.460.
- **Jandl J.H. :** Thrombotic disorders; blood pathophysiology; Oxford; 1991; P.505.
- **Laffan M.A. , Bradshaw A. :** Investigation of bleeding tendency; Practical haematology; London; 8<sup>th</sup> edit.;1994; P.317.
- **Laffan M.A. ,Bradshaw A. :** Investigation of haemostasis; Practical haematology; London; 8<sup>th</sup> edit.;1994; P.297.
- **Laffan M.A. , Bradshaw A. :** Investigation of thrombotic tendency; Practical haematology; London; 8<sup>th</sup> edit.;1994; P.351.
- **Laffan M.A. , Bradshaw A. :** Laboratory control of anticoagulant, thrombolytic and anti-platelet therapy; Practical hematomol.; London; 8<sup>th</sup> edit.;1994; P.367.
- **Lijnen H.R. , Collen D. :** Molecular and cellular basis of fibrinolysis; Hematomol. : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.1588.
- **Lim L.C et al:** Clinical and laboratory profile of 37 patients with the lupus anticoagulant; International jour. of hematomol.; Japan society of hematomol.; Vol. 64 (S.1); P.108.
- **Loscalzo J. :** Fibrinolytic therapy; Williams hematomol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.1585.
- **McCrae K.R.:** Approach to the patient with bleeding;Textbook of internal medicine;3<sup>th</sup> edit. ;USA;1997;p.1325.
- **Marci C.D.; Prager D.:** A review of the clinical indications for the plasma heparin assay; American jour. Clinical pathology; No.99; 1993; P. 546

- **Marder V.J. , Francis C.W. :** Hyperfibrinolysis and therapy with antifibrinolytic agents; Williams hematology; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1517.
- **Mc Donagh J. :** Hereditary and acquired deficiencies of activated factor XIII; Williams hematology; New York, 5<sup>th</sup> edit.; 1995; P.1455.
- **Moerloose P.D., Bounameaux H. R., Mannucci P.M:** Screening tests for thrombophilic patients: which tests, for which patient, by whom, when, and why?; Seminars in thrombosis and hemostasis; Vol.24; No.4; 1998; New York; P. 321.
- **Nakaruma S. et al:** A new function of neutrophils their tissue factor expression to activate blood coagulation; International journal of hematology; Japan society of hematology; Vol. 64 (S.1); 1996;P.106.
- **Nemerson Y. :** Tissue factor: from brain soup to the crystal structure with factor VII a; International journal of hematology; Japan society of hematology; Vol. 64 (S.1); 1996;P.6.
- **Owen J. :** Thrombotic and hemorrhagic disorders in the elderly; Principles of geriatric medicine and gerontology ; 3<sup>th</sup> edit. ; New York; 1994; P.775.
- **Pietrowskia Z. , Soszka T. :** Tissue plasminogen activator and urokinase inhibitor; Folia hematology. ; Leipzig; 117 (1990); P.37.
- **Plesner T. et al:** Urokinase- mediated, neutrophil-dependent plasminogen activation and clotlysis; International journal of hematology; Japan society of hematology; Vol. 64 (S.1); 1996;P.103.
- **Plow E.F. , Ginsberg MH. :** Molecular basis of platelet function; Hematology: basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995;P. 1524.
- **Raphael S.S. :** Hemostasis: principles and practice; Lynch's medical laboratory technology; 4<sup>th</sup> edit. ; USA; 1983; P.714.
- **Raskob G. E., Durica S.S., Morrissey J.H., Owen W.L., Comp P.C.:** Effect of treatment with low-dose Warfarin- Aspirin on activated factor VII. Blood, Vol. 85, No. II; (June 1), 1995; p. 3034.
- **Roberts H.R. , Hoffman M. :** Hemophilia and related conditions - inherited deficiencies of prothrombin (factor II), factor V, and factor VIII to XII; Williams hematology; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1413.
- **Seligsohn U. :** Disseminated intravascular coagulation; Williams hematology; 5<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1497.
- **Shuman L. :** Endothelial cell structure and function; Hematology : basic principles and practice; 2<sup>th</sup> edit.; New York; 1995; P.1552.

- Stanley L.S. , Lawrence L.K. : Disorders of hemostasis and coagulation; Scientific American Medicine; USA; 1996.
- Tollefsen D.M, Blinder M.A. : Heparin; Hematol. : Basic principles and practice; 2<sup>nd</sup> edit.; NewYork; 1995; P.1802.
- Wada H. et al: Increased tissue factor pathway inhibitor in patients with acute myocardial infarction; International jour. of hematol.; Japan society of hematol.; Vol. 64 (S.1); 1996;P.104.
- Williams J.W. : Secondary thrombocytosis; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.333.
- Williams J.W. : Anticoagulant therapy; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.403.
- Williams J.W. : Antiplatelet therapy; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.399.
- Williams J.W. : Fibrinolytic therapy; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.410.
- Williams J.W. : Hypercoagulable states; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P. 394.
- Williams J.W. : Hyperfibrinolysis and therapy with antifibrinolytic agents; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P. 391.
- Williams J.W. : The vascular purpura; Companion handbook;Williams hematol.; 5<sup>th</sup> edit.; NewYork; 1995; P.348.

**NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC**

**ĐÔNG MÁU  
ỨNG DỤNG TRONG LÂM SÀNG**

*Chịu trách nhiệm xuất bản*

**HOÀNG TRỌNG QUANG**

*Biên tập:* **BS. NGUYỄN LAN**

*Sửa bản in:* **NGUYỄN LAN**

*Trình bày bìa:* **CHU HÙNG**