

Nghiên cứu thay đổi của một số chỉ số cầm đông máu ở phụ nữ mang thai

Study on modifications of some hemostatic and coagulation indicators in pregnant women

Nguyễn Gia Vũ, Nguyễn Phi Song, Phạm Văn Tiệp

Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá sự thay đổi của một số chỉ số cầm đông máu ở phụ nữ có thai. **Đối tượng và phương pháp:** Tiến hành theo dõi dọc ở 40 phụ nữ mang thai đến khám thai tại Khoa Khám bệnh và Khoa Sản - Phụ khoa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108 từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 3 năm 2019; nhóm chứng có 30 phụ nữ khỏe mạnh, không mang thai, có tuổi tương đương. Đối tượng nghiên cứu được làm xét nghiệm (XN) đếm số lượng tiểu cầu (SLTC), tỷ lệ prothrombin (PT (%)), APTT, định lượng fibrinogen ở 3 thời điểm của tuổi thai: 3 tháng đầu, 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ tính theo ngày đầu của kỳ kinh cuối và so sánh với nhóm chứng. **Kết quả:** Số lượng tiểu cầu ở 3 tháng đầu, 3 tháng giữa và 3 tháng cuối ở phụ nữ mang thai là $255,35 \pm 45,11\text{G/L}$; $245,83 \pm 44,81\text{G/L}$ và $235,30 \pm 41,43\text{G/L}$. Tỷ lệ prothrombin lần lượt là $110,10 \pm 9,09\%$; $111,43 \pm 9,66\%$ và $112,15 \pm 13,98\%$. Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa ở 3 giai đoạn mang thai lần lượt là $28,42 \pm 2,48\text{s}$; $28,42 \pm 2,45\text{s}$ và $27,96 \pm 2,13\text{s}$. Lượng fibrinogen ở 3 tháng đầu là $3,92 \pm 0,74\text{g/L}$; 3 tháng giữa là $4,24 \pm 0,82\text{g/L}$ và 3 tháng cuối là $4,49 \pm 0,78$. **Kết luận:** Số lượng tiểu cầu ở 3 tháng cuối giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng và so với 3 tháng đầu thai kỳ. PT (%) và thời gian APTT trong thai kỳ thay đổi không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng. Lượng fibrinogen ở phụ nữ mang thai tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng.

Từ khóa: Số lượng tiểu cầu, chức năng cầm đông máu, phụ nữ mang thai.

Summary

Objective: To evaluate the changes in hemostatic and coagulation indices in pregnant women. **Subject and method:** We conduct a descriptive cross-sectional and prospective research on 40 pregnant women attending antenatal examination in the Outpatients and Obstetrics Gynaecology Department of 108 Military Central Hospital, from October 2017 to March 2019; the control group included 30 healthy females, not pregnant and similar age. Both the control and the study group underwent some hemostatic and coagulation evaluation tests including platelet number, prothrombin percentage (PT%), activated partial thromboplastin time (APTT) and fibrinogen quantification at 3 point time of pregnancy period: First trimester, second trimester and third trimester calculated on the first day of the last menstrual period and compared to the control group. The result of each group compared to each other. **Result:** The number of platelets in the first trimester, second trimester and third trimester in pregnant women was $255.35 \pm 45.11\text{G/L}$, $245.83 \pm 44.81\text{G/L}$ and $235.30 \pm 41.43\text{G/L}$, respectively. Prothrombin percentage was $110.10 \pm 9.09\%$; $111.43 \pm 9.66\%$ and $112.15 \pm 13.98\%$ corresponded with each 3 months of pregnancy period. The APTT in the first 3 months, second 3 months and the last 3

Ngày nhận bài: 18/8/2020, ngày chấp nhận đăng: 28/8/2020

Người phản hồi: Nguyễn Gia Vũ, Email: lytuankhaihh108@gmail.com - Bệnh viện TWQĐ 108

months was $28.42 \pm 2.48s$, $28.42 \pm 2.45s$ and $27.96 \pm 2.13s$, correspondingly. The amount of fibrinogen in the first 3 months was $3.92 \pm 0.74g/L$; the second 3 months was $4.24 \pm 0.82g/L$ and the last 3 months was $4.49 \pm 0.78g/L$. *Conclusion:* The platelet number of study group decreased significantly in the last 3 months, comparing to that of control group and the first 3 months of pregnancy period. The PT (%) and the APTT in pregnant women were not significantly different from the control group. The concentration of fibrinogen in pregnant women increased significantly, comparing to the control group during pregnant period.

Keywords: Platelet, hemostatis coagulation function, pregnant women.

1. Đặt vấn đề

Quá trình mang thai gây ra nhiều biến đổi về nội tiết, sinh lý để đáp ứng với các kích thích do thai và phần phụ của thai gây ra. Các cơ quan nói chung, hệ thống cầm đông máu nói riêng cũng có những thay đổi nhất định để điều hòa sự phát triển của cơ thể người mẹ và thai nhi. Mục đích cuối cùng là để bảo đảm điều kiện thích hợp nhất cho việc mang thai và sinh con an toàn của phụ nữ (PN) mang thai.

Khi mang thai, người PN có nhiều biến chứng tiềm ẩn có thể xảy ra trong quá trình mang thai, trong và sau khi sinh nếu không được phát hiện, xử lý kịp thời như: Vỡ ối non, bong rau non, đờ tử cung... đặc biệt là các biến chứng liên quan đến cầm đông máu như: Chảy máu, hội chứng đông máu rải rác trong lòng mạch (DIC), thuyên tắc mạch.... Do đó, việc sử dụng các xét nghiệm (XN) cầm đông máu trước sinh áp dụng cho tất cả các PN mang thai rất cần thiết, nhằm phát hiện các nguy cơ và biến chứng liên quan tới cầm đông máu trong quá trình mang thai, trong và sau khi sinh. Hiện nay, trên thế giới và ở Việt Nam đã có nhiều nghiên cứu về cầm đông máu trên nhiều bệnh như bệnh lý về huyết học, tiêu hóa (3), tim mạch, nội tiết, ... nhưng các nghiên cứu về cầm đông máu ở PN mang thai còn ít được đề cập. Vì vậy, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này, nhằm mục đích: *Đánh giá sự thay đổi của một số chỉ số cầm đông máu ở phụ nữ mang thai đến khám tại Bệnh viện Trung ương Quân đội 108.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

2.1.1. Nhóm nghiên cứu

Gồm 40 phụ nữ mang thai đến khám thai tại Khoa Khám bệnh và Khoa Sản - Phụ khoa, Bệnh viện TWQĐ 108 từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 3 năm 2019.

Tiêu chuẩn lựa chọn: Chu kỳ kinh nguyệt trước khi mang thai đều, nhớ chính xác ngày đầu của kỳ kinh cuối hoặc tuổi thai được khẳng định qua kết quả siêu âm lần đầu trong 3 tháng đầu thai kỳ. Đồng ý tham gia nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ: PN mang thai có các bệnh liên quan đến rối loạn cầm đông máu bẩm sinh hoặc các bệnh lý huyết học mắc phải trước khi mang thai hoặc đang điều trị các thuốc ảnh hưởng đến cầm đông máu trong vòng 10 ngày trước đó. Không đồng ý tham gia nghiên cứu.

2.1.2. Nhóm chứng

Gồm 30 PN được thăm khám tại Bệnh viện TWQĐ 108; tuổi tương đương với nhóm nghiên cứu; khoẻ mạnh và không mang thai; không sử dụng các thuốc ảnh hưởng đến cầm đông máu.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Mô tả cắt ngang, kết hợp theo dõi dọc.

Các chỉ tiêu nghiên cứu

Số lượng tiểu cầu (SLTC) (G/L).

Tỉ lệ prothrombin (PT) (%).

Thời gian thromboplastin từng phần hoạt hóa: APTT (s).

Định lượng fibrinogen (g/L).

Các chỉ tiêu được thực hiện ở 3 tháng đầu, 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ.

Vật liệu, thiết bị sử dụng trong nghiên cứu

Hoá chất sử dụng cho xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu: DIFF Timepac With Perox Sheath, EZ Wash.

Hoá chất sử dụng cho xét nghiệm đông máu: Hemosil APTT-SP; hemosil calcicum chlorid 0,025M, hemosil fibrinogen C; hemosil recombiplastin 2G.

Thiết bị sử dụng trong nghiên cứu: Máy xét nghiệm huyết học tự động ADVIA 2120i (Siemens, Đức). Máy đông máu tự động ACL TOP 500 (Instrumentation Laboratory, Mỹ).

Các kỹ thuật sử dụng trong nghiên cứu

Lấy mẫu nghiên cứu tiến hành xét nghiệm: Các phụ nữ tham gia nghiên cứu sẽ được giải thích, sau đó tiến hành lấy 4ml máu tĩnh mạch cho vào ống chống đông bằng EDTA 2ml để thực hiện xét nghiệm đếm số lượng tiểu cầu và 2ml vào ống chống đông natri citrat 3,2% để tiến hành xét nghiệm PT%, APTT và định lượng Fibrinogen. Tất cả

các xét nghiệm đều được thực hiện trong vòng 4 giờ kể từ khi lấy mẫu.

Xét nghiệm đếm SLTC: Thực hiện với mẫu máu toàn phần chống đông bằng EDTA trên máy ADVIA 2120i dựa trên nguyên lý đếm tế bào dòng chảy laser kết hợp trở kháng.

Xét nghiệm PT (%), APTT (s), định lượng fibrinogen huyết tương: Mẫu chống đông bằng natri citrat 3,2% sẽ được ly tâm 4000 vòng/phút × 10 phút, sau đó các xét nghiệm sẽ được thực hiện trên máy ACL TOP 500 theo nguyên lý đo quang.

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được xử lý bằng phần mềm SPSS 22.0.

3. Kết quả

Bảng 1. Đặc điểm tuổi nhóm phụ nữ mang thai và nhóm chứng

Thông số		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Tuổi PN có thai (n = 40)	≤ 19 tuổi	0	0
	20 - 24 tuổi	5	12,5
	25 - 29 tuổi	18	45
	30 - 34 tuổi	14	35
	35 - 39 tuổi	3	7,5
	≥ 40 tuổi	0	0
Tuổi trung bình: 28,55 ± 3,72			
Chứng (n = 30)	Tuổi trung bình: 29,13 ± 4,11		
p	>0,05		

Nhận xét: Tuổi trung bình của phụ nữ có thai trong nghiên cứu của chúng tôi là 28,55 ± 3,72 tuổi, chủ yếu từ 20 - 39 tuổi. Độ tuổi của phụ nữ mang thai trong nghiên cứu không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng là 29,13 ± 4,11 tuổi (p>0,05).

Bảng 2. Số lượng tiểu cầu của PN mang thai

Thời điểm	SLTC trung bình ± SD (G/L)	p
3 tháng đầu (n = 40) (1)	255,35 ± 45,11	p ₍₁₋₄₎ >0,05, p ₍₂₋₄₎ >0,05 p ₍₃₋₄₎ <0,01, p ₍₁₋₂₎ >0,05 p ₍₂₋₃₎ >0,05, p ₍₁₋₃₎ <0,05
3 tháng giữa (n = 40) (2)	245,83 ± 44,81	
3 tháng cuối (n = 40) (3)	235,30 ± 41,43	
Nhóm chứng (n = 30) (4)	259,77 ± 34,28	

Nhận xét: Ở phụ nữ có thai, số lượng tiểu cầu ở 3 tháng cuối thai kỳ giảm có ý nghĩa thống kê so với 3 tháng đầu thai kỳ (p<0,05) và số lượng tiểu cầu cũng ở 3 tháng cuối giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng (p<0,01).

Bảng 3. Kết quả các XN đông máu của phụ nữ mang thai

Đặc điểm quan sát		Xét nghiệm	
		APTT (s) trung bình $\pm$ SD	PT% trung bình $\pm$ SD
Nhóm PN mang thai (n = 40)	3 tháng đầu (1)	28,42 $\pm$ 2,48	110,10 $\pm$ 9,09
	3 tháng giữa (2)	28,42 $\pm$ 2,45	111,43 $\pm$ 9,66
	3 tháng cuối (3)	27,96 $\pm$ 2,13	112,15 $\pm$ 13,98
Nhóm chứng (n = 30) (4)		28,47 $\pm$ 2,85	109,13 $\pm$ 11,66
p	1-2	>0,05	
	2-3		
	1-3		
	1-4	>0,05	
	2-4		
	3-4		

Nhận xét: Thời gian APTT và PT% thay đổi không có ý nghĩa thống kê trong 3 giai đoạn của thai kỳ và khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

Bảng 4. Lượng fibrinogen huyết tương ở phụ nữ mang thai

Thời điểm	Trung bình $\pm$ SD (g/L)	p
3 tháng đầu (n = 40) (1)	3,92 $\pm$ 0,74	$p_{(1-4)} < 0,01$, $p_{(2-4)} < 0,01$ $p_{(3-4)} < 0,01$, $p_{(1-2)} > 0,05$ $p_{(2-3)} < 0,05$, $p_{(1-3)} < 0,01$
3 tháng giữa (n = 40) (2)	4,24 $\pm$ 0,82	
3 tháng cuối (n = 40) (3)	4,49 $\pm$ 0,78	
Nhóm chứng (n = 30) (4)	2,96 $\pm$ 0,57	

Nhận xét: Lượng fibrinogen tăng dần có ý nghĩa thống kê theo thời gian mang thai ($p < 0,01$). Lượng fibrinogen ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối thai kỳ tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$).

4. Bàn luận

Theo Bảng 1, trong 40 PN mang thai trong nghiên cứu của chúng tôi, tuổi nhỏ nhất 22 tuổi; lớn nhất 36 tuổi; lứa tuổi 25 - 29 tuổi chiếm tỷ lệ cao nhất (45%); tiếp đến là nhóm 30 - 34 tuổi (35%), nhóm 20 - 24 tuổi (12,5%); nhóm tuổi 35 - 39 tuổi chiếm tỷ lệ thấp nhất (7,5%), với tuổi trung bình là: 28,55 $\pm$ 3,59 tuổi, không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($p > 0,05$). Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự như kết quả của tác giả Hoàng Hương Huyền (2010) nghiên cứu trên 571 PN mang

thai có tuổi trung bình là 28,56 $\pm$ 4,51 tuổi. Tuổi trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi và Hoàng Hương Huyền đều khá cao, có lẽ do các PN mang thai trong cả 2 nghiên cứu này đều cư trú ở Hà Nội, nơi mà nền kinh tế đang phát triển, trình độ học vấn của người dân cao, nên tuổi mang thai của PN ngày càng cao. Điều này là hoàn toàn phù hợp theo xu thế hiện nay trên thế giới. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy PN mang thai ở tuổi 20 - 34 chiếm tới 92,5%, cũng gần tương đương với nghiên cứu của Hoàng Hương Huyền tỷ lệ PN mang thai ở độ tuổi này chiếm 87,4% [1].

Kết quả nghiên cứu từ Bảng 2 cho thấy, ở nhóm PN mang thai, SLTC có xu hướng giảm theo tuổi của thai kỳ, ở 3 tháng cuối SLTC giảm có ý nghĩa so với 3 tháng đầu ($p < 0,05$) và so với nhóm chứng ($p < 0,01$), SLTC tuy giảm nhưng vẫn nằm trong giới

hạn bình thường. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với kết quả nghiên cứu của Jessica AR (2018) và Hoàng Hương Huyền (năm 2010) SLTC giảm dần trong suốt quá trình mang thai và giảm có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [1], [2]. Giảm SLTC ở PN mang thai thường do gia tăng ngưng tập tiểu cầu, giảm lưu thông tiểu cầu và giảm đời sống tiểu cầu. Thể tích tiểu cầu tăng tối thiểu trong thai kỳ cũng là nguyên nhân làm cho tiểu cầu dễ bị ngưng tập và giữ lại ở các hệ thống vi mạch, cũng như ở nhau thai, màng ối nhau thai [3]. Ngoài ra giảm SLTC còn liên quan đến sự tăng áp lực trên lớp lót nội mạc của lòng mạch máu để bù đắp một phần do giảm số lượng hồng cầu trong thai kỳ [2], [3]. Nghiên cứu của Boehlen F (2000) cho thấy, giảm SLTC thường xuất hiện ở 3 tháng giữa, 3 tháng cuối của thai kỳ. Giảm SLTC do thai có đặc điểm là nhẹ, không đi kèm với các biến chứng liên quan đến thai và không làm giảm SLTC cho thai lúc mới sinh và SLTC ở PN mang thai sẽ trở về bình thường sau khi sinh từ 2 đến 12 tuần [4].

Trong nghiên cứu này, chúng tôi thấy chỉ số PT (%) và APTT(s) có biến đổi theo xu hướng tăng đồng nhưng chưa có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng cũng như giữa ba giai đoạn của thai kỳ ($p > 0,05$) (Bảng 3). Ở ba tháng đầu của thai kỳ kết quả của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu của các tác giả khác. Tuy nhiên Liu X.H. (2009) nghiên cứu trên 232 PN mang thai, cho thấy ở những tháng cuối của thai kỳ phát hiện APTT(s) ngắn hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng [5]. Nghiên cứu của Hoàng Hương Huyền (năm 2010) ở 571 PN mang thai cũng cho thấy ở 3 tháng cuối của thai kỳ xét nghiệm PT (%), APTT(s) cũng biến đổi theo xu hướng tăng đồng hơn và khác biệt có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,05$) [1]. Sở dĩ có sự khác biệt này là do số PN mang thai trong nghiên cứu của chúng tôi ít hơn so với số PN mang thai trong nghiên cứu của 2 tác giả trên, ngoài ra sự khác biệt về đặc điểm của đối tượng nghiên cứu, cũng như chủng tộc cũng có thể dẫn tới sự khác biệt về kết quả giữa các nghiên cứu.

Kết quả Bảng 4 cho thấy, ở cả 3 giai đoạn của thai kỳ nồng độ fibrinogen huyết tương đều tăng có

ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng với $p < 0,01$. Nồng độ fibrinogen huyết tương còn có xu hướng tăng theo tuổi của thai kỳ, sự khác biệt càng thể hiện rõ ở những tháng cuối của thai kỳ ($p < 0,01$). Fibrinogen huyết tương thường tăng sớm ngay từ những tháng đầu của thai kỳ, trong khi PT(%) và APTT(s) biến đổi chậm hơn, thường rõ ở những tháng sau của thai kỳ. Tăng nồng độ fibrinogen huyết tương đơn thuần hoặc kết hợp với biến đổi PT(%) và APTT(s) theo hướng tăng đồng là một trong những thay đổi hay gặp trong thai kỳ. Như vậy, có thể thấy trong các chỉ số đông máu cơ bản, nồng độ fibrinogen huyết tương là một chỉ số thay đổi sớm và một trong những nguyên nhân dẫn đến hiện tượng này có lẽ là do sự hình thành và phát triển nhau thai đã kích thích quá trình tổng hợp fibrinogen và hoạt hóa con đường đông máu [6]. Nghiên cứu của Federico Cemeca nhận thấy nồng độ fibrinogen huyết tương bắt đầu tăng từ tuần thứ 10 của thai kỳ, cũng phù hợp với kết quả nghiên cứu của chúng tôi. Tăng fibrinogen huyết tương trong nghiên cứu của chúng tôi cũng tương tự với các nghiên cứu của Liu XH, Phạm Thị Minh Ngọc cũng như của Hoàng Hương Huyền về xu hướng biến đổi của fibrinogen huyết tương trong quá trình mang thai [1], [5], [7].

Cân bằng đông máu biến đổi theo xu hướng tăng đồng, tăng nồng độ fibrinogen huyết tương ở PN mang thai do tăng hoạt hóa con đường nội sinh, ngoại sinh và đường chung, theo Durotoyeet IA (2012) có thể giải thích do các hormone estrogen và progesterone cần thiết cho việc duy trì thai tăng lên gấp nhiều lần và đặc biệt là estrogen kích thích tế bào gan, dẫn đến làm tăng sản xuất hầu như tất cả các yếu tố đông máu ở PN mang thai [8]. Akinlaja O (2016) thì cho rằng cân bằng cầm đông máu nghiêng theo hướng tăng đồng trong thai kỳ và điều này là để giảm các biến chứng chảy máu trong thai kỳ [9]. Paolo S (2013) cũng cho rằng, mang thai bình thường có liên quan đến những thay đổi trong cầm đông máu, bao gồm tăng nồng độ của hầu hết các yếu tố đông máu, giảm nồng độ của một số chất chống đông máu tự nhiên và giảm hoạt động tiêu sợi huyết. Những thay đổi này giúp duy trì chức

năng nhau thai trong thai kỳ nhưng có thể dẫn đến tình trạng tăng đông máu, huyết khối, biến chứng mạch máu nhau thai và là điều cần được lưu ý trong thai kỳ ở PN mang thai [10].

5. Kết luận

Qua nghiên cứu sự thay đổi một số chỉ số cầm đông máu ở 40 phụ nữ mang thai đến khám thai tại Khoa Khám bệnh và Khoa Sản - Phụ khoa, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108, từ tháng 10 năm 2017 đến tháng 3 năm 2019, chúng tôi nhận thấy, ở 3 tháng đầu, 3 tháng giữa và 3 tháng cuối của thai kỳ ở phụ nữ mang thai:

SLTC là $255,35 \pm 45,11\text{G/L}$; $245,83 \pm 44,81\text{G/L}$ và $235,30 \pm 41,43\text{G/L}$. SLTC ở 3 tháng cuối giảm so với 3 tháng đầu thai kỳ ($p < 0,05$).

PT (%) là $110,10 \pm 9,09\%$; $111,43 \pm 9,66\%$ và $112,15 \pm 13,98$. APTT (s) là $28,42 \pm 2,48\text{s}$, $28,42 \pm 2,45\text{s}$ và $27,96 \pm 2,13\text{s}$. PT(%) và APTT (s) trong suốt thai kỳ thay đổi không có ý nghĩa thống kê và không có sự khác biệt so với nhóm chứng ($p > 0,05$).

Lượng fibrinogen huyết tương là $3,92 \pm 0,74\text{g/L}$, $4,24 \pm 0,82\text{g/L}$ và $4,49 \pm 0,78$. Lượng fibrinogen huyết tương phụ nữ mang thai tăng có ý nghĩa thống kê so với nhóm chứng ($p < 0,01$).

Tài liệu tham khảo

1. Hoàng Hương Huyền (2010) *Nghiên cứu tình trạng đông cầm máu ở phụ nữ có thai 3 tháng cuối*. Luận văn Thạc sĩ, Trường Đại học Y Hà Nội.

2. J. D. P., Jessica AR, David RD (2018) *Platelet Counts during Pregnancy*. New England Journal of Medicine 379: 32-43.
3. GS Piazze J, Spagnuolo A (2011) *Platelets in pregnancy*. Journal of Prenatal Medicine 5: 90-92.
4. Boehlen F, Hohlfeld P, Extermann P et al (2000). *Platelet count at term pregnancy: A reappraisal of the threshold*. Obstetrics and gynecology 95: 29-33.
5. JY Liu XH, Shi H (2009) *Prospective, sequential, longitudinal study of coagulation changes during pregnancy in Chinese women*. Gynaecol Obstet 105: 240-243.
6. AA Lanir N, Brenner B (2003) *Procoagulant and anticoagulant mechanisms in human placenta*. Semin Thromb Hemost 29: 175-184.
7. Phạm Thị Minh Ngọc (2018) *Nghiên cứu một số chỉ số đông máu của thai phụ*. Luận án Tiến sĩ, Đại học Y Hà Nội.
8. A Durotoye I, Babatunde AS, Olawumi HO (2012) *Haemostatic Parameters during Pregnancy in Ilorin, Nigeria*. Trop. J. of Health. Sci 19: 18-22.
9. A. O. (2016) *Hematological changes in pregnancy - the preparation for intrapartum blood loss*. Obstet. Gynecol. Int. J 4: 1-5.
10. EC Paolo S (2013) *Hemostatic changes in pregnancy*. Reviews in Health Care 4: 31-39.