



NHÓM MÁU RHESUS ÂM VÀ THAI KÌ

**BS. Phạm Ngọc Bảo Trân,
PGS. TS. Lê Hồng Cẩm**

Đại học Y Dược TPHCM

MỞ ĐẦU

Một trong những nguyên nhân quan trọng làm thai chết trong tử cung là do phản ứng miễn dịch với kháng nguyên hồng cầu, phản ứng với kháng nguyên RhD là nguyên nhân hàng đầu gây bệnh lí tán huyết ở thai nhi hay trẻ sơ sinh. Xuất độ 1/300-1/1.200 thai phụ. Thai nhi bị bệnh lí tán huyết do anti-D chiếm 12%, anti-C và anti-K là 4% và 1% với anti-E. Ngày nay, chẩn đoán được thuận lợi nhờ vào xét nghiệm gen, siêu âm Doppler màu có thể phát hiện thai nhi bị thiếu máu.

NHÓM MÁU RHESUS

Hệ Rhesus

Năm 1904, Landsteiner tìm thấy một loại kháng nguyên ở

hồng cầu khỉ *Macacus Rhesus*. Ông đặt tên kháng nguyên này là yếu tố Rhesus (Rh). Sau đó, người ta nhận thấy ở một số người có hồng cầu chứa đựng yếu tố Rh và một số người khác thì hồng cầu không chứa yếu tố Rh. Qui ước: hồng cầu có chứa yếu tố Rh là nhóm máu Rh+, hồng cầu không chứa yếu tố Rh gọi là nhóm máu Rh-. Yếu tố Rh là một hệ thống gồm 13 kháng nguyên, hệ Rhesus có 6 gen chính qui định nên: 3 gen trội C, D, E và 3 gen lặn c, d, e; trong đó, yếu tố D là mạnh nhất, có ý nghĩa quan trọng trong truyền máu (Sinh lí học y khoa, 2005).

Ở Việt Nam, nhóm Rh+ chiếm tỉ lệ rất cao, khoảng 99,96%; còn nhóm máu Rh- chỉ chiếm khoảng 0,04%, tức là rất thấp. Tuy nhiên, ở các nước Âu Mỹ, tỉ lệ này khác rất nhiều, tức là Rh+ chiếm khoảng 85%; còn Rh- chiếm khoảng 15%. Do đó ở nước ta, Rh- là nhóm máu hiếm (Sinh lí học y khoa, 2005).

Kháng thể kháng Rh không có sẵn trong máu, chỉ xuất hiện khi có sự tiếp xúc với kháng nguyên. Vì vậy, kháng thể kháng Rh được gọi là kháng thể miễn dịch. Kháng thể miễn dịch khác với kháng thể tự nhiên ở chỗ qua được màng nhau thai từ tuần hoàn mẹ sang tuần hoàn thai nhi, hoạt tính mạnh ở 37°C, cường độ, hiệu giá và độ nhạy cao hơn, hoạt tính khuếch tán mạnh hơn; nếu bị kích thích lặp lại thì hoạt tính của kháng thể miễn dịch mạnh hơn, nếu không có kích thích lặp lại thì hoạt tính giảm dần đến khi mất hẳn (Sinh lí học y khoa, 2005).

Những phản ứng do yếu tố Rh thường xảy ra trong 2 trường hợp:

- Người có nhóm máu Rh- nhận nhiều lần, liên tục máu Rh+.
- Mẹ có máu Rh- nhiều lần mang bào thai có máu Rh+.

Sự thành lập kháng thể anti-D

Chỉ xảy ra khi người mang nhóm máu Rh- được truyền vào cơ thể máu chứa Rh+. Khi đó, cơ thể của họ sẽ phản ứng lại bằng cách tạo ra kháng thể chống lại kháng nguyên Rh. Ở lần truyền máu kế tiếp, nếu vẫn tiếp tục được truyền máu có Rh+ thì kháng thể kháng Rh được tạo ra từ lần truyền máu trước đó sẽ tấn công máu được truyền vào. Khi hồng cầu có chứa yếu tố Rh truyền vào người có nhóm máu Rh-, kháng thể kháng Rh (anti-D) hình thành chậm, nồng độ tối đa xảy ra sau 2-4 tháng (Sinh lí học y khoa, 2005). Khi tiếp xúc nhiều lần với yếu tố Rh, người có nhóm máu Rh- nhạy cảm mạnh với Rh, tạo lượng lớn anti-D. Anti-D gắn vào hồng cầu Rh+ và gây ngưng kết. Tuy nhiên, màng hồng cầu ít có phản ứng Rh, nên muốn phát hiện phản ứng ngưng kết Rh, phải có lượng lớn kháng thể anti-D được thành lập.

Anti-D không gây tán huyết trực tiếp nhưng khi có ngưng kết hồng cầu, những tế bào ngưng kết thành nút chặn ở mao mạch ngoại biên, bị phá hủy dần bằng thực bào trong vài giờ đến vài ngày và cuối cùng gây tán máu.

Sự truyền máu thai nhi vào tuần hoàn mẹ

Hàng rào nhau thai được nghĩ là không thấm thấu, tuy nhiên, cho đến nay, có nhiều bằng chứng cho thấy có nhiều tế bào thai nhi qua hàng rào nhau thai vào máu thai phụ trong suốt thai kì. Trong đa số trường hợp, kháng nguyên chứa Rh không tương hợp từ hồng cầu của thai nhi (Rh+) không đủ gây kích thích hệ miễn dịch của người mẹ (Rh-). Nhưng nếu có xuất huyết nhiều trong thai kì hay khi chuyển dạ, người mẹ bắt đầu tạo ra kháng thể IgM và sẽ nhanh chóng chuyển thành kháng thể IgG. Nếu máu thai nhi là Rh+, máu mẹ là Rh- thì máu mẹ có thể tạo ra kháng thể kháng Rh. IgG từ máu mẹ sẽ qua hàng rào nhau thai và gắn vào hồng cầu thai nhi mang kháng nguyên Rh+. Những tế bào này sẽ được thực bào trong lách của thai nhi và tán huyết ngoại bào gây thai thiếu máu. Trong trường hợp thiếu máu tán huyết do anti-Kell, nghiên cứu cho thấy do ức chế tạo hồng cầu. Thai tích dịch là biểu hiện thường gặp của thiếu máu thai nhi dù cơ chế chưa rõ.

Hầu như trẻ sinh ra lần đầu tiên là bình thường vì hồng cầu của thai nhi mới đi qua máu mẹ vào thời điểm lúc sinh, cơ thể mẹ không thành lập đủ lượng kháng thể kháng Rh cao nên chưa có thể gây hại và khi đó, trẻ đã được tách khỏi tuần hoàn của mẹ. Nhưng từ đứa con thứ 2 có nhóm máu Rh+, cơ thể mẹ thường sản xuất nhanh anti-D vì đã nhạy cảm, anti-D của mẹ sẽ đi qua máu của con và tiêu diệt các tế bào hồng cầu của bé. Có khoảng 3% đứa con thứ 2 mắc bệnh tiêu huyết, do đó, gây thiếu máu trầm trọng khi trẻ mới sinh. Tỷ lệ mắc bệnh này tăng dần ở những đứa con kế tiếp. Phản ứng do anti-D nhẹ hơn nếu thời gian giữa hai thời kì có thai dài hơn (Bichler và cs., 2003; Sinh lí học y khoa, 2005). Nhưng trường hợp mẹ bị Rh-, trước đây có nhận máu của người Rh+ hoặc đã từng phá thai nội khoa hay nạo thai, thai ngoài tử cung, dọa sẩy thai, sẩy thai hay có can thiệp thủ thuật / yếu tố nào đó gây xuất huyết qua bánh nhau đều có nguy cơ dẫn đến trao đổi máu mẹ - thai; mà thai có Rh+ thì thai lần này cũng có bất đồng nhóm máu Rhesus nặng. Máu thai nhi chắc chắn vào tuần hoàn mẹ trong những trường hợp thực hiện những

thủ thuật xâm lấn như: sinh thiết gai nhau, chọc ối, chọc máu cuống rốn, ngoại xoay thai, khi sinh; đặc biệt sau sinh giúp, sau mổ lấy thai hoặc bóc nhau bằng tay.

Dự phòng anti-D

Một khi đã sản xuất kháng thể, kháng thể sẽ tồn tại trong máu mẹ vĩnh viễn, vì vậy, điều quan trọng là dự phòng trong lần mang thai đầu tiên.

Globulin miễn dịch anti-D là chất giúp mẹ dự phòng tạo kháng thể kháng Rh, được tiêm vào cơ vùng đùi. Anti-D hoạt động bằng cách phá hủy nhanh chóng tế bào hồng cầu thai nhi trong tuần hoàn mẹ trước thời gian mẹ tạo kháng thể. Như vậy, mẹ sẽ không tạo kháng thể chống lại hồng cầu thai nhi trong thai kì kế tiếp.

Anti-D đã được dùng từ năm 1969 và dùng sau khi có bất cứ nguy cơ nào máu thai vào tuần hoàn mẹ. Nhờ vậy ngày nay, tỉ lệ tán huyết thai nhi do bất tương hợp yếu tố Rh hiếm gặp (RCOG, 2011).

Nếu trong cơ thể người mẹ đã tạo kháng thể kháng Rh thì việc cho anti-D không còn giúp ích nữa vì anti-D không loại bỏ được kháng thể đã có.

Khoảng 1-1,5% thai phụ có nhóm máu Rh- sản xuất anti-D do có hiện tượng chảy máu tiềm ẩn trong nhau. Điều này thường xảy ra trong 3 tháng cuối thai kì. Vì chảy máu tiềm ẩn nên không nhìn thấy được bằng mắt thường, Viện Y tế Quốc gia về Sức khỏe và Chăm sóc đặc biệt (The National Institute for Health and Care Excellence – NICE) khuyến cáo tiêm ngừa anti-D ngay khi thai phụ chưa có dấu hiệu xuất huyết (NICE, 2002).

Chẩn đoán

Kiểm tra máu mẹ là Rh- hay Rh+ và nên làm sớm ngay khi có thai.

Đối với những thai phụ đã có kháng thể kháng Rh, thai

phụ sẽ được xét nghiệm tìm nồng độ kháng thể lần đầu tiên lúc khám thai và làm lại mỗi tháng cho đến lúc thai 24 tuần, sau đó, mỗi 2 tuần cho đến lúc sinh. Nếu nồng độ kháng thể có trong máu thai phụ lúc ≥ 32 tuần; khi đó, thai phụ cần được theo dõi sát để tìm những dấu hiệu thiếu máu thai nhi. Có thể truyền máu cho bé trước sinh, kết quả thường là tốt.

Chẩn đoán tiền sản: siêu âm thai chẩn đoán tiền sản cần chú ý để phát hiện thai nhi bị thiếu máu qua các dấu hiệu: tăng vận tốc tuần hoàn biểu hiện bằng tăng vận tốc đỉnh tâm thu của động mạch não giữa (MCA-peak systolic velocity – MCA-PSV) hơn 1,5 lần trung vị theo tuổi thai. Trong một nghiên cứu đa trung tâm, độ nhạy của MCA-PSV để tiên đoán thiếu máu vừa và nặng là 100%, với tỉ lệ dương tính giả tăng sau tuần thứ 35, được theo dõi trong 3 tuần liên tiếp, chỉ định chọc dò cuống rốn khi vận tốc đỉnh tâm thu-động mạch não giữa cao hơn 1,5 lần trung vị. Nếu thai nhi có Hct $\leq 30\%$, sẽ thực hiện truyền máu trong tử cung. Trường hợp thiếu máu nặng: gan, lách to và phù thai (10-27% trường hợp) (Ghosh và Murphy, 1994).

Điều trị

Trong thời gian mang thai, đối với bà mẹ có Rh-, nên được phòng ngừa hiện tượng sản xuất kháng thể kháng Rh. Vì khi kháng thể kháng Rh đã có thì globulin miễn dịch anti-D không có ý nghĩa bảo vệ đối với trẻ nữa.

Người mẹ sẽ được kiểm tra kháng thể vào tuần thứ 12, 28 và 36 của thai kì. Nếu kiểm tra có sự hiện diện của kháng thể trong máu cao và thai nhi có dấu hiệu thiếu máu trên siêu âm nhiều, điều trị bằng cách thay máu Rh- cho thai qua dây rốn khi thai nhi được 18 tuần trở lên. Đây là một thủ thuật nguy hiểm, đôi lúc chọn cách cho sinh sớm rồi sau đó, thay máu sớm cho trẻ sau 24 giờ đầu sau sinh. Ngoài ra, kết hợp với ánh sáng liệu pháp để phòng ngừa biến chứng vàng da nhân (Ghosh và Murphy, 1994; Crowther và Middleton, 1997).

Bảng 1. Các trường hợp cần tiêm anti-D

- Chọc ối, sinh thiết gai nhau, lấy máu cuống rốn
- Xuất huyết trong thai kì
- Ngoại xoay thai
- Chấn thương bụng (kể cả chấn thương bụng kín hay chấn thương bụng hở)
- Thai ngoài tử cung
- Hút thai trứng
- Thai lưu trong tử cung
- Can thiệp điều trị (phẫu thuật, truyền máu, tạo các đường thông nối mạch máu...)
- Sẩy thai, dọa sẩy thai
- Chấm dứt thai kì
- Sinh thường, sinh giúp hay mổ lấy thai

Phòng ngừa

Việc tạo ra kháng thể kháng Rh sẽ tăng lên theo mỗi thai kì. Mẹ đến khám đầu tiên cần kiểm tra nhóm máu AB, Rhesus. Nếu mẹ có Rh- thì xét nghiệm nhóm máu Rhesus của chồng. Nếu chồng có Rh- thì con chắc chắn có Rh-, khi đó, không cần tiêm ngừa anti-D cho mẹ.

Phụ nữ có tiền sử sẩy thai, thai ngoài tử cung hoặc trước đây có chấm dứt thai kì, nên xét nghiệm nhóm máu và tiêm ngừa anti-D nếu cần thiết.

Khi mẹ có nhóm máu Rh-, kiểm tra tiếp kháng thể kháng Rh của mẹ. Khi không có kháng thể kháng Rh thì mới được tiêm globulin miễn dịch anti-D ở tuần thứ 28 của thai kì. Sau khi sinh, lấy máu cuống rốn để xác định nhóm máu, hemoglobin, Coomb trực tiếp và bilirubin huyết thanh của trẻ sơ sinh. Nếu bé có Rh+, nên tiêm ngừa globulin miễn dịch anti-D lặp lại trong vòng 72 giờ sau sinh cho bà mẹ. Nếu bé có Rh-, khi đó, không cần tiêm globulin miễn dịch anti-D lặp lại cho đến khi có thai trở lại.

VẤN ĐỀ SỬ DỤNG ANTI-D TRONG THAI KÌ

Các trường hợp cần tiêm globulin miễn dịch anti-D dự phòng

Phụ nữ có nhóm máu Rh- không có kháng thể kháng

Rh, vì vậy họ cần tiêm anti-D trong các trường hợp ở Bảng 1.

Tùy vào tuổi thai, có thể lặp lại liều anti-D trong vòng 72 giờ sau sinh hay sau các thủ thuật kể trên. Trong một số trường hợp đặc biệt không thể lặp lại liều anti-D trong vòng 72 giờ, tác dụng bảo vệ vẫn có nếu lặp lại liều anti-D trong vòng 10 ngày khi có sự tiếp xúc với kháng nguyên Rh (Lee và cs., 1999; RCOG, 2011).

Vấn đề truyền các thành phần máu

Truyền tiểu cầu

Tiểu cầu của nhóm máu Rh- tốt nhất nên được truyền cho phụ nữ có nhóm máu Rh- khi họ có nhu cầu được truyền tiểu cầu. Khi tiểu cầu của nhóm máu thích hợp không có sẵn, có thể truyền tiểu cầu của nhóm máu Rh+ cho người có nhóm máu Rh-. Trong trường hợp này, có thể điều trị dự phòng anti-D (Menitove, 2002; BCSH, 2003).

Trong trường hợp bệnh nhân bị giảm tiểu cầu nặng, số lượng tiểu cầu $< 30.000/mm^3$, anti-D nên được tiêm dưới da hay tiêm tĩnh mạch, tránh nguy cơ chảy máu sau tiêm bắp.

Điều trị anti-D dự phòng không cần thiết áp dụng cho phụ nữ không có khả năng mang thai và nam giới (Menitove, 2002).

Trường hợp truyền nhầm nhóm máu Rh+ cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản có nhóm máu Rh-

Trường hợp đã truyền ít hơn 15mL máu Rh+ cho người có nhóm máu Rh-, có thể xem xét việc truyền liều anti-D thích hợp.

Trường hợp đã truyền nhiều hơn 15mL máu, cần sử dụng liều anti-D lớn hơn (1.500-2.500UI). Anti-D nên được tiêm tĩnh mạch để đạt nồng độ thích hợp trong máu nhanh nhất, anti-D chỉ được tiêm bắp trong trường hợp không thể tiêm tĩnh mạch.

Định lượng các tế bào hồng cầu có kháng nguyên Rh bằng cách đo dòng chảy tế bào (flow cytometry – FC) sau 48 giờ từ khi tiêm tĩnh mạch anti-D hoặc sau 72 giờ từ khi tiêm bắp anti-D, anti-D sẽ được tiêm liều bổ sung đến khi không phát hiện được hồng cầu có kháng nguyên Rh trong máu (Austin và cs., 2009).

Tương lai phát triển của xét nghiệm DNA tế bào tự do của thai

Tất cả các thai phụ có nhóm máu Rh-, chưa từng tiếp xúc với kháng nguyên Rh được khuyến cáo nên dự phòng anti-D thường qui. Nhược điểm của phương pháp này là có khoảng 40% phụ nữ có nhóm máu Rh-, đang mang thai thai nhi có nhóm máu Rh- được dự phòng anti-D không cần thiết, tương đương với khoảng 40.000 phụ nữ ở Anh được dự phòng anti-D không cần thiết. Trong những năm gần đây, những tiến bộ trong việc định nhóm máu thai nhi bằng xét nghiệm DNA tế bào tự do của thai (cell free fetal DNA – cffDNA) bằng cách lấy mẫu máu của mẹ trong khoảng thời gian 16-20 tuần của thai kỳ. Phương pháp này giúp xác định nhóm máu Rh của thai nhi với độ chính xác 96% (Finning và cs., 2008; Daniels và cs., 2009), nguy cơ kết quả Rh âm tính giả thấp, khoảng 0,08-0,16% (Finning và cs., 2008; Clausen và cs., 2012). Xét nghiệm DNA tế bào tự do của thai trong mẫu huyết thanh của mẹ có thể xác định kiểu gen của máu thai nhi, bao gồm các

nhóm máu: Rhesus, C, c, E và Kell (K).

Các vấn đề khác về kháng thể miễn dịch anti-D

Tính an toàn của anti-D

Anti-D được chiết xuất từ máu của người cho có nồng độ anti-D cao do đã tiếp xúc với kháng nguyên Rh trước đó hay do chủng ngừa. Huyết tương này đã được sàng lọc các bệnh truyền nhiễm như: viêm gan B, viêm gan C và HIV. Huyết tương người cho cũng đã được bất hoạt virus để làm giảm khả năng lây truyền bệnh, tuy nhiên, khả năng lây truyền bệnh Creutzfeldt-Jakob vẫn chưa được xác định, dù khả năng này vô cùng thấp. Dữ kiện an toàn sản phẩm của nhà sản xuất ghi nhận tỉ lệ tác dụng bất lợi của anti-D rất thấp (Pilgrim và cs., 2009), ước tính xảy ra ít hơn 1/80.000 liều anti-D. Đa số các tác dụng phụ cũng không đáng kể. Không có bằng chứng rằng anti-D được dùng trong thai kỳ sẽ gây hại cho thai nhi. Phản ứng dị ứng, quá mẫn xảy ra khi dùng anti-D rất hiếm gặp nhưng đôi khi rất nghiêm trọng bao gồm cả sốc phản vệ có thể xảy ra. Anti-D có thể chứa một lượng nhỏ IgA (< 5 µg/mL), do đó, bệnh nhân có kháng thể với IgA có thể xảy ra tình trạng quá mẫn hoặc phản ứng phản vệ. Nếu các tình trạng quá mẫn hoặc phản ứng phản vệ tiến triển như: nổi mẩn, tức ngực, thở khò khè, hạ huyết áp, sốc phản vệ; cần ngưng dùng anti-D và điều trị các triệu chứng này, cần có sẵn adrenaline trong trường hợp xảy ra sốc phản vệ.

Liều lượng và đường dùng anti-D

Các chế phẩm anti-D sẵn có bao gồm:

- D-GAM®: 250UI, 500UI, 1.500UI, 2.500UI, chỉ dùng tiêm bắp.
- Rhophylac®: 1.500UI có thể tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp.

Chế phẩm D-GAM® chỉ được tiêm bắp và không được tiêm tĩnh mạch vì nguy cơ quá mẫn do sự hiện diện của IgA hay các protein khác trong huyết tương. Chế phẩm Rhophylac® được sản xuất theo phương pháp sắc kí trao

đổi ion, được loại bỏ các protein lạ, vì vậy, chế phẩm này có thể được tiêm tĩnh mạch hay tiêm bắp.

Liều anti-D được tính theo đơn vị quốc tế IU, 1 μ g anti-D tương đương 5UI. Liều anti-D 500UI tiêm bắp đủ để điều trị khi thể tích truyền máu giữa thai và mẹ là 4mL. Liều anti-D cần bổ sung là 125UI tiêm bắp / mL máu có hồng cầu mang kháng nguyên Rh. Liều anti-D cũng tùy thuộc khuyến cáo của nhà sản xuất, chế phẩm Rhophylac được khuyến cáo liều 100UI tiêm tĩnh mạch hoặc tiêm bắp / mL máu thai nhi truyền sang mẹ.

Một số nghiên cứu dược động học cho rằng chỉ số khối cơ thể (BMI) lớn có liên quan đến nồng độ đỉnh của anti-D trong huyết thanh thấp sau khi tiêm bắp anti-D (Woelfer và cs., 2004). Tuy nhiên, vẫn chưa có bằng chứng nghiên cứu ghi nhận nên dùng liều anti-D cao hơn hay tiêm tĩnh mạch với những người có BMI lớn. Cơ Delta là vị trí thích hợp để tiêm bắp anti-D. Nếu tiêm bắp anti-D vào vùng mông, cần đảm bảo thuốc được tiêm vào cơ vì việc tiêm thuốc vào mô dưới da có thể hạn chế việc hấp thu thuốc.

Đánh giá thể tích truyền máu giữa thai và mẹ (Austin và cs., 2009)

Phương pháp xác định truyền máu giữa thai và mẹ được sử dụng phổ biến ở Anh là phương pháp rửa acid. Đây là phương pháp cải tiến của các xét nghiệm Kleihauer-Betke và đo dòng tế bào (FC) (Lloyd-Evans và cs., 1996). Phương pháp rửa acid được dựa trên các thuộc tính khác nhau của hemoglobin F (HbF) trong hồng cầu của thai nhi và hemoglobin A (HbA) trong hồng cầu của mẹ, nhằm phát hiện các hồng cầu có kháng nguyên Rh bằng chất huỳnh quang kết hợp IgG đơn dòng trong thuốc thử anti-D.

Nguyên tắc

Hemoglobin thai (HbF) tồn tại lâu hơn hemoglobin trong hồng cầu của người trưởng thành (HbA) khi có sự biến tính kiềm hay có sự rửa acid. Mẫu máu khô sau khi được

cố định sẽ được ngâm trong dung dịch đệm acid, HbA bị biến tính tạo các vết màu hồng, hồng cầu có HbF vẫn tồn tại và được nhuộm màu.

Quan sát mẫu máu qua kính hiển vi, sử dụng thị kính x10 và x40 để xác định khu vực mà các tế bào hồng cầu không bị chòng chéo, đếm số hồng cầu của mẹ và số hồng cầu của thai bằng cách sử dụng hình vuông Miller. Tính thể tích truyền máu giữa mẹ và thai theo phương pháp Mollison (1972), trong đó qui ước:

- Khối lượng tế bào hồng cầu của mẹ là 1.800mL.
- Hồng cầu thai nhi lớn hơn 22% so với hồng cầu mẹ.
- Chỉ có 92% các hồng cầu của thai nhi được nhuộm màu.

Công thức tính:

$$\text{Thể tích truyền máu giữa thai và mẹ} = \frac{\text{Hồng cầu thai}}{\text{Hồng cầu mẹ}} \times 1.800 \times \frac{122}{100} \times \frac{100}{92}$$

Hay công thức rút gọn:

$$\text{Thể tích truyền máu giữa thai và mẹ} = \frac{\text{Hồng cầu thai}}{\text{Hồng cầu mẹ}} \times 2.400$$

Ví dụ: đếm được 9 hồng cầu thai nhi và 2.000 hồng cầu mẹ, ta tính được thể tích truyền máu giữa thai và mẹ là:

$$\frac{9}{2.000} \times 2.400 = 10,8\text{mL}$$

Việc đánh giá thể tích truyền máu giữa thai và mẹ là cần thiết đối với phụ nữ có nhóm máu Rh-, có nguy cơ tiếp xúc với kháng nguyên Rh sau tuần lễ thứ 20 của thai kỳ và sau khi sinh bé có nhóm máu Rh+ để xác định liều chuẩn anti-D đã dùng có đủ khả năng tiêu diệt hồng cầu của thai nhi trong tuần hoàn mẹ hay không (Austin và cs., 2009; RCOG, 2011). Trong trường hợp chưa đủ liều anti-D, liều anti-D 125UI cho mỗi mL hồng cầu thai nhi lưu thông trong tuần hoàn mẹ cần được bổ sung trong vòng 72 giờ sau khi cơ thể phụ nữ tiếp xúc với kháng nguyên D. Cần xét nghiệm lại thể tích truyền máu giữa thai và mẹ 72 giờ sau khi tiêm bắp anti-D hoặc 48 giờ sau khi tiêm tĩnh mạch anti-D, thể tích \geq 4mL hồng cầu thai nhi trong tuần hoàn mẹ được xem là đáng kể, cần bổ sung thêm liều anti-D đến khi đảm bảo rằng toàn bộ hồng cầu thai nhi trong tuần hoàn mẹ đã bị tiêu diệt (Austin và cs., 2009).

Xét nghiệm phát hiện kháng thể kháng Rh trong máu mẹ không đồng nghĩa với việc mẹ đã được dự phòng đầy đủ, vì vậy, cần bổ sung anti-D đến khi không phát hiện được hồng cầu có kháng nguyên Rh (Austin và cs., 2009). Anti-D phát hiện trong máu thai phụ có nhóm máu Rh- có thể là kháng thể miễn dịch hay thụ động, không có phương pháp huyết thanh học nào có thể phân biệt được 2 loại này. Ở thời điểm đạt nồng độ đỉnh trong huyết thanh, anti-D thụ động thường không quá 0,4 UI/mL, trừ khi thai phụ được tiêm tĩnh mạch nhiều hơn liều 1.500UI anti-D. Nồng độ đỉnh anti-D trong máu thường thấp hơn và xuất hiện muộn hơn sau khi tiêm bắp anti-D, thường nồng độ không quá 0,2 UI/mL sau khi tiêm bắp 1.500UI anti-D. Nồng độ anti-D trong máu sẽ giảm dần theo thời gian (Bichler và cs., 2003; MacKenzie và cs., 2006).

Các khuyến cáo về sử dụng anti-D trong thai kì

1. Globulin miễn dịch anti-D nên được tiêm càng sớm càng tốt trong vòng 72 giờ sau sinh, trong một số trường hợp đặc biệt không thể tiêm anti-D sớm thì hiệu quả bảo vệ vẫn có thể được thiết lập khi tiêm globulin miễn dịch anti-D trong vòng 10 ngày sau sinh (độ mạnh của khuyến cáo: 1C).
2. Đối với thai < 12 tuần, dự phòng bằng globulin miễn dịch anti-D chỉ được chỉ định khi bệnh nhân được chẩn đoán thai ngoài tử cung, bệnh lí nguyên bào nuôi, khi chấm dứt thai kì hay khi xuất huyết tử cung nhiều, lặp lại hay đi kèm với triệu chứng đau bụng. Liều globulin miễn dịch anti-D tối thiểu nên dùng là 250UI. Xét nghiệm xác định truyền máu giữa thai và mẹ (test for fetomaternal hemorrhage – FMH) không được khuyến cáo (độ mạnh của khuyến cáo: 2C).
3. Trong tuần lễ thứ 12 đến 20 của thai kì, liều tối thiểu anti-D nên dùng là 250UI trong vòng 72 giờ sau khi có nguy cơ truyền máu giữa bào thai và mẹ. Xét nghiệm xác định truyền máu giữa thai và mẹ không được khuyến cáo (độ mạnh của khuyến cáo: 2C).
4. Sau tuần lễ thứ 20 của thai kì, liều anti-D tối thiểu nên dùng là 500UI trong vòng 72 giờ khi có nguy cơ truyền máu giữa bào thai và mẹ. Xét nghiệm xác định truyền máu giữa thai và mẹ được khuyến cáo ở thời điểm này (độ mạnh của khuyến cáo: 2C).
5. Xét nghiệm xác định truyền máu giữa thai và mẹ nên được thực hiện với tất cả các trường hợp phụ nữ mang thai có nhóm máu Rh-, chưa từng nhạy với kháng nguyên Rh. Phụ nữ mang thai có khả năng tiếp xúc với kháng nguyên Rh sau tuần lễ thứ 20 của thai kì, có thể lặp lại liều anti-D nếu cần thiết (độ mạnh của khuyến cáo: 1C).
6. Tất cả phụ nữ mang thai có nhóm máu Rh- chưa nhạy với kháng nguyên Rh cần được khám thai và dự phòng bằng anti-D đơn liều lúc thai 28 tuần hoặc 2 liều lúc thai 28 và 34 tuần (độ mạnh của khuyến cáo: 1B).
7. Cần xét nghiệm máu và kháng thể trong máu lúc thai 28 tuần trước khi tiêm anti-D (độ mạnh của khuyến cáo: 2C).
8. Sau khi sinh, cần lấy máu cuống rốn để xét nghiệm ABO và Rh. Nếu trẻ có nhóm máu Rh+, tất cả sản phụ có nhóm máu Rh- và chưa tiếp xúc với kháng nguyên Rh nên được tiêm 1.500UI anti-D trong vòng 72 giờ sau sinh. Máu mẹ nên được làm xét nghiệm xác định sự truyền máu giữa thai - mẹ và liều anti-D bổ sung sẽ tùy thuộc vào kết quả xét nghiệm này (độ mạnh của khuyến cáo: 1B).
9. Trong trường hợp thai lưu trong tử cung, không thể lấy được mẫu máu của bé, thai phụ có nhóm máu Rh- và chưa tiếp xúc với kháng nguyên Rh, nên được tiêm anti-D trong vòng 72 giờ sau khi được chẩn đoán thai lưu trong tử cung, bất kể thời điểm chuyển dạ sinh sau đó (độ mạnh của khuyến cáo: 1C).
10. Trường hợp xét nghiệm có kháng thể kháng Rh

trong mẫu máu của phụ nữ mang thai, cần tiến hành hỏi kỹ bệnh sử, tiền sử để xác định sự hiện diện của kháng thể Rh trong mẫu máu là do miễn dịch hay thụ động, kết quả này sẽ ảnh hưởng đến quyết định có dùng anti-D dự phòng trong quá trình mang thai và ảnh hưởng đến quá trình theo dõi thai kì. Nếu không thể xác định rõ nguồn gốc của kháng thể kháng Rh, các thai phụ có nhóm máu Rh- vẫn nên được dùng anti-D dự phòng như trường hợp không có kháng thể kháng Rh trong máu (độ mạnh của khuyến cáo: 2C).

KẾT LUẬN

Mặc dù tỉ lệ nhóm máu Rh- ở thai phụ nước ta không cao, nhưng nếu không phát hiện sớm và dự phòng bằng globulin miễn dịch anti-D sẽ gây nhiều nguy cơ cho thai lần sau như: chết lưu, tán huyết sau sinh. Vì vậy, thai phụ nên được xét nghiệm nhóm máu ngay lần đầu tiên khi khám thai để có kế hoạch dự phòng đầy đủ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Austin E et al. (2009). Guidelines for the estimation of fetomaternal haemorrhage. *Transfusion Medicine*; 9,87-92.
2. Bichler J et al. (2003). Pharmacokinetics of anti-D IgG in pregnant Rh D negative women. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 110,39-45.
3. British Committee for Standards in Haematology (2003). Guidelines for the use of Platelet transfusions. *British Journal of Haematology*; 122,10-23.
4. British Committee for Standards in Haematology (2007). Guidelines for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfusion Medicine*; 17,252-262.
5. Clausen FB et al. (2012). Report of the first nationally implemented clinical routine screening for fetal Rh D in D-pregnant women to ascertain the requirement for antenatal Rh D prophylaxis. *Transfusion*; 52,752-758.
6. Crowther CA, Middleton P (1997). Anti-D administration after childbirth for preventing Rhesus alloimmunisation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; 2.
7. Đại học Y Dược TPHCM (2005). Sinh lí học y khoa; tập I, Nhà xuất bản Y học, TPHCM, 103-108.
8. Daniels G et al. (2009). Noninvasive prenatal diagnosis of fetal blood group phenotypes: current practice and future prospects. *Prenatal Diagnosis Journal*; 29,101-107.
9. Finning K et al. (2008). Effect of high throughput Rh D typing of fetal DNA in maternal plasma on use of anti-Rh D immunoglobulin Rh D negative pregnant women: prospective feasibility study. *British Medical Journal*; 336,816-818.
10. Ghosh S, Murphy WG (1994). Implementation of the rhesus prevention programme: a prospective study. *Scottish Medical Journal*; 39,147-149.
11. Hartwell EA (1998). Use of Rh immune globulin: American Society of Clinical Pathologists practice parameter. *American Journal of Clinical Pathology*; 110,281-292.
12. Lee D et al. (1999). Recommendations for the use of anti-D Ig immunoglobulin for Rh prophylaxis. *Transfusion Medicine*; 9,93-97.
13. Lloyd-Evans et al. (1996). Use of a directly conjugated monoclonal anti-D (BRAD-3) for quantification of fetomaternal hemorrhage by flow cytometry. *Transfusion*; 36(5),432-437.
14. MacKenzie IZ et al. (2004). Efficacy and safety of a new, chromatographically purified Rhesus (D) immunoglobulin. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*; 117,154-161.
15. MacKenzie IZ et al. (2006). The Kinetics of routine antenatal prophylactic intramuscular injections of polyclonal anti-D immunoglobulin. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*; 113,97-101.
16. Menitove JE (2002). Immuno prophylaxis for D negative patients receiving platelet transfusion from D negative donors. *Transfusion*; 42,136-138.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2002). Full guidance on the use of routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D negative women. *Technology Appraisal Guidance*; No.41.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2012). Ectopic pregnancy and miscarriage: Diagnosis and initial management in early pregnancy of ectopic pregnancy and miscarriage. URL:<http://www.publications.nice.org.uk/ectopic-pregnancy-and-miscarriage-cg154> (Accessed 13/03/2013).
19. Pilgrim H et al. (2009). Routine antenatal anti-D prophylaxis for Rh D negative women: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*; 13,1-126.
20. Qureshi H et al. (2013). British Committee for Standards in Haematology guideline for the use of anti-D immunoglobulin for the prevention of haemolytic disease of the fetus and newborn. *Transfusion Medicine*; 24,8-20.
21. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (2010). The management of gestational trophoblastic disease. RCOG Green Top Guideline 22. URL:<http://www.rcog.org.uk/?les/rcog-corp/GT38ManagementGestational0210.pdf> (Accessed 3/12/2013).
22. Royal College of Obstetrics and Gynaecologists (2011). The Use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. RCOG Green Top Guideline 22. URL:<http://www.rcog.org.uk/?les/rcogcorp/GTG22AntiD.pdf> (Accessed 3/12/2013).
23. Woelfer B et al. (2004). Post delivery levels of anti-D IgG prophylaxis in D - mothers depend on maternal body weight. *Transfusion*; 44,512-517.