

**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO                      BỘ Y TẾ**  
**ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH**

**NGUYỄN VĂN TRƯƠNG**

**THỬ NGHIỆM LÂM SÀNG  
NHÂM DỰ PHÒNG NHIỄM KHUẨN  
TRONG THAI TRƯỞNG THÀNH CÓ ỒI VỠ NON**

**Chuyên ngành: Dịch tễ học**  
**Mã số: 62720117**

**TÓM TẮT LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC**

**TP. Hồ Chí Minh – Năm 2015**

Công trình được hoàn thành tại:

ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH

Người hướng dẫn khoa học:

Hướng dẫn chính: PGS.TS. Đỗ Văn Dũng

Hướng dẫn phụ: PGS.TS. Cao Minh Nga

Phản biện 1: PGS.TS. Vương Tiến Hòa  
Trường Đại học Y Hà Nội

Phản biện 2: PGS.TS. Nguyễn Văn Cư  
Trường Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Phản biện 3: PGS.TS. Nguyễn Đỗ Nguyên  
Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Luận án sẽ được bảo vệ tại Hội đồng chấm luận án cấp trường họp  
tại ĐẠI HỌC Y DƯỢC THÀNH PHỐ HỒ CHÍ MINH  
vào hồi .....giờ.....ngày.....tháng.....năm .....

Có thể tìm hiểu luận án tại:

- Thư viện Quốc gia Việt Nam
- Thư viện Khoa học Tổng hợp TP.HCM
- Thư viện Đại học Y Dược TP.HCM

## GIỚI THIỆU LUẬN ÁN

### ĐẶT VẤN ĐỀ

Ổi vỡ non (OVN) là tình trạng vỡ màng ối trước khi có chuyển dạ. OVN ở các thai kỳ trưởng thành (tuổi thai từ 37 tuần) chiếm tỉ lệ 8%. Thời gian từ lúc vỡ ối đến lúc chuyển dạ càng kéo dài sẽ càng làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cho cả mẹ (nhiễm khuẩn ối, viêm nội mạc tử cung) lẫn thai (nhiễm khuẩn sơ sinh - NKSS).

Khuyến cáo của Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ - ACOG - năm 2007 đề nghị khởi phát chuyển dạ (KPCD) ngay dùng oxytocin đối với các trường hợp OVN ở thai trưởng thành nhằm làm nguy cơ nhiễm khuẩn. Tuy nhiên, KPCD dùng oxytocin có nguy cơ thất bại cao hơn khi áp dụng cho các sản phụ có cổ tử cung không thuận lợi, có thể lên đến 38%. Do đó, đã và đang có các nỗ lực tìm kiếm các kỹ thuật KPCD ưu việt hơn oxytocin trong các thai kỳ trưởng thành có OVN.

Cho đến nay, chưa có nghiên cứu nào đánh giá KPCD sử dụng misoprostol ngâm dưới lưỡi trong các trường hợp ối vỡ. Vì vậy, cần thiết nên tiến hành nghiên cứu nhằm so sánh trực tiếp biện pháp KPCD sử dụng misoprostol ngâm dưới lưỡi với KPCD bằng oxytocin trong các trường hợp OVN, so sánh một biện pháp nhiều hứa hẹn với một điều trị chuẩn đã được thiết lập.

Bên cạnh việc KPCD ngay sau nhập viện, một can thiệp khác là dùng kháng sinh dự phòng sau khi ối vỡ cũng nhằm ngăn ngừa nhiễm khuẩn cho cả mẹ lẫn thai. Chiến lược xử trí lâm sàng OVN ở thai trưởng thành hiện nay là KPCD ngay sau nhập viện. Nếu áp dụng KPCD sớm, có thể không cần phòng ngừa nhiễm khuẩn ối, mà chỉ cần sử dụng kháng sinh dự phòng khi ối vỡ hơn 18 giờ nhằm phòng ngừa NKSS do Group B *Streptococcus* (GBS). Cần nghiên

cứ đánh giá lợi ích của kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn ối.

Nghiên cứu này được thực hiện với mục tiêu:

1. So sánh biện pháp KPCD dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi với KPCD dùng oxytocin, xét trên tiêu chí mổ sanh.
2. So sánh phác đồ sử dụng kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 6 giờ với phác đồ sử dụng kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 18 giờ, xét trên các tiêu chí nhiễm khuẩn ối.

### **TÍNH CẤP THIẾT CỦA ĐỀ TÀI**

Thực hành hiện nay tại các trung tâm sản khoa ở Việt Nam đối với các trường hợp thai trưởng thành OVN là chưa thống nhất. KPCD khi dùng oxytocin còn cao đưa đến tăng số mổ sanh. Dù áp dụng KPCD sớm, kháng sinh dự phòng vẫn được dùng sau ối vỡ 6 giờ hoặc 12 giờ. Kết quả của nghiên cứu này sẽ cung cấp thông tin để chọn chiến lược KPCD nhằm giảm mổ sanh; cũng như chiến lược dùng kháng sinh dự phòng để giảm bớt lạm dụng không cần thiết.

### **NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN**

- Cung cấp chứng cứ để khuyến cáo không nên tiếp tục nghiên cứu KPCD dùng misoprostol trong trường hợp OVN ở thai trưởng thành.
- Cung cấp chứng cứ cho thấy sử dụng kháng sinh dự phòng nhiễm khuẩn ối là không cần thiết, khi đã KPCD ngay sau nhập viện.
- Cung cấp chứng cứ giúp chẩn đoán KPCD thất bại với mốc thời gian phù hợp hơn trong trường hợp OVN ở thai trưởng thành.

### **BỐ CỤC CỦA LUẬN ÁN**

Luận án dài 106 trang, bao gồm: Mở đầu (4 trang), Tổng quan tài liệu (37 trang), Đối tượng và Phương pháp nghiên cứu (17 trang), Kết quả nghiên cứu (21 trang), Bàn luận (24 trang), Kết luận (3 trang). Trong luận án có 21 bảng, 15 hình, 106 tài liệu tham khảo (7 tiếng Việt, và 99 tiếng Anh).

## **Chương 1**

### **TỔNG QUAN TÀI LIỆU**

#### **1.1 Xử trí KPCD trong OVN ở thai trưởng thành**

##### **1.1.1 Khởi phát chuyển dạ với oxytocin**

Trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành, KPCD ngay sau nhập viện dùng oxytocin truyền tĩnh mạch có các ích lợi sau: rút ngắn thời gian đến lúc sổ thai, rút ngắn chuyển dạ, giảm nhiễm khuẩn ôi, giảm viêm nội mạc tử cung, giảm dùng kháng sinh cho mẹ, giảm nhiễm khuẩn sơ sinh, giảm dùng kháng sinh cho con, giảm nhập khoa chăm sóc tăng cường sơ sinh

##### **1.1.2 Khởi phát chuyển dạ với misoprostol**

Misoprostol vừa làm chín cổ tử cung vừa tạo cơn gò tử cung. Các tổng quan Cochrane so sánh misoprostol đường uống hoặc đường âm đạo với oxytocin trong OVN thai trưởng thành như sau:

- misoprostol đường uống không khác biệt so với oxytocin xét trên các tiêu chí sanh ngã âm đạo không đạt trong 24 giờ (RR = 0,95, KTC 95%: từ 0,56 đến 1,64), hội chứng tăng kích thích tử cung (RR = 1,00, KTC 95%: từ 0,33 đến 3,05), mổ sanh (RR = 0,92, KTC 95%: từ 0,66 đến 1,28).

- misoprostol đường âm đạo không khác biệt xét về sanh ngã âm đạo không đạt trong 24 giờ (RR = 0,89, KTC 95%: từ 0,55 đến 1,45), hội chứng tăng kích thích tử cung (RR = 1,19, KTC 95%: từ 0,41 đến 3,41), mổ sanh (RR = 0,95, KTC 95%: từ 0,60 đến 1,51).

Đường ngậm dưới lưỡi có sinh khả dụng lớn nhất trên các đối tượng chám dứt thai kỳ ở tam cá nguyệt đầu. Cho đến nay đã có 7 thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên khảo sát hiệu quả misoprostol ngậm dưới lưỡi để KPCD cho các chỉ định. Chỉ có 3 nghiên cứu thu nhận các ca OVN chiếm từ 10% đến 20% tổng số các đối tượng.

<b>Bảng 1.4.</b> Tóm tắt các nghiên cứu dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi để KPCD							
	Shetty 2002a	Shetty 2002b	Caliskan 2005	Feitosa 2006	Bartusevicius 2006	Nassar 2007	Zahran 2009
Thiết kế	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT
Cỡ mẫu*	n=50	n=125	n=80	n=75	n=70	n=85	n=240
Nước	Anh	Anh	Thổ Nhĩ Kỳ	Brazil	Lithuania	Lebanon	Ai Cập
Đối tượng	≥37 tuần Bishop <8	≥37 tuần Bishop <8	≥37 tuần Bishop <5	≥37 tuần Bishop <7	≥37 tuần Bishop <7	≥37 tuần Bishop <8	>36 tuần Bishop <5
Số OVN			9 (11,3%)		7 (10,0%)	17 (20,0%)	
Liều	50 mcg	50 mcg	50 mcg	25 mcg	50 mcg	50 mcg	50 mcg
Nhóm chứng	50 mcg uống	100 mcg uống	50 mcg âm đạo	25 mcg âm đạo	25 mcg âm đạo	50 mcg âm đạo	50 mcg âm đạo
Sanh trong 24g	74%	54%	93%?	47%	83%	29%	70%
Mổ sanh	16%	25%	19%	43%	17%	35%	30%
TKTTC	2%	2%	5%	4%	7%	8%	7%
Ghi chú: *cỡ mẫu của nhóm dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi; TKTTC: hội chứng tăng kích thích tử cung							

## 1.2 Kháng sinh dự phòng trong thai trưởng thành OVN

Vào năm 2002, tổng quan Cochrane về sử dụng kháng sinh trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành thu nhận được hai thử nghiệm lâm sàng, với tổng cộng 838 sản phụ. Kết quả:

- Kháng sinh dự phòng làm giảm viêm nội mạc tử cung, RR là 0,09 (KTC 95% 0,01 đến 0,73). Tuy nhiên, số ca viêm nội mạc tử cung trong nhóm chứng khá thấp (9/412, tỉ lệ 2,2%).

- Kháng sinh dự phòng có làm giảm nhiễm khuẩn ối nhưng không có ý nghĩa thống kê với RR là 0,60 (KTC 95% 0,30 đến 1,18). Không có khác biệt về các tiêu chí khác như phản ứng bất lợi của thuốc, thời gian nằm viện của sản phụ. Không tìm thấy khác biệt có ý nghĩa thống kê về các kết cục bệnh tật sơ sinh.

- Số ca NKSS quá thấp, nên các thử nghiệm không đủ lực để rút ra kết luận về lợi ích của kháng sinh dự phòng đối với trẻ sơ sinh.

## 1.3 Phác đồ khởi phát chuyển dạ trong ối vỡ non tại Việt Nam

Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản do Bộ Y tế Việt Nam ban hành năm 2009 không nêu cụ thể biện pháp KPCD; khuyến cáo dùng kháng sinh dự phòng nhưng không nêu cụ thể phác đồ cũng như loại kháng sinh.

Phác đồ điều trị của Bệnh viện Hùng Vương năm 2005 đề nghị KPCD ngay dùng 25-50 mcg misoprostol đường âm đạo, hoặc oxytocin truyền tĩnh mạch; chọn kháng sinh dự phòng là ampicillin hoặc co-amoxiclav, không mô tả thời điểm dùng kháng sinh.

Phác đồ điều trị sản phụ khoa của Bệnh viện Từ Dũ đề nghị KPCD ngay, dùng prostaglandin E1 hoặc prostaglandin E2 để làm chín muôi cổ tử cung, khi chỉ số Bishop >6 sẽ dùng tiếp oxytocin truyền tĩnh mạch; hướng dẫn dùng kháng sinh sau ối vỡ 12 giờ, chưa thấy mô tả cụ thể phác đồ và loại kháng sinh.

## Chương 2

### ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

#### 2.1 Thiết kế nghiên cứu

Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên giai thừa (factorial design) 2x2, với 2 loại can thiệp: (i) biện pháp KPCD, và (ii) phác đồ kháng sinh. Đối tượng được phân bổ ngẫu nhiên vào:

- Nhóm một: KPCD dùng oxytocin; và, kháng sinh sau ới vỡ 18 giờ

- Nhóm hai: KPCD dùng oxytocin; và, kháng sinh sau ới vỡ 6 giờ

- Nhóm ba: KPCD dùng misoprostol ngậm dưới lưỡi; và, kháng sinh sau ới vỡ 18 giờ

- Nhóm bốn: KPCD dùng misoprostol ngậm dưới lưỡi; và, kháng sinh sau ới vỡ 6 giờ

#### 2.2 Đối tượng

Các sản phụ đến sinh tại bệnh viện Hùng Vương

##### 2.2.1 Tiêu chuẩn thu nhận

Thai kỳ >37 tuần (xác định theo siêu âm quý 1 hoặc quý 2); đơn thai, ngôi đầu; sức khỏe sản phụ bình thường; ới vỡ, không có dấu hiệu nhiễm khuẩn ới; chưa có chuyển dạ.

##### 2.2.2 Tiêu chuẩn loại trừ

Sản phụ không chấp nhận tham gia thử nghiệm sau khi đã được giải thích tường tận về mục đích nghiên cứu; thời gian vỡ ới tính đến lúc nhập viện >18 giờ; đã có cố gắng KPCD trước đó; có chống chỉ định của KPCD như: vết mổ lấy thai cũ hoặc vết mổ bóc u xơ tử cung, nhau tiền đạo, thai to, đa ới, khung chậu giới hạn, khung chậu hẹp, ngôi bất thường; biểu đồ tim thai - cơn gò (CTG - cardiotocography) có biểu hiện bất thường; ới lẫn phân su đặc.



## 2.3 Phác đồ can thiệp

### 2.3.1 Phác đồ khởi phát chuyển dạ

*Phác đồ tiêu chuẩn tại bệnh viện Hùng Vương*

Phác đồ oxytocin khởi đầu liều thấp. Cụ thể, pha 5 đơn vị (UI) oxytocin (1 mL) với 49 ml dung dịch glucose 5%, truyền tĩnh mạch bằng bơm tiêm điện với liều bắt đầu 2 mUI/phút (1.2 mL/giờ). Sau mỗi 20 phút, tăng liều thêm 2 mUI/phút (1.2 mL/giờ) để đạt 3 con gò trong 10 phút. Liều oxytocin tối đa là 16 mUI/phút.

*Phác đồ thử nghiệm*

Misoprostol ngâm dưới lưỡi được bắt đầu với liều 50 mcg (1/4 viên Cytotec 200mcg, Pfizer), được thực hiện lặp lại sau 4 giờ nếu chuyển dạ tích cực chưa bắt đầu.

CTG được thực hiện trong 30 phút ngay sau khi bắt đầu KPCD, và mỗi 4 giờ trong giai đoạn chuyển dạ tiềm thời. Sau khi vào chuyển dạ tích cực, tim thai và con gò được kiểm tra mỗi giờ, CTG được thực hiện trong 30 phút mỗi 2 giờ nhằm phát hiện rối loạn con gò. Trước khi lặp lại liều misoprostol, CTG được thực hiện trong 30 phút để đánh giá. Liều kế tiếp chỉ được cho khi chưa có đủ 6 con gò đều / 20 phút, hoặc chưa vào chuyển dạ tích cực.

Sau liều đầu misoprostol 18 giờ, hoặc sau khi bắt đầu đạt con co tốt với oxytocin 18 giờ, nếu chuyển dạ tích cực không xảy ra, thì xem như KPCD thất bại và chuẩn bị mổ sanh

Trong chuyển dạ, sản phụ được kiểm tra nhiệt độ mỗi 4 giờ và báo cáo những trường hợp có nghi ngờ nhiễm khuẩn ối như sốt, thay đổi màu sắc hay mùi nước ối hoặc những dấu hiệu khác. Các sản phụ được theo dõi chuyển dạ theo qui trình tiêu chuẩn. Các quyết định lâm sàng về theo dõi chuyển dạ và phương pháp sanh được xem xét bởi bác sĩ điều trị.

Trong các thử nghiệm misoprostol liều 50 mcg ngâm dưới lưỡi (Bảng 1.4) hội chứng tăng kích thích tử cung có kèm thay đổi tim thai bất thường vào khoảng 2% đến 8%. Do đó, cân nhắc với lợi ích có thể có như rút ngắn chuyển dạ, giảm mổ sanh, chúng tôi chọn phác đồ 50 mcg misoprostol ngâm dưới lưỡi có độ an toàn chấp nhận được, để đánh giá toàn diện hơn trong nghiên cứu này.

### **2.3.2 Phác đồ sử dụng kháng sinh**

*Phác đồ tiêu chuẩn tại bệnh viện Hùng Vương*

Sử dụng kháng sinh dự phòng vào thời điểm ối vỡ quá 6 giờ.

*Phác đồ thử nghiệm*

Sử dụng kháng sinh dự phòng vào thời điểm ối vỡ quá 18 giờ. Nếu trong quá trình theo dõi KPCD, có chẩn đoán nhiễm khuẩn ối lâm sàng thì sử dụng kháng sinh điều trị ngay.

Cả hai phác đồ đều dùng co-amoxiclav, tiêm tĩnh mạch 1 gam; lặp lại liều 1 gam tĩnh mạch mỗi 8 giờ nếu chưa sanh.

Kháng sinh dùng dự phòng trong OVN cần:

- có phổ rộng, có tính diệt khuẩn để ngăn ngừa nhiễm khuẩn ngược dòng từ âm đạo;
- ngăn ngừa lây truyền GBS từ mẹ sang con

Nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành năm 2009 trên thai phụ tại thành phố Hồ Chí Minh cho thấy GBS nhạy cảm cao nhất với co-amoxiclav. Do đó, co-amoxiclav được chọn làm kháng sinh dự phòng trong nghiên cứu này.

### **2.4 Kết cục**

Đối với mục tiêu so sánh hai biện pháp KPCD hoặc dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi, hoặc dùng oxytocin,

- kết cục chính là mổ sanh;
- kết cục phụ gồm: sanh ngã âm đạo trong vòng 24 giờ sau

KPCD, hội chứng tăng kích thích tử cung, thời gian từ lúc KPCD đến lúc sanh, rối loạn con gò không kèm thay đổi tim thai, ối lẫn phân su trong chuyển dạ, chỉ số Apgar 5 phút  $<7$ , kết cục bất lợi trầm trọng cho mẹ (vỡ tử cung, nhập chăm sóc tích cực, nhiễm trùng huyết, tử vong), kết cục bất lợi trầm trọng cho con (ngạt nặng, tử vong)

Đối với mục tiêu so sánh hai phác đồ sử dụng kháng sinh dự phòng hoặc sau ối vỡ 6 giờ hoặc sau ối vỡ 18 giờ,

- kết cục chính là nhiễm khuẩn ối;
- kết cục phụ gồm: viêm nội mạc tử cung, sốt hậu sản, NKSS

sớm, trẻ nhập Khoa Sơ sinh

## **2.5 Phân bố ngẫu nhiên**

- Phân bố ngẫu nhiên theo block có kích thước 4, 8, và 12.
- Che dấu phân bố: trình tự phân bố được tạo bằng phần mềm, đặt trong các phong bì dày đánh số liên tục

## **2.6 Phân tích số liệu**

Số liệu được phân tích theo nguyên lý chủ định điều trị (intention-to-treat), gồm tất cả các đối tượng đã được phân bố ngẫu nhiên và có số liệu kết cục

- Đánh giá mức độ thành công của quá trình phân bố ngẫu nhiên bằng thống kê mô tả.

- So sánh sự khác biệt về kết cục chính và kết cục phụ giữa 2 biện pháp KPCD (dựa trên ước lượng KTC 95%).

- Phân tích phân nhóm đối với sản phụ con so, và các trường hợp có CTC không thuận lợi (chỉ số Bishop  $<5$ ) xét về các kết cục chính của KPCD.

- Đối với phác đồ kháng sinh dự phòng, ước lượng độ khác biệt về tỉ lệ nhiễm khuẩn ối cùng KTC 95%.

### Chương 3

## KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

### 3.1 Quá trình thu nhận đối tượng nghiên cứu

Trong giai đoạn 1 từ tháng 05/2008 đến tháng 6/2009, đối tượng nghiên cứu được thu nhận để so sánh hai biện pháp KPCD. Trong giai đoạn 2 từ tháng 8/2009 đến tháng 11/2011, các thai phụ được thu nhận và phân ngẫu nhiên vào bốn nhóm để so sánh hiệu quả của hai loại can thiệp.

### 3.2 So sánh hai biện pháp khởi phát chuyển dạ

#### 3.2.1 Đặc điểm nền của hai nhóm nghiên cứu

Các đặc điểm nền của hai nhóm là khá tương đồng (**Bảng 3.2**).

<b>Bảng 3.2.</b> Các đặc điểm nền của 2 nhóm khởi phát chuyển dạ		
Đặc điểm	Oxytocin (n= 605)	Misoprostol (n= 603)
Tuổi mẹ (năm)	27,1±5,0	26,9±5,2
Địa chỉ		
TP. Hồ Chí Minh (%)	328 (54,2)	310 (52,8)
Tỉnh khác (%)	277 (45,8)	293 (47,2)
Con số (%)	435 (71,9)	434 (72,0)
T/g vỡ ối-KPCD (ph)*	430 (300, 600)	405 (290, 605)
T/g nhập viện-KPCD (ph)*	150 (95, 285)	125 (80, 240)
Điểm Bishop <5 (%)	452 (74,7)	494 (81,9)
Phương pháp chẩn đoán vỡ ối		
Nitrazine test (%)	115 (19,0)	115 (19,1)
Quan sát trực tiếp (%)	490 (81,0)	488 (80,9)
Số liệu được trình bày là số ca (tỉ lệ %) hoặc số trung bình ± độ lệch chuẩn.		
* : trung vị (tứ phân vị); t/g = thời gian.		

<b>Bảng 3.3.</b> Chỉ định mổ sanh của 2 nhóm KPCD		
Đặc điểm	Oxytocin (n= 605)	Misoprostol (n= 603)
Mổ sanh	109 (18,0)	105 (17,4)
KPCD thất bại	31 (5,1)	15 (2,5)
Thai suy	15 (2,5)	17 (2,8)
Thai trình ngưng tiến triển	33 (5,4)	44 (7,3)
Khác	30 (5,0)	29 (4,8)
Yêu cầu giảm đau sản khoa	88 (14,6)	93 (15,4)
Số liệu là số ca (tỉ lệ %)		

### 3.2.2 So sánh kết cục chính của hai biện pháp KPCD

Tỉ lệ mổ sanh trong nhóm misoprostol là 17,4%, trong nhóm oxytocin là 18,0%, sự khác biệt 0,6% này không có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: -3,7% đến 4,9%,  $p = 0,78$ ). Phân tích thăm dò thêm chỉ định mổ sanh (**Bảng 3.3**) cho thấy mổ sanh vì KPCD thất bại trong nhóm oxytocin chiếm 5,1% (31/605), cao hơn nhóm misoprostol 2,6%, và khác biệt này có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: 0,5% đến 4,8%;  $p = 0,016$ ).

### 3.2.3 So sánh kết cục phụ của hai biện pháp KPCD

Thời gian KPCD – sanh của nhóm misoprostol rút ngắn được 15 phút so với nhóm oxytocin, nhưng không có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: -15 phút đến 45 phút, kiểm định Wilcoxon,  $p = 0,31$ ) (**Bảng 3.5**). Nhóm KPCD bằng misoprostol có 91 ca (15,1%) có các hình thái rối loạn cơn gò, trong khi tỉ lệ này ở nhóm oxytocin chỉ chiếm 2,8% (17/605). Sự khác biệt 12,3% này có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: 9,1% đến 15,4%;  $p < 0,001$ ). Tỉ lệ băng huyết sau sanh của nhóm oxytocin và nhóm misoprostol lần lượt là 2,5% và 3,2%.

<b>Bảng 3.5.</b> Các kết cục phụ của KPCD			
Kết cục	Oxytocin (n= 605)	Misoprostol (n= 603)	Độ khác biệt (KTC 95%)
Sanh ngã AĐ trong 24giờ (%)	492 (81,3)	483 (80,1)	1,2 (-3,2; 5,7)
Rối loạn con gò tử cung (%) #	17 (2,8)	88 (14,6)	-11,8 (-8,7; -14,9)
Thời gian KPCD – sanh*	390 (245, 590)	360 (220, 590)	15 (-15; 45)
Ồi phân su (%)	38 (6,3)	41 (6,8)	-0,5 (-3,3; 2,3)
Apgar 5 phút <7 (%)	4 (0,7)	1 (0,2)	0,5 (-0,2; 1,2)
Số liệu được trình bày là số ca (tỉ lệ %)			
* : trung vị (tứ phân vị); thời gian KPCD – sanh được tính theo phút			
# : rối loạn con gò tử cung không kèm thay đổi nhịp tim thai			

Không ghi nhận các kết cục bất lợi trầm trọng cho mẹ như vỡ tử cung, chăm sóc tích cực. Không có trường hợp tử vong nào của mẹ và con.

### 3.2.4 Phân tích phân nhóm

Phân tích phân nhóm được xác định trước từ trong đề cương, thực hiện cho các sản phụ con so và nhóm có cổ tử cung không thuận lợi lúc KPCD (chỉ số Bishop <5) (**Bảng 3.7**).

Đối với phân nhóm chỉ số Bishop <5, có 452 sản phụ được KPCD với oxytocin và 494 với misoprostol. KPCD với misoprostol rút ngắn thời gian từ lúc KPCD đến sanh được 35 phút (KTC 95%: 0 phút đến 70 phút,  $p = 0,055$ ).

Chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa đối với kết cục mổ sanh, sanh trong 24 giờ.

<b>Bảng 3.7. Kết cục của KPCD theo phân tích phân nhóm</b>			
Kết cục	Oxytocin	Misoprostol	Độ khác biệt (KTC 95%)
<b>Nhóm con so</b>	n= (435)	n= (434)	
Mổ sanh	94 (21,6)	85 (19,6)	2,0 (-3,3; 7,4)
Sanh trong 24giờ	338 (77,7)	335 (77,2)	0,5 (-5,0; 6,1)
T/g KPCD–sanh*	435 (285, 645)	390 (255, 655)	25 (-15; 65)
<b>Nhóm Bishop &lt;5</b>	n= (452)	n= (494)	
Mổ sanh	91 (20,1)	94 (19,0)	1,1 (-3,9; 6,2)
Sanh trong 24giờ	357 (78,9)	390 (78,9)	0,0 (-5,1; 5,2)
T/g KPCD–sanh*	440 (275, 640)	373 (235, 610)	35 (0; 70)

Số liệu được trình bày là số ca (tỉ lệ %)  
 \* : trung vị (từ phân vị); thời gian KPCD – sanh được tính theo phút; t/g = thời gian

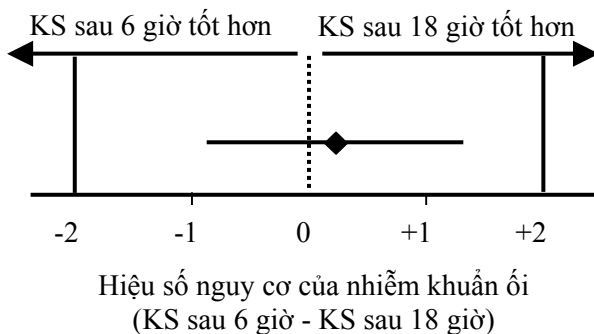
### 3.3 So sánh hai phác đồ sử dụng KS dự phòng

#### 3.3.1 Đặc điểm nền của hai nhóm nghiên cứu

Các đặc điểm nền của hai nhóm là khá tương đồng (**Bảng 3.8**).

#### 3.3.2 So sánh kết cục chính của hai phác đồ KS dự phòng

Tỉ lệ nhiễm khuẩn ối trong nhóm kháng sinh sau 6 giờ và 18 giờ lần lượt là 0,9% (4/452) và 0,7% (3/453). Hiệu số tỉ lệ nhiễm khuẩn ối là 0,2% với KTC 95% từ -0,9% đến 1,4%.



<b>Bảng 3.8.</b> Các đặc điểm nền của 2 nhóm kháng sinh dự phòng		
Đặc điểm	KS sau 6 g (n= 452)	KS sau 18 g (n= 453)
Tuổi mẹ (năm)	27,1±5,2	26,9±5,0
Con so (%)	326 (72,1)	328 (72,4)
T/g vỡ ối-KPCD (phút)*	395 (290, 533)	390 (290, 550)
T/g nhập viện-KPCD (phút)*	125 (80, 220)	135 (90, 235)
T/g KPCD-sanh (phút)*	435 (260, 700)	435 (265, 705)
T/g vỡ ối-sanh (phút)*	858 (643, 1248)	900 (635, 1230)
Điểm Bishop <5 (%)	363 (80,3)	371 (81,9)
KPCD dùng		
oxytocin (%)	226 (50,0)	227 (50,1)
misoprostol (%)	226 (50,0)	226 (49,9)
Khám âm đạo bằng tay (lần)	6,1±2,6	6,1±2,5
Cách sanh		
Mổ sanh (%)	80 (17,7)	79 (17,4)
Sanh ngã âm đạo (%)	372 (82,3)	374 (82,6)
Cân nặng bé (gam)	3039±355	3064±352
Số liệu được trình bày là số ca (tỉ lệ %) hoặc số trung bình ± độ lệch chuẩn * : trung vị (tứ phân vị); t/g = thời gian		

### 3.3.3 So sánh kết cục phụ của hai phác đồ KS dự phòng

Viêm nội mạc tử cung rất ít, và không có ca nào trong nhóm kháng sinh sau ối vỡ 18 giờ (**Bảng 3.9**). Tỉ lệ NKSS trong nhóm kháng sinh sau ối vỡ 18 giờ là 2,0% so với 1,1% của nhóm kháng sinh sau ối vỡ 6 giờ, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong toàn bộ 14 trẻ bị NKSS, chỉ có 1 ca được chẩn đoán nhiễm khuẩn xác định (viêm phổi) và thuộc nhóm kháng sinh sau 18 giờ.



<b>Bảng 3.9.</b> Các kết cục liên quan đến nhiễm khuẩn			
Kết cục	KS sau 6 g (n= 452)	KS sau 18 g (n= 453)	Hiệu số nguy cơ (KTC 95%)
Nhiễm khuẩn ối	4 (0,9)	3 (0,7)	0,2 (-0,9; 1,4)
Sốt hậu sản	5 (1,1)	2 (0,5)	0,6 (-0,4; 1,8)
Viêm nội mạc tử cung	1 (0,2)	0 (0,0)	0,2 (-0,2; 0,7)
Nhiễm khuẩn sơ sinh	5 (1,1)	9 (2,0)	-0,9 (-2,5; 0,7)
Nhập khoa sơ sinh	1 (0,2)	4 (0,9)	-0,7 (-1,6; 0,3)
Số liệu là số ca (tỉ lệ %); Nhiễm khuẩn sơ sinh gồm xác định/ nghi ngờ			

### 3.3.4 Các hình thái sử dụng kháng sinh

Có 66,2 % sản phụ trong nhóm kháng sinh sau 18 giờ chưa cần sử dụng kháng sinh do chuyển dạ được rút ngắn, so với 2,7% trong nhóm kháng sinh sau 6 giờ, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ( $p < 0,001$ , kiểm định chi bình phương).

<b>Bảng 3.10.</b> Các hình thái sử dụng kháng sinh		
Đặc điểm	KS sau 6 g (n= 452)	KS sau 18 g (n= 453)
Trước sanh*		
Không sử dụng	12 (2,7)	300 (66,2)
01 liều	268 (59,3)	101 (22,3)
02 liều	169 (37,4)	50 (11,0)
Ghi chú: Số liệu là số ca (tỉ lệ %); * có 3 ca trong nhóm KS sau 6 g và 2 ca trong nhóm KS sau 18 g không dùng kháng sinh trước sanh do lỗi thực hiện		

Thực hiện phân tầng thăm dò chưa phát hiện tính không đồng nhất về hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối giữa hai nhóm KPCD.

## Chương 4

### BÀN LUẬN

#### 4.1 KPCD dùng misoprostol dưới lưỡi trong ối vỡ non

##### 4.1.1 Hiệu quả làm giảm mổ sanh

Cho đến nay, nghiên cứu của chúng tôi là thử nghiệm lâm sàng có cỡ mẫu lớn nhất (hơn 600 ca mỗi nhóm) nhằm đánh giá hiệu quả KPCD dùng misoprostol ngậm dưới lưỡi. Mặc dù mổ sanh do KPCD thất bại có giảm trong nhóm misoprostol, kết quả nghiên cứu cho thấy tỉ lệ mổ sanh chung ở hai nhóm hầu như tương đương (17,4% so với 18,0% của nhóm oxytocin).

*Mổ sanh vì khởi phát chuyển dạ thất bại*

Một khi sản phụ được chỉ định KPCD tức là được kỳ vọng sẽ vào chuyển dạ tích cực và sanh được ngã âm đạo.

Trước khi tiến hành thu nhận đối tượng, chúng tôi kỳ vọng misoprostol với khả năng làm chín muồi cổ tử cung, đồng thời tạo cơn gò mạnh hơn với liều 50 mcg sẽ làm giảm các trường hợp KPCD thất bại. Theo kết quả nghiên cứu của chúng tôi, mổ sanh vì KPCD thất bại trong nhóm oxytocin là 5,1% (31/605), trong khi nhóm misoprostol là 2,5% (15/603), sự khác biệt 2,6% này có ý nghĩa thống kê (KTC 95%: 0,5% đến 4,8%). Nói theo chiều hướng lạc quan nhất, KPCD với 50 mcg misoprostol ngậm dưới lưỡi có thể làm giảm mổ sanh do KPCD thất bại được 4,8% so với KPCD dùng oxytocin.

Vào thời điểm năm 2008, lúc bắt đầu nghiên cứu này, tỉ lệ mổ sanh chung tại bệnh viện Hùng Vương vào khoảng 30%. Đến năm 2012, tỉ lệ mổ sanh chung đã tăng lên gần 40%. Các trường hợp OVN ở thai trưởng thành chiếm tỉ lệ khoảng 8%. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy mổ sanh trong nhóm OVN ở thai trưởng thành

khoảng 18%. Như vậy xét trên tất cả các sản phụ nhập viện, mổ sanh trong nhóm OVN chỉ chiếm 1,4% ( $8\% \times 18\%$ ) trong tổng số nhập viện. Do đó, mổ sanh vì KPCD thất bại ở nhóm misoprostol trong thử nghiệm này tuy có giảm đáng kể so với nhóm oxytocin (2,6% so với 5,1%), nhưng tác động không đủ để làm giảm mổ sanh chung vì các chỉ định khác nhau trong toàn bệnh viện.

*Định nghĩa khởi phát chuyển dạ thất bại*

Hiện nay, chưa có định nghĩa chuẩn về KPCD thất bại. Một số tác giả định nghĩa thất bại là chưa vào chuyển dạ tích cực sau 12 giờ KPCD, một số khác chọn mốc thất bại sau 24 giờ KPCD. Mốc thời gian này nên được chọn sao cho số sản phụ vào chuyển dạ tích cực ở mức tối đa, trong khi vẫn duy trì ở mức thấp nhất các kết cục xấu cho mẹ và con.

Trong nghiên cứu này, có cân nhắc không kéo quá dài thời gian từ lúc KPCD đến lúc sanh do áp dụng trên các đối tượng OVN, KPCD thất bại được định nghĩa là không vào chuyển dạ tích cực sau khi có gò tốt 18 giờ. Chúng tôi nhận thấy định nghĩa này phù hợp. Sử dụng định nghĩa này, tỉ lệ mổ sanh do KPCD thất bại là 3,8% ( $46/1208$ ), trong khi tỉ lệ nhiễm khuẩn ối rất thấp ( $7/905 = 0,8\%$ ), và tỉ lệ NKSS cũng rất thấp ( $14/905 = 1,5\%$ ).

Chúng tôi phân tích thăm dò thêm và nhận thấy nếu sử dụng mốc 12 giờ để định nghĩa thất bại, thì trong số 994 ca sanh ngã âm đạo, có 93 ca thời gian từ KPCD đến chuyển dạ tích cực vượt quá 12 giờ, và tỉ lệ mổ sanh do KPCD thất bại có thể đã tăng lên đến 11,5% ( $46+93/1208$ ). Nói cách khác, sử dụng mốc 18 giờ để định nghĩa KPCD thất bại trong thai trưởng thành có ối vỡ non giúp tránh được mổ sanh không cần thiết khoảng 7,7% mà vẫn duy trì các kết cục xấu cho mẹ và con ở mức thấp nhất.

#### **4.1.2 Hiệu quả của KPCD trong nhóm cổ tử cung không thuận lợi**

Phân tích phân nhóm được xác định trước trong đề cương, thực hiện cho các sản phụ con so và nhóm có chỉ số Bishop <5. Nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 434 sản phụ con so KPCD dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi, là cỡ mẫu con so lớn nhất cho đến nay. Tuy nhiên, chưa thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về tỉ lệ mổ sanh trong nhóm con so dùng misoprostol so với dùng oxytocin ( $85/434 = 19,6\%$  so với  $94/435 = 21,6\%$ ).

Đối với các trường hợp có chỉ số Bishop <5, nghiên cứu của chúng tôi thu nhận 494 sản phụ KPCD với misoprostol ngâm dưới lưỡi, cũng là cỡ mẫu có Bishop <5 lớn nhất cho đến nay. Lợi ích phát hiện được của KPCD dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi là rút ngắn thời gian từ lúc KPCD đến sanh 35 phút so với nhóm dùng oxytocin (KTC 95%: 0 phút đến 70 phút,  $p = 0,055$ ). Tuy nhiên, mổ sanh trong nhóm có chỉ số Bishop <5 và KPCD dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi hầu như không khác biệt so với nhóm oxytocin ( $94/494 = 19,0\%$  so với  $91/452 = 20,1\%$ ).

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy, cũng tương tự đường uống và đặt âm đạo, KPCD dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi không làm giảm đáng kể mổ sanh so với oxytocin, khi áp dụng cho các sản phụ có cổ tử cung không thuận lợi nói chung, và các sản phụ có cổ tử cung không thuận lợi kèm OVN nói riêng.

Trong các trường hợp OVN, có thể đã có tăng phóng thích prostaglandin tại chỗ góp phần vào quá trình làm chín muồi cổ tử cung, nên hiệu quả KPCD của misoprostol không cao hơn oxytocin. Cơ chế này có thể dùng như một trong các yếu tố để lý giải tại sao KPCD dùng misoprostol ngâm dưới lưỡi cũng không ưu việt đáng kể

hơn oxytocin trong các trường hợp OVN.

## **4.2 Sử dụng KS dự phòng trong OVN ở thai trưởng thành**

### **4.2.1 Hiệu quả dự phòng nhiễm khuẩn ối**

Vào năm 2002, tổ chức CDC ban hành Hướng dẫn phòng ngừa bệnh GBS chu sinh, và trong thực hành, tất cả các trường hợp ối vỡ hơn 18 giờ mà chưa sinh đều được dùng kháng sinh dự phòng để giảm NKSS sớm do nhiễm GBS từ mẹ, và vấn đề NKSS sớm hầu như đã được giải quyết. Các phác đồ kháng sinh dự phòng trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành chỉ còn tập trung vào dự phòng các biến chứng nhiễm khuẩn ở sản phụ, chủ yếu là nhiễm khuẩn ối và viêm nội mạc tử cung. Cho đến nay vẫn chưa có đủ chứng cứ để khuyến cáo kháng sinh dự phòng trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy dùng kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 18 giờ có hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối tương đương với kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 6 giờ, nhưng tránh không cần dùng kháng sinh ở khoảng 66% sản phụ.

Nghiên cứu của Cararach năm 1998 có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối là 3,2% (12/371) trong nhóm dùng kháng sinh dự phòng và 4,7% (17/362) trong nhóm chứng dùng placebo, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Thử nghiệm của Ovalle công bố vào năm 1998 có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối trong nhóm kháng sinh dự phòng và nhóm chứng lần lượt là 1,8% (1/55) và 8,0% (4/50), và tương tự, khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm khuẩn ối trong nhóm dùng kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 6 giờ chỉ có 0,9%. Tỉ lệ này thấp hơn có thể do chúng tôi áp dụng chính sách được khuyến cáo là KPCD sớm tất cả các trường hợp OVN ở thai trưởng thành ngay sau nhập viện để rút ngắn chuyển dạ. Cụ thể, trong các thử nghiệm của Cararach và Ovalle tỉ lệ KPCD lần

lượt là 37,2% và 47,3%; thời gian từ lúc ối vỡ đến lúc sanh lần lượt là 15,4 giờ và 28,1 giờ so với 14,3 giờ trong nghiên cứu của chúng tôi.

Wojcieszek cập nhật dữ liệu tổng quan Cochrane về về sử dụng kháng sinh trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành đến năm 2014, bao gồm 4 thử nghiệm lâm sàng, với 2639 sản phụ. Kháng sinh dự phòng có làm giảm nhiễm khuẩn ối nhưng không có ý nghĩa thống kê với RR là 0,48 (KTC 95% 0,20 đến 1,15). Kết luận của tổng quan Cochrane này tương tự với quan sát của chúng tôi.

#### *Chọn lựa kháng sinh dự phòng*

Một yếu tố có thể góp phần tạo nên sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm khuẩn ối trong nghiên cứu của chúng tôi so với các nghiên cứu khác là phác đồ kháng sinh. Cararach và Passos dùng ampicillin phối hợp gentamicin, trong khi Ovalle chọn cefuroxime phối hợp clindamycin, Nabhan dùng ampicillin kết hợp sulbactam.

Trong nghiên cứu này, co-amoxiclav được sử dụng làm kháng sinh dự phòng. Trong một thử nghiệm lâm sàng lớn về sử dụng kháng sinh cho OVN ở thai non tháng, co-amoxiclav sử dụng trong 10 ngày hoặc đến lúc sanh, làm tăng nguy cơ bị viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh non tháng. Cân nặng trung bình của các trẻ non tháng trong nghiên cứu này vào khoảng 2000 gam. Cơ chế gây viêm ruột hoại tử có thể do niêm mạc ruột của trẻ non tháng chưa trưởng thành, và co-amoxiclav chọn lọc *Clostridium difficile*. Tuy nhiên, trong nghiên cứu của chúng tôi, co-amoxiclav chỉ sử dụng dự phòng trong chuyển dạ ở thai kỳ trưởng thành, với chỉ 1 hoặc 2 liều. Thực tế, không ghi nhận trường hợp nào bị viêm ruột hoại tử trong nghiên cứu.

Lúc thiết kế nghiên cứu, chúng tôi chọn kháng sinh dự phòng lây truyền GBS từ mẹ sang con dựa trên kết quả nghiên cứu của Nguyễn Thị Vĩnh Thành năm 2009, co-amoxiclav có độ nhạy cảm 96% trong quần thể thai phụ thành phố Hồ Chí Minh. Kết quả nghiên cứu này cho thấy co-amoxiclav có hiệu quả dự phòng nhiễm khuẩn ối tốt, dù sử dụng sau khi ối vỡ 6 giờ hoặc 18 giờ.

#### **4.2.2 Hiệu quả dự phòng nhiễm khuẩn sơ sinh**

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có gần 4% (14 ca) trẻ sơ sinh được điều trị kháng sinh ngay sau sanh vì nghi ngờ NKSS. Tuy nhiên, sau khi có đầy đủ khảo sát cận lâm sàng, chỉ có duy nhất một ca (0,2%) chẩn đoán NKSS xác định, thuộc nhóm sử dụng kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 18 giờ. Chúng tôi không rút ra được kết luận gì dựa vào kết quả này. Theo thực hành hiện nay tại bệnh viện Hùng Vương, có từ 25%-30% trẻ sơ sinh của nghiên cứu này được dùng kháng sinh dự phòng do có yếu tố nguy cơ bị NKSS, cụ thể như mẹ vỡ ối hơn 18 giờ hoặc có dấu hiệu nghi ngờ nhiễm khuẩn ối. Chính sách dùng kháng sinh dự phòng cho cả mẹ và con góp phần làm giảm tối đa số ca NKSS trong các trường hợp OVN.

### **KẾT LUẬN**

Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên với cỡ mẫu lớn gồm 1209 sản phụ, có quá trình phân nhóm ngẫu nhiên phù hợp, có nguy cơ sai lệch thấp, tuân thủ chặt chẽ đề cương nghiên cứu, đạt được các kết luận sau:

1. Trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành, so với KPCD dùng oxytocin, biện pháp KPCD dùng misoprostol liều 50 mcg ngậm dưới lưỡi:

- làm giảm tỉ lệ mổ sanh do KPCD thất bại (2,5% so với 5,1%);
- không làm giảm tỉ lệ mổ sanh chung (17,4% so với 18,0%);
- rút ngắn thời gian từ lúc KPCD đến lúc sanh 35 phút trong nhóm sản phụ có cổ tử cung không thuận lợi (chỉ số Bishop <5);
- làm tăng tỉ lệ rối loạn con gò (15,1% so với 2,8%);
- không khác biệt về các tiêu chí: sanh ngã âm đạo trong vòng 24 giờ sau KPCD, thời gian từ lúc KPCD đến lúc sanh, ối phân su trong chuyển dạ, trẻ sơ sinh có chỉ số Apgar 5 phút <7;
- chưa thấy có kết cục bất lợi trầm trọng cho mẹ (vỡ tử cung, nhập chăm sóc tích cực, nhiễm trùng huyết, tử vong), và kết cục bất lợi trầm trọng cho con (ngạt nặng, tử vong).

2. Trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành được KPCD ngay sau nhập viện, so với phác đồ kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 6 giờ, phác đồ kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 18 giờ:

- có hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối tương đương, nhưng tránh không cần dùng kháng sinh ở khoảng 66% sản phụ;
- chưa đủ dữ liệu để đánh giá các tiêu chí nhiễm khuẩn khác như: viêm nội mạc tử cung, NKSS.

Kháng sinh được chọn để dự phòng nhiễm khuẩn là co-amoxiclav (amoxicillin kết hợp clavulanate).



## KIẾN NGHỊ

### Về thực hành lâm sàng

1. Các trường hợp OVN ở thai trường thành (>37 tuần thai) nên được tư vấn KPCD ngay sau nhập viện dùng oxytocin, như là một chọn lựa đầu tiên, để rút ngắn chuyển dạ nhằm làm giảm nguy cơ nhiễm khuẩn cho cả mẹ và con.

2. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy nếu sử dụng misoprostol để KPCD, và tuân thủ đúng qui trình kỹ thuật thì vẫn rất hiệu quả và độ an toàn chấp nhận được. Hiện nay, tại thị trường Việt Nam không có bất kỳ sản phẩm prostaglandin nào để KPCD, điều này phần nào gây trở ngại trong thực hành lâm sàng. Đề nghị Bộ Y tế cho phép sử dụng trở lại misoprostol để KPCD, có thể giới hạn tại các cơ sở đảm bảo các điều kiện kỹ thuật và qui trình quản lý.

3. Do chưa thể thực hiện sàng lọc nhiễm GBS cho tất cả các thai phụ, nên hầu hết các trung tâm sản khoa tại Việt Nam dự phòng lây truyền GBS từ mẹ sang con dựa vào yếu tố nguy cơ, trong đó các trường hợp chuyển dạ có ối vỡ >18 giờ sẽ được dùng kháng sinh dự phòng. Một khi đã KPCD ngay sau nhập viện, phác đồ dùng kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 18 giờ cũng có hiệu quả dự phòng nhiễm khuẩn ối. Cần ngưng sử dụng phác đồ kháng sinh dự phòng sau ối vỡ 6 giờ để giúp kiểm soát sử dụng kháng sinh tốt hơn, góp phần làm giảm tình trạng lạm dụng kháng sinh, tình trạng vi khuẩn kháng thuốc đang là mối nguy hiểm của nền y tế Việt Nam.

4. Khi KPCD các trường hợp OVN ở thai trường thành, dù bằng oxytocin hay prostaglandin, chỉ nên kết luận KPCD thất bại nếu sau 18 giờ mà vẫn chưa có chuyển dạ tích cực. Không nên chọn mốc 12 giờ vì sẽ làm tăng số mổ sanh không cần thiết.

### Về nghiên cứu khoa học

1. Trong hai thập niên qua, đã có những nỗ lực tìm kiếm các kỹ thuật KPCD ưu việt hơn oxytocin khi xử trí các thai kỳ trường thành có OVN. Các biện pháp KPCD cơ học không phù hợp do tăng nguy cơ nhiễm khuẩn ngược dòng. Các thử nghiệm lâm sàng với prostaglandin E2 cho thấy biện pháp này không hiệu quả hơn oxytocin. Prostaglandin E1 (misoprostol) đường uống và đường đặt âm đạo cũng tương tự. Kết quả từ nghiên cứu này cho thấy misoprostol ngậm dưới lưỡi cũng không hiệu quả hơn oxytocin. Do đó, không nên tiếp tục nghiên cứu các prostaglandin theo hướng này nữa. Vấn đề này chỉ nên xem xét lại khi có phát minh ra biện pháp KPCD mới.

2. Thực hành hiện nay vẫn dùng kháng sinh dự phòng NKSS cho các bé có thời gian ối vỡ >18 giờ trong chuyển dạ. Như vậy, trong các trường hợp ối vỡ >18 giờ mà chưa sanh, sản phụ được dùng kháng sinh để dự phòng nhiễm khuẩn ối, viêm nội mạc tử cung và NKSS. Ngay sau sinh, con của các sản phụ này cũng được dùng kháng sinh dự phòng NKSS trong 3 ngày. Đối với các trường hợp chỉ có duy nhất dấu hiệu ối vỡ >18 giờ, kháng sinh dự phòng dùng đường uống. Các trường hợp có thêm một trong các dấu hiệu nghi ngờ mẹ bị nhiễm khuẩn ối (như sốt, tim thai nhanh, ối hôi) thì kháng sinh dự phòng dùng đường chích. Trong nghiên cứu của chúng tôi, có khoảng 14% trẻ được chích kháng sinh dự phòng, trong khi tỉ lệ nhiễm khuẩn ối thấp hơn nhiều. Sử dụng kháng sinh đường chích trong vòng 3 ngày ở trẻ sơ sinh có nhiều bất tiện. Liệu sử dụng kháng sinh dự phòng cho trẻ sơ sinh là cần thiết, một khi đã áp dụng kháng sinh dự phòng cho sản phụ? Cần có nghiên cứu đánh giá về vấn đề này.

## DANH MỤC CÁC CÔNG TRÌNH CÓ LIÊN QUAN

1. Nguyễn Văn Trương, Đỗ Văn Dũng, Trần Sơn Thạch, Nguyễn Tấn Phát (2012). “Khởi phát chuyển dạ bằng misoprostol ngâm dưới lưỡi trong thai trưởng thành ối vỡ non: thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên”. *Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 16(2), tr.114-123.
2. Nguyễn Văn Trương, Đỗ Văn Dũng (2013). “Kháng sinh dự phòng trong thai trưởng thành ối vỡ non: thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên”. *Tạp chí Phụ sản*, tập 11(3), tr.28-34.

