

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ VĂN KHANH

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN
CỦA MIFEPRISTON PHỐI HỢP VỚI MISOPROSTOL
ĐỂ KẾT THÚC THAI NGHÉN TỪ 10 ĐẾN 20 TUẦN
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO

BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI



VŨ VĂN KHANH

**NGHIÊN CỨU HIỆU QUẢ VÀ TÍNH AN TOÀN
CỦA MIFEPRISTON PHỐI HỢP VỚI MISOPROSTOL
ĐỂ KẾT THÚC THAI NGHÉN TỪ 10 ĐẾN 20 TUẦN
TẠI BỆNH VIỆN PHỤ SẢN TRUNG ƯƠNG**

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

- 1. PGS.TS. Phạm Huy Hiền Hào**
- 2. PGS.TS. Vũ Văn Du**

HÀ NỘI – 2018

LỜI CẢM ƠN

Nhân dịp hoàn thành luận án này, tôi xin bày tỏ sự biết ơn sâu sắc tới:

- PGS.TS. Phạm Huy Hiền Hào, Cán bộ giảng dạy Trường Đại học Y Hà Nội, phó phòng NCKH Bệnh viện Phụ sản Trung ương, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, quan tâm, động viên giúp tôi hoàn thành luận án này.

- PGS.TS. Vũ Văn Du, Trưởng khoa ĐTTYC, trưởng phòng QLCL Bệnh viện Phụ sản Trung ương, phó chủ nhiệm bộ môn phụ sản Khoa y dược Đại học Quốc gia, người thầy đã trực tiếp hướng dẫn, chỉ bảo, động viên giúp tôi hoàn thành luận án này.

- GS.TS. Nguyễn Viết Tiến, Thứ trưởng Bộ y tế – Chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tạo điều kiện và góp nhiều ý kiến quý báu cho tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

- PGS.TS. Nguyễn Đức Hình, Hiệu trưởng Trường Đại học Y Hà Nội – Phó chủ nhiệm Bộ môn Phụ sản - Trường Đại học Y Hà Nội, người thầy đã tạo điều kiện và đóng góp nhiều ý kiến quý báu cho tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

- PGS.TS. Vũ Bá Quyết, Nguyên Bí thư đảng ủy – Giám đốc Bệnh viện Phụ sản Trung ương, người đã quan tâm động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong công tác và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

- TS. Lê Thiện Thái, Phó giám đốc – Trưởng khoa đẻ Bệnh viện Phụ sản Trung ương, người đã quan tâm động viên và tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong công tác và nghiên cứu để hoàn thành luận án này.

- BSCKII. Nguyễn Thị Hồng Minh, Nguyên giám đốc trung tâm TVSKSS & KHHGD Bệnh viện Phụ sản Trung ương, người đã góp nhiều ý kiến quý báu cho tôi trong quá trình thực hiện và hoàn thành luận án này.

Tôi cũng xin trân trọng cảm ơn tới:

- Các Thầy, Cô trong hội đồng chấm đề cương, hội đồng chấm luận án cấp bộ môn và cấp trường đã đóng góp những ý kiến quý báu để tôi hoàn thiện luận án này.

- Ban Giám hiệu, Phòng Đào tạo sau đại học, Bộ môn Phụ sản Trường Đại học Y Hà Nội đã nhiệt tình dạy bảo và giúp đỡ tôi trong quá trình học tập, nghiên cứu và hoàn thành luận án.

- Ban Giám đốc, tập thể cán bộ nhân viên khoa Đẻ, khoa ĐTTYC, trung tâm TVSKSS & KHHGD, phòng NCKH - Bệnh viện Phụ sản Trung ương đã tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu và thực hiện luận án này.

- Ths Nguyễn Thanh Lâm, phụ trách phòng đào tạo Viện đại tháo đường Trường Đại học Y Hà Nội, người đã nhiệt tình chỉ bảo, giúp đỡ tôi trong quá trình xử lý số liệu và hoàn thành luận án.

- Xin được bày tỏ lòng biết ơn đến các bệnh nhân, người nhà bệnh nhân đã tham gia và giúp đỡ tôi hoàn thành luận án này.

Cuối cùng, tôi xin bày tỏ lòng biết ơn sâu sắc nhất tới bố, mẹ, vợ, các con, các anh chị em và những người thân trong gia đình đã luôn động viên khích lệ, tạo mọi điều kiện thuận lợi giúp tôi trong cuộc sống cũng như trong học tập và nghiên cứu khoa học.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018

Vũ Văn Khanh

LỜI CAM ĐOAN

Tôi là Vũ Văn Khanh nghiên cứu sinh khóa 33 Trường Đại học Y Hà Nội, chuyên ngành Sản phụ khoa, xin cam đoan:

1. Đây là luận án do bản thân tôi trực tiếp thực hiện dưới sự hướng dẫn của Thầy PGS.TS. Phạm Huy Hiền Hào và Thầy PGS.TS. Vũ Văn Du.

2. Công trình này không trùng lặp với bất kỳ nghiên cứu nào khác đã được công bố tại Việt Nam.

3. Các số liệu và thông tin trong nghiên cứu là hoàn toàn chính xác, trung thực và khách quan, đã được xác nhận và chấp thuận của cơ sở nơi nghiên cứu.

Tôi xin hoàn toàn chịu trách nhiệm trước pháp luật về những cam kết này.

Hà Nội, ngày tháng năm 2018.

Người viết cam đoan

Vũ Văn Khanh

CHỮ VIẾT TẮT

ACOG	: American college of obstetricians and gynecologists (Hội sản phụ khoa Hoa Kỳ).
BTC	: buồng tử cung.
BVPSTU	: bệnh viện Phụ sản trung ương.
CCTC	: cơn co tử cung.
CTC	: cổ tử cung.
D & E	: dilation and evacuation (nong và gắp thai).
ĐCTN	: đình chỉ thai nghén.
ĐTTYC	: điều trị theo yêu cầu.
MFP	: mifepriston.
MSP	: misoprostol.
PG	: prostaglandin.
RCOG	: Royal college obstetricians and gynaecologists (Đại học sản phụ khoa Hoàng gia).
SFP	: society of family planning (hội kế hoạch hóa gia đình).
TDKMM	: tác dụng không mong muốn.
TTTVSKSS & KHHGD	: trung tâm tư vấn sức khỏe sinh sản và kế hoạch hóa gia đình.
WHO	: World Health Organization (Tổ chức y tế thế giới).

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ	1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN	4
1.1. Những thay đổi ở cổ tử cung và tử cung khi có thai	4
1.1.1. Thay đổi ở cổ tử cung	4
1.1.2. Thay đổi ở eo tử cung	5
1.1.3. Thay đổi ở tử cung	5
1.1.4. Đặc điểm của tử cung khi có thai ba tháng giữa	6
1.2. Nguyên nhân của chuyển dạ	6
1.2.1. Vai trò của Prostaglandin	7
1.2.2. Estrogen và progesteron	8
1.2.3. Vai trò của oxytocin	8
1.2.4. Các yếu tố khác	8
1.3. Diễn biến khác biệt của quá trình sảy thai với chuyển dạ	8
1.4. Các phương pháp đình chỉ thai nghén	9
1.4.1. Các phương pháp ĐCTN đến hết 12 tuần tuổi	9
1.4.2. Các phương pháp ĐCTN từ 13 đến hết 22 tuần tuổi	11
1.5. Misoprostol và mifepriston	16
1.5.1. Prostaglandin	16
1.5.2. Misoprostol	17
1.5.3. Mifepriston	23
1.6. Các nghiên cứu về phác đồ MFP phối hợp MSP để ĐCTN giai đoạn muộn của ba tháng đầu và ba tháng giữa	27
1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới	27
1.6.2. Tình hình ĐCTN bằng thuốc từ 10 đến 22 tuần tại Việt Nam	34
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU	38
2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu	38
2.2. Đối tượng nghiên cứu	38

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn.....	38
2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ.....	38
2.3. Phương pháp nghiên cứu.....	39
2.3.1. Thiết kế nghiên cứu.....	39
2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu.....	40
2.3.3. Các biến số nghiên cứu.....	41
2.3.4. Các phương tiện nghiên cứu.....	42
2.4. Các bước nghiên cứu.....	45
2.4.1. Quy trình thu nhận phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	45
2.4.2. Các bước can thiệp phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	47
2.4.3. Theo dõi.....	51
2.4.4. Mức độ đau bụng dưới.....	52
2.4.5. Ra máu âm đạo.....	52
2.4.6. Các TDKMM khi sử dụng thuốc.....	52
2.4.7. Các tai biến, biến chứng.....	53
2.4.8. Tiêu chuẩn đình chỉ nghiên cứu.....	53
2.5. Phương pháp đánh giá kết quả.....	53
2.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá sảy thai.....	53
2.5.2. Tiêu chuẩn đánh giá sỏ rau tự nhiên.....	53
2.5.3. Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của việc điều trị.....	54
2.5.4. Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác đau.....	55
2.5.5. Tiêu chuẩn đánh mức độ chấp nhận TDKMM.....	56
2.5.6. Tiêu chuẩn đánh thời gian nằm viện.....	56
2.5.7. Tiêu chuẩn đánh mức độ hài lòng của phương pháp.....	56
2.6. Đạo đức trong nghiên cứu.....	58
2.7. Thu thập, nhập và xử lý số liệu.....	58

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU.....	59
3.1. Đặc điểm phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	59
3.1.1. Tuổi phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	59
3.1.2. Nghề nghiệp.....	60
3.1.3. Trình độ học vấn.....	60
3.1.4. Tình trạng hôn nhân.....	61
3.1.5. Tiền sử ĐCTN.....	62
3.1.6. Tiền sử sinh đẻ.....	62
3.1.7. Lí do ĐCTN.....	63
3.1.8. Tuổi thai.....	64
3.2. Hiệu quả của phương pháp ĐCTN.....	65
3.2.1. Tỷ lệ thành công.....	65
3.2.2. Thời gian sảy thai.....	68
3.2.3. Lượng MSP cần thiết cho sảy thai.....	70
3.2.4. Tình trạng sỏ rau.....	72
3.2.5. Thời gian nằm viện.....	76
3.2.6. Lượng Hemoglobin trước và sau ĐCTN.....	78
3.2.7. Thái độ xử trí khi khám lại.....	79
3.2.8. Mức độ đau.....	80
3.2.9. Thời gian ra máu.....	80
3.3. Độ an toàn và sự chấp nhận.....	82
3.3.1. Tai biến, biến chứng.....	82
3.3.2. Tác dụng không mong muốn của thuốc.....	83
3.3.3. Đánh giá mức độ chấp nhận.....	85
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN.....	88
4.1. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu.....	88
4.2. Bàn luận về phác đồ sử dụng thuốc.....	89

4.3. Tính tương đồng các đặc điểm của phụ nữ tham gia nghiên cứu giữa hai nhóm	90
4.3.1. Tuổi của phụ nữ tham gia nghiên cứu	91
4.3.2. Đặc điểm về nghề nghiệp và trình độ học vấn.....	92
4.3.3. Tiền sử ĐCTN và tiền sử sinh đẻ	94
4.3.4. Đặc điểm về tình trạng hôn nhân và lý do ĐCTN.....	95
4.3.5. Tuổi thai trong nghiên cứu	97
4.4. Bàn luận về hiệu quả của phương pháp.....	99
4.4.1. Bàn luận về tỷ lệ thành công của phương pháp	99
4.4.2. Bàn luận về thời gian sảy thai	103
4.4.3. Lượng MSP cần thiết cho sảy thai.....	108
4.4.4. Hình thái sỏ rau.....	110
4.4.5. Thời gian nằm viện	113
4.4.6. Sự thay đổi Hemoglobin trước và sau ĐCTN.....	114
4.4.7. Thái độ xử trí khi khám lại.....	115
4.4.8. Mức độ đau bụng dưới	116
4.4.9. Thời gian ra máu của quá trình ĐCTN	118
4.5. Độ an toàn, sự chấp nhận.....	119
4.5.1. Tai biến, biến chứng.....	119
4.5.2. Tác dụng không mong muốn.....	121
4.5.2. Đánh giá mức độ chấp nhận của phương pháp	124
4.5.3. Mức độ hài lòng.....	126
KẾT LUẬN.....	127
KIẾN NGHỊ.....	129
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN	
TÀI LIỆU THAM KHẢO	
PHỤ LỤC	

DANH MỤC BẢNG

Bảng 3.1.	Tuổi của phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	59
Bảng 3.2.	Tình trạng hôn nhân.	61
Bảng 3.3.	Lí do ĐCTN của phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	63
Bảng 3.4.	Tuổi thai trong nghiên cứu.	64
Bảng 3.5.	Tỷ lệ sảy thai hoàn toàn.....	65
Bảng 3.6.	Tỷ lệ sảy thai phân bố theo thời gian.....	66
Bảng 3.7.	Tỷ lệ sảy thai phân bố theo thời gian của các nhóm tuổi thai.....	67
Bảng 3.8.	Thời gian sảy thai trung bình sau dùng MSP.....	68
Bảng 3.9.	Thời gian sảy thai trung bình theo tuổi thai.....	68
Bảng 3.10.	Mối liên quan giữa tiền sử sinh đẻ và thời gian sảy thai.....	69
Bảng 3.11.	Lượng MSP trung bình gây sảy thai.....	70
Bảng 3.12.	Số rau tự nhiên.....	72
Bảng 3.13.	Tỷ lệ bổ sung MSP để số rau.....	72
Bảng 3.14.	Tỷ lệ bổ sung MSP để số rau theo tuổi thai.....	73
Bảng 3.15.	Lượng MSP trung bình bổ sung gây số rau.....	73
Bảng 3.16.	Lượng MSP bổ sung để số rau theo tuổi thai.....	74
Bảng 3.17.	Thời gian số rau trung bình sau sảy thai.....	74
Bảng 3.18.	Thời gian số rau trung bình theo tuổi thai.....	75
Bảng 3.19.	Thời gian trung bình nằm viện.....	76
Bảng 3.20.	Thời gian nằm viện trung bình theo tuổi thai.....	77
Bảng 3.21.	So sánh lượng Hemoglobin trước và sau ĐCTN.....	78
Bảng 3.22.	Thái độ xử trí khi khám lại lần 01.....	79
Bảng 3.23.	Thái độ xử trí khi khám lại lần 02.....	79
Bảng 3.24.	Mức độ đau của phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	80
Bảng 3.25.	Thời gian ra máu trung bình của quá trình ĐCTN.....	80
Bảng 3.26.	Thời gian ra máu của quá trình ĐCTN theo tuổi thai.....	81

Bảng 3.27. Tai biến, biến chứng.....	82
Bảng 3.28. Tác dụng không mong muốn của thuốc.....	83
Bảng 3.29. TDKMM của thuốc theo nhóm tuổi thai.....	84
Bảng 3.30. Thuốc dùng để điều trị TDKMM.....	85
Bảng 3.31. Đánh giá mức độ chấp nhận TDKMM	85
Bảng 3.32. Đánh giá thời gian ĐCTN	86
Bảng 3.33. Mức độ hài lòng về phương pháp	87
Bảng 4.1. Tuổi trung bình của phụ nữ so với một số tác giả khác.....	92
Bảng 4.2. So sánh tuổi thai trung bình với một số tác giả khác.....	98
Bảng 4.3. So sánh kết quả thành công với một số tác giả khác	100
Bảng 4.4. So sánh thời gian sảy thai trung bình với một số tác giả khác...	104
Bảng 4.5. So sánh về tai biến, biến chứng so với tác giả khác	120
Bảng 4.6. So sánh một số TDKMM với tác giả khác.....	124

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1. Nghề nghiệp của phụ nữ tham gia nghiên cứu	60
Biểu đồ 3.2. Trình độ học vấn của phụ nữ tham gia nghiên cứu	60
Biểu đồ 3.3. Tiền sử ĐCTN của phụ nữ tham gia nghiên cứu.....	62
Biểu đồ 3.4. Tiền sử sinh đẻ của phụ nữ tham gia nghiên cứu	62
Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ thành công của phương pháp ĐCTN	65
Biểu đồ 3.6. Lượng MSP trung bình cần để sảy thai theo tuổi thai	71
Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ số rau phân bố theo thời gian.....	76

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1. Cấu tạo cổ tử cung.....	4
Hình 1.2. Cấu trúc hóa học của misoprostol	17
Hình 1.3. Thuốc MSP và biệt dược	18
Hình 1.4. Phân bố nồng độ MSP trong huyết tương	18
Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của mifepriston	24
Hình 1.6. Thuốc và biệt dược	25
Hình 2.1. Thước đánh giá độ đau theo thang điểm VAS	45
Hình 2.2. Hình ảnh phong bì có chứa mã phân nhóm ngẫu nhiên	48

ĐẶT VẤN ĐỀ

Có thai ngoài ý muốn là vấn đề thường gặp trong xã hội ở Việt Nam, mặt khác nhờ sự tiến bộ của chẩn đoán trước sinh đã phát hiện nhiều dị tật thai nhi trước 20 tuần, những trường hợp này có thể là gánh nặng cho gia đình và xã hội thậm chí gây chết sau sinh nên cần được chấm dứt thai kỳ. Trong những năm gần đây tỷ lệ đình chỉ thai nghén (ĐCTN) ở Việt Nam tiếp tục tăng cao. Thống kê của Bộ Y tế, mỗi năm Việt Nam có khoảng 280.000 đến 300.000 trường hợp ĐCTN được báo cáo chính thức. ĐCTN không phải là một biện pháp tránh thai nhưng đã đóng góp một phần quan trọng trong việc hạn chế sự gia tăng dân số. Theo hướng dẫn quốc gia Việt Nam về dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản mới nhất thì có nhiều phương pháp ĐCTN được áp dụng cho tuổi thai từ 06 đến hết 22 tuần [1],[2]. Phương pháp ĐCTN ngoại khoa có thể gặp những tai biến như băng huyết, thủng tử cung, rách cổ tử cung (CTC), tổn thương các tạng lân cận... Như vậy, phương pháp ĐCTN nội khoa ít chấn thương và không xâm lấn đường như là sự lựa chọn mà người phụ nữ mong muốn. Hơn nữa, nếu thai nhi có thể toàn vẹn thì nó có thể giúp ích trong chẩn đoán bệnh lý di truyền tế bào ở các trường hợp thai nghén bệnh lý di truyền, thông tin này rất quan trọng để tư vấn trước khi sinh trong tương lai. Mặt khác, thai từ 09 tuần đã có hình dáng một con người nên khi ĐCTN mà thai nhi còn nguyên vẹn sẽ mang tính nhân văn hơn so với hủy thai điều này đem lại tâm lý thoải mái hơn đối với người phụ nữ và thầy thuốc. Do đó, phương pháp ĐCTN nội khoa ngày càng được thầy thuốc và các phụ nữ lựa chọn.

Trên thế giới, hàng năm có khoảng 42 triệu ca ĐCTN được thực hiện và 10-15% các trường hợp diễn ra trong thời gian ba tháng giữa, hơn một nửa trong số đó được coi là không an toàn, các biến chứng lớn thì chiếm tới hai phần ba của tất cả các trường hợp ĐCTN [3]. Nghiên cứu năm 2008 cho thấy,

tỷ lệ ĐCTN ba tháng giữa cao tới 25% - 30% ở các nước Ấn Độ và Nam Phi. Ở Anh và xứ Wales năm 2015 khoảng 08% ĐCTN sau 13 tuần và 11% trường hợp ĐCTN có tuổi thai từ 10 đến 12 tuần [4]. Theo Nguyễn Thị Nga (2013) tỷ lệ ĐCTN ở tuổi thai 10 - 12 tuần chiếm 8,3% [5]. Năm 2017 tại trung tâm tư vấn sức khỏe sinh sản và kế hoạch hóa gia đình (TTTTVSKSS & KHHGD) bệnh viện Phụ sản Trung ương (BVPSTU) có hơn 8000 ca ĐCTN từ 06 đến 12 tuần, trong đó có gần 500 ca có tuổi thai 10 – 12 tuần.

Mặc dù phương pháp ĐCTN nội khoa đã được nghiên cứu và áp dụng mang lại hiệu quả cao tại Việt Nam [6],[7],[8]. Tuy nhiên vẫn còn một số vấn đề sau:

Thứ nhất: chúng ta *chưa có nghiên cứu nào về hiệu quả của ĐCTN bằng thuốc được thực hiện cho tuổi thai từ 10 đến hết 12 tuần*. Mặc dù trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu chỉ ra sự hiệu quả và an toàn khi ĐCTN nội khoa bằng MFP phối hợp MSP ở giai đoạn này [9],[10],[11].

Thứ hai: tại Việt Nam mới chỉ nghiên cứu phác đồ uống 200mg MFP sau đó đặt âm đạo hoặc ngâm cạnh má 400mcg MSP mỗi 03 giờ, tối đa 05 liều cho hiệu quả ĐCTN chưa cao và tỷ lệ phải nạo BTC còn chiếm tỷ lệ khá cao. Trong khi đó trên thế giới có nhiều nghiên cứu cho thấy phác đồ uống 200mg MFP sau đó *đặt âm đạo liều cao tới 800mcg MSP*, tiếp theo mỗi 03 giờ ngâm dưới lưỡi 400mcg MSP, tối đa thêm 04 liều mang lại hiệu quả và an toàn rất cao, tỷ lệ phải nạo BTC rất thấp [12],[13],[14].

Thứ ba: phác đồ khoảng cách giữa MFP và MSP là 36 – 48 giờ được khuyến cáo sử dụng thường quy tại nhiều nước phát triển ở Châu Âu, nhưng vẫn có thể áp dụng khoảng cách 24 giờ để tạo thuận lợi cho người phụ nữ không có nhiều thời gian cho việc ĐCTN cũng đem lại hiệu quả cao [15],[16],[17],[18]. *Việt Nam chưa có nghiên cứu nào so sánh hiệu quả ĐCTN khi khoảng cách dùng MSP sau 24 giờ so với sau 48 giờ uống MFP đối với tuổi thai từ 10 đến 20 tuần*, nhằm giảm thời gian chờ đợi khi ĐCTN cho người phụ nữ.

Chính vì những vấn đề trên, chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài:
“Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn của mifepriston phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 20 tuần tại bệnh viện Phụ sản Trung ương” với các mục tiêu sau:

1. *Xác định hiệu quả phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP cho tuổi thai từ tuần thứ 10 đến hết 20 tuần.*
2. *Đánh giá độ an toàn và sự chấp nhận của phụ nữ đối với phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP.*

CHƯƠNG 1

TỔNG QUAN

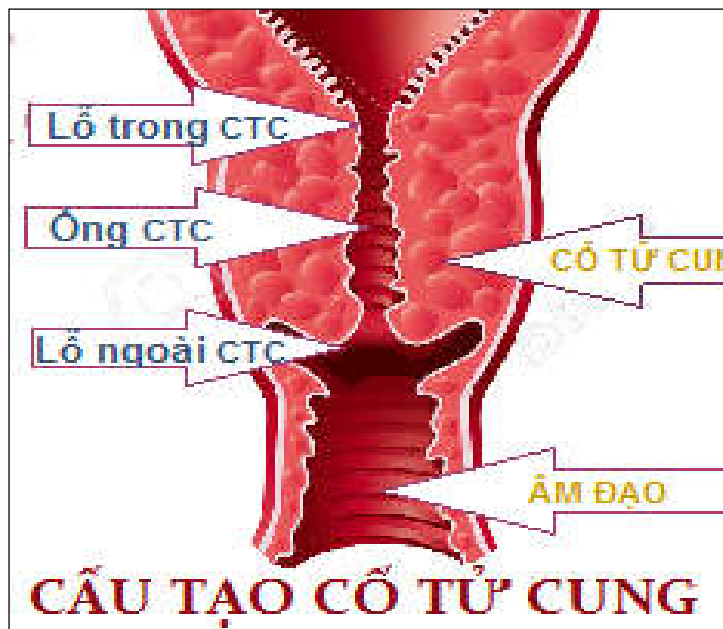
1.1. Những thay đổi ở cổ tử cung và tử cung khi có thai

1.1.1. Thay đổi ở cổ tử cung

1.1.1.1. Nhắc lại giải phẫu cổ tử cung

CTC có hình trụ dài 2,5 cm, rộng 02 – 2,5 cm và rộng nhất ở giữa, có lỗ trong và lỗ ngoài. CTC chia thành hai phần: phần trên âm đạo và phần trong âm đạo.

Cơ CTC chủ yếu là thớ cơ dọc, phần lớn từ thân tử cung đi xuống, chỉ có một ít các thớ cơ từ âm đạo đi lên. CTC có rất ít các thớ cơ bị phân tán trong một mô xơ chun, chỉ có ít thớ cơ chạy dọc ở gần ngoại vi. Cấu trúc này làm cho CTC có ưu việt là rất dễ xóa, mở trong chuyển dạ [19].



Hình 1.1. Cấu tạo cổ tử cung (nguồn Vũ Văn Khanh sưu tầm)

1.1.1.2. Thay đổi ở CTC khi mang thai

Khi mang thai CTC mềm ra là do mô liên kết ở CTC tăng sinh và giữ nước mềm từ trung tâm đến ngoại vi, CTC người con ra mềm hơn của người con so.

CTC thay đổi dài dần theo tuổi thai. Ở thời điểm 20 - 25 tuần CTC có chiều dài lớn nhất. Màng ối dính tương đối sát vào mặt trong buồng tử cung (BTC) và lỏng trong CTC. Nguy cơ đẻ non cũng hay được phát hiện sớm ở thời điểm này. Theo Nguyễn Mạnh Trí, độ dài CTC dài nhất ở thời điểm 24 tuần, vào khoảng $46,07 \pm 4,36$ mm. Chiều dài CTC giảm dần và rõ rệt sau 32 tuần, nhưng không ngắn hơn so với độ dài thời điểm thai 14 - 19 tuần [20].

1.1.2. Thay đổi ở eo tử cung (đoạn dưới tử cung)

Trước khi có thai, eo tử cung chỉ là một vòng nhỏ, chỉ khoảng 05 – 10 mm nằm giữa CTC và thân tử cung. Khi có thai những tháng cuối eo tử cung giãn rộng, dài ra và mỏng dần biến thành đoạn dưới tử cung. Cho tới khi chuyển dạ, đoạn dưới tử cung dài tới 10 cm.

Về cấu trúc đoạn dưới chỉ có hai lớp cơ: lớp cơ ngoài và lớp cơ trong, không có lớp cơ đan ở giữa. Vì vậy, ngoại sản mạc hình thành ở đoạn dưới cũng không dày bằng đoạn thân. Cũng do vậy đoạn dưới tử cung là phần dễ vỡ nhất trong cuộc chuyển dạ và sảy thai, dễ chảy máu nhất khi có rau bám thấp.

1.1.3. Thay đổi ở tử cung

1.1.3.1. Nhắc lại giải phẫu tử cung

Thân tử cung hình thang, rộng ở trên, có hai sừng hai bên, chiều dài khoảng 60 mm, chiều rộng khoảng 40 mm, dày khoảng 35 mm.

Tử cung có ba lớp, kể từ ngoài vào trong: thanh mạc chính là lớp phúc mạc bao bọc mặt trước và mặt sau; lớp cơ gồm có lớp ngoài, lớp giữa (lớp cơ đan) và lớp trong, trong đó lớp giữa dày nhất đan chéo nhau gọi là cơ đan có

thêm nhiều mạch máu khi có thai và có vai trò quan trọng trong quá trình cầm máu sau sinh; lớp trong cùng là lớp niêm mạc thay đổi theo kỳ kinh [19].

1.1.3.2. Thay đổi ở tử cung khi mang thai

Trong nửa đầu của thời kỳ thai nghén tổ chức tử cung phát triển mạnh và trọng lượng tăng chủ yếu vào giai đoạn này. Tháng thứ 04 - 05 thời kỳ thai nghén thành tử cung dày nhất khoảng 25 mm, trong khi không có thai chỉ dày 10 mm. Đến cuối thời kỳ thai nghén, chiều dày thân tử cung giảm xuống còn 05 – 10 mm.

Sự phát triển quan trọng này của tử cung là do ba yếu tố: bản thân các sợi cơ tử cung đã tăng sinh; các mạch máu kể cả động mạch, tĩnh mạch, mao mạch đều tăng lên và xung huyết; cuối cùng, cũng như toàn bộ cơ thể và các cơ quan khác thuộc bộ phận sinh dục khi có thai tử cung giữ nước nhiều [21],[22],[23].

1.1.4. Đặc điểm của tử cung khi có thai ba tháng giữa.

Thân tử cung: ở tuổi thai 04 - 05 tháng lớp cơ dày nhất khoảng 25 mm, tử cung có hình không đối xứng. Ở tuổi này thai chưa lớn, ngôi chưa ổn định, hình thái tử cung không đều. Chiều cao tử cung trên vệ 08 - 12 cm. Vào thời điểm tuổi thai được 16 - 20 tuần, đáy tử cung tiếp xúc với thành bụng trước.

Đoạn dưới tử cung chưa hình thành.

Có sự cân bằng về nội tiết trong máu mẹ làm cơ tử cung kém đáp ứng với các kích thích cơ học và hóa học. Chưa có sự tăng prostaglandin (PG) để giúp làm mềm, mở CTC [21],[22],[23].

1.2. Nguyên nhân của chuyển dạ

Động lực của cuộc chuyển dạ là cơn co tử cung (CCTC). Cho tới nay người ta chưa biết rõ ràng và đầy đủ những nguyên nhân phát sinh những cơn co gây chuyển dạ. Người ta đã đưa ra nhiều giả thuyết để giải thích, có một số giả thuyết được chấp nhận.

1.2.1. Vai trò của Prostaglandin

- Vai trò của PG trong khởi phát chuyển dạ

Một số nghiên cứu chỉ ra rằng các yếu tố khởi phát chuyển dạ xuất phát từ các cơ quan của thai: vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến thượng thận, rau thai. Cortisol của thai hoạt động tại rau thai làm giảm tiết estrogen và progesteron gián tiếp làm tăng PG.

Các PG là những chất có thể làm thay đổi hoạt tính co bóp của cơ tử cung. Sự sản xuất PGF₂ và PGE₂ tăng dần trong quá trình thai nghén và đạt tới giá trị cao trong nước ối, màng ối và trong cơ tử cung vào lúc bắt đầu cuộc chuyển dạ đẻ. Giảm oxy trong quá trình chuyển dạ đẻ làm tăng quá trình tổng hợp PG.

Prostaglandin được tổng hợp từ màng ối và màng ối. Các yếu tố: bám ối, nhiễm trùng ối, tách ối có thể gây tăng tổng hợp đột ngột PG vào cuối thai kỳ [24],[25, 26],[27]. Người ta có thể gây chuyển dạ bằng cách tiêm PG dù ở bất kỳ tuổi thai nào.

- Chín muối của CTC

Cấu trúc CTC gồm: mô liên kết, nguyên bào sợi, tuyến nhầy, mạch máu và chỉ có khoảng 30% là sợi cơ. Các phân tử collagen tập hợp thành chuỗi tạo nên các sợi fibrin hình sọc. Khi gần đủ tháng số các mối liên kết collagen nội phân tử theo dạng ngang giảm đi và trở nên dễ hòa tan.

Năm 1983, Uldberg là người đầu tiên cho rằng PG tác động vào quá trình ly giải collagen ở mô CTC, làm CTC chín muối và mềm ra.

Một cách giải thích mang tính cơ học cho mối liên quan giữa CTC và chuyển dạ đó là sự căng của CTC, CTC bị căng ra hay bị kích thích là yếu tố quan trọng gây CCTC [28].

1.2.2. Estrogen và progesteron

Trong quá trình thai nghén các chất estrogen tăng nhiều lần, làm tăng tính kích thích các sợi cơ trơn của tử cung và tốc độ lan truyền của hoạt động điện, cơ tử cung trở nên mẫn cảm hơn với các tác nhân gây CCTC, đặc biệt với oxytocin. Estrogen làm tăng sự phát triển của lớp cơ tử cung và thuận lợi cho việc tổng hợp các PG từ màng rụng và màng ối.

Progesteron có tác dụng ức chế với co bóp của cơ tử cung. Nồng độ progesteron giảm ở cuối thời kỳ thai nghén làm tăng tỷ lệ estrogen/progesteron là tác nhân gây chuyển dạ [29],[30].

1.2.3. Vai trò của oxytocin

Người ta đã xác định có sự tăng tiết oxytocin ở thùy sau tuyến yên của người mẹ trong chuyển dạ đẻ. Tuy vậy oxytocin không đóng vai trò quan trọng để gây chuyển dạ đẻ mà chủ yếu làm tăng nhanh quá trình chuyển dạ đang diễn ra [31],[32].

1.2.4. Các yếu tố khác

Sự tăng giảm từ từ và quá mức của cơ tử cung và sự tăng đáp ứng với các kích thích sẽ phát sinh ra chuyển dạ đẻ.

Yếu tố thai nhi: thai vô sọ hoặc thiếu năng thượng thận thì thai nghén thường kéo dài, ngược lại nếu cường thượng thận sẽ gây đẻ non.

1.3. Diễn biến khác biệt của quá trình sẩy thai với chuyển dạ

Có ba yếu tố chính tác động đến chuyển dạ là: CCTC, ngôi thai và kích thước của thai, sự đáp ứng của CTC. Trong quá trình sẩy thai có một số điểm giống và khác so với chuyển dạ đủ tháng, những thay đổi ở thân tử cung không khác nhau tuy nhiên cơ tử cung giai đoạn này dày hơn dẫn đến áp lực tạo ra từ CCTC có thể khác nhau.

Các yếu tố tác động đến hiện tượng sẩy thai ba tháng giữa cũng dựa trên các yếu tố phát sinh CCTC như với thai đủ tháng. Nhiều nghiên cứu cho

rằng PG tăng dần theo tuổi thai đồng thời gây CCTC và làm chín muối CTC, làm thuận lợi sảy thai. Tuy nhiên vai trò làm căng giãn CTC không thể hiện rõ ở giai đoạn này bởi sự căng của buồng ối chưa đủ lớn, đầu ối chưa thành lập, màng ối ít căng giãn vì ít có CCTC do vậy ảnh hưởng của PG trong giai đoạn này chưa nhiều.

Trong giai đoạn này của thai nghén ngôi thai chưa cố định nên bất kỳ phần nào của thai cũng trở thành ngôi và các bộ phận của thai chưa đủ chắc, lượng nước ối nhiều nên các yếu tố này không có tác động làm mở CTC. Do đó phải có tác động gây CCTC mới gây sảy thai được, tuy nhiên đây là giai đoạn tế bào cơ tử cung ít nhạy cảm với những yếu tố kích thích gây CCTC và CTC lại dài nhất nên cũng gây khó khăn cho sự giãn nở, mở CTC.

Thời kỳ này của thai nghén đoạn dưới tử cung chưa hình thành và trọng lượng và kích thước thai chưa đủ lớn, các bộ phận của thai chưa đủ chắc nên có thể bị uốn khuôn hoặc bị gập lại dưới áp lực của cơ bóp tử thân tử cung thai bị đẩy ra ngoài mà không cần CTC mở hết. CCTC tạo ra áp lực đẩy một phần thai và nước ối dồn xuống làm căng giãn eo tử cung dẫn đến lỗ trong CTC mở ra trong khi độ dài CTC chưa thay đổi và lỗ ngoài CTC chưa mở kịp nên tạo ra hình giống con quay. Dựa vào các đặc điểm này nên khi gây sảy thai chúng ta không cần quan tâm đến ngôi thai như khi chuyển dạ đủ tháng.

1.4. Các phương pháp đình chỉ thai nghén

1.4.1. Các phương pháp ĐCTN đến hết 12 tuần tuổi

1.4.1.1. Hút thai

ĐCTN bằng phương pháp hút chân không là phương pháp chấm dứt thai nghén bằng cách dùng bơm hút chân không để hút thai trong tử cung từ tuần thứ 06 đến hết tuần thứ 12. Hút thai là phương pháp được sử dụng nhiều nhất để ĐCTN đến hết 12 tuần tuổi. Phương pháp này an toàn, hiệu quả và dễ chịu

hơn đối với người phụ nữ, biến chứng cũng như tai biến nặng của phương pháp hút thai ít hơn phương pháp nong và nạo [1],[2].

1.4.1.2. Phương pháp nong và nạo

Là thủ thuật nong CTC bằng dụng cụ, rồi gắp thai, rau và nạo sạch BTC bằng thìa nạo. Do cần phải nong rộng CTC nên nguy cơ rách cổ tử cung tăng lên. Tai biến của phương pháp này bao gồm chảy máu, nhiễm trùng tiểu khung, tổn thương CTC, thủng tử cung...

Theo hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản năm 2016 khuyến cáo nên thay phương pháp nong và nạo bằng phương pháp hút chân không [2].

1.4.1.3. Phương pháp ĐCTN nội khoa

Theo hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản mới nhất. Phương pháp chấm dứt thai kỳ trong tử cung bằng cách sử dụng phối hợp MFP và MSP gây sảy thai cho tuổi thai đến hết 09 tuần [1],[2] và tuổi thai từ tuần thứ 10 đến hết 12 tuần [2]. Tuy nhiên hiện nay Việt Nam chưa có nghiên cứu ĐCTN nội khoa nào được tiến hành và áp dụng cho tuổi thai từ 10 đến 12 tuần. Mặc dù trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu ĐCTN bằng thuốc ở tuổi thai này có hiệu quả cao [10],[11],[13].

Hiện nay có nhiều phác đồ ĐCTN nội khoa được áp dụng, các phác đồ này khác nhau về liều dùng, đường dùng và khoảng cách dùng thuốc.

- Ưu điểm: tính riêng tư hơn, người phụ nữ được tự chủ hơn, ít xâm nhập hơn và có vẻ tự nhiên hơn ĐCTN ngoại khoa.

- Nhược điểm được nhắc đến gồm đau bụng, thời gian ra máu, số lần thăm khám và thời gian phải chờ đợi đến khi kết thúc quá trình sảy thai nhiều hơn so với ĐCTN ngoại khoa.

- Tai biến, biến chứng: chảy máu nhiều, rong huyết kéo dài, nhiễm khuẩn, sót thai, sót rau, vỡ tử cung...

1.4.2. Các phương pháp ĐCTN từ 13 đến hết 22 tuần tuổi

1.4.2.1. Phương pháp ngoại khoa.

➤ Phương pháp nong và gấp đơn thuần

Tiến hành nong rộng CTC bằng cách sử dụng nong bằng kim loại, sau đó dùng kẹp gấp thai và rau, nạo lại BTC bằng dụng cụ. Phương pháp này chỉ áp dụng với những thai ở giai đoạn đầu của ba tháng giữa.

Phương pháp này có nhiều nhược điểm như nong rộng CTC khó khăn, gây đau, thường gặp tai biến như rách CTC, thủng tử cung, tổn thương các tạng lân cận, nhiễm khuẩn, dính BTC... dẫn đến vô sinh sau này. Hiện nay không còn sử dụng.

➤ Phương pháp nong và gấp có chuẩn bị CTC

Phương pháp nong và gấp thai (D & E) áp dụng lần đầu tiên khoảng những năm 1970. Để thuận lợi cho nong và gấp thai các bác sỹ Châu Âu như Van Lith đã sang chế ra các kẹp gấp thai dài, khỏe và dễ dàng sử dụng để gấp các mô trong BTC. Phương pháp D & E thực sự được hình thành từ đó. Từ những năm đầu thập kỷ 80 của thế kỷ trước đến nay phương pháp D & E được sử dụng chủ yếu để ĐCTN ba tháng giữa ở nhiều quốc gia như Anh, Hoa Kỳ...

Nong và gấp có chuẩn bị CTC là phương pháp chấm dứt thai nghén bằng cách sử dụng thuốc để chuẩn bị CTC, sau đó nong CTC và dùng bơm hút chân không kết hợp với kẹp gấp thai để lấy thai ra, thường áp dụng cho tuổi thai từ 13 đến 18 tuần [2],[33]. Làm mềm và mở rộng CTC bằng ngậm cạnh má hoặc ngậm dưới lưỡi hoặc đặt âm đạo MSP 200 - 400 mcg [2],[34]. Gần đây người ta còn dùng 200 mg MFP đường uống hoặc kết hợp uống MFP và MSP để làm mềm mở CTC, họ thấy rằng mang lại hiệu quả cao [35],[36]. Ngoài ra có thể chuẩn bị CTC bằng que nong Laminaria và Dilapan, que nong hút nước từ niêm dịch CTC và tăng kích thước đường kính lên 03 - 04 lần, ngoài ra chúng còn tác động lên CTC để

tăng giải phóng PG giúp CTC mềm và giãn ra [37],[38]. Ưu điểm là làm cho nong CTC dễ dàng và ít sang chấn, ít gây đau cho bệnh nhân, tuy nhiên nó có một số tác dụng không mong muốn (TDKMM) như khó thở, buồn nôn, tụt huyết áp, đặc biệt là nguy cơ nhiễm khuẩn.

Tai biến của phương pháp có thể gặp là choáng, thủng tử cung, rách CTC, chảy máu, nhiễm khuẩn...

➤ **Phương pháp mổ lấy thai hoặc cắt tử cung cả khối**

Phương pháp mổ lấy thai được chỉ định cho những trường hợp có chống chỉ định với ĐCTN đường dưới, hoặc ĐCTN đường dưới thất bại hay có tai biến. Tuy nhiên khi mổ gặp nhiều khó khăn do đoạn dưới tử cung chưa thành lập và cơ tử cung rất dày nên thường phải rạch dọc đoạn dưới tử cung để lấy thai vì vậy làm tăng nguy cơ chảy máu và vỡ tử cung ở lần có thai sau.

Phương pháp cắt tử cung cả khối là cắt bỏ tử cung hoàn toàn hoặc cắt tử cung bán phần mà không cần lấy thai ra trước. Áp dụng cho các trường hợp có chống chỉ định với ĐCTN đường dưới và bệnh nhân có bệnh lý kèm theo nếu để tử cung thì không có lợi cho bệnh nhân [1],[2].

1.4.2.2. *Phương pháp ĐCTN nội khoa.*

Là phương pháp tạo CCTC giống như cuộc chuyển dạ nhằm mục đích tổng thai và rau ra khỏi BTC.

➤ **Làm tăng thể tích buồng ối**

- Bơm chất gây sảy vào trong buồng ối để gây sảy thai: dung dịch muối ưu trương, ure, ethacridin lactat... Phương pháp này ngày nay không dùng vì hiệu quả thấp, nguy cơ nhiễm khuẩn cao và gây nhiều tai biến.

- Phương pháp bơm huyết thanh mẫn vào khoang màng ngoài ối để làm tăng kích thước buồng ối dẫn đến kích thích tạo CCTC gây sảy thai. Đây là phương pháp dễ thực hiện tuy nhiên nguy cơ nhiễm khuẩn cao và tỷ lệ thất bại cao nên ngày nay không còn thực hiện nữa.

- Phương pháp đặt túi nước BTC: ở Việt Nam sử dụng nhiều vào những năm 90 của thế kỷ trước và thường áp dụng cho thai khoảng 18 - 24 tuần. Tuy nhiên hiện nay ĐCTN bằng thuốc có nhiều ưu điểm nên nó dần thay thế cho phương pháp này.

+ Ưu điểm: dễ thực hiện, giá thành rẻ.

+ Nhược điểm: nguy cơ nhiễm khuẩn cao và tỷ lệ thành công không cao. Hiện nay phương pháp này không còn sử dụng phổ biến, chỉ sử dụng trong một số trường hợp không có chỉ định ĐCTN bằng thuốc.

➤ **Phương pháp gây sẩy thai bằng thuốc**

Là phương pháp dùng thuốc toàn thân hay tại chỗ gây CCTC.

✓ **Gây sẩy thai bằng truyền oxytocin tĩnh mạch**

Từ năm 1906 nhà sinh lý học người Anh Henry Dale đã nói đến tác dụng kích thích co bóp tử cung ở động vật có vú của tinh chất chiết xuất từ thùy sau tuyến yên bò. Tới năm 1928 các nhà khoa học Parke - Davis tạo ra thuật ngữ *oxytocin* và *vasopressin*. Nhưng đến năm 1953 Du Vigneaud nhà hóa học người Mỹ mới tổng hợp được chất oxytocin và đã đưa vào sử dụng. Kể từ đó oxytocin được áp dụng rộng rãi trong sản phụ khoa [39].

Với thai ba tháng giữa cơ tử cung có ít cơ quan cảm thụ (receptor) với oxytocin, đoạn dưới cơ tử cung chưa thành lập và CTC lại dài nên cần phải có nồng độ, liều lượng oxytocin cao hơn so với thai đủ tháng để gây sẩy thai. Tuy nhiên tỷ lệ thành công không cao và thời gian thường kéo dài. Hiện nay thường chỉ áp dụng trong các trường hợp có sẹo mổ cũ ở tử cung và một số trường hợp không dùng được các thuốc gây sẩy thai khác.

✓ **Phương pháp Stein**

- Phương pháp Stein cổ điển

Cho bệnh nhân tắm nước ấm trước, thực tháo, dùng estrogen và trước khi truyền tĩnh mạch oxytocin gây sẩy thai.

- Phương pháp Stein cải tiến

Dùng estrogen (benzogynestryl 10mg/ngày) trong 03 ngày liên tiếp. Đến ngày thứ 04 truyền tĩnh mạch oxytocin gây sảy thai, liều tối đa là 30 đơn vị/ngày, truyền từng đợt 03 ngày liên tục, mỗi đợt cách nhau 07 ngày.

- Ưu điểm: dễ thực hiện, giá thành rẻ.

- Nhược điểm: hiệu quả không cao, nhiều TDKMM và thời gian ĐCTN kéo dài.

✓ ***Gây sảy thai bằng MSP đơn thuần hoặc kết hợp MFP***

Nghiên cứu lâm sàng đầu tiên về một thuốc gây sảy thai được khởi đầu ở Geneva năm 1981.

- ***Gây sảy thai bằng MSP đơn thuần***

Năm 1980, nhiều chất tương tự của PG đã được báo cáo là có hiệu quả cho ĐCTN như sulprostone, gemeprost... Tuy nhiên, các thuốc này có nhiều TDKMM và chi phí cao nên không thích hợp cho ĐCTN [40]. Năm 1987 báo cáo đầu tiên về hiệu quả của MSP cho việc chấm dứt thai nghén ba tháng đầu và năm 1989 cho ĐCTN ba tháng giữa được công bố. Từ đó đến nay các nhà khoa học trên thế giới đã có nhiều nghiên cứu nhằm tìm ra phác đồ sử dụng MSP với liều lượng, đường dùng, khoảng cách giữa các liều phù hợp để mang lại hiệu quả và tính an toàn cao nhất trong lĩnh vực ĐCTN [41],[42],[43].

Tại Việt Nam đã có những nghiên cứu được công bố về tác dụng của MSP trong ĐCTN ba tháng giữa có hiệu quả cao [44, 45],[46]. Phương pháp chấm dứt thai kỳ trong tử cung bằng cách sử dụng MSP đơn thuần gây sảy thai cho tuổi thai từ 13 đến 22 tuần vẫn được khuyến cáo trong hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản năm 2016 [2]. Hiện nay tại một số cơ sở y tế tuyến tỉnh trong cả nước còn áp dụng phương pháp dùng MSP đơn thuần vì chi phí thấp.

- Gây sẩy thai bằng cách sử dụng MFP kết hợp với MSP

Vào 1985, các nhà nghiên cứu đã báo cáo rằng sự kết hợp với một chất đồng vận của PG (phổ biến là MSP) đã làm tăng hiệu quả gây sẩy thai của MFP [47]. Đến năm 1988, Pháp đã trở thành quốc gia đầu tiên cấp phép cho dùng MFP kết hợp cùng một chất đồng vận với PG trong sẩy thai sớm. Kể từ thời điểm đó hàng triệu phụ nữ đã sử dụng phương pháp này trên toàn thế giới. Các phác đồ ngày càng đơn giản hoá và đa dạng làm cho việc ĐCTN nội khoa được chấp nhận hơn đối với người phụ nữ và thầy thuốc.

Trong những thập kỷ qua đã có nhiều tiến bộ trong ĐCTN bằng nội khoa. Nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy phác đồ MFP kết hợp với MSP cho thấy hiệu quả vượt trội so với phác đồ MSP đơn thuần trong ĐCTN, tỷ lệ thành công trên 95% trong vòng 24 giờ và trung bình thời gian ĐCTN chỉ khoảng 06 giờ.

Ở Việt Nam đã có những nghiên cứu được công bố về sự phối hợp giữa MFP và MSP trong ĐCTN ba tháng giữa có hiệu quả vượt trội so với phác đồ dùng MSP đơn thuần [6],[7]. Phương pháp chấm dứt thai kỳ trong tử cung bằng cách sử dụng phối hợp MFP và MSP gây sẩy thai cho tuổi thai từ 13 đến 22 tuần đã có trong hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản năm 2009 [1]. Tuy nhiên, phác đồ phối hợp MFP và MSP này được thay đổi theo hướng tăng liều lượng MSP và giảm khoảng cách giữa các liều MSP trong hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản năm 2016 [2].

Nghiên cứu đã xác định liều 200 mg MFP cho hiệu quả rất cao từ 92% – 98% và đã trở thành liều thông dụng khi kết hợp với MSP trong ĐCTN.

1.4.2.3. ĐCTN trong các trường hợp có sẹo mổ đẻ cũ tại BVPSTU

Hiện nay có nhiều phương pháp ĐCTN ba tháng giữa, tuy nhiên những trường hợp có sẹo mổ cũ ở tử cung thì chưa có phương pháp nào thực sự hiệu

quả. Thực tế lâm sàng chúng tôi gặp rất nhiều trường đã ĐCTN bằng truyền tĩnh mạch oxytocin nhiều đợt có những trường hợp kéo dài cả tháng (có hay không có chuẩn bị CTC bằng MSP liều thấp 50 mcg) nhưng vẫn không có kết quả, CTC vẫn không mở.

Tại BVPSTU đang tiến hành phương pháp đặt bóng vào lỗ trong CTC và kéo liên tục để ĐCTN ba tháng giữa cho các trường hợp có sẹo mổ cũ ở tử cung và các trường hợp ĐCTN bằng các phương pháp nội khoa khác không kết quả cho tỷ lệ thành công cao với trên 95% các trường hợp lấy thai được đường âm đạo và không có biến chứng gì nghiêm trọng [48].

1.5. Misoprostol và mifepriston

1.5.1. Prostaglandin

Năm 1930, Kurzrok và Lieb hai nhà phụ khoa người Mỹ thấy tinh dịch người gây co thắt cơ tử cung. Sau đó, Goldblatt (Anh, 1933) và Von Euler (Thụy Điển, 1935) phân lập được PG từ tinh dịch và cho rằng PG là do tuyến tiền liệt tiết ra nên đặt tên là prostaglandin. Sau này người ta ghi nhận PG còn được sinh tổng hợp từ nhiều loại tế bào của cơ thể như: tử cung, móng mắt, tuyến ức, tụy, thận... và khẳng định PG là hormon tại chỗ hay còn gọi là hormon của mô [40].

Prostaglandin được hình thành từ acid arachidonic dưới tác động của 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase.

➤ Cấu trúc hóa học

Acid arachidonic, chất tiền thân của PG có 20 nguyên tử C gồm 1 vòng 5 cạnh và 2 chuỗi nhánh và theo cấu trúc của vòng 5 cạnh, chia các PG thành các nhóm đặt tên theo chữ cái PGA, PGB... Trong mỗi nhóm, các PG lại được phân biệt bằng các số viết sau chữ cái. Số đó chỉ số đường nối đôi của chuỗi bên như PGA1, **PGE1**, PGE2...

Tất cả các PG đều có nhóm OH ở C15, dưới mặt phẳng của phân tử. Nếu chuỗi có mang COOH ở dưới mặt phẳng thì được qui ước gọi là PG_{α} (như $PGF_{2\alpha}$), ngược lại là β . Trong tự nhiên không thấy PG_{β} .

➤ **Sinh tổng hợp của các PG**

Prostaglandin được sinh tổng hợp tại màng tế bào, nơi có nhiều phospholipid dưới tác dụng của phospholipase A_2 , của màng tế bào sẽ giải phóng ra acid béo không bão hòa, chứa 20 nguyên tử C là acid arachidonic. Acid arachidonic khi được giải phóng ra sẽ là cơ chất cho nhiều enzym để tạo ra các chất chuyển hoá khác nhau trong đó có PG.

1.5.2. Misoprostol

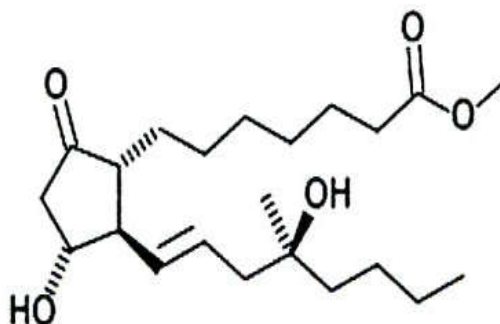
Phát hiện từ năm 1973, là chất tổng hợp tương tự **PGE1**.

➤ **Tên và công thức hoá học**

Tên hoá học của MSP (cytotec) là: \pm Methyl -11 (13E), 16 Dihydroxy-16 Methyl-9 oxypropst - 13 - Enoate.

Công thức hoá học: $C_{22}H_{38}O_5$.

Trọng lượng phân tử: 382,5 Dalton (g/mol).



Hình 1.2. Cấu trúc hóa học của misoprostol [49].

Dạng trình bày: viên nén 200 mcg.

Biệt dược: cytotec (Hoa Kỳ), alsoben (Hàn Quốc), misoprostol (Việt Nam)...

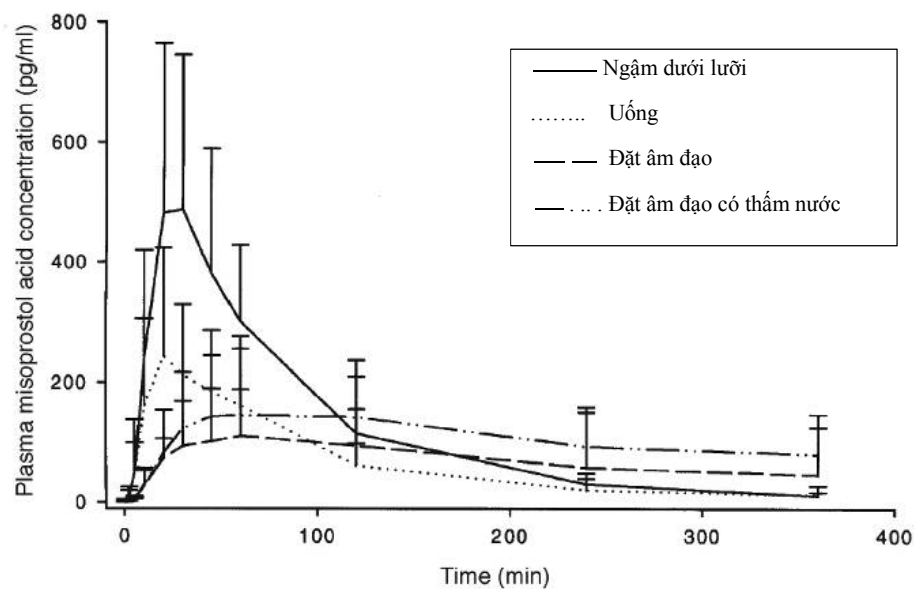


Hình 1.3. Thuốc MSP và biệt dược (nguồn Vũ Văn Khanh)

➤ **Được động học**

Hấp thu, phân phối, chuyển hoá, thải trừ

Misoprostol hấp thu rất nhanh sau khi uống, tỷ lệ hấp thu trung bình là 88%, sau đó trải qua quá trình khử ester hoá rất nhanh tạo thành dạng acid tự do. MSP dạng acid là dạng có hoạt tính chủ yếu của thuốc. Nồng độ cao nhất trong huyết tương là 30 phút sau khi uống hoặc 01 - 02 giờ sau khi đặt âm đạo. Thuốc thải trừ chủ yếu qua thận, hầu hết sau 24 giờ. Thời gian bán huỷ là 20 - 40 phút.



Hình 1.4. Phân bố nồng độ MSP trong huyết tương [50]

Thời gian hấp thu và thải trừ của MSP khác nhau phụ thuộc vào đường dùng.

- **Đường uống:** sau khi uống, MSP là nhanh chóng hấp thu và gần như hoàn toàn qua đường đường tiêu hóa. Tuy nhiên, thuốc phân phối rộng rãi và nhanh chóng vượt qua sự trao đổi chất để tạo thành MSP acid. Sau uống một liều duy nhất 400 mcg MSP, mức MSP trong huyết tương tăng nhanh và đạt mức cao nhất khoảng 30 phút, giảm nhanh chóng sau 120 phút.

- **Đường đặt âm đạo:** trong các nghiên cứu lâm sàng đã được chứng minh đường âm đạo hiệu quả hơn đường uống trong ĐCTN nội khoa [51],[52],[53]. Ngược lại với đường uống, nồng độ trong huyết tương tăng dần sau khi đặt âm đạo, đạt mức tối đa ở phút 70 - 80 trước khi nồng độ giảm dần sau 06 giờ, nồng độ đỉnh sau khi uống cao hơn đặt âm đạo, tuy nhiên “diện tích dưới đường cong” là cao hơn khi dùng đường âm đạo. Sự hấp thu của âm đạo đã được chứng minh là có nồng độ đỉnh thấp hơn và chậm hơn so với các đường khác nhưng nồng độ huyết thanh của MSP được duy trì ở đó một thời gian dài ở mức độ thấp. Trong thực tế, vào thời gian cuối nồng độ huyết thanh của MSP acid sau khi đặt âm đạo cao hơn so với đường ngậm dưới lưỡi và đường uống. Tính ưu việt này của MSP dùng đường âm đạo có thể giúp giải thích lý do tại sao nó là hiệu quả hơn trong ĐCTN đã được chứng minh. Trong thực hành lâm sàng đôi khi vẫn thấy một phần của thuốc vài giờ sau khi dùng đường âm đạo, điều này chỉ ra rằng sự hấp thu có thể thay đổi ở mỗi người khác nhau và không hoàn toàn. Đây có thể là do sự khác nhau về nồng độ pH âm đạo của các phụ nữ. Sự khác biệt mức độ ra máu âm đạo trong quá trình ĐCTN nội khoa cũng có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu của MSP thông qua niêm mạc âm đạo.

- **Đường ngậm dưới lưỡi:** MSP ngậm dưới lưỡi đã được nghiên cứu để ĐCTN nội khoa và mềm mớ CTC. Các viên thuốc MSP là rất dễ hoà tan và có thể bị tan sau 20 phút khi được ngậm dưới lưỡi. Ngậm dưới lưỡi MSP có

thời gian ngắn nhất để đạt đỉnh, khả dụng sinh học tập trung đỉnh cao nhất và tốt nhất khi so sánh với các đường khác, đạt mức cao nhất khoảng 25 - 30 phút sau khi ngậm dưới lưỡi và uống, trong khi sau đặt âm đạo phải mất 70 - 80 phút... Điều này là bởi vì dưới lưỡi các nguồn cung cấp máu dưới lưỡi phong phú và pH tương đối trung tính là yếu tố thuận lợi cho hấp thu nhanh chóng thông qua niêm mạc và tránh chuyển hóa ở gan.

- **Ngậm cạnh má:** MSP được đặt cạnh má (giữa hai hàm răng và má) cho phép thuốc được hấp thu qua niêm mạc miệng. Nghiên cứu lâm sàng cho thấy có những hạn chế so với các đường dùng khác, nhưng cũng đã chỉ ra rằng đường ngậm cạnh má có hiệu quả trong ĐCTN nội khoa, làm mềm mở CTC và khởi phát chuyển dạ. Hình dạng của đường cong hấp thu bằng ngậm cạnh má rất giống dùng đường âm đạo nhưng nồng độ thuốc thấp hơn trong thời gian 06 giờ, khi ngậm cạnh má thời gian đạt đỉnh ở phút 70 - 80 tương tự sau khi dùng đường âm đạo.

- **Đường đặt trực tràng:** được nghiên cứu sử dụng trong phòng và điều trị băng huyết sau sinh. Hình dạng của đường cong sau khi hấp thu trực tràng tập trung giống như âm đạo nhưng chỉ bằng một phần ba của âm đạo, thời gian đạt đỉnh trung bình sau khi dùng đường trực tràng là 40 - 65 phút [54].

➤ **Tác dụng**

- Năm 1982, MSP đã được khẳng định có tác dụng kháng hoạt động chế tiết và tác dụng bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa của con người. Kể từ đó, MSP được sử dụng rộng rãi để phòng và điều trị bệnh loét dạ dày.

- Chỉ định trong ĐCTN

Trong số các chất tương tự PG khác nhau thì MSP là thuốc ưu tiên lựa chọn vì nó là giá rẻ, ổn định ở nhiệt độ phòng, và có sẵn ở hầu hết các nước. Nó được sử dụng qua đường uống, đường âm đạo, hoặc ngậm dưới lưỡi để ĐCTN nội khoa.

Leihair và cs đầu tiên được mô tả việc sử dụng MSP đường âm đạo để ĐCTN quý 02 vào năm 1989 [55]. Kể từ đó, nhiều nghiên cứu sử dụng MSP trong ĐCTN đã được báo cáo.

- Tác dụng làm chín muồi CTC trước khi làm thủ thuật như: nong nạo BTC, soi BTC..., làm giảm nguy cơ tổn thương CTC, đặc biệt ở thì nong CTC giúp thủ thuật được tiến hành dễ dàng, an toàn, rút ngắn thời gian làm thủ thuật [56],[57].

- Tác dụng làm chín muồi CTC gây chuyên dạ cũng có nhiều nghiên cứu chứng minh về hiệu quả của nó, tuy nhiên hiện nay không còn ứng dụng do một số tai biến nghiêm trọng [58],[59],[60].

- Tác dụng dự phòng và điều trị chảy máu sau đẻ: các nghiên cứu chỉ ra rằng dùng MSP đặt trực tràng có tác dụng điều trị dự phòng băng huyết sau sinh mang lại hiệu quả cao [61],[62],[63].

➤ **Tác dụng không mong muốn**

- MSP có tác dụng ở vùng dưới đồi thị như chất trung gian gây sốt, làm tăng tính thấm thành mạch, làm giảm tiết dịch vị gây ra do histamine hoặc pentagastrin làm tăng nhu động ruột gây ỉa lỏng... chính các tác dụng này mà nó có thể gây ra các TDKMM khi dùng thuốc.

- Nhiều tác dụng bất lợi của MSP đã được báo cáo: đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu, buồn nôn, ớn lạnh và rét run, sốt..., tất cả chúng là phụ thuộc vào liều sử dụng. Trong đó đau bụng, ớn lạnh và rét run, sốt là phổ biến hơn TDKMM khác được báo cáo [64],[65],[66]. Sốt có khi lên đến 40°C và có liên quan liều cao của MSP, khoảng thời gian ngắn hơn, đường uống hoặc ngâm dưới lưỡi. Tuy nhiên, sốt thường thoáng qua và hết sốt sau khi làm mát hoặc dùng thuốc hạ sốt. Các TDKMM khác thường là nhẹ và tự hết không cần điều trị.

- MSP acid được tìm thấy ở sữa trong vòng 01 giờ sau khi uống 600 mcg MSP và giảm dần còn rất ít sau 05 giờ (nồng độ MSP acid trung bình cao nhất ở sữa sau 01 giờ là 20,9 ng /l, nồng độ trung bình giảm xuống còn 17,8 ng/l sau 02 giờ, sau 03 giờ là 9,4 ng/l, sau 04 giờ 2,8 ng/l và chỉ còn < 01 ng /sau 05 giờ). Do đó chúng ta nên tránh sử dụng MSP trong khi mẹ đang cho con bú vì nó có thể gây tiêu chảy ở trẻ hoặc dùng cho con bú ít nhất 05 giờ sau khi sử dụng liều MSP cuối cùng [67].

- Về độc tính của MSP

+ Liều độc của thuốc chưa được xác định trên người. Những triệu chứng quá liều do dùng thuốc là: khó thở, co giật, nhịp tim chậm và hạ huyết áp. Ngộ độc MSP cần được điều trị tích cực bằng cách uống than hoạt. Nếu do dùng thuốc đặt âm đạo cần lấy hết thuốc chưa tan hết và rửa sạch âm đạo...

+ Năm 1991 có một báo cáo ghi nhận trẻ bị dị dạng có thể do dùng MSP để gây sẩy thai thất bại. Khả năng gây độc và gây dị dạng có thể do tác dụng co cơ tử cung gây thiếu máu cho thai nhi. Năm 1993, báo cáo 07 trẻ sơ sinh có mẹ sử dụng MSP để ĐCTN trong ba tháng đầu của thai kỳ nhưng không thành công được sinh ra với dị tật chân tay và bốn trong số đó có hội chứng Mobius. Họ cho rằng những bất thường bẩm sinh có thể là do các mạch máu bị phá vỡ bởi MSP gây cơn co thắt tử cung [68]. Holmes cũng kết luận rằng sự vỡ mạch máu gây ra bởi MSP có thể gây ra các khuyết tật chân tay của thai nhi [69]. Một đánh giá hệ thống khác trong năm 2006 cho thấy tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh liên quan đến việc sử dụng MSP đã được tìm thấy nhiều hơn đáng kể trong Mobius chuỗi (liệt mặt bẩm sinh có hoặc không có khuyết tật chân tay) và dị tật chân tay hơn bất kỳ khuyết tật bẩm sinh khác [70],[71]. Tuy nhiên, nguy cơ thai nhi bất thường sau khi sử dụng MSP là rất thấp, ước tính nguy cơ dưới 01% trong số những thai nhi tiếp xúc. Điều quan trọng là chúng ta tư vấn kỹ cho người phụ nữ khi thất bại của ĐCTN bằng thuốc xảy ra là cần thiết.

➤ *Liều lượng và cách dùng*

Trong lĩnh vực sản phụ khoa, với các mục đích khác nhau MSP được sử dụng với những liều lượng rất khác nhau, liều dùng thay đổi trong khoảng từ 200 - 400 mcg để làm chín muồi CTC, có thể tổng liều 2400 mcg để gây sảy thai [12],[72],[73].

Liều lượng và khoảng cách dùng thuốc cũng có nhiều phác đồ khác nhau sử dụng cho các mục đích khác nhau. Có nhiều đường dùng MSP khác nhau: uống, đặt âm đạo, ngậm dưới lưỡi, ngậm cạnh má, đặt trực tràng.

1.5.3. Mifepriston (mifepristone)

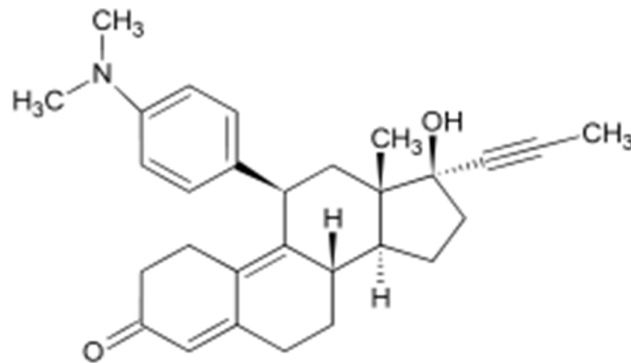
Năm 1980, trong một dự án nghiên cứu của công ty dược phẩm Pháp Roussel-Uclaf cho sự phát triển các chất đối kháng thụ thể glucocorticoid, nhà hoá học Georges Teutsch đã tổng hợp mifepriston (hợp chất 38,486 của Roussel-Uclaf từ năm 1949 đến 1980, rút ngắn thành RU-486), được phát hiện ra cũng là một chất đối kháng thụ thể progesteron [47].

➤ **Cấu trúc**

Mifepriston (MFP) có cấu trúc tương tự progesteron và glucocorticoid, nhưng thiếu nhóm methyl ở vị trí C₁₉ và 02 cacbon ở chuỗi bên vị trí C₁₇ và có nối đôi ở vị trí C₉, C₁₀. MFP là dẫn xuất của norethindron, nhưng khác ở chỗ; 4-phenyl ở vị trí 11 α và chuỗi L-propynol ở vị trí 17 α . Chính ở vị trí này làm tăng khả năng gắn của MFP vào thụ thể tiếp nhận progesteron mạnh hơn norethindron. Cấu trúc hoá học của các kháng progestin thì tương tự như MFP.

Tên hoá học: (11 - [4-(Dimethylanimo) Phenyl]-17-Hydroxyl -17 [1- Propynyl] - (11 β , 17 β) - Estra - 4,9 - dien - 3 One).

Công thức hoá học là: C₂₉H₃₅N₁O₂.



Hình 1.5. Cấu trúc hóa học của mifepriston [74]

➤ **Cơ chế tác dụng**

MFP là một hormon steroid, chất này có tác dụng ngăn cản sự hoạt động của progesteron và glucocorticoid, do tranh chấp mạnh mẽ với thụ thể tiếp nhận của 02 chất này. Thử nghiệm sinh học trên động vật đã chỉ ra rằng chất này có tác dụng kháng progestin và glucocorticoid. Với liều từ 03 đến 10 mg/kg đường uống, nó ức chế sự hoạt động của progesteron nội sinh hoặc ngoại sinh ở các loài động vật khác nhau (chuột, chuột, thỏ và khỉ). Tác dụng này được thể hiện dưới dạng chấm dứt thai nghén ở loài gặm nhấm.

Ở phụ nữ với liều lớn hơn hoặc bằng 01mg/kg, MFP gây kháng tác dụng của progesteron trên cơ tử cung và nội mạc tử cung. Progesteron rất cần thiết cho sự hình thành và phát triển thai nghén. Vì cơ chế này MFP có thể gây sảy thai.

➤ **Hấp thu, phân phối, chuyển hoá và thải trừ**

MFP được dùng theo đường uống, sinh khả dụng của MFP khoảng 70% sau khi uống. Nồng độ của MFP trong huyết tương đạt đỉnh cao nhất vào thời điểm một giờ sau khi uống. Liều dùng của MFP có thể thay đổi trong khoảng từ 50 mg đến 800 mg. Sau khi uống MFP được hấp thu vào máu, chuyển hoá tại hệ tuần hoàn. Nghiên cứu trên khỉ người ta thấy rằng nếu dùng đường tiêm bắp thì MFP hấp thu vào máu rất chậm. Trên người để ĐCTN dùng đường đặt âm đạo không phải là cách có hiệu quả. Độ thanh thải của MFP trên người là 30 lít/ngày, thấp hơn so với estronesulfat (160 lít/ngày) và thấp hơn nhiều so

với cortisol (200 lít/ngày). Đây là 02 steroid tự nhiên có độ thanh thải thấp ở người. Điều này cần lưu ý khi dùng MFP để ĐCTN thì cần phải lựa chọn liều nhỏ nhất có thể được và đặc biệt phải lưu ý trên những người suy gan suy thận. MFP không gắn kết với globulin cortisol và steroid sinh dục. Sau khi dùng đường uống với liều từ 50 - 800 mg thì nồng độ MFP trong huyết thanh đạt cao nhất sau 01 giờ. Dùng với liều duy nhất 100 mg hoặc ít hơn thì thời gian bán hủy là 20 - 25 giờ, sau đó là đào thải hoàn toàn. Khi dùng liều từ 200 - 800 mg thì đầu tiên có sự phân bố lại thuốc trong cơ thể kéo dài từ 06 - 10 giờ, sau đó dừng ở mức độ cao trong vòng 24 giờ. Nếu dùng với liều cao như thế này không có sự khác biệt về nồng độ MFP trong huyết thanh trong vòng 48 giờ, trong thời gian này nồng độ MFP trong huyết tương dao động rất thấp.

Đường đào thải chủ yếu của MFP là qua phân, qua nước tiểu (đường thận < 10%) [74],[75],[76],[77].

➤ **Dạng trình bày, tên thương mại**

Viên nén, bao thiếc hàm lượng 200 mg.

Tên thương mại: mifepriston, mifeprex, mifestad, mifegyne...



Hình 1.6. Thuốc và biệt dược (nguồn Vũ Văn Khanh)

➤ **Chỉ định dùng MFP**

- Trong ĐCTN

Nhiều ứng dụng lâm sàng của MFP được nghiên cứu nhưng phần lớn là sử dụng để ĐCTN. Khi sử dụng đơn thuần trong giai đoạn đầu thai nghén

MFP gây sảy thai từ 60 - 80%. Hiệu quả ĐCTN đạt đến trên 95% nếu dùng phối hợp PG sau 48 giờ [78],[79],[80].

Do có khả năng làm giãn nở và mềm CTC nên nó được sử dụng để chuẩn bị cho ĐCTN ba tháng đầu cũng như ĐCTN ba tháng giữa [81].

- Trong tránh thai: MFP được chứng minh là có hiệu quả tránh thai cao được dùng như một biện pháp tránh thai khẩn cấp sau giao hợp. MFP có tác dụng tránh thai thông qua cơ chế làm hồng niêm mạc tử cung ở liều thấp, mà ở liều này không làm thay đổi hormon khác trong kỳ kinh.

- Trong điều trị bệnh lý phụ khoa: MFP cũng được thử nghiệm về các ứng dụng khác trong sản phụ khoa như điều trị lạc nội mạc tử cung, u xơ tử cung...

- Bên cạnh đó MFP được dùng để điều trị lượng đường trong máu cao (hyperglycemia) gây ra bởi mức cortisol cao trong máu ở người lớn có hội chứng Cushing nội sinh có bệnh đái tháo đường tít II hoặc không dung nạp glucose và không phẫu thuật hoặc không thể phẫu thuật được [77].

➤ **Chống chỉ định**

- Suy tuyến thượng thận mạn tính.
- Dị ứng với MFP.
- Rối loạn chuyển hóa porphyrin.
- Đang điều trị corticoid kéo dài.
- Nghi ngờ chữa ngoài tử cung.
- Bệnh nhân đang điều trị các bệnh lý về tim mạch.
- Phụ nữ trên 35 tuổi và hút thuốc lá trên 10 điếu ngày.
- Bệnh lý rối loạn đông máu, hoặc đang điều trị thuốc chống đông máu...

➤ **Tác dụng không mong muốn**

- TDKMM rất ít xảy ra sau khi uống MFP có thể gặp là: nôn, buồn nôn, đau bụng... Những TDKMM này thường nhẹ và không cần điều trị. Hiếm khi có ra máu âm đạo, nếu có ra máu âm đạo chỉ gặp với lượng rất ít.

- **Cho con bú:** một nghiên cứu mười hai phụ nữ 06-12 tháng sau khi sinh đã ĐCTN nội khoa bằng MFP và MSP cung cấp các mẫu sữa cho đến 05 ngày sau khi dùng thuốc để đo nồng độ MFP. Trong 02 người phụ nữ nhận một liều duy nhất 200 mg MFP không thể phát hiện MFP ($< 5,6$ mcg/l) trong sữa mẹ ở tất cả các lần xét nghiệm. Trong số 10 phụ nữ được uống một liều duy nhất 600 mg, nồng độ MFP sữa mẹ trung bình vào ngày 01 là 172 mcg/l; vào ngày thứ 02 là 66 mcg/l; vào ngày thứ 03 là 31 mcg/l; vào ngày thứ 04 là 24 mcg/l và vào ngày thứ 05 là 25 mcg/l. Họ cho rằng các bà mẹ cho con bú không cần ngừng cho bú sau khi dùng một liều duy nhất 200 mg MFP [82].

➤ **Liều lượng, cách dùng**

- **Đường uống,** liều duy nhất từ 200 mg đến 600 mg để ĐCTN. Theo nhiều nghiên cứu trên thế giới, hiệu quả trong ĐCTN của thuốc không có sự khác biệt khi sử dụng liều 200 mg hay 600 mg vì vậy dùng liều thấp 200 mg sẽ giảm nhẹ TDKMM của thuốc.

- Quá liều: các thử nghiệm lâm sàng cho thấy khi sử dụng liều duy nhất tới 02 gram cũng không có bất kỳ phản ứng phụ nào khi dùng thuốc. Các triệu chứng quá liều có thể bao gồm: chóng mặt, mờ mắt, ngất xỉu, mệt mỏi, buồn nôn, khó thở, nhịp tim nhanh...

1.6. Các nghiên cứu về phác đồ MFP phối hợp MSP để ĐCTN giai đoạn muộn của ba tháng đầu và ba tháng giữa.

1.6.1. Các nghiên cứu trên thế giới

Trên thế giới sử dụng phương pháp ĐCTN nội khoa hoặc phương pháp nong và gấp thai (D & E) tùy theo từng Quốc gia. Tại Hoa Kỳ phương pháp D & E được sử dụng cho 96% các ca ĐCTN được thực hiện ở tuổi thai từ 13 tuần trở lên trong những năm 2002, đến năm 2013 tỷ lệ sử dụng phương pháp D & E giảm xuống còn 76,5% [83], tương tự ở Anh và xứ Wales tỷ lệ này là 75%. Ngược lại, Trung Quốc, Phần Lan và Thụy Điển hầu như các trường

hợp ĐCTN trong quý hai của thai kỳ được thực hiện bằng các phương pháp nội khoa với phác đồ phối hợp MFP và MSP để chấm dứt thời kỳ mang thai.

Các nghiên cứu ĐCTN giai đoạn muộn ba tháng đầu và ba tháng giữa chỉ ra hiệu quả có phần cao hơn, thời gian tính đến lúc sảy thai ngắn hơn và ít đau hơn khi khoảng cách giữa MFP và MSP là 36 - 48 giờ so với khoảng cách 24 giờ. Điều này dường như là đặc thù, nhất là với tuổi thai trên 16 tuần. Mặc dù phác đồ điều trị khoảng cách giữa MFP và MSP là 36 - 48 giờ là “tiêu chuẩn vàng” được khuyến cáo và sử dụng thường quy tại nhiều nước phát triển ở Châu Âu, tuy nhiên vẫn có thể áp dụng phác đồ điều trị khoảng cách 24 giờ để tạo thuận lợi cho bệnh nhân không có nhiều thời gian cho việc ĐCTN cũng đem lại hiệu quả cao, nhiều nghiên cứu cho thấy hiệu quả của phác đồ này không khác nhiều so với phác đồ mà khoảng cách MFP và MSP là 36 - 48 giờ [84],[85]. Các nghiên cứu cũng chỉ ra liệu tối ưu nhất cho ĐCTN là MFP 200 mg đường uống, sau đó đặt âm đạo từ 400 đến 800 mcg MSP, tiếp theo dùng 400 mcg MSP đặt âm đạo, ngâm dưới lưỡi hoặc uống, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều mang lại hiệu quả cao và an toàn trong ĐCTN đã được các hội sản phụ khoa như: SFP (2011) [86], RCOG (2011) [87], ACOG (2013) [88], WHO (2014) [89], RCOG (2015) [90], RCOG (2016) [91]... khuyến cáo sử dụng.

Theo các nghiên cứu cho thấy với tuổi thai lớn việc sử dụng liều MSP đầu tiên bằng đường âm đạo là quan trọng bởi nó tạo ra những hiệu quả lớn hơn trên CTC và hàm lượng thuốc trong huyết tương tồn tại ở ngưỡng cao kéo dài cho đến 06 giờ sau, so sánh với việc sử dụng những đường khác và nghiên cứu tại Hồng Kong của Tang.O.S và cộng sự (2009) [92] chỉ ra rằng kể từ khi bắt đầu ra máu sự hấp thu MSP theo đường âm đạo giảm đi một cách đáng kể. Đó chính là lý do vì sao những liều MSP tiếp theo nên sử dụng đường ngâm dưới lưỡi cho hiệu quả tốt hơn. Định MSP trong huyết tương của

những liều kế tiếp bằng đường ngậm dưới lưỡi là tương đương nhau. Vì vậy không có lượng MSP tích lũy với liều nhắc lại sau mỗi 03 giờ. Sau liều MSP dưới lưỡi, co bóp cơ tử cung trở nên nhanh hơn và kéo dài hơn so với sau khi đặt thuốc đường âm đạo, nhưng co bóp cơ bắt đầu giảm sau 03 giờ so sánh với 04 - 05 giờ sau khi đặt thuốc âm đạo [93]. Đường ngậm dưới lưỡi được phụ nữ chấp nhận cao hơn so với đặt âm đạo trong ĐCTN vì được coi là thuận tiện và đảm bảo sự riêng tư, kín đáo hơn [94],[95]. Tuy nhiên hầu hết các nghiên cứu trước đây sau liều đầu tiên đặt âm đạo thì các liều tiếp theo thường đặt âm đạo hoặc uống nên chưa đánh giá hết hiệu quả của phác đồ ĐCTN nội khoa [14],[16],[96]. Vì vậy, chúng tôi thấy ***phác đồ uống 200 mcg MFP sau 24 hoặc 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP tiếp theo ngậm dưới lưỡi 400 mcg MSP mỗi 03 giờ, tối đa 05 liều*** có hiệu quả, tính an toàn tối ưu nhất và được phụ nữ chấp nhận hơn so với các phác đồ khác.

Một số nghiên cứu về phác đồ MFP phối hợp MSP để ĐCTN

Theo nghiên cứu của Webster. D (1996) [97], Von Herten (2000) [98] và Lakshmi. N (2015) [99] thấy liều 200 mg MFP đường uống cũng có tác dụng như liều 600 mg trong ĐCTN. Cũng theo tác giả Cheng. L (1999) nghiên cứu so sánh các liều 150 mg, 200 mg MFP đường uống theo sau là MSP để ĐCTN thì cho kết quả liều uống 200 mg MFP là tối ưu nhất [100].

Maninder Kaur và cs (2015), nghiên cứu tiền cứu trên 68 phụ nữ ĐCTN từ 13 đến 20 tuần tuổi tại Gian Sagar Cao đẳng Y tế & Bệnh viện Banur Rajpura (Ấn Độ). Được uống 200 mg MFP sau 48 giờ đặt âm đạo 400 mcg MSP và lặp lại liều từ 100 – 200 mcg MSP/4 - 6 giờ tùy tình trạng CTC, tiền sử phẫu thuật ở tử cung... đến tổng liều 2400 mcg MSP. Kết quả có 48 trường hợp đạt tiêu chuẩn nghiên cứu thì sảy thai hoàn toàn 36 (75%), và có 12 (25%) trường hợp sảy thai không hoàn toàn, trong đó 8,3% trường hợp cần can thiệp ngoại khoa, có 07 trường hợp với có sẹo mổ cũ thì sảy thai hoàn toàn [73].

Tang O. S và cs (2005) nghiên cứu 120 phụ nữ có nguyện vọng ĐCTN và tuổi thai 12 - 20 tuần được chọn ngẫu nhiên để uống 200 mg MFP tiếp theo 36 - 48 giờ sau đó ngâm dưới lưỡi hoặc uống MSP 400 mcg và lặp lại sau mỗi 03 giờ, tối đa là 05 liều. ĐCTN thành công 91,4% ở nhóm ngâm dưới lưỡi so với 85,0% ở nhóm uống và triệu chứng sốt gặp nhiều hơn ở nhóm ngâm dưới lưỡi còn các TDKMM khác thì tương tự nhau [101].

Chai. J và cs (2009) nghiên cứu một thử nghiệm ngẫu nhiên mở với 142 phụ nữ có tuổi thai từ 12 đến 20 tuần có nguyện vọng ĐCTN, được phân ngẫu nhiên để uống 200 mg MFP đồng thời đặt âm đạo 600 mcg MSP hoặc 36-38 giờ sau đó đặt âm đạo 600 mcg MSP, tiếp theo là đặt âm đạo 400 mcg MSP mỗi 03 giờ, tối đa thêm 04 liều. Có sự khác biệt đáng kể về tỷ lệ thành công ở 24 giờ (nhóm cách 36 - 38 giờ là 100%, nhóm đồng thời là 91,5%). Thời gian ĐCTN trung bình ở nhóm cách 36 - 38 giờ là 4,9 giờ ngắn hơn so với nhóm dùng đồng thời là 10 giờ. Triệu chứng sốt và rét run gặp nhiều hơn ở nhóm dùng đồng thời [102].

Trong nghiên cứu của Lokeland và cs (2010) tại Na Uy, sau uống 200 mg MFP sử dụng liều đầu tiên đặt âm đạo 800 mcg MSP tiếp theo bằng liều uống 400 mcg MSP, mỗi 03 giờ áp dụng cho tuổi thai từ 09 đến 13 tuần trên 254 phụ nữ, tỷ lệ sảy thai hoàn toàn là 91,7%, cần can thiệp ngoại khoa để kết thúc thai nghén là 8,3% và 91% phụ nữ hài lòng với phương pháp điều trị [13]. Số liệu hồi cứu của Allan Templeton tại Aberdeen, Scotland trên 1029 phụ nữ chỉ ra rằng tỷ lệ sảy thai hoàn toàn giảm đi khi tuổi thai tăng lên (từ 98,3% với tuổi thai 08 - 09 tuần tuổi xuống 95,9% với tuổi thai 20 tuần tuổi và chảy máu nặng cần nạo BTC cấp cứu tăng từ 0,4% ở tuổi thai 08 - 09 tuần lên 1,1 - 1,8% với tuổi thai 20 tuần). Đó chính là lý do vì sao phụ nữ có thai trên 09 tuần thường được điều trị tại cơ sở y tế cho đến sau khi sảy thai.

Ashok và cs (2004) đánh giá hiệu quả và tính an toàn, những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ĐCTN bằng thuốc với tuổi thai 13 - 21 tuần tại Aberdeen - Scotland, sử dụng 200 mg MFP sau 36 - 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP và tiếp tục bằng liều 400 mcg MSP đường uống hoặc đặt âm đạo, mỗi 03 giờ, trong 1002 phụ nữ tham gia nghiên cứu thì có 02 người sảy thai trước khi sử dụng MSP và 97,1% phụ nữ sảy thai hoàn toàn sau năm liều MSP, can thiệp ngoại khoa chiếm 8,1% để kết thúc thai nghén hoàn toàn [14].

Hamoda. H và cs (2005) nghiên cứu 76 phụ nữ ĐCTN 13 - 20 tuần được chọn ngẫu nhiên chia thành hai nhóm (36 phụ nữ ngậm MSP dưới lưỡi và 40 phụ nữ đặt âm đạo MSP). Uống 200 mg MFP sau đó 36 - 48 giờ được ngậm dưới lưỡi 600 mcg MSP hoặc đặt âm đạo 800 mcg MSP. Tiếp theo cứ 03 giờ lại dùng 400 mcg MSP ngậm dưới lưỡi hoặc đặt âm đạo. Kết quả số phụ nữ trong nhóm ngậm dưới lưỡi 24 (66,7%) đã bày tỏ sự hài lòng với các đường dùng MSP so với 25 (62,5%) trong nhóm đặt âm đạo và tỷ lệ can thiệp ngoại khoa để ĐCTN lần lượt là 8,3% so với 2,5% [103].

Goh. S.E và cs (2006) phân tích hồi cứu 386 phụ nữ được chấm dứt thai kỳ giữa thai kỳ từ 12 đến 20 tuần. Mỗi người phụ nữ nhận được 200 mg MFP đường uống sau 36 - 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP tiếp theo cứ 3 giờ lại đặt âm đạo liều 400 mcg, tối đa thêm 04 liều trong 24 giờ. Nếu chưa sảy thai, 03 giờ sau liều MSP cuối cùng lại uống 200 mg MFP một lần nữa, sau 12 giờ lại sử dụng MSP được lặp lại như một đợt điều trị trước đó. Kết quả 97,9% đến 99,5% phụ nữ sảy thai trong vòng 24 đến 36 giờ. Có 01 trường hợp không sảy thai sau 48 giờ và can thiệp ngoại khoa vì sót rau là 05% [12].

Ho P.C và cs (2007) nghiên cứu sử dụng MSP để chấm dứt thai kỳ với thai còn sống từ 13 - 26 tuần. Các phác đồ điều trị: nếu có kết hợp với MFP thì uống 200 mg MFP sau 36 - 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP tiếp đó 400 mcg MSP đường uống 03 giờ/lần, tối đa thêm 04 liều. TDKMM thường gặp

của MSP gây ra chóng mặt, đau bụng, chảy máu, sốt và ớn lạnh. Các biến chứng có thể gặp nhiễm trùng hoặc hiếm khi vỡ tử cung [66].

Agarwal. N và cs (2014) nghiên cứu 40 phụ nữ có nguyện vọng ĐCTN 13 - 20 tuần ở Ấn Độ. Người phụ nữ được uống 200 mg MFP và sau 36 - 48 giờ, dùng 800 mcg MSP đặt âm đạo, liều tiếp theo là 400 mcg MSP được đặt âm đạo mỗi 03 giờ, tối đa thêm 04 liều (tối đa 2400 mcg). Tỷ lệ sảy thai hoàn toàn trong vòng 24 giờ là 95%, thời gian sảy thai trung bình là 06 giờ, 10% phụ nữ đau nhiều cần thuốc giảm đau và sốt chiếm 25% [16].

Tripti Nagaria và cs (2005) nghiên cứu được tiến hành trên 200 trường hợp ĐCTN ba tháng giữa được chia làm hai mỗi nhóm 100 trường hợp. Nhóm nghiên cứu được uống 200 mg MFP 12 giờ trước khi đặt âm đạo 600 mcg MSP tiếp theo 400 mcg lặp lại mỗi 03 giờ, đến tối đa là 05 liều hoặc cho đến khi ĐCTN xảy ra. Trong khi nhóm chứng chỉ dùng MSP theo liều tương tự. Tỷ lệ thành công trong cả hai nhóm là 100%. Thời gian ĐCTN sau dùng MSP đầu tiên là ngắn hơn đáng kể ở nhóm có MFP so với nhóm chỉ dùng MSP ($6,72 \pm 2,26$ giờ so với $12,93 \pm 3,4$ giờ, $p < 0,001$). Các TDKMM quan sát thấy ở cả hai nhóm đều tương tự như buồn nôn, sốt, đau bụng [64].

Akkenapally và cs (2016) nghiên cứu 100 phụ nữ muốn chấm dứt thai nghén 14 – 20 tuần. Những phụ nữ này uống 200 mg MFP và sau 24 giờ dùng 600 mcg MSP đặt âm đạo, tiếp đó mỗi 03 giờ ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP cho đến khi sảy thai, hoặc tối đa là 05 liều. Tỷ lệ thành công là 96%. Thời gian ĐCTN trung bình $6,19 \pm 2,70$ giờ. Lượng trung bình của MSP là $1046 \pm 392,71$ mcg. Lượng máu mất là $52,55 \pm 27,96$ ml [15].

Nilas. L và cs (2007) nghiên cứu thuần tập hồi cứu 127 phụ nữ mang thai từ 13 đến 24 tuần có nguyện vọng ĐCTN tại Đan Mạch. Mục đích là để so sánh hiệu quả giữa uống 200 mg MFP sau thời gian 01 ngày và 02 ngày dùng 400 mcg MSP đặt âm đạo và lặp lại sau 03 giờ/lần. Kết quả thời gian để

ĐCTN trong nhóm 01 ngày dài hơn so với nhóm 02 ngày (9,8 giờ so với 7,5 giờ, $p < 0,01$), tỷ lệ thành công 98% trong vòng 24 giờ ở cả hai nhóm [84].

Nghiên cứu của Mentula và cs (2011) ở 227 phụ nữ ĐCTN trong độ tuổi thai từ 13 - 24 tuần, đã được tiến hành một cách ngẫu nhiên để bắt đầu sử dụng MSP (400 mcg mỗi 03 giờ), một hoặc hai ngày sau khi sử dụng MFP. Thời gian sảy thai trung bình của nhóm một ngày dài hơn so với nhóm hai ngày khoảng 01 giờ (8,5 giờ so với 7,2 giờ với $p = 0,038$). Tỷ lệ sảy thai trong 24 giờ tương ứng ở hai nhóm là 95% và 94%. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng thời gian tính đến lúc sảy thai trung bình trong nhóm một ngày dài hơn nhóm hai ngày khoảng 03 giờ đối với những phụ nữ chưa sinh bằng đường âm đạo và khi tuổi thai trên 16 tuần. Tuy nhiên tỷ lệ phải nạo BTC vì sót rau ở nhóm 02 cao hơn nhóm 01 (25,2% so với 36,6%) nhưng không có ý nghĩa thống kê. Tỷ lệ nhiễm trùng và chảy máu không có sự khác biệt giữa hai nhóm [85].

Shuping Hou và cs (2010) báo cáo một nghiên cứu thuần tập ngẫu nhiên ở 100 phụ nữ tự nguyện ĐCTN từ 13 đến 16 tuần tuổi. Bệnh nhân được phân ngẫu nhiên để nhận 200 mg MFP đường uống, sau 01 ngày hoặc 02 ngày sau đó được đặt âm đạo 600 mcg MSP. Tất cả các bệnh nhân nhận được 400 mcg MSP đường uống mỗi 06 giờ cho tối đa 02 lần. Kết quả tỷ lệ ĐCTN thành công ở 24 giờ sau khi dùng MSP không có sự khác biệt giữa hai nhóm (94% so với 100%, $p = 0,241$) [17].

Bracken, Hillary và cs (2007) nghiên cứu tiến cứu 321 phụ nữ mong muốn chấm dứt thai nghén với thai từ 10 đến 12 tuần tuổi. Phụ nữ được uống 200 mg MFP sau 24 giờ đến 48 giờ nhận 800 mcg MSP đặt âm đạo. Bổ sung 400 mcg MSP đường uống hoặc đặt âm đạo nếu cần mỗi 03 giờ cho tối đa 02 liều (tổng cộng 1600 mcg). Kết quả 88% phụ nữ nghiên cứu ĐCTN thành công. Có 64,8% phụ nữ hài lòng và 28,6% rất hài lòng về phương pháp [96].

Theo Dickinson .J.E và cs (2014) thử nghiệm ngẫu nhiên ĐCTN nội khoa với MSP sau MFP ở tuổi thai 14 - 24 tuần tại Western Australia. Phụ nữ được thu nhận uống 200 mg MFP sau đó 24 - 48 giờ được đặt 800 mcg MSP. Sau 03 giờ chọn ngẫu nhiên để nhận thêm liều 400 mcg MSP uống, đặt âm đạo, hoặc ngậm dưới lưỡi và lặp lại mỗi 03 giờ. Tổng cộng có 302 phụ nữ được chia ngẫu nhiên: 100 phụ nữ dùng đường uống, 100 phụ nữ đặt âm đạo và 102 phụ nữ dùng MSP ngậm dưới lưỡi. Thời gian ĐCTN kéo dài hơn ở phụ nữ dùng MSP đường uống 9,5 giờ so với âm đạo 7,4 giờ và dưới lưỡi 7,8 giờ. Có 01 trường hợp vỡ tử cung ở nhóm đặt âm đạo là có sẹo mổ cũ ở tử cung và tỷ lệ phải truyền máu là 1,7% [104].

Heini. J.M và cs (2015) nghiên cứu 116 phụ nữ ĐCTN nội khoa từ 09 đến 12 tuần tại khoa phụ sản bệnh viện trường đại học Oulo Phần Lan từ tháng 12 năm 2008 đến tháng 12 năm 2010. Phác đồ uống 200 mg MFP và sau 24 - 36 giờ dùng 800 mcg MSP đặt âm đạo, liều tiếp theo là 400 mcg MSP được đặt âm đạo 03 giờ một lần đến khi sảy thai. Kết quả sảy thai hoàn toàn là 90% và một nửa trong số đó xảy ra trong 06 giờ, có 05% nhiễm trùng và có 02 trường hợp phải truyền máu [11].

1.6.2. Tình hình ĐCTN bằng thuốc từ 10 đến 22 tuần tại Việt Nam

Tại Việt Nam phương pháp ĐCTN nội khoa lần đầu tiên được nghiên cứu năm 1992 tại Bệnh viện Phụ Sản Hùng Vương. Đến năm 1997, Bệnh viện Hùng Vương và hội đồng dân số đã tiến hành nghiên cứu để tìm hiểu tính khả thi của phác đồ với 200 mg MFP và 400 mcg MSP mang lại kết quả cao. Từ đó ở Việt Nam có nhiều nghiên cứu cho thấy ĐCTN bằng thuốc có hiệu quả cao đối với tuổi thai đến 09 tuần tuổi [105],[106]. Phụ nữ Việt Nam chấp nhận và lựa chọn phương pháp ĐCTN bằng thuốc vì họ cho rằng phương pháp này an toàn hơn, nhân văn hơn và ít ảnh hưởng đến sức khỏe của họ.

ĐCTN nội khoa ba tháng giữa được nghiên cứu và áp dụng ở Việt Nam vào đầu những năm 2000 [44],[45]. Nhưng đến năm 2008 phác đồ phối hợp MFP và MSP mới được nghiên cứu và áp dụng, tuy nhiên các nghiên cứu cũng chỉ dùng phác đồ uống 200 mg MFP sau đó dùng 400 mcg MSP ngâm cạnh má, đặt âm đạo... mỗi 03 giờ để ĐCTN ba tháng giữa mặc dù cũng mang lại hiệu quả và an toàn cao tuy nhiên tỷ lệ thành công chưa thực sự như mong muốn, tỷ lệ phải kiểm soát BTC bằng dụng cụ còn cao [6],[7]. Mặt khác hiện nay ***Việt Nam chưa có nghiên cứu ĐCTN nội khoa nào được tiến hành và áp dụng cho tuổi thai từ 10 tuần đến hết 12 tuần***, trên thực tế có khá nhiều phụ nữ muốn được sử dụng ĐCTN bằng thuốc ở tuổi thai này. Trong khi đó các nghiên cứu trên thế giới chỉ ra phác đồ uống 200 mg MFP sau đó 24 – 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP tiếp theo ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP mỗi 03 giờ, tối đa 05 liều mang lại hiệu quả và tính an toàn rất cao. Chính vì thế chúng tôi tiến hành nghiên cứu áp dụng phác đồ này để ĐCTN từ 10 đến 20 tuần tại Việt Nam nhằm chứng minh tính ưu việt của phác đồ trong lĩnh vực ĐCTN.

Các nghiên cứu ĐCTN ba tháng giữa với phác đồ MFP phối hợp MSP.

Năm 2008 BVPSTU phối hợp với tổ chức Gynuity tiến hành nghiên cứu “So sánh ngẫu nhiên MFP kết hợp với MSP và MSP đơn thuần để ĐCTN cho tuổi thai từ 14 - 21 tuần”. Tất cả phụ nữ đủ điều kiện tham gia nghiên cứu sẽ được ngẫu nhiên phân vào một trong hai phác đồ. Phác đồ 1: uống 200 mg MFP, sau 24 giờ ngâm cạnh má 400 mcg MSP mỗi 03 giờ (tối đa 05 liều). Phác đồ 2: uống placebo, sau 24 giờ ngâm cạnh má 400 mcg MSP mỗi 03 giờ (tối đa 05 liều). Kết quả tỷ lệ thành công ở nhóm phối hợp MFP và MSP là 86,7%, nhóm MSP đơn thuần là 78%. Số rau tự nhiên ở nhóm phối hợp MFP và MSP là 89%, nhóm MSP đơn thuần là 59%. Liều MSP 4,4 viên ở nhóm 01 và 6,4 viên ở nhóm 02. Không có trường hợp tai biến nào ở cả hai nhóm.

TDKMM ở cả hai nhóm là tiêu chảy, buồn nôn và nhức đầu. Hơn 90% bệnh nhân hài lòng với phương pháp điều trị. Thời gian nằm viện trung bình của nhóm MFP và MSP là 1,5 ngày so với nhóm MSP đơn thuần là 2,4 ngày.

Theo Nguyễn Thị Như Ngọc và cs (2011) nghiên cứu 260 phụ nữ có tuổi thai 14 - 21 tuần trong một thử nghiệm ngẫu nhiên, giả dược, mù đôi tại Việt Nam. Những phụ nữ trong nghiên cứu sẽ được uống 200 mg MFP hoặc giả dược và sẽ quay lại bệnh viện vào ngày hôm sau. Ở bệnh viện, người phụ nữ được ngâm cạnh má 400 mcg MSP, mỗi 03 giờ, đến 05 liều, hoặc cho đến khi sảy cả thai nhi và rau thai. Kết quả sảy thai hoàn toàn trong vòng 15 giờ của nhóm có dùng MFP và nhóm giả dược tương tự là (79,8% so với 36,9%). Thời gian ĐCTN trung bình ngắn hơn đáng kể trong những người được uống trước MFP so với những người dùng MSP đơn thuần (8,1 giờ so với 10,6 giờ, $p < 0,001$). Các TDKMM cho hai phác đồ không khác biệt đáng kể và tính chấp nhận của các phương pháp điều trị rất cao [7].

Tác giả Nguyễn Thị Lan Hương (2012) đã tham gia nghiên cứu tại Việt Nam phác đồ ĐCTN bằng thuốc uống 200 mg MFP sau 24 giờ ngâm cạnh má 400 mcg MSP và lặp lại sau mỗi 03 giờ, tối đa 05 liều cho tuổi thai từ 13 - 22 tuần trong một đề tài đa trung tâm của Gynuity. Kết quả tỷ lệ sảy thai là 92,3%, tuy nhiên tỷ lệ thành công không cần can thiệp vào BTC chỉ là 83,85% và thời gian sảy thai trung bình $8,32 \pm 3,72$ giờ. Sốt là TDKMM gặp nhiều nhất chiếm 46,15%. Biến chứng nhiễm khuẩn chiếm 0,77% và sót rau 0,38%. Số phụ nữ rất hài lòng và hài lòng với phương pháp điều trị là 93,46% [6].

Abaas.D.F, Ngọc N.T.N và cs (2016) nghiên cứu so sánh sự kết hợp đồng thời của MFP và MSP so với khoảng thời gian 24 giờ để ĐCTN ba tháng giữa trên 509 phụ nữ tại Việt Nam. Các phụ nữ này được chọn ngẫu nhiên để dùng 200 mg MFP cùng thời điểm với MSP hoặc 24 giờ trước khi

dùng MSP. Những người tham gia đã được ngâm cạnh má 400 mcg MSP mỗi 03 giờ, đến 48 giờ hoặc cho đến khi sẩy thai. Kết quả sẩy thai trong vòng 24 giờ của nhóm sau 24 giờ và nhóm đồng thời tương ứng (94,4% so với 85,0%). Thời gian sẩy thai trung bình ngắn hơn ở nhóm cách 24 giờ so với nhóm đồng thời (7,7 giờ so với 13 giờ, $p < 0,001$) và liều MSP trung bình cần thiết lần lượt (03 so với 05, $p < 0,001$). Cả hai phác đồ có tỷ lệ chấp nhận cao, tương tự như nhau về TDKMM và điểm số đau [107].

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thời gian và địa điểm nghiên cứu

Thời gian thực hiện nghiên cứu từ tháng 08/2015 đến tháng 10/2016.

Địa điểm nghiên cứu: Trung tâm tư vấn & kế hoạch hóa gia đình và khoa Điều trị theo yêu cầu (ĐTTYC) bệnh viện Phụ sản Trung ương.

2.2. Đối tượng nghiên cứu (phụ nữ tham gia nghiên cứu)

Phụ nữ có thai từ 10 đến hết 20 tuần tuổi tính theo kỳ kinh cuối cùng hoặc đánh giá bằng siêu âm sẽ được chọn từ số phụ nữ có nhu cầu ĐCTN được pháp luật cho phép. Những người này lựa chọn ĐCTN bằng thuốc và thỏa mãn các điều kiện tham gia nghiên cứu.

2.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

Phụ nữ tham gia nghiên cứu phải thỏa mãn **tất cả** các điều kiện sau:

- Tình trạng sức khỏe tốt.
- Từ 18 tuổi trở lên, nếu dưới 18 tuổi phải có người giám hộ.
- Có nhu cầu ĐCTN tự nguyện.
- Có 01 thai sống trong tử cung.
- Tuổi thai tương đương thai từ 10 đến hết 20 tuần.
- Tự nguyện tham gia nghiên cứu, đồng ý quay lại khám theo hẹn sau khi đã được cung cấp đầy đủ thông tin về mục tiêu, quy trình nghiên cứu.
- Đồng ý can thiệp bằng thủ thuật nếu phương pháp thất bại.

2.2.2. Tiêu chuẩn loại trừ

Những phụ nữ có bất kỳ **một** trong số những vấn đề sau đều được loại khỏi nghiên cứu:

- Đa thai trong BTC.
- Dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc (mifepriston, misoprostol).
- Có rối loạn chuyển hoá porphyria di truyền, một bệnh về máu hiếm gặp.
- Có rối loạn về đông máu hay đang điều trị thuốc chống đông máu.
- Đang sử dụng dụng cụ tử cung tránh thai.
- Có sẹo mổ cũ ở tử cung.
- Có u xơ tử cung, tử cung dị dạng.
- Đẻ nhiều ≥ 4 lần.
- Đang điều trị corticosteroid toàn thân kéo dài cho các bệnh hen suyễn hay các bệnh khác.
- Suy thượng thận mạn tính.
- Thiếu máu nặng (Hb < 70g/l).
- Mắc các bệnh mạn tính không ổn định về sức khoẻ.
- Đang có nhiễm trùng hoặc mắc bệnh lây truyền qua đường sinh dục.
- Không tuân thủ phác đồ điều trị.

2.3. Phương pháp nghiên cứu

2.3.1. Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu *thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, không đối chứng và có so sánh.*

Đây là một phần trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, đa trung tâm được tiến hành tại những bệnh viện của Ấn Độ (PGIMER, Chandigarh, and Fortis Memorial Research Institute, Delhi), Việt Nam (Bệnh viện Phụ sản Trung ương, Hà Nội), Thụy Điển (Bệnh viện Karolinska, Stockholm) và Thailand (Bệnh viện Ramathibody, Siriraj và Bệnh viện

Chulalongkorn, Bangkok, và Bệnh viện Health Promotion, Khon Kaen). Tất cả các bệnh viện này đều đã cung cấp dịch vụ ĐCTN bằng thuốc sử dụng MFP và MSP. Nghiên cứu lâm sàng sẽ được tiến hành tuân thủ hướng dẫn thực hành lâm sàng tốt và các nghiên cứu viên được đào tạo để triển khai nghiên cứu theo hướng dẫn.

2.3.2. Cỡ mẫu nghiên cứu

Dựa vào dự đoán mong muốn của nghiên cứu để tính cỡ mẫu. Theo Stanley Lemeshow và cs công thức tính cỡ mẫu là dùng cho kiểm định của 02 giả thuyết cho 02 tỷ lệ của quần thể nghiên cứu.

$$n = \frac{\left[Z_{1-\alpha/2} \sqrt{2P(1-P)} + Z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Trong đó:

n: số đối tượng nghiên cứu trong mỗi nhóm.

p1: tỷ lệ ĐCTN thành công khi sử dụng phác đồ dùng MSP sau uống MFP 24 giờ (**nhóm I**).

p2: tỷ lệ ĐCTN thành công khi sử dụng phác đồ dùng MSP sau uống MFP 48 giờ (**nhóm II**).

α : sai số loại I, β : sai số loại II.

$P = 1/2 (p_1 + p_2)$

Z: hệ số tin cậy.

Với giả định lựa chọn trong nghiên cứu là: $\alpha = 0,05$; $\beta = 0,10$.

Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) ĐCTN bằng thuốc cho tuổi thai từ 13 – 22 tuần, tỷ lệ sảy thai thành công ở nhóm uống 200 mg MFP sau 24 giờ áp má 400 mcg MSP mỗi 03 giờ, tối đa 05 liều là 83,85% [6],

vậy lấy $p_1 = 83,85\%$.

Ashok và cộng sự (2004) đánh giá hiệu quả và tính an toàn, những yếu tố ảnh hưởng đến kết quả ĐCTN bằng thuốc với tuổi thai 13 - 21 tuần tại Aberdeen - Scotland, uống 200 mg MFP sau 36 - 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP và tiếp tục bằng liều 400 mcg MSP đường uống hoặc đặt âm đạo tỷ lệ sảy thai hoàn toàn trong năm liều MSP là 97,1% [14], vậy lấy $p_2 = 97,1\%$.

Áp dụng vào công thức tính cỡ mẫu:

$$Z_{1-\alpha/2} = 1,96$$

$$Z_{1-\beta} = 1,28$$

Tính được $n = 102$.

Như vậy mỗi nhóm ít nhất 102 đối tượng nghiên cứu. Nếu ước tính số trường hợp rút khỏi nghiên cứu là 10%, thì số đối tượng nghiên cứu trong mỗi nhóm ít nhất là: $102 + 11 = 113$.

Chúng tôi chọn mỗi nhóm **115 đối tượng nghiên cứu** (phụ nữ tham gia nghiên cứu).

2.3.3. Các biến số nghiên cứu

- Đặc điểm chung của phụ nữ tham gia nghiên cứu: tuổi, nghề nghiệp, trình độ học vấn, tình trạng hôn nhân, lý do ĐCTN, tiền sử sinh đẻ, tiền sử ĐCTN, tuổi thai.

- Tỷ lệ thành công, thất bại
- Sảy thai hoàn toàn, sảy thai không hoàn toàn.
- Thời gian sảy thai tính từ lúc dùng MSP.
- Thời gian sổ rau.
- Thủ thuật lấy thai, lấy rau.

- Có điều trị bổ sung MSP.
- Tổng lượng MSP gây sảy thai.
- Tổng lượng MSP bổ sung gây sỏ rau.
- Nguyên nhân thất bại, phương pháp xử trí thất bại.
- Mức độ đau.
- Thời gian ra máu.
- Thời gian nằm viện.
- Các tai biến: rách CTC, vỡ tử cung, thủng tử cung, băng huyết, nhiễm khuẩn...
- TDKMM: sốt, rét run, nôn, buồn nôn, tiêu chảy, phát ban, đau đầu...
- Thuốc điều trị TDKMM, thuốc giảm đau.
- Mức độ chấp nhận và hài lòng: mức độ đau, thời gian ra máu, thời gian ĐCTN, mức độ hài lòng...

2.3.4. Các phương tiện nghiên cứu

2.3.4.1. Thuốc dùng trong nghiên cứu: Medabon

Sản phẩm vi thuốc Medabon® của công ty Sun Pharmaceutical Industries (Sun Pharmaceuticals Ltd, Mumbai, India) đã được cấp giấy chứng nhận với kết quả nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng tốt (theo Quyết định số 607/CN-BYT ngày 16/07/2012).

- Mifepriston: viên nén 200 mg đường uống.
- Misoprostol: viên nén 200 mcg dùng cho ngậm dưới lưỡi hoặc đặt âm đạo trong nghiên cứu này.

2.3.4.2. Phương tiện thu thập số liệu nghiên cứu

- **Mẫu ghi số 1:** thủ tục hành chính, sàng lọc, thu nhận
- + Ghi thông tin hành chính của phụ nữ tham gia nghiên cứu, mã nghiên cứu.

- + Tiêu chuẩn loại trừ, lựa chọn cho nghiên cứu.
- + Thông tin cá nhân: tuổi, tình trạng hôn nhân, trình độ học vấn, nghề nghiệp...
- + Ghi tiền sử bệnh tật và sản phụ khoa.
- + Lí do ĐCTN.
- + Ghi ngày giờ thu nhận và dùng thuốc MFP.
- **Mẫu ghi số 2:** tiến trình gây sảy thai, sỏ rau, theo dõi đến khi ra viện
- + Các can thiệp sau khi dùng MFP.
- + Thời gian dùng MSP.
- + Liều MSP phải dùng, tổng lượng MSP cần dùng.
- + Mạch, huyết áp.
- + Mức độ đau bụng, mức độ ra máu.
- + Các TDKMM: sốt, ớn lạnh, nôn, buồn nôn, tiêu chảy...
- + Các thuốc dùng để xử trí TDKMM.
- + Thời gian sảy thai, các can thiệp khi sảy thai.
- + Thời gian sỏ rau, phương pháp lấy rau (nếu cần).
- + Liều MSP bổ sung cho sỏ rau.
- + Các thuốc bổ sung khác.
- + Kết quả trước khi ra viện.
- + Số ngày nằm viện.
- + Ngày hẹn khám lại.
- **Mẫu ghi số 3:** khi phụ nữ khám lại theo hẹn sau khi ra viện, tóm tắt kết thúc nghiên cứu và phỏng vấn phụ nữ tham gia nghiên cứu.
- + Ngày khám lại.

- + Kết quả cuối cùng của nghiên cứu.
- + Ngày hết ra máu, số ngày ra máu.
- + Thủ thuật và thuốc điều trị bổ sung.
- + Phòng vấn phụ nữ về TDKMM và sự chấp nhận TDKMM.
- + Phòng vấn phụ nữ về thời gian ĐCTN.
- + Phòng vấn phụ nữ về sự hài lòng của phương pháp.

- Mẫu ghi số 4: tái khám khi có dấu hiệu bất thường

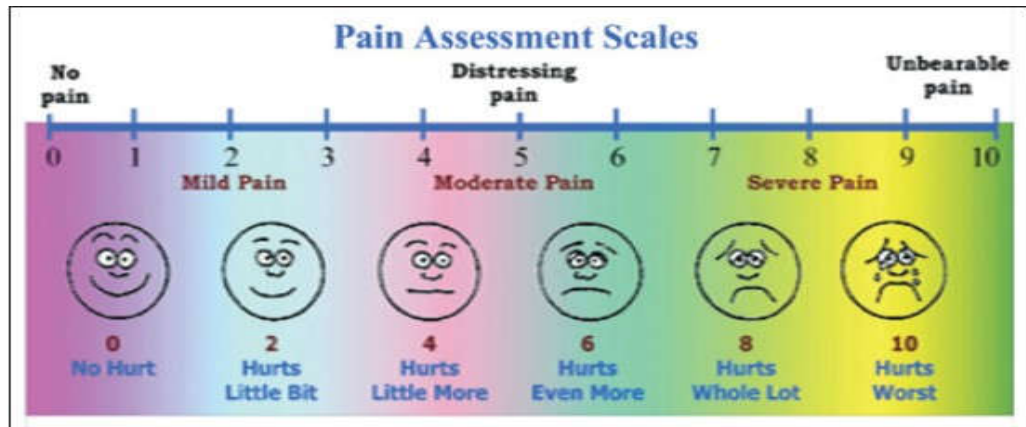
Tái khám bất thường không theo hẹn do có triệu chứng bất thường, hoặc khám lại theo hẹn sau khi khám lại lần 01.

- + Ngày khám lại.
- + Lí do khám: đau bụng nhiều, ra máu nhiều, sốt...
- + Điều trị bổ sung, can thiệp thủ thuật.

2.3.4.3. Phương tiện khác

- Thước đánh giá mức độ đau theo thang điểm VAS

Thước lượng giá cảm giác đau theo thang điểm VAS (Visual Analogue Scale): là dụng cụ như một thước kẻ dẹt dài 10 cm, trên có đánh số thứ tự từ 0 đến 10 có khoảng cách 01 cm và vẽ các vẽ mặt biểu hiện cảm giác đau từ bình thường đến đau nhiều. Cảm giác đau được đánh giá theo thang điểm VAS tăng dần từ 0 đến 10: 00 - 01 không đau, 02 - 04 đau nhẹ, 05 -07 đau vừa, 08 - 10 đau nhiều. Khi đánh giá cảm giác đau, thầy thuốc hướng dẫn cho phụ nữ tự đánh giá cảm giác đau của mình bằng cách chỉ vào vẽ mặt thể hiện trên thước đo từ đó biết được mức độ đau của phụ nữ. Điểm càng lớn thì mức độ đau càng nhiều [108].



Hình 2.1. Thước đánh giá độ đau theo thang điểm VAS [108]

- Thuốc hạ sốt, giảm đau (paracetamol, fentanyl..), thuốc và dung dịch dùng trong hồi sức (glucose 5%, adrenalin, solumedron, dimedrol...).
- Bộ dụng cụ dùng cho gấp thai to.
- Máy siêu âm.

2.4. Các bước nghiên cứu

2.4.1. Quy trình thu nhận phụ nữ tham gia nghiên cứu

2.4.1.1. Xác định có thai và xác định tuổi thai

- Dựa vào khai thác bệnh sử (ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng), khám lâm sàng, đối chiếu bằng siêu âm.
- Siêu âm giúp xác định thai trong tử cung và loại trừ thai ngoài tử cung, thai nằm ở góc tử cung. Chẩn đoán thai còn sống và một số bệnh lý, bất thường của thai.
- Xác định tuổi thai trong khoảng từ 10 đến hết 20 tuần.
- + Tuổi thai từ 10 đến hết 20 tuần tính theo kỳ kinh cuối cùng (nếu nhớ chính xác ngày đầu tiên kỳ kinh cuối cùng và chu kỳ kinh đều 28 ± 2 ngày).

+ Hoặc đánh giá ước lượng bằng siêu âm: đối với các phụ nữ kinh nguyệt không đều hoặc không nhớ rõ ngày kinh cuối cùng, tuổi thai được tính theo siêu âm lần đầu tiên khi phát hiện có thai trong ba tháng đầu thai kỳ. Trường hợp người phụ nữ chưa bao giờ đi khám trước đó thì tuổi thai được tính dựa vào chiều dài đầu mông trên siêu âm (từ 32 mm đến 52 mm) đối với thai 10 - 12 tuần và đường kính lưỡng đỉnh trên siêu âm (từ 20 mm đến 46 mm) đối với thai từ 13 – 20 tuần.

2.4.1.2. Khám toàn thân

Nhiệt độ, mạch, huyết áp, khám tim phổi.

2.4.1.3. Khám sản phụ khoa

- Hỏi tiền sử sản phụ khoa.
- + Tiền sử sinh đẻ: số lần đẻ, phương pháp đẻ.
- + Tiền sử ĐCTN: số lần ĐCTN, phương pháp nội khoa hay ngoại khoa.
- + Tiền sử về phẫu thuật ở tử cung.
- + Tiền sử phát hiện các bất thường ở tử cung, các khối u ở tử cung.
- Khám sản phụ khoa loại trừ bất thường.
- + Âm hộ, âm đạo, CTC.
- + Kích thước tử cung.
- Siêu âm giúp loại trừ các bất thường ở tử cung, các khối u ở tử cung.

2.4.1.4. Xét nghiệm công thức máu: định lượng Hemoglobin

2.4.1.5. Thu nhận và tư vấn cho phụ nữ tham gia nghiên cứu

Những phụ nữ thỏa mãn các tiêu chuẩn của đề tài, mong muốn và có khả năng tham gia nghiên cứu sẽ ký **Phiếu đồng ý tham gia đề tài nghiên cứu**.

Trước khi lựa chọn phụ nữ tham gia vào nghiên cứu cần tư vấn về:

- Nhu cầu ĐCTN và khẳng định lại quyết định ĐCTN, lựa chọn của phụ nữ giữa ĐCTN nội khoa và ngoại khoa.

- Nếu người phụ nữ lựa chọn ĐCTN nội khoa, tư vấn về cách sử dụng mỗi loại thuốc, các dấu hiệu thường gặp sau khi dùng thuốc, các TDKMM và cách xử trí, các dấu hiệu nguy hiểm cần quay trở lại cơ sở y tế và cách tự theo dõi, chăm sóc trong quá trình ĐCTN nội khoa.

- Tư vấn về chấp nhận can thiệp ngoại khoa nếu thất bại.

- Tư vấn sử dụng thuốc giảm đau nếu cần thiết.

2.4.2. Các bước can thiệp phụ nữ tham gia nghiên cứu

Bước 1:

- Người phụ nữ tham gia nghiên cứu được chia ngẫu nhiên vào **nhóm I** và **nhóm II**: sự ngẫu nhiên được thực hiện bởi nhà cung cấp chính của nghiên cứu, người tham gia nghiên cứu được thu nhận theo thứ tự tăng dần và được phân ngẫu nhiên vào **nhóm I** (nếu mở phong bì của số thứ tự đó là **chữ A**) hoặc **nhóm II** (nếu mở phong bì của số thứ tự đó là **chữ B**) đã được nhà cung cấp phân ngẫu nhiên vào số thứ tự trên.

+ **Nhóm I**: uống 200 mg MFP sau 24 giờ thì đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ lại ngậm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tổng cộng 05 liều.

+ **Nhóm II**: uống 200 mg MFP sau 48 giờ thì đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ lại ngậm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tổng cộng 05 liều.

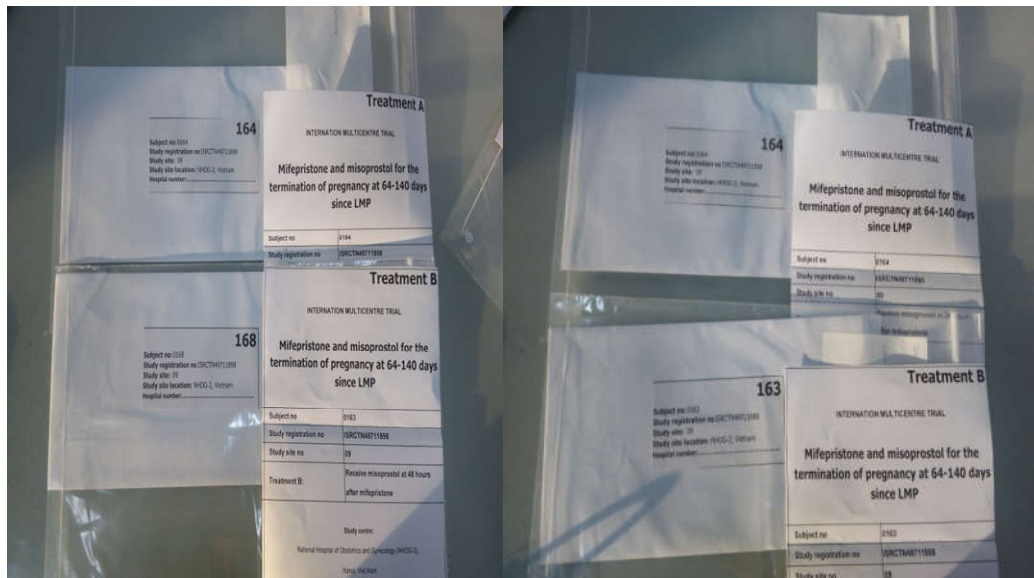
- Người phụ nữ tham gia nghiên cứu sẽ được nhận một phiếu nhật ký để ghi chép số ngày ra máu, lượng máu ra, TDKMM. Phiếu này cũng cung cấp thông tin ngày nhập viện để dùng MSP cũng như ngày quay lại để tái khám theo hẹn.

- Ngày bắt đầu dùng thuốc MFP sẽ là ngày thu nhận chính thức (ngày 01 của nghiên cứu).

+ Người phụ nữ sẽ được uống **01 viên MFP 200 mg** trước mặt cán bộ nghiên cứu, thời gian dùng thuốc sẽ được nghiên cứu viên ghi lại vào phiếu nghiên cứu. Tư vấn cho họ những biểu hiện có thể xuất hiện trong khi theo dõi và những biểu hiện bất thường phải quay lại viện ngay.

+ Theo dõi 30 phút, nếu người phụ nữ tham gia nghiên cứu bị nôn trong vòng 30 phút sau uống, họ cần uống lại 01 viên MFP khác.

+ Cho người tham gia nghiên cứu về tự theo dõi ngoại trú và quay lại viện sau 24 hoặc 48 giờ theo hẹn hoặc có dấu hiệu bất thường.



Hình 2.2. Hình ảnh phong bì có chứa mã phân nhóm ngẫu nhiên (nguồn Vũ Văn Khanh)

Bước 2: sau 24 giờ hoặc 48 giờ

Sau khi người phụ nữ được uống thuốc MFP vào ngày 01, họ sẽ quay lại viện vào ngày 02 (đối với phụ nữ ở **nhóm I**) hoặc ngày 03 (đối với phụ nữ ở **nhóm II**) để dùng MSP và theo dõi tại khoa ĐTTYC đối với người phụ nữ có tuổi thai 13 – 20 tuần, trường hợp tuổi thai 10 – 12 tuần theo dõi tại TTTVSKSS & KHHGD.

- Tại khoa phòng thăm khám lại người tham gia nghiên cứu trước khi dùng MSP (toàn trạng chung, đo nhiệt độ, đếm mạch, đo huyết áp, khám bụng, khám âm đạo và CTC...).

- Tư vấn lại cho họ về quy trình dùng thuốc và các biểu hiện, triệu chứng có thể xảy ra khi dùng thuốc.

- Người phụ nữ được đặt âm đạo **800 mcg MSP (04 viên)**: đặt mỏ vịt lau âm đạo bằng gạc vô khuẩn có thấm nước muối sinh lý 0,9% sau đó đặt thuốc vào các cùng đồ và theo dõi về toàn trạng, nhiệt độ, mạch, huyết áp, đau bụng, ra máu âm đạo...tại khoa phòng.

- Sau 03 giờ người phụ nữ được đánh giá lại toàn trạng, đo nhiệt độ, đếm mạch, đo huyết áp, đánh giá mức độ đau, khám bụng, quan sát ra máu âm đạo, đánh giá lại tình trạng CTC (nếu cần có thể cung cấp thuốc giảm đau). Cho phụ nữ ngâm dưới lưỡi **400 mcg MSP (02 viên)**, trừ trường hợp người phụ nữ đã sảy thai; trước khi dùng liều tiếp theo nhân viên y tế phải ghi chép tất cả các TDKMM hay bất kỳ thuốc nào cung cấp cho người phụ nữ tham gia. Tiếp tục được lặp lại quy trình với cùng liều **400 mcg MSP (02 viên)** ngâm dưới lưỡi sau mỗi 03 giờ cho đến tối đa là 04 liều (kể cả liều đầu tiên đặt âm đạo là 05 liều), hoặc cho đến khi sảy thai và sỏ rau tùy thuộc vào tình huống nào đến sớm hơn.

- Trường hợp người phụ nữ sảy thai sau khi uống MFP trước khi đặt MSP thì vẫn sử dụng một liều 800 mcg MSP đầu tiên.

- Trong trường hợp, người phụ nữ không sảy thai trong vòng 03 giờ sau liều 400 mcg MSP thứ tư, họ sẽ được uống lại 200 mg MFP (thời gian nghỉ từ 09 - 11 giờ) và liệu trình điều trị bằng MSP sẽ được nhắc lại vào sáng ngày hôm sau, bắt đầu với 800 mcg MSP đặt âm đạo.

- Dùng thuốc giảm đau, hạ sốt paracetamol 0,5g x 02 viên, có thể lặp lại sau 04 – 06 giờ nếu người phụ nữ sốt cao hoặc đau nhiều cần thuốc giảm đau.

- Sau khi thai sẩy nếu rau chưa sỏ tự nhiên và không ra máu hoặc ra máu ít (dưới 300 ml) mà đến giờ dùng liều MSP tiếp theo theo phác đồ thì vẫn cho ngâm dưới lưỡi tiếp **400 mcg MSP (02 viên)**, mỗi 03 giờ cho đến khi sỏ rau.

- Đối với phụ nữ có tuổi thai từ 10 đến 12 tuần nếu theo dõi tại TTTVSKSS & KHHGD mà chưa sẩy thai hoặc rau chưa sỏ thì được cho vào khoa ĐTTYC theo dõi và dùng thuốc tiếp theo phác đồ.

- Thời gian dùng thuốc và thời gian sẩy thai, sỏ rau, các thủ thuật can thiệp, thuốc bổ sung cần thiết phải ghi chép lại vào phiếu số thu thập số liệu.

- Kiểm tra âm đạo và siêu âm tử cung trước khi người phụ nữ rời bệnh viện.

- Định lượng lại hemoglobin trước khi người phụ nữ rời bệnh viện.

Bước 3: ngày 14 - 15 (ngày người phụ nữ quay lại tái khám theo hẹn)

- Kiểm tra và thu lại phiếu nhật ký.

- Khám phụ khoa.

- Siêu âm kiểm tra tử cung và BTC.

- Bổ sung thuốc MSP nếu siêu âm trong BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau hoặc máu tồn đọng.

- Phỏng vấn về TDKMM, sự chấp nhận TDKMM của thuốc.

- Phỏng vấn thời gian ĐCTN.

- Phỏng vấn về sự hài lòng của phương pháp.

Bước 4: ngày người phụ nữ quay lại tái khám lần 02

Khi người phụ nữ quay lại tái khám sau khi khám lần 01.

- Hỏi về dấu hiệu bất thường được hẹn khám lại.

- Khám phụ khoa.

- Kiểm tra lại bằng siêu âm.

- Can thiệp thủ thuật nếu vẫn rong huyết và siêu âm trong BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau.

2.4.3. Theo dõi

2.4.3.1. Trong thời gian dùng thuốc MSP

Phỏng vấn và đánh giá triệu chứng, TDKMM ghi phiếu nhật ký:

- Đánh giá toàn trạng và đo nhiệt độ, đếm mạch, huyết áp 03 giờ/lần.
- Đánh giá cảm giác đau, CCTC 03 giờ/lần.
- Đánh giá ra máu âm đạo 03 giờ/ lần.
- Thăm khám đánh giá độ xoá mở CTC, tình trạng ối 03 giờ/lần.
- Kiểm tra trên siêu âm nếu thấy có dấu hiệu bất thường như: nghi ngờ bong rau sớm, vỡ tử cung...

Tại cơ sở y tế sẽ luôn có sự giám sát tại chỗ từ phía các cán bộ của nhóm nghiên cứu để tư vấn hoặc giúp đỡ và xử trí các TDKMM và biến chứng kịp thời.

2.4.3.2. Theo dõi sau sẩy thai và sổ rau (trong khoảng 02 – 03 giờ đầu)

- Đánh giá toàn trạng và đo nhiệt độ, đếm mạch, huyết áp 01 giờ/lần.
- Đánh giá sự co hồi tử cung 01 giờ/lần.
- Đánh giá mức độ ra máu âm đạo 01 giờ/ lần.
- Kiểm tra trên siêu âm nếu thấy ra máu bất thường.

Tại cơ sở y tế cán bộ của nhóm nghiên cứu luôn sẵn sàng để tư vấn hoặc giúp đỡ và xử trí các TDKMM và biến chứng kịp thời.

2.4.3.3. Theo dõi sau dùng thuốc

Đánh giá tại phòng khám khi người phụ nữ quay lại tái khám (thường là 14-15 ngày) sau khi dùng MSP để xác nhận tình trạng sẩy thai.

- Phỏng vấn và kiểm tra phiếu nhật ký.

- Đo nhiệt độ, đo huyết áp và đếm mạch.
- Thăm khám phụ khoa.
- Kiểm tra trên siêu âm.
- Nếu phụ nữ vẫn còn ra máu hoặc đau bụng... phải hẹn lịch đến khám lại (hoặc vào bất kỳ thời điểm nào nếu thấy có dấu hiệu bất thường phải đến cơ sở y tế khám lại).

2.4.4. Mức độ đau bụng dưới

Đau bụng dưới hay gặp đau bụng dạng co thắt do CCTC đặc biệt là giai đoạn sẩy thai vì đây là động lực để tổng thai ra khỏi BTC. Mức độ đau có thể ghi lại dưới các mức độ đau từ 00 - 10 điểm theo thang điểm VAS với mức 00 điểm là không đau và 10 điểm là mức độ đau nhất mà có thể chịu được. Trong trường hợp cần thiết phải dùng thuốc giảm đau.

2.4.5. Ra máu âm đạo

Ra máu âm đạo có thể gặp sau khi dùng MFP nhưng rất ít, thường gặp ra máu âm đạo sau dùng MSP trên 01 giờ. Ra máu thường là như hành kinh, đến khi sẩy thai và sỏ rau có thể ra nhiều hơn đôi khi có cả máu cục.

2.4.6. Các TDKMM khi sử dụng thuốc

Trên thực tế mức độ của các TDKMM thường chỉ có thể ghi được dưới dạng mức độ nhẹ, trung bình và nặng. Chúng tôi phân loại các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng mà người phụ nữ có thể gặp trong thời gian nghiên cứu như sau:

- Ốn lạnh, rét run.
- Sốt: có khi sốt tới 40⁰ C phải dùng hạ sốt bằng uống paracetamol 0,5g x 02 viên, có thể lặp lại sau 04 - 06 giờ.
- Nôn, buồn nôn.

- Tiêu chảy.
- Mệt mỏi, chóng mặt, đau đầu và hoa mắt...

2.4.7. Các tai biến, biến chứng

- Băng huyết, rong huyết.
- Rách CTC, vỡ tử cung, thủng tử cung.
- Nhiễm khuẩn...

2.4.8. Tiêu chuẩn đình chỉ nghiên cứu

- Người phụ nữ không muốn tiếp tục tham gia nghiên cứu xin rút khỏi nghiên cứu hoặc bị mất dấu theo dõi, không tuân thủ phác đồ điều trị.
- Việc ĐCTN đã được thực hiện.
- Do đề tài yêu cầu nếu trong trường hợp có tai biến trầm trọng.

2.5. Phương pháp đánh giá kết quả

Kết quả của việc điều trị là đạt được việc chấm dứt thai nghén. Kết quả này phải được biết trước khi người phụ nữ rời khỏi cơ sở y tế.

2.5.1. Tiêu chuẩn đánh giá sẩy thai

- Sẩy thai là khi thai được tổng ra khỏi BTC, không cần can thiệp thủ thuật gì để lấy thai.
- Thời gian sẩy thai là khoảng thời gian từ tính từ khi bắt đầu dùng MSP đến khi thai được tổng ra khỏi BTC.

2.5.2. Tiêu chuẩn đánh giá sỏ rau tự nhiên

- Sỏ rau tự nhiên là khi rau bong và tụt xuống ra ngoài âm hộ diễn ra tự nhiên không cần can thiệp thủ thuật gì để lấy rau, có hay không có điều trị bổ sung MSP.
- + Sỏ rau hoàn toàn: toàn bộ bánh rau, màng rau bong và sỏ ra ngoài âm hộ.

+ Sỏ rau không hoàn toàn: một phần bánh rau, màng rau bong và sỏ ra ngoài âm hộ còn lại một phần bánh rau, màng rau trong BTC.

- Thời gian sỏ rau tự nhiên là khoảng thời gian từ khi sỏ thai đến khi rau sỏ tự nhiên ra ngoài có thể hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.

2.5.3. Tiêu chuẩn đánh giá hiệu quả của việc điều trị

➤ Kết quả của phương pháp ĐCTN:

- Sỏ thai hoàn toàn: không cần điều trị gì thêm cho đến chu kỳ kinh nguyệt tiếp theo (BTC sạch).

- Sỏ thai không hoàn toàn: những trường hợp cần phải can thiệp vào BTC nghi do sót rau.

- Thai lưu không sỏ: cần điều trị bằng phương pháp ngoại khoa (thai vẫn còn trong BTC mà không có nhịp tim thai qua siêu âm).

- Thai tiếp tục phát triển: cần can thiệp bằng phương pháp ngoại khoa (thai vẫn còn trong BTC, quan sát thấy nhịp tim thai qua siêu âm).

- Mất dấu theo dõi: phụ nữ không quay lại tái khám theo hẹn nên không khẳng định được kết quả.

- Kết quả không xác định: bao gồm người phụ nữ yêu cầu can thiệp bằng phương pháp ngoại khoa hoặc chỉ định vì các lý do khác trước khi có thể đánh giá được kết quả điều trị.

➤ Chẩn đoán ban đầu về kết quả điều trị được đưa ra tại cơ sở y tế trước khi người phụ nữ rời khỏi cơ sở y tế.

➤ Nếu các kết quả lâm sàng và siêu âm tại ngày 14 - 15 (tái khám theo hẹn) có dấu hiệu bất thường: ra máu, đau bụng, sốt...

- Theo dõi thêm không cần điều trị gì khi siêu âm trong BTC không còn khối bất thường, không có biểu hiện nhiễm trùng.

- Nếu siêu âm trong BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau hoặc máu tồn đọng. Cho người phụ nữ ngâm dưới lưỡi 04 viên MSP 200 mcg (mỗi lần 02 viên, cách nhau 03 giờ) và theo dõi thêm 01 tuần, chỉ can thiệp hút BTC khi khám lại siêu âm vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau .

- Trong trường hợp ra máu nhiều hoặc nghi ngờ nhiễm trùng, cần can thiệp bằng phương pháp ngoại khoa.

- Nếu không cần phải can thiệp cấp cứu trong toàn bộ quá trình cho đến khi có chu kỳ kinh tiếp theo, kết quả điều trị được coi là “sảy thai hoàn toàn”. Các trường hợp còn lại mà phải sử dụng nạo, hút BTC thì sẽ được coi là “sảy thai không hoàn toàn”.

- Nếu người phụ nữ ngừng điều trị và yêu cầu sử dụng phương pháp hút BTC trước khi biết kết quả, sẽ được coi là “không xác định”.

➤ **Kết quả điều trị thành công:** là sảy thai hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.

➤ **Kết quả điều trị thất bại:** thai chết lưu, thai tiếp tục phát triển và những kết quả không xác định, mất dấu theo dõi.

2.5.4. Tiêu chuẩn đánh giá cảm giác đau

Cảm giác đau được đánh giá theo thang điểm VAS tăng dần từ 00 đến 10. Khi đánh giá cảm giác đau, thầy thuốc hướng dẫn cho phụ nữ tự đánh giá cảm giác đau của mình bằng cách chỉ vào vẽ mặt thể hiện trên thước đo từ đó biết được mức độ đau của phụ nữ. Điểm càng lớn thì mức độ đau càng nhiều [108]. Các mức độ đau theo thang điểm VAS:

+ 00 - 01 điểm: không đau, biểu hiện với vẽ mặt bình thường.

+ 02 - 04 điểm: đau nhẹ, biểu hiện với vẽ mặt hơi nhăn nhó.

+ 05 - 07 điểm: đau vừa, biểu hiện với vẽ mặt nhăn nhó.

+ 08 - 10 điểm: đau nhiều, biểu hiện với vẽ mặt rất nhăn nhó (đau nhiều có thể ảnh hưởng đến sinh hoạt, đôi khi cần phải dùng thuốc giảm đau).

2.5.5. Tiêu chuẩn đánh mức độ chấp nhận TDKMM

- Ít hơn mong đợi: không gây khó chịu và không thấy có ảnh hưởng gì tới sinh hoạt.

- Như mong đợi: có gây khó chịu nhưng không ảnh hưởng tới sinh hoạt.

- Nhiều hơn mong đợi: gây khó chịu và ảnh hưởng tới sinh hoạt.

- Không thể đánh giá: không biết đánh giá thế nào.

2.5.6. Tiêu chuẩn đánh thời gian nằm viện

Thời gian nằm viện được tính từ thời điểm người phụ nữ nhập viện để sử dụng MSP đến khi ra viện sau khi thai và rau đã sảy. Mức độ chấp nhận thời gian nằm viện theo cảm nhận của người phụ nữ:

- Ngắn hơn mong đợi.

- Như mong đợi.

- Dài mong đợi.

- Không đánh giá.

2.5.7. Tiêu chuẩn đánh mức độ hài lòng của phương pháp

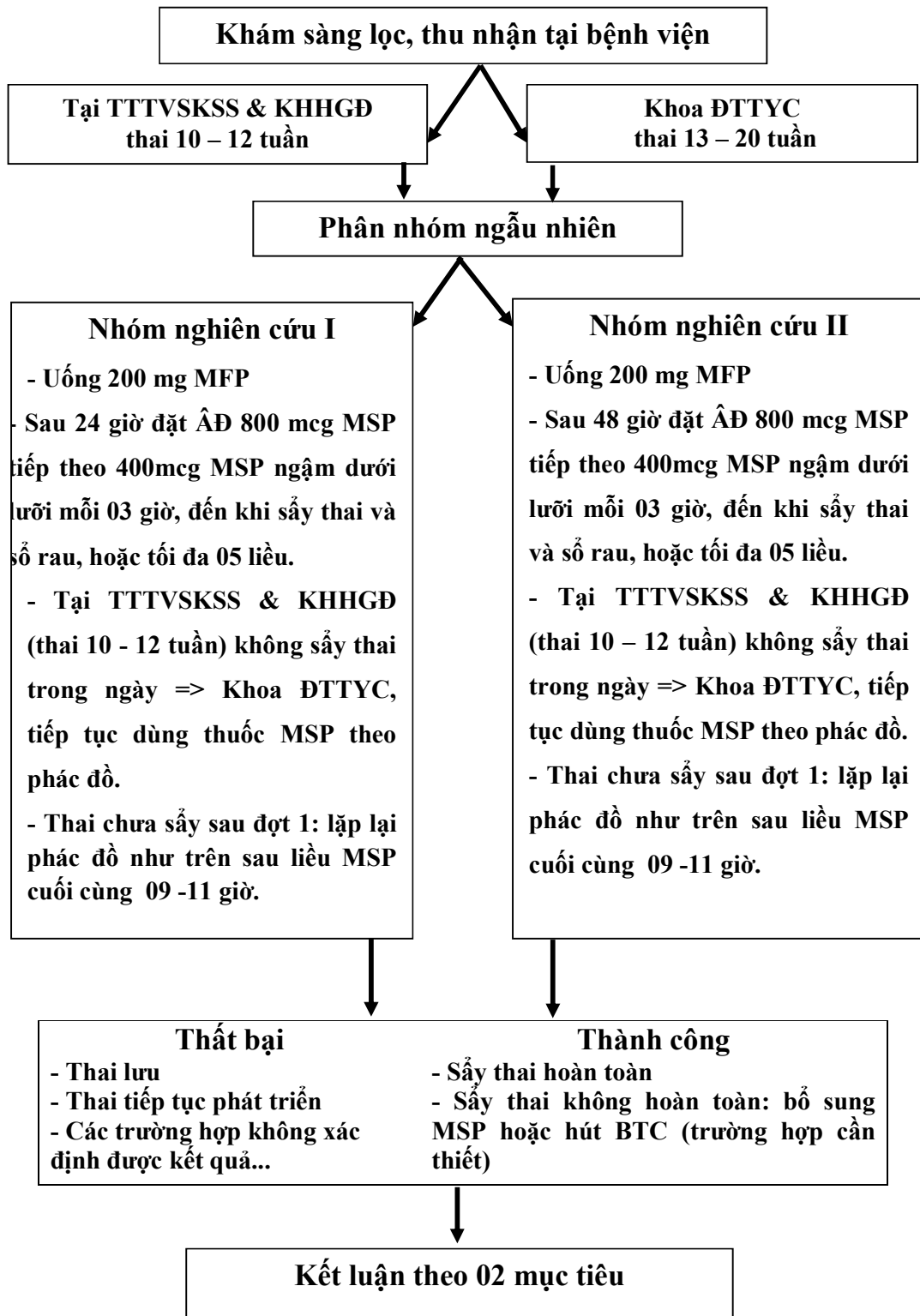
- Rất hài lòng: phương pháp điều trị không gây khó chịu và không thấy có ảnh hưởng gì tới sinh hoạt, tâm lý.

- Hài lòng: phương pháp điều trị có gây khó chịu ở một số yếu tố, nhưng chưa có ảnh hưởng gì tới sinh hoạt, tâm lý.

- Không hài lòng: phương pháp điều trị gây khó chịu ở nhiều yếu tố và có ảnh hưởng tới sinh hoạt, tâm lý.

- Không nhận xét: không có ý kiến về phương pháp điều trị.

Sơ đồ các bước nghiên cứu



2.6. Đạo đức trong nghiên cứu

- Nghiên cứu này tuân theo những nguyên tắc quy định của Hội đồng Đạo đức của Bộ Y tế về thực hành lâm sàng tốt và các quy định pháp lý của Việt Nam. Nghiên cứu được tiến hành sau khi Hội đồng khoa học của cấp có thẩm quyền đã phê duyệt.

+ Thông qua hội đồng y đức Bộ Y tế ngày 04/11/2014 do GS Đỗ Đức Vân làm chủ tịch.

+ Thông qua hội đồng y đức của BVPSTU do PGS.TS. Vũ Bá Quyết giám đốc bệnh viện làm chủ tịch.

- Bác sỹ/Nữ hộ sinh tham gia nghiên cứu phải thông báo đầy đủ cho phụ nữ tất cả vấn đề liên quan tới nghiên cứu.

- Sự tham gia của người phụ nữ trong nghiên cứu này là hoàn toàn tự nguyện. Chỉ những phụ nữ đã được cung cấp đủ thông tin, đã thảo luận trực tiếp với Bác sỹ/Nữ hộ sinh về những quyền lợi và trách nhiệm của họ trong nghiên cứu và tự nguyện ký vào phiếu đồng ý tham gia nghiên cứu mới được thu nhận vào nghiên cứu.

- Tất cả những thông tin về người tham gia nghiên cứu hoặc những thông tin từ bệnh án đều được giữ bí mật.

2.7. Thu thập, nhập và xử lý số liệu

- Các số liệu được xử lý trên máy vi tính bằng phương pháp thống kê y học theo chương trình SPSS 20.0.

- Trung bình, độ lệch chuẩn và tỉ lệ được dùng để mô tả đặc điểm của phụ nữ tham gia nghiên cứu.

- Test " χ^2 " dùng kiểm định sự khác biệt giữa 02 tỉ lệ.

- Test "t" dùng kiểm định sự khác biệt giữa 02 trị số trung bình.

- Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi giá trị $p < 0,05$.

CHƯƠNG 3

KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU

3.1. Đặc điểm phụ nữ tham gia nghiên cứu

3.1.1. Tuổi phụ nữ tham gia nghiên cứu

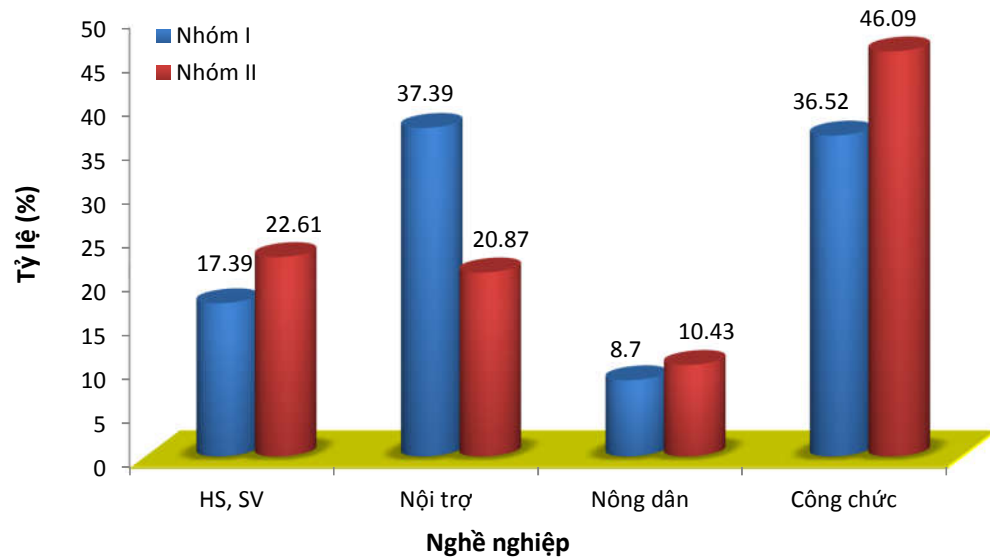
Bảng 3.1. Tuổi của phụ nữ tham gia nghiên cứu.

Nhóm tuổi	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
< 20	12	10,43	13	11,30	1,00	25	10,87
20 - 24	40	34,78	31	26,96	0,253	71	30,87
25 - 29	34	29,57	32	27,83	0,884	66	28,70
30 - 34	16	13,91	25	21,73	0,168	41	17,82
35 - 39	08	6,96	10	8,70	0,807	18	7,83
≥ 40	05	4,35	04	3,48	1,00	09	3,91
Tổng số	115	100	115	100		230	100
$\bar{X} \pm SD$	26,41 ± 6,33		27,13 ± 6,20		0,383	26,77 ± 6,26	
Min - Max	16 – 48		16 – 46			16 – 48	

Nhận xét:

- Phụ nữ có nguyện vọng ĐCTN gặp nhiều nhất ở hai nhóm nghiên cứu là 20 - 29 tuổi.
- Tuổi trung bình của phụ nữ tham gia nghiên cứu $26,77 \pm 6,26$ tuổi.
- Không có sự khác biệt về tuổi của phụ nữ tham gia nghiên cứu giữa hai nhóm, với $p > 0,05$.

3.1.2. Nghề nghiệp



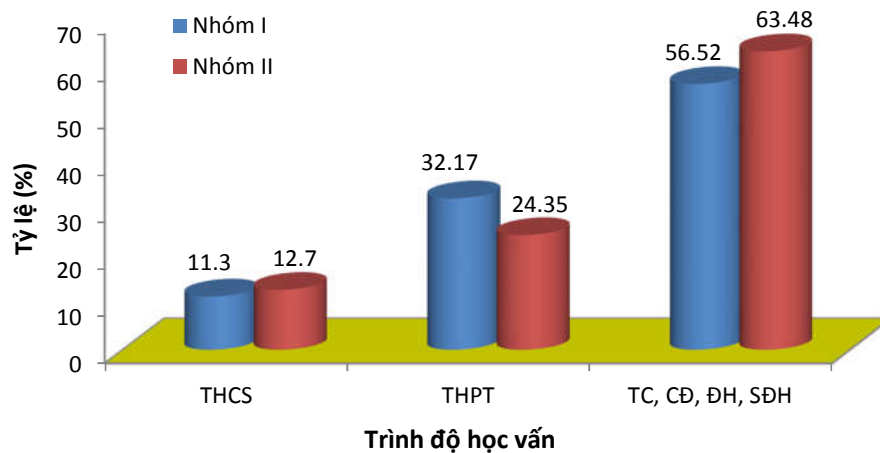
Biểu đồ 3.1. Nghề nghiệp của phụ nữ tham gia nghiên cứu

(HS, SV: học sinh, sinh viên)

Nhận xét:

- HS, SV chiếm tỷ lệ khá cao ở hai nhóm nghiên cứu.
- Nhóm công chức chiếm tỉ lệ cao trong nghiên cứu.
- Không có sự khác biệt về nghề nghiệp giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

3.1.3. Trình độ học vấn



Biểu đồ 3.2. Trình độ học vấn của phụ nữ tham gia nghiên cứu

THCS: trung học cơ sở.

THPT: trung học phổ thông.

TC, CĐ, ĐH, SĐH: trung cấp, cao đẳng, đại học, sau đại học.

Nhận xét:

- Phụ nữ tham gia nghiên cứu có trình độ từ trung cấp trở lên chiếm cao nhất ở cả hai nhóm.

- Không có sự biệt về trình độ học vấn của phụ nữ tham gia nghiên cứu giữa hai nhóm, với $p > 0,05$.

3.1.4. Tình trạng hôn nhân

Bảng 3.2. Tình trạng hôn nhân.

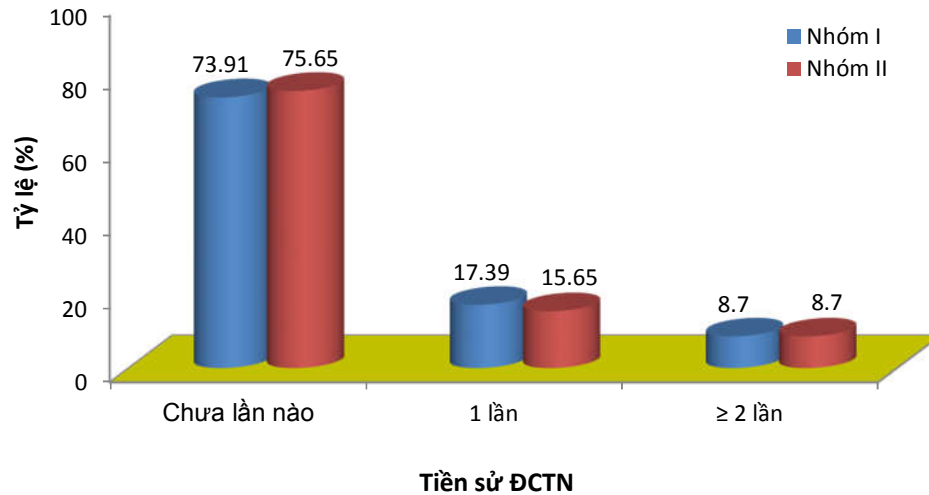
Tình trạng hôn nhân	Nhóm I		Nhóm II		Chung		P
	n	%	n	%	n	%	
Kết hôn, có chồng	68	59,13	75	65,22	143	62,17	0,415
Li hôn, góa	03	2,61	01	0,87	04	1,74	0,622
Chưa chồng	44	38,26	39	33,91	83	36,09	0,583
Tổng	115	100	115	100	230	100	
p	0,440						

Nhận xét:

- Phụ nữ tham gia nghiên cứu chưa có chồng chiếm tỷ lệ cao lần lượt nhóm I là 38,26% và nhóm II là 33,91%.

- Không có sự khác biệt về tình trạng hôn nhân giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.1.5. Tiền sử ĐCTN

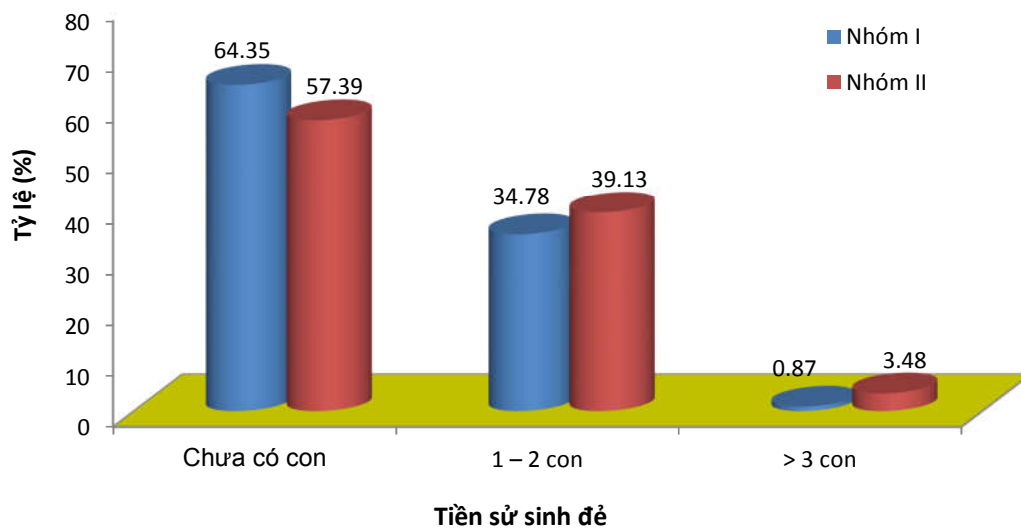


Biểu đồ 3.3. Tiền sử ĐCTN của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Nhận xét: - Phụ nữ tham gia nghiên cứu chưa có tiền sử ĐCTN lần nào chiếm tỷ lệ rất cao ở hai nhóm tương đương 73,91% và 75,65%.

- Không có sự khác biệt về tiền sử ĐCTN giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

3.1.6. Tiền sử sinh đẻ



Biểu đồ 3.4. Tiền sử sinh đẻ của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Nhận xét:

- Phụ nữ tham gia nghiên cứu chưa có tiền sử sinh đẻ lần nào chiếm tỷ lệ rất cao ở hai nhóm tương đương 64,35% và 57,39%.

- Phụ nữ tham gia nghiên cứu có tiền sử sinh đẻ ≥ 3 lần chiếm tỷ lệ thấp ở hai nhóm lần lượt là 0,87% và 3,48%.

- Không có sự khác biệt về tiền sử sinh đẻ giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

3.1.7. Lý do ĐCTN

Bảng 3.3. Lý do ĐCTN của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Lý do ĐCTN	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Thai bất thường	40	34,78	41	35,65	81	35,22	> 0,05
Chưa chồng	44	38,26	39	33,91	83	36,09	
Đủ con	25	21,74	25	21,74	50	21,74	
Lý do khác	06	5,22	10	8,70	16	6,95	
Tổng	115	100	115	100	230	100	
p	0,726						

Nhận xét:

- Phụ nữ tham gia nghiên cứu chưa có chồng ĐCTN chiếm tỷ lệ cao nhất là 36,09 %.

- Lý do khác của ĐCTN: mới ly hôn, góa chồng, dùng thuốc có chống chỉ định khi mang thai, chụp phim XQ khi có thai...

- Không có sự khác biệt giữa hai nhóm về lý do ĐCTN của các phụ nữ tham gia nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.1.8. Tuổi thai

Bảng 3.4. Tuổi thai trong nghiên cứu.

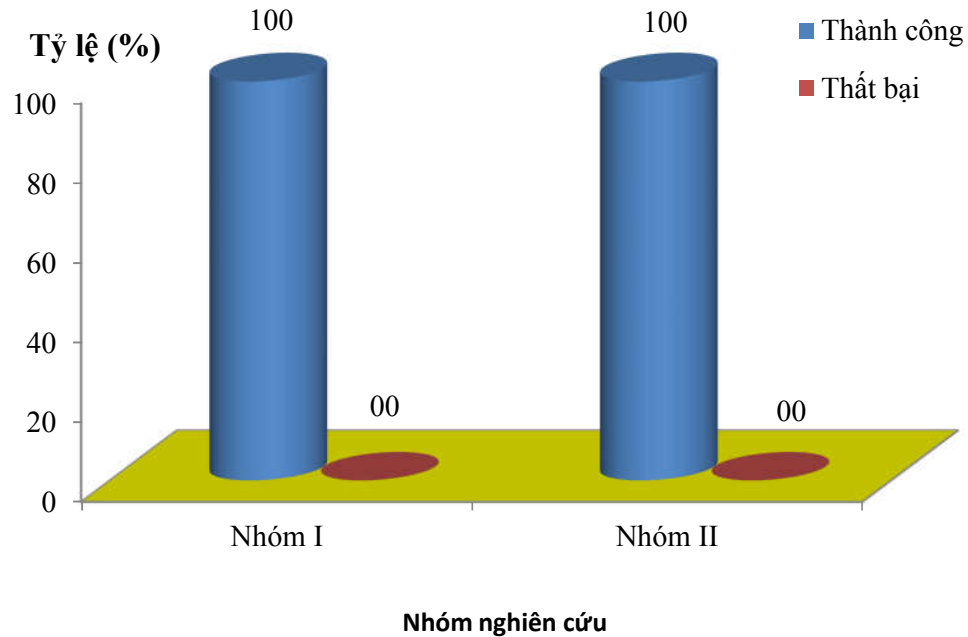
Tuổi thai (tuần)	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
10 - 12	26	22,61	34	29,57	60	26,09	0,370
13 - 16	51	44,35	54	46,96	105	45,65	0,791
17 - 20	38	33,04	27	23,47	65	28,26	0,185
Tổng	115	100	115	100	230	100	
$\bar{x} \pm SD$	<i>14,73 ± 2,91</i>		<i>14,34 ± 2,77</i>		<i>14,53 ± 2,84</i>		0,297

Nhận xét:

- Tuổi thai trung bình chung của nghiên cứu $14,53 \pm 2,84$ tuần.
- Tuổi thai trung bình của nhóm I là $14,73 \pm 2,91$ tuần và nhóm II là $14,34 \pm 2,77$ tuần, không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.
- Không có sự khác biệt trong từng nhóm tuổi thai giữa hai nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

3.2. Hiệu quả của phương pháp ĐCTN

3.2.1. Tỷ lệ thành công



Biểu đồ 3.5. Tỷ lệ thành công của phương pháp ĐCTN

Nhận xét:

- Tỷ lệ thành công ở cả hai nhóm nghiên cứu là 100%.
- Không có trường hợp nào phải dùng thuốc lặp lại đợt thứ 02.

Bảng 3.5. Tỷ lệ sảy thai hoàn toàn

Thành công	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Sảy thai hoàn toàn	112	97,39	113	98,26	225	97,83	0,651
Sảy thai không hoàn toàn	03	2,61	02	1,74	05	2,17	
Tổng số	115	100	115	100	230	100	

Nhận xét:

- Sảy thai hoàn toàn chiếm tỷ lệ ở nhóm nghiên cứu I là 97,39% và nhóm II là 98,26%.

- Không có sự khác biệt về tỷ lệ sảy thai hoàn toàn ở hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

- Nhóm I có 03 trường hợp sảy thai không hoàn toàn (2,61%): 01 trường hợp sau sảy thai 11 tuần; 01 trường hợp thai 14 tuần và 01 trường hợp thai 16 tuần.

- Nhóm II có 02 trường hợp sảy thai không hoàn toàn (1,74%): 01 trường hợp sau sảy thai 14 tuần và 01 trường hợp thai 16 tuần.

Bảng 3.6. Tỷ lệ sảy thai phân bố theo thời gian

Thời gian (giờ)	Nhóm I			Nhóm II		
	n	%	% cộng dồn	n	%	% cộng dồn
≤ 3 (liều 1)	04	3,48	3,48	19	16,52	16,52
3 - 6 (liều 2)	63	54,78	58,26	65	56,52	73,04
6 - 9 (liều 3)	34	29,57	87,83	23	20,00	93,04
9 - 12 (liều 4)	08	6,96	94,79	04	3,48	96,52
>12 (liều 5)	06	5,21	100	04	3,48	100
Tổng số	115	100		115	100	
χ^2 ; p	$\chi^2 = 13,67$; $p = 0,008$					

Nhận xét:

- Tỷ lệ sảy thai ở nhóm II trong 03 giờ đầu sau khi dùng MSP là 16,52% cao hơn đáng kể so với nhóm I chỉ có 3,48%.

- Tỷ lệ sảy thai trong 09 giờ đầu sau dùng MSP ở nhóm I là 87,83% thấp hơn nhóm II là 93,04%.

- Tỷ lệ sảy thai theo thời gian sau khi dùng MSP ở nhóm II cao hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 3.7. Tỷ lệ sảy thai phân bố theo thời gian của các nhóm tuổi thai

Thời gian (giờ)	Nhóm I						Nhóm II					
	10 -12		13 -16		17-20		10 -12		13 -16		17-20	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
≤ 3 (liều1)	00	00	03	5,88	01	2,63	01	2,94	15	27,78	03	11,11
3-6(liều2)	16	61,54	30	58,82	17	44,74	21	61,77	31	57,41	13	48,15
6-9(liều3)	09	34,62	13	25,50	12	31,58	11	32,35	06	11,11	06	22,22
9-12(liều4)	01	3,84	02	3,92	05	13,16	01	2,94	02	3,70	01	3,70
>12(liều 5)	00	00	03	5,88	03	7,89	00	00	00	00	04	14,82
Tổng số	26	100	51	100	38	100	34	100	54	100	27	100
p	0,384						0,001					

Nhận xét:

- Nhóm tuổi thai 10 – 12 tuần gặp tỷ lệ sảy thai ≤ 03 giờ sau dùng MSP là rất thấp, và tỷ lệ sảy thai sau 09 giờ cũng chỉ gặp ở mỗi nhóm nghiên cứu 01 trường hợp.

- Các nhóm tuổi thai đều có tỷ lệ sảy thai cao nhất trong khoảng 03 – 06 giờ sau dùng MSP. Nhóm tuổi thai 17 – 20 tuần gặp tỷ lệ sảy thai sau 12 giờ cao hơn nhiều so với các nhóm tuổi thai khác.

3.2.2. Thời gian sấy thai

Bảng 3.8. Thời gian sấy thai trung bình sau dùng MSP

Thời gian (giờ)	Nhóm I	Nhóm II	Chung	p
$\bar{X} \pm SD$	6,38 ± 2,81	5,35 ± 2,76	5,86 ± 2,83	0,005
Ngắn nhất	2,5	01	01	
Dài nhất	18,83	18,83	18,83	

Nhận xét:

- Thời gian sấy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,005$.

- Thời gian sấy thai ngắn nhất ở nhóm II là 01 giờ và ở nhóm I là 2,5 giờ. Thời gian sấy thai dài nhất ở cả hai nhóm là 18,83 giờ (1130 phút).

Bảng 3.9. Thời gian sấy trung bình theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Thời gian trung bình (giờ)			p
	Nhóm I	Nhóm II	Chung	
10 – 12	5,52 ± 1,51	5,42 ± 1,58	5,47 ± 1,54	0,805
13 – 16	6,28 ± 3,12	4,48 ± 1,91	5,35 ± 2,71	< 0,001
17 – 20	7,11 ± 2,94	6,98 ± 4,31	7,06 ± 3,54	0,885
Tổng số	6,38 ± 2,81	5,35 ± 2,76	5,86 ± 2,83	0,005

Nhận xét:

- Thời gian sẩy thai trung bình trong nghiên cứu ở nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần và 13 - 16 tuần không có sự khác nhau có ý nghĩa thống kê và thấp hơn đáng kể so với nhóm tuổi thai 17 - 20 tuần.

- Trong nhóm nghiên cứu I, thời gian sẩy thai trung bình tăng dần theo tuổi thai.

- Thời gian sẩy thai trung bình ở tuổi thai 10 - 12 tuần và 17 - 20 tuần không có sự khác biệt giữa nhóm I và nhóm II, với $p > 0,05$.

- Thời gian sẩy thai trung bình ở tuổi thai 13 - 16 tuần của nhóm II ngắn hơn đáng kể so với nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

Bảng 3.10. Mối liên quan giữa tiền sử sinh đẻ và thời gian sẩy thai

Tiền sử	Nhóm I		Nhóm II		p
	$\bar{x} \pm SD$ (giờ)	n	$\bar{x} \pm SD$ (giờ)	n	
Chưa có con	6,35 ± 2,73	74	5,97 ± 3,32	65	0,460
Đã có con	6,45 ± 3,00	41	4,53 ± 1,49	50	< 0,001
1 - 2 con	6,49 ± 3,02	40	4,48 ± 1,42	46	0,001
≥ 3 con	5,25 ± 00	01	5,63 ± 1,93	04	

Nhận xét:

- Thời gian sẩy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn của nhóm I với các phụ nữ chưa có con nào. Tuy nhiên không có sự khác biệt, $p > 0,05$.

- Phụ nữ đã có con, thời gian sẩy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn của nhóm I có ý nghĩa thống kê, $p < 0,001$.

- Đối với phụ nữ đã có 01- 02 con thì thời gian sẩy thai trung bình ở nhóm II ngắn hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,001$.

- Đối với phụ nữ có ≥ 03 con không đánh giá được vì số người tham gia trong nghiên cứu còn ít.

- Nhóm nghiên cứu I: không thấy sự khác biệt giữa nhóm phụ nữ đã có con và nhóm chưa có con.

- Nhóm nghiên cứu II: nhóm phụ nữ đã có con thời gian sẩy thai ngắn hơn đáng kể so với nhóm chưa có con.

3.2.3. Lượng MSP cần thiết cho sẩy thai

Bảng 3.11. Lượng MSP trung bình gây sẩy thai

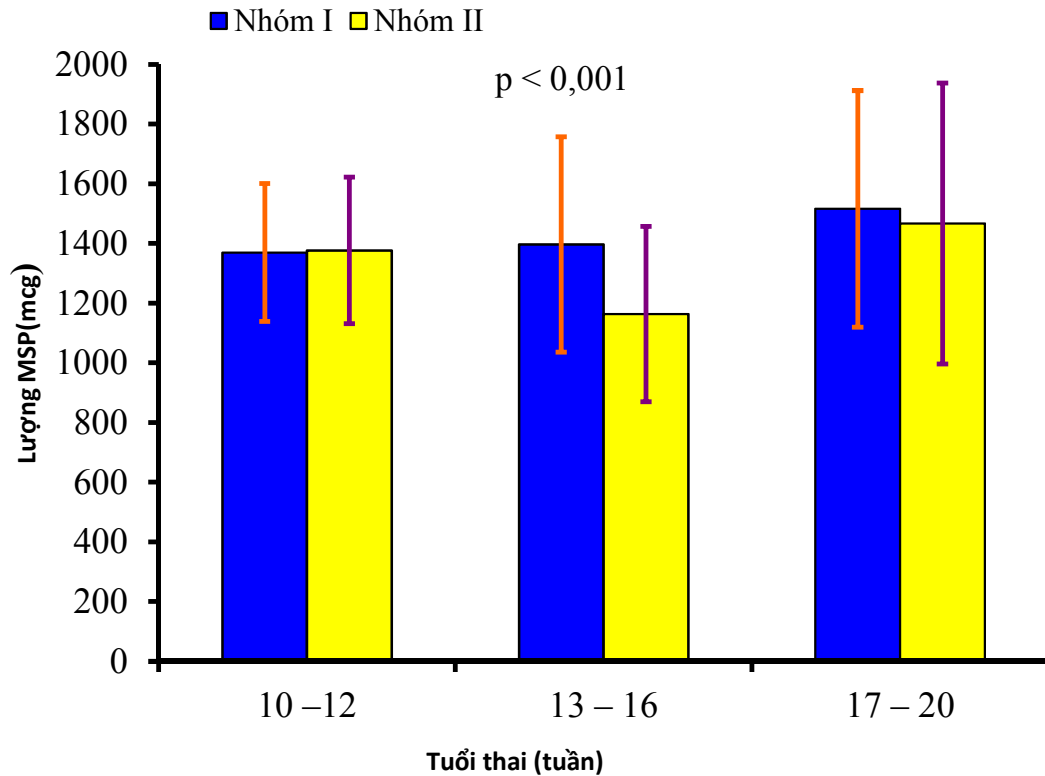
Lượng MSP(mcg)	Nhóm I	Nhóm II	Chung	p
$\bar{X} \pm SD$	1429,57±351,68	1297,39±353,79	1363,48±358,14	0,005
Cao nhất	800	800	800	
Thấp nhất	2400	2400	2400	

Nhận xét:

- Lượng MSP thấp nhất gây sẩy thai trong nghiên cứu là 800 mcg ở cả hai nhóm nghiên cứu.

- Lượng MSP cao nhất để gây sẩy thai trong nghiên cứu cao nhất 2400 mcg ở cả hai nhóm nghiên cứu.

- Lượng MSP trung bình cần cho sẩy thai nhóm II thấp hơn ở nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,005$.



Biểu đồ 3.6. Lượng MSP trung bình cần để sảy thai theo tuổi thai

Nhận xét:

- Lượng MSP trung bình cần thiết gây sảy thai với tuổi thai 10 - 12 tuần ở nhóm I không có sự khác biệt so với nhóm II ($1369,23 \pm 231,12$ mcg và $1376,47 \pm 245,02$ mcg, $p > 0,05$).

- Lượng MSP trung bình cần thiết gây sảy thai với tuổi thai 17 - 20 tuần ở nhóm I không có sự khác biệt so với nhóm II ($1515,79 \pm 396,28$ mcg và $1466,67 \pm 470,68$ mcg, $p > 0,05$).

- Lượng MSP trung bình gây sảy thai ở nhóm I cao hơn so với nhóm II với tuổi thai 13 – 16 tuần có ý nghĩa thống kê ($1396,08 \pm 361,09$ mcg so với $1162,96 \pm 293,5$ mcg, $p = 0,0004$).

3.2.4. Tình trạng số rau

Bảng 3.12. Số rau tự nhiên

Nhóm	Số rau tự nhiên		Gấp rau	
	n	%	n	%
Nhóm I	115	100	00	00
Nhóm II	115	100	00	00
Tổng	230	100	00	00

Nhận xét:

- Tất cả 230 phụ nữ tham gia nghiên cứu (chiếm 100%) trong hai nhóm nghiên cứu đều số rau tự nhiên có thể số rau hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.
- Không trường hợp nào cần phải can thiệp thủ thuật để lấy rau.

Bảng 3.13. Tỷ lệ bổ sung MSP để số rau

Nhóm	Bổ sung		Không bổ sung		p
	n	%	n	%	
Nhóm I	24	20,87	91	79,13	0,279
Nhóm II	31	26,96	84	73,04	
Tổng	55	23,91	175	76,09	

Nhận xét:

- Tỷ lệ phải bổ sung MSP để số rau sau sảy thai ở nhóm II cao hơn so với nhóm I, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.
- Tỷ lệ phải bổ sung MSP để số rau của nghiên cứu là 23,91%.

Bảng 3.14. Tỷ lệ bổ sung MSP để sở rau theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Nhóm I			Nhóm II			p
	n(bổ sung)	n	%	n(bổ sung)	n	%	
10 – 12	15	26	57,69	17	34	50,00	0,756
13 – 16	07	51	13,73	12	54	22,22	
17 – 20	02	38	5,26	02	27	7,41	
Tổng số	24	115	20,87	31	115	26,96	

Nhận xét:

- Tỷ lệ phải bổ sung MSP để sở rau chiếm tỷ lệ rất cao 57,69% ở nhóm I và 50% ở nhóm II với tuổi thai 10 – 12 tuần sau đó giảm dần khi tuổi thai tăng lên. Tỷ lệ này chỉ là 5,26% và 7,41% khi tuổi thai 17 – 20 tuần.

- Sự khác biệt về tỷ lệ phải bổ sung MSP để sở rau giữa hai nhóm nghiên cứu ở các nhóm tuổi thai không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 3.15. Lượng MSP trung bình bổ sung gây sở rau

Lượng MSP (mcg)	Nhóm I	Nhóm II	p
$\bar{x} \pm SD$	512,50 ± 182,72	511,63 ± 181,54	0,984
Liều thấp nhất	400	400	
Liều cao nhất	800	800	

Nhận xét:

- Lượng MSP trung bình bổ sung gây sủ rau không có sự khác biệt giữa hai nhóm, với $p > 0,05$.

- Lượng MSP bổ sung gây sủ rau thấp nhất là 400 mcg và cao nhất 800 mcg ở cả hai nhóm nghiên cứu.

Bảng 3.16. Lượng MSP bổ sung để sủ rau theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Lượng MSP trung bình (mcg)		p
	Nhóm I	Nhóm II	
10 – 12	539,13 ± 194,79	565,52 ± 200,49	0,682
13 – 16	457,14 ± 151,19	400 ± 0	0,001
17 – 20	400 ± 0	400 ± 0	1,00
Tổng số	512,50 ± 182,72	511,63 ± 181,54	0,984

Nhận xét:

- Lượng MSP bổ sung để sủ rau giảm khi tuổi thai tăng.

- Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về lượng MSP bổ sung để sủ rau, $p > 0,05$.

Bảng 3.17. Thời gian sủ rau trung bình sau sẩy thai

Thời gian (phút)	Nhóm I	Nhóm II	p
$\bar{x} \pm SD$	39,29 ± 59,77	57,79 ± 90,06	0,068
Ngắn nhất	00	00	
Dài nhất	300	380	

Nhận xét:

- Thời gian số rau ngắn nhất ở cả hai nhóm là số rau đồng thời khi sẩy thai (sẩy cả bọc ối chứa thai hoặc sẩy thai và rau đồng thời), gặp chủ yếu ở tuổi thai từ 16 tuần trở lên.

- Thời gian số rau trung bình của nhóm II dài hơn đáng kể so với nhóm I. Tuy nhiên sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

Bảng 3.18. Thời gian số rau trung bình theo tuổi thai

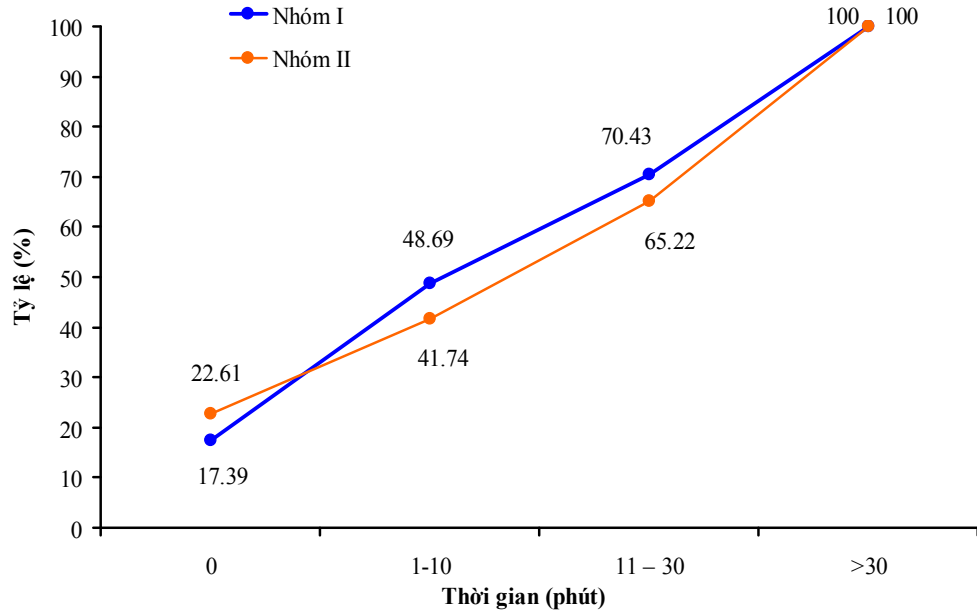
Tuổi thai (tuần)	Nhóm I		Nhóm II		p
	n	$\bar{X} \pm SD$ (phút)	n	$\bar{X} \pm SD$ (phút)	
10 – 12	26	104,62 ± 84,41	34	142,06 ± 120,87	0,183
13 – 16	51	23,10 ± 24,83	54	25,70 ± 37,51	0,678
17 – 20	38	16,32 ± 38,16	27	15,85 ± 30,03	0,958
Tổng số	115	39,29 ± 59,77	115	57,79 ± 90,06	0,068

Nhận xét:

- Thời gian số rau trung bình sau sẩy thai đối với nhóm tuổi thai 10 – 12 tuần dài hơn nhiều so với các nhóm tuổi thai khác ở cả hai nhóm nghiên cứu.

- Thời gian số rau trung bình sau sẩy thai giảm dần khi tuổi thai tăng lên ở cả hai nhóm.

- Thời gian số rau trung bình của hai nhóm nghiên cứu không thấy sự khác biệt ở các nhóm tuổi thai có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.



Biểu đồ 3.7. Tỷ lệ số rau phân bố theo thời gian

Nhận xét:

- Có 20 trường hợp (17,39%) ở nhóm I số rau đồng thời với sẩy thai và 26 trường hợp (22,61%) ở nhóm II số rau đồng thời với sẩy thai.

- Tỷ lệ số rau theo thời gian giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

3.2.5. Thời gian nằm viện

Bảng 3.19. Thời gian trung bình nằm viện

Thời gian nằm viện (ngày)	Nhóm I	Nhóm II	p
$\bar{X} \pm SD$	1,63 ± 0,50	1,43 ± 0,50	0,002
Thời gian ngắn nhất	01	01	
Thời gian dài nhất	03	02	

Nhận xét:

- Thời gian nằm viện trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê ($1,43 \pm 0,50$ ngày so với $1,63 \pm 0,50$ ngày, $p = 0,002$).
- Thời gian nằm viện ngắn nhất trong nghiên cứu là 01 ngày.
- Nhóm nghiên cứu I có 01 trường hợp nằm viện 03 ngày.

Bảng 3.20. Thời gian nằm viện trung bình theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Thời gian trung bình (ngày)				p
	Nhóm I		Nhóm II		
	n	$\bar{X} \pm SD$	n	$\bar{X} \pm SD$	
10 – 12	26	$1,00 \pm 0,00$	34	$1,03 \pm 0,17$	0,373
13 – 16	51	$1,78 \pm 0,42$	54	$1,52 \pm 0,50$	0,005
17 – 20	38	$1,87 \pm 0,41$	27	$1,74 \pm 0,45$	0,231
Tổng số	115	$1,63 \pm 0,50$	115	$1,43 \pm 0,50$	0,002

Nhận xét:

- Tuổi thai 10 - 12 tuần, thời gian nằm viện chỉ 01 ngày.
- Thời gian trung bình nằm viện đối với tuổi thai 10 - 12 tuần và 17 - 20 tuần không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.
- Thời gian trung bình nằm viện đối với tuổi thai 13 - 16 tuần ở nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,005$.
- Trong cả hai nhóm nghiên cứu, thời gian nằm viện trung bình tăng dần theo tuổi thai.

3.2.6. Lượng Hemoglobin trước và sau ĐCTN

Bảng 3.21. So sánh lượng Hemoglobin trước và sau ĐCTN

Hemoglobin (g/l)	Nhóm I		Nhóm II		P
	13 -16 (tuần) (n=51)	17-20 (tuần) (n=38)	13-16 (tuần) (n=54)	17-20 (tuần) (n=27)	
Trước	119,52 ± 7,42	117,89±8,95	119,63±8,97	121,70±8,88	0,259
Sau	117,27±10,04	116,82±9,41	116,13±8,41	118,15±9,03	0,843
p	0,201	0,613	0,039	0,151	

Nhận xét:

- Có 170 phụ nữ tham gia nghiên cứu có tuổi thai từ 13 đến 20 tuần được lấy máu xét nghiệm định lượng Hemoglobin ngay trước khi rời cơ sở y tế.

- 60 phụ nữ tham gia nghiên cứu có tuổi thai từ 10 đến 12 tuần điều trị ngoại trú nên không lấy máu xét nghiệm định lượng Hemoglobin.

- Lượng Hemoglobin sau ĐCTN giảm không đáng kể so với trước ĐCTN ở tuổi thai 17 – 20 tuần ở cả hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

- Lượng Hemoglobin sau ĐCTN giảm không đáng kể so với trước ĐCTN ở tuổi thai 13 - 16 tuần trong nhóm I không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

- Lượng Hemoglobin sau ĐCTN giảm đáng kể so với trước ĐCTN ở tuổi thai 13 – 16 tuần trong nhóm II có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,039$.

- Lượng Hemoglobin không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$ ở thời điểm sau ĐCTN và trước ĐCTN.

3.2.7. Thái độ xử trí khi khám lại

Bảng 3.22 Thái độ xử trí khi khám lại lần 01

Xử trí	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Không cần xử trí	108	93,91	112	97,39	220	95,65	0,196
Bổ sung MSP	07	6,09	03	2,61	10	4,35	
Tổng	115	100	115	100	230	100	

Nhận xét:

- Có 93,91% trường hợp ở nhóm I và 95,65% trường hợp ở nhóm II không cần xử trí thêm gì.

- Không có sự khác biệt về điều trị bổ sung MSP giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

Bảng 3.23. Thái độ xử trí khi khám lại lần 02

Xử trí	Nhóm I		Nhóm II		Chung	
	n	%	n	%	n	%
Không cần xử trí	04	57,14	01	33,33	05	50,0
Hút BTC	03	42,86	02	66,67	05	50,0
Tổng	07	100	03	100	10	100

Nhận xét:

- Nhóm I sau dùng bổ sung MSP có 03 trường hợp BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất và rong huyết nghi sót rau nên tiến hành hút BTC.

- Nhóm II có 02 trường hợp BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất và rong huyết nghi ngờ sót rau nên tiến hành hút BTC.

3.2.8. Mức độ đau

Bảng 3.24. Mức độ đau của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Mức độ đau (điểm VAS)	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Không đau (0 -1)	02	1,74	01	0,87	03	1,30	0,056
Đau ít (2 - 4)	22	19,13	38	33,04	60	26,10	
Đau vừa (5 - 7)	67	58,26	49	42,61	116	50,43	
Đau nhiều (≥ 8)	24	20,87	27	23,48	51	22,17	
Tổng số	115	100	115	100	230	100	

Nhận xét:

- Chỉ có 1,3% trường hợp trong nghiên cứu có cảm nhận là không thấy đau khi ĐCTN bằng thuốc.

- Có 20,87% ở nhóm I và 23,48% ở nhóm II số phụ nữ cảm nhận mức độ đau nhiều.

- Mức độ đau được người phụ nữ tham gia nghiên cứu không có sự khác biệt hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.2.9. Thời gian ra máu

Bảng 3.25. Thời gian ra máu trung bình của quá trình ĐCTN

Thời gian (ngày)	Nhóm I	Nhóm II	p
$\bar{x} \pm SD$	12,83 \pm 3,71	12,08 \pm 3,51	0,118
Thời gian ngắn nhất	02	02	
Thời gian dài nhất	27	27	

Nhận xét:

- Thời gian ra máu trung bình của quá trình ĐCTN không có sự khác biệt giữa hai nhóm, $p > 0,05$.

- Thời gian ra máu ngắn nhất ở cả hai nhóm nghiên cứu là 02 ngày, và dài nhất là 27 ngày.

Bảng 3.26. Thời gian ra máu của quá trình ĐCTN theo tuổi thai

Tuổi thai (tuần)	Thời gian trung bình (ngày)		p
	Nhóm I	Nhóm II	
10 – 12	<i>12,35 ± 4,18</i>	<i>11,82 ± 2,85</i>	0,097
13 – 16	<i>13,24 ± 3,84</i>	<i>12,52 ± 3,90</i>	0,343
17 – 20	<i>12,61 ± 3,19</i>	<i>12,78 ± 3,12</i>	0,832
$\bar{X} \pm SD$	12,83 ± 3,71	12,08 ± 3,51	0,118

Nhận xét:

- Khi tuổi thai tăng thì thời gian ra máu sau ĐCTN gần như không tăng ở cả hai nhóm nghiên cứu.

- Không có sự khác biệt về thời gian ra máu giữa hai nhóm nghiên cứu ở các tuổi thai khác nhau, với $p > 0,05$.

- Không có sự khác biệt về thời gian ra máu giữa các nhóm tuổi thai trong nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.3. Độ an toàn và sự chấp nhận

3.3.1. Tai biến, biến chứng

Bảng 3.27. Tai biến, biến chứng

Tai biến	Nhóm I		Nhóm II		Chung	
	n	%	n	%	n	%
Rách CTC	0	0	0	0	0	0
Vỡ tử cung	0	0	0	0	0	0
Sốt rau, rong huyết	03	2,61	02	1,74	05	2,17
Sốt rau, băng huyết	0	0	0	0	0	0
Chảy máu, truyền máu	0	0	0	0	0	0
Sốt rau, nhiễm khuẩn	0	0	0	0	0	0

Nhận xét:

- Không có trường hợp nào bị tai biến, biến chứng nặng ở hai nhóm nghiên cứu.

- Nhóm nghiên cứu I có 2,61% và nhóm nghiên cứu II có 1,74% trường hợp phải hút BTC vì rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nghi ngờ sót rau.

3.3.2. Tác dụng không mong muốn của thuốc

Bảng 3.28. Tác dụng không mong muốn của thuốc

TDKMM	Nhóm I		Nhóm II		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
Ớn lạnh, rét run	83	72,17	76	66,09	159	69,13	0,318
Sốt $\geq 37,5^{\circ}\text{C}$	80	69,57	65	56,52	145	63,04	0,040
Buồn nôn, nôn	20	17,39	28	24,35	48	20,87	0,194
Tiêu chảy	19	16,52	25	21,75	44	19,13	0,314
Đau đầu	10	8,70	10	8,70	20	8,70	1,00
Chóng mặt	09	7,83	12	10,43	21	9,13	0,492
Mẩn ngứa, phát ban	02	1,74	02	1,74	04	1,74	1,00

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu ớn lạnh, rét run và sốt là các TDKMM của thuốc hay gặp ở cả hai nhóm.

- Trong nghiên cứu, TDKMM của thuốc gặp với tỷ lệ cao nhất là ớn lạnh và rét run.

- Trường hợp sốt cao nhất 40°C , sốt là TDKMM hay gặp hơn ở nhóm I so với nhóm II (69,57% so với 56,52%) có ý nghĩa thống kê, với $p = 0,04$.

- Các TDKMM của thuốc không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu, ngoại trừ yếu tố sốt, với $p > 0,05$.

Bảng 3.29. TDKMM của thuốc theo nhóm tuổi thai

TDKMM	Nhóm I							Nhóm II						
	10 - 12		13 - 16		17 - 20		p	10 - 12		13 - 16		17 - 20		p
	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	n	%	
Ốn lạnh, Rét run	16	61,54	36	70,59	31	81,58	0,202	17	50,00	37	68,52	22	81,48	0,031
Sốt $\geq 37,5^0$	10	38,46	38	74,51	32	84,21	0,001	15	44,12	34	62,96	16	59,26	0,210
Nôn, buồn nôn	08	30,77	07	13,73	05	13,16	0,123	12	35,29	09	16,67	07	25,93	0,137
Tiêu chảy	09	34,62	05	9,80	05	13,16	0,017	15	44,12	08	14,81	02	7,41	0,001
Đau đầu	09	34,62	01	1,96	00	00	0,001	09	26,47	00	00	01	3,70	0,001
Chóng mặt	09	34,62	00	00	00	00	0,001	12	35,29	00	00	00	00	0,001
Phát ban, Mẩn ngứa	00	00	01	1,96	01	2,63	0,722	00	00	00	00	02	7,41	0,036

Nhận xét:

- Nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần:

+ Tỷ lệ gặp triệu chứng ón lạnh và sốt thấp nhất so với các nhóm tuổi thai khác ở hai nhóm nghiên cứu.

+ Nôn và buồn nôn gặp nhiều hơn đáng kể so với nhóm tuổi thai khác ở hai nhóm nghiên cứu, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$.

+ Tiêu chảy gặp nhiều hơn đáng kể so với nhóm tuổi thai khác ở hai nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$.

+ Biểu hiện chóng mặt chỉ gặp ở tuổi thai 10 - 12 tuần.

- Triệu chứng đau đầu gặp rất ít ở nhóm tuổi thai 13 - 16 tuần và 17 - 20 tuần.

Bảng 3.30. Thuốc dùng để điều trị TDKMM

Thuốc	Nhóm I		Nhóm II		p
	n	%	n	%	
Paracetamol 0,5g	30	26,09	21	18,26	0,153
Dimedrol	01	0,87	00	00	1,00

Nhận xét:

- Trong nghiên cứu chỉ có TDKMM là sốt cần phải dùng thuốc để hạ sốt, không có sự khác biệt giữa hai nhóm khi sử dụng thuốc điều trị.

- Có 01 trường hợp ở nhóm I sau khi dùng liều MSP thứ 02 xuất hiện ngứa nhiều ở lòng bàn tay nên chúng tôi dùng thuốc chống dị ứng dimedrol.

3.3.3. Đánh giá mức độ chấp nhận

3.3.3.1. Mức độ chấp nhận TDKMM

Bảng 3.31. Đánh giá mức độ chấp nhận TDKMM

Mức độ chấp nhận	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Ít hơn mong đợi	64	55,65	70	60,87	0,375	134	58,26
Như mong đợi	50	43,48	42	36,52		92	40,00
Nhiều hơn mong đợi	01	0,87	03	2,61		04	1,74
Không đánh giá	00	00	00	00		00	00
Tổng số	115	100	115	100		230	100

Nhận xét:

- Chỉ có 1,74% phụ nữ trong nghiên cứu đánh giá TDKMM của thuốc nhiều hơn mong đợi.

- Nhóm I số phụ nữ đánh giá các TDKMM của phương pháp ĐCTN này như mong đợi và ít hơn mong đợi là 99,13%.

- Nhóm II số phụ nữ đánh giá các TDKMM của phương pháp ĐCTN này như mong đợi và ít hơn mong đợi là 97,39%.

- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về đánh giá sự chấp nhận TDKMM giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

3.3.3.2. Đánh giá về thời gian ĐCTN

Bảng 3.32. Đánh giá thời gian ĐCTN

Đánh giá	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Ngắn hơn mong đợi	59	51,30	66	57,39	0,201	125	54,35
Như mong đợi	49	42,61	47	40,87		96	41,74
Dài hơn mong đợi	07	6,09	02	1,74		09	3,91
Không đánh giá	00	00	00	00		00	00
Tổng số	115	100	115	100		230	100

Nhận xét:

- Chỉ có 3,91% phụ nữ tham gia nghiên cứu đánh giá thời gian ĐCTN dài hơn mong đợi.

- Nhóm I số phụ nữ tham gia nghiên cứu đánh giá thời gian ĐCTN ngắn hơn mong đợi và như mong đợi là 93,91%.

- Nhóm II có số phụ nữ tham gia nghiên cứu đánh giá thời gian ĐCTN ngắn hơn mong đợi và như mong đợi là 98,26%.

- Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về đánh giá thời gian ĐCTN, với $p > 0,05$.

3.3.3.3. *Mức độ hài lòng về phương pháp ĐCTN này***Bảng 3.33. Mức độ hài lòng về phương pháp**

Mức độ hài lòng	Nhóm I		Nhóm II		p	Chung	
	n	%	n	%		n	%
Rất hài lòng	52	45,22	61	53,04	0,235	113	49,13
Hài lòng	63	54,78	54	46,96		117	50,87
Không hài lòng	00	00	00	00		00	00
Không đánh giá	00	00	00	00		00	00
Tổng số	115	100	115	100		230	100

Nhận xét:

- 100% phụ nữ hài lòng và rất hài lòng về phương pháp ĐCTN này.
- Nhóm II có số phụ nữ rất hài lòng về phương pháp ĐCTN này cao hơn đáng kể so với nhóm I, tuy nhiên không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$.
- Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về mức độ hài lòng giữa hai nhóm nghiên cứu, $p > 0,05$.

CHƯƠNG 4

BÀN LUẬN

4.1. Bàn luận về phương pháp nghiên cứu.

Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên so sánh hiệu quả của hai phác đồ điều trị, vì vậy số đối tượng nghiên cứu được tính theo công thức tính cỡ mẫu cho thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên của Tổ chức y tế thế giới. Giá trị “n” trong công thức tính cỡ mẫu là số đối tượng nghiên cứu trong mỗi nhóm, chỉ số “p” trong công thức tính cỡ mẫu là tỷ lệ ĐCTN thành công sau khi sử dụng thuốc MFP phối hợp MSP. Dựa vào kết quả từ nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) [6], chúng tôi lấy giá trị $p_1 = 83,85\%$ là tỷ lệ ĐCTN thành công khi sử dụng phác đồ dùng MSP sau 24 giờ uống MFP để ĐCTN (**nhóm I**). Theo kết quả từ nghiên cứu của Ashok và cs (2004) [14], chúng tôi lấy giá trị $p_2 = 97,1\%$ là tỷ lệ ĐCTN thành công khi sử dụng phác đồ dùng MSP sau 48 giờ uống MFP để ĐCTN (**nhóm II**). Áp dụng vào công thức tính cỡ mẫu ta được 102 đối tượng nghiên cứu cho mỗi nhóm, tuy nhiên chúng tôi lấy cỡ mẫu thêm 10% để phòng các trường hợp bỏ dở nghiên cứu nên cỡ mẫu cần thu thập ít nhất là 113 đối tượng nghiên cứu cho mỗi nhóm nghiên cứu. Vì vậy, chúng tôi tiến hành lấy **115 đối tượng nghiên cứu** (phụ nữ tham gia nghiên cứu) cho mỗi nhóm. Trong quá trình nghiên cứu của chúng tôi không có phụ nữ nào bỏ dở không tham gia đầy đủ hoặc mất dấu theo dõi và không có trường hợp nào có biến chứng nặng phải bị loại ra khỏi nghiên cứu.

Như vậy, mẫu nghiên cứu của chúng tôi được lựa chọn là **230 phụ nữ** có tuổi thai từ 10 đến 20 tuần có nguyện vọng chấm dứt thai nghén vì lý do y tế hoặc xã hội đủ các tiêu chuẩn và tự nguyện tham gia nghiên cứu ĐCTN bằng thuốc theo phác đồ. Nghiên cứu này là một phần của nghiên cứu đa trung tâm

nên các phụ nữ tham gia nghiên cứu được phân ngẫu nhiên vào hai nhóm, mỗi nhóm 115 phụ nữ theo phương pháp hoàn toàn ngẫu nhiên mà nghiên cứu trung tâm đã phân định. Nghiên cứu trung tâm cung cấp cho các phong bì dán kín bên ngoài có đánh số thứ tự từ nhỏ nhất đến lớn nhất và bên trong đã được phân định ngẫu nhiên (**chữ A - nhóm I**) hoặc (**chữ B - nhóm II**), khi tiếp nhận phụ nữ tham gia nghiên cứu phải sử dụng lần lượt các phong bì theo số thứ tự tăng dần sau đó mở ra mới phân vào nhóm nghiên cứu. Với phương pháp nghiên cứu chọn mẫu ngẫu nhiên này sẽ làm giảm sai số trong việc ấn định đối tượng tham gia nghiên cứu vào nhóm điều trị nào đó, đảm bảo cho các so sánh có giá trị sử dụng, giá trị thực tiễn và có ý nghĩa thống kê. Đề tài nghiên cứu của chúng tôi áp dụng phương pháp thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên là một trong những phương pháp nghiên cứu có độ tin cậy cao nhất hiện nay trong lĩnh vực nghiên cứu y sinh học.

4.2. Bàn luận về phác đồ sử dụng thuốc

Nhiều nghiên cứu cho thấy phối hợp MFP với MSP trong ĐCTN ba tháng giữa như là một phác đồ hiệu quả nhất hiện nay. Tuy nhiên các nghiên cứu có sự khác nhau về liều dùng, đường dùng, khoảng cách giữa các liều MSP, khoảng cách dùng MFP và MSP cho hiệu quả khác nhau. Những cơ sở sau đây để chúng tôi lựa chọn phác đồ ĐCTN trong nghiên cứu:

Thứ nhất: theo các nghiên cứu cho thấy liều uống 200 mg MFP là tối ưu nhất trong ĐCTN [97],[98],[99],[100].

Thứ hai: phác đồ uống 200 mg MFP sau 24 - 48 giờ đặt âm đạo hoặc ngậm dưới lưỡi hoặc uống MSP đã được các tác giả trên thế giới nghiên cứu với liều 400 – 800 mcg và tiếp theo 400 mcg MSP đường uống hoặc đặt âm đạo hoặc ngậm dưới lưỡi lặp lại mỗi 03 giờ, tối đa là 05 liều đạt tỷ lệ ĐCTN thành công cao [84],[101],[109]. Tuy vậy, các phác đồ trên vẫn chưa thể hiện hết ưu điểm của phác đồ ĐCTN bằng thuốc vì một số nghiên cứu đã chỉ ra

rằng với tuổi thai lớn việc sử dụng liều MSP đầu tiên bằng đặt âm đạo là quan trọng bởi nó tạo ra những hiệu quả lớn hơn trên CTC, hàm lượng thuốc trong huyết tương tồn tại ở ngưỡng cao kéo dài cho đến 06 giờ sau so với việc sử dụng những đường khác và khi bắt đầu ra máu sự hấp thu MSP theo đặt âm đạo giảm đi một cách đáng kể. Đó chính là lý do vì sao những liều MSP tiếp theo nên sử dụng đường ngậm dưới lưỡi cho hiệu quả tốt hơn [92].

Kết quả của những nghiên cứu ĐCTN ba tháng giữa chỉ ra hiệu quả có phân cao hơn, thời gian sẩy thai ngắn hơn và ít đau hơn khi khoảng cách giữa MFP và MSP là 36 - 48 giờ so sánh với khoảng cách 24 giờ. Mặc dù, trong một số trường hợp vẫn có thể áp dụng khoảng cách 24 giờ để tạo thuận lợi cho người phụ nữ không có được nhiều thời gian cho việc ĐCTN cũng đem lại hiệu quả cao [17],[110],[111].

Thứ ba: các phác đồ sử dụng phối hợp MFP và MSP cho ĐCTN được khuyến cáo bởi các tổ chức, hội sản phụ khoa trên thế giới [86],[88],[89],[91].

Dựa vào những cơ sở trên chúng tôi lựa chọn phác đồ trong nghiên cứu ĐCTN từ 10 đến 20 tuần là: **uống 200 mg MFP, sau 24 giờ hoặc 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP (04 viên), tiếp theo là ngậm dưới lưỡi 400 mcg MSP (02 viên) mỗi 3 giờ cho đến khi sẩy thai hoặc tối đa 05 liều.** Nếu 03 giờ sau liều MSP cuối cùng thai không sẩy, uống 200 mg MFP lặp lại, và 09 - 11 giờ sau đó lặp lại liệu trình MSP đợt 02 như trên. Đây là phác đồ thể hiện tính ưu việt nhất về liều dùng, khoảng cách dùng và đường dùng thuốc trong ĐCTN bằng MFP phối hợp MSP.

4.3. Tính tương đồng các đặc điểm của phụ nữ tham gia nghiên cứu giữa hai nhóm

Trong nghiên cứu của chúng tôi sự đồng nhất về các đặc điểm của hai nhóm nghiên cứu là yếu tố quan trọng đảm bảo kết quả nghiên cứu có ý nghĩa khoa học, thực tiễn và khách quan.

4.3.1. Tuổi của phụ nữ tham gia nghiên cứu

Trong những năm gần đây ĐCTN ba tháng giữa chiếm tỷ lệ khá cao, tuy nhiên không gặp nhiều như ĐCTN ba tháng đầu. Cùng với sự phát triển của các phương pháp chẩn đoán thai sớm có thể dễ dàng tiếp cận như que thử thai, siêu âm, bên cạnh đó là ý thức và sự hiểu biết của người dân ngày càng cao hơn nên ĐCTN chủ yếu gặp ở giai đoạn sớm của ba tháng đầu. Tuy vậy việc phải ĐCTN ở ba tháng giữa vẫn có thể gặp ở những phụ nữ trẻ hoặc lớn tuổi do có kinh nguyệt không đều, hoặc ở những phụ nữ có trình độ, hiểu biết cao muốn giữ thai nhưng đến một mức độ nào đó phải bỏ vì thai bất thường, giới tính thai nhi không theo ý muốn hoặc một số lý do xã hội buộc phải bỏ thai ngoài ý muốn. Đặc biệt có thể gặp ở trẻ vị thành niên bị lạm dụng tình dục vì bản thân các em chưa có kiến thức về lĩnh vực này.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, theo Bảng 3.1 tuổi trung bình phụ nữ tham gia nghiên cứu của nhóm I là $26,41 \pm 6,33$ tuổi và ở nhóm II là $27,13 \pm 6,20$ tuổi, tuy nhiên sự khác biệt về tuổi trung bình của hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Tuổi trung bình chung của nghiên cứu là $26,77 \pm 6,26$ tuổi. Trong đó nhóm > 40 tuổi chiếm 3,91%, trường hợp nhiều nhất 48 tuổi; còn đại đa số tuổi từ 20 - 24 chiếm 34,78% ở nhóm I và 26,96% ở nhóm II, độ tuổi 25 - 29 chiếm 29,57% ở nhóm I và 27,83% ở nhóm II, độ tuổi 30 - 34 tuổi chiếm 13,91% ở nhóm I và 21,73% ở nhóm II. Điều này cũng hợp lý vì đây chính là độ tuổi sinh đẻ của phụ nữ Việt Nam, tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi có tới 10,87% trường hợp ĐCTN dưới 20 tuổi và đặc biệt có trường hợp chỉ có 16 tuổi. Đây là vấn đề rất nguy hiểm cho bản thân người phụ nữ vì ĐCTN khi thai to có nhiều biến chứng và dễ để lại hậu quả sau này như: chấn thương tâm lý, dính BTC, vô sinh, nhiễm khuẩn... Theo nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) tại BVPSTU, lứa tuổi ĐCTN từ 13 - 22 tuần tập trung chủ yếu ở nhóm 20 - 24 tuổi chiếm tỷ

lệ 42,31%, tuổi thấp nhất là 18 và cao nhất là 49 tuổi và tuổi trung bình của nghiên cứu là $26,02 \pm 6,52$ tuổi [6]; Atima Bharti và Seema Kumari (2016) nghiên cứu được tiến hành từ những bệnh nhân có nhu cầu ĐCTN có tuổi thai của 13 - 20 tuần, có tới 44% bệnh nhân ở độ tuổi 26 - 30 [112].

Bảng 4.1. Tuổi trung bình của phụ nữ so với một số tác giả khác

Tác giả	Tuổi trung bình của phụ nữ (tuổi)
Lê Hoài Chương (2005) [44]	$25,5 \pm 5,3$
Hamoda và cs (2005) [103]	$25 \pm 6,7$
Bunxu Inthapatha (2006) [46]	$25,8 \pm 7,4$
Chai.J và Tang. O. S (2008) [102]	$25,1 \pm 5,5$
Mantula và cs (2011) [113]	23,00
Vũ Văn Khanh (2018)	$26,77 \pm 6,26$

Qua bảng trên cũng cho thấy một số nghiên cứu khác về lứa tuổi phụ nữ ĐCTN quý II cũng cho kết quả tương tự: nghiên cứu của Lê Hoài Chương (2005); Hamoda và cs (2005); Bunxu Inthapatha (2007); Chai.J và Tang.O. S (2008). Tuy nhiên theo nghiên cứu của Mantula và cs (2011) tuổi ĐCTN trung bình là 23 tuổi thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi.

4.3.2. Đặc điểm về nghề nghiệp và trình độ học vấn

Trong nghiên cứu này, theo kết quả nghiên cứu tại Biểu đồ 3.1 nhóm học sinh, sinh viên chiếm tỷ lệ khá cao ở nhóm I và nhóm II lần lượt là 17,36% và 22,61%; nhóm cán bộ, viên chức chiếm tỷ lệ 36,52% và 46,09%, tuy nhiên sự khác biệt về nghề nghiệp không có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$.

Cũng theo kết quả nghiên cứu tại Biểu đồ 3.2 trình độ học vấn trung học cơ sở của nhóm I và nhóm II tương tự là 11,30% và 12,70%; trung học phổ thông chiếm tỷ lệ lần lượt là 32,17% và 24,35% và trình độ học vấn trung cấp, cao đẳng, đại học và sau đại học chiếm cao nhất lần lượt 56,52% và 63,48%, tuy nhiên sự khác biệt về nghề nghiệp không có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Nga (2013) tỷ lệ ĐCTN của học sinh, sinh viên là 18,67% và của cán bộ, viên chức 36,67%, phụ nữ tham gia nghiên cứu có trình độ trung học phổ thông là 24,00% và nhóm có trình độ từ trung cấp trở lên chiếm 68,33% [5]. Nếu so sánh với một số tác giả khác về các phụ nữ tham gia ĐCTN quý II thì thấy tỷ lệ học sinh, sinh viên ĐCTN cũng rất cao: tác giả Carbonell (1998) là 39% [114]; Phan Thanh Hải (2008) là 31,17% [115]; Mantula và cs (2011) là 24,1% - 26,1% [113]; theo tác giả Nguyễn Thị Lan Hương nhóm làm nghề tự do ĐCTN từ 13 - 22 tuần chiếm tỷ lệ cao nhất tới 42,3%, tiếp theo là nhóm học sinh, sinh viên chiếm 30,0% và nhóm làm nông nghiệp và công nhân chiếm tỷ lệ thấp nhất [6]; nghiên cứu của Nguyễn Thị Hồng Minh cũng cho thấy tỷ lệ các phụ nữ tham gia có trình độ đại học và sau đại học chiếm cao nhất (65%). Trái lại, tỷ lệ phụ nữ tham gia có trình độ đại học và sau đại học khá thấp trong một số nghiên cứu đã được báo cáo như: Bunxu Inthapatha 24,6% [46]; Carbonell 7,8%. Như vậy kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy có sự nổi trội ở nhóm có học thức cao ở cả hai nhóm nghiên cứu. Đây là những người đã có kiến thức, hiểu biết, suy nghĩ chín chắn, có định hướng để cho bản thân không bị động nhưng lại phải chịu ĐCTN khi thai đã to chấp nhận đau đớn về thể xác lẫn tinh thần, lý do có thể là nhóm phụ nữ này được tiếp cận thông tin, hiểu biết về quá trình thai nghén nên đi khám thai định kỳ và làm chẩn đoán trước sinh nên sớm phát hiện ra bệnh lý của thai vì vậy họ phải ĐCTN hay đơn thuần là yếu tố xã hội nào đó, hoặc còn có những lý do

khác mà chúng ta chưa biết được. Nghiên cứu cũng chỉ ra tỷ lệ khá lớn học sinh, sinh viên ĐCTN mà nguyên nhân chủ yếu là chưa có chồng. Điều này phù hợp với tỷ lệ phụ nữ có trình độ từ trung cấp đến sau đại học khá cao. Đây là một vấn đề rất đáng được quan tâm của toàn xã hội vì họ là những người trẻ tuổi, thế hệ tương lai của đất nước, nhưng bản thân lại chưa được trang bị đầy đủ kiến thức về sinh lý sinh sản, giáo dục giới tính, an toàn tình dục và các biện pháp tránh thai cần thiết... Do vậy dễ gây ra hệ lụy sau này cho chính họ như: sang chấn về tâm lý, vô sinh, mắc các bệnh lây truyền qua đường tình dục... Mặc dù công tác thông tin, tuyên truyền, giáo dục về giới tính, an toàn tình dục và các biện pháp tránh thai, tránh bị lạm dụng tình dục... đã được triển khai liên tục, sâu rộng từ khi học phổ thông. Tuy nhiên các cơ quan chức năng và gia đình vẫn nên có những biện pháp tích cực, cụ thể hơn nữa để trang bị đủ kiến thức về giới tính và tình dục an toàn...cho tầng lớp thanh thiếu niên nhằm hạn chế tối đa tỷ lệ có thai ngoài ý muốn.

4.3.3. Tiền sử ĐCTN và tiền sử sinh đẻ

Theo kết quả Biểu đồ 3.3 số trường hợp chưa ĐCTN lần nào chiếm tỷ lệ rất cao ở nhóm I là 73,91% và nhóm II là 75,65%, tiếp đó nhóm có tiền sử ĐCTN 01 lần ở nhóm I chiếm tỷ lệ 17,39% và nhóm II là 15,65%; nhóm có tiền sử ĐCTN từ 02 lần trở lên chỉ là 8,70% ở cả hai nhóm nghiên cứu, tuy nhiên sự khác biệt về tiền sử ĐCTN không có ý nghĩa thống kê ở hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) trường hợp chưa ĐCTN lần nào chiếm 66,15% - 70% và trường hợp ĐCTN ≥ 02 lần chiếm 10,77% - 7,69% [6]; Kaur và cs (2015) nghiên cứu các trường hợp ĐCTN 13 – 20 tuần thì có 66,66% các trường hợp chưa ĐCTN lần nào và ĐCTN 01 đến 02 lần chiếm 31,25% [73]. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi các trường hợp chưa có ĐCTN lần nào cao hơn nhiều so với các nghiên cứu của Chai. J và cs

(2008) là 50,7% [102]; Nguyễn Thị Như Ngọc và cs (2008) chỉ là 30,8%. Có thể nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ĐCTN do thai bất thường chiếm khá cao ở nhóm chưa ĐCTN lần nào dẫn tới làm tăng tỷ lệ này so với các nghiên cứu khác.

Theo Biểu đồ 3.4 cho thấy số trường hợp chưa có con nào chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm I và nhóm II lần lượt là 64,35% và 57,39%; tiếp đó nhóm có 01 - 02 con chiếm tỷ lệ 34,78% và 39,13%; nhóm có ≥ 03 con chỉ chiếm 0,87% và 3,48%, tuy nhiên sự khác biệt về tiền sử sinh đẻ không có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$. Như vậy số bệnh nhân còn nhu cầu sinh đẻ chiếm tỷ lệ rất cao mà ĐCTN khi thai đã to rất nhiều nguy cơ có thể ảnh hưởng tới việc sinh đẻ sau này như: rách CTC, dính BTC, tắc vòi tử cung... Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) trường hợp chưa có con nào chiếm 63,32% và sản phụ có ≥ 03 con chỉ là 1,16% [6]; Nguyễn Thị Như Ngọc và cs (2008) trường hợp chưa có con là 59,2% [7]; Chai.J & Tang.O.S (2008) thì 62% các trường hợp chưa có con nào [102]. Tuy nhiên nghiên cứu của Kaur và cs (2015) nghiên cứu các trường hợp ĐCTN 13 - 20 tuần thì 41,66% các trường hợp chưa có con nào [17]; Hamoda và cs (2005) trường hợp chưa có con nào chỉ chiếm 41,7% [103].

4.3.4. Đặc điểm về tình trạng hôn nhân và lý do ĐCTN

Trong nghiên cứu này, theo kết quả nghiên cứu tại Bảng 3.2 số phụ nữ chưa có chồng ở nhóm I là 38,26% và nhóm II 33,91%, tỷ lệ chung của nghiên cứu 36,09%, còn lại đã có chồng chiếm tỷ lệ lần lượt 59,13% và 65,22%. Tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, $p > 0,05$. Kết quả này cho thấy tỷ lệ phụ nữ chưa từng kết hôn trong nghiên cứu của chúng tôi gần tương tự so với Phan Thành Nam là 25,8% và của Nguyễn Thị Nga tỷ lệ

này là 35%. Tuy nhiên thấp hơn các nghiên cứu khác như: Bunxu Inthapatha số trường hợp chưa kết hôn chiếm đa số 61,6%; Mantula và cs (2011) thì tỷ lệ này chiếm 68,70%; Nguyễn Thị Lan Hương (2012) tỷ lệ phụ nữ chưa kết hôn chiếm 54,61%. Có thể trong nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ĐCTN vì thai bất thường khá cao chiếm tỷ lệ 35,22% mà nhóm phụ nữ này đều đã có chồng, hơn nữa ngày nay người phụ nữ có nhiều kênh thông tin và dễ dàng tiếp cận dịch vụ chẩn đoán thai sớm nên phần lớn họ ĐCTN từ giai đoạn sớm thai kỳ. ĐCTN khi thai đã to có nhiều nguy cơ tổn thương cả về thể chất và tinh thần đặc biệt là nhóm phụ nữ chưa kết hôn, có thể gây những hậu quả nghiêm trọng về sau như vô sinh, chửa ngoài tử cung... điều đó càng nhấn mạnh tầm quan trọng của việc trang bị kiến thức về các biện pháp tránh thai cũng như tình dục an toàn cho thế hệ trẻ.

Cũng theo kết quả tại Bảng 3.3 lý do ĐCTN vì chưa có chồng chiếm tỷ lệ cao nhất trong nghiên cứu là 36,09% trong đó tỷ lệ gặp ở nhóm I nhiều hơn nhóm II nhưng không có ý nghĩa thống kê; số trường hợp ĐCTN vì thai dị tật, bất thường ở nhóm I và nhóm II chiếm lần lượt là 34,78% và 35,65%; trường hợp ĐCTN do đã đủ con chiếm 21,74% ở cả hai nhóm. Tuy nhiên trong các trường hợp ĐCTN với lý do đưa ra là đủ con không biết có bao nhiêu trường hợp ĐCTN vì giới tính thai nhi không như mong muốn? Trên thực tế đây là vấn đề nhạy cảm nên chúng tôi cũng khó khai thác được chính xác vì hầu hết người phụ nữ đều không muốn thừa nhận lý do này, chỉ có một số ít tiết lộ không chính thức về việc chẩn đoán cũng như đi ĐCTN vì giới tính. Theo tác giả Nguyễn Thị Lan Hương các phụ nữ đến ĐCTN với rất nhiều lý do khác nhau, trong đó lý do ĐCTN hay gặp nhất là chưa có chồng chiếm 53,84%, thai bất thường chỉ chiếm 12,31%; nghiên cứu của Phan Thanh Hải (2008) tỷ lệ ĐCTN do chưa kết hôn là 47,4%, tiếp theo là thai bất thường 27,92%, do giới tính 18,18% [115]. Tỷ lệ ĐCTN với lý do chưa chồng trong các nghiên cứu này

đều cao hơn so với của chúng tôi, có thể nghiên cứu của chúng tôi tỷ lệ ĐCTN vì thai bất thường khá cao mà nhóm phụ nữ này đều đã có chồng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi lý do ĐCTN vì thai bất thường chiếm tỷ lệ tới 35,22%. Gần đây nhờ sự phát triển, tiến bộ của lĩnh vực chẩn đoán trước sinh và sự hiểu biết của người dân về quá trình mang thai được nâng cao vì vậy họ đã làm các chẩn đoán trước sinh sớm nên đã phát hiện ra các trường hợp thai bất thường ở giai đoạn đầu của ba tháng giữa. Theo Đặng Văn Hải (2015) nghiên cứu trên 384 trường hợp được ĐCTN vì thai dị tật trong năm 2009 tại BVPSTU thì có 80,5% dị tật bẩm sinh được phát hiện vào thời kỳ thai từ 13 đến 22 tuần [116], chính vì thế tỷ lệ ĐCTN do thai bất thường đã tăng lên một cách đáng kể trong nghiên cứu của chúng tôi. Bên cạnh ý nghĩa tích cực của việc siêu âm chẩn đoán trước sinh phát hiện sớm các bất thường của thai thì thực tế một số trường hợp lợi dụng ý nghĩa tích cực này trong việc chẩn đoán giới tính thai nhi. Chính điều này góp phần làm cho chênh lệch tỷ lệ giới tính khi sinh ngày càng rõ rệt đến mức báo động, nó sẽ gây ra hệ lụy vô cùng nguy hiểm sau này đối với xã hội.

4.3.5. Tuổi thai trong nghiên cứu

Theo hướng dẫn quốc gia Việt Nam mới nhất về dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản (2016), thai trên 22 tuần khi ra khỏi tử cung được coi là đẻ non, sảy thai được tính cho tuổi thai dưới 22 tuần [2]. Tuy nhiên, theo ACOG (2015) thì đẻ non được định nghĩa là quá trình chuyển dạ xảy ra trong khoảng thời gian giữa 20 và 37 tuần của thai kỳ [117]. Hơn nữa với tuổi thai dưới 20 tuần tuổi trong quá trình sử dụng thuốc để ĐCTN nếu có diễn biến bất thường như ra máu âm đạo nhiều hoặc CCTC cường tính... chúng tôi có thể tiến hành nong gấp thai an toàn. Vì vậy, chúng tôi chỉ lựa chọn đối tượng nghiên cứu là các phụ nữ có nguyên vọng ĐCTN từ 10 đến hết 20 tuần tuổi.

Trong nghiên cứu này, theo kết quả tại Bảng 3.4 tuổi thai từ 10 - 12 tuần ở nhóm I và nhóm II chiếm tỷ lệ lần lượt 22,61% và 29,57%; tuổi thai từ 13 - 16 tuần chiếm tỷ lệ lần lượt là 44,35% và 46,96%; tuổi thai từ 17 - 20 tuần chiếm tỷ lệ lần lượt 33,04% và 23,47%. Tuổi thai trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm I là $14,73 \pm 2,91$ tuần và nhóm II là $14,34 \pm 2,77$ tuần, tuy nhiên sự khác biệt về tuổi thai giữa hai nhóm nghiên cứu không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Tuổi thai trung bình của nghiên cứu $14,53 \pm 2,84$ tuần.

Bảng 4.2. So sánh tuổi thai trung bình với một số tác giả khác

Tác giả	Tuổi thai NC (tuần)	Tuổi thai TB (tuần)
Hamoda và cs (2005) [103]	13 - 20	14,60
Tang O. S. (2008) [102]	12 - 20	$13,70 \pm 1,70$
Nguyễn T L Hương (2012) [6]	13 - 22	$16,25 \pm 2,41$
Agarwal. N và cs (2014) [16]	13 - 20	15,90
Nalini Sharma và cs (2017) [110]	12 - 20	$15,85 \pm 1,68$
Vũ Văn Khanh (2018)	10 - 20	$14,53 \pm 2,84$

Qua bảng trên cho thấy tuổi thai trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi tương tự với nghiên cứu của Hamoda (2005) và nghiên cứu của Chai.J & Tang O. S. (2008). Tuy nhiên kết quả này thấp hơn nghiên cứu của một số tác giả khác: nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012); Agarwal. N và cs (2014); Nalini Sharma và cs (2017). Có thể do nghiên cứu của chúng tôi lấy nhóm phụ nữ tham gia nghiên cứu có tuổi thai thấp hơn bắt đầu từ thai 10 tuần đến thai hết 20 tuần tuổi còn các tác giả khác tiến hành nghiên cứu với

tuổi thai cao hơn bắt đầu từ 12 hoặc 13 tuần đến thai 20 hoặc 22 tuần tuổi. Đặc biệt theo Nguyễn Thị Lan Hương (2012) nghiên cứu ĐCTN từ 13 đến 22 tuần thì tuổi thai 13 tuần chiếm số lượng khá ít (8,85%), khả năng là với tuổi thai ranh giới giữa ba tháng đầu và ba tháng giữa này một số cơ sở y tế vẫn cung cấp dịch vụ ĐCTN ngoại khoa bằng hút chân không.

4.4. Bàn luận về hiệu quả của phương pháp

4.4.1. Bàn luận về tỷ lệ thành công của phương pháp

Kết quả điều trị thành công của phương pháp điều trị trong nghiên cứu là sảy thai hoàn toàn hoặc không hoàn toàn: các trường hợp sau khi sảy thai và sỏ rau không cần phải can thiệp cấp cứu thêm vào BTC trong toàn bộ quá trình dùng thuốc và theo dõi cho đến khi có chu kỳ kinh tiếp theo thì kết quả điều trị được coi là “sảy thai hoàn toàn”, các trường hợp sau khi sảy thai và sỏ rau mà phải sử dụng nạo hoặc hút BTC thì sẽ được coi là “sảy thai không hoàn toàn”.

Theo Biểu đồ 3.5 tỷ lệ thành công của phác đồ phối hợp MFP với MSP trong nghiên cứu của chúng tôi của nhóm I là 100% và nhóm II cũng là 100% trong vòng 24 giờ sau khi dùng liều MSP đầu tiên. Nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào phải uống MFP và dùng MSP đợt thứ 02.

Kết quả ở Bảng 3.5 cho thấy tỷ lệ sảy thai hoàn toàn tức là sau sảy thai và sỏ rau không cần bất cứ can thiệp gì vào BTC cho đến kỳ kinh tiếp theo của nhóm nghiên cứu I không khác biệt so với nhóm nghiên cứu II (97,39% so với 98,26%, $p = 0,651$). Nhóm I có 03 trường hợp sảy thai không hoàn toàn (chiếm 2,61%), trong đó có 01 trường hợp ở nhóm 10 – 12 tuần; 02 trường hợp của nhóm 13 - 16 tuần và nhóm II có 02 trường hợp trong nhóm tuổi thai 13 - 16 tuần sảy thai không hoàn toàn (chiếm 1,74%), đây là những trường hợp này phải hút BTC do rong huyết kéo dài và siêu âm nghi ngờ sót rau trong BTC.

Bảng 4.3. So sánh kết quả thành công với một số tác giả khác

Tác giả	n	Phác đồ	Tỷ lệ thành công
Le Roux (2001) [118]	34	600 mg MFP uống, sau 36 - 48 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP uống mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	94%
Ashok và cs (2004) [14]	1002	200 mg MFP uống, sau 36-48 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP uống hoặc ÂĐ, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	97,1%
Lokeland và cs (2010) [13]	254	200 mg MFP uống, 48 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP uống mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	91,5%
Nguyễn T L Hương (2012) [6]	130	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 400 mcg MSP ngậm cạnh má, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	83,85%
Agarwal. N và cs (2014) [16]	40	200 mg MFP uống, sau 36 - 48 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP ÂĐ mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	95%
Akkenapally và cs (2016) [15]	100	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 600 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	96%
Nalini Sharma và cs (2017) [110]	35	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 800 mcg MSP dưới lưỡi, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 4 giờ, tối đa 5 liều	91,4%
	34	200 mg MFP uống, sau 36 giờ: 800 mcg MSP dưới lưỡi, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 4 giờ, tối đa 5 liều	100%
Vũ Văn Khanh (2018)	115	200 mg MFP uống, sau 48 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	100%
	115	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	100%

Qua bảng trên cho thấy kết quả của chúng tôi tương đương với nghiên cứu của Nalini. S và cs (2017) tuy nhiên ở nhóm khoảng cách MFP và MSP là 24 giờ thì kết quả của chúng tôi cao hơn của tác giả mặc dù liều lượng và đường dùng thuốc tương tự của chúng tôi nhưng khoảng cách giữa các liều MSP là 4 giờ. Kết quả thành công của chúng tôi cao hơn so với các tác giả khác như: Le Roux (2001); Ashok và cs (2004); Hamoda (2005); Lokeland và cs (2010); Agarwal. N và cs (2014) mặc dù cùng phác đồ sử dụng lượng thuốc điều trị, điều này có thể các tác giả này áp dụng cho tuổi thai cao hơn nghiên cứu của chúng tôi hoặc có thể do đường dùng thuốc trong nghiên cứu của chúng tôi ngâm dưới lưỡi MSP sau khi dùng liều MSP đầu tiên đặt âm đạo hợp lý và hiệu quả hơn. Trong khi đó các tác giả này sau liều MSP đầu tiên đặt âm đạo 800 mcg MSP sau mỗi 03 giờ tiếp tục đặt âm đạo hoặc uống 400 mcg MSP, mà các nghiên cứu đã chỉ ra sau khi ra máu âm đạo khả năng hấp thu thuốc sẽ giảm đi đáng kể [92], và đường uống không có hiệu quả trong ĐCTN bằng đặt âm đạo, ngâm dưới lưỡi [119],[120],[121],[122]. Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cũng cao hơn nhiều so với Nguyễn Thị Lan Hương (2012), có thể tác giả này áp dụng cho tuổi thai cao hơn nghiên cứu của chúng tôi và liều MSP đầu tiên thấp chỉ bằng một nửa so với nghiên cứu của chúng tôi (400 mcg MSP so với 800 mcg MSP); tác giả Akkenapally và cs (2016) cũng áp dụng đường dùng thuốc như nghiên cứu của chúng tôi nhưng liều đặt âm đạo đầu tiên chỉ là 600 mcg MSP thì tỷ lệ thành công cũng thấp hơn nghiên cứu của chúng tôi. Ashok.W và cs (2002) nghiên cứu so sánh giữa ĐCTN nội khoa bằng MFP kết hợp MSP với ĐCTN bằng hút chân không cho tuổi thai 10 - 13 tuần thì tỷ lệ thành công hoàn toàn lần lượt là 94,6% và 97,9% [123], điều này cho thấy ĐCTN nội khoa cũng thành công cao tương đương với phương pháp hút thai với tuổi thai này. Như vậy, nghiên cứu cho thấy phác đồ uống 200 mg MFP sau 24 giờ hoặc 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg

MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ ngâm dưới lưới 400 mcg MSP, tối đa 05 liều có tỷ lệ ĐCTN thành công cao nhất. Nghiên cứu cũng chỉ ra ***tỷ lệ thành công của phác đồ dùng MSP sau 24 giờ cũng hiệu quả tương tự như phác đồ sau 48 giờ uống MFP***, điều này giúp người phụ nữ giảm thời gian chờ đợi trong quá trình ĐCTN dẫn tới giảm áp lực về tinh thần, giảm chi phí điều trị...

Theo Bảng 3.6 sự phân bố tỷ lệ sảy thai theo thời gian có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu: ở nhóm II có tới 16,52% trường hợp so với 3,48% trường hợp ở nhóm I sảy thai trong 03 giờ đầu sau khi dùng liều MSP đầu tiên, tỷ lệ sảy thai ở nhóm II cao hơn đáng kể so nhóm I trong 06 giờ (73,04% so với 58,26%) và trong 09 giờ đầu sau dùng MSP (93,04% so với 87,83%). Tuy nhiên, tỷ lệ sảy thai trong vòng 12 giờ ở nhóm II cao hơn không đáng kể so với nhóm I (96,52% so với 94,79%). Tỷ lệ sảy thai theo thời gian sau khi dùng MSP ở nhóm II cao hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê, với $p < 0,05$. Theo nghiên cứu Tang O.S (2005) sảy thai trong vòng 06 giờ là 58,6% [101]; Chai.J và cs (2008) sảy thai trong vòng 03 giờ là 15,7% và trong vòng 06 giờ là 75,7% [102] tương đương nghiên cứu của chúng tôi. Tỷ lệ này cao hơn so với nghiên cứu Agarwal. N (2014) sảy thai trong vòng 03 giờ là 12,5%, trong vòng 06 giờ là 57,5% và trong vòng 12 giờ là 92,5% [16]; nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) tỷ lệ sảy thai trong 06 giờ đầu sau dùng MSP là 21,85% và trong vòng 12 giờ là 65,54%; Nguyễn Thị Như Ngọc (2011) tỷ lệ sảy thai trong 15 giờ đầu sau dùng MSP là 79,8%, điều này là hợp lý vì chúng tôi dùng liều MSP đầu tiên cao hơn gấp đôi so với tác giả. Theo Bảng 3.7 ở nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ sảy thai \leq 03 giờ sau dùng MSP là rất thấp chỉ có 01 trường hợp; sảy thai 03 – 06 giờ chiếm tỷ lệ cao nhất ở nhóm I và nhóm II lần lượt là 61,54% và 61,77%; sảy thai sau 09 giờ cũng chỉ gặp ở mỗi nhóm nghiên cứu 01 trường hợp và không có trường hợp nào sảy thai sau 12 giờ. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Heini Joensuu.M và cs (2015)

với tuổi thai 09 -13 tuần thì tỷ lệ sảy thai hoàn toàn là 90%, một nửa số đó xảy ra trong 06 giờ [11]. Nhóm nghiên cứu I tuổi thai 13 - 16 tuần có 5,88%; tuổi thai 17 - 20 tuần có 7,89% sảy thai sau 12 giờ và nhóm nghiên cứu II tuổi thai 17 - 20 tuần có 14,82% sảy thai sau 12 giờ. Kết quả này chỉ ra rằng tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ sảy thai sau dùng liều MSP đầu tiên từ 03 đến 09 giờ cao hơn so với các nhóm tuổi thai khác.

Như vậy, tỷ lệ thành công trong vòng 24 giờ sau dùng liều MSP đầu tiên của nhóm nghiên cứu II là tương tự nhóm I ở các nhóm tuổi thai.

4.4.2. Bàn luận về thời gian sảy thai

Trong một số nghiên cứu có trường hợp sảy thai khi mới sử dụng MFP mà chưa dùng MSP [14],[110]. Vì vậy, khi phân tích số liệu về thời gian sảy thai không đưa các trường hợp này vào kết quả. Tuy nhiên trong nghiên cứu của chúng tôi không gặp trường hợp nào sảy thai khi chưa dùng MSP. Thời gian sảy thai được tính từ lúc bắt đầu dùng liều MSP đầu tiên đặt âm đạo đến khi thai được tổng ra khỏi BTC.

4.4.2.1. Thời gian sảy thai trung bình

Theo Bảng 3.8 thời gian sảy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê ($5,35 \pm 2,76$ giờ so với $6,38 \pm 2,81$ giờ, $p = 0,005$). Thời gian sảy thai trung bình của nghiên cứu là $5,86 \pm 2,83$ giờ. Thời gian sảy thai ngắn nhất ở nhóm II chỉ là 01 giờ và ở nhóm I là 2,5 giờ, đây là các trường hợp sau khi dùng liều MSP đặt âm đạo đã sảy thai. Thời gian sảy thai dài nhất ở cả hai nhóm nghiên cứu là 18,83 giờ, các trường hợp này dùng hết 05 liều MSP (01 liều đặt âm đạo và 04 liều ngâm dưới lưới) của đợt dùng thuốc thứ nhất thì sảy thai.

Bảng 4.4. So sánh thời gian sẩy thai trung bình với một số tác giả khác

Tác giả	n	Phác đồ	TG sẩy thai TB (giờ)
Bartley (2002)[124]	50	200 mg MFP uống, sau 36 – 48 giờ: 800 mcg ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP uống, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	6,1
Hamoda (2005)[103]	37	200 mg MFP uống, sau 36-48 giờ: 800 mcg ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP ÂĐ, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	5,4
Namrata Sirmor (2005) [64]	200	200 mg MFP uống, sau 12 giờ: 800mcg ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP ÂĐ, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	6,72 ± 2,26
Goh (2006) [12]	386	200 mg MFP uống, sau 36 – 48 giờ: 800 mcg ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP uống, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	6,7
Nguyễn T L Hương (2012) [6]	130	200mg MFP uống, sau 24 giờ: 400 mcg MSP ngâm cạnh má, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	8,32 ± 3,72
Agarwal, N (2014) [16]	40	200 mg MFP uống, sau 24 – 48 giờ: 800 mcg ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP ÂĐ, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	6,0
Akkenapally và cs (2016) [15]	100	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 600 mcg ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP dưới lưỡi, mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	6,19 ± 2,70
Nalini Sharma và cs (2017) [110]	35	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 800 mcg MSP dưới lưỡi, tiếp đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 4 giờ, tối đa 5 liều	8,25 ± 2,41
	34	200 mg MFP uống, sau 36 giờ: 800 mcg MSP dưới lưỡi, sau đó 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 4 giờ, tối đa 5 liều	6,75 ± 1,39
Vũ Văn Khanh (2018)	115	200 mg MFP uống, sau 48 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	5,35 ± 2,76
	115	200 mg MFP uống, sau 24 giờ: 800 mcg MSP ÂĐ, tiếp theo 400 mcg MSP dưới lưỡi mỗi 3 giờ, tối đa 5 liều	6,38 ± 2,81

Qua bảng trên cho thấy thời gian sẩy thai trung bình trong nghiên cứu của chúng tôi ở nhóm uống MFP sau 24 giờ dùng MSP là $6,38 \pm 2,81$ giờ tương đương với nghiên cứu của Namrata Sirmor (2005) là $6,72 \pm 2,26$ giờ và của Akkenapally và cs (2016) là $6,19 \pm 2,70$ giờ. Nhóm uống MFP sau 48 giờ dùng MSP là $5,35 \pm 2,76$ giờ tương đương với nghiên cứu của Hamoda (2005) là 5,4 giờ. Trong nghiên cứu của các tác giả này, phác đồ sử dụng liều thuốc điều trị và đường dùng thuốc tương tự như phác đồ trong nghiên cứu của chúng tôi. Kết quả của chúng tôi thời gian sẩy thai trung bình ngắn hơn so với hầu hết các tác giả khác: nhóm dùng MSP sau 24 giờ uống MFP thời gian trung bình gây sẩy thai thấp hơn của các tác giả Nilas. L và cs (2007) là 9,8 giờ [84]; Nguyễn Thị Lan Hương (2012) là 8,32 giờ; Mentula và cs (2011) là 8,5 giờ [85]. Nhóm dùng MSP sau 48 giờ uống MFP thời gian trung bình gây sẩy thai thấp hơn so với các tác giả Bartley (2002) là 6,6 giờ; Goh (2006) là 6,7 giờ; Nilas. L và cs (2007) là 7,5 giờ, Agarwal. N (2014) là 06 giờ; Dickinson và cs (2014) là 7,4 giờ - 9,5 giờ [104]. Sự khác biệt này có thể nghiên cứu của các tác giả trên với tuổi thai cao hơn hoặc dùng liều MSP đầu tiên thấp hơn (400 mcg so với 800 mcg MSP) so với nghiên cứu của chúng tôi và các tác giả cũng dùng liều MSP đầu tiên đặt âm đạo, tuy nhiên liều tiếp theo họ dùng đường đặt âm đạo hoặc uống còn chúng tôi dùng đường ngậm dưới lưỡi mà các nghiên cứu đã chỉ ra sau khi ra máu âm đạo khả năng hấp thu thuốc sẽ giảm đi và đường uống không có hiệu quả trong ĐCTN bằng đặt âm đạo, đặt dưới lưỡi. Kết quả của chúng tôi cũng thấp hơn nghiên cứu của Nalini. S và cs (2017) với phác đồ uống 200 mg MFP sau 24 hoặc 36 giờ ngậm dưới lưỡi 800 mcg MSP, tiếp sau mỗi 04 giờ ngậm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tối đa 05 liều thời gian trung bình sẩy thai lần lượt ở hai nhóm là $8,25 \pm 2,41$ giờ và $6,75 \pm 1,39$ giờ, điều này chứng minh rằng khoảng cách giữa các liều dùng thuốc MSP là 03 giờ tối ưu hơn so với 04 giờ.

Như vậy từ các kết quả trên chúng ta thấy phác đồ uống 200 mg MFP sau 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp sau mỗi 03 giờ ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tối đa 05 liều là phác đồ ĐCTN tối ưu nhất về thời gian gây sảy thai. Tuy nhiên ***phác đồ uống 200 mg MFP sau 24 giờ dùng MSP cũng mang lại hiệu quả rất cao, mặt khác nếu xét về thời gian của cả quá trình ĐCTN thì phác đồ này còn ưu việt hơn*** vì giảm thời gian chờ đợi dẫn đến giảm căng thẳng về mặt tinh thần, đỡ mệt ngày công lao động...

4.4.2.2 *Mối liên quan tuổi thai và thời gian sảy thai*

Theo Bảng 3.9 cho thấy thời gian sảy thai trung bình của nghiên cứu ở tuổi thai 17 - 20 tuần cao hơn đáng kể so với tuổi thai 10 - 12 tuần và 13 - 16 tuần ($7,06 \pm 3,54$ giờ so với $5,47 \pm 1,54$ giờ và $5,35 \pm 2,71$ giờ). Thời gian sảy thai trung bình ở nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần và 17 - 20 tuần không có sự khác biệt giữa nhóm I và nhóm II, với $p > 0,05$. Thời gian sảy thai trung bình ở tuổi thai 13 - 16 tuần của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê ($4,48 \pm 1,91$ giờ so với $6,28 \pm 3,12$ giờ, $p < 0,001$). Kết quả của chúng tôi tương tự như nghiên cứu của Nilas. L và cs (2007) thời gian ĐCTN kéo dài hơn ở những phụ nữ có thai trong khoảng 17- 22 tuần so với phụ nữ có tuổi thai thấp hơn (10,2 giờ so với 6,8 giờ) [84]; Dickinson và cs (2014) thời gian sảy thai tăng dần theo tuổi thai [104]; Rao. Y (2015) thời gian để ĐCTN tuổi thai < 16 tuần là $8,5 \pm 1,8$ giờ so với tuổi thai ≥ 16 tuần là $10,52 \pm 2,87$ giờ [125]; Patil. N và cs (2017) thời gian để ĐCTN tuổi thai > 16 tuần $14,21 \pm 27,9$ giờ so với tuổi thai < 16 tuần là $6,32 \pm 3,43$ giờ [126]. Điều này là hợp lý vì giai đoạn này của thai kỳ có sự cân bằng về nội tiết, tế bào cơ tử cung ít nhạy cảm với những yếu tố kích thích gây CCTC, trong khi đó CTC dài dần theo tuổi thai đến thời điểm 20 - 25 tuần CTC có chiều dài lớn nhất [20], trong khi đó màng ối dính tương đối sát vào mặt trong BTC và lỗ trong CTC nên khó khăn cho sự giãn nở và mở CTC để gây sảy thai. Theo Mentula và cs (2011) thì

nhóm sử dụng MSP sau 24 giờ uống MFP thì thời gian gây sẩy thai dài hơn nhóm sử dụng MSP sau 48 giờ uống MFP với tuổi thai trên 16 tuần, trong khi đó nghiên cứu của chúng tôi không thấy sự khác biệt với tuổi thai 17 - 20 tuần nhưng lại thấy có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu đối với tuổi thai 13 - 16 tuần, có thể do nghiên cứu của chúng tôi dùng liều MSP ban đầu cao hơn và đường dùng liều MSP đầu tiên là đặt âm đạo nên có tác dụng tại chỗ lên CTC hiệu quả hơn nên không thể hiện sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu.

4.4.2.3. Mối liên quan giữa tiền sử sinh đẻ và thời gian sẩy thai.

Theo Bảng 3.10 thời gian sẩy thai trung bình của nhóm II ngắn hơn của nhóm I với các phụ nữ chưa có con nào ($5,97 \pm 3,32$ giờ so với $6,35 \pm 2,73$ giờ), tuy nhiên không có sự khác biệt giữa, với $p = 0,46$. Đối với phụ nữ đã có 01 - 02 con thì thời gian sẩy thai trung bình nhóm II ngắn hơn nhóm I có ý nghĩa thống kê ($4,48 \pm 1,42$ giờ so với $6,49 \pm 3,02$ giờ, $p = 0,001$). Cũng theo bảng này nhóm I không có sự khác nhau giữa nhóm phụ nữ chưa có con và nhóm đã có con, tuy nhiên nhóm II thì các phụ nữ đã có con thì thời gian sẩy thai ngắn hơn đáng kể so với nhóm chưa có con ($4,53 \pm 1,49$ giờ so với $6,45 \pm 3,00$ giờ). Theo Goh.S.E và cs (2006) phụ nữ chưa đẻ cần thời gian dài hơn để sẩy thai (7,6 giờ ở phụ nữ chưa đẻ so với 6,0 giờ ở phụ nữ đã đẻ) [12]. Nilas.L và cs (2007) nhóm phụ nữ chưa sinh đẻ thời gian sẩy thai dài hơn nhóm phụ nữ đã sinh đẻ (10,0 giờ so với 6,7 giờ) [84]; nghiên cứu của Rao, Y. và cs (2015) nhóm phụ nữ chưa sinh đẻ cũng có thời gian sẩy thai dài hơn nhóm phụ nữ đã sinh đẻ ($10,6 \pm 2,8$ giờ so với $9,3 \pm 2,6$ giờ) [125]; Singh. V và cs (2016) cũng cho thấy nhóm phụ nữ chưa sinh đẻ có thời gian sẩy thai dài hơn nhóm phụ nữ đã sinh đẻ [127]; nghiên cứu của Mentula và cs (2011) cũng chỉ ra rằng những phụ nữ chưa sinh bằng đường âm đạo và khi tuổi thai lớn hơn 16 tuần thì thời gian sẩy thai trung bình trong nhóm khoảng cách MFP và MSP một ngày dài hơn nhóm cách hai ngày khoảng 03 giờ [85]. Điều này có

thể giải thích là khi có thai CTC mềm ra do mô liên kết ở CTC tăng sinh và giữ nước mềm từ trung tâm đến ngoại vi, CTC người con rạ mềm hơn của người con so vì mô liên kết ở CTC của người con rạ lỏng lẻo hơn do đã từng giãn nở của lần sinh trước đây. Mặt khác lỗ ngoài CTC tròn nhỏ ở phụ nữ chưa sinh và có dạng miệng cá ở phụ nữ đã sinh để nên dưới tác dụng của CCTC thì CTC người con rạ dễ dàng mở hơn so với người con so.

Như vậy nhóm uống MFP sau 48 giờ dùng MSP có thời gian sảy thai ngắn hơn nhóm uống MFP sau 24 giờ dùng MSP đối với phụ nữ đã có con.

4.4.3. Lượng MSP cần thiết cho sảy thai

4.4.3.1. Lượng MSP trung bình cần thiết cho sảy thai

Theo một số nghiên cứu sau khi uống MFP và chưa sử dụng MSP đã có trường hợp sảy thai [14],[110]. Phác đồ nghiên cứu của chúng tôi những trường hợp mới chỉ uống MFP đã sảy thai thì vẫn sử dụng liều 800 mcg MSP đầu tiên nhưng trong thực tế nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào chỉ dùng MFP đã sảy thai.

Theo Bảng 3.11 lượng MSP thấp nhất là 800 mcg ở cả hai nhóm nghiên cứu đây là các trường hợp sau khi dùng liều MSP đặt âm đạo đã gây sảy thai. Lượng MSP cao nhất là 2400 mcg cũng xảy ra ở cả hai nhóm nghiên cứu, các trường hợp này sau khi dùng liều đặt âm đạo thì dùng thêm 04 liều ngậm dưới lưỡi mới sảy thai. Trong nghiên cứu của chúng tôi lượng MSP trung bình cần cho sảy thai ở nhóm II thấp hơn nhóm I ($1297,39 \pm 353,79$ mcg so với $1429,57 \pm 351,68$ mcg, $p = 0,005$). Kết quả này tương tự như nghiên cứu của Nalini Sharma và cs (2017) lượng MSP trung bình cần cho sảy thai $1247,059 \pm 191,066$ mcg và $1405,714 \pm 280,69$ mcg [110] vì tác giả cũng dùng liều tương tự như nghiên cứu của chúng tôi. Tuy nhiên kết quả nghiên cứu của chúng tôi cao hơn so với các tác giả khác như: Tripti Nagaria và cs (2005)

lượng MSP trung bình cần thiết để sẩy thai là $1186 \pm 291,64$ mcg [64]; Akkenapally và cs (2016) lượng MSP trung bình là $1046 \pm 392,71$ mcg [15]. Sự khác biệt này có thể do nghiên cứu của chúng tôi sử dụng liều MSP đầu tiên (800 mcg) cao hơn các tác giả khác (400 mcg – 600 mcg MSP). Tác giả Nguyễn Thị Lan Hương (2012) lượng MSP trung bình là 1240 ± 386 mcg [6] và Nguyễn Thị Như Ngọc và cs (2016) lượng MSP trung bình là 1200 mcg [107] đây là các tác giả sử dụng MSP sau uống MFP 24 giờ nên lượng MSP cần thiết cho sẩy thai thấp hơn so với nhóm tương ứng trong nghiên cứu của chúng tôi ($1405,714 \pm 280,69$ mcg) vì họ dùng liều MSP ban đầu bằng nửa của chúng tôi. Tuy nhiên, theo Louie K.S và cs (2016) lượng trung bình của MSP cần thiết gây sẩy thai tới 1600 mcg [128].

4.4.3.2. Lượng MSP trung bình cần thiết cho sẩy thai theo tuổi thai

Theo Biểu đồ 3.6 lượng MSP trung bình cần thiết gây sẩy thai với tuổi thai 10 - 12 tuần và 17 - 20 tuần không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu. Lượng MSP trung bình cần thiết gây sẩy thai ở nhóm II thấp hơn so với nhóm I ($1162,96 \pm 293,51$ mcg so với $1396,08 \pm 361,09$ mcg, $p = 0,004$) với tuổi thai 13 - 16 tuần, điều này là hợp lý vì trong nghiên cứu thời gian sẩy thai của nhóm II cũng ngắn hơn nhóm I ở tuổi thai này. Kết quả cũng chỉ ra rằng ở nhóm I lượng MSP cần thiết cho sẩy thai tăng theo tuổi thai, điều này tương tự như nghiên cứu của Louie, K.S và cs (2016) [128]. Tuy nhiên ở nhóm nghiên cứu II lượng MSP trung bình cần thiết gây sẩy thai với tuổi thai 13 - 16 tuần thấp hơn đáng kể so với nhóm tuổi thai 10 – 12 tuần và 17 – 20 tuần ($1162,96 \pm 293,51$ mcg so với $1376,47 \pm 245,02$ mcg và $1466,67 \pm 470,68$ mcg). Như vậy tuổi thai từ 17 đến 20 tuần cần lượng MSP để sẩy thai là cao nhất trong nghiên cứu điều này phù hợp vì đây là giai đoạn chung sống hòa bình giữa mẹ và thai trong trình thai nghén.

4.4.4. Hình thái số rau

Số rau tự nhiên là khi rau bong và tụt xuống số ra ngoài âm hộ diễn ra tự nhiên không cần can thiệp thủ thuật gì, có hay không có điều trị bổ sung MSP.

Theo Bảng 3.12 tất cả 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu đều số rau tự nhiên, trong đó nhóm I có 20,87% trường hợp và nhóm II có 26,96% cần phải bổ sung MSP để số rau. Kết quả này đã chỉ ra rằng sau sảy thai không nhất thiết phải can thiệp vào BTC ngay nếu không chảy máu nhiều mà nên chờ đợi xem rau có bong và số tự nhiên không? Trong một số trường hợp cần thiết có thể bổ sung MSP để giúp rau bong và số tự nhiên. Tỷ lệ này cao hơn nghiên cứu của BVPSTU (2008) tỷ lệ số rau tự nhiên là 89% và Nguyễn Thị Lan Hương (2012) tỷ lệ số này là 86,15%, có thể do tác giả dùng liều MSP ban đầu thấp hơn hoặc tác giả chỉ định can thiệp vào BTC lấy rau sớm mà không chờ đợi số rau như nghiên cứu của chúng tôi.

4.4.4.1. Số trường hợp bổ sung MSP để số rau

Theo Bảng 3.13 nhóm II có 31 trường hợp (chiếm 26,96%) phải bổ sung MSP để số rau nhiều hơn so với nhóm I là 24 trường hợp (chiếm 20,87%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Như vậy trong nghiên cứu này khoảng 3/4 các trường hợp số rau tự nhiên không cần bổ sung MSP và tất cả các trường hợp bổ sung MSP để số rau đều thành công. Kết quả này tương tự theo nghiên cứu của Dickinson (2014) thì có 18 - 19,6% các trường hợp phải bổ sung từ 400 mcg đến 800 mcg MSP để số rau [104] và nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) [6] trong 112 trường hợp ĐCTN thành công bằng phác đồ phối hợp MFP và MSP thì có 22 trường hợp (chiếm 19,64%) phải bổ sung MSP để số rau, tuy nhiên tỷ lệ số rau thành công trong các trường hợp phải điều trị bổ sung chỉ là 16 trường hợp (chiếm 72,3%) có thể do liều bổ sung MSP của tác giả thấp hơn của chúng tôi. Cũng

theo Bảng 3.14 tỷ lệ phải bổ sung MSP để sổ rau đối với tuổi thai 10 -12 tuần chiếm tỷ lệ rất cao 57,69% ở nhóm I và 50% ở nhóm II sau đó giảm dần khi tuổi thai tăng lên, tỷ lệ này chỉ là 5,26% và 7,41% khi tuổi thai 17 - 20 tuần.

Theo Bảng 3.15 và 3.16 lượng MSP trung bình bổ sung để sổ rau không có sự khác biệt giữa nhóm I và nhóm II ($512,50 \pm 182,72$ phút so với $511,63 \pm 181,54$ phút, với $p > 0,05$). Lượng MSP bổ sung để sổ rau thấp nhất là 400 mcg và cao nhất 800 mcg ở cả hai nhóm. Nghiên cứu cũng chỉ ra rằng lượng MSP bổ sung để sổ rau giảm dần khi tuổi thai tăng lên ở cả hai nhóm nghiên cứu.

Điều này có thể do từ tháng thứ ba của thai kỳ vùng màng đệm có nhung mao phát triển mạnh và tiến ngày càng sâu vào nội mạc tử cung nên khả năng bong rau và màng rau khó hơn, mặt khác khi đã sẩy thai do tử cung còn nhỏ nên khả năng co rút của tử cung chưa nhiều và áp lực của CCTC giảm đi mà CTC chưa mở nhiều dẫn đến khó khăn cho bong rau và màng rau nên cần bổ sung MSP để tạo CCTC và lượng MSP bổ sung cao hơn giúp rau và màng rau bong dễ hơn. Khi tuổi thai tăng lên đặc biệt từ tháng thứ tư diện rau bám giảm đi do các nhung mao đệm và tế bào lá nuôi dần biến mất, hơn nữa tử cung to dần nên khả năng co rút của tử cung tăng lên vì vậy rau và màng rau sổ dễ hơn.

Như vậy, sử dụng MSP sau 24 giờ hay sau 48 giờ uống MFP không làm tăng tỷ lệ phải bổ sung MSP và lượng MSP bổ sung trong giai đoạn sổ rau.

4.4.4.2. Thời gian bong và sổ rau trung bình

Thời gian sổ rau tự nhiên là khoảng thời gian từ khi sẩy thai đến khi rau bong và sổ tự nhiên ra ngoài có thể hoàn toàn hoặc không hoàn toàn.

Theo Bảng 3.17 thời gian sổ rau trung bình của nhóm II dài hơn đáng kể so với nhóm I ($57,79 \pm 90,06$ phút so với $39,29 \pm 59,77$ phút, $p > 0,05$). Thời gian sổ rau ngắn nhất ở cả hai nhóm là sổ rau đồng thời khi sẩy thai (bao gồm

sấy cả bọc, sấy thai và sỏ rau đồng thời), gặp chủ yếu ở tuổi thai từ 16 tuần trở lên. Kết quả này có thể ở nhóm II có thời gian dùng MFP lâu hơn làm CTC chín muối và mềm hơn nên dưới tác dụng của CCTC dẫn tới thai sấy khi CTC chưa mở nhiều, nhưng khi thai đã sấy áp lực của buồng ối do CCTC tạo ra giảm đi nên CTC có xu hướng thu lại gây khó khăn cho bong rau và màng rau dẫn tới thời gian sỏ rau dài hơn. Cũng theo Bảng 3.18 thời gian sỏ rau trung bình của nghiên cứu ở tuổi thai 10 - 12 tuần dài nhất và giảm dần khi tuổi thai tăng lên. Điều này có thể giải thích như sau: tuổi thai 10 - 12 tuần là giai đoạn đầu của bào thai tổ chức thai còn chưa chắc nên dưới áp lực của CCTC đã có thể gây sấy thai khi CTC chưa kịp xóa mở, khi tuổi thai tăng tổ chức thai chắc hơn nên dưới tác dụng của CCTC dẫn đến CTC phải mở ở mức độ nhất định tùy tuổi thai mới có thể gây sấy thai, hơn nữa trọng lượng thai giai đoạn này cùng đủ lớn góp phần kéo căng dây rốn giúp rau và màng rau bong nhanh hơn, vì vậy tuổi thai càng lớn thời gian sỏ rau càng ngắn. Nghiên cứu cũng chỉ ra thời gian sỏ rau trung bình ở các nhóm tuổi thai không thấy sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm nghiên cứu, với $p > 0,05$. Như vậy, thời gian sỏ rau sau sấy thai không phụ thuộc vào khoảng cách thời gian dùng MFP và MSP.

4.4.4.3. Phân bố tỷ lệ bong và sỏ rau theo thời gian

Theo Biểu đồ 3.7 cho thấy ở nhóm I có 17,39% và nhóm II có 22,61% trường hợp sỏ rau đồng thời với sấy thai. Tỷ lệ bong và sỏ rau trong 30 phút đầu sau sấy thai ở nhóm II thấp hơn đáng kể so nhóm I (65,22% so với 70,43%). Tuy nhiên tỷ lệ bong và sỏ rau theo thời gian giữa hai nhóm không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Kết quả của chúng tôi thấp hơn so với tác giả Nguyễn Thị Lan Hương trong vòng 10 phút sau sấy thai thì tỷ lệ sỏ rau là 71,88% và trong vòng 30 phút thì tỷ lệ này là 100%. Điều này có thể do tác giả nghiên cứu với tuổi thai lớn hơn và dùng bổ sung MSP sớm

sau khi sảy thai mà rau chưa bong còn nghiên cứu của chúng chỉ dùng MSP bổ sung tạo CCTC để giúp sổ rau tự nhiên nếu đến giờ dùng MSP theo phác đồ mà rau chưa bong, vì vậy thời gian sổ rau lâu hơn.

4.4.5. Thời gian nằm viện

Trong nghiên cứu của chúng tôi, thời gian nằm viện được tính từ thời điểm người phụ nữ nhập viện để sử dụng MSP đến khi ra viện sau khi đã sảy thai và sổ rau.

Theo Bảng 3.19 thời gian nằm viện trung bình của nhóm II ngắn hơn so với nhóm I có ý nghĩa thống kê ($1,43 \pm 0,50$ ngày so với $1,63 \pm 0,50$ ngày, $p < 0,002$). Trong nghiên cứu thời gian nằm viện ngắn nhất là 01 ngày nhưng thực tế nhiều trường hợp chỉ nằm viện khoảng 05 - 06 giờ vì nhóm I có 04 trường hợp và nhóm II có 19 trường hợp sau khi dùng liều MSP đặt âm đạo đã sảy thai, sổ rau. Do đó, một số người phụ nữ sau khi sảy thai và sổ rau khoảng 02 - 03 giờ thấy ổn định đã xin ra viện. Nhóm I có 01 trường hợp nằm viện dài nhất là 03 ngày, đây là trường hợp thai 19 tuần sau sảy thai và sổ rau ổn định cho ra viện hôm sau nhưng bệnh nhân nhà ở xa nên lo lắng xin nằm thêm 01 ngày. Như vậy nhóm sử dụng MSP sau uống MFP 48 giờ thì thời gian nằm viện trung bình để ĐCTN ngắn hơn so với nhóm sau uống MFP 24 giờ. Nghiên cứu của chúng tôi tương đương với nghiên cứu ĐCTN cho tuổi thai từ 14 - 21 tuần của BVPSTU (2008) thời gian trung bình nằm viện của nhóm kết hợp MFP và MSP là 1,5 ngày, tuy nhiên cao hơn nghiên cứu của Dickinson và cs (2014) thời gian trung bình nằm viện là 25,8 giờ [104]. Theo Bảng 3.20 thời gian nằm viện tăng dần theo tuổi thai: nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần thời gian nằm viện chỉ trong 01 ngày, có 01 trường hợp duy nhất ở nhóm nghiên cứu II sau khi sảy thai nhưng rau chưa sổ nên phải cho vào khoa ĐTTYC theo dõi tiếp và dùng bổ sung 400 mcg MSP sau đó 02 giờ rau bong và sổ rau nên chúng tôi cho ra viện vào ngày hôm sau, nhóm tuổi thai 17 - 20

tuần có thời gian trung bình nằm viện dài nhất điều này là tất yếu vì tuổi thai lớn nên khi ĐCTN người phụ nữ chịu cảm giác đau đớn nhiều hơn và nguy cơ chảy máu cao hơn, theo Allan Templeton chảy máu nặng cần nạo cấp cứu buồng tử cung tăng từ 0,4% ở tuổi thai 08 - 09 tuần lên 1,1 - 1,8% với tuổi thai 20 tuần. Từ kết quả trên, chúng tôi cho rằng với **tuổi thai 10 - 12 tuần có thể áp dụng phác đồ ĐCTN nội khoa này và điều trị ngoại trú** không cần nhập viện nhằm giảm chi phí và áp lực về tinh thần cho người phụ nữ.

4.4.6. Sự thay đổi Hemoglobin trước và sau ĐCTN

Chảy máu là một trong các tai biến nguy hiểm khi ĐCTN, đặc biệt là khi thai đã lớn, vì vậy khi áp dụng phương pháp ĐCTN nào cũng phải quan tâm đến điều này. Trong nghiên cứu để góp phần đánh giá mức độ mất máu khi sảy thai và sỏ rau, chúng tôi tiến hành xét nghiệm công thức máu những phụ nữ tham gia nghiên cứu.

Sinh lý của quá trình sảy thai cũng tương tự như quá trình chuyển dạ đẻ vì vậy chảy máu chủ yếu xuất hiện ở giai đoạn bong và sỏ rau. Theo hướng dẫn quốc gia về sức khỏe sinh sản 2016 thì định nghĩa chảy máu sau đẻ khi mất máu ≥ 500 ml [2] và nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương thì chảy máu sau sảy thai khi mất máu ≥ 300 ml [6]. Vì vậy, nghiên cứu của chúng tôi sau sảy thai sẽ theo dõi rau sỏ tự nhiên và chỉ bổ sung MSP nếu đến giờ dùng MSP theo phác đồ, can thiệp vào BTC lấy rau trong các trường hợp cần thiết khi đánh giá mất máu ≥ 300 ml.

Tất cả 230 phụ nữ tham gia nghiên cứu đều được lấy máu xét nghiệm công thức máu trước khi ĐCTN. Tuy nhiên, nghiên cứu của chúng tôi chỉ có 170 phụ nữ ở tuổi thai từ 13 đến 20 tuần thực hiện ĐCTN trong khoa ĐTTYC được lấy máu xét nghiệm lại công thức máu trước khi ra viện sau khi đã sảy thai và sỏ rau, còn lại 60 phụ nữ có tuổi thai 10 - 12 tuần ĐCTN ngoại trú tại

TTTVSKSS & KHHGD nên không làm được xét nghiệm lại công thức máu sau sẩy thai và sỏ rau.

Theo Bảng 3.21 lượng Hemoglobin trung bình của nhóm I và nhóm II sau ĐCTN giảm rất ít so với trước ĐCTN đối với tuổi thai 17 – 20 tuần nhưng không có sự khác biệt với $p > 0,05$. Kết quả này chứng tỏ ở tuổi thai 17 – 20 tuần lượng máu mất khi ĐCTN là không đáng kể. Lượng Hemoglobin sau ĐCTN giảm không đáng kể so với trước ĐCTN ở tuổi thai 13 - 16 tuần trong nhóm nghiên cứu I không có ý nghĩa thống kê. Tuy nhiên, trong nhóm nghiên cứu II lượng Hemoglobin sau ĐCTN giảm đáng kể so với trước ĐCTN ở tuổi thai 13 - 16 tuần có ý nghĩa thống kê ($119,63 \pm 8,97$ g/l so với $116,13 \pm 8,41$ g/l, $p = 0,039$). Điều này chứng minh rằng lượng máu mất không tỷ lệ thuận với tuổi thai khi ĐCTN. Cũng theo Bảng 3.2 lượng Hemoglobin ở thời điểm sau ĐCTN và trước ĐCTN không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu có ý nghĩa thống kê. Kết quả nghiên cứu cho thấy, chúng ta không cần chủ động bổ sung MSP sớm để tăng cường CCTC làm cho rau bong và sỏ nhanh hơn mà nên theo dõi rau sỏ tự nhiên và chỉ bổ sung MSP nếu đến giờ dùng MSP theo phác đồ.

Như vậy, dùng MSP sau uống MFP 48 giờ không ưu việt bằng sau uống MFP 24 giờ trong làm giảm lượng máu mất khi ĐCTN.

4.4.7. Thái độ xử trí khi khám lại

Tất cả các phụ nữ tham gia nghiên cứu khi ra viện sẽ được hẹn khám lại sau 14 - 15 ngày để đánh giá lại toàn trạng, khám phụ khoa và tình trạng ra máu, siêu âm xem BTC còn gì bất thường không...

Theo Bảng 3.22 và 3.23 nhóm I có 108 trường hợp (chiếm 93,91%) không cần can thiệp gì, 07 trường hợp (chiếm 6,09%) phải dùng bổ sung ngầm dưới lưỡi 02 liều 400 mcg MSP cách nhau 03 giờ vì rong huyết và siêu

âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất. Các trường hợp này được hẹn khám lại sau 01 tuần thì có 03 trường hợp (chiếm 2,61%) vẫn rong huyết và siêu âm BTC còn khối âm vang không đồng nhất nên phải hút BTC và khi hút BTC thì đều ra ít tổ chức giống rau, sau hút BTC thì bệnh nhân ổn định. Nhóm II có 112 trường hợp (chiếm 97,39%) không cần can thiệp gì thêm, có 03 trường hợp (chiếm 2,61%) phải dùng bổ sung ngậm dưới lưỡi 02 liều 400 mcg MSP cách nhau 03 giờ vì vẫn rong huyết và siêu âm BTC còn khối âm vang không đồng nhất, hẹn khám lại sau 01 tuần thì có 02 trường hợp (chiếm 1,74%) vẫn rong huyết và siêu âm BTC vẫn còn khối âm vang không đồng nhất nên phải hút BTC, khi hút BTC 01 trường hợp ra tổ chức giống máu đọng và 01 trường hợp ra ít tổ chức giống rau, sau hút BTC thì bệnh nhân ổn định. Như vậy không có sự khác biệt về thái độ xử trí khi khám lại giữa hai nhóm nghiên cứu với $p > 0,05$. Tỷ lệ phải hút BTC chung của nghiên cứu là 2,17%. Kết quả này thấp hơn trong các nghiên cứu ĐCTN nội khoa của một số tác giả khác: Ashok (2004) cho ĐCTN 13 - 21 tuần tỷ lệ can thiệp ngoại khoa chiếm 8,1% [14]; Goh. S. E và cs (2006) cho ĐCTN 12 - 20 tuần có 5% phụ nữ phải nạo BTC [12]; Mentula.M (2011) nghiên cứu ĐCTN 13 - 24 tuần tỷ lệ phải nạo BTC do sót rau là 12,2% - 14,3% [113]; Nalini S và cs (2017) nghiên cứu ĐCTN 12 - 20 tuần số nạo lại BTC là 5,7% [110].

Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi cho thấy phác đồ ĐCTN này thể hiện tính ưu việt của nó khi số phụ nữ cần can thiệp vào BTC rất ít so với các nghiên cứu trước đây. Điều đó chứng minh rằng việc can thiệp sớm vào BTC là không cần thiết mà nên chờ rau bong và số tự nhiên sẽ làm giảm các nguy cơ biến chứng do can thiệp vào BTC gây ra.

4.4.8. Mức độ đau bụng dưới

Trong ĐCTN nội khoa thì đau bụng chủ yếu do CCTC gây ra, nên đau bụng là cần thiết vì có CCTC mới gây ra xóa mở CTC và tạo áp lực từ tử

cung để tổng xuất thai và rau ra khỏi BTC. Đau là cảm giác chủ quan của mỗi người trước các tác nhân gây đau, tuy nhiên mức độ chịu đau của mỗi người (ngưỡng đau của mỗi người) là khác nhau vì thế để lượng giá cảm giác đau là khá khó khăn. Để đánh giá cảm giác đau các nghiên cứu đều dựa vào thước lượng giá cảm giác đau theo thang điểm VAS, điểm càng lớn thì mức độ đau càng nhiều. Theo nghiên cứu của Bun xu về ĐCTN ba tháng giữa bằng MSP số phụ nữ có cảm giác đau bụng là 100% [46]; Nguyễn Thị Như Ngọc (2011) về ĐCTN 14 - 21 tuần bằng 200 mg MFP kết hợp 400 mcg MSP, mỗi 03 giờ số phụ nữ có cảm giác đau là 100% [7]; Nguyễn Thị Lan Hương (2012) về ĐCTN 13 - 22 tuần số bệnh nhân đau bụng chiếm 97,69% [6]; Patil.S.P (2008) nghiên cứu ĐCTN 12 - 20 tuần thì số phụ nữ có cảm giác đau bụng là 43,3% [129]; theo Mentula. M (2011) nghiên cứu ĐCTN 13 - 24 tuần số phụ nữ có cảm giác đau bụng chiếm 90,1% - 92,2% [113]. Theo Bảng 3.24 số phụ nữ cảm thấy không đau là 1,3% còn lại 98,7% có cảm giác đau bụng, có tới 22,17% số bệnh nhân cảm nhận đau nhiều. Trong đó số phụ nữ có cảm giác đau ít ở nhóm II nhiều hơn đáng kể so với nhóm I (33,04% so với 19,13%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê, với $p > 0,05$. Số phụ nữ có cảm giác đau nhiều ở hai nhóm nghiên cứu là tương đương nhau lần lượt là 20,87% và 23,48%. Kết quả nghiên cứu cho thấy số phụ nữ cảm thấy đau nhiều thấp hơn Joensuu.M và cs (2015) nghiên cứu ĐCTN 9 - 12 tuần số phụ nữ cảm thấy đau nhiều là 32,8% [11]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi thấy số phụ nữ cảm thấy đau nhiều cao hơn các nghiên cứu khác: Nguyễn Thị Lan Hương (2012) về ĐCTN 13 - 22 tuần số phụ nữ đau bụng nhiều chiếm 10% [6]; theo Nguyễn Huy Bạo (2005) về ĐCTN ba tháng giữa số phụ nữ đau bụng nhiều chiếm 9,25% [45], điều này có thể do liều MSP đầu tiên của chúng tôi cao gấp đôi so với các tác giả này (800 mcg so với 400 mcg). Agarwal. N (2014) nghiên cứu ĐCTN 12 - 20 tuần tuổi thì số phụ nữ cảm

thấy đau nhiều là 10% [16]. Trong trường hợp đau bụng nhiều có nguyện vọng giảm đau theo các tài liệu thì có thể dùng thuốc giảm đau kháng viêm no-steroid [89]. Tuy nhiên nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào thực sự cần giảm đau, điều này do tính cam chịu của người Việt Nam chúng ta vì đi ĐCTN có thể là tự nguyện nên khi thực hiện thì họ đã xác định phải chấp nhận mặc dù họ vẫn chịu những đau đớn về tinh thần, thể xác. Như vậy, dùng MSP sau uống MFP 48 giờ không ưu việt hơn sau uống MFP 24 giờ trong làm giảm cảm giác đau bụng khi ĐCTN nội khoa.

4.4.9. Thời gian ra máu của quá trình ĐCTN

Ra máu âm đạo là triệu chứng sinh lý bình thường khi ĐCTN đôi khi xuất hiện ngay sau khi uống MFP, nhưng thường sau khi dùng MSP từ 01 đến 03 giờ. Ra máu âm đạo giống như khi bị hành kinh, lượng máu ra âm đạo thường nhiều hơn vào lúc sẩy thai và sổ rau, đôi lúc có cả máu cục do chảy máu từ diện rau bám sau khi bong rau và màng rau. Sau sẩy thai và sổ rau thường ra máu như hành kinh thêm vài ba ngày tiếp đó chỉ ra máu nâu như những ngày hành kinh cuối rồi hết ra máu. Trong nghiên cứu của chúng tôi không có trường hợp nào ra máu sau khi dùng MFP.

Theo Bảng 3.25 và 3.26 thời gian ra máu trung bình của quá trình ĐCTN ở nhóm I là $12,83 \pm 3,71$ ngày và nhóm II là $12,08 \pm 3,51$ ngày, thời gian ra máu ngắn nhất ở cả hai nhóm nghiên cứu chỉ là 02 ngày và dài nhất là 27 ngày. Thời gian ra máu trung bình của quá trình ĐCTN không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu ở các tuổi thai khác nhau và giữa các nhóm tuổi thai, với $p > 0,05$. Như vậy thời gian ra máu sẩy thai không phụ thuộc vào khoảng cách thời gian dùng MSP sau MFP.

Trong nghiên cứu của chúng tôi ra máu như hành kinh khoảng 02 - 03 ngày đầu sau đó chỉ ra như hành kinh những ngày cuối (chỉ có ít máu nâu

dính băng vệ sinh). Trường hợp ra máu kéo dài thường là siêu âm trong BTC sẽ còn khối âm vang không đồng nhất khi khám lại nên chúng tôi tiến hành điều trị bổ sung MSP nếu không kết quả thì tiến hành hút BTC. Thời gian ra máu trong nghiên cứu của chúng tôi dài hơn nghiên cứu của Agarwal. N (2014) ĐCTN 12 - 20 tuần tuổi thì thời gian ra máu trung bình là 8,6 ngày và thời gian ra máu tỷ lệ thuận với tuổi thai [16], có thể do chúng tôi chờ đợi rau bong và sổ tự nhiên mà không can thiệp sớm vào giai đoạn này nên thời gian ra máu dài hơn. Kết quả của chúng tôi tương đương với Singh.K và cs (2003) nghiên cứu ĐCTN cho tuổi thai tới 08 tuần thì thời gian ra máu trung bình sau sau sẩy thai là $11,7 \pm 4,7$ ngày [130]; Đặng Thị Ngọc Thơ (2013) [106] nghiên cứu ĐCTN cho tuổi thai 06 - 09 tuần thì thời gian ra máu trung bình sau sẩy thai là $11,46 \pm 4,05$ ngày và ngắn hơn nghiên cứu của Carbonell và cs (2001) cho phụ nữ tuổi vị thành niên ĐCTN 09 - 12 tuần bằng MSP thì thời gian ra máu sau sẩy thai là $13,2 \pm 3,8$ ngày [9]. Theo Ashok.W và cs (2002) nghiên cứu ĐCTN cho tuổi thai 10 - 13 tuần thì thời gian ra máu trung bình sau ĐCTN nội khoa bằng MFP kết hợp MSP dài hơn so với ĐCTN bằng hút thai ($14,21 \pm 4,8$ ngày so với $11,21 \pm 5,9$ ngày) [123], nhưng nghiên cứu của chúng tôi thời gian ra máu sau ĐCTN nội khoa ở tuổi thai này cũng tương đương thời gian ra máu của ĐCTN bằng hút thai của tác giả.

4.5. Độ an toàn, sự chấp nhận

4.5.1. Tai biến, biến chứng

Khi ĐCTN điều đáng ngại nhất là các tai biến, biến chứng như: chảy máu, rách CTC, thủng tử cung, vỡ tử cung, nhiễm trùng thậm chí có thể tử vong nếu không phát hiện và can thiệp kịp thời. Các biến chứng nghiêm trọng trong ĐCTN thì gặp tới hai phần ba khi ĐCTN với tuổi thai lớn. Chính vì thế các nhà nghiên cứu luôn nghiên cứu tìm ra các phương pháp, phác đồ ĐCTN an toàn và hiệu quả nhất nhằm làm giảm tối đa các tai biến, biến chứng có thể gặp cho người phụ nữ khi ĐCTN.

Theo Bảng 3.27 cho thấy nghiên cứu của chúng tôi với phác đồ ĐCTN nội khoa MFP phối hợp MSP này không gặp trường hợp nào có tai biến, biến chứng nghiêm trọng: rách CTC, vỡ tử cung, băng huyết phải truyền máu, nhiễm khuẩn nặng... Tuy nhiên ở nhóm nghiên cứu I có 2,61% trường hợp và nhóm nghiên cứu II có 1,74% trường hợp phải hút BTC vì rong huyết và nghi còn sót rau. Theo Nguyễn Thị Lan Hương (2012) tỷ lệ biến chứng cũng gặp rất thấp như nhiễm khuẩn là 0,77% và sót rau 0,38%; Mentula. M (2011) nghiên cứu ĐCTN 13 - 24 tuần tuổi biến chứng chảy máu là 6,3 – 7,0% trong đó phải truyền máu tương tự là 0,9 - 2,6%, có 02 trường hợp thủng tử cung khi can thiệp vào BTC do sót rau; Dickinson và cs (2014) nghiên cứu ĐCTN 14 - 24 tuần tuổi biến chứng chảy máu là 05% trong đó phải truyền máu là 1,7% và có 01 ca vỡ tử cung ở bệnh nhân có sẹo mổ đẻ cũ; Joensuu.M và cs (2015) nghiên cứu ĐCTN 09 - 12 tuần tuổi số trường hợp nhiễm trùng là 05%, chảy máu 05% và nạo lại BTC do sót rau 07% [11].

Bảng 4.5. So sánh về tai biến, biến chứng so với tác giả khác

Tai biến(%) Tác giả	Rách CTC	Vỡ TC	Chảy máu	Sót rau	Nhiễm khuẩn
Lê Hoài Chương (2005)	3,89%	0	2,78	0	0
Mentula.M (2011)	0	0	6,3 -7%	0	8,9 -11,3%
Nguyễn T L Hương (2012)	0	0	0	0,38%	0,77%
Dickinson(2014)	0	1%	5%	0	0
Kaur. M(2015)	0	0	0	8,3%	0
Joensuu.M (2015)	0	0	5%	7%	5%
Nalini.S và cs (2017)	0	0	0	5,7%	0
Vũ Văn Khanh (2018)	0	0	0	2,17%	0

Như vậy, theo nghiên cứu của chúng tôi phác đồ uống 200 mg MFP sau 24 hoặc 48 giờ đặt âm đạo 800 mcg MSP, tiếp theo mỗi 03 giờ ngâm dưới lưỡi 400 mcg MSP, tối đa 05 liều mang lại tính an toàn cao cho các phụ nữ ĐCTN 10 - 20 tuần không có sẹo mổ cũ ở tử cung.

4.5.2. Tác dụng không mong muốn

Tác dụng không mong muốn trong ĐCTN chủ yếu là TDKMM của thuốc MSP. Thuốc MSP có tác dụng ở vùng dưới đồi thị như chất trung gian gây sốt, làm tăng tính thấm thành mạch, làm giảm tiết dịch vị gây ra do histamine hoặc pentagastrin làm tăng nhu động ruột gây ỉa lỏng...chính các tác dụng này mà nó có thể gây ra các TDKMM khi dùng thuốc. Nhiều tác dụng bất lợi của MSP đã được báo cáo: đau bụng, tiêu chảy, nhức đầu, buồn nôn, ớn lạnh và rét run, sốt..., tất cả chúng là phụ thuộc vào liều sử dụng.

Trong nghiên cứu của chúng tôi TDKMM của thuốc gặp phổ biến nhất ở cả hai nhóm nghiên cứu là ớn lạnh, rét run và sốt, điều này cũng tương tự như các nghiên cứu trước đây [64],[65],[66].

Theo Bảng 3.28 và 3.29 số phụ nữ bị ớn lạnh, rét run chiếm cao nhất 68,70 %, trong đó nhóm II thấp hơn không có ý nghĩa thống kê so với nhóm I (66,09% so với 72,17%, $p > 0,05$) và nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ gặp triệu chứng ớn lạnh thấp nhất so với các nhóm tuổi thai khác. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Hamoda (2005) cho tuổi thai 09 - 13 tuần là 64% [10] và cho tuổi thai 13 - 20 tuần là 70% [103] khi tác giả sử dụng liều MSP tương tự như của chúng tôi và kết quả của chúng tôi cao hơn nhiều so với Nguyễn Thị Lan Hương 18,53% và Nguyễn Thị Như Ngọc 16,30%.

Tiếp đến triệu chứng sốt khi nhiệt độ $\geq 37,5^{\circ}$ (trường hợp sốt cao nhất lên tới 40°C) trong nghiên cứu chiếm 60,04%, trong đó tỷ lệ sốt gặp nhiều hơn ở nhóm nghiên cứu I so với nhóm nghiên cứu II có ý nghĩa thống kê

(69,57% so với 56,52%, với $p < 0,05$). Nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ gặp triệu chứng sốt thấp nhất so với các nhóm tuổi thai khác. Kết quả này cao hơn nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương tỷ lệ này chỉ 46,15% và sốt cao nhất là 38,7°C vì liều MSP chúng tôi dùng ban đầu cao gấp đôi so với nghiên cứu của tác giả. Theo tác giả Herabutya (2001) tỷ lệ sốt phụ thuộc vào liều lượng MSP nếu dùng liều 600 mcg thì biểu hiện sốt là 59,6%, nếu dùng liều 800 mcg MSP thì là 71,1% [131]; theo nghiên cứu của Hamoda (2005) cho tuổi thai 13 - 20 tuần sốt phụ thuộc vào liều lượng MSP nếu dùng liều 600 mcg thì sốt là 36,1% nếu dùng liều 800 mcg MSP thì sốt là 70% [103]. Như vậy, phác đồ cùng liều lượng thuốc thì tỷ lệ sốt trong nghiên cứu của chúng tôi thấp hơn so với các tác giả trên. Sốt là TDKMM gây khó chịu cho người phụ nữ, tuy vậy trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn các trường hợp là không cần điều trị tự hết sốt sau khi ngừng thuốc. Trường hợp sốt trên 38,5° C cũng chỉ cần dùng paracetamol 0,5g x 02 viên để hạ sốt, có thể lặp lại sau 04 giờ mang lại hiệu quả cao. Theo Bảng 3.30 kết quả nghiên cứu nhóm I có 80 trường hợp có triệu chứng sốt thì có 30 trường hợp phải dùng thuốc hạ sốt chiếm 37,5%, nhóm II có 65 trường hợp có triệu chứng sốt chỉ có 21 trường hợp phải dùng thuốc hạ sốt chiếm 32,3%. ***Như vậy dùng MSP sau uống MFP 48 giờ tỷ lệ xuất hiện triệu chứng sốt thấp hơn sau uống MFP 24 giờ khi ĐCTN.***

TDKMM tiếp là nôn và buồn nôn trong nghiên cứu chiếm 20,87% trong đó nhóm II cao hơn so với nhóm I không có ý nghĩa thống kê (21,75% so với 16,52%, $p > 0,05$). Kết quả này tương tự với nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương là 20,85%, nhưng thấp hơn của Nguyễn Thị Như Ngọc là 31,8%; Hamoda (2005) cho tuổi thai 13 - 20 tuần là 62,5% - 65,0% [103]. Nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ gặp triệu chứng nôn và buồn nôn (30,77% - 35,29%) cao hơn so với các nhóm tuổi thai khác, tuy nhiên thấp hơn nghiên cứu Hamoda (2005) là 61% - 77% cho tuổi thai 09 - 13 tuần [10].

Triệu chứng tiêu chảy trong nghiên cứu của chúng tôi chiếm tỷ lệ 19,13%, trong đó nhóm II cao hơn đáng kể so với nhóm I (24,35% so với 17,39%), tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Kết quả này tương đương với nghiên cứu của Nautiyal.D (2014) là 22% [122], tuy nhiên thấp hơn nhiều so với Hamoda (2005) cho tuổi thai 13 - 20 tuần là 52,5% [103]; Nguyễn Thị Lan Hương (2012) là 38,85% và Nguyễn Thị Như Ngọc (2011) là 41,2%; theo Carbonell đã nhận thấy tiêu chảy là TDKMM chủ yếu của MSP, chiếm tỷ lệ từ 50% đến 70% phụ nữ ĐCTN bằng MSP đơn thuần [132]. Nhóm tuổi thai gặp nhiều nhất là 10 - 12 tuần (34,62% và 44,12%) tuy nhiên vẫn thấp hơn nghiên cứu của Hamoda và cs (2005) cho tuổi thai 09 - 13 tuần là 52% [10].

Trong nghiên cứu biểu hiện đau đầu, chóng mặt chiếm 8,7% và 9,13%, tuy nhiên gặp rất ít ở nhóm tuổi thai 13 - 16 tuần và 17 - 20 tuần. Kết quả này tương tự như nghiên cứu Nguyễn Thị Lan Hương tỷ lệ đau đầu là 10,38%; nhưng thấp hơn nhiều so với nghiên cứu của Hamoda và cs (2005) cho tuổi thai 13 - 20 tuần là 35% và 42,5% [103]. Nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần trong nghiên cứu của chúng tôi gặp biểu hiện đau đầu, chóng mặt cao hơn nhiều so với các tuổi thai khác, tuy nhiên vẫn thấp hơn nghiên cứu của Hamoda và cs (2005) cho tuổi thai 09 - 13 tuần là 26% và 42% [10].

Như vậy, nhóm tuổi thai 10 - 12 tuần tỷ lệ gặp triệu chứng ớn lạnh, rét run và sốt thấp nhất so với các nhóm tuổi thai khác, còn lại các TDKMM của thuốc khác gặp nhiều hơn đáng kể so với nhóm tuổi thai khác ở cả hai nhóm nghiên cứu.

Kết quả trên cho thấy ***phác đồ dùng MSP sau uống MFP 48 giờ không ưu việt hơn sau uống MFP 24 giờ trong hầu hết các TDKMM trừ yếu tố sốt khi ĐCTN.***

Bảng 4.6. So sánh một số TDKMM với tác giả khác

Tác giả \ TDKMM	Rét run (%)	Sốt (%)	Tiêu chảy (%)	Buồn nôn (%)	Nôn (%)	Mẩn ngứa (%)	Đau đầu (%)
Hamoda.H (2005)	70	70	52,2	65	62,5		35
Patil S.B (2008)	50	33,3	6,7	96,7	70		3,3
Chai.J (2009)	40,0	34,3	14,3	52,9			8,6
N.T.L.Huong (2012)	20,85	46,15	38,85	32,69	18,53	2,31	10,38
Madhuri. N (2016)	36,7	26,7	6,7	13,3			
Vũ Văn Khanh(2018)	69,13	63,04	20,87	19,13		1,74	8,70

4.5.2. Đánh giá mức độ chấp nhận của phương pháp

4.5.2.1. Mức độ chấp nhận TDKMM

TDKMM của thuốc là các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng không mong muốn mà người phụ nữ có thể gặp khi sử dụng thuốc trong thời gian nghiên cứu, chúng có thể gây khó chịu và ảnh hưởng tới sinh hoạt, thậm chí nguy hiểm đến tính mạng người sử dụng. Vì vậy, khi sử dụng thuốc người phụ nữ và thầy thuốc mong muốn các TDKMM này càng ít và dễ xử trí thì càng được chấp nhận. Trong nghiên cứu của chúng tôi các TDKMM của thuốc thường tự khỏi sau khi ngừng thuốc và dễ điều trị nên người phụ nữ dễ dàng chấp nhận.

Theo Bảng 3.31 nhóm I chỉ có 0,87% số phụ nữ cảm thấy TDKMM của thuốc nhiều hơn mong đợi tuy nhiên vẫn chấp nhận được, còn lại 99,13% số phụ nữ cảm nhận TDKMM ít hơn mong đợi và như mong đợi. Nhóm II chỉ có 2,61% số phụ nữ cảm thấy TDKMM nhiều hơn mong đợi, còn lại 97,39% số phụ nữ cảm nhận TDKMM ít hơn mong đợi và như mong đợi. Kết quả này tương đương với một số nghiên cứu khác: Nguyễn Thị Lan Hương (2012) các

phụ nữ tham gia nghiên cứu thì có 46,15% phụ nữ dễ dàng chấp nhận và 48,46% chấp nhận được các TDKMM của thuốc [6],[133]; Nguyễn Thị Như Ngọc (2011) số phụ nữ dễ chấp nhận và chấp nhận được các TDKMM của thuốc là 96,1% [7]; Von Hertzen. H và cs (2008) số phụ nữ cảm thấy TDKMM nhiều hơn mong đợi là 5,7%. Kết quả nghiên cứu chỉ ra không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về độ chấp nhận TDKMM của thuốc, với $p > 0,05$.

4.5.2.2. Độ chấp nhận thời gian ĐCTN

Thời gian ĐCTN là thời gian cần thiết để người phụ nữ thực hiện quá trình ĐCTN do đó họ mong muốn nó diễn ra nhanh nhất, thời gian nằm viện ngắn và giảm thời gian chờ đợi dẫn đến giảm căng thẳng về mặt tinh thần, giảm chi phí, đỡ mất ngày công lao động của họ và người nhà đi cùng. Trong nghiên cứu của chúng tôi phần lớn thời gian ĐCTN là theo dõi ngoại trú tại nhà và thời gian nằm viện chỉ trong 01 – 02 ngày, đặc biệt là nhóm tuổi thai 10 -12 tuần thời gian nằm viện chỉ diễn ra trong ngày. Chính vì thế người phụ nữ dễ dàng chấp nhận thời gian của quá trình ĐCTN.

Theo Bảng 3.32 nhóm I số phụ nữ đánh giá thời gian ĐCTN ngắn hơn mong đợi và như mong đợi là 93,91%; dài hơn mong đợi 6,09%. Nhóm II có số phụ nữ đánh giá thời gian ĐCTN ngắn hơn mong đợi và như mong đợi là 98,26%; dài hơn mong đợi chỉ 1,74%. Không có sự khác biệt giữa hai nhóm nghiên cứu về đánh giá sự chấp nhận thời gian ĐCTN với $p > 0,05$. Kết quả này tương đương với Nguyễn Thị Như Ngọc (2011) số phụ nữ dễ chấp nhận và chấp nhận được thời gian ĐCTN là 96,9%; Nguyễn Thị Lan Hương (2012) tỷ lệ này lần lượt là 70,77% và 26,92%. Như vậy dùng MSP sau uống MFP 24 giờ không ưu việt hơn sau uống MFP 48 giờ trong đánh giá cảm nhận về thời gian ĐCTN.

4.5.3. Mức độ hài lòng

Theo Bảng 3.33 nhóm I có tới 45,22% số phụ nữ rất hài lòng; 54,78% phụ nữ tham gia nghiên cứu hài lòng với phương pháp điều trị và nhóm II có tới 53,04% số phụ nữ rất hài lòng; 46,96% phụ nữ tham gia nghiên cứu hài lòng với phương pháp ĐCTN nội khoa này. Kết quả cho thấy số phụ nữ rất hài lòng ở nhóm II cao hơn nhóm I, tuy nhiên không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p > 0,05$. Như vậy ở cả hai nhóm nghiên cứu 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu đều rất hài lòng và hài lòng với phương pháp điều trị. Kết quả của chúng tôi cao hơn các nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) thì có 93,46% số phụ nữ rất hài lòng và hài lòng với phương pháp điều trị [6]; theo Nguyễn Thị Như Ngọc (2011) có 97,7% số phụ nữ rất hài lòng và hài lòng [7]; cao hơn nhiều so với tác giả Dickinson và cs (2002) tỷ lệ này là 86% [134]; Hamoda (2005) tỷ lệ này là 62,5% [103]; Lokeland. M (2010) tỷ lệ này là 91%. Thực tế người phụ nữ Việt Nam cho rằng phương pháp ĐCTN nội khoa này hiệu quả, an toàn cao, TDKMM của thuốc dễ chấp nhận, phương pháp này tự nhiên hơn, kín đáo hơn và ít ảnh hưởng đến sức khỏe, thời gian ĐCTN và nằm viện ngắn, đặc biệt phương pháp này mang tính nhân văn do thai nhi sảy ra vẫn còn nguyên vẹn... vì thế mà các nghiên cứu tại Việt Nam số phụ nữ hài lòng rất cao so với nghiên cứu trên thế giới.

KẾT LUẬN

1. Hiệu quả của phương pháp ĐCTN bằng thuốc MFP phối hợp MSP

- Hiệu quả giống nhau giữa nhóm I và nhóm II.
 - + Tỷ lệ thành công ở của hai nhóm nghiên cứu là 100%.
 - + Tỷ lệ sảy thai hoàn toàn của nhóm I là 97,39% của nhóm II là 98,26%.
- Tỷ lệ phải hút BTC của nhóm II là 1,74 % và nhóm I là 2,61%.
- + Tỷ lệ sỏ rau tự nhiên của hai nhóm nghiên cứu là 100%. Tỷ lệ phải bổ sung MSP để bong và sỏ rau không có sự khác biệt giữa hai nhóm, trong đó tuổi thai 10 -12 tuần là cao nhất sau đó giảm dần khi tuổi thai tăng.
 - + Thời gian sỏ rau trung bình không có sự khác biệt giữa nhóm I và nhóm II. Thời gian bong và sỏ rau dài nhất ở nhóm tuổi thai 10 -12 tuần sau đó giảm dần khi tuổi thai tăng.
 - Một số yếu tố ở nhóm II hiệu quả hơn so với nhóm I.
 - + Thời gian trung bình sảy thai của nhóm II là $5,35 \pm 2,76$ giờ ngắn hơn nhóm I là $6,38 \pm 2,81$ giờ.
 - + Lượng MSP trung bình gây sảy thai của nhóm II là $1297,39 \pm 353,79$ mcg thấp hơn nhóm I là $1429,57 \pm 351,68$ mcg.
 - + Thời gian nằm viện trung bình của nhóm II là $1,43 \pm 0,50$ ngày ngắn hơn nhóm I là $1,63 \pm 0,50$ ngày và thời gian nằm viện ngắn nhất ở nhóm tuổi thai 10 -12 tuần sau đó tăng dần theo tuổi thai.

2. Độ an toàn và sự chấp nhận của phác đồ ĐCTN

- Độ an toàn của phương pháp ĐCTN ở nhóm I không có sự khác biệt so với nhóm II.
- + Không có trường hợp nào có tai biến, biến chứng nặng.
- + TDKMM hay gặp nhất ở cả hai nhóm là ớn lạnh, rét run và sốt...
- + TDKMM của thuốc trong nghiên cứu ở nhóm I tương tự nhóm II,

ngoại trừ sốt gặp ở nhóm II ít hơn nhóm I (56,52% so với 69,57%). Các TDKMM thường tự khỏi và dễ điều trị.

- Sự chấp nhận của phương pháp ĐCTN ở nhóm I không có sự khác biệt so với nhóm II.

+ Số phụ nữ dễ dàng chấp nhận TDKMM của thuốc khi ĐCTN ở nhóm I là 99,13% và nhóm II là 97,39%.

+ Số phụ nữ dễ dàng chấp nhận thời gian ĐCTN ở nhóm I là 93,91% và nhóm II là 98,26%.

- Có 100% phụ nữ tham gia nghiên cứu rất hài lòng và hài lòng với phương pháp ĐCTN ở cả hai nhóm.

KIẾN NGHỊ

- Hai phác đồ ĐCTN nội khoa này nên được bổ sung vào phác đồ ĐCTN bằng thuốc trong hướng dẫn Quốc gia Việt Nam về sức khỏe sinh sản.

- Với tuổi thai 10 - 12 tuần có thể điều trị, theo dõi ngoại trú để giảm chi phí, giảm thời gian đi lại và áp lực về tinh thần cho người phụ nữ.

- Tiếp tục nghiên cứu phác đồ này với các trường hợp ĐCTN có sẹo mổ cũ ở tử cung và tuổi thai cao hơn.

MỘT SỐ THUẬN LỢI VÀ KHÓ KHĂN KHI THỰC HIỆN ĐỀ TÀI

1. Thuận lợi

- Đây là một phần trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, đa trung tâm của Concept Foundation nên có một số thuận lợi sau:

+ Đề tài có phương pháp nghiên cứu và thiết kế nghiên cứu rõ ràng, chặt chẽ, khoa học.

+ Được tài trợ về kinh phí, thuốc sử dụng trong nghiên cứu.

+ Có sự tập huấn và giám sát, kiểm tra liên tục từng trường hợp và quá trình nghiên cứu vì vậy kết quả nghiên cứu được trung thực có tính khoa học cao.

- Được sự giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất của phòng đào tạo sau đại học và bộ môn Phụ sản trường Đại học Y Hà Nội, đặc biệt là sự chỉ bảo nhiệt tình của các thầy cô chuyên ngành Sản Phụ khoa.

- Được sự giúp đỡ và tạo điều kiện tốt nhất của BGD và các khoa phòng liên quan của Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Đề tài được thực hiện tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, cơ sở có kinh nghiệm và uy tín hàng đầu về đào tạo chuyên ngành Sản phụ khoa.

- Nguồn phụ nữ tham gia nghiên cứu đa dạng, phong phú.

2. Những khó khăn

- Đây là một phần trong nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, ngẫu nhiên, đa trung tâm của Concept Foundation nên có một số khó khăn sau:

+ Nghiên cứu chỉ được tiến hành sau khi các Hội đồng khoa học của cấp có thẩm quyền đã phê duyệt (cấp bệnh viện, cấp bộ Y tế) do đó có nhiều thủ tục giấy tờ, mất nhiều thời gian chờ đợi.

+ Cỡ mẫu nghiên cứu, tiêu chuẩn lựa chọn của nghiên bị giới hạn bởi đề tài.

+ Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng phác đồ mới, dùng thuốc liều cao nên tạo ra sự lo ngại về tính an toàn của các thầy thuốc, đặc biệt là người phụ nữ khi tư vấn tham gia nghiên cứu.

CÁC CÔNG TRÌNH NGHIÊN CỨU LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN

1. **Vũ Văn Khanh, Phạm Huy Hiền Hào, Vũ Văn Du (2017).** Một số đặc điểm của phụ nữ sử dụng mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 20 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 12, trang 58-60.
2. **Vũ Văn Khanh (2017).** Một số tác dụng phụ và sự chấp nhận của phụ nữ sử dụng mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 20 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 12, trang 123-125.
3. **Vũ Văn Khanh, Phạm Huy Hiền Hào, Vũ Văn Du (2018).** Hiệu quả và độ an toàn của phác đồ mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén từ 10 đến 12 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương, *Tạp chí y học Việt Nam*, số 1 tháng 7, trang 135-138.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2009). *Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khoẻ sinh sản*, ban hành kèm theo Quyết định số 4620/QĐ-BYT ngày 25/11/2009 của Bộ trưởng Bộ Y tế, tr. 384-395.
2. Bộ Y tế (2016). *Hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khoẻ sinh sản*, ban hành kèm theo Quyết định số 4128/QĐ-BYT ngày 29/7/2016 của Bộ trưởng Bộ Y tế, tr. 403 - 414.
3. Gemzell, D. K. and S. Lalitkumar (2008). Second trimester medical abortion with mifepristone–misoprostol and misoprostol alone: a review of methods and management. *Reproductive health matters*, 16(31): p. 162-172.
4. Lim, L.M. and K. Singh (2014). Methods of abortion in first and second trimester. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4(15): p. 924.
5. Nguyễn Thị Nga (2013). *Nghiên cứu tình hình phá thai 6 – 12 tuần tại bệnh viện Phụ Sản Trung ương trong 06 tháng đầu năm 2013*. Luận án thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
6. Nguyễn Thị Lan Hương (2012). *Nghiên cứu hiệu quả phá thai từ 13 đến 22 tuần của misoprostol đơn thuần và mifepristone kết hợp misoprostol*. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
7. Ngoc, N.T.N., et al (2011). Mifepristone and misoprostol compared with misoprostol alone for second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 118(3): p. 601-608.
8. Trương Thị Kim Hoàn (2012). Hiệu quả của mifepristone kết hợp Misoprostol trong phá thai từ 13 - 22 tuần tại bệnh viện Phụ sản- nhi Bình Dương. *Hội nghị ban chấp hành và nghiên cứu khoa học toàn quốc khóa XVI - Nhiệm kỳ 2009 - 2014*, tr 123.

9. Tang, O.S., et al (2002). Pilot study on the use of repeated doses of sublingual misoprostol in termination of pregnancy up to 12 weeks gestation: efficacy and acceptability. *Human Reproduction*, 17(3): p. 654-658.
10. Hamoda, H., et al (2005). A randomised controlled trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion up to 13 weeks of gestation. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 112(8): p. 1102-1108.
11. Joensuu.M, H., et al (2015). A simple procedure for termination of pregnancy in the late first trimester with mifepristone and misoprostol. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 5(11): p. 573.
12. Goh, S.E. and K.J. Thong (2006). Induction of second trimester abortion (12–20 weeks) with mifepristone and misoprostol: a review of 386 consecutive cases. *Contraception*, (5): p. 516-519.
13. Lokeland, M., et al (2010). Medical abortion at 63 to 90 days of gestation. *Obstetrics & Gynecology*, 115(5): p. 962-968.
14. Ashok, P., et al (2004). Midtrimester medical termination of pregnancy: a review of 1002 consecutive cases. *Contraception*, 69(1): p. 51-58.
15. Akkenapally, P.L (2016). A comparative study of misoprostol only and mifepristone plus misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 66(1): p. 251-257.
16. Agarwal, N., et al (2014). Evaluation of mifepristone and misoprostol for medical termination of pregnancy between 13-20 weeks of gestation. *Indian Journal of Clinical Practice*, Vol. 24, No. 9, p. 859-862.

17. Hou, S., et al (2010). One and two day mifepristone – misoprostol intervals for second trimester termination of pregnancy between 13 and 16 weeks of gestation. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 111(2): p. 126-130.
18. Chaudhuri, P., et al (2014). Dosing interval of 24hours versus 48hours between mifepristone and misoprostol administration for mid-trimester termination of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 124(2): p. 134-138.
19. Harold Ellis (2001). Các cơ quan sinh dục nữ. *Giải phẫu học lâm sàng*, nhà xuất bản Y học, sách dịch, tr. 167 - 173.
20. Nguyễn Mạnh Trí (2005). *Nghiên cứu về độ dài cổ tử cung trong thời kỳ thai nghén và ý nghĩa tiên lượng dọa đẻ non*. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
21. Dương Thị Cương, Phan Trường Duyệt (1987). Những thay đổi về giải phẫu và sinh lý trong khi có thai. *Sản khoa*, nhà xuất bản Y học, tr. 102 - 120.
22. Nguyễn Việt Hùng (2004). Thay đổi giải phẫu và sinh lý ở người phụ nữ có thai. *Bài giảng Sản Phụ khoa*, tập I, nhà xuất bản Y học, tr. 36 - 51.
23. Permezel, M. and P. Wein (2015). Anatomy and physiology of pregnancy. *Beischer & MacKay's Obstetrics, Gynaecology and the Newborn*, p. 14.
24. Yount, S.M. and N. Lassiter (2013). The pharmacology of prostaglandins for induction of labor. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 58(2): p. 133-144.
25. Blesson, C.S. and Sahlin. L (2014). Prostaglandin E and F receptors in the uterus. *Receptors & Clinical Investigation*, 1(2).
26. Gibb, W (1998). The role of prostaglandins in human parturition. *Annals of medicine*, 30(3): p. 235-241.

27. O'Brien, W.F (1995). The role of prostaglandins in labor and delivery. *Clinics in perinatology*, 22(4): p. 973-984.
28. Tenore, J.L (2003). Methods for cervical ripening and induction of labor. *American family physician*, 67(10): p. 2123-2128.
29. Mesiano, S (2001). Roles of estrogen and progesterone in human parturition, in *The endocrinology of parturition*. Karger Publishers, p. 86-104.
30. Andersson, S., et al (2008). Estrogen and progesterone metabolism in the cervix during pregnancy and parturition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93(6): p. 2366-2374.
31. Blanks, A.M. and S. Thornton (2003). The role of oxytocin in parturition. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 110(s20), p. 46-51.
32. Fuchs, A.-R (2013). The role of oxytocin in parturition. *Current topics in experimental endocrinology*, 4: p. 231-265.
33. Nguyễn Thái Hà (2007) . Nong và gắp thai từ 13 tuần đến 18 tuần. *Tạp chí Phụ Sản số đặc biệt*, 3 - 4/2007, tr. 295 - 301.
34. Morris, J.L., et al (2017). FIGO's updated recommendations for misoprostol used alone in gynecology and obstetrics. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 138(3): p. 363-366.
35. Casey, F.E., et al (2016). A randomized controlled trial evaluating same-day mifepristone and misoprostol compared to misoprostol alone for cervical preparation prior to second-trimester surgical abortion. *Contraception*, 94(2): p. 127-133.
36. Ohannessian, A., et al (2016). Mifepristone and misoprostol for cervical ripening in surgical abortion between 12 and 14 weeks of gestation: a randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 201: p. 151-155.

37. Edelman, A.B., et al (2006). Cervical preparation using laminaria with adjunctive buccal misoprostol before second-trimester dilation and evacuation procedures: a randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*, 194(2): p. 425-430.
38. Fox, M.C. and C.M. Krajewski (2014). Cervical preparation for second-trimester surgical abortion prior to 20 weeks' gestation. *Contraception*, 89(2): p. 75-84.
39. du Vigneaud, V., et al (1953). The sequence of amino acids in oxytocin, with a proposal for the structure of oxytocin. *Journal of Biological Chemistry*, 205(2): p. 949-957.
40. Baskett, T.F (2003). The development of prostaglandins. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 17(5): p. 703-706.
41. Weeks, A. and A. Faundes (2007). Misoprostol in obstetrics and gynecology. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99: p. 156-159.
42. Lin, C., S. Chien, and C. Chen (2011). The use of misoprostol in termination of second-trimester pregnancy. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*, 50(3): p. 275-282.
43. Tang, J., et al (2013). WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 121(2): p. 186-189.
44. Lê Hoài Chương (2005). *Nghiên cứu tác dụng làm mềm mở cổ tử cung và gây chuyển dạ của misoprostol*. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
45. Nguyễn Huy Bảo (2010). *Đánh giá hiệu quả, tác dụng phụ và tính an toàn của việc sử dụng misoprostol trong phá thai 3 tháng giữa*. Luận án tiến sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.

46. Bunxu Inthapatha (2007). *Nghiên cứu sử dụng misoprostol đơn thuần trong phá thai với tuổi thai từ 17 - 24 tuần tại Bệnh viện Phụ Sản Trung ương năm 2006*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
47. Philibert, D. and G. Teutsch (1990). RU 486 development. *Science*, 247(4943): p. 622-622.
48. Lê Thiện Thái, Vũ Văn Khanh (2015). Nhận xét hiệu quả làm mềm mở cổ tử cung bằng đặt bóng Foley vào lỗ trong ống cổ tử cung và kéo liên tục ở các trường hợp đình chỉ thai nghén có sẹo mổ đẻ cũ. *Tạp chí phụ sản*, tập 13(2), tr. 80-82.
49. Goldberg, A.B., M.B. Greenberg, and P.D. Darney (2001). Misoprostol and pregnancy. *New England Journal of Medicine*, 344(1): p. 38-47.
50. Tang, O.S., et al (2002). Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human reproduction*, 17(2): p. 332-336.
51. Zieman, M., et al (1997). Absorption kinetics of misoprostol with oral or vaginal administration. *Obstetrics & Gynecology*, 90(1): p. 88-92.
52. Khan, R.U., et al (2004). Oral, rectal, and vaginal pharmacokinetics of misoprostol. *Obstetrics & Gynecology*, 103(5): p. 866-870.
53. Madhuri, N., et al (2016). Randomised comparison of oral and vaginal misoprostol when combined with mifepristone for termination of second trimester pregnancy. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 5(2): p. 509-513.
54. Schaff, E.A., DiCenzob. R., and Fielding. S.L. (2005). Comparison of misoprostol plasma concentrations following buccal and sublingual administration. *Contraception*, 71: p. 22-25
55. Lehair, J., et al (1989). Expulsion of arrested pregnancy product in the 2d trimester using a prostaglandin E1 analog administered intravaginally. Apropos of 12 cases. *Revue francaise de gynecologie et d'obstetrique*, 84(1): p. 19-23.

56. Lee, Y. et al (2010). The use of misoprostol before hysteroscopic surgery in non-pregnant premenopausal women: a randomized comparison of sublingual, oral and vaginal administrations. *Human reproduction*, 25(8): p. 1942-1948.
57. Waddell, G., et al (2008). Cervical ripening using vaginal misoprostol before hysteroscopy; a double blinded randomized trial. *Journal of minimally invasive gynecology*, 15(6): p. 123S-124S.
58. Alfirevic, Z. and A. Weeks (2001). Oral misoprostol for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev*, 2.
59. Hofmeyr, G.J., Gülmezoglu A.M, and Pileggi. C (2010). Vaginal misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane Library*.(10).
60. Muzonzini, G. and G.J. Hofmeyr (2004). Buccal or sublingual misoprostol for cervical ripening and induction of labour. *The Cochrane Library*(4).
61. Bugalho, A., et al (2004). Misoprostol for prevention of postpartum hemorrhage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, p.1-6.
62. Mousa, H. and Z. Alfirevic (2007). Treatment for primary postpartum haemorrhage (Review). *Cochrane Database Syst Rev*, 1: p. CD003249.
63. Winikoff, B., et al (2010). Treatment of post-partum haemorrhage with sublingual misoprostol versus oxytocin in women not exposed to oxytocin during labour: a double-blind, randomised, non-inferiority trial. *The Lancet*, 375(9710): p. 210-216.
64. Nagaria, T. and N. Sirmor (2011). Misoprostol vs mifepristone and misoprostol in second trimester termination of pregnancy. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 61(6): p. 659-662.
65. von Hertzen, H., et al (2008). Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Human Reproduction*, 24(1): p. 106-112.

66. Ho, P., et al (2007). Misoprostol for the termination of pregnancy with a live fetus at 13 to 26 weeks. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99(S2).
67. Vogel, D., et al (2004). Misoprostol versus methylergometrine: pharmacokinetics in human milk. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 191(6): p. 2168-2173.
68. Pastuszak, A., et al (1998). Use of misoprostol during pregnancy and Möbius' syndrome in infants. *N Engl J Med*, 339: p. 1553.
69. Holmes, L.B (2002). Teratogen-induced limb defects. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 112(3): p. 297-303.
70. Vauzelle, C., et al (2013). Birth defects after exposure to misoprostol in the first trimester of pregnancy: prospective follow-up study. *Reproductive Toxicology*, 36: p. 98-103.
71. Bos-Thompson, M.A., et al (2008). Möbius syndrome in a neonate after mifepristone and misoprostol elective abortion failure. *Annals of Pharmacotherapy*, 42(6): p. 888-892.
72. Ashok, P.W. and Templeton. A (1999). Nonsurgical mid-trimester termination of pregnancy: a review of 500 consecutive cases. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 106(7): p. 706-710.
73. Kaur, M., et al (2015). Mifepristone followed by misoprostol for mid trimester abortion a prospective study. *Indian Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2(4): p. 227-231.
74. Robbins, A. and Spitz I.M (1996). Mifepristone: clinical pharmacology. *Clinical obstetrics and gynecology*, 39(2): p. 436-450.
75. DeHart, R.M. and M.S. Morehead (2001). Mifepristone. *Annals of Pharmacotherapy*, 35(6): p. 707-719.
76. Heikinheimo, O (1997). Clinical pharmacokinetics of mifepristone. *Clinical pharmacokinetics*, 33(1): p. 7-17.

77. Sarkar, N (2002). Mifepristone: bioavailability, pharmacokinetics and use-effectiveness. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 101(2): p. 113-120.
78. Henderson, J.T., et al (2005). Safety of mifepristone abortions in clinical use. *Contraception*, 72(3): p. 175-178.
79. Beal, M.W. and K. Simmonds (2002). Clinical uses of mifepristone: an update for women's health practitioners. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 47(6): p. 451-460.
80. Wu, J (2010). Medication abortion using mifepristone and misoprostol, in primary care procedures in women's health. *Springer*. p. 347-362.
81. Prairie, B.A., et al (2007). Mifepristone versus laminaria: a randomized controlled trial of cervical ripening in midtrimester termination. *Contraception*, 76(5): p. 383-388.
82. Sääv.I, et al (2010). Medical abortion in lactating women—low levels of mifepristone in breast milk. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 89(5): p. 618-622.
83. Perry, R. and Harwood. B (2013). Options for second-trimester termination, *Contemporary Ob/Gyn* 58 (11), p. 60.
84. Nilas, L., et al (2007). One or two day mifepristone–misoprostol interval for second trimester abortion. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 86(9): p. 1117-1121.
85. Mentula, M., Suhonen S., and Heikinheimo. O (2011). One and two day dosing intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy a randomized trial. *Human reproduction*: p. 218.
86. Borgatta, L. and N. Kapp (2011). Labor induction abortion in the second trimester: *Release date February 2011 SFP Guideline 2011*. *Contraception*, 84(1).

87. RCOG (2011). [The care of women requesting induced abortion](#) *Evidence-based Clinical Guideline No. 7*, p. 68-75.
88. ACOG (2013). Second trimester abortion. (*ACOG practice bulletin; no. 135*). *Obstet Gynecol*, 121(6): p. 394-406.
89. WHO (2014). Clinical practice handbook for safe abortion. *World Health Organization*, p. 22-39.
90. RCOG (2015). [Best practice in comprehensive abortion care](#). *Best Practice Paper No. 2*, p. 1-6.
91. RCOG (2016). [Best practice in comprehensive abortion care](#). *Best Practice Paper No. 3*, p.1-8.
92. Tang, O.S., et al (2009). Pharmacokinetics of repeated doses of misoprostol. *Human reproduction*, 24(8): p. 1862-1869.
93. Aronsson, A., M. Bygdeman, and K. Gemzell-Danielsson (2004). Effects of misoprostol on uterine contractility following different routes of administration. *Human reproduction*, 19(1): p. 81-84.
94. Modak, R., et al (2014). Comparative study of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester induced abortion. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, 4(13): p. 751.
95. Jogi, S.R (2017). Comparative study of sublingual and vaginal misoprostol in second trimester induced abortion. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 4(5): p. 1453-1459.
96. Bracken, H., et al (2007). Mifepristone followed in 24 hours to 48 hours by misoprostol for late first-trimester abortion. *Obstetrics & Gynecology*, 109(4): p. 895-901.
97. Webster, D., G.C. Penney, and A. Templeton (1996). A comparison of 600 and 200 mg mifepristone prior to second trimester abortion with the prostaglandin misoprostol. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 103(7): p. 706-709.

98. Von Hertzen, H., et al (2000). Comparison of two doses of mifepristone in combination with misoprostol for early medical abortion: a randomised trial. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, p.524-530.
99. Narayanamma, V.L (2015). A randomized trial comparing 600 mg with 200 mg of mifepristone followed by oral misoprostol for termination of early pregnancy. *National Journal of Research in Community Medicine*, Vol.4, Issue 3, p 254-260.
100. Cheng, L (1999). Termination of 10-16 weeks's gestation with mifepristone plus misoprostol: a multicentre randomized clinical trial. *Zhonghua fu chan ke za zhi*, 34(5): p. 268-271.
101. Tang, O.S., et al (2005). A prospective randomized comparison of sublingual and oral misoprostol when combined with mifepristone for medical abortion at 12–20 weeks gestation. *Human reproduction*, 20(11): p. 3062-3066.
102. Chai, J., et al (2008). A randomized trial to compare two dosing intervals of misoprostol following mifepristone administration in second trimester medical abortion. *Human Reproduction*, 24(2): p. 320-324.
103. Hamoda, H., et al (2005). A randomized trial of mifepristone in combination with misoprostol administered sublingually or vaginally for medical abortion at 13–20 weeks gestation. *Human Reproduction*. 20(8): p. 2348-2354.
104. Dickinson, J.E., et al (2014). Mifepristone and oral, vaginal, or sublingual misoprostol for second-trimester abortion: a randomized controlled trial, *Obstetrics & Gynecology*, 123(6): p. 1162-1168.
105. Nguyễn Thị Hồng Minh (2004). *So sánh hai phương pháp phối hợp mifepriston và misoprostol và misoprostol đơn thuần để phá thai sớm cho tuổi thai hết 7 tuần*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.

106. Đặng Thị Ngọc Thơ (2013). *Nghiên cứu hiệu quả rút ngắn thời gian sử dụng misoprostol sau mifepriston trong phá thai nội khoa với tuổi thai đến hết 9 tuần*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
107. Abbas, D.F., et al (2016). Simultaneous administration compared with a 24-hour mifepristone – misoprostol interval in second-trimester abortion: a randomized controlled trial. *Obstetrics & Gynecology*, 128(5): p. 1077-1083.
108. Hawker, G.A., et al (2011). Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (vas pain), numeric rating scale for pain (nrs pain), mcgill pain questionnaire (mpq), short-form mcgill pain questionnaire (sf-mpq), chronic pain grade scale (cpgs), short form-36 bodily pain scale (sf-36 bps), and measure of intermittent and constant osteoarthritis pain (icoap). *Arthritis care & research*, 63(S11).
109. Dabash, R., et al (2015). A double-blind randomized controlled trial of mifepristone or placebo before buccal misoprostol for abortion at 14-21 weeks of pregnancy. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 130(1): p. 40-44.
110. Sharma, N., et al (2017). Different time schedules of mifepristone and misoprostol in second trimester medical abortion: a comparative study. *Journal of Midwifery and Reproductive Health*, p. 1-5.
111. Shaw, K.A., et al (2013). Mifepristone – misoprostol dosing interval and effect on induction abortion times: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 121(6): p. 1335-1347.
112. Bharti, A. and Kumari S. (2016). Efficacy of vaginal misoprostol in second-trimester abortion. *International journal of scientific study*, 3(12): p. 130-135.

113. Mentula, M., S. Suhonen, and O. Heikinheimo (2011). One and two day dosing intervals between mifepristone and misoprostol in second trimester medical termination of pregnancy a randomized trial. *Human reproduction*, 26(10): p. 2690-2697.
114. Carbonell, J.L., et al (1998). Vaginal misoprostol for early second-trimester abortion. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 3(2): p. 93-98.
115. Phan Thanh Hải (2008). *Nghiên cứu một số lý do, đánh giá hiệu quả của misoprostol trong phá thai từ 17 đến 22 tuần tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương năm 2008*. Luận văn tốt nghiệp bác sỹ chuyên khoa cấp II, Trường Đại học Y Hà Nội.
116. Đặng Văn Hải (2015). *Nghiên cứu xử trí thai dị dạng ở tuổi thai từ 13 đến 27 tuần được đình chỉ thai nghén tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương 2009*. Luận văn thạc sỹ y học, Trường Đại học Y Hà Nội.
117. ACOG (2015). Preterm (Premature) labor and birth, p.1
118. Le Roux, P.A., et al (2001). Second trimester termination of pregnancy for fetal anomaly or death: comparing mifepristone/misoprostol to gemeprost. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 95(1): p. 52-54.
119. Bebbington, M.W., et al (2002). A randomized controlled trial comparing two protocols for the use of misoprostol in midtrimester pregnancy termination. *American journal of obstetrics and gynecology*, 187(4): p. 853-857.
120. Von Hertzen, H., et al (2009). Comparison of vaginal and sublingual misoprostol for second trimester abortion: randomized controlled equivalence trial. *Human Reproduction*, 24(1): p. 106-112.
121. Milani, F., S.H. Sharami, and S. Arjmandi (2014). Comparison of sublingual and vaginal misoprostol for second-trimester pregnancy terminations. *Journal of family & reproductive health*, 8(1): p. 41.

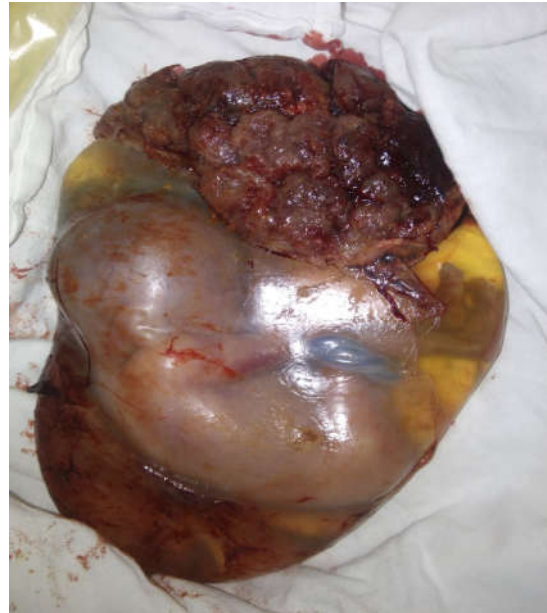
122. Nautiyal, D., et al (2015). Comparative study of misoprostol in first and second trimester abortions by oral, sublingual, and vaginal routes. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*, 65(4): p. 246-250.
123. Ashok, P.W., et al (2002). A randomized comparison of medical abortion and surgical vacuum aspiration at 10–13 weeks gestation. *Human reproduction*, 2002. 17(1): p. 92-98.
124. Bartley, J. and D.T. Baird (2002). A randomised study of misoprostol and gemeprost in combination with mifepristone for induction of abortion in the second trimester of pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 109(11): p. 1290-1294.
125. Rao, Y.A.S.S., Aruna S., and Sarada B.K (2015). A study on the use of a combination of mifepristone and misoprostol for second trimester termination of pregnancy. *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences*, 4(97): p. 16210-16213.
126. Patil, N.G., et al (2017). A randomised controlled trial to compare the efficacy of preinduction with mifepristone 12 hours versus 24 hours prior for second trimester pregnancy termination. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 6(8): p. 3628-3632.
127. Singh, V., et al (2016). Evaluation of mid trimester abortion (13-20 weeks) using newer regimen of mifepristone with misoprostol versus misoprostol alone. *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 5(10): p. 3542-3546.
128. Louie, K.S., et al (2017). Second trimester medical abortion with mifepristone followed by unlimited dosing of buccal misoprostol in Armenia. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 22(1): p. 76-80.

129. Patil, S.B (2008). A comparative study using combination of mifepristone and misoprostol and single drug misoprostol only for second trimester abortion, p. 48.
130. Singh, K., et al (2003). A viable alternative to surgical vacuum aspiration: repeated doses of intravaginal misoprostol over 9 hours for medical termination of pregnancies up to eight weeks. *An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*,. 110(2): p. 175-180.
131. Herabutya, Y., et al (2001). Second trimester pregnancy termination: a comparison of 600 and 800 micrograms of intravaginal misoprostol. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 27(3): p. 125-128.
132. Carbonell, J., et al (2001). Misoprostol for abortion at 9-12 weeks' gestation in adolescents. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care*, 6(1): p. 39-45.
133. Nguyễn Thị Lan Hương (2014). Đánh giá mức độ hài lòng của khách hàng và một số tác dụng phụ của phương pháp phá thai bằng misoprostol ở tuổi thai từ 13 đến 22 tuần tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương. *Tạp chí Dược học*, 51(9): p. 05-09.
134. Dickinson, J.E, et al (2002). The optimization of intravaginal misoprostol dosing schedules in second-trimester pregnancy termination. *American journal of obstetrics and gynecology*, 186(3): p. 470-474.

MỘT SỐ HÌNH ẢNH TRONG NGHIÊN CỨU



Sẩy cả bọc thai 16 tuần



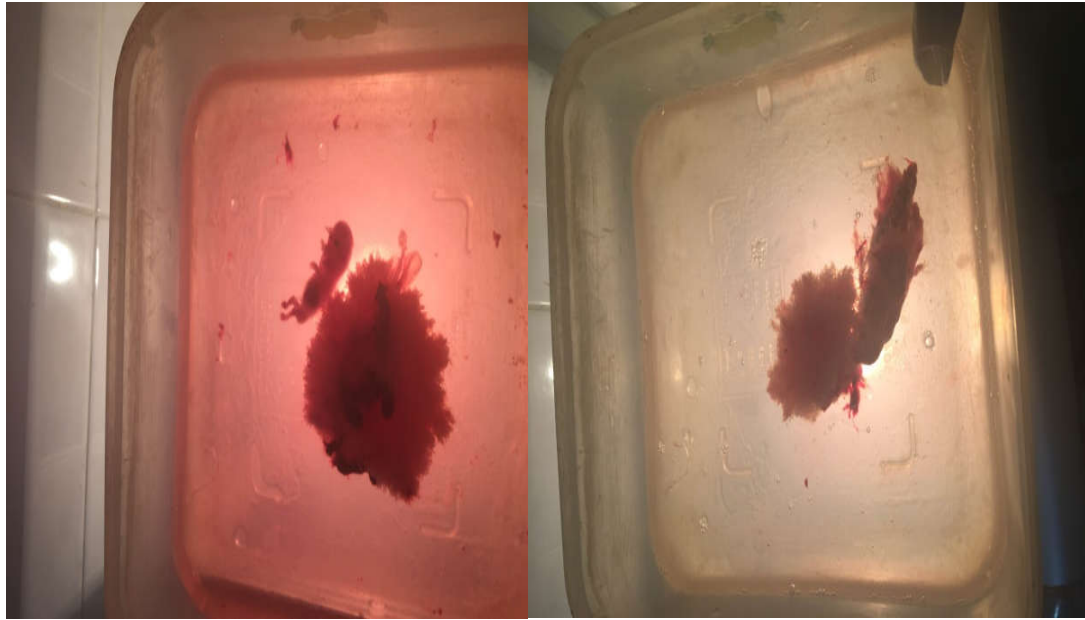
Sẩy cả bọc thai 20 tuần



Sẩy cả bọc thai 17 tuần

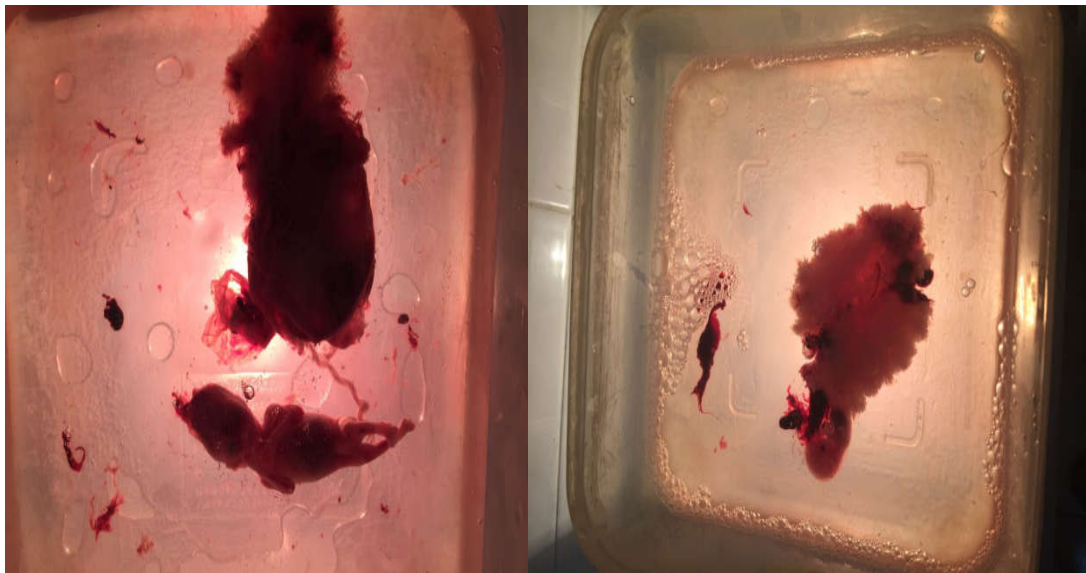


Sau sẩy thai 17 tuần



Sấy thai và rau 12 tuần

Sấy thai và rau 11 tuần



Sấy thai và rau 12 tuần

Sấy thai và rau 10 tuần

PHIẾU THU THẬP SỐ LIỆU NGHIÊN CỨU

MÃ BỆNH NHÂN:

Mã nghiên cứu:

MẪU GHI SỐ 1: thông tin chung

Họ và tên:

Địa chỉ:

Số điện thoại:

Ngày ký:

Phần 1: Các câu hỏi chung

1. Chị ấy có đủ tiêu chuẩn, sức khỏe để phá thai hợp pháp không?
2. Chị ấy có thai sống trong buồng tử cung ở tuổi thai 64-140 ngày tính tới ngày điều trị, đánh giá bằng phông vấn?
3. Chị ấy có dị ứng với mifepristone hoặc misoprostol hoặc bất kỳ prostaglandins nào không?
4. Chị ấy có sử dụng corticosteroid lâu dài không?
5. Chị ấy có thiếu máu hồng cầu liềm hoặc rối loạn đông máu không?
6. Chị ấy có vòng tránh thai trong buồng tử cung không?
7. Chị ấy có rối loạn chuyển hóa porphyria không?
8. Chị ấy có bằng chứng về bệnh gan nặng hay tái phát không?
9. Chị ấy đã từng mổ đẻ chưa?
10. Chị ấy có nghiện thuốc lá nặng không (hơn 20 điếu/ngày)?
11. Chị ấy có đồng ý quay lại tái khám theo lịch hẹn không?
12. Tuổi thai có nằm trong giới hạn nghiên cứu không: +
[số tuần + ngày]
13. Mức hemoglobin trong giới hạn chấp nhận (> 90 g/l)
14. Tử cung có gì bất thường không?
15. Chị ấy có đủ điều kiện tham gia nghiên cứu không?
16. Chị ấy có tự nguyện ký tham gia nghiên cứu không?

Phần 2. Thông tin cá nhân

1. Ngày tiếp nhận : ngày/tháng/năm

2. Tuổi tính đến lần sinh nhật gần đây nhất:

3. Dân tộc:

4. Tình trạng hôn nhân

a = đã kết hôn hoặc sống như vợ chồng

b = ly thân/li dị/góa

c = chưa chồng

d = không có câu trả lời

5. Trình độ học vấn hoàn thành cao nhất

a = chưa từng đến trường

b = tiểu học

c = trung học cơ sở

d = THPT

e = trên trung học phổ thông, ghi rõ

6. Nghề nghiệp

a = học sinh, sinh viên

b = nội trợ

c = nông dân

d = công chức

Phần 3: khám toàn thân: mạch, huyết áp

Phần 4: khám sản phụ khoa

1. Bệnh sử sản phụ khoa: chị ấy đã từng có thai trước đó chưa?

a = Số sinh

b = Sảy thai

c = Phá thai

2. Khám sản phụ khoa: tử cung, CTC, phần phụ...

Phần 5: lý do phá thai, thai có gì bất thường không trên siêu âm không?

Phần 6 : Ngày, giờ uống mifepristone trên thực tế [00:01-24:00] giờ

MẪU GHI SỐ 2: sử dụng MSP, tóm tắt sảy thai, sỏ rau

Phần 1: thông tin chung

1. Có đòi hỏi trợ giúp về y tế nào sau khi uống **MFP** không? *Nếu có:*
2. Ngày, giờ đặt âm đạo MSP [00:01-24:00] giờ

Phần 2: phiếu sử dụng MSP

1. Thời gian sử dụng MSP trên thực tế [00:01-24:00] giờ từng liều
2. Mạch[lần/phút]
3. Huyết áp
4. Nhiệt độ [C°]:
5. Các triệu chứng tác dụng phụ khi sử dụng MSP

a = Buồn nôn

b = Nôn

c = Ỉa chảy

d = Chóng mặt

e = Đau đầu

f = Đau bụng dưới

g = Mức độ đau bụng dưới (theo thang điểm VAS, 00-10)

h = Ra máu

i = Phát ban

j = Ốm lạnh/rét run

g = Các dấu hiệu và triệu chứng khác:

6. Khách hàng có được điều trị thuốc gì những giờ trước đó không?

Phần 3: tóm tắt quá trình sảy thai

1. Bao nhiêu liều MSP đã được sử dụng? viên

2. Thai đã tổng xuất chưa? chưa rồi

a = Ngày, giờ tổng xuất thai:

b = Thời gian tính từ lúc bắt đầu dùng MSP (phút)

3. Rau thai đã tổng xuất chưa?

a = chưa

b = rồi, một phần

c = rồi, hoàn toàn

4. Ngày, giờ tổng xuất rau
5. Thời gian tính từ lúc sổ thai(phút)
6. Có thủ thuật lấy thai nào được tiến hành không?

a = không

b = hút thai

c = nạo thai

Phần 4: kết quả điều trị của nghiên cứu (trước khi xuất viện)

1 = sẩy thai hoàn toàn

2 = sẩy thai không hoàn toàn

3 = điều trị bổ sung:

Phần 5: tai biến, biến chứng

1= Có phải truyền máu hoặc truyền dịch không?

2= Số ngày điều trị tai biến

3 = Các tai biến khác

Phần 6:

1= Xét nghiệm lại Hemoglobin

2= Lịch khám lại:

3= Thời gian nằm viện điều trị:

MẪU SỐ 3: tổng kết nghiên cứu, phỏng vấn sự chấp nhận

Phần 1: Sự chấp nhận tác dụng không mong muốn

1. Đau

a = ít hơn mong đợi

b = như mong đợi

c = nhiều hơn mong đợi

d = không thể đánh giá

2. Lượng máu mất

a = ít hơn mong đợi

b = như mong đợi

c = nhiều hơn mong đợi

d = không thể đánh giá

3. Thời gian quá trình phá thai

a = ít hơn mong đợi

b = như mong đợi

c = nhiều hơn mong đợi

d = không thể đánh giá

4. Tóm lại, bạn hài lòng với phương pháp này như thế nào?

a = rất hài lòng

b = hài lòng

c = không hài lòng

d = không nhận xét

Phần 2: tóm tắt kết thúc nghiên cứu

1. Ngày kết thúc nghiên cứu [ngày/tháng/năm]

2. Tình trạng khách hàng

a = hoàn thành nghiên cứu

b = từ chối theo dõi tiếp

c = mất dấu theo dõi

3. Kết quả cuối cùng của điều trị MFP + MSP

a = sảy thai hoàn toàn

b = sảy thai không hoàn toàn

c = khác

4. Ngày hết ra máu [ngày/tháng/năm]

5. Thời gian ra máu: [số ngày]

6. Chị ấy có nhận thêm bất kỳ liệu pháp phá thai nào khác không?

MẪU SỐ 4: khám không theo hẹn

1. Ngày khám:
2. Lần khám lại thứ mấy:
3. Lý do chính cho lần khám này, xin ghi rõ:
4. Nhiệt độ:
5. Mạch:
6. Huyết áp:
7. Khám tiểu khung :
8. Siêu âm:
9. Xét nghiệm/thủ thuật
10. Có điều trị bổ sung gì không?
11. Có hẹn khám lại thêm không?