

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG THAI TRƯỞNG THÀNH ỒI VỠ NON: THỬ NGHIỆM ĐỐI CHỨNG NGẪU NHIÊN

Nguyễn Văn Trương⁽¹⁾, Đỗ Văn Dũng⁽²⁾

(1) Bệnh viện Hùng Vương, (2) Trường Đại học Y Dược TP.HCM

Tóm tắt

Mục tiêu: so sánh hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn của kháng sinh dự phòng (KSDP) sau ối vỡ 18 giờ so với KSDP sau ối vỡ 6 giờ trong các trường hợp thai trưởng thành có ối vỡ non. **Thiết kế:** thử nghiệm đối chứng ngẫu nhiên, tương đương. **Địa điểm:** bệnh viện phụ sản Hùng Vương, 900 giường, thành phố Hồ Chí Minh, Việt Nam. **Đối tượng:** các sản phụ có thai > 37 tuần, đơn thai, ngôi thuận, và nhập viện vì ối vỡ non, chưa có dấu hiệu nhiễm khuẩn ối. **Phương pháp:** Sử dụng phương pháp ngẫu nhiên theo khối, do phần mềm tạo ra. Sau khi ký giấy đồng ý tham gia, các sản phụ được phân ngẫu nhiên theo tỉ số 1:1 vào nhóm dùng KSDP sau ối vỡ 6 giờ (Augmentin 1 gam tiêm mạch mỗi 8 giờ cho đến lúc sanh) hoặc dùng KSDP sau ối vỡ 18 giờ. Tất cả các sản phụ đều được khởi phát chuyển dạ. Khoảng tin cậy (KTC) 95% của hiệu số tỉ lệ nhiễm khuẩn ối được so sánh với giới hạn 2% để xác lập tính tương đương giữa 2 phác đồ KSDP. **Kết cục chính:** nhiễm khuẩn ối. **Kết quả:** Có 905 sản phụ được thu nhận và phân nhóm ngẫu nhiên trong thời gian nghiên cứu từ tháng 08/2009 đến tháng 11/2011. Tỉ lệ nhiễm khuẩn ối trong nhóm KSDP sau ối vỡ 6 giờ và 18 giờ lần lượt là 0,9% (4/452) và 0,7% (3/453). Hiệu số tỉ lệ nhiễm khuẩn ối là 0,2% (KTC 95% từ -0,9% đến 1,4%). NKSS trong nhóm KSDP sau ối vỡ 18 giờ không khác biệt so với nhóm KSDP sau ối vỡ 6 giờ (2,0% so với 1,1%, KTC 95% của khác biệt từ -0,7% đến 2,5%). Giữa hai nhóm, không có khác biệt về sốt hậu sản, viêm nội mạc tử cung, trẻ nhập khoa sơ sinh. **Kết luận:** Phác đồ KSDP sau ối vỡ 18 giờ có hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối tương đương phác đồ KSDP sau ối vỡ 6 giờ. Sử dụng kháng sinh sau ối vỡ 6 giờ là không cần thiết.

Abstract

Prophylactic Antibiotics in Prelabor Rupture Of Membranes At Term: A Randomised Controlled Equivalence Trial

Objectives: to compare the effectiveness of antibiotic administration after amniotic membrane rupture 18 hours versus after 6 hours in order to prevent infection among women with term prelabor rupture of the membranes (PROM). **Design:** randomized controlled equivalence trial. **Setting:** Hung Vuong hospital, a tertiary referral 900-bed maternity center at Ho Chi Minh City, Vietnam. **Participants:** women with PROM and single, live and cephalic-presentation at completed 37 weeks of gestation or more, without sign of chorioamnionitis. **Methods:** a central, computer-generated, block-randomization scheme was adopted. After giving a written informed consent, an eligible participant was randomly assigned to receive either antibiotic after membrane rupture 6 hours (Augmentin IV 1 gam every 8 hours until delivery) or after membrane rupture 18 hours. Induction of labour were conducted for all pregnant women. The 95% confidence interval of risk difference of chorioamnionitis was compared to the margin 2% to establish the equivalence of two antibiotic regimens. **Main outcomes:** clinical chorioamnionitis. **Results:** a total of 905 participants were randomized from Aug 2008 to Nov 2011. Chorioamnionitis rate was 0.9% (4/452) in after-6 hours antibiotic group and 0.7% (3/453) in after-18 hours antibiotic group, yielding a risk difference of 0.2% (95% CI: -0.9% to 1.4%). Neonatal infection rate in after-18 hours antibiotic group was not statistically different compared to that of after-6 hours antibiotic group (2.0% versus 1.1%, 95%CI: -0.7% to 2.5%). There were no significant differences in rate of postpartum fever, endometritis or admission to neonatal intensive care unit between the two groups. **Conclusions:** antibiotic administration after amniotic membrane rupture 18 hours has a equivalent effectiveness compared to antibiotic after 6 hours in preventing chorioamnionitis. The antibiotic regimen after amniotic membrane rupture 6 hours is unnecessary.

Đặt vấn đề

Ối vỡ non (OVN) là tình trạng vỡ màng ối trước khi có chuyển dạ. OVN ở các thai kỳ trưởng thành (tuổi thai từ 37 tuần) chiếm tỉ lệ 8% (1), và thời gian từ lúc vỡ ối đến lúc chuyển dạ càng kéo dài sẽ càng làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn cho cả mẹ (nhiễm khuẩn ối, viêm nội mạc tử cung) lẫn thai (nhiễm khuẩn sơ sinh).

Cách xử trí OVN ở thai trưởng thành là một chủ đề có nhiều tranh luận từ thập niên 1950 đến nay. Thử nghiệm TermPROM năm 1996 đã cung cấp các bằng chứng đáng tin cậy ủng hộ việc khởi phát chuyển dạ (KPCD) sớm sau nhập viện đối với các trường hợp OVN ở thai đủ trưởng thành nhằm phòng ngừa nhiễm khuẩn. So với biện pháp trì hoãn đợi chuyển dạ tự nhiên, KPCD với oxytocin truyền tĩnh mạch không những không làm tăng tỉ lệ mổ sanh, mà còn giảm nhiễm khuẩn ối ở mẹ (2). Cách xử trí này đạt được sự đồng thuận cao và khuyến cáo của Hội Sản phụ khoa Hoa Kỳ - ACOG - năm 2007 để nghị KPCD sớm đối với các trường hợp này (3).

Bên cạnh KPCD sớm nhằm làm giảm nhiễm khuẩn ối, một can thiệp khác nhằm phòng ngừa nhiễm khuẩn cho cả mẹ lẫn thai là dùng kháng sinh dự phòng (KSDP) sau khi ối vỡ. Can thiệp này dựa trên quan sát từ năm 1979 trên những sản phụ mổ sanh, có ối vỡ hơn 6 giờ, vi khuẩn được phân lập từ dịch ối trong hơn 90% các trường hợp (4).

Group B Streptococcus (GBS) là nguyên nhân hàng đầu gây NKSS sớm. Trẻ sơ sinh bị nhiễm GBS chủ yếu từ mẹ trong quá trình chuyển dạ. Các nỗ lực dùng KSDP vào cuối thập niên 1990 nhằm phòng ngừa lây GBS từ mẹ sang con trong chuyển dạ đã đạt được những thành công. Tại Hoa Kỳ, tỉ lệ NKSS sớm đã giảm 65% vào năm 1998 (5). Một trong số các chỉ định nhằm phòng ngừa nhiễm GBS sơ sinh là sử dụng KSDP khi ối vỡ hơn 18 giờ. Chỉ định sử dụng KSDP này đã được khuyến cáo và thực hành phổ biến tại các nước phát triển (6). Do ối vỡ hơn 18 giờ là yếu tố nguy cơ của NKSS (7), và chứng cứ về vai trò của KSDP khi ối vỡ hơn 18 giờ đã được xem là rõ ràng (6), thực hành này cần được thực hiện ở các bệnh viện Việt Nam.

Cho đến nay, chỉ có hai thử nghiệm lâm sàng được thiết kế tốt vào cuối thập niên 1990 đánh giá hiệu quả của KSDP sớm sau khi nhập viện trong OVN ở thai trưởng thành (8), (9). Một tổng quan hệ thống đã phân tích gộp dựa vào dữ liệu của hai thử nghiệm này (10) cho thấy KSDP sớm sau khi nhập viện làm giảm viêm nội mạc tử cung. Chưa thấy có khác biệt

xét trên các tiêu chí nhiễm khuẩn ối và nhiễm khuẩn sơ sinh (NKSS). Do tỉ lệ viêm nội mạc tử cung khá thấp, nên hiện chưa có khuyến cáo chính thức về dùng KSDP cho chỉ định này trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành.

Một khi đã KPCD sớm, thời gian của chuyển dạ được rút ngắn, đưa đến giảm nhiễm khuẩn cho mẹ. Vì vậy, cần đánh giá cần thiết của chỉ định sử dụng KSDP để phòng ngừa nhiễm khuẩn ối trong OVN ở thai trưởng thành? Bởi vì bên cạnh mặt tích cực, sử dụng KSDP gây tăng chi phí y tế, tăng nguy cơ xuất hiện kháng thuốc và tăng nguy cơ sốc phản vệ (11), một biến chứng hiếm gặp nhưng rất trầm trọng, đặc biệt đối với sản phụ. Thêm vào đó, việc thực hành phổ biến sử dụng KSDP đường tiêm trong các trường hợp mổ sanh đã giảm bớt vai trò quan trọng của KSDP trong OVN nhằm phòng ngừa nhiễm khuẩn ối và viêm nội mạc tử cung.

Thực hành hiện nay tại các trung tâm sản khoa tại Việt Nam là dùng KSDP sau ối vỡ 6 giờ hoặc 12 giờ nhằm phòng ngừa các nhiễm khuẩn ở mẹ và thai. Nếu áp dụng KPCD sớm, có thể không cần phòng ngừa nhiễm khuẩn ối, mà chỉ cần sử dụng KSDP khi ối vỡ hơn 18 giờ nhằm phòng ngừa NKSS. Vì vậy, nghiên cứu này được thực hiện nhằm kiểm định giả thuyết ở sản phụ có OVN ở thai trưởng thành và được KPCD sớm, thực hiện KSDP sau ối vỡ 18 giờ có hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối tương đương với phác đồ đang được thực hành là sử dụng KSDP sau ối vỡ 6 giờ.

Phương pháp

Nghiên cứu này là một phần của dự án nhằm xác định các can thiệp tối ưu cho các trường hợp OVN ở thai trưởng thành, gồm so sánh hai phác đồ KPCD và so sánh hai phác đồ KSDP. Thử nghiệm thuộc loại tương đương, đối chứng, ngẫu nhiên gồm 2 nhóm song song, được tiến hành tại bệnh viện Hùng Vương, là bệnh viện chuyên khoa phụ sản 900 giường tại thành phố Hồ Chí Minh. Nghiên cứu được Hội đồng khoa học và y đức của bệnh viện chấp thuận và cho phép tiến hành vào tháng 8/2009. Quá trình thực hiện nghiên cứu tuân thủ theo các nguyên tắc của tuyên ngôn Helsinki và hướng dẫn Thực hành lâm sàng tốt.

Đối tượng nghiên cứu là các sản phụ đến sanh tại bệnh viện Hùng Vương. Sản phụ thỏa tiêu chuẩn thu nhận khi có ối vỡ, không có dấu hiệu nhiễm khuẩn ối, thai kỳ 37 tuần (xác định theo siêu âm quý 1 hoặc quý 2), đơn thai, ngôi đầu, sức

khỏe sản phụ bình thường, chưa có chuyển dạ tích cực (cổ tử cung - CTC >3cm, có 6 cơn gò đều / 20 phút). Dự án còn có mục tiêu khác là so sánh các biện pháp KPCD. Do đó tiêu chuẩn loại trừ gồm sản phụ không chấp nhận tham gia thử nghiệm sau khi đã được giải thích tường tận về mục đích nghiên cứu; các tiêu chuẩn không phù hợp để khảo sát KPCD, cụ thể là đã có cố gắng KPCD trước đó, có chống chỉ định của KPCD như vết mổ lấy thai cũ hoặc vết mổ bóc u xơ tử cung, nhau tiền đạo, thai to, đa ối, khung chậu giới hạn, khung chậu hẹp, ngôi bất thường, biểu đồ tim thai – cơn gò (CTG - cardiotocography) có biểu hiện bất thường, như nhịp giảm muộn, nhịp giảm bất định trầm trọng, tim thai cơ bản nhanh trầm trọng, mất dao động nội tại, ối lẫn phân su đặc.

Sản phụ có bệnh sử nghi ngờ ối vỡ sẽ được khám bằng mỏ vịt, nhằm xác định chẩn đoán (xem dịch ối chảy qua CTC, thực hiện nitrazine test). Chỉ khám âm đạo bằng tay (đánh giá chỉ số Bishop, khám khung chậu) sau khi đã sát khuẩn âm đạo CTC với dung dịch povidone iodine. Sau đó sản phụ được đo CTG 30 phút nhằm phát hiện các bất thường.

Các sản phụ thỏa tiêu chuẩn thu nhận và loại trừ được mời tham gia nghiên cứu. Sau khi ký giấy đồng ý tham gia, các sản phụ được phân ngẫu nhiên theo tỉ số 1:1 vào nhóm dùng KSDP sau ối vỡ 6 giờ hoặc dùng KSDP sau ối vỡ 18 giờ. Trình tự phân bổ ngẫu nhiên được tác giả nghiên cứu tạo bằng phần mềm Stata, với các block có kích thước 4, 8, và 12. Dựa vào trình tự này, một nhân viên văn thư sẽ tạo một loạt các phong bì đủ dày có đánh số thứ tự, được dán kín, bên trong chứa thẻ ghi phác đồ KSDP, hoặc sau ối vỡ 6 giờ hoặc sau ối vỡ 18 giờ. Sau khi thu nhận mỗi đối tượng, nhân viên nghiên cứu tại khoa sanh mở phong bì theo thứ tự tương ứng, và xác nhận phác đồ cần áp dụng. Tất cả các sản phụ được KPCD sớm bằng oxytocin hoặc misoprostol ngâm dưới lưỡi.

Phác đồ KSDP sau ối vỡ 18 giờ là nhằm phòng ngừa lây GBS từ mẹ sang con. Kháng sinh Augmentin được chọn sử dụng do có tỉ lệ nhạy cảm cao nhất (96%) với GBS tại thành phố Hồ Chí Minh (12). Augmentin cũng có phổ kháng khuẩn rộng bao gồm hầu hết các vi khuẩn gây nhiễm khuẩn ối, do đó thuốc này cũng được chọn làm KSDP sau ối vỡ 6 giờ nhằm phòng ngừa nhiễm khuẩn ở mẹ. Tuy cùng sử dụng Augmentin, nhưng ở mỗi phác đồ, kháng sinh có chỉ định khác nhau.

Augmentin được tiêm tĩnh mạch 1 gam vào

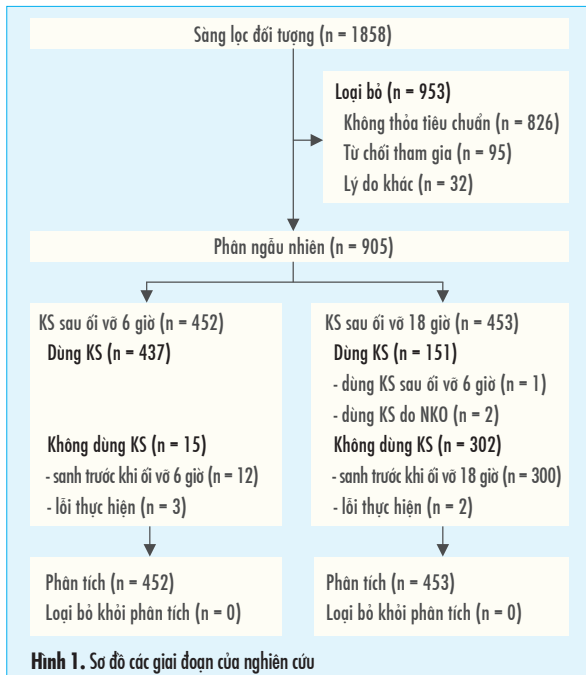
thời điểm ối vỡ quá 18 giờ mà chưa sanh ở phác đồ KSDP sau ối vỡ 18 giờ. Trong phác đồ còn lại, kháng sinh được dùng vào thời điểm ối vỡ 6 giờ, và lặp lại liều sau 8 giờ nếu chưa sanh. Trường hợp dị ứng với Augmentin, kháng sinh thay thế là cefazolin 2 gam tiêm mạch, sau đó tiêm 1 gam mỗi 8 giờ cho đến lúc sanh. Nếu cefazolin cũng bị dị ứng, dùng clindamycin 900 mg tiêm mạch mỗi 8 giờ cho đến lúc sanh (6). Trong phác đồ KSDP sau ối vỡ 18 giờ, nếu phát hiện nhiễm khuẩn ối, thì sử dụng Augmentin vào thời điểm chẩn đoán.

Các sản phụ được xét nghiệm huyết đồ, sau đó KPCD và theo dõi theo phác đồ chuẩn của bệnh viện. Trong chuyển dạ, sản phụ được kiểm tra nhiệt độ mỗi 4 giờ và báo cáo những trường hợp có nghi ngờ nhiễm khuẩn ối như sốt, thay đổi màu sắc hay mùi nước ối hoặc những dấu hiệu khác. Các quyết định lâm sàng về theo dõi chuyển dạ và phương pháp sanh được xem xét bởi bác sĩ điều trị. Các trường hợp mổ sanh đều được dùng KSDP ngay sau kẹp rốn theo phác đồ của bệnh viện.

Tất cả trẻ sơ sinh có mẹ vỡ ối hơn 18 giờ, mẹ sốt trong chuyển dạ, hoặc có dấu hiệu nghi ngờ nhiễm khuẩn ối sẽ được bác sĩ Khoa Sơ sinh đánh giá để làm các khảo sát cần thiết chẩn đoán NKSS. Các trẻ này cũng sẽ được dùng KSDP. Trong trường hợp cần thiết, trẻ sẽ được nhập Chăm sóc sơ sinh tăng cường theo quyết định của bác sĩ Khoa sơ sinh.

Nhiễm khuẩn ối, được định nghĩa là ối vỡ, nhiệt độ mẹ >38°C, không tìm thấy nguyên nhân nghi ngờ khác gây sốt, kèm với một trong các dấu hiệu sau: (i) tim thai cơ bản nhanh >160 l/phút kéo dài, (ii) dịch ối hôi, và (3) bạch cầu tăng >20.000/mm³. Trong thời gian hậu sản, sản phụ được đo nhiệt độ hai lần/ngày. Chẩn đoán sốt hậu sản nếu nhiệt độ mẹ >38°C đo được hai lần trong 10 ngày đầu hậu sản. Chẩn đoán viêm nội mạc tử cung hậu sản khi có ≥2 trong các dấu hiệu sau: (i) nhiệt độ mẹ >38°C, sau 24 giờ đầu hậu sản, (ii) ấn TC đau, (iii) đau hạ vị, và (iv) chảy mủ từ lòng tử cung, với điều kiện không tìm thấy nguyên nhân nghi ngờ khác.

NKSS sớm được chia hai loại: xác định và nghi ngờ. Nhiễm khuẩn xác định là khi có dấu hiệu nhiễm khuẩn và kèm với một trong các dấu hiệu sau: (i) cấy dương tính đối với máu, dịch não tủy, nước tiểu, (ii) nhuộm Gram phát hiện vi khuẩn trong dịch não tủy, và (iii) chụp phim X-quang có hình ảnh viêm phổi. Nhiễm khuẩn nghi ngờ khi có dấu hiệu nhiễm khuẩn và kèm với một trong các dấu hiệu sau: (i) bạch cầu tăng >25.000/mm³



hoặc giảm <8.000/mm³ hoặc đa nhân trung tính <4.000/mm³, (ii) C-reactive Protein ≥8mg/L, và (iii); tỉ lệ band cells >20% các bạch cầu đa nhân, hoặc số đếm tuyệt đối >2.000/mm³.

Phác đồ KSDP sau 18 giờ đã được khuyến cáo để nhằm phòng ngừa NKSS sớm. Do đó, chỉ cần đánh giá thêm vai trò của KSDP sau 18 giờ trong phòng ngừa nhiễm khuẩn mẹ. Kết cục chính được chọn là nhiễm khuẩn ối. Các kết cục phụ là viêm nội mạc tử cung, sốt hậu sản, và NKSS sớm.

Phác đồ KSDP sau 18 giờ được chờ đợi là có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối tương đương với sử dụng KSDP thường qui sau 6 giờ. Với giả thuyết như vậy, nghiên cứu được thiết kế theo kiểu thử nghiệm tương đương (equivalence trial). Trong một thử nghiệm lâm sàng có cỡ mẫu lớn trước đây, nhiễm khuẩn ối có tỉ lệ 4% trong nhóm ối vỡ được KPCD sớm với oxytocin (2). So với nhóm không dùng KSDP, kết quả phân tích gộp từ một tổng quan (10) cho thấy nhóm dùng KSDP có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối thấp hơn 2%. Do đó, sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm khuẩn ối giữa 2 phác đồ KSDP không quá 2% có thể chấp nhận là tương đương. Cỡ mẫu được tính để ước lượng cho khoảng tin cậy (KTC) 95% của độ khác biệt về tỉ lệ nhiễm khuẩn ối giữa 2 phác đồ kháng sinh (13). Giả định tỉ lệ nhiễm khuẩn ối của nhóm dùng KSDP sau 6 giờ là 4%, với độ mạnh thống kê 80%, cân nhắc với tính khả thi, cỡ mẫu cần cho mỗi nhóm vào khoảng 2200 ca để

Bảng 1. Các đặc điểm nền

Đặc điểm	KS sau 6 g (n= 452)	KS sau 18 g (n= 453)
Tuổi mẹ (năm)	27,1±5,2	26,9±5,0
Con so (%)	326 (72,1)	328 (72,4)
Thời gian vỡ ối - KPCD (phút) *	395 (290, 533)	390 (290, 550)
Thời gian nhập viện - KPCD (phút) *	125 (80, 220)	135 (90, 235)
Thời gian KPCD - sanh (phút) *	435 (260, 700)	435 (265, 705)
Thời gian vỡ ối - sanh (phút) *	858 (643, 1248)	900 (635, 1230)
Điểm Bishop <5 (%) lúc KPCD	363 (80,3)	371 (81,9)
KPCD dùng		
oxytocin (%)	226 (50,0)	227 (50,1)
misoprostol (%)	226 (50,0)	226 (49,9)
Khám âm đạo bằng tay (lần)	6,1±2,6	6,1±2,5
Cách sanh		
Mổ sanh (%)	80 (17,7)	79 (17,4)
Sanh ngã âm đạo (%)	372 (82,3)	374 (82,6)
Cân nặng bé (gam)	3039±355	3064±352

Ghi chú: số liệu được trình bày là số ca (tỉ lệ %) hoặc số trung bình ± độ lệch chuẩn
* : trung vị (tứ phân vị)

xác lập tính tương đương của 2 phác đồ KSDP. Phân tích giữa kỳ được thực hiện vào 2 thời điểm khi dự án thu nhận được 600 và 1200 đối tượng.

Số liệu được phân tích theo nguyên lý chủ định điều trị (intention-to-treat), gồm tất cả các đối tượng đã được phân bổ ngẫu nhiên và có dữ liệu kết cục. Phần phân tích sẽ gồm hai phần chính (i) Đánh giá mức độ thành công của quá trình phân bổ ngẫu nhiên bằng thống kê mô tả, và (ii) So sánh sự khác biệt về kết cục chính và kết cục phụ giữa 2 phác đồ KSDP. Hiệu số nguy cơ của nhiễm khuẩn ối được ước lượng cùng với khoảng tin cậy 95% (2 bên). Giới hạn để kết luận tương đương là 2% (2 bên).

Số liệu được phân tích bằng phần mềm Stata. Phân tích giữa kỳ được thực hiện vào 2 thời điểm khi thu nhận được 600 và 1200 đối tượng nhằm so sánh tỉ lệ nhiễm khuẩn ối. Thử nghiệm sẽ dừng sớm nếu tính tương đương được xác lập, hoặc sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm khuẩn ối giữa hai phác đồ KSDP vượt quá 2%.

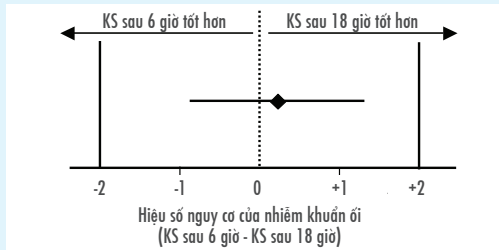
Kết quả

Có 905 sản phụ thỏa tiêu chuẩn thu nhận, sau khi ký giấy đồng ý tham gia nghiên cứu, được phân ngẫu nhiên để dùng KSDP sau 6 giờ hoặc sau 18 giờ. Trong nhóm KSDP sau 6 giờ, có 12 sản phụ sanh trước thời điểm 6 giờ, nên không dùng kháng sinh; có 3 trường hợp không dùng kháng sinh do y lệnh không rõ ràng.

Bảng 2. Các kết cục liên quan đến nhiễm khuẩn

Kết cục	KS sau 6 g (n= 452)	KS sau 18 g (n= 453)	Hiệu số nguy cơ (KTC 95%)
Nhiễm khuẩn ối	4 (0,9)	3 (0,7)	0,2 (-0,9; 1,4)
Sốt hậu sản	5 (1,1)	2 (0,5)	0,6 (-0,4; 1,8)
Viêm nội mạc TC	1 (0,2)	0 (0,0)	0,2 (-0,2; 0,7)
Nhiễm khuẩn sơ sinh	5 (1,1)	9 (2,0)	-0,9 (-2,5; 0,7)
Nhập khoa sơ sinh	1 (0,2)	4 (0,9)	-0,7 (-1,6; 0,3)

Số liệu là số ca (tỉ lệ %); Nhiễm khuẩn sơ sinh gồm xác định/ nghi ngờ



Hình 2. Hiệu số nguy cơ của nhiễm khuẩn ối

Có 3 trường hợp trong nhóm KSDP sau ối vỡ 18 giờ được dùng kháng sinh sớm hơn, trong đó 2 trường hợp do chẩn đoán nhiễm khuẩn ối, và 1 trường hợp do thực hiện sai y lệnh (Hình 1). Các trường hợp này vẫn được phân tích theo nhóm đã phân ngẫu nhiên. Các đặc điểm nền của hai nhóm là khá tương đồng, và được tóm tắt trong Bảng 1. Thời gian tính theo các thời điểm vỡ ối, nhập viện, KPCD và lúc sanh có phân phối lệch, và dữ liệu được trình bày dùng số trung vị. Mỗi sanh chiếm tỉ lệ khoảng 17% trong mỗi nhóm, và tất cả các trường hợp này đều được dùng KSDP.

Đối tượng được thu nhận từ tháng 8/2009. Vào tháng 11/2011 phân tích giữa kỳ được thực hiện theo kế hoạch định trước khi thu nhận đạt 1200 cho toàn bộ dự án. Kết quả phân tích giữa kỳ cho thấy hai phác đồ KSDP có hiệu quả tương đương trong phòng ngừa nhiễm khuẩn mẹ. Tỉ lệ nhiễm khuẩn ối trong nhóm KSDP sau ối vỡ 6 giờ và 18 giờ lần lượt là 0,9% và 0,7%. Hiệu số tỉ lệ nhiễm khuẩn ối là 0,2% với KTC 95% từ -0,9% đến 1,4%. Các giới hạn trên và dưới của KTC không vượt quá giới hạn tương đương (Hình 2), do đó chúng tôi quyết định kết thúc nghiên cứu sớm hơn dự kiến theo luật dừng đã xác định trước trong đề cương.

Viêm nội mạc tử cung rất ít, và không có trường hợp nào trong nhóm KSDP sau ối vỡ 18 giờ (Bảng 2). Tỉ lệ NKSS trong nhóm KSDP sau ối vỡ 18 giờ là 2,0% so với 1,1% của nhóm KSDP sau ối vỡ 6 giờ,

và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Trong toàn bộ 14 trẻ bị NKSS, chỉ có 1 ca được chẩn đoán nhiễm khuẩn xác định (viêm phổi) và thuộc nhóm KSDP sau ối vỡ 18 giờ. Các ca NKSS nghi ngờ được chẩn đoán dựa vào dấu hiệu lâm sàng và C-reactive Protein $\geq 8\text{mg/L}$. Nhóm KSDP sau ối vỡ 6 giờ có 1 trẻ nhập chăm sóc tăng cường sơ sinh vì suy hô hấp. Chỉ có 2 trẻ thuộc nhóm KSDP sau ối vỡ 18 giờ nhập khoa sơ sinh vì nhiễm khuẩn, 2 trường hợp còn lại là do suy hô hấp và thoát vị hoành. Tất cả các trường hợp NKSS đều được điều trị khỏi và xuất viện.

Trong toàn bộ 905 sản phụ, ghi nhận chỉ có 2 trường hợp dị ứng với Augmentin, chiếm tỉ lệ 0,2%. Cả hai trường hợp này đều đã biết trước tiền sử dị ứng, và được chuyển sang dùng cefazolin.

Chúng tôi thực hiện phân tích thăm dò thêm các hình thái sử dụng kháng sinh (Bảng 3). Có 66,7% sản phụ trong nhóm KSDP sau 18 giờ chưa cần sử dụng kháng sinh do chuyển dạ được rút ngắn, so với 3,3% trong nhóm KSDP sau 6 giờ, và sự khác biệt này có ý nghĩa thống kê ($p < 0,001$, kiểm định chi bình phương). Trong nhóm KSDP sau ối vỡ 6g, bình quân một sản phụ dùng 1,3 liều kháng sinh, cao hơn so với nhóm KSDP sau ối vỡ 18g (0,4 liều kháng sinh/sản phụ). Tất cả các trường hợp mổ sanh đều được chích KSDP. Tuy nhiên, có đến 46,3% (37/80) và 55,7% (44/79) các trường hợp này trong nhóm KSDP sau 6 giờ và KSDP sau 18 giờ được tiếp tục dùng kháng sinh chích 3-4 ngày trong thời gian hậu phẫu. Các trường hợp sanh ngã âm đạo hầu hết đều được cắt may tăng sinh môn ($356/372 = 95,7\%$ trong nhóm KSDP sau 6 giờ; $365/374 = 97,6\%$ trong nhóm KSDP sau 18 giờ) và được uống kháng sinh 3-4 ngày trong thời gian hậu sản. Có khoảng 70% trẻ sơ sinh không cần dùng KSDP. Tuy nhiên, có lần lượt 3,5% (16/452) và 3,8% (17/453) trẻ trong nhóm KSDP sau 6 giờ và KSDP sau 18 giờ được điều trị kháng sinh ngay sau sanh do nghi ngờ NKSS sớm.

Bàn luận

Cho đến nay vẫn chưa có đủ chứng cứ để khuyến cáo KSDP trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành. Kết quả nghiên cứu cho thấy dùng KSDP sau ối vỡ 18 giờ có hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối tương đương với KSDP sau ối vỡ 6 giờ, nhưng tránh không cần dùng KSDP ở

khoảng 66% sản phụ (Hình 2).

Vào năm 2002, Flenady thực hiện một tổng quan về dùng KSDP trong các trường hợp OVN ở thai trưởng thành (10). So với nhóm chứng không dùng kháng sinh, nhóm dùng KSDP có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối thấp hơn 2%. Do đó, nếu có một phác đồ KSDP nào khác, thì hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối của phác đồ này phải tốt hơn so với nhóm chứng. Dựa vào căn cứ này, giới hạn để kết luận tương đương được chọn trước là 2% xét trên tiêu chí nhiễm khuẩn ối.

Nghiên cứu của Cararach (8) năm 1998 có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối là 3,2% (12/371) trong nhóm dùng KSDP và 4,7% (17/362) trong nhóm chứng, và sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê. Thử nghiệm của Ovalle công bố vào cùng năm (9) có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối trong nhóm KSDP và nhóm chứng lần lượt là 1,8% (1/55) và 8,0% (4/50), và tương tự, khác biệt này cũng không có ý nghĩa thống kê. Trong nghiên cứu của chúng tôi, nhiễm khuẩn ối trong nhóm dùng KSDP sau ối vỡ 6 giờ chỉ có 0,9%. Tỉ lệ này thấp hơn có thể do chúng tôi áp dụng chính sách được khuyến cáo là KPCD sớm tất cả các trường hợp OVN ở thai trưởng thành ngay sau nhập viện để rút ngắn chuyển dạ (3). Cụ thể, trong các thử nghiệm của Cararach (8) và Ovalle (9) tỉ lệ KPCD lần lượt là 37,2% và 47,3%; thời khoảng từ lúc ối vỡ đến lúc sanh lần lượt là 15,4 giờ và 28,1 giờ so với 14,3 giờ của nghiên cứu này. Trong thử nghiệm TermPROM (2), nhóm OVN được KPCD sớm bằng oxytocin, tương tự như phác đồ của nghiên cứu của chúng tôi, có tỉ lệ nhiễm khuẩn ối 4,0%. Tỉ lệ này cao hơn có thể do chẩn đoán nhiễm khuẩn ối rộng rãi hơn, chỉ cần 1 dấu hiệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng. Chúng tôi chẩn đoán nhiễm khuẩn ối với ít nhất 2 dấu hiệu lâm sàng hoặc cận lâm sàng tương tự như của Cararach (8) và Ovalle (9).

Một yếu tố khác có thể góp phần tạo nên sự khác biệt về tỉ lệ nhiễm khuẩn ối so với các nghiên cứu khác là phác đồ kháng sinh. Cararach dùng ampicillin phối hợp gentamicin (8), trong khi Ovalle chọn cefuroxime phối hợp clindamycin (9). Trong nghiên cứu này, Augmentin được sử dụng làm KSDP. Trong một thử nghiệm lâm sàng lớn về sử dụng kháng sinh cho OVN ở thai non tháng (14), Augmentin sử dụng trong 10 ngày hoặc đến lúc sanh, làm tăng nguy cơ bị viêm ruột hoại tử ở trẻ sơ sinh non tháng. Tuy nhiên, trong nghiên

Bảng 3. Các hình thái sử dụng kháng sinh

Đặc điểm	KS sau 6 g (n= 452)	KS sau 18 g (n= 453)
Trước sanh*		
Không sử dụng	12 (2,7)	300 (66,2)
01 liều	268 (59,3)	101 (22,3)
02 liều	169 (37,4)	50 (11,0)
Sau sanh		
Không sử dụng	48 (10,6)	38 (8,4)
Kháng sinh sau mổ sanh	37 (8,2)	44 (9,7)
Cắt may TSM	356 (78,8)	365 (80,6)
Điều trị nhiễm khuẩn mẹ	4 (0,9)	3 (0,7)
Khác	7 (1,6)	3 (0,7)
Trẻ sơ sinh		
KSDP đường uống	57 (12,6)	68 (15,0)
KSDP đường chích	60 (13,3)	64 (14,1)
Điều trị NKSS nghi ngờ	16 (3,5)	17 (3,8)
Không sử dụng	319 (70,6)	304 (67,1)

Ghi chú: Số liệu là số ca (tỉ lệ %); * có 3 ca trong nhóm KS sau 6 g và 2 ca trong nhóm KS sau 18 g không dùng kháng sinh trước sanh do lỗi thực hiện

cứu này, Augmentin chỉ sử dụng dự phòng trong chuyển dạ ở thai kỳ trưởng thành, với chỉ 1 hoặc 2 liều. Do đó mức độ an toàn cho thai nhi là chấp nhận được. Thực tế, không ghi nhận trường hợp nào bị viêm ruột hoại tử trong nghiên cứu.

Tỉ lệ mổ sanh trong mỗi nhóm khoảng 17%. Tất cả các ca mổ sanh đều được chích KSDP ngay sau kẹp rốn, và theo thực hành tại bệnh viện, kháng sinh được lập lại liều sau 6 giờ để phòng ngừa nhiễm khuẩn niệu do ống thông tiểu. Khoảng 50% số ca mổ sanh này được phẫu thuật viên quyết định dùng tiếp kháng sinh chích trong 3-4 ngày. Yếu tố này có thể góp phần tạo nên sai lệch khi so sánh hiệu quả của hai phác đồ KSDP. Sự khác biệt, nếu có, giữa hai phác đồ có thể phần nào bị ước lượng non.

Một hạn chế khác là thử nghiệm lâm sàng này không làm mù do không khả thi về mặt kỹ thuật. Chúng tôi cố gắng giảm tối đa sai lệch đánh giá bằng cách định nghĩa rõ ràng nhiễm khuẩn ối và các kết cục phụ. Bác sĩ Khoa sơ sinh đưa ra quyết định chẩn đoán và điều trị hoàn toàn độc lập với quá trình phân ngẫu nhiên đối tượng nghiên cứu.

Viêm nội mạc tử cung trong nghiên cứu của chúng tôi chỉ có một ca (0,2%) trong nhóm KSDP sau ối vỡ 6 giờ. Cararach (8) và Ovalle (9) cũng không quan sát thấy viêm nội mạc tử cung trong nhóm dùng KSDP. Bên cạnh việc sử dụng kháng

sinh sau mổ sanh đã nêu trên, hơn 95% các ca sanh ngã âm đạo có uống thêm kháng sinh 3-4 ngày, có thể đã làm hạn chế viêm nội mạc tử cung.

Trong nghiên cứu của chúng tôi, có gần 4% trẻ sơ sinh được điều trị kháng sinh ngay sau sanh vì nghi ngờ NKSS. Tuy nhiên, sau khi có đầy đủ khảo sát cận lâm sàng, chỉ có duy nhất một ca (0,2%) chẩn đoán NKSS xác định. Cararach (8) và Ovalle (9) cũng quan sát thấy tỉ lệ NKSS rất thấp trong nhóm dùng KSDP. Theo thực hành hiện nay tại bệnh viện Hùng Vương, có từ 25%-30% trẻ sơ sinh của nghiên cứu này được dùng KSDP do có yếu tố nguy cơ bị NKSS. Điều này góp phần làm giảm tối

đa số ca NKSS trong các trường hợp OVN.

Kết luận

Khi đã chọn cách xử trí KPCD sớm sau nhập viện các trường hợp OVN ở thai trưởng thành, kết quả nghiên cứu này cho thấy dùng KSDP sau ối vỡ 18 giờ có hiệu quả phòng ngừa nhiễm khuẩn ối tương đương với KSDP sau ối vỡ 6 giờ, nhưng tránh không cần dùng KSDP ở khoảng 66% sản phụ. Việc sử dụng KSDP sau ối vỡ 6 giờ là không cần thiết. Tuy nhiên, sử dụng KSDP sau ối vỡ 18 giờ vẫn được khuyến cáo để phòng ngừa NKSS sớm do GBS (6).

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Gunn GC, Mishell DR, Jr., Morton DG. Premature rupture of the fetal membranes. A review. *Am J Obstet Gynecol.* 1970 Feb 1;106(3):469-83.
2. Hannah ME, Ohlsson A, Farine D, Hewson SA, Hodnett ED, Myhr TL, et al. Induction of labor compared with expectant management for prelabor rupture of the membranes at term. TERMPROM Study Group. *N Engl J Med.* 1996 Apr 18;334(16):1005-10.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr;109(4):1007-19.
4. Gilstrap LC, 3rd, Cunningham FG. The bacterial pathogenesis of infection following cesarean section. *Obstet Gynecol.* 1979 May;53(5):545-9.
5. Schrag SJ, Zywicki S, Farley MM, Reingold AL, Harrison LH, Lefkowitz LB, et al. Group B streptococcal disease in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *N Engl J Med.* 2000 Jan 6;342(1):15-20.
6. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm Rep.* 2002 Aug 16;51(RR-11):1-22.
7. Seaward PG, Hannah ME, Myhr TL, Farine D, Ohlsson A, Wang EE, et al. International multicenter term PROM study: evaluation of predictors of neonatal infection in infants born to patients with premature rupture of membranes at term. *Premature Rupture of the Membranes. Am J Obstet Gynecol.* 1998 Sep;179(3 Pt 1):635-9.
8. Cararach V, Botet F, Sentis J, Almirall R, Perez-Picanol E. Administration of antibiotics to patients with rupture of membranes at term: a prospective, randomized, multicentric study. Collaborative Group on PROM. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998 Mar;77(3):298-302.
9. Ovalle A, Gomez R, Martinez M, Giglio M, Bianchi R, Diaz L, et al. Antibiotic treatment of patients with term premature rupture of membranes: a randomized clinical trial. *Prenatal and Neonatal Medicine.* 1998;3:599-606.
10. Flenady V, King J. Antibiotics for prelabour rupture of membranes at or near term. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD001807.
11. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin number 47, October 2003: Prophylactic Antibiotics in Labor and Delivery. *Obstet Gynecol.* 2003 Oct;102(4):875-82.
12. Thành NTV. Tỉ lệ nhiễm Liên cầu khuẩn nhóm B từ mẹ sang con ở thai phụ 35-37 tuần và các yếu tố liên quan [Luận văn chuyên khoa II]. Tp Hồ Chí Minh: Trường Đại học Y dược Tp.HCM; 2007.
13. Piaggio G, Pinol AP. Use of the equivalence approach in reproductive health clinical trials. *Stat Med.* 2001 Dec 15;20(23):3571-7.
14. Kenyon S, Boulvain M, Neilson JP. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(8):CD001058.