

Hiệu quả của mifepristone phối hợp với misoprostol trong đình chỉ thai nghén 13 tuần đến 22 tuần ở thai phụ chưa có con

Effectiveness of mifepristone combined with misoprostol in suspension of pregnancy from 13 weeks to 22 weeks in pregnant women without children

Vũ Văn Du, Phạm Thị Yên,
Lê Thanh Tùng, Lê Thị Ngọc Hương

Bệnh viện Phụ sản Trung ương

Tóm tắt

Mục tiêu: Tìm hiểu một số đặc điểm và hiệu quả của mifepristone phối hợp với misoprostol trong đình chỉ thai nghén 13 tuần đến 22 tuần. **Đối tượng và phương pháp:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang. Tổng số 75 thai phụ đủ tiêu chuẩn. **Kết quả:** Tỷ lệ sảy thai là 100%, tỷ lệ sảy thai cao nhất là sau khi dùng 3 liều misoprostol (37,33%), thời gian sảy thai trung bình $8,18 \pm 4,07$ (giờ), tỷ lệ can thiệp buồng tử cung 20%. **Kết luận:** Đình chỉ thai nghén 13 tuần đến 22 tuần sử dụng phác đồ mifepristone phối hợp với misoprostol hiệu quả cao. Trong đó, nhóm thai (19-22 tuần) yêu cầu liều lượng thuốc cao hơn và thời gian sảy thai cũng kéo dài hơn so với nhóm thai (13-18 tuần).

Từ khóa: Đình chỉ thai nghén, mifepristone và misoprostol, 13 đến 22 tuần, chưa có con.

Summary

Objective: To investigate the characteristics and efficacy of mifepristone combined with misoprostol 13 to 22 weeks abortion for nulliparous women. **Subject and method:** A cross-sectional study was conducted with a total of 75 nulliparous women. **Result:** The abortion success rate was 100%, with the highest abortion rate observed after using 3 doses of misoprostol (37.33%). The mean abortion time was 8.18 ± 4.07 hours, and the rate of uterine intervention was 20%. **Conclusion:** Treatment by mifepristone-misoprostol in abortion of 13 to 22 weeks for nulliparous women showed a high efficacy. In which, the group of pregnancies between 19 to 22 weeks required higher doses and had a longer abortion duration compared to the group of pregnancies between 13 to 18 weeks.

Keywords: Abortion, mifepristone and misoprostol, 13 to 22 weeks, nulliparous.

Ngày nhận bài: 7/8/2023, ngày chấp nhận đăng: 9/11/2023

Người phản hồi: Lê Thị Ngọc Hương, Email: huongle0583@gmail.com - Bệnh viện Phụ sản Trung ương

1. Đặt vấn đề

Đình chỉ thai nghén (ĐCTN) là chủ động dùng các biện pháp khác nhau để chấm dứt thai trong tử cung. Mặc dù đây là biện pháp không mong muốn, đặc biệt là ở những phụ nữ chưa có con, nhưng vì nhiều nguyên nhân khác nhau như thai dị tật, chưa lấy chồng... nên nhiều phụ nữ buộc phải ĐCTN ở tuổi thai này. Trên thế giới, tỷ lệ phá thai ước tính từ năm 2010 đến năm 2014 là 35 trên 1000 phụ nữ tuổi từ 15 đến 44 [8]. Ở Việt Nam theo số liệu thống kê của Bộ Y tế (Vụ Sức khỏe Bà mẹ - Trẻ em) là 6,7 trên 1000 phụ nữ lứa tuổi sinh đẻ [5]. Đình chỉ thai nghén cho tuổi thai từ 13 đến 22 tuần có nhiều phương pháp khác nhau, một trong số đó dùng kết hợp mifepristone và misoprostol là một trong những phương pháp mang lại kết quả cao và không gây nhiều tai biến do không can thiệp trực tiếp vào cổ tử cung và buồng tử cung, điều này đặc biệt quan trọng với những phụ nữ chưa có con vì họ còn mong muốn có con sau này. Để đánh giá hiệu quả của phương pháp này chúng tôi tiến hành nghiên cứu đề tài này với mục tiêu: *Đánh giá hiệu quả của mifepristone phối hợp với misoprostol trong đình chỉ thai nghén 3 tháng giữa.*

2. Đối tượng và phương pháp

2.1. Đối tượng

Thai phụ có tuổi thai từ 13 đến hết 22 tuần, được đình chỉ thai nghén bằng thuốc.

Tiêu chuẩn lựa chọn

01 thai sống trong tử cung.

Tuổi thai từ 13 đến hết 22 tuần.

Thai phụ chưa có con.

Bệnh án có đầy đủ thông tin cần thiết cho nghiên cứu.

Tiêu chuẩn loại trừ

Có sẹo mổ cũ ở tử cung: Mổ bóc u xơ tử cung, mổ thủng tử cung...

Tử cung dị dạng.

Dị ứng với bất kỳ thành phần nào của thuốc, hay những chống chỉ định khác đối với mifepristone hoặc misoprostol.

Đã sử dụng bất kỳ một phương pháp phá thai nào đối với lần có thai này.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Hồi cứu, mô tả cắt ngang.

Địa điểm và thời gian nghiên cứu

Địa điểm nghiên cứu: Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

Thời gian nghiên cứu: Từ 01/2021 đến 6/2022.

Kỹ thuật chọn mẫu: Chọn tất cả các thai phụ từ 13 đến 22 tuần, chưa từng có con được đình chỉ thai nghén bằng mifepristone phối hợp với misoprostol tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương từ tháng 01/2021 đến tháng 6/2022 đảm bảo tiêu chuẩn lựa chọn.

Tiêu chuẩn xác định một số chỉ tiêu nghiên cứu

Tiêu chuẩn đánh giá sảy thai: Là khi thai được tống ra khỏi buồng tử cung ra khỏi âm hộ, không cần can thiệp thủ thuật gì.

Thời gian sảy thai: Là khoảng thời gian từ tính từ khi bắt đầu dùng MSP đến khi thai sổ ra ngoài âm hộ.

Tiêu chuẩn đánh giá sổ rau tự nhiên: Sổ 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, có hay không có điều trị bổ sung MSP.

Thời gian sổ rau tự nhiên là khoảng thời gian từ khi sảy thai đến khi rau sổ tự nhiên ra ngoài âm hộ.

Công cụ thu thập số liệu: Bệnh án nghiên cứu (được thiết kế phù hợp với nghiên cứu).

2.3. Xử lý số liệu

Số liệu được nhập và xử lý sử dụng phần mềm SPSS 25.0.

Với các biến định lượng, các biến số liên tục được trình bày dưới dạng trung bình $\pm$ độ lệch chuẩn nếu phân bố theo quy luật chuẩn. Với biến định tính được trình bày dưới dạng tỷ lệ %.

Dùng Student Test để so sánh các giá trị trung bình.

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

2.4. Đạo đức trong nghiên cứu

Nghiên cứu tuân thủ các nguyên tắc trong đạo đức trong nghiên cứu y sinh học. Tất cả các bệnh nhân đều được nghiên cứu trên bệnh án vì vậy

không có can thiệp trực tiếp trên người bệnh. Mọi thông tin từ người bệnh được giữ bí mật, phục vụ hoàn toàn vì mục đích nghiên cứu.

3. Kết quả**Bảng 1. Đặc điểm của thai phụ**

Đặc điểm		Số lượng	Tỷ lệ %
Tuổi	< 20	32	42,67
	21 - 25	21	28
	26 - 30	16	21,33
	31 - 35	3	4,0
	> 35	3	4,0
	Tổng	75	100
	$\bar{X} \pm SD$ (GTNN-GTLN)	22,47 $\pm$ 6,02 (13-43)	
Nghề nghiệp	Học sinh, sinh viên	30	40
	Tự do	27	36
	Công nhân, viên chức	18	24
Tình trạng hôn nhân	Chưa chồng	55	73,33
	Kết hôn	20	26,67
Tiền sử đình chỉ thai nghén (lần)	0	70	93,33
	1	4	5,33
	≥ 2	1	1,34
Lý do phá thai	Bất thường	20	26,67
	Chưa chồng	36	48,0
	Vị thành niên	19	25,33
Tuần thai (tuần)	13-18	54	72,0
	19-22	21	28,0

Tuổi trung bình của thai phụ 22,47 $\pm$ 6,02, thấp nhất là 13 tuổi, cao nhất là 43 tuổi, hay gặp nhất là lứa tuổi dưới 20 (42,67%), chủ yếu là học sinh, sinh viên 40%, chưa chồng 73,33%, lý do phá thai phần lớn là chưa chồng và thai 13-18 tuần.

Bảng 2. Kết quả sảy thai

Kết quả	Nhóm I (13-18 tuần)		Nhóm II (19-22 tuần)		Chung	
	n	%	n	%	n	%
Sảy thai	54	100	21	100	75	100
Không sảy thai	0	0	0	0	0	0
Tổng	54	100	21	100	75	100

Tỷ lệ sảy thai là 100%.

Bảng 3. Phân bố tỷ lệ sẩy thai theo liều misoprostol

Số liều MSP gây sẩy thai	Nhóm I (13-18 tuần)		Nhóm II (19-22 tuần)		Chung		p
	n	%	n	%	n	%	
1	1	1,85	0	0	1	1,33	0,11
2	19	35,19	3	14,29	22	29,33	
3	21	38,89	7	33,33	28	37,33	
4	8	14,81	5	23,81	13	17,33	
5	5	9,26	6	28,57	11	14,68	
Tổng	54	100	21	100	75	100	
Thời gian sẩy thai trung bình (giờ)							
$\bar{X} \pm SD$ (GTNN-GTLN)	7,42 $\pm$ 3,43 (1,5-20,5)		10,13 $\pm$ 4,94 (3,25-22,75)		8,18 $\pm$ 4,07 (1,5-22,75)		0,01
Lượng misoprostol trung bình gây sẩy thai (mcg)							
$\bar{X} \pm SD$ (GTNN-GTLN)	1177,78 $\pm$ 391,74		1466,67 $\pm$ 425,83		1258,67 $\pm$ 419,49		0,007

Tỷ lệ sẩy thai cao nhất ở cả 2 nhóm là sau khi dùng 3 liều misoprostol, chiếm 37,33%. Tỷ lệ sẩy thai phân bố theo liều dùng misoprostol ở 2 nhóm thai 13-18 tuần và 19-22 tuần không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,11$. Thời gian sẩy thai trung bình của nhóm I ngắn hơn so với nhóm II, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Lượng misoprostol gây sẩy thai nhóm 1 ít hơn nhóm 2, sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$.

Bảng 4. Kết quả sổ rau tự nhiên

Đặc điểm	Nhóm I (13-18 tuần)		Nhóm II (19-22 tuần)		Chung		p
	n	%	n	%	%	%	
Sổ rau tự nhiên							
Không bổ sung MSP	46	85,19	19	90,48	65	86,67	0,72
Bổ sung MSP	8	14,81	2	9,52	10	13,33	
Tổng	54	100	21	100	75	100	
Can thiệp buộc tử cung							
Không nạo BTC	42	77,78	18	85,71	60	80	0,54
Có nạo BTC	12	22,22	3	14,29	15	20	
Tổng	54	100	21	100	75	100	

Nhóm 13-18 tuần thai, tỷ lệ sổ rau tự nhiên không cần bổ sung MSP là 85,19%. Trong đó, nhóm 19-22 tuần, tỷ lệ sổ rau tự nhiên không cần bổ sung MSP là 90,48%, tuy nhiên sự khác biệt này không có ý nghĩa thống kê với $p=0,72$. Tỷ lệ can thiệp BTC chung chiếm 20%. Tỷ lệ can thiệp BTC của 2 nhóm tuổi thai không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p>0,05$.

4. Bàn luận

Kết quả nghiên cứu của chúng tôi cho thấy đa số sản phụ có độ tuổi còn trẻ, lớn nhất là nhóm dưới 20 tuổi, độ tuổi trung bình chỉ ở mức $22,47 \pm 6,02$,

thai phụ trẻ nhất mới chỉ 13 tuổi. Thành phần chính là học sinh, sinh viên. Trong các nghiên cứu trước đây tỷ lệ độ tuổi dưới 20 khá thấp. Ví dụ với kết quả của tác giả Nguyễn Ngọc Oanh năm 2010, tỷ lệ độ tuổi dưới 20 chỉ chiếm 6,4% [4]. Một nghiên cứu tương tự khác tiến hành vào năm 2017 bởi Vũ Văn Khanh, tỷ lệ này là 10,87% [2]. Trong khi đó tỷ lệ độ tuổi dưới 20 của chúng tôi chiếm tới 42,7%. Đường như thời gian gần đây, độ tuổi phá thai có xu hướng trẻ hóa. Nếu không tính đến các yếu tố tâm lý xã hội, dưới góc độ sinh bệnh học đơn thuần, việc phá thai ở độ tuổi quá trẻ tiềm ẩn một số nguy cơ do sự phát

triển chưa thực sự hoàn thiện của hệ thống sinh dục và triển vọng thai sản còn rất dài về sau. Đặc biệt khi thai to việc đình chỉ đi kèm nhiều biến chứng hơn và dễ để lại hậu quả sau này như: Chấn thương tâm lý, dính buồng tử cung, vô sinh... [10]. Với tỷ lệ đình chỉ thai ở nhóm chưa chống lên tới 73,3%, chúng tôi nhận thấy cần đẩy mạnh hơn nữa công tác tuyên truyền giáo dục về giới tính cũng như các biện pháp tránh thai với hy vọng góp phần làm giảm tỷ lệ đình chỉ thai kỳ.

Đa số bệnh nhân trong nhóm chúng tôi nghiên cứu đình chỉ ở khoảng 13-18 tuần tuổi thai, chiếm 72%, tương đương khoảng gần 3/4 số bệnh nhân. Các nghiên cứu trước đây đều cho thấy độ tuổi thai đình chỉ trung bình nằm trong khoảng này, ví dụ với nghiên cứu của Vũ Văn Khanh là $14,53 \pm 2,84$ tuần [3], của tác giả Nguyễn Thị Lan Hương (2012) là $16,25 \pm 2,41$ tuần [1].

Trong nghiên cứu của chúng tôi, tỷ lệ sảy thai là 100% với cả hai nhóm tuổi thai 13-18 tuần lẫn 19-22 tuần. Nhìn chung các nghiên cứu trong và ngoài nước đều cho thấy phương pháp đình chỉ nội khoa kết hợp mifepristone và misoprostol có hiệu quả đình chỉ cao. Tuy nhiên chưa có nghiên cứu nào đạt được tỷ lệ đình chỉ tuyệt đối như trong nghiên cứu này của chúng tôi. Theo tác giả Nguyễn Thị Lan Hương nghiên cứu 130 thai phụ ĐCTN tuổi thai 13-22 tuần bằng phác đồ MSP kết hợp MFP, tỷ lệ sảy thai sau 24 giờ dùng MSP ở nhóm MFP kết hợp MSP là 92,3% [1]. Tác giả Vũ Văn Khanh đưa ra tỷ lệ sảy thai là 100% khi nghiên cứu trên các trường hợp thai phụ tuổi thai 10-20 tuần [3]. Trong nghiên cứu đối chứng kết quả đình chỉ thai kỳ giữa phác đồ misoprostol phối hợp mifepristone so với misoprostol đơn thuần của tác giả Ajit Kumar Nayak (2023), nhóm sử dụng phác đồ phối hợp có tỷ lệ sảy thai là 92% [9]. Nhìn chung đây đều là các tỷ lệ sảy rất cao. Kết quả của chúng tôi cao hơn một số nghiên cứu khác, có lẽ do cỡ mẫu của chúng tôi ở mức bé hơn. Thêm vào đó, chúng tôi cho rằng hiệu quả đình chỉ thai có liên quan đến cách lựa chọn liều lượng và phối hợp thuốc cho phù hợp với từng bệnh nhân. Như vậy vấn đề tỷ lệ sảy thai là bao nhiêu còn phụ thuộc vào kinh nghiệm của nhà lâm sàng. Kết quả tại Bảng 3 cho thấy một sự phân bố liều lượng thuốc giữa các bệnh nhân là không đồng nhất. Số lượng sử dụng 3 liều misoprostol chiếm tỷ lệ lớn nhất và tỷ lệ

này giảm dần khi số liều càng lớn hoặc càng nhỏ. Mô hình phân bố liều lượng tối ưu này tương tự mô hình phân phối chuẩn đối với biến ngẫu nhiên. Như vậy với một tình trạng đình chỉ thai quý 2 bất kì, xu hướng lựa chọn thường gặp hiệu quả nhất là chọn mức liều "ở giữa". Sự khác biệt về lựa chọn số liều misoprostol không khác biệt có ý nghĩa giữa nhóm thai 13-18 tuần so với nhóm 19-22 tuần. Tuy nhiên tổng liều lượng sử dụng ở nhóm thai 19-22 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê. Liều dùng trung bình tính trên tất cả bệnh nhân là $1258,67 \pm 419,49$ mcg. Theo tác giả Vũ Văn Khanh (2016) liều misoprostol thấp nhất là 800mcg (liều misoprostol đầu tiên đặt âm đạo), cao nhất là 2400mcg (tổng 5 liều misoprostol/24 giờ) [3]. Lượng misoprostol trung bình gây sảy thai là 1363 ± 358 mcg, cao hơn so với nghiên cứu của tôi, do liều đầu tiên tác giả đặt âm đạo 800mcg MSP, trong khi nghiên cứu của tôi, chúng tôi chỉ đặt âm đạo 400 mcg MSP. Tương tự với phác đồ tác giả Vũ Văn Khanh, nghiên cứu của Nalini Sharma (2017) lượng misoprostol trung bình cần cho sảy thai là 1247 ± 191 mcg và 1405 ± 280 mcg [11], đều cao hơn lượng misoprostol trung bình trong nghiên cứu của tôi. Thời gian sảy thai trung bình của chúng tôi ở nhóm 19-22 tuần lớn hơn, có ý nghĩa thống kê so với nhóm 13-18 tuần khoảng gần 3 giờ, đây là một hệ quả tất yếu do thai to cần thời gian gây sảy kéo dài hơn. Ở 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 cơn co cổ tử cung, trong khi đó cổ tử cung dài dần theo tuổi thai đến thời điểm 20-25 tuần cổ tử cung có chiều dài lớn nhất (theo Nguyễn Mạnh Trí chiều dài cổ tử cung lớn nhất ở thời điểm 24 tuần khoảng $46,07 \pm 4,36$ mm) [6] trong khi đó màng ối dính tương đối sát vào mặt trong buồng tử cung và lỏng trong cổ tử cung nên khó khăn cho sự giãn nở và mở cổ tử cung để gây sảy thai. Nhìn chung thời gian sảy thai trung bình ghi nhận giữa các nghiên cứu là khá khác nhau vì phụ thuộc nhiều vào liều lượng thuốc tuổi thai trung bình. Ví dụ cùng tiến hành đánh giá hiệu quả phác đồ kết hợp MSP với MFP trên nhóm phụ nữ thai quý II, kết quả của tác giả Ajit Kumar Nayak (2023) là $11,59 \pm 2,71$ giờ [9], trong khi đó kết quả của Prasanna Latha Akkenapally (2016) là $6,19 \pm 2,70$ giờ [10].

Có 3 cách sổ rau là sổ rau tự nhiên, sổ rau tự động, bóc rau nhân tạo (hoặc nạo gắp rau). Với sảy

thai 3 tháng giữa, do thai ra tự nhiên, có thể sẩy thai cả bọc và thời điểm sẩy thai khó xác định, dây rau ngắn và nhỏ, nên khó áp dụng việc xử trí tích cực giai đoạn ba như trong cuộc chuyển dạ thông thường. Do đó việc sổ rau vẫn tuân theo qui luật và trình tự của quá trình bong rau và sổ rau tự nhiên. Trong nghiên cứu của tôi, các thai phụ sẽ được điều trị bổ sung 400mcg MSP trong các trường hợp sau sẩy thai 1 giờ mà rau chưa sổ và không ra máu ÂĐ hoặc ra máu ÂĐ ít (dưới 300ml), để tăng cường tổng suất rau tự nhiên, sau đó tiếp tục theo dõi thêm 3 giờ, nếu rau vẫn không sổ tự nhiên thì gắp rau. Nhìn chung tỷ lệ phải bổ sung MSP để kích thích sổ rau là thấp, chỉ khoảng 13,3% trên tổng số bệnh nhân. Nghiên cứu của Nguyễn Thị Lan Hương (2012) trong 112 trường hợp sử dụng phác đồ phối hợp MFP và MSP thì có 22 trường hợp (chiếm 20%) phải bổ sung MSP để gây sổ rau, tuy nhiên tỷ lệ sổ rau thành công trong các trường hợp phải điều trị bổ sung chỉ là 16 trường hợp (chiếm 72,3%) [1]. Không nên nạo BTC thường quy sau sẩy thai trong ĐCTN nội khoa. Rất nhiều nghiên cứu trên thế giới chỉ ra tỷ lệ nạo buồng tử cung sau sẩy không cao, chỉ dao động 8-20%. Khi nghiên cứu sử dụng MSP đơn thuần để gây sẩy thai, Feldman đã ghi nhận tỷ lệ nạo buồng tử cung ở 2 nhóm nghiên cứu là 18% và 13% [7]. Trong nghiên cứu này, chúng tôi cũng có những kết luận tương tự, dù rằng tỷ lệ tuyệt đối có cao hơn đôi chút, nhưng vẫn là nhóm thiểu số, lần lượt là 22,2% ở nhóm I và 14,29% ở nhóm II. Nhìn chung, nếu so với trước kia, thời gian gần đây, tỷ lệ nạo BTC đã giảm đi nhiều. Chúng tôi cho rằng không nhất thiết phải nạo BTC ngay sau khi sổ thai mà nên chờ xem rau có thể sổ tự nhiên không, điều này hạn chế các nguy cơ hiện hữu như chảy máu, nhiễm khuẩn, thủng TC và vô sinh về sau...

5. Kết luận

Đình chỉ thai nghén từ 13 đến 22 tuần ở thai phụ chưa có con sử dụng phác đồ mifepristone phối hợp với misoprostol hiệu quả cao. Trong đó, nhóm thai (19-22 tuần) yêu cầu liều lượng thuốc cao hơn và thời gian sẩy thai cũng kéo dài hơn so với nhóm thai (13-18 tuần).

Tài liệu tham khảo

1. 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 sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
2. Vũ Văn Khanh (2017) *Một số đặc điểm của phụ nữ sử dụng Mifepristone phối hợp 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, 461(1).
3. Vũ Văn Khanh (2016) *Nghiên cứu hiệu quả và tính an toàn khi sử dụng mifepristone phối hợp với misoprostol để kết thúc thai nghén cho thai từ 10 đến 20 tuần tuổi tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương*, Luận án tiến sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
4. Nguyễn Ngọc Oanh (2010) *Nghiên cứu hiệu quả, độ an toàn và sự chấp nhận phương pháp phá thai từ 49 đến 56 ngày bằng mifepristone và misoprostol tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương*, Luận văn chuyên khoa cấp II, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
5. Bộ Y tế (2023) *Tỷ lệ phá thai ở tuổi vị thành niên giảm*. ZingNews.vn, <<https://zingnews.vn/zingnews-post1423421.html>>, accessed: 05/11/2023.
6. 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 sĩ y học, Đại học Y Hà Nội, Hà Nội.
7. Feldman DM, Borgida AF, Rodis JF et al (2003) *A randomized comparison of two regimens of misoprostol for second-trimester pregnancy termination*. Am J Obstet Gynecol 189(3): 710-713.
8. Sedgh G, Bearak J, Singh S et al (2016) *Abortion incidence between 1990 and 2014: Global, regional, and subregional levels and trends*. Lancet 388(10041): 258-267.
9. Nayak AK, Mishra S, Mishra S et al (2023) *Randomised control study of misoprostol and mifepristone versus misoprostol alone in second trimester termination of pregnancy*. The Journal of Obstetrics and Gynecology of India.
10. Pradhan MR and Saikia D (2023) *Patterns and correlates of post-abortion complications in India*. BMC Women's Health 23(1): 97.
11. Sharma N and Singh AS (2017) *Different time schedules of mifepristone and misoprostol in second trimester medical abortion: A comparative study*. Journal of Midwifery and Reproductive Health 5(3): 930-934.