ĐẶT VẤN ĐỀ

Dọa đẻ non và đẻ non luôn là vấn đề lớn của y học nói chung cũng như sản khoa nói riêng. Theo nghiên cứu của WHO, mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ đẻ non ra đời. Tỷ lệ đẻ non trên thế giới ước tính khoảng 11%. Ở những nước châu âu, tỷ lệ đẻ non thấp hơn các vùng khác trên thế giới, khoảng 5% trong khi những nước châu Phi có tỷ lệ đẻ non cao nhất, khoảng 18% [1]. Theo thống kê của Việt Nam, năm 2002 có khoảng 180 nghìn sơ sinh non tháng trên tổng số gần 1.6 triệu sơ sinh chào đời, 1/5 số các trẻ sơ sinh non tháng này tử vong. Tỷ lệ tử vong của nhóm sơ sinh non tháng cao gấp 20 lần nhóm đủ tháng. Trong những trẻ đẻ non sống sót, nhiều trẻ mang theo những di chứng suốt cuộc đời như chậm phát triển về mặt thể chất và trí tuệ cùng với những vấn để về mắt và tai.

Hiện nay với sự phát triển của y học, chúng ta đã có thể nuôi sống được những trẻ có trọng lượng thấp và tuổi thai còn khá nhỏ. Tuy nhiên, để nuôi sống được những trẻ non tháng này sẽ tốn kém rất nhiều công sức, nhân lực và tài chính của xã hội cũng như ngành y tế, đồng thời tỷ lệ bệnh tật của những đứa trẻ này khi lớn lên còn khá cao. Do đó, phát hiện sớm những thai phụ có nguy cơ cao đẻ non để can thiệp kịp thời để hạn chế tỷ lệ đẻ non luôn là mục đích của y học nhằm cho ra đời những đứa trẻ có thể chất khỏe mạnh và thông minh, đảm bảo nguồn nhân lực tương lai và chất lượng dân số cho xã hội.

Trên thực tế lâm sàng, chẩn đoán sớm dọa đẻ non gặp rất nhiều khó khăn vì giai đoạn đầu triệu chứng lâm sàng thường không rõ ràng. Chính vì vậy có nhiều chẩn đoán dọa đẻ non không chính xác. Từ đó, nhiều thai phụ phải nhập viện điều trị thuốc giảm co và corticoid không cần thiết dẫn đến tốn kém về kinh tế để chi trả tiền thuốc và viện phí cũng như mất đi cơ hội về

việc làm trong thời gian nằm viện. Bên cạnh đó, chúng ta lại bỏ sót những trường hợp dọa đẻ non thực sự, để những thai phụ này về nhà theo dõi dẫn đến thời gian can thiệp muộn, điều trị giữ thai không còn hiệu quả.

Trên thế giới và trong nước đã có rất nhiều các công trình khoa học nghiên cứu về cơ chế sinh bệnh học, các yếu tố nguy cơ, triệu chứng lâm sàng và cận lâm sàng và điều trị để hạn chế tình trạng đẻ non. Với sự phát triển của khoa học, trong những năm gần đây các nhà nghiên cứu trên thế giới đã tìm hiểu được sâu sắc hơn cơ chế của đẻ non và tìm ra được các chất hóa học tham gia vào cơ chế của đẻ non. Bằng cách phát hiện sự thay đổi nồng độ các chất này ở giai đoạn sớm của chuyển dạ đẻ non, các thầy thuốc lâm sàng có thể chẩn đoán dọa đẻ non sớm hơn và chính xác hơn để can thiệp kịp thời giúp hạn chế tỷ lệ đẻ non và hậu quả của đẻ non. Trong các xét nghiệm tiên đoán đẻ non, 2 xét nghiệm có giá trị cao là fetal fibronectin (FFN) dịch âm đạo và Interleukin-8 (IL-8) dịch cổ tử cung (CTC). Do đó, chúng tôi tiến hành "**Nghiên cứu giá trị của Fetal fibronectin âm đạo và Interleukin 8 cổ tử cung trong tiên đoán đẻ non**" nhằm mục tiêu:

1. ***Xác định nồng độ IL8 dịch CTC và xét nghiệm FFN dịch âm đạo ở nhóm thai phụ dọa đẻ non có chiều dài CTC ≤ 25mm và nhóm thai phụ dọa đẻ non có chiều dài CTC > 25mm.***
2. ***Nghiên cứu giá trị của IL-8 và FFN trong tiên đoán khả năng đẻ non.***

CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN

1.1. Khái niệm đẻ non

Theo tổ chức y tế thế giới, đẻ non là cuộc chuyển dạ xảy ra từ tuần thứ 22 đến trước tuần thứ 37 của thai kỳ hoặc 259 ngày tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng [2]. Tại Việt Nam theo hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản thì tuổi thai đẻ non là từ hết 22 tuần đến hết 37 tuần thai nghén.

Các tài liệu đưa ra nhiều cách phân loại đẻ non khác nhau nhưng theo WHO có 3 cách phân loại phổ biến nhất là theo tuổi thai, theo cân nặng và theo nguyên nhân [2]. Theo tuổi thai, đẻ non được phân ra 3 loại: đẻ non rất sớm (trước 28 tuần), đẻ non sớm (từ 28 đến trước 32 tuần), đẻ non trung bình và muộn (32 tuần đến trước 37 tuần). Theo cân nặng, đẻ non cũng được phân ra 3 loại: cân nặng đặc biệt thấp (<1000g), cân nặng rất thấp (từ 1000g đến <1500g), cân nặng thấp (từ 1500g đến <2500g). Theo nguyên nhân, chia ra 2 loại: đẻ non tự nhiên hoặc do chỉ định y khoa. Đẻ non tự nhiên: chiếm 70-80% (bao gồm chuyển dạ đẻ tự nhiên (40-50%) và vỡ ối non (20-30%). Đẻ non do chỉ định y khoa: chiếm 20-30%. Chỉ định y khoa có thể do mẹ hoặc do thai như tiền sản giật, rau tiền đạo, rau bong non, thai chậm phát triển trong tử cung,...

Tỷ lệ đẻ non trên thế giới ước tính khoảng 11%. Ở những nước châu Âu, nền y tế phát triển hơn, tỷ lệ đẻ non thấp hơn các vùng khác trên thế giới, khoảng 5% trong khi những nước châu Phi có tỷ lệ đẻ non cao nhất, khoảng 18%. Theo nghiên cứu của WHO, mỗi năm có khoảng 15 triệu trẻ đẻ non ra đời. Như vậy cứ 10 đứa trẻ đẻ ra trên thế giới lại có một trẻ đẻ non. Trong số những trẻ đẻ non này, 84% nằm trong 32 đến 36 tuần,10% nằm trong 28- <32 tuần và 5% trước 28 tuần. Trên 1 triệu trẻ tử vong hàng năm có liên quan đến các biến chứng của đẻ non [1].

Tại Việt Nam cho đến nay vẫn chưa có thống kê trên cả nước về tỷ lệ đẻ non mà chỉ có những nghiên cứu tại từng vùng miền hoặc từng bệnh viện. Theo Nguyễn Viết Tiến và Phạm Thị Thanh Hiền, tỷ lệ đẻ non tại viện Bảo vệ bà mẹ và trẻ sơ sinh năm 1985 là 17,6%, năm 1986 là 16,9% [3]. Nghiên cứu về các yếu tố nguy cơ về đẻ non năm 2002 của Nguyễn Công Nghĩa cho thấy tỷ lệ đẻ non tại Hà Nội là 11,8% [4]. Nghiên cứu của Trương Quốc Việt và nghiên cứu của Phan Thành Nam về nhóm thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non phải nhập viện điều trị tại khoa sản bệnh lý Bệnh viện phụ sản Trung ương năm 2012 và 2013, tỷ lệ đẻ non là 35,2% và 37,3% [5],[6].

1.2. Cơ chế đẻ non

Cơ chế bệnh sinh của đẻ non đến nay vẫn còn nhiều tranh cãi và chưa có giả thuyết nào được coi là tối ưu. Trong số đó có một số giả thuyết được chấp nhận rộng rãi là:

1.2.1. Kích hoạt sớm trục nội tiết hạ đồi -tuyến yên -tuyến thượng thận của mẹ và thai nhi:

Đây là một trong những giả thuyết lâu nhất về đẻ non đến nay vẫn còn được chấp nhận. Nguyên nhân gây ra đẻ non khi kích hoạt trục nội tiết là do cơ thể người mẹ bị căng thẳng. Khi bị căng thẳng, vùng dưới đồi sẽ tiết ra hormon chống lại sự căng thẳng (corticotrophic releasing hormon- CRH). Bình thường CRH do tuyến dưới đồi tiết ra nhưng trong suốt thời kỳ thai nghén, một lượng lớn CRH được các tế bào màng rụng, tế bào màng ối và rau thai tiết ra. CRH sẽ kích thích tuyến yên tiết ra ACTH, ACTH sẽ kích thích tuyến thượng thận tiết cortisol. Ở phụ nữ không mang thai, cortisol có tác dụng như phản hồi âm tính lên các tuyến nội tiết, ức chế tuyến dưới đồi giảm tiết CRH và tuyến yên giảm tiết ACTH. Tuy nhiên khi có thai, CRH được tiết ra rất nhiều và liên tục ở màng rụng và màng rau không chịu sự

ức chế của tuyến dưới đồi và tuyến yên. CRH tăng cao liên tục sẽ kích thích trục nội tiết hạ đồi - tuyến yên - tuyến thượng thận [7]. Mặt khác, CRH cũng kích thích tổng hợp prostaglandin (PG) ở màng rụng, màng ối và nước ối và chính PG cũng có tác dụng feedback dương tính kích thích tổng hợp CRH. PG có tác dụng gây ra cơn co tử cung và làm tăng enzym protease ở đường sinh dục (matrix metalloproteinases -MMPs) để làm chín muồi cổ tử cung, gây ra chuyển dạ. Những feedback dương tính này sẽ tạo thành một vòng xoắn kích thích lẫn nhau làm cho CRH và PG được tiết ra liên tục và cuối cùng dẫn đến chuyển dạ.

Trong một nghiên cứu năm 2011, Dunkel Schetter và Glynn kết luận rằng căng thẳng trong quá trình mang thai là một yếu tố nguy cơ lớn của đẻ non và rút ngắn thời gian mang thai [8]. Một nghiên cứu năm 2014 tổng hợp 12 nghiên cứu với cỡ mẫu 17304 thai phụ của XX.Dinh và cộng sự cho thấy căng thẳng của mẹ trong quá trình thai nghén làm tăng có ý nghĩa thống kê tỷ lệ đẻ non (RR=1,5;95%; CI=1,33-1,7) và tỷ lệ đẻ thấp cân (RR=1,76;95%; CI=1,32-2,33) [9].

1.2.2. Nhiễm khuẩn hoặc phản ứng viêm

Khi có sự xâm nhập vi khuẩn vào đường sinh dục, các receptor nằm trên bề mặt các tế bào màng rụng, màng ối, cổ tử cung và bánh rau sẽ gắn với vi khuẩn và tiết ra các cytokine nội sinh. Dưới tác dụng hóa ứng động của các cytokine, các tế bào bạch cầu đa nhân trung tính, các đại thực bào sẽ hoạt hóa và tập trung lại ở vùng có mặt của vi khuẩn và tiết ra rất nhiều các chất trung gian hóa học như interleukin 1,6,8; yếu tố hoại tử u (TNF), MMPs,... Có nhiều bằng chứng chỉ ra rằng các cytokine đóng vai trò trung tâm trong các cơ chế của viêm / nhiễm khuẩn gây ra đẻ non. IL-1 kích thích gây ra cơn co tử cung và kích thích chuyển dạ đẻ và đẻ non trên động vật và có khả năng bị

chặn lại khi dùng chất đối vận [10]. Nồng độ TNF- α tăng lên ở thai phụ vỡ ối non và cao hơn khi xuất hiện chuyển dạ. Đưa TNF-α vào cổ tử cung gây ra những thay đổi ở CTC tương tự như khi CTC trong quá trình chín và TNF- α có thể kích thích chuyển dạ khi dùng toàn thân ở động vật [11]. Ngoài ra, IL-1 và TNF-α kích thích tổng hợp prostaglandin bằng cách kích thích tiết ra COX-2 vào màng rụng và nước ối trong khi ức chế emzym chuyển hóa prostaglandin (15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase) trong màng đệm. Prostaglandin có hai tác dụng chính có thể gây chuyển dạ đẻ non là trực tiếp gây ra cơn co tử cung và làm chín CTC, làm CTC mềm ra và dễ bị xóa mở trong chuyển dạ [12].

Các nhiễm khuẩn ở các vị trí khác trong cơ thể cũng có thể gây ra đẻ non. Trong một nghiên cứu lớn trên cộng đồng năm 2009 với cỡ mẫu 199093 thai phụ của Sheiner cho kết quả 2,5% có vi khuẩn trong nước tiểu nhưng không có triệu chứng lâm sàng. Những thai phụ này có nguy cơ đẻ non tăng cao hơn so với những thai phụ bình thường (OR=1,6;95%;CI=1,5-1,7) [13]. Nghiên cứu của Khader và cộng sự cho thấy viêm nha chu cũng là yếu tố nguy cơ cao của đẻ non với OR=4,28 (95%;CI=2,62-6,99) [14].

Như vậy, về bản chất có thể coi chuyển dạ dù đủ tháng hay non tháng là một chuỗi các phản ứng viêm liên tiếp nhau ở cơ quan sinh dục. Vi khuẩn có thể là nguyên nhân ban đầu để kích hoạt phản ứng viêm này hoặc các tác nhân khác.

1.2.3. Chảy máu màng rụng

Chảy máu màng rụng có nguồn gốc là từ tổn thương các mạch máu tại màng rụng và biểu hiện lâm sàng là ra máu âm đạo hoặc khối máu tụ sau rau. Trong một nghiên cứu bệnh chứng trên 341 thai phụ cho thấy ra máu âm đạo hơn một lần trong thai kỳ làm tăng nguy cơ đẻ non gấp 7 lần so với những

thai phụ không ra máu [15]. Trong một nghiên cứu khác, những chảy máu màng rụng kín đáo, không ra máu âm đạo mà chỉ biểu hiện bằng tụ máu sau rau và có lắng đọng hemosiderin xuất hiện ở 38% thai phụ đẻ non do ối vỡ non và 36% ở thai phụ chuyển dạ đẻ non tự nhiên từ 22-32 tuần trong khi ở bánh rau của thai phụ đẻ đủ tháng chỉ quan sát thấy 0,8% ($p<0,010$) [16].

Tổn thương các mạch máu tại màng rụng tạo ra thrombin tại chỗ. Bên cạnh tính chất đông máu, thrombin còn kết hợp với thụ thể protease-activated receptors (PAR1 và PAR 3) của màng rụng để điều hòa sự biểu hiện của các protease như MMPs [17]. Hơn nữa, thrombin còn là chất cảm ứng mạnh IL-8 trong các tế bào màng rụng dẫn đến sự thâm nhiễm bạch cầu trung tính dày đặc trong màng rụng ở những trường hợp ối vỡ non cho dù không có hiện tượng nhiễm khuẩn. Tác dụng tương tác của MMPs với sự hoạt hóa của thrombin và protease có nguồn gốc từ bạch cầu thúc đẩy sự giáng hóa của màng ối và dẫn đến ối vỡ non [18].

Như vậy, chảy máu màng rụng có thể gây ra chuyển dạ đẻ non thông qua thrombin được hình thành trong quá trình đông máu. Thrombin có thể trực tiếp gây chuyển dạ bằng cách kích thích cơn co tử cung hoặc gián tiếp thông qua kích hoạt các phản ứng viêm tại vị trí chảy máu để dẫn đến chuyển dạ.

1.2.4. Tử cung bị căng quá mức:

Trong suốt thai kỳ, các tế bào cơ tử cung sẽ tăng sinh và phát triển để thích ứng một cách từ từ với sự phát triển chậm rãi của thai nhi, bánh rau và nước ối [19]. Tuy nhiên, khi cơ tử cung bị căng ra quá nhanh hoặc quá mức sẽ trở thành yếu tố nguy cơ gây đẻ non. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho kết quả là thai phụ có xu hướng đẻ non cao hơn khi chửa song thai (tỷ lệ đẻ non lên đến 54%) hoặc đa ối hoặc có tử cung dị dạng làm bé buồng tử cung như tử

cung một sừng. Do đó, dường như tồn tại một giới hạn trong tốc độ phát triển của cơ tử cung.

Trên thực tế lâm sàng, chúng ta đã sử dụng lý thuyết này để gây chuyển dạ trong một số trường hợp. Ví dụ như bơm bóng ngoài buồng ối kích thích chuyển dạ ở cuối 3 tháng giữa thành công ở 50% các trường hợp trong vòng 24 giờ [20]. Khi đủ tháng, chuyển dạ thường được khởi phát nhanh chóng hơn khi thiếu tháng khi khởi phát chuyển dạ bằng bơm bóng ngoài buồng ối và khi tăng thể tích bóng bơm lên thì tốc độ chuyển dạ cũng tăng lên tương ứng [21].

Sự căng giãn của khoang ối cũng góp phần hoạt hóa cơ tử cung. Khi màng ối bị căng sẽ kích thích tiết ra cytokine, prostaglandin và collagenase từ chính màng ối [22]. Có thể khi cơ tử cung bị căng giãn quá mức sẽ dẫn đến hoạt hóa quá trình viêm và dẫn đến chuyển dạ theo cơ chế viêm.

1.3. Chẩn đoán dọa đẻ non

Chẩn đoán dọa đẻ non được đưa ra dựa vào tiêu chuẩn lâm sàng là xuất hiện cơn co tử cung gây đau bụng và làm biến đổi cổ tử cung (xóa hoặc mở). Tuy nhiên, trong giai đoạn đầu, chẩn đoán dọa đẻ non rất khó khăn vì các triệu chứng nghèo nàn nên chẩn đoán dọa đẻ non chỉ chính xác khi chuyển dạ đẻ non vào giai đoạn muộn. Một số nghiên cứu đưa ra tiêu chuẩn chẩn đoán dọa đẻ non là cơn co tử cung liên tục (4 cơn co trong 20 phút hoặc 8 cơn co trong 60 phút) và có sự biến đổi ở cổ tử cung (xóa trên 80% hoặc mở trên 2cm). Tiêu chuẩn này được đưa ra vì những thai phụ không có đủ tiêu chuẩn này thường là chuyển dạ giả và thường duy trì thai nghén đến khi đủ tháng dù không điều trị hay can thiệp gì. Do đó, chẩn đoán dọa đẻ non chủ yếu dựa vào các triệu chứng cơ năng và thăm khám lâm sàng. Siêu âm chỉ được sử dụng để kiểm tra tình trạng xóa mở cổ tử cung khi không có các triệu chứng lâm sàng [23].

1.3.1. Triệu chứng lâm sàng

Theo sách William tái bản lần thứ 24 về Sản khoa, tiêu chuẩn của chuyển dạ đẻ non là những cơn co tử cung đều đặn trước 37 tuần gây ra sự thay đổi ở CTC. Cơn co tử cung gây ra đẻ non có các đặc điểm giống với cơn co trong chuyển dạ như đều đặn, tăng dần về tần số, tăng dần về cường độ, xuất phát từ đáy tử cung và lan xuống đoạn dưới, có thể gây đau bụng hoặc không. Ngoài cơn co tử cung gây đau bụng hoặc không thì những triệu chứng khác như tăng áp lực trong khung chậu, đau bụng như khi hành kinh, ra nước âm đạo, đau lưng thúc xuống vùng chậu cũng có thể dự báo cơn co tử cung gây đẻ non sắp xảy ra. Tuy nhiên, những triệu chứng này khá phổ biến trong thai kỳ nên cần có sự thăm khám của bác sỹ lâm sàng để xác định chẩn đoán dọa đẻ non [23].

Sự thay đổi của CTC được thể hiện qua 2 thông số là độ mở và chiều dài của CTC. Các nhà khoa học đánh giá độ mở CTC ở thời điểm 3 tháng giữa cho dù không có triệu chứng lâm sàng cũng là yếu tố nguy cơ của đẻ non và có thể dự báo đẻ non. Nghiên cứu của Cook theo dõi dọc chiều dài và độ mở CTC tại thời điểm 18 và 30 tuần ở cả thai phụ con so và con rạ cho thấy ở những thai phụ đẻ đủ tháng chiều dài và độ mở CTC không thay đổi trong suốt thai kỳ. Nghiên cứu cũng nhận thấy chiều dài CTC càng ngắn thì nguy cơ đẻ non càng cao. Nghiên cứu của Pereira theo dõi chiều dài và độ mở của CTC khi 26 và 30 tuần nhận thấy khoảng 25% những thai phụ có CTC mở 2-3cm sau đó sẽ bị đẻ non trước 34 tuần [23]. Một nghiên cứu khác ở bệnh viện Parkland, thăm khám thường qui để đo chiều dài CTC ở 185 thai phụ từ 26 đến 30 tuần. Các nghiên cứu đều cho thấy khoảng 25% thai phụ có CTC bị mở 2-3cm đẻ non trước 34 tuần. Những nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự và kết luận độ mở CTC có thể được coi là một yếu tố dự đoán đẻ non [24]. Iams và cộng sự tiến hành đo chiều dài CTC ở tuổi thai 24 tuần và đo lại khi 28 tuần ở 2915 thai phụ. Nghiên cứu cho thấy những thai phụ có

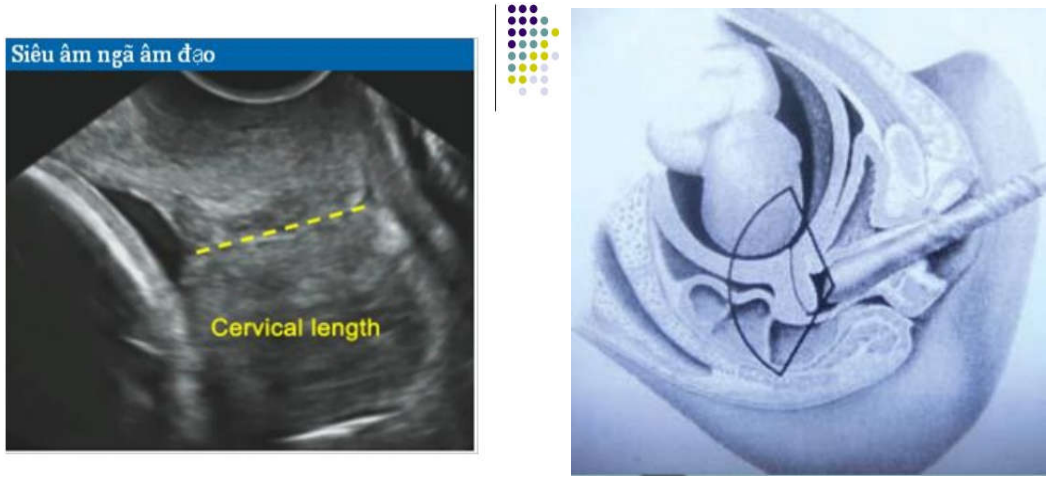
chiều dài CTC càng ngắn thì nguy cơ đẻ non càng cao. Những thai phụ có chiều dài CTC≤25mm (10 percentile) sẽ có nguy cơ đẻ non RR=6,19 so với những thai phụ có chiều dài CTC>40mm (75percentile) (p<0,001) [25].

Tầm quan trọng của những triệu chứng này trong chẩn đoán chuyển dạ đẻ non được nhiều tác giả nhắc đến nhưng một số tác giả khác lại không đồng ý với những dấu hiệu này. Nghiên cứu của Iams và cộng sự đồng thời nhận thấy rằng các dấu hiệu và triệu chứng của dọa đẻ non bao gồm cả cơn co tử cung chỉ xuất hiện trước khi đẻ non 24 giờ [26]. Năm 2011, Chao tiến hành nghiên cứu tiến cứu trên 843 thai phụ từ 24 tuần đến hết 34 tuần đến khám tại bệnh viện Parkland với những triệu chứng của dọa đẻ non, màng ối chưa vỡ và CTC mở <2cm. Khi phân tích so sánh những thai phụ được về nhà khi được chẩn đoán chuyển dạ giả với những thai phụ phải nhập viện điều trị, tỷ lệ đẻ non trước 34 tuần của 2 nhóm là tương tự với nhau (1% so với 2%). Tuy nhiên, tỷ lệ đẻ non từ 34 đến 36 tuần ở những thai phụ được cho về nhà cao hơn so với những thai phụ được nhập viện theo dõi (5% so với 2%) [27]. Như vậy, các triệu chứng lâm sàng để chẩn đoán dọa đẻ non đến nay vẫn còn nhiều tranh luận và giá trị chẩn đoán cũng như giá trị tiên đoán sớm đẻ non đều chưa cao. Do đó, nếu chẩn đoán dọa đẻ non chỉ dựa vào triệu chứng lâm sàng sẽ dẫn đến rất nhiều trường hợp chẩn đoán không chính xác.

1.3.2. Siêu âm thăm dò CTC

Siêu âm đo chiều dài CTC đã được ứng dụng phổ biến trong 2 thập kỷ vừa qua. Có nhiều kỹ thuật siêu âm đo chiều dài CTC như siêu âm qua đường bụng, đường âm đạo, đường tầng sinh môn. Trong các kỹ thuật này, đo chiều dài CTC bằng siêu âm đầu dò âm đạo cho thấy độ an toàn, chất lượng cao và có khả năng tiên đoán đẻ non cao hơn so với siêu âm đường bụng và đường tầng sinh môn. Không giống như siêu âm đường bụng, siêu âm đầu dò âm đạo không bị ảnh hưởng bởi những thai phụ béo phì, tư thế

CTC hay các phần thai nhi che mất CTC. Trong siêu âm, kỹ năng siêu âm là rất quan trọng nên các nghiên cứu đã nhấn mạnh là siêu âm cần được thực hiện bởi người có kỹ năng [28].



Hình 1.1: Siêu âm đầu dò âm đạo đo chiều dài CTC

Quá trình xóa mở CTC làm ngắn chiều dài CTC lại là một trong những bước bắt buộc phải trải qua của quá trình chuyển dạ. Nhiều nghiên cứu đã nhận thấy chiều dài CTC ngắn trong 3 tháng giữa của thai kỳ có thể được sử dụng làm yếu tố tiên đoán đẻ non tự nhiên. Quá trình xóa mở CTC bắt đầu từ lỗ trong CTC rồi tiến dần ra lỗ ngoài nên siêu âm có thể phát hiện sớm sự biến đổi ở CTC sớm hơn so với thăm khám lâm sàng. Nếu chiều dài CTC dưới 25mm thì ước tính khoảng 30% thai phụ sẽ đẻ non trước 35 tuần. Mốc chiều dài CTC dưới 25mm trong 3 tháng giữa được chọn do nhiều nghiên cứu nhận thấy mối liên quan chặt chẽ của chiều dài CTC dưới 25mm với đẻ non tự phát.

Tại Mỹ, hiệp hội Y học về bà mẹ và thai nhi (SMFM) khuyến cáo sàng lọc đo chiều dài CTC cho tất cả các thai phụ trong 3 tháng giữa mà có tiền sử đẻ non. Những thai phụ không có tiền sử đẻ non vẫn đang được cân nhắc xem có cần sàng lọc hay không. Hiệp hội này chỉ khuyến cáo không thực hiện đo

chiều dài CTC ở những thai phụ có khâu vòng CTC, ối vỡ non, rau tiền đạo. Một nghiên cứu tổng hợp năm 2017 đã cho thấy lợi ích khi đo chiều dài CTC ở tất cả các thai phụ để có thể dự phòng sớm đẻ non bằng progesteron [29].

Hiệp hội sản phụ khoa quốc tế (FIGO) khuyến cáo sàng lọc chiều dài CTC cho tất cả các thai phụ từ 19-24 tuần và sử dụng siêu âm đường âm đạo. Những thai phụ có chiều dài CTC≤25mm nên được điều trị dự phòng đẻ non bằng progesterone đường âm đạo hàng ngày.

1.4. Các xét nghiệm sinh hóa tiên đoán đẻ non

Dựa vào 4 cơ chế gây ra đẻ non ở trên, các nhà nghiên cứu đã đưa ra các xét nghiệm để dự đoán đẻ non. Ngoài 4 cơ chế trên, giai đoạn cuối của chuyển dạ đẻ non theo cả 4 cơ chế đều phải đi qua một con đường chung đó là ly giải protein ở giao diện giữa màng ối và tử cung và làm xóa mở cổ tử cung. Chúng ta có thể đánh giá quá trình này bằng nhiều loại peptid tiết ra từ cổ tử cung âm đạo như fetal fibronectin,...

1.4.1. Những xét nghiệm trong cơ chế hoạt hóa sớm trục nội tiết dưới đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận của mẹ và thai

1.4.1.1. Corticotrophic releasing hormone (CRH):

Về mặt lý thuyết, CRH đóng vai trò trung tâm trong cơ chế đẻ non do căng thẳng gây ra. Tuy nhiên nhưng trên thực tế, khi đưa xét nghiệm này vào thực hành lâm sàng cho thấy nồng độ CRH trong huyết thanh ở phụ nữ mang thai 3 tháng giữa không có triệu chứng đẻ non để dự đoán đẻ non mang lại kết quả không mấy hiệu quả với LR(+) là 3.9 và LR(-) là 0.67 [30]. Nghiên cứu của Sibai năm 2005 lấy máu xét nghiệm ở tuổi thai 16-20 tuần rồi theo dõi thai phụ đến khi chuyển dạ đẻ. Nghiên cứu cho thấy nồng độ CRH trong máu của cả 2 nhóm thai phụ đẻ đủ tháng và đẻ non khác nhau không có ý nghĩa thống kê [31].

Chính vì kết quả của nhiều nghiên cứu rất mâu thuẫn nhau nên xét nghiệm CRH chưa được coi là xét nghiệm để tiên đoán đẻ non.

1.4.1.2. Estradiol (E2) và estriol (E3):

Nồng độ E2 và E3 phản ánh hoạt động của trục HPA của thai nhi. Nồng độ E2 trong nước ối cao hơn rõ rệt ở những thai phụ có cơn co và đẻ non so với những thai phụ có cơn co Braxton-hicks [32]. Nghiên cứu năm 2014 của Soqhra lấy nước bọt của 466 thai phụ từ 25-34 tuần để định lượng estriol. Nghiên cứu cho thấy nếu lấy nồng độ của estriol là 2,6ng/ml làm điểm cắt thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và âm tính lần lượt là 62%, 60%, 18,3% và 82% [33]. Cũng trong năm 2014, nghiên cứu của Ronna L.Chan và cộng sự về các xét nghiệm sinh học ở những thai phụ đẻ non không có triệu chứng lâm sàng cho thấy nếu chọn nồng độ E2 trong nước bọt là 2,7ng/ml làm điểm cắt thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và âm tính trong tiên đoán đẻ non là 97,8%, 71,1%, 77,2% và 97% [34]. Xét nghiệm E2 có ưu điểm là chỉ cần xét nghiệm nước bọt không cần can thiệp vào thai phụ. Tuy nhiên, giá trị tiên đoán đẻ non của các nghiên cứu còn chênh lệch nhiều nên chưa được ứng dụng nhiều vào thực tiễn.

1.4.2. Những xét nghiệm của viêm và nhiễm khuẩn

1.4.2.1. Những xét nghiệm của vi sinh

Leitich và cộng sự tiến hành nghiên cứu tổng hợp để tìm mối liên quan giữa viêm âm đạo do vi khuẩn và nguy cơ đẻ non dựa trên 18 nghiên cứu với 20232 bệnh nhân, đưa ra OR chung là 2,19 (95%, CI=1,54-3,12) [35]. Nguy cơ đẻ non tăng lên khi viêm âm đạo do vi khuẩn được chẩn đoán trước 16 tuần (OR=7,55, 95%, CI=1,8-31,65). Nghiên cứu của Afolabi năm 2016 cho thấy viêm âm đạo do vi khuẩn là một yếu tố nguy cơ của đẻ non (RR=2,68; 95%; CI=1,44-4,98) [36]. Hơn nữa, tỷ lệ đẻ non sẽ giảm xuống đáng kể ở 338 thai phụ bị viêm âm đạo được điều trị bằng kháng sinh uống trong 1 tuần (OR=0,42, 95%, CI=0,27-0,67) [37].

Một nghiên cứu phân tích tổng hợp nhiều nghiên cứu thuần tập cho thấy nhiễm khuẩn đường tiết niệu không có triệu chứng lâm sàng mà không điều trị sẽ làm tăng nguy cơ đẻ non. Ngược lại, những bệnh nhân nhiễm khuẩn tiết niệu không có triệu chứng lâm sàng được điều trị sẽ giảm một nửa nguy cơ đẻ non (RR=0,5, 95%, CI=0,36-0,7) [38],[39].

1.4.2.2. Protein C phản ứng (CRP)

Nhiều nghiên cứu được tiến hành trên thế giới về CRP và đẻ non. Một nghiên cứu tiến cứu trên 1124 thai phụ tại Scotland tiến hành bởi Hastie để xác định mối liên quan giữa đẻ non và tăng nồng độ CRP máu mẹ cho thấy thai phụ có nguy cơ đẻ non cao khi tăng nồng độ CRP [40]. Giá trị tiên đoán đẻ non của CRP trong đẻ non tự phát cũng được nghiên cứu bởi Halder và cộng sự cho thấy nồng độ CRP trong máu mẹ tăng cao trong giai đoạn sớm của thai kỳ mà không phải là hậu quả của phẫu thuật hay biến chứng sản khoa thì có nguy cơ đẻ non tăng gấp đôi so với thai phụ bình thường [41]. Năm 2015, Alghazali Basima và Seenaa Hussein tiến hành nghiên cứu bệnh chứng trên 150 thai phụ ở Iraq để phân tích nồng độ huyết thanh của CRP. Nghiên cứu báo cáo nồng độ CRP tăng cao đáng kể ở những thai phụ chuyển dạ đẻ non so với thai phụ chuyển dạ đẻ đủ tháng [42]. Nhược điểm của xét nghiệm CRP huyết thanh là tăng lên khi có nhiễm khuẩn hoặc có phá hủy mô ở bất cứ vị trí nào trong cơ thể dẫn đến dễ bị dương tính giả.

1.4.2.3. Các xét nghiệm cytokine

- Interleukin-6:

Nghiên cứu của Coleman và cộng sự cho thấy định lượng nồng độ IL-6 trong dịch tiết cổ tử cung có khả năng dự đoán đẻ non tự phát [43]. Một số nghiên cứu khác cũng cho kết quả tương tự nhưng sự khác biệt lớn trong kết quả thu được phản ánh sự khác nhau do giá trị điểm cắt được chọn, sự khác

nhau do kết quả từ các máy miễn dịch khác nhau và sự khác nhau về tỷ lệ nhiễm khuẩn trong các mẫu được chọn. Ví dụ, nếu IL-6 ở dịch CTC tăng lên ở tất cả bệnh nhân bị viêm nhiễm với độ nhạy luôn dưới 50% cho đẻ non dưới 37 tuần. Ngược lại, trong một số nghiên cứu khác thì các nhà nghiên cứu lại không tìm thấy mối liên quan giữa đẻ non với nồng độ IL-6 trong máu mẹ, trong nước ối và trong dịch tiết CTC [44]. Do đó, đến nay IL-6 vẫn chưa được sử dụng nhiều trong tiên đoán đẻ non.

Interleukin-8

IL-8 là một protein non-glycosylate tiết ra bởi đại thực bào và bạch cầu đơn nhân sau khi bị kích thích bởi IL-1 và TNF-α. Nhiệm vụ chính của IL-8 là hóa ứng động bạch cầu đa nhân trung tính đến vị trí có phản ứng viêm. Về mặt lý thuyết, IL-8 đóng vai trò trung tâm của cả 4 cơ chế dẫn đến đẻ non. Becher và cộng sự tiến hành nghiên cứu về một số chất miễn dịch ở dịch CTC với đẻ non cho thấy nồng độ IL-8 trong dịch CTC tăng cao gấp 5 lần ở thai phụ chuyển dạ đẻ non so với thai phụ chuyển dạ đẻ đủ tháng [45].

Ngược lại, một nghiên cứu tiến cứu trên 142 thai phụ Thụy Điển chửa đơn thai, kiểm tra 27 loại protein trong huyết thanh cho thấy nồng độ IL-1, IL-2 và IL-8 không liên quan gì đến đẻ non [44]. Một nghiên cứu khác ở Thụy Điển tiến hành trên 50 thai phụ chia làm các nhóm gồm 17 thai phụ chuyển dạ đẻ non, 8 thai phụ thai non tháng nhưng không chuyển dạ đẻ, 14 thai phụ chuyển dạ đẻ đủ tháng và 11 thai phụ đủ tháng nhưng không chuyển dạ đẻ. Nghiên cứu theo dõi nồng độ IL-8 ở dịch CTC và không tìm thấy sự khác biệt giữa các nhóm [46].

Các nhà khoa học khuyến cáo cần làm thêm nghiên cứu về IL-8 để có thể áp dụng xét nghiệm này vào lâm sàng.

Interleukin-10

IL-10 là một cytokine ức chế miễn dịch được tiết ra từ tế bào lymphoT và bạch cầu đơn nhân sau khi hoạt hóa các tế bào này bằng lipopolysaccharide. Trong rau thai và màng ối, IL-10 ức chế sản xuất IL-1β, IL-6 và TNF-α và sản xuất prostaglandin E2 [47]. Trong nghiên cứu của Tsiartas và cộng sự, nồng độ IL-10 huyết thanh tăng cao trong suốt quá trình chuyển dạ đẻ non [44]. Puchner và cộng sự tiến hành nghiên cứu ở Hy Lạp để so sánh nồng độ trong nước ối của IL-1β, IL-10 và IL-18 trong 3 tháng giữa ở thai phụ đẻ non và đẻ đủ tháng. Trong nghiên cứu này 38% trong 362 thai phụ đẻ non. Nghiên cứu không tìm thấy mối liên quan giữa IL-10 và đẻ non [48]. Lisangan và cộng sự so sánh nồng độ IL-10 trong dịch CTC ở chuyển dạ đẻ đủ tháng và đẻ non tháng. Nghiên cứu gồm 48 thai phụ, trong đó 12 thai phụ ở nhóm đẻ đủ tháng và 35 thai phụ trong nhóm đẻ non. Nghiên cứu thấy có sự chệnh lệnh nồng độ IL-10 ở dịch CTC là có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm đẻ non và đẻ đủ tháng [49].

1.4.3. Các xét nghiệm của chảy máu màng rụng hoặc bong rau

Vùng chảy máu tại màng màng rụng chứa rất nhiều các yếu tố mô, đặc biệt là các chất trung gian trong quá trình đông máu và sản phẩm giáng hóa như thrombin. Ngoài vai trò trong quá trình đông máu, thrombin còn gắn vào receptor của PAR để tăng sản xuất protease tại màng rụng và gây ra cơn co tử cung. Do đó, thrombin sẽ là yếu tố then chốt để chúng ta tìm ra những bong rau là nguyên nhân gây ra đẻ non. Do thrombin bị phân hủy rất nhanh khi ở dạng tự do nên trong các nghiên cứu thường sử dụng phức hợp thrombin-antithrombin (TAT) để thay thế cho hoạt động của thrombin. Nghiên cứu của Rosen cho thấy nồng độ TAT trong huyết thanh của nhóm thai phụ sau này bị ối vỡ non ở 3 tháng giữa và 3 tháng cuối cao hơn so với nhóm chứng (5,1 microg/l so với 3,2 microg/l; p=0,001 và 7,0 microg/l so với 4,8 microg/l;

p<0,01). Nếu chọn nồng độ TAT>3,9 microg/l ở 3 tháng giữa là yếu tố nguy cơ thì nguy cơ vỡ ối OR=6,0 (95%; CI=1,67-21,1). Giá trị độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và âm tính là 88%, 68%; 82%; 97% [50]. Do nhược điểm của thrombin là phân hủy nhanh nên xét nghiệm không được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng.

1.4.4. Các marker của tử cung bị căng giãn

Tử cung bị căng giãn quá mức do thể tích bên trong tử cung tăng lên một cách bất thường (ví dụ như đa thai hoặc đa ối) hoặc có thể do tử cung bị hạn chế không giãn ra phù hợp với điều kiện mang thai bình thường (dị tật đường sinh dục như ống Muller). Cả 2 điều kiện trên đều liên quan chặt chẽ đến đẻ non. Trong khi hiện nay chúng ta chưa có được các xét nghiệm sinh hóa để phát hiện cơ tử cung, cổ tử cung, màng ối bị căng ra nhưng chính sự xuất hiện của các yếu tố như đa thai, đa ối, dị tật tử cung là yếu tố nguy cơ một cách rõ ràng của đẻ non.

1.4.5. Các xét nghiệm đặc hiệu khác

Trong các cơ chế đẻ non, cho dù theo cơ chế nào thì tất cả đều phải tạo ra cơn co sau đó làm thay đổi CTC. Do đó, xét nghiệm về các chất tại CTC khi bắt đầu chuyển dạ đẻ non cho giá trị cao trong tiên đoán đẻ non. Cả 4 xét nghiệm sau đều tập trung vào dịch tiết CTC khi màng ối bị tổn thương.

1.4.5.1 Fetal fobronectin (FFN)

FFN được cho là một "chất keo của lá nuôi" nhằm thúc đẩy sự bám dính tế bào tại bề mặt màng rụng và màng ối. Nó được giải phóng vào dịch tiết CTC âm đạo khi các liên kết ngoại bào của bề mặt màng đệm bị phá vỡ, đây là cơ sở để xét nghiệm FFN như một yếu tố dự báo của đẻ non [15]. Một nghiên cứu tổng hợp 32 nghiên cứu thuần tập đánh giá xét nghiệm FFN trong dịch tiết CTC âm đạo để dự đoán đẻ non trong vòng bảy

ngày ở phụ nữ có triệu chứng của đẻ non. Phân tích dữ liệu cho thấy xét nghiệm có giá trị chẩn đoán dương tính cao hơn trong những nghiên cứu có tỷ lệ đẻ non cao và giá trị chẩn đoán âm tính cao hơn trong những nghiên cứu có tỷ lệ đẻ non thấp [51].

Tất cả các nghiên cứu đều thấy nổi bật giá trị chẩn đoán âm tính của FFN là rất cao (>99% không chuyển dạ đẻ non trong vòng 2 tuần).

1.4.5.2. Prolactin cổ tử cung

Prolactin được sản xuất bởi tế bào nội mạc tử cung tại màng rụng khi đáp ứng với progesteron. Prolactin tích lũy trong nước ối và khi có prolactin trong dịch âm đạo là một dấu hiệu của ối vỡ non [52]. Sự mất liên tục của màng ối/màng đệm hoặc tăng tính thấm của màng ối là dấu hiệu báo trước của đẻ non và prolactin xuất hiện trong dịch CTC-AD chính là một marker của đẻ non. Những nghiên cứu ban đầu cho thấy nó có giá trị tiên đoán hiệu quả tương đương với FFN.

1.4.5.3. IGFBP-1 dịch CTC-ÂĐ

IGFBP-1 là một protein được bài tiết chủ yếu từ màng rụng của niêm mạc tử cung và giống như prolactin, nó tích lũy trong nước ối và khi xuất hiện ở dịch CTC-AD chính là một xét nghiệm của ối vỡ non [53]. Vogel và cộng sự nghiên cứu giá trị của IGFBP-1 trong đẻ non ở những thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non cho thấy giá trị chẩn đoán là không cao với độ nhạy chỉ là 13% (LR(+) là 3,0 và LR(-) là 0,88) [54]. Dạng phosphoryl hóa của IGFBP-1 đầu tiên là do tế bào màng rụng chế tiết ra sau đó thấm vào dịch ối ở dạng nonphosphoryl hóa. Xét nghiệm này cũng phản ánh sự tăng hoạt động ly giải protein tại giao diện màng ối và màng rụng, một tiền đề dẫn đến đẻ non [55].

1.4.5.4. Placental alpha microglobulin-1 (PAMG-1)

PAMG-1 là một protein có trọng lượng 34-kDa, được tìm thấy trong nước ối suốt thời kỳ thai nghén. Nồng độ của PAMG-1 trong nước ối cao gấp 1000 lần trong dịch tiết âm đạo và trong máu mẹ. Khi có chuyển dạ đẻ non, những tổn thương nhỏ ở màng ối có thể làm thoát PAMG-1 xuống âm đạo. Gần đây, một vài nghiên cứu cho thấy PAMG-1 xuất hiện trong dịch âm đạo có thể tiên đoán đẻ non. Nghiên cứu của Çekmez và cộng sự (2017) về tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày ở những thai phụ có nguy cơ đẻ non cho thấy PAMG-1 có thể tiên đoán đẻ non với giá trị cao (độ nhạy 73,3%, độ đặc hiệu 92,9%, giá trị chẩn đoán dương tính 73,3% và giá trị chẩn đoán âm tính 92,9%). Trong nghiên cứu tác giả đồng thời so sánh 2 xét nghiệm PAMG-1 và FFN thì thấy FFN có khả năng tiên đoán đẻ non cao hơn so với PAMG-1 [56].

1.5 Xét nghiệm fetal fibronectin và interleukin-8 dịch âm đạo cổ tử cung trong tiên đoán đẻ non

1.5.1. Fetal fobronectin

Fibronectin là những glycoprotein trọng lượng phân tử lớn (450 kD) được tìm thấy trong huyết tương và môi trường ngoại bào. Một dạng đặc biệt của fibronectin được glycosyl hóa khác biệt với tất cả các loại fibronectin khác được gọi là fetal fibronectin. FFN được tìm thấy trong dịch ối, dịch chiết xuất của các mô rau thai, một vài dòng tế bào ác tính. FFN cũng được tìm thấy ở bề mặt màng rụng và màng ối. FFN lần đầu tiên được tìm thấy năm 1985 bởi 2 nhà khoa học Matsuura và Hakomori khi sử dụng kháng thể đơn dòng FDC-6. FFN được cho là một "chất keo của lá nuôi" nhằm thúc đẩy sự bám dính tế bào tại bề mặt màng rụng và màng ối. Nó được giải phóng vào dịch tiết CTC âm đạo khi các liên kết ngoại bào của bề mặt màng đệm và

màng ối bị phá vỡ, đây là cơ sở để sử dụng xét nghiệm FFN như một yếu tố dự báo của đẻ non [15].

Bình thường, FFN luôn có mặt trong dịch CTC âm đạo ở tuổi thai trước 22 tuần và sau 35 tuần nên xét nghiệm FFN chỉ có giá trị trong tuổi thai 22 đến hết 35 tuần và trong trường hợp màng ối còn nguyên vẹn. FFN trong dịch CTC âm đạo được lấy bằng tăm bông hút dịch ở cùng đồ sau âm đạo sau khi đặt mỏ vịt. Xét nghiệm FFN được coi là dương tính khi nồng độ FFN lớn hơn 50 ng/ml [57]. Một số nghiên cứu cho thấy FFN cũng có giá trị trong cả các trường hợp song thai, khâu vòng CTC hoặc trường hợp có giảm thiểu thai do đa thai. Kỹ thuật lấy mẫu bệnh phẩm có thể bằng mỏ vịt hoặc bằng tay không làm ảnh hưởng đến kết quả của xét nghiệm FFN [58],[59],[60].

Nghiên cứu đầu tiên nhận thấy nồng độ FFN từ 50ng/ml trở lên liên quan chặt chẽ với tỷ lệ đẻ non là của Goepfert và Goldenberg năm 2000. Sau đó, rất nhiều nghiên cứu khác cũng nhận thấy mối liên quan này. Do đó, xét nghiệm FFN được coi là dương tính khi nồng độ FFN trong dịch âm đạo từ 50ng/ml trở lên. Tất cả các nghiên cứu trên thế giới cho đến nay đều dựa vào một trong 2 phương pháp để tìm FFN trong dịch âm đạo là xét nghiệm định lượng và xét nghiệm định tính [61]. Xét nghiệm định lượng FFN cần có máy xét nghiệm miễn dịch và chỉ có được kết quả xét nghiệm sau một thời gian để máy chạy và phân tích mẫu đồng thời cần có quá trình bảo quản mẫu từ khi lấy đến khi chạy xét nghiệm. Do đó, hãng Hologic đã phát minh ra que thử xét nghiệm định tính FFN cho kết quả nhanh (Hologic Quickcheck FFN). Một que tăm bông Dacron được đưa vào cùng đồ sau âm đạo và xoay tròn trong 10 giây để dịch âm đạo có thể thấm vào toàn bộ que tăm bông. Sau đó, que tăm bông được ngâm vào ống chứa buffer chứa phức hợp kháng thể kháng fibronectin đa dòng từ dê trong vòng 10 phút để FFN được hòa tan vào dung dịch trong ống. Cuối cùng, một que thử có gắn kháng thể kháng fibronectin

đơn dòng của người sẽ được đưa vào ống buffer để kiểm tra sự có mặt của FFN. Nếu FFN có mặt trong mẫu thử trên 50ng/ml thì FFN sẽ gắn với kháng thể kháng fibronectin trong ống buffer tạo thành phức hợp FFN-kháng thể kháng FFN. Khi đưa que thử vào, dung dịch trong ống bufer có chứa phức hợp này sẽ thấm lên que thử bằng lực mao dẫn. Phức hợp này sẽ đi qua một màng chứa kháng thể kháng fibronectin đơn dòng của người và bị cố định lại ở màng này và thể hiện bằng 1 vạch màu đỏ trên que thử. Nếu mẫu thử không có FFN thì không tạo ra được phức hợp FFN-kháng thể kháng FFN và kháng thể kháng FFN có thể dễ dàng đi qua màng lọc mà không bị giữ lại. Trên que thử luôn luôn có sẵn 1 vạch chứng để so sánh với kết quả dương tính. Như vậy, kết quả dương tính sẽ thể hiện bằng 2 vạch màu đỏ trên que thử và kết quả âm tính sẽ thể hiện bằng 1 vạch màu đỏ trên que thử [62].

Rõ ràng, xét nghiệm định tính FFN bằng que thử cho kết quả nhanh hơn nhiều và thể hiện tính tiện ích khi không cần đến máy xét nghiệm miễn dịch với kích thước lớn so với xét nghiệm định lượng. Xét nghiệm định tính chỉ cần 20 phút với bộ dụng cụ nhỏ gọn của hãng cung cấp trong khi xét nghiệm định lượng cần tới 24-36 giờ. Hiển nhiên, xét nghiệm định lượng cho giá trị chính xác hơn với khả năng tiên đoán nguy cơ chính xác hơn. Ví dụ như 2 thai phụ có kết quả xét nghiệm là 49 và 51ng/ml sẽ cho kết quả dương tính và âm tính nhưng trên thực tế lâm sàng nguy cơ lại không khác biệt nhau nhiều. Ngược lại 2 thai phụ có kết quả dưới 10 và trên 500ng/ml với 2 nguy cơ đẻ non khác nhau rất lớn nhưng xét nghiệm định tính cũng chỉ phân biệt được ngưỡng nguy cơ trung bình. Tuy nhiên, xét nghiệm định tính lại thể hiện được sự vượt trội về tính thuận tiện và cho kết quả ngay lập tức. Do đó, một số nghiên cứu so sánh 2 xét nghiệm định lượng và định tính FFN trong tiên đoán đẻ non được tiến hành. Nghiên cứu của M Brujin và cộng sự được công bố trên tạp chí Sản phụ khoa của Anh năm 2016. Nghiên cứu được thực

hiện trên 350 thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non cho thấy xét nghiệm định lượng FFN cho kết quả tương tự với xét nghiệm định tính FFN [63]. Các nước phát triển như Mỹ và Úc cũng khuyến cáo dùng xét nghiệm định tính FFN trong tiên đoán dọa đẻ non do tính thuận tiện và cho kết quả nhanh. Một nghiên cứu hồi cứu tại Mỹ so sánh 2 xét nghiệm định tính và định lượng FFN trong tiên đoán đẻ non cho thấy 2 xét nghiệm cho kết quả tương đồng trong 94,9% các trường hợp (hệ số Kappa=0,81, 0,75-0,88 ; 95%CI) [64]. Bài viết tổng quan hệ thống của tác giả Foster và Shennan năm 2014 cũng nhận định xét nghiệm định tính và định lượng FFN mang lại giá trị tương tự nhau trong tiên đoán đẻ non [61]. Như vậy, các nghiên cứu đều thống nhất là sử dụng xét nghiệm định tính cho kết quả tương tự với xét nghiệm định lượng FFN với điểm cắt là 50ng/ml.

Một nghiên cứu tổng hợp 32 nghiên cứu thuần tập năm 2009 đánh giá xét nghiệm FFN trong dịch tiết CTC âm đạo để dự đoán đẻ non trong vòng bảy ngày ở phụ nữ có triệu chứng của dọa đẻ non [51]. Nghiên cứu cho thấy 76% thai sau đó chuyển dạ đẻ trong vòng bảy ngày tiếp theo khi có xét nghiệm dương tính (95%; CI=69-82). 82% thai phụ không chuyển dạ đẻ trong vòng bảy ngày khi có xét nghiệm âm tính (95%;CI=79-84). Nguy cơ đẻ non khi có kết quả xét nghiệm dương tính là 4,2 (95%;CI=3,5-5,0) và kết quả âm tính là 0,29 (95%;CI=0,22-0,38). Trong nhóm các thai phụ nghiên cứu, nguy cơ chung cho chuyển dạ đẻ trong vòng bảy ngày sau khi làm xét nghiệm là 7,7%. Một điều đáng chú ý là tỷ lệ đẻ non trong vòng 7 ngày trong các nghiên cứu này dao động khá nhiều, từ 1,8% đến 29,7%. Phân tích dữ liệu cho thấy xét nghiệm có giá trị chẩn đoán dương tính cao hơn trong những nghiên cứu có tỷ lệ đẻ non cao và giá trị chẩn đoán âm tính cao hơn trong những nghiên cứu có tỷ lệ đẻ non thấp [51]. Nghiên cứu của Iams khẳng định xét nghiệm FFN vượt trội hơn các đánh giá lâm sàng

trong tiên đoán đẻ non ở những thai phụ có triệu chứng lâm sàng. Tác giả nghiên cứu trên 192 thai phụ từ 24-34 tuần có triệu chứng dọa đẻ non và nhận thấy xét nghiệm FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày với giá trị độ nhạy là 93%, độ đặc hiệu là 82%, giá trị chẩn đoán dương tính là 29% và giá trị chẩn đoán âm tính lên tới 99% [65].

Một nghiên cứu tổng quan hệ thống năm 2013 tổng hợp 5 nghiên cứu lâm sàng đánh giá xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non ở những thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non cho thấy FFN có giá trị cao. FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 đến 10 ngày với giá trị độ nhạy là 76,7% và độ đặc hiệu là 82,7%. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần là 69,1 và 84,4%. Giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần là 60,8% và 82,7% [64].

Xét nghiệm FFN nên được sử dụng trên lâm sàng trong những trường hợp thai phụ có cơn co tử cung nhưng CTC chưa tiến triển để có thể xác định chắc chắn là dọa đẻ non, loại trừ các trường hợp chuyển dạ giả. Giá trị thực sự của xét nghiệm FFN nằm ở giá trị chẩn đoán âm tính. Nghiên cứu của Peaceman cho thấy 99,5% thai phụ đến khám bác sĩ với dấu hiệu của dọa đẻ non nhưng kết quả xét nghiệm âm tính đã không chuyển dạ đẻ trong vòng 7 ngày và 99,2% những thai phụ này tiếp tục không chuyển dạ trong vòng 14 ngày. Khi xét nghiệm âm tính cùng với những yếu tố âm tính khác như không có dấu hiệu nhiễm trùng ối, CTC chưa tiến triển,... thai phụ sẽ tránh được những can thiệp không cần thiết như nhập viện điều trị, dùng thuốc giảm co, tiêm corticoid,...) [66].

Xét về phương diện chi phí y tế, sử dụng xét nghiệm FFN tiết kiệm được 50% chi phí điều trị cho những thai phụ nghi ngờ chuyển dạ đẻ non [67]. Một nghiên cứu đa trung tâm thu thập dữ liệu về chi phí vận chuyển thai phụ bị nghi ngờ dọa đẻ non từ những trung tâm y tế tuyến dưới đến các trung

tâm có khả năng chăm sóc sơ sinh non tháng cho kết quả 90% thai phụ vào viện được chẩn đoán dọa đẻ non nhưng FFN âm tính (151 thai phụ) và không cần vận chuyển dẫn đến tiết kiệm được 30297 đô la Mỹ trong chi phí vận chuyển không cần thiết [68]. Nghiên cứu của Dutta và cộng sự năm 2010 tổng hợp 10 nghiên cứu với sự tham gia của 5129 thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non về hiệu quả của xét nghiệm FFN đến chỉ định nhập viện, thời gian nằm viện và chi phí điều trị. 4 trong 10 nghiên cứu cho thấy FFN làm giảm rõ rệt chỉ định nhập viện và thời gian nằm điều trị cho bệnh nhân. 6 nghiên cứu thì kết luận FFN có làm giảm chỉ định nhập viện và chi phí cho bệnh nhân nhưng sự khác biệt giữa nhóm làm xét nghiệm và không làm xét nghiệm không có ý nghĩa thống kê [69]. Nghiên cứu của Giles và cộng sự với 151 thai phụ tham gia cũng cho thấy thời gian nằm viện trung bình thấp hơn 7,6 ngày và chi phí tiết kiệm được trung bình 2970 đô la Mỹ ở nhóm xét nghiệm FFN âm tính so với nhóm có xét nghiệm FFN dương tính. Tác giả cũng kết luận sử dụng xét nghiệm FFN giúp giảm 90% chỉ định vận chuyển bệnh nhân không cần thiết, giúp tiết kiệm chi phí và sự bất tiện cho bệnh nhân [68]. Năm 2013 nghiên cứu của Van Baaren và cộng sự thấy rằng xét nghiệm FFN và siêu âm đo chiều dài CTC giúp tiết kiệm chi phí y tế được 2,8-14,4 triệu đô la Mỹ một năm tại Hà Lan [70].

Đối với những thai phụ nghi ngờ dọa đẻ non có cơn co tử cung, sàng lọc bằng siêu âm đo chiều dài CTC và làm xét nghiệm FFN sẽ tăng khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 và 14 ngày. Hiện nay, nhiều nơi trên thế giới đã phối hợp 2 thăm dò này để đánh giá nguy cơ đẻ non với thai phụ và từ đó đưa ra quyết định sử dụng thuốc giảm co và corticoid cho thai phụ.

Nghiên cứu của Gomez nhận thấy thai phụ có chiều dài CTC ≥ 30mm gần như không có nguy cơ đẻ non và xét nghiệm FFN trong những trường hợp này không có giá trị trong tiên đoán đẻ non. Trong trường hợp chiều dài

CTC <30mm, nguy cơ đẻ non trong vòng 7 ngày khi xét nghiệm FFN dương tính và âm tính tương ứng là 45% và 11%, nguy cơ đẻ non trong vòng 14 ngày tương ứng là 56% và 13%. Nguy cơ đẻ non đặc biệt cao trong trường hợp chiều dài CTC <15mm và xét nghiệm FFN dương tính (75%) [71].

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) đưa ra khuyến cáo sử dụng cả siêu âm đo chiều dài CTC và xét nghiệm FFN trong những trường hợp có cơn co tử cung để phân biệt cơn co do đẻ non với cơn co Braxton Hicks. ACOG cũng khuyến cáo không nên sử dụng xét nghiệm FFN để sàng lọc ra những thai phụ có nguy cơ đẻ non ở những thai phụ không có triệu chứng lâm sàng của dọa đẻ non [72]. Mặc dù dự báo và ngăn ngừa đẻ non là mục đích của tất cả các phương pháp tiên đoán đẻ non nhưng giá trị sàng lọc đẻ non của những thai phụ không có triệu chứng là không cao.

Nghiên cứu của Iam với cộng sự về nhận biết sớm những thai phụ có nguy cơ đẻ non mà không có yếu tố nguy cơ và triệu chứng lâm sàng. Nghiên cứu cho thấy kết hợp siêu âm chiều dài CTC dài trên 25mm và xét nghiệm FFN âm tính thì tỷ lệ chuyển dạ đẻ non trong vòng 1 hoặc 2 tuần là rất thấp (<1%). Do đó, tác giả cũng đưa ra khuyến cáo là không cần thiết phải sử dụng xét nghiệm FFN để nhận biết nguy cơ đẻ non với những thai phụ không có triệu chứng của dọa đẻ non [73].

Về mặt lý thuyết, FFN được giải phóng khi có sự đứt gãy các liên kết giữa bề mặt màng ối và màng rụng. Do đó, hãng Hologic sản xuất ra các xét nghiệm về FFN khuyến cáo không nên lấy mẫu xét nghiệm sau khi có các va chạm vào CTC như sau quan hệ tình dục hoặc khám tay trong âm đạo. Hãng cũng khuyến cáo kết quả xét nghiệm có thể bị ảnh hưởng bởi dịch máu trong âm đạo.

Một số nhà nghiên cứu đã tiến hành các nghiên cứu về các yếu tố ảnh hưởng đến xét nghiệm FFN [62]. Tác giả James S.McLaren và cộng sự nghiên cứu về ảnh hưởng của quan hệ tình dục tới xét nghiệm FFN. Xét nghiệm FFN dịch âm đạo được thực hiện ở những thai phụ chửa đơn thai từ 18 đến 34 tuần trong thời gian 48 giờ sau khi quan hệ tình dục. Nghiên cứu nhận thấy nồng độ FFN trong dịch âm đạo của nhóm thai phụ vừa quan hệ tình dục trong vòng 48 giờ cao gấp 6,36 lần (95%; CI=3,43-11,8) so với nhóm không có quan hệ tình dục trong vòng 48 giờ. Tác giả lý giải điều này là do tồn tại một phân tử liên kết có tên là α(1,2)-fucosylate glycotope có tính chất như một dây chằng giữa các phân tử, giúp các phân tử bám dính vào nhau. Bề mặt FFN được sản xuất ra từ bánh rau, màng rụng và tế bào ối được bao phủ dày đặc bởi α(1,2)-fucosylate glycotope. Fibronectin được tiết ra từ tinh dịch được sản xuất ra từ các tuyến sinh dục cũng rất giàu α(1,2)-fucosylate glycotope. Ở thai phụ vừa quan hệ tình dục xong mà làm xét nghiệm FFN ngay thì dịch âm đạo sẽ rất nhiều fibronectin của tinh dịch kèm theo α(1,2)-fucosylate glycotope. Điều này sẽ làm tăng tỷ lệ dương tính giả của phản ứng mà không làm tăng âm tính giả [74].

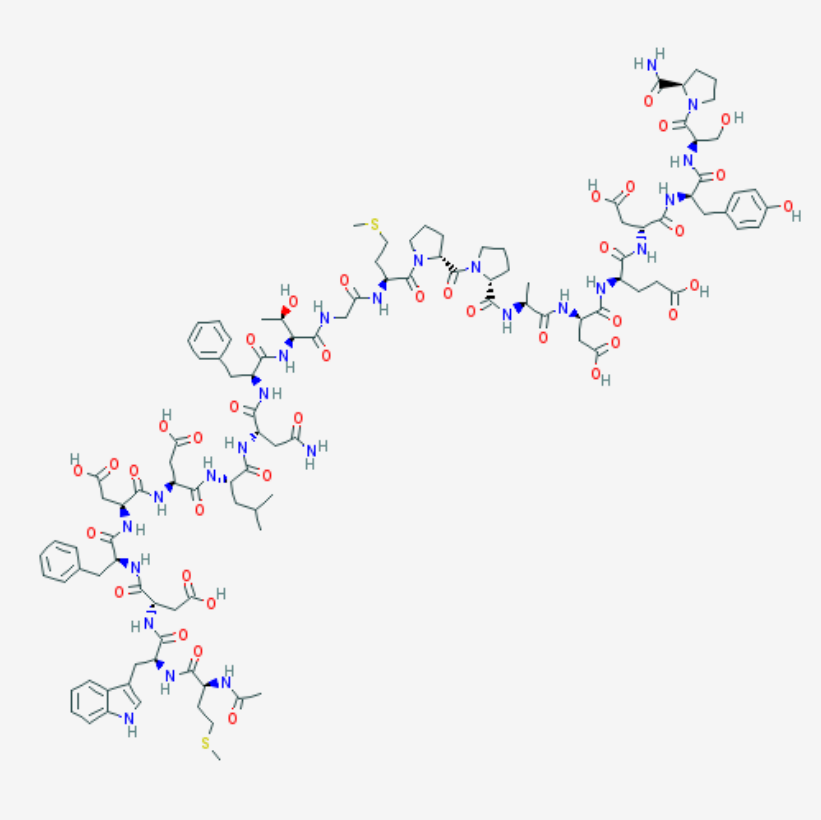
Đối với các trường hợp ra máu âm đạo nhiều, các nhà khoa học lo ngại rằng fibronectin trong huyết thanh có thể phản ứng chéo trong phản ứng miễn dịch tìm FFN, dẫn đến làm tăng kết quả xét nghiệm FFN và dương tính giả. Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng, những thai phụ bị dọa đẻ non thường bị bong nút nhầy ở cổ tử cung và có ra một chút máu trong dịch âm đạo. Do đó, Natasha L.Hezelgrave và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu về ảnh hưởng của máu tới xét nghiệm FFN và giá trị tiên đoán đẻ non của xét nghiệm. Các nhà nghiên cứu nhận thấy có máu trong que tăm bông lấy mẫu xét nghiệm làm tăng nhẹ nồng độ FFN dẫn đến có thể làm tăng độ nhạy và giảm độ đặc hiệu của xét nghiệm. Tuy nhiên, nếu lấy giá trị 50ng/ml làm điểm cắt thì giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần của xét nghiệm không bị ảnh hưởng [75].

Nghiên cứu đầu tiên về ảnh hưởng của siêu âm đầu dò âm đạo đến kết quả xét nghiệm FFN được thực hiện năm 1994 bởi Mc Kenna và cộng sự trên 50 thai phụ. Tác giả thấy hầu hết kết quả xét nghiệm không thay đổi ngay trước khi siêu âm và sau khi siêu âm 3 giờ, chỉ có 2/16 chuyển từ dương tính sang âm tính và 5/34 chuyển từ âm tính sang dương tính. Nghiên cứu của Ben-Haroush và cộng sự năm 2010 thì khẳng định rằng kết quả xét nghiệm FFN làm ngay trước khi siêu âm và ngay sau khi siêu âm không bị thay đổi. Tất cả các xét nghiệm âm tính vẫn âm tính, tất cả các xét nghiệm dương tính vẫn dương tính. Nghiên cứu gần đây nhất của Amy Turitz và cộng sự công bố năm 2016 được thực hiện trên 310 thai phụ khẳng định rằng kết quả xét nghiệm FFN bị ảnh hưởng không có ý nghĩa thống kê bởi thăm khám âm đạo bằng tay hoặc siêu âm đầu dò âm đạo [76].

1.5.2. IL-8 trong tiên đoán dọa đẻ non

Sự tập trung bạch cầu tại các mô trong cơ thể đã được công nhận là phản ứng viêm trong suốt hơn 100 năm qua. Tuy nhiên, những cơ chế phức tạp của quá trình viêm và những quá trình trung gian của viêm vẫn còn chưa được hiểu biết một cách cặn kẽ. Một số chất có tính hóa ứng động bạch cầu được phát hiện vào cuối những năm 1970 và đầu những năm 1980 như peptid N-formylmethionyl có nguồn gốc từ vi khuẩn, C5a, PAF, leukotriene B4,… Một số nhóm nghiên cứu phát hiện ra đại thực bào của phổi tiết ra một chất gây viêm có khả năng hóa ứng động bạch cầu nhưng mất vài năm sau các nhóm nghiên cứu mới tinh chế được chất này từ máu người. Chất mới này lần đầu tiên được xác định vào năm 1992 là peptide có khả năng hóa ứng động bạch cầu từ các mô có phản ứng viêm. Một điều thú vị là khi trình tự acid amin trên chuỗi peptid này được xác định bởi một số phòng thí nghiệm thì nó trùng khớp với một loại peptid đã được dự báo trước có tên là P-thromboglobulin protein chưa biết hoạt tính sinh học được tổng hợp từ

mRNA gây kích thích bạch cầu giảm phân. Peptid này đến nay được đặt tên là Interleukin-8 (IL-8) hay peptid hoạt hóa bạch cầu dựa vào chức năng của nó. Tuy nhiên, tên và ký hiệu như một chymokine của IL-8 là C-X-C motif 8 hay CXCL8 cũng được công nhận và chính thức thông qua bởi tiểu ban khảo sát về Chymokine của hiệp hội tổ chức miễn dịch quốc tế. Do đó, tên gọi IL-8 hay CXCL8 vẫn được sử dụng song song. Ở người, IL-8 là một trong 15 thành viên của họ chemokine CXC, được mã hóa trên nhiễm sắc thể 4q, kéo dài khoảng 2,5Mb (2). Các tế bào biểu mô, đại thực bào, tế bào cơ trơn và tế bào nội mạc đều có thể tiết ra IL-8. IL-8 tồn tại dưới 2 dạng, 1 dạng có 72 acid amin được tiết ra từ tế bào biểu mô và 1 dạng có 77 acid amin được tiết ra từ các loại tế bào còn lại. Công thức hóa học và cấu trúc của IL-8 cũng được xác định chính xác [77].



Hình 1.2: Công thức hóa học của IL-8

Vai trò chính của IL-8 trong suốt quá trình viêm là hóa ứng động các tế bào miễn dịch đến vị trí có phản ứng viêm, đặc biệt là bạch cầu đa nhân trung tính. IL-8 cũng có hoạt động chống lại sự có mặt của lympho T và bạch cầu ái kiềm tại vị trí viêm. Đối với bạch cầu đa nhân trung tính, IL-8 tăng kết dính bạch cầu với tế bào nội mạc và tăng hoạt động thoát mạch. Khi bạch cầu đa nhân đến vị trí viêm, IL-8 kích thích bạch cầu tăng hoạt động thực bào dẫn đến tăng tác dụng viêm tại chỗ. Các nghiên cứu cũng nhận thấy một số tác dụng khác của IL-8 như thúc đẩy tổng hợp metalloproteinase-9 (MMP-9) ngoại bào làm phá hủy mô liên kết, giải phóng TNF dẫn đến tăng quá trình chết theo chương trình của tế bào. Trong các mô bình thường trong cơ thể nồng độ IL-8 rất thấp và không thể nhận thấy được nhưng nồng độ IL-8 có thể tăng gấp 10 đến 100 lần khi đáp ứng với các chất tiền viêm như TNF, IL-1, các yếu tố vi khuẩn,…

Trong suốt quá trình mang thai, CTC luôn đóng kín và mật độ chắc để giúp giữ thai nhi nằm trong buồng tử cung. Đến khi chuyển dạ đẻ, dù cho đẻ non hay đẻ đủ tháng, CTC sẽ mềm dần và xóa ngắn lại (quá trình chín của CTC). Muốn như vậy, tại CTC phải xảy ra quá trình tái thiết lại collagen và thay đổi nồng độ proteoglycan và nước. Quá trình phân hủy collagen tại CTC được cho là do bạch cầu đa nhân di chuyển tới đây và tiết ra các proteinase như MMP, đặc biệt là enzyme phân hủy collagen MMP-8 và enzyme phân hủy gelantin MMP-2 và MMP-9 [78]. Chính vì vậy quá trình chín của CTC được coi như một quá trình viêm tại đây [79].

Về mặt lý thuyết, IL-8 đóng vai trò trung tâm trong phản ứng viêm và có vai trò quan trọng trong cơ chế chuyển dạ đẻ đủ tháng và đẻ non. Ở cổ tử cung, IL-8 có vai trò thu hút và hoạt hóa các tế bào bạch cầu. Tại đây, IL-8 sẽ kích thích bạch cầu tiết ra MMP-8 (neutrophil collagenase) và elastinase làm giáng hóa mô ngoại bào ở cổ tử cung [80]. Ở màng ối, nồng độ IL8 tăng lên

trong suốt quá trình chyển dạ [81]. IL-8 hóa ứng động bạch cầu từ máu ngoại vi, tăng sinh tế bào nội mạc và làm mất tính bám dính của các tế bào sợi nên có vai trò làm yếu màng ối dẫn đến vỡ ối [82]. IL-8 thúc đẩy sự tổng hợp IL-1, IL-6 và kích hoạt các tế bào miễn dịch tổng hợp ra myeloperoxidase (một loại MMP để giáng hóa protein).

Tuy nhiên, trên lâm sàng, các nghiên cứu về IL-8 trong chuyển dạ vẫn còn nhiều tranh cãi. Vrachnis tổng hợp nhiều nghiên cứu cho thấy tăng nồng độ IL-8 trong dịch ối là một marker của phản ứng viêm trong dịch ối và thường liên quan đến nhiễm trùng ối [47]. Becher và cộng sự tiến hành nghiên cứu về một số chất miễn dịch ở dịch cổ tử cung với đẻ non cho thấy nồng độ IL-8 trong dịch cổ tử cung tăng cao gấp 5 lần ở thai phụ chuyển dạ đẻ non so với thai phụ chuyển dạ đẻ đủ tháng [45]. Holst và cộng sự tìm thấy sự tăng nồng độ IL-8 ở dịch CTC những thai phụ sau đó đẻ non so với những thai phụ sau đó đẻ đủ tháng (trung bình 11,3 ng/ml, khoảng dao động 0,15–98,1 so với 4,9 ng/ml,khoảng dao động 0,15–41,0 ng/ml, p=0,002). Sự xuất hiện của IL-8 ở dịch CTC >7,7 ng/ml dự đoán đẻ non trong vòng 7 ngày với LR(+) là 2,38 và LR(-) là 0,51 [83]. Kurkinen-Raty và cộng sự đưa ra kết quả nghiên cứu giá trị IL-8 ở dịch CTC >3,7µg/l ở những thai phụ có triệu chứng của đẻ non từ 22-32 tuần với LR(+) là 1,4 (95%,CI=0,9-2,4) [84]. Rizzo và cộng sự nghiên cứu giá trị IL-8 ở dịch cổ tử cung >450 pg/ml có thể so sánh như của một Fibronectin thai nhi (FFN) với giá trị >50 ng/ml trong tiên đoán đẻ non và giá trị IL-8>860pg/ml tiên đoán khả năng nuôi cấy thấy vi khuẩn trong nước ối với LR(+) là 2,4 và LR(-) là 0,28 [85].

Mặc dù vậy, nhiều nghiên cứu lại báo cáo kết quả không đồng thuận với những nghiên cứu trên. Một nghiên cứu tiến cứu năm 2012 trên 142 thai phụ Thụy Điển chửa đơn thai, kiểm tra 27 loại protein trong huyết thanh cho thấy nồng độ IL-8 không liên quan đến đẻ non [44]. Một nghiên cứu khác ở

Thụy Điển tiến hành trên 50 thai phụ chia làm các nhóm gồm 17 thai phụ chuyển dạ đẻ non, 8 thai phụ thai non tháng nhưng không chuyển dạ đẻ, 14 thai phụ chuyển dạ đẻ đủ tháng và 11 thai phụ đủ tháng nhưng không chuyển dạ đẻ. Nghiên cứu theo dõi nồng độ IL-8 ở dịch CTC và không tìm thấy sự khác biệt giữa các nhóm [46]. Nghiên cứu của Coleman và cộng sự cũng không khẳng định được giá trị tiên đoán đẻ non của IL-8 trong dịch CTC [43]. Alvarez-de-la-Rosa và các cộng sự (2000) nghiên cứu về các yếu tố tiền viêm trong máu mẹ góp phần vào cơn co tử cung trong đẻ non. Trong 35 thai phụ có tiền sử đẻ non thì có 19 thai phụ đẻ non. Nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 khác biệt không đáng kể giữa nhóm chuyển dạ đẻ non và chuyển dạ đẻ đủ tháng. Không có mối liên quan giữa tuổi thai phụ với nồng độ các cytokine [86]. Kết quả này thực sự mang lại sự nghi ngờ cho các nhà khoa học vì trong cơ chế gây đẻ non, IL-8 đóng vai trò trung tâm của cả 4 con đường dẫn đến đẻ non. Tác giả đã lý giải điều này có thể do lượng IL-8 tiết vào dịch CTC là rất ít hoặc IL-8 nhanh chóng bị giáng hóa trong môi trường CTC.

Như vậy, về mặt lý thuyết IL-8 và FFN là những chất đóng vai trò quan trọng trong cơ chế chuyển dạ đẻ non. Trên lâm sàng, nhiều nghiên cứu trên thế giới về 2 xét nghiệm này cho thấy giá trị cao của 2 xét nghiệm trong tiên đoán đẻ non tuy nhiên tại Việt Nam chưa có nhiều nghiên cứu về các xét nghiệm này.

CHƯƠNG 2

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Đối tượng nghiên cứu

Đối tượng nghiên cứu là phụ nữ có thai đến khám cấp cứu tại khoa Khám bệnh Bệnh viện Phụ sản Trung ương được chẩn đoán dọa đẻ non và có chỉ định nhập viện điều trị vì dọa đẻ non.

2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn

- Thai phụ đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Tuổi thai phụ từ 18-49 tuổi.
- Thai phụ được chẩn đoán dọa đẻ non có chỉ định nhập viện điều trị.
- Tuổi thai từ 27 tuần 1 ngày đến 33 tuần 7 ngày, tính được chính xác tuổi thai dựa vào dự kiến sinh theo siêu âm khi chiều dài đầu mông từ 45-65mm.
- Mẹ không có bệnh lý bất thường về nội ngoại khoa.
- Quá trình mang thai bình thường.
- Một thai, thai sống, thai không nghi ngờ bệnh lý.

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ

- Thai phụ không đồng ý tham gia nghiên cứu.
- Thai phụ mắc các bệnh lý nội khoa cấp và mạn tính.
- Thai phụ trước 27 tuần do những can thiệp về sơ sinh tại Việt Nam trước tuổi thai này chưa mang lại hiệu quả cao, thai phụ sau 35 tuần vì tuổi thai này phổi thai nhi đã trưởng thành và không có chỉ định giữ thai thêm trong buồng tử cung.
- Có sẹo mổ cũ tử cung, TC dị dạng, UXTC, UBT,…

- Có tiền sử can thiệp vào CTC như cắt cụt CTC, khoét chóp CTC,...

- Thai phụ được khâu vòng CTC, rau tiền đạo, rau bong non, đa ối, thiểu ối.

- Các bệnh nhân chủ động đình chỉ thai nghén.

- Thai phụ đang bị rỉ ối, vỡ ối, ra máu âm đạo.

- Thai nhi có các dị tật bẩm sinh.

2.2. Phương pháp nghiên cứu

2.2.1. Địa điểm nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành tại Bệnh viện Phụ sản Trung ương.

- Các xét nghiệm FFN dịch âm đạo và đo nồng độ IL-8 dịch CTC được thực hiện tại Viện nghiên cứu y dược học quân sự, Học viện quân y, Hà Đông, Hà Nội.

2.2.2. Thời gian nghiên cứu

- Nghiên cứu được tiến hành trong 3 năm (từ 2014 đến 2016).

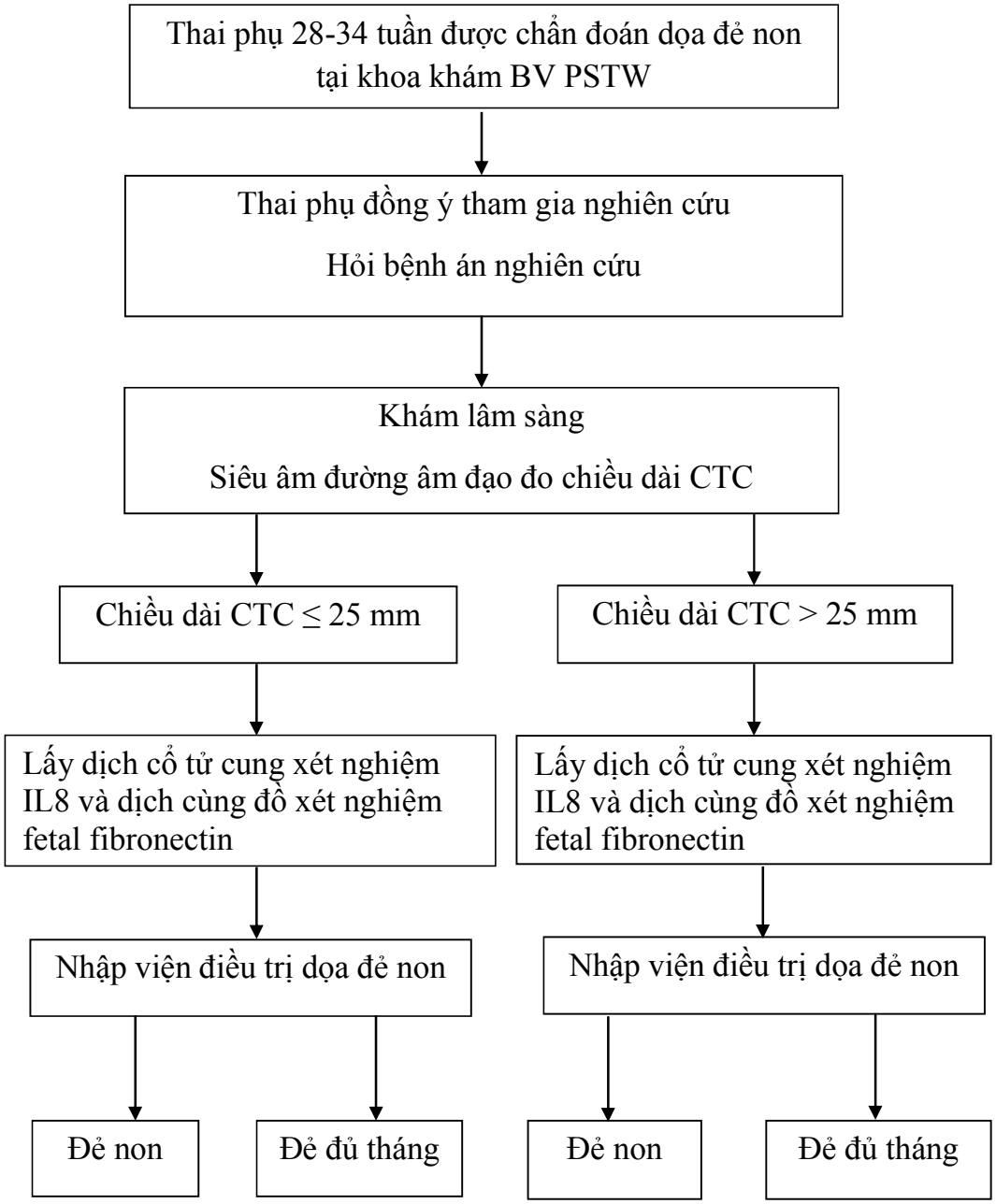
- Năm 2014-2015: thu nhận đối tượng nghiên cứu.

- Năm 2016: xử lý số liệu và viết báo cáo.

2.2.3. Thiết kế nghiên cứu

- Nghiên cứu mô tả cắt ngang: xét nghiệm định lượng nồng độ IL-8 dịch CTC và xét nghiệm định tính fetal fibronectin dịch âm đạo của các thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non ở tuổi thai 28-34 tuần. Sau đó theo dõi thai phụ đến khi chuyển dạ đẻ nhằm tìm mối liên quan giữa 2 xét nghiệm với đẻ non và giá trị tiên lượng đẻ non của 2 xét nghiệm.

2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu



2.2.5. Nội dung nghiên cứu

- Mục tiêu 1: xét nghiệm fetal fibronectin trong dịch âm đạo và xét nghiệm định lượng nồng độ IL-8 trong dịch CTC ở nhóm thai phụ dọa đẻ non có chiều dài CTC≤25mm và nhóm thai phụ có chiều dài CTC> 25mm.

- Mục tiêu 2: các thai phụ được nhập viện điều trị và ghi nhận thời gian giữ thai cho đến khi chuyển dạ đẻ. Các mốc đẻ non khi 34 tuần, 37 tuần và thời gian giữ thai 7 ngày, 14 ngày được xác định để tính giá trị tiên lượng đẻ non của 2 xét nghiệm IL-8 trong dịch CTC và xét nghiệm FFN trong dịch âm đạo.

2.2.6. Các bước nghiên cứu

- Bước 1: sau khi thai phụ được bác sĩ tại phòng khám cấp cứu cho nhập viện vì dọa đẻ non sẽ được chọn ngẫu nhiên các thai phụ có tuổi thai phù hợp và thỏa mãn các yêu cầu về lựa chọn đối tượng nghiên cứu như đã nêu ở trên, giải thích về nghiên cứu. Nếu thai phụ đồng ý sẽ được chọn vào nhóm bệnh nhân nghiên cứu. Cứ chọn được 1 thai phụ ở nhóm có chiều dài CTC≤25mm thì sẽ chủ động chọn 1 thai phụ ở nhóm có chiều dài CTC>25mm có cùng nhóm tuổi mẹ và tuổi thai.

- Bước 2: Nghiên cứu sinh thu thập thông tin theo bộ câu hỏi nghiên cứu dựa vào các bệnh án và phỏng vấn trực tiếp thai phụ (Phụ lục 1).

- Bước 3: Nghiên cứu sinh thăm khám thai phụ, đánh giá các chỉ số lâm sàng, siêu âm đo chiều dài CTC và chỉ định các xét nghiệm cận lâm sàng.

- Bước 4: Lấy bệnh phẩm do nghiên cứu sinh thực hiện:

+ Kỹ thuật lấy bệnh phẩm:

Đặt mỏ vịt âm đạo để quan sát CTC.

Dùng 2 tăm bông vô khuẩn lấy dịch cổ tử cung và dịch túi cùng sau âm đạo: đặt lần lượt từng tăm bông vào CTC trong thời gian 15 giây, sau đó lấy tăm bông ra và nhúng vào các dung dịch có sẵn như ở dưới.

Với xét nghiệm IL-8: Dùng tăm bông lấy dịch CTC khuấy đều tăm bông trong dung dịch Buffer vô khuẩn đã chuẩn bị sẵn trong thời gian khoảng 10-15 giây cho tan dịch bám trên tăm bông.

Với xét nghiệm FFN: dùng tăm bông lấy dịch túi cùng sau âm đạo khuấy đều tăm bông trong dung dịch Buffer có sẵn theo bộ Kit trong khoảng 10 – 15 giây, và tiến hành làm test nhanh tại chỗ để kiểm tra sự có mặt của FFN tại dịch CTC theo bộ test "Quick Check FFN" của hãng Hologic.

Xét nghiệm cho kết quả âm tính nếu chỉ hiện lên trên que thử 1 vạch và cho kết quả dương tính nếu hiện lên trên que thử 2 vạch.

- Bước 5: Các mẫu bệnh phẩm định lượng IL-8 sẽ được cho vào hộp bảo quản lạnh chuyển vào xử lý tại Viện nghiên cứu y dược học quân sự, Học viện quân y. Tại đây, bệnh phẩm được lưu trữ lạnh ở nhiệt độ khoảng -60^0C để bảo quản đến khi phân tích về nồng độ IL-8 trên máy DTX 880 theo quy trình (Phụ lục 2).

- Bước 6: Các sản phụ được nhập viện điều trị dọa đẻ non theo phác đồ điều trị dọa đẻ non của khoa sản bệnh lý Bệnh viện phụ sản Trung ương. Sau đó theo dõi các thai phụ cho đến khi chuyển dạ.

- Bước 7: Tổng hợp thông tin từ cuộc chuyển dạ, kèm theo các kết quả xét nghiệm về IL-8 và xét nghiệm FFN, từ đó xác định mối liên quan về vai trò của IL-8 và FFN đối với tiên lượng đẻ non.

2.2.7. Cỡ mẫu

Áp dụng công thức tính cỡ mẫu:

$$n1 = n2 = \frac{[Z(1-\alpha/2)\sqrt{2p(1-p)} + Z(1-\beta)\sqrt{p1(1-p1) + p2(1-p2)}]^2}{(p1-p2)^2}$$

Trong đó:

n1: Cỡ mẫu nghiên cứu cho nhóm bệnh nhân có chiều dài CTC ≤ 25 mm.

n2: Cỡ mẫu nghiên cứu cho nhóm bệnh nhân có chiều dài CTC > 25 mm.

Z(1-α/2): Hệ số tin cậy (95%).

Z(1-β): Lực mẫu (80%).

p1: Tỷ lệ đẻ non ở nhóm BN có chiều dài CTC ≤ 25 mm (30%) [87].

p2: Tỷ lệ đẻ non ở nhóm BN có chiều dài CTC > 25 mm (3%) [87].

p= (p1+ p2)/2.

Thay vào công thức tính được n1= n2 = 50.

Dự tính mất BN trong quá trình theo dõi là 10%.

Như vậy cần chọn ít nhất 55 thai phụ vào mỗi nhóm nghiên cứu. Trong nghiên cứu này, có tổng số 146 thai phụ chia làm 2 nhóm, mỗi nhóm 73 thai phụ.

2.2.8. Các định nghĩa và tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu:

- Chẩn đoán dọa đẻ non: theo hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản 2016 *[88]*, dọa đẻ non được chẩn đoán dựa vào các dấu hiệu sau:

Tuổi thai từ 21 tuần 1ngày đến hết 37 tuần.

Có cơn co tử cung gây đau (ít nhất 2 cơn trong 1 tiếng).

Có sự biến đổi cổ tử cung.

Có thể có ra máu hay chất nhầy hồng.

Siêu âm thấy rau bám bình thường, tim thai đập đều.

- Kết quả xét nghiệm FFN: kết quả định tính, có 2 kết quả dương tính hoặc âm tính.

- Kết quả xét nghiệm IL-8: kết quả định lượng, đơn vị là pg/ml.

- Nhóm tuổi mẹ: được tính dựa vào năm sinh và được chia ra 6 nhóm tuổi là dưới 20 tuổi, 20-24 tuổi, 25-29 tuổi, 30-34 tuổi, 35-39 tuổi, ≥40 tuổi.

- Tiền sử đẻ non: thai phụ có ít nhất 1 lần đẻ non trước đây.

- Đẻ non: những thai phụ chuyển dạ đẻ trước 36 tuần 7 ngày.

- Con so: thai phụ chuyển dạ đẻ lần đầu tiên.

- Con rạ: thai phụ chuyển dạ đẻ từ lần thứ 2.

- Tuổi thai khi vào viện: dựa vào ngày dự kiến sinh theo siêu âm trong 3 tháng đầu. Tuổi thai khi vào viện được chia ra 2 nhóm là 28-31 tuần và 32-34 tuần dựa vào phân loại đẻ non theo tuổi thai của tổ chức y tế thế giới [2].

- Chỉ số Bishop: được tính theo bảng [89]

Bảng 2.1: Bảng chỉ số Bishop

Điểm / Đánh giá	0	1	2	3
Độ mở CTC	0 cm	1-2 cm	3-4 cm	> 5 cm
Độ xóa CTC	0-30%	40-50%	60-70%	> 80%
Độ lọt của thai	-3	-2	-1,0	+1, +2
Tư thế CTC	Ngả trước	Trung gian	Ngả sau	
Mật độ CTC	Cứng	Trung bình	Mềm	

- Tuổi thai khi sinh: dựa vào ngày dự kiến sinh theo siêu âm trong 3 tháng đầu. Tuổi thai khi sinh được chia ra 4 nhóm là 28-31 tuần, 32-34 tuần, 35-36 tuần và ≥37 tuần dựa vào phân loại đẻ non theo tuổi thai của tổ chức y tế thế giới [2].

- Cách sinh: gồm 3 nhóm

Đẻ thường: chuyển dạ đẻ đường âm đạo mà không phải can thiệp gì trừ cắt khâu tầng sinh môn.

Đẻ thủ thuật: chuyển dạ đẻ đường âm đạo và có can thiệp forcep hoặc giác hút.

Mổ đẻ: mổ lấy thai đường bụng.

- Giới tính của con: giới tính của con được xác định sau khi đẻ dựa vào bộ phận sinh dục ngoài. Gồm 2 nhóm: nam và nữ.

- Chỉ số BMI: được tính khi thai phụ vào viện theo công thức = cân nặng(kg) / chiều cao $(m)^2$ và được chia ra 3 nhóm <18,5; 18,5-25 và >25.

- CRP huyết thanh mẹ: thai phụ được lấy máu xét nghiệm khi vào viện, nồng độ CRP được tính theo mg/l. Theo kết quả xét nghiệm của khoa sinh hóa bệnh viện phụ sản trung ương, xét nghiệm CRP huyết thanh mẹ bình thường là ≤5mg/l.

- Chiều dài CTC: được chia ra 2 nhóm có chiều dài CTC≤25mm và nhóm có chiều dài CTC>25mm. Một nghiên cứu tổng quan hệ thống của Angelica Glover và cộng sự cho thấy chiều dài CTC qua siêu âm đường âm đạo là một trong những yếu tố nguy cơ cao của đẻ non. Chiều dài CTC trong 3 tháng giữa được coi là ngắn khi ≤25mm vì tương ứng với 10 percentile ở tuổi thai này. Những thai phụ có chiều dài CTC>25mm có tỷ lệ đẻ non sau 28 tuần, 30 tuần, 34 tuần và 37 tuần thấp hơn rõ rệt so với nhóm có chiều dài

CTC≤25mm. Tỷ lệ đẻ non trước 37 tuần của nhóm thai phụ có chiều dài CTC≤25mm là 36,5% [90].

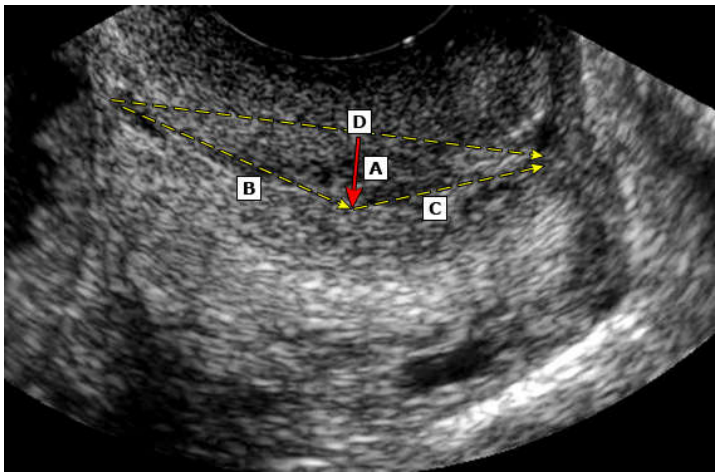
- Kỹ thuật đo chiều dài CTC bằng siêu âm đầu dò âm đạo:

+ Thai phụ đi tiểu để làm bang quang trống trước khi khám.

+ Cho ít gel siêu âm vào giữa bao cao su và đầu dò.

+ Đưa đầu dò nhẹ nhàng vào cùng đồ trước âm đạo cho đến khi nhìn thấy CTC, tránh đè áp lực đầu dò vào CTC. Hình ảnh CTC cần được nhìn chiếm ít nhất một nửa màn hình siêu âm và định hướng phần thai nhi ở bên trái màn hình. Nhìn được rõ lỗ ngoài, lỗ trong CTC và toàn bộ niêm mạc CTC. Môi trước và môi sau CTC phải tương đối bằng nhau, tránh áp lực đầu dò đè vào CTC.

+ Chiều dài CTC được tính là khoảng cách giữa lỗ ngoài và lỗ trong CTC.



Hình 2.1: Đo chiều dài CTC qua siêu âm đầu dò âm đạo (Trích dẫn từ https://www.uptodate.com/contents/second-trimester-evaluation-of-cervical-length-for-prediction-of-spontaneous-preterm-birth)[28].

Trong trường hợp CTC bị gập, CTC có thể được chia ra nhiều đoạn để đo (đoạn thẳng B và C). Nếu tổng các đoạn nhỏ này lớn hơn đoạn thẳng nối 2

lỗ trong và lỗ ngoài CTC (đoạn thẳng A) 5mm thì chiều dài CTC sẽ được tính theo tổng các đoạn nhỏ (B+C) [28].

- Thời gian giữ thai: được tính từ ngày nhập viện đến khi đẻ. Gồm 3 nhóm: giữ thai ≤ 7 ngày, 8-13 ngày và ≥14 ngày.

- Giá trị của xét nghiệm: được tính theo độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính, giá trị chẩn đoán âm tính, tỷ số khả dĩ (LR), tỷ xuất chênh (OR) [91].

	Bệnh	Không bệnh
Xét nghiệm (+)	a	b
Xét nghiệm (-)	c	d

Độ nhạy= a/(a+c)

Độ đặc hiệu= d/(b+d)

Giá trị chẩn đoán dương tính= a/(a+b)

Giá trị chẩn đoán âm tính= (d/(c+d)

LR(+)= độ nhạy/(1-độ đặc hiệu)

LR(-)=(1-độ nhạy)/độ đặc hiệu

Độ chính xác của xét nghiệm càng cao nếu độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính càng cao.

Khả năng đẻ non càng cao nếu LR(+) càng cao và khả năng đẻ non càng thấp nếu LR(-) càng thấp.

Tỷ xuất chênh (OR): là tỉ số hai Odd, được biểu diễn là OR =Odd1/Odd2. Trong đó Odd của một biến cố là tỉ số giữa số lần biến cố đó xảy ra và số lần biến cố đó không xảy ra.

Chọn điểm cắt tối ưu: dựa vào chỉ số Youden

Chỉ số Youden = (độ nhạy+độ đặc hiệu-1) có giá trị cao nhất

2.2.9. Dụng cụ và phương pháp thu thập số liệu

- Dụng cụ thu thập số liệu

- Bộ câu hỏi phỏng vấn.

- Máy siêu âm thai và xác định chiều dài CTC bằng siêu âm đường âm đạo.

- Máy xét nghiệm miễn dịch học để đo nồng độ IL-8 trong dịch CTC

- Bộ xét nghiệm định tính FFN của hãng Hologic:

- Máy tính lưu trữ và xử lý số liệu.
- Phương pháp thu thập số liệu:

+ Phỏng vấn trực tiếp bệnh nhân.

+ Thăm khám và siêu âm.

+ Thu thập số liệu từ bệnh án.

2.2.10. Phân tích 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 16.0.

- Trung bình, độ lệch chuẩn và tỉ lệ được dùng để mô tả đặc điểm của đối tượng nghiên cứu.

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

- Test “t” dùng kiểm định sự khác biệt giữa 2 trị số trung bình.

- Tỉ suất chênh OR (odds radio) để đánh giá các yếu tố liên quan

- Hệ số tương quan “r” để đánh giá hệ số tương quan với các biến liên tục

- Khoảng tin cậy 95% được áp dụng cho toàn bộ các test. Nhận định sự khác biệt khi giá trị $p < 0,05$.

2.3. Đạo đức trong nghiên cứu y học

- Thai phụ được thông báo, giải thích và tự nguyện tham gia nghiên cứu. Việc phỏng vấn bệnh nhân và làm xét nghiệm không ảnh hưởng đến sức khỏe bệnh nhân cũng như tình trạng bệnh.

- Các đối tượng nghiên cứu được miễn phí các xét nghiệm và khám lâm sàng, được hưởng kinh phí khi lấy mẫu xét nghiệm theo quy định của bộ y tế.

- Bệnh nhân có thể từ bỏ nghiên cứu ở bất kì thời điểm nào.

- Tất cả các thông tin cá nhân và bệnh tật được giữ bí mật.

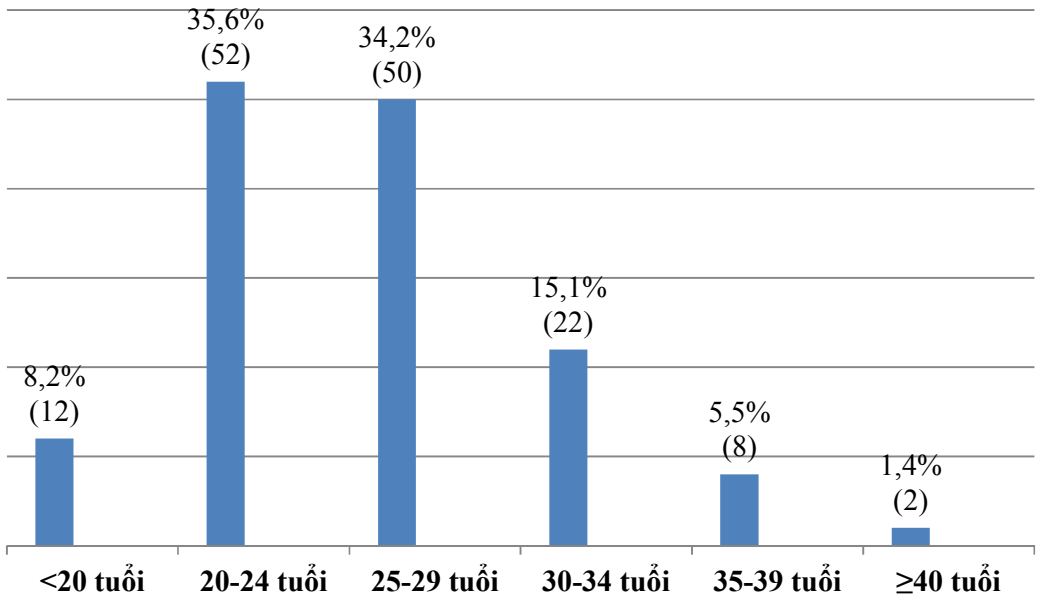
- Nghiên cứu đã được thông qua hội đồng y đức của bệnh viện phụ sản trung ương và Bệnh viện quân y 103.

CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

Với phương pháp lựa chọn đối tượng nghiên cứu như trên, trong nghiên cứu này có 156 thai phụ (78 cặp). Trong quá trình theo dõi, 3 đối tượng không tiếp tục theo dõi thai tại bệnh viện và mất liên lạc, 2 đối tượng bị tăng huyết áp phải mổ chủ động bị loại ra khỏi nghiên cứu. Do đó, có 5 cặp đối tượng nghiên cứu bị loại ra khỏi nghiên cứu. Như vậy, nghiên cứu của tôi còn lại 146 thai phụ, chia làm 2 nhóm 73 thai phụ có chiều dài CTC >25 mm và 73 thai phụ có chiều dài CTC≤25mm. Kết quả nghiên cứu thu được như sau:

3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

3.1.1. Tuổi mẹ



Biểu đồ 3.1: Phân bố thai phụ theo tuổi mẹ

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu: 25,8 ± 5,0 tuổi; trẻ nhất là 18 tuổi và lớn nhất là 42 tuổi.

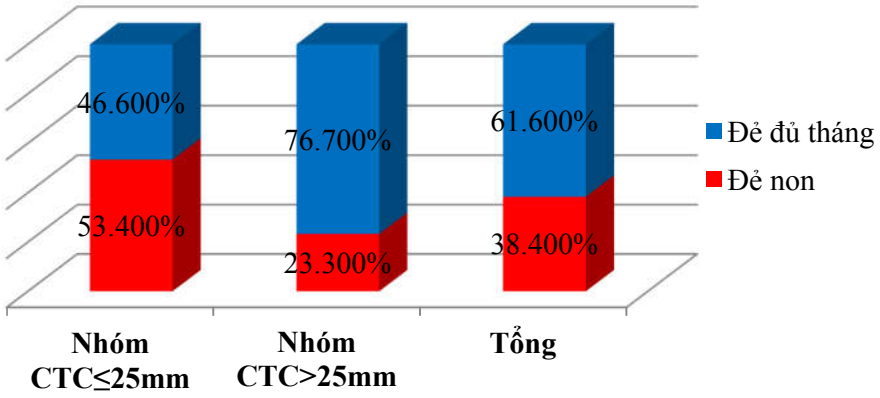
3.1.2. Tiền sử sản khoa

Bảng 3.1: Phân bố thai phụ theo tiền sử sản khoa và tình trạng đẻ non ở lần mang thai này

TS sảnkhoa \ Đẻ non	Đẻ non	Đẻ đủ tháng	Tổng	p
Con so	31 (55,4%)	55 (61,1%)	86 (58,9%)	>0,05
Con rạ	25 (44,6%)	35 (38,9%)	60 (41,1%)	
Tổng	56 (100%)	90 (100)	146 (100%)	
TS đẻ non	8 (32,0%)	10 (28,6%)	18 (30,0%)	>0,05
Không TS đẻ non	17 (68,0%)	25 (71,4%)	42 (70,0%)	
Tổng	25 (100%)	35 (100%)	60 (100%)	

Số thai phụ con so khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với thai phụ con rạ. Trong số 60 thai phụ con rạ có 30% có tiền sử đẻ non. Không có mối liên quan giữa tỷ lệ đẻ non với tiền sử sản khoa.

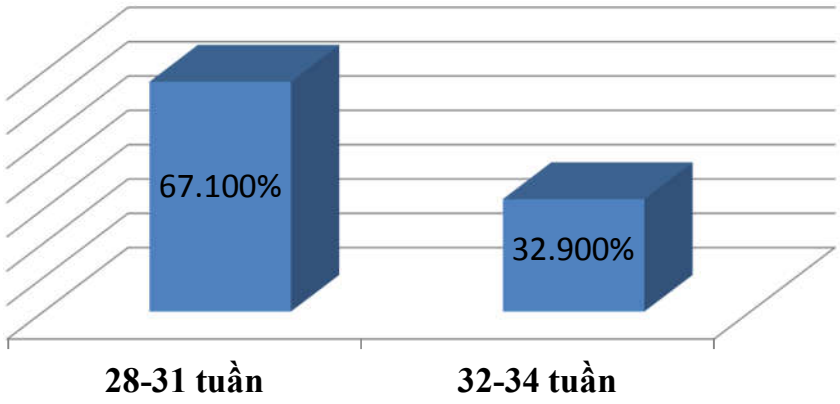
3.1.3. Tỷ lệ đẻ non



Biểu đồ 3.2: Phân bố thai phụ theo tình trạng đẻ non

Tỷ lệ đẻ non khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm và trên 25mm (p<0,01).

3.1.4. Tuổi thai khi vào viện

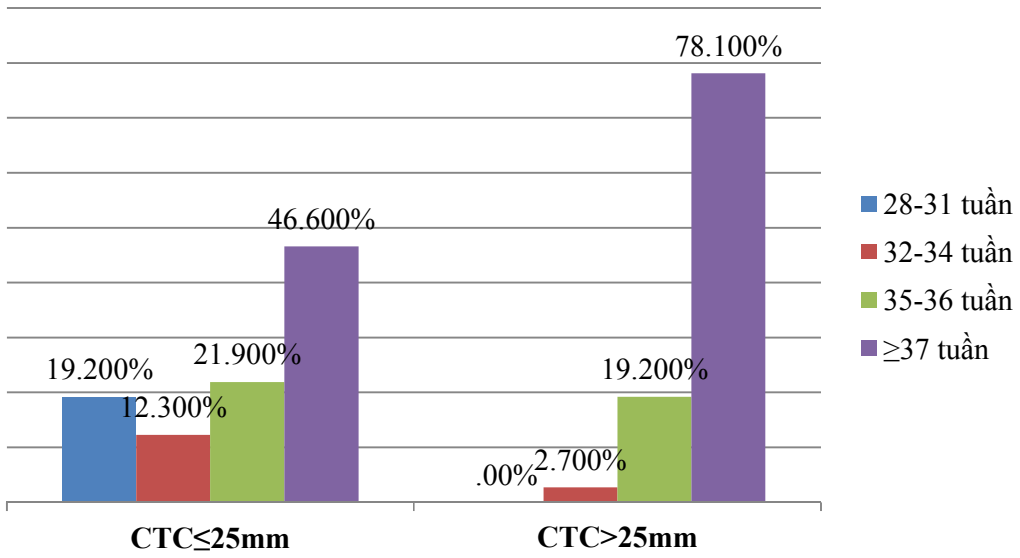


Biểu đồ 3.3: Phân bố thai phụ theo tuổi thai của con khi vào viện

Tỷ lệ thai phụ có tuổi thai từ 28-31 tuần chiếm 67,1%.

Tuổi thai nhập viện trung bình: 30,6±2,1 tuần, thấp nhất là 28 tuần và cao nhất là 34 tuần.

3.1.5. Tuổi thai khi sinh



Biểu đồ 3.4: Phân bố thai phụ theo tuổi thai của con khi sinh

Tuổi thai khi sinh: 36,7±3,4 sớm nhất là 28 tuần và chậm nhất là 43 tuần.

3.1.6. Giới tính của con

Bảng 3.2: Phân bố thai phụ theo giới tính của con và đẻ non

Giới tính	Đẻ non	Đẻ đủ tháng	Tổng	p
Nam	32 (57,1%)	52 (57,8%)	84 (57,5%)	>0,05
Nữ	24 (42,9%)	38 (42,2%)	62 (42,5%)	
Tổng	56 (100%)	90 (100%)	146 (100%)	

Tỷ lệ nam và nữ ở 2 nhóm đẻ non và đủ tháng khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

3.1.7. Cách sinh

Bảng 3.3: Phân bố thai phụ theo cách sinh

Cách sinh	Số lượng	%
Mổ đẻ	28	19,2%
Đẻ thường	118	80,8%
Đẻ thủ thuật	0	0
Tổng	146	100%

Bảng 3.4: Phân bố thai phụ theo chỉ định mổ

Chỉ định mổ	Đẻ non	Đẻ đủ tháng
Đầu không lọt		7 (30,4%)
CTC không tiến triển		4 (17,4%)
Thai suy	2 (40%)	10 (43,5%)
Ngôi thai bất thường	3 (60%)	2 (8,7%)
Tổng	5 (100%)	23 (100%)

Chủ yếu thai phụ đẻ thường chiếm 80,8%. Trong nhóm đẻ non, chỉ định mổ là vì thai suy và ngôi bất thường. Trong nhóm đẻ đủ tháng, chỉ định mổ hay gặp nhất là thai suy và đầu không lọt.

3.2. Mục tiêu 1: Xác định xét nghiệm FFN dịch âm đạo và xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm

3.2.1. Xét nghiệm FFN dịch âm đạo ở 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm

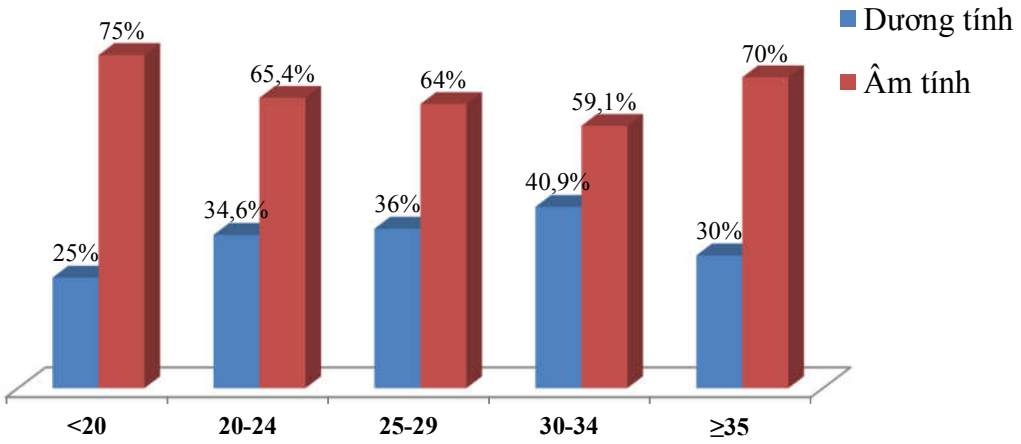
3.2.1.1. Xét nghiệm FFN trong nhóm nghiên cứu

Bảng 3.5: Phân bố thai phụ theo kết quả xét nghiệm FFN và chiều dài CTC

CTC / FFN	CTC≤25 mm	CTC>25 mm	Tổng	P
Dương tính	38 (52,1%)	13 (17,8%)	51 (34,9%	**<0,001**
Âm tính	35 (47,9%)	60 (82,2%)	95 (65,1%)	
Tổng	73 (100%)	73 (100%)	146 (100%)	

Xét nghiệm FFN có mối liên quan chặt chẽ với chiều dài CTC.

3.2.1.2. Mối liên quan xét nghiệm FFN với tuổi mẹ



Biểu đồ 3.5: Phân bố thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính theo tuổi mẹ

Tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính tương đương ở các nhóm tuổi mẹ.

3.2.1.3. Mối liên quan xét nghiệm FFN với tiền sử sản khoa

Bảng 3.6: Phân bố xét nghiệm FFN theo số lần đẻ và chiều dài CTC

Nhóm	FFN	Con so	Con rạ	Tổng	p
Chung cả 2 nhóm	Dương tính	35 (34,0%)	16 (37,2%)	51 (34,9%)	>0,05
	Âm tính	68 (66,0%)	27 (62,8%)	95 (65,1%)	
	Tổng	103 (100%)	43 (100%)	146 (100%)	
Nhóm CTC≤25mm	Dương tính	28 (51,9%)	10(52,6%)	38 (52,1%)	>0,05
	Âm tính	26 (48,2%)	9 (47,4%)	35 (47,9%)	
	Tổng	53 (100%)	19 (100%)	73 (100%)	
Nhóm CTC>25mm	Dương tính	7 (14,3%)	6 (25,0%)	13 (17,8%)	>0,05
	Âm tính	42 (85,7%)	18(75,0%)	60 (82,2%)	
	Tổng	49 (100%)	24 (100%)	73 (100%)	

Không có mối liên quan giữa số lần đẻ với xét nghiệm FFN ở các nhóm thai phụ.

Bảng 3.7: Phân bố xét nghiệm FFN theo chiều dài CTC và TS đẻ non ở nhóm con rạ

Nhóm	FFN	TS đẻ non	Không có TS đẻ non	Tổng	p
Chung cả 2 nhóm	Dương tính	6 (33,3%)	16 (38,1%)	22 (36,7%)	>0,05
	Âm tính	12 (66,7%)	26 (61,9%)	38 (63,3%)	
	Tổng	18 (100%)	42 (100%)	60 (100%)	
Nhóm CTC≤25 mm	Dương tính	5 (62,5%)	10 (52,6%)	15 (55,6%)	>0,05
	Âm tính	3 (37,5%)	9 (47,4%)	12 (44,4%)	
	Tổng	8 (100%)	19 (100%)	27 (100%)	
Nhóm CTC>25 mm	Dương tính	1 (10%)	6 (26,1%)	7 (21,2%)	>0,05
	Âm tính	9 (90%)	17 (73,9%)	26 (78,8%)	
	Tổng	10 (100%)	23 (100%)	33 (100%)	

Không có mối liên quan giữa tiền sử đẻ non với xét nghiệm FFN ở các nhóm thai phụ.

3.2.1.4. Mối liên quan xét nghiệm FFN với nồng độ CRP huyết thanh mẹ

Bảng 3.8: Nồng độ CRP huyết thanh mẹ ở các nhóm đẻ non

Nhóm	Nồng độ CRP (mg/l)	p
Đẻ trước 37 tuần	5,7 (95%; CI: 3,2-8,3)	>0,05
Đẻ sau 37 tuần	5,7 (95%; CI: 4,0-7,5)	
Đẻ trước 34 tuần	7,7 (95%; CI: 2,1-13,4)	>0,05
Đẻ sau 34 tuần	5,3 (95%; CI: 4,0-6,7)	

Nồng độ CRP huyết thanh mẹ khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm đẻ non trước và sau 37 tuần, trước và sau 34 tuần.

Bảng 3.9: Phân bố xét nghiệm FFN theo nồng độ CRP huyết thanh và chiều dài CTC

Nhóm	FFN	CRP≤5mg/l	CRP>5mg/l	Tổng	p
Chung cả 2 nhóm	Dương tính	44 (33,6%)	7 (46,7%)	51 (34,9%)	>0,05
	Âm tính	87 (66,4%)	8 (53,3%)	95 (65,1%)	
	Tổng	131 (100%)	15 (100%)	146 (100%)	
Nhóm CTC ≤25mm	Dương tính	33 (50,8%)	5 (62,5%)	38 (52,1%)	>0,05
	Âm tính	32 (49,2%)	3 (37,5%)	35 (47,9%)	
	Tổng	65 (100%)	8 (100%)	73 (100%)	
Nhóm CTC >25mm	Dương tính	11 (16,7%)	2 (28,6%)	13 (17,8%)	>0,05
	Âm tính	55 (83,3%)	5 (71,4%)	60 (82,2%)	
	Tổng	66 (100%)	7 (100%)	73 (100%)	

Không có mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết thanh mẹ với đẻ non và xét nghiệm FFN ở các nhóm thai phụ.

3.2.1.5. Mối liên quan xét nghiệm FFN với tình trạng viêm CTC

Bảng 3.10: Phân bố thai phụ theo tình trạng viêm CTC và đẻ non

CTC / Đẻ non	Có viêm	Không viêm	Tổng	p
Đẻ đủ tháng	23 (60,5%)	67 (62,0%)	90 (61,6%)	>0,05
Đẻ non	15 (39,5%)	41 (38,0%)	56 (38,4%)	
Tổng	38 (100%)	108 (100%)	146 (100%)	

Xét nghiệm FFN không bị ảnh hưởng bởi tình trạng viêm CTC.

Bảng 3.11: Phân bố xét nghiệm FFN theo tình trạng viêm CTC và chiều dài CTC

Nhóm	FFN	CTC viêm	CTC không viêm	Tổng	p
Chung cả 2 nhóm	Dương tính	11 (28,9%)	40 (37,0%)	51 (34,9%)	>0,05
	Âm tính	27 (71,1%)	68 (63%)	95 (65,1%)	
	Tổng	38 (100%)	108 (100%)	146 (100%)	
Nhóm CTC ≤ 25mm	Dương tính	9 (45,0%)	29(54,7%)	38 (52,1%)	>0,05
	Âm tính	11 (55,0%)	24(45,3%)	35 (47,9%)	
	Tổng	20 (100%)	53 (100%)	73 (100%)	
Nhóm CTC>25mm	Dương tính	2 (11,1%)	11(20,0%)	13 (17,8%)	>0,05
	Âm tính	16 (88,9%)	44(80,0%)	60 (82,2%)	
	Tổng	18 (100%)	55 (100%)	73 (100%)	

Không có mối liên quan giữa tình trạng viêm CTC với xét nghiệm FFN và tình trạng đẻ non.

3.2.1.6. Mối liên quan xét nghiệm FFN với chỉ số Bishop

Chỉ số Bishop trung bình của nghiên cứu: 4,02±2,12 điểm.

Chỉ số Bishop của nhóm đẻ non: 5,04±2,44 điểm.

Chỉ số Bishop của nhóm đẻ đủ tháng: 3,43±1,66 điểm. p<0,001

Bảng 3.12: Phân bố thai phụ theo chỉ số Bishop và đẻ non

Bishop	Đẻ non	Đẻ đủ tháng	Tổng	p
≥6 điểm	28 (50,0%)	11 (12,2%)	39 (26,7%)	**<0,001**
<6 điểm	28 (50,0%)	79 (87,8%)	107 (73,3%)	
Tổng	56 (100%)	90 (100%)	146 (100%)	

Chỉ số Bishop có liên quan chặt chẽ với đẻ non và có thể sử dụng để tiên đoán đẻ non.

Độ nhạy: 50% Độ đặc hiệu: 87,8%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 71,8% Giá trị chẩn đoán âm tính: 73,8%

OR=7,2 (95%;CI: 3,2-16,3).

Bảng 3.13: Phân bố xét nghiệm FFN theo chỉ số Bishop và chiều dài CTC

Nhóm	FFN	≥6 điểm	<6 điểm	Tổng	p
Chung cả 2 nhóm	Dương tính	27 (69,2%)	24 (22,4%)	51 (34,9%)	**p<0,001**
	Âm tính	12 (30,8%)	83 (77,6%)	95 (65,1%)	
	Tổng	39 (100%)	107 (100%)	146 (100%)	
Nhóm CTC≤25mm	Dương tính	25(73,5%)	13 (33,3%)	38 (52,1%)	**p<0,001**
	Âm tính	9 (26,5%)	26 (66,7%)	35 (47,9%)	
	Tổng	34 (100%)	39 (100%)	73 (100%)	
Nhóm CTC>25mm	Dương tính	2 (40%)	11 (16,2%)	13 (17,8%)	p>0,05
	Âm tính	3 (60,0%)	57 (83,8%)	60 (82,2%)	
	Tổng	5 (100%)	68 (100%)	73 (100%)	

Xét nghiệm FFN có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Bishop nhưng chỉ ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm.

3.2.1.7. Mối liên quan xét nghiệm FFN với tuổi thai khi vào viện

Bảng 3.14: Phân bố xét nghiệm FFN theo tuổi thai khi vào viện và chiều dài CTC

Nhóm	FFN	28-31 tuần	32-34 tuần	Tổng	p
Chung cả 2 nhóm	Dương tính	31 (31,6%)	20 (41,7%)	51 (34,9%)	p>0,05
	Âm tính	67 (68,4%)	28 (58,3%)	95 (65,1%)	
	Tổng	98 (100%)	48 (100%)	146 (100%)	
Nhóm CTC≤25 mm	Dương tính	25 (51,0%)	13 (57,2%)	38 (52,1%)	p>0,05
	Âm tính	24 (49,0%)	11 (45,8%)	35 (47,9%)	
	Tổng	49 (100%)	24 (100%)	73 (100%)	
Nhóm CTC>25 mm	Dương tính	6 (12,2%)	7 (27,2%)	13 (17,8%)	p>0,05
	Âm tính	43 (87,8%)	17 (70,8%)	60 (82,2%)	
	Tổng	49 (100%)	24 (100%)	73 (100%)	

Không có mối liên quan giữa tuổi thai với xét nghiệm FFN ở các nhóm thai phụ có tuổi thai 28-31 và 32-34.

3.2.1.8. Liên quan xét nghiệm FFN với thời gian giữ thai

Bảng 3.15: Phân bố xét nghiệm FFN theo thời gian giữ thai

Ngày giữ thai	≤7 ngày	8-13 ngày	≥14 ngày	Tổng	p
Dương tính	9 (17,6%)	12 (23,5%)	30 (58,8%)	51 (100%)	**<0,001**
Âm tính	2 (2,1%)	0 (0%)	93(97,9%)	95 (100%)	
Tổng	11 (7,5%)	12 (8,2%)	123 (84,2%)	146 (100%)	

Xét nghiệm FFN liên quan chặt chẽ với thời gian giữ thai.

3.2.2. Xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC ở 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới và trên 25mm

3.2.2.1. Nồng độ IL-8 dịch CTC trong nhóm thai phụ nghiên cứu

Nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình trong nhóm thai phụ nghiên cứu là 23,3pg/ml (95%; CI:21,3-25,3); thấp nhất là 1,7pg/ml và cao nhất là 64,1pg/ml.

Nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC≤25mm là 25,6pg/ml (95%;CI:22,6-28,7), thấp nhất là 3,4g/ml và cao nhất là 64,1pg/ml.

Nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC>25mm là 21,0pg/ml (95%;CI:18,5-23,6), thấp nhất là 1,7pg/ml và cao nhất là 39,3pg/ml.

3.2.2.2. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC theo chiều dài CTC

Bảng 3.16: Nồng độ IL-8 dịch CTC với chiều dài CTC

Chiều dài CTC	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI (95%)	Nhỏ nhất	Cao nhất	p
CTC≤25mm	73	25,6	22,6-28,7	3,4	64,1	<0,05
CTC>25mm	73	21,0	18,5-23,6	1,7	39,3	

Có mối liên quan giữa nồng độ IL-8 dịch CTC và chiều dài CTC.

3.2.2.3. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với tuổi mẹ

Bảng 3.17: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo tuổi mẹ

Nhóm	Tuổi mẹ	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI (95%)	p
Chung cả 2 nhóm	<20	12	24,5	13,7-35,4	
	20-29	102	24,7	22,4-27,0	>0,05
	≥30 tuổi	32	18,4	14,4-22,5	
Nhóm CTC≤25mm	<20	6	26,7	2,5-50,9	
	20-29	51	27,2	24,0-30,4	>0,05
	≥30 tuổi	16	20,2	13,2-27,1	
Nhóm CTC>25mm	<20	6	22,3	12,0-32,7	
	20-29	51	22,2	19,0-25,5	>0,05
	≥30 tuổi	16	16,7	11,9-21,6	

Nồng độ IL-8 dịch CTC không liên quan với tuổi mẹ ở các nhóm nghiên cứu.

3.2.2.4. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với tuổi thai khi nhập viện

Bảng 3.18: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo tuổi thai khi nhập viện

Nhóm	Tuổi thai (tuần)	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI(95%)	p
Chung cả 2 nhóm	28-31	98	24,7	22,1-27,3	<0,05
	32-34	48	20,5	17,4-23,7	
Nhóm CTC≤25mm	28-31	49	28,2	24,4-32,1	**<0,05**
	32-34	24	20,3	15,8-24,8	
Nhóm CTC>25mm	28-31	32	21,2	18,0-24,3	>0,05
	32-34	41	20,8	16,0-25,5	

Nồng độ IL-8 dịch CTC có sự khác biệt ở 2 nhóm tuổi thai 28-32 tuần và 32-34 tuần nhưng chỉ ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤25mm.

3.2.2.5. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với tiền sử sản khoa

Bảng 3.19: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo tiền sử đẻ non ở người con rạ

Nhóm	TS đẻ non	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI(95%)	p
Chung cả 2 nhóm	Có	18	25,1	19,6-30,5	>0,05
	Không	42	23,8	19,6-28,0	
Nhóm CTC≤25mm	Có	8	30,2	22,7-37,6	>0,05
	Không	19	27,0	19,2-34,7	
Nhóm CTC>25mm	Có	10	21,0	13,0-29,0	>0,05
	Không	23	21,2	16,8-25,7	

Bảng 3.20: Nồng độ IL-8 IL-8 dịch CTC theo số lần đẻ

Nhóm	Số con	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI(95%)	p
Chung cả 2 nhóm	Con so	86	22,7	20,1-25,3	>0,05
	Con rạ	60	24,2	20,9-27,5	
Nhóm CTC≤25mm	Con so	54	24,3	20,6-28,0	>0,05
	Con rạ	19	27,9	22,3-33,5	
Nhóm CTC>25mm	Con so	40	20,9	17,2-24,6	>0,05
	Con rạ	33	21,2	17,5-24,9	

Nồng độ IL-8 dịch CTC không liên quan với tiền sử sản khoa.

3.2.2.6. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với chỉ số Bishop

Bảng 3.21: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo chỉ số Bishop

Nhóm	Bishop	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI(95%)	p
Chung cả 2 nhóm	Bishop <6	107	20,9	18,8-23,0	<0,05
	Bishop ≥6	39	30,0	25,8-34,1	
Nhóm CTC≤25mm	Bishop <6	39	21,0	17,3-24,7	**<0,05**
	Bishop ≥6	34	30,9	26,4-35,5	
Nhóm CTC>25mm	Bishop <6	68	20,9	18,1-23,5	>0,05
	Bishop ≥6	5	23,6	10,7-36,5	

Nồng độ IL-8 dịch CTC khác biệt có ý nghĩa thống kê ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm.

3.2.2.7. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với tình trạng viêm CTC

Bảng 3.22: Nồng độ xét nghiệm IL-8 dịch CTC theo tình trạng viêm CTC

Nhóm	Viêm CTC	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI(95%)	p
Chung cả 2 nhóm	CTC viêm	38	24,6	20,7-28,4	>0,05
	Không viêm	108	22,9	20,5-25,3	
Nhóm CTC≤25mm	CTC viêm	20	24,9	18,4-31,4	>0,05
	Không viêm	53	25,9	22,4-29,5	
Nhóm CTC>25mm	CTC viêm	18	24,2	19,7-28,8	>0,05
	Không viêm	55	20,0	16,9-23,1	

Nồng độ IL-8 dịch CTC không liên quan với tình trạng viêm CTC ở các nhóm thai phụ nghiên cứu.

3.2.2.8. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với nồng độ CRP huyết thanh

Bảng 3.23: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo nồng độ CRP huyết thanh

Nhóm	CRP (mg/l)	n	Nồng độ IL-8 (pg/ml)	CI(95%)	p
Chung cả 2 nhóm	CRP≤5	131	23,4	21,4-25,4	>0,05
	CRP >5	15	22,8	14,0-31,6	
Nhóm CTC≤25mm	CRP≤5	65	25,5	22,4-28,6	>0,05
	CRP >5	8	26,5	11,1-42,0	
Nhóm CTC>25mm	CRP≤5	66	21,3	18,6-24,0	>0,05
	CRP >5	7	18,4	7,1-29,8	

Nồng độ IL-8 dịch CTC không liên quan với nồng độ CRP huyết thanh mẹ ở các nhóm thai phụ nghiên cứu.

3.3. Mục tiêu 2: Giá trị xét nghiệm FFN dịch âm đạo và nồng độ IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non

3.3.1. Giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non

3.3.1.1. Giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần

Bảng 3.24: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trước 37 tuần

XN FFN	<37 tuần	≥37 tuần	Tổng	p
Dương tính	40 (71,4%)	11 (12,2%)	51 (34,9%)	**<0,001**
Âm tính	16 (28,6%)	79 (87,8%)	95 (65,1%)	
Tổng	56 (100%)	90 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 71,4% Độ đặc hiệu: 87,8%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 78,4% Giá trị chẩn đoán âm tính: 83,2%

LR (+): 5,85 LR (-): 0,33 OR: 4,7 (95%; CI: 2,9-7,5).

3.3.1.2. Giá trị của XN FFN trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần

Bảng 3.25: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trước 34 tuần

XN FFN	<34 tuần	≥34 tuần	Tổng	p
Dương tính	23 (92%)	28 (23,1%)	51 (34,9%)	**<0,001**
Âm tính	2(8%)	93 (76,9%)	95 (65,1%)	
Tổng	25 (100%)	121 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 92% Độ đặc hiệu: 76,9%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 45,1% Giá trị chẩn đoán âm tính: 97,9%

LR (+): 3,98 LR (-): 0,1 OR: 21,4 (95%; CI: 5,3-87,2)

3.3.1.3. Giá trị của XN FFN trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày

Bảng 3.26: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trong vòng 7 ngày

XN FFN	≤7 ngày	>7 ngày	Tổng	p
Dương tính	9 (81,8%)	42 (31,1%)	51 (34,9%)	**<0,001**
Âm tính	2 (18,2%)	93 (68,9%)	95 (65,1%)	
Tổng	11 (100%)	135(100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 81,8% Độ đặc hiệu: 68,9%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 17,6% Giá trị chẩn đoán âm tính:97,9%

LR(+): 2,63 LR(-): 0,264 OR: 8,4(95%; CI: 1,88-37,34)

3.3.1.4. Giá trị của XN FFN trong tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày

Bảng 3.27: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trong vòng 14 ngày

XN FFN	≤14 ngày	>14 ngày	Tổng	p
Dương tính	21 (91,3%)	30 (24,4%)	51 (34,9%)	**<0,001**
Âm tính	2 (8,7%)	93(75,6%)	95 (65,1%)	
Tổng	23 (100%)	123 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 91,3% Độ đặc hiệu: 75,6%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 41,2% Giá trị chẩn đoán âm tính: 97,9%

LR(+): 3,74 LR(-): 0,12 OR: 19,6(95%; CI: 4,8-80,1)

Bảng 3.28: Độ nhạy và đặc hiệu của xét nghiệm FFN dịch âm đạo với thời gian đẻ non

Tình trạng đẻ non	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán (+)	Giá trị tiên đoán (-)	AUC
Đẻ non <37 tuần	71,43%	87,78%	78,43%	83,16%	79,60%
Đẻ non <34 tuần	92,00%	76,86%	45,10%	97,89%	**84,43%**
Giữ thai 7 ngày	81,82%	68,89%	17,65%	97,89%	75,35%
Giữ thai 14 ngày	91,30%	75,61%	41,18%	97,89%	**83,46%**

FFN có giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần và giữ thai 14 ngày là cao nhất.

3.3.1.5. Giá trị của phối hợp xét nghiệm FFN với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non

Bảng 3.29: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần

XN FFN và CTC	<37 tuần	≥37 tuần	Tổng	p
FFN(+) và CTC≤25mm	33 (58,9%)	5 (5,6%)	38 (26%)	**<0,001**
Còn lại	23 (41,1%)	85 (94,4%)	108 (74%)	
Tổng	56 (100%)	90 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 58,9% Độ đặc hiệu: 94,4%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 86,8% Giá trị chẩn đoán âm tính: 78,7%

LR (+): 10,5 LR (-): 0,44 OR: 24,4 (95%; CI: 8,5-69,5)

Bảng 3.30: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần

XN FFN và CTC	<34 tuần	≥34 tuần	Tổng	p
FFN(+) và CTC≤25mm	21 (84%)	17 (14%)	38 (26%)	**<0,001**
Còn lại	4 (16%)	104 (86%)	108 (74%)	
Tổng	25 (100%)	121 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 84% Độ đặc hiệu: 86%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 55,3% Giá trị chẩn đoán âm tính: 96,3%

LR (+): 6 LR(-): 0,19 OR: 32,1 (95%; CI: 9,8-105,1)

Bảng 3.31: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày

XN FFN và CTC	≤7 ngày	>7 ngày	Tổng	p
FFN(+) và CTC≤25mm	9 (81,8%)	29 (21,5%)	38 (26%)	**<0,01**
Còn lại	2 (18,2%)	106 (78,5%)	108 (74%)	
Tổng	11 (100%)	135 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 81,8% Độ đặc hiệu: 78,5%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 23,7% Giá trị chẩn đoán âm tính: 98,1%

LR (+): 3,8 LR(-): 0,23 OR: 16,4 (95%; CI: 3,3-80,3)

Bảng 3.32: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày

XN FFN + CTC	≤14 ngày	>14 ngày	Tổng	p
FFN(+) và CTC≤25mm	17 (73,9%)	21 (17,1%)	38 (26%)	**<0,001**
Còn lại	6 (26,1%)	102 (82,9%)	108 (74%)	
Tổng	23 (100%)	123 (100%)	146 (100%)	

Độ nhạy: 73,9% Độ đặc hiệu: 82,9%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 44,7% Giá trị chẩn đoán âm tính: 94,4%

LR(+): 4,32 LR(-): 0,31 OR: 13,7 (95%; CI: 4,9-39,0)

Bảng 3.33: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của XN FFN và XN FFN phối hợp với chiều dài CTC

Đẻ non	Phương pháp tiên đoán	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	OR (95% ; CI)
Trước 37 tuần	FFN (+)	71,4	87,8	4,7 (2,9-7,5)
	FFN(+) và CTC≤25mm	58,9	94,4	**24,4 (8,5-69,5)**
Trước 34 tuần	FFN	92	76,9	21,4 (5,3-87,2)
	FFN(+) và CTC≤25mm	84	86	**32,1 (9,8-105,1)**
Trong 7 ngày	FFN	81,8	68,7	8,4(1,9-37,3)
	FFN(+) và CTC≤25mm	81,8	78,5	**16,4 (3,3-80,3)**
Trong 14 ngày	FFN	91,3	75,6	19,6(4,8-80,1)
	FFN(+) và CTC≤25mm	73,9	82,9	13,7 (4,9-39,0)

Phối hợp xét nghiệm FFN và siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần, 37 tuần và trong vòng 7 ngày.

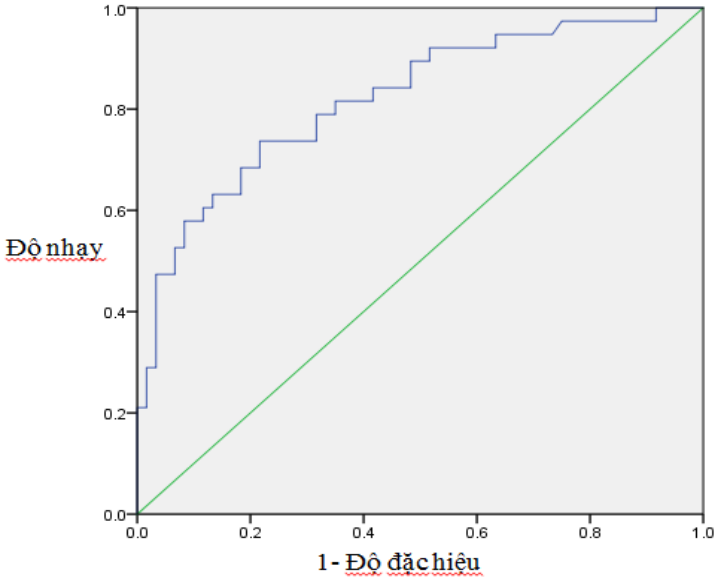
3.3.2. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non

3.3.2.1. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần

Bảng 3.34: Nồng độ IL-8 dịch CTC trong 2 nhóm đẻ non trước 37 tuần và không đẻ non

Nhóm	n	Trung bình (pg/ml)	CI (95%)	Thấp nhất (pg/ml)	Cao nhất (pg/ml)	p
Đẻ non < 37 tuần	56	29,8	26,7-32,9	5,3	64,1	**<0,001**
Không đẻ non	90	19,3	17,1-21,6	1,7	38,3	

Nồng độ IL-8 dịch CTC của thai phụ trong nhóm đẻ non trước 37 tuần trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ đẻ sau 37 tuần.



Biểu đồ 3.6: Giá trị tiên đoán đẻ non trước 37 tuần của XN IL-8 dịch CTC

Diện tích dưới đường cong ROC: 75% **Điểm cắt tối ưu: 20,9pg/ml.**

Độ nhạy: 78,6% Độ đặc hiệu: 54,4%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 51,8% Giá trị chẩn đoán âm tính: 80,3%

LR(+): 1,72 LR(-): 0,34 OR: 2,63(95%; CI: 1,5-4,6)

3.3.2.2. Giá trị của xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần

Bảng 3.35: Nồng độ IL-8 dịch cổ tử cung trong 2 nhóm đẻ non trước 34 tuần và đẻ sau 34 tuần

Nhóm	n	Trung bình (pg/ml)	95% CI	Thấp nhất (pg/ml)	Cao nhất (pg/ml)	p
Đẻ non <34 tuần	25	36,8	32,3-41,2	14,8	64,1	**< 0,001**
Đẻ sau 34 tuần	121	20,6	18,6-22,5	1,7	39,3	

Nồng độ IL-8 dịch CTC thai phụ trong nhóm đẻ non trước 34 tuần trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ sau 34 tuần.

Bảng 3.36: Giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần theo nồng độ IL-8

Nồng độ IL-8	Độ nhạy (%)	1- Độ đặc hiệu (%)	Chỉ số Youden
27,0	92	35,5	0,565
27,5	92	34,7	0,573
27,7	**92**	**33,9**	**0,581**
27,8	88	33,9	0,54
28,2	88	33,1	0,54

Diện tích dưới đường cong ROC: 86,5% **Điểm cắt tối ưu: 27,7pg/ml.**

Độ nhạy: 92% Độ đặc hiệu: 66,1%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 35,9% Giá trị chẩn đoán âm tính: 97,6%

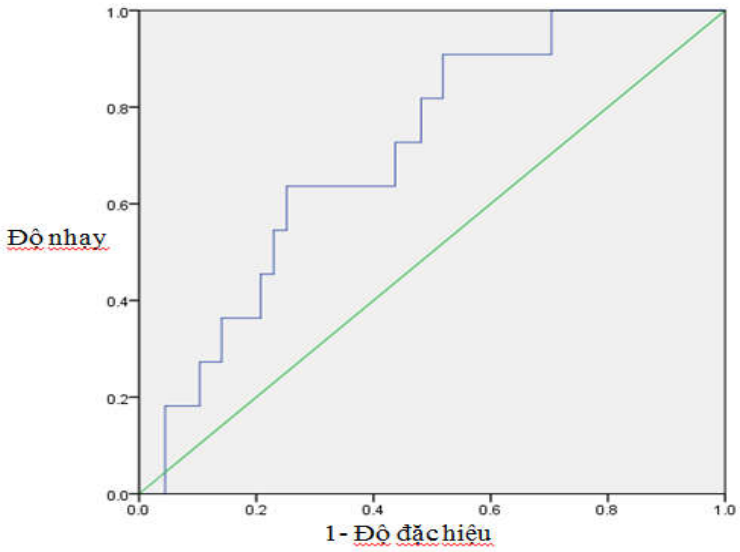
LR(+): 2,71 LR(-): 0,12 OR: 14,73 (95%; CI:3,6-60,2)

3.3.2.3. Giá trị của nồng độ IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày

Bảng 3.37: Nồng độ IL-8 dịch cổ tử cung trong 2 nhóm chuyển dạ đẻ non trong vòng 7 ngày và sau 7 ngày

Nhóm	n	Trung bình (pg/ml)	CI (95%)	Thấp nhất (pg/ml)	Cao nhất (pg/ml)	P
Đẻ non ≤7 ngày	11	30,4	25,4-35,4	14,8	38,9	**<0,05**
Đẻ sau 7 ngày	135	22,8	20,6-24,9	1,7	64,1	

Nồng độ Il-8 dịch CTC thai phụ trong nhóm đẻ non trong vòng 7 ngày trung bình cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm không đẻ non trong vòng 7 ngày.



Biểu đồ 3.7: Giá trị tiên đoán đẻ non trong 7 ngày của XN IL-8 dịch CTC

Diện tích dưới đường cong: 71,2% **Điểm cắt tối ưu: 22,7pg/ml.**

Độ nhạy: 90,9% Độ đặc hiệu: 48,1%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 12,5% Giá trị chẩn đoán âm tính: 98,5%

LR(+): 1,75 LR(-): 0,19 OR: 8,3 (95%; CI:1,1-62,8)

3.3.2.4. Giá trị của nồng độ IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày

Bảng 3.38: Nồng độ IL-8 dịch cổ tử cung trong 2 nhóm chuyển dạ đẻ non trong vòng 14 ngày và sau 14 ngày

Nhóm	n	Trung bình (pg/ml)	95% CI	Thấp nhất (pg/ml)	Cao nhất (pg/ml)	p
Đẻ non ≤14 ngày	23	32,2	27,1-37,1	9,5	64,1	**<0,001**
Đẻ sau 14 ngày	123	21,7	19,6-23,8	1,7	57,3	

Nồng độ IL-8 dịch CTC thai phụ trong nhóm đẻ non trong vòng 14 ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê so với thai phụ trong nhóm không đẻ non trong vòng 14 ngày.

Bảng 3.39: Giá trị tiên đoán đẻ non trong 14 ngày của XN IL-8 dịch CTC

Nồng độ IL-8 (pg/ml)	Độ nhạy (%)	1- Độ đặc hiệu (%)	Chỉ số Youden
20,9	87	52,8	0,34
21,9	87	52	0,35
21,3	**87**	**51,2**	**0,358**
21,6	82,6	51,2	0,314
22,0	82,6	50,4	0,322

Diện tích dưới đường cong ROC=75,1% **Điểm cắt tối ưu: 21,3pg/ml.**

Độ nhạy: 87% Độ đặc hiệu: 48,8%

Giá trị chẩn đoán dương tính: 24,1% Giá trị chẩn đoán âm tính: 95,2%

LR(+): 1,7 LR(-): 0,27 OR: 5,1 (95%; CI:1,6-16,3)

3.3.2.5. Giá trị của XN IL-8 dịch CTC phối hợp với đo chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non

Bảng 3.40: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của IL-8 và IL-8 phối hợp với đo chiều dài CTC

Đẻ non	Phương pháp	Độ nhạy(%)	Độ đặc hiệu (%)	GTCĐ (+) (%)	GTCĐ (-) (%)	OR
Trước 37 tuần	IL-8>20,9	78,6	54,4	78,6	54,4	2,63
	IL-8>20,9 và CTC≤25mm	55,4	82,2	65,9	74,7	2,61
Trước 34 tuần	IL-8>27,7	92	66,1	35,9	97,6	14,73
	IL-8>27,7 và CTC≤25mm	84	83,5	51,2	96,2	13,45
Trong 7 ngày	IL-8>22,7	90,9	48,1	12,5	98,5	**8,25**
	IL-8>22,7 và CTC≤25mm	81,8	74,8	20,9	98,1	**10,78**
Trong 14 ngày	IL-8>21,3	87	48,8	24,1	95,2	5,06
	IL-8>21,3 và CTC≤25mm	69,6	77,2	36,4	93,1	5,3

Phối hợp xét nghiệm IL-8 dịch CTC với siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày.

3.3.2.6. Giá trị của XN IL-8 dịch CTC phối hợp với XN FFN trong tiên đoán đẻ non

Bảng 3.41: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của IL-8, FFN và IL-8 phối hợp với FFN

Đẻ non	Phương pháp	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	GTCĐ (+) (%)	GTCĐ (-) (%)	OR
37 tuần	IL-8>20,9	78,6	54,4	78,6	54,4	2,63
	FFN (+)	71,4	87,8	78,4	83,2	4,66
	IL-8>20,9 và FFN (+)	60,7	94,4	87,2	79,4	2,61
	IL-8<20,9 và FFN (-)	89,3	47,8	51,5	**87,7**	
34 tuần	IL-8>27,7	92,0	66,1	35,9	97,6	**14,73**
	FFN (+)	92,0	76,9	45,1	97,9	**21,42**
	IL-8>27,7 và FFN (+)	88,0	90,9	66,7	90,9	**25,11**
	IL-8<27,7 và FFN (-)	96,0	52,1	70,7	**98,4**	
7 ngày	IL-8>22,7	90,9	48,1	12,5	98,5	8,25
	FFN (+)	81,1	68,9	17,6	97,9	8,38
	IL-8>22,7 và FFN (+)	72,7	79,3	20,2	97,3	8,15
	IL-8<22,7 và FFN (-)	**100,0**	37,8	11,6	**100,0**	
14 ngày	IL-8>21,3	87	48,8	24,1	95,2	5,06
	FFN (+)	91,3	75,6	41,2	97,9	19,56
	IL-8>21,3 và FFN (+)	78,3	83,7	47,4	95,4	10,23
	IL-8<21,3 và FFN (-)	**100,0**	40,7	24,0	**100,0**	

Phối hợp xét nghiệm IL-8 dịch CTC với xét nghiệm FFN dịch âm đạo giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần. Đặc biệt, những thai phụ có nguy cơ thấp, xét nghiệm FFN âm tính và nồng độ IL-8 dịch CTC dưới 21,3pg/ml thì không có trường hợp nào đẻ non trong vòng 14 ngày.

CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

Nghiên cứu này có 146 thai phụ tham gia, chia làm 2 nhóm 73 thai phụ có chiều dài CTC>25mm và 73 thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25mm.

4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

4.1.1. Tuổi của thai phụ

Trong nghiên cứu của tôi, tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 25,8±5,0 tuổi. Nhóm tuổi trong nghiên cứu nhiều nhất là 20-29 tuổi, chiếm 69,8% (biểu đồ 3.1). Sau 18 tuổi người phụ nữ đã phát triển đầy đủ về mặt thể chất và tâm lý, sẵn sàng cho việc sinh con nên lứa tuổi mang thai nhiều nhất là lứa tuổi 20-29 tuổi. Nghiên cứu này được thực hiện tại Bệnh viện phụ sản Trung ương, nằm ở trung tâm thành phố Hà Nội. Phụ nữ sinh sống ở thành phố thường có xu hướng lập gia đình muộn hơn ở nông thôn vào khoảng 20-29 tuổi. Do lứa tuổi lập gia đình và mang thai nhiều nhất là 20-29 tuổi nên số lượng thai phụ bị dọa đẻ non trong lứa tuổi này cũng hay gặp nhất. Kết quả nghiên cứu của tôi cũng tương đương với các nghiên cứu gần đây về dọa đẻ non được tiến hành tại bệnh viện Phụ sản Trung ương. Lứa tuổi trung bình trong nghiên cứu của Trương Quốc Việt năm 2013 là 27,54±5,84 tuổi và Phan Thành Nam năm 2012 là 27,03±4,98 tuổi [5],[6]. Nghiên cứu của 2 tác giả trên cũng cho thấy nhóm tuổi bị dọa đẻ non hay gặp nhất là từ 20-29 tuổi.

Nhóm tuổi <20 và ≥40 chỉ chiếm tỷ lệ nhỏ, lần lượt là 8,2% và 1,4%.

Trong nghiên cứu về đẻ non tại Bệnh viện phụ sản Hà Nội của Chử Quang Độ, tác giả đã tìm thấy mối liên quan giữa tuổi mẹ và nguy cơ đẻ non. Những thai phụ dưới 18 tuổi có nguy cơ đẻ non tăng lên 1,3 lần và những thai phụ trên 35 tuổi có nguy cơ đẻ non tăng lên 3,2 lần so với lứa tuổi 18-35 tuổi [92]. Tuy nhiên, nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan giữa nguy cơ đẻ non với các nhóm tuổi của thai phụ (p>0,05).

Do cách chọn mẫu nên số thai phụ ở mỗi nhóm tuổi được phân bố như nhau ở nhóm có chiều dài CTC ≤ 25mm và nhóm có chiều dài CTC >25mm.

4.1.2. Tiền sử sản khoa

Bảng 3.1 cho thấy trong số các thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non phải nhập viện điều trị, tỷ lệ thai phụ con so là 86/146, chiếm 58,9% và tỷ lệ con rạ là 60/146, chiếm 41,1%. Tỷ lệ này cũng gần tương đương với các tác giả trong nước nghiên cứu về đẻ non như Trương Quốc Việt (65,3% và 34,7%) và Phan Thành Nam (63,2% và 36,8%). Tỷ lệ thai phụ con so bị dọa đẻ non phải nhập viện điều trị nhiều hơn người con rạ có thể do thai phụ mang thai lần đầu lo lắng hơn với các triệu chứng bất thường của thai nghén như đau bụng hoặc ra máu âm đạo nên đi khám sớm hơn so với người con rạ, do đó số thai phụ con so đi khám và nhập viện sẽ nhiều hơn số thai phụ con rạ.

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ con so trong nhóm đẻ non là 55,4% và trong nhóm đẻ đủ tháng là 61,1%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Một số nghiên cứu trên thế giới và Việt Nam đã tiến hành nghiên cứu về mối liên quan giữa chửa con so và con rạ với đẻ non nhưng kết quả không thống nhất. Nghiên cứu của Marie Lynn Miranda và cộng sự công bố năm 2011 cho thấy tỷ lệ đẻ non không bị ảnh hưởng bởi số lần đẻ. Nguy cơ đẻ non chỉ tăng lên ở nhóm thai phụ có tiền sử đẻ non trước đó [93]. Tại Việt Nam, nghiên cứu của Mai Trọng Dũng tìm thấy nguy cơ đẻ non của thai phụ chửa con rạ cao gấp 2 lần thai phụ chửa con so nhưng nghiên cứu của Chử Quang Độ lại không tìm thấy mối liên quan giữa đẻ non với thai phụ chửa con so hay con rạ (p>0,05) [92],[94]. Có thể chửa con so hay con rạ thì đều trải qua cùng một cơ chế đẻ non là do cơn co tử cung gây ra xóa mở CTC nên tỷ lệ đẻ non không phụ thuộc vào số lần mang thai.

Nghiên cứu này cho kết quả trong nhóm thai phụ đẻ non, tỷ lệ thai phụ có tiền sử đẻ non chiếm 32,0% và trong nhóm thai phụ đẻ đủ tháng chiếm 28,6% (bảng 3.1). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Một số nghiên cứu trên thế giới nhận thấy tỷ lệ đẻ non không phụ thuộc vào số lần đẻ của thai phụ nhưng tiền sử đẻ non ở những lần mang thai trước đây lại là một trong những yếu tố nguy cơ cao của lần mang thai này. Nghiên cứu của Laughon SK và cộng sự năm 2014 trên 3836 thai phụ cho thấy tỷ lệ đẻ non khi có tiền sử đẻ non trong lần mang thai lần trước là 31,6%. Những thai phụ có một lần đẻ non thì lần mang thai tiếp theo nguy cơ đẻ non cao gấp 5,64 lần khi so sánh với những thai phụ không có tiền sử đẻ non (95%; CI=5,27-6,05) [95]. Một nghiên cứu khác tại Nhật Bản năm 2015 của tác giả Yamashita M và cộng sự cũng cho thấy nguy cơ đẻ non tăng lên gấp 2,5 lần ở những thai phụ có tiền sử đẻ non (21,7% so với 8,8%; p<0,01). Nếu tiền sử đẻ non sớm trước 27 tuần thì nguy cơ đẻ non sớm trước 27 tuần ở lần mang thai này gấp 22,1 lần [96]. Nghiên cứu của tôi cho kết quả không giống với các nghiên cứu khác có thể do cách chọn mẫu của nghiên cứu chủ động chọn những thai phụ có triệu chứng của dọa đẻ non phải nhập viện điều trị nên tất cả những thai phụ trong nghiên cứu đều có nguy cơ đẻ non tăng cao hơn quần thể nói chung.

4.1.3. Tỷ lệ đẻ non của quần thể nghiên cứu

Nghiên cứu này có tổng số 146 thai phụ bị dọa đẻ non, số thai phụ sau đó đẻ non là 56, chiếm 38,4% và đẻ đủ tháng là 90, chiếm 61,6% (biểu đồ 3.2). Nghiên cứu của Trương Quốc Việt năm 2012 và nghiên cứu của Phan Thành Nam năm 2013 về nhóm thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non phải nhập viện điều trị cho thấy tỷ lệ đẻ non là 35,2% và 37,3% [6],[5]. Như vậy, nghiên cứu cho kết quả tương đương với các tác giả trên. Nghiên cứu cũng cho thấy tỷ lệ đẻ non ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới

25mm (53,4%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ đẻ non ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm (23,3%) (p<0,01). Điều này thể hiện mối liên quan chặt chẽ giữa chiều dài CTC với nguy cơ đẻ non đúng như y văn đã mô tả, chiều dài CTC càng ngắn thì nguy cơ đẻ non càng cao.

4.1.4. Tuổi thai khi vào viện

Theo biểu đồ 3.3, tuổi thai trung bình của thai phụ khi có chỉ định nhập viện là 30,6±2,1 tuần, tuổi thai bé nhất là 28 tuần và tuổi thai lớn nhất là 34 tuần. Nhóm thai phụ có tuổi thai 28-31 tuần chiếm 67,1% và nhóm thai phụ có tuổi thai 32-34 chiếm 32,9%. Nghiên cứu này cho kết quả tương tự như nghiên cứu về đẻ non của Trương Quốc Việt và Chử Quang Độ khi nhóm thai phụ 28-31 tuần chiếm tỷ lệ lớn nhất trong các nhóm tuổi thai nhập viện điều trị dọa đẻ non (42,5% và 30,5%). Nghiên cứu của tôi chủ động chọn những thai phụ có tuổi thai từ 28 đến 34 tuần là nhóm đẻ non sớm (28 đến trước 32 tuần) và trung bình (32 đến trước 34 tuần) theo phân loại đẻ non của tổ chức y tế thế giới (WHO) và trung tâm kiểm soát và ngăn ngừa bệnh tật của Mỹ (CDC) [2]. Sau 34 tuần, phổi của thai nhi đã trưởng thành nên không còn chỉ định giữ thai thêm trong buồng tử cung nữa. Trước 28 tuần, khả năng can thiệp và nuôi sống trẻ sơ sinh tại Việt Nam hiệu quả chưa cao nên nghiên cứu của tôi tập trung vào nhóm thai phụ từ 28 đến 34 tuần.

4.1.5. Tuổi thai khi sinh

Theo biểu đồ 3.4, tỷ lệ đẻ non chung của tất cả các thai phụ là 38,4%. Tỷ lệ đẻ non ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm là 53,4% và ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm là 21,9%. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,01. Từng nhóm tuổi thai đẻ non của nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm đều cao hơn nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm. Đặc biệt là tỷ lệ đẻ non từ 28 đến 31 tuần trong nhóm thai phụ có

chiều dài CTC dưới 25mm là 19,2% trong khi không có thai phụ nào bị đẻ non trong tuổi thai này ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm. Đây là nhóm thai phụ đến bệnh viện ở giai đoạn muộn của dọa đẻ non, các triệu chứng rõ ràng như chiều dài CTC ngắn, có cơn co tử cung rõ ràng. Mục tiêu đặt ra của các bác sĩ chỉ là giữ thai trên 48 giờ để đủ thời gian corticoid có tác dụng trưởng thành phổi cho thai nhi.

4.1.6. Giới tính của con

Trong nghiên cứu, tỷ lệ đẻ ra trẻ nam là 57,5% và trẻ nữ là 42,5%. Trong nhóm đẻ non, tỷ lệ đẻ ra trẻ nam là 57,1% và trẻ nữ là 42,9%. Trong nhóm đẻ đủ tháng, tỷ lệ đẻ ra trẻ nam và nữ lần lượt là 57,8% và 42,2% (bảng 3.2). Sự khác biệt về tỷ lệ nam nữ giữa 2 nhóm đẻ non và đẻ đủ tháng không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Như vậy, nghiên cứu của chúng tôi không thấy có sự khác biệt về nguy cơ đẻ non giữa mang thai nhi là nam và mang thai nhi là nữ. Một số nghiên cứu trên thế giới nhận thấy tỷ lệ đẻ non tự nhiên của những thai phụ mang thai nhi là nam cao hơn so với những thai phụ mang thai nhi là nữ. Nghiên cứu MJ Peelen và cộng sự với sự tham gia của 1736615 thai phụ chửa đơn thai từ 25 đến 43 tuần cho thấy những thai phụ mang thai nam có nguy cơ đẻ non từ 27 đến 31 tuần cao hơn (RR=1,5; 95%;CI=1,4-1,6) và nguy cơ đẻ non từ 27 đến 37 tuần cũng cao hơn (RR=1,2; 95%;CI=1,16-1,23) so với những thai phụ mang thai nữ. Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong và bệnh tật của 2 nhóm trẻ sơ sinh nam và nữ sau khi đẻ là như nhau [97]. Nghiên cứu của Ingemarsson trên tạp chí sản phụ khoa của Anh cũng cho thấy nguy cơ đẻ non của những thai phụ mang thai nam cao hơn những thai phụ mang thai nữ. Tác giả cho rằng có một gene được đặt tên là SRY nằm trên nhiễm sắc thể Y giúp cho thai nam phát triển nhanh hơn thai nữ dẫn đến trưởng thành sớm hơn và dẫn đến chuyển dạ sớm hơn vì tỷ lệ tử vong và bệnh tật của trẻ nam và nữ sau khi sinh không khác biệt nhau [98]. Trong nghiên cứu của tôi, tỷ lệ đẻ non

của nhóm thai phụ mang thai nam có cao hơn nhóm thai phụ mang thai nữ nhưng sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê.

4.1.7. Cách sinh

Trong nghiên cứu, tỷ lệ mổ đẻ là 19,2%, thấp hơn so với tỷ lệ mổ lấy thai chung của bệnh viện Phụ sản trung ương. Có 2 nguyên nhân có thể dẫn đến tỷ lệ mổ lấy thai thấp. Một là nghiên cứu của tôi là làm về những thai phụ có nguy cơ đẻ non cao và những thai đẻ non thường là cân nặng thấp nên đẻ đường âm đạo sẽ dễ dàng hơn các thai nghén đủ tháng. Hai là trong nghiên cứu này đã chủ động loại ra các trường hợp bệnh lý của mẹ nên không có các chỉ định mổ lấy thai do các bệnh lý của mẹ. Nghiên cứu không ghi nhận ca đẻ thủ thuật nào như forceps hay giác hút (bảng 3.3). Trong nhóm đẻ non, chỉ gặp 2 chỉ định mổ là thai suy và ngôi thai bất thường. Điều này có thể lý giải vì thai non tháng sức chịu đựng của thai thường kém nên khi có cơn co tử cung dễ dẫn đến suy thai hơn thai đủ tháng. Bên cạnh đó, thai non tháng và thai nhẹ cân cũng là một trong những nguyên nhân hay gặp nhất dẫn đến ngôi thai bất thường như ngôi mông và ngôi vai dẫn đến chỉ định mổ lấy thai. Trong nhóm đẻ đủ tháng, chỉ định mổ vì thai suy là hay gặp nhất chiếm 43,5%, sau đó là các chỉ định mổ vì đầu không lọt và CTC không tiến triển lần lượt là 30,4% và 17,4% (bảng 3.4).

4.2. Bàn luận theo mục tiêu 1

4.2.1. Xét nghiệm FFN trong nhóm nghiên cứu

4.2.1.1. Xét nghiệm FFN trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm

Nghiên cứu có sự tham gia của 146 thai phụ chia ra 2 nhóm có chiều dài CTC trên và dưới 25mm. Tỷ lệ thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính trong cả nghiên cứu chiếm 34,9% (51/146) và âm tính chiếm 65,1% (95/146).

Trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính là 52,1%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm là 17,8% (p<0,001) (bảng 3.5). Nhiều nghiên cứu trên thế giới cũng như tại Việt Nam đều tìm thấy mối liên quan chặt chẽ giữa chiều dài CTC với nguy cơ đẻ non. E.Tsoi và cộng sự năm 2006 nghiên cứu về siêu âm đo chiều dài CTC với xét nghiệm FFN ở 195 thai phụ bị dọa đẻ non. Nghiên cứu cũng nhận thấy mối liên quan chặt chẽ giữa chiều dài CTC và xét nghiệm FFN (r=-0,921, p=0,003) [99]. Tác giả Heath năm 2000 nghiên cứu trên 5146 thai phụ thấy tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính tỷ lệ nghịch với chiều dài CTC. Tỷ lệ FFN dương tính lần lượt là 3%, 19% và 57% khi chiều dài CTC giảm từ 31-40mm, 11-15mm và 0-5mm [100]. Goldenberg nghiên cứu trên 2915 thai phụ kết luận tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính là 6% ở những thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm và 16% ở những thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm [101]. Khi thai phụ có triệu chứng của dọa đẻ non, cơn co tử cung sẽ làm CTC ngắn lại và làm bóc tách màng rụng với màng ối dẫn đến giải phóng FFN tại đây vào dịch âm đạo. Do đó, chiều dài CTC và xét nghiệm FFN đều là triệu chứng của dọa đẻ non và được nhiều nghiên cứu trên thế giới khẳng định là những thăm dò có giá trị cao trong tiên đoán đẻ non nên giữa 2 thăm dò sẽ có mối tương quan chặt chẽ, chiều dài CTC càng ngắn thì tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính càng cao.

4.2.1.2. Phân bố xét nghiệm FFN theo tuổi mẹ

Theo biểu đồ 3.5, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính trong các nhóm tuổi mẹ khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở các nhóm tuổi mẹ <20 tuổi, 20-24 tuổi, 25-29 tuổi,

30-34 tuổi và ≥35 tuổi khác biệt không có ý nghĩa thống kê (p>0,05). Trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, các phân tích cũng cho kết quả tương tự, sự khác biệt về tỷ lệ FFN dương tính giữa các nhóm tuổi không có ý nghĩa (p>0,05). Do đó, với cả 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm, xét nghiệm FFN đều không phụ thuộc vào tuổi mẹ.

Cơ chế làm xuất hiện FFN ở dịch âm đạo là do bóc tách màng ối khi có cơn co tử cung nên dù mẹ ở lứa tuổi nào khi chuyển dạ đẻ đều theo cơ chế giống nhau nên kết quả xét nghiệm FFN dịch âm đạo không phụ thuộc vào tuổi mẹ.

4.2.1.3. Liên quan xét nghiệm FFN với tiền sử sản khoa

Nghiên cứu này cho thấy xét nghiệm FFN không phụ thuộc vào số lần đẻ. Tỷ lệ xét nghiệm FFN của nhóm con so 34% và của nhóm con rạ là 37,2% (bảng 3.6). Sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, 51,9% thai phụ con so có xét nghiệm FFN dương tính, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 52,6% thai phụ con rạ có xét nghiệm FFN dương tính (p>0,05). Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, 14,3% thai phụ con so có xét nghiệm FFN dương tính, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 25% thai phụ con rạ có xét nghiệm FFN dương tính (p>0,05). Có thể, cơ chế chuyển dạ đẻ non ở người con so và người con rạ là giống nhau nên sự bóc tách màng ối và màng rụng giống nhau dẫn đến sự xuất hiện của FFN trong dịch âm đạo giống nhau.

Các phân tích thống kê không nhận thấy mối liên quan giữa xét nghiệm FFN với tiền sử đẻ non ở người con rạ. Theo bảng 3.8, tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm thai phụ có tiền sử đẻ non là 33,3% và tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm thai phụ không có tiền sử đẻ non là 38,1%. Sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê (p>0,05).

Trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, nhóm thai phụ con rạ có tiền sử đẻ non có tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính là 62,5%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có tiền sử đẻ non là 52,6% với p>0,05. Trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nhóm thai phụ con rạ có tiền sử đẻ non có tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính là 10% khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với nhóm không có tiền sử đẻ non là 26,1% với p>0,05.

Theo các tài liệu trên thế giới, tiền sử đẻ non là một yếu tố nguy cơ hàng đầu của đẻ non nhưng nghiên cứu của tôi thấy rằng xét nghiệm FFN không phụ thuộc vào tiền sử đẻ non cũng như số lần mang thai. Như vậy, tiền sử đẻ non chỉ nói lên được nguy cơ đẻ non chứ không tiên lượng được thời gian đẻ non của thai phụ trong khi xét nghiệm FFN chỉ dương tính khi chuyển dạ đẻ non bắt đầu xảy ra, khi có cơn co tử cung làm bóc tách giữa màng ối và màng rụng.

4.2.1.5. Liên quan xét nghiệm FFN với xét nghiệm CRP huyết thanh mẹ

Bảng 3.8 cho thấy nồng độ CRP huyết thanh ở nhóm thai phụ đẻ non trước 37 tuần là 5,7mg/l (95%; CI: 3,2-8,3) và nhóm thai phụ đẻ sau 37 tuần là 5,7 mg/l (95%; CI: 4,0-7,5). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Nồng độ CRP huyết thanh của nhóm thai phụ đẻ non trước 34 tuần là 7,88±13,99mg/l và nhóm thai phụ đẻ sau 34 tuần là 5,27±7,66mg/l. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Như vậy, nghiên cứu này không nhận thấy sự khác biệt về nồng độ CRP giữa các nhóm đẻ trước và sau 34 tuần cũng như đẻ trước và sau 37 tuần.

Khi phân tích mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết thanh với xét nghiệm FFN dịch âm đạo, nghiên cứu không tìm được mối liên quan giữa 2 xét nghiệm này. Bảng 3.10 cho thấy trong nhóm 131 thai phụ có nồng độ

CRP huyết thanh dưới 5mg/l, có 33,6% xét nghiệm FFN dương tính. Trong nhóm 15 thai phụ có nồng độ CRP huyết thanh trên 5mg/l, có 46,7% xét nghiệm FFN dương tính. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Phân tích 2 dưới nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm, nghiên cứu cũng không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết thanh với xét nghiệm FFN.

Như vậy, nghiên cứu này cho thấy không có mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết thanh với xét nghiệm FFN.

Hai tác giả Zahra Shahshahan và Hoda Iravani nghiên cứu 2 nhóm thai phụ đều có triệu chứng dọa đẻ non nhưng 1 nhóm sau đó đẻ non và 1 nhóm sau đó đẻ đủ tháng cho thấy nồng độ CRP huyết thanh của nhóm thai phụ sau đó đẻ non là 34mg/l và trong huyết thanh của nhóm thai phụ sau đó đẻ đủ tháng chỉ là 8mg/l. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với p<0,001. Nếu lấy nồng độ CRP huyết thanh bằng 27mg/l làm điểm cắt thì nhóm có nồng độ CRP cao sẽ có nguy cơ đẻ non cao hơn nhóm có nồng độ CRP thấp (OR=7,5, p<0,0001) [102]. Tuy nhiên không phải nghiên cứu nào cũng tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết thanh với đẻ non. Bertha L.Bullen và cộng sự nghiên cứu nồng độ CRP máu của 1310 thai phụ chửa đơn thai từ 16 đến 27 tuần rồi theo dõi cho đến khi chuyển dạ đẻ tự nhiên và làm giải phẫu bệnh bánh rau. Nghiên cứu cho thấy nồng độ CRP máu tăng lên ở nhóm đẻ non tự nhiên có nhiễm khuẩn trong bánh rau (6,3microg/ml) so với nhóm đẻ non thông thường (5,5microg/ml) và so với nhóm đẻ đủ tháng (4,8microg/ml). Khi tác giả phân tích sâu hơn, loại bỏ các trường hợp bị nhiễm khuẩn ối, nồng độ CRP huyết thanh ở nhóm đẻ non và đẻ đủ tháng khác nhau không có ý nghĩa thống kê (5,3microg/ml so với 47,7microg/ml, p=0,08) [103]. CRP là một glycoprotein được gan sản xuất. Bình thường protein này không có mặt trong máu, nồng độ CRP trong máu nếu trên 5mg/l thì được coi là tăng. CRP tăng

lên trong máu khi trong cơ thể có tình trạng viêm cấp hoặc nhiễm trùng dẫn đến phá hủy mô. Mặt khác, một trong những nguyên nhân dẫn đến đẻ non tự nhiên là nhiễm khuẩn. Do đó, một số nghiên cứu tìm thấy mối liên hệ giữa CRP huyết thanh với đẻ non, đặc biệt là các trường hợp đẻ non do nhiễm khuẩn ối. Tuy nhiên, CRP huyết thanh có nhược điểm là bị ảnh hưởng bởi tình trạng nhiễm khuẩn ở bất kì chỗ nào trong cơ thể nên rất dễ bị dương tính mà không phải do đẻ non gây ra. Hơn nữa, các nguyên nhân khác ngoài nhiễm khuẩn ối gây ra đẻ non lại không sử dụng được CRP huyết thanh.

4.2.1.6. Liên quan xét nghiệm FFN và tình trạng viêm CTC

Theo bảng 3.10, trong nhóm bị viêm cổ tử cung, tỷ lệ đẻ non là 39,5% trong khi nhóm không bị viêm cổ tử cung tỷ lệ đẻ non là 38%. Sự khác biệt về tỷ lệ đẻ non của 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Phân tích mối liên quan giữa xét nghiệm FFN với tình trạng viêm CTC, nghiên cứu cho thấy tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm có viêm CTC là 28,9% và ở nhóm không bị viêm CTC là 37,0%. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm thai phụ không bị viêm CTC là 45%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ FFN dương tính ở nhóm thai phụ bị viêm CTC là 54,7% (p>0,05). Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm thai phụ không bị viêm CTC là 11,1%, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 20% có xét nghiệm FFN dương tính ở nhóm thai phụ bị viêm CTC (p>0,05) (bảng 3.11).

Theo tác giả Phạm Bá Nha, nguy cơ viêm nhiễm đường sinh dục dưới do vi khuẩn cao hơn trong nhóm thai phụ sau đó đẻ non (OR=2,05-9,71; p<0,05) [104]. Nghiên cứu của Blake cho thấy các thai phụ bị viêm cổ tử cung có nguy cơ đẻ non cao hơn các thai phụ không bị viêm gấp 2,4 lần (RR=2,4; 95%; CI: 1,19-4,83) [105]. Có thể phản ứng viêm tại cổ tử cung làm

trực tiếp sản xuất ra prostaglandin hoặc sản xuất ra phospholipase A2. Phospholipase A2 sẽ làm giải phóng acid arachidonic từ màng phospholipid của màng tế bào và hậu quả là tăng sản xuất prostaglandin [106]. Prostaglandin vừa có tác dụng gây cơn co tử cung, vừa có tác dụng làm mềm CTC dẫn đến đẻ non.

Nghiên cứu cũng không nhận thấy mối liên quan giữa đẻ non và xét nghiệm FFN với tình trạng viêm ở CTC. Có lẽ nghiên cứu của tôi chủ động chọn vào nghiên cứu những thai phụ đã có triệu chứng của dọa đẻ non, là nhóm có nguy cơ cao hơn nên tình trạng viêm cổ tử cung không thể hiện được mối liên quan với đẻ non và mối liên quan với xét nghiệm FFN. Bên cạnh đó viêm CTC chỉ là tình trạng viêm tại niêm mạc lát bên ngoài CTC chứ không làm bóc tách màng ối và màng rụng nên không thể làm xét nghiệm FFN dương tính như khi có cơn co tử cung dẫn đến đẻ non.

4.2.1.7. Liên quan xét nghiệm FFN với chỉ số Bishop

Trong nghiên cứu, chỉ số Bishop trung bình của các thai phụ là 4,02±2,12 điểm. Trong nhóm đẻ non, chỉ số Bishop là 5,04±2,44 điểm. Trong nhóm đẻ đủ tháng, chỉ số Bishop là 3,43±1,66 điểm. Sự khác biệt của chỉ số Bishop giữa 2 nhóm là có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Trong nhóm 39 thai phụ có chỉ số Bishop trên 6 điểm có 28 thai phụ sau đó đẻ non (chiếm 71,8%) trong khi ở nhóm 107 thai phụ có chỉ số Bishop dưới 6 điểm chỉ có 28 thai phụ sau đó đẻ non (chiếm 26,2%) (bảng 3.12). Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p<0,001$. Như vậy tỷ lệ đẻ non có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Bishop, chỉ số Bishop càng cao thì tỷ lệ đẻ non càng cao.

Nếu chọn Bishop 6 điểm làm điểm cắt để dự báo đẻ non thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính của chỉ số

Bishop lần lượt là 50%, 87,8%, 71,8% và 73,8 %. Những thai phụ có chỉ số Bishop từ 6 điểm trở lên có nguy cơ bị đẻ non cao hơn so với những thai phụ có chỉ số Bishop dưới 6 điểm (OR=7,2; 95%;CI: 3,2-16,3).

Một số nghiên cứu cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu này về mối liên quan giữa đẻ non với chỉ số Bishop. Nghiên cứu của tác giả Trương Quốc Việt cho thấy chỉ số Bishop liên quan chặt chẽ với đẻ non, chỉ số Bishop càng cao thì nguy cơ đẻ non càng tăng lên. Tác giả chọn Bishop 6 điểm làm điểm cắt thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non lần lượt là 76,3%, 93,5% [5]. Nghiên cứu của tác giả Sharvit M năm 2017 cũng đồng tình với kết quả trên khi thấy rằng chỉ số Bishop liên quan chặt chẽ với đẻ non với p<0,0001 [107]. Điểm Bishop được tính bằng tổng của 5 chỉ số thì 4 chỉ số là của tình trạng CTC như độ xóa, độ mở, tư thế và mật độ của CTC. Trong dọa đẻ non, khi ở giai đoạn càng muộn thì cơn co tử cung càng nhiều, sự biến đổi của CTC càng nhiều dẫn đến chỉ số Bishop càng cao và thể hiện bằng mối liên quan chặt chẽ giữa chỉ số Bishop và đẻ non.

Bảng 3.13 cho thấy xét nghiệm FFN có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Bishop. Những thai phụ có chỉ số Bishop từ 6 điểm trở lên thì khả năng xét nghiệm FFN dương tính cao hơn (OR=4,2; 95%; CI=2,3-7,5). Tuy nhiên, khi phân tích mối liên quan này ở các nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm, nghiên cứu nhận thấy mối liên quan chỉ xuất hiện ở nhóm có chiều dài CTC dưới 25mm mà không thể hiện ở nhóm có chiều dài CTC trên 25mm. Trong nhóm có chiều dài CTC dưới 25mm, tỷ lệ xét nghiệm dương tính trong nhóm thai phụ có chỉ số Bishop <6 điểm là 33,3%, thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ này trong nhóm thai phụ có chỉ số Bishop ≥6 điểm là 73,5% với p<0,001. Trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính trong nhóm thai phụ có chỉ số Bishop < 6 điểm là 16,2%. Tỷ lệ này trong nhóm thai phụ có chỉ số Bishop

≥ 6 điểm là 40%. Điều này có thể được giải thích khi có cơn co tử cung, chỉ những thai phụ có sự biến đổi ở CTC thực sự thì chỉ số Bishop mới tăng và làm bong tách khoảng liên kết giữa màng ối với màng rụng dẫn đến xét nghiệm FFN dương tính. Những trường hợp chuyển dạ giả, thai phụ chỉ có cơn co tử cung mà CTC không biến đổi nhiều thì nguy cơ đẻ non thấp và xét nghiệm FFN sẽ âm tính.

Như vậy, đẻ non và xét nghiệm FFN có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Bishop, đặc biệt là ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm. Trong nghiên cứu của tôi có 6 thai phụ có chỉ số Bishop 9 điểm và toàn bộ số thai phụ này sau đó đều đẻ non trong vòng 14 ngày. Do đó, nếu bác sĩ lâm sàng thăm khám thai phụ có chỉ số Bishop trên 9 điểm thì gần như chắc chắn sau đó đẻ non trong vòng 14 ngày và không cần thiết phải làm thêm xét nghiệm FFN để tiên đoán đẻ non.

4.2.1.8. Liên quan xét nghiệm FFN với tuổi thai khi vào viện

Trong nghiên cứu này, tỷ lệ xét nghiệm FFN không khác biệt giữa các nhóm tuổi thai 28-31 tuần và 32-34 tuần. Trong 98 thai phụ mang thai từ 28-31 tuần có 31 thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính, chiếm 31,6% và trong 48 thai phụ mang thai từ 32-34 tuần có 20 thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính, chiếm 41,7%. Sự khác biệt về tỷ lệ xét nghiệm FFN dương tính giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, 51,0% thai phụ mang thai từ 28-31 tuần có xét nghiệm FFN dương tính, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 57,2% thai phụ mang thai từ 32-34 tuần có xét nghiệm FFN dương tính (p>0,05). Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài trên 25mm cũng cho kết quả tương tự, 12,2% thai phụ từ 28-31 tuần có xét nghiệm FFN dương tính, khác biệt không có ý nghĩa thống kê so với 27,2% thai phụ mang thai từ 32-34 tuần có xét nghiệm FFN dương tính (p>0,05).

Nghiên cứu của Gaucherand và Guibaud thấy rằng FFN luôn có trong dịch CTC âm đạo ở tuổi thai trước 22 tuần và sau 35 tuần nên xét nghiệm FFN chỉ có giá trị trong tuổi thai 22 đến hết 35 tuần và màng ối còn nguyên vẹn [57]. Nguyên nhân của nồng độ FFN tăng lên trong 24 tuần đầu đến bây giờ vẫn chưa được biết rõ ràng nhưng các nhà nghiên cứu cho rằng có thể đó là hiện tượng bình thường trong sự phát triển của các nguyên bào nuôi và bánh rau trong 22 tuần đầu tiên. Sau 37 tuần, sự xuất hiện của FFN trong dịch cổ tử cung âm đạo tăng cao được cho là liên quan đến sự thành lập đoạn dưới tử cung và những cơn co Braxton-Hick, đoạn dưới tử cung từ 1cm giãn ra khoảng 10cm nên có thể làm đứt gãy liên kết ở bề mặt bánh rau và màng rụng dẫn đến giải phóng ra FFN. Nếu FFN tăng lên ở tuổi thai từ 22 đến trước 37 tuần được coi là bất thường và có liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ đẻ non cả ở thai phụ có triệu chứng và không có triệu chứng của dọa đẻ non [108]. Như vậy, kết quả nghiên cứu này cho kết quả phù hợp với lý thuyết và các nghiên cứu khác là trong khoảng tuổi thai 28-34 tuần, xét nghiệm FFN không phụ thuộc vào các nhóm tuổi thai.

4.2.1.9. Liên quan xét nghiệm FFN theo thời gian giữ thai

Trong nhóm thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính, 9 thai phụ chiếm 17,6% chuyển dạ đẻ trong vòng 7 ngày, 12 thai phụ (23,5%) giữ thai được thêm 7-14 ngày và 30 thai phụ (59,8) chuyển dạ đẻ sau 14 ngày. Trong nhóm thai phụ có xét nghiệm FFN âm tính, chỉ có 2,1% thai phụ chuyển dạ đẻ trong vòng 7 ngày, còn lại 97,9% thai phụ không chuyển dạ đẻ trong vòng 14 ngày. Xét nghiệm FFN dịch CTC âm đạo liên quan chặt chẽ đến thời gian giữ thai với $p<0,001$ (bảng 3.15). Phần này sẽ được bàn luận kỹ hơn ở mục tiêu 2.

4.2.2. Xét nghiệm IL-8 trong nghiên cứu

4.2.2.1. Xét nghiệm IL-8 ở 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm

Nghiên cứu cho kết quả là nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình của nhóm thai phụ nghiên cứu là 23,3pg/ml (95%;CI:21,3-25,3)pg/ml, giá trị nhỏ nhất là 1,7pg/ml, giá trị lớn nhất là 64,1pg/ml. Trong nhóm các thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình là 25,6pg/ml (95%; CI:22,6-28,7), giá trị nhỏ nhất là 3,4pg/ml và giá trị lớn nhất là 64,1pg/ml. Trong nhóm các thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình là 21,0pg/ml (95%;CI:18,5-23,6), giá trị nhỏ nhất là 1,7pg/ml và giá trị lớn nhất là 39,3pg/ml. Nồng độ IL-8 trung bình dịch CTC trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm với $p<0,05$.

Nghiên cứu của J.Dowd và cộng sự đối với các thai phụ 18 tuần và 28 tuần cho thấy nồng độ IL-8 dịch CTC ở tuổi thai 18 tuần khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm và trên 25mm (5,536pg/ml so với 9,434pg/ml, $p>0,05$). Tuy nhiên khi 28 tuần, nồng độ IL-8 dịch CTC khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới và trên 25mm (21,590pg/ml và 6,464pg/ml, $p<0,005$) [109]. Năm 2017, Yoo và cộng sự tại Hàn Quốc đã tiến hành nghiên cứu về nồng độ một số chất sinh hóa tại dịch CTC trong 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm. Nghiên cứu đã không tìm thấy sự khác biệt về nồng độ IL-8 giữa 2 nhóm ($p=0,971$) [110]. Có thể nghiên cứu của tác giả khác với nghiên cứu của tôi là nghiên cứu trên các thai phụ không có triệu chứng của dọa đẻ non nên không thấy được sự khác biệt của IL-8 ở 2 nhóm thai phụ.

Trong quá trình diễn biến của chuyển dạ đẻ non cũng như đẻ đủ tháng, cơn co tử cung là yếu tố xuất hiện đầu tiên. Sau đó CTC sẽ bị biến đổi, ngắn

lại và xóa mở. Muốn xóa mở được CTC thì các phản ứng viêm xảy ra tại CTC sẽ làm giáng hóa collagen tại đây. CTC từ một khối mô liên kết chắc chắn có vai trò giữ thai trong buồng tử cung trở nên mềm và có thể mở ra 10cm để thai có thể đi qua. Trong quá trình viêm, đại thực bào và bạch cầu đa nhân sẽ tiết ra IL-8. Sau đó IL-8 lại có vai trò tiếp tục thu hút bạch cầu đa nhân trung tính đến cổ tử cung để tăng cường phản ứng viêm và giáng hóa CTC tại chỗ. Những bạch cầu đa nhân này tiếp tục tiết ra IL-8 làm tăng nồng độ IL-8 tại CTC. Vòng xoắn này diễn ra liên tiếp để làm giáng hóa toàn bộ mô liên kết ở CTC và làm CTC mềm ra, dẫn đến xóa mở CTC. Như vậy quá trình biến đổi mô liên kết tại CTC làm CTC mềm ra và ngắn lại có mối quan hệ chặt chẽ với nồng độ IL-8 dịch CTC.

4.2.2.2. Mối liên quan xét nghiệm IL-8 dịch CTC với tuổi mẹ

Bảng 3.17 cho thấy nồng độ IL-8 tại dịch CTC của nhóm thai phụ dưới 20 tuổi là 24,5pg/ml (95%;CI=13,7-35,4), của nhóm thai phụ từ 20-29 tuổi là 24,7pg/ml (95%; CI=22,4-27,0) và của nhóm thai phụ ≥30 tuổi là 18,4pg/ml (95%;CI=14,4-22,5). Sự khác biệt về nồng độ IL-8 giữa các nhóm tuổi mẹ không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Kết quả nghiên cứu cũng tương tự khi phân tích các nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm và dưới 25mm. Sự khác biệt của nồng độ IL-8 dịch CTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa các nhóm tuoir mẹ với p>0,05. Như vậy, nghiên cứu cho thấy kết quả nồng độ IL-8 dịch CTC không phụ thuộc vào tuổi của mẹ. Cơ chế làm tăng IL-8 dịch CTC là do quá trình viêm làm giáng hóa mô liên kết tại CTC nên tuổi của thai phụ không ảnh hưởng đến quá trình này.

4.2.2.3. Mối liên quan xét nghiệm IL-8 dịch CTC với tuổi thai khi nhập viện

Nghiên cứu cho kết quả nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ có tuổi thai 28-31 tuần là 24,7pg/ml (95%;CI=22,1-27,3), cao hơn có ý

nghĩa thống kê so với nồng độ IL-8 ở nhóm thai phụ có tuổi thai 32-34 tuần là 20,5pg/ml (95%; CI=17,4-23,7) (p<0,05) (bảng 3.18). Phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm cho kết quả tương tự, nhóm thai phụ có tuổi thai 28-31 tuần có nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình là 28,2pg/ml (95%; CI=24,4-32,1), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ có tuổi thai 32-34 tuần là 20,3pg/ml (95%; CI=15,8-24,8). Ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC của 2 nhóm thai phụ khác nhau không có ý nghĩa thống kê (21,2pg/ml so với 20,8pg/ml, p>0,05).

Trên thế giới cũng đã có nhiều nghiên cứu về mối liên quan giữa nồng độ IL-8 dịch CTC và tuổi thai nhưng kết quả còn nhiều mâu thuẫn. Một số nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 trong dịch CTC sẽ tăng lên theo tuổi thai, đặc biệt là ở những tuần cuối cùng của thai nghén. Nghiên cứu của Y.Tanaka và cộng sự trên 2 nhóm thai phụ từ 24-36 tuần và từ 37-41 tuần chưa chuyển dạ cho thấy nồng độ IL-8 tại dịch CTC của nhóm 37-41 cao hơn có ý nghĩa thống kê với p<0,001 [111]. Tương tự, nghiên cứu của M.Sorrentino về sự thay đổi nồng độ IL-10 và IL-8 dịch CTC trong quá trình thai nghén cho thấy nồng độ IL-8 tăng lên theo tuổi thai. Khoảng nồng độ IL-8 trong 3 tháng đầu, 3 tháng giữa và 3 tháng cuối lần lượt là 1562 (1210–4100), 2460 (1047–4688), 3660 (1451–4748) pg/mL, (p<0,01) [112]. Tuy nhiên, nghiên cứu của tác giả J.Dowd và cộng sự trên những thai phụ có tuổi thai 18 tuần và làm lại xét nghiệm khi 28 tuần lại cho kết quả nồng độ IL-8 dịch CTC không thay đổi theo tuổi thai. Nồng độ IL-8 khi tuổi thai 18 tuần là 8,749 (386–182,400) pg/ml và nồng độ IL-8 khi tuổi thai 28 tuần là 9,266 (135–98,400) pg/ml, sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 [109].

Trong nghiên cứu này, nồng độ IL-8 trong dịch CTC của thai phụ 28-31 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ 32-34 tuần. Ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nghiên cứu không tìm thấy mối

liên quan giữa tuổi thai và nồng độ IL-8. Có thể nghiên cứu của tôi chủ động lấy vào nghiên cứu những thai phụ đã có triệu chứng của dọa đẻ non nên kết quả nghiên cứu không giống với 2 nghiên cứu của 2 tác giả Y.Tanaka và M.Sorrentino tiến hành trên các thai phụ mang thai mà không có triệu chứng của dọa đẻ non.

4.2.2.4. Mối liên quan xét nghiệm IL-8 dịch CTC với tiền sử sản khoa

Các nhà khoa học đã chứng minh được tiền sử đẻ non là một trong những yếu tố nguy cơ cao của đẻ non trong những lần mang thai tiếp theo. Tuy nhiên trong nghiên cứu này không tìm thấy mối liên quan giữa IL-8 với tiền sử đẻ non. Nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình trong nhóm có tiền sử đẻ non là 25,1pg/ml (95%; CI=19,6-30,5), trong nhóm không có tiền sử đẻ non là 23,8pg/ml (95%; CI=19,6-28,0). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.19). Phân tích 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm cũng cho kết quả tương tự. Ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình của nhóm có tiền sử đẻ non và không có tiền sử đẻ non khác biệt không có ý nghĩa thống kê (30,2 pg/ml so với 27,0 pg/ml; p>0,05). Ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình của nhóm có tiền sử đẻ non là 21,0 pg/ml (95%;CI=13,0-29,0) và của nhóm không có tiền sử đẻ non là 21,2 pg/ml (95%; CI=16,8-25,7)pg/ml. Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05.

Theo nghiên cứu của tôi, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình của thai phụ con so là 22,7pg/ml (95%; CI=20,1-25,3), của người con rạ là 24,2pg/ml (95%; CI=20,9-27,5). Sự khác biệt giữa 2 nhóm không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Nghiên cứu ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình giữa nhóm thai phụ con so và con rạ khác nhau không có ý nghĩa thống kê (24,3pg/ml so với 27,9 pg/ml; p>0,05). Nghiên

cứu ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nồng độ IL-8 trong dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ con so là 20,9 pg/ml (95%; CI=17,2-24,6) và ở nhóm thai phụ con rạ là 21,2pg/ml (95%; CI=17,5-24,9). Sự khác biệt không có ý nghĩa thống kê với p>0,05 (bảng 3.20).

Như vậy, nồng độ IL-8 trong dịch CTC không phụ thuộc vào tiền sử thai nghén hay số lần đẻ của thai phụ. Điều này cũng hoàn toàn phù hợp với lý thuyết khi tiền sử đẻ non chỉ là yếu tố nguy cơ của đẻ non và không tiên lượng được thời điểm đẻ non trong khi IL-8 chỉ tăng lên khi có sự biến đổi ở CTC nghĩa là khi đẻ non sắp xảy ra và IL-8 được dùng để tiên lượng khả năng đẻ non khi có triệu chứng của dọa đẻ non.

4.2.2.5. Mối liên quan xét nghiệm IL-8 dịch CTC với chỉ số Bishop

Trong quá trình chuyển dạ đẻ, CTC bị biến đổi như ngắn dần lại rồi xóa và mở, dẫn đến chỉ số Bishop tăng lên. Do đó, chỉ số Bishop cũng được sử dụng như một yếu tố để tiên đoán đẻ non. Bảng 3.21 cho kết quả nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ có chỉ số Bishop lớn hơn 6 điểm là 30,0pg/ml (95%; CI=25,8-34,1), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ có chỉ số Bishop nhỏ hơn 6 điểm là 20,9pg/ml (95%; CI=18,8-23,0) (p<0,001). Kết quả tương tự khi phân tích nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm. Ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm và chỉ số Bishop nhỏ hơn 6 điểm, nồng độ IL-8 dịch CTC là 21,0pg/ml (95%; CI=17,3-24,7), thấp hơn có ý nghĩa thống kê so với nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC nhỏ hơn 25mm và chỉ số Bishop lớn hơn 6 điểm là 30,9pg/ml (95%; CI=26,4-35,5) (p<0,001). Tuy nhiên, ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm có chỉ số Bishop trên và dưới 6 điểm với p>0,05 (20,9pg/ml so với 23,6pg/ml). Như vậy, nồng độ IL-8 dịch CTC chỉ liên quan đến chỉ số Bishop ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm chứ không có

sự liên quan ở nhóm có chiều dài CTC trên 25mm. Có thể, IL-8 được tiết ra vào giai đoạn sau của dọa đẻ non khi bắt đầu có sự giáng hóa mô liên kết tại CTC, CTC bắt đầu xóa ngắn lại thì nồng độ IL-8 mới tăng lên. Ở nhóm thai phụ dọa đẻ non có chỉ số Bishop<6 điểm, CTC chưa biến đổi nhiều nên nồng độ IL-8 chưa tăng lên thì khả năng đẻ non thực sự không cao.

4.2.2.6. Mối liên quan xét nghiệm IL-8 dịch CTC với tình trạng viêm CTC

Kết quả nghiên cứu cho thấy giữa xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC và tình trạng viêm CTC không có mối liên quan với nhau (bảng 3.22). Nồng độ IL-8 dịch CTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê ở nhóm thai phụ có tình trạng viêm CTC (24,6pg/ml; 95%; CI=20,7-28,4) với nhóm thai phụ không bị viêm CTC (22,9pg/ml; 95%; CI=20,5-25,3) (p>0,05). Khi phân tích 2 dưới nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm, nồng độ IL-8 dịch CTC khác biệt không có ý nghĩa thống kê giữa nhóm thai phụ bị viêm CTC với nhóm thai phụ không bị viêm CTC (24,9pg/ml so với 25,9pg/ml, p>0,05). Đối với những thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, sự khác biệt về nồng độ IL-8 dịch CTC cũng không có ý nghĩa thống kê giữa 2 nhóm thai phụ bị viêm CTC và không bị viêm CTC (24,2pg/ml so với 20,0pg/ml,p>0,05).

Nghiên cứu về nồng độ IL-8 dịch CTC với tình trạng viêm nhiễm ở CTC trong thai nghén, M.Sakai và cộng sự cũng cho kết quả tương tự như nghiên cứu này. Kết quả nghiên cứu của M. Sakai cho thấy nồng độ IL-8 khác biệt không có ý nghĩa thống kê khi CTC bị viêm do các tác nhân như nấm Candida, vi khuẩn E.coli, Streptococcus nhóm B, Gardnerella vaginallis,… (p>0,05) [113]. Có thể, tình trạng viêm ở CTC chúng ta quan sát được khi khám phụ khoa chỉ xảy ra ở bề mặt của các tế bào biểu mô lát chứ không có phản ứng viêm ở toàn bộ mô liên kết của CTC nên không ảnh hưởng đến nồng độ IL-8 dịch CTC.

4.2.2.7. Mối liên quan xét nghiệm IL-8 dịch CTC với nồng độ CRP huyết thanh

Bảng 3.23 cho thấy nồng độ IL-8 trung bình trong dịch CTC ở nhóm thai phụ có nồng độ CRP trong huyết thanh trên 5mg/l là 23,4pg/ml (95%; CI=21,4-25,4) và trong nhóm thai phụ có nồng độ CRP trong huyết thanh dưới 5mg/l là 22,8pg/ml (95%; CI=14,0-31,6). Sự khác biệt giữa 2 nhóm là không có ý nghĩa thống kê với p>0,05. Khi phân tích 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm, nghiên cứu cũng không tìm thấy mối liên quan giữa nồng độ CRP huyết thanh và nồng độ IL-8 tại dịch CTC với p>0,05. Một trong những lý do làm cho các bác sỹ lâm sàng lo lắng khi sử dụng IL-8 dịch CTC vào tiên đoán đẻ non là nguồn gốc của IL-8 có thể do các nhiễm khuẩn toàn thân hay ở những nơi khác ngoài bộ phận sinh dục làm nồng độ IL-8 cũng tăng lên theo trong máu và CTC dẫn đến những sai lệch trong kết quả xét nghiệm tại dịch CTC. Kết quả trong nghiên cứu cho thấy CRP huyết thanh tăng lên không ảnh hưởng đến IL-8 dịch CTC. Như vậy, xét nghiệm IL-8 tại dịch CTC chỉ tăng lên khi có sự biến đổi mô liên kết ở CTC có khả năng dẫn đến đẻ non và vẫn có thể dùng để tiên đoán đẻ non mà không bị ảnh hưởng bởi các viêm nhiễm trong cơ thể.

4.3. Bàn luận theo mục tiêu 2

4.3.1. Giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non

4.3.1.1. Giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần

Trong nghiên cứu này, xét nghiệm FFN dịch âm đạo CTC cho kết quả tiên đoán đẻ non trước 37 tuần rất cao. Xét nghiệm cho độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần lần lượt là 71,4%, 87,8%, 78,4% và 83,2%. Nghiên cứu cũng cho thấy giá trị LR(+) là 5,85 và giá trị LR (-) là 0,33. Những thai phụ dọa đẻ non có kết quả xét nghiệm FFN dương tính thì nguy

cơ đẻ non trước 37 tuần tăng 4,7 lần so với những thai phụ dọa đẻ non có kết quả xét nghiệm âm tính (95%; CI: 2,91-7,45). Những thai phụ có kết quả xét nghiệm FFN âm tính thì nguy cơ đẻ non trước 37 tuần chỉ là 0,26 (95%; CI: 0,15-0,44) (bảng 3.24).

Nhiều nghiên cứu của các tác giả trên thế giới cũng cho thấy FFN tại dịch âm đạo CTC có khả năng tiên đoán đẻ non với độ nhạy và độ đặc hiệu cao, đặc biệt là giá trị chẩn đoán âm tính rất cao, thường trên 90%. Nghiên cứu của tác giả M.Sean Esplin và cộng sự tổng hợp số liệu từ 8 bệnh viện của Mỹ với cỡ mẫu 9410 thai phụ về giá trị của FFN trong tiên đoán đẻ non. Nghiên cứu cho thấy xét nghiệm FFN làm trong thời gian từ 22-30 tuần có giá trị rất cao trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần. Độ nhạy của xét nghiệm là 8,1%, độ đặc hiệu là 96,8%, giá trị chẩn đoán dương tính là 10,7%, giá trị chẩn đoán âm tính 95,7%, LR(+) là 2,53 và LR(-) là 0,95 [114]. Năm 2013, Deshpande SN và các cộng sự đã tiến hành nghiên cứu tổng quan hệ thống tổng hợp 5 thử nghiệm lâm sàng về khả năng tiên đoán đẻ non của FFN trong các trường hợp chửa đơn thai có triệu chứng của dọa đẻ non tại Mỹ. Kết quả nghiên cứu cho thấy FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trước 37 tuần với độ nhạy 60,8% và độ đặc hiệu 82,3%. Nghiên cứu cũng cho thấy áp dụng FFN vào thực hành lâm sàng giúp tiết kiệm chi phí nhập viện và điều trị không cần thiết cho mỗi bệnh nhân trung bình 25,59 đô la Mỹ (240,06 đô la Mỹ so với 304,96 đô la Mỹ) [64]. Nghiên cứu của Kelly Hughes và cộng sự năm 2017 tại Úc với sự tham gia của 939 thai phụ cho thấy xét nghiệm FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trước 37 tuần với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 12,5%, 97,7%, 53,8% và 83,7%. Khi xét nghiệm FFN dương tính thì nguy cơ đẻ non RR là 3,3 (95%; CI:1,9-5,8) [115]. Một nghiên cứu tổng hợp của Viện quốc gia về các nghiên cứu sức khỏe của Anh năm 2013 đã tổng hợp 39 nghiên cứu về khả năng tiên đoán đẻ non trước 37 tuần của xét nghiệm FFN. Các nghiên cứu được thể hiện trong

bảng 4.1. Tổng hợp các nghiên cứu này cho thấy xét nghiệm FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trước 37 tuần với độ nhạy là 60,8% (95%, CI: 53,7%-67,6%) và độ đặc hiệu là 85,3% (95%, CI: 82,5%-87,7%) [108].

Bảng 4.1: Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán đẻ non trước 37 tuần của xét nghiệm FFN

Tác giả	Năm	Độ nhạy (95%CI)	Độ đặc hiệu (95%CI)
Asakura	2009	35,0% (20,6% - 51,7%)	89,7% (79,9% - 95,8%)
Audibert	2010	48,0% (35,0% - 60,0%)	92,0% (86,0% - 99,0%)
Diaz	2009	76,0% (61,5% - 86,5%)	89,2% (82,3% - 93,8%)
Driul	2009	64,1% (47,2% - 78,8%)	60,5% (44,4% - 75,0%)
Farfan	2011	92,6% (75,7% - 99,1%)	87,2% (72,2% - 95,7%)
Groom	2006	51,4% (34,0% - 68,6%)	91,0% (85,1% - 95,1%)
Henrich	2010	58,6% (38,9% - 76,5%)	90,4% (79,0% - 96,8%)
Swamy	2005	25,0% (17,5% - 33,7%	94,0% (90,6% - 96,5%)
Nghiên cứu tổng hợp	2013	60,8% (53,7% - 67,6%)	85,3% (82,5% - 87,7%)

Trích dẫn từ 'Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis; Health technology assessment; Volume 17 issue 40 09/2013' [108].

Khi có cơn co tử cung trong dọa đẻ non, các liên kết ngoại bào ở bề mặt màng ối vào màng rụng bị phá vỡ dẫn đến giải phóng FFN vào dịch tiết CTC âm đạo. Do đó, FFN có khả năng tiên đoán đẻ non rất cao. Đặc biệt là giá trị độ đặc hiệu và giá trị chẩn đoán âm tính lên gần 90% cho thấy nếu xét nghiệm cho kết quả dương tính thì gần như thai phụ đó sẽ đẻ non trước 37 tuần và nếu âm tính thì khả năng đẻ non trước 37 tuần là rất thấp.

4.3.1.2. Giá trị của XN FFN trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần

Bảng 3.25 cho thấy xét nghiệm FFN dịch âm đạo có khả năng tiên đoán đẻ non trước 34 tuần với độ nhạy 92%, độ đặc hiệu 76,9%, giá trị chẩn đoán dương tính 45,1% và giá trị chẩn đoán âm tính 97,9%. Nghiên cứu cũng cho thấy giá trị LR(+) là 3,98 và LR(-) là 0,1. Nguy cơ đẻ non trước 34 tuần của những thai phụ có kết quả xét nghiệm dương tính là rất cao OR:21,4 (95%; CI: 5,26-87,24). Nguy cơ đẻ non trước 34 tuần cho những thai phụ có kết quả xét nghiệm âm tính là 0,56 (95%; CI: 0,44-0,72).

Các nghiên cứu tại Việt Nam và trên thế giới đều cho kết quả tương tự với nghiên cứu này. Tại Việt Nam, một nghiên cứu nhỏ tại bệnh viện Từ Dũ của tác giả Lê Quang Thanh và cộng sự năm 2014 thực hiện trên 72 thai phụ có triệu chứng của dọa đẻ non cho thấy xét nghiệm FFN có thể tiên đoán đẻ non trước 34 tuần với độ nhạy là 85,7%, độ đặc hiệu là 72,4%, giá trị tiên đoán dương tính là 42,9% và đặc biệt giá trị chẩn đoán âm tính rất cao 95,5% [116]. Nghiên cứu của Kelly Hughes và cộng sự năm 2017 cũng cho thấy xét nghiệm FFN có giá trị cao trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần. Độ nhạy là 13,04%, độ đặc hiệu là 96,89%, giá trị chẩn đoán dương tính là 25% và giá trị chẩn đoán âm tính là 93,33%. Những thai phụ có kết quả dương tính thì nguy cơ đẻ non tăng lên 3,75 (95%,CI: 1,3-10,9) [115]. Viện quốc gia về các nghiên cứu sức khỏe của Anh năm 2013 tổng hợp 19 nghiên cứu về khả năng tiên đoán đẻ non trước 34 tuần của FFN. Các nghiên cứu được thể hiện trong bảng 4.2. Khi tổng hợp các nghiên cứu, xét nghiện FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trước 34 tuần với độ nhạy là 69,1% (95%, CI:58,6%-77,9%) và độ đặc hiệu là 84,4% (95%, CI: 79,8%-88,2%) [108].

Bảng 4.2: Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần của xét nghiệm FFN

Tác giả	Năm	Độ nhạy (95%CI)	Độ đặc hiệu (95%CI)
Asakura	2009	62,5%(35,4%-84,8%)	88,0% (79,6%-93,9%)
Audibert	2010	50,0% (23,0%-77,0%)	85,0% (72,0%-94,0%)
Desjardins	2008	38,9% (23,1%-56,5%)	95,4% (92,5%-97,4%
Diaz	2009	100,0% (69,9%-100,0%)	76,2% (68,9%-82,3%)
Driul	2009	73,3% (44,9%-92,2%)	53,7% (41,1%-66,0%)
Eroglu	2007	70,0% (34,8%-93,3%)	82,9% (67,9%-92,8%)
Groom	2006	92,9% (66,1%-99,8%)	89,1% (83,3%-93,4%)
Henrich	2010	83,3% (51,6%-97,9%)	82,6% (71,6%-90,7%
Singe	2007	47,5% (31,5%-63,9%)	87,2% (83,8%-90,1%
Nghiên cứu tổng hợp	2013	69.1% (58,6%-77,9%)	84,4% (79,8%-88,2%)

Trích dẫn từ 'Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis; Health technology assessment; Volume 17 issue 40 09/2013' [108].

Đẻ non trước 34 tuần là một trong những yếu tố được các bác sĩ sản khoa rất quan tâm khi điều trị dọa đẻ non vì trước 34 tuần phổi của trẻ sơ sinh chưa trưởng thành nên tỷ lệ suy hô hấp và tử vong cao hơn hẳn những trẻ sơ sinh đẻ sau 34 tuần. Do đó những thai phụ có nguy cơ đẻ non trước 34 tuần sẽ được dùng corticoid để giúp trưởng thành phổi và dùng thuốc giảm co để duy trì thai nghén còn những thai sau 34 tuần sẽ không cần dùng corticoid nữa vì đa số các thai sau 34 tuần đã trưởng thành phổi. Như vậy, nếu tiên đoán được

thai phụ có khả năng đẻ non trước 34 tuần hay không sẽ giúp các bác sĩ sản khoa ra quyết định có cần dùng thuốc corticoid cho thai phụ hay không cũng như tiên lượng khả năng bệnh tật của sơ sinh đẻ ra. Trong các giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần, giá trị chẩn đoán âm tính rất cao (97,9%) có thể được áp dụng vào lâm sàng. Những thai phụ có kết quả xét nghiệm âm tính thì khả năng đẻ non trước 34 tuần là rất thấp và không cần nhập viện và không cần tiêm corticoid. Ngược lại, những thai phụ có kết quả xét nghiệm dương tính sẽ cần nhập viện điều trị giữ thai hoặc chuyển tới những bệnh viện có khả năng chăm sóc trẻ sơ sinh non tháng vì nguy cơ đẻ non rất cao (OR=21,4).

4.3.1.3. Giá trị của XN FFN trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày

Kết quả nghiên cứu cho thấy xét nghiệm FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày cho những thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non với độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 81,8%, 68,9%, 17,6% và 97,9% (bảng 3.26). Khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của xét nghiệm FFN với LR(+) và LR(-) là 2,63 và 0,26. Nguy cơ đẻ non trong vòng 7 ngày cho những thai phụ có kết quả xét nghiệm dương tính là OR:8,4 (95%; CI: 1,88-37,34). Nguy cơ đẻ non trong vòng 7 ngày của những thai phụ có kết quả xét nghiệm âm tính là 0,84 (95%; CI: 0,74-0,96). Nghiên cứu tại Việt Nam của Lê Quang Thanh cho thấy giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của xét nghiệm FFN độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 90,9%, 70,5%, 35,7% và 97,7% [116]. Các nghiên cứu trên thế giới đều cho thấy giá trị cao trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của FFN, đặc biệt là giá trị chẩn đoán âm tính rất cao. Nghiên cứu của Boots và cộng sự cho thấy xét nghiệm FFN dịch CTC âm đạo có khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày với độ nhạy, độ đặc hiệu lần lượt là 79% và 79%, LR(+) là 3,6 và LR(-) là 0,31 [117]. Luis Sanchez-Ramos và cộng sự tổng hợp 32 nghiên cứu lâm sàng về FFN cho thấy xét nghiệm có khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7

ngày với độ nhạy, độ đặc hiệu là 76% và 82%, LR(+) là 4,2 và LR(-) là 0,29. Khi thai phụ có xét nghiệm dương tính thì nguy cơ đẻ non OR là 14,4(95%; CI: 9,7-21,3) [51]. Viện quốc gia về sức khỏe của Anh cũng công bố nghiên cứu tổng hợp 27 nghiên cứu trước đó cho thấy xét nghiệm FFN có khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày rất cao. Kết quả các nghiên cứu được thể hiện trong bảng 4.3. Tổng hợp các nghiên cứu cho thấy giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của xét nghiệm FFN có độ nhạy 76,7% (95%; CI: 70,4%-82,0%) và độ đặc hiệu 82,7% (95%; CI: 79,4%-85,5%;) [108].

Bảng 4.3: Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của xét nghiệm FFN

Tác giả	Năm	Độ nhạy (95%CI)	Độ đặc hiệu (95%CI)
Desjardins	2008	60,0% (26,2% - 87,8%)	93,4% (90,3% - 95,8%
Diaz	2009	75,0% (52,9% - 89,4%)	78,2% (70,7% - 84,2%)
Eroglu	2007	83,3% (35,9% - 99,6%)	80,0% (65,4% - 90,4%)
Groom	2006	70,0% (34,8% - 93,3%)	85,8% (79,6% - 90,7%)
Henrich	2010	100,0% (47,8% - 100,0%)	77,6% (66,6% - 86,4%)
MacDonald	2007	100,0% (39,8% - 100,0%)	91,2% (76,3% - 98,1%)
Skoll	2006	80,0% (51,4% - 94,7%)	85,1% (77,6% - 90,4%)
Sümer	2010	20,0% (5,0% - 71,6%)	88,7% (78,1% - 95,3%)
Tsoi	2006	94,7% (74,0% - 99,9%)	61,9% (54,3% - 69,1%)
Nghiên cứu tổng hợp	2013	76,7% (70,4% - 82,0%)	82,7% (79,4% - 85,5%)

Trích dẫn từ 'Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis; Health technology assessment ; Volume 17 issue 40 09/2013' [108].

Corticoid là thuốc có khả năng thúc đẩy trưởng thành phổi thai nhi và giúp tăng tỷ lệ sống của sơ sinh sau đẻ đã được chứng minh trong nhiều nghiên cứu. Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu trên thế giới cho thấy thuốc chỉ có tác dụng trong vòng 7 ngày. Nếu sau 7 ngày thai phụ vẫn còn nguy cơ đẻ non cao thì sẽ được khuyến cáo tiêm nhắc lại corticoid để tiếp tục duy trì tác dụng trưởng thành phổi cho thai nhi [118]. Năm 2017, hội sản phụ khoa của Mỹ đã đưa ra khuyến cáo là các trường hợp thai phụ trước 34 tuần bị dọa đẻ non nếu vẫn còn nguy cơ đẻ non trong vòng 7 ngày và đã được dùng corticoid hơn 14 ngày trước đó thì nên được dùng nhắc lại corticoid, liều nhắc lại corticoid này có thể được cân nhắc dùng sau liều đầu tiên 7 ngày tùy theo hoàn cảnh lâm sàng [119]. Tại Việt Nam, hướng dẫn quốc gia về các dịch vụ chăm sóc sức khỏe sinh sản năm 2016 cũng khuyến cáo nếu sau khi sử dụng corticoid 7 ngày thai phụ không bị đẻ non và vẫn còn nguy cơ đẻ non trong vòng 7 ngày thì cần nhắc lại corticoid [88]. Do đó, nếu có thể tiên đoán khả năng thai phụ không đẻ non trong vòng 7 ngày thì thai phụ sẽ không cần phải dùng corticoid không cần thiết. Giá trị chẩn đoán âm tính của FFN đặc biệt cao, lên đến 97,9% có thể giúp cho các nhân viên y tế quyết định không cần điều trị thuốc giảm co hay dùng corticoid cho những thai phụ có kết quả xét nghiệm âm tính cho dù có triệu chứng của dọa đẻ non.

4.3.1.4. FFN tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày

Bảng 3.27 cho thấy khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày của xét nghiệm FFN. Giá trị độ nhạy là 91,3%, độ đặc hiệu là 75,6%, giá trị chẩn đoán dương tính là 41,2% và giá trị chẩn đoán âm tính là 97,9%. Nghiên cứu cũng cho thấy giá trị LR(+) và LR(-) là 3,74 và 0,12. Nguy cơ đẻ non trong vòng 14 ngày của những thai phụ có triệu chứng dọa đẻ non có kết quả xét nghiệm dương tính là 19,5(95%; CI: 4,78-80,11).

Bảng 3.28 so sánh giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên lượng đẻ non trước 34 tuần, trước 37 tuần, tiên lượng khả năng đẻ non trong vòng 7 ngày và 14 ngày. Kết quả cho thấy kết quả tiên đoán đẻ non của xét nghiệm FFN là khá cao với tất cả các diện tích dưới đường cong đều trên 75%. Kết quả cũng cho thấy khả năng tiên đoán đẻ non trước 34 tuần là cao nhất với diện tích dưới đường cong là 84,4%, sau đó đến khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày với diện tích dưới đường cong là 83,5%.

4.3.1.5. Giá trị của xét nghiệm FFN dịch âm đạo phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non

Khi phối hợp 2 thăm dò xét nghiệm FFN dịch âm đạo và siêu âm đo chiều dài CTC, các thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính và siêu âm đo chiều dài CTC dưới 25mm được coi là có nguy cơ cao đẻ non, các thai phụ còn lại được coi có nguy cơ thấp. Trong nghiên cứu, khi phối hợp xét nghiệm FFN dịch âm đạo với siêu âm đo chiều dài CTC làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non, OR của những thai phụ có nguy cơ cao tăng từ 4,7 lần lên 24,4 lần. Đặc biệt giá trị đặc hiệu tăng lên rất cao (94,4%) cho thấy nếu thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm hoặc xét nghiệm FFN âm tính thì khả năng giữ thai đến sau 37 tuần là rất cao. Nghiên cứu của tác giả Lauren A.Bolt và cộng sự năm 2011 trên 140 thai phụ có nguy cơ cao bị đẻ non nhưng không có triệu chứng lâm sàng, cho thấy làm xét nghiệm FFN dịch âm đạo sau khi làm siêu âm đo chiều dài CTC làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trước 37 tuần so với khi sử dụng đơn thuần từng thăm dò [120].

Đối với khả năng tiên đoán đẻ non trước 34 tuần, phối hợp xét nghiệm FFN với siêu âm đo chiều dài CTC cũng làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non. Giá trị OR khi chỉ có xét nghiệm FFN dịch âm đạo là 21,4 (95%; CI:5,3-87,2) và khi phối hợp với siêu âm đo chiều dài CTC là 32,1 (95%;

CI:9,8-105,1). Như vậy nguy cơ đẻ non trước 34 tuần của những thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính và chiều dài CTC dưới 25mm tăng gấp 32,1 lần so với nhóm thai phụ còn lại. Nghiên cứu của Mei-Xi Zhou và cộng sự năm 2014 trên 218 thai phụ có nguy cơ đẻ non. Tác giả sử dụng đường cong Kaplan-Meier để so sánh các thăm dò siêu âm đo chiều dài CTC, xét nghiệm FFN dịch âm đạo cho thấy khi phối hợp 2 phương pháp làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần ($p<0,001$) [121].

Khi sử dụng phối hợp 2 thăm dò trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày nghiên cứu cũng nhận thấy giá trị tiên đoán được tăng lên, OR tăng từ 8,4(95%; CI:1,9-37,3) lên 16,4 (95%; CI:3,3-80,3). Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả tương tự như kết quả của nghiên cứu này. Nghiên cứu năm 2015 của tác giả Monya Todesco và cộng sự về giá trị của xét nghiệm FFN và siêu âm đo chiều dài CTC khi tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày. Đối với chửa một thai, giá trị độ nhạy và độ đặc hiệu của xét nghiệm FFN là 80% và 82%, của siêu âm đo chiều dài CTC dưới 20mm là 80% và 50%, khi phối hợp 2 phương pháp làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu lên 80% và 88%. Đối với chửa song thai, phối hợp 2 phương pháp thăm dò làm tăng giá trị độ đặc hiệu (77% khi phối hợp 2 phương pháp so với 68% khi sử dụng xét nghiệm FFN đơn thuần và 32 % khi sử dụng siêu âm đo chiều dài CTC đơn thuần). Tác giả kết luận phối hợp 2 thăm dò làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày so với sử dụng từng phương pháp đơn thuần [122]. Nghiên cứu của Van Baaren và cộng sự tổng hợp dữ liệu của 10 trung tâm sơ sinh của Hà Lan năm 2014 với sự tham gia của 714 thai phụ chửa một thai từ 24-34 tuần. Nghiên cứu cho thấy khi phối hợp xét nghiệm FFN dịch âm đạo với siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày so với làm đơn thuần từng thăm dò [123].

Nghiên cứu cũng tiến hành so sánh giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày khi phối hợp 2 phương pháp xét nghiệm FFN dịch âm đạo và siêu âm đo chiều dài CTC nhưng giá trị chẩn đoán không tăng lên khi so sánh với chỉ sử dụng xét nghiệm FFN dịch âm đạo (OR:19,6 so với OR:13,7).

Như vậy, khi phối hợp xét nghiệm FFN với siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán chuyển dạ đẻ non trước 34 tuần, 37 tuần và chuyển dạ đẻ trong vòng 7 ngày nhưng không làm tăng giá trị chẩn đoán chuyển dạ đẻ trong vòng 14 ngày.

4.3.2. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non

4.3.2.1. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần

Nghiên cứu về IL-8 trong dịch CTC chưa được tiến hành nhiều trên thế giới và Việt Nam. Nghiên cứu ứng dụng IL-8 dịch CTC để tiên đoán đẻ non còn ít hơn nữa nên để so sánh giữa các giá trị trong nghiên cứu này với các nghiên cứu khác gặp nhiều khó khăn.

Nghiên cứu này cho thấy nồng độ IL-8 dịch CTC của nhóm thai phụ đẻ non trước 37 tuần là 29,8pg/ml (95%; CI:26,7-32,9), trong đó nồng độ IL-8 thấp nhất là 5,3pg/ml và lớn nhất là 64,1pg/ml. Nồng độ IL-8 dịch CTC của nhóm thai phụ đẻ sau 37 tuần là 19,3pg/ml (95%; CI:17,1-21,6), trong đó IL-8 thấp nhất là 1,7pg/ml và lớn nhất là 38,3pg/ml. Nồng độ IL-8 dịch CTC ở nhóm thai phụ đẻ non trước 37 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ đẻ sau 37 tuần ($p<0,001$) (bảng 3.34). Phân tích đường cong ROC, diện tích dưới đường cong ROC là 74,5% (CI=95%) cho thấy mối tương quan khá chặt chẽ giữa nồng độ IL-8 dịch CTC với đẻ non trước 37 tuần. Dựa vào chỉ số Youden, tôi chọn được điểm cắt tối ưu của nồng độ IL-8 dịch CTC

trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần là 20,9pg/ml (biểu đồ 3.6). Nếu chọn nồng độ IL-8 bằng 20,9pg/ml làm điểm cắt thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần lần lượt là 78,6% và 54,4%, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính là 51,8% và 80,3%. Những thai phụ có nồng độ IL-8 dịch CTC trên 20,9pg/ml có nguy cơ đẻ non trước 37 tuần là OR:2,63 (95%; CI:1,5-4,6). Một số nghiên cứu trên thế giới cũng cho kết quả tương tự. Sholeh Shahgheibi và cộng sự định lượng nồng độ IL-8 dịch CTC ở các thai phụ có triệu chứng của dọa đẻ non từ 24-36 tuần. Nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 dịch CTC ở nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ non trước 37 tuần là 83,41±441,6pg/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ sau 37 tuần là 62,7±180,5pg/ml với p=0,0001 [124]. IL-8 được tạo ra khi có phản ứng viêm để làm phân giải mô liên kết tại CTC, làm mềm CTC để CTC có thể ngắn lại và mở ra trong quá trình chuyển dạ đẻ. Do đó, những thai phụ có triệu chứng của dọa đẻ non mà có nồng độ IL-8 tăng cao thì nguy cơ đẻ non sẽ cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ có nồng độ IL-8 thấp.

4.3.2.2. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần

Trong nghiên cứu này, nồng độ IL-8 dịch CTC ở nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ non trước 34 tuần là 36,8pg/ml (95%; CI:32,3-41,2), trong đó IL-8 thấp nhất là 14,8pg/ml và lớn nhất là 64,1pg/ml. Tương tự, nồng độ Il-8 dịch CTC thai phụ trong nhóm không đẻ non trước 34 tuần trung bình là 20,6pg/ml (95% KTC: 18,6-22,5), trong đó IL-8 thấp nhất là 1,7pg/ml và lớn nhất là 39,3pg/ml. Nồng độ IL-8 dịch CTC của nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ trước 34 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ sau 34 tuần với p<0,001. Phân tích đường cong ROC, diện tích dưới đường cong là

86,5% (CI=95%) thể hiện mối tương quan khá chặt chẽ giữa nồng độ IL-8 dịch CTC với chuyển dạ đẻ non trước 34 tuần. Nghiên cứu tìm điểm cắt tối ưu dựa vào chỉ số Youden cao nhất. Dựa vào chỉ số Younden, nghiên cứu tìm được điểm cắt tối ưu là giá trị IL8=27,7pg/ml. Nếu chọn điểm cắt của nồng đô IL-8 là 27,7pg/ml thì độ nhạy trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần là 92%, độ đặc hiệu là 66,1%, giá trị chẩn đoán dương tính là 35,9% và giá trị chẩn đoán âm tính là 97,6%. Nguy cơ đẻ non trước 34 tuần cho những thai phụ có xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC từ 27,7pg/ml trở lên là OR=14,7 (95%; CI:3,6-60,2) (bảng 3.36). Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy IL-8 dịch CTC có giá trị cao trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần. Tuy nhiên, điểm cắt của các nghiên cứu còn chưa thống nhất. Tác giả Behboudi-Gandevani và cộng sự tiến hành nghiên cứu giá trị của IL-8 dịch CTC trên 100 thai phụ ở tuổi thai 22-28 tuần trong tiên đoán đẻ non. Nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 ở nhóm đẻ non trước 34 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm đẻ đủ tháng (1192,30±228,05pg/ml so với 254,84±128,21pg/ml, p<0,0001). Nếu chọn nồng độ IL-8 là 751,25pg/ml làm điểm cắt để tiên đoán đẻ non trước 34 tuần thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính lần lượt là 89%, 83%, 69% và 94% [125]. Nghiên cứu tại Thụy Điển của tác giả Rose-Marie Holst và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Nồng độ IL-8 dịch CTC của các thai phụ đẻ non trước 34 tuần cao hơn có ý nghĩa thống kê so với các thai phụ đẻ sau 34 tuần (11,3ng/ml so với 4,9ng/ml, p=0,002) [83]. Điều này hoàn toàn phù hợp với lý thuyết, trong giai đoạn đầu của chuyển dạ đẻ non, IL-8 sẽ tăng dần lên trong dịch CTC thể hiện phản ứng viêm để phân giải collagen tại đây giúp CTC mềm ra và có thể mở dần ra trong quá trình chuyển dạ đẻ.

4.3.2.3. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày

Bảng 3.37 cho thấy nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ trong vòng 7 ngày là 30,4pg/ml (95%; CI:25,4-35,4), trong đó IL-8 thấp nhất là 14,8pg/ml và lớn nhất là 38,9pg/ml. Nồng độ IL-8 dịch CTC thai phụ trong nhóm không đẻ non trong vòng 7 ngày trung bình là 22,8pg/ml (95%; CI:20,6-24,9), trong đó IL-8 thấp nhất là 1,7pg/ml và lớn nhất là 64,1pg/ml. Sự khác biệt nồng độ IL-8 trung bình giữa 2 nhóm thai phụ có ý nghĩa thống kê với $p<0,05$. Phân tích đường cong ROC, diện tích dưới đường cong là 71,1% cho thấy mối tương quan khá chặt chẽ giữa 2 biến. Dựa vào chỉ số Youden, nghiên cứu chọn được điểm cắt tối ưu là nồng độ IL-8 bằng 22,7pg/ml. Nếu chọn nồng độ IL-8 bằng 22,7pg/ml thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày là 90,9% và 48,1%, giá trị chẩn đoán dương tính là 12,5% và giá trị chẩn đoán âm tính là 98,5%. Những thai phụ có nồng độ IL-8 dịch CTC trên 22,7pg/ml thì nguy cơ đẻ non trong vòng 7 ngày là OR=8,3 (95%; CI:1,1-62,8).

Jung EY và cộng sự tiến hành nghiên cứu về sử dụng siêu âm đo chiều dài CTC và đo nồng độ một số cytokine trong dịch CTC để tiên đoán đẻ non. Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm đẻ non trong vòng 7 ngày là 11,669±9,151ng/ml trong khi nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm đẻ sau 7 ngày là 7,411±7,365ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa thống kê với $p=0,014$. Nghiên cứu cũng kết luận nồng độ IL-8 dịch CTC cao có mối liên quan chặt chẽ với đẻ non trong vòng 7 ngày với $p=0,008$. Nếu chọn điểm cắt nồng độ IL-8 là 7,078ng/ml thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non trong 7 ngày là 61,5% và 64,9%. Bên cạnh đó, nghiên cứu còn nhận thấy nếu phối hợp siêu âm đo chiều dài CTC với đo

nồng độ IL-8 dịch CTC thì nâng cao được độ nhạy để tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày lên 92,8% nhưng độ đặc hiệu chỉ được 56,4% (p<0,001) [126]. Nghiên cứu của tác giả Rose-Marie Holst và cộng sự cũng cho kết quả tương tự. Nồng độ IL-8 dịch CTC của các thai phụ chuyển dạ đẻ non trong vòng 7 ngày là 12,9ng/ml và của các thai phụ chuyển dạ đẻ sau 7 ngày là 5,1ng/ml. Sự khác biệt có ý nghĩa với p=0,002. Điểm cắt tối ưu để tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của IL-8 dịch CTC là 7,7ng/ml với độ nhạy là 62%, độ đặc hiệu là 74%, giá trị chẩn đoán dương tính là 52% và giá trị chẩn đoán âm tính là 80% [83]. Như vậy, nồng độ IL-8 dịch CTC cho kết quả tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày với giá trị cao, đặc biệt là giá trị độ nhạy trên 90% và giá trị chẩn đoán âm tính lên đến 98,5%. Những thai phụ dọa đẻ non có nồng độ IL-8 dịch CTC thấp hơn 22,7pg/ml thì khả năng đẻ non trong vòng 7 ngày là rất thấp. Điều này thể hiện khi nồng độ IL-8 chưa tăng lên thì tại CTC chưa có những biến đổi phân giải collagen để chuẩn bị cho cuộc chuyển dạ. Do đó khi nồng độ IL-8 chưa tăng lên thì khả năng chuyển dạ đẻ trong vòng 7 ngày là rất thấp. Do đó, những thai phụ dù có triệu chứng của dọa đẻ non mà nồng độ IL-8 dịch CTC nhỏ hơn 22,7pg/ml thì các bác sĩ lâm sàng sẽ cân nhắc không cần phải tiêm trưởng thành phổi cho thai phụ mà nên hẹn 7 ngày khám lại và làm lại xét nghiệm IL-8 dịch CTC.

4.3.2.4. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày

Trong nghiên cứu này, nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm thai phụ sau đó đẻ non trong vòng 14 ngày là 32,2pg/ml (95%;CI: 27,1-37,1), trong đó IL-8 thấp nhất là 9,5pg/ml và lớn nhất là 64,1pg/ml. Nồng độ Il-8 dịch CTC thai phụ trong nhóm không đẻ non trong vòng 14 ngày trung bình là 21,7pg/ml (95%; CI: 19,6-23,8), trong đó IL-8 thấp nhất là 1,7pg/ml và lớn

nhất là 57,3pg/ml. Nồng độ IL-8 dịch CTC trong nhóm thai phụ chuyển dạ đẻ trong vòng 14 ngày cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm chuyển dạ đẻ sau 14 ngày (p<0,001) (bảng 3.40). Chọn điểm cắt theo chỉ số Younden, giá trị điểm cắt tối ưu là 21,3pg/ml. Nếu chọn nồng độ IL-8 dịch CTC bằng 21,3pg/ml thì độ nhạy, độ đặc hiệu, giá trị chẩn đoán dương tính và giá trị chẩn đoán âm tính của xét nghiệm trong tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày lần lượt là 87%, 48,8%, 24,1% và 95,2%. Những thai phụ dọa đẻ non có nồng độ IL-8 dịch CTC từ 21,3 trở lên có nguy cơ đẻ non trong vòng 14 ngày là OR=5,1 (95%; CI:1,6-16,3). Như vậy, xét nghiệm IL-8 dịch CTC có thể tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày với độ nhạy và giá trị chẩn đoán âm tính rất cao (87% và 95,2%). Những thai phụ có nồng độ IL-8 dịch CTC thấp thì CTC chưa bị biến đổi và khả năng đẻ non trong vòng 14 ngày là rất thấp.

4.3.2.5. Giá trị của XN IL-8 dịch CTC phối hợp với đo chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non

Đo chiều dài CTC qua siêu âm đường âm đạo là một kỹ thuật đơn giản và cho kết quả ngay lập tức. Về mặt lý thuyết nếu kết hợp siêu âm đường âm đạo đo chiều dài CTC và làm xét nghiệm IL-8 dịch CTC sẽ làm tăng khả năng tiên đoán đẻ non của xét nghiệm. Tiến hành phân tích số liệu, kết quả nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.40.

Để đánh giá khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày, nghiên cứu chọn những thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm và xét nghiệm nồng độ IL-8 cao trên 27,7pg/ml là có nguy cơ cao và các thai phụ còn lại là nguy cơ thấp. Khi kết hợp 2 thăm dò này, độ đặc hiệu tăng từ 66,1% lên 83,5%, giá trị chẩn đoán dương tính tăng từ 35,9% lên 51,2% dẫn đến giá trị LR(+) tăng từ 2,7 lên 5,1. Nguy cơ đẻ non cho những thai phụ có nguy cơ cao tăng từ 8,3 lên 10,8. Nghiên cứu của Jung EY và cộng sự cho thấy giá trị của xét nghiệm IL-8 trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày với độ nhạy và độ đặc hiệu là

61,5% và 64,9%. Nếu phối hợp siêu âm đo chiều dài CTC với đo nồng độ IL-8 dịch CTC thì nâng cao được độ nhạy để tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày lên 92,8% nhưng độ đặc hiệu chỉ được 56,4% [126]. Như vậy, phối hợp 2 phương pháp sẽ làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày so với sử dụng đơn thuần từng thăm dò.

Để đánh giá khả năng tiên đoán đẻ non trước 37 tuần, nghiên cứu chọn những thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm và xét nghiệm IL-8 cao trên 20,9pg/ml coi là có nguy cơ cao đẻ non trước 37 tuần, các thai phụ khác coi là nguy cơ thấp. Kết quả được thể hiện trong bảng 3.40, khi so sánh với chỉ thực hiện xét nghiệm IL-8 dịch CTC, kết hợp xét nghiệm IL-8 với siêu âm đo chiều dài CTC không làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trước 37 tuần (OR=2,63 so với OR=2,61).

Tương tự, khi kết hợp 2 thăm dò xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC và siêu âm đo chiều dài CTC không làm tăng khả năng tiên đoán đẻ non trước 34 tuần (OR=14,7 so với OR=13,4) và trong vòng 14 ngày (OR=5,1 so với OR=5,3).

Từ những kết quả trên, nghiên cứu cho thấy khi kết hợp 2 thăm dò sẽ làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày.

4.3.2.6. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC phối hợp với xét nghiệm FFN dịch âm đạo trong tiên đoán đẻ non

Nghiên cứu tiến hành phối hợp xét nghiệm FFN dịch âm đạo với xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC để tìm ra giá trị tiên đoán đẻ non cũng như mức độ nguy cơ đẻ non của những thai phụ bị dọa đẻ non. Kết quả nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.41.

Đối với giá trị chẩn đoán đẻ non trước 34 tuần, khi kết hợp 2 thăm dò FFN dịch âm đạo dương tính và nồng độ IL-8 dịch CTC trên 27,7pg/ml sẽ làm tăng độ đặc hiệu lên 90,9% và giá trị LR(+) tăng lên 9,67. Kết hợp 2 thăm dò cho thấy những thai phụ có cả xét nghiệm FFN dương tính và xét nghiệm

nồng độ IL-8 dịch CTC trên 27,7pg/ml sẽ có nguy cơ đẻ non cao gấp 25,1 lần so với chỉ làm 1 thăm dò (14,7 với IL-8 và 21,4 với FFN).

Trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần, khi kết hợp xét nghiệm FFN dịch âm đạo dương tính và xét nghiệm nồng độ IL-8 trong dịch CTC trên 20,9pg/ml sẽ làm tăng giá trị độ nhạy từ 54,4% và 87,8% lên 94,4%. Giá trị chẩn đoán dương tính tăng từ 78,6% và 78,4% lên 87,2%. Tuy nhiên giá trị OR không tăng lên.

Đối với khả năng tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày và 14 ngày, xét nghiệm FFN dương tính đơn thuần hoặc nồng độ IL-8 trên 21,3pg/ml giá trị chẩn đoán âm tính đã rất cao, trên 95%. Khi kết hợp 2 thăm dò này giá trị chẩn đoán âm tính cũng không thay đổi nhiều mà chỉ tăng giá trị độ đặc hiệu lên 79,3%. Giá trị OR không tăng lên thể hiện khi kết hợp 2 thăm dò không làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày và 14 ngày.

G Rizzo và cộng sự cũng nghiên cứu về giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC và FFN trong tiên đoán đẻ non. Trong nghiên cứu tác giả đồng thời làm thêm cả cấy dịch ối và làm xét nghiệm giải phẫu bệnh bánh rau. Nghiên cứu cho thấy nồng độ IL-8 dịch CTC cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm thai phụ đẻ non, nhóm thai phụ có nhiễm khuẩn ối và nhiễm khuẩn trong bánh rau với $p<0,0001$. Tác giả cũng kết luận rằng nồng độ IL-8 dịch CTC trên 450pg/ml có giá trị tương đương với xét nghiệm FFN dương tính trong tiên đoán đẻ non. Tác giả nhận thấy xét nghiệm IL-8 dịch CTC có tính ưu việt hơn xét nghiệm FFN vì ngoài giá trị tiên đoán đẻ non xét nghiệm IL-8 còn có giá trị dự báo nhiễm khuẩn ối và nhiễm khuẩn trong bánh rau. Tại Việt Nam, những thai phụ đang bị dọa đẻ non không muốn có những can thiệp vào buồng tử cung vì lo ngại an toàn cho thai nhi. Do đó, trong nghiên cứu này không thể tiến hành chọc ối để làm xét nghiệm chẩn đoán nhiễm khuẩn ối.

Trong y văn và trong nghiên cứu này đều cho thấy giá trị tiên đoán âm tính của xét nghiệm FFN dịch âm đạo là rất cao (thường trên 90%). Do đó, nghiên cứu sử dụng giá trị âm tính của xét nghiệm để thăm dò khả năng

không đẻ non. Trong tiên đoán khả năng đẻ non trong vòng 7 ngày, những thai phụ có kết quả xét nghiệm FFN âm tính và xét nghiệm IL-8 dưới 22,7pg/ml được coi là có nguy cơ thấp, các thai phụ còn lại được coi là có nguy cơ cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy tất cả các thai phụ có nguy cơ thấp (51 thai phụ) đều không đẻ non trong vòng 7 ngày. Như vậy khi phối hợp xét nghiệm FFN với xét nghiệm IL-8 cho thấy độ nhạy và giá trị chẩn đoán âm tính là 100%. Do không có thai phụ nào trong nhóm nguy cơ thấp đẻ non nên nghiên cứu không tính được OR. Khi sử dụng để tiên đoán khả năng đẻ non trong vòng 14 ngày, những thai phụ có kết quả xét nghiệm FFN âm tính và xét nghiệm IL-8 dưới 21,3pg/ml được coi là có nguy cơ thấp, các thai phụ còn lại được coi là có nguy cơ cao. Kết quả nghiên cứu cho thấy 100% thai phụ có nguy cơ thấp không đẻ non trong vòng 14 ngày. Do đó, khi phối hợp xét nghiệm FFN với xét nghiệm IL-8 cho độ nhạy 100% và giá trị chẩn đoán âm tính 100%. Do đó, các thai phụ cho dù có triệu chứng của dọa đẻ non nhưng nếu xét nghiệm FFN dịch âm đạo âm tính và xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong nhóm nguy cơ thấp thì đều không đẻ non trong vòng 7 ngày và 14 ngày và không cần tiêm corticoid cho những thai phụ này.

KẾT LUẬN

1. Xác định nồng độ IL8 dịch CTC và xét nghiệm fetal fibronectin dịch âm đạo ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25mm và nhóm thai phụ có chiều dài CTC > 25mm:

- Tỷ lệ xét nghiệm FFN dịch âm đạo dương tính là 34,9%, âm tính là 65,1%. Tỷ lệ FFN dương tính trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC≤25mm (52,1%) cao hơn có ý nghĩa thống kê so với tỷ lệ FFN dương tính trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm (17,8%), p<0,01.

- Nghiên cứu của tôi cho kết quả là nồng độ IL-8 trung bình của nhóm thai phụ nghiên cứu là 23,3pg/ml(95%;CI:21,3-25,3)pg/ml, giá trị nhỏ nhất là 1,7pg/ml, giá trị lớn nhất là 64,1pg/ml. Trong nhóm các thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm, nồng độ IL-8 trung bình cao hơn có ý nghĩa so với nhóm các thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm (25,6pg/ml (95%;CI:22,6-28,7) so với 21,0 pg/ml (95%; CI:18,5-23,6), p<0,01).

2. Nghiên cứu giá trị của IL8 và fetal fibronectin trong tiên đoán khả năng đẻ non:

- Xét nghiệm IL-8 và FFN cho giá trị cao khi tiên đoán đẻ non trước 37 tuần, trước 34 tuần, đẻ non trong vòng 7 ngày và 14 ngày. Trong đó tiên đoán đẻ non trước 34 tuần có giá trị cao nhất (OR=14,7 với xét nghiệm IL-8 và OR=21,4 với xét nghiệm FFN).

- Khi phối hợp thăm dò FFN với siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non, đặc biệt là đẻ non trước 34 tuần (OR=32,1). Khi phối hợp thăm dò xét nghiệm IL-8 với FFN làm tăng giá trị chẩn đoán đẻ non trước 34 tuần (OR=25,1). 100% thai phụ có xét nghiệm FFN dịch âm đạo âm tính và xét nghiệm IL-8 trong nhóm nguy cơ thấp không chuyển dạ đẻ non trong vòng 14 ngày.

KIẾN NGHỊ

- Xét nghiệm FFN dịch âm đạo và xét nghiệm IL-8 dịch CTC có giá trị tiên đoán đẻ non cao, đặc biệt là giá trị chẩn đoán âm tính.

- Xét nghiệm FFN cho kết quả nhanh nên được phổ biến rộng rãi trong lâm sàng.

- Phối hợp các thăm dò xét nghiệm FFN dịch âm đạo, xét nghiệm IL-8 dịch CTC và siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non. Những thai phụ có xét nghiệm FFN dịch âm đạo âm tính và IL-8<21,3pg/ml đều không chuyển dạ đẻ trong vòng 14 ngày nên không cần sử dụng thuốc trưởng thành phổi.

Phụ lục 2: Quy trình xét nghiệm định lượng IL-8 (phòng xét nghiệm ở Viện nghiên cứu y dược học quân sự, Học viện quân y cung cấp):

Quy trình định lượng IL-8 bằng phản ứng ELISA

Bước 1: che phủ kháng thể lần 1(1st Ab: anti – IL-8 human, Mouse R&D, MAB208 [500µg]).

100µl/giếng

Kháng thể thứ nhất	40µl	80µl
Dung dịch đệm che phủ (pH 9.6)	8ml	18ml

Trữ 4°C qua đêm hoặc ở 37°C trong 1h

Bước 2: khóa (1% BSA-PBS)

200µl/giếng

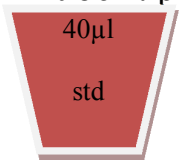
BSA	0.5g
PBS	50ml

Ủ ở 37°C trong 40 phút

Bước 3: rửa 3 lần (PBS 0.1%)

200µl/giếng

Bước 4: pha loãng chuẩn

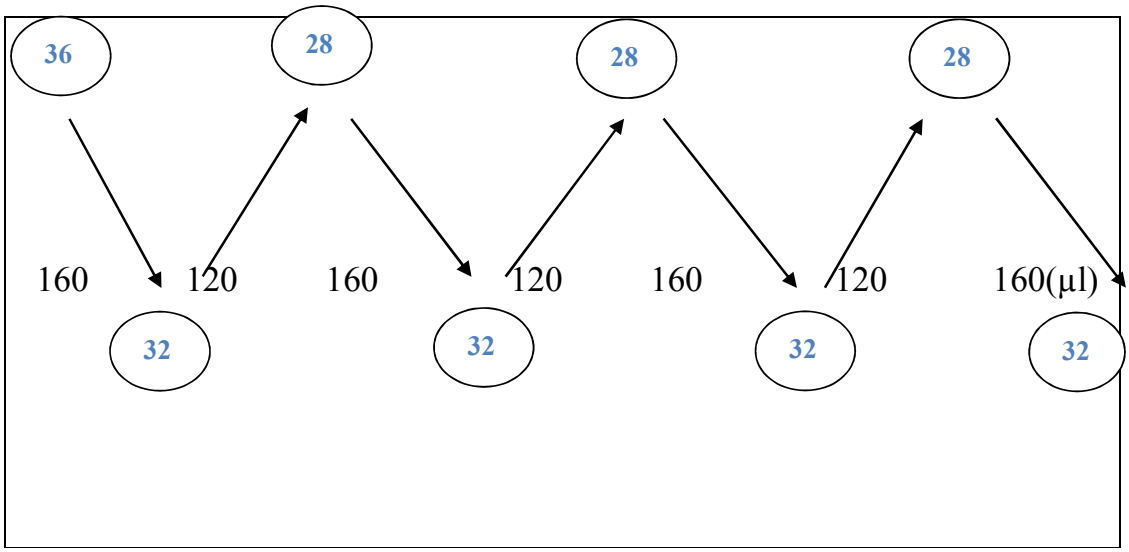


------ nồng độ dung dịch std

------ BSA – PBS

------ lượng lấy ra

30 3 0.3 0.03 (ng/ml)



Bước 5: cho mẫu bệnh phẩm vào giếng và ủ

Dung dịch chuẩn hoặc mẫu bệnh phẩm

100µl/giếng

Mẫu dịch cổ tử cung	3.4µl
1% BSA-PBS	96µl

Ủ ở 37 ^{o}C trong 40 phút

Bước 6: rửa 3 lần

200µl/giếng

Bước 7: ủ kháng thể lần 2

100µl/giếng

(2nd Ab: Anti-Human IL-8 affinity purified,PEP,500-P28[100µg])

2nd Ab	30µl	40µl
1% BSA-PBS	2.97ml	3.96ml

Ủ ở 37^{o}C trong 40 phút

Bước 8: rửa 3 lần

200µl/giếng

Bước 9: ủ với kháng Ig chuột

100µl/giếng

(Kháng Ig chuột: Rabbit immunoglobulins, Dako,PO 399[1ml])

Anti – Rabbit	3µl	4µl
1% BSA-PBS	3ml	4ml

Ủ ở 37^{o}C trong 40 phút

Bước 10: rửa 3 lần

200µl/giếng

Bước 11: chuẩn bị dung dịch OPD hoặc dung dịch OPD dự trữ rã đông trong 5 phút.

0.1M citric acid	6ml
0.2M Na2HP4	6ml
DW	13ml
Viên nén OPD	1 viên nén/ 25ml

Bước 12: phản ứng emzyme

Dung dịch OPD

100ml/giếng

Dung dịch OPD	3ml	4ml
30% H2O2	4.8µl	6.4µl

Chờ trong 2.5 phút.

Bước 13: bất hoạt

1N H2SO4

50µl/giếng

Bước 14: absorbance (phân tích)

MỤC LỤC

ĐẶT VẤN ĐỀ 1
CHƯƠNG 1: TỔNG QUAN 3
1.1. Khái niệm đẻ non 3
1.2. Cơ chế đẻ non 4
1.2.1. Kích hoạt sớm trục nội tiết hạ đồi -tuyến yên -tuyến thượng thận của mẹ và thai nhi: 4
1.2.2. Nhiễm khuẩn hoặc phản ứng viêm 5
1.2.3. Chảy máu màng rụng 6
1.2.4. Tử cung bị căng quá mức: 7
1.3. Chẩn đoán dọa đẻ non 8
1.3.1. Triệu chứng lâm sàng 9
1.3.2. Siêu âm thăm dò CTC 10
1.4. Các xét nghiệm sinh hóa tiên đoán đẻ non 12
1.4.1. Những xét nghiệm trong cơ chế hoạt hóa sớm trục nội tiết dưới đồi-tuyến yên-tuyến thượng thận của mẹ và thai 12
1.4.2. Những xét nghiệm của viêm và nhiễm khuẩn 13
1.4.3. Các xét nghiệm của chảy máu màng rụng hoặc bong rau 16
1.4.4. Các marker của tử cung bị căng giãn 17
1.4.5. Các xét nghiệm đặc hiệu khác 17
1.5 Xét nghiệm fetal fibronectin và interleukin-8 dịch âm đạo cổ tử cung trong tiên đoán đẻ non 19
1.5.1. Fetal fobronectin 19
1.5.2. IL-8 trong tiên đoán dọa đẻ non 27
CHƯƠNG 2: ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU 32
2.1. Đối tượng nghiên cứu 32
2.1.1. Tiêu chuẩn lựa chọn 32

2.1.2. Tiêu chuẩn loại trừ 32
2.2. Phương pháp nghiên cứu 33
2.2.1. Địa điểm nghiên cứu 33
2.2.2. Thời gian nghiên cứu 33
2.2.3. Thiết kế nghiên cứu 33
2.2.4. Sơ đồ nghiên cứu 34
2.2.5. Nội dung nghiên cứu 35
2.2.6. Các bước nghiên cứu 35
2.2.7. Cỡ mẫu 37
2.2.8. Các định nghĩa và tiêu chuẩn áp dụng trong nghiên cứu: 37
2.2.9. Dụng cụ và phương pháp thu thập số liệu 42
2.2.10. Phân tích và xử lý số liệu 43
2.3. Đạo đức trong nghiên cứu y học 44
CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ 45
3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu 45
3.1.1. Tuổi mẹ 45
3.1.2. Tiền sử sản khoa 46
3.1.3. Tỷ lệ đẻ non 46
3.1.4. Tuổi thai khi vào viện 47
3.1.5. Tuổi thai khi sinh 47
3.1.6. Giới tính của con 48
3.1.7. Cách sinh 48
3.2. Mục tiêu 1: Xác định xét nghiệm FFN dịch âm đạo và xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm 49
3.2.1. Xét nghiệm FFN dịch âm đạo ở 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên và dưới 25mm 49

3.2.2. Xét nghiệm nồng độ IL-8 dịch CTC ở 2 nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới và trên 25mm 55
3.3. Mục tiêu 2: Giá trị xét nghiệm FFN dịch âm đạo và nồng độ IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non 60
3.3.1. Giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non 60
3.3.2. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non 65
CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN 71
4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu 71
4.1.1. Tuổi của thai phụ 71
4.1.2. Tiền sử sản khoa 72
4.1.3. Tỷ lệ đẻ non của quần thể nghiên cứu 73
4.1.4. Tuổi thai khi vào viện 74
4.1.5. Tuổi thai khi sinh 74
4.1.6. Giới tính của con 75
4.1.7. Cách sinh 76
4.2. Bàn luận theo mục tiêu 1 76
4.2.1. Xét nghiệm FFN trong nhóm nghiên cứu 76
4.2.2. Xét nghiệm IL-8 trong nghiên cứu 86
4.3. Bàn luận theo mục tiêu 2 92
4.3.1. Giá trị của xét nghiệm FFN trong tiên đoán đẻ non 92
4.3.2. Giá trị của xét nghiệm IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non 102
KẾT LUẬN 111
KIẾN NGHỊ 112
CÔNG TRÌNH ĐÃ CÔNG BỐ LIÊN QUAN ĐẾN LUẬN ÁN
TÀI LIỆU THAM KHẢO
PHỤ LỤC

DANH MỤC BẢNG

Bảng 2.1: Bảng chỉ số Bishop 38
Bảng 3.1: Phân bố thai phụ theo tiền sử sản khoa và tình trạng đẻ non ở lần mang thai này 46
Bảng 3.2: Phân bố thai phụ theo giới tính của con và đẻ non 48
Bảng 3.3: Phân bố thai phụ theo cách sinh 48
Bảng 3.4: Phân bố thai phụ theo chỉ định mổ 48
Bảng 3.5: Phân bố thai phụ theo kết quả xét nghiệm FFN và chiều dài CTC 49
Bảng 3.6: Phân bố xét nghiệm FFN theo số lần đẻ và chiều dài CTC 50
Bảng 3.7: Phân bố xét nghiệm FFN theo chiều dài CTC và TS đẻ non ở nhóm con rạ 50
Bảng 3.8: Nồng độ CRP huyết thanh mẹ ở các nhóm đẻ non 51
Bảng 3.9: Phân bố xét nghiệm FFN theo nồng độ CRP huyết thanh và chiều dài CTC 51
Bảng 3.10: Phân bố thai phụ theo tình trạng viêm CTC và đẻ non 52
Bảng 3.11: Phân bố xét nghiệm FFN theo tình trạng viêm CTC và chiều dài CTC 52
Bảng 3.12: Phân bố thai phụ theo chỉ số Bishop và đẻ non 53
Bảng 3.13: Phân bố xét nghiệm FFN theo chỉ số Bishop và chiều dài CTC 53
Bảng 3.14: Phân bố xét nghiệm FFN theo tuổi thai khi vào viện và chiều dài CTC 54
Bảng 3.15: Phân bố xét nghiệm FFN theo thời gian giữ thai 54
Bảng 3.16: Nồng độ IL-8 dịch CTC với chiều dài CTC 55
Bảng 3.17: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo tuổi mẹ 56
Bảng 3.18: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo tuổi thai khi nhập viện 57
Bảng 3.19: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo tiền sử đẻ non ở người con rạ 57
Bảng 3.20: Nồng độ IL-8 IL-8 dịch CTC theo số lần đẻ 58
Bảng 3.21: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo chỉ số Bishop 58

Bảng 3.22: Nồng độ xét nghiệm IL-8 dịch CTC theo tình trạng viêm CTC 59
Bảng 3.23: Nồng độ IL-8 dịch CTC theo nồng độ CRP huyết thanh 59
Bảng 3.24: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trước 37 tuần 60
Bảng 3.25: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trước 34 tuần 60
Bảng 3.26: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trong vòng 7 ngày 61
Bảng 3.27: Phân bố xét nghiệm FFN theo đẻ non trong vòng 14 ngày 61
Bảng 3.28: Độ nhạy và đặc hiệu của xét nghiệm FFN dịch âm đạo với thời gian đẻ non 62
Bảng 3.29: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trước 37 tuần 62
Bảng 3.30: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trước 34 tuần 63
Bảng 3.31: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày 63
Bảng 3.32: Xét nghiệm FFN phối hợp với chiều dài CTC trong tiên đoán đẻ non trong vòng 14 ngày 64
Bảng 3.33: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của XN FFN và XN FFN phối hợp với chiều dài CTC 64
Bảng 3.34: Nồng độ IL-8 dịch CTC trong 2 nhóm đẻ non trước 37 tuần và không đẻ non 65
Bảng 3.35: Nồng độ IL-8 dịch cổ tử cung trong 2 nhóm đẻ non trước 34 tuần và đẻ sau 34 tuần 66
Bảng 3.36: Giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần theo nồng độ IL-8 66
Bảng 3.37: Nồng độ IL-8 dịch cổ tử cung trong 2 nhóm chuyển dạ đẻ non trong vòng 7 ngày và sau 7 ngày 67
Bảng 3.38: Nồng độ IL-8 dịch cổ tử cung trong 2 nhóm chuyển dạ đẻ non trong vòng 14 ngày và sau 14 ngày 68

Bảng 3.39: Giá trị tiên đoán đẻ non trong 14 ngày của XN IL-8 dịch CTC 68
Bảng 3.40: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của IL-8 và IL-8 phối hợp với đo chiều dài CTC 69
Bảng 3.41: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của IL-8, FFN và IL-8 phối hợp với FFN 70
Bảng 4.1: Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán đẻ non trước 37 tuần của xét nghiệm FFN 94
Bảng 4.2: Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần của xét nghiệm FFN 96
Bảng 4.3: Các nghiên cứu về giá trị tiên đoán đẻ non trong vòng 7 ngày của xét nghiệm FFN 98

DANH MỤC BIỂU ĐỒ

Biểu đồ 3.1: Phân bố thai phụ theo tuổi mẹ 45
Biểu đồ 3.2: Phân bố thai phụ theo tình trạng đẻ non 46
Biểu đồ 3.3: Phân bố thai phụ theo tuổi thai của con khi vào viện 47
Biểu đồ 3.4: Phân bố thai phụ theo tuổi thai của con khi sinh 47
Biểu đồ 3.5: Phân bố thai phụ có xét nghiệm FFN dương tính theo tuổi mẹ 49
Biểu đồ 3.6: Giá trị tiên đoán đẻ non trước 37 tuần của XN IL-8 dịch CTC 65
Biểu đồ 3.7: Giá trị tiên đoán đẻ non trong 7 ngày của XN IL-8 dịch CTC 67

DANH MỤC HÌNH

Hình 1.1: Siêu âm đầu dò âm đạo đo chiều dài CTC 11
Hình 1.2: Công thức hóa học của IL-8 28
Hình 2.1: Đo chiều dài CTC qua siêu âm đầu dò âm đạo. 40

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐỖ TUẤN ĐẠT

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA FETAL FIBRONECTIN ÂM ĐẠO VÀ INTERLEUKIN-8 CỔ TỬ CUNG TRONG TIÊN ĐOÁN ĐẺ NON

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

HÀ NỘI - 2018

BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO BỘ Y TẾ

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

ĐỖ TUẤN ĐẠT

NGHIÊN CỨU GIÁ TRỊ CỦA FETAL FIBRONECTIN ÂM ĐẠO VÀ INTERLEUKIN-8 CỔ TỬ CUNG TRONG TIÊN ĐOÁN ĐẺ NON

Chuyên ngành : Sản phụ khoa

Mã số : 62720131

LUẬN ÁN TIẾN SĨ Y HỌC

Người hướng dẫn khoa học:

GS.TS. Nguyễn Viết Tiến

PGS. TS. Lê Hoàng

HÀ NỘI - 2018