

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Dạ 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%. 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.

Trên thực tế lâm sàng, chẩn đoán sớm dạ 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 dạ 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 tổn 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 dạ 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.

Hiện nay với sự phát triển của y 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 dạ 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 dạ đẻ non có chiều dài CTC  $\leq 25\text{mm}$  và nhóm thai phụ dạ đẻ non có chiều dài CTC  $> 25\text{mm}$ .**
2. **Nghiên cứu giá trị của IL-8 và FFN trong tiên đoán khả năng đẻ non.**

### NHỮNG ĐÓNG GÓP MỚI CỦA LUẬN ÁN

- Đây là nghiên cứu đầu tiên tại Việt Nam mô tả mối quan hệ giữa nồng độ IL-8 dịch CTC, xét nghiệm FFN dịch âm đạo với đẻ non. Nghiên cứu cho thấy nhóm các thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm,

nồng độ IL-8 trung bình là 25,6pg/ml(95%;CI:22,6-28,7), cao hơn có ý nghĩa thống kê so với nhóm các thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm là 21,0pg/ml (95%;CI:18,5-23,6) ( $p<0,01$ ). Trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC  $\leq 25\text{mm}$ , tỷ lệ dương tính là 52,1%, cao hơn có ý nghĩa thống kê so với trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm (17,8%) với  $p<0,01$ .

- 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). 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).

- Xét nghiệm FFN và IL-8 có giá trị chẩn đoán âm tính rất cao. Đặc biệt khi phối hợp FFN âm tính với IL-8 trong nhóm nguy cơ thấp, không có thai phụ nào chuyển dạ đẻ non trong vòng 14 ngày.

### CẤU TRÚC LUẬN ÁN

Luận án gồm 114 trang: Đặt vấn đề 2 trang; Tổng quan tài liệu 29 trang; Đối tượng phương pháp nghiên cứu 13 trang. Kết quả nghiên cứu 26 trang; Bàn luận 40 trang; Kết luận 01 trang; và kiến nghị 01 trang. 126 tài liệu tham khảo với 12 tài liệu tiếng Việt và 114 tài liệu tiếng Anh.

### 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. 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. Trên thế giới, tỷ lệ đẻ non ước tính khoảng 11%.

#### 1.2. Chẩn đoán dạ đẻ non

Chẩn đoán dạ 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 mờ). 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. Sự thay đổi của CTC được thể hiện qua 2 thông số là độ mở và chiều dài của CTC. 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. Siêu âm được sử dụng để kiểm tra độ dài CTC.

Cho đến nay có nhiều thăm dò được sử dụng để tiên đoán đẻ non như siêu âm đo chiều dài CTC, xét nghiệm CRH máu mẹ, xét nghiệm CRP, xét nghiệm E2 trong nước bọt,... nhưng chưa có thăm dò nào có tính ưu việt rõ rệt.

### 1.3. Fetal fibronectin

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). FFN 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. 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. 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 và ứng dụng FFN trong tiên đoán đẻ non với giá trị cao.

### 1.5.2. IL-8 trong tiên đoán dọa đẻ non

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 ngăn 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 gelatin MMP-2 và MMP-9. Chính vì vậy quá trình chín của CTC được coi như một quá trình viêm tại đây.

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. Ở màng ối, nồng độ IL8 tăng lên trong suốt quá trình chuyển dạ. 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. 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).

## 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 có triệu chứng dọa đẻ non và được chẩn đoán dọa đẻ non, có chỉ định nhập viện điều trị.

##### 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 phôi 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).

### 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 FFN 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. 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 có chiều dài CTC  $\leq 25$ mm và nhóm thai phụ có chiều dài CTC  $> 25$ mm.

- **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.

### 2.2.5. Các bước nghiên cứu

- Bước 1: 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  $\leq 25$ mm thì sẽ chủ động chọn 1 thai phụ ở nhóm có chiều dài CTC  $> 25$ mm có cùng nhóm tuổi mẹ và tuổi thai.

- Bước 2: Thu thập thông tin theo bộ câu hỏi nghiên cứu dựa vào các bệnh án và phỏng vấn trực tiếp thai phụ.

- Bước 3: Khám thai phụ, đánh giá các chỉ số lâm sàng và làm các xét nghiệm cận lâm sàng.

- Bước 4: Lấy bệnh phẩm:

- + Thời điểm: khi thai phụ đến phòng khám cấp cứu sẽ được đặt mỏ vịt lấy bệnh phẩm.

- + Kỹ thuật lấy bệnh phẩm:

Đặt mỏ vịt âm đạo để quan sát CTC.

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

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

Với xét nghiệm FFN: dùng tấm bông lấy dịch túi cùng sau âm đạo khuấy đều tấm 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  $-60^{\circ}\text{C}$  để bảo quản đến khi phân tích về nồng độ IL-8 trên máy DTX 880 theo quy trình.

- 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.

### 2.2.6. Công thức

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  $\leq 25$  mm.

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

Z(1- $\alpha$ /2): Hệ số tin cậy (95%). Z(1- $\beta$ ): Lực mẫu (80%).

p1: Tỷ lệ đẻ non ở nhóm BN có chiều dài CTC  $\leq 25$  mm (30%).

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

$p = (p1 + p2) / 2$ .

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.

### 2.2.7. Dụng cụ 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:

## CHƯƠNG 3: KẾT QUẢ

### 3.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu

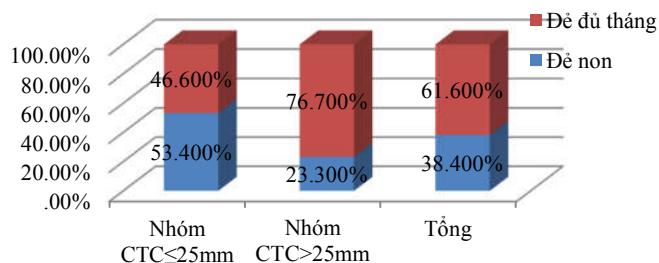
#### 3.1.1. Tuổi của thai phụ

**Bảng 3.1: Phân bố thai phụ theo nhóm tuổi**

Tuổi mẹ	<20	20-24	25-29	30-34	35-39	≥40	Tổng
CTC ≤25	6 (4,1%)	26 (17,8%)	25 (17,1%)	11 (7,5%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	73 (50%)
CTC >25	6 (4,1%)	26 (17,8%)	25 (17,1%)	11 (7,5%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	73 (50%)
Tổng	12 (8,2%)	52 (35,6%)	50 (34,2%)	22 (15,1%)	8 (5,5%)	2 (1,4%)	146 (100%)

Nhận xét: Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu:  $25,8 \pm 5,0$  tuổi; trẻ nhất là 16 tuổi và lớn nhất là 42 tuổi.

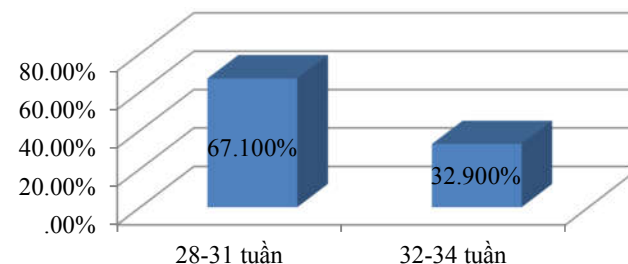
#### 3.1.2. Tỷ lệ đẻ non



**Biểu đồ 3.1: Phân bố thai phụ theo tình trạng đẻ non**

Nhận xét: tỷ lệ đẻ non của nghiên cứu là 38,4%, trong nhóm thai phụ có chiều dài CTC ≤ 25mm là 53,4% và nhóm có chiều dài CTC > 25mm là 23,3%.

#### 3.1.3. Tuổi thai khi vào viện

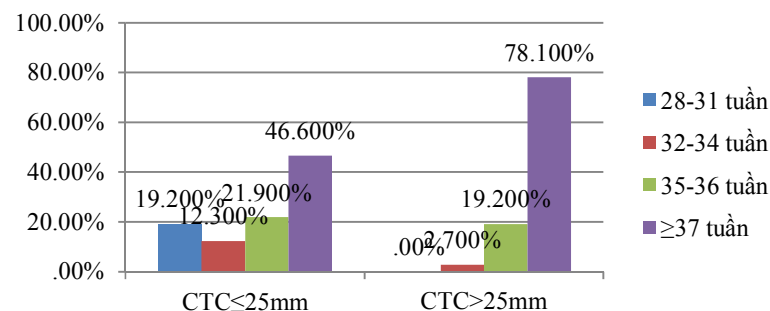


**Biểu đồ 3.2: Phân bố thai phụ theo tuổi thai của con khi vào viện**

Nhận xét: tỷ lệ thai phụ có tuổi thai từ 28-31 tuần chiếm 67,1%.

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

#### 3.1.4. Tuổi thai khi sinh



**Biểu đồ 3.3: Phân bố thai phụ theo tuổi thai của con khi sinh**

Nhận xét: tỷ lệ đẻ non cao hơn có ý nghĩa thống kê ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm so với nhóm thai phụ có chiều dài CTC trên 25mm.

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

### 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 3.2: Phân bố thai phụ theo kết quả xét nghiệm FFN và chiều dài CTC**

FFN \ CTC	CTC $\leq$ 25	CTC $>$ 25	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%)	

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

**3.2.1.2. Mối liên quan xét nghiệm FFN với chỉ số Bishop**

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

Chỉ số Bishop của nhóm đẻ non: 5,04 $\pm$ 2,44 điểm.

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

**Bảng 3.3: Phân bố thai phụ theo chỉ số Bishop và đẻ non**

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

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)

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

**Bảng 3.4: Phân bố thai phụ theo xét nghiệm FFN và chỉ số Bishop**

Nhóm	FFN	$\geq$ 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 $\leq$ 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%)	

Nhận xét: xét nghiệm FFN có mối liên quan chặt chẽ với chỉ số Bishop những chỉ ở nhóm thai phụ có chiều dài CTC dưới 25mm.

**3.2.1.3. Liên quan xét nghiệm FFN với thời gian giữ thai****Bảng 3.5: Phân bố xét nghiệm FFN theo thời gian giữ thai**

Ngày giữ thai	$\leq$ 7 ngày	8-13 ngày	$\geq$ 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%)	

Nhận xét: 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.

**3.2.2.2. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC theo chiều dài CTC****Bảng 3.6: Nồng độ IL-8 dịch CTC với chiều dài CTC**

Chiều dài CTC	n	Nồng độ IL-8	CI	Nhỏ nhất	Cao nhất	p
CTC $\leq$ 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	

Nhận xét: nồng độ IL-8 dịch CTC và chiều dài CTC có mối liên quan với nhau.

**3.2.2.3. Liên quan nồng độ IL-8 dịch CTC với chỉ số Bishop****Bảng 3.7: 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 $\geq$ 6	39	30,0	25,8-34,1	
Nhóm CTC $\leq$ 25mm	Bishop <6	39	21,0	17,3-24,7	<0,05
	Bishop $\geq$ 6	34	30,9	26,4-35,5	
Nhóm CTC $>$ 25mm	Bishop <6	68	20,9	18,1-23,5	>0,05
	Bishop $\geq$ 6	5	23,6	10,7-36,5	

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

**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**

**Bảng 3.8: Độ nhạy và đặc hiệu của xét nghiệm FFN dịch âm đạo với thời gian đẻ non**

Tình trạng dọa 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%

Nhận xét: FFN có giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần cao nhất.

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

**Bảng 3.9: 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	<b>4,7 (2,9-7,5)</b>
	FFN(+) và CTC $\leq$ 25mm	58,9	94,4	<b>24,4 (8,5-69,5)</b>
Trước 34 tuần	FFN	92	76,9	<b>21,4 (5,3-87,2)</b>
	FFN(+) và CTC $\leq$ 25mm	84	86	<b>32,1 (9,8-105,1)</b>
Trong 7 ngày	FFN	81,8	68,7	<b>8,4(1,9-37,3)</b>
	FFN(+) và CTC $\leq$ 25mm	81,8	78,5	<b>16,4 (3,3-80,3)</b>
Trong 14 ngày	FFN	91,3	75,6	19,6(4,8-80,1)
	FFN(+) và CTC $\leq$ 25mm	73,9	82,9	13,7 (4,9-39,0)

Nhận xét: phối hợp xét nghiệm FFN và siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non.

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

**Bảng 3.10: Giá trị tiên đoán đẻ non của xét nghiệm IL-8 dịch CTC**

Tình trạng dọa đẻ non	Điểm cắt (pg/ml)	Độ nhạy	Độ đặc hiệu	Giá trị tiên đoán (+)	Giá trị tiên đoán (-)	OR
Đẻ non <37 tuần	20,9	78,6	54,4	78,6	54,4	2,63
Đẻ non <34 tuần	27,7	92	66,1	35,9	97,6	14,73
Giữ thai 7 ngày	22,7	90,9	48,1	12,5	98,5	8,25
Giữ thai 14 ngày	21,3	87	48,8	24,1	95,2	5,06

Nhận xét: IL-8 dịch CTC cho giá trị tiên đoán đẻ non cao, trong đó cao nhất là giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần.

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

**Bảng 3.11: 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 (%)	GTCD (+) (%)	GTCD (-) (%)	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	<b>8,25</b>
	IL-8>22,7 và CTC<25mm	81,8	74,8	20,9	98,1	<b>10,78</b>
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

Nhận xét: 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

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

**Bảng 3.12: So sánh giá trị tiên đoán đẻ non của IL-8, FFN và IL-8 phối hợp với FFN**

Đề non	Phương pháp	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	GTCD (+) (%)	GTCD (-) (%)	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	<b>87,7</b>	
34 tuần	IL-8>27,7	92,0	66,1	35,9	97,6	<b>14,73</b>
	FFN (+)	92,0	76,9	45,1	97,9	<b>21,42</b>
	IL-8>27,7 và FFN (+)	88,0	90,9	66,7	90,9	<b>25,11</b>
	IL-8<27,7 và FFN (-)	96,0	52,1	70,7	<b>98,4</b>	
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 (-)	<b>100,0</b>	37,8	11,6	<b>100,0</b>	
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 (-)	<b>100,0</b>	40,7	24,0	<b>100,0</b>	

Nhận xét: phối hợp xét nghiệm IL-8 dịch CTC với siêu âm đo chiều dài CTC giúp tăng giá trị tiên đoán đẻ non. 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 đẻ non trong vòng 14 ngày.

## CHƯƠNG 4: BÀN LUẬN

**4.1. Đặc điểm của đối tượng nghiên cứu:** Nghiên cứu 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.

### 4.1.1. Tuổi của thai phụ

Tuổi trung bình của nhóm nghiên cứu là 25,8±5,0 tuổi, tuổi thấp nhất là 16 và tuổi lớn nhất là 42. Nhóm tuổi trong nghiên cứu nhiều nhất là 20-29 tuổi, chiếm 69,8%. Kết quả nghiên cứu 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. Nghiên cứu của 2 tác giả trên cũng cho thấy nhóm tuổi bị dọa đẻ non hay gặp nhất là từ 20-29 tuổi.

### 4.1.2. Tỷ lệ đẻ non của quần thể nghiên cứu

Số thai phụ sau đó đẻ non là 56, chiếm 38,4% và đẻ đủ tháng là 90, chiếm 61,6%. 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%. 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.

### 4.1.3. Tuổi thai khi vào viện

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). 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.

#### 4.1.4. Tuổi thai khi sinh

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.

### 4.2. 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

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% ( $p < 0,001$ ). 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 ( $r = -0,921$ ,  $p = 0,003$ ). 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. 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. 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. Liên quan xét nghiệm FFN với chỉ số Bishop

Trong nghiên cứu, chỉ số Bishop trung bình của các thai phụ là  $4,02 \pm 2,12$  điểm. Trong nhóm đẻ non, chỉ số Bishop là  $5,04 \pm 2,44$  điểm. Trong nhóm đẻ đủ tháng, chỉ số Bishop là  $3,43 \pm 1,66$  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%). 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.

Bảng 3.4 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  $\geq 6$  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  $\geq 6$  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.

#### **4.2.1.3. 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  $p < 0,001$ . 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 28 tuần cho thấy 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,  $p < 0,005$ ). 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, ngăn lại và xóa mờ. Muốn xóa mờ 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 mờ CTC. Như vậy quá trình biến đổi mô liên kết tại CTC làm CTC mềm ra và ngăn 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 chỉ số Bishop**

Trong quá trình chuyển dạ đẻ, CTC bị biến đổi như ngăn 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 3.7 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 ngăn 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.

#### **4.3. Bàn luận theo mục tiêu 2**

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

Trong nghiên cứu này, xét nghiệm FFN dịch âm đạo CTC cho kết quả tiên đoán đẻ non trước 37 tuần, trước 37 tuần, trong vòng 7 ngày và 14 ngày rất cao (bảng 3.8). 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. 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). 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 nghiệm 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%). 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. 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).

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. 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%. Khi thai phụ có xét nghiệm dương tính thì nguy cơ đẻ non OR là 14,4(95%; CI: 9,7-21,3). 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, độ nhạy 76,7% (95%; CI: 70,4%-82,0%) và độ đặc hiệu 82,7% (95%; CI: 79,4%-85,5%;). 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. 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. 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.

#### **4.3.2. 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 sẽ làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non (bảng 3.9). 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. 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 ( $p < 0,001$ ).

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

Nghiên cứu cho thấy giá trị của nồng độ IL-8 dịch CTC trong tiên đoán đẻ non khá cao (bảng 3.10). Đặc biệt là giá trị chẩn đoán âm tính khi tiên đoán đẻ non trước 34 tuần, đẻ non trong vòng 7 ngày và 14 ngày (97,6%, 98,5% và 95,2%). Như vậy, nếu các thai phụ cho dù có triệu chứng của dọa đẻ non mà nồng độ IL-8 dịch CTC nằm trong ngưỡng nguy cơ thấp thì khả năng đẻ non ra rất thấp. Các nghiên cứu trên thế giới cũng cho thấy kết quả tương tự. Tuy nhiên điểm cần ưu của IL-8 vẫn còn khác nhau giữa các nghiên cứu. 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 chuyên dạ đẻ non trước 37 tuần là  $83,41 \pm 441,6$  pg/ml cao hơn có ý nghĩa thống kê so với ở nhóm thai phụ chuyên dạ đẻ sau 37 tuần là  $62,7 \pm 180,5$  pg/ml với  $p=0,0001$ . 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 ( $1192,30 \pm 228,05$  pg/ml so với  $254,84 \pm 128,21$  pg/ml,  $p < 0,0001$ ). Nếu chọn nồng độ IL-8 là  $751,25$  pg/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%. 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 ngấn 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. 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  $11,669 \pm 9,151$  ng/ml trong khi nồng độ IL-8 dịch CTC trung bình ở nhóm đẻ sau 7 ngày là  $7,411 \pm 7,365$  ng/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  $7,078$  ng/ml thì độ nhạy và độ đặc hiệu trong tiên đoán đẻ non trong 7 ngày là 61,5% và 64,9%.

#### **4.3.4. 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. Nghiên cứu coi những thai phụ có siêu âm đo chiều dài CTC dưới 25mm và có xét nghiệm nồng độ IL-8 cao hơn bình thường là nhóm có nguy cơ cao, những thai phụ còn lại là nhóm nguy cơ thấp. Tiến hành phân tích số liệu, kết quả nghiên cứu được thể hiện trong bảng 3.11. 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%. 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. 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 nhưng không làm tăng giá trị tiên đoán đẻ non trước 34 tuần và 37 tuần.

#### **4.3.5. 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 3.12.

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  $27,7$  pg/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  $27,7$  pg/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  $20,9$  pg/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  $21,3$  pg/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 $\leq$ 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  $\leq$  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 21,0pg/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 dù có triệu chứng của dọa đẻ non nhưng nếu 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.

## QUESTION

Premature birth is always a major problem in medicine in general as well as obstetrics in particular. According to a WHO study, about 15 million premature babies are born each year. Premature birth rates in the world are estimated at 11%. In European countries, the prevalence of premature birth is lower than in other parts of the world, about 5%, while African countries have the highest premature birth rate, about 18%. According to statistics in Vietnam, in 2002 there were about 180,000 premature babies in the total number of nearly 1.6 million newborn births, one fifth of these premature infants died.

In clinical practice, early diagnosis of preterm labor is very difficult because clinical symptoms in early stage are often unclear. Therefore, many diagnoses are not accurate. Then, many pregnant women have been hospitalized with unnecessary steroid and tocolysis, resulting to waste money for both drug and hospital costs, as well as loss of employment opportunities during hospitalization. In addition, we miss out on cases of real preterm labor, so that these pregnant women go home to follow up late for treatment interventions, treatment of pregnancy is no longer effective.

In recent years, with the development of medicine, researchers around the world have learned more deeply about the mechanism of premature birth and find out the chemicals involved in it. By detecting the change in these concentrations at an early stage of labor, clinicians can diagnose preterm birth earlier and more accurately for timely intervention to limit the rate of premature birth and its consequences. In premature birth predicting test, there are two high-value tests. They are fetal fibronectin (FFN) in vaginal mucus and interleukin-8 (IL-8) in cervical mucus. Therefore, we conducted "study about fetal fibronectin in vaginal mucus and interleukin-8 in cervical mucus for predictive preterm" aiming for:

1. Determining IL8 concentration in cervical mucus and FFN test in vaginal mucus in pregnant women with a cervical length (CL)  $\leq$  25 mm and a CL  $>$  25 mm.
2. Study the value of IL-8 and FFN in predicting prematurity.

## NEW CONTRIBUTION

- This was the first research in Vietnam about relationship among IL-8 concentration in cervix, FFN in vagina and preterm. Result was in pregnant group with CL under 25mm, IL-8 concentration 25.6pg/ml (95%; 22.6-28.7) is statistically higher versus IL-8 concentration 21.0pg/ml (95%; 18.5-23.6) ( $p < 0.01$ ) in pregnant group with CL over 25mm. In pregnant group with CL under 25mm, 52.1% positive is statistically higher versus 17.8 % ( $p < 0.01$ ) in pregnant group with CL over 25mm.

- IL-8 and FFN test provide high value predicting for premature birth before 37 weeks, 34 weeks, within 7 days and 14 days. Among them, predicting for premature birth before 34 weeks shows highest value (OR=14.7 with IL-8 test and OR=21.4 with FFN test). Combination of FFN test with CL ultrasonography measurement increased predictive value of premature birth, especially premature birth before 34 weeks (OR = 32.1). Combine IL-8 test with FFN test increased diagnosing value of premature birth before 34 weeks (OR = 25.1).

- IL-8 and FFN had high negative diagnostic value. Especially when combined FFN negative with IL-8 in low-risk pregnant group, there are no pregnant woman delivered prematurely within 14 days.

## STRUCTURE OF THESIS

The dissertation consists of 114 pages: question 2 pages; Overview 29 pages; Methodology 13 pages; Research results 26 pages; Discussion 40 pages; Conclusion 01 pages; and recommendation 01 page. 126 references with 12 Vietnamese documents and 114 English documents.

### Chapter 1: Overview

#### 1. Premature birth definition

According to the World Health Organization, preterm labor is a labour happen from the 22th week to the 37th week of pregnancy or 259

days from the first day of the last menstrual period. In Vietnam under the national guidelines for reproductive health services, gestational age is from 22 weeks to 37 weeks of gestation.

The literature provides many different ways of classifying preterm babies, but according to the WHO, there are three most commonly categorized according to gestational age, weight, and cause. Worldwide, premature birth rates are estimated at 11%.

### 1.2. Diagnosis of premature birth risk

Diagnosis of preterm labor is based on clinical criteria for the presence of uterine contractions that cause abdominal pain and cervical changes. Uterine cramping causing preterm labor has characteristics similar to birth delivery's contractions such as increasing in frequency, increasing in intensity, coming from the bottom of the uterus and spreading downwards, which can cause abdominal pain or not. In addition to the contraction of the uterus or abdominal pain, other symptoms such as increased pelvic pressure, abdominal pain such as menstruation, vaginal discharge, back pain down the pelvic area can also predict contraction of the uterus causing premature birth. However, these symptoms are common during pregnancy and should be consulted by a clinician to determine the diagnosis of preterm labor. The change of CTC is expressed through two parameters: cervical dilatation and length of CTC. However, in the early stages, diagnosis of preterm labor is difficult because of poor symptoms, so the diagnosis of preterm labor is only accurate when labor is prematurely delayed. Ultrasound is used to check the CTC length.

Until now, many of the probes have been used to predict prematurity such as CTC length ultrasonography, CRH blood test, CRP test, E2 test in saliva, etc but no probe clearly.

### 1.3. Fetal fibronectin

Fibronectin is a large molecular weight glycoprotein (450 kD) found in plasma and extracellular media. A special form of fibronectin is glycosylated distinct from all other fibronectins called fetal fibronectin (FFN). FFN was first discovered in 1985 by two scientists, Matsuura and Hakomori. It is found at the interface of the chorion and

the decidua (between the fetal sac and the uterine lining). It can be thought of as an adhesive or "biological glue" that binds the fetal sac to the uterine lining. It is released into the vaginal CTC secretion when the extracellular links of the chorion and amniotic surfaces are broken, which is the basis for the FFN test as a predictor of preterm birth. The first study of Goepfert and Goldenberg in 2000 found that FFN levels of 50 ng/ml or more were strongly correlated with the preterm births. Then, a number of other studies also found this association and FFN application predicts premature births with high values.

### 1.5.2. IL-8 in predicting preterm birth

During pregnancy, the cervix is always closed and firm enough to keep the fetus in the uterus. At the onset of labor, whether born preterm or full term, cervix will soften and shorten (cervical ripening process). As such, at cervix, collagen is reconstructed and changes in proteoglycan and water levels. Collagen degradation at cervix is thought to be the result of neutrophil moving to and secrete proteinases such as MMPs, especially MMP-8 collagenase enzymes and gelatinase MMP-2 and MMP-9. Therefore, the cervical ripening process is considered an inflammatory process.

Theoretically, IL-8 plays a major role in inflammation and plays an important role in the mechanism of full-term labor and preterm labor. At the cervix, IL-8 plays a role in attracting and activating white blood cells. Here, IL-8 will stimulate neutrophil to release collagenase (MMP-8) and elastinase to degradate extracellular tissue in the cervix. In the amniotic membrane, IL8 levels increase during labor. IL-8 metabolizes leucocytes from the peripheral blood, proliferates endothelial cell, and disables the adhesion of fibrous cells, thus weakening the amniotic membrane leading to rupture of membranes. IL-8 promotes the synthesis of IL-1, IL-6 and activates immune cells producing myeloperoxidase (a type of MMP for proteinase).

## Chapter 2

### MATERIAL AND METHODS

## 2.1. Material

The study subjects were pregnant women who came for emergency examination at the Central Obstetrics and Gynecology Hospital with diagnose preterm labor and were hospitalise.

### 2.1.1. Selective criteria

- Singeleton, alive, normal pregnancy.
- Pregnant women agree to participate in research.
- Pregnant women aged 18-49 years.
- Pregnant women who are diagnosed with preterm labor and are scheduled to be hospitalized.
- Pregnancy from 27 weeks 1 day to 33 weeks 7 days, accurately calculated gestational age based on expected birth delivery date by ultrasound when the butt length from 45-65mm.
- Pregnant women has no abnormalities in internal medicine.

### 2.1.2. Exclusion criteria

- Pregnant women do not agree to participate in research.
- Pregnant women with acute and chronic medical conditions.
- Pregnancy up to 27 weeks due to neonatal interventions in pre-term pregnancy in Vietnam has not been effective, after 35 weeks gestation due to gestational age of the unborn child in the uterus.
- There are uterus surgery scar, uterine deformity, fibroid, ovarian tumor, ...
- Have a history of interfering with cervix such as amputation, LEEP, etc.
- Pregnant women are cervical cerclage, priviae placenta, abruptio placental, polyhydramnios, oligohydramnios.
- Medical preterm.

- Pregnant women are suffering from ruptured amniotic fluid, vaginal bleeding.

- The fetus has congenital malformations.

## 2.2. Methods

### 2.2.1. Research location

- The study was conducted at the National Obstetrics and Gynecology Hospital.

- FFN tests and IL-8 concentration in cervical mucus were performed at the Military Medical Research Institute, Military Academy, Ha Dong, Hanoi.

### 2.2.2. Study duration: The study was conducted for 3 years (from 2014 to 2016).

### 2.2.3. Research design

- Cross-sectional descriptive study: quantitative test of IL-8 concentration in CTC mucus and qualitative test of FFN in vaginal mucus for pregnant women with symptomatic preterm labor for 28-34 weeks gestation. Then, following-up pregnant woman until labor aims to determine the relationship between the two tests and the premature labor and the prognosis value of the two tests for preterm labor.

### 2.2.4. Research content

Objective 1: fetal fibronectin test in vaginal mucus and quantitative test of IL-8 concentration in cervical mucus for pregnant women with CL  $\leq$  25 mm and  $>$  25 mm.

Objective 2: Pregnant women are admitted to hospital for treatment and record the time of conception until labor is delivered. The preterm markers at 34 weeks, 37 weeks and the 7-day, 14 days gestation period were determined to calculate prognosis value of two IL-8 assays in cervical mucus and FFN in vaginal fluids for the preterm delivery.

### 2.2.5. Research steps

- Step 1: Randomly select pregnant women with appropriate

gestational age and satisfy the selection criteria described above, explaining the study. If they agree, they will be selected for the study. Every each pregnant woman in the group with a CL length of 25 mm, will actively choose a pregnant woman in the group of CL > 25 mm in the same age group and gestational age.

- Step 2: Gather information according to a set of case-based research questions and interviews with pregnant women.

- Step 3: Obstetric ultrasonography , evaluate clinical indicators and laboratory tests.

- Step 4: Get the specimen:

- + Time: When the pregnant woman arrives in the emergency room, the specimen will be collected.
- + Specimen collection technique:

Place the Vaginoscope to observe the CTC.

Use two sterile swabs getting cervical fluid and vaginal fluid: place each of the swabs in the cervix for 15 seconds, then remove the swabs and dip them into the available solutions.

For IL-8 test: Use a swab to get the CTC and stir it in a sterile Buffer solution prepared in about 10-15 seconds to make the mucus settle on the swab.

For FFN test: use a swab to get the vaginal mucus and stir it in an available Buffer solution for 10-15 seconds, and perform a quick on-the-spot test to check the presence of FFN in the CTC under the test "Quick Check FFN" by Hologic.

The test is negative if shown only one stripe and positive if present two stripes on pregnancy test stick.

- Step 5: The IL-8 quantitative specimens will be put into cold storage boxes and processed at Biochemistry Department, 103 Military Hospital, Ha Dong, Hanoi. At this place, the specimens were stored refrigerated at a temperature of -600C for storage until analysis of IL-8

concentrations on the DTX 880 according to the procedure.

- Step 6: Pregnant women are admitted to treatment for prematurity according to the treatment regimen at obstetrics and gynecology department of the Central Obstetric Hospital. Then, follow up pregnant women until labor.

- Step 7: Synthesize information from labor, accompanied by test results for IL-8 and FFN tests, to determine the role of IL-8 and FFN in the prognosis of premature birth.

#### 2.2.6. Sample size

Application of the formula for calculating the sample size:

$$n1 = n2$$

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

In which: n1: Study sample size for patients with CL ≤ 25 mm.

n2: Study sample size for patients with CL > 25 mm.

Z (1-α / 2): confidence coefficient (95%). Z (1-β): Sample force (80%).

p1: preterm birth rate in patients with CL ≤ 25 mm (30%).

p2: preterm birth rate in patients with CL > 25 mm (3%).

p = (p1 + p2) / 2.

Substitute the calculated formula n1 = n2 = 50. The loss of the patient in the monitoring process is 10%.

Thus, at least 55 women were selected for each study group. In this study, a total of 146 pregnant women were divided into two groups, 73 women each.

#### 2.2.7. Data collection tools

- Data collection tools



- Interview questionnaire.
- ultrasound machine for checking pregnancy and define CTC length by vaginal ultrasound.
- Immunological testing machine for measuring IL-8 concentration in CTC
- Hologic FFN Qualitative Test

**Chapter 3: Result**

**3.1. Characteristics of the research subject**

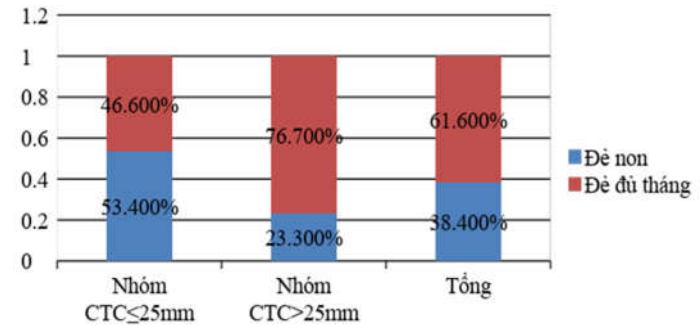
**3.1.1. Pregnant women age**

**Table 3.1: Distribution of pregnant women by age group**

Mother age	<20	20-24	25-29	30-34	35-39	≥40	Total
CTC ≤25	6 (4,1%)	26 (17,8%)	25 (17,1%)	11 (7,5%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	73 (50%)
CTC >25	6 (4,1%)	26 (17,8%)	25 (17,1%)	11 (7,5%)	4 (2,7%)	1 (0,7%)	73 (50%)
Total	12 (8,2%)	52 (35,6%)	50 (34,2%)	22 (15,1%)	8 (5,5%)	2 (1,4%)	146 (100%)

Remarks: an average age of study group: 25.8 ± 5.0 years; The youngest is 16 years old and the largest is 42 years old.

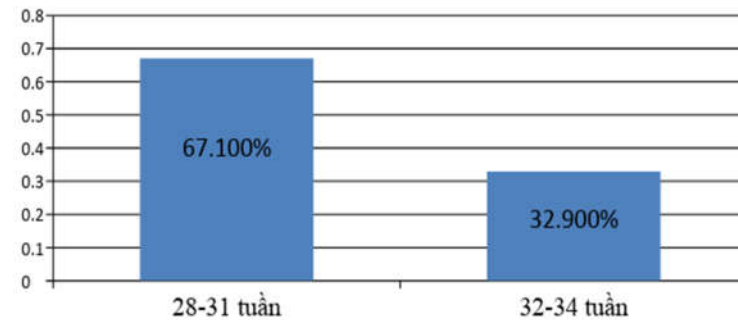
**3.1.2. Premature birth rate**



**Graph 3.1: Distribution of pregnant women by premature birth status**

Remarks: The premature birth rate in the study was 38.4%, with the CTC length ≤ 25 mm was 53.4% and the group with a CTC length of > 25mm was 23.3%.

**3.1.3. Fetal age at the time hospitalize**



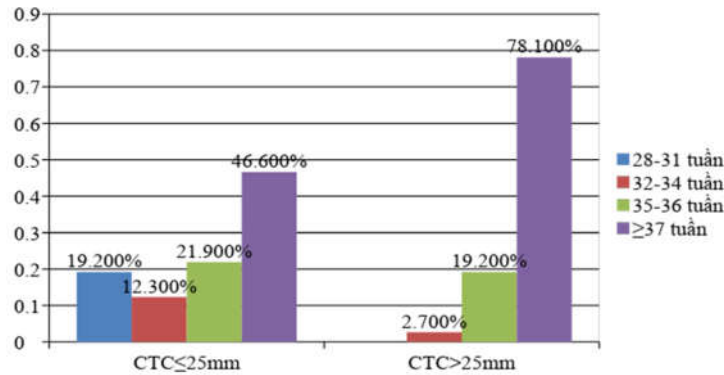
**Graph 3.2: Distribution of pregnant women by fetal age at the time hospitalize**

Remarks: Pregnant women with gestational age from 28-31 weeks accounted for 67.1%.

An average of gestational age was 30.6 ± 2.1 weeks, the lowest

was 28 weeks and the highest was 34 weeks.

**3.1.4. Fetal age at the time was born**



**Graph 3.3: Distribution of pregnant women by fetal age at the time was born**

Remarks: Preterm birth rates were statistically higher in women with a CTC length less than 25 mm compared to women with a CTC length greater than 25 mm.

Fetal age at birth:  $36.7 \pm 3.4$  as early as 28 weeks and no later than 43 weeks.

**3.2. OBJECTIVE 1: Define FFN test in vaginal mucus and IL-8 test in CTC mucus for pregnant women group with CTC length above and below 25 mm.**

**3.2.1. FFN test in vaginal mucus for 2 pregnant women groups with CTC length above and below 25 mm.**

**3.2.1.1. FFN test in selected group**

**Table 3.2: Distribution of pregnant women by FFN test and CTC length**

CTC \ FFN	CTC ≤ 25	CTC > 25	Total	P
Positive	38 (52,1%)	13 (17,8%)	51 (34,9%)	<0,001
Negative	35 (47,9%)	60 (82,2%)	95 (65,1%)	
Total	73 (100%)	73 (100%)	146 (100%)	

Remarks: FFN tests are closely related to CTC length.

**3.2.1.2. The relevance between FFN test and Bishop index**

An average Bishop index of study:  $4,02 \pm 2,12$

Bishop index of premature group:  $5,04 \pm 2,44$

Bishop index of full-term birth group:  $3,43 \pm 1,66$   $p < 0.001$

**Table 3.3: Distribution of pregnant women by Bishop and premature birth index**

Bishop (scores)	Preterm birth	Full term birth	Total	p
≥ 6	28 (50,0%)	11 (12,2%)	39 (26,7%)	<0,001
< 6	28 (50,0%)	79 (87,8%)	107 (73,3%)	
Total	56 (100%)	90 (100%)	146 (100%)	

Sensitivity: 50%

Specificity: 87.8%

Positive diagnosis value: 71.8%

Negative diagnostic value: 73.8%

OR = 7.2 (95% CI: 3.2-16.3)

Remarks: The Bishop index is closely related to preterm birth and can be

used to predict preterm birth.

**Table 3.4: Distribution of pregnant women by FFN test and Bishop index**

Group	FFN	≥6 scores	<6 scores	Total	p
For both groups	Positive	27 (69,2%)	24 (22,4%)	51 (34,9%)	p<0,001
	Negative	12 (30,8%)	83 (77,6%)	95 (65,1%)	
	Total	39 (100%)	107 (100%)	146 (100%)	
Group of CL≤25mm	Positive	25(73,5%)	13 (33,3%)	38 (52,1%)	p<0,001
	Negative	9 (26,5%)	26 (66,7%)	35 (47,9%)	
	Total	34 (100%)	39 (100%)	73 (100%)	
Group of CL>25mm	Positive	2 (40%)	11 (16,2%)	13 (17,8%)	p>0,05
	Negative	3 (60,0%)	57 (83,8%)	60 (82,2%)	
	Total	5 (100%)	68 (100%)	73 (100%)	

Remarks: FFN test is closely related to the Bishop index, but only in pregnant women with a CTC length of less than 25 mm.

### 3.2.1.3. The relevance between FFN test and unborn time

**Table 3.5: Distribution of pregnant women by FFN test and unborn time**

Unborn day	≤7 days	8-13 days	≥14 days	Total	p
Positive	9 (17,6%)	12 (23,5%)	30 (58,8%)	51 (100%)	<0,001

Negative	2 (2,1%)	0 (0%)	93(97,9%)	95 (100%)	
Total	11 (7,5%)	12 (8,2%)	123 (84,2%)	146 (100%)	

Remarks: FFN test is closely related unborn time

### 3.2.2. IL-8 concentration test in CTC mucus for 2 pregnant women groups with CTC length above and below 25 mm.

#### 3.2.2.1. IL-8 concentration test in CTC mucus in selected group

The median IL-8 concentration in the study group was 23.3pg / ml (95%; CI: 21.3-25.3); the lowest is 1.7pg / ml and the highest is 64.1pg / ml.

#### 3.2.2.2. The relevance between IL-8 concentration in CTC mucus following CTC length

**Table 3.6: IL-8 concentration in CTC mucus with CTC length**

Cervical length	n	IL-8 concentration	CI	Minimum	Maximum	p
CL ≤25mm	73	25,6	22,6-28,7	3,4	64,1	<0,05
CL >25mm	73	21,0	18,5-23,6	1,7	39,3	

Remarks: CTC concentration and CTC length are interrelated.

#### 3.2.2.3. The relevance between IL-8 concentration in CTC mucus and Bishop index

**Table 3.7: IL-8 concentration in CTC mucus following by Bishop index**

Group	Bishop	n	IL- 8 concentration (pg/ml)	CI(95%)	p
For both group	Bishop <6	107	20,9	18,8-23,0	<0,05
	Bishop ≥6	39	30,0	25,8-34,1	
Group of CL ≤25mm	Bishop <6	39	21,0	17,3-24,7	<0,05
	Bishop ≥6	34	30,9	26,4-35,5	
Group of CL >25mm	Bishop <6	68	20,9	18,1-23,5	>0,05
	Bishop ≥6	5	23,6	10,7-36,5	

Remarks: IL-8 concentration in CTC mucus were statistically different in pregnant women group who had a CTC length less than 25 mm.

### 3.3. Objective 2: FFN test Value in vaginal mucus and IL-8 concentration in CTC mucus for predicting preterm birth

#### 3.3.1. FFN test Value in predicting preterm birth

**Table 3.8: Sensitivity and specificity of FFN test in vaginal mucus for preterm labor**

Risk of premature birth	Sensitivity	Specificity	Predictable value (+)	Predictable value (-)	AUC
Preterm birth <37w	71,43%	87,78%	78,43%	83,16%	79,60%

Preterm birth <34w	92,00%	76,86%	45,10%	97,89%	84,43%
Unborn time 7 days	81,82%	68,89%	17,65%	97,89%	75,35%
Unborn time 14days	91,30%	75,61%	41,18%	97,89%	83,46%

Remarks: FFN is predictive value of preterm birth before the highest 34 weeks.

#### 3.3.2. Co-ordinate FFN test with CTC length in predicting preterm labor

**Table 3.9: Compare the predictive value of FFN test and FFN test in combination with CTC length**

Preterm	Diagnosing method	Sensitivity (%)	Specificity (%)	OR (95% ; CI)
Before 37 weeks	FFN (+)	71,4	87,8	4,7 (2,9-7,5)
	FFN(+) & CL≤25mm	58,9	94,4	24,4 (8,5-69,5)
Before 34 weeks	FFN	92	76,9	21,4 (5,3-87,2)
	FFN(+) & CL ≤25mm	84	86	32,1 (9,8-105,1)
Within 7 days	FFN	81,8	68,7	8,4(1,9-37,3)
	FFN(+) & CL ≤25mm	81,8	78,5	16,4 (3,3-80,3)
Within 14 days	FFN	91,3	75,6	19,6(4,8-80,1)
	FFN(+) & CL ≤25mm	73,9	82,9	13,7 (4,9-39,0)

Remarks: Combination FFN test and ultrasound of CTC length measurements increase predictive value of preterm birth.

#### 3.3.3. IL-8 test value in CTC mucus for predicting premature birth

**Table 3.10: predictive value of preterm birth from IL-8 test in CTC mucus**

Preterm	Cut-off point (pg/ml)	Sensitivity	Specificity	Predictable value (+)	Predictable value (-)	OR
<37 weeks	20,9	78,6	54,4	78,6	54,4	2,63
<34 weeks	27,7	92	66,1	35,9	97,6	14,73
Keep in 7 days	22,7	90,9	48,1	12,5	98,5	8,25
Keep in 14 days	21,3	87	48,8	24,1	95,2	5,06

Remarks: IL-8 concentration in CTC mucus for highly predictive preterm values, with the highest predictive value predicted before 34 weeks.

### 3.3.4. The value of IL-8 test in CTC mucus in combination with CTC measurement for predicting preterm birth

**Table 3.11: Compare predictive preterm values of IL-8 and IL-8 in combination with measurement the length of CTC**

Preterm birth	Method	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Predictable value (+)	Predictable value (-)	OR
Trước 37 tuần	IL-8>20,9	78,6	54,4	78,6	54,4	2,63
	IL-8>20,9 & CL<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 & CL<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	<b>8,25</b>
	IL-8>22,7 & CL<25mm	81,8	74,8	20,9	98,1	<b>10,78</b>
Trong 14 ngày	IL-8>21,3	87	48,8	24,1	95,2	5,06
	IL-8>21,3 & CL<25mm	69,6	77,2	36,4	93,1	5,3

Remarks: combination IL-8 test in CTC mucus with ultrasonography in order to measure CTC length improves predictive value of preterm delivery within 7 days.

### 3.3.5. The value of the IL-8 test in CTC mucus is combined with the FFN test in predicting preterm labor

**Table 3.12: Comparison of predictive preterm outcomes of IL-8, FFN and IL-8 in combination with FFN**

Đề non	Phương pháp	Độ nhạy (%)	Độ đặc hiệu (%)	GTCD (+) (%)	GTCD (-) (%)	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 & FFN (+)	60,7	94,4	87,2	79,4	2,61
	IL-8<20,9 & FFN (-)	89,3	47,8	51,5	<b>87,7</b>	
34 tuần	IL-8>27,7	92,0	66,1	35,9	97,6	<b>14,73</b>
	FFN (+)	92,0	76,9	45,1	97,9	<b>21,42</b>
	IL-8>27,7 & FFN (+)	88,0	90,9	66,7	90,9	<b>25,11</b>
	IL-8<27,7 & FFN (-)	96,0	52,1	70,7	<b>98,4</b>	
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 & FFN (+)	72,7	79,3	20,2	97,3	8,15
	IL-8<22,7 & FFN (-)	<b>100,0</b>	37,8	11,6	<b>100,0</b>	
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 & FFN (+)	78,3	83,7	47,4	95,4	10,23
	IL-8<21,3 & FFN (-)	<b>100,0</b>	40,7	24,0	<b>100,0</b>	

Remarks: combination of IL-8 test in CTC mucus with CTC length ultrasound help increase predictive preterm outcomes. especially, In low-risk pregnancies, FFN-negative test and CTC concentration -lower than 21.3pg / ml IL-8 were not delivered within 14 days.

## Chapter 4: DISCUSSION

**4.1. Characteristics of the study subject:** The study involved 146 pregnant women, divided into two groups of 73 women with a CTC length > 25 mm and 73 women with a CTC length ≤ 25 mm.

### 4.1.1. Pregnant women age

An average age of the study group was  $25.8 \pm 5.0$  years, the smallest age was 16 years and the largest age was 42 years. The most popular age group in the study was 20-29 years old, accounting for 69.8%. The results are comparable to recent studies of preterm labor that were performed at the National Obstetrics and Gynecology Hospital. The average age in Truong Quoc Viet's study in 2013 was  $27.54 \pm 5.84$  years

and Phan Thanh Nam in 2012 was  $27.03 \pm 4.98$  years. The study also found that the age group most threatened with preterm birth was between 20 and 29 years of age.

#### 4.1.2. Premature birth rate of study population

Pregnant women giving premature birth were 56, accounting for 38.4% and full-term birth was 90, accounting for 61.6%. The study by Truong Quoc Viet in 2012 and Phan Thanh Nam in 2013 for pregnant women with preterm labor symptoms requiring hospitalization revealed that preterm birth rates were 35.2% and 37.3% respectively. Thus, the study gives the same results as the authors. The study also found that preterm birth rate with a CL less than 25 mm (53.4%) were statistically higher than with a CL greater than 25 mm (23.3%) ( $p < 0.01$ ). This represents a close relevance between the CL and the risk of preterm delivery as described by the literature, the shorter the CL is, the higher the risk of premature gets.

#### 4.1.3. Fetal age at the time hospitalize

An average gestational age of the pregnant women was  $30.6 \pm 2.1$  weeks at the time hospitalize, the smallest gestational age was 28 weeks and the maximum gestational age was 34 weeks. Pregnant women were 28-31 weeks of gestation, accounting for 67.1% and 32-34 weeks of gestation accounts for 32.94% for pregnant women. This study yields the same results as Truong Quoc Viet and Chu Quang Do's preterm labor studies when the 28-31 week pregnant group accounted for the largest proportion of the gestational age group (42.5% and 30.5%). My study actively selected pregnant women between 28 and 34 weeks of fetal age who were premature (28 to 32 weeks old) and medium (32 to 34 weeks old) according to the preterm birth classification of World Health Organization (WHO) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). After 34 weeks, the lungs of the fetus is mature enough not to be in the uterus. Before 28 weeks, the ability to intervene and feed the newborn in Viet Nam is not very high result, so my study focuses on pregnant women from 28 to 34 weeks.

#### 4.1.4. Fetal age at the time born

The overall preterm birth rate for all pregnant women was 38.4%. Preterm birth rates for women with a CL of less than 25mm were 53.4%, and for CL greater than 25mm, 21.9%. The difference was statistically

significant with  $p < 0.01$ . Each of pregnant women group with a CL less than 25 mm were likely higher than women with CL greater than 25 mm. In particular, the preterm birth rate of 28 to 31 weeks in the group with a CL of less than 25 mm was 19.2%, while none of the pregnancies were preterm births in the CL group greater than 25mm. This is a group of pregnant women who are hospitalized at a late stage of preterm labor, with obvious symptoms such as short CL, clear uterine contractions. The goal of doctors is to keep the pregnancy for more than 48 hours to allow sufficient time for the corticoid to effect into the mature lungs of the fetus.

## 4.2. Discus object 1

### 4.2.1. FFN test in selected group

#### 4.2.1.1. FFN test in a pregnant group with CL under or over 25mm

The percentage of women with FFN positive in the study was 34.9% (51/146) and negative (65.1%) (95/146). In pregnant women with a CL less than 25 mm, the FFN-positive rate was 52.1%, statistically higher than the FFN-positive group in women with a CL greater than 25 mm was 17.8% ( $p < 0.001$ ). Many studies in the world as well as in Vietnam found a close relationship between the CL and risk of premature birth. E.Tsoi et al. (2006) studied CL ultrasonography with FFN testing among 195 women who were given premature birth. The study also found a strong correlation between CL and FFN testing ( $r = -0.921$ ,  $p = 0.003$ ). By Heath in 2000, 5146 women found that the rate of positive FFN was inversely proportional to the CL. The FFN positive rate was 3%, 19% and 57%, respectively, when the CL decreased from 31-40mm, 11-15mm and 0-5mm. Goldenberg studied among 2915 women who reported a positive FFN of 6% with a CL greater than 25 mm and 16% with a CTC length less than 25 mm. When pregnant women have symptoms of preterm labor, uterine contractions will shorten the cervix and dissolve the membrane with amniotic membrane leading to release FFN into the vaginal discharge. Therefore, CL and FFN test are all symptoms of preterm labor and many studies in the world claim that high probability of preterm birth is predicted to be between two probes. The shorter the CL is, the higher the FFN test score gets.

#### 4.2.1.2. The relevance between FFN test and Bishop index

In the study, the mean Bishop index was  $4.02 \pm 2.12$  points. In the

preterm group, the Bishop index was  $5.04 \pm 2.44$  points. In the full term, the Bishop index was  $3.43 \pm 1.66$ . The difference in Bishop scores between the two groups was statistically significant at  $p < 0.001$ . Among 39 women with Bishop scores above 6, 28 had preterm births (71.8%), while in the 107 women with Bishop fewer than 6, only 28 women were born prematurely (account for 26.2%). The difference was statistically significant with  $p < 0.001$ . Thus, the preterm birth rate was closely related to the Bishop index, the higher the Bishop index is, the higher the preterm birth rate happens.

Table 3.4 shows that the FFN test is closely related to the Bishop index. Pregnant women with a Bishop score of 6 or above will be likely higher tested positive for FFN (OR = 4.2, 95%, CI = 2.3-7.5). However, when analyzing this association in women with upper and lower CL of 25 mm, this study was found to be related only to those with a CL less than 25 mm but not in the group of CL is over 25mm. In the group with a CL less than 25 mm, the percentage of pregnant women with a Bishop score  $\leq 6$  was 33.3%, significantly lower than in the pregnant group Bishop  $\geq 6$  score was 73.5% with  $p < 0.001$ . In the group with a CL over 25 mm, the proportion of FFN positive test in the pregnant group with a Bishop score  $\leq 6$  is 16.2%. This percentage is 40% in the Bishop  $\geq 6$  is 40%. This can be explained by the presence of uterine contractions, only women with cervix real alterations increase the Bishop index and breakdown of the membrane-bound and membrane linkage leading to the FFN positive test. In cases of fake fetal labor, pregnant women with only uterine contractions that do not change much cervix, the risk of preterm is low and FFN test will be negative. Thus, premature birth and FFN test is strongly correlated with the Bishop index, especially in pregnant women with a CL less than 25 mm. In my study, six women had a Bishop score of 9 and all of them then give preterm birth within 14 days. Therefore, if the clinician visits a pregnant woman with a Bishop score of 9, then it is almost certain that she will be given a newborn baby within 14 days and there is no need for further FFN testing to predict preterm labor.

#### **4.2.1.3. The relevance between FFN test and unborn time**

In the group with FFN positive test,, 9 women made up 17.6% of labor within 7 days, 12 pregnant women (23.5%) had unborn time more 7-14 days and 30 women (59.8) labor after 14 days. In the FFN-negative test, only 2.1% of pregnant women delivered within 7 days, while the

remaining 97.9% of women did not deliver labor within 14 days. The FFN test in vaginal cervical mucus was closely related to gestational age with  $p < 0.001$ . This section is discussed in detail in objective 2.

#### **4.2.2. IL-8 test in study**

##### **4.2.2.1. IL-8 test in 2 pregnant groups with CL under and above 25mm**

The results showed that an average of IL-8 concentration in cervical mucus was 23.3pg / ml (95%; CI: 21.3-25.3) pg / ml, the minimum value was 1.7pg / ml, the maximum value is 64.1pg / ml. In the group of women with CL less than 25 mm, an average of IL-8 concentration in cervical mucus was 25.6pg / ml (95%; CI: 22.6-28.7), the minimum value was 3.4pg / ml and the maximum value is 64.1pg / ml. In the group with a CL of more than 25 mm, an average of IL-8 concentration in cervical mucus was 21.0pg / ml (95%; CI: 18.5-23.6), the minimum value is 1.7p / ml and the maximum value is 39.3pg / ml. an average of IL-8 concentration in cervical mucus in pregnant women with a CL below 25 mm were statistically s higher for women with a CL greater than 25 mm with  $p < 0.05$ . In J.Dowd et al. s' study for fetal age of 28 weeks showed that an average of IL-8 concentration in cervix mucus were statistically different between the two groups with a CL below and above 25 mm (21.590pg / ml and 6.464pg / ml,  $p < 0.005$ ). During the course of preterm labor as well as full-term labor, uterine contractions are the first factor to appear. The cervix will then be modified, shortened and cleared. To remove cervix, the inflammatory reaction that occurs at cervix will break down the collagen here. Cervix from a solid connective tissue that plays a role in keeping the uterus in the womb becomes soft and can open up to 10 cm so that the fetus can pass. During inflammation, macrophages and leukocytes secrete IL-8. IL-8 then plays a role in continuing to attract multinuclear neutrophils to the cervix to enhance the inflammatory response and breakdown of the cervix in situ. These multinuclear neutrophils continue to secrete IL-8 which increases IL-8 concentration at cervix. This twist occurs continuously to degrade the entire connective tissue at the CTC and soften the cervix, leading to the removal of the cervix. Thus, the modification of connective tissue making cervix soft and short has a close relationship with IL-8 concentration in cervix mucus.

##### **4.2.2.2. The relevance between IL-8 test in cervical mucus and Bishop index**

During labor, the cervix is altered as it is shortened, cleared and opened, leading to increased Bishop index. Thus, the Bishop index is also used as a predictor of preterm birth. Table 3.7 shows an average of IL-8 concentration in cervical mucus among pregnant women with a Bishop index greater than 6 points at 30.0pg / ml (95%; CI = 25.8-34.1), statistically higher versus those of the Bishop group who were less than 6 points at 20.9pg / ml (95% CI = 18.8-23.0) ( $p < 0.001$ ). Similar results for maternal group analysis have a CL less than 25 mm. In women with a CL less than 25 mm and a Bishop index of less than 6, IL-8 concentration in cervical mucus were 21.0  $\mu\text{g}$  / ml (95%; CI = 17.3-24.7), statistically lower versus IL-8 concentration in cervical mucus in the pregnant group with CL less than 25 mm and Bishop index was greater than 6 at 30.9pg / ml (95% CI = 26.4- 35.5 ( $p < 0.001$ ). However, in women who had a CL greater than 25 mm, the study showed that the difference in IL-8 concentration was not statistically significant between the two groups with a Bishop above and below 6 points with  $p > 0.05$  (20.9pg / ml versus 23.6pg / ml). Thus, IL-8 concentration in cervical mucus are only related to the Bishop index with a CL less than 25 mm and no association with CL over 25 mm. It is possible that IL-8 is secreted at a later stage of early preterm labor when initiation of cervical connective tissue degradation, when cervix starts shortening, IL-8 concentration increases. In pregnant women with a Bishop index  $< 6$ , the cervix has not changed much. Therefore, IL-8 concentration has not increased yet leading the possibility of preterm birth is low.

### 4.3. Discuss object 2

#### 4.3.1. The value of FFN test in predicting premature birth

In this study, the FFN test in vaginal mucus gave premature birth predictions before 37 weeks, 34 weeks, within 7 days and 14 days in high (Table 3.8). A number of studies in the world have shown that FFN at cervix is capable of predicting preterm births with high sensitivity and specificity, especially with very highly negative diagnostic values, usually above 90 %. The study by M. Sean Esplin et al compiles data from eight US hospitals with a sample size of 9410 women in terms of FFN values for predicting preterm birth. Studies show that FFN tests performed for 22 to 30 weeks are extremely valuable in predicting preterm labor before 37 weeks. The sensitivity of the test was 8.1%, the specificity was 96.8%, the positive diagnostic value was 10.7%, the negative diagnosis was 95.7%, the LR (+) was 2, 53 and LR (-) is 0.95.

The study by Kelly Hughes et al in Australia in 2017, involving 939 women, showed that FFN was predictive of preterm births of 37 weeks with sensitivity, specificity, positive diagnostic value and Negative values were 12.5%, 97.7%, 53.8% and 83.7%, respectively. When the FFN test was positive, the risk of preterm delivery was 3.3 (95%; CI: 1.9-5.8). The British National Institute for Health Research in 2013 compiled 19 studies on FFN's ability to predict preterm labor before 34 weeks. The studies are shown in Table 4.2. When synthesizing studies, FFN was predictive of preterm birth before 34 weeks with a sensitivity of 69.1% (95%, CI: 58.6% -77.9%) and a specificity of 84, 4% (95%, CI: 79.8% -88.2%). Preterm labor before 34 weeks is one of the factors considered by obstetricians to be very effective in treating preterm labor because newborn lung is immature before 34 weeks, the prevalence of respiratory distress and mortality is higher than infants was born after 34 weeks. Indeed, Pregnant women at risk for preterm labor before 34 weeks of age will receive steroids for lung maturation and use of contraindications to maintain pregnancy, while those who are 34 weeks will not need corticosteroids for the majority of pregnancies at 34 weeks have matured lung. In the predicted preterm values before 34 weeks, very high negative values (97.9%) may be applied clinically. Women with a negative test result are likely to be prematurely delivered before 34 weeks without hospitalization and do not need steroids. In contrast, pregnant women with a positive test result will need admitting to be at hospital for treatment or transferred to other hospitals where is capable of taking care of preterm infants (OR = 21.4).

A study by Boots et al. Showed that FFN test in the vaginal cervical mucus was predictive of preterm delivery within 7 days with 79% and 79% sensitivity, specificity, LR (+) of 3,6 and LR (-) of 0.31. Luis Sanchez-Ramos and co-authors of 32 FFN clinical studies have shown that the test is predictive of preterm delivery within 7 days with sensitivity, specificity of 76% and 82%. When the test was positive, the risk of preterm delivery was 14.4 (95%; CI: 9.7-21.3). The National Institutes of Health (NIH) also published a compiled study of 27 previous studies which showed that FFN was predictive of very early 7-day delivery, a sensitivity of 76.7% (95% CI : 70.4% -82.0%) and specificity 82.7% (95%; CI: 79.4% -85.5%;). In 2017, the American Obstetrics and Gynecology Association recommended that women with 34 week pregnancy being threatened with premature birth if there is still a risk of preterm delivery within 7 days and using corticosteroids for 14 days before should be repeated use of corticosteroids, and this may be



considered after the first dose of 7 days, depending on clinical circumstances. In Vietnam, the national guidelines for reproductive health services in 2016 also recommend that if women haven't given preterm birth after 7 days of using corticosteroid and still presents a risk of premature birth within 7 days, repeat corticoid. Thus, if it is possible to predict the possibility of women not delivering prematurely within 7 days, women will not need unnecessary steroids. The high diagnostic value of FFN, up to 97.9%, can help clinicians decide not to use pain medication of uterine contraction or corticosteroids for women with negative test results despite the symptoms of preterm labor.

#### **4.3.2. The value of FFN test in vaginal mucus combine with CL in predicting of preterm birth**

When combined with FFN test in vaginal mucus and CL measurement by ultrasonography, women with FFN-positive test and a CL measurement less than 25 mm were considered at high risk for preterm delivery, the remaining are considered low risk. In the study, the combination of vaginal fluid FFN with CL ultrasonography increased the predictive value of preterm delivery (Table 3.9). Study by Lauren A. Bolt et al. in 2011 among 140 women at high risk of preterm birth but without clinical symptoms showed that the vaginal fluids FFN were tested after CL ultrasonography increases the predictive value of preterm births by 37 weeks compared when used alone. The study by Mei-Xi Zhou et al., in 2014 among 218 women at risk of preterm birth. An author use Kaplan-Meier curves for comparison of CL ultrasound measurements, vaginal FFN tests showed that the combination of two methods increased the predictive value of preterm labor before 34 weeks ( $p < 0.001$ ).

#### **4.3.3. The value of IL-8 test in cervical mucus for predicting premature birth**

Studies show that the value of IL-8 concentration in cervical mucus in predictive preterm labor is high (Table 3.10). Especially, the negative value in predicting for preterm labor before 34 weeks, within 7 days and 14 days (97.6%, 98.5% and 95.2%). Thus, if the pregnant women with symptoms of preterm labor and IL-8 concentration of cervix are at low risk, the chances of premature birth are low. Studies in the world have also shown similar results. However, the optimum cutoff of IL-8 remained different between studies. Sholeh Shahgheibi et al quantified IL-8 concentration in cervical mucus among pregnant women with symptoms of preterm labor from 24 to 36 weeks. The results showed that

IL-8 concentrations in cervical mucus in preterm labor before 37 weeks of gestation were  $83.41 \pm 441.6\text{pg} / \text{ml}$ , statistically higher than those in preterm labor after 37 week was  $62.7 \pm 180.5\text{pg} / \text{ml}$  with  $p = 0.0001$ . Behboudi-Gandevani et al conducted a study on the value of IL-8 cervical mucus among 100 pregnant women aged 22-28 weeks in anticipation of preterm birth. Studies showed that IL-8 concentration in preterm infants prior to 34 weeks were statistically higher than those in full term birth ( $1192.30 \pm 228.05 \mu\text{g} / \text{ml}$  vs.  $254.84 \pm 128.21 \mu\text{g} / \text{ml}$ ,  $p < 0.0001$ ). If the IL-8 concentration was set at  $751.25\text{pg} / \text{ml}$  as a cutoff point for predicting preterm labor before 34 weeks, the sensitivity, specificity, positive diagnostic and negative diagnosis value were 89% , 83%, 69% and 94%. IL-8 is produced when there is an inflammatory response to cystic fibrosis at the cervix, softens the cervix so that the cervix can be shortened and opened during labor. Therefore, pregnant women with symptoms of preterm birth who have high levels of IL-8 concentration have a significantly higher risk of preterm birth compared to those with low IL-8 concentration. Jung EY et al conducted a study on the use of CL ultrasonography and measured the concentration of some cytokines in cervix to predict preterm birth. The results of the study showed that an average of IL-8 concentration in cervical mucus in preterm infants over 7 days was  $11,669 \pm 9,151\text{ng} / \text{ml}$ , while IL-8 concentration in cervical mucus after 7 days was  $7.411 \pm 7,365\text{ng} / \text{ml}$ . The difference was statistically significant with  $p=0.014$ . The study also concluded that high IL-8 concentrations in cervical mucus were closely associated with preterm delivery in 7 days with  $p = 0.008$ . If the cutoff point of IL-8 concentration was  $7.078\text{ng} / \text{ml}$ , the sensitivity and specificity of predictive preterm labor within 7 days were 61.5% and 64.9%.

#### **4.3.4. The value of IL-8 in cervical mucus combined with cervical length measurements in predicting for premature birth**

Measuring CL through vaginal ultrasonography is a simple technique and gives immediate results. Theoretically, if we combine vaginal ultrasonography measuring CL and IL-8 test in cervical mucus, it will increase the probability of diagnosing premature labor. The study consider women who had an CL ultrasonography less than 25 mm and had a higher-than-normal level of IL-8 as the high-risk group, while the remaining women were at low risk. Data analysis and results are shown in Table 3.11. A study by Jung EY et al found that the value of the IL-8 test in predicting preterm labor within 7 days with sensitivity and specificity was 61.5% and 64.9%. If combined CL measurements

ultrasound with IL-8 concentration in cervical mucus, it improves sensitivity to predict preterm birth up to 92.8% in 7 days, but specificity was only 56.4%. Thus, the combination of two methods would increase the predictive value of preterm delivery within 7 days by using each probe alone. Based on these results, the study found that the combination of two probes would increase the predictive value of preterm delivery within 7 days but did not increase the predictive value of preterm labor before 34 weeks and 37 weeks.

#### **4.3.5. The value of IL-8 test in cervical mucus combined with FFN test in vaginal mucus in predicting preterm birth**

The study conducted a combination of vaginal fluid FFN tests with IL-8 concentration in cervical mucus test to determine the predictive value of preterm labor as well as the risk of preterm delivery of prematurely pregnant women. The results are shown in Table 3.12.

For preterm evaluation before 34 weeks, combination two probes of positive FFN in vaginal fluids and an IL-8 concentration in cervical mucus over 27.7  $\mu\text{g} / \text{ml}$  will increase the specificity to 90.9% and the LR (+) value increased to 9.67. A combined 2 probes showed that pregnant women with a positive FFN test and an IL-8 concentration in cervical mucus of 27.7pg / ml had a risk of preterm birth higher 25.1 times compared to only 1 probe (14.7 with IL-8 and 21.4 with FFN).

In predicting preterm labor before 37 weeks, when combined with a positive FFN vaginal fluids test and IL-8 concentration test in the cervical over 20.9  $\mu\text{g} / \text{ml}$  would increase the sensitivity of 54.4% and 87.8% to 94.4%. Positive diagnosing value increased from 78.6% and 78.4% to 87.2%. However, the OR does not increase.

For predictive preterm labor within 7 days and 14 days, FFN-positive or IL-8 levels above 21.3  $\mu\text{g} / \text{mL}$  were negative, above 95%. When combined with these two probes, the negative diagnostic value did not change much but increased the specificity value to 79.3%. No increase in OR values was observed when combined 2 probes did not increase the predictive value of preterm labor within 7 days and 14 days.

G Rizzo et al also investigated the value of IL-8 concentration test in cervical fluids and FFN test in predicting prematurity. In the study, authors simultaneously made amniotic fluid implantation and analytical tests of vegetable cakes. Studies showed that IL-8 concentrations were

significantly higher in preterm pregnant women, those with amniotic infection and those who had infections in vegetables with  $p < 0.0001$ . The authors also conclude that IL-8 concentrations in cervix over 450  $\mu\text{g} / \text{ml}$  are equivalent to FFN-positive test in predicting preterm birth. The authors found that IL-8 test in cervix was more optimal than FFN test since IL-8 test not only has predictive value but also for predicting amniotic infection and bacterial infection in bánh rau. In Viet Nam, pregnant women who are threatened with preterm birth do not want to have intervention into the uterus because of fetal safety concerns. Therefore, in this study, amniocentesis can not be performed for the diagnosis of amniotic infection.

In the literature and in this study, the negative predictive value of FFN test in vaginal mucus was very high (usually above 90%). Therefore, the study used a negative value of the test to investigate the possibility of non-preterm delivery. In predicting the possibility of preterm delivery within 7 days, women with FFN-negative results and IL-8 tests below 22.7pg / ml were considered at low risk, the remaining women were considered as high risk. Results show that all women at low risk (51 women) did not deliver prematurely within 7 days. Thus, when combining FFN tests with IL-8 test indicate sensitivity and negative diagnostic value are 100%. Since none of the women in the low risk group was premature, OR can be uncountable. When used to predict preterm delivery within 14 days, women with negative FFN results and IL-8 tests below 21.3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  are considered at low risk, the remaining are considered high risk. The study found that 100% of low-risk pregnancies did not give birth within 14 days. Therefore, when combining FFN tests with IL-8 test, we receive the result of 100% sensitivity and 100% negative diagnostic value. Thus, although symptoms of preterm birth appear, if FFN test in vaginal mucus is negative and IL-8 test in cervical mucus belongs to low risk group, pregnant women will not give preterm birth within 7 days and 14 days and do not need steroid injection for these women.

## **CONCLUSION**

### **1. Determine IL-8 concentration in cervical mucus and fetal fibronectin test in vaginal mucus among pregnant women with CL $\leq$ 25mm and $>$ 25mm**

- The FFN test rate in vaginal mucus is 34.9% positive, 65.1% negative. The positive FFN rate was found in the pregnant women with a CL of 25

mm (52.1%) to be statistically higher compared to the positive FFN in women with a CL greater than 25 mm (17.8%),  $p < 0.01$ .

- My study resulted in a median IL-8 concentration of 23.3  $\mu\text{g} / \text{ml}$  (95% CI 21.3-25.3)  $\text{pg} / \text{ml}$ , the minimum value is 1.7  $\text{pg} / \text{ml}$ , the maximum value is 64.1  $\text{pg} / \text{ml}$ . In the women group with a CL less than 25 mm, the median IL-8 concentration was significantly higher than group of women with a CL greater than 25 mm (25.6  $\mu\text{g} / \text{ml}$  (95% CI 22, 6-28.7) vs. 21.0  $\text{pg} / \text{ml}$  (95%; CI: 18.5-23.6),  $p < 0.01$ ).

## **2. Study the value of IL-8 and fetal fibronectin in predicting for preterm birth**

- IL-8 and FFN test show high value in predicting preterm birth before 37 weeks, 34 weeks, within 7 days and 14 days. Among them, diagnosing of preterm births before 34 weeks has the highest value (OR = 14.7 with IL-8 test and OR = 21.4 with FFN test).

- When combined FFN probe with CTC length ultrasonography, the predictive value of preterm delivery was increased, especially preterm labor before 34 weeks (OR = 32.1). When combined IL-8 test with FFN, the predictive value of preterm delivery was increased, especially preterm labor before 34 weeks (OR = 32.1). 100% of women having negative FFN test in vaginal mucus and IL-8 test at low-risk will be non-preterm labor within 14 days.

### **RECOMMENDATION**

- FFN test in vaginal mucus and IL-8 test in CTC mucus have high predictive value, especially negative diagnostic value.

- FFN test shows quick result, so that it should be widely available in clinical settings.

- Probe combination of FFN test in vaginal fluids, IL-8 test in cervix, and CL ultrasonography increase the predictive value of preterm delivery. Although symptoms of preterm birth appear, if FFN test in vaginal mucus is negative and  $\text{IL-8} < 21,3 \text{pg/ml}$ , they will not give birth within 14 days, so that don't need to use mature lung medicine.