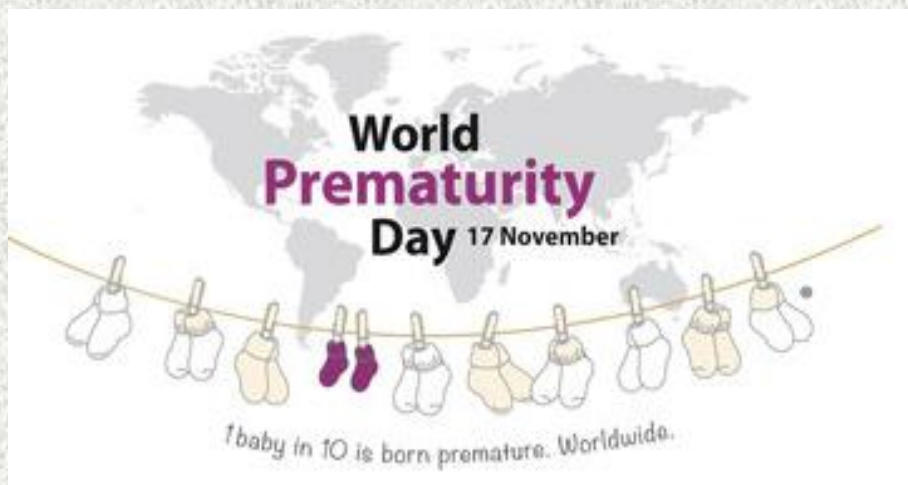


Giá trị và độ chính xác của Fibronectin thai trong dự báo sinh non tự phát



NGUYỄN MẠNH HOAN
BVĐK ĐỒNG NAI

Nội dung



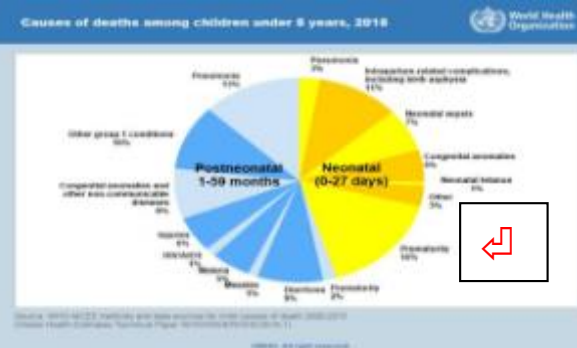
- 1. Đặt vấn đề**
- 2. Mục tiêu và Phương pháp NC**
- 3. Tổng quan sinh non và fibronectin thai**
- 4. Kết quả - Bàn luận**
 - **Giá trị dự báo sinh non của fibronectin thai**
 - **Độ chính xác của xét nghiệm fibronectin thai**
- 5. Kết luận**



Sinh non

Đặt vấn đề

- Mỗi năm, thế giới có khoảng 15 triệu trẻ sinh non, và con số này đang tăng.
- Sinh non là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở trẻ < 5 tuổi. Trên toàn cầu, vào năm 2013, 44 % của 6,3 triệu trường hợp tử vong < 5 tuổi xảy ra ở giai đoạn sơ sinh.
- Trẻ sống sót, thường chịu những hậu quả lâu dài đối với sức khỏe, sự phát triển, và chức năng tâm lý xã hội.
- Thế giới (WHO 2015): tỷ lệ sinh non dao động từ 5% đến 18%/ tổng số trẻ sinh sống. Việt Nam: tỷ lệ sinh non khoảng 10% (số liệu 2015).
- Hơn 3/4 số trẻ sinh non có thể được cứu sống với chăm sóc hiệu quả khả thi.
- Một loạt các can thiệp có thể cải thiện cơ hội sống còn cho trẻ non tháng, bao gồm:
 - (1) Can thiệp cho mẹ: sàng lọc yếu tố nguy cơ sinh non; dự báo sinh non (đo chiều dài cổ tử cung, fibronectin thai); can thiệp lâm sàng (giảm co, corticosteroid, kháng sinh, và MgSO₄).
 - (2) Can thiệp cho trẻ: kangaroo, sử dụng oxy an toàn, kháng sinh điều trị nhiễm trùng sơ sinh.



Sinh non



Mục tiêu

Đánh giá giá trị dự báo và độ chính xác của xét nghiệm fibronectin thai (Fetal Fibronectin FFN) đối với sinh non tự phát trong thực hành lâm sàng, trả lời hai câu hỏi:

- Làm thế nào để xét nghiệm dự báo sinh non có thể có ích trong việc chăm sóc lâm sàng?
- Xét nghiệm có thể xác định một nhóm các phụ nữ có thể được điều trị để ngăn ngừa hoặc làm giảm khả năng sinh non?

Thiết kế

Phân tích dựa vào các bằng chứng từ các tổng quan hệ thống và khuyến cáo của các hiệp hội nghề nghiệp, đánh giá các nghiên cứu quan trọng nhất về khả năng dự báo và tính chính xác của FFN.

Nguồn dữ liệu: Medline, thư viện Cochrane, các bài báo, các hướng dẫn thực hành lâm sàng.



Định nghĩa sinh non



- **Trước 1976:**

Trẻ sinh sống dưới 2500gam;

- **Từ 1976 đến nay:**

Trẻ sinh sống trước khi tròn 37 tuần (36^{6/7} tuần) tuổi thai

- **Từ 2005, phân nhóm:**

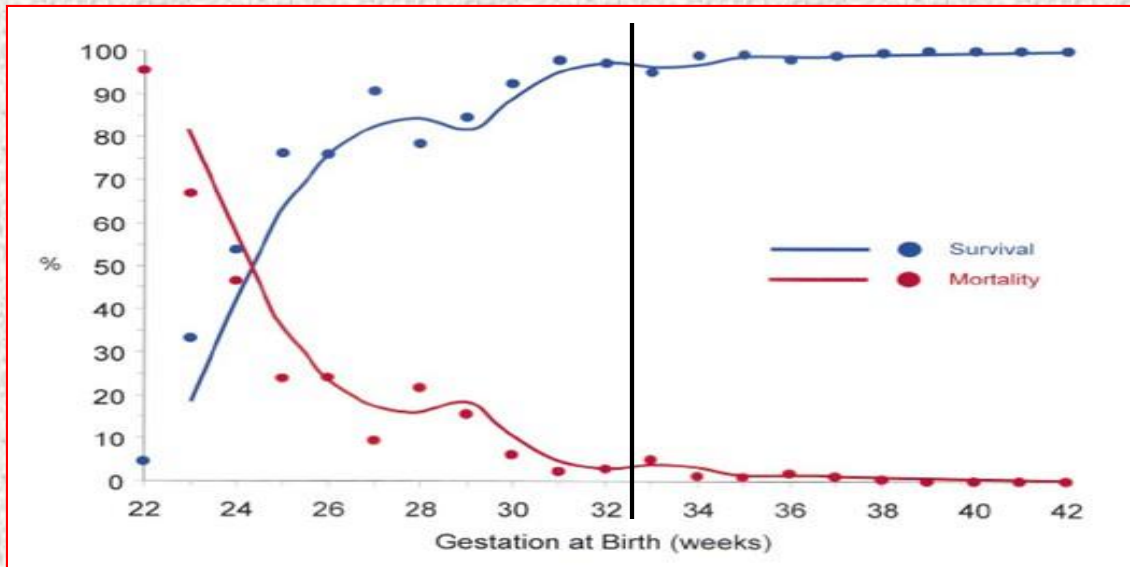
Sinh non vừa và muộn
Từ 32-33^{6/7}; 34-36^{6/7} tuần
84%

Sinh rất non
Từ 28 đến < 32 tuần
10%

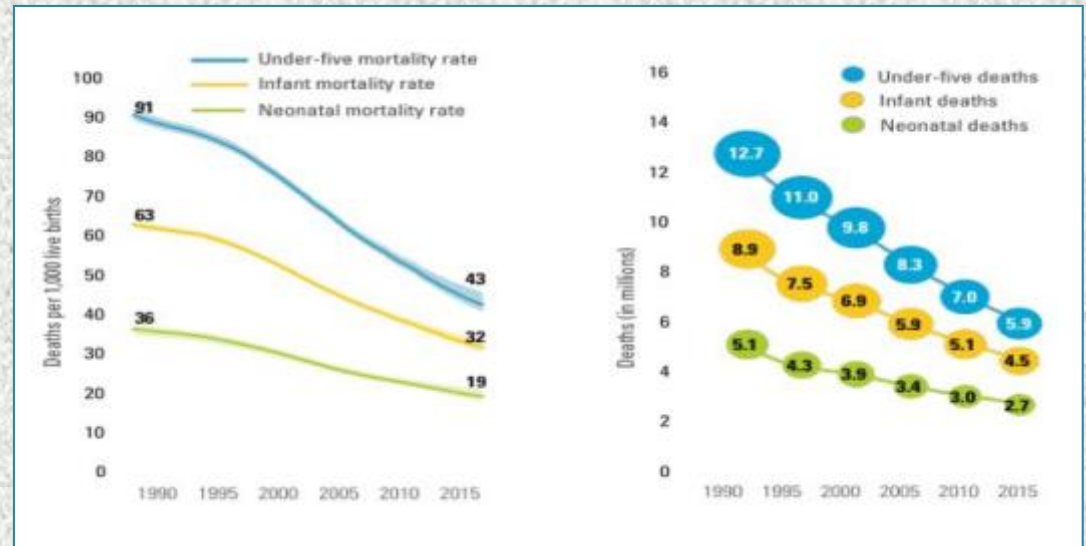
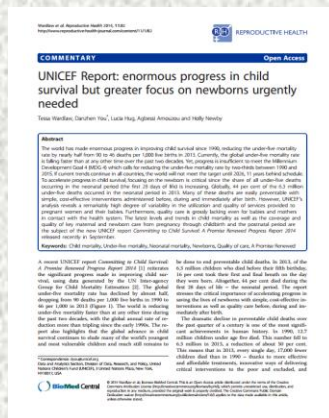
Sinh cực non
< 28 tuần
6%



Tỉ lệ sống theo tuổi thai của trẻ sinh non

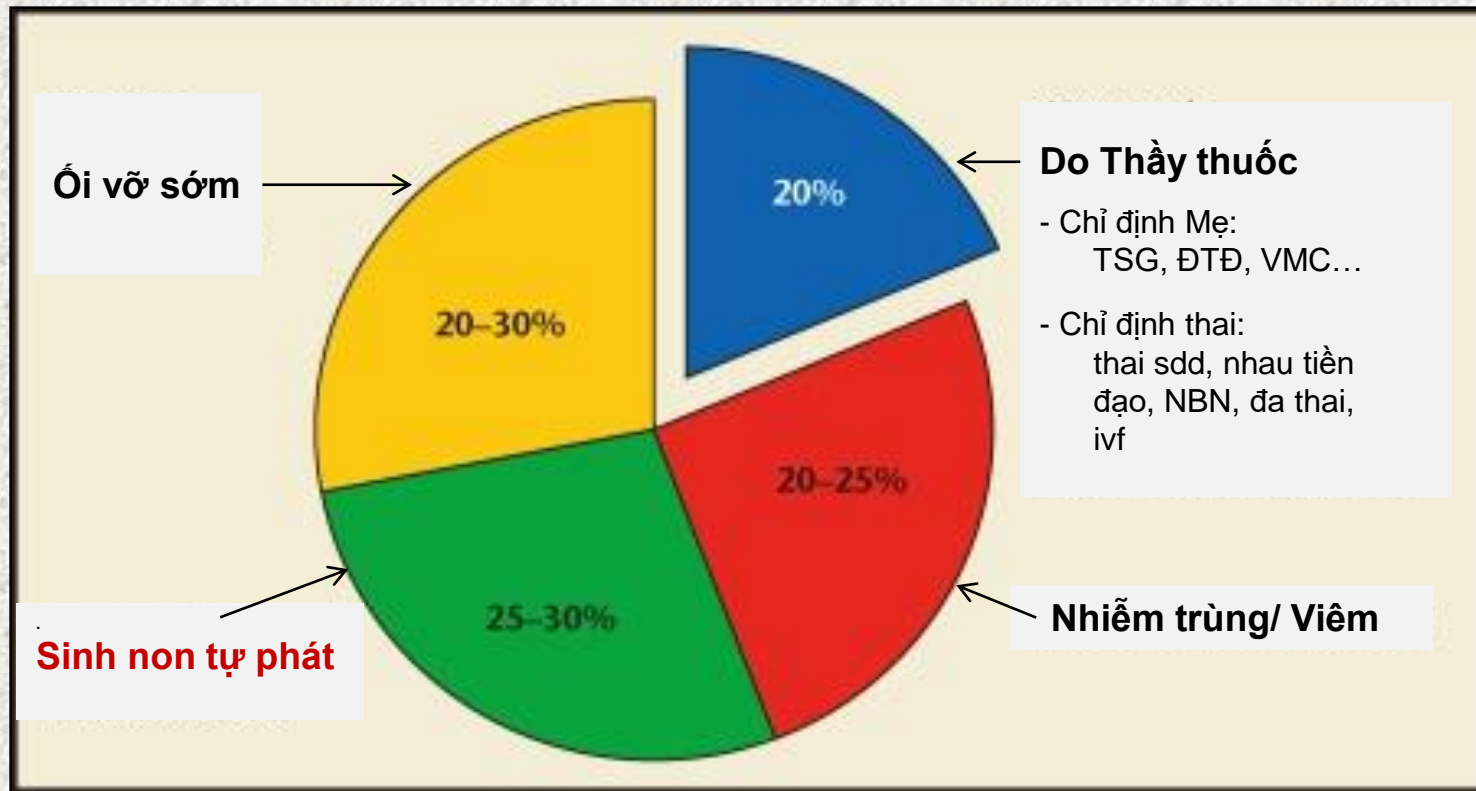


Indrani Ganguly & Neera Agarwal. Management of preterm labor. Mercer BM Obstet Gynecol 2003; 101:178-93



<http://data.unicef.org/resources/unicef-report-enormous-progress-in-child-survival-but-greater-focus-on-newborns-urgently-needed/>
 Reproductive Health, vol. 11, no.8, 2014, pp.1-4.

Nguyên nhân sinh non



Sinh non tự phát chiếm tỉ lệ cao nhất

Các yếu tố nguy cơ sinh non tự phát

Bảng 1: Các yếu tố nguy cơ

Không thay đổi được khi mang thai	Nguy cơ tương đối
Tuổi dưới 18	1.5-3.4
Tuổi trên 35	1.3-1.8
Có thể thay đổi được khi mang thai	
BMI < 20	1.5-1.8
Thuốc lá	1.3
Làm việc nặng	2.1-3.3
Stress	1.2-1.8
Chất gây nghiện	2.5-6.0
Tiền sử sản khoa	
Hai lần sảy thai ba tháng đầu	2.9
Sảy thai ba tháng giữa	4.2
Một lần sinh non	2-5
Hai lần sinh non	4.7-6.0
Biến chứng khi có thai	
Đa thai	1.6-2.0
Nhiễm khuẩn âm đạo	1.4-1.8
Cổ tử cung bất toàn	
Tử cung dị dạng	

Triệu chứng – chẩn đoán sinh non

Phát hiện sớm sinh non là rất khó khăn vì các triệu chứng ban đầu và những dấu hiệu này thường nhẹ và có thể xảy ra trong thai kỳ bình thường.

Các dấu hiệu và triệu chứng của sinh non:

- Thay đổi về loại và tăng dịch tiết âm đạo (chất nhầy, hoặc có máu, dịch ối)
- Đì trăn vùng bụng dưới, và/hoặc đau lưng âm ỉ
- Đau bụng nhẹ từng cơn, có tần số do tử cung co thắt



Chẩn đoán lâm sàng sinh non:

Khi có các cơn co tử cung đều đặn gây biến đổi cổ tử cung (xoá, mở), xảy ra trước 37 tuần tuổi thai:

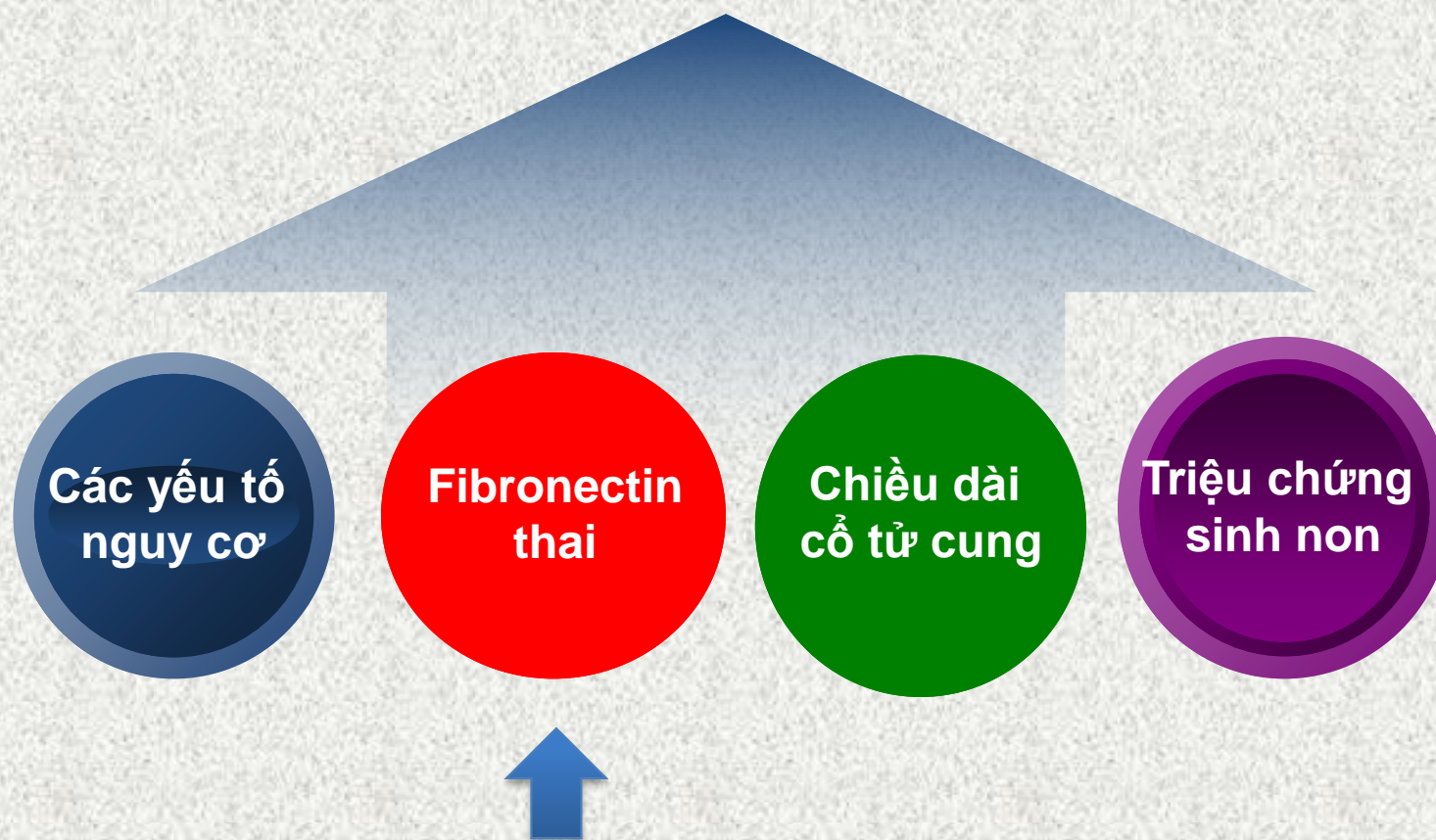
- Có 4 cơn gò tử cung trong 20 phút hay 8 cơn gò tử cung trong 60 phút.
- Cổ tử cung mở $\geq 3\text{cm}$ hoặc xoá $\geq 80\%$.

Tỉ lệ dương tính giả của chẩn đoán lâm sàng > 40%

ACOQ 1997

Tiên đoán sinh non tự phát

Làm thế nào để xác định phụ nữ có nguy cơ sinh non?



Các yếu tố dự báo sinh non

Một trong những vấn đề khi cố gắng giảm tỷ lệ sinh non tự phát là thiếu yếu tố dự báo đáng tin cậy.

Dự báo dựa trên đặc điểm người mẹ: tuổi tác, số con, dân tộc, các yếu tố rủi ro môi trường (hút thuốc, stress): yếu tố dự báo kém.

Dự báo dựa trên tiền sử sinh non tự phát: yếu tố dự báo quan trọng, với nguy cơ tái phát cao (RR khoảng 4,0). Tuy nhiên, một nửa số phụ nữ mang thai con so, do đó hạn chế tiện ích của yếu tố dự báo này.

Dự báo dựa vào các yếu tố lâm sàng: > 40% dương tính giả → nhập viện không cần thiết, tốn chi phí điều trị.

**Những tiến bộ lớn nhất trong dự báo sinh non tự phát
là FFN test và SA chiều dài cổ tử cung**

FFN, dấu chỉ sinh hoá dự báo nguy cơ sinh non

- **Fibronectin thai (Fetal fibronectin FFN)**
 - **Estriol nước bọt (Salivary estriol SalEst)**
 - **Corticotropin releasing hormone (CRH)**
 - **Interleukin-6 (IL-6)**
- } FDA phê chuẩn

ACOG practice bulletin No. 43, 2003

Hiện tại không có dữ liệu để hỗ trợ việc sử dụng các estriol nước bọt như chiến lược để xác định hoặc ngăn ngừa sinh non.

"Nhiều thử nghiệm để xác định phụ nữ có nguy cơ sinh non đã được đề xuất và đánh giá. Tuy nhiên, chỉ có XN Fibronectin thai và siêu âm CTC đã được chứng minh là có lợi."

Fibronectin thai ?



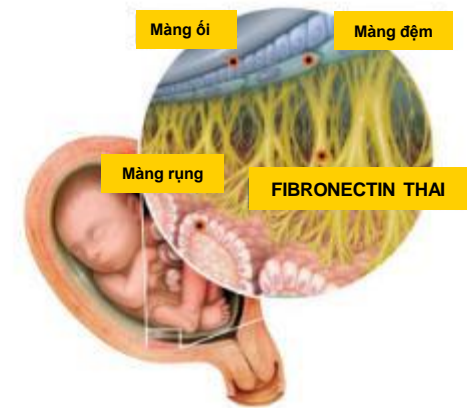
- Fibronectin thai không phải là mới trong thực hành sản khoa.
- 1985 được biết đến như là một chất đánh dấu ung thư.
- 1991 Lockwood et al. BC chuyên đề FFN trong dự báo sinh non trên *New England J. of Medicine*.
- NC lâm sàng FFN: > 150 nghiên cứu có bình duyệt (peer-reviewed studies), với hơn 100000 phụ nữ tham gia, đã được công bố.
- Hướng dẫn thực hành của WHO, ACOG.
- VN chưa có hướng dẫn thực hành fFN

ACOG practice bulletin No. 43, 2003

Goldenberg RL, et al. The Preterm Prediction Study: Fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 1996;87:643-8.

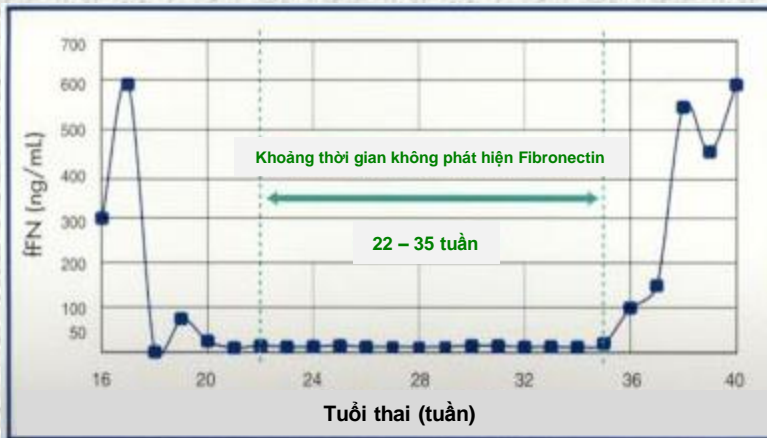
Nguồn gốc fibronectin thai

- FFN là một glycoprotein có trong chất cơ bản ngoại bào* của màng ối (~250 kDa).
- “Keo sinh học” gắn kết màng đệm túi thai với màng rụng tử cung.
- Tìm thấy trong các chất tiết cổ tử cung-âm đạo cho đến khi thai 22 tuần, và xuất hiện lại khi thai > 37 tuần.



Nguồn ffntest.com

* Chất cơ bản ngoại bào: chủ yếu tạo bởi yếu tố sợi, liên quan đến sự kết dính tế bào và giúp xác định đặc điểm của mô



Biểu đồ Fibronectin thai bình thường theo tuổi thai

- FFN gần như không thể phát hiện từ 22 đến 35 tuần tuổi thai.
- FFN xuất hiện trước 37 tuần là một chỉ báo về nguy cơ sinh non,
- XN FFN dương: nồng độ FFN $\geq 50\text{ng/mL}$

Nguồn hình ffntest.com

Fibronectin thai trong sinh bệnh học của sinh non

J Biol Chem. 2013 Jan 18; 288(3): 1953–1966.
Published online 2012 Nov 26. doi: [10.1074/jbc.M112.424366](https://doi.org/10.1074/jbc.M112.424366)

PMCID: PMC3548503

Fetal Fibronectin Signaling Induces Matrix Metalloproteases and Cyclooxygenase-2 (COX-2) in Amnion Cells and Preterm Birth in Mice*

Haruta Mogami, Annavarapu Hari Kishore, Haolin Shi, Patrick W. Keller, Yucel Akgul, and R. Ann Word1

Vấn đề: Chức năng của Fibronectin thai trong sinh bệnh học của sinh non không được biết.

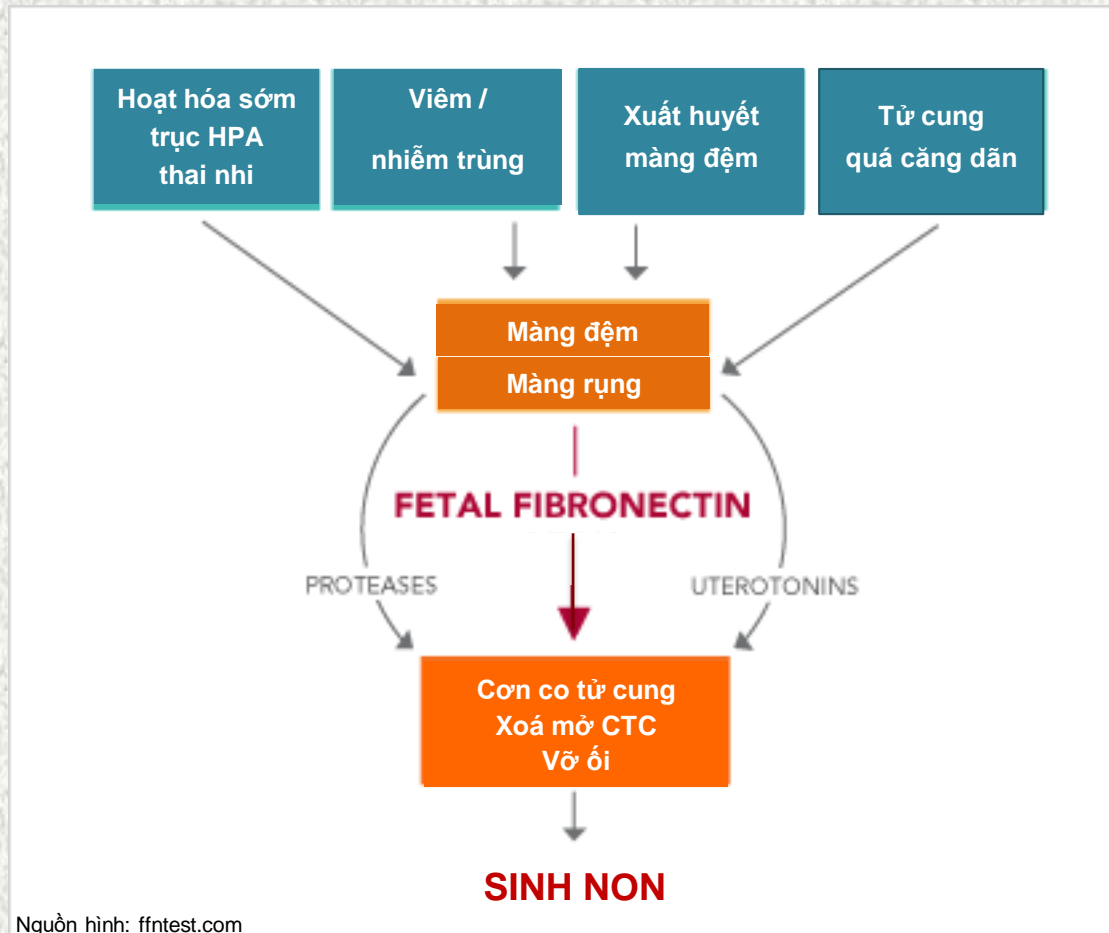
Kết quả: FFN kích hoạt các Metalloproteinases (MMP-1, MMP-9), và COX-2 (cyclooxygenase-2) trong các tế bào trung mô và gây sinh non ở chuột.

Kết luận: FFN là hoạt tính sinh học và đóng một vai trò quan trọng trong sinh bệnh học của sinh non.

Ý nghĩa: tín hiệu của FFN trong màng thai là rất quan trọng trong sinh bệnh học của vỡ non màng ối.

Fibronectin thai trong cơ chế sinh non tự phát

Fibronectin thai là dấu chỉ sinh hóa duy nhất, chung cho bốn cơ chế sinh non tự phát:



Xét nghiệm Fibronectin thai

Test fFN: xét nghiệm Elisa có chứa FDC-6 kháng thể đơn dòng, phát hiện nồng độ của protein Fibronectin thai trong dịch cổ tử cung, âm đạo.

Lấy bệnh phẩm:

- Lấy bệnh phẩm từ dịch ở cổ ngoài cổ tử cung hoặc túi cùng sau âm đạo
- Bệnh phẩm được gửi đến phòng xét nghiệm, có kq sau 45 phút.

fFN (+) giả:

- Lấy bệnh phẩm khi đã khám PK trong vòng 24 giờ: Pap, TVS, soi tươi...
- Dịch âm đạo/cổ tử cung tiếp xúc với: gel SA, Betadine...
- Đã có quan hệ trong 24 giờ trước;
- Ra máu âm đạo trung bình hoặc nhiều.

Test nhanh Fibronectin thai

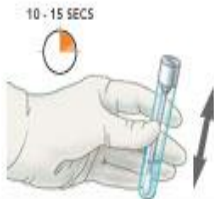
QuikCheck fFN Test



STEP 1 During speculum examination, lightly rotate the sterile applicator tip across the posterior fornix of the vagina for 10 seconds to absorb cervicovaginal secretions.



STEP 2 Remove applicator and insert the tip into test tube with buffer. Mix vigorously in the buffer for 10-15 seconds. Discard applicator.



STEP 3 Insert test strip (dip area indicated by arrows) into the buffer for exactly 10 minutes.

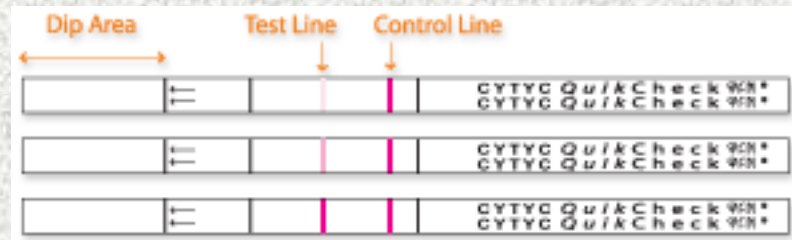


STEP 4 Remove test strip and read results.



Giải thích kết quả xét nghiệm

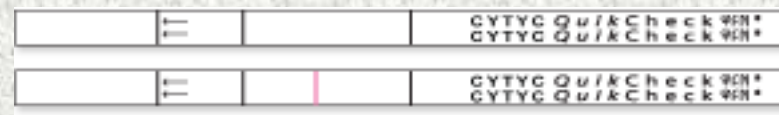
1. Kết quả dương tính (+): que thử xuất hiện 2 vạch, một vạch thử nghiệm và một vạch chứng. Sự hiện diện của một vạch thử nghiệm rất nhẹ nên được hiểu như là một kq (+).



2. Kết quả âm tính (-): que thử sẽ xuất hiện một vạch chứng duy nhất.



3. Kết quả không hợp lệ: que thử không có vạch chứng.



Giá trị dự báo sinh non của FFN ở phụ nữ có triệu chứng sinh non

Lams và cs: NC đa trung tâm (5), 192/418 phụ nữ có triệu chứng sinh non, tuổi thai 24 - 34 tuần, còn màng ối, độ mở ctc < 3cm, test FFN khi vào viện. KQ:

- FFN dự báo sinh trong vòng 7 ngày (độ nhạy 93%, độ đặc hiệu 82%, PPV 29%, NPV 99 %) chính xác hơn độ mở CTC (> 1 cm) hoặc cơn co TC (8 cơn/giờ) (với độ nhạy 29% và 42%, độ đặc hiệu 82% và 67%, PPV 11% và 9%, và NPV 94% và 94%, tương ứng).

Lams JD, Casal D, McGregor JA, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. Am J Obstet Gynecol. 1995;173:141-145.

PeaceMan và cs: NC đa trung tâm (10), 763 phụ nữ có các triệu chứng gợi ý sinh non, còn màng ối, độ mở ctc < 3cm, test FFN khi vào viện. KQ:

- Các NPV không sinh, sau XN, trong vòng 7 ngày, 14 ngày, và < 37 tuần tuổi thai, tương ứng là 99,5%, 99,2% và 84,5%.
- So với những người có kq FFN (-), người có kết quả FFN (+) có nhiều khả năng sẽ sinh trong vòng 7 ngày, 14 ngày, và trước 37 tuần với nguy cơ tương đối lần lượt là 25,9 (KTC 95% 7,8-86); 20,4 (KTC 95% 8,0-53); và 2,9 (KTC 95% 2,2-3,7).

Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. Am J Obstet Gynecol. 1997;177:13-18.

Giá trị dự báo sinh non của FFN ở phụ nữ có triệu chứng sinh non

Malak TM và cs: NC quan sát, 141 sản phụ, 24 - 37 tuần tuổi thai (112 ở 24 - 34 tuần) với triệu chứng gợi ý sinh non, còn màng ối và CTC < 2 cm. KQ:

- FFN dự báo sinh non < 37 tuần: độ nhạy 63%, độ đặc hiệu 95,6%, giá trị tiên đoán dương 77,3% và giá trị tiên đoán âm 91,6%. Kết quả tương tự cho các dự báo sinh trước 34 tuần.
- Một XN FFN (-) loại trừ chính xác 97,9% cơ hội sinh trong khoảng thời gian 3 tuần sau khi lấy mẫu.
- Nếu kết hợp với những dấu hiệu lâm sàng, fFN có một vai trò tiềm năng quan trọng trong quản lý lâm sàng ở phụ nữ có triệu chứng gợi ý sinh non.

Malak TM, Sizmur E, Bell SC, Taylor DJ: Fetal fibronectin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm birth. J Obstet Gynaecol. 1996 Jul;103(7):648-53

Giá trị dự báo sinh non của FFN ở phụ nữ **có** triệu chứng sinh non

Bảng 2:

NC	N	NPV (%)	Tuổi thai (tuần)/XN	Sinh sau XN (ngày)
Lams	192	99,5	24 - 34	7
PeaceMan	763	99,5 99,2 84,5	24 -34	7 14 < 259 (37t)
Malak TM	141	97,9	24 - 37	21

Kết Luận: Ở dân số phụ nữ mang thai có triệu chứng gợi ý sinh non:

- Sự hiện diện của FFN trong dịch tiết cổ tử cung dự báo một nguy cơ đáng kể cho sinh non sau này.
- FFN (-) là một dấu hiệu rất mạnh dự báo sinh non không xảy ra trong vòng 7-14 ngày.
- Nếu kết hợp với những dấu hiệu lâm sàng, FFN có một vai trò tiềm năng quan trọng trong quản lý lâm sàng ở phụ nữ có triệu chứng gợi ý sinh non.

Giá trị dự báo sinh non của FFN ở phụ nữ **không** có triệu chứng sinh non

NC “Dự báo sinh non” (“the Preterm Prediction Study”) của the Maternal Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development (NICHD).

Mục tiêu:

- (1) Đánh giá giá trị của FFN trong sàng lọc sinh non tự phát ở bệnh nhân không có triệu chứng sinh non (**Goldenberg và cs**).
- (1) Xác định các yếu tố nguy cơ tiền sử, nhân khẩu, dữ liệu lâm sàng và các xét nghiệm (fFN, chiều dài ctc) với sinh non tự phát (**Daniel G Kiefer và cs**).

Thiết kế:

- NC đa trung tâm (10); tiến hành từ năm 1992 đến 1994;
- N = 2929: 41,6% con so, 46% có tiền căn sinh non tự phát.
- Không có triệu chứng sinh non tại thời điểm ghi danh;
- Lấy mẫu fFN, lặp lại mỗi 2 tuần đến khi thai 30 tuần.

Giá trị dự báo sinh non của FFN ở phụ nữ **không** có triệu chứng sinh non

NC “Dự báo sinh non”

Goldenberg và cs

Kết quả

- Tại bất kỳ thời gian lấy mẫu nhất định: khoảng 4% kết quả xn fFN (+).
- FFN có thể dự báo được > 50 % (độ nhạy 63%) sinh non tự phát < 28 tuổi thai.
- Giá trị tiên đoán (+) < 34 tuần là thấp, từ 17% – 25%, tùy thuộc tuổi thai lúc XN.
- Nguy cơ tương đối (RR), giữa FFN (+) và FFN (-), thay đổi theo tuổi thai lúc lấy mẫu và định nghĩa sinh non, nhưng luôn > 4 và có ý nghĩa thống kê.
- FFN dự báo sinh non tốt hơn ở thời gian gần với thời điểm làm XN.

Giá trị dự báo sinh non của fFN ở phụ nữ **không** có triệu chứng sinh non

NC “Dự báo sinh non”

Goldenberg và cs

Kết Luận: Ở dân số phụ nữ mang thai không có triệu chứng gợi ý sinh non:

- FFN (+) tại thời điểm 22-24 tuần dự báo > 50% các ca sinh non tự phát trước 28 tuần (độ nhạy 0,63).
- Giá trị dự báo của FFN giảm dần với các tuổi thai lớn hơn (sinh non muộn, theo định nghĩa sinh non mở rộng).
- Mặc dù FFN là một xét nghiệm “tuyệt vời” cho việc dự đoán sinh non tự phát, NC cho thấy không có bằng chứng cho việc sử dụng các test này sẽ cho kết quả giảm sinh non tự phát.

Giá trị dự báo sinh non của fFN ở phụ nữ không có triệu chứng sinh non

NC “Dự báo sinh non”

Daniel G Kiefer và cs

Kết quả: Phân tích đa biến xác định các yếu tố nguy cơ tiền sử, nhân khẩu; dữ liệu lâm sàng, SA đo chiều dài ctc, và XN FFN với nguy cơ sinh non tự phát.

Bảng 3. Liên quan giữa đặc điểm của mẹ, FFN và sinh non tự phát ở các tuổi thai

Yếu tố nguy cơ	SNTP < 32 tuần RR (KTC 95%)	SNTP < 35 tuần RR (KTC 95%)
Da đen	1.5 (0.8–2.8)	1.4 (0.9–2.0)
BMI < 19.8	2.6 (1.1–6.2)	3.0 (1.7–5.1)
Tiền sử sinh non	7.1 (3.8–13.2)	6.4 (4.4–9.2)
Co thắt tử cung	1.5 (0.8–2.8)	2.2 (1.5–3.1)
Xuất huyết âm đạo	2.7 (1.4–5.1)	1.9 (1.2–3.0)
Viêm vùng chậu	1.1 (0.6–2.0)	1.2 (0.8–1.7)
Viêm AD do vi trùng	2.7 (1.6–4.6)	1.4 (0.9–2.0)
FFN +	14.1 (9.3–21.4)	6.7 (4.9–9.2)
Chiều dài CTC \leq 25 mm	7.7 (4.5–13.4)	6.5 (4.5–9.3)

KTC 95%, khoảng tin cậy 95%; BMI, chỉ số khối cơ thể; fFN, fetal fibronectin; RR, nguy cơ tương đối; SNTP, sinh non tự phát.

Kết luận: Khi đánh giá một số yếu tố nguy cơ cùng lúc, ở thai con so, nhận thấy:

- XN FFN (+) có nguy cơ sinh trước 32 tuần gần gấp 7 lần so với nguy cơ tiền sử sinh non hoặc CTC \leq 25mm.
- XN FFN (+) và chiều dài ctc < 25 mm tăng nguy cơ sinh non trước 32 tuần lớn hơn 35,3 lần so với FFN (-) và chiều dài ctc bình thường.

Giá trị dự báo sinh non của fFN ở phụ nữ **không** có triệu chứng sinh non

Sử dụng XN FFN như thế nào để có dự báo sinh non tốt ?

Phân tích gộp 40 nghiên cứu về sử dụng FFN ở hơn 10.000 thai phụ không có triệu chứng sinh non, **Leitich và Kaider** nhận thấy rằng (**Bảng 4**):

Dự báo sinh non < 34 tuần tuổi thai	Lấy mẫu nối tiếp	Lấy mẫu 1 lần
Phụ nữ có nguy cơ cao sinh non		
Độ nhạy (%)	92	23
Phụ nữ có nguy cơ thấp sinh non		
Độ nhạy (%)	68	40

Kết luận:

- Xét nghiệm FFN nối tiếp cho dự báo sinh non tốt hơn là chỉ xn FFN một lần duy nhất.

Đánh giá độ chính xác của xét nghiệm FFN trong dự báo sinh non

Đánh giá độ chính xác của thử nghiệm Fibronectin thai trong việc dự báo nguy cơ sinh non tự phát: tổng quan hệ thống

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. BMJ 2002; 325:7359.301

Mục tiêu: đánh giá độ chính xác của xét nghiệm fibronectin thai trong dự báo nguy cơ sinh non tự phát.

Tiêu chí lựa chọn: nghiên cứu ở phụ nữ mang thai không có triệu chứng hoặc có triệu chứng sinh non; xét nghiệm FFN trước khi thai 37 tuần; theo dõi đến lúc sinh non tự phát.

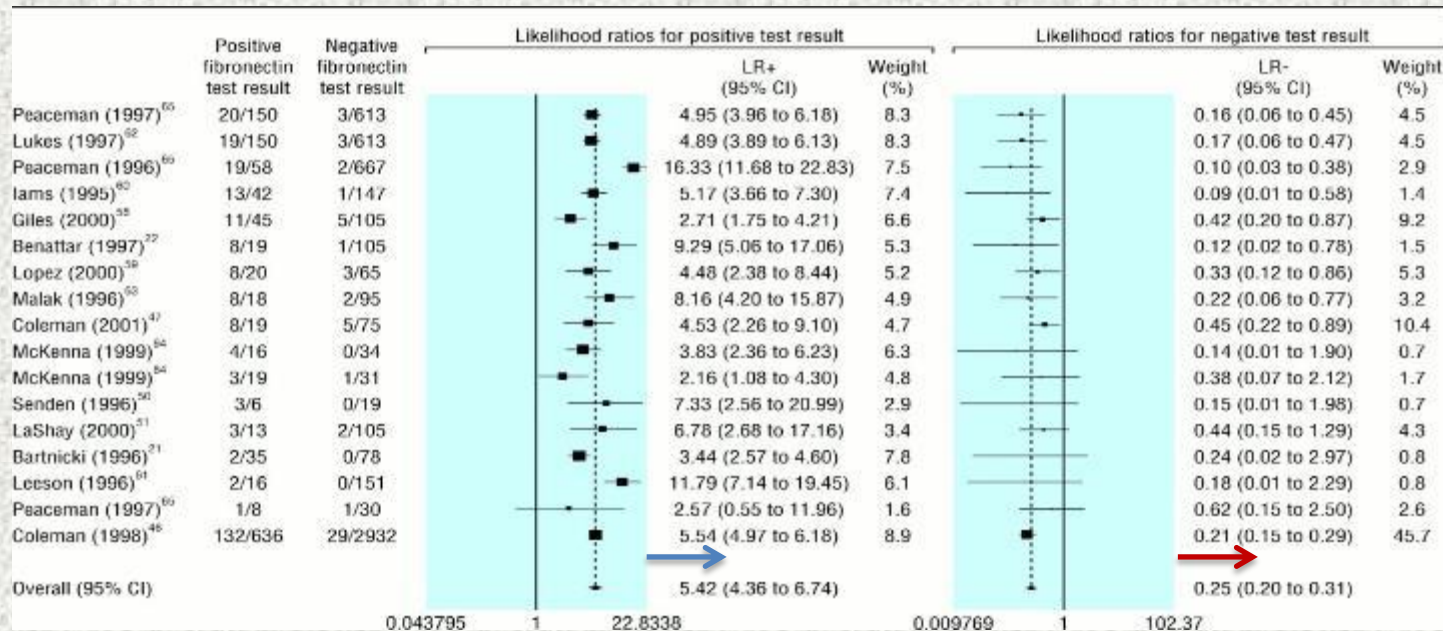
Thiết kế: nghiên cứu thuần tập quan sát. Từ 132 NC ban đầu, có 28 NC không có triệu chứng và 40 NC có triệu chứng được phân tích; N = 29987.

Độ chính xác của FFN trong dự báo sinh non ở phụ nữ có triệu chứng

Đánh giá độ chính xác của thử nghiệm Fibronectin thai trong việc dự báo nguy cơ sinh non tự phát: tổng quan hệ thống

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS.

Bảng 5. Tỷ số khả dĩ (Likelihood ratios, LR) cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự đoán sinh non tự phát **7-10 ngày** sau xn FFN ở phụ nữ có triệu chứng sinh non.



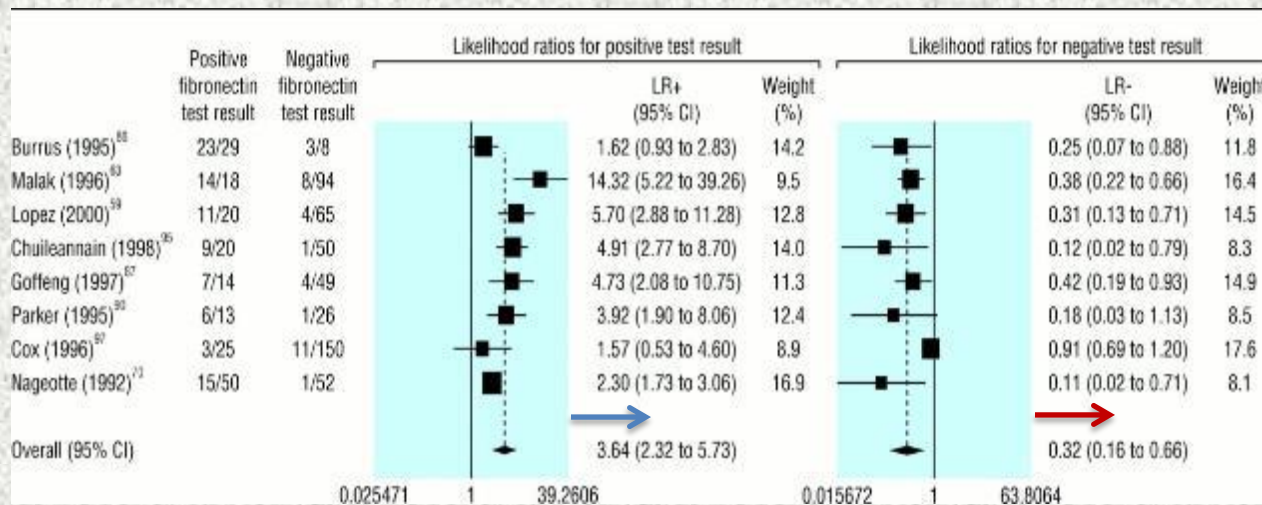
Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trong 7 - 10 ngày tăng 5,42 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trong 7 - 10 ngày giảm 75%.

Độ chính xác của FFN trong dự báo sinh non ở phụ nữ có triệu chứng

Đánh giá độ chính xác của thử nghiệm Fibronectin thai trong việc dự đoán nguy cơ sinh non tự phát: tổng quan hệ thống

Honest H, Bachmann LM, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS.

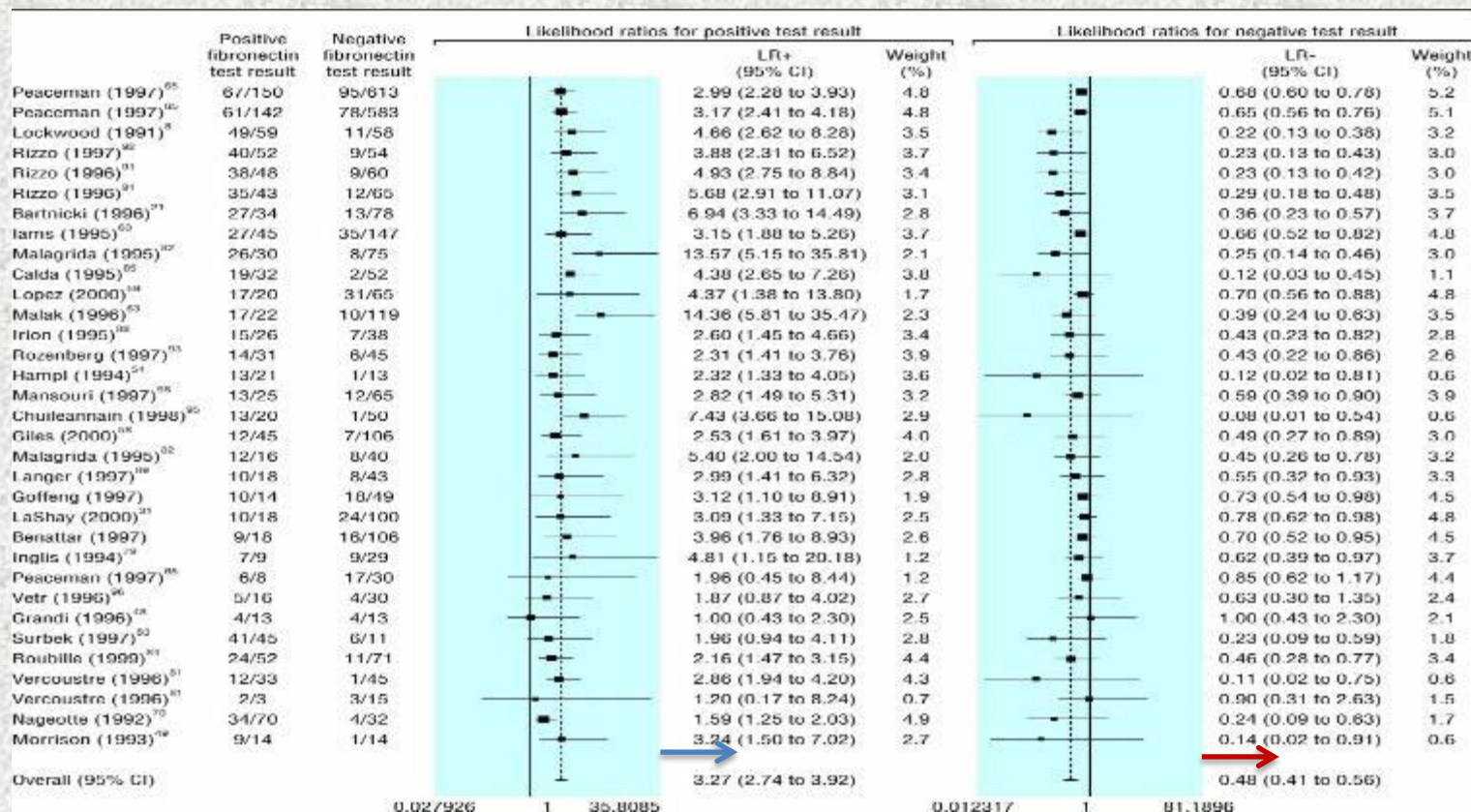
Bảng 6. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát trước 34 tuần ở phụ nữ có triệu chứng.



Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 34 tuần tăng 3,64 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 34 tuần giảm 68%.

Độ chính xác của FFN trong dự báo sinh non ở phụ nữ có triệu chứng

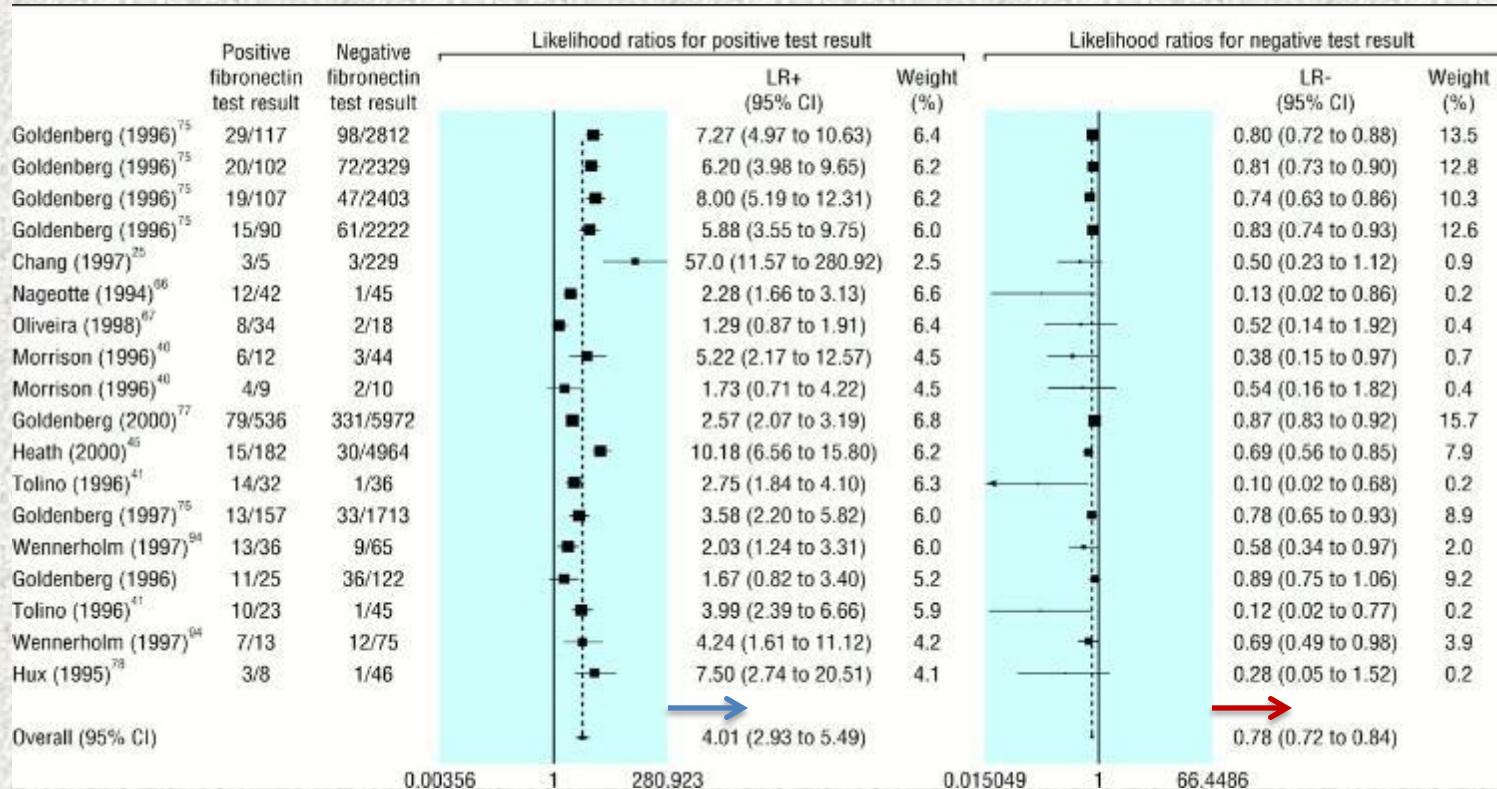
Bảng 7. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát **trước 37 tuần** sau khi xn fFN ở phụ nữ có triệu chứng



Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 37 tuần tăng 3,27 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 37 tuần giảm 52%.

Độ chính xác của FFN trong dự báo sinh non ở phụ nữ **không** có triệu chứng

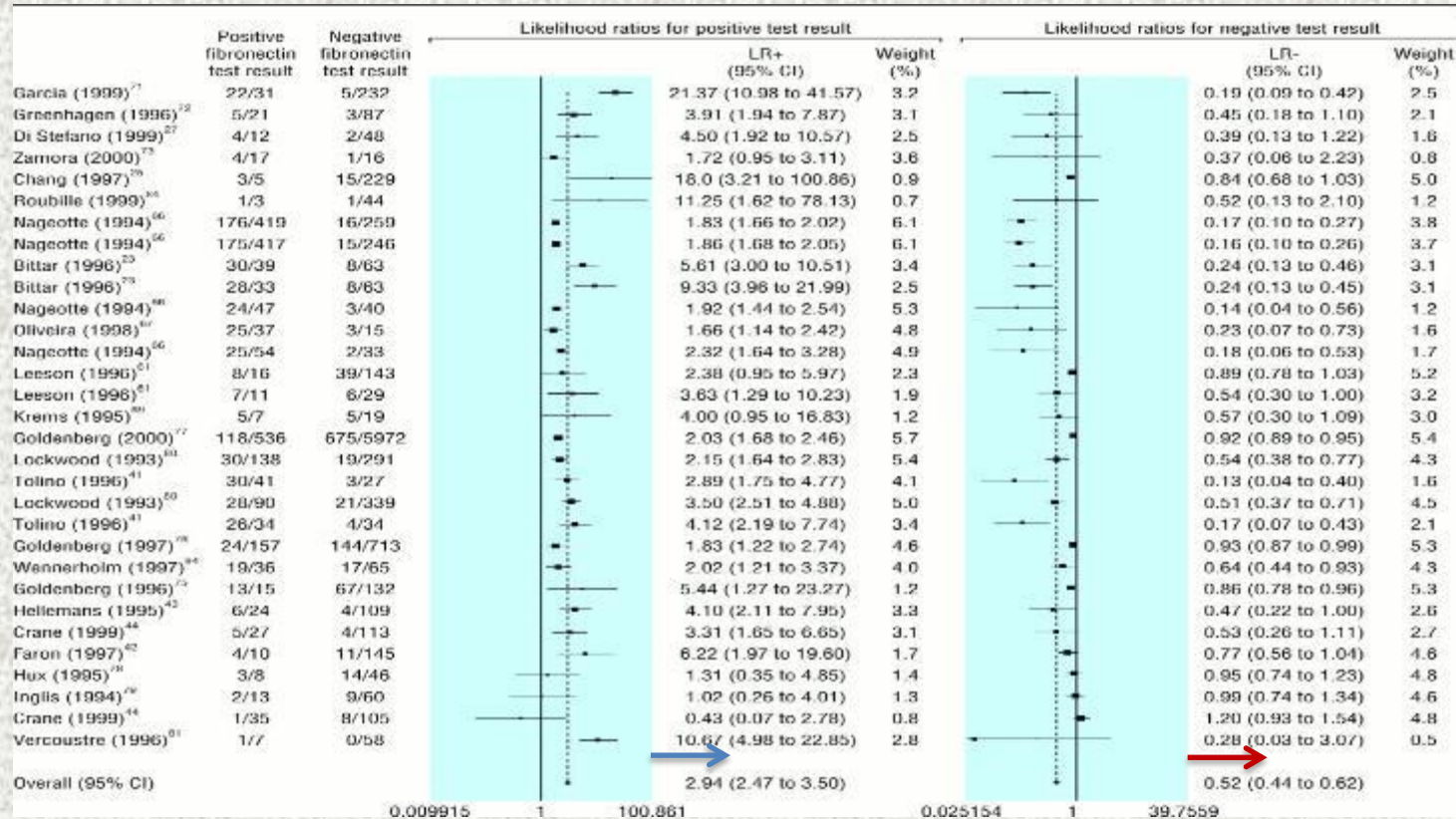
Bảng 8. Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự báo sinh non tự phát trước 34 tuần ở phụ nữ không có triệu chứng.



Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 34 tuần tăng 4,01 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 34 tuần giảm 22%.

Độ chính xác của FFN trong dự báo sinh non ở phụ nữ **không có** triệu chứng

Tỷ số khả dĩ cho kết quả xét nghiệm dương tính và âm tính đối với các nghiên cứu dự đoán sinh non tự phát **trước 37 tuần** sau khi xn fFN ở phụ nữ không có triệu chứng



Nhận xét: Khả năng sẽ sinh trước 37 tuần tăng 2,94 lần nếu FFN (+); ngược lại nếu FFN (-) khả năng sinh trước 37 tuần giảm 48%.

Đánh giá độ chính xác của xét nghiệm FFN trong dự báo sinh non

Kết luận:

1. Kết quả cho thấy rằng sự chính xác của Fibronectin thai trong việc dự báo kết quả sinh non tự phát có khác nhau: thời điểm XN và thời điểm sinh.
3. Các thử nghiệm là chính xác nhất trong việc dự đoán sinh non tự nhiên trong vòng 7-10 ngày sau khi thử nghiệm ở những phụ nữ có các triệu chứng đe dọa sinh non trước khi cổ tử cung mở cao ($> 3\text{cm}$).
5. Cách tiếp cận này sẽ cho phép các bác sĩ lâm sàng đưa ra quyết định rõ ràng trên cơ sở xác suất thực tế hơn tạo ra bằng cách kiểm tra Fibronectin, và cung cấp một khuôn khổ cho việc sử dụng bằng chứng chẩn đoán trong việc ra quyết định điều trị.

Giá trị dự phòng của FFN đối với sinh non



Cochrane Database of Systematic Reviews

Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth

Authors Vincenzo Berghella, Edward Hayes, John Visintine, Jason K Baxter,

Mục tiêu: đánh giá hiệu quả quản lý dựa trên xét nghiệm FFN để giảm nguy cơ sinh non.

Tổng quan 13 NC ngẫu nhiên có nhóm chứng, tuổi thai từ 22 đến 34 tuần, được sàng lọc sinh non bằng xn FFN. Năm thử nghiệm đủ điều kiện thu nhận: 474 phụ nữ, chọn ngẫu nhiên 235 biết kq xn FFN và 235 không biết kq xn FFN.

Kết luận: Tỷ lệ sinh non tự phát trước 37 tuần giảm khi được quản lý dựa trên biết kết quả xn FFN (15,5%) so với nhóm chứng không biết kết quả xn FFN (28,6%); RR=0,56 (KTC 95% 0,34-0,87).

Giá trị dự báo sinh non khi kết hợp xét nghiệm FFN với siêu âm chiều dài CTC

Mục tiêu: ước tính hiệu suất của sự kết hợp đo chiều dài CTC với xn FFN trong dự báo sinh non ở những phụ nữ có triệu chứng sinh non.

Phân tích gộp dữ liệu từ một nghiên cứu đoàn hệ thực hiện tại 10 trung tâm chu sinh, Hà lan.

Kết quả: từ 12/2009 đến 8/2012; 665 phụ nữ có thai trong 24 – 34 tuần, có triệu chứng dọa sinh non và ối chưa vỡ, thực hiện xn fFN và SA đo chiều dài CTC.

Những phụ nữ có chiều dài cổ tử cung ít nhất là 30 mm hoặc trong khoảng 15 - 30 mm kết hợp với xn FFN (-) có nguy cơ thấp ($\leq 5\%$) sinh non trong vòng 7 ngày.

Chiều dài CTC (mm)	FFN âm tính		FFN dương tính	
	n	Tỉ lệ sinh (%) trong vòng 7 ngày	n	Tỉ lệ sinh (%) trong vòng 7 ngày
< 15	22	27	91	52
15 - <20	42	0	54	17
20 - <25	62	4.8	58	4
25 - 30	46	2.2	36	1.1

Kết luận: Đo chiều dài CTC, kết hợp XN FFN trong trường hợp chiều dài CTC trong khoảng 15 – 25 mm, cải thiện việc xác định những phụ nữ có nguy cơ thấp sinh non trong vòng 7 ngày sau lấy mẫu.

Kết luận

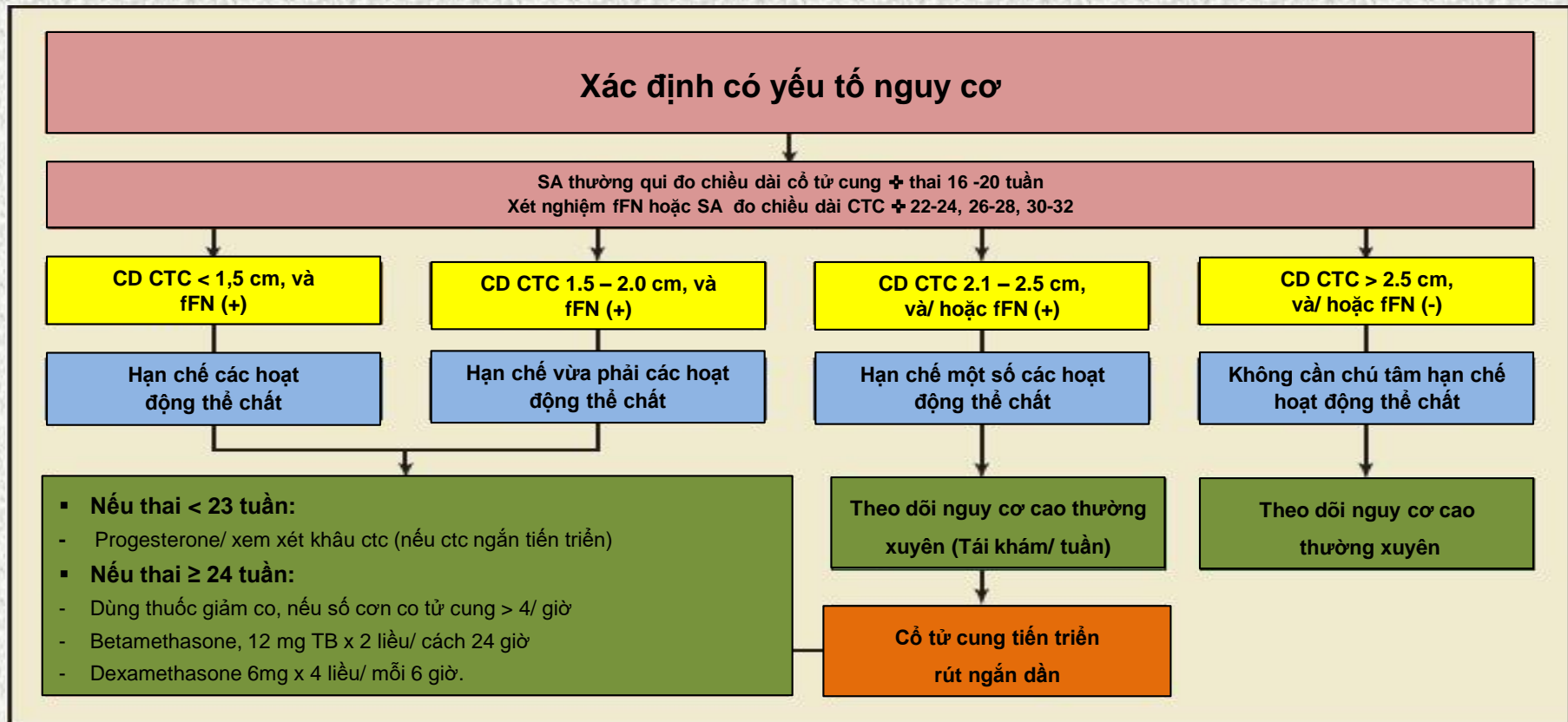
1. Tỷ lệ sinh non tự phát không giảm bất chấp những nỗ lực nghiên cứu chuyên sâu trong nhiều thập kỷ qua nhằm giảm tỉ lệ này.
2. Các nghiên cứu đã xác định FFN là một công cụ hữu ích cho việc dự báo nguy cơ sinh non ở phụ nữ, nhằm cung cấp một can thiệp lâm sàng kịp thời giảm nguy cơ cho thai.
1. Fibronectin thai âm tính có giá trị dự báo cao, xác định những người phụ nữ không có nguy cơ sinh non: tránh tách người mẹ từ gia đình của họ; tránh các chi phí và can thiệp không cần thiết như xét nghiệm, chuyển tuyến, thuốc giảm co, MgSO₄, corticosteroid.
1. Kết hợp xét nghiệm FFN với SA đo chiều dài CTC cải thiện việc dự báo nguy cơ sinh non.



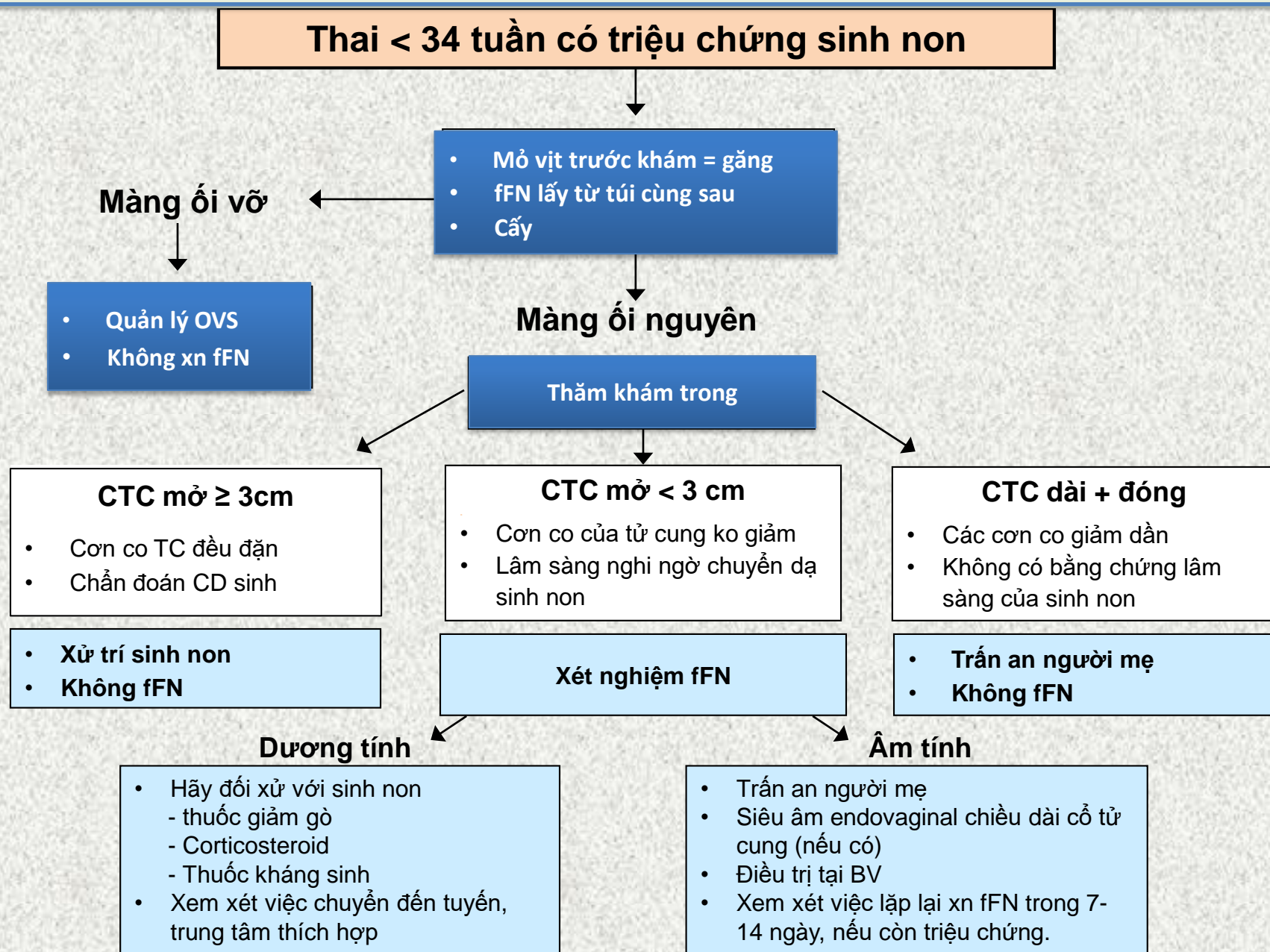
Trân trọng cảm ơn

Sử dụng Fibronectin thai trong thực hành lâm sàng

Quản lý thai có nguy cơ cao sinh non, không triệu chứng (Một sơ đồ đề nghị)



CD CTC: chiều dài cổ tử cung



Thuật ngữ chính để đánh giá chẩn đoán sinh non

- **Giá trị tiên đoán âm (Negative Predictive Value, NPV):** trả lời câu hỏi: "tiên lượng **không sinh non** của thai phụ như thế nào (tỉ lệ%), nếu cô ấy có test (-) ?"
- **Giá trị tiên đoán dương (Positive Predictive Value, PPV):** trả lời câu hỏi: "tiên lượng **sinh non** của thai phụ như thế nào (tỉ lệ%), nếu cô ấy có test (+) ?"
- **Độ nhạy (Sensitivity)** hay tỉ lệ dương tính thật: tỷ lệ số trường hợp test (+) với điều kiện phụ nữ **có sinh non**.
- **Độ đặc hiệu (Specificity)** hay tỉ lệ âm tính thật: tỷ lệ số trường hợp test (-) với điều kiện phụ nữ **không sinh non**.
- $(1 - \text{Specificity})$ là **tỉ lệ dương tính giả** (1 trừ số âm tính thật) và
- $(1 - \text{Sensitivity})$ là **tỉ lệ âm tính giả** (1 trừ số dương tính thật).
- Khi lấy tỉ lệ dương tính thật (Sensitivity) chia cho tỉ lệ dương tính giả $(1 - \text{Specificity})$, ta sẽ có một đại lượng mới là tỉ số khả dĩ dương (positive likelihood ratio, LR+).
- Tương tự, khi lấy tỉ lệ âm tính giả $(1 - \text{sensitivity})$ chia cho tỉ lệ âm tính thật (Specificity), ta có đại lượng mới là tỉ số khả dĩ âm (negative likelihood ratio, LR-).