

# Erken membran rüptürü tanısında vajinal yıkama sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin, kreatinin ve ürenin yeri

Alihan Tıǧlı<sup>1</sup>, Sefa Kurt<sup>2</sup>, Aycan Kopuz<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Rize Devlet Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, Rize

<sup>2</sup>Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği, İzmir

## Özet

**Amaç:** Bu çalışmada, amniyon oluşumunda fetüs idrarının önemli bir yeri bulunması, fetüs idrarında da üre ve kreatinin konsantrasyonunun yüksek olması ve amniyon sıvısında beta-insan koryonik gonadotropin (beta-HCG) konsantrasyonlarının yüksekliğini göz önüne alarak, bu parametrelerin erken membran rüptürü (EMR) tanısındaki yeri ve güvenilirliğini test etmeyi amaçladık.

**Yöntem:** Bu çalışma kadın hastalıkları ve doğum kliniğine başvuran 150 gebe üzerinden yapıldı. Membran rüptürü tanısı kesinleştirilen, amniyotik sıvının belirgin olarak geldiği, 27-42. haftalar arasında 75 gebe çalışma grubunu oluşturdu. Su gelmesi ve vajinal akıntı şikâyeti olmayan, membran rüptürü ekarte edilmiş, 27-42. haftalar arasındaki 75 gebe ise kontrol grubumuzu oluşturdu. Posterior fornixte steril enjektör ile 10 cc %0.9 NaCl verilmesini takiben toplam 6 cc yıkama sıvısı toplandı. Toplanan sıvılardan aynı gün üre, kreatinin, insan koryonik gonadotropin çalışılmış olup her iki grubun istatistiksel karşılaştırması yapıldı.

**Bulgular:** Erken membran rüptürlü olguların vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG, üre ve kreatinin değerleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek idi ( $p<0.05$ ). Vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG *cut-off* değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla, %85.33, %93.33, %92.75, % 86.41 olarak bulduk.

**Sonuç:** Çalışmamızda EMR tanısında en değerli verileri vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri ile tespit ettik. Günümüzde kullanılan diğer EMR tanı testleri olan vajinal sıvıda insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), plental alfa mikroglobulin-1, prolaktin ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu testlerle karşılaştırıldığında, vajinal sıvıda beta-HCG ölçümünün daha ucuz ve kolay uygulanabilir olması, bu testin kullanılabilirliğini arttırmaktadır.

**Anahtar sözcükler:** Erken membran rüptürü, insan koryonik gonadotropini.

## Abstract: The roles of beta-human chorionic gonadotropin, creatine and urea in vaginal washing fluid in the diagnosis of premature rupture of membranes

**Objective:** In this study, we aimed to test the roles and safety of urea, creatinine and beta-human chorionic gonadotropin for the diagnosis of premature rupture of membranes (PROM) by considering that fetus urine is significant for amnion formation, urea and creatinine concentrations being high in fetus urine and beta-human chorionic gonadotropin (beta-HCG) concentrations are high in amniotic fluid.

**Methods:** This study was conducted on 150 pregnant women who referred to the obstetrics and gynecology clinic. The study group consisted of 75 pregnant women between 27 and 42 weeks of gestation whose diagnosis of membrane rupture was confirmed and amniotic fluid came apparently. The control group consisted of 75 pregnant women between 27 and 42 weeks of gestation who did not have complaints of water break and vaginal discharge, and whose membrane rupture was ruled out. After administering 10 cc 0.9% NaCl to posterior fornix by sterile injector, a total of 6 cc washing fluid was collected. Urea, creatine and human chorionic gonadotropin were examined on the same day on collected fluid and both groups were compared statistically.

**Results:** Beta-HCG, urea and creatinine values in vaginal washing fluid of the cases with premature rupture of membranes were statistically and significantly high compared to the control group ( $p<0.05$ ). When designating *cut-off* value of beta-HCG in vaginal bleeding fluid as 50 mIU/dL, sensitivity, specificity, and negative and positive predictive values were 85.33%, 93.33%, 92.75% and 86.41%, respectively.

**Conclusion:** In our study, we obtained the most valuable data in premature rupture of membranes (PROM) by beta-HCG values in vaginal washing fluid. Similar results were obtained by other PROM diagnosis tests currently used such as insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha microglobulin and prolactin in the vaginal fluid. When these tests are compared, it is seen that beta-HCG test in vaginal fluid is cheaper and easier, and thus it becomes more practicable

**Keywords:** Premature rupture of membranes, human chorionic gonadotropin.

**Yazışma adresi:** Dr. Aycan Kopuz. Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum Kliniği, İzmir.

e-posta: aycankopuz@hotmail.com

**Geliş tarihi:** Nisan 10, 2014; **Kabul tarihi:** Mayıs 30, 2014

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:

[www.perinataljournal.com/20140223005](http://www.perinataljournal.com/20140223005)

doi:10.2399/prn.14.0223005

Karekod (Quick Response) Code:



## Giriş

Erken membran rüptürü (EMR), fetal membranların doğum eylemi başlamadan yırtılması ve amniyon sıvısının akmasıdır. Eğer membrandaki açılma 37. gebelik haftasından önce olursa preterm EMR (PEMR) olarak tanımlanır. EMR, tüm gebeliklerin %10'unda görülmekle birlikte olguların %80'i term gebelikte meydana gelir.<sup>[1]</sup> Preterm erken membran rüptürü ise tüm gebeliklerin %3-5'ini oluşturmakla beraber preterm doğumun en sık nedenidir.<sup>[2]</sup> Erken gebelikte fetal membranlar rüptür açısından daha dayanıklıdır. Gebelik haftası büyüdükçe membranlar zayıflamaya başlar ve uterin kontraksiyonlar, fetal hareketler ve uterus gerginliğinin artması membranların rüptürünü kolaylaştırır.<sup>[3]</sup> Ayrıca terme doğru membranlardaki kollajen miktarının azalması rüptür riskini artırır. Preterm EMR'nin en önemli komplikasyonu erken doğum ve buna bağlı prematüredir.<sup>[4]</sup> Olası komplikasyonlar nedeniyle doğru EMR teşhisi koymak önemlidir. Aynı zamanda membran rüptürünün yanlış teşhisi de doğum induksiyonu gibi yanlış müdahalelere ve hastanede kalış sürelerinin uzamasına neden olur. Günümüzde EMR tanısını koymada non-invaziv, altın standart bir tanı yöntemi yoktur. Servikal ostan sıvı gelişiminin direk olarak izlenmesi EMR'yi kesinleştirir.<sup>[5]</sup> Vajen arka fornixe konulan nitrazin kağıdının sarıdan koyu maviye dönüşmesi, vajende amniyon varlığını %93 oranında tespit edebilirken, vajinit, kan ve semen gibi birçok faktör testin yalancı pozitifliğini artırmaktadır.<sup>[6]</sup> Servikovajinal sekresyonlarda fetal fibronektin tespiti son derece yüksek spesifite fakat düşük sensitivite ile membran rüptürü olmasa dahi doğum eyleminin habercisi olarak yorumlanmıştır.<sup>[7]</sup> Diğer bir tanı yöntemi ise protein-1'e bağlanan insülin benzeri büyüme faktörünün (IGFBP-1) ve plasental alfa mikroglobulin-1 proteininin servikovajinal sıvılarda tespitidir.<sup>[8,9]</sup> Yapılan bir çalışmada EMR tanısında IGFBP-1'in vajinal sekresyonlarda tespiti için kullanılan immunokromatografik dipstik yönteminin sensitivite ve spesifitesi %97 olarak bulunmuştur.<sup>[10]</sup> Diğer bir immunokromatografik yöntem olan plasental alfa mikroglobulin-1 proteininin servikovajinal sıvılarda tespitini içeren bir çalışmada spesifite %98.9, sensitivite %100 olarak bulunmuştur.<sup>[11]</sup>

Beta-insan karyonik gonadotropin (HCG) maternal kanda ve idrarda olduğu gibi amniyotik sıvıda da bulunur. Üçüncü trimesterde EMR tanısında vajinal sıvıda beta-HCG seviyesinin ölçümü ile yapılan bir çalışmada sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerler sıra-

sıyla %100, %96.5, %88.9, %100 olarak bildirilmiştir. Ayrıca aynı çalışmada beta-HCG'nin 2.-3. trimesterlerde EMR vakalarında güvenilir bir test olduğunu vurgulanmıştır.<sup>[12]</sup> Üre ve kreatininin böbreklerden atılan iki madde-dir. Amniyon sıvısının büyük bölümünün fetüs idrarından oluştuğunu düşünerek, vajinal yıkama sıvısında üre ve kreatinin düzeyinin EMR tanısındaki yerini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Yapılan bir çalışmada kreatinin ve üre *cut-off* değerleri sırasıyla 0.6 ve 12 olarak alındığında sensitivite, spesifisite, pozitif prediktif ve negatif prediktif değerlerin hepsi %100 olarak bulunmuştur.<sup>[13]</sup>

Bu çalışmada, amniyon oluşumunda fetüs idrarının önemli bir yeri bulunması, fetüs idrarında da üre ve kreatinin konsantrasyonunun yüksek olması ve amniyon sıvısında beta-HCG konsantrasyonlarının yüksekliğini göz önüne alarak, bu parametrelerin EMR tanısındaki yeri ve güvenilirliğini test etmeyi amaçladık.

## Yöntem

Bu çalışma Nisan 2009 ve Ekim 2009 tarihleri arasında İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran 165 gebe üzerinden yapıldı. On beş hasta vajinal kanama, vajinit, mekonyumlu amniyon sıvısı ve maternal idrarın amniyon sıvısı ile karışması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Membran rüptürü tanısı vajinal sıvıda IGFBP-1 ölçümü, nitrazin testi ve ultrasonografi ile kesinleşen, amniyotik sıvının belirgin olarak geldiği, 27-42. haftalar arasında 75 hasta çalışma grubunu (Grup 1), su gelmesi ve vajinal akıntı şikayeti olmayan, membran rüptürü ekarte edilmiş, 27-42. haftalar arasındaki 75 hasta ise kontrol grubunu (Grup 2) oluşturdu. Tüm hastalara anamnezi takiben steril spekulum ile vajinal muayene yapıldı. Örnekler posterior fornixe steril enjektör ile 10 cc %0.9 NaCl verilmesini takiben toplam 6 cc yıkama sıvısı şeklinde toplandı ve aynı gün çalışıldı. Örneklerin alınması ve ultrasonografi gözlemciler arası farkı ortadan kaldırmak amacıyla aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleri örnek alınması öncesi kaydedildi. İstatistik değerlendirme için Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows 17.0 programı (SPSS Inc., Chicago, IL, ABD) kullanıldı. Gruplararası karşılaştırmalarda normal dağılıma sahip verilerin analizinde parametrik testlerden independent samples t test kullanıldı. Sonuçlar %95 güven aralığında, anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi.

**Tablo 1.** Hastaların demografik özellikleri ve vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG, üre ve kreatinin değerleri.

	Grup 1 (n=75) Ort±SS (min-maks)	Grup 2 (n=75) Ort±SS (min-maks)	p değeri
Yaş (yıl)	29.38±5.6 (19-42)	29.81± 4.7 (21-40)	0.614
Parite	1.61±0.99 (1-6)	1.49±0.77 (1-5)	0.413
Gebelik haftası	37.1±3.35 (27-42)	37.26±2.9 (27-42)	0.755
Beta-HCG (IU)	214.68±134.49 (12-521)	23.93±17.49(2-105)	<0.001
Üre (mg/dL)	8.67±7.3 (1.6-27.3)	2.57±1.71 (0.3-7.1)	0.001
Kreatinin (mg/dL)	0.58±0.59 (0.1-2.8)	0.25±0.20 (0.1-1.2)	<0.001

## Bulgular

Çalışmamıza 150 olgu dahil edilmiş olup yaşları 19 ile 42 arasında değişmekteydi. Her iki grup yaş, parite ve gebelik haftası açısından karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel fark saptanmadı (**Tablo 1**).

Grup 1 olguların vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek çıktı (**Tablo 1**). Beta-HCG *cut-off* değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %85.33, %93.33, %92.75, % 86.41 olarak bulduk (**Tablo 2**).

Grup 1'deki olguların vajinal yıkama sıvısındaki üre ve kreatinin değerleri Grup 2'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek çıktı (**Tablo 1**). Üre *cut-off* değerini 10 mg/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %26.66, %100, %100, %57,69 olarak, kreatinin *cut-off* değerini 0.3 mg/dL olarak belirlediğimizde de sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %46.66, %94.66, %89.74, %63.96 olarak bulduk (**Tablo 3 ve 4**).

## Tartışma

Preterm erken membran rüptürü fetal morbidite ve mortalitenin en sık sebeplerindendir. Bu nedenle PEMR'de doğru tanı koymak, oluşabilecek komplikasyonları engellemek ve yanlış tanıda hastanede yatışı süresini azaltmak adına önemlidir. Vajinal akıntı şikayeti ile hastaneye başvuran hastaların büyük bir çoğunluğunda spekulum muayenesinde servikal ostan sıvı drenajı izlenmektedir. Geri kalan hasta grubu, yani muayene anında sıvı gelişti izlenmeyen hastalar EMR tanısında asıl zorluğu oluşturan gruptur. Erken membran

rüptürü tanısında günümüze kadar sıklıkla kullanılan nitrazin (pH) testi, fern testi gibi benzer metodlar yeterli güvenilirliğe sahip olmamaları ve hala non-invaziv altın standart bir metodun bulunmaması nedeniyle insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1), alfa-fetoprotein, prolaktin, fibronektin, beta-HCG, plesental alfa mikroglobulin-1 gibi yeni testlerin araştırılmasına sebep olmuştur. Bu testlere ek olarak amniyon sıvısında varlıkları ispatlanmış olan üre, kreatinin, AST ve ALT'nin vajinal yıkama sıvısındaki mevcudiyetleri EMR tanısında yeni araştırmalara konu

**Tablo 2.** B-HCG seviyesi 50 IU alındığında hastaların gruplara dağılımı.

Beta-HCG	Grup 1 (EMR+) n (%) (n=75)	Grup 2 (EMR-) n (%) (n=75)
≥50	64 (85.3)	5 (6.7)
<50 IU	11 (14.7)	70 (93.3)

**Tablo 3.** Üre seviyesi 10 mg/dL alındığında hastaların gruplara dağılımı.

Üre	Grup 1 (EMR+) n (%) (n=75)	Grup 2 (EMR-) n (%) (n=75)
≥10 mg/dL	20 (26.7)	0 (-)
<10 mg/dL	55 (73.3)	75 (100)

**Tablo 4.** Kreatinin seviyesi 0.3 mg/dL alındığında hastaların gruplara dağılımı.

Kreatinin	Grup 1 (EMR+) n (%) (n=75)	Grup 2 (EMR-) n (%) (n=75)
≥0.3 mg/dL	35 (46.7)	4 (5.3)
<0.3 mg/dL	40 (53.3)	71 (94.7)

olmuştur. Biz de çalışmamızda vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG, üre ve kreatinin değerlerinin EMR tanısındaki yerini araştırdık.

İkinci ve üçüncü trimesterde amniyon sıvısının büyük bir bölümünü fetal idrar oluşturmaktadır. Fetal böbreklerden süzülen üre ve kreatinin, idrar yoluyla amniyon sıvısına geçmektedir. Beta-HCG de trofoblastik doku tarafından üretilen maternal kanda, idrarda ve amniyon sıvısında değişik konsantrasyonda bulunan ve saptanması kolay bir maddedir.<sup>[14]</sup> Bu üç maddenin vajinal sekresyonlarda düşük konsantrasyonlarda bulunması ve EMR'de amniyon drenajı sonrası vajendeki konsantrasyonun artması EMR tanısında bu maddelerin kullanımının uygun olabileceği anlamına gelmektedir. Çalışmamızda Grup 1'de bakılan vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri, Grup 2'ye göre istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek çıkmıştır ( $p<0.001$ ). Aynı şekilde Grup 1'in vajinal yıkama sıvısındaki üre ve kreatinin değerleri de Grup 2'ye göre istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek çıkmıştır (sırasıyla  $p=0.001$ ,  $p<0.001$ ).

Cooper ve ark.'nın yaptığı çalışmada EMR tanısı için vajinal yıkama sıvısında beta-HCG cut off değeri 50 mIU/mL olarak belirlendiğinde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerler sırasıyla, %96, %79, %95, %84 olarak tespit edilmiştir.<sup>[14]</sup> Çalışmamızda vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG cut-off değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla, %85.33, %93.33, %92.75, % 86.41 olarak bulduk.

Kafalı ve Öksüzler'in yaptığı çalışmada vajinal yıkama sıvısında üre cut-off değerini 12 mg/dL, kreatinin cut-off değerini 0.6 mg/dL olarak belirlediklerinde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerlerin tamamı %100 bulunmuştur.<sup>[13]</sup> Biz ise çalışmamızda tamamen farklı sonuçlar elde ettik. Vajinal yıkama sıvısında üre cut-off değerini 10 mg/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %26.66, %100, %100, %57.69 bulduk. Kreatinin cut-off değerini 0.3 mg/dL olarak belirlediğimizde sensitivite, spesifite, negatif ve pozitif prediktif değerleri sırasıyla %46.66, %94.66, %89.74, %63.96 olarak bulduk.

## Sonuç

Çalışmamızda EMR tanısında en değerli verileri vajinal yıkama sıvısındaki beta-HCG değerleri ile tespit

ettik. Beta-HCG cut-off değerini 50 mIU/dL olarak belirlediğimizde EMR tanısında kullanılabileceğini saptadık. Ayrıca günümüzde kullanılan diğer EMR tanı testleri olan vajinal sıvıda IGFBP-1, plesental alfa mikroglobulin-1, prolaktin ile de benzer sonuçlar elde edilmiştir.<sup>[15-17]</sup> Bu testlerle karşılaştırıldığında, vajinal sıvıda beta-HCG ölçümünün daha ucuz ve kolay uygulanabilir olması, bu testin kullanılabilirliğini arttırmaktadır.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

## Kaynaklar

1. Mercer BM. Preterm premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 2003;101:178-93.
2. Aagaard-Tillery KM, Nuthalapaty FS, Ramsey PS, Ramin KD. Preterm premature rupture of membranes: perspectives surrounding controversies in management. *Am J Perinatol* 2005;22:287-97.
3. Garite TJ. Management of premature rupture of membranes. *Clin Perinatol* 2001;28:837-47.
4. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:562-7.
5. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I. Erken Membran Ruptürü. *Danforth's Obstetrik ve Jinekoloji*. 10. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2010: p. 186-976.
6. Davidson KM. Detection of premature rupture of the membranes. *Clin Obstet Gynecol* 1991;34:715-22.
7. Abbott DS, Radford SK, Seed PT, Tribe RM, Shennan AH. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:122.e1-6.
8. Akercan F, Cirpan T, Kazandi M, Terek MC, Mgoyi L, Ozkinay E. The value of the insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervical-vaginal secretion detected by immunochromatographic dipstick test in the prediction of delivery in women with clinically unconfirmed preterm premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:159-63.
9. Lee SE, Park JS, Norwitz ER, Kim KW, Park HS, Jun JK. Measurement of placental alpha-microglobulin-1 in cervicovaginal discharge to diagnose rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2007;109:634-40.
10. Erdemoglu E, Mungan T. Significance of detecting insulin-like growth factor binding protein-1 in cervicovaginal secretions: comparison with nitrazine test and amniotic fluid volume assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004;83:622-6.
11. Cousins LM, Smok DP, Lovett SM, Poeltler DM. AmniSure placental alpha microglobulin-1 rapid immunoas-

- say versus standard diagnostic methods for detection of rupture of membranes. *Am J Perinatol* 2005;22:317-20.
12. Anai T, Tanaka Y, Hirota Y, Miyakawa I. Vaginal fluid hCG levels for detecting premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 1997;89:261-4.
  13. Kafali H, Oksüzler C. Vaginal fluid urea and creatinine in diagnosis of premature rupture of membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:157-60.
  14. Cooper AL, Vermillion ST, Soper DE. Qualitative human chorionicgonadotropin testing of cervicovaginal washings for the detection of preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:593-7
  15. Abdelazim IA, Makhlof HH. Placental alpha microglobulin-1 (AmniSure® test) for detection of premature rupture of fetal membranes. *Arch Gynecol Obstet* 2012;285:985-9.
  16. Tagore S, Kwek K. Comparative analysis of insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), placental alpha-microglobulin-1 (PAMG-1) and nitrazine test to diagnose premature rupture of membranes in pregnancy. *J Perinat Med* 2010;38:609-12.
  17. Kariman N, Hedayati M, Alavi Majd Sh. The diagnostic power of cervico-vaginal fluid prolactin in the diagnosis of premature rupture of membranes. *Iran Red Crescent Med J* 2012;14:541-8.