

Servikovaginal Fetal Fibronektin ve Prolaktinin Preterm Eylem Riskinin Belirlenmesinde Yeri Ön Çalışma

Fusun VAROL, Tülay KILIÇ, Muzaffer ESKİOCAK,
Trakya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Halk Sağlığı ABD

ÖZET

SERVİKOVAGİNAL FETAL FİBRONEKTİN VE PROLAKTİNİN PRETERM EYLEM RİSKİNİN BELİRLENMESİNDE YERİ ÖN ÇALIŞMA

AMAÇ: Spontan preterm eyleminin belirteçleri olan servikovaginal fibronektin ve servikovaginal prolaktinin uterus aktivitesinin arttığı (Kontraksiyon sayısı 2 ve daha fazla /20 dak) durumlarda değerlendirilmesi

YÖNTEM: Kırkaltı, tokoliz kontrindikasyonu olmayan, anomalisi olmayan ve erken membran rüptürü saptanmayan, 24-32 haftalar arasında iki gebe grubu incelendi. Birinci grup, tokodinamometride 20 dakikada 2 ve daha fazla kontraksiyon saptanmayan kontrol olarak seçilen (n=28) gebeler.

Bu gebelerin servikovaginal akıntısından fibronektin (fbn) için posterior fornixten sürüntü alınırken, prolaktin (Pr) için serviks irrigasyon sıvısı kullanıldı. Alınan sıvılar-20C de saklandı ve fibronektin için ELİSA (50 ng/ml-pozitif), prolaktin için RİA (saptanma sınırının üstü-pozitif) yöntemleri kullanıldı.

BULGULAR: Kontraksiyon saptanıp, tokoliz başlanan 18 gebenin 2'sinde fibronektin pozitifliği, 3'ünde prolaktin pozitifliği bulundu. Fibronektin/prolaktin birlikte pozitifliği hiçbir olguda saptanmadı, kontraksiyon saptanmayan ve tokoliz almayan 28 gebenin yalnız ikisinde fibronektin pozitifliği saptanırken, prolaktin pozitifliği hiçbir hastada görülmedi.

Her iki grupta 7gün, 14 gün, 21 günler içinde doğum gözlenmedi. Kontraksiyon gözlenen ve tokoliz uygulanan grubun yalnız 3'ünde 36-37 haftada doğum.gözlendi.

SONUÇ: Bu ön çalışma servikoprolaktin fibronektin ve prolaktinin, preterm eylemin erken tanısında objektif parametreler olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada testlerin pozitifliğinden çok, negatiflikleri en az 7 gün içindeki doğumun olup olmayacağını belirleyen (prediktif) bir değere sahiptir.

Anahtar kelimeler: Preterm Eylem, Servikovaginal Fetal Fibronektin, Servikovaginal Prolaktin.

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF CERVICOVAGINAL FETAL FIBRONECTIN AND PROLACTIN IN PRETERM LABOR-PRELIMINARY STUDY

Objective: To evaluate preterm labor markers, cervicovaginal fetal fibronectin and prolactin, in the presence of increased uterine activity.

Method: Fortysix pregnant women between 24-32 weeks' gestations were taken into the study. Women with confirmed ruptured membranes, any contrindication of tocolysis and fetal anomalies were excluded. The group (n=18) with 2 and more contractions and no cervical dilatation was taken as the first group. The second group (n=28) was the control without tocodynamometrically confirmed contractions. The specimens were obtained for fetal fibronectin (fbn) assay from the swabs of posterior fornix of vagina and prolactin (Pr) from cervix irrigation with saline. The collected specimens were stored at-20C. ELISA assay for cervicovaginal fibronectin (50 ng/ml-positive) and CIA assay (above the detection limit) for prolactin were employed.

Results: Among eighteen women with contractions, only two had positive fibronectin, another 3 with positive prolactin. However, no patient was seen with fibronectin and prolactin positive at the same time. On the other hand, in the group of twenty eight pregnant women without contraction while only two patients had positive fibronectin, no prolactin positive patient was seen. There was no delivery within 7 days, 14 days and 21 days in both groups. Only three patients in the group with uterine contractions delivered around 36-37 weeks.

Conclusion: Both cervicovaginal fetal fibronectin and prolactin can be used as objective parameters in prediction of preterm labor. This preliminary results show that negative results more than positive ones predict deliveries within 7 days.

Key Words: Preterm labor, cervicovaginal fetal fibronectin, cervicovaginal prolactin.

* III. Uludağ Sempozyumu (Perinatolojide Güncel Yaklaşımlar) da poster olarak sunulmuştur.

GİRİŞ

Preterm eylem tanısı yüksek yalancı pozitifliğe sahiptir. Bu durum ise, klinikte gereksiz tedavi uygulamalarına neden olmaktadır. Objektif olmayan preterm eylem tanısı üzerine yapılan ilaç uygulamaları karmaşık durumlar yaratabilir. Öte yandan yalancı negatif preterm eylem tanısı konması ise, fetüsün intrauterin büyümesini sağlayan koşulların zamanında uygulanamaması sonucunu doğurur. Bu nedenlerle objektif preterm eylem belirteçlerinin ortaya konması gereklidir.

Preterm doğum tanı objektif kriterleri arasında uterus aktivitesi, servikal değişimler, servikovaginal sekresyonlarda fetal fibronektin, prolaktin bakılması sayılabilir. Fetal fibronektin (onkofibronektin) spesifik onkofetal bir bölge taşımaktadır ve bu bölgeye karşı oluşturulan monoklonal antikorlar preterm doğumun biokimyasal ayırıcı olarak kullanılabilir. Fetal fibronektin ekstrasellüler matriks ürünüdür. Servikovaginal sekresyonların ancak %3-4'ünde 21-37 haftalar arasında pozitiflik taşıyabilmektedir (1). Preterm doğum riski olan gebelerde pozitif fibronektin testi, pozitif prediktif değeri %46, sensitivitesi %93, spesifisite %52'dir (2).

Servikovaginal prolaktin ise, gebelik sırasında desidua, maternal ve fetal hipofiz tarafından sentez edilmektedir, desidual prolaktin, fetal membranları geçerek amniotik kaviteye ulaşır, prostaglandin sentezini baskılayıcı, fetal pulmoner maturasyonu artırıcı fonksiyonları olduğu bilinmektedir. Servikovaginal prolaktinin preterm doğum için pozitif prediktif değeri %85 olup, negatif servikoprolaktin %85 semptomatik hastada 1 haftanın üzerinde bir dönemi önceden belirlemektedir (3).

Alınan servikovaginal örneklerde fetal fibronektin ve servikovaginal prolaktinin varlığı araştırıldı, doğumun gerçekleştiği gebelik haftası ile örneklemeye yapılan hafta arasındaki süre arasındaki ilişki incelendi.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirildi. Antenatal bakımları için kliniğimize başvuran 24-32. gebelik haftaları arasında ve eksternal tokodinamometri ile 2 ve daha fazla kontraksiyon saptanan (n=18) ve saptanmayan (n=28) gebelerin vaginanın posterior forniksinde toplanan sıvıdan fetal fibronektin ve prolaktin için örnekler alındı. Fetal fibronektin için sürüntü alınırken, prolaktin için ise, 3ml'lik %0.9 NaCl steril şırınga ile eksternal servikal os'a verilen irrigasyon sıvısı kullanıldı. Bu örnekler (-20)C'de, çalışılncaya kadar saklandı. Aktif vaginal kanaması olanlar, erken membran rüptürü (EMR) olguları çalışma dışı bırakıldı. Sadece bir EMR olgusu fetal fibronektin test kiti için pozitif kontrol olarak kullanıldı. Fetal fibronektin FDC-

Tablo 1.

	Kontraksiyon (+) (n=18)	Kontraksiyon (-) (n=28)
Fbn (+)	2	2
Pr (+)	3	-
>7 gün doğum	-	-
>36-37 hafta doğum	-	-

6 murin monoklonal antikor (Mast Diagnostica, USA) kullanılarak ELİSA metodu ile bakıldı. Sonuçların değerlendirilmesinde >50 ng/ml fetal fibronektin pozitif olarak kabul edildi, servikovaginal prolaktin (BPC/EURO İmmunolite, UK) kullanarak CIA metodu ile bakıldı ve 0.50 ng/ml üzerindeki değerler pozitif olarak alındı. İstatistik değerlendirmelerde sensitivite, spesifisite, pozitif, negatif prediktif değerler hesaplandı (4).

SONUÇLAR

Randomize olarak seçilen 24-32 haftalar (ortalama gestasyonel yaş 28±3) arasındaki 46 gebeden (yaş ortalaması 26±5, primigravidite %43), eksternal tokografi ile 20 dakikada 2 ve daha fazla kontraksiyon saptanan, dilatasyonu olmayan 18 gebe ve kontrol olarak alınan kontraksiyon saptanmayan 28 gebede servikovaginal fetal fibronektin ve prolaktin bakıldı. Bu iki grup arasında yaş, gestasyonel yaş bakımından önemli bir fark olmadığından tek bir sayı ile ifade edildi. Fetal fibronektin bir olguda erken membran rüptürü nedeniyle pozitif bulunurken bu olguda prolaktine bakılamadı. Kontraksiyon saptanan 18 gebenin 2'sinde fbn pozitifliği, 3'ünde Pr pozitifliği bulundu. Fbn/Pr birlikte pozitifliği hiçbir olguda saptanmadı. Ancak servikovaginal prolaktin ve fibronektin sonuçları çalışmanın sonuna kadar elde edilemediğinden bu gruba betamimetiklerle tokoliz başlandı. Kontraksiyon saptanmayan 28 gebenin yalnız ikisinde fbn pozitifliği saptanırken, Pr pozitifliği hiçbir hastada görülmedi (Tablo 1). her iki grupta 7 gün, 14 gün, 21 günler içinde doğum gözlenmedi. Sonuçlar sensitivite, spesifisite, pozitif, negatif prediktif değerler açısından değerlendirildi.

Hiçbir sonuca ait sensitivite, pozitif prediktif değer hesaplanamadı. Ancak kontraksiyon saptanan grupta servikovaginal fibronektin negatifliğinin 7 gün içinde doğumu tahmin etmede spesifisitesi %88, negatif prediktif değeri ise %100 olup, servikovaginal prolaktin için ise, spesifisitesi %83, negatif prediktif değeri ise, %100'dür. Öte yandan, kontraksiyon saptanmayanlarda servikovaginal fetal fibronektinin spesifisitesi %92, negatif prediktif değeri %100 olup, bu değerler servikovaginal prolaktin için ise, spesifisite %100, negatif prediktif değeri %100'dür.

TARTIŞMA

Fetal fibronektin koriodesidual doku ve fetal membranlar tarafından sentez edilen ekstrasellüler

matriks ürünüdür, fetal fibronektinin 20-32 haftalar arasında servikovaginal sekresyonlarda saptanması preterm doğum riskini artırmaktadır, fetal fibronektinin FDC-6 monoklonal antikor kullanarak ölçülmesi preterm doğumu belirlemede yararlıdır. Servikovaginal prolaktinin desidua-membran bütünlüğünün bozulması ile servikovaginal akıntıda artması ve preterm belirteci olabilirliği ile ilgili kısıtlı sayıda yayın mevcuttur (3). Çalışmamızda kontraksiyon saptanan ve saptanmayan olgularda, servikovaginal akıntıda bu belirteçler bakılarak, kontraksiyonların gerçek preterm eylem kontraksiyonları olup olmadığı araştırıldı. Ancak fibronektin ve servikovaginal prolaktin sonuçları hemen alınamadığından, kontraksiyon saptanan olgulara tokoliz başlandı. Bu tokolizin bu belirteçleri negatif olan olgularda profilaktik tokoliz olarak kabul edilip edilemeyeceği tartışılacaktır. Ancak sonuçta kontraksiyon saptanıp da tokoliz başlanan olgularda da 36-37 haftanın altında doğum görülmedi. Ayrıca, uterus aktivitesi tek başına preterm doğumu belirleyen bir kriter olmayabilir. Prospektif, kontrollü tokoliz çalışmalarının plasebo uygulamalarının %50'sinde doğumlar 37 haftanın ötesinde gerçekleşmektedir (5). Bu ise, preterm eylem tanısında yüksek yalancı pozitiflik sonucunu vurgulamaktadır ve lüzumsuz tokoliz uygulamasına neden olabilmektedir. Sıklıkla vurgulanan nokta agresif ve profilaktik tokolizden kaçınılması gerekliliği, etkinliğinin tartışmalı olması, potansiyel komplikasyonları, maliyeti arttırmasıdır. Fakat ülke şartlarında fetal fibronektinin ve prolaktinin rutin olarak bakılamamaktadır.

Preterm eylem tanısı konulmasında uterus aktivitesi kadar diğer bazı tanı metodlarına da gerek olduğu açıktır. Bu nedenle fetal fibronektin, servikovaginal prolaktin gibi biokimyasal belirteçler objektif bir adım olarak gözükmektedir. Gebeliğin 20. haftasıyla 32 haftalar arası sadece %3-4 vakada pozitifliği görülebilen bu belirteçlerin negatifliği oldukça değerlidir (1). Fetal fibronektin ile 7 gün içerisinde doğum gerçekleşmesinde sensitivite %93 olup, bu değer de servikal dilatasyon ve kontraksiyon sıklığına göre fetal fibronektinin üstünlüğünü vurgulamaktadır (6,7). Preterm eylem tanısında servikovaginal prolaktin tayinin de faydalı olacağı savunulmaktadır ve negatif servikovaginal prolaktin neonatal sonuçlar açısından daha iyi prognostik değerleri ifade etmektedir (3). Bu çalışmada preterm doğumun iki olası biokimyasal belirtecin preterm eylem tanısı koymada yeri vurgulanmaktadır ve sonuçlarda paralellik taşımaktadır. Servikovaginal prolaktin ve fibronektin için spesifisite ve negatif prediktif değerlerin yüksek olması bu paralelliği desteklemektedir ve bu vakaların hiçbirinde 7 gün içinde ve 36-37 haftanın altında doğum gözlenmemiştir. Ancak kısıtlı vaka sayımıza ait sonuçlardaki yüksek spesifisite ve negatif prediktif değerleri değerlendirme açısından dikkatli olmalıyız.

Bu ön çalışma sonuç olarak, servikovaginal fetal fibronektinin, prolaktinin negatifliğinin, preterm eylem tanısı açısından riskli grubu ve perinatal sonuçları değerlendirmede faydalı olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Lockwood CJ, Senjei AE, Dische MR. et al. fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 325:669-74, 1991.
2. Nageotte MP, Casal D, Senjei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk of a premature birth. Am J Obstet Gynecol, 170:20-5, 1994.
3. O'Brein JM, Peeler H, Pitts D, Salama M, Sibai B, Mercer B. Cervicovaginal prolaktin: A marker for spontaneous preterm delivery. Am J Obstet Gynecol 171:1107-11, 1994.
4. Greenberg RS (edited by). Medical Epidemiology, Appleton, Lange USA pp 58-65, 1993.
5. King JF, Grant A, Keirse MJNC, Chalmers I. Betamimetics in preterm labor: an overview of the randomized clinical trials. Br J Obstet Gynecol 95:211-22, 1988.
6. Iams JD, Casal D, McGregor JA, Goodwin TM, Kreeaden S, Lowensohn R, Lockitch G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. Am J Obstet Gynecol, 173: 141-5, 1995.
7. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetrics populations. Am J Obstet Gynecol 169:798-804, 1993.