

Preterm Doğum Öngörüsünde Fibronektin

Ali ERGÜN

GATA Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - ANKARA

Gelişmiş ülkelerde preterm doğum, anomalisi olmayan infantlarda perinatal mortalitenin tek başına en büyük nedenidir. Birleşik Devletler'de anomalisi olmayan bebek ölümlerinin %70'inde neden prematürite komplikasyonlarıdır (1). Ayrıca uzun vadede, gelişme geriliği, görsel ve işitsel bozukluklar, kronik akciğer hastalığı ve serebral palsy gibi sekeller sözkonusudur (2). Örneğin, 1500 gramdan daha hafif doğan bir infant, 2500 gramdan daha ağır doğan bir bebeğe göre, 200 kat daha fazla neonatal ölüm riskine ve yaşarsa 10 kat daha fazla nörolojik sekelli olma riskine sahiptir.

Son dekatlarda preterm bebeklerde yaşama oranının artmasında en önemli faktör, neonatal bakım şartlarının iyileşmesi ile olmaktadır. Ancak preterm doğum oranında bir azalma henüz gerçekleşmemiştir. Prematüritenin nedenlerini belirleme ve önleme ile ilgili çabalar son 15-20 yılda yoğunlaşmıştır. Ancak henüz büyük bir başarı elde edilememiştir. Son dekatta, Nicholson Eastman'ın 1947 yılında söylediği, "Ancak prematüritenin altında yatan nedenler tam olarak anlaşıldığında, etkili ve mantıklı bir korunma gerçekleştirilebilir" sözüne cevap aranmaktadır ve çalışmalar bu yönde yoğunlaşmıştır.

Son menstrual perioda göre 259 gün veya konsepsiyona göre 245 günden önce veya 37 haftadan önce doğan infantlara prematür denmektedir. İki bin beş yüz gramdan düşük ağırlıklara, düşük doğum ağırlıklı, 1500 gramdan küçüklere çok düşük doğum ağırlıklı, 1000 gramdan az doğanlara ise aşırı düşük doğum ağırlıklı infant adı verilmektedir.

Düşük doğum ağırlıklı ve çok düşük doğum ağırlıklı infant insidansı, 1970'li yıllarda hafif bir azalma göstermekle beraber 90'lı yılların ortalarına kadar, preterm doğumu önlemeye yönelik ilaçların varlığına rağmen, belirgin bir azalma göstermemiştir. Ancak düşük doğum ağırlıklı infantların içinde, termde düşük doğum ağırlıklı olanların oranındaki

artış dikkat çekicidir (3).

Preterm doğumun klinik tanısı kesin olarak konulamamakta ve preterm uterin kontraksiyon saptanan intakt membranlı hastaların yaklaşık yarısı termde doğum yapmaktadır (4). Preterm eylemin tanısı, geleneksel olarak persistan uterin kontraksiyonların varlığı ve digital muayene ile servikste silinme ve/veya dilatasyon varlığının kombinasyonu ile konmaktadır (5). Bu kriterlerle tanı konulan olgularda yapılan randomize çalışmalarda, plasebo ile tedavi edilenlerin %40'ı termde doğum yapmıştır ve bu da false pozitif tanı oranının çok yüksek olduğunu göstermektedir (6). Ayrıca bu yöntemlerle tanı konulan olguların, tanı esnasında %25-50'sinde membranlar rüptüre veya serviks 3 cm.den daha fazla dilate olup tokoliz şansı bulunmadığından erken tanının da önemi ortadadır. Bir diğer sorun ise yüksek false negatif tanı oranıdır. Bir çalışmada, klinik olarak preterm doğum olmadığı söylenen ve tedavi verilmeden evlerine gönderilen olguların %18'inin erken doğum yaptığı izlenmiştir (7).

Preterm doğum tanısında kullanılan semptom ve bulguların (pelvik bası, vaginal akıntıda artış, bel-sırt ağrısı ve menstruel-benzer kramplar) çoğu preterm doğum için nonspesifik olup aynı bulgular preterm eylem olmayan gebelerde de bulunabilmektedir (8,9).

Kontraksiyonların sıklığı da tanıda yeterli olamamaktadır. Hepsi de termde doğum yapan olgularda yapılan monitör kaydında, özellikle 24. haftadan sonra ve geceleri daha fazla olmak üzere kontraksiyon izlenmiştir (10). Öyleyse bu yöntem ile preterm eylem tanısı konulan olguların büyük bir bölümünde gereksiz tokoliz uygulanacaktır.

Dilatasyonun 3 cm'den daha az olduğu olgularda, servikal silinme ve dilatasyonun digital muayene ile tespit edilmesi subjektiftir (11,12).

Preterm doğum açısından riskli grubu belirleyecek basit ve etkili bir tarama testi geliştirildiğinde bu problemler çözülecektir.

Bu amaçla, biokimyasal belirteçler (östradiol, inflamasyon mediatörleri ve kortikotropin rele-

asing hormon ...), uterin aktivite monitörleri ve risk faktör skorlaması gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır (13). Ancak, bunlardan hiçbiri preterm eylem ve doğumun öngörüsünde klinik olarak yararlı bir tarama testi olmamıştır.

Son yıllarda, maternal-fetal birleşkede (fetal membranlar ve desidua arasında) bir ekstraselüler matriks protein olan fetal fibronektin (fFN), düşük veya yüksek riskli gebelerde preterm doğumun öngörüsünde kullanılmaya başlanmıştır. Servikal veya vaginal fFN belirli gestasyonel haftalarda veya seri olarak değerlendirilerek, bir çok çalışmada potansiyel bir prediktör olarak ortaya çıkmıştır. Ancak, yayınlanan sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerler çeşitli çalışmalarda oldukça farklı olup bazen optimalden uzak olarak bulunmuştur.

Gestasyonel kesenin uterin duvara implantasyonu ve tutunması süreci olan gebeliğin ilk yarısında servikovaginal sıvıda fFN mevcuttur. Ancak 20.haftadan sonra servikovaginal sıvıda fFN bulunması membranların desiduedan ayrıldığına işaret eder. Terme doğru eylemin başlaması ile tekrar fFN pozitifleşir. Böylece, diğer preterm doğum prediktörlerine göre, fFN'in servikovaginal sıvıda pozitifliği, en son fetal-maternal birleşkede ortaya çıkan patolojinin direkt kanıtı olarak gözlenmektedir. Lockwood, ilk kez servikovaginal sıvıda fFN'i ölçerek, 117 semptomatik gebede preterm eylemi, %82 sensitivite, %83 spesifisite, %83 PPD ve %81 NPD düzeylerinde öngördü (14). Daha sonra bunu takip eden 3 çalışmada fFN, preterm eylemi, öngörmede, geleneksel yöntemlere göre daha üstün bulunmuştur (15-17). Servikal açıklığın 3 cm'den az olduğu olgularda fibronektin testinin sensitivite ve spesifisitesi daha da yükselmiştir (18). Ayrıca bu çalışmada ortaya çıkan bir başka sonuç ise, geleneksel yöntemlere fibronektin testi eklendiğinde gereksiz tokolizlerin yapılmayacağı gibi, klinik olarak yanlış negatif tanı konulan olguların da teşhis edilebileceği ve yerinde tokoliz yapılabileceği ortaya çıkmıştır.

Yakın zamanda yapılan 13 çalışmanın derlemesinde, sensitivite ve spesitivite, %23-92 ve %59-97 arasında bulunmuştur (19). Semptomatik gebelerde ise bu oranlar %86-100 ve %46-81 arasında bulunmuştur. On dört çalışmayı içeren bir diğer yeni derlemede ise test performansını göstermek için "likelihood ratios" (LR) kullanılmıştır (20). Düşük ve yüksek riskli asemptomatik gebelerde, pozitif ve negatif LR, 3.2 ve 0.8 (düşük riskli, 37 haftadan önce doğum), 2.0 ve 0.6 (yüksek riskli, 37 haftadan önce doğum) ve 2.4 ve 0.6 (yüksek riskli, 34 haftadan önce doğum) olarak belirtilmiştir. Semptomatik gebelerdeki LH ise 4.6 ve 0.5 (37 haftadan önce doğum), 2.6 ve 0.2 (34 haftadan önce doğum) ve 5.0 ve 0.2 (test sonucundan sonraki 7 gün

içinde doğum)'dir. Bu derlemede preterm doğumu öngörmede, pretest ve posttest olasılığına göre yorum yapabilmek için LH, >10 ve <0.1 olması gerektiği, servikovaginal sekresyonlarda fFN varlığı, preterm doğumu öngörmede sadece sınırlı bir duyarlılığa sahip olduğu yorumuna varılmıştır. Bu iki derlemeden sonra daha çok çalışmayı içeren bir meta-analiz 1999 yılında yayınlanmıştır (21).

Bu meta-analizde, seçim kriterlerini taşıyan 27 çalışma dahil edilmiş, subgruplar ayrı, ayrı değerlendirilerek tüm çalışmalar kombine edilmiştir. Otuz yedi ve 34 haftadan önce preterm doğumu belirlemede overall sensitivite %56 ve 61, spesifisite %84 ve 83 olarak hesaplanmıştır. Doğumu, 7,14,21 ve 28 gün içinde belirlemede sensitivite oranları %76, 68, 61 ve 43, spesifisite oranları ise %88, 89, 91 ve 93 olarak bulunmuştur. Semptomatik olguları içeren subgruplarda ise aynı günler içerisinde doğumu belirlemede, sırasıyla %89, 78, 76 ve 71 sensitivite oranları, %86, 86, 88 ve 83 spesifisite oranları hesaplanmıştır. Sonuç olarak, semptomatik olgularda, servikavaginal fFN tayininin, preterm doğumu öngörmede en etkili yöntemlerden biri olduğu belirtilmiştir.

Preterm doğum öngörüsünde servikovaginal fFN'in etkenliğinin araştırıldığı bir başka meta-analizde ise prospektif, kohort çalışmalar ele alınmıştır (22). Pozitif test ile 37 haftadan önce doğum arasındaki en kuvvetli ilişki düşük risk grubunda bulunmuştur (LR 7.5; %95 CI 4.6, 12.3). Bu ilişki ayrıca yüksek riskli gebelerde de bulunmuştur (LR 3.5; %95 CI 2.6, 4.6). Yüksek riskli bir gebede negatif bir test ise preterm doğum olasılığında bir azalma ile birlikte bulunmuştur (LR 0.4; %95 CI 0.3, 0.5). Sonuç olarak, servikovaginal sekresyonlarda fFN pozitifliği, hem yüksek hem de düşük riskli grupta preterm doğum riskinin arttığını göstermiştir.

Bu konu ile ilgili en son yapılan bir meta-analizde ise fFN'in kantitatif değerlendirilmesinin etkenliği araştırılmıştır (23). Bu çalışmada servikovaginal fFN değerinin ≥ 50 ng/mL olan gebeler preterm doğum açısından riskli olarak kabul edilmişlerdir. Ancak bu değer 300 ng/mL'ye kadar artan seviyeleri gittikçe artan preterm doğum riskini göstermiştir. Bu değer üstünde risk değişmemiştir. Bununla beraber 24-30. Gebelik haftaları arasında, 50 ng/mL'lik fFN değeri 35 haftadan önce preterm doğumu belirlemede yeterli bir kesme değer olarak kabul edilebileceği sonucuna varılmıştır.

Preterm doğum öngörüsünde kullanılan bir başka test olan transvaginal servikal ultrasonografi ve fetal fibronektinin kombine kullanımı ile ilgili yapılan bir çalışmada, pozitif fFN + kısa servikste preterm doğum riskinin arttığı, her ikisinin de tersi olduğu durumda ise mükemmel NPD'e ulaşıldığı gözlenmiştir (24). Negatif fFN ile beraber kısa ser-

viksin varlığı halihazırda eylemin olmadığı, ancak gerçekleştiği takdirde durdurulmasının zor olabileceğini göstermektedir. Yakın zamanda yayınlanan bir başka çalışmada ise düşük riskli grup taranmıştır (25). Taranan 5000'den fazla olgunun %3.5'inde pozitif fFN bulunmuş olup, %1.5'inde ise 15 mm.den kısa servikal uzunluk bulunmuştur. Servikal uzunluğun kısa bulunduğu olgularda 33 haftadan önce preterm doğum için relatif risk 46.2 (%95 CI 18.8-113.6), pozitif fFN için relatif risk 8.1 (%95 CI 3.8-17.5) ve sigara içenlerde relatif risk 4.4 (%95 CI 2.2-9.1) olarak bulunmuştur. Preterm doğumun öngörüsünde 23.hafta fFN pozitifliği, sigara içimine göre 2 kat daha fazla duyarlı iken servikal uzunluk ölçümüne göre 6 kat daha az duyarlı olarak bulunmuştur. Henüz yayınlanmamış olan bizim çalışmamızda da buna benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Özet olarak preterm doğum tanısı sıklıkla kesin olmamakta ve tedavisi bazı riskleri taşımaktadır. Tanısal duyarlılığı artırarak gereksiz tedaviden kaçınılmalı ve ideal olarak preterm doğum için taramada liberal, tanı ve tedavide ise konservatif olunmalıdır. Preterm doğum açısından riskli olan bir hasta ile ilk karşılaşıldığında hedef sensitivite, hastanın değerlendirilmesinde ise hedef spesifisite olmalıdır.

Sonuç olarak, preterm doğum öngörüsünde, fFN yararlı bir tanısal araçtır. Ancak fFN, preterm doğum öngörüsünde, hastanın kliniği, servikal uzunluk ölçümü ve takibi sonucunda elde ettiğimiz verilere göre kullanılmalıdır. Özellikle öğleden sonra ve akşamın erken saatlerindeki yanlış preterm doğum tanılarından kaçınılmalıdır.

KAYNAKLAR

- Guyer B, Strobino DM, Ventura SJ et al: Annual summary of vital statistics – 1994. *Pediatrics* 1995; 96:1029.
- Hack M, Taylor HG, Klein N et al: School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994; 331:756.
- National Center for Health Statistics, p.21. DHHS Publ. No. HSRA-MCH-95-1, 1995.
- Lockwood CL, Senyei AE, Dische MD, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669-74.
- Gonik B, Creasy RK: Preterm labor: its diagnosis and management. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:3.
- King JF, Grand A, Keirse MJN et al: Betamimetics in preterm labour: an overview of randomised controlled trials. *Br J Obstet Gynecol* 1988; 95:211.
- Pircon RA, Strassner HT, Kirz DS et al: Controlled trial of hydration and bed rest versus rest alone in the evaluation of preterm uterine contractions. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:775.
- Copper R, Goldenberg RL, Davis RO et al: Warning symptoms, uterine contractions and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:748.
- Iams JD, Johnson FF, Parker M: A prospective evaluation of the signs and symptoms of preterm labor. *Obstet Gynecol* 1994; 84:227.
- Moore TR, Iams JD, Creasy RK et al: Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:517.
- Stubbs TM, Van Dorsten JP, Miller MC: The preterm cervix and preterm labor: relative risks, predictive values, and change over time. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:829.
- Holcomb WL, Smeltzer JS: Cervical effacement: variations in belief among clinicians. *Obstet Gynecol* 1991; 78:43.
- McLean M, Walters WA, Smith R. Prediction and early diagnosis of preterm labor: a critical review. *Obstet Gynecol Surv* 1993; 48:209-25.
- Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR et al: Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med* 1991; 325:669.
- Iams JD, Casal D, McGregor JA et al: Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:141.
- Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM et al: Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in symptomatic patients – A multicenter trial (Abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:303.
- Adeza Biomedical: Presentation to the United States Food and Drug Administration. April 6, 1995.
- Iams JD: Reply to a letter from M. Plaut. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:79.
- Revah A, Sue-A-Quan A, Hannah M. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: a systematic review of the literature (abstract). *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:S53.
- Chien PFW, Khan KS, Ogston S, Owen P. The diagnostic accuracy of cervico-caginal fetal fibronectin in predicting preterm delivery: an overview. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:436-44.
- Leitch H, Egarter C, Kaider A, Hohlagschwandtner M, Berghammer P, Husslein P. Cervicovaginal fetal fibronectin as a marker for preterm delivery: A meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:1169-76.
- Faron G, Boulvain M, Irion O, Bernard PM, Fraser WD. Prediction of preterm delivery by fetal fibronectin: A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:153-8.
- Goepfert AR, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Thom E, VanDorsten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodocnik M, Dombrowski M, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study's quantitative fetal fibronectin values and the prediction of spontaneous preterm birth. The National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 1480-3.
- Rizzo G, Capponi A, Arduini D et al: The value of fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions and of ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting premature delivery in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1146-51.
- Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation; relative risk of early preterm delivery. *BJOG* 2000; 107:1276-81.