



Sikiön fibronektiinin  
entsyymi-immunoanalyysi  
ja Rapid fFN™  
TLiQ®-järjestelmään

## TIETOA TERVEYDENHUOLLON HENKILÖKUNNALLE

### TESTI AVUKSI ENNENAIKAISEN SYNNYTYKSEN RISKIN ARVIOINNISSA

Tämän esitteen on laatinut Hologic, Inc. ja sen avulla voit tutustua sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tai TLiQ®-järjestelmään tarkoitetun Rapid fFN:n kliiniseen tulkintaan. Yhdessä muiden kliinisten tietojen kanssa sikiön fibronektiinin testaus kohdunkaulan tai emättimen eritteistä naisilla, joilla epäillään olevan ennenaikaisen synnytyksen riski, ja raskaudenaikaisilla rutiinikäynnillä käyvillä naisilla, auttaa sinua ja potilaitasi saamaan arvokasta tietoa näiden raskaudesta, muiden muassa ennenaikaisen synnytyksen riskistä. Ylimääräisiä kopioita tästä esitteestä saa soittamalla numeroon +1-888-PRETERM tai +1 (508) 263-2900.

### KÄYTTÖTARKOITUS

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysi ja TLiQ-järjestelmälle tarkoitettu Rapid fFN ovat laitteita, joita käytetään apuna ennenaikaisen synnytyksen riskin arvioinnissa  $\leq 7$  tai  $\leq 14$  päivän kuluessa kohdunkaulan näytteen ottamisesta raskaina olevilla naisilla, joilla on merkkejä ja oireita ennenaikaisesta synnytyksestä, ehjät sikiökalvot ja minimaalisesti avautunut kohdunkaula ( $< 3$  cm) ja joilta näytteet on otettu raskausviikkojen 24+0 ja 34+6 välillä.

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin 99,5 %:n ja 99,2 %:n negatiiviset prediktiviset arvot synnytykselle  $\leq 7$  ja  $\leq 14$  päivän kuluessa merkitsevät sitä, että synnytystä ei erittäin todennäköisesti ole odotettavissa mainituissa aikarajoissa. Lisäksi vaikka positiivisten prediktivisten arvojen todettaisiin olevan 12,7 % ja 16,7 % synnytykselle  $\leq 7$  ja  $\leq 14$  päivän kuluessa, vastaavassa järjestyksessä, se merkitsee suurin piirtein nelinkertaista kasvua synnytyksen arvioinnin luotettavuudelle verrattuna siihen, että testitietoja ei olisi.

Lisäksi nämä laitteet on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muun kliinisen tiedon kanssa avuksi ennenaikaisen synnytyksen arviointiin raskausviikolla  $\leq 34+6$ , kun kohdunkaulan tai emättimen näyte on otettu raskaudenaikaisen rutiinikäynnin yhteydessä raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä naisilla, joilla on yksisikiöinen raskaus. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin negatiivinen prediktivinen arvo on 96,4–97,9 %, minkä vuoksi on erittäin todennäköistä, että synnytystä ei ole odotettavissa mainituissa aikarajoissa. Positiivinen prediktivinen arvo on 13,3–31,7 % synnytykselle raskausviikolla  $\leq 34+6$  ja se ilmaisee suurin piirtein 4–7-kertaista kasvua synnytyksen arvioinnin luotettavuudessa verrattuna siihen, että testitietoja ei olisi.

Reaaliaikaisen sikiön fibronektiinitestin tuloksen, joka on nopeasti saatavilla Rapid fFN:n avulla, kliininen käyttö edustaa merkittävää ja äärimmäisen kipeästi kaivattua parannusta ennenaikaisen synnytyksen hallinnassa.

### ENNENAIKAINEN SYNNYTYS: KLIININEN ONGELMA

Yhdysvaltain noin 4 000 000 vuosittaisesta synnytyksestä noin 400 000 on ennenaikaisia. Ennenaikainen synnytys, jonka American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) on määritellyt synnytykseksi ennen 37. raskausviikkoa, on tavallisimpana syynä muuhun kuin kromosomiseen vastasyntyneiden sairaaloiisuuteen tai perinataalikuolleisuuteen (lapsen kuolemaan neljän ensimmäisen elinviikon aikana). Uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen oireita ovat muiden muassa kohdun supistukset, muutokset valkovuodossa, emätinvuoto, selkä- ja vatsakipu, painetta lantiossa sekä kouristelu. Diagnostisia menetelmiä uhkaavan ennenaikaisen synnytyksen identifioimiseksi ovat muiden muassa kohdun toiminnan seuranta ja digitaalinen kohdunkaulan tutkimus, jolla voidaan arvioida kohdunkaulan mittaa. Näiden menetelmien on osoitettu olevan

rajoittuneita, sillä minimaalinen kohdunkaulan avautuminen (< 3 cm) ja kohdun toiminta ovat normaaleja, eivätkä ne välttämättä ole oireita ennenaikaisesta synnytyksestä (5,12,14). Vaikka useita seerumin biokemiallisia merkkiaineita on kehitetty, yhtään niistä ei ole laajalti hyväksytty praktiseen kliiniseen käyttöön (6,7). Kohdunkaulan ja emättimen eritteissä ilmenevä sikiön fibronektiini, jota mitataan joko entsyymi-immunologisella menetelmällä tai Rapid fFN:llä, on saanut yhä lisääntyvää hyväksyntää praktiseen kliiniseen käyttöön.

## **SIKIÖN FIBRONEKTIINI: ÄIDIN JA SIKIÖN YHTYMÄKOHDASSA**

Sikiön fibronektiini, fibronektiinin isoformi, on sikiöpussin kalvon solunulkoisen matriisin pääkomponentti. Sikiön fibronektiini voidaan erottaa muista fibronektiiniperheen jäsenistä sen sisältämän ainutlaatuisen kohdan, joka tunnetaan nimellä III-CS, perusteella. Tiedemiehet ovat kehittäneet monoklonaalisen vasta-aineen, nimeltä FDC-6, joka tunnistaa erityisesti sikiön fibronektiinin III-CS:n (8-10). Istukan immunohistokemialliset tutkimukset ovat osoittaneet, että sikiön fibronektiiniä on vain kohdussa äidin ja sikiön välisen kiinnittymiskohdan solunulkoisessa matriisissa, äidin ja sikiön suonikalvoissa (5,11). Näissä tutkimuksissa annetaan ymmärtää, että sikiön fibronektiini on erityisen nukkainen istukan suonikalvon trofoblastien tuote, joka kattaa sikiöpussin reuna-alueen ja kiinnittyy äidin kohdun katokalvoon. Sikiön fibronektiinin ainutlaatuisen sijainnin (istukan ja sikiöpussin vieressä) vuoksi on suoritettu lukuisia kliinisiä kokeita sikiön fibronektiinin ilmenemisen kohdunkaulassa ja emättimessä ja ennenaikaisen raskauden riskin yhteyden tutkimiseksi.

Sikiön fibronektiini voidaan havaita kohdunkaulan eritteissä naisilla koko raskauden ajan monoklonaalisiin vasta-aineisiin pohjautuvan immunoanalyysin avulla. Sikiön fibronektiiniä pääsee kohdunkaulan tai emättimen eritteisiin raskauden ensimmäisten 24 viikon aikana, mutta normaaleissa raskauksissa se vähenee raskausviikkojen 24 ja 34 välillä. Sen merkitystä emättimessä raskauden ensimmäisten 24 viikon aikana ei ole vielä ymmärretty. Se saattaa kuitenkin kuvastaa erityisen nukkaista trofoblastipopulaatiota ja istukan normaalia kasvua. fFN:n havaitsemisen kohdunkaulan tai emättimen eritteissä täysien raskausviikkojen 24 ja 34 välillä on todettu liittyvän ennenaikaiseen synnytykseen oireellisilla (5, 12-16) ja oireettomilla raskaana olevilla naisilla (17-20).

## **YHTEENVETO: SIKIÖN FIBRONEKTIINI KLIINISENÄ TYÖKALUNA**

Kaksi kliinistä tutkimusta on suoritettu sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin turvallisuuden ja tehokkuuden osoittamiseksi riskitekijän arvioinnissa ennenaikaiselle synnytykselle.

Ensimmäisessä kokeessa määritettiin, että sikiön fibronektiinin ilmenemistä emättimen eritteissä voidaan käyttää ennenaikaisen synnytyksen riskin arvioinnissa  $\leq 7$  tai  $\leq 14$  päivän kuluessa näytteen ottamisesta (kuten on kuvattu kohdassa Käyttötarkoitus) oireellisilla raskaana olevilla naisilla, joilla on merkkejä ja oireita ennenaikaisesta synnytyksestä. Tässä samassa kokeessa, johon osallistui 763 naista 10 eri sairaalassa, määritettiin myös, että sikiön fibronektiinin ilmeneminen liittyy myös muihin kliinisiin ominaisuuksiin, muiden muassa synnytykseen täysillä raskausviikoilla  $\leq 36$  (ennenaikainen synnytys) ja vastasyntyneen hyvinvointiin. Sikiön fibronektiinitestin positiivinen tulos viittaa ennenaikaisen synnytyksen kohonneeseen riskiin, johon kuuluvat myös seuraukset vastasyntyneelle. Toisaalta sikiön fibronektiinitestin negatiivinen tulos on vahva osoitus edistyvästä raskaudesta ja täysiaikaisesta synnytyshetkestä. Oireellisilla naisilla, joiden sikiön fibronektiinitestin tulos on negatiivinen, on alle 1 % mahdollisuus synnyttää  $\leq 7$  tai  $\leq 14$  päivän kuluessa näytteen ottamisesta. Kuitenkin muiden kliinisten todisteiden puuttuessa sikiön fibronektiinitestin negatiivinen tulos on osoituksena vähentyneestä ennenaikaisen synnytyksen riskistä. Asiaa tulee tarkastella muiden tietojen valossa, kun tehdään päätöksiä potilaan hoidosta.

Toisessa kliinisessä kokeessa määritettiin, että sikiön fibronektiinin ilmeneminen joko kohdunkaulan tai emättimen näytteessä, joka on otettu oireettomilta raskaana olevilta naisilta suurin piirtein raskausviikolla 24, identifioi sen raskaana olevan naisjoukon, joka tulee synnyttämään raskausviikolla  $\leq 34+6$ . Tässä 2929 oireettoman raskaana olevan naisen tutkimusjoukossa positiivinen kohdunkaulasta otetun sikiön fibronektiinitestin tulos raskausviikolla 24 liittyi keskimäärin 9-kertaiseen kohonneeseen riskiin synnyttää raskausviikolla  $\leq 34+6$ . Raskausviikolla  $\leq 34+6$  tapahtuvan synnytyksen todennäköisyys oli 4,4 %. Näin ollen 31,7 %:n positiivinen prediktioarvo kohdunkaulan näytteille merkitsee noin 7-kertaista kasvua synnytyksen arvioinnin luotettavuudessa verrattuna siihen, että testitietoja ei olisi. Tärkeämpää on se, että kohdunkaulassa tai emättimessä ilmenneeseen sikiön fibronektiiniin liittyy noin raskausviikolla 24 lähes 60-kertaisesti kohonnut todennäköisyys varhaisesta

ennenaikaisesta synnytyksestä, ts. synnytys raskausviikolla < 28, jolloin vastasyntyneen terveys saattaa suuresti vaarantua. Lisäksi kohdunkaulassa tai emättimessä ilmeneeseen sikiön fibronektiiniin liittyy raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä 4–10-kertaiseksi kohonnut riski synnyttää raskausviikolla ≤ 34+6. Tämän tutkimuksen tulokset osoittavat lisäksi, että sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysiä tulisi käyttää yhdessä kaiken muun saatavilla olevan kliinisen tiedon kanssa, jotta voitaisiin arvioida mahdollisimman tarkasti ennenaikaisen synnytyksen riski raskausviikolla ≤ 34+6 oireettomilla naisilla, jotka on tutkittu raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä.

Kolmannessa vastaavassa tutkimuksessa 587 kohdunkaulasta tai emättimestä sekä oireellisilta että oireettomilta raskaana olevilta naisilta otettua näytettä osoitti yhtäpitävyyden Rapid fFN:n ja fFN-entsyymi-immunoanalyysin välillä. Testit olivat yhtäpitävät 94,9 %:ssa tapauksista (kappa-kerroin = 0,81; 95 % luottamusväli [0,75, 0,88] Taulukko 1).

**Taulukko 1**

**Yhtäpitävyys fFN-entsyymi-immunoanalyysin ja TLI®-järjestelmän Rapid fFN:n välillä (n=587) oireellisilla ja oireettomilla naisilla**

	fFN-entsyymi-immunoanalyysi (+)	fFN-entsyymi-immunoanalyysi (-)	
Rapid fFN (+)	77	17	94
Rapid fFN (-)	13	480	493
	90	497	587

**SIKIÖN FIBRONEKTIINI: KLIINISEN KOKEEN TULOKSET**

**Riskinarviointi oireellisilla potilailla**

Yhdysvalloissa suoritettiin prospektiivinen tutkimus 763 raskaudesta 10 sairaalassa emättimessä ilmenevän sikiön fibronektiinin yhteyden arvioimiseksi ennenaikaiseen raskauteen. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysiä käytettiin ennenaikaisen synnytyksen riskin arvioinnissa oireellisilla raskaana olevilla naisilla, jotka täyttivät seuraavat kliiniset kriteerit:

- Odottamattomaan raskausajan hoitoon osallistuminen
- Merkkejä ja oireita ennenaikaisesta synnytyksestä rajoittuen seuraaviin:
  - Kohdun supistukset (kivuliaat tai kivuttomat)
  - Ajoittainen alavatsakipu, lievä selkäkipu, painetta lantiossa
  - Emätinvuotoa toisella tai kolmannella raskauskolmanneksella
  - Kuukautiskipujen kaltaista suolistokouristelua (ripulinen tai ripuliton)
  - Muutokset valkovuodossa (määrä, väri tai koostumus)
  - Epämääräistä epämiellyttävyyden tuntua, jota potilas luonnehtii seuraavasti: "en tunne oloani hyväksi"
- Raskaus on edennyt viikolle 24+0 tai 34+6
- Sikiökalvot eivät ole puhjenneet
- Kohdunkaula on avautunut minimaalisesti (< 3 cm)

**Sikiön fibronektiinin yhteys synnytyksen ajankohtaan (päätetapahtumaan)**

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin tutkimuksella, johon osallistui 763 raskaana olevaa naista, joilla oli ennenaikaiseen synnytykseen tavallisesti liitettyjä merkkejä ja oireita. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tuloksen yhteys synnytyksen ajankohtaan ≤ 7 ja ≤ 14 päivän kuluessa (päätetapahtuma) on osoitettu taulukossa 2. ≤ 7 päivän kuluessa tapahtuvalle synnytykselle herkkyys ja tarkkuus sekä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin positiiviset ja negatiiviset prediktiviset arvot olivat vastaavassa järjestyksessä 86,4 %, 82,3 %, 12,7 % ja 99,5 %. ≤ 14 päivän kuluessa tapahtuvalle synnytykselle herkkyys ja tarkkuus sekä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin positiiviset ja negatiiviset prediktiviset arvot olivat vastaavassa järjestyksessä 83,3 %, 82,9 %, 16,7 % ja 99,2 %.

**Taulukko 2**  
**Herkkyys ja tarkkuus sekä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin**  
**positiiviset ja negatiiviset prediktiviset arvot**  
**≤ 7 ja ≤ 14 päivän kuluessa tapahtuvalle synnytykselle oireellisilla naisilla (n=763)<sup>a</sup>**

Synnytys	n (%)	Herkkyys (95 % CI)	Tarkkuus (95 % CI)	Pred. arvo + (95 % CI)	Pred. arvo – (95 % CI)
≤ 7 päivää	22 (2,9 %)	86,4 % (66,4, 95,3)	82,3 % (79,4, 84,9)	12,7 % (4,2, 33,7)	99,5 % (98,7, 99,8)
≤ 14 päivää	30 (3,9 %)	83,3 % (66,3, 93,7)	82,9 % (80,0, 85,4)	16,7 % (7,3, 33,7)	99,2 % (98,3, 99,6)

<sup>a</sup>Synnytysten osuus kumpanakin ajankohtana (päätetapahtumana) on laskettu luvun 763 ollessa nimittäjänä

### Muut kliiniset tiedot oireellisilla naisilla

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tuloksella oli yhtymäkohtia myös muiden kliinisten ominaisuuksien kanssa, joita ovat muiden muassa synnytys täydellä raskausviikolla ≤ 36 (ennenaikainen synnytys) ja vastasyntyneen hyvinvointi. Herkkyys ja tarkkuus sekä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin positiiviset ja negatiiviset prediktiviset arvot olivat vastaavassa järjestyksessä 41,3 %, 86,2 %, 44,7 % ja 84,5 % synnytykselle raskausviikolla ≤ 36 (162 henkilöä tai 21,2 % 763 tutkitusta naisesta, jotka synnyttivät raskausviikolla ≤ 36).

Sikiön fibronektiinitestin tuloksen yhteys vastasyntyneen hyvinvointiin on osoitettu taulukossa 3.

**Taulukko 3**  
**Vastasyntyneen hyvinvointi oireellisilla naisilla jaettuna ryhmiin**  
**sikiön fibronektiinitestin tuloksen mukaan<sup>a</sup>**

		fFN +	fFN –	p-arvo <sup>b</sup>
Tutkimuskohteita yhteensä	n (%)	150 (19,7 %)	613 (80,3 %)	—
Lapsen paino (grammaa)	Keskim. SD n Vaihteluväli	2804 776,2 154 625–4280	3242,8 582,7 636 835–5800	0,0001
Lapsen paino (grammaa) n (%)	<1500 <2500	11 (7,1 %) 57 (37,0 %)	6 (0,9 %) 69 (10,8 %)	0,00005 <0,00001
Vastasyntyneiden sairaalloisuus Hengitysvajaus	n (%)	18 (11,7 %)	22 (3,5 %)	0,0001
NICU-admissio	n (%)	44 (28,6 %)	68 (10,7 %)	<0,000001
Sairaalassaolopäivät neonataaliaikana		5,9±11,1	2,9±7,1	0,01

Tutkittujen naisten määrä, sikiön fibronektiinitestin positiivisten tulosten jakautuminen, herkkyys ja positiivisen testin prediktivinen arvo synnytykselle ≤ 7 päivän kuluessa näytteen ottamisesta oireellisilla raskausviikolla < 32 olevilla naisilla ja raskausviikolla ≥ 32 olevilla naisilla on osoitettu taulukossa 4. Positiivisten testien osuus ja sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin herkkyys

ovat samat naisille ennen ja jälkeen 32. raskausviikon. Oireellisten hoitoon hakeutuvien naisten ja samoin synnytysten lukumäärä kasvaa asteittain sitä mukaa, kun raskausikä etenee.

**Taulukko 4**  
**Oireellisten tutkimuskohteiden ja sikiön fibronektiinitestin tulosten jakautuminen ennen ja jälkeen 32. raskausviikon<sup>a</sup>**

EGAS <sup>a</sup> (viikkoa)	Tutkimuskoh- teita N	fFN + <sup>b</sup> n (%)	Herkkyys (%) (fFN+/Synn. ≤7 päivää)	Pred. arvo + (%) (Synn. ≤7 päivää/fFN+)
< 32 viikkoa	483	91 (18,8 %)	8/9 (88,9 %)	8/91 (8,8 %)
≥ 32 viikkoa	280	59 (21,0 %)	11/13 (84,6 %)	11/59 (18,6 %)
YHTEENSÄ	763	150 (19,7 %)	19/22 (86,4 %)	19/150 (12,7 %)

<sup>a</sup>Arvioitu raskausikä näytettä otettaessa

<sup>b</sup>fFN + = Positiivinen sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tulos

Tässä prospektiivisessä tutkimuksessa arvioitiin myös muiden kliinisten tekijöiden kykyä arvioida ennenaikaisen synnytyksen riskiä ja niitä verrattiin sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysiin. Herkkyys, tarkkuus, positiiviset ja negatiiviset prediktiviset arvot ja niiden 95 % luottamusvälit synnytykselle ≤ 7 päivän kuluessa on sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin, kohdunkaulan avautumisen, kohdun toiminnan, emätinvuodon ja sukuelinten infektioiden (bakteerivaginoosi) osalta annettu taulukossa 5.

**Taulukko 5**  
**Herkkyys ja tarkkuus sekä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin positiiviset ja negatiiviset prediktiviset arvot riskitekijöille oireellisilla naisilla**

Riskitekijä	n	Positiivinen testi Määritely <sup>a</sup>	Herkkyys (95 % CI) <sup>b</sup>	Tarkkuus (95 % CI)	Pred. arvo + (95 % CI)	Pred. arvo – (95 % CI)
fFN-entsyymi- immunoanalyysi	763	≥ 0,05 µg/ml	86,4 % (66,4 %, 95,3 %)	82,3 % (79,4 %, 84,9 %)	12,7 % (4,2 %, 33,7 %)	99,5 % (98,7 %, 99,8 %)
Kohdun toiminta	750	≥ 4 cntx/hr	54,5 % (34,5 %, 73,1 %)	75,3 % (72,0 %, 78,3 %)	6,3 % (1,4 %, 24,3 %)	98,2 % (96,9 %, 98,9 %)
Kohdunkaulan avautuminen	757	> 1 cm	38,1 % (20,6 %, 59,4 %)	88,3 % (85,8 %, 90,4 %)	8,5 % (2,1 %, 27,9 %)	98,0 % (96,7 %, 98,8 %)
Emätin- vuoto	759	Millainen tahansa vuoto	40,9 % (23,0 %, 61,6 %)	85,2 % (82,4 %, 87,6 %)	7,6 % (1,9 %, 26,3 %)	98,0 % (96,7 %, 98,7 %)
Nousevat sukuelinten infektiot	763	Bakteeri- vaginoosi	9,1 % (2,5 %, 27,8 %)	84,1 % (81,2 %, 86,5 %)	1,7 % (0,1 %, 17,6 %)	97,3 % (95,9 %, 98,2 %)

<sup>a</sup>Raja-arvo, jolla määriteltiin positiivinen testitulos herkkyiden ym. määritystä varten.

<sup>b</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)

## **Riskinarviointi oireettomilla potilailla**

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin turvallisuutta ja tehokkuutta riskitekijän määrittäjänä ennenaikaiselle synnytykselle raskausviikolla  $\leq 34+6$  arvioitiin prospektiivisessa tutkimuksessa, johon osallistui 2929 yksisikiöistä raskautta 10 sairaalassa Yhdysvalloissa. Kohdunkaulan ja emättimen näytteet otettiin oireettomilta raskaana olevilta naisilta raskaudenaikaisella rutiinikäynnillä raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä.

## **Sikiön fibronektiinin ilmenemisen yhteys synnytyksen ajankohtaan (päätetapahtumaan)**

Tämän tutkimuksen ensisijaisena päätetapahtumana oli spontaani ennenaikainen synnytys raskausviikolla  $\leq 34+6$ . Toissijaisina päätetapahtumina olivat synnytys raskausviikolla  $< 28$ , nousevat sukuelinten infektiot ja vastasyntyneen terveys. 2929 tähän tutkimukseen osallistuneesta naisesta 127 (4,4 %) synnytti raskausviikolla  $\leq 34+6$  ja 19 (0,7 %) raskausviikolla  $< 28$ . Niistä 2915 kohdunkaulan ja 2922 emättimen näytteestä, jotka otettiin raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välillä, 82 (2,8 %) ja 101 (3,5 %), vastaavassa järjestyksessä, oli sikiön fibronektiinin osalta positiivisia. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testituloksen yhteys synnytykseen raskausviikoilla  $< 28$  ja  $\leq 34+6$  raskausviikon 24 käyntikerralla otettujen emättimen ja kohdunkaulan näytteiden osalta on osoitettu taulukossa 6a. Vastaavasti raskausviikon 26 käyntikerralla otettiin 2431 kohdunkaulan ja 2435 emättimen näytettä, joista 82 (3,4 %) ja 84 (3,4 %), vastaavassa järjestyksessä, oli sikiön fibronektiinin osalta positiivisia. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testituloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  on osoitettu taulukossa 6b. Raskausviikon 28 käyntikerralla otettiin 2308 kohdunkaulan ja 2312 emättimen näytettä. Kohdunkaulan ja emättimen näytteistä yhteensä 60 (2,6 %) ja 72 (3,1 %) oli positiivisia vastaavassa järjestyksessä. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testituloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  raskausviikon 28 käyntikerralla on osoitettu taulukossa 6c. Sikiön fibronektiinitestin tulokset raskausviikon 30 käyntikerralla osoittivat, että 2422 kohdunkaulasta ja 2425 emättimestä otetuista näytteistä 79 (3,3 %) ja 82 (3,4 %), vastaavassa järjestyksessä, oli positiivisia sikiön fibronektiinin osalta. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testituloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  raskausviikon 30 käyntikerralla on osoitettu taulukossa 6d. Sikiön fibronektiinin esiintyminen joko kohdunkaulan tai emättimen näytteessä raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä ilmentää sitä naisten osajoukkoa, jolla on erittäin korkea riski synnyttää raskausviikolla  $\leq 34$ . Tähän joukkoon kuuluvat myös monet, jotka synnyttävät raskausviikolla  $< 28$ , jolloin vastasyntyneen terveys saattaa suuresti vaarantua.

**Taulukko 6a**  
**Kohdunkaulasta ja emättimestä raskausviikon 24 käyntikerralla<sup>a</sup>**  
**otetun sikiön fibronectiinitestin tuloksen yhteys synnytykseen raskausviikoilla**  
**< 28 ja ≤ 34+6 (n=2929)**

Tulos	Synn. (n) <sup>b</sup>	Herkkyys % (95 % CI) <sup>c</sup>	Tarkkuus % (95 % CI)	Pred. arvo + % (95 % CI)	Pred. arvo – % (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Kohdunkaula (n=2915) <sup>d</sup>						
< 28 viikkoa	19	63,2 % (41,0, 80,9)	97,6 % (96,9, 98,1)	14,6 % ( 4,9, 36,2)	99,8 % (99,5, 99,9)	59,2 (23,9, 146,5)
≤ 34 viikkoa	127	20,5 % (14,9, 28,3)	98,0 % (97,4, 98,5)	31,7 % (24,2, 40,2)	96,4 % (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
Emätin (n=2922) <sup>e</sup>						
< 28 viikkoa	19	63,2 % (41,0, 80,9)	96,9 % (96,2, 97,5)	11,9 % ( 3,5, 33,1)	99,7 % (99,4, 99,8)	47,9 (19,2, 119,0)
≤ 34 viikkoa	127	18,9 % (13,0, 26,5)	97,2 % (96,6, 97,8)	23,8 % (17,2, 31,9)	96,3 % (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)

<sup>a</sup>Raskausviikon 24 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla  
<sup>b</sup>Synnytys raskausviikolla ≤ 34+6  
<sup>c</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)  
<sup>d</sup>n = 82 positiivista testitulosta kohdunkaulan fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 24 käyntikerralla  
<sup>e</sup>n = 101 positiivista testitulosta emättimen fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 24 käyntikerralla

**Taulukko 6b**  
**Kohdunkaulasta ja emättimestä raskausviikon 26 käyntikerralla<sup>a</sup>**  
**otetun sikiön fibronectiinitestin tuloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla**  
**≤ 34+6 (n=2435)**

Tulos	Synn. (n) <sup>b</sup>	Herkkyys % (95 % CI) <sup>c</sup>	Tarkkuus % (95 % CI)	Pred. arvo + % (95 % CI)	Pred. arvo – % (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Kohdunkaula (n=2431) <sup>d</sup>						
≤ 34 viikkoa	90	20,0 % (13,5, 29,9)	97,3 % (96,5, 97,8)	22,0 % (14,6, 31,6)	96,9 % (95,6, 97,1)	7,2 (4,5, 11,4)
Emätin (n=2435) <sup>e</sup>						
≤ 34 viikkoa	91	18,7 % (11,9, 27,9)	97,1 % (96,3, 97,7)	20,2 % (13,2, 29,6)	96,9 % (96,1, 97,5)	6,4 (4,0, 10,4)

<sup>a</sup>Raskausviikon 26 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 25+0 ja 26+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla  
<sup>b</sup>Synnytys raskausviikolla ≤ 34+6  
<sup>c</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)  
<sup>d</sup>n = 82 positiivista testitulosta kohdunkaulan fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 26 käyntikerralla  
<sup>e</sup>n = 84 positiivista testitulosta emättimen fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 26 käyntikerralla

**Taulukko 6c**  
**Kohdunkaulasta ja emättimestä raskausviikon 28 käyntikerralla<sup>a</sup>**  
**otetun sikiön fibronektiinitestin tuloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla**  
**≤ 34+6 (n=2312)**

Tulos	Synn. (n) <sup>b</sup>	Herkkyys % (95 % CI) <sup>c</sup>	Tarkkuus % (95 % CI)	Pred. arvo + % (95 % CI)	Pred. arvo – % (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Kohdunkaula (n=2308) <sup>d</sup>						
≤ 34 viikkoa	76	10,5 % (5,4, 19,4)	97,7 % (96,9, 98,2)	13,3 % (7,4, 22,7)	97,0 % (92,3, 97,6)	4,4 (2,2, 8,8)
Emätin (n=2312) <sup>e</sup>						
≤ 34 viikkoa	75	17,3 % (10,4, 27,4)	97,4 % (96,6, 97,9)	18,1 % (13,3, 32,8)	97,2 % (97,2, 98,4)	6,5 (3,8, 11,3)

<sup>a</sup>Raskausviikon 28 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 27+0 ja 28+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla

<sup>b</sup>Synnytys raskausviikolla ≤ 34+6

<sup>c</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)

<sup>d</sup>n = 60 positiivista testitulosta kohdunkaulan fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 28 käyntikerralla

<sup>e</sup>n = 72 positiivista testitulosta emättimen fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 28 käyntikerralla

**Taulukko 6d**  
**Kohdunkaulasta ja emättimestä raskausviikon 30 käyntikerralla<sup>a</sup>**  
**otetun sikiön fibronektiinitestin tuloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla**  
**≤ 34+6 (n=2425)**

Tulos	Synn. (n) <sup>b</sup>	Herkkyys % (95 % CI) <sup>c</sup>	Tarkkuus % (95 % CI)	Pred. arvo + % (95 % CI)	Pred. arvo – % (95 % CI)	Suhteellinen riski (95 % CI)
Kohdunkaula (n=2422) <sup>d</sup>						
≤ 34 viikkoa	66	25,8 % (16,8, 37,5)	97,4 % (96,6, 97,9)	21,5 % (13,3, 32,8)	97,9 % (97,2, 98,4)	10,3 (6,2, 17,0)
Emätin (n=2425) <sup>e</sup>						
≤ 34 viikkoa	66	16,7 % (10,1, 26,2)	97,0 % (96,2, 97,6)	13,4 % (7,4, 22,4)	97,7 % (97,0, 98,2)	5,7 (3,1, 10,5)

<sup>a</sup>Raskausviikon 30 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 29+0 ja 30+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla

<sup>b</sup>Synnytys raskausviikolla < 34+6

<sup>c</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)

<sup>d</sup>n = 79 positiivista testitulosta kohdunkaulan fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 30 käyntikerralla

<sup>e</sup>n = 82 positiivista testitulosta emättimen fFN-entsyymi-immunoanalyyssissä raskausviikon 30 käyntikerralla

## Muut kliiniset tiedot oireettomilla naisilla

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testituloksen yhteyttä synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  verrattiin muihin riskitekijöihin, joita arvioitiin raskausviikon 24 käyntikerralla. Muut arvioidut riskitekijät olivat potilaan kohdun toiminnan itsehavainnointi edeltävän kahden viikon ajalta, kohdunkaulan avautuminen  $\geq 1$  cm, emätinvuoto toisella raskauskolmanneksella, bakteerivaginoosi ja vähintään yksi aiempi ennenaikainen synnytys raskausviikolla  $\leq 34+6$ . Näiden riskitekijöiden yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  on osoitettu taulukossa 7. Bakteerivaginoosia lukuun ottamatta kullakin näistä riskitekijöistä on merkittävä yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$ .

**Taulukko 7**  
**Yhden muuttujan yhteys kaikista raskausviikon käyntikerralla 24<sup>a</sup>**  
**tutkituista riskitekijöistä synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  oireettomilla naisilla (n=2929)**

Riskitekijä	Pos. testi Määritely <sup>b</sup>	Herkkyys (95 % CI) <sup>c</sup>	Tarkkuus (95 % CI)	Pos. PV (95 % CI)	Neg. PV (95 % CI)	Suht. riski (95 % CI)
fFN-immunoanalyysi (Kohdunkaula) n=2915	$\geq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$ @24 viikkoa	20,5 % (14,9, 28,3)	98,0 % (97,4, 98,4)	31,7 % (24,2, 40,2)	96,4 % (95,6, 97,0)	8,9 (6,1, 12,9)
fFN-immunoanalyysi (Emätin) n=2922	$\geq 0,05$ $\mu\text{g/ml}$ @24 viikkoa	18,9 % (13,0, 26,5)	97,2 % (96,6, 97,8)	23,8 % (17,2, 31,9)	96,3 % (95,5, 97,0)	6,5 (4,4, 9,7)
Kohdun toiminta n=2929	2 viikkoa ennen 24. raskausviikkoa	31,5 % (23,4, 39,6)	83,1 % (81,7, 84,5)	7,8 % (5,5, 10,1)	96,4 % (95,7, 97,1)	2,2 (1,5, 3,1)
Kohdunkaulan avautuminen n=2929	$\geq 1$ cm @24 viikkoa	45,7 % (37,0, 54,3)	81,3 % (79,8, 82,7)	9,9 % (7,5, 12,4)	97,1 % (96,4, 97,7)	3,4 (2,4, 4,7)
Aiemp. PTD <sup>d</sup> n=1704	$\leq 34$ viikkoa	27,6 % (19,3, 37,8)	88,4 % (86,7, 89,8)	11,3 % (6,2, 19,6)	95,8 % (94,7, 96,7)	2,7 (1,7, 4,2)
Emätinvuoto n=2929	2. raskauskolmanneksen vuoto	16,5 % (10,1, 23,0)	90,9 % (89,9, 92,0)	7,6 % (4,5, 10,0)	96,0 % (95,3, 96,8)	1,9 (1,2, 3,0)
Bakt.vag. <sup>e</sup> n=2900	PH, epiteelisolut @24 viikkoa	29,4 % (21,2, 37,0)	76,9 % (75,6, 78,7)	5,5 % (3,8, 7,2)	96,0 % (95,2, 96,8)	1,4 (0,9, 2,0)

<sup>a</sup>Raskausviikon 24 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla

<sup>b</sup>Raja-arvo, jolla määriteltiin positiivinen testitulos herkkyuden ym. määrittystä varten

<sup>c</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)

<sup>d</sup>Aiemp. PTD: Aiempi ennenaikainen synnytys raskausviikolla  $\leq 34+6$

<sup>e</sup>Bakt.vag.: Bakteerivaginoosi (emätintulehdus) raskausviikon 24 käyntikerralla

Yleisesti ottaen näillä riskitekijöillä on yhtä suuri tai suurempi herkkyys ja ne ovat vähemmän tarkempia kuin sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tulokset. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin käyttö yhdessä muiden riskitekijöiden kanssa keskimäärin raskausviikolla 24 identifioi naisia, joilla on suurin riski synnyttää raskausviikolla  $\leq 34+6$ , ja vähentää muista riskitekijöistä johtuvien virheellisten positiivisten havaintojen määrää. Esimerkiksi taulukossa 8 osoitetut tulokset kuvaavat sitä, että positiivinen prediktioivinen arvon kohdunkaulan avautumiselle  $\geq 1$  cm (9,9 %) kasvaa, kun siihen lisätään sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testitulos (40,0 %). (Emättimestä otettujen näytteiden tulokset ovat samat, eikä niitä ole näytetty tässä.)

**Taulukko 8**  
**Prediktioivinen arvo sikiön fibronektiinitestin tuloksen**  
**ja kohdunkaulan avautumisen  $\geq 1$  cm väliselle yhteydelle oireettomilla naisilla**

Tulokset raskausviikon 24 käyntikerralla <sup>a</sup>	n	Synn. $\leq 34$ vkoa (n)	Synn. $\leq 34$ vkoa (%)
Kaikki tutkimuskohteet	2915	127	—
fFN+ <sup>b</sup>	82	26	31,7 %
CD $\geq 1$ cm <sup>c</sup>	583	58	9,9 %
fFN-, CD < 1 cm	2280	55	2,4 %
fFN+, CD < 1 cm	52	14	26,9 %
fFN-, CD $\geq 1$ cm	553	46	8,3 %
fFN+, CD $\geq 1$ cm	30	12	40,0 %

<sup>a</sup>Raskausviikon 24 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla

<sup>b</sup>fFN+: kohdunkaulan fFN-entsyymi-immunoanalyysin tulos positiivinen (+)

<sup>c</sup>CD: kohdunkaulan avautuminen

Aiempi enneaikainen synnytys on eräs enneaikaisen synnytyksen suurimmista riskitekijöistä, mutta siitä huolimatta Yhdysvalloissa keskimäärin 50 % enneaikaisista synnytyksistä tapahtuu aiemmin synnyttämättömillä naisilla. Taulukossa 9 on osoitettu sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin testituloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  aiemmin synnyttämättömillä naisilla sekä aiemmin synnyttäneillä naisilla jaettuna ryhmiin sen mukaan, ovatko he kokeneet enneaikaisen synnytyksen. (Emättimestä otettujen näytteiden tulokset ovat samat, eikä niitä ole näytetty tässä.)

**Taulukko 9**  
**Kohdunkaulasta raskausviikon 24 käyntikerralla<sup>a</sup> otetun sikiön fibronektiinitestin tuloksen yhteys synnytykseen raskausviikolla  $\leq 34+6$  synnyttämättömillä ja synnyttäneillä oireettomilla naisilla jaettuna ryhmiin sen mukaan, ovatko he kokeneet enneaikaisen synnytyksen (n=2929)**

	fFN <sup>b</sup> n (%)	PTD <sup>c</sup> n (%)	Herkkyys (95 % CI) <sup>d</sup>	Tarkkuus (95 % CI)	Pos. PV (95 % CI)	Neg. PV (95 % CI)	Suht. riski (95 % CI)
Synnyttämättömät n=1211	29 (2,4 %)	40 (3,3 %)	25,0 % (11,6, 38,4)	98,4 % (97,7, 99,1)	34,5 % (17,2, 51,8)	97,5 % (96,6, 98,4)	13,6 (7,4, 25,1)
Synnyttäneet n=1704	53 (3,1 %)	87 (5,1 %)	18,4 % (10,3, 26,5)	97,7 % (97,0, 98,4)	30,2 % (17,8, 42,5)	95,7 % (94,7, 96,7)	7,1 (4,4, 11,2)
PTD <sup>e</sup> n=212	8 (3,8 %)	24 (11,3 %)	20,8 % ( 4,6, 37,1)	98,4 % (96,6, 99,9)	62,5 % (29,0, 96,0)	90,7 % (86,7, 94,7)	6,7 (3,4, 13,3)
Ei PTD:tä n=1492	45 (3,0 %)	63 (4,2 %)	17,5 % (8,1, 26,8)	97,6 % (96,8, 98,4)	24,4 % (11,9, 37,0)	96,4 % (95,4, 97,4)	6,8 (3,8, 12,1)

<sup>a</sup>Raskausviikon 24 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla

<sup>b</sup>Positiivinen testitulos kohdunkaulan fFN-entsyymi-immunoanalyysissä raskausviikon 24 käyntikerralla

<sup>c</sup>Enneaikainen synnytys raskausviikolla  $\leq 34+6$

<sup>d</sup>95 % luottamusväli (ala- ja yläraja)

<sup>e</sup>PTD: Aiempi enneaikainen synnytys raskausviikolla  $\leq 34+6$

Kohdunkaulasta otetun sikiön fibronektiinitestin tuloksen yhteys vastasyntyneen hyvinvointiin on osoitettu taulukossa 10. (Emättimestä otettujen näytteiden tulokset ovat samat, eikä niitä ole näytetty tässä.)

**Taulukko 10**  
**Vastasyntyneen hyvinvointi jaettuna ryhmiin raskausviikon 24 käyntikerralla<sup>a</sup> suoritettun sikiön fibronektiinitestin tuloksen mukaan oireettomilla naisilla**

		fFN +	fFN –	p-arvo
Vastasyntyneitä yhteensä <sup>b</sup>	n (%)	81 (2,8 %)	2829 (97,2 %)	—
Lapsen paino (grammaa)	Keskim.	2587	3175	0,0001
	SD	1127	617	
	n	81	2829	
	Vaihteluväli	220-4895	195-6390	
Lapsen paino (grammaa)				
n (%)				
	<1500	18 (22,2 %)	52 (1,8 %)	0,001
	<2500	31 (38,3 %)	314 (11,1 %)	0,001
Vastasyntyneiden sairaalloisuus	n (%)			
Hengitysvajaus		17 (21,0 %)	68 (2,4 %)	0,001
Vastasyntyneen sepsis		4 (4,9 %)	13 (0,5 %)	0,040
Nekrotisoiva enterokoliitti		6 (7,4 %)	7 (0,2 %)	0,001
NICU-admissio	n (%)	24 (29,6 %)	156 (5,5 %)	0,001
Perinataalikuolleisuus	n (%)	6 (7,4 %)	15 (0,5 %)	0,001

<sup>a</sup>Raskausviikon 24 käynti tarkoittaa raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välistä raskausikää oireettomilla naisilla

<sup>b</sup>Vastasyntyneiden tiedot saatiin vain 2913 tutkimuskohteelta, jotka antoivat kohdunkaulanäytteen raskausviikon 24 käyntikerralla

## SIKIÖN FIBRONEKTIININ KLIININEN MERKITTÄVYYS

Kliininen kokemus sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyyseistä on rajoittunut havaintotutkimuksiin, joissa on todettu yhteys testituloksen ja synnytyksen todennäköisyyden välillä. Kliininen kokemus Rapid fFN:stä on rajoittunut havainnollisiin laboratorioissa tehtyihin yhtäpitävyydetutkimuksiin. Satunnaistettuja, valvottuja tutkimuksia ei vielä ole suoritettu sen määrittämiseksi, mikä on hoitoteho käytettäessä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysejä tai Rapid fFN:ää yhdessä muun uhkaavaan ennenaikaiseen synnytykseen liittyvän kliinisen tiedon kanssa. Tällaisten tutkimusten puuttuessa suositusten antaminen tietyistä hoitovaihtoehdoista ei ole mahdollista.

### Sikiön fibronektiinitestistä positiivisen tuloksen antavien naisten hoito

Oireellisilla raskaana olevilla naisilla, joiden sikiön fibronektiinitestin tulos on positiivinen, on kohonnut riski synnyttää ≤ 7 tai ≤ 14 päivän kuluessa näytteen ottamisesta ja synnyttää ennenaikaisesti täysillä raskausviikoilla ≤ 36. Oireettomilla raskaana olevilla naisilla, joiden sikiön fibronektiinitestin tulos on positiivinen, on kohonnut riski synnyttää raskausviikolla ≤ 34+6. Näin ollen positiivinen tulos sikiön fibronektiinitestistä lisää hoitohenkilön mahdollisuuksia ennakoita ennen aikaista synnytystä sekä oireettomilla raskaana olevilla naisilla että sellaisilla raskaana olevilla naisilla, joilla on

moniselitteisiä oireita. Kummassakin ryhmässä riskien tunnistus lisää tarkkailun ja hoidon mahdollisuuksia potilailla, jotka muutoin jäisivät kliinisesti havaitsematta. Lisätarkkailu ja muiden kliinisten oireiden havaitseminen myöhemmin varhaisessa vaiheessa johtaa mitä todennäköisimmin varhaiseen, tehokkaaseen hoidettavissa olevien oireiden hoitoon. Viimeisenä ja mahdollisesti tärkeimpänä on se, että positiivinen tulos sikiön fibronektiinitestistä voidaan yhdistää vastasyntyneen epäsuotuisaan terveydentilaan, erityisesti hengitysvajausoireyhtymään. Näin ollen riskien tunnistus varhain, erityisesti oireellisilla raskaana olevilla naisilla, mitä todennäköisimmin auttaa havaitsemaan kortikosteroidihoidon tarpeen ennen synnytyksen pikaista etenemistä.

### **Sikiön fibronektiinitestistä negatiivisen tuloksen antavien naisten hoito**

Jos kohdunkaulan eritteissä ei 24 raskausviikon jälkeen ole sikiön fibronektiiniä, voidaan päätellä, että raskaus etenee. Oireellisilla raskaana olevilla naisilla, joiden sikiön fibronektiinitestin tulos on negatiivinen raskausviikkojen 24 ja 34+6 välillä, on < 1 % todennäköisyys synnyttää ≤ 7 tai ≤ 14 päivän kuluessa näytteen ottamisesta ja noin 15 % todennäköisyys synnyttää täysillä raskausviikoilla ≤ 36. Oireellisilla raskaana olevilla naisilla negatiivinen testi mitä todennäköisimmin johtaa harkitsevampaan tokolyyttisten aineiden käyttöön, mikä vähentää äidin ja sikiön myrkyttymisen mahdollisuutta, jota näihin lääkkeisiin liittyy, ja säilyttää niiden tehokkuuden aikaan, jolloin niitä saatetaan tarvita kipeämmin. Oireettomilla raskaana olevilla naisilla, joiden testitulokset on negatiivinen raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä, on noin 2–4 % mahdollisuus synnyttää raskausviikolla ≤ 34+6 ja < 0,5 % mahdollisuus synnyttää raskausviikolla < 28, kun testi on otettu raskausviikkojen 22+0 ja 24+6 välillä. Ilmeistä on, että suurin osa naisista, joiden sikiön fibronektiinitestin tulos on negatiivinen ja jotka synnyttävät ennenaikaisesti, synnyttävät kuitenkin vasta 34 täyden raskausviikon jälkeen, jolloin vastasyntyneen vakava sairaalloisuus on mahdollista, mutta epätodennäköistä. Tämän lisäksi naisten, erityisesti oireellisten naisten, joiden testitulokset on negatiivinen, ei välttämättä tarvitse suuresti muuttaa elintapojaan; he eivät tarvitse esimerkiksi vuodelepoa tai työrajoituksia. Tällä saattaa olla merkittäviä sosiaalisia, taloudellisia ja tunnepitoisia vaikutuksia. On kuitenkin erittäin tärkeää tiedostaa, että negatiivinen tulos sikiön fibronektiinitestistä ei eliminoi ennenaikaisen synnytyksen mahdollisuutta. Oireellisilla naisilla, joiden sikiön fibronektiinitestin tulos on negatiivinen, on siitä huolimatta yhä lisääntynyt riski ennenaikaiseen synnytykseen, sillä heitä ei tulla hoitamaan suunnitellusti. Oireettomat naiset voivat kehittää havaittavissa olevan riskin raskauden myöhemmässä vaiheessa, vaikka testitulokset olisi negatiivinen raskausviikolla 24. Näin ollen potilaille on annettava yhä enemmän opastusta ja tarkkailua on jatkettava, sillä ne kuuluvat olennaisena osana potilaiden hoitoon.

### **SIKIÖN FIBRONEKTIININ VAPAUTUMISEN MEKANISMEJA**

Tarkkoja mekanismeja, jotka käynnistävät synnytyksen ihmisillä, ei tiedetä, ja näin ollen on mahdotonta pitävästi kuvata sitä mekanismia, jolla sikiön fibronektiiniä pääsee kohdunkaulan tai emättimen eritteisiin. Immunohistokemialliset tutkimukset ovat osoittaneet, että sikiön fibronektiiniä on äidin ja sikiön välisen kiinnittymiskohdan solunulkoisessa matriisissa, äidin ja sikiön suonikalvoissa. Sikiön fibronektiinin immunolokalisatio istukassa ja sikiöpussissa, erityisesti kohdun alaosassa, antaa ymmärtää, että sikiön fibronektiiniä voi erittyä tai "vuotaa" emättimeen. Kohdunkaulan eritteisiin saattaa päästä sikiön fibronektiiniä kahdella tapaa. Ensimmäisessä tavassa kohdun supistusten ja kohdunkaulassa tapahtuvien muutosten aiheuttama mekaaninen stressi saa äidin ja sikiön välisen kalvon irtautumaan, mikä puolestaan edistää sikiön fibronektiinin hävikiä kiinnittymiskohdasta. Karttavat kliiniset todisteet antavat ymmärtää, että olemassa on myös toinen tapa, jossa äidin ja sikiön välisen kalvon paikallinen tulehdus voi johtua mahdollisesti piilevästä bakteerien soluttautumisesta, mikä saa äidin elimistön puolustusjärjestelmän toimimaan. Jos tulehdusärsyke ja äidin reagointi ovat riittävän voimakkaita, seurauksena oleva tulehdus voi edistää äidin ja sikiön välisen solunulkoisen matriisin ja sikiökalvojen heikkenemistä. Tätä prosessia on pohdittu lääketieteellisessä kirjallisuudessa ja se voidaan vetää yhteen seuraavasti: 1) lisääntyvä bakteerien soluttautuminen alemmista sukuelimistä johtaa leukosyyttien tunkeutumiseen katokalvon ja muihin kalvoihin; 2) bakteerit ja leukosyyteistä johdetut proteaasit heikentävät äidin katokalvon ja istukan suonikalvon solunulkoista matriisia; 3) solunulkoisen matriisin proteiinien heikkeneminen johtaa sikiön fibronektiinin erittymiseen emättimeen ja, jos heikkeneminen on vakavaa, sikiökalvojen ennenaikaiseen puhkeamiseen; 4) sama käynnissä oleva tulehdusprosessi edistää prostaglandiinien ja sytokiinien paikallista vapautumista, mikä johtaa kohdunkaulan kypsymiseen ja supistuksiin<sup>21-26</sup>. Näin ollen sikiön fibronektiinin ilmeneminen kohdunkaulan eritteissä johtuu mitä todennäköisimmin erilaisista prosesseista liittyen äidin ja sikiön välisen kalvon irtautumiseen ja synnytyksen käynnistymiseen, riippumatta siitä, onko stimulaatio tulehdusperäinen vai mekaaninen.

## MIKSI POTILASRYHMÄT OVAT RAJOITETUT

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysillä ja Rapid fFN:llä on kaksi kliinistä sovellusta. Toisessa sovelluksessa testi on tarkoitettu käytettäväksi avuksi synnytysriskien arvioinnissa naisilla, joilla on ennenaikaisen synnytyksen oireita, joiden sikiökalvot eivät ole puhjenneet ja joilla on minimaalisesti avautunut kohdunkaula (< 3 cm). Testiä ei ole tarkoitettu käytettäväksi oireettomilla naisilla, joilla on pitkälle edennyt kohdunkaulan avautuminen ( $\geq 3$  cm), puhjenneet sikiökalvot, kohdunkaulan tukiommel tai visuaalista näyttöä kohtalaisesta tai runsaasta emätinvuodosta. Synnytys on odotettavissa tavallisesti melko pian sen jälkeen, kun kohdunkaula on auennut yli 3 cm tai kun sikiökalvot puhkeavat. Näin ollen ylimääräisiä diagnostisia testejä ei tavallisesti tarvita riskin vahvistamiseksi naisilla, joilla on pitkälle edennyt kohdunkaulan avautuminen tai puhjenneet sikiökalvot. Kohtalainen tai runsas emätinvuoto on erillinen riskitekijä ennenaikaiselle synnytykselle, mutta se voi liittyä myös muihin vakaviin synnytysopillisiin tai lääketieteellisiin ongelmiin. Kliininen huomio on keskitettävä vuodon alkuperän identifiointiin synnytysriskin pikaisen arvioinnin sijaan. Nykyään ei vielä ole riittävästi tietoa siitä, mikä on sikiön fibronektiinin emättimestä erittymisen yhteys synnytykseen naisilla, joilla on kohdunkaulan tukiommel.

Toisessa sovelluksessa sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysi ja Rapid fFN on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden kliinisten tietojen kanssa avuksi ennenaikaisen synnytyksen riskin arvioinnissa raskausviikolla  $\leq 34+6$ , jolloin kohdunkaulan tai emättimen näyte otetaan oireettomilta raskaana olevilta naisilta raskausajan rutiinikäynnin yhteydessä raskausviikkojen 22+0 ja 30+6 välillä. Testi on tarkoitettu käytettäväksi vain naisille, joilla on yksisikiöinen raskaus riippumatta synnytettyjen lasten lukumäärästä ja aiemmista ennenaikaisista synnytyksistä raskausviikolla  $\leq 34+6$ . Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tai Rapid fFN:n turvallisuutta ja tehokkuutta ei ole todennettu oireettomilla raskaana olevilla naisilla, joilla on ennenaikaisen synnytyksen tunnettu riskitekijä, esim. monisikiöinen raskaus, kohdunkaulan tukiommel tai placenta previa.

Sekä oireellisella että oireettomalla potilasryhmällä sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysiä ja Rapid fFN:ää tulee käyttää synnytysriskin arvioinnissa yhdessä kaiken muun kliinisen tiedon kanssa. Näitä ovat esim. kohdun supistukset, kohdunkaulan avautuminen, nousevat sukuelinten infektiot, emätinvuoto, synnytyshistoria ym.

## VOIDAANKO SIKIÖN FIBRONEKTIINIÄ YKSISTÄÄN KÄYTTÄÄ SYNNYTYSRISKIN TUNNISTUKSEEN?

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysi ja Rapid fFN ovat objektiivisia testejä, joita voidaan käyttää avuksi ennenaikaisen synnytyksen riskin arvioinnissa sekä oireellisilla että oireettomilla raskaana olevilla naisilla. Sikiön fibronektiinin esiintymistä kohdunkaulan tai emättimen eritteissä ei yksistään tule tulkita ennenaikaisen synnytyksen riskiksi. Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysiä ja Rapid fFN:ää tulee käyttää yhdessä muiden kliinisten testien ja muun tiedon kanssa ennenaikaisen synnytyksen kokonaisriskin arvioimiseksi ja potilaan kannalta oikean hoidon varmistamiseksi.

## NÄYTTEENOTTO

Näyte on otettava emättimen takapohjukasta tähytystutkimuksella. *Hologic-näytteenottopakkaus on ainoa hyväksytty näytteenottojärjestelmä, jota saa käyttää näytteenottoon tätä tutkimusta varten.* Näytteenottopakkauksessa toimitettu polyesterikärkinen pumpulipuikko tulee työntää emättimeen ja sitä tulee pyöritellä hieman ympäri takapohjukkaa noin 10 sekuntia kohdunkaulan eritteiden imeyttämiseksi siihen. Kun näyte on otettu, ota pumpulipuikko varovasti pois emättimestä ja aseta se näytteenottopakkauksessa toimitettuun puskuriputkeen. Käytä vain yhtä näytteenottolaitetta yhtä potilasta kohden. Varusta näytteenkuljetusputki etiketillä, jossa on potilaan nimi ja muut tarvittavat tunnistetiedot.

Jotta tulkitisit sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tai Rapid fFN -testin tuloksen turvallisesti, näyte on otettava ennen kuin suoritetaan muita toimenpiteitä tai toimintoja, jotka voivat vahingoittaa kohdunkaulaa. Näitä ovat esim. sukupuoliyhteys, digitaalinen kohdunkaulan tutkimus, emättimen ultraäänitutkimus, kohdunkaulan eritteiden mikrobiologinen viljely ja papa-ko. Testitulokset on virheellinen, jos pumpulipuikko saastuu liukuvoiteista, saippuoista tai desinfiointiaineista ynnä muista, esim. K-Y<sup>®</sup>-geelimäinen liukuvoide, Betadine<sup>®</sup>-desinfiointiaine, heksaklorofeeni, Monistat<sup>®</sup>-voide. Saippuat ja desinfiointiaineet voivat haitata vasta-aine/antigeeni-reaktiota. Näytteenottomenetelmä on kuvattu myös näytteenottopakkauksen ohjelehtisessä.

## SIKIÖN FIBRONEKTIININ ENTSYymi-IMMUNOANALYYSIN PERIAATE

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunanalyysi on kiinteäfaasinen, entsyymi-immunologinen menetelmä (ELISA). Analyysissä kohdunkaulan tai emättimen näytteitä inkuboidaan mikrotiiterilevyillä, jotka on päällystetty FDC-6:lla, erityisesti sikiön fibronektiinille tarkoitettulla monoklonaalisella vasta-aineella (5). Tuloksena oleva vasta-aine/antigeeni-kompleksi huuhdotaan muun kuin nimenomaan tarttuneen aineksen poistamiseksi ja sitten sen annetaan reagoida ihmisen fibronektiiniä vastaan suunnatun entsyymi-vasta-aineen kanssa. "Sandwich"-antigeenin/vasta-aineen muodostuttua mikrotiiterilevy pestään tarttumattoman merkityn vasta-aineen poistamiseksi ja inkuboidaan sitten entsyymisubstraattilla. Sikiön fibronektiinin esiintyminen tai puuttuminen näytteessä määritetään spektrofotometrisesti aallonpituuden ollessa 550 nanometriä.

## TLi<sub>Q</sub><sup>®</sup>-JÄRJESTELMÄÄN TARKOITETUN RAPID fFN:N PERIAATE

Rapid fFN -kasetti on kiinteäfaasinen immunokromatografinen lateraalivirtaustesti. Kokeen aikana näyte virtaa imutyynystä pitkin nitroselluloosakalvoa kapillaari-ilmionä reaktiovyöhykkeen kautta, joka sisältää hiiren monoklonaalista sikiön fibronektiiniä vastaan suunnattua vasta-ainetta, joka konjugoituu siniseksi mikrosfääreiksi (konjugaatti). Kalvoon upotettu konjugaatti saadaan liikkeelle näytevirralla. Näyte virtaa edelleen sen vyöhykkeen kautta, joka sisältää vuohen polyklonaalista ihmisen fibronektiiniä vastaan suunnattua vasta-ainetta, joka kiinnittää itseensä fibronektiini/konjugaatti-kompleksit. Jäljelle jäävä näyte virtaa sen vyöhykkeen kautta, joka sisältää vuohen polyklonaalista hiirtä vastaan suunnattua IgG-vasta-ainetta, joka kiinnittää itseensä tarttumattoman konjugaatin ja näkyy sitten tuloksena kontrolliviivalla. 20 minuutin reaktioajan kuluttua testiviivan ja kontrolliviivan intensiteetit tulkitaan TLi<sub>Q</sub>-analysaattorilla.

TLi<sub>Q</sub>-analysaattori käyttää optista heijastustekniikkaa, jonka avulla se luo digitaalisen muodon reagoidusta Rapid fFN -kasetista. Tiedot analysoidaan useiden eri parametrien avulla, mm. vertaamalla näytteen tietoja kalibroitietoihin. TLi<sub>Q</sub>-analysaattori antaa jonkin kolmesta mahdollisesta potilastestituloksesta: Positive, Negative, tai Invalid.

TLi<sub>Q</sub>-analysaattori toimii seuraavalla periaatteella: 1) aseta Rapid fFN -kasetti TLi<sub>Q</sub>-analysaattoriin; 2) käynnistä TLi<sub>Q</sub>-analysaattori laitteen näppäimistöllä; 3) kerää heijastuneet tiedot TLi<sub>Q</sub>-analysaattorin ohjelmiston avulla; 4) muunna raakatiedot raportoitavaksi tulokseksi TLi<sub>Q</sub>-analysaattorin ohjelmiston avulla.

Kuhunkin Rapid fFN -kasettipakkaukseen on merkitty kullekin kasettialle ainutlaatuinen "kalibroitikoodi". Kalibroitikoodin on muodostanut valmistaja ja se määrittelee viitekalibrointi-arvon. Viitekalibrointi-arvo kuvaa signaalin voimakkuutta, joka liittyy 0,050 µg/ml:ään sikiön fibronektiiniä (fFN).

Analyysiohjelmo muuntaa raakatiedot TLi<sub>Q</sub>-analysaattorista yhdeksi kolmesta mahdollisesta testituloksesta: positiivinen, negatiivinen tai virheellinen. Raakatiedot muunnetaan testitulokseksi määrittämällä potilasnäytteestä johdetun signaalin voimakkuus ja varmistamalla, onko potilasnäytteestä johdetun signaalin voimakkuus suurempi, yhtä suuri tai pienempi kuin viitekalibrointi-arvolla määritetty signaalin voimakkuus.

Tulos on positiivinen, jos potilasnäytteestä johdetun signaalin voimakkuus on suurempi tai yhtä suuri kuin viitekalibrointi-arvolla määritetty signaalin voimakkuus. Tulos on negatiivinen, jos potilasnäytteestä johdetun signaalin voimakkuus on pienempi kuin viitekalibrointi-arvolla määritetty signaalin voimakkuus. Tulos on virheellinen, jos testi ei täytä sisäisiä laatuksentrolleja.

Sisäiset kontrollit ovat osa TLi<sub>Q</sub>-järjestelmää, ja ne suoritetaan automaattisesti kunkin testin yhteydessä. Nämä sisäiset kontrollit tarkistavat 1) signaalin kynnysarvon menetelmäkontrollin kohdassa, 2) oikean näytevirran Rapid fFN -kasetissa, 3) konjugaatin kertymisen puuttumisen (kasetti: läpäisty/ei läpäisty) sekä 4) analysaattorilaitteiston oikean toiminnan (analysaattori: läpäisty/ei läpäisty).

## POSITIIVISEN TAI NEGATIIVISEN TESTIN MÄÄRITTÄMINEN

### Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysi

Potilasnäytteet, joiden imeytyminen on suurempaa tai yhtä suurta kuin positiivisen viitekalibraattorin imeytyminen (sisältää 0,050 µg/ml fFN:ää), määritellään positiivisiksi sikiön fibronektiinin ilmenemisen osalta. Potilasnäytteet, joiden imeytyminen on vähäisempää kuin positiivisen viitekalibraattorin imeytyminen, määritellään negatiivisiksi sikiön fibronektiinin ilmenemisen osalta.

### TLi<sub>Q</sub>-järjestelmään tarkoitettu Rapid fFN

Potilasnäytteiden, joiden signaalin voimakkuus on suurempi tai yhtä suuri kuin viitekalibrintiarvolla määritetty signaalin voimakkuus (0,050 µg/ml fFN:ää), tuloksena näkyy TLi<sub>Q</sub>-analyysaattorissa "Positive". Potilasnäytteiden, joiden signaalin voimakkuus on pienempi kuin viitekalibrintiarvolla määritetty signaalin voimakkuus (0,050 µg/ml fFN:ää), tuloksena näkyy TLi<sub>Q</sub>-analyysaattorissa "Negative".

### RAJOITUKSET

Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tai Rapid fFN:n tulosta ei tule tulkita absoluuttiseksi todisteeksi sellaisen prosessin ilmenemisestä tai puuttumisesta, joka johtaa synnytykseen ≤ 7 päivän kuluessa näytteen ottamisesta oireellisilla naisilla tai synnytykseen raskausviikolla ≤ 34+6 oireettomilla naisilla. Positiivinen sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tai Rapid fFN:n tulos voidaan havaita potilailla, jotka ovat kokeneet kohdunkaulan repeämän aiheutuen esimerkiksi sukupuoliyhteydestä, digitaalisesta kohdunkaulan tutkimuksesta tai ultraäänitutkimuksesta emättinanturilla (myös muut syyt mahdollisia). Sikiön fibronektiinin entsyymi-immunoanalyysin tai Rapid fFN:n tulosta tulisi aina käyttää yhdessä potilaan kliinisestä tutkimuksesta ja muista taudinmääritysmenetelmistä, kuten kohdunkaulan tutkimuksesta, kohdunkaulan mikrobiologisesta viljelystä ja kohdun toiminnan arvioinnista, sekä muiden riskitekijöiden arvioinnista saatujen tietojen kanssa.

- Tässä kuvatun tutkimusprotokollan muuttelu voi tuottaa virheellisiä tuloksia.
- Tutkimus optimoidaan siten, että näytteet otetaan joko emättimen takapohjukasta tai kohdunnapukasta kohdunkaulan ulko-osasta. Muista kohdista otettuja näytteitä ei tulisi käyttää.
- Muun raja-arvon kuin 0,050 µg/ml fFN käyttämisestä ei ole todennettu.
- Seuraavista tutkimukselle koituvaa interferenssiä ei ole suljettu pois: lääkeruiskut, valkoiset verisolut, punaiset verisolut, bakteerit ja bilirubiini.
- Mahdollisia infektioita ei ole suljettu pois ennen aikaisen synnytyksen riskitekijänä.
- Nykyään ei vielä ole riittävästi tietoa siitä, mikä on sikiön fibronektiinin kohdunkaulassa tai emättimessä ilmenemisen yhteys synnytykseen oireettomilla naisilla, joilla on HIV/AIDS.
- Tuloksia on tulkittava huolella, kun näyte otetaan potilaasta, jonka raskausikä ei ole vahvistettu.
- Testituloksia on vaikea tulkita, jos näyte sisältää siemennestettä tai jos näyte on otettu alle 24 tunnin kuluessa sukupuoliyhteydestä. Tätä koskien on suoritettu kaksi tutkimusta, jotka vahvistavat, että sukupuoliyhteys ja siemenneste voivat johtaa positiiviseen testitulokseen. Ensimmäisessä tutkimuksessa sikiön fibronektiiniä havaittiin 23 %:ssa sukupuoliyhteyden jälkeen annetuissa emättinnäytteissä 22 naiselta, jotka eivät olleet raskaana. Toisessa tutkimuksessa sikiön fibronektiiniä havaittiin 21 siemennestenäytteessä 41 terveeltä miespuoliselta vapaaehtoiselta saadussa näytteessä. Nämä tulokset antavat ymmärtää, että siemenneste saattaa sisältää niin paljon sikiön fibronektiiniä, että tuloksena on positiivinen sikiön fibronektiinitestin tulos. Kuitenkin vaikka potilas olisi ilmoittanut olleensa sukupuoliyhteydessä edeltävien 24 tunnin kuluessa, sikiön fibronektiinin negatiivinen testitulokseksi on pätevä.

## VIITTEET

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Preterm Labor. Technical Bulletin, Number 133, October, 1989.
2. Creasy RK, Resnick R. Maternal and Fetal Medicine: Principles and Practice. Philadelphia: W.B. Saunders, Co.; 1989.
3. Creasy RK, Merkatz IR. Prevention of preterm birth: clinical opinion. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Suppl 1):2S-4S.
4. Morrison JC. Preterm birth: a puzzle worth solving. *Obstet Gynecol* 1990;76 (Suppl 1):5S-12S.
5. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal DC, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *New Engl J Med* 1991;325:669-74.
6. Maymon R, Bahari C, Moroz C. Placental isoferritin measured by a specific monoclonal antibody as a predictive marker for preterm contraction outcome. *Obstet Gynecol* 1989;74:597-99.
7. Wasmoen TL, Coulam CB, Leiferman KM, Gleich GJ. Increases of plasma eosinophil major basic protein levels late in pregnancy predict onset of labor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:3029-32.
8. Matsuura H, Hakomori SI. The oncofetal domain of fibronectin defined by the monoclonal antibody FDC-6: its presence in fibronectins from fetal and tumor tissues and its absence in those from normal adult tissues and plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985;82:6517-21.
9. Matsuura H, Takio K, Titani K, Greene T, et al. The oncofetal structure of human fibronectin defined by monoclonal antibody FDC-6. Unique structural requirement for the antigen specificity provided by a glycosylhexapeptide. *J Biol Chem* 1988;263:3314-22.
10. Ruoslahti E. Fibronectin and its receptors. *Ann Rev Biochem* 1988;57:375-413.
11. Feinberg RF, Kliman HJ, Lockwood CJ. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *Am J Pathol* 1991;138:537-43.
12. Morrison JC, Allbert JR, McLaughlin BN, Whitworth NS, et al. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:538-42.
13. Inglis SR, Jeremias J, Kuno K, Lescale K, et al. Detection of tumor necrosis factor- $\alpha$ , interleukin 6, and fetal fibronectin in the lower genital tract during pregnancy: relation to outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:5-10.
14. Iams J, Casal DC, Goodwin TM, Kreaden US, et al. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:141-145.
15. Burrus DR, Ernest JM, Veille JC. Fetal fibronectin, interleukin-6, and C-reactive protein are useful in establishing prognostic sub-categories of idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1258-62.
16. Bartnicki J, Casal D, Kreaden US, Saling E, Vetter K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very low birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:971-74.
17. Lockwood CJ, Wein R, Lapinski R, Casal D, et al. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:798-804.
18. Leeson SC, Maresh MJA, Martindale EA, Mahmood T, et al. Detection of fetal fibronectin as a predictor of preterm delivery in high risk asymptomatic pregnancies. *Br J Obstet Gynecol* 1996;103:48-53.
19. Goldenberg RL, Mercer BM, Meis PJ, Copper RL, et al. The Preterm Prediction Study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 1996;87:643-48.
20. Morrison JC, Naef RW, Botti JJ, Katz M, et al. Prediction of spontaneous preterm birth by fetal fibronectin and uterine activity. *Obstet Gynecol* 1996;87:649-655.
21. Minkoff H. Prematurity: Infection as an etiologic factor. *Obstet Gynecol* 1983;62:137-144.

22. Romero R, Hobbins JC, Mitchell MD. Endotoxin stimulates prostaglandin E2 production by human amnion. *Obstet Gynecol* 1988;71:227-228.
23. Romero R, Drum S, Dinarello CA, Oyarzun E. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989;37:13-22.
24. Casey ML, Cox SM, Beutler B, Milewich L, MacDonald PC. Cachetin/tumor necrosis factor- $\alpha$  formation in human decidua. Potential role of cytokines in infection induced preterm labor. *J Clin Invest* 1989;83:430-36.
25. McGregor JA, French JI, Lawellin D. Bacterial protease-induced reduction of chorioamniotic membrane strength and elasticity. *Obstet Gynecol* 1987;69:167-74.
26. Sibelle Y, Lwebuga-Mukasa JS, Polomski L, Merrill WW, Ingbar DH, Gee JBL. An in vitro model for polymorphonuclear-leukocyte induced injury to an extracellular matrix: relative contribution of oxidants and elastase to fibronectin release from amniotic membranes. *Am Rev Resp Dis* 1986;134:134-140.

Rapid fFN -kasettipakkaus, TLI<sub>Q</sub>-järjestelmä, TLI<sub>Q</sub> QCette sekä näytteenottopakkaus ja niiden käyttö on yhden tai useamman Hologic, Inc.:lle ja/tai sen tytäryhtiöille myönnetyn tai lisensoidun seuraavan patentin suojaama: Yhdysvaltain patenttinumero 4,894,326; 4,919,889; 5,096,830; 5,243,029; 5,281,522; 6,267,722; 6,394,952; 6,867,051; 6,936,476; Des. 432,244; Des. 434,153; vastaavat ulkomaiset patentit ja muut haetut patentit.

© 2009 Hologic, Inc. Kaikki oikeudet pidätetään.

K-Y on Johnson & Johnsonin rekisteröity tavaramerkki.

Betadine on Purdue Frederickin rekisteröity tavaramerkki.

Monistat on Ortho Pharmaceuticalsin rekisteröity tavaramerkki.

Hologic, Rapid fFN, TLI<sub>Q</sub> ja TLI<sub>Q</sub> QCette ja niihin liittyvät logot ovat Hologic, Inc.:n ja/tai sen Yhdysvalloissa ja/tai muissa maissa olevien tytäryhtiöiden tavaramerkkejä ja/tai rekisteröityjä tavaramerkkejä.

## TUOTETIEDOT

Hologic, Inc.

250 Campus Drive

Marlborough, MA 01752 USA

[www.hologic.com](http://www.hologic.com)

Puh (USA ja Kanada): +1-888-PRETERM (+1-888-773-8376)

Puh: +1 (508) 263-2900



Hologic UK Ltd

Link 10 Napier Way

Crawley, West Sussex

RH10 9RA

UK

Puh: +44 (0) 1293 522 080