

Il "sintomo" del muco cervicale umano e un test con stick colorimetrico a confronto

Francesco Ranaldi, Paolo Vanni, Eugenio Giachetti

Dipartimento di Scienze Biochimiche, Università degli Studi di Firenze - Viale Morgagni, 50 - 50134 - Firenze

ABSTRACT

A comparison between human cervical mucus symptom and ready-to-use colorimetric assay kit

The aim of this work is to study if there is concordance between the cervical mucus symptom, valued by Billings method and the determination of LH levels carried out by a commercial assay kit. Ten voluntary women participated in our research. The results put in evidence a considerable concordance between determinations obtained by the two different methods. Moreover, the voluntary women showed a pleasant acceptance with a simple and fast chemical method in confirmation of the mucus symptom one.

RIASSUNTO

E' stata effettuata una ricerca con la partecipazione di dieci donne volontarie per studiare la possibile concordanza del sintomo del muco (Metodo Billings) con una determinazione dei livelli di LH effettuati tramite uno stick del commercio. I risultati mettono in evidenza una "sostanziale" concordanza delle determinazioni ed una gradita accettazione da parte delle volontarie di una conferma con metodo chimico semplice e veloce del sintomo del muco.

INTRODUZIONE

Il metodo Billings, denominato anche della determinazione dell'ovulazione o del muco cervicale, si avvale ormai di lunghi studi e ricerche che ebbero il loro periodo di inizio manifesto a partire dagli anni '70-'80 (1, 2). Questo metodo fu presentato in Italia a Roma al 1° Convegno Mondiale della Famiglia nel gennaio 1981 e a Firenze con un seminario da noi organizzato il 5 marzo 1990 (3).

In effetti, nel tempo il gruppo da me coordinato (fattori biologici e biochimici della fertilità umana) si è occupato a lungo delle caratteristiche enzimatiche e proteiche in genere del muco cervicale umano e anche di quelle della saliva (4, 5, 6, 7, 8, 9).

Fino agli inizi degli anni '90 sono comparsi in commercio dei cosiddetti test di ovulazione che sono basati, non come il metodo Billings sulla rivelazione di un sintomo per svelare l'ovulazione (in quel caso un muco cervicale abbondante, limpido, filante-elastico), ma su una determinazione del picco dell'LH come riportato nella figura 1.

Tra questi test abbiamo scelto uno dei primi (Clearplan monofase) perché ci è parso di semplice fattibilità per la donna che lo può eseguire a domicilio, nel giorno del periodo mestruale che ella ritiene utile e con una lettura del risultato immediata (5 minuti). La prova determina la concentrazione dell'ormone luteinizzante (LH) nell'urina. L'ormone è presente nell'urina per tutta la durata del ciclo mestruale in bassa concentrazione, e cresce rapidamente 24-36 ore prima che si verifichi l'ovulazione, determinando un caratteristico picco (figura 1).

Lo scopo del presente studio è stato quello di verificare se la determinazione dell'ovulazione operata dalle donne

con lo stick (picco dell'LH) coincideva o meno con la determinazione della stessa tramite il sintomo del muco.

Per fare ciò avevamo bisogno di donne che usando abitualmente il metodo della filanza o di Billings accettassero di usare anche il test chimico che noi le fornivamo. Infatti, le donne che usano da anni il metodo Billings più spesso hanno acquistato una loro sicurezza psicologica e non ritengono di avere bisogno di conferme "laboratoriali".

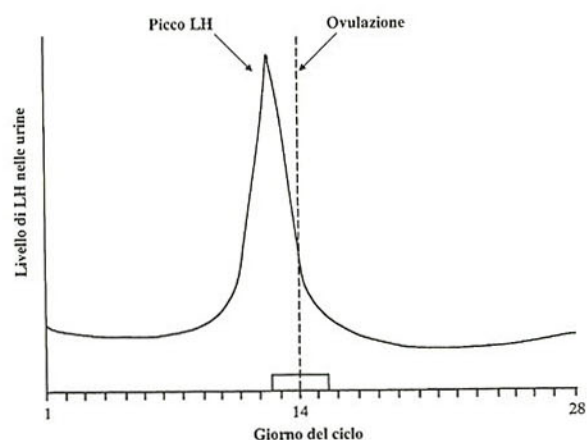


Figura 1

Andamento dei livelli dell'ormone LH nelle urine durante un ciclo mestruale completo. Per quasi tutta la durata del ciclo mestruale l'LH è presente nelle urine solo in bassa concentrazione, ma 24-36 ore prima dell'ovulazione si verifica normalmente un suo rapido aumento (picco dell'LH)

MATERIALI E METODI

Si sono reclutate dieci volontarie tutte esperte del metodo Billings, alcune delle quali ci hanno fornito più di una registrazione.

Complessivamente abbiamo totalizzato ventinove registrazioni per ventinove cicli con determinazione dell'ovulazione sia sintomatica che chimica.

La tabella I riporta un sunto del quadro completo dei dati raccolti.

Per uniformare il metodo di raccolta dati abbiamo dotato le volontarie di uno schema da seguire e da riempire uguale per tutte. Questo è riportato nella figura 2.

Il test a stick impiegato era il preparato commerciale della Unipath, Clearplane Monofase, distributore per l'Ita-

lia Farmades spa Roma.

RISULTATI E DISCUSSIONE

La Tabella 1 riassume tutti i risultati in nostro possesso. Le donne erano tutte coniugate, tranne una, e che l'età, variava dai 31 ai 45 anni. Per alcune donne il ciclo studiato avveniva in anni diversi e ripetutamente. La signora numero 8 era in allattamento. Le durate del ciclo erano abbastanza omogenee, comprese tra i 26 e i 31 giorni, con una media intorno ai 28 giorni. Su questa base abbiamo diviso il ciclo ovarico in tre fasi: la prima dal 1° al 10° giorno escluso (fase preovulatoria), la seconda dal 10° al 16° giorno incluso (fase periovulatoria), la terza dal 17° al 28°

Tabella 1

Descrizione dei soggetti volontari che si sono presentati allo studio fornendo contemporaneamente per ogni ciclo registrato indicazioni sui sintomi del muco e sui livelli di LH

| Campione | Nome iniziali | Stato | Età anni | Numero registrazioni | Durata del ciclo giorni |
|----------|---------------|---------------|----------|----------------------|-------------------------|
| 1 | A.A. | coniugata | 43-44-45 | 5 | 26-28 |
| 2 | O.P. | coniugata | 36-37 | 4 | 27-31 |
| 3 | P.M. | coniugata | 35-34 | 4 | 27-29 |
| 4 | S. | non coniugata | 35 | 2 | 28-31 |
| 5 | G.R. | coniugata | 35-37 | 2 | 27-32 |
| 6 | S.F. | coniugata | 33 | 1 | 29 |
| 7 | I.V. | coniugata | 31 | 2 | 28 |
| 8 | C.C. | coniugata | 30 | 4 (allattamento) | 27-31 |
| 9 | D.B. | coniugata | 43 | 2 | 28 |
| 10 | M.G. | coniugata | 35 | 2 | 28 |

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|-------|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|--|
| | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 | |
| Test | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Muco* | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Legenda:
 M = inizio Mestruazione
 F = Fine mestruazione
 P = test Positivo
 N = test Negativo
 I = test Incerto

Il test si basa sull'individuazione del picco dell'ormone LH, picco che si verifica 24-36 ore prima dell'ovulazione. Le prove devono quindi essere iniziate regolandosi sulla durata del proprio ciclo mestruale secondo la seguente tabellina:

| | | | | | | | | | | | | |
|------------------------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| durata del ciclo (gg) | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 33 | 34 |
| giorno inizio test | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 |

4 test dovrebbero essere sufficienti per arrivare ad un risultato positivo; si ricorra altrimenti all'uso di altri sticks
 1 test deve essere effettuato dopo 4 giorni dal risultato positivo

Esecuzione: è consigliabile effettuare il test sulla prima urina del mattino. E' sufficiente urinare sull'estremità dello stick (rivolta verso il basso), mantenendola sotto il flusso per almeno 5 secondi. Mettendo lo stick in posizione verticale, rimettere il cappuccio e appoggiarlo su una superficie piana. Dopo 5 minuti compare una linea blu nella finestra piccola (questo significa che il test è stato eseguito correttamente).

Risultato: se compare una linea blu anche nella finestra grande il risultato è positivo, altrimenti è negativo. Se la linea blu della finestra grande non è ben evidente, si consideri il test incerto (probabilmente si avvicina il picco dell'ormone LH) e se ne ripeta uno il giorno successivo. Il test può essere letto fino ad un'ora dopo l'esecuzione. Maggiori dettagli sono riportati nel foglio delle istruzioni allegato alla confezione del test.



* "Donne Billings": coloro che seguono o conoscono il metodo Billings integrano i risultati dei test con la descrizione dei sintomi del muco e registrano con una X il giorno dell'ovulazione presunta sulla base di questi sintomi.

Figura 2

Modulo utilizzato dalle donne volontarie per la registrazione dei dati relativi al sintomo del muco e alla determinazione dell'LH durante un ciclo mestruale

giorno, con la ricomparsa della mestruazione (fase post-ovulatoria).

E' qui impossibile per ragioni di spazio riportare tutte le "osservazioni" e le determinazioni chimiche eseguite dalle donne in oggetto; tuttavia, ne abbiamo scelte tre, la prima come esempio di prova pienamente soddisfacente e concordante, la seconda incerta, la terza non concordante (figura 3). Con i criteri classificativi adoperati per i tre "esperimenti" riportati abbiamo potuto costruire i risultati mostrati dalla figura 4, dove si vede la sempre buona concordanza tra sintomo del muco e determinazione con

stick del picco dell'LH, per la fase periovulatoria e post-ovulatoria. Una minore concordanza di risposta riscontrata nella fase preovulatoria del ciclo è imputabile (sempre più del 50%) alla maggiore incertezza che sempre questa fase costituisce nella valutazione delle sensazioni, e soprattutto al risparmio che si è fatto sul numero degli sticks a disposizione (si noti l'alto numero di test non eseguiti).

D'altra parte, i risultati ottenuti analizzati con il test del χ^2 confermano che non esistono differenze significative tra il periodo periovulatorio e gli altri due, post e preovulatorio ($p=0.90$ e $p=0.44$ rispettivamente). Per valutare la sovrappo-

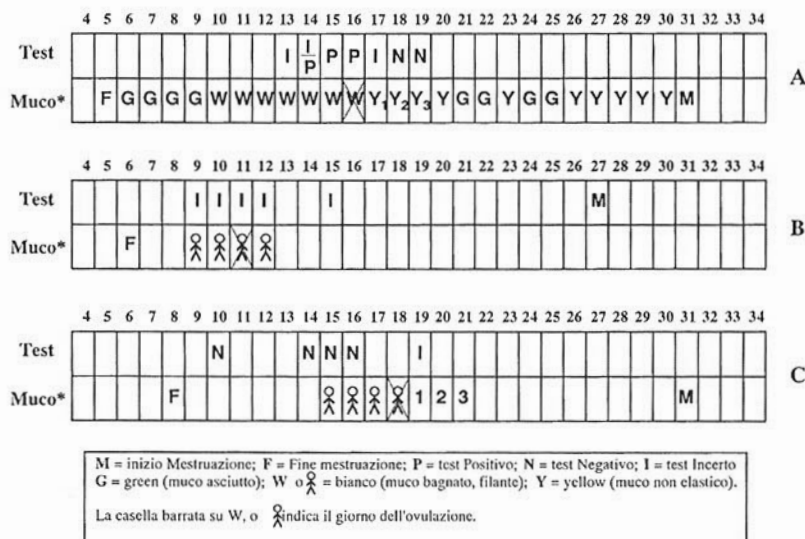


Figura 3 Esempio di tre registrazioni effettuate da tre diverse donne volontarie, utilizzando il modulo descritto in figura 1. A: Esempio di registrazione pienamente concordante. Esiste piena concordanza tra la positività (P) dello stick e il sintomo Billings (W): il giorno dell'ovulazione rilevato con il sintomo del muco cade un giorno dopo il picco dell'LH determinato per via chimica. B: Esempio di registrazione incerta. Lo stick dà valutazione incerta (esempio di cattivo uso dello stick). C: Esempio di registrazione non concordante. Lo stick dà valori negativi che non coincidono con l'individuazione secondo Billings

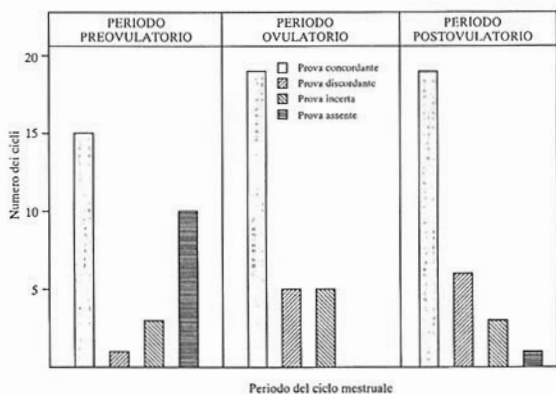


Figura 4 Concordanza tra le determinazioni ottenute con il metodo del muco e il metodo chimico nelle varie fasi del ciclo mestruale. Sono state esaminate le determinazioni effettuate da dieci donne volontarie per un totale di 29 cicli mestruali (vedi tabella 1)

ponibilità dei risultati nel periodo periovulatorio che ci sembra indubbiamente il più importante, siamo ricorsi al coefficiente kappa di Cohen che tiene conto dell'"accordo" fortuito attribuibile al caso. Il valore determinato per tale coefficiente corrisponde a 0.617 valutabile secondo la tabella di Landis e Koch con un risultato tra moderatamente e sostanzialmente concordante (10).

Pertanto, ci sembra di poter concludere che il metodo Billings e la valutazione colorimetrico "self-testing", facilmente eseguibile da ogni donna, hanno una buona concordanza e sono proficuamente integrabili. In tutti i report raccolti le volontarie hanno espresso apprezzamento sulle modalità e la semplicità del test, eccetto che per il numero degli stick ritenuti troppo pochi. Si richiederebbe che fossero portati almeno a sette per ogni confezione. Con il Clearplane monofase e gli altri test basati su uguale principio si è indubbiamente dato alla donna un importante semplice, non invasivo e sicuro metodo di autovalutazione dei propri giorni fertili.

RINGRAZIAMENTI

Si ringraziano vivamente tutte le volontarie" che gentilmente hanno partecipato all'esperimento.

Si ringrazia il signor Gentilini della Farmades Italia per la gentile collaborazione che si spera possa proseguire.

Si ringrazia infine, con senso di profonda riconoscenza, l'Ente Cassa di Risparmio di Firenze che con il suo contributo ha permesso lo svolgimento della presente ricerca.

BIBLIOGRAFIA

1. Billings E.L. et al. *Lancet* 1972; : 282-284.
2. Billings J.J. Cervical mucus: the biological marker of fertility and infertility. *Int. J. Fertility* 1981; 26: 182-195.
3. Giachetti E., Vanni P., Tedesco R., Bardazzi F., et al. Human cervical mucus: its enzymes. *Acta Eur. Fertil.* 1991; 22: 17-19.
4. Fabiani L., Vincenzini M.T., Treves C., Vanni P., et al. Some molecular features of human cervical mucus. *Acta Eur. Fertil.* 1985; 16: 111-115.
5. Treves C., Vincenzini M.T., Vanni P., Bardazzi F., et al. Changes in Enzyme Levels in Human Cervical Mucus during the Menstrual Cycle. *Int. J. Fertil.* 1986; 31: 59-66.
6. Iantomasi T., Giachetti E., Vanni P., Tedesco R., et al. Enzymes of human cervical mucus: a comparative study on fertile and infertile mucus and on the endocervical epithelium. *Acta Eur. Fertil.* 1989; 20: 151-155.
7. Melani D., Ranaldi F., Giachetti E. and Vanni P. A review of human cervical mucus enzymes. *Acta Eur. Fertil.* 1991; 22: 305-313.
8. Vanni P. The diagnosis of ovulation. Invited lecture in *Global Bioethics* 1992; 5: 99-105.
9. Berardono B., Melani D., Ranaldi F., Giachetti E., and Vanni P. Is the salivary 'ferning' a reliable index of the fertile period? *Acta Eur. Fertil.* 1993;24: 61-65.
10. Dunn G. and Everitt B. *Biostatistica Clinica*. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 1999; pp. 32-33.