

ERKEN GEBELİK KAYIPLARINDA SERUM PROGESTERON VE ÖSTRADİOL DÜZEYLERİNİN TANISAL DEĞERİ

M. Hakan Şatıroğlu İlkan Dünder Fulya Dökmeci
Aynur Dađdemir Akın Çanga

Erken gebelik kaybı, kadının üreme ile ilgili sorunları içindeki önemli yerini günümüzde de korumaktadır. Erken gebelik kaybı riskini taşıyan olgularda, gebeliklerin takibi ve riskli gebeliklerin belirlenmesi için çeşitli araştırmacılar birçok yöntemler (biofizik testler, ultrason takipleri, plasenta, over ve fetal orijinli hormon takipleri) önermişlerdir (5,6,7).

Gebeliklerin erken döneminde, risklerin erkenden belirlenmesi ve uygun medikal desteğin erkenden sağlanmasında, serum progesteron (P) ve Serum Esmodiol (E2) değerlerinin belirlenmesinin yarar sağlayacağı savunulmaktadır (1,2,3,4).

Bu çalışmada erken gebelik kayıplarında serum P ve E2 düzeylerinin ROC eğrileri kullanılarak spesifitesi, sensitivitesi, etkinliği ve prediktif değeri araştırıldı.

MATERYAL ve METOD

Çalışmaya R.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı polikliniklerine adet geçmesi ile başvuran ve gebelikleri beta - human koryonik gonadotropin (β -hCG) tayini ve ultrasonografi ile belirlenmiş, sağlık problemi olmayan 73 gebe alınmıştır. Tüm hastalar kendiliklerinden gebe kalmışlardır. Takip sırasında blighted ovum ve ektopik gebelik olduğu belirlenen 6 hasta çalışma dışında bırakılmıştır. Çalışmaya alınan hastaların 4. ila 7. gebelik haftaları arasında 1 - 3 kez serum P ve E2 düzeyleri, radyoimmünassey yöntemi (Pharmacia Diagnostica AB UPPsala Sweeden) ile tayin edilmiştir. (Tablo I) interassey ve intraassey vargasyon katsayısı sırasıyla % 9 ve % 7'dir.

A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı
Geliş Tarihi : Kasım 24 1995 Kabul Tarihi Aralık 25 1995

Hastalar (n = 67) çalışma sonundaki tanılarına göre iki gruba ayrılmışlardır. Birinci grupta gebelikleri normal devam eden hastalar yer alırken (n = 49), ikinci grupta erken gebelik kayıpları yer almıştır (n = 18). Normal devam eden gebeliklerle abortusları en iyi ayırdeden kritik serum P değerinin tayininde 5 ile 25 ng/ml arasında 21 değer kullanılmıştır (Tablo II A). Benzer şekilde her iki grubu en iyi ayırdeden kritik serum E2 değerinin tayininde de 150 pg/ml ile 800 pg/ml arasında 50 pg/ml'lik aralıklarla 14 değer kullanılmıştır (Tablo II B).

Belirlenen serum P ve E2 değerlerinin normal gebelik ve erken gebelik kayıplarını ayırtetme kapasitesinin tayininde 2x2 olasılık tabloları kullanılarak testlerin prediktif değerleri, etkinliği (efficiency), duyarlılığı (sensitivity), özgüllüğü (Specificity) hesaplandı. Olasılık tabloları aşağıdaki gibi düzenlendi :

	Erken gebelik kaybı	Normal gebe
Normal hormon değeri	a	c
Normal hormon değeri	b	d

Anormal serum hormon değeri, örneğin P için erken gebelik kaybını gösteren değeri (a/a + c) altındaki P değerlerinin prediktif değeri, normal serum hormon değeri ise serum P düzeylerinin bu değerin üzerinde iken, normal devam eden gebeliklerin olma olasılıklarını (probability) gösteren değerlerdir (d/d + b). Aynı tablo serum E2 değerleri içinde kullanılmıştır. Testlerin etkinliği, çalışmaya alınan hastaların son tanılarındaki oranları ile direkt olarak belirlenmiştir (a + d/a + b + c + d). Her iki grup hastanın serum P ve E2 ortalamaları t- testi kullanılarak kıyaslanmıştır.

En iyi kesme değerinin tayini için P ve E2 değerlerinin Receiver-Operator karakteristik eğrileri (ROC) kullanıldı.

BULGULAR

Tablo I'de çalışmaya alınan hasta sayıları, P ve E2 ölçümleri ve ortalama değerler yer almaktadır.

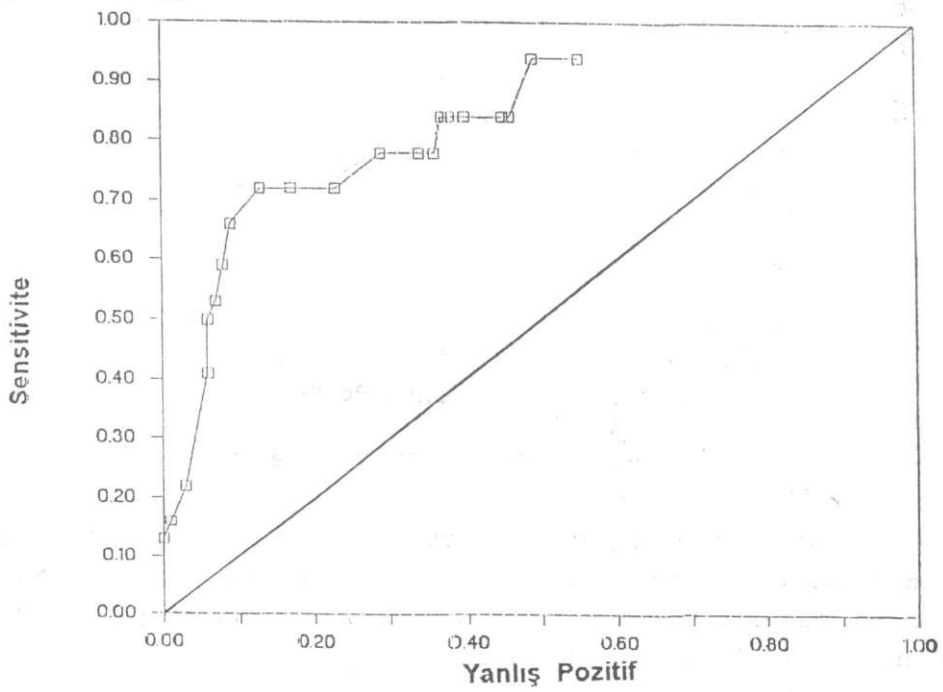
Tablo I : Hasta sayıları, ölçüm sayıları, ortalama serum P ve E2 değerleri.

	Hasta sayısı	Ölçüm sayısı		Ortalama değer	
		P	E2	P (ng/ml)	E2 (pg/ml)
Normal devam eden gebelik	49	99	98	25.3	545
Erken gebelik kayıpları	18	32	32	11.4	310

Normal devam eden gebeliklerde serum P değeri ortalaması 25.3 ng/ml iken, erken gebelik kayıplarında 11.4 ng/ml olarak belirlenmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

Benzer şekilde normal devam eden gebeliklerde E2 ortalaması 545 pg/ml iken, erken gebelik kayıplarında 310 pg/ml olarak bulunmuş ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu hesaplanmıştır ($p < 0.05$).

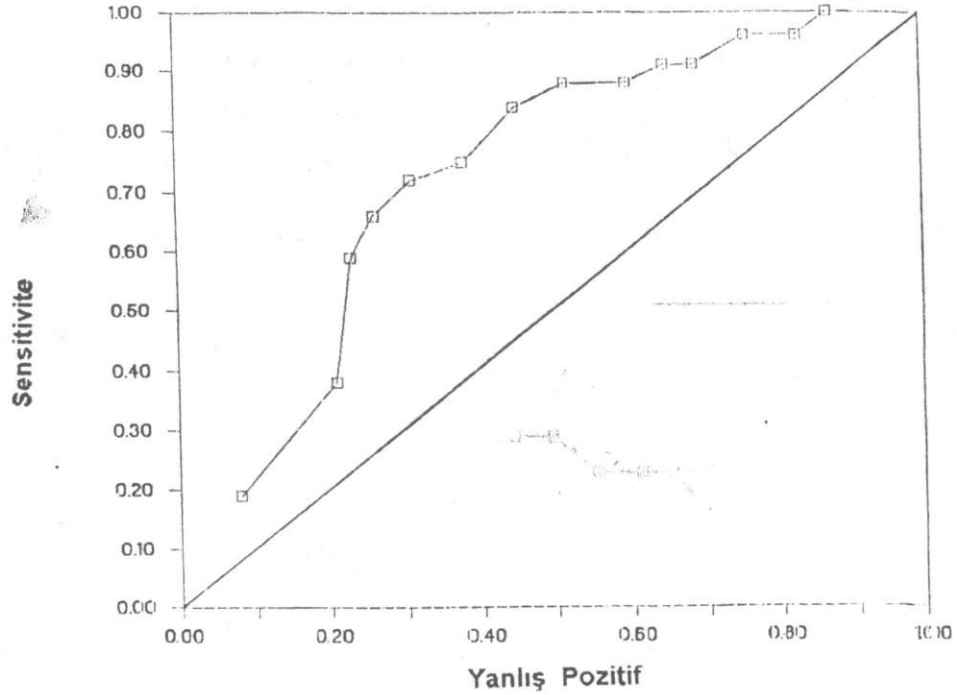
Şekil IA'da serum P değerlerinin yer aldığı ROC eğrisi en iyi ayırıcı serum P değerinin 15 ng/ml olduğunu göstermektedir. Benzer şekilde Şekil IB'de serum E2 değerlerinin ROC eğrisi izlenmekte ve E2 için ayırıcı değerin 310 pg/ml olduğu gözlenmektedir.



Şekil IA : Serum P değerleri ROC eğrisi

Tablo IIA'da normal devam eden gebelikler ile erken gebelik kayıplarında elde edilen normal ve anormal serum p değerleri kıyasla-

malı olarak 5 ve 25 ng/ml arasındaki değerlerde incelenmiştir. Normal gebeliklerin tanımlanmasında kesme değeri 15 ng/ml'den itibaren prediktif değer % 90'ın üzerinde iken, aynı değerde erken gebelik kayıplarının tanısında prediktif değer % 50'nin üzerindedir.



Şekil IB : Serum E2 değerleri ROCeğrisi

Tablo IIB'de E2 değerleri için prediktif değerler 158 pg/ml ile 800 pg/ml arasında izlenmektedir. Normal gebeliklerde kesme değeri 300 pg/ml alındığında prediktif değer % 87 iken erken gebelik kayıplarında % 45 olarak gözlemlenmiştir.

Serum P ve E2 kesme değerleri için spesifite, sensitivite ve etkinlik değerleri Tablo III'de yer almaktadır.

Ptogesteron için etkinlik 10 - 18 ng/ml arasında % 75 ile % 84 arasında değişmektedir. E2 için etkinlik ise 250 - 450 pg/ml arasında % 69 78'dir.

Tablo IIA : Serum P değerinin prediktif değeri.

Progesteron kesme değeri (ng / ml)	Normal değerlerin prediktif değeri Normal x abortus (%)	Anormal değerlerin prediktif değeri Normal x abortus (%)
5	78	100
6	78	83
7	79	70
8	83	68
9	85	72
10	86	71
11	88	70
12	89	70
13	93	63
14	90	58
15	39	50
16	90	46
17	90	42
18	90	41
19	92	42
20	92	42
21	92	40
22	92	38
23	93	37
24	96	37
25	96	35

Tablo IIB : Serum E2 değerinin prediktif değeri.

Estradiol kesme değeri (pg/ml)	Normal değerlerin prediktif değeri Normal x abortus (%)	Anormal değerlerin prediktif değeri Normal x abortus (%)
150	78	43
200	80	41
250	85	50
300	87	45
350	88	43
400	88	39
450	91	38
500	92	35
550	91	32
600	92	31
650	91	30
700	98	30
750	95	28
800	100	27
850		27
900		28
950		28
1000		25

Tablo III : Serum estradiol ve progesteron düzeylerinin etkinliği.

	Kesme değeri	Spesifik (%)	Sensitivite (%)	Etkinlik (%)
Progesteron	15 ng/ml	77	72	73
Etradiol	310 pg/ml	74	66	71

TARTIŞMA

Erken gebeliklerin takibinde human koryonik gonadotropin (hCB ve ultrasonografik incelemeler yeterince etkili ve tanı koydurucu olmaktan uzaktır (8,9,10). Ayrıca bu çalışmaların çoğuda E2 değeri kullanılmamıştır, tanı için kesme değerleri ampirik olarak yapılmıştır. Bu çalışmada da kullanılan AOC eğrileri, testlerin prediktif değerleri ve etkinliğini göstermede en iyi istatistiksel araçlar olarak bilinirler.

Bu eğriler, kıyaslamaya imkan veren ve kesme değerinin belirlenmesinde kriterler koyan araçlar olarak testlerin tanısal değerlerinin belirlenmesinde daha etkilidir.

Erken gebelik kayıplarının en az % 50'sinin kromozomal bozukluklarnedeniyle oluştuğu (11,12) akıldan çıkarılmamalıdır, ancak bunun yanında erken dönemde kaybedilen gebeliklerin bir bölümünü, serum P ve E2 düzeyi tayinleri ile önceden tanıma imkanı riskli gebeliklerin erkenden belirlenmesi, belkide bir kısmının, progesteron, medroksi progesteron, hCG gibi birtakım hormonal desteklerle devam etmesini sağlayacaktır (13).

Çalışma sonuçlarına göre erken gebelik kayıplarının önceden belirlenmesinde 4 - 7 gebelik haftaları arasında yapılacak tek ölçüm ile tesbit edilecek serum P ve E2 değerlerinin etkinliği Tablo III'de de izlendiği gibi kullanışlı bir tanı aracı olarak ortaya çıkmaktadır.

ÖZET

Bu çalışma erken gebelik kayıplarının prediksyonunda serum progesteron (P) ve östradiol (E2) düzeylerinin tanısal değerini araştırmak için düzenlenmiştir.

Spontan gebeliklerde 4. ve 7. gebelik haftaları arasında 1 ila 3 ölçüm ile elde edilen serum P değerleri arasından Receiver - operator characteristic curve (ROC eğrisi) kullanılarak, ayırd edici değer 15 mg/dl olarak belirlenmiş, bu ve üstündeki serum P düzeyinin normal gebelikte prediktif değerinin % 90 ve üstünde, 15 mg/ml'nin altındaki düzeylerin erken kayıpla sonlanması muhtemel gebeliklerde prediktif değerinin % 58'in üzerinde olduğu gözlenmiştir. 15 mg/ml kesme değerinde P için spesifite % 77, sensitivite % 72, etkinlik % 73 olarak bulunmuştur.

E2 için ayırd edici değer 310 pg/ml olarak belirlenmiş ve bu değer üzerindeki düzeylerin normal gebeliklerde prediktif değeri % 87 ve üstünde, altındaki düzeylerin kayıpla sonlanması muhtemel gebeliklerde prediktif değerinin % 50 olduğu ortaya çıkmıştır. E2 için spesifite % 74, sensitivite % 66, etkinlik % 71 olarak gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler : Progesteron, Estradiol Erken gebelik kaybı

SUMMARY

The value of serum progesterone and estradiol concentrations in the prediction of early pregnancy losses

This study has been designed to evaluate the efficiency and predictive value of serum progesterone (P) and estradiol (E2) concentrations between 4th and 7th week of gestation in the prediction of early pregnancy losses.

It was found serum P concentration cut-off is 15 ng/ml by using ROC curve, and above this, the predictive value for normal pregnancy found as 90 %, and greater than 58 % in the prediction of early pregnancy losses when P concentrations were below this cut-off point. The specificity, sensitivity, and efficiency at the cut-off value for serum P were found 77 %, 72 %, 73 % consequently.

The cut-off value for E2 appeared as 310 pg/ml, above this, the predictive value for normal pregnancy found as 87 %, and greater than 50 % in the prediction of early pregnancy losses when E2 concentrations were below this out-off point. The specificity, sensitivity, and efficiency at the out-off value for serum E2 were found 74 %, 66 %, 71 % consequently.

Key Words : Early pregnancy losses Progesteron, Estradiol

LİTERATÜR

1. Yamashita T Okamoto S Thomas A Maolachian V Healy DL : Predicting pregnancy outcome after invitro fertilization and embryo transfer using estradiol, progesterone and human chorionic gonadotropin B-subunit Fertil Steril 51 : 304 - 9, 1989.
2. Cowan BD Vandermolen DT Long CA Whitworth NS : Receiver - operator characteristics, efficiency analysis and predictive value of serum progesterone concentration as a test for abnormal gestations. Am J Obstet Gynecol 166 : 1729 - 37, 1992.
3. Yovich JL : Placental hormone and protein measurements during conception cycles and early pregnancy. Proceedings of the XI th World Congress gynecology and Obstetrics. Springer - Verlag, Berlin pp, 854 - 857, 1986.

4. Yovich JL Wilcox DL Grudzinskas JG : The prognostic value of hCG, PAPP - A, estradiol - 17 beta and progesteron in early human pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynecol* 26 : 59 - 64, 1986.
5. Salem HT Ghanem SA Shaban MM : Prognostic value of biochemical tests in the assesment of tetal outcome in theatedned abortion. *Br L Obstet Gynecol* 91 : 382 - 85, 1984.
6. Stabile E Campell S Grudzinskas JG : Ultrasouns and circulating placental protein measurements in complications of early pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 96 : 1182 - 91, 1989.
7. Westwrgaard JG Teisner B Sinocicch MJ : Does ultrasound examination render biochemical tests obsolete in the prediction of early pregnancy failure. *Br J Obstet Gynecol* 92 : 77 - 83, 1985.
8. Kadar N Caldwell BV Romero R : A medhod of screening for ectouic pregnancy and sts indication. *Obctet Gynecol* 1981 : 58 - 162 - 5.
9. Pittaway DE Wentz AC Maxon WE Herbert C Daniell J Fleisher : The efficacy of early pregnancy monitoring with serial chronic gonadotropin determinations and real - time sonography in an infertility population. *Fertil Steril*, 44 : 191 - 4, 1985.
10. Nyberg DA Hilly AA Laing FC Mack IA Zarutskie PW : Ectopic pregnancy : diagnosis by sonography correlated with guantitative hCG levels. *J Ultrasound Med*, 6 : 145 - 50, 1987.
11. Boue J Boue A Lazar P : Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, 12, 11 - 26, 1975
12. Lower AM Mulcahy MT Yovich JL : Chromosome abnormalities detected in chronic villus biopsies of failed pregnancies in a subfertile population. *Br J Obstet Gynecolo* 98 : 1228 - 35, 1991.
13. Lower AM Yovich JL : The value of serum levels of oestradiol, progesterone and β - human Cyronic gonadotrophin in the prediction of early pregnancy loss. *Human Repro*, 5 : 711 - 17, 1992.