

DÜŞÜK TEHDİDİ OLGULARININ TANI VE PROGNOZUNDA MATERNAL SERUMDA İNSAN PLASENTAL LAKTOJENİ (HPL) VE ALFA FETO-PROTEİN (AFP) SEVİYELERİNİN DEĞERİ

Serdar Erçakmak**

Mustafa Bahçeci*

Düşük tehdidi olgularında, kesin tanının konulması, tedavinin seçimi ve prognozun takibi problemi halen önemini korumaktadır. Uygulanacak tedavinin şekli, gebelik ürününün viabilitesine bağlıdır. Düşük tehdidi ön tanısı ile hospitalize edilerek, uzun süre tedavi görmüş hastalarda, gebelik ürünü, günlerce evvel yaşamını yitirmiş olabilmektedir; bu durumda, gereksiz maternal kan kaybına ve tedavi giderine neden olmaktadır. Bu nedenle gebeliğin sonucunu belirleyecek kesin tanı en kısa zamanda konulmalı ve etkin tedaviye derhal geçilmelidir.

Halen bu olgularda, tanı ve prognoz, biyolojik ve immünolojik gebelik testleri, vaginal sitoloji ve ultrasound gibi yöntemlerle takip edilmekle birlikte pek çok merkezde sadece gebelik testleri ile yetinilmektedir. Ancak tüm bu yöntemler, oldukça gecikmeli olarak sonuç vermektedirler.

Çok kısa sürede neticelenen İnsan Plasenta Laktojeni (HPL) ve Alfa-Feto Protein (AFP)'in radioimmünassay ile analizi, hem plasenta ve hemde fetal gelişimin habercileri olduğundan, tümüyle gebelik ürününün viabilitesini belirleyebilmektedir. Düşük tehditi olgularında kullanılmaları ile, tanı ve prognoz daha kesin olarak ortaya konacak, tedavi süresi kısılacak ve nihayet gereksiz tedavi gideri önlebilecektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Kliniğinde, 1.1.1983-30.4.1983 tarihleri arasında yapıldı.

* A.Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

** Gelibolu Askeri Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı

Araştırma materyali olan hastalar iki ana grup altında incelendi :
 1— Kontrol grubu olarak, 12-16 haftalar arasında gebeliği olan sağlıklı 10 kadın araştırma kapsamına alındı. Bu grubun yaş ortalaması 23.4 ± 0.73 ve yaş dağılımı 19-27 idi. Gebelik yaşı ortalaması ise, 14.2 ∓ 0.47 hafta idi.

2— Araştırma grubu olarak, 10-16 haftalar arasında gebeliği olup, vaginal kanama ile polikliniğe başvuran hastalardan düşük tehditi ön tanısı ile kliniğe yatırılan 28 kadın alındı. Bu olguların yaş ortalaması 26 ∓ 3.7 ve yaş dağılımları 17-35 arasında idi. Gebelik yaşı ortalaması ise, 11.2 ∓ 0.63 hafta idi.

Kan örnekleri, hemolizi önlemek için enjektör kullanılmadan, antecubital venadan alındı. Pıhtılaşmayı takiben 3000 rpm'de 15' santrifüje edilerek serumları ayrıldı. Plastik tüp içerisinde ağızları parafin ile kapatılarak çalışma yapılıncaya dek -15 ile -20 °C'de muhafaza edildi. En hassas yöntem olması sebebiyle, bu çalışmada HPL ve AFP ölçümleri için radioimmünoassay (RIA) yöntemi kullanıldı.

BULGULAR

Bu çalışmada, bir önceki bölümde örnek seçim koşulları belirtilen sağlıklı 10 gebe ile, düşük tehdidi tanısı ile kliniğe yatırılan 28 gebe olmak üzere toplam 38 gebede, serum HPL ve AFP düzeyleri araştırıldı. Olgular iki ana grupta incelendi.

GRUP - I. Sağlıklı normal gebeler : 12-16 haftalar arasında gebeliği bulunan kadınlardaki serum HPL ve AFP düzeyleri Tablo-I'de gösterildi.

GRUP - 2. 10-16 gebelik haftalarında vaginal kanama ile polikliniğimize başvuran ve düşük tehdidi ön tanısı ile yatırılan 28 gebe kadın bu gruba alındı. Bu hastaların, hormonal tedavi uygulanmayanlar arasından seçilmesine özen gösterildi. Prognozlarına göre daha sonra bu hastalarda, vaginal kanaması kesilip intakt gebelikle taburcu edilenler ve düşük yapanlar olarak iki alt gruba ayrıldı. Her iki alt grupta, tüm hastalarda, hastaneye yatırıldıkları gün yapılan immünolojik gebelik testleri müsbet idi.

GRUP - 2. A. Düşük tehdidi ön tanısı ile hastaneye yatırılan, sedatif tedavi ve yatak istirahati uygulanan ve vaginal kanaması kesilerek, intakt gebelik ile taburcu edilen, 12 hasta bu gruba alındı. Bu hastaların, kliniğe yattıkları gün alınan serum örneklerinden elde edilen HPL ve AFP değerleri Tablo - 2'de gösterilmiştir.

TABLO - I. Normal Gebelerde Serum HPL ve AFP Seviyeleri.

No.	İsim	Yaş	Gebelik Yaşı (h)	Doğum Sayısı	HPL $\mu\text{g/ml}$	AFP ng/ml
1—	H.T.	23	14	0	1.14	124
2—	H.A.	27	12	1	0.94	69
3—	E.İ.	24	14	0	1.10	115
4—	G.B.	25	16	1	1.14	80
5—	S.Ç.	25	14	1	0.93	68
6—	H.Ş.	22	12	0	1.03	70
7—	M.Ş.	19	14	0	0.96	60
8—	M.G.	25	14	0	0.98	55
9—	S.K.	21	16	0	1.16	84
10—	Y.Y.	23	16	0	1.11	82

HPL X : 1.049 \mp 0.0091AFP X : 80.7 \mp 7.12

TABLO - II. Kanaması kesilip intakt gebelik ile taburcu edilen hastalarda HPL ve AFP seviyeleri.

No.	İsim	Yaş	Gebelik Yaşı (h)	Doğum Sayısı	HPL $\mu\text{g/ml}$	AFP ng/ml
1—	H.K.	20	10	0	0.22	105
2—	N.Y.	28	10	1	0.15	95
3—	A.S.	27	12	0	1.06	40
4—	N.O.	31	10	0	1.00	110
5—	G.I.	28	14	3	1.11	115
6—	S.S.	26	10	1	0.30	95
7—	Z.G.	26	13	0	0.83	60
8—	A.Ö.	28	10	1	0.12	115
9—	A.Y.	30	10	0	0.19	120
10—	H.Y.	28	11	2	0.59	50
11—	L.K.	23	12	0	0.11	295
12—	H.İ.	22	12	1	0.35	215

HPL X : 0.50 \mp 0.1137AFP X : 117 \mp 21.07

GRUP - 2. B. Düşük tehdidi ön tanısı ile kliniğe yatırılan, sedatif tedavi ve yatak istirahati altında iken abortus yapan ve revizyon küretaj uygulanan 10-16 hafta arası gebeliği olan, 16 hasta bu gruba alındı. Bu hastaların, kliniğimize yattıkları ilk gün alınan kan örneklerindeki HPL ve AFP değerleri Tablo - 3'de gösterilmiştir.

TABLO - III. Düşük ile sonlanan gebeliklerde serumdaki HPL ve AFP değerleri.

No.	İsim	Yaş	Gebelik Yaşı (h)	Doğum Sayısı	HPL $\mu\text{g/ml}$	AFP ng/ml
1—	R.T.	27	12	0	0.11	1875
2—	O.T.	31	14	2	0.13	3425
3—	P.S.	17	10	0	0.14	380
4—	A.O.	25	10	0	0.24	1910
5—	F.Ç.	24	14	2	0.63	1890
6—	A.I.	35	16	1	0.17	1650
7—	G.B.	26	11	0	0.26	1300
8—	S.Ö.	21	11	0	0.10	1420
9—	A.M.	19	10	0	0.08	1425
10—	S.O.	21	10	0	0.07	1540
11—	S.O.	28	10	0	0.12	400
12—	H.Ö.	34	10	3	0.19	1800
13—	K.Ç.	19	10	0	0.30	1105
14—	H.İ.	22	12	1	0.17	790
15—	M.Ö.	27	10	0	0.14	705
16—	S.Ö.	31	15	3	0.23	500

HPL X : 0.1925 ∓ 0.0332

AFP X : 1382.2 ∓ 192.2

Normal gebeliği olan kadınların serum AFP değerleri, toplam düşük tehdidi, intakt gebeliği devam eden kadınlar ve düşükle sonlanan kadınlardan oluşan gruplardaki serum AFP değerleri ile istatistik olarak karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada «iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi» uygulandı. Sonuçlar Tablo - 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5'deki değerlere dayanılarak :

1— Düşük tehdidi olguları ile normal gebeliği olan kadınların serum AFP değerleri arasında, istatistik olarak önemli olan farklılıklar mevcuttur.

Karşılaştırılabilmesi açısından tüm olguların ortalamaları
TABLO IV'de gösterildi

GRUP	n	HPL X	AFP X
Normal Gebe	10	1.049 ± 0.0091	80.7 ± 7.12
Düşük tehdidi	28	0.325 ± 0.059*	840 ± 121.1*
İntakt gebeliği devam edenler	12	0.50 ± 0.1137	117 ± 21.07
Gebeliğin abortus ile sonlananlar	16	0.1925 ± 0.0332 ⁺	1382,2 ± 192.2 ⁺

* Normal Gebe değerleri ile karşılaştırma sonucu $p < 0.05$.

⁺ İntakt gebeliği devam edenlerin değerleri ile karşılaştırma sonucu $p < 0.05$.

Tablo-V

Gruplar	Sonuç
Normal gebe-düşük teh.	$p < 0.05$ Önemli
Normal gebe-İntakt gebe	$p > 0.05$ Önemsiz
İntakt gebe-Düşük	$p < 0.05$ Önemli

2— Gebeliği düşük ile sonlanan hastalarla, intakt gebeliği devam eden hastaların serum AFP düzeyleri arasında, gene istatistiki yönden önem taşıyan farklılık mevcuttur.

3— Normal gebelerle, gebeliği intakt devam eden hastaların serum AFP değerleri arasında ise, istatistiki açıdan önem yoktur.

Aynı istatistiki test, her üç gruptaki serum HPL değerlerine uygulandı. Sonuç Tablo - 6'da gösterilmiştir.

Sonuçlardan görüldüğü üzere:

1— Normal gebeliği olan kadınlarla, düşük tehdidi tanısı konulan hastaların serum HPL değerleri arasında istatistiki olarak önemli fark vardır.

2— Normal gebeliği olan kadınlarla, intakt gebeliği devam eden düşük tehdidi olgularının arasındaki istatistiki fark önemlidir.

3— İntakt gebeliği devam eden ve düşük ile sonlanan, düşük tehditi olguları arasındaki farkta gene istatistiki açıdan önemlidir.

Tablo-VI

Gruplar	Sonuç
Normal gebe-düşük teh.	p < 0.05 Önemli
Normal gebe-İntakt gebe	p < 0.05 Önemli
İntakt gebe-düşük	p < 0.05 Önemli

TARTIŞMA

HPL ve AFP'nin düşük tehdidi olgularında, prognoz tayini için maternal serum seviyelerinin değerlendirilmesi çeşitli araştırmacılar tarafından tartışılmıştır. Literatür gözden geçirildiğinde, birbirini destekleyen araştırmaların yanında, çelişkili neticeleri görmekte mümkündür. (9)

Radioimmünassay ölçümlerinde, her laboratuvarın kullandığı antijenik madde ve yöntem farklı olduğundan, özellikle bu iki protein için her araştırma merkezinin kendisi için normal değerleri ile karşılaştırması gerekmektedir. (8-12) Bu nedenle, aldığımız sonuçların, literatürle tamame uygunluk içinde olmasını beklemedik. Buna rağmen, hemen hemen tüm sonuçlar literatüre uymaktadır.

Elde ettiğimiz sonuçlara dayanarak, tartışmayı her iki protein için ayrı ayrı yapacağız.

HPL : Kontrol grubu olarak aldığımız ve gebelik yaşı ortalaması 14.2 ± 0.47 hafta olan, 10 komplikasyonsuz gebe kadındaki serum HPL değerleri ortalama 1.049 ± 0.0091 µg/ml. bulundu. Bu değer literatüre uymaktadır (4,12).

Düşük tehdidi tanısı konulmuş ve gebelik yaşı ortalaması 11.2 ± 0.63 hafta olan 28 gebede serum HPL değeri ortalama 0.3253 ± 0.059 µg/ml. bulundu. Bu ortalama, normal gebelikle karşılaştırıldığında, aradaki fark istatistiki olarak önemlidir (p < 0.05).

Düşük tehdidi tanısıyla yatırılan ve daha sonra düşük ile sonlanan 16 gebede, HPL değerleri ortalama 0.1925 ± 0.0332 µg/ml.; non-hormonal tedavi ile kanaması kesilip, intakt gebelik ile taburcu edilen gebelerde HPL değerleri ise, ortalama 0.50 ± 0.1137 µg/ml. olarak bulundu. Bu değerlerde literatürle uygunluk içersindedir (2,10,12). Gerek

gebeliği düşük ile sonlanan, gerekse intakt gebeliği devam eden grupta ortalama HPL değerleri, normal gebeliğe oranla, istatistiki olarak önemli fark göstermektedir ($p < 0.05$). Ayrıca intakt gebeliği devam eden grup ile, gebeliği düşük ile sonlanan grup arasındaki farkda, istatistiki olarak önemlidir ($p < 0.05$).

Literatürde, bu sonuçlara yakın değerler görülmektedir. Ylikorkala ve ark., 7-17. haftalar arasındaki 391 olguluk seride, $0.40 \mu\text{g/ml}$ 'lik serum HPL seviyesini prognostik index olarak vermişlerdir (12).

Gartside ve ark. ise, düşük tehdidinde HPL seviyelerini maksimum güvenilirlikte 9-19. haftalar arasında tespit etmişlerdir. 214 olguluk bu seride $0.31 \mu\text{g/ml}$ 'nin altı kötü zon, $0.51 \mu\text{g/ml}$ 'nin üstü ise iyi zon olarak belirtilmiş, iyi zonda % 96 şifa sağlandığı kötü zonda ise, % 88 abortusun gerçekleştiği belirtilmiştir (2).

Vorster ve ark. ise, erken gebelikte normal bulunan HPL seviyeleri ile % 95 normal doğum bildirmişler, düşük HPL seviyelerinde ise, % 60 düşük tarif etmişlerdir (10).

Plasentada, sinsityal hücrelerden salgılanan HPL en düşük I. trimesterde, en yüksek ise, 3. trimesterde tespit edilmektedir. Plasental dokunun viabilitesi etkilendiğinde HPL salınımı derhal düşmektedir. Literatürde, düşükten ne kadar zaman önce HPL seviyesinin azalmaya başladığına dair bir araştırmaya rastlanmadı.

Litertür ile uygunluk içerisindeki bulgulara dayanarak, düşük tehditi olgularında serum HPL analizi yapılarak % 95 doğruluk ile kesin tanı koymak imkanına sahibiz.

Tüm olgularda, serum HPL için kan numunesi alındığı günde yapılan immünolojik gebelik testlerinin müsbet olmasına karşılık, düşük tehdidi ile yatan 28 olgunun 16 (% 57)'sında $0.1925 \mu\text{g/ml}$ HPL değeri bulunmuş ve hastalarda gebelik düşük ile sonlanmıştır. 12 (% 43) olguda, HPL değeri $0.50 \mu\text{g/ml}$ ortalama değerde bulunmuş ve gebelik vaginal kanama kesilerek normal devam etmiştir. Gebeliğin düşük ile sonlandığı olgularla, intakt gebeliğin devam ettiği olgulardaki serum HPL değerleri arasındaki istatistiki farkın mevcudiyeti ($p < 0.05$) HPL'nin düşük tehditinde prognozu belirlemede de gene % 95 güvenilirlik ile kullanılabilirliğini göstermiştir. Bu yüksek sonuca rağmen, özellikle, kritik seviyelerde HPL değeri bulunduğunda ($0.30 \mu\text{g/ml}$ ve üstü), en az bir hafta olmak üzere seri analizlerin yapılması ve hiç değilse bir başka parametre ile birlikte kullanılması yerinde olacaktır.

AFP :

Kontrol grubu olarak alınan ve gebelik yaşı ortalaması 14.2 \pm 0.47 hafta olan komplikasyonsuz gebelerde ortalama serum AFP değeri 80.7 \pm 7.12 ng/ml bulundu. Bu değer literatüre uymaktadır (1,3, 5,6,7).

Düşük tehdidi tanısı konulmuş ve gebelik yaşı ortalaması 11.2 \pm 0.63 hafta olan 28 gebede serum AFP değeri ortalama 840 \pm 121.1 ng/ml bulundu. Bu değerle, normal gebeliklerde elde edilen değerler arasındaki fark istatistiki olarak önemlidir. ($p < 0.05$).

Düşük tehdidi tanısı ile yatırılan ve daha sonra düşük ile sonlanan 16 gebe de ise ortalama AFP değeri 1382.2 \pm 192.2 ng/ml ve tedavi ile intakt gebeliği devam eden 12 olguda ise bu değer, 117 \pm 21.07 ng/ml bulunmuştur. Gebeliği devam eden bu grup ile normal gebeliklerde elde edilen serum AFP değerleri arasındaki fark istatistiki olarak önemli bulunmamıştır. ($p > 0.05$) Ancak gebeliği düşük ile sonlanan grup ile, hem normal ve hemde intakt gebeliği devam eden gruptaki serum AFP değerleri arasındaki fark önemlidir. ($p < 0.05$)

Literatürdeki bu konuyla ilgili veriler çelişkiler göstermektedir.

Habib ve ark., 15 olguluk düşük tehditi serisinde, normale göre alçak AFP değerleri bildirirken, Lau ve Linkins abortuslarda zarar görmüş plasenta bariyerinden fetal proteinlerin yüksek oranda maternal sirkülasyona geçtiklerini göstermişlerdir. (9)

Skalba ve ark. ise, 112 olguluk serilerinde AFP seviyelerini % 50 oranında normalin alt sınırlarında, % 25 oranında ise, yüksek bulmuşlardır. (9) Wald, 69 olguda, AFP'nin düşükten 25 gün öncesinden maternal serumda artmaya başladığını ve düşük sırasında yüksek olduğunu bildirmiştir. (II) Seppala ve ark., 34 düşük tehditinde, ortalama AFP değerini 1675 ng/ml olarak bulmuşlardır. Bu seride, 3 olguda gebelik devam etmiştir. (ortalama 407 ng/ml) (6).

Değişik neticeler, her halde, fetoplasental ünitenin bozulmasının üzerinden geçen zamana bağlıdır. (9), Çünkü, fetal dokuların bionekrozu ile artan AFP, plasental barrierin de bozulması ile maternal serumda daha fazla geçecek, ancak bionekrozun üzerinden 20 günden daha fazla zaman geçtiğinde ise, maternal serumda geçen AFP katabolize olacağından normal seviyelerde elde edilecektir. (9) Nitekim, Skalba missed abortion olgularında, gebe olmayan kadınlardaki seviyelere yakın (0-10 ng/ml) değerler elde ederek bu görüşü kanıtlamışlardır.

Tüm bu çelişkilere rağmen araştırmacıların ortak olan görüşü, düşük tehdidi olgularında normal AFP değerleri elde edildiğinde, gebeliğin % 90'a varan bir oranla normal seyredeceğidir (6,9,11).

Bu neticeye uygun olarak, bizim çalışmamızda gebeliği devam eden 12 düşük tehdidi olgusunda, 117 ng/ml ortalama AFP değeri ile normalden istatistiki olarak önemli bir fark tespit edememiş olmamız, literatür ile uygunluk içerisindedir.

Tüm düşük tehdidi olgularında, normal gebelere göre istatistik olarak önemli fark gösteren ($p < 0.05$) 840 ng/ml'lik değerle, % 95 oranında tanı koymak imkanı elde ettik.

Gebeliğin düşük ile sonlandığı olgularda elde edilen AFP değeri ile normal ve gebeliği devam eden olgular arasındaki istatistiki önemliliğin varlığı, gebeliğin sonucunu belirlemede oldukça kesin bir parametre olarak görülmektedir.

Her iki hormonun ayrı ayrı değerlendirilmesi neticesinde, özellikle birlikte kullandıklarında, tanıdaki yerlerinin öneminin reddedilemeyeceği, gene her ikisinin birden ölçümü ile, immünolojik gebelik testlerinin müsbet olmasına rağmen, düşükle sonlanacak gebeliklerin, günler öncesinden tespiti mümkün olacaktır.

ÖZET

Bu çalışmada, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hast. ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğinde 1.1.1983-30.4.1983 tarihleri arasında yatarak tedavi gören 28 düşük tehdidi ve polikliniğe başvuran normal gebeliği olan 10 kadın üzerinde yapıldı.

Gerek konuyla ilgili literatürdeki bilgiler ve gerekse aldığımız sonuçlar, AFP ve HPL'nin, özellikle birlikte değerlendirildiklerinde maternal serum seviyelerinin düşük tehdidi tanısında ve gebeliğin prognozunun tayininde güvenilir, hassas ve çabuk bir yöntem olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

SUMMARY

The levels of serum HPL and AFP in diagnosis and prognosis of threatened abortion.

28 patients with diagnosis of threatened abortion and 10 outpatient healthy pregnant women had been evaluated between 1.1.1983-4.30.1983 in Ankara University School of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology.

Previous publications and our results show that, maternal serum levels of AFP and HPL especially if evaluated together is a good, precise and reliable index in diagnosis and prognosis of threatened abortion.

KAYNAKLAR

1. Cahill, J., Kohen, H., Starkowsky, N. : A rapid screening test for detection of AFP as an indicator of fetal distress. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119 : 1095, 1974.
2. Gartside, M.W., Tindall, V.R. : The Prognostic value of Human Placental Lactogen (HPL) levels in threatened abortion. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 82 : 303, 1975.
3. İshigura, T., Nishimna, T. : RIA of maternal Serum AFP Associated With Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116 : 27, 1973.
4. Kandemir, E., Tezcan, S., Üner, M. : Plasental fonksiyonların araştırılmasında serum HPL seviyesi tayini, *A.Ü. Tıp Fak. Mecmuası*, 29 : 573, 1976.
5. Lau, L.H., Linkins, B.A., Susan, E. : AFP *Am. J. Obstet. Gynecol.* 124 : 533, 1976.
6. Sappela, M., Ruoslahti, E. : RIA of maternal Serum AFP During pregnancy and Delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 112 : 208, 1972.
7. Sappela, M., Aho, I., Widholm, O., Ruoslahti, E. : AFP in uterine hemorrhage during pregnancy and delivery. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 113 : 323, 1972.
8. Saxena, B.N., Refetto, S., Emerson, K., Selenhow, H.A. : A rapid immünassay for HPL. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 101 : 874, 1968.
9. Skalba, V.P., Krupa, B., Rozmus, M., Rajs, A. : Zur Werigkeit des Alfa-FP nachweis im serum von schwangeren mit drohendem abort. *Zbl. Gynecol.* 102 : 1025, 1980.
10. Vorster, C.Z., Pannah, P.R., Slabber, L.F. : The prognostic value of serum HPL determination in early pregnancies. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128 : 879, 1977.
11. Wald, N., Barber, S., Cuckle, H., Bnock, N.J. D., Stnirat, G.M. : Maternal serum AFP and spontaneous abortion. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 128 : 879, 1977
12. Ylikorkala, O. Jouppila, P. : HPL in serum in complicated early pregnancy. *J Obstet. Gynecol. Brit. Comm.* 88 : 1040, 1973.