

T.C.
SOSYAL SİGORTALAR KURUMU
GÖZTEPE EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
II. KADIN HASTALIKLARI VE
DOĞUM KLİNİĞİ
Şef: Op. Dr. Kumral KEPKEP

ABORTUS İMMİNENS OLGULARINDA HORMONAL
VE BİOKİMYASAL PARAMETRELER İLE
OBSTETRİK ULTRASONOGRAFİNİN PROGNOSTİK
DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

(UZMANLIK TEZİ)

Dr. Şenol ŞENTÜRK

İSTANBUL - 1999

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
MATERYAL - METOD.....	21
BULGULAR.....	24
TARTIŞMA.....	34
SONUÇ VE ÖNERİLER.....	45
KAYNAKLAR.....	46

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimin sırasında yetişmemde büyük emeği geçen sayın hocam II. Nisaiye Klinik Şefi Op. Dr. Kumral KEPKEP'e, Başhekim Doç. Dr. Reşat TOKUÇ'a, Başhekim Yardımcısı Dr. Semra SÜERDEM'e, Beşhekim Yardımcısı Op. Dr. Kenan ENGİN'e, II. Nisaiye Kliniği Şef Muavini Op. Dr. Kadir GÜZİN'e, Başasistan Op. Dr. Yıldız TUNCAY'a, servisimiz uzmanlarından Op. Dr. Günseli TÜMER, Op. Dr. Mustafa ATEŞ, Op. Dr. Işın OLTULU, Op. Dr. Oğuz AYGÜN, asistan arkadaşlarım Dr. Safiye GENÇ, Dr. Erbil ÇAKAR, Dr. Handan GÜRPINAR, Dr. Sercana KARAOSMANOĞLU, Dr. Emel KAR'a ve diğer tüm klinik uzman ve asistan hekimlerine, ayrıca bu çalışmanın istatistiksel değerlendirme aşamasında yaptırımlarından dolayı Cem SÜTÇÜ'ye teşekkürü bir borç bilirim.

GİRİŞ

Abortus imminens, jinekologların sıklıkla karşılaştıkları erken gebelik komplikasyonlarının başında gelmektedir. Gebeliğin ilk yarısındaki her türlü uterin kanamada, abortus imminens tanısı koymaktayız. Gebe kadınların yaklaşık %20-25'i gebeliklerinin ilk aylarında lekelenme tarzında veya bol miktarda vajinal kanamadan yakınırılar, gerçekte bu gebeliklerin yalnızca yarısı abortusla sonuçlanır. Abortus imminense bağlı kanamalar genelde az miktardaki koyu kahverengi akıntıdan, parlak kırmızı renkte kanamaya kadar giden spektrumdadır ve birkaç gün içinde kesilip tekrarlama eğilimi gösterirler. Kanamaya kramp şeklinde kasık ve bel ağrısı eşlik edebilir, parça düşürme gözlenmez ve pelvik muayenede uterin serviks kapalıdır.

Bir çok araştırmacı abortus imminensde erken tanı koymada ve prognozu saptamada faydalı parametreler bulmak için human koryonik gonadotropin (HCG), progesteron, relaxin, kanser antijeni 125 (CA 125), (HPL) gibi birçok hormonal, antijenik ve biyolojik parametrenin normal ve komplike gebeliklerde düzeylerini incelemişlerdir (2, 3).

Biz bu çalışmamızda, abortus imminens'de β .human koryonik gonadotropin (β .HCG), östradiol (E_2), Progesteron, kanser antijeni 125 (CA 125) gibi hormonal ve biokimyasal parametrelerle, obstetrik ultrasonografik özelliklerin prognostik değerlerini karşılaştırmayı amaçladık.

GENEL BİLGİLER

Spontan abortusun gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle birlikte tüm gebeliklerin en az %15-40'ı spontan abortus ile sonuçlanır. Bunların %75'i 16. haftadan önce gerçekleşir. İn vitro fertilizasyon çalışmaları sırasında yapılan gözlemlerde subklinik spontan abortus insidansının en az %8 olduğu tahmin edilmektedir (1).

Spontan abortusların çoğunluğu konsepsiyon ürününün hatalı oluşuna bağlıdır ve gebeliğe ait klinik bulgular ortaya çıkmadan gerçekleşir. %15'i implantasyondan önce (gebeliğin 2. haftasında), %10 kadarı adet gecikmesini takip eden haftalarda görülür. %15 olguda ovül bölünmez. İlk trimesterdeki spontan abortusların %60'ında anormal karyotip saptanmıştır, bunların yarısı diploid, diğer yarısı ise anöploiddir (1).

İlk trimesterde vajinal kanaması olup abortus imminens tanısı almış gebeliklerin, ultrasonografik incelemesi yapıldığında, fetal kalp hareketleri saptanan gebeliklerle %90 devam etmişler ve konjenital anomali yönünden normal gebeliklerden farklılık bulunmamıştır.

Tüm gebeliklerin %20-50 kadarında, gebeliğin ilk birkaç haftası içinde az miktarda lekelenme tarzında vajinal kanama olur. Bu kanamadan desidualize endometriumdan implantasyon sırasında ufak parçalar ayrılması sorumlu tutulmaktadır. Bu lekelenme tarzında vajinal kanama genellikle sınırlı ve ağrısızdır. Öte yandan bu hastaların %20-

30 kadarında düşük tehtidi gelişir. Bu durum muhtemelen retrokoryonik hematomun implantasyon sahasında yayılmasına bağlıdır ve bu yayılım prognozu belirleyebilir (31).

HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN (HCG)

Human koryonik gonadotropin (HCG) bulunan ilk protein yapısındaki plasental hormondur. 1927'de Aschheim ve Zondek gebe kadınların idrarında bir madde buldular ve bunun maternal hipofizden kaynaklandığını düşündüler (29). Safılaştırılması ve kimyasal özelliklerinin açıklanması Bahl ve arkadaşları tarafından yapıldı. HCG, plasenta kökenli 36000 - 40000 molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında bir hormondur. Molekül ağırlığının 1/3'ünü oluşturan komponenti molekülün biyolojik özelliklerini belirler. Lüteinizan hormonun (LH) 2 saatlik yarı ömrüne karşılık HCG'nin yarı ömrü 24 saat gibi uzun bir süredir ve bu özellik moleküldeki sialik asit içeriğinin fazlalığına bağlıdır. Tüm glikoprotein hormonlar (FSH, LH, TSH) gibi nonkovalent olarak bağlanmış iki zincir (alfa-beta) içerir. Alfa zinciri 92 aminoasidiyle tüm glikoprotein hormonlarla aynıdır. HCG'nin beta zincirinin karboksi terminalindeki son 24 amino asidlik parçası molekülü diğer moleküllerden ayırır, spesifik fonksiyonunu belirler ve bu birime özgün antikorların geliştirilmesi sayesinde spesifik olarak HCG'yi ölçen radioimmunoassay (RIA) yapılabilmiştir.

Dört glikoprotein tropik hormonun alfa zincirini 6. kromozom üzerindeki tek bir gen kodlar. HCG, LH ve TSH'nin beta zincirleri 19.

kromozom üzerindeki genler tarafından kodlanır. LH'nin beta zincirini tek bir gen kodlarken HCG'nin beta zinciri her biri farklı protomor aktivite gösteren 6 ayrı gen tarafından kodlanır. Bu genlerden yalnız ikisi aktif olarak tercüme olur.

HCG ile LH arasındaki benzerlik, salgılanımda benzer regülatuar mekanizmaların rol aldığı çağrışımını yapmaktadır. Gerçekten de plasental doku Gonadotropin Releasing Hormon (GnRH) salgılar ve bu molekül hipotalamik GnRH'un aynısıdır. Yapılan in vitro çalışmalar plasental hücrelerde GnRH reseptörleri bulunduğunu ve bu reseptörlerin uyarılmalarının HCG ve steroid hormon sentez ve sekresyonu ile sonuçlandığını göstermiştir.

Gebelikte midsiklik LH plkini takiben 9. günde (ovulasyonu takiben 8. ve implantasyonu takiben 1. günde) tespit edilebilir, bir başka deyişle eğer gebelik gerçekleşmişse hastada henüz adet gecikmesi yokken bile HCG sayesinde tanı konabilir. Adet gecikmesi olduğunda maternal serumda 100 IU/ml düzeyindedir. 8-10. gebelik haftalarında yaklaşık 100000 IU/ml düzeyine çıkar (30).

HCG fetusta, sürrenal bezde dehidroepiandrosterone sülfat ve testiste testesteron yapımını kontrol eder. Ayrıca, fetal böbrek, timus, overlerde de bulunur. İyi bilinen fonksiyonları: trofoblastlardan salgılanarak corpus luteumun korunmasını sağlarlar. HCG'nin, implante embriyonun doku T lenfositleri tarafından uterus dışına atılmasını engellediği düşünülmektedir. In vitro çalışmalarda, henüz implantasyon

dönemine gelmemiş embriyolarda, doku düzeyinde HCG aktivitesi saptanmıştır. Bu aktivitenin anti-serum kullanılarak engellendiği embriyoların implante olamadan atıldıkları görüldü. Tüm bu nedenlerden dolayı özellikle düşük tehdidi ve ektopik gebelik olgularında HCG düzeyleri çok sayıda araştırmaya konu olmuştur.

ÖSTRADIOL (E₂)

Plasenta 21 karbonlu progestin bileşiklerini 19 karbonlu androjenlere çevirmek için gerekli 17 Hidroksilaz ve 17-20 desmolaz enzimlerinden yoksun. Bu nedenle plasental östron (E₁) ve östradiol (E₂) yapımı maternal ve fetal adrenal kaynaklı androjenik prekürsörlere bağlıdır. Plasenta maternal ve fetal dolaşımdan Dihidroepiandrosteronesülfat (DS) ve Dehidroepiandrosterone (DHEA) alır, sülfatın hidrolizini takiben oluşan serbest DHEA, androstenedione ve testesterona çevrilir. Aromatizasyon sonucu E₁ ve E₂ oluşur ve bu östrojenler daha ziyade maternal dolaşıma katılırlar.

Östrojenler, progesteron sentezinin regulasyonunda pozitif rol oynarlar. Bu, iki yolla olur:

1. Düşük dansiteli lipoproteinlerin reseptörleri tarafından alınımını arttırırlar ve,
2. Sitokrom P450 enzimatik aktivitesini arttırırlar. Bu etkiler sonucu gebelikte progesteron üretimi artar. Ayrıca kortizolun biyolojik

olarak inaktif metaboliti olan kortizona dönüşümünü arttırarak fetal adrenallerin gelişimine katkıda bulunurlar.

Östrojen üretimi gebeliğin başından itibaren giderek artar ve miadda pike uiaşır. Bu nedenle östrojenler pek çok araştırmacı için plasental fonksiyonlar açısından bir gösterge olduğu görülmüştür.

PROGESTERON

İnsan granüloza lutein hücrelerinde minimal P450 C17 mRNA aktivitesi gösterilmiştir. Bu bulgu, korpus luteumun iki hücre teorisi ile çalıştığını desteklemektedir. Çünkü, teka orjinli hücrelerde androjen sentezi (ve P450 C17) gösterilmiştir. Luteinizasyonla birlikte bekleneceği üzere P450 SCC ve 3B-hidroksisteroid dehidrogenaz (3BHSD) önemli ölçüde artar. Bu da artan progesteron yapımını göstermektedir. Bu enzimler için mRNA yapımı ise, sürekli LH stimülasyonu gerektirir. P450 arom, yani aromataz sistemi de, granüloza hücrelerinde sürekli aktiftir (74).

Progesteron düzeyi, ovulasyonu takiben hızla yükselmeye başlar ve LH dalgalanmasından 8 gün sonra pik yapar. Progesteron hem lokal hem de santral olarak yeni follikül gelişimini suprese eder.

7. gebelik haftasına dek, dolaşımdaki tüm progesteron korpus luteum tarafından sentezlenmektedir (63). Diğer bir deyişle, gebelik korpus luteum fonksiyonuna bağımlıdır. 7. gebelik haftası ile 10. gebelik haftası arası dönemde, korpus luteum ve plasenta, bu görevi paylaşır. 10. gebelik haftasından sonra, plasenta tek başına hormon yapımı ve gebelikten sorumludur (63, 83). 10. gebelik haftasına dek maternal serum progesteron düzeyi >10 ng/ml (32 nmol/L) civarındadır (83). Ancak, kişiler arası farklılık oldukça belirgindir.

Gebelik corpus luteumundan salgılanan progesteron hem desidual gelişimin sürmesini ve hem de Relaxin (corpus luteumdan salgılanan, A, B ve bunları bağlayan C zincirlerinden oluşan insulin benzeri peptid yapıda bir hormon) ile birlikte myometriyumun relaksasyonunu sağlayarak embriyonun uterusdan atılmasını engeller.

KANSER ANTİJENİ 125 (CA 125)

İlk olarak Bast ve arkadaşları (4-6) Kohler ve Milstein'ın 1975'deki tekniklerini modifiye ederek OC 125 adı verilen bir monoklonal antikor ürettiler. BALB/c tipi fareler, overlerinde seröz papiller kist adenokarsinom olan hastalardan elde edilen OVCA 433 hücre dizisi ile immunize edildiler, ardından farelerin dalak hücreleri plasmositoma hücre dizisi ile karşılaştırıldılar, over kanseri hücre dizileri ve flosanlanmış anti-fare IgM antikorları ile inkubasyondan sonra indirekt immunoflorosan yöntem ile inceleme yaptılar. Bu inceleme sonucunda OVCA 433 ve diğer epitelial over hücre dizileri ile reaksiyon veren fakat aynı kişilerin B lenfositleri ile reaksiyona girmeyen OC 125 antikorunu en uygun klon olarak seçildi. Kabawat ve arkadaşları (6-7) 1983'de OC 125'i kullanarak immunoradyometrik yollarla önceleri sadece over kanserlerinde olduğu düşünülen CA 125 antijenini kantitatif olarak ölçmeyi başardılar.

CA 125'in kimyasal yapısı henüz tam aydınlatılmamış olmasına rağmen ortak görüş yüksek molekül ağırlıklı bir glikoprotein olduğudur. Molekül ağırlığı 500 Kilodaltonun üzerinde olduğu tahmin edilmektedir

(5, 7). Bazı yazarlar molekül ağırlığını 750 Kilodaltonun üzerinde olduğunu tahmin etmektedirler (8). Daha önceleri belirtilen 110 K dalton'luk fragman işe intakt molekülün tripsin ile reaksiyona girmesi ile saptanan bir parçasıdır (6). CA 125 ısıya dayanıksız bir antijendir. 100 °C'ye ısıtılınca aktivitesini kaybetmektedir (6,7).

CA 125 antijeninin dokularda ve vücut sıvılarında embriyoner, fetal ve postpartum dönemde dağılımını bulmak için çok çeşitli araştırmalar yapılmıştır (5, 6, 9, 10). Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda dokuların anti-CA 125 ile reaksiyona girip girmediği araştırılmıştır ve bu antijenin çöломik epitel ile ilgili dokularda; plevra, perikard, periton, ve fetusun müllerian kanallarında, ayrıca erişkinlerin müllerian epitelden değişikliğe uğramış tubal, endometrial ve endoservikal epitel dokularında bulunduğu saptanmıştır, böylece CA 125'in germ hücrelerinin mezoderminden farklılaşmış olduğu düşünülen fetal çöломik epitel kökenli dokularla ilgili değişime uğramış bir antijen olduğu düşünülmüştür (6, 10). Yoshihiko ve arkadaşları (10) çalışmalarında germ yapraklarına göre CA 125'in dokulardaki dağılımını incelemişlerdir.

Ektoderm Kökenli Dokular: 7-9. gebelik haftalarında fetus priderminin sitoplazmalarının anti-CA 125'e karşı orta dereceli pozitiflik gösterdiği saptanmıştır fakat stratum intermedium priderminin hemen altında olmasına rağmen anti-CA 125 ile reaksiyona girmemiştir. 23. gebelik haftasından sonra fetal derinin hiçbir komponenti anti-CA 125

ile reaksiyon vermemiştir. Ektodermal dokulardan santral sinir sistemi ve medulla spinalis de anti-CA 125 ile reaksiyona girmemiştir.

Endoderm Kökenli Dokular: Akciğer, barsaklar, mesane anti-CA 125 ile reaksiyon vermemiştir.

Mezoderm Kökenli Dokular: Serviks ve corpus uteri ve tuba uterinalar anti-CA 125 ile zayıf pozitif reaksiyon vermiş ancak over yüzey epitel anti-CA 125 ile hiç reaksiyon vermemiştir (9, 11), ancak over üzerindeki inklüzyon kistleri, papiller çıkıntılar ve adhezyonlarda CA 125 pozitifliği saptanmıştır (6).

Fetal Zarlar: Amnion epitel erken gebelik dönemlerinden gebeliğin sonuna kadar anti-CA 125'e karşı pozitif bulunmuş ancak sitotrofoblastlar tüm gebelik boyunca anti-CA 125'e karşı hiç reaksiyon vermemiştir. Amniotik sıvıdaki CA 125'in kaynağının amniotik epitel olduğu bildirilmiştir ((9, 12, 13). Amniotik hücreler ektodermin periferinde bulunurlar, amniotik kavitenin trofoblastlarından zar ayrılması ile oluştuğu şeklindeki klasik görüş artık değişmiştir, şimdi amnioblastların epiblastın periferinden geliştiği, amnionun bilaminer özelliğinin ise amnion epitelinin dış duvarına ekstraembriyonik bir tabaka oluşturması ile ortaya çıktı düşünülmektedir (6, 10). Amnion ve peridermdeki anti-CA 125 pozitifliğinin embriyonik hayatın erken dönemlerinde oluştuğu, fetal çöломik epitel ve ondan farklılaşan dokularda daha kuvvetli pozitif olduğu saptanmıştır. Bu bulgular CA 125'in fetal çöломik epitel ve ondan farklılaşan dokulardan köken alan

bir başkalaşım antijeni değil fakat periderm ve amnion gibi embriyonik ektoderm ile ilgili primitif bir antijen olduğunu desteklemektedir. Embriyoner dönemde ektodermden köken alan primitif katlantı embriyonun mezodermini oluşturur ve sonra fetal çöломik epitele dönüşür, bu durum periderm ile amnion arasındaki bağlantıyı açıklar (6, 10).

Amnion mayindeki yüksek CA 125 düzeylerinin kaynağı yalnızca fetal periderm değildir; çünkü gebeliğin ortalarında verniks kazeoza deriyi kaplar ve peridermden amnion mayine antijen geçişi önlenir, böylece amnion epiteli CA 125'in amnion sıvısındaki esas kaynağı olur (6, 9, 10).

CA 125'in sağlıklı insanlar için serum normal üst sınır düzeyi genellikle 35 U/ml olarak kabul edilmektedir (4, 6, 9, 12).

GEBELİKTE CA 125

CA 125'in gebelerde ve postpartum dönemde de yükseldiğinin saptanması ile bu antijen onkofetal antijen olarak tanımlanmıştır. Bu konudaki yayınlara baktığımızda genelde ilk trimesterde serum CA 125'in anlamlı olarak yükseldiği, ikinci ve üçüncü trimesterdeki değerlerin normal sınırlarda olduğubildirilmiştir. Jakobs ve arkadaşları (8) 1988'de, ilk trimester gebeliklerinde serum CA 125'i ortalama 53,6 U/ml, ikinci trimester gebeliklerinde 18,5 U/ml ve üçüncü trimester gebeliklerde 19,2 olarak saptadılar. Aynı araştırmacıların 1990'da yaptıkları bir çalışmada ise serumda CA 125'in pik değerini gebeliğin 6-7. haftalarında 41,1 U/ml olarak saptadılar (19). Kobayashi ve arkadaşları (13) ise 5-11. gebelik haftalarında arasındaki serum CA 125'i $71,7 \pm 7,1$ U/ml, 12-23. gebelik haftalarında $19,1 \pm 7,0$ U/ml,, 24-36. gebelik haftalarında $21,0 \pm 8,1$ U/ml, 37-400. gebelik haftalarında ise $28,1 \pm 14,1$ U/ml olarak saptadılar. Seki ve arkadaşları (20) ise 4-7. gebelik haftalarında serum CA 125'i ortalama 63 U/ml, 8-11. gebelik haftalarında 14,5 U/ml buldular. 12-39. gebelik haftalarında gebe olmayan gruplakaşılaştırıldığında anlamlı fark saptamadılar. Bu araştırmacılar pik değeri 5-9. gebelik haftalarında saptadılar. Takahaski ve arkadaşları (21) 4-11. haftalar arasındaki gebelerde serum CA 125 değerini ortalama $65,7 \pm 7,3$ U/ml olarak saptadılar. %64,6 olguda CA 125 değerini 35 U/ml'nin üzerinde saptadılar. Bu çalışmada 11/23 haftalık gebelikler için ortalama değer $22,3 \pm 10,6$ U/ML idi. Haga ve arkadaşları (4) ise serum CA 125 düzeylerini ilk trimester için $85 \pm 10,1$ U/ml, ikinci trimester için $20,0 \pm 10,0$ U/ml ve üçüncü trimester için $25,0 \pm$

2,7 U/ml olarak buldular, geebe olmayan grupla karşılaştırıldığında sadece gebeliğin ilk trimesterdeki CA 125 değerlerini anlamlı olarak yüksek buldular.

Gebeler için fikir birliğine varılmış üst sınır değeri olmamasına karşın özellikle ilk trimester için 65 - 150 U/ml arası değerlerden söz edilmektedir. İlk trimesterde çok yüksek maternal serum değerleri saptanan gebelerin fetuslarında kromozomal anomali olasılığının yüksek olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (22, 23).

Lellé ve Itahaski gibi araştırmacılar amniyon sıvısında yüksek CA 125 düzeyleri saptadılar (5, 9). Bu araştırmacılar amnion hücrelerinin CA 125'i hem üretip hem de amnion mayine salgıladıklarını düşünmektedirler. Desiduanın CA 125'i en fazla bulunduran doku olduğunu ve buradan salgılanan antijenin, prolaktine olduğu gibi koryon ve amnion yolu ile amnion sıvısına salgılanabileceği de bildirilmiştir.

Gebelikte CA 125 antijeninin kanda yükselmesi ile ilgili birkaç teori mevcuttur, özellikle ilk trimesterdeki yükselmeleri, Quirk ve arkadaşları (25) tarafından ortaya atılan teori ile mantıklı bir şekilde açıklanmaktadır. Bu teoriye göre desidua kaynaklı CA 125 tubal reflü ile maternal kompartımana geçer, peritoneal lenfatiklerden emilerek dolaşımında yükselir. Gebelik ilerledikçe desidua kapsüllaris ve desidua parietalisin füzyonu ile tuba uterinalarda fonksiyonel bir tıkanma olur ve 2. trimesterde serum CA 12 düzeylerinde düşme görülür. Tubal reflü teorisi ile menstruasyon sırasındaki yükselmeyi de açıklamak

mümkündür (16, 17, 26). Fakat bu teori ile ikinci trimesterdeki yükselmeleri açıklamak mümkün değildir. Fleuren ve arkadaşları (27) ise malign tümörlerde CA 125'in yükselmesi ile dolaşıma bu antijenin vücut sıvılarından (asit, servikal mukus, amnion sıvısı) venlere veya lenfatiklere geçişinin, tümörün infiltratif büyümesi, inflamasyon ve gebelikte mümkün olabileceğini öne sürdüler. Fuith ve arkadaşları da (28) aynı düşünceyi paylaştılar ancak Quirk ve O'Brien (18, 25) bu düşünceye karşı çıkararak desidüadan amnion sıvısına bu antijenin geçebileceğini fakat buradan dolaşıma geçmesinin normal koşullarda mümkün olmadığını öne sürdüler.

Gebelikte CA 125'in serumda yükselmesinin biyolojik anlamı, artışına neden olan faktörler ve üretimini ayarlayan mekanizmalar henüz aydınlatılmamış olsa da medroksiprogesteron asetat, deksametazon ve siklik-AMP'nin bütiril derivesinin CA 125 üretimine ve salgılanmasına etkilerinin varlığını gösteren yayınlar mevcuttur (19). Bu yayınlar erken gebeliklerde serumdaki CA 125'in yükselmesinde bazı karmaşık endokrinolojik olayların etkili olduğunu düşündürmektedir.

OBSTETRİK ULTRASONOGRAFİ

Ultrasonografi gebeliklerin incelenmesinde yararlılığı kanıtlanmış noninvazif bir metottur. İlk trimester gebeliklerde temel yararları gebelik materyalinin lokalizasyonunu belirtmesi ve fetal viabiliteyi göstermesidir.

İntrouterin gebeliğin ultrasonografik ilk spesifik bulgusu 33-35. günlerde gestasyonel kesenin izlenmesidir. 38. günde artık gestasyonel kese net olarak izlenebilir boyuta gelir. Bu dönemde kese çapı 6-9 mm kadardır. Desidua parietalis ve desidua basalis bir arada iç içe iki hiperekokik halka oluştururlar. Buna çift desidual halka bulgusu denir ve var olan gebeliğin intrauterin olduğunun önemli bir bulgusudur.

42. günde (6. hafta) gestasyonel kese çapı 12 mm'dir. Fetal kardiak aktivite saptanabilir (110 atım/dk).

45-46. günlerde CRL (crown-rump length) 6-7 mm olarak ölçülür ve fetal kardiak aktivite 130 atım/dk olarak saptanır.

8. haftada umblikal kord ve amniotik membran izlenebilir. Implantasyon bölgesindeki koryonik villuslar plasentayı oluştururlar.

9. haftada CRL 25 mm civarında olup ortalama kalp atım hızı 175 atım/dk.'dır 9-10. haftalarda CRL'nin yaklaşık yarısını kranium oluşturur. Fetal hareketler ve extremiteler izlenebilir. Korion frondosum (plasentayı oluşturacak kısım) iyice belirgin hale gelir. Amniotik hacim koryonik hacimden daha geniştir ve iki mesafe birbirinden amniyotik membranla ayrılır.

Abortus immiens olgularında embriyoda fetal viabilitesinin saptanmasından sonra sadece %21.7'sinde daha sonra abortus

olmaktadır. Sağlam gebelikte kanamanın kesin nedenini belirlemek her zaman m¼mk¼n değildir.

Trofoblastik invazyon sonucunda desidualize endometriumda ufak kan g¼lc¼kleri (lak¼nalar) oluşur. Bu g¼lc¼kler gestasyonel kese geliştikçe ekojenik koryonun altında 2-5 mm'lik hipoekojenik alanlar olarak g¼r¼lebilir. Fazla miktarda vajinal kanama ile başvuran hastalarda retrokoryonik hematoma, gestasyonel keseyi çevreleyen hipoekoik alan olarak g¼r¼l¼r bazı yazarlar retrokoryonik hematoma ile gestasyonel kese b¼y¼kl¼kleri oranının prognozu belirleyeceğini belirtmişlerdir (32). Buna g¼re, eğer retroplasental hematoma 60 ml'den fazla veya gestasyonel kesenin 1/4'¼nden b¼y¼kse d¼ř¼k kaçınılmazdır.

İlk trimesterde sonografik tetkik için endikasyonlar ř¼yle sıralanabilir:

1. ¼zellikle ektopik gebelikten kuşkulanılan olgularda intrauterin gebeliğin kanıtlanması,
2. Komplike erken gebeliklerin retrokoryonik kanama, inkomplet abortus, anembriyonik gebelik ve komplet abortus açısından araştırılması,
3. Fetal viabilitenin belirlenmesi.

KORPUS LUTEUMUN ULTRASONOGRAFİK ÖZELLİKLERİ VE FONKSİYONU

Korpus luteum, ovum fertilize olduğu takdirde gebelik korpus luteumu olarak bir süre daha fonksiyon görmeye devam edecektir. Bu esnada büyüyerek kistik hale gelebilir. 8. ile 10. haftalarda maksimum büyüklüğe ulaşır. 16. gestasyonel haftada genellikle rezorbe olmuştur (84).

Sonografik olarak tipik unilokuler, sınırları belirgin, ince duvarlı, arka akustik desteği olan ankojen bir yapıdır. Luteal kistlerde internal hemoraji sık karşılaşılan bir durumdur. Hemorajinin ultrasonografik görünümleri değişkendir. Septalar veya değişiki ekojenitede internal ekolar izlenebilir (84).

Normal luteal fonksiyon için, optimum preovulatar follikül gelişimi zorunludur. Folliküler fazda follikül stimülan hormon (FSH) supresyonu; düşük preovulatar estradiol düzeyine, düşük midluteal faz progesteron düzeyine ve azalmış korpus luteum kitlesine yol açmaktadır (70). Deneysel çalışmalar, folliküler fazda LH reseptör oranının luteinizasyon prosesini ve bunu takiben oluşan korpus luteumun fonksiyonel kapasitesini önceden belirlediği gibi görüşünü desteklemektedir (63).

Korpus luteumun yeterli fonksiyon görebilmesi için, folliküler fazdaki avasküler granuloza tabakası, vasküler luteal dokuya başarıyla

dönüşebilmelidir. Steroid hormonların yapımı, LDL-kolesterolün hücre içi transportuna bağlı olduğundan; granuloza tabakasının vaskularizasyonu, luteal hücrelere LDL-kolesterol ulaşması ve progesteron yapılması için yeterli substrat sağlanması açısından çok önemlidir. LH'nın başlıca görevleri; LDL reseptörlerinin bağlanma, internalizasyon ve postreseptör işlemlerinin düzenlenmesidir. Luteinizasyonun erken dönemlerinde, granuloza hücrelerinde LDL-reseptörlerinin belirlenmesi, midsikluskaki LH yükselmesine cevap olarak oluşur (71). Bu mekanizma, mitokondrilere steroid hormonların yapı taşı olan kolesterolu sağlar.

Korpus luteumun, steroid hormonlardan progesteron, 17-hidroksi progesteron ve estradiolu, peptid hormonlardan oksitosini sentezlediği bilinmektedir. Korpus luteumun yaşam süresi ve steroidogenik kapasitesi, sürekli tonik LH sekresyonuna bağlıdır (72). Hipofizektomili kadınlarda yapılan çalışmalarla bu bulgu desteklenmiştir. Pulsatil "gonadotropin releasing hormon" (GnRH) kullanılarak ovule olan kadınlarda, GnRH'nin çekilmesi de luteolizise neden olmaktadır (63). Diğer luteotropik hormonların; örneğin prolaktinin, primatlarda menstruel siklusda herhangi bir rolü gösterilememiştir (73).

GEBELİK VE KORPUS LUTEUM

Siklusun gebelikle sonuçlanması halinde, blastokist ovulasyondan sonraki 7-8. günlerde endometriuma implante olacak ve 24 saat içinde hCG salgılamaya başlayacaktır. Korpus luteum regresyonunun başladığı postovulatuvar 9-11. günlerden önce devreye giren hCG, korpus luteum regresyonunu engellemektedir (63). HCG, korpus luteumun gebeliğin 9-10. haftasına dek steroid yapımına devam etmesini sağlamaktadır.

Geç luteal fazda, steroid yapımının azaldığı dönemde, steroidogenik özelli oldukça yüksek olan büyük luteal hücreler de azalmaktadır. Küçük luteal hücrelerin ise LH'ya cevabı azalmaktadır. Ancak geride kalan büyük hücreler, hCG'ye cevap verip korpus luteum regresyonunu engelliyor olmalıdır (63).

Gebeliğin ilk 5-6 haftasında, korpus luteumun hCG ile stimülasyonu sonucu 25 mg/gün progesteron ve 0.5 mg/gün östradiol salgılanmaktadır. Bunu takip eden 4-5 hafta içinde, östradiol düzeyi plasental sekresyona bağlı olarak artmakta, ancak plasental progesteron sekresyonu 10-11. gebelik haftalarına dek önemli bir artış göstermemektedir (63).

10. gebelik haftasına dek, yani korpus luteumun aktif olduğu dönemde; 17-hidroksi progesteron düzeyi yükselmektedir. Ancak 10. gebelik haftasından sonra tekrar bazal düzeye dönmektedir. Çünkü

plasentada 17-hidroksilaz aktivitesi yoktur. 32. gebelik haftasından itibaren plasentanın fetal prekürsörleri kullanmasına bağlı olarak yeniden 17-OH progesteron düzeyi yükselmektedir (63).

Relaksin, sadece gebe kadınların korpus luteumu tarafından salgılanan peptid bir hormondur. Aynı zamanda, desidua, plasenta ve korionun da relaksin salgıladığı saptanmıştır. Birinci trimesterde yükselen maternal serum düzeyi, ikinci trimesterde, korpus luteumun fonksiyon kaybına bağlı olarak azalmaktadır. Tam olarak rolü bilinmemekle birlikte, erken gebeliğin desteklenmesinde önemli olabilir. Ancak, serumunda relaksin saptanamayan gebelerde bile gebelik normal olarak devam edebilmektedir. Hayvan deneylerinde, relaksinin; servikal yumuşama, uterus kontraksiyonlarının inhibisyonunu ve simfizis pubisin relaksasyonunu sağladığı gösterilmiştir (63).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 1.10.1997 ile 15.9.1998 tarihleri arasında SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne vajinal kanama şikâyeti ile başvuran ve abortus imminens tanısıyla yatırılarak izlenen hastalarla, poliklinikte ayaktan izlenen normal gebeler arasında yapıldı. Bu çalışmada, abortus imminens'de β -human koryonik gonadotropin (β -hCG), oestradiol (E_2), progesteron, kanser antijeni 125 (CA 125) gibi hormonal ve biokimyasal parametrelerle, obstetrik ultrasonografik özelliklerin prognostik değerlerinin karşılaştırılması amaçlandı. Habitüel abortus öyküsü olan, sistemik ya da metabolik hastalık, genital anomali, çoğul, anembronik, ektopik gebelik, gestasyonel trofoblastik hastalıklı gebeler çalışma kapsamına alınmadı.

Araştırma iki ana grup üzerinde planlandı.

1. Çalışma grubu, 2. Kontrol grubu. Çalışma grubu hastanemize ilk başvuruları sırasında gebeliklerin ilk 5-10. haftaları arasında bulunan 36 abortus imminens olgusundan oluşturuldu. Kontrol grubu 5-10. gebelik haftalarında bulunan 36 sağlıklı gebeden oluşturuldu. Çalışma sürecinde başlangıçta kontrol grubunda olan 2 vaka vajinal kanama nedeniyle hastanemize tekrar başvurduklarından çalışmamıza dahil edildi. Çalışma sonunda çalışma grubu 38, kontrol grubu 34 hasta olarak değerlendirildi. Araştırmaya alınan her gebeliğin yaşı, önceki doğum ve abortus sayıları kaydedildi. Kontrol grubu ile çalışma grubunu

oluşturan gebelerin yaşları, önceki doğum ve düşük sayıları karşılaştırıldı.

Araştırma kapsamına alınan her gebede gebelik haftasının ultrasonografik olarak saptanmasının ardından ön kol veninden; 10 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri 3000 devir/dakikada 15 dakika boyunca santrifüje edildi ve serumları ayrıldı. Serumlar β -HCG, E₂, Progesteron ve CA 125 çalışılmak üzere 3 propilen tüpe eşit olarak paylaştırıldı.

Ultrasonografik tetkikler SSK Göztepe Eğitim Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Siemens sonoline SL-2 7 MHz transvajinal probu ultrasonografi cihazı kullanılarak yapıldı. Her tetkikte fetal nodun varlığı, gestasyonel kesenin büyüklüğü, şekli kenarının düzenli olup olmadığı CRL, fetal kardiak aktivitenin varlığı corpus luteum ultrasonografi yönünden araştırıldı ve kaydedildi.

Abortus imminens tanısıyla izlenmekte olan hastalarda tedavi olarak yalnızca yatak istirahati uygulandı. Bu hastalardan gebeliği devam edenler en az 5 günlük kanamasız bir dönemden sonra taburcu edildiler. Hastaneye yatış sürecinde veya taburcu edildikten sonra klinik tablosu değişen kaçınılmaz düşük ya da abortus inkompletus gelişen hastalara revizyone küretaj uygulandı. Bu hastalar küretajı takiben 1 gün sonra taburcu edildi.

Çalışma grubu gebeliği düşükle sonuçlanan ve normal devam eden olgular şeklinde 2 alt grupta incelendi.

Çalışma grubunun 2 alt grubu ve kontrol grubundaki tüm olgular β .HCG, E_2 , Progesteron CA 125, gestasyonel kese görüntüsü. ve corpus luteum morfolojisi yönünden karşılaştırıldı. İstatistik değerlendirme microsoft excel (copyright 1995) ve systad (copyright 1992) programları kullanılarak, student t ve Fischer exact testleri ile yapıldı.

BULGULAR

Araştırmamızda çalışma grubu 36 ve kontrol grubu 36 olgudan oluştu. Kontrol grubuna alınan 2 olgu çalışma sürecinde uterus kanama nedeni ile kliniğimize başvurduğundan bu olgular araştırma grubunda değerlendirildi. Her iki grup arasında yaş, gravida, parite ve önceki düşükler açısından istatistiki değerlendirme yapıldı. Gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı. ($p>0.05$).

	GRUP 1	GRUP 2	GRUP 3	GRUP 4
YAŞ	23.5	25.6	23.5	>0.05
GRAVİDA (Mod)	1	2	1	>0.05
PARİTE (Mod)	0	1	0	>0.05
ABORTUS (Mod)	0	0	0	>0.05

TABLO 1

Tabloda gruplar arasında yaş, gravida, parite, abortus açısından istatistiki değerlendirme yapılmıştır. Gruplar arasındaki farklar ortalama arasındaki farklar esas alınarak saptanmıştır.

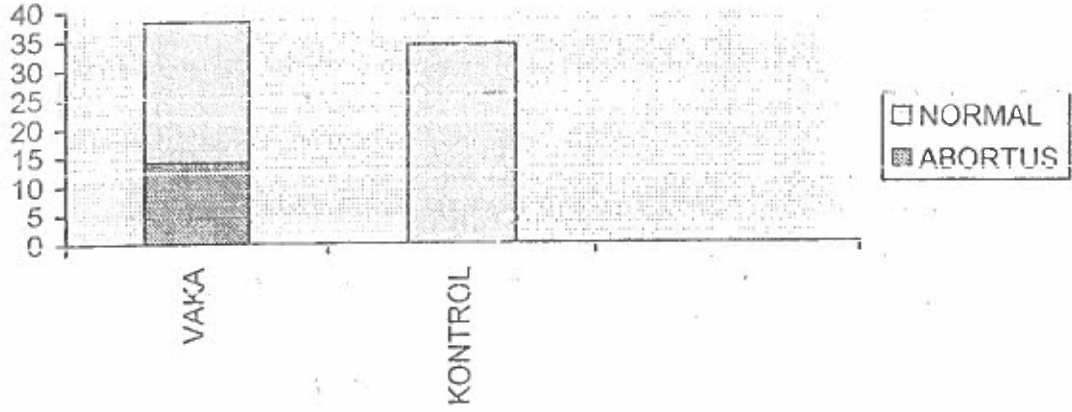
Grup 1 Çalışma grubu normal sonuç

Grup 2 Çalışma grubu abortus

Grup 3 Kontrol grubu

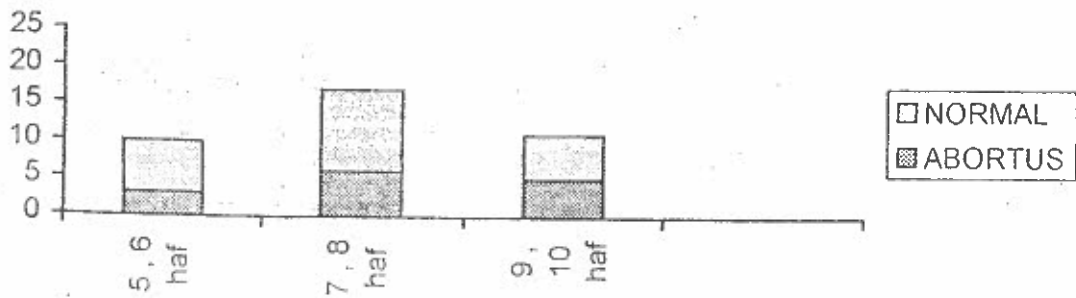
Abortus imminens tanısıyla takip edilen olguların 14'ünün (%36) gebeliği spontan abortus olarak sonuçlandı. Çalışma grubunda takip edilen 24 (%64) olgunun gebeliği ve Kontrol grubunda değerlendirilmeye alınan tüm olgularda takiplerin sürdüğü 20. gebelik haftasına kadar normal gebelik bulguları saptandı.

GRUPLAR ARASI DAĞILIM GRAFİK I

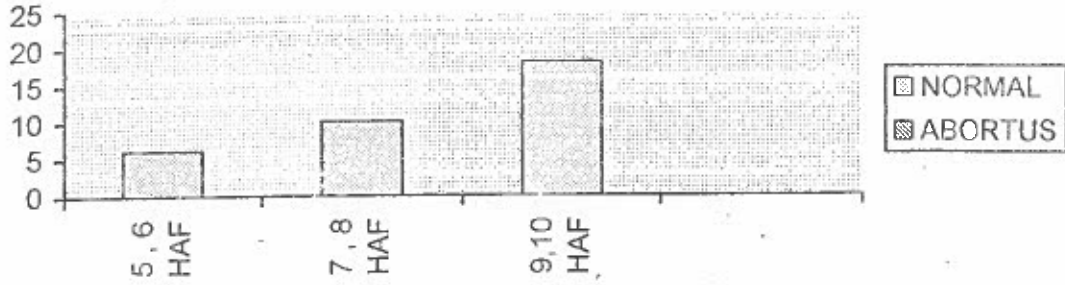


Araştırma kapsamına alınan tüm gebeler ilk başvurdukları dönemdeki gebelik haftalarına göre üç alt gruba ayrıldı. Çalışma grubundaki olguların 10'u 5-6 haftalık, 17'si 7-8 haftalık, 11'i 9-10 haftalık olarak değerlendirildi. Kontrol grubunda yer alan olguların 6'sı 5-6 haftalık, 10'ü 7-8 haftalık, 18'i 9-10 haftalık olarak değerlendirildi. Değerlendirmelerde gebenin son adet tarihi temel alındı. Son adet tarihinin belirlenmesinde şüpheye düşüldüğü durumlarda ultrasonografik olarak gebelik haftası tespit edildi.

ÇALIŞMA GRUBU DAĞILIM



KONTROL GRUBU DAĞILIM

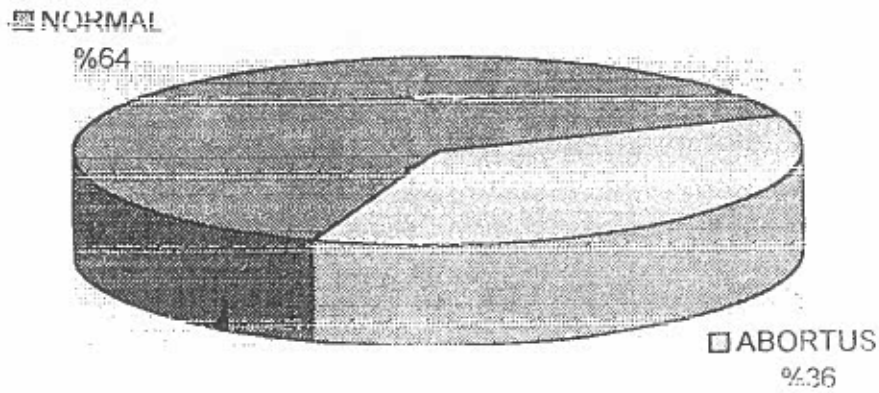


Çalışma grubunda yer alan olgulardan 5-6 haftalık grupta 3, 7-8 haftalık grupta 6, 9-10 haftalık grupta 5 olgu spontan abortusla sonuçlandı.

TABLO 2

		5-6 HAFTA	7-8 HAFTA	9-10 HAFTA
ÇALIŞMA GRUBU	NORMAL	7	11	6
	ABORTUS	3	6	5
38 OLGU				

Çalışma grubunda yer alan gebelerin gebelik prognozuna göre dağılımı grafikte görülmektedir.



ÇALIŞMA GRUBU OLGULAR

OLGU	AD - SOYAD	YAŞ	HAFTA	G	P	A	C	B hCG	E2	CA 125	PROGESTERONE	K.L	MORFOLOJİ	GEST.KESE	SONUÇ
1	M.S	26	5	4	1	1	0	7700	465	24	19	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
2	S.H	27	5	2	1	0	0	2000	215	18	11	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	ABORTUS
3	D.D	20	5	3	0	0	0	9400	820	34	14	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
4	F.K	23	6	1	0	0	0	15000	1400	32	13	VAR	KİSTİK	DÜZENSİZ	NORMAL
5	A.S	24	6	1	0	1	0	13500	1250	72	15	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
6	M.S	27	6	1	2	1	1	1900	795	42	7	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
7	L.G	33	6	2	3	0	0	13000	1170	33	17	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	ABORTUS
8	E.M	26	6	1	0	0	1	2000	970	52	10	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	NORMAL
9	I.D	19	6	4	1	0	0	12600	1280	70	20	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
10	I.G	21	6	2	1	0	0	10900	1030	66	24	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
11	C.C	24	7	1	1	0	0	36700	1350	36	20	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
12	O.Y	20	7	3	0	0	0	42400	1470	28	16	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
13	N.M	23	7	2	0	1	0	5400	720	66	28	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	NORMAL
14	S.S	28	7	1	2	1	0	35300	1250	60	32	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	ABORTUS
15	D.K	32	7	1	3	1	0	45100	1710	44	15	VAR	KİSTİK	DÜZENSİZ	NORMAL
16	S.J	24	7	3	1	0	0	8000	850	42	16	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
17	A.B	20	7	4	0	1	1	40300	1580	36	14	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	ABORTUS
18	S.B	19	7	2	0	0	0	10500	1050	53	20	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
19	R.M	22	7	3	0	0	0	39900	1510	50	24	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
20	I.H	23	8	2	1	0	1	47300	1800	66	13	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	NORMAL
21	F.N	30	8	1	2	1	0	49300	2100	44	18	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
22	F.T	20	8	1	1	0	0	52300	1700	72	23	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
23	T.O	25	8	3	1	0	1	9900	1370	36	11	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
24	P.G	24	8	5	0	0	0	48300	1600	76	27	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
25	L.D	19	8	4	0	0	0	10500	1030	51	16	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
26	H.K	28	8	2	0	0	0	55100	1680	32	25	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
27	F.I	24	8	2	1	0	0	16400	1260	46	18	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
28	A.S	20	9	2	0	0	0	75200	2190	33	13	VAR	KİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
29	A.L	32	9	2	2	1	0	6300	1210	61	16	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
30	A.M	24	9	1	0	1	0	90300	2410	56	26	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
31	B.K	26	9	2	0	0	0	86000	1800	52	23	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL*
32	M.E	34	9	4	2	0	0	7000	1370	38	18	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
33	V.K	20	9	5	1	0	0	82000	1650	32	11	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
34	N.M	18	10	3	0	0	0	78200	2480	56	24	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
35	N.O	21	10	2	0	0	0	90100	2895	44	26	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
36	P.F	28	10	1	1	0	1	7100	1530	38	22	VAR	KİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
37	S.G	30	10	1	2	0	0	9000	1890	48	24	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	ABORTUS
38	A.L	20	10	3	1	0	0	88400	2400	57	16	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL

KONTROL GRUBU OLGULAR

OLGU	AD - SOYAD	YAŞ	HAFTA	G	P	A	C	BhCG	E2	CA 125	PROGESTERONE	K.L	MORFOLOJİ	GEST.KESE	SONUÇ
1	K.I	20	5	1	0	0	0	10600	870	33	29	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
2	S.H	24	5	2	1	0	0	12500	566	40	19	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
3	G.Ç	28	6	3	1	0	1	13500	962	46	19	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
4	Ö.S	20	6	1	0	0	0	15600	1260	62	23	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
5	Ş.I	25	6	1	0	0	0	15750	1018	32	25	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
6	F.R	22	6	2	1	0	0	16750	850	73	16	YOK	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
7	L.G	32	7	4	2	1	0	13300	950	52	26	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
8	G.L	20	7	1	0	0	0	42500	1290	30	10	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
9	P.R	22	7	1	0	0	0	39000	1710	52	26	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
10	T.A	28	7	3	1	0	1	49000	1690	54	32	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
11	H.O	27	8	1	0	0	0	44000	1290	42	30	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
12	H.K	25	8	2	1	0	0	56500	2200	58	16	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
13	N.M	18	8	1	0	0	0	53500	2100	40	28	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
14	Ş.I	20	8	2	0	1	0	64500	1650	43	32	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
15	P.T	19	8	1	0	0	0	50500	1760	53	15	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
16	A.D	22	8	1	0	0	0	60000	1900	52	16	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
17	A.K	26	9	2	1	0	0	66000	2160	54	14	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
18	Z.B	20	9	2	1	0	0	64000	2250	50	20	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
19	C.K	22	9	1	0	0	0	52000	2110	70	24	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
20	N.Y	25	9	3	2	0	0	90000	2400	62	13	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
21	R.Ş	18	9	2	0	1	0	50000	2550	64	18	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
22	İ.A	23	9	1	0	0	0	72100	2500	43	23	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
23	Ü.B	25	9	3	1	0	1	65000	2100	66	11	VAR	NONKİSTİK	DÜZENSİZ	NORMAL
24	R.M	25	10	3	2	0	0	69000	2300	44	27	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
25	T.F	20	10	1	0	0	0	85300	2500	32	16	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
26	Ş.Ö	28	10	4	2	1	0	11000	3000	40	25	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
27	M.S	21	10	1	0	0	0	12000	3000	46	18	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
28	S.O	28	10	5	2	1	1	95000	2650	73	13	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
29	E.M	20	10	1	0	0	0	89600	2950	72	16	VAR	NONKİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
30	E.P	25	10	1	0	0	0	95000	3000	64	26	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
31	İ.T	24	10	3	2	0	0	101000	2600	46	23	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
32	Y.O	28	10	3	1	0	1	110000	2650	30	18	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
33	E.H	24	10	2	1	0	0	96600	2950	70	11	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL
34	A.Ç	24	10	2	1	0	0	110600	2750	62	24	VAR	KİSTİK	DÜZENLİ	NORMAL

HUMAN KORYONİK GONODOTROPİN

Çalışmamızda saptanan β -HCG ölçümlerinin alt gruplardaki ortalama ve standart sapmaları Tablo 3'de izlenmektedir.

TABLO 3

		5 - 6	7 - 8	9 - 10
VAKA GRUBU	NORMAL	11728±2534	44270±6531	75016±17685
	ABORTUS	1966±57	10116±3648	0
KONTROL		14116±2330	47280±14345	71850±30301

Çalışma ve kontrol grupları incelendiğinde her iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark olduğu saptandı. ($p < 0.05$). Kontrol grubu ile gebeliği sağlıklı olarak devam eden abortus imminensli olguların β -HCG ölçümleri arasındaki fark istatistiki olarak anlamlı bulunmadı. ($p > 0.05$). Abortusla sonuçlanan gebeliklerdeki ölçümlerle kontrol grubundaki ölçümler arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0.05$) Çalışma grubundaki abortusla sonuçlanan ve normal sonuçlanan gruplar arasında da β -HCG düzeyleri açısından istatistiki olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0.05$). Gruplar arasındaki değerlendirmeler ve istatistiki sonuçlar Tablo 4'de izlenmektedir.

TABLO 4

KARŞILAŞTIRILAN GRUPLAR				P
VAKA GRUBU	38	KONTROL GRUBU	34	<0.05
ABORTUS İMMİNENS	24	KONTROL GRUBU	34	>0.05
ABORTUS	14	KONTROL GRUBU	34	<0.05
ABORTUS	14	ABORTUS İMMİNENS	24	<0.05

ESTRADIOL

Vaka, kontrol gruplarında ve alt gruplardaki saptanan ortalama Estradiol değerleri ve standart sapmaları tabloda gösterilmiştir.

TABLO 5

		5 – 6 hafta	7 – 8 hafta	9 – 10 hafta
Vaka grubu	Normal	1059 ± 322	1613 ± 229	2155 ± 350
	Abortus	660 ± 395	1046 ± 384	1779 ± 672
Kontrol grubu		921 ± 227	1654 ± 384	2578 ± 316

Kontrol grubunun alt gruplarında gebelik haftasına göre saptanan ortalama değer eşik değer olarak kabul edildiğinde estradiol'un sensitivitesi %80, spesifitesi %58, pozitif prediktif değer %50, negatif prediktif değer %85 olarak hesaplandı.

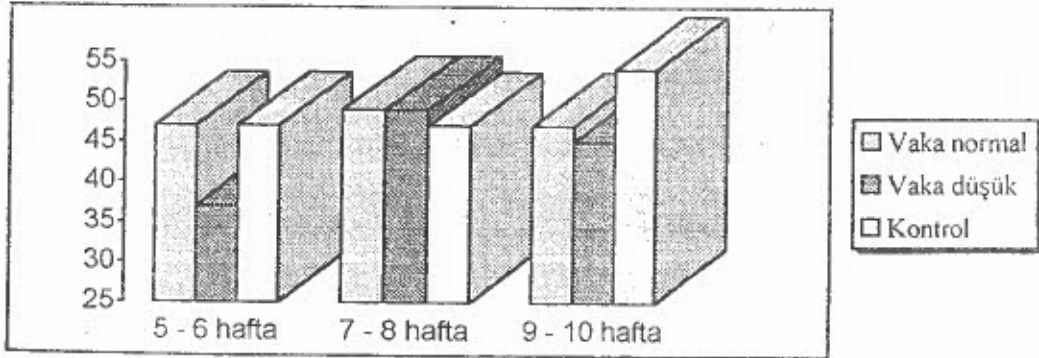
CA 125

Araştırma kapsamındaki tüm gebelerde ölçülen CA 125 değerlerinin gruplara göre dağılımı tabloda görülmektedir.

TABLO 6

		5 – 6 hafta	7 – 8 hafta	9-10 hafta
Vaka grubu	Normal	47±20	49±16	47±11
	Abortus	37±17	49±10	45±9
Kontrol grubu		47±16	47±8	54±13

CA 125 düzeylerinin özellikle erken dönemdeki düşük tehditli olgularında, kontroller ve normal sonuçlanan abortus imminens olgularına göre istatistik olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlenmektedir ($p < 0.05$).



Araştırmaya alınan olgularda haftalara ve gruplara göre CA 125 düzeyleri grafiği

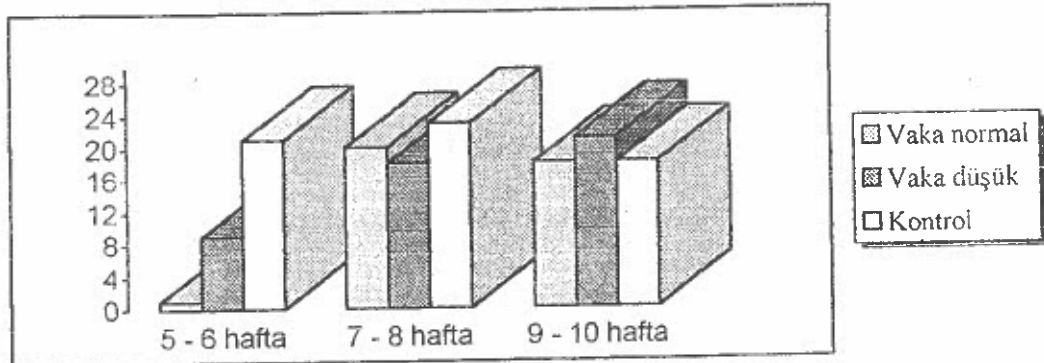
PROGESTERON

Araştırma kapsamındaki tüm gebelerde ölçülen progesteron değerlerinin gruplara göre dağılımı tabloda görülmektedir.

TABLO.7

		5 - 6 hafta	7 - 8 hafta	9-10 hafta
Vaka grubu	Normal	17±3	20±6	18±6
	Abortus	9±2	18±5	21±4
Kontrol grubu		21±4	23±8	18±5

Progesteron düzeylerinin özellikle erken dönemdeki abortus imminens olgularında, kontroller ve normal sonuçlanan düşük tehditi olgularına göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük olduğu izlenmektedir ($p < 0.05$).



Araştırmaya alınan olgularda haftalara ve gruplara göre progesteron düzeyleri grafiği

Verimlilik	%63	%70	%63	%59	%62	%61
değer						
(-) tahmini	%65	%79	%64	%94	%85	%66
değer						
(+) tahmini	%62	%49	%97	%46	%50	%63
Spesifite	%56	%59	%97	%42	%58	%55
Sensitivite	%60	%68	%46	%96	%80	%59
Corpus luteum Morf.						
Kese düzensizliği!			CA 125	HCG	E2	Progestin

TARTIŞMA

Birçok araştırmacı bizim çalışmamıza konu olan abortus imminensde prognozu saptamada faydalı parametreler bulmak için β -human koryonik gonadotropin (β HCG), progesteron, kanser antijeni 125 (CA 125), gibi hormonal ve biokimyasal parametrenin normal ve komplike gebeliklerde düzeylerini ve obstetrik ultrasonografik verileri incelemişlerdir. Şimdi bunları sırayla ele alacağız.

HUMAN KORYONİK GONADOTROPİN

Bilinen en eski plasental protein hormon olarak HCG, erken gebeliklerde, 2-3 günlük katlanma zamanıyla giderek hızlanan bir artış gösterir (29). Çoğu araştırmacı anormal gebelik olgularının tetkikinde HCG'nin eğilimi göstermemesini bir tanı aracı olarak görürler. Ancak bunun için seri β -HCG lmleri gereklidir. Biz alışmamızda seri β -HCG lmleri yapmadığımızdan literatürle karşılaştırma yapamadık.

Gebeliği spontan abortusla sonlanan olguların β -HCG değerleri hem kontrol grubuna ve hem de gebeliği süren çalışma grubu hastalarına göre anlamlı olarak düşüktü. Bu bulgumuz literatürle uyumludur (44, 50, 51, 53, 54). Bu noktadan yola çıkan Harrison ve arkadaşları 8. gebelik haftasının altındaki 61 düşük olgusunu 3 gruba ayırmış 1. gruba HCG, 2. gruba plasebo vermiştir. Yatak istirahatinden başka tedavi almayan 3. gruba 2. grup arasında prognoz açısından farklılık görülmemiş ancak HCG verilen prognoz belirgin şekilde olumlu olmuştur (55). Stewart ve arkadaşlarının yaptığı alışma HCG'nin

otokrin ve parakin etkileri açısından ilginçtir (56). Spontan ovulasyonu olan infertil hastalarda artifisyel inseminasyon uygulamışlar ve hormon profilini takip etmişlerdir. Gebeliği sağlıklı seyreden hastalarda abortusla sonlanan hastaların preimplantasyon döneminde ölçülen E_2 düzeylerinin anlamlı farklılık gösterdiğini bulmuşlardı. Halbuki aynı dönemde iki gruptaki hastaların hipofizer gonadotropinleri anlamlı farklılık göstermemişlerdir. Postimplantasyon döneminde iki grup arasında anlamlı β -HCG farklılığı saptamışlardı (bu sonuç bizim bulgularımızla uyumludur). Araştırmacılar bu sonuçlardan, maternal dolaşımında henüz saptanamadığı preimplantasyon döneminde HCG'nin, ovarian steroidogeneze katkıda bulunarak implantasyonu etkilediğini ve gebeliğin devamını belirlediğini teorize edilmişlerdir.

ESTRADIOL

Stewart ve arkadaşları yaptıkları çalışmada abortusla sonlanan gebeliklerde yalnız postimplantasyon döneminde değil, preimplantasyon döneminde de E_2 düzeylerini düşük bulmuşlardır (56). Abortus imminensin prognozunu belirleyebilecek bir parametre arayışındaki daha önceki yayınlarda da E_2 , sağlıklı gebelerde oranla abortusla sonlanan olgularda daha düşük bulunmuştu (3, 44, 48, 58, 60). Bizim bulgularımızda bu yayınlarla uyum içindedir. Çalışma grubumuzdaki gebeliği abortusla sonuçlanan olguların E_2 düzeyleri hem kontrol hem de gebeliği devam eden düşük tehdidi grubuna göre anlamlı olarak düşüktü.

Johnsan ve arkadaşları (60) in vitro fertilizasyon-embrio transferi yapılan 81 hastada 4-11. gebelik haftaları arasında E_2 , β -HCG ve progesteron çalışmışlardı. Hastaları üç gruba ayırdılar: 1-anembriyonik gebelikler (n=22), 2-fetal kardiyak aktivitenin ultrasonografik olarak tespit edilmesinden sonra abortusla sonlanan (n=7) ve 3- gebeliği sağlıklı olarak devam eden olgular. Anembriyonik grupta, sağlıklı gebelere göre artış tüm parameterelerin anlamlı düzeyde düşük olduğunu gördüler. Bu grupta ölçülen β -BCG ve E_2 değerleri, 5-8. gebelik haftaları için, abortusla sonlanan hastaların ölçümlerinden de anlamlı olarak düşüktü. Bu grupta değerlerin düşük olmasına rağmen E_2 ve progesteronun β -HCG ile çok daha büyük bir korelasyon içinde olduğunu saptadılar; buradan da embriyonun yokluğunda overlerden steroidogenezin sadece HCG düzeyine bağlı olduğunu bildirdiler.

Sonuçlarımızı diğer araştırmacıların sonuçlarıyla karşılaştırdık. β -HCG ve E_2 için saptadığımız pozitif test sonuçlarımızı incelediğimiz çoğu yayınlı uyumluluk içindedir. Bezircioğlu ve arkadaşları β -HCG için sırasıyla sensitivite, spesifite, (+) tahmin değeri ve (-) tahmin değerini; 100, 40, 60 ve 100 olarak saptamışlardı (44). E_2 içinse aynı değerleri sırasıyla 94, 14, 50 ve 75 olarak saptamışlardı. β -HCG için (+) ve (-) tahmin değerlerini sırasıyla Kunz&Keller 79 ve 71 (50); Duff ve arkadaşları 96 ve 57 (51); Hertz ve arkadaşları 100 ve 88 (48); Aydemir ve arkadaşları 61 ve 90 olarak saptamışlardı (52). E_2 için (+) ve (-) tahmin değerlerini sırasıyla Kunz & Keller 92 ve 68; Duff ve arkadaşları 93 ve 88; Hertz ve arkadaşları 94 ve 81; Ericson ve arkadaşları 52 ve 88 (59); Joupillo ve arkadaşları 77 ve 79 saptamışlardı (53).

CA 125

İncelediğimiz tüm yayınlarda CA 125 değerleri birinci trimester gebelerde, sağlıklı, gebe olmayan kişilere göre ve 2. ya da 3. trimesterdeki gebelere göre yüksektir (4, 7, 12, 18, 19, 39).

CA 125 için saptadığımız pozitif test sonuçları Bezircioğlu ve arkadaşlarınıninkinden farklıdır. Araştırmacılar kritik değer olarak 35 U/ml'yi kabul etmişlerdi. Buna göre sırasıyla sensitivite, spesifite, (+) tahmin değeri ve (-) tahmin değerini: 28, 85, 64 ve 57 olarak saptanmışlardı.

Spontan abortusla sonuçlanan gebelerde yapılan araştırmalara baktığımızda Brumsted ve arkadaşları spontan abortus yapan gebelerden aldıkları kandan örneklerinde CA 125'i normal gebelere göre düşük bulmuşlardı, bu bulguları spontan abortuslarda trofoblast ve desidua arasındaki ilişkinin bozulmasına bağlamışlardı (2). Diğer bazı araştırmacıların ektopik gebelik olgularında saptadıkları düşük CA 125 düzeyleri bu teoriyi destekler niteliktedir. Oysa diğer pek çok araştırmacı yayınladıkları serilerde, düşük tehdidi olgularda normal gebelik düzeylerinden anlamlı derecede yüksek CA 125 düzeyleri bildirmişlerdir. Yamane ve arkadaşları düşük tehdidi tanısıyla izlenen 256 hastadan 90'ının gebeliğinin abortusla sonuçlandığını ve abortusla sonlanan bu gebeliklerde CA 125 değerlerinin diğerlerine göre anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bildirdiler (39). Check ve arkadaşları, yaptıkları bir araştırmada, konsepsiyonu izleyen 18-22. günlerde meternal serumda CA 125 çalıştılar (22). Serum CA 125 düzeyi 150

U/ml'nin üzerinde olan 10 gebeden 6'sının gebeliğinin abortusla sonlandığını, bu değerin altındaki 92 gebeden 4'ünün gebeliğinin abörtusla sonlandığını bildirdiler. Witt ve arkadaşları, CA 125 'i 58 spontan abortus olgusunda normal gebeliklere göre anlamlı düzeyde artmış buldular (3). Bu bulgular yazarlara, gebelik sırasında yükselen CA 125 düzeylerinin desidual üretim ve salınım ile ilgili olduğu ve düşük tehdidi olgularında maternal dolaşıma geçen antigen fazlalığının desiduadaki mekanik hasara bağlı olduğunu düşündürmüştür. Türkçe literatürdeki yayınlarda benzer şekilde, düşük tehdidi olan olularda anlamlı olarak yüksek CA 125 değeri bildirmektedir (41, 43-45). Buz bu düşük tehdidi tanısıyla izlediğimiz olgularda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek CA 125 değerleri saptamadık. Çalışma grubunda yer alan ve sağlıklı olarak devam eden olguların CA 125 düzeyleri kontrol grubuna kıyasla yüksek olmakla birlikte anlamlı istatistiki fark yoktu. Spontan abortus olgularında ölçülen CA 125 değerleri kontrol grubuna göre ve gebeliği devam eden çalışma grubu hastalarına göre anlamlı olarak düşüktür. CA 125 düzeylerinin özellikle erken dönemdeki abortus imminens olgularında, kontroller ve normal sonuçlanan abortus imminens olgularına göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde düşük olmasının yorumunu yapamadık.

İlk trimestrdeki abortusların en sık nedeni kromozomal anomalilerdir. Modern obstetrideki önemli olan; abortusla sonlanmayan kromozomal anomalili gebeliklere erken tanı konulması ve ailelerin hastalıklı, sakat veya mental retarde çocuk sahibi olmalarının engellenmesidir. CA 125 taraması yaptılar ve 3 gebede çok yüksek CA

125 düzeyleri saptadılar (23). Olguların ikincisi CA 125, 2000 U/ml'nin üzerinde ölçüldü. İzleyen haftalarda ultrasonografide fetal gelişme geriliği görüldü. Fetal kardiyak hareketler saptandıktan 2 hafta sonra fetal ölüm saptandı. Fetusun kromozomal analizinde trisomi 12 ve 13 saptandı. Diğer olgu serum CA 125 düzeyi saptandı. Diğer olguda serum CA 125 düzeyi 2150 U/ml olarak ölçüldü, izleyen haftalarda bu gebelikte bir intra uterin büyüme geriliği saptandı, ardında fetal ölüm gerçekleşti. Bu fetusun kromozom analizi 45 XO olarak saptandı. 3. olgu serum CA 125 düzeyi 360 U/ml idi. Ultrasonografide fetal kistik higroma vardı. 14. gebelik haftasında intrauterin fetal ex saptandı. Bu fetusun kromozom analizinde trisomi 21 bulundu. Biz; çalışmamızda yukarıda belirtilen yüksek CA 125 düzeylerine rastlamadık.

OBSTETRİK ULTRASONOGRAFI

Noninvaziv bir metot olarak ultrasonografi, obstetrikde uzun süredir kullanılmaktadır. Fetal viabilitenin saptanmasının (fetal kardiyak aktivitenin görülmesi) ardında düşük tehdidi olguları %90 oranında sağlıklı gebelik olarak terme kadar devam etmiş, perinatal mortalite ve konjenital malformasyon riskinde artış gözlenmemiştir. Diğer bazı kaynaklara göre normal gebelik olarak takip edilen olgularda fetal viabilitenin saptanmasından sonra abortus insidansı %3,7'dir (61). Aynı oran düşük tehdidi tanısı ile takip edilen olgularda %21,7'dir. Bizim araştırmamızda bu oranlar, düşük tehdidi olgularında viabilite saptanmadan önce %36,8 ve sonra %18,4 olarak bulunmuştur ve fetal kardiyak aktivitenin saptanması, prognozu olumlu yönde destekleyen anlamlı bir bulgudur ($p < 0.05$).

İncelediğimiz ultrasonografik parametre olan gestasyonel kese düzensizliği ise, saptandığı her olguda olumsuz prognozun göstergesi oldu ve anlamlı bulundu ($p < 0.05$). Bu sonuçlarımız literatür ile uyumlu bulundu (62, 62).

KORPUS LUTEUM ULTRASONOGRAFİSİ

VE PROGESTERON

İnsan gebeliğinin başlaması ve sağlıklı olarak devam etmesi için, yeterli fonksiyon gören matür bir korpus luteum varlığı gereklidir. Korpus luteum 7. gestasyonel haftaya dek, salgıladığı steroid hormonlarla, tek başına gebeliği desteklemekte; 7 ile 10. haftalar arası plasenta devreye girmekte ve 10. gestasyonel haftadan itibaren korpus luteuma ihtiyaç kalmamaktadır (63, 83). 7. haftadan önce luteektomi yapılırsa ve eksojen progesteron desteği sağlanmazsa, büyük ihtimalle spontan abortus meydana gelecektir (63).

Luteal fonksiyonun değerlendirilmesinde şimdiye kadar başvuru serum progesteron düzeyi ölçümleri, seri olarak yapılmadıkça, korpus luteumun total fonksiyonel kapasitesini yansıtmayacaktır (67). Ayrıca, canlı doğumla sonuçlanan sağlıklı gebeliklerin bazılarında düşük serum progesteron düzeyi saptanmaktadır (63). Genellikle 10. gestasyonel haftaya dek maternal serum progesteron düzeyi 10 ng/ml (32 nmol/L) civarında kabul edilmekte, bunun altındaki değerlerin genellikle spontan abortusla veya ektopik gebelikle ilişkili olduğu düşünülmektedir (63). Bunun yanısıra, özellikle yardımcı üreme teknikleri (asiste reproduktif teknikler)

kullanılarak gebe kalan hastalarda, 2 nmol/L gibi son derece düşük, anovulatuvar sikluslarla uyumlu serum progesteron düzeylerinin bile canlı doğumla sonuçlandığı gösterilmiştir (89).

O halde, plasentanın tam olarak fonksiyon göstermeye başladığı kabul edilen 10. gestasyonel haftaya dek, insan gebeliğinin sağlıklı olarak devamlılığı için gerekli olan minimum serum progesteron düzeyi henüz belirlenmemiştir.

Gebeliğin erken döneminde antenatal izleme alınan hastalarda luteal fonksiyonu değerlendirebileceğimiz güvenilir bir parametre belirlendiği takdirde, luteal faz yetmezliği söz konusu ise, bu tedavi edilerek gebelik kaybı engellenebilir. Tekrarlayan birinci trimester gebelik kayıplarının %30-35'inde LFY'nin sorumlu tutulduğu gözönüne alındığında, bu konunun klinik açıdan önemi de anlaşılacaktır (86).

Ultrasonografik olarak kopus luteumun değerlendirilmesi ile luteal fonksiyon ve dolaylı olarak gebelik sonucu hakkında bilgi sahibi olunabileceği hipotezinden yola çıkarak yapılan çalışmamızda, luteal plasental dönüşümün henüz gerçekleşmediği dönemde serum estradiol ve progesteron düzeylerine bakıldı ve bu yolla plasenta devre dışı bırakıldı. Plasentada 17 hidroksilaz aktivitesi olmadığından 17-hidroksi progesteron zaten tamamen korpus luteum tarafından salgılanmaktadır (63).

Menstrual sikluslarla, dominant follikül ve korpus luteumun ultrasonografik ve hormonal profilleri daha önce de tanımlanmıştır. Hamilton ve arkadaşlarının açıklanamayan infertilitesi olan 175 kadında, spontan sikluslar esnasında gerçekleştirdiği çalışmada, günlük over ultrasonografik ve serum steroid hormon düzeyi tayini yapılmıştır. Dominant follikül ve luteal doku başarıyla belirlenmiş ve hata LH pikinden sonra dominant follikül çapında hiç azalma olmadan devam eden ve serum progesteron düzeyleri kontrol grubundan anlamlı olarak düşük bulunan hastalarda luteinize rüptüre olmayan follikül sendromu (Luteinized unruptured follicle syndrome, LUF) olduğu sonucuna varmışlardır (90).

Pierson ve arkadaşları, sığırlarda yaptıkları çalışmada, ultrasonografik olarak korpus luteumu saptadıktan ve morfolojik özelliklerini kaydettikten sonra, cerrahi olarak çıkardıkları overleri ince ince doğrayarak yapısını inceleyip ultrasonun, korpus luteumu ve yapısını saptamadaki güvenilirliğini araştırdılar. %100 uyum saptadılar ve ultrasonun, sığırların korpus luteumu ve luteal santral kavitelelerin belirlenmesinde güvenilir bir metot olduğu sonucuna varıldı (14).

Glock ve arkadaşları, 55 gebe kadın üzerinde yaptıkları çalışmada, konvansiyonel gri-skala ultrason ile korpus luteumu ve luteal santral kavitenin saptanmasındaki güvenilirliği araştırmak amacıyla renkli Doppler çalışması yaptılar. Konvansiyonel ultrason ile korpus luteum saptadıkları overde Doppler çalışmasında düşük rezistans indeksi saptadılar. Bilateral rezistans indeksi yüksek bulunan bir hastanın,

gebeliği ise spontan abortus ile sonuçlandı. Bu alışma sonucunda, griskala ultrasonun korpus luteum ve yapısını saptamada güvenilir bir teknik olduğu ve renkli Doppler çalışmasının, luteal fonksiyon ve gebelik sonucunun önceden belirlenmesinde kullanılabileceği bildirildi (15).

Çalışmamızda, kistik korpus luteumlar tipik olarak unilokuler, over parankiminden rahatlıkla ayrılabilen, iyi sınırlanmış, ince duvarlı anekojen yapılardır. Nonkistik korpus luteumlar ise, muhtemel kanama alanlarından dolayı, over parankiminden daha az ekojen olan yapılardır. 72 olgunun 69'unda (%92) transvaginal ultrason ile korpus luteum saptandı. Korpus luteum saptanamayan 3 olguda abortus saptandı.

Literatürde insanlar üzerinde yapılan tek çalışma olan ve yukarıda da bahsedilen Glock ve arkadaşlarının çalışmasında; 55 olgudan 6'sında korpus luteum ultrasonografik olarak izlenmiştir. Bu 6 olgudan 4 tanesinin serum progesteron düzeyleri normalin altındaydı ve söz konusu gebelikler nonviabl olarak gelişti. Araştırmacıların bu vakalarla ilgili yorumu luteal faz yetmezliği yönündeydi. Kalan 2 olguda yeterli luteal fonksiyon ile uyumlu serum progesteron düzeyleri saptandı ve viabl gebelikler oluştu. Bu konuyu ise, ultrasonografik değerlendirme hatası olabileceği şeklinde yorumladılar (15).

Pierson ve arkadaşları, sığırılarda yaptıkları çalışmada morfolojik olarak iki tip korpus luteum belirlediler: sıvı ile dolu santral kavitesi olanlar veya olmayanlar. Santral kaviteler, bunlara kıyasla daha hiperekojen olan luteal dokuyla çevrili anekojen alanlar olarak

gözlenmekteydi. Luteal santral kaviteilerin overyen folliküllerden ayırdedilmesinde tam küresel olmayan şekilleri, genellikle lobule görünümleri ve kaviteyi çevreleyen farklı luteal doku varlığından yararlanılmıştır. Ultrasonografinin santral kaviteileri belirlemede %100 başarılı olduğunu bildirdiler (14).

Kastelic ve arkadaşlarının çalışmasında ise, sonografik olarak ölçülen luteal doku alanı, serum progesteron düzeyi ve gebelik oranları santral kaviteilerin varlığı ve büyüklüğünden etkilenmiyordu. Bu bulgulardan yola çıkılarak, santral kaviteilerin fonksiyonel olarak önemsiz olduğuna karar verdiler (24).

Deichert ve arkadaşları ise, gebe olmayan 38 kadında ultrasonografik olarak korpus luteumu incelediler. Bu çalışmada, kistik korpus luteumu olan kadınların midluteal faz serum estradiol ve progesteron düzeylerini nonkistik korpus luteumu olan kadınlarda daha yüksek buldular (46).

Görüldüğü gibi literatürde luteal morfolojinin fonksiyonel önemi açısından birbiriyle çelişkili çalışma sonuçları bulunmaktadır. Bizim bulgularımız da, ultrasonografik olarak belirlenen luteal morfolojinin, santral kavite diğer bir deyişle kistik komponent açısından incelendiğinde; luteal fonksiyonun ve gebelik sonucunun öngörülmesinde önemli bir parametre olmadığı yönündeydi.

SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Abortus imminens olgularında gebe kadına ve ailesine gebeliğin prognozu açısından bilgi verebilmek önemlidir.

Biz bu çalışmamızda abortus imminensde β -HCG, estradiol, progesteron, CA 125 gibi hormonal ve biokimyasal parametrelerle, obstetrik ultrasonografinin prognostik değerini karşılaştırdık.

Abortus imminensde β -HCG değerlerini kriter olarak alırsak sensitivites %96, spesifites %42 olarak saptadık. E_2 ölçümlerinin ise sensitivitesi %80, spesifitesi %58, progesteronun sensitivitesi %59, spesifitesi 55.5, CA 125'in sensitivitesi %46, spesifitesi %97, Gestasyonel kese düzensizliğinin olup olmadığının sensitivitesi %68, spesifitesi %59, corpus luteum morfolojisinin sensitivitesi %60, spesifitesini %56 olarak saptadık. Verimlilik sırasıyla β -HCG'de %59, E_2 'de %62, propesteronda %62, CA 125'de %63, Gestasyonel kese düzensizliğinde %70, corpus luteum morfolojisinde ise %63 idi.

Görüldüğü gibi β -HCG'nin, estradiolün ve propesteronun prognostik olarak önemi vardır. Corpus luteum ve gestasyonel kese ultrasonografisinin de prognoz açısından önemi vardır. Hormonal ve ultrasonografik değerlendirme sonuçları arasında, verimlilik açısından istatistiksel anlamlı bir fark yoktur.

Bu noktada anlamlı olan parametrelerden maliyeti düşük ve uygulanması kolay olan testler tercih edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Durfee RB, Pernoll ML. Early Pregnancy Risks: Current obstetrics and Gynecologic Diagnosis And Treatment, 7th edition (ed: Pernoll ML). Appleton and Lange, Connecticut, 300-305, 1991.
2. Brumsted JR, Nakajima ST, Badger G, Riddick DH, Gibson M: Serum concentration of CA 125 During the first trimester of Normal and Abnormal Pregnancies. J Reprod Med. 35 (5): 499-502, 1990.
3. Witt BR, Wolf GC, Wainwright CJ, Johnston PD, Thorneycroft IH: Relaxin, CA 125, Progesteron, Schwangerschaft Protein and HCG as predictors of outcome in theated and nonthreatened pregnancies. Fertil Steril. 53 (6): 1029-1036, 1990.
4. Haga Y, Kiyoshi S, Egami H, Yoshimura R, Akagi M: Evalation of serum CA 125 levels in healthy individuals and pregnant women. Am J Med Sci. 292 (1): 25-29, 1986.
5. Itehashi K, Inaba N, Fukazawa I, Takamizawa H: Immunoradiometrical measurement of Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and Cancer Antigen 125 (CA 125) in pregnancy and delivery. Arch Gynecol Obstet. 243: 191-197, 1988.

6. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knap RC, Colvin RG: Tissue distribution of a coeleomic - epithelium - related antigen recognized by the Monoclonal Antibody OC 125. *Int Gynecol Path.* 2: 275-285, 1983.
7. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: A review of the literature. *Human Reprod.* 4 (1): 1-12, 1989.
8. Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinskas JG: The distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and nonpregnant women. *BR J Obstet Gynecol.* 95: 1190-1194, 1988.
9. Lellé RJ, Henkel E, Leinmamann D, Goeschen K: Measurement of CEA, TPA, Neopterin, CA 125, CA 153 and CA 199 in sera of pregnant women, umbilical cord blood and amniotic fluid. *Gynecol Obstet Invest.* 27: 137-142, 1989.
10. Yoshihiko N, Shingo F, Ikuo K, Hirofumi N, Takahide M: CA 125 in the epithelium closely related to the embryonic ectoderm: The periderm and the amnion. *Am J Obstet Gynecol.* 161: 462-467, 1989.
11. De Bruijn HW, Calkoen JT, Jager S, Duk JM, Aalder JG: The tumour marker CA 125 is a common constituent of normal cervical mucus. *Am J Obstet Gynecol.* 154: 1088-1091, 1986.

12. Halila H, Stenman UH, Seppala M: Ovarian Cancer Antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 57: 1327/132, 1986.
13. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T: Mechanism and clinical significance of elevated CA 125 levels in the sera of Pregnant Women. *Am J Obstet Gynecol.* 160: 563-566, 1989.
14. Pierson RA, Ginther OJ: Reliability of diagnostic ultrasonography for identification and measurement of follicles and detecting the corpus luteum in heifers, *Ther iogenology.* 28: 929-936, 1987.
15. Glock JL, Blackman JA, Bádger GJ, Brumsted JR: Prognostic significance of morphologic changes of the corpus luteum by transvaginal ultrasound in early pregnancy monitoring. *Obstet. Gynecol.* 85: 37-41, 1995.
16. Pittaway DE, Fayez JA: Serum CA 125 levels increase during menses *Am J obstet Gynecol.* 156: 75-78, 1987.
17. Masahashi T. Matsuzawa K, oshawa M, Narita O, Assai T: Serum CA 125 levels in patients with endometriozis: Changes in CA 125 levels during menstruation. *Obstet Gynecol.* 55: 50-55, 1986.
18. O'Brein TJ, Hardin JW, Bannon GA, Norris JS, Quick JG: CA 125 antigen in human amniotic fluid aand fetal membanes. *Am J Obstet Gynecol.* 55: 50-58, 1986.

19. Jacobs IJ, Fay TN, Yovich J, Stabile I, Frost C, Turner J, Oram DH: Serum levels of CA 125 during the first trimester of normal outcome, ectopic and anembryonic pregnancies. *Human Reproduction*. 4 (1): 116-122, 1989.
20. Seki K, Kikuchi Y, Uesato T, Kato K: Increased serum CA 125 levels during the first trimester of pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 65: 583-585, 1986.
21. Takahashi K, Yamane Y, Yoshino K, Shibukawa T, Matsunaga I: Studies on serum CA 125 levels in pregnant women. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*. 37 (9): 1931-1934, 1985.
22. Check JH, Nowroozi K, Winkel CA, Johnson T, Seefried L: Serum CA 125 levels in early pregnancy and subsequent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol*. 162: 674-675, 1990.
23. Check JH, Nowroozi K: Very high CA 125 levels in three cases of spontaneous abortion with chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol*. 162: 674-675, 1990.
24. Kastelic JP, Bergfelt DR, Ginther OJ: Relationship between ultrasonic assessment of the corpus luteum and plasma progesterone concentration in heifers. *Theriogenology*. 33 (6): 1269-1278, 1990.

25. Quirk JG, Brunson GL, Long CA, Bannon GA, Saunders MM, O'Brien T: CA 125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 159: 644-649, 1988.
26. Fruith LC. High CA 125 levels and spontaneous abortion (letter). *Am J Obstet Gynecol.* 164 (1): 236-237, 1991.
27. Fleuren GJ, Nap M, Aalders J, Trimbos JB: Explanation of the limited correlation between tumour CA 125 antigen levels in patients with ovarian tumours. *Cancer.* 60: 2437-2442, 1987.
28. Fruith LC. Other routes charted after description of adventurous journey of CA 125 (letter). *Am J Obstet Gynecol.* 161 (6): 1747-1748, 1989.
29. Jen SC, Jaffe RB: *Reproductive Endocrinology*. Third ed. Protein hormones of the placenta, decidua and fetal membranes. W.B. Saunders Company, Philadelphia. 920-920, 1991.
30. Speroff L, Glass RH and Kase NG: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 5th ed. Williams and Wilkins, Baltimore, Maryland. 267-269, 1994.
31. Sauerbrei EE, Pham DH: Placental abruption and subchorionic hemorrhage in the first half of pregnancy: US appearance and clinical outcome. *Radiology.* 160: 109-112, 1986.

32. Pennel RG, Laltrowich OH, Kurtz AB: Complicated first trimester pregnancies. Evaluation with endovaginal US versus transabdominal technique. *Radiology*. 165: 79-83, 1987.
33. Boué A, Gropp A, Boué J: Cytogenetics of pregnancy wastage. *Adv Hum Genet*. 44: 1-57, 1985.
34. Mikkelsen M, Poulsen H, Grindsted J: Nondysjunction in trisomy 21: study of chromosome heteromorphisms in 110 families. *Ann Hum Genet*. 44: 17-19, 1988.
35. De Vita R, Calugi A, Cavallo D, Eleuteri P, Vizzone A: Flow cytometric and cytogenetic analyses in human spontaneous abortions. *Hum Genet*. 91 (5): 409-415, 1993.
36. Fukunaga M, Ushigome S: Spontaneous abortions DNA ploidy. An application of flow cytometric analyses in detection of non-diploidy in early abortions. *Mod Pathol*. 6 (5): 619-624, 1993.
37. Toikannen S, Joensu H, Erkkola R: DNA aneuploidy in ectopic pregnancy and spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 51 (1): 9-13, 1993.
38. Maruyama T, Makino T, Sugi T, Matsubayashi H, Ozawa N, Nozawa S: Flow cytometric analyses of immune cell populations in human decidua from various types of first trimester pregnancy. *Hum Immunol*. 34839: 212-218, 1992.

39. Yamane Y, Takahashi K, Kitao M: PRognostic potential of CA 125 and pregnant markers in trheatened abortion. Nippon Sanka Fujihinha Gakkai Zasshi. 41 (12): 1999-2004, 1989.
40. Kobayashi F, Sagawa N, Nanbu Y, Nakamura K, Nonogaki M, Ban C, Fujii S, Mori T: Immunohistochemical localization and tissue levels of tumour associated glycoproteins CA 125 and CA 19-9 in the decidua and fetal membranes at various gestational ages. Am J Obstet Gynecol. 160: 1232-1238, 1989.
41. Öçer F, Beşe T, Öncül G, Aydanlı K: abortus imminens olgularında maternal serum CA 125 ölçümünün prognostik değeri. Mid-Kadın Doğum Dergisi. 7(2): 87-91, 1991.
42. Aşkar N, Tıraş MB, asena U, Tefik B, Özsaran A: Normal gebeliklerde serum CA 125 düzeyleri. T Klin Jinekoloj obst. 1: 6-9, 1994.
43. Doğan AR, Gelişen O, Kahraman S: İlk trimesterde abortus imminensli olguların prognozzunun tayininde maternal serum CA 125 ölçümünün diagnostik değeri. Anatolian J Gynecol Obst. 4: 9-12, 1994.
44. Bezircioğlu İ, Maral İ, Balık E: Düşük tehtidinde serum HPL, Beta-HCG, AFP, Progesteron; Estradiol, Kortizol, Free Testosteron ve CA 125 seviyelerinin prognostik değeri. Türk Fertilite. 2: 110-117, 1994.

45. Koç A, Dünder İ, Söylemez F, Önder A, Yavuz H: Spontan abortus vakalarında serum CA 125 değerleri. *Türk Fertilité*. 2: 118/121, 1994.
46. Deichert U, Hackeloer B>J, Sturm O, Davme E: Sonographic imaging of the corpus luteum and its endocrine function. *Geburtschilfe Frauenheilkd*. 47: 308-315, 1987.
47. Sprecher DJ, Nebel RL, Whitmann SS: The predictive value, sensitivity, and specificity of palpation per rectum and transrectal ultrasonograph for the determination of bovine luteal status. *Theriogeology*. 31: 1165-1172, 1989.
48. Hertz JB, Larsen PS: Human placental lactogen, pregnancy specific beta-1 glycoprotein and alpha fetoprotein in serum in threatened abortion. *Int Gynecol obstet*. 21: 111-117, 1993.
49. Garoff L, Seppela M: Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal serum placental lactogen and alpha fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol*. 121: 257-261, 1975.
50. Kunz J, Keller PJ: HCG, HPL, oestradiol, progesterone and AFP in serum in patients with threatened abortion. *Br J Obstet Gynecol*. 83: 640-644, 1976.

51. Duff GB, Evans JJ, Legge M: A study of investigations used to predict outcome of pregnancy after threatened abortion. Br J Obstet Gynecol. 87: 94-98, 1980.
52. Aydemir V, Gökgür E, Bozkkaya H: Düşük tehtidinin prognozunda ultrasonografi, gebeliğe özgü Beta-1 glikoprotein (SP-1), human koryonik gonadotropin ve human plasental laktojenin değeri. Anatolian J Gynecol Obs. 3: 13-16, 1993.
53. Joupillo P, Huhtaniemi I, Topanainen J: Early pregnancy failure: Study by ultrasonic and hormonal methods. Obstet Gynecol. 5: 42-47, 1986.
54. Nygren KG, Johansson EB, Wide L: Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, oestradiol and human chorionic gonadotropin. Am J Obstet Gynecol. 7: 116-119, 1973.
55. Harrison RF: A comparative study of human chorionic gonadotropin, placebo and bed rest for women with threatened abortion. Int J Fertil Menauposal Stud. 38 (3): 160-165, 1993.
56. Stewart DR, Overstreet JM, Nakajima ST, Lasley BL: Enhanced ovarian steroid secretion before implantation in early human pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 76 (6): 1470-1476, 1993.

57. Soltes B, Molo MW, Binor Z, Rawlings RG, Radwanska E: Hormonal profiles of early gestations with abnormal karyotype. *Fertil Steril.* 59(4): 810-814, 1993.
58. Lower AM, Jovich JL: The value of serum levels of oestradiol, progesterone and Beta-human chorionic gonadotropin in the prediction of early pregnancy loss. *Hum Reprod.* 7 (5): 711-717, 1993.
59. Ericson PS, Philipson T: Prognosis in threatenet abortion evaluated by hormone assays and ultrasound scanning. *Obstet Gynecol.* 55: 435-440, 1980.
60. Johnson MR, Riddle AF, Sharma V, Collins WP, Nicoladies KH, Grudzinsskas JG: Placental and ovarian hormones in anembrionic pregnancy *Hum Reprod.* 88 (1): 112-115, 1993..
61. Check JH, Chase JS, Rankin A, Teichman M: Abortion risk in patients with ovulatory defects once viability is confirmed sonographically. *Infertility.* 8: 195-200, 1985.
62. Fleischer AC, Romero R, Manning FA, Jeonty P, James AE: *The Principles And Practice Of Ultrasonography In Obstetrics And Gynecology.* 4th ed. Appleton and Lange, Norwalk, Conn: 39-55, 1991.

63. Speroff L, Glass HR, Kase NG: Regulation of the menstrual cycle, The endocrinology of pregnancy, Female infertility. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Fifth edition. Baltimore. 183-430, 251-290, 809-840, 1994.
64. Ohara A, Mori T, Tall S, Ban C, Narimoto K: Functional differentiation in steroidogenesis of two types of luteal cells isolated from mature human corpora lutea of menstrual cycle. J. Clin. Endocrinol. metab. 65: 1192, 1987.
65. Maas S, Jarry H, Teichmann A, Rath W, Kuhn W, Wuttke W: Paracrine actions of oxytocin, PG F₂ alpha and estradiol within the human corpus luteum. J. Clin. Endocrinol. Metab. 74: 306, 1992.
66. Brannian JD, Stouffer RL: Progesterone production by monkey luteal cell subpopulations at different stages of the menstrual cycle: Changes in agonist responsiveness. Biol. reprod. 44: 141, 1991.
67. Aksel S, Bektaş MS: Luteal Phase Defect; Reproductive Endocrinology and Infertility: 99-103, first edition, Özkann Matbaacılık, Ankara, 1993.
68. Rossmanith WG: Contemporary insights into the control of the corpus luteum function. Horm. Metab. Res. 25: 192-196, 1993.

69. Nelson SE, Mclean MP, Jayatilaks PG, Gibori G: Isolation, characterization, and culture of cell subpopulations forming the pregnant rat corpus luteum. *Endocrinology*. 130: 954-966, 1992.
70. Simith SK, Ienton EA, Cooke ID: Plasma gonadotropin and ovarian steroid concentrations in woman with menstrual cycles with short luteal phase. *J. Reprod. Fertil.* 75: 363, 1985.
71. Brannian JD, Shiigi SM, Stauffer RL: Gonadotropin surge increases fluorescently-tagged low density lipoprotein uptake by Macaque granulosa cells from preovulatory follicles. *Biol. Reprod.* 47: 355, 1992.
72. Hutchison JS, Seleznic AJ: The rhesus monkey corpus luteum is dependent on pituitary gonadotropin secretion throughout the luteal phase of the menstrual cycle. *Endocrinology*. 115: 1780, 1984.
73. Richardson DW, Goldsmith LT, Pohl CR, Schallenberger E, Knobil E: The role prolactin in the regulation of the primate corpus luteum. *J. Clin. endocrinol. Metab.* 60: 501, 1985.
74. Ravindranath N, Little-Ihrig, L, Benyo DF, Zeleznik AJ: Role of luteinizing hormone in the expression of cholesterol side-chain cleavage cytochrome P450 and 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase delta 5-4 isomerase messenger ribonucleic acids in the primate corpus luteum. *Endocrinology*. 131: 2065, 1992.

75. Adams GP, Sumar J, Ginther OJ: Form and function of the corpus luteum in ilamas. *Animal Reprod. Science.* 24: 127-138, 1991.
76. Bergfelt DR, Pierson RA, Ginther OJ: Resurgence of the primary corpus luteum during pregnancy in the mare: *Animal Reprod science.* 21: 261-270, 1989.
77. Mc Lachlan RI, robertson DM, Healy DL, Burger HG: De Kretser DM: Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 65: 954, 1987.
78. Filican M, butler JP, Crowley WF: Neuroendocrine regulation of the corpus luteum in the human: evidence for pulsatile progesteron secretion. *J. Clin. Invest.* 73: 1638, 1984.
79. Filican M, Santoro N, Merriam GR, Crowley WF Jr: Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 62: 1136, 1986.
80. Lenton EA, Landgren B, Sexton L: Normal variation in the length of the luteal phase of the menstrual cycle: Identification of the short luteal phase. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 91: 685, 1984.

81. Press MF, Greene GL: Localization of progesteron receptor with monoclonal antibodies to the human progestin receptor. *Endocrinology*. 122: 1165, 1988.
82. Auletta FJ, Flint AFP: Mechanisms controlling corpus luteum function in sheep, cows, nonhuman primates and woman especially in relation to the time of luteolysis; *Endocr. Rev.* 9: 88, 1988.
83. Schneider MA, Davies MC, Honour JW: The timing of placental competence in pregnancy after oocyte donation. *Fertil Steril*. 59: 1059, 1993.
84. Rumack CM, Wilson SR, Charboneau JW: The first trimester; *Diagnostic ultrasound. First edition, Missouri. Volume 2:* 692-72, 1991.
85. Wentz AC, Kossay L, Parker RA: The impact of luteal phase inadequacy in an infertile population. *Am J. Obstet Gynecol*. 162: 937, 1990.
86. Mc Neely MJ, Kossoy LR, Parker RA: The diagnosis of luteal phase deficiency: A critical review. *Fertil Steril*. 50: 1, 1988.

87. Soules MR, McLachlan RI, El M, Dahl KD, Cohen NL, Bremner WJ: Luteal phase deficiency: Characterization of reproductive hormones over the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 69: 804, 1989.
88. Saracoğlu OF, Aksel S, teoman RR, Wiebe RH: Endometrial estradiol and progesteron receptors in patients with luteal phase defects and endometriosis. *Fertil Steril.* 43: 851, 1985.
89. Azuma K, Calderon I, Besanko M, Maclachlan V; Healy DL: Is the luteo placental shift a myth? Analysis of low progesteron levels in succesful art pregnancies; *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 77 (1): 195-198, 1993.
90. Hamilton MPR, Fleming R, Coutts JRT, Macnaughton MC, Whitfield CR: Luteal cysts and unewplained infertility: Biochemical and ultrasonic evaluation. *Fertil Steril.* 54 (1): 32 - 37, 1990.