

60890

T. C.
Ankara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

**DÜŞÜK TEHDİDİ VAKALARINDA, MATERNAL SERUM
HUMAN PLACENTAL LACTOGEN (hPL),
HUMAN CHORIONIC GONADOTROPİN (hCG),
ve PREGNANCY SPECIFIC BETA - 1 GLYCOPROTEIN (SP1)
SEVİYELERİNİN DİAGNOSTİK ve PROGNOTİK ÖNEMİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Acar KOÇ

Ankara, 1988

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u> <u>No</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2. GENEL BİLGİLER.....	3-31
3. MATERYAL VE METOD.....	32-40
4. BULGULAR.....	41-52
5. TARTIŞMA.....	53-66
6. SONUÇ.....	67-68
7. ÖZET.....	69
8. LİTERATÜR.....	70-74

GİRİŞ VE AMAÇ

Düşük tehdidi, yirminci gebelik haftasından önce ağrılı veya ağrısız kanama semptomunun ortaya çıkması olarak tarif edilen bir gebelik komplikasyonudur. Erken gebeliklerde kanama semptomu vakaların % 20-25'inde görülür. Dolayısıyla, düşük tehdidi vakalarında tanı, prognoz ve tedavi seçimi oldukça önemli bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Uygulanacak tedavi şekli gebelik ürününün viabilitesine bağlıdır. Düşük tehdidi ön tanısı ile hospitalize edilerek uzun süre tedavi gören hastalarda gebelik ürününün çok daha önce yaşamını yitirmiş olma ihtimali yüksektir. Öte yandan, plasental fonksiyon tamamen kaybolmadan da fetus ölümü olabilir. Bu nedenle, etkin bir tedavi şekli bulunamamış olan ve yatak istirahati ile birlikte relatif medikal tedavi yapılan düşük tehdidi vakalarında, prognozun önceden kestirilmesi ve buna göre hareket edilmesinin yararları aşikardır.

Son 10-15 yılda fertilizasyon, implantasyon ve devam eden gebeliğin diağnoz ve prognozu hakkında bilgi verebilen bazı maddeler üzerindeki çalışmalar yoğunlaştırılmıştır. Günümüz teknolojisinde çok kısa sürede sonuçlanan ve diğer yöntemlere göre çok daha sensitif ve spesifik olan bu plasental protein incelemeleri tek başına olmasa da, birkaç parametre ile beraber değerlendirildiklerinde prognoz hakkında oldukça aydınlatıcı olmaktadır. Bu maddeler hem plasenta ve hem de fetal gelişimin habercileri olduğundan, tümüyle gebelik ürününün viabilitesini belirleyebilmektedir. Düşük tehdidi vakalarında kullanımları ile tanı ve

prognoz daha kesin olarak ortaya konacak, tedavi süresi ve giderleri azalacak ve dolayısıyla ekonomiye katkıda bulunulacaktır.

Bu amaçla çalışmamızda hCG, hPL ve SP1'in maternal serum değerlerinin düşük tehdidi vakalarında diagnostik ve prognostik önemi ortaya konmaya çalışıldı. Bulgular literatür ile karşılaştırılarak yöntemlerin kullanılabilirliği ve güvenilirliği araştırıldı.

Çalışma süresince gerekli yardım ve desteklerini esirgemeyen tüm Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üye ve yardımcılara ve değerli katkılarından dolayı Düzen Radyobioloji Laboratuvarı çalışanlarına saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

GENEL BİLGİLER

Yirminci gebelik haftasından önce, çeşitli doğal nedenlerle ve herhangi bir mekanik veya medikal müdahale olmaksızın konsepsiyon ürününün sonlanmasına "spontan abortus" denir (18,23,28,40,53).

Gebeliklerin yaklaşık olarak % 10-15'i spontan abortus ile sonlanır (18,23,69). Spontan abortusun en önemli ve büyük çoğunluğunu oluşturan nedenlerinden biri kromozomal anomalilerdir (40,53). Çeşitli araştırmacılar tarafından yapılan çalışmaların sonucunda spontan abortusların % 55'inin kromozomal bozukluklardan dolayı oluştuğu ortaya konmuştur (23,40,53,69). Yine araştırmalar sonucu kromozomal anomali saptanan fetusların % 95'inin düşük ile sonlandığı ve spontan abortus sonucu incelenen fetuslarda, yeni doğan fetuslara göre 60-100 misli daha fazla kromozomal anomali bulunduğu gösterilmiştir (40). Spontan abortusların geri kalan % 45'inde diğer nedenlerle fetal kayıplar olur. Burada hormonal, metabolik, infeksiyöz, plasental, kimyasal ve anatomik nedenler sıralanabilir (22,28). Bu tip spontan abortuslarda etyoloji ortadan kaldırılırsa fetal kayıp olmadan gebelik devam edebilir. Ancak, bu çoğunlukla detaylı ve uzun süren oldukça pahalı bir teşhis ve tedavi sürecini gerektirmektedir (23).

Düşükler teşhis yönünden şu şekilde sınıflandırılırlar (18,23,28,40,53,69) :

- A. Düşük tehdidi
- B. Abortus insipiens
- C. İnkomplet abortus
- D. Komplet abortus
- E. Missed abortus

A. Düşük Tehdidi

Gebeliğin ilk yarısında, herhangi bir dönemde vajinal kanamanın olmasıdır. Kanama rengi açık kırmızıdan, koyu kahverengiye kadar değişik olabilir. Kaybolan kanın miktarı çok azdan ciddi miktarlara kadar olup, bu daha çok kanama semptomunun süre ve şiddetine göre değişir. Ağrısız olabildiği gibi, alt karın ağrısı veya bel ağrısı gibi bazen kramp tarzında ve bazende künt bir ağrıya beraber olabilir. Persiste ve gittikçe artan ağrı ve kramplar genellikle prognozun düşük lehinde olduğunu gösteren bir işarettir. Muayenede, son adet tarihi ile uyum gösteren büyüklükte, yumuşak bir gebe uterus saptanır ve serviks kapalıdır. Kanama daima uterusdan gelmelidir. Erken gebelikte kanama semptomu verebilen servikal erezyon veya polipler, vajinal ülserasyonlar, trofoblastik hastalıklar, ektopik gebelik ve serviks karsinomu gibi patolojilerin mutlaka ekarte edilmesi gerekir.

B. Abortus İnsipiens

Düşük tehdidinde görülen semptomlara servikal dilatasyonun eklenmesi halinde abortus insipiensden bahsedilir. Kanama ve ağrı semptomu

daha belirgindir. Burada düşük kaçınılmazdır. Genellikle membran rüptürü de olaya eşlik eder.

C. İnkomples Abortus

Fetus veya eklerinin bir kısmının düşmesi, bir kısmının ise uterus içinde kalmasıdır. Burada kavite içindeki materyalden dolayı uterus yeterince kontrakte olamaz ve kanama şiddetli olur.

D. Komplet Abortus

Gebelik ürünün tümünün düşmesi halidir. Genellikle 13-20'inci gebelik haftaları arasında görülür. Bu dönemde plasental yapı daha belirgin olup, tümüyle ayrıldığından dolayı komplet abortus olabilir. Kanama yoktur veya çok azdır.

E. Missed Abortus

Gebelik ürününün ölmesi ve fakat aradan 4-8 hafta geçmesine rağmen atılmadığı hallerde kullanılan bir terimdir. Hipofibrinojenemi komplikasyonu olabileceği gözönünde tutulmalıdır.

Görüldüğü gibi düşükler oldukça geniş bir klinik patolojidir. Elbette düşük tehdidi dışındakilerin tedavisi tıbbi veya cerrahi bir müdahale gerektirir. Ancak düşük tehdidi olan vakalarda prognozu kestir-

mek mümkün değildir. Çünkü gebelerin beşte biri yirminci gebelik haftasından önce düşük tehdidi semptomları verdiği halde, bunların yaklaşık yarısında düşük ortaya çıkar. Geri kalan vakalarda terme kadar ulaşır, canlı doğum olabilir (23,25,40).

Bu nedenle, düşük tehdidi saptanan vakalarda, prognozun önceden tayin edilebilmesi için pek çok tetkik yapılmaktadır. Bu konuda seçilecek yöntemin öncelikle ucuz, güvenilir ve çabuk sonuç vermesi gerekir. Halen kullanılmakta olan yöntemler şu şekilde sıralanabilir (16,18,23, 28,53):

1. Gebelik Testleri
2. Vajinal Sitoloji
3. Fetal Kalp Atımları
4. Ultrasonografi
5. Plasental Steroid ve Protein Analizleri

1. Gebelik Testleri

Gebeliğin başlaması ile birlikte oluşan trofoblastik hücrelerden salgılanan human koryonik gonadotropin (hCG)'nin tesbiti esasına dayanır. İlk defa 1928 yılında Ascheim ve Zondek tarafından immatür dişi farelerde uygulanmıştır. Bunun dışında Friedman testi, Galli-Mainini testi ve Frank-Berman testi gibi tarihi önemi olan diğer biyolojik gebelik testleri de vardır. Ancak biyolojik yöntemler ile gebeliğin teşhisi

bile oldukça hatalı sonuçlar vermektedir. Bu nedenle, düşük tehdidi gibi patolojilerde asla güvenilir bir yöntem olamaz (16,18,23,53,71). Bugün daha çok uygulanan immünolojik testler olup, güvenli ve çabuk sonuç verirler. Testin esası, hCG'nin antijenik determinantının antikolar ile agglütinasyonudur. Gebelik ürününün yaşamını yitirmesini takiben 7-10 gün süre ile hCG eşik değerinin altına inene kadar pozitif sonuç verir. Bu ise, düşük tehdidi vakalarında, tetkikin prognostik değerini 7-10 gün geciktirir. Dolayısı ile güvenilir bir yöntem olmaktan uzaktır (16).

2. Vajinal Sitoloji

Vajen epitelinin, gebelikteki progesteron hormonu etkisi ile gösterdiği değişikliğin tesbiti esasına dayanır (18,69). Süperfisiyel hücrelerin, intermedier ve parabazal hücrelere oranı olan "karyopiknotik indeks" % 5'in altında ise progestatif aktivitenin iyi olduğu, yani gebeliğin prognozunun iyi olabileceği anlamını taşır. Ancak kanamalı hastada vajinal smear ile doğru bir karyopiknotik indeks elde etmek oldukça hatalı olur. Bu nedenle, düşük tehdidi vakalarındaki prognostik önemi yüksek hata yapı gözönünde bulundurulacak olursa, yok denilecek kadar azdır (53).

3. Fetal Kalp Atımları

Dopplear cihazı ile 8-9'uncu gebelik haftasından sonra duyulabilen fetal kalp atımlarının tesbiti o an için fetusun yaşadığını gösteren

bir bulgudur. Ancak, hiçbir prognostik önemi yoktur. Çünkü plasental fonksiyonu değerlendirme imkanı olmadığı gibi, sekizinci haftadan önceki gebeliklerde de değerli değildir (18,53).

4. Ultrasonografi

Klinik uygulamada pek çok obstetrik patolojinin tesbiti ve prognozunun tayininde önemi olan bir yöntemdir. Düşük tehdidi vakalarında da kullanılabilir. Genellikle aşağı yerleşimli, kötü görünümlü plasentalar ve çift gestasyonel kese kontürü gösteren vakalar düşük ile sonlanmaktadır (27,53,68). Fetal kalp atımları yedinci gebelik haftasından sonra görülmeye başlar. Ancak bu parametre de tek başına yeterli anlam taşımaz. Kısacası, düşük tehdidi vakalarında tek başına ultrasonografik tetkik ile prognoz hakkında bilgi sahibi olmaya çalışmak hatalıdır. Bu yöntemin, fetoplasenter üniteden salgılanan birtakım plasental protein seviyeleri ile beraber değerlendirilmesi daha akılcı bir yaklaşım olarak kabul edilmektedir (4,27,42,68).

5. Plasental Steroid ve Protein Analizleri

Son 10-15 yıl içinde plasentadan salgılanan birtakım maddelerin fetoplasenter fonksiyon hakkında bilgi verebileceği konusunda çeşitli araştırmalar yapılmıştır (25,51,56). Bunlar arasında, östriol, progesteron, human placentallaktogen (hPL), human chorionic gonadotropin

(hCG), alpha fetoprotein (AFP), plasental protein 5 (PP5), pasental protein 12 (PP12), plasental protein 14 (PP14), pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A), ve pregnancy specific beta-1 glycoprotein (SP1) sayılabilir (25,34,56,57). Bu plasental maddelerin ölçümü tek başına yeterli parametreler değildir. Klinik ve ultrasonografik yöntemlerle prognozu değerlendirmek daha yararlı olmaktadır (55).

Chard ve arkadaşları, gebelikte salgılanan bu maddeleri çeşitli gruplara ayırarak incelemişlerdir (15),(Tablo 1).

TABLO 1 : PLASENTAL ÜRÜNLERİN SINIFLAMASI (Chard, 15)

GRUP I	GRUP II	GRUP III
Enzimler	PAPP-A	PP12
Steroidler	PP5	PP14
hCG, hPL		
SP1, AFP		

Yine aynı araştırmacılar, Grup I ve II'deki maddelerin trofoblastik orijinli olup, trofoblastik kitle ve uteroplasental kan akımı ile

salgısının regüle edildiğini, Grup III'deki maddelerin ise endometrial veya desidual orijinli olup, salgısının plasental steroidlerle regüle edildiğini ileri sürmüşlerdir (15). Bu maddelerin maternal serum seviyelerinin klinik anlamı üzerinde yapılan çalışmalar sonucunda, Grup I maddelerin düşük seviyelerinin plasental patolojiyi ve fetal riski yansıttığı, Grup II maddelerinin ise yüksek seviyelerinin bazı plasental patolojileri (Ör: Plasenta dekolmanı) yansıtabileceği ileri sürülmüştür (15).

Gebeliğin ilk birkaç haftasında östradiol kısmen plasentadan ve kısmen de korpus luteumdan salgılanır (56,71). Fetoplasental ünitenin yeterli gelişmesi ile birlikte bol miktarda östriol yapımı başlar. Plasental östradiol ve östriol maternal ve fetal dehidroepiandrosteron sülfatın fetal ve maternal karaciğerde ve plasentada birtakım enzimatik olaylardan geçmesi ile olur (56,59,71). Östradiol ve östriolün ortalama yarılanma ömürleri 22 dakikadır. Dolayısı ile bu steroid hormonlar teorik olarak düşük tehdidi vakalarında prognostik önem arzederler (56). Buna karşılık yapılan çalışmalar bu konuyu doğrulamamıştır (56).

Erken gebelikte progesteronun sentezi başlıca korpus luteumdan olur. Daha sonra görevi plasenta alır (18,59,71). Progesteronun da yarılanma ömrü oldukça kısa olup 6 dakika civarındadır. Ancak vakalara göre değişiklikler gösterdiği gibi nonsistemik diurnal değişiklikler de gösterdiğinden düşük tehdidi vakalarındaki prognostik değeri şüpheli kabul edilmektedir (25,56).

Alfa fetoprotein (AFP), fetal karaciğer ve yolk kesesinden salgılanır (53,56). Bazı fetal anomalilerde ve özellikle nöral tüp defektlerinde yüksek seviyede bulunurken, düşük AFP değerleri anembriyonik gebeliklerde ve fetal ölümlerde saptanmıştır (53,56). Yarılanma ömrü yaklaşık 5 gün civarındadır. Düşük tehdidi prognozundaki yeri tartışmalıdır (19,25,56).

Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A), plasentadan salgılanan bir başka proteindir (15). Bu büyük moleküllü proteinin plasentada değişikliğe uğramış proteaz inhibitörü olduğuna inanılmaktadır (56). Gebe kadında ovulasyonu takiben 25-30'uncu günlerde serumda tayin edilebilir. Tüm gebelik boyunca haftalara göre bir artış gösterir (42,43,56,67). Düşük tehdidi vakalarında artış hızında yavaşlama ve düşük seviyelerde tesbitinin önemli prognostik değeri vardır (8,15). Placenta dekolmanında yüksek seviyeler bulunmuştur (15). Düşük tehdidi açısından PAPP-A'nın klinik önemi, karşılaştırmalı olarak yapılan çalışmalar sonucunda hCG ve SP1'e göre daha az bulunmuştur (8,42,43,56).

Plasental protein 5 (PP5), oldukça geç olarak ortaya çıkan bir plasental protein olup, ovulasyonu takip eden 42.günde tayin edilebilir (56). Termde 30 ug/l ile pik değerine ulaşır (25). Düşük tehdidi vakalarındaki prognostik önemi tartışmalıdır (25,56).

Düşük tehdidi vakalarında prognostik önemi üzerinde çok durulan diğer plasental proteinlerden hCG,hPL ve SP1 hakkında daha ayrıntılı bilgiler aşağıda sunulmuştur.

hCG (Human Chorionic Gonadotropin)

Yirminci yüzyılın başlarından beri fertilize ovumun birtakım maddeler salgıladığı düşünülüyordu. Konu ile ilgili pekçok çalışmanın sonucunda, 1927'de Ascheim ve Zondek, gebelik testlerinin esasına dayanan hCG tesbitini yapmayı başardılar (51,56). Plasentanın sinsityotrofoblast hücrelerinden salgılanan hCG gebelikte gerek kanda ve gerekse serumda tesbit edilebilir (18,23,51,53,70,71).

Son yıllardaki çalışmalar sonucunda, oldukça sensitif ve spesifik radyoimmünoassay (RIA), radyoreseptorassay ve invitro mikrobiyoassay gibi metodların ortaya çıkarılması ile, konsepsiyondan hemen 7 gün sonra gebeliğin teşhisi yapılabilmektedir (51,59). Öte yandan hCG benzeri bazı maddelerin de varlığı tesbit edilmiştir. Bunlar bazı kanserli hastaların idrarında, bazı tümörlerde ve bazı normal dokularda izole edilebilmişlerdir. Ovarian adenokarsinom, testis tümörleri, gastrik adenokarsinom, pankreas karsinomu, akciğer karsinomu ve hepatoblastomlar hCG saptanabilen patolojilerdendir (51,70). Bu bulgu, hCG yapımında etkili olan genlerin hemen her hücrede bulunduğu ve bazı durumlarda hCG yapımının başladığını düşündürmektedir (51,53,70).

hCG, ilk trimestredeki gebe kadının idrarından izole edilir (9, 12,48,71). hCG glikoprotein yapılı bir hormon olup, % 30 oranında karbonhidrat komponenti vardır. Moleküler ağırlığı 36700 dalton olup, izoelektrik noktası 4.5'dur (53). Tüm glikoprotein hormonlar gibi, hCG de iki nonkovalan bağlı polipeptid zincire sahiptir. Bunlar alfa ve beta

subunitler olup, sırası ile 14500 ve 22200 dalton ağırlıktadırlar. Alfa subunit 92, beta subunit 145 aminoaside sahiptir. hCG ve hLH (hipofizer luteinize edici hormon) arasındaki homoloji, herikisinin de 115 amino terminal zincirinin aynı olmasına bağlıdır. Ancak geri kalan karboksi terminal zincirdeki 30 aminoasit farklı olup, beta hCG prolin aminoasidi yönünden daha zengindir (12,71). hCG'nin hLH yanısıra, hFSH (hipofizer follikül stimüle edici hormon) ve hTSH (hipofizer tiroid stimulan hormon) ile de yapısal benzerliği olduğundan dolayı bu hormonlar gibi etkilerinden de söz edilmektedir (29,51,53,71). Trofoblastik hastalığı veya hCG salgılayan tümörü olan vakalarda orta derecede tiroid hiperfonksiyonu ve hatta tirotoksikoz görülmesi bu yapısal benzerlikten kaynaklanmaktadır (29,53).

Ovumun fertilizasyonunu izleyen periimplantasyon fazında hCG, gebelik korpus luteumunun progesteron salgısını devam ettirmesi için gereken stimulusu sağlar (51,59). Bu olay, endometriyumun gelişmesi ve implantasyona hazırlanması için gereklidir.

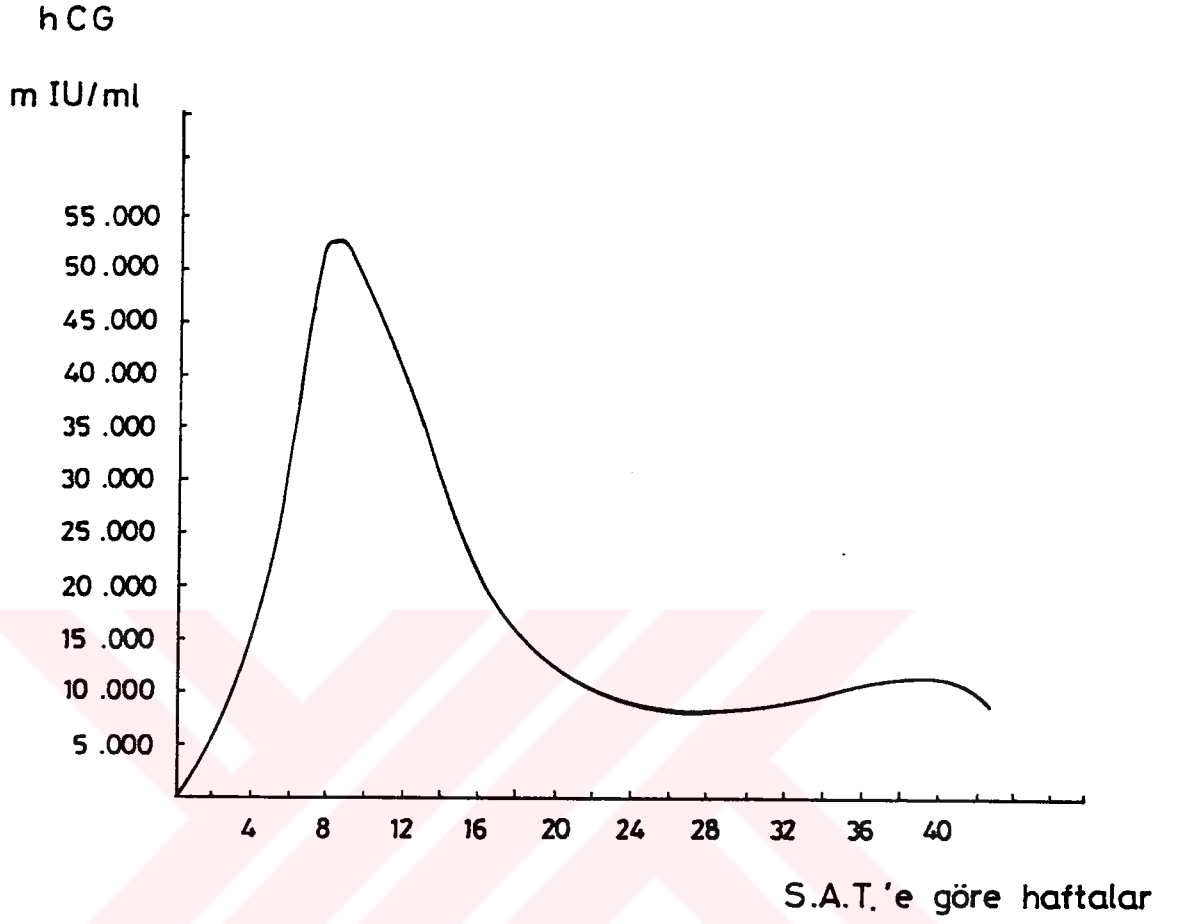
hCG'nin bir başka etkisi de, fetal testiküler testosteron sekresyonunda inisiyal stimulan rol oynamasıdır. Yapılan çalışmalar sonucu, fetal leydig hücrelerinin spesifik hCG/LH reseptörleri taşıdığı ve hCG varlığında testosteron salgısının başladığı gösterilmiştir. Yani hCG, fetal hipofizer LH'ın yeterli salgılanmadığı erken dönemde, erkek fetusta genital farklılaşma için gereklidir (53,71).

hCG seviyesi için günümüzde kullanılan birim internasyonal ünite/mililitre (IU/ml) dir (29). Biyolojik ve immünolojik yöntemlerle öl-

çülebilen hCG seviyesi, halen en kısa sürede ve en doğru olarak radyoimmünoassay (RIA) yöntemi ile tayin edilir. RIA yöntemde beta hCG'ye veya karboksil terminal zincirine karşı antiserum kullanılır. Bu antiserumların oldukça yüksek spesifitesi ve sensitivitesi vardır. Öyle ki, 0.002 IU/ml seviyesindeki hCG bile bu yöntemle tespit edilebilir (53).

hCG sentezi fertilizasyondan hemen sonra ve nidasyondan önce başlar. 10 günlük embriyoda hücre başına 1.4×100 IU/24 saat hCG salgısı vardır (13,53). Bundan sonra hCG salgısı çok hızlı bir şekilde artış gösterir (13). Plazma hCG seviyesinin iki misline çıkması için gereken süre 1.4 ile 2.1 gün olup, 7'nci ile 10'uncu gebelik haftaları arasında pik yaparak 40 IU/ml ile 50 IU/ml seviyesine ulaşır (12,13,41,71). Postfertilizasyonu izleyen 6-9'uncu günlerde maternal serum veya idrarda tespit edilebilir (71). Lenton bu sürenin daha kısa olduğunu ve LH pikinden sonra ortalama 10.7 günde tesbitin yapılabileceğini ileri sürmüştür (41). hCG pik değerine ulaştıktan sonra, giderek azalmaya başlayarak, 15-20'nci gebelik haftalarında en düşük değeri olan yaklaşık 7-10 IU/ml seviyesine iner ve sonraki haftalarda bu civarda seyrederek (42,51,53). Ancak, son trimestrede bir miktar yükselerek 10 IU/ml seviyesinin üstüne çıkar. Bu artışta, son trimestredeki fetusun salgıladığı hCG'nin etkisi olduğu kimi otörlerce ileri sürülmüştür (11). Şekil 1'de gebelik boyunca hCG konsantrasyon grafiği görülmektedir.

Amniotik sıvıdaki hCG değerleri, maternal serum ve idrar seviyelerine göre birkaç kez daha düşük olmak koşulu ile paralellik gösterir(53).



ŞEKİL I : Son adet tarihine göre hCG'nin gebelik boyunca konsantrasyon grafiği (12).
S.A.T. : Son adet tarihi
hCG : Human chorionic gonadotropin

hCG'nin alfa subüniiti yaklaşık olarak gebeliğin 6'ıncı haftasından sonra artmaya başlar ve terme doğru en yüksek seviyeye ulaşır (53,71).

hCG'nin ortalama yarılanma ömrü, 5-30 saat olup, % 80'i vücutta ve en çok karaciğerde inaktive edilir. İdrarla değişime uğramadan atılan hCG miktarı total miktarın ancak % 1'i kadardır (71).

Dolaşımdaki hCG seviyesi trofoblastik doku aktivitesini yansıtır. Düşük maternal hCG konsantrasyonu, plasental kitlenin azaldığını veya anormal plasental fonksiyonun varlığını gösterir. Bu nedenle, fetal ölüm olduktan sonra da trofoblastik aktivite sürerse, normal ve hatta yüksek seviyelerde hCG saptanabilir (17). Nitekim, plasental kitlenin büyük olduğu çoğul gebeliklerde ve trofoblastik dokunun benign veya malign dejeneresansında hCG seviyesinin de yüksek bulunacağı aşikardır (53). Saxena ve arkaraşları yaptıkları çalışmalarda çoğul gebelik saptanan vakalarda, tek gebeliği olan vakalara göre çok daha yüksek hCG seviyeleri elde etmişlerdir (51).

Trofoblastik doku aktivitesinin patolojik olduğu ektopik gebelik vakalarında hCG seviyesi özellik gösterir. Ovulasyondan sonraki 10 uncu güne kadar hCG seviyesi normal gebelik seviyesinde olup, daha sonra giderek düşer. Ektopik gebeliklerde, hCG seviyesinin normal gebelere göre 1/2 hatta 1/3 oranında düşük bulunması anlamlıdır (9,47,48,51).

Düşük tehdidi vakalarında hCG seviyesinin ölçümü gebeliğin prognozunun tayininde önem taşımaktadır (4,9,19). İlk trimestrede vajinal kanama şikayeti ile müracaat eden vakalarda tek serum örneğinde hCG tayini % 75-% 94 doğruluk ile gebeliğin prognozu hakkında bilgi verir (33,53). Seri örnek alınarak yapılan serum analizlerinde de bu oranın değişmediği ve % 75-% 89 doğruluk derecesi gösterdiği saptanmıştır (14,25,38).

RIA yöntemler ile yapılan invitro çalışmalarda hCG değerinin proteinemi, lipemi, bilirubinemi ve hemolizden etkilenmediği gösterilmiştir (29).

hPL (Human Placental Lactogen)

Koryonik somatomammotropin (hCS) ismi de verilen hPL, sityotrofoblasttan salgılanan iki disülfid bağ ile birlikte tutulan bir polipeptiddir (34,53,59,71).

1936 yılında Ehrhardt, insan plasentasında laktojenik bir aktivite olduğunu göstermiştir (32,35,53). Daha sonra 1961 yılında Ito ve Higashi, plasentadan laktojenik bir substrat elde etmişlerdir (32,69). Hemen ertesi yıl, Jossimowich ve MacLaren plasenta ekstratından hPL'yi elde edebilmişlerdir (34). Sciarra, Kaplan ve Grunbach villöz trofoblastların sitoplazmasında hPL'nin yapıldığını ve depolandığını immün-

florosse in yöntemle göstermişlerdir (32,35,36,45,69). Spellacy ve arkadaşları ise 1967'de serum hPL seviyeleri ile plasental fonksiyonların araştırılabileceği konusunda ilk yayınları yapmışlardır (35,58). Bunu izleyen yıllar ve teknolojik gelişmeler hPL'yi gebelik boyunca fetal durumun takip edilmesinde kullanılabilecek parametrelerden biri haline getirmiştir (7,11,21).

hPL hipofizer growth hormon (hGH) ile pekçok immünokimyasal ve biyolojik özellikleri nedeniyle benzerlikler gösterir (30,53,59). Yapısal olarak % 80 oranında hGH ile homologdur (30,53). 192 aminoasitten oluşan hPL'nin UA ve UB olarak isimlendirilen iki molekülü tesbit edilmiş olup, molekül ağırlıkları sıra ile 45000 ve 80000 dalton'dur (30,35,53).

hPL termde gebelikte ortalama olarak 0.3-1.0 g/gün seviyesinde salgılanır (50,53). Yarılanma ömrü çok kısadır. Çeşitli araştırmacılar bu süreyi 12-20 dakika olarak bildirmişlerdir (34,50,59). Ortalama renal klirens hızı 0.0057 ml/dakika'dır (39).

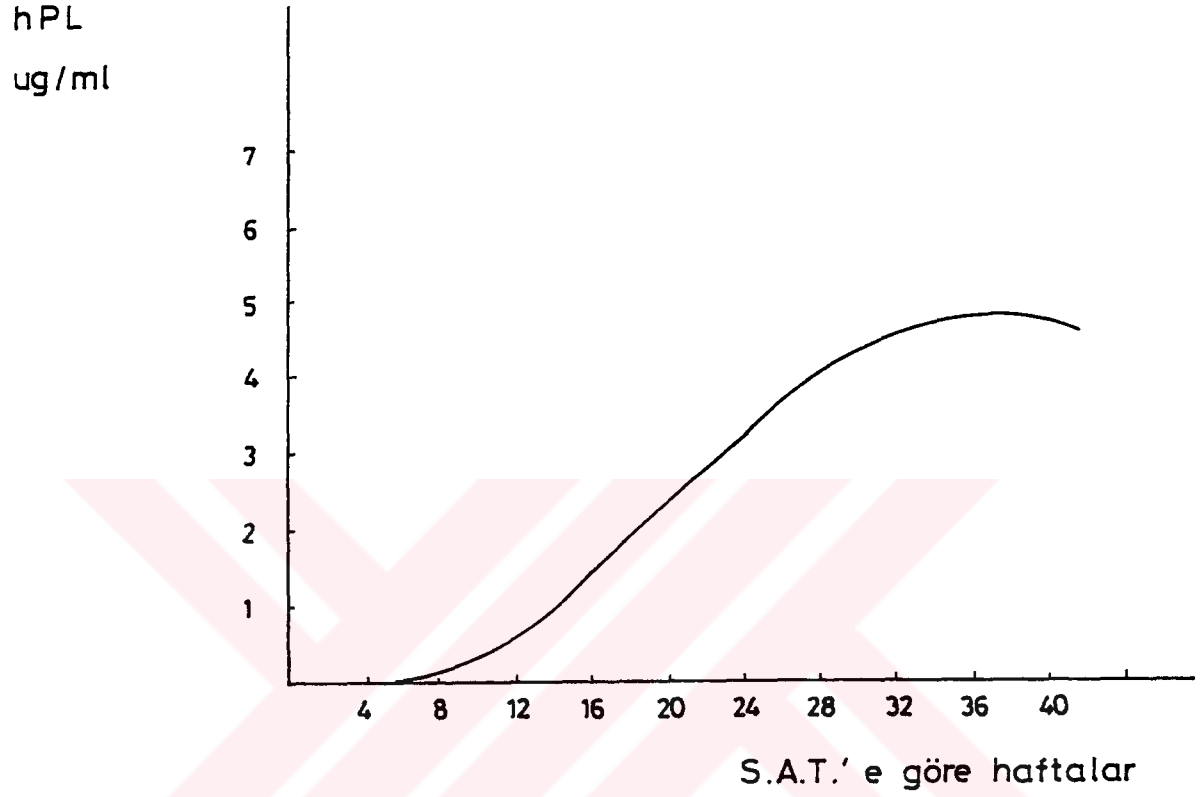
hPL'nin salgılanması fonksiyone trofoblastik dokunun hacmi ile ilişkilidir (55,58). Placenta ağırlığı ile ilişkili olan sinsityal doku gebelik boyunca artar ve dolayısı ile maternal serum hPL değerleri ile iyi bir korelasyon gösterir (53,58). Buna karşılık, erken gebelikte fe-

tal kayıp olsa bile plasental faaliyet devam ettiği sürece maternal hPL seviyesinde değişme olmaz (34).

Konsepsiyonu takip eden ilk 12 gün içinde plasental dokuda hPL saptanabilmiştir (50). Buna karşılık, maternal serumdaki hPL seviyeleri 5-6'ıncı gebelik haftalarında tesbit edilebilir (55,65). Ancak prognostik ve diagnostik önemi 9-10 haftadan sonra anlamlıdır (21). En hızlı artış, 10 ila 20'inci gebelik haftaları arasında görülür (30,53,59). Gebeliğin son dört haftasında plato çizerek 5-6 ug/ml (mikrogram/mililitre) seviyesinde kalır (34,47,55). Şekil II'de gebelik boyunca hPL konsantrasyon grafiği görülmektedir.

hPL, termdeki plasentada 300 ng/g (nanogram/gram) civarında bulunmuştur (36). Maternal serum ve üriner hPL arasında bir korelasyon olduğu gösterilememiştir. Büyük bir ihtimalle, hPL'nin böbrekte harap olması nedeniyle, çok düşük seviyelerdeki üriner konsantrasyonu buna neden olmaktadır (50,53).

Fetal serumdaki hPL seviyesi maternal serumdaki değerinin 250-300 de biri olup yaklaşık 15.5 ± 3.1 ng/ml'dir (36). Fetal hPL seviyesi fetusun cinsiyeti ile değişmez (53). Ancak Chard dişi fetusdaki hPL seviyesini daha yüksek bulmuştur (15). Yine aynı araştırmacının bulgularına göre Asya ülkelerindeki kadınlarda Avrupa ülkeleri kadınlarına göre daha yüksek hPL saptanmıştır.



ŞEKİL II : Son adet tarihine göre hPL'nin gebelik boyunca konsantrasyon grafiği (53).
S.A.T. : Son adet tarihi
hPL : Human placentar lactogen

Amniotik sıvıdaki hPL değeri maternal serum seviyesinden az olmakla beraber, fetal serum seviyesinden bir hayli yüksek bulunmuştur. Gerek amnios sıvısındaki ve gerekse fetal serumdaki hPL, maternal kaynaktır (34,36,53).

hPL'nin insanda çeşitli etkileri vardır. Bunlar şu şekilde sıralanabilir :

1. Growth Hormon Benzeri Etki
2. Laktojenik Etki
3. Luteotropik Etki
4. Diğer Etkiler

1. hPL'nin majör biyolojik etkisi, growth hormon ve prolaktin benzeri etkisinden dolayıdır. Hipofizektomili sıçanlarda hPL tatbikinin büyümeyi hızlandırması bu etkiyi ortaya çıkarmaktadır (34,53). Gebelikte artan hPL salgısı, growth hormon rolünü üstlenerek fetal büyümeye yardımcı olduğuna dair görüşler vardır (34,59,71). Antiinsülin etki ile maternal glikoz uptake'inin inhibisyonuna ve lipolize yol açar. Böylece maternal serumdaki serbest yağ asitleri ve glikoz seviyesi artar ki bu, fetusun ihtiyacı olan enerjiyi sağlar (17,35,53,69).

2. İnsülin ve kortizol varlığında hPL, proklaktin gibi meme alveol epitelinde matürasyona ve kazein sentezine neden olur (53).

3. Hayvanlarda hPL'nin luteotropik etkisi çok iyi saptanmış olup, gebeliğin devamı için gereken progesteron salgısını ayarlar. Ancak insanda bu etki tam olarak gösterilememiştir (53,59,69).

4. hPL'nin eritropoezi stimüle etmek, aldesteron sentezini arttırmak ve gastrointestinal sistemde sıvı ve iyon transportuna yardımcı olmak gibi diğer etkilerinden bahsedilmektedir (17,53,69).

hPL, tüm bu özellikleri ile gebelik takibinde plasental fonksiyonların iyi bir göstergesi olarak kullanılabilir (7,11,30). hPL 5-6'ıncı gebelik haftasına kadar oldukça düşük değerlerdedir. Ancak bu dönemde bile çok düşük seviyedeki sonuçlar plasental bir anormalliğin varlığını düşündürmelidir.

Pek çok düşük tehdidi vakalarında, subnormal hPL seviyeleri fetal kaybın olduğunu veya yaklaştığını gösterir (21,36,55,69). Tekrarlayan düşük vakalarında normalin altındaki değerlerde maternal hPL seviyeleri, prognozun iyi olmadığını gösteren bir işarettir (21,36,69).

Benign ve malign trofoblastik hastalıklarda artmış sinsityal dokü kitlesine bağlı olarak hPL değerleri yüksek bulunur (53,70). Yüksek seviyelerde hCG salgısına karşılık daha düşük seviyede hPL salgılanmasının molar gebelikler için karakterize olduğunu ileri süren yayınlar varsa da, hPL seviyesinin hCG'ye göre çok daha hızlı normale inebilmesinin anlaşılması ile bu görüş çürütülmüştür (46,53,59,70).

hPL'nin gebelikteki kullanımı en yaygın olarak ikinci, üçüncü trimestre ve özellikle terme yakın hem normal hem de riskli gebeliklerin takibinde olmaktadır (35,47,48). İkinci trimestrede hPL'nin yükselme hızındaki yetersizlik fetusun tehlikede olduğunun habercisidir (47,53).

İntrauterin gelişme geriliği vakalarında maternal hPL düşük bulunur. Genellikle 3 ug/ml'nin altındaki değerler intrauterin gelişme geriliği hakkında uyarıcı olmaktadır (35,47,59).

Preeklampsi ve eklampsi vakalarında hPL seviyeleri normal veya düşüktür (35). Buna karşılık kronik hipertansif gebelerdeki hPL seviyeleri genellikle daha düşük bulunmuştur (7,30,35).

Postterm gebeliklerde düşük hPL seviyesi fetal postmatürite sendromu riskinin yüksek olduğu gösterir (59).

Diabetik gebelerde maternal serum hPL değerleri nondiabetik gebelere göre biraz daha yüksek bulunmuştur (34).

Ciddi eritroblastik fetusları olan Rh uyuşmazlığı vakalarında ise, büyük plasenta kitlesi nedeni ile hPL değerleri yüksek bulunmuştur (30,34).

Çoğul gebeliklerde de hPL seviyesi tek gebeliklere göre biraz daha yüksektir. Burada da plasental hacmin büyüklüğü nedendir (7,35).

Bronkojenik karsinom, lenfoma, hepatom ve feokromositomalı hastalarda radyoimmünoassay yöntemiyle saptanabilecek seviyelerde hPL bulunduğu bildirilmektedir (18,69,70).

SP1 (Pregnancy Spesific Beta-1 Glycoprotein)

Pregnancy spesifik beta-1 glycoprotein (SP1), plasental sinsit-yotrofoblast hücrelerinden salgılanan glikoprotein yapısında bir moleküldür (4,52,56,62,64). 1970'de Moskova'da Tatarinov ve Masyukevich tarafından bulunduğu bildirilmiştir (4,61). 1971 yılında Bohn tarafından izole edilmiş ve o zaman için sadece gebelikte var olduğu düşünülerek Schwangerschafts protein-1 adı verilmiştir (2,62). Daha sonraları Horne ve arkadaşları 1976'da, Chou ve arkadaşları 1981'de spesifik beta-1 glikoproteininin ultrastrüktürel yapısı üzerinde araştırmalar yapmışlardır (4,31,62).

SP1'in hiçbir hipofizer hormon ile kimyasal ilişkisi olmadığı gibi, bilinen hormonların hiçbirinin de plasental analogu değildir (4). Yapılan çalışmalar sonucunda, fizikokimyasal olarak SP1 molekülünün diğer glikoproteinler gibi heterojenik bir yapıya sahip olduğu ortaya çıkarılmıştır. SP1'in iki ayrı elektrofoetik yapısı vardır. Bunlar alfa SP1 ve beta SP1 diye isimlendirilmiştir (3,56,64). Alfa SP1'in molekül ağırlığı 400000 dalton ve beta SP1'in molekül ağırlığı 90000 dalton olarak bulunmuştur (3,41,56,64). Her iki molekül de anti SP1 antiserumu ile reaksiyona girerler (56).

Yapılan çeşitli çalışmalar sonucunda, SP1'in ilk yarılanma ömrü 21.5 saat olarak bildirilmiştir (3,31,42). Ancak bu çalışmaların yapıldığı sıralarda, SP1'in iki fraksiyonu olduğu bilinmiyordu. Alfa SP1 ve beta SP1 fraksiyonları ile yapılan çalışmalar, yarılanma ömürlerinin beta SP1 için 42 saat, alfa SP1 için 18 saat olduğunu ortaya çıkarmıştır (2,3,31). 1987'de Huttenmoser ve arkadaşlarının yaptıkları çok yeni bir çalışmada, SP1'in ikinci yarılanma ömrünün gebelik dönemlerine göre değiştiği ve bu nedenle birtakım gebelik patolojilerinin takibinde daha anlamlı olduğu öne sürüldü (31). Bu araştırmacıların bulgularına göre, ilk trimestre gebeliklerde 45.5 saat, termdeki gebeliklerde 72 saat ve ektopik gebeliklerde ise 64 saat olarak ikinci yarılanma ömürleri saptanmıştır. Bu değişimde beta SP1'in alfa SP1'e oranının gebelikte ve puerperal dönemin ilerlemesi ile değişmekte olmasının etkili olduğunu vurgulamışlardır (31).

Ahmed ve Klopper'in ileri sürdüklerine göre, beta SP1 fraksiyonu salgılandıktan sonra kendisi için hedef organ kabul edilen desiduaya bağlanır (1). Herhangi bir patolojik olay veya doğum nedeni ile plasental fonksiyon durunca, asıl olarak plasentadan salgılanan alfa SP1 salgısı sonlanır ve daha uzun yarılanma ömrü olan beta SP1 maternal dolaşımında hakim olur. Bu nedenle, gebelik boyunca ve puerperal dönemin başlangıcında beta SP1'in alfa SP1'e oranı 4 iken, puerperal dönemin birinci haftasının sonunda bu oran 24 olur (3,61,64).

SP1 trofoblastik dokudan salgılanır. Dolayısı ile sinsityotrofoblastın oluşması ile beraber SP1 salgısı da başlayacaktır. Ancak maternal serumda tayin edilebilmesi için belli bir seviyeye ulaşması gerekir. Oldukça hassas RIA ve ELISA yöntemlerle yapılan araştırmalar sonucu, SP1'in konsepsiyondan 7-14 gün sonra maternal serum seviyesini tayin etmek mümkün olmuştur (8,20,25,41,60). Bazı araştırmacılar bu süreyi 18-24 gün olarak bulmuşlardır (4,42,64). Ancak, daha önce bahsedilen çalışmalardaki hassas teknikler bu sürenin çok daha kısa olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışmada Lenton ve Grudzinskas, LH pikinden 11,9 gün sonra SP1'i maternal serumda ölçebilmişlerdir (41).

Bugüne kadar yapılan çalışmalar, maternal serumdaki SP1'in başlangıçta hCG ile benzer bir yol çizerek yükseldiğini göstermektedir (38,41,42,44). Yaklaşık olarak konsepsiyondan sonraki 27-35'inci güne kadar gerek SP1 ve gerekse hCG eksponansiyel olarak artarlar. Bu dönemde SP1'in hCG'ye oranı 1.3 iken, 35.günden sonra 2.5 olur (41). Ovulasyondan sonra SP1 maternal serumda ölçülebildiği zaman ortalama olarak 3-4 ng/ml (nanogram/mililitre) seviyesindedir (20,41,56). Bundan sonra 2-4 günde bir iki misline yüklenerek tüm gebelik boyunca artar (41,63). Adet gecikmesini takip eden günlerdeki serum değeri yaklaşık 100 ng/ml seviyesine ulaşır (56,63). 7-14 haftalık normal gebelikteki değeri 4000-12000 ng/ml seviyesindedir (42). Gebelik ilerledikçe SP1 de gittikçe artarak 36-38. haftada pik yapar (25,41,49,56,62). Bu dönemdeki değeri 250000-300000 ng/ml dir (8,41,42,56). Bundan sonraki haftalarda

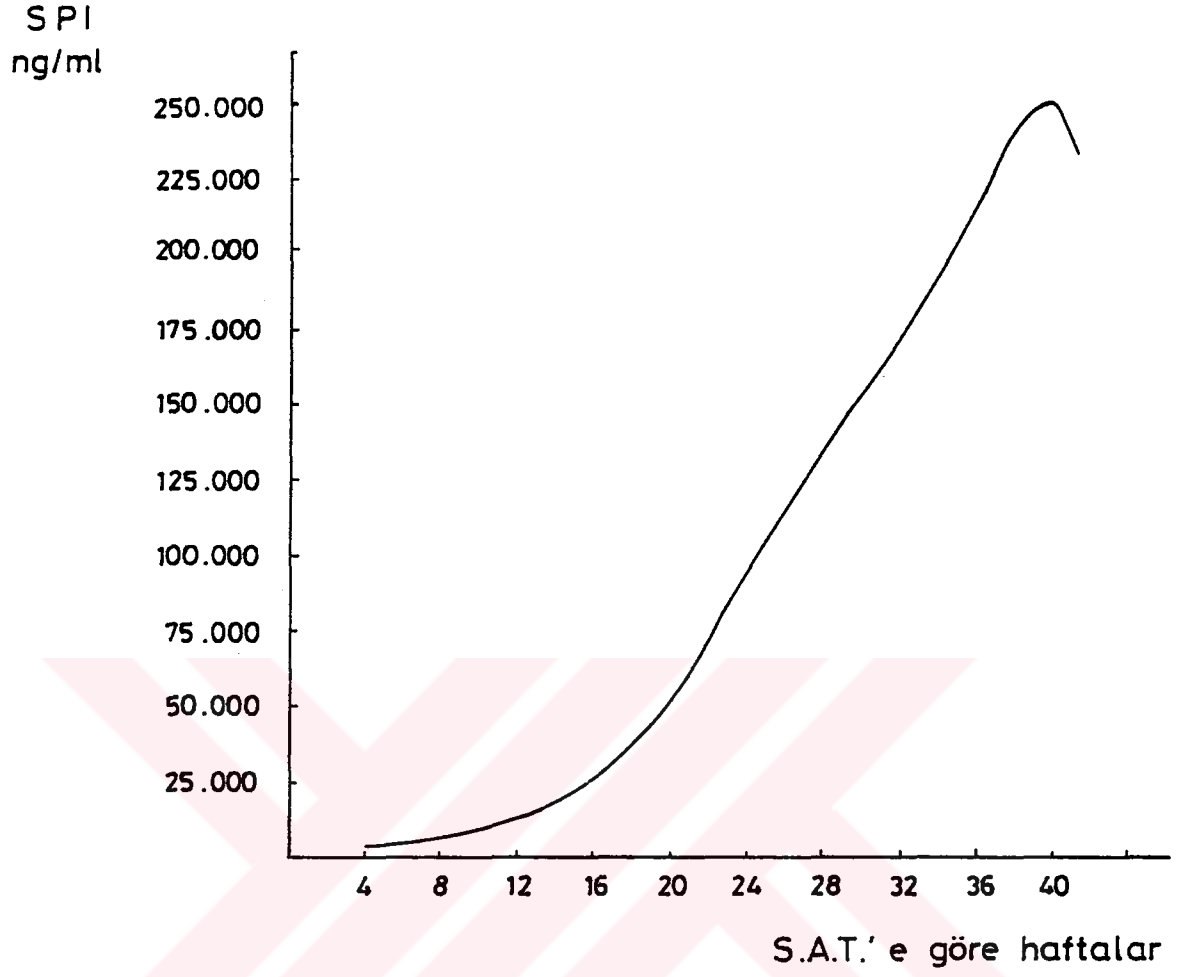
SP1 seviyesinde bir miktar düşme görülür (19). Şekil III'de SP1'in gebelik boyunca konsantrasyon grafiği gösterilmiştir.

Ektopik gebelikte, SP1'in diagnostik değeri vardır (20,54,56). Şüpheli vakalarda hassas yöntemler ile yapılan tetkiklerde 3 ng/ml seviyesinin üstünde SP1 değeri, bu gebelik haftasında beklenen değerlerin % 10 altında çıkması koşulu ile ektopik gebelik lehinde teşhis koydurur (20,54). Öte yandan operasyonda ektopik gebelik saptanan bazı vakalarda hızlı yapılan RIA çalışmada % 41 oranında SP1 seviyesi ölçülemeyecek kadar düşük çıkmıştır (56). Dolayısı ile SP1 seviyesinin ektopik gebelik teşhisindeki yeri bugün için tartışmalıdır.

Benign over tümörlerinde de SP1 saptanabilir. Ancak ektopik gebelikten farkı, bu tür patolojilerde SP1 daima 3 ng/ml seviyesinin altında bulunur (20).

Çoğul gebelikte artmış trofoblastik dokuya bağlı olarak SP1 seviyesi, tek gebeliklere göre 1.5-2 misli yüksek olarak bulunmuştur. Gebelik ilerledikçe ve termde bu fark azalmaktadır (8).

Rh uyumsuzluğu ve intrauterin ölümlerde amniotik sıvıdaki SP1 değeri yüksek bulunurken, maternal serumda Rh uyumsuzluğunda yüksek, intrauterin ölümlerde düşük bulunur (20).



ŞEKİL III : Son adet tarihine göre SP1'in gebelik boyunca konsantrasyon grafiği (20).

S.A.T.: Son adet tarihi

SP1 : Pregnancy specific beta-1 glycoprotein

Trofoblastik doku hastalıklarında serum SP1 değerleri yüksek çıkar (20,66). Bu patolojilerin tedavi takibinde de SP1 seviyesinden yararlanılabilir. Tedavi edilmemiş mol hidatidiform vakalarındaki SP1 değeri oldukça yüksektir. Tedaviye başlanması ile birlikte değerlerde azalma görülür. Tedaviye rağmen SP1 değerlerinin azalmaması veya artması malign dejeneresans habercisidir. Yaygın koryokarsinomda SP1 değerleri mol hidatidiformda saptanan değerlerden genellikle düşüktür (15,66).

Malign testis, akciğer, gastrointestinal sistem, meme, uterus ve over tümörlerinde SP1 50000 ng/ml gibi yüksek değerlerde bulunmuştur(20).

Amniotik sıvıda da SP1 maternal serum seviyesinin % 1'i oranında bulunmaktadır (20). Maternal serum seviyesinin gebelik boyunca artışına paralel olarak 200-3000 ng/ml seviyesinde SP1 amniotik sıvıda saptanmıştır (20).

Hamile olmayan kadınlarda, SP1'in çok düşük seviyelerde bulunabileceği gösterilmiştir. Menstrüel siklusda, folliküler fazda daha az olmak koşulu ile, sekretuar fazda 10 ng/ml seviyesinin altında bazı değerler elde edilmiştir (1,20,26,56). Öte yandan, postmenapozal kadınlarda ve erkeklerde de 5 ng/ml'den az olmak koşulu ile saptanabildiğine dair bir yayın vardır (1).

İnvitro fibroblast kültürü ile bu hücrelerden SP1 elde edilebilmiş olmasına rağmen, invivo olarak gösterilememiştir (1,20).

Maternal serumdaki SP1 seviyesi, proteinlerden, serbest yağ asitlerinden, yüksek bilirubin seviyesinden ve hemolizden etkilenmez (49). Beta SP1 seviyesi heparinden etkilenmez iken, alfa SP1 formu heparin ile bir kompleks oluşturarak, bu fraksiyonun düşük değerlerde çıkmasına neden olur (2).

SP1'in biyolojik yararlılıkları hakkında yapılan çalışmalar yetersizdir. Bugüne kadar yapılmış olanlar ise, bu etkiyi ortaya koymaktan uzaktır (22,24,25,26,37). Buna rağmen, SP1'in de diğer plasental proteinler gibi gebeliğin terme ulaşmasında yardımcı etkisi olduğu yönündeki görüşler yaygındır (2,24,37).

Diğer plasental hormonlar ve proteinler gibi, SP1'in de klinik alanda kullanımı oldukça geniştir. Sinsityotrofoblast tabakasından salgılanması nedeni ile trofoblastik kitle ve aktivite ile yakın bir korelasyonu vardır (1,5,7,26).

SP1'in, hCG gibi çok erken dönemde salgılanmaya başladığının anlaşılması ile erken gebelik teşhisinde önemi olduğu ortaya çıkmıştır. Konsepsiyondan 7-14 gün sonra tesbit edilebilir seviyeye ulaşması nedeni ile, daha adet gecikmesi olmadan muhtemel gebeliği teşhis edebilmektedir (15,18,20,56). Öte yandan, SP1'in bilinen hormon ve proteinler ile reaksiyona girmemesi ve etkileşmemesi nedeni ile, bazı hallerde gebeliğin erken teşhisi için hCG'den daha üstün olarak kabul edilmektedir (4,20,25,56). Özellikle klomifen veya hCG ile ovulasyon indüksiyonu ya-

pılan ve ovulasyonu takiben artifisiyel inseminasyon uygulanan vakalarda gebeliğin SP1 ile teşhisi çok önemli bir yer tutar (1,4,6,20,56).

Düşük tehdidi vakalarında SP1'in diagnostik ve prognostik önemini ileri süren pekçok yayın yapılmıştır (5,11,19,61). Kanama ve ağrı septomu veren vakalarda tek veya seri numuneler ile düşük tehdidinin prognozu hakkında bilgi edilebilir. Araştırmacılar normal SP1 seviyesinin % 10 veya daha altında SP1 değerlerinin tesbiti halinde gebeliğin düşük ile sonlanacağını bildirmişlerdir (8,19,20,41,42,43). Öte yandan seri takip ile SP1 seviyesinin normal artış hızındaki yavaşlama da prognozun kötü olduğunu gösteren bir bulgu olarak ileri sürülmüştür (25).

Riskli gebelikte özellikle preeklampsi ve eklampsili vakalarda ve intrauterin gelişme geriliğinde SP1 seviyesinin hPL gibi azaldığına dair yayınlar vardır (22,25). Son trimestrede ve doğum öncesi SP1'in beklenen seviyeye göre % 50 civarında düşük bulunması doğum anında fetal distress görülme şansını % 70 gibi çok büyük bir rakama çıkarmaktadır (37).

Gebelik kusmaları ve hiperemesis gravidarum vakalarında SP1'in rolü üzerinde yapılan çalışmalar yeterli değildir. Bir grup araştırmacı bu patolojilerde SP1 seviyesinin değişmediğini ileri sürerken, bir başka grup yükseldiğini ileri sürmektedirler (38,44).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 1987-1988 tarihleri arasında gerçekleştirilmiştir. Hastaların kliniğe başvurma nedenleri, yirminci gebelik haftasından önce kramp tarzında ağrılı veya ağrısız vajinal kanama idi.

Araştırma grubu olarak alınan 45 hastanın gebelik haftaları 6 ile 18 hafta arasında değişmekte olup, şu kriterlere göre seçilmiştir:

1. Yirminci gebelik haftasından küçük gebelik,
2. Ultrasonografi ile gebelik yaşının uyumlu olması,
3. İdrarda hCG tesbitine dayanan pozitif gebelik testi,
4. Büyümüş uterus, intakt serviks ve ilk muayenede kapalı servikal os,
5. Herhangibir hormonal tedavi almamış olmak,
6. Düşük tehdidinin anatomik, metabolik, infeksiyöz vs. gibi bir nedene bağlı olmaması.

Kontrol grubu olarak seçilen 15 vakanın gebelik yaşları 7-10 hafta arasında değişmekte olup, hepsi polikliniğe istenmeyen gebelikle-

rinin tahliyesi için müracaat etmişlerdi. Bu kadınların hepsi daha önce en az bir canlı doğum yapmışlardı ve anamnezlerinde spontan abortus hikayesi yoktu.

Kan örnekleri, gerek araştırma grubunda ve gerekse kontrol grubunda tek örnek yöntemi ile çalışıldı. Bu çalışmada, prognozun tayini için seri numune incelemesi yapılmadı. Düşük tehdidi vakalarında hospitalizasyondan hemen sonra ve seçim kriterlerine dikkat edilerek numune alındı. Kontrol grubunda ise, rahim tahliyesi yapılmadan hemen önce numune alındı.

Kan örnekleri, hemolizi önlemek için enjektör kullanılmadan antekübital venden alınarak, pıhtılaşmaya terk edildi. Daha sonra 3000 rpm'de 15 dakika santrifüje edilerek serumlar ayrıldı. Plastik tüp içinde, ağızları parafin ile kapatılarak çalışma yapılana kadar -20°C 'de saklandı.

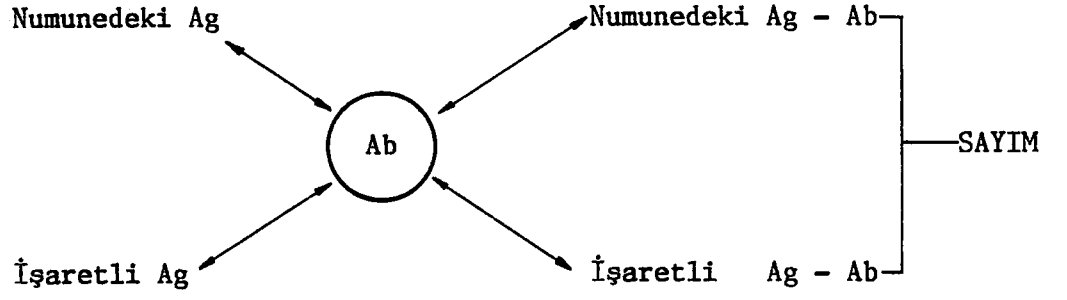
En hassas ve kısa sürede sonuç veren bir yöntem olası nedeni ile, çalışmada hCG, hPL ve SP1 ölçümleri için radioimmünoassay (RIA) yöntemi kullanıldı. Gebeliğin erken dönemlerinde bu proteinlerin düşük seviyelerde olması gözününde bulundurularak, sayım hatalarını mümkün olduğu kadar azaltabilmek için her numunenin, her üç protein için de üç kez sayımı yapıldı. Numune ölçümleri Düzen Radyobioloji Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi.

RIA yöntemi, antikorun, radyoaktif izotop ile işaretlenmiş ve işaretlenmemiş antijenler ile kompetatif olarak birleşmesi esasına dayanır. Bilinen çeşitli miktarlarda antijenler kullanılarak bir standart eğri elde edilir ve hasta serumunda bulunan değer, bu eğri kullanılarak kesin konsantrasyonu hesaplanır.

RIA için dört ön koşul gereklidir. Bunlar :

1. Yüksek derecede saf antijen,
2. Bu antijen kullanılarak, diğer hayvan türlerinden elde edilen spesifik antikor,
3. Uygun spesifik aktiviteye sahip radyoaktif işaretli saf antijen,
4. Antikor-antijen kompleksini işaretli antijenden ayırmak için uygun çökteltici.

Bu yöntemde, işaretli antijen ile hasta serumundaki bilinmeyen miktardaki antijen, spesifik antikora kompetatif olarak birleşirler. Sonuçta gamma sayıcıda sayım yapılır. Numündeki bilinmeyen miktardaki antijen seviyesi ne kadar az ise, işaretli antijen ve sabit miktardaki antikor birleşmesi o oranda fazla olacak ve sayımda da buna paralel olarak yüksek değerler elde edilecektir. Bunun tam tersi olarak numunede seviyesi ölçülmek istenen madde ne kadar fazla ise, işaretli antijen ile sabit antikor kompleksi o oranda az oluşacak ve sayım sonucu düşük değerler saptanacaktır. Bu bilgiler Şekil IV'de şematik olarak gösterilmiştir.



Ag : Antijen

Ab : Antikor

ŞEKİL IV : RIA YÖNTEMİNİN ŞEMATİK AÇIKLANMASI

hCG Analizi : hCG titraji için Diagnostic Products Corporation" (DPC) firması tarafından hazırlanmış "hCG Double Antibody" kiti kullanılmıştır. Bu analiz için kit içinde hazır bulunan materyal şunlardır:

1. Beta hCG antiserumu,
125
2. I ile işaretli hCG,
3. hCG kalibratörleri,
4. Uygun çözücü solüsyon.

Bilinmeyen miktarda antijen içeren hasta serumları 1/200 oranında dilüe edilerek, hCG değerleri için standart eğri çıkarıldı (Şekil V). Kit prospektüsünde tarif edildiği üzere RIA prosedürü uygulandı ve gamma sayıcıda sayımlar yapıldı (28).

hPL Analizi : hPL titraжі için "Diagnostic Products Corporation"
(DPC) firması tarafından hazırlanmış "hPL Coat-a-count" kiti kullanıldı.

Bu kit içinde hazır bulunan materyal şunlardır;

1. hPL antikorları ile kaplı tüpler,
2. Tamponlandırılmış I¹²⁵ ile işaretli hPL,
3. hPL kalibratörleri,

Burada da önce standartlar hazırlanarak standart eğri çizildi (Şekil VI). Ancak numune alınan vakalarda gebelik yaşının çok küçük olması ve bu dönemlerdeki hPL seviyelerinin standart eğri dışında kalacak derecede düşük bulunması nedeni ile, standartlar 1/10 oranında dilüe edilerek kit prospektüsünde tarif edilen alternatif prosedür uygulandı (29).

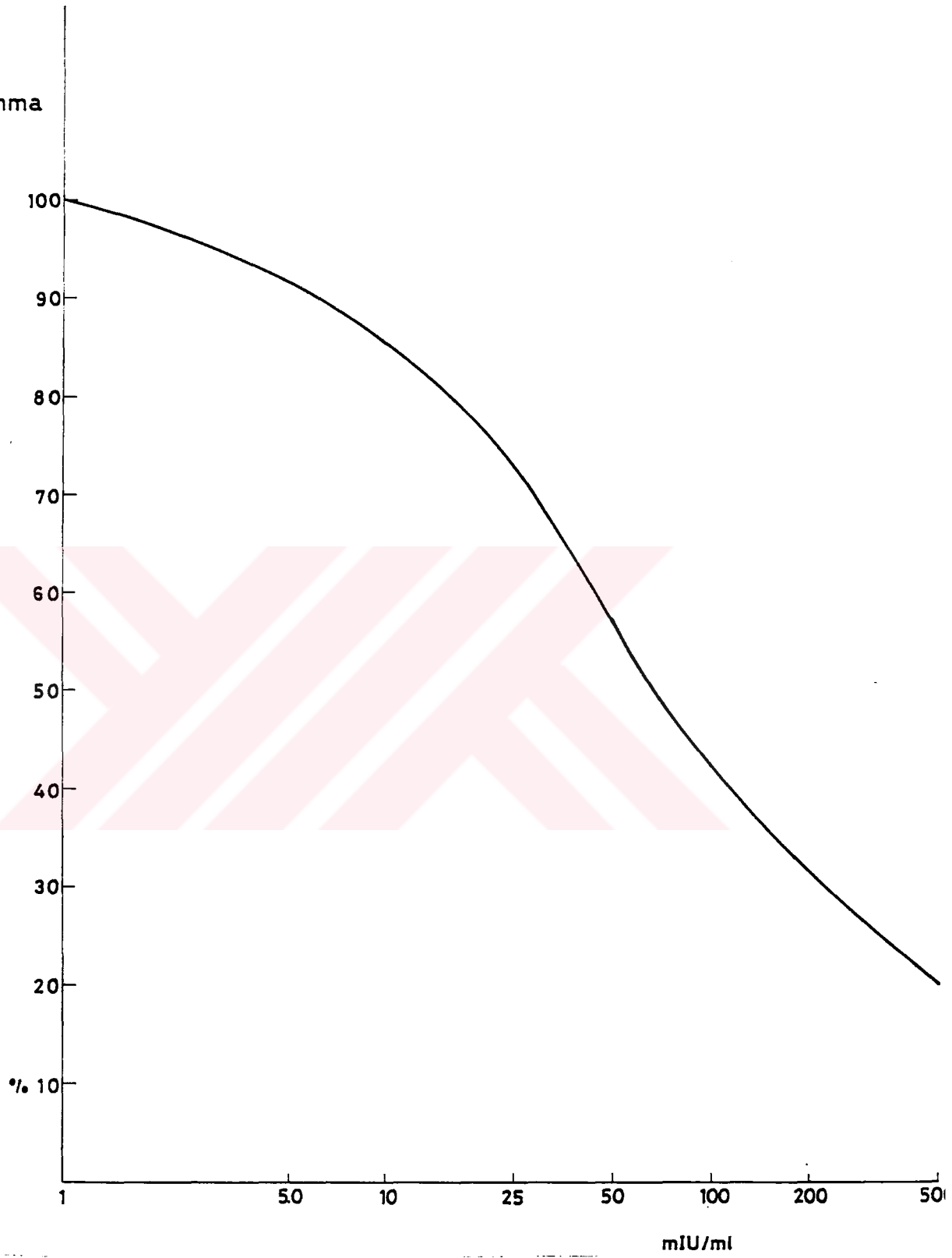
SP1 Analizi : SP1 titraжі için "Diagnostic Products Corporation"
(DPC) firmasının hazırladığı "Pregnancy Specific beta-1 Glycoprotein, SP1" kiti kullanıldı. Bu kit içinde hazır bulunan materyal şunlardır :

1. SP1 antiserumu,
2. I¹²⁵ ile işaretlenmiş SP1,
3. SP1 kalibratörleri,
4. Uygun çökeltici solüsyon.

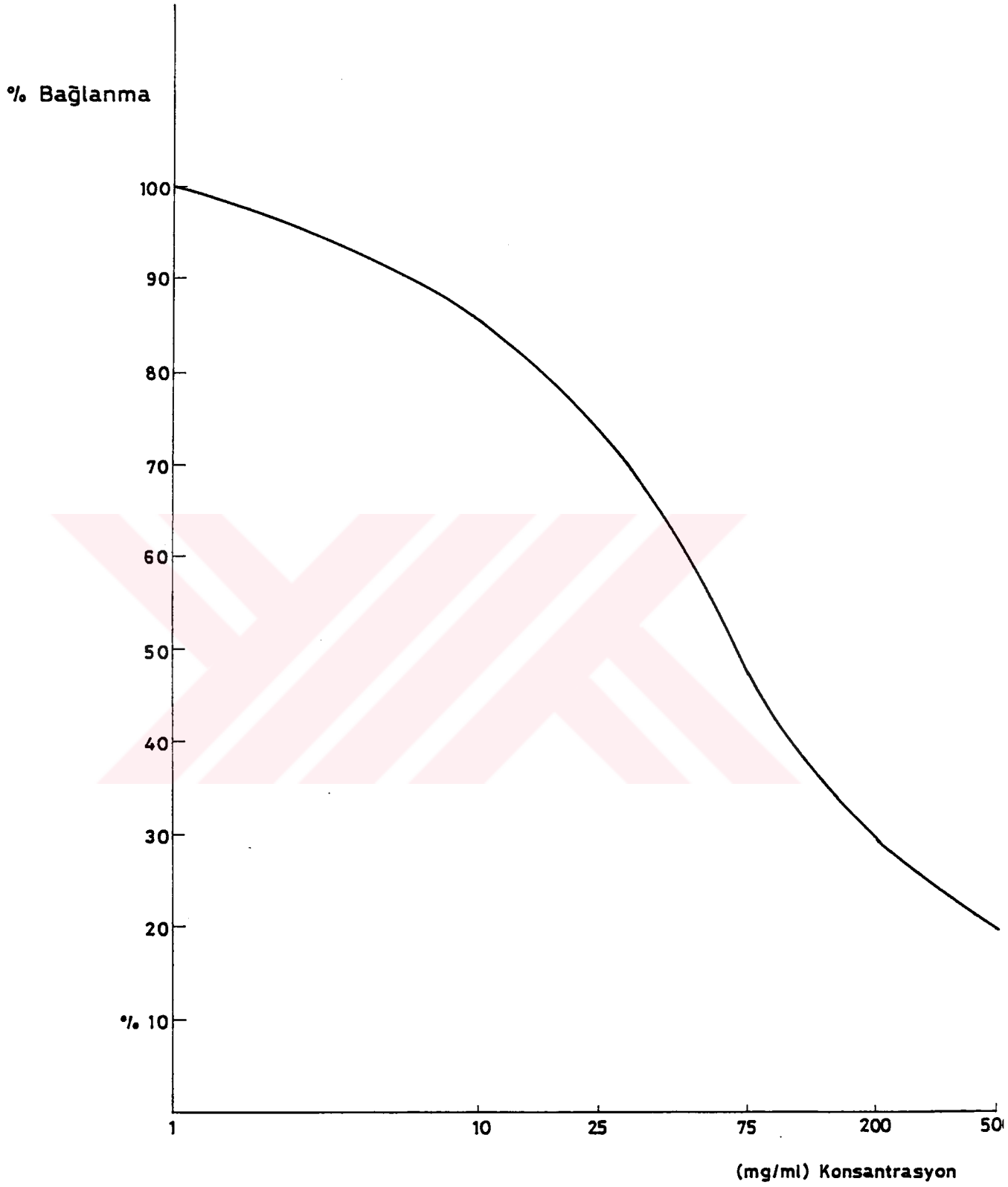
SP1 değerlerinin de numünelerin alındığı gebelik haftalarında oldukça düşük seviyede olması nedeni ile hasta serumları 1/200 oranında sulandırılarak çalışma yapıldı (49). SP1 çalışmasına ait standart eğri Şekil VII'de görülmektedir.

Gerek hasta grubu ve gerekse kontrol grubu sonuçları, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Bioistatistik Bilim Dalı'nda değerlendirilerek istatistiki çalışmalar yapılmıştır.

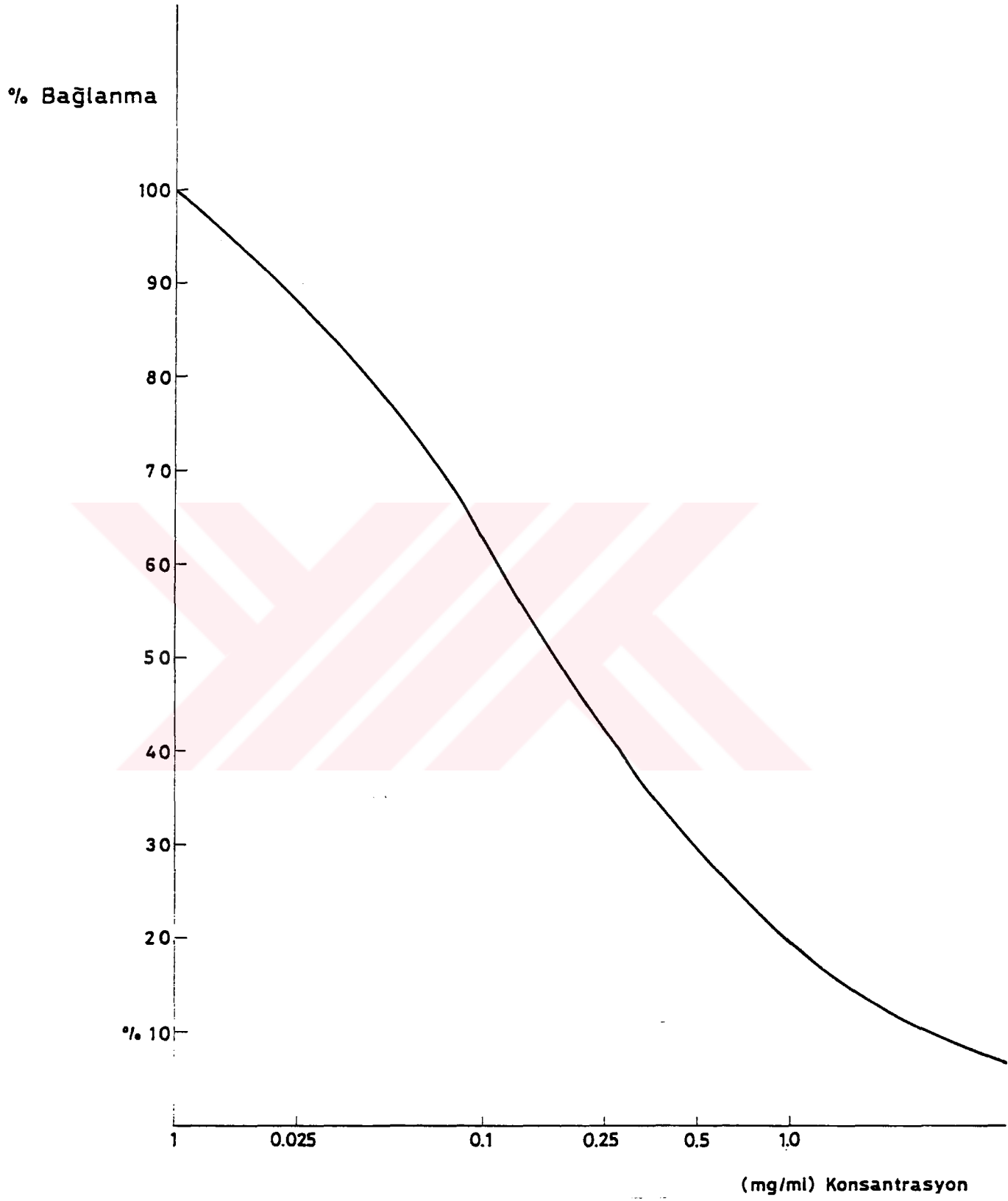
% Bağlanma



ŞEKİL V : hCG analizinde kullanılan standart eğri



ŞEKİL VI : SP1 analizinde kullanılan standart eğri



ŞEKİL VII : hPL analizinde kullanılan standart eğri

BULGULAR

Bu çalışmada, daha önce seçim kriterleri belirtilen düşük tehdidi teşhisi ile kliniğe yatırılan 45 gebe ile, istenmeyen gebeliklerinin sonlandırılması için polikliniğe müracaat eden 15 sağlıklı gebe olmak üzere, toplam 60 vakada maternal serum hPL, hCG ve SP1 seviyeleri araştırıldı. Anlaşılabilir ve kolay karşılaştırma yapılabilir olması için, vakalar iki ana grup altında toplandı.

KONTROL GRUBU :

7-10 hafta arasında gebeliği olan ve kanama veya ağrı şikayeti bulunmayan sağlıklı 15 gebenin, serum hPL, hCG ve SP1 seviyeleri Tablo II'de gösterilmiştir.

HASTA GRUBU :

6-18. gebelik haftaları arasında, ağrılı veya ağrısız vajinal kanama ile polikliniğe müracaat eden ve düşük tehdidi teşhisi ile yatırılan 45 hasta bu gruba alındı. Hastalar, hastahane de kaldıkları süre içinde ve taburcu edildikten sonra gebelikleri boyunca izlendi. Prognozlarına göre 27 vaka "doğum grubu" 18 vaka ise "düşük grubu" olarak iki alt gruba ayrıldı.

Doğum Grubu : Düşük tehdidi teşhisi ile kliniğe yatırılan ve yatak istirahati ile semptomatik tedavi uygulanan ve vajinal kanaması kesilerek, intakt gebelik olarak taburcu edilen 27 hasta (% 60), bu gruba alındı. Hastaların 26'sı (% 96.3), terme kadar ulaşmış canlı doğum yaparken, 1 vakada (% 3.7), 28 haftalık erken doğum oldu. Kan numunelerinde ölçülen hPL, hCG ve SP1 değerleri Tablo III'de gösterilmiştir.

Düşük Grubu : Düşük tehdidi teşhisi ile kliniğe yatırılan ve tedaviye rağmen klinikte veya 20.haftadan önce düşük yapan 18 hasta (% 40) bu gruba alındı. Kan numunelerinde ölçülen hPL, hCG ve SP1 değerleri Tablo IV'de gösterilmiştir.

İstatistiksel çalışmaya, hasta grubundaki 6-10. gebelik haftaları arasında bulunan doğum grubundan 17, düşük grubundan 11 hasta olmak üzere toplam 28 hasta alınmış ve kontrol grubu ile karşılaştırmaları Student testine göre yapılmıştır. Prediktivite değerlerinin hesaplanmasında ise, 6-18 haftalık gebelikleri olan 45 vakalık hasta grubu kullanılmıştır.

TABLO II : KONTROL GRUBU GEBELERDE SERUM hPL, hCG ve SP1 DEĞERLERİ

No	İsim	Prot.	Hafta	hPL ug/ml	hCG mIU/ml	SP1 ng/ml
1	M.G	289	7	0.02	39400	3000
2	S.K	292	7	0.03	36600	3500
3	A.H	305	8	0.75	27800	9800
4	Ö.D	339	9	0.80	34800	9900
5	N.K	266	10	0.70	33200	15000
6	F.D	267	9	0.54	26000	7000
7	B.D	338	8	0.01	45000	3000
8	Ş.Ç	348	8	0.02	45200	2600
9	F.E	259	8	0.02	41000	5000
10	N.Y	318	10	0.70	30600	15000
11	Z.U	284	7	0.02	23800	4000
12	A.A	380	7	0.01	24200	4800
13	S.A	373	8	0.01	33400	5000
14	R.D	264	7	0.02	21200	3000
15	G.E	351	8	0.08	40000	5000

$$\text{hPL } \bar{X} = 0.25 \pm 0.09 \text{ ug/ml}$$

$$\text{SD} = 0.33$$

$$\text{hCG } \bar{X} = 33480 \pm 2000 \text{ mIU/ml}$$

$$\text{SD} = 7800$$

$$\text{SP1 } \bar{X} = 6380 \pm 1080 \text{ ng/ml}$$

$$\text{SD} = 4170$$

$$\text{Gebelik Yaşı } \bar{X} = 8.7 \text{ hafta}$$

$$n = 15$$

TABLO III : DOĞUM GRUBUNUN SERUM hPL, hCG, SP1 DEĞERLERİ

No	İsim	Prot.	Hafta	hPL ug/ml	hCG mIU/ml	SP1 ng/ml
1	A.E	2944	6	0.02	13200	180
2	Ü.Ö	2813	6	0.01	20400	500
3	S.A	3434	8	0.08	37800	5000
4	B.Y	315	8	0.11	34600	8000
5	A.T	329	8	0.05	45200	1500
6	S.K	1201	8	0.01	21800	2000
7	G.D	1617	8	0.03	45600	2200
8	Ü.S	2875	8	0.18	55000	9000
9	M.S	3320	8	1.80	29000	18000
10	A.C	2154	8	0.01	39400	9000
11	M.E	2169	8	0.02	12400	4900
12	M.Ö	3451	10	0.09	42800	5000
13	F.K	199	10	0.13	40000	1600
14	T.E	216	10	0.13	30800	4000
15	F.S	2256	10	0.12	44200	9300
16	R.B	2301	10	0.05	39200	5200
17	N.K	1903	10	1.40	14000	9800
18	M.E	33	12	1.20	20400	18000
19	S.Ü	2717	12	2.10	38400	9200
20	S.Ö	3488	12	0.60	28000	7500
21	S.E	320	12	1.20	22500	12000
22	F.A	291	12	1.30	27600	15000
23	N.A	3372	15	1.70	21400	9000
24	S.K	3279	15	1.80	20200	10000
25	N.A	3171	15	1.30	11400	9000
26	N.Ö	196	15	1.50	22600	9000
27	S.K	2855	18	2.00	16800	24000

6 - 18 haftalar arası

$$\text{hPL } \bar{X} = 0.71 \pm 0.15 \text{ ug/ml} \quad \text{SD} = 0.77$$

$$\text{hCG } \bar{X} = 29400 \pm 2324 \text{ mIU/ml} \quad \text{SD} = 12080$$

$$\text{SP1 } \bar{X} = 8070 \pm 1106 \text{ ng/ml} \quad \text{SD} = 5745$$

$$n = 27$$

$$\text{Gebelik Yaşı } \bar{X} = 10.8 \text{ hafta}$$

6 - 10 haftalar arası

$$\text{hPL } \bar{X} = 0.25 \pm 0.12 \text{ ug/ml} \quad \text{SD} = 0.51$$

$$\text{hCG } \bar{X} = 33260 \pm 3120 \text{ mIU/ml} \quad \text{SD} = 12800$$

$$\text{SP1 } \bar{X} = 5600 \pm 1100 \text{ ng/ml} \quad \text{SD} = 4545$$

$$n = 17$$

TABLO IV : DÜŞÜK GRUBUNUN SERUM hPL, hCG, SPI DEĞERLERİ

No	İsim	Prot.	Hafta	hPL ug/ml	hCG mIU/ml	SPI ng/ml
1	S.K	1976	6	0.02	4200	160
2	F.D	3424	6	0.01	1000	5.5
3	G.K	1847	6	0.01	13400	110
4	K.G	1802	6	0.01	18800	280
5	S.Ç	217	6	0.01	1000	1.0
6	N.A	3285	8	0.01	1000	17
7	N.G	2898	8	0.01	3000	480
8	Ş.D	2179	8	0.02	20000	1800
9	N.Ş	2854	8	0.02	38200	600
10	H.D	2010	10	0.02	19800	900
11	Ş.D	1939	10	0.02	1200	500
12	K.C	2885	12	0.03	5200	600
13	S.G	2662	12	0.55	20600	9000
14	Ş.F	1974	12	0.50	34200	5000
15	H.B	2040	12	0.16	35400	5300
16	G.O	1955	15	0.01	2000	5600
17	S.U	3340	15	1.10	19000	9500
18	E.Ö	1838	18	1.90	13800	10000

6 - 18 haftalar arası

$$\begin{aligned} \text{hPL } \bar{X} &= 0.25 \pm 0.12 \text{ ug/ml} & \text{SD} &= 0.5 \\ \text{hCG } \bar{X} &= 13989 \pm 2983 \text{ mIU/ml} & \text{SD} &= 12650 \\ \text{SPI } \bar{X} &= 2770 \pm 854 \text{ ng/ml} & \text{SD} &= 3620 \\ & & n &= 18 \end{aligned}$$

Gebelik Yaşı \bar{X} = 9.9 hafta

6 - 10 haftalar arası

$$\begin{aligned} \text{hPL } \bar{X} &= 0.018 \pm 0.0002 \text{ ug/ml} & \text{SD} &= 0.005 \\ \text{hCG } \bar{X} &= 11055 \pm 3650 \text{ mIU/ml} & \text{SD} &= 12000 \\ \text{SPI } \bar{X} &= 441 \pm 160 \text{ ng/ml} & \text{SD} &= 530 \\ & & n &= 11 \end{aligned}$$

Kontrol grubunun serum hPL, hCG ve SP1 değerleri, düşük tehdidi teşhisi ile tedavi gören ve prognozlarına göre doğum ve düşük grubu olarak ikiye ayrılan grupların serum hPL, hCG ve SP1 değerleri ile karşılaştırıldı. Ayrıca hasta grubu da kendi içinde değerlendirildi. Bu karşılaştırmalarda Student t testi uygulandı. Sonuçlar Tablo V,VI ve VII'de gösterilmiştir. Kontrol grubuyla hasta grubu arasında doğru bir istatistik çalışması yapabilmek için, hasta grubunun gerek doğum ve gerekse düşük gruplarının, gebelik yaşı 6-10 haftalar arasında değişen vakaları değerlendirilmeye çalışıldı. Bu nedenle, hasta grubundaki doğum grubundan 17 hasta, düşük grubundan ise 11 hasta üzerinde istatistik çalışması yapıldı. Hasta grubunun kendi alt grupları arasındaki istatistik çalışmada ise, gebelik yaşları arasında fark olmadığı için doğum grubundaki 27, düşük grubundaki 18 hastanın karşılaştırması yapıldı.

TABLO V : hPL SEVİYELERİNE GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	t	Sonuç
Kontrol-Doğum	0.25 \pm 0.09	15	0.25 \pm 0.12	17	0.002	p > 0.05 ANLAMSIZ
Kontrol-Düşük	0.25 \pm 0.09	15	0.018 \pm 0.0002	11	2.30	p < 0.05 ANLAMLI
Doğum -Düşük	0.71 \pm 0.15	27	0.25 \pm 0.12	18	2.205	p < 0.05 ANLAMLI

TABLO VI : hCG SEVİYELERİNE GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	t	Sonuç
Kontrol-doğum	33480 \pm 2000	15	33260 \pm 3120	17	0.058	p> 0.05 ANLAMSIZ
Kontrol-Düşük	33480 \pm 2000	15	11055 \pm 3650	11	5.75	p< 0.001 ANLAMLI
Doğum -Düşük	29400 \pm 2324	27	13989 \pm 2983	18	4.12	p< 0.001 ANLAMLI

TABLO VII : SP1 SEVİYELERİNE GÖRE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Gruplar	$\bar{x} \pm S_x$	n	$\bar{x} \pm S_x$	n	t	Sonuç
Kontrol-doğum	6380 \pm 1080	15	5600 \pm 1100	17	0.5	p> 0.05 ANLAMSIZ
Kontrol-Düşük	6380 \pm 1080	15	441 \pm 160	11	4.66	p< 0.001 ANLAMLI
Doğum -Düşük	8070 \pm 1106	27	2770 \pm 854	18	3.47	p< 0.001 ANLAMLI

Tablo V'de verilen serum hPL seviyelerinin karşılaştırılmasında ;

1. Kontrol grubuna dahil olan vakalar ve hasta grubuna dahil olup gebeliği 6-10 hafta arasında bulunan doğum grubundaki vakaların serum hPL değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık yoktur (p> 0.05). Kontrol grubu gebelerin ortalama serum hPL seviyeleri 0.25 \pm

0.09 ug/ml iken, doğum grubunda bu ortalama 0.25 ± 0.12 ug/ml olarak bulunmuştur.

2. Kontrol grubu ve hasta grubunun düşük grubundaki 10.haftaya kadar olan gebelerin serum hPL değerleri arasındaki farklılık istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Bu ortalamalar sırayla 0.25 ± 0.09 ug/ml ve 0.018 ± 0.0002 ug/ml olarak bulunmuştur.

3. Hasta grubunun doğum ve düşük gruplarının serum hPL değerleri arasındaki farklılık da istatistiki olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Ortalama serum hPL seviyesi doğum grubunda 0.71 ± 0.15 ug/ml, düşük grubunda ise 0.25 ± 0.12 ug/ml'dir.

Tablo VI'daki değerlere dayanarak hCG seviyesine göre gruplar karşılaştırıldı.

1. Kontrol grubu ve doğum grubunun 10.gebelik haftasına kadar olan vakalarda serum hCG değerleri arasında istatistiki bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0.05$). Bu grupların ortalama hCG değerleri sırayla 33480 ± 2000 mIU/ml ve 33260 ± 3120 mIU/ml olarak bulunmuştur.

2. Kontrol grubu ve düşük grubundaki 6-10. gebelik haftasındaki vakaların hCG değerleri arasında istatistiki bir farklılık vardır ($p < 0.001$). Kontrol grubu ortalama serum hCG seviyesi 33480 ± 2000 mIU/ml, düşük grubu ortalama serum hCG seviyesi ise 11055 ± 3650 mIU/ml'dir.

3. Hasta grubundaki doğum ve düşük gruplarının serum hCG değerleri karşılaştırılınca yine istatistiki olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu ortalamalar sırayla 29400 ± 2324 mIU/ml ve 13989 ± 2983 mIU/ml olarak bulunmuştur.

Tablo VII'deki değerlerle grupların SP1 seviyesine göre karşılaştırılmasında ise ;

1. Kontrol grubu ile doğum grubundaki 6-10 haftalık vakaların serum SP1 değerleri arasında istatistiki bir farklılık yoktur ($p > 0.05$). Kontrol grubunda 6380 ± 1080 ng/ml olan ortalama, doğum grubunda 5600 ± 1100 ng/ml olarak bulunmuştur.

2. Kontrol grubu ile düşük grubundaki 6-10 hafta vakaların serum SP1 değerleri arasında istatistiki bir farklılık bulunmuştur ($p < 0.001$). Bu değerler sırayla 6380 ± 1080 ng/ml ve 441 ± 160 ng/ml'dir.

3. Hasta grubunun doğum ve düşük gruplarındaki serum SP1 değerlerinin karşılaştırılması sonucunda ise istatistiki bir farklılık olduğu ortaya çıkmıştır ($p < 0.01$). Buradaki ortalamalar ise 8070 ± 1106 ng/ml ve 2770 ± 854 ng/ml dir.

Hasta grubunda, plasental protein seviyelerinin karşılaştırılması yanısıra, gebelik haftalarına göre artış oranları da araştırıldı. Bütün gruplar için hafta ilerledikçe, hPL ve SP1 seviyelerinin de yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.001$). hCG için böyle bir korelasyon saptanamadı.

Şekil VIII'de, hasta grubundaki doğum yapan 27 ve düşük yapan 18 hastanın hPL ve SP1 değerleri karşılaştırıldı. Şeklin incelenmesinden anlaşılacağı gibi, hPL ve SP1 gebelik boyunca giderek yükselirler. Her iki hormon arasındaki korelasyon katsayısı 0.78 olup oldukça anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$). Öte yandan hCG - hPL ve hCG - SP1 arasında böyle bir korelasyon gösterilememiştir.

Bu çalışmanın literatürdeki sonuçlar ile karşılaştırılabilmesi amacı ile, prediktivite değerleri de hesaplandı. Bunun için şu formüller kullanıldı:

$$1. \text{ Düşükler için prediktivite değeri} = \frac{T}{ab} \times 100$$

(Diagnostik spesifite)

$$\frac{T + F}{ab \quad ab}$$

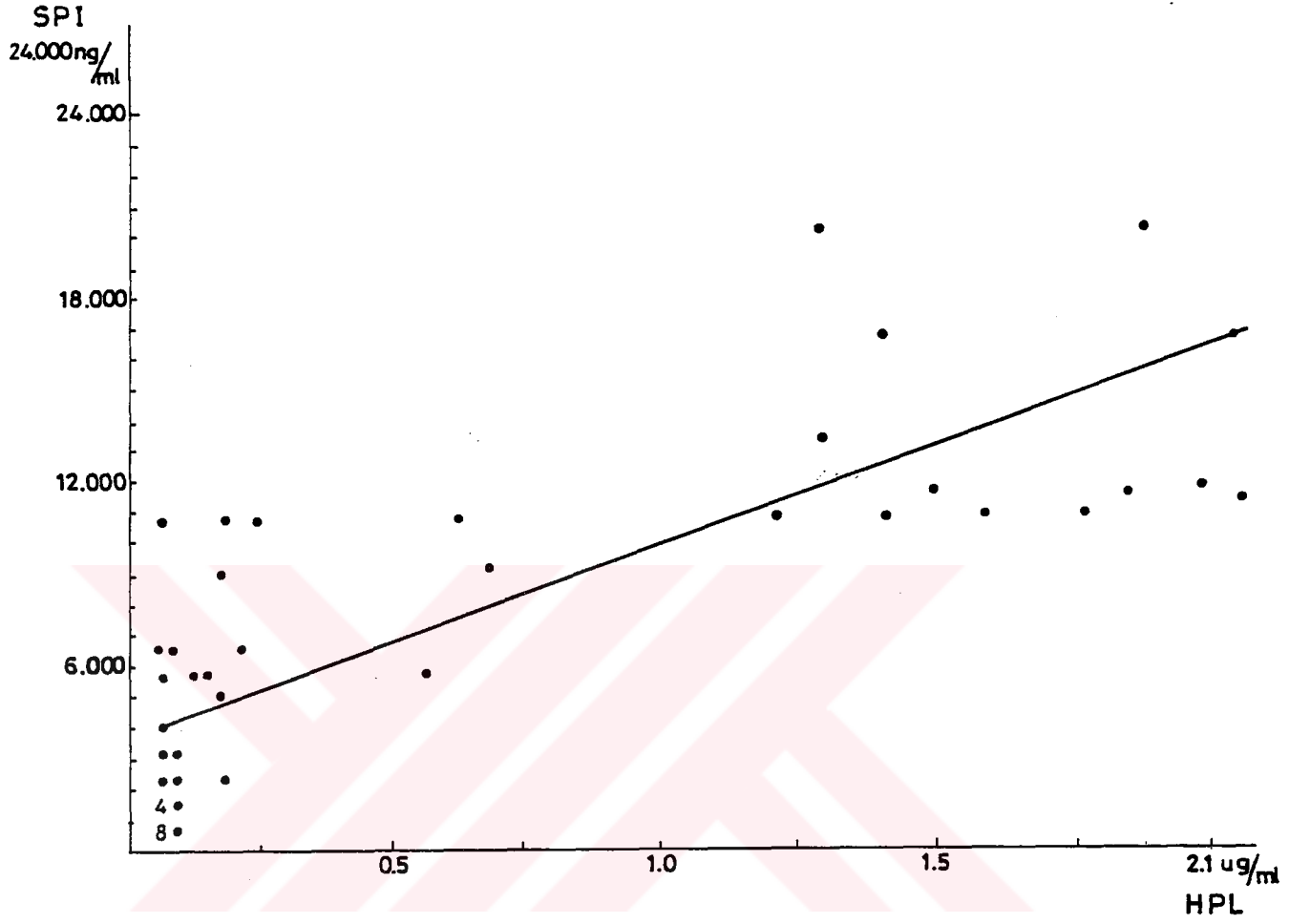
$$2. \text{ Doğum için prediktivite değeri} = \frac{T}{n} \times 100$$

(Diagnostik sensitivite)

$$\frac{T + F}{n \quad n}$$

T_{ab} = Gerçek anormal sonuçlar
F_{ab} = Yanlış anormal sonuçlar
T_n = Gerçek normal sonuçlar
F_n = Yanlış normal sonuçlar

Tablo VIII'de hasta grubunun plaental protein seviyelerine göre bulunan prediktivite değerleri gösterilmiştir.



ŞEKİL VIII : Hasta grubunda hPL - SPI korelasyonu

$$y = 2720 + 6214 x \text{ (Korelasyon Denklemi)}$$

$$r = 0.78 \text{ (Korelasyon Katsayısı)}$$

$p < 0.001$ ANLAMLI

TABLO VIII : HASTA GRUBUNDA VAKA DAĞILIMI VE PREDİKTİVİTE DEĞERLERİ(Ortalama \bar{x} SD)

Pl.Prot	Sonuç	Düşük (n)	Doğum (n)	Spesifite	Sensitivite
hPL	Düşük değer	5	3	% 62	% 65
	Normal değer	13	24		
hCG	Düşük değer	7	1	% 88	% 70
	Normal değer	11	26		
SP1	Düşük değer	6	0	% 100	% 70
	Normal değer	12	27		

TARTIŞMA

1927 yılında, Ascheim ve Zondek'in hCG üzerinde yaptığı çalışmalar ile plasentadan salgılanan ilk protein bulunmuş oldu (51,56). Bunu izleyen yıllarda plasentanın protein, steroid ve enzim yapısında birçok maddeyi salgılayabileceği görüşü yaygınlaştı ve bu alanda çalışmalar yapılmaya başlandı (15). Ancak, bu çalışmalar 1960'lı yıllarda sonuç vermeye başladılar. Nihayet son 15-20 yıl içinde gelişen teknik ve laboratuvar imkanlar sayesinde, plasentadan salgılanan maddeler hakkında detaylı bilgiler elde edilebildi. Sonuçta, bu maddelerin fetoplasenter ünitenin fonksiyonları hakkında bilgi veren parametreler olduğu anlaşıldı.

Düşük tehdidi vakalarında, diagnostik ve prognostik tayin için, maternal serum hPL, hCG ve SPI seviyelerinin ölçümü birçok araştırması tarafından araştırılmış ve tartışılmıştır. Literatür incelendiğinde birbirini destekleyen yayınlara rastlanmaktadır (15,25,35,41,42,43,52,68).

RIA ölçümlerde, her laboratuvarın kullandığı antijenik madde ve yöntemin farklı olması ve toplumlara göre bazı değişiklikler göstermesinden dolayı, bu plasental proteinler için, her araştırma merkezinin kendine göre normal değerler belirlemesi ve bulguların buna göre değerlendirilmesi gerekir. Yine bu plasental proteinlerden özellikle hPL'nin,

erken gebelik haftalarında çok düşük değerlerde olması sonuçlar değerlendirilirken gözönünde tutulması gereken önemli bir konudur. Bu nedenle, elde ettiğimiz sonuçların literatür ile tümüyle uygunluk içinde olmasını beklemiyorduk. Buna rağmen, sonuçların çoğu literatürle uyum içindedir (4,21,24,35,52,61).

Elde edilen bulgulara dayanarak, tartışmayı, her üç plasental protein için ayrı ayrı yapmaya çalıştık.

hPL = Kontrol grubu olarak alınan 7-10. gebelik haftaları arasındaki 15 komplikasyonsuz gebe kadının ortalama serum hPL değerleri 0.25 ± 0.09 ug/ml olarak bulunmuştur.

Gartside ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, hPL'nin 9-10. gebelik haftasından sonra RIA ile tayin edilmesi gerektiğini, bundan önceki haftalardaki değerlerin yanıltıcı olabileceğini vurgulamışlardır (21).

Kandemir ve arkadaşları ise, 8.2 haftalık gebelik yaşı ortalamasında yaklaşık 0.07 ug/ml seviyesinde hPL tayin etmişlerdir (35).

Görüldüğü gibi, 9-10. haftadan önceki gebeliklerde hPL seviyesinin çok düşük olması nedeni ile, günümüzdeki gelişmiş RIA yöntemleri bile oldukça farklı sonuçlar vermektedir.

Düşük tehdidi tanısı ile yatırılmış ve daha sonra düşük yapmış 6-10 hafta arasında gebeliği olan 11 hastada, çalışmamızdaki hPL değerleri, ortalama 0.018 ± 0.0002 ug/ml olarak saptanmıştır. Bu grubun kontrol grubu ile istatistiki olarak karşılaştırılması sonucu anlamlı bir farklılık olduğu görülmüştür ($p < 0.05$).

Düşük tehdidi tanısı ile yatırılmış 6-10 hafta arasında gebelikleri olan ve daha sonra gebelikleri devam ederek doğum yapan 17 vakalık grupta ise, ortalama hPL seviyesi 0.25 ± 0.12 ug/ml olarak bulunmuştur. Bu grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu istatistiki bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$).

Çalışmamızda düşük tehdidi açısından alt gruplar olarak değerlendirilen doğum ve düşük grupları ortalamaları, sıra ile 0.71 ± 0.15 ug/ml ve 0.25 ± 0.12 ug/ml olarak bulunmuştur. Bu grupların gebelik yaşı ortalamaları 10.8 ve 9.9 hafta olup, aralarında istatistiki bir farklılık saptanmamıştır ($p > 0.05$). Her 2 grupta da 6-18 hafta arasında gebeler vardır. hPL değerlerinin karşılaştırılmasında ise, iki grup arasında farklılık bulunmuştur ($p < 0.05$).

Literatür incelendiğinde, hPL değerlerinin ancak 9-10. gebelik haftasından sonra diagnostik ve prognostik önem taşıdığını bildiren yayınlarla karşılaşılmaktadır (7,19,21,24).

Gartside ve arkadaşları, düşük tehdidinde hPL seviyesini 9-19. gebelik haftaları arasında maksimum güvenilirlikte tesbit etmişlerdir. 337 vakalık seride, 38 vaka 9 haftadan küçük gebeliğe sahip olarak bulunmuş ve bu vakalarda iyi zonda kabul ettikleri grupta bile, daha sonra yüksek oranda düşük ile karşılaşmışlardır (21).

Duff ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise, gebelik yaşı 6-20 hafta arasında değişen 69 düşük tehdidi vakasında, hPL seviyesine göre sonuçların 10. gebelik haftasından sonra değerlendirilebileceği vurgulanmıştır (19).

Hertz ve arkadaşlarının 109 vakalık serilerinde, hPL değerlendirmesi yaparken 9. gebelik haftasından önceki 29 vakayı değerlendirme dışı bırakmışlardır (24).

Çalışmamızda 6-10 haftalar arasında düşük tehdidi teşhisi konmuş 28 vaka bulunmaktaydı. Bu vakalar gebelik yaşları açısından kontrol grubuna uydukları için seçilmişlerdi. Daha önce de belirtildiği gibi kontrol-doğum grupları arasında bir farklılık yokken, kontrol-düşük grupları arasında istatistiksel bir farklılık saptanmıştır. Bu durum hPL seviyesine göre düşük tehdidinin prognozunu önceden tayin edilebileceğini düşündüren bir sonuçtur. Ancak vakalar 10 haftadan küçük gebeliğe sahiptirler ve nispeten ufak bir grup oluşturmaktadırlar. Bu nedenle, tüm hasta grubundaki 45 hastada prognoz tayini için kullanılan bir başka yöntem olan diagnostik spesifite ve sensitivite değerleri hesaplandı.

Çalışmamızda, maternal serum hPL seviyelerine göre düşük tehdidi vakalarında düşük ve doğum grupları için diagnostik spesifite ve sensitivite değerleri sıra ile % 62 ve % 65 olarak bulunmuştur. Yani hPL seviyeleri normal olan vakalarda % 65 oranında doğum olurken, normalin altında vakalarda ise % 62 oranında düşük görülmüştür.

Literatürde de, buna benzeyen ve benzemeyen sonuçlar elde edilmiştir (Tablo IX).

Hertz ve arkadaşları, spesifiteyi % 90, sensitiviteyi % 74 olarak buldukları 177 hastalık serilerinde, hPL ile düşük tehdidi prognozunun 10 haftadan büyük gebelikler için iyi bir şekilde önceden kestirilebileceğini ortaya koymuşlardır (24).

Duff ve arkadaşlarının serisinde ise spesifite % 91, sensitivite % 52 olarak belirtilmiştir (19).

Öte yandan Westergaard ve arkadaşları hPL'nin spesifite değerini % 44 gibi çok düşük bulurken, sensitivite değerini % 90 bulmuşlardır. Burada, spesifite değerinin düşük bulunmasının nedeni, 9. haftadan önce semptom veren hastaların da çalışmaya dahil edilmesi olarak gösterilmiştir (68).

Bizim çalışmamızdaki diagnostik spesifite ve sensitivite değerleride bir hayli düşük bulunmuştur. Burada etkili faktör, 10. gebelik

haftasından önceki hasta grubunun da değerlendirmeye katılmış olmasından kaynaklanmaktadır denilebilir.

Görüldüğü gibi student testi uygulandığı zaman, düşük tehdidinin hPL seviyesine göre prognozunun tayini mümkün olarak değerlendirilmekteyse de,diagnostik spesifite ve sensitivite değerlerinin bu hasta grubunda düşük olması,böyle bir tahminin çok yanıltıcı olabileceğini ortaya çıkarmaktadır. Bu yüzden, 10.gebelik haftasından önce düşük tehdidi vakalarında hPL seviyesine göre prognozun tahmini yapmak doğru olmayacaktır. Bulgularımız, Westergaard ve arkadaşlarının çalışma sonuçlarına uymaktadır (68).

hCG : Kontrol grubu olarak alınan ve gebelik yaşı ortalaması 8.7 hafta olan 15 komplikasyonsuz gebe kadındaki ortalama serum hCG değerleri, 33480 ± 2000 mIU/ml olarak bulunmuştur. Bu değer, Braunstein'in bulduğu değerler ile uyumludur (12).

Düşük tehdidi tanısı ile yatırılmış 6-10 hafta arasında gebeliği olan ve daha sonra düşük ile gebelikleri sonlanmış 11 hastada, çalışmamızdaki hCG değerleri ortalama 11055 ± 3650 mIU/ml olarak saptanmıştır. Bu grubun, kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, istatistiksel bir farklılık elde edilmiştir ($p < 0.001$).

Düşük tehdidi tanısı ile yatırılmış 6-10 hafta arasında gebeliği olan ve daha sonra gebelikleri devam ederek doğum yapan 17 vakalık grup-

ta ise, ortalama hCG seviyesi 33260 ± 3120 mIU/ml olarak bulunmuştur. Bu grubun kontrol grubu ile karşılaştırılması sonucu istatistiksel bir farklılık görülmemiştir ($p > 0.05$).

6-18 haftalık gebelerde düşük tehdidi semptomları veren 45 vakalılık hasta grubunun alt gruplarındaki ortalama değerler, doğum grubu için 29400 ± 2324 mIU/ml iken, düşük grubu için 13989 ± 2983 mIU/ml olarak bulunmuştur. Bu iki grup arasında da istatistiksel bir farklılık tesbit edilmiştir ($p < 0.001$).

Bu bulgulara dayanarak, düşük tehdidi vakalarında, diagnostik ve prognostik açıdan, hCG değerlerinin önemli bir yeri olduğunu söylemek yerinde olacaktır. Literatürde buna benzer sonuçlar alınmıştır (19,25, 42,52).

Çalışmamızda, maternal serum hCG seviyelerine göre diagnostik spesifite ve sensitivite yüzdeleri sıra ile % 88 ve % 70 olarak saptanmıştır. Yani, düşük tehdidi semptomu veren hastalarda, hCG seviyeleri normalin altında ise % 88 oranında düşük görülür iken, normal sınırlarda hCG değeri olan vakalarda % 70 oranında doğum olmuştur. Bu bulgularımız da literatür ile uyum içindedir (Tablo IX).

Hertz ve arkadaşlarının 177 vakalılık serilerinde diagnostik spesifite % 100 iken, diagnostik sensitivite % 88 olarak bulunmuştur (25).

Salem ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada ise, bu değerler, % 88 spesifite'de ve % 70 sensitivite'de bildirilmiştir (52).

Westergaard ve arkadaşlarının serisinde, hCG için spesifite % 44, sensitivite % 90 olarak bulunmuştur. Yazarlar spesifite değerlerinin bu kadar düşük çıkmasını izah edecek bir neden bulamamışlardır (68).

Duff ve arkadaşlarının 69 vakalık serilerinde bu oranlar spesifite için % 96, sensitivite için % 57 bulunmuş ve hCG'nin düşük tehdidi prognozunun tayininde önemli bir parametre olduğu vurgulanmıştır (19).

Sonuçlardan görüldüğü gibi, hCG plasental fonksiyonun durumu hakkında oldukça önemli bilgiler verebilen bir parametredir. Düşük tehdidi semptomlarının belirmesi ile beraber, etkilenmiş plasentanın hCG salgısında önemli bir azalma olacaktır. Dolayısı ile, düşük tehdidi vakalarında hCG seviyesine dayanarak diagnostik ve prognostik tahmin yapmak hatalı olmayacaktır. Üstelik ovumun fertilizasyonunu izleyen çok erken dönemlerde hCG yapımının başlaması, 8-10. haftalarda pik yapması ve pekçok düşüğün erken dönemde olması nedeni ile, bu dönemlerdeki hCG seviyesindeki değişme, gebeliğin prognozunun anlaşılmasında önemli yer tutmaktadır.

SP1 : SP1 fetoplasenter üniteden salgılanan ve bu ünitenin fonksiyonları hakkında bilgi verebilen bir proteindir (1,8,25). Oldukça yeni bulunmuş olmasına rağmen, bu özelliğinden dolayı pek çok araştırmacının ilgisini çekmiştir.

Bizim çalışmamızda da, SP1'in düşük tehdidi vakalarındaki önemi saptanmaya çalışılmıştır.

Kontrol grubu olarak alınan 15 komplikasyonsuz gebe kadının ortalama serum SP1 değerleri 6380 ± 1080 ng/ml olarak bulunmuştur.

Literatürde 8-9. gebelik haftaları için bu değer 4590-6920 ng/ml olarak bildirilmiştir (26). Bizim bulduğumuz sonuç bu değerlere çok yakındır.

6-10. gebelik haftaları arasında düşük tehdidi tanısı konmuş ve daha sonra düşük yapmış 11 hastanın ortalama SP1 seviyeleri 441 ± 160 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu grubun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında önemli bir istatistikî farklılık olduğu gözlenmiştir ($p < 0.001$).

Düşük tehdidi tanısı ile yatırılan ve yine 6-10.hafta arasında gebeliği olup gebelikleri devam eden 17 vakanın ortalama SP1 değerleri ise 5600 ± 1100 ng/ml civarındadır. Bu grubun kontrol grubu ile yapılan karşılaştırılmasında istatistikî bir farklılık olmadığı görülmüştür ($p > 0.05$).

Düşük tehdidi semptomları veren 45 hastadan 27'si doğurmuş, 18'i düşük yapmıştır. Bu grupların ortalama SP1 seviyeleri sıra ile 8070 ± 1106 ng/ml ve 2770 ± 854 ng/ml olarak bulunmuştur. İstatistikî olarak bu iki grup arasında anlamlı bir farklılık vardır ($p < 0.01$).

Bu bulgulardan şu sonuçlar çıkarılabilir. Düşük tehdidi semptomu veren fakat gebeliği devam eden kadınlar ile hiçbir gebelik şikayeti olmayan kadınlar arasında SP1 seviyeleri yönünden fark yoktur. Öte yandan SP1 değerleri normalin altında olan vakalar çoğunlukla düşük yapmaktadırlar. Dikkat edilirse, düşük grubundaki vakaların SP1 değerleri gerek kontrol ve gerekse doğum grubuna göre çok düşüktür. Bu konu oldukça önem taşımaktadır. Ahmed ve Klopper, SP1 sentezinin trofoblastik dokunun minimal disfonksiyonunda bile etkilenebileceğini ve çok düşük seviyelerin tespiti halinde düşüğün büyük ihtimalle olacağını bildirmişlerdir (5). Bizim çalışmamızda da, 6-18 hafta arasında gebeliği olan 45 vakadan, SP1 seviyesini düşük bulduğumuz vakaların hepsi düşük yapmıştır. Nitekim literatür incelendiğinde çalışmamız sonuçlarının büyük bir uyum içinde olduğu gözlenmiştir (19,26,42,52).

Ho ve arkadaşları 21 vakalık düşük tehdidi grubunda, hastaların % 65'inde vajinal kanamaya rağmen gebeliğin devam ettiğini bildirirken, düşük değerlerde SP1 seviyesi tesbit ettikleri % 35 vakada ise gebeliğin düşük ile sonlandığını görmüşlerdir (26).

Masson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada gebeliğin ilk 14 haftasında vajinal kanaması olan 60 hastanın SP1 seviyelerini tayin etmişler ve diagnostik spesifiteyi % 97, sensitiviteyi ise % 88 olarak bulmuşlardır (42).

Aynı yazarların bir başka çalışmasında bu oranlar sıra ile % 96 ve % 90 olarak verilmiştir (43).

Tamsen, 8-20. gebelik haftaları arasında vajinal kanaması olan kadınların düşük S1 seviyesi tesbit edilenlerinin % 100'ünün düşük yaptığını, normal SP1 seviyesi saptanan vakaların % 65'inin doğum yaptığını bildirmiştir (61).

Sterzik ve arkadaşları, SP1'in konsepsiyonu izleyen 7. günden itibaren serumda tayin edilebileceğini, gebelikte değerlendirilmesinin önemli olduğunu ve yaptıkları çalışma sonucunda ilk trimestrede vajinal kanaması olan gebelerin % 88'inde normal, % 12'sinde düşük seviyede SP1 bulduklarını bildirmişlerdir. Buna göre diagnostik spesifite oranı % 90, sensitivite oranını ise % 88.6 olarak değerlendirmişlerdir (60).

Bizim çalışmamızda düşük tehdidi saptanan 45 vakadan 6'sında düşük değerlerde SP1 seviyesi saptanmış ve bunların hepsi düşük yapmıştır. Normal değerlerde SP1 satanan 39 vakadan ise 12'si düşük yaparken 27'sinin gebeliği devam etmiş ve doğum ile sonuçlanmıştır. Buna göre diagnostik spesifite oranı % 100, sensitivite oranı ise % 70 olarak bulunmuştur.

Çeşitli yazarların bu konudaki çalışmalarının sonuçları Tablo IX da gösterilmiştir.

Ortak Değerlendirme : hCG, hPL ve SP1 sinsityotrofoblast tabakasından salgılanan proteinlerdir (4,15,18,34). Bunlardan hCG ve SP1 fer-

tilizasyondan çok kısa bir zaman sonra maternal serumda tesbit edilebilir. hPL'nin diagnostik ve prognostik önem oluşturacak bir seviyeye çıkabilmesi için 9. gebelik haftasından sonra değerlendirilmesi uygun olur. Her üç plasental protein de, trofoblastik bir patoloji olması halinde etkileneceğinden dolayı plasenta fonksiyonlarının değerlendirilmesinde önemli parametreler olarak kabul edilirler.

hPL ve SP1 arasında anlamlı bir ilişki vardır. Bunun böyle olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından gösterilmiştir (24,25).

Hertz bu korelasyonu 0.84 olarak bulmuştur (24).

Bizim çalışmamızda hPL ile SP1 arasındaki ilişkinin korelasyon katsayısı 0.78 olarak saptanmış olup istatistiki olarak anlamlıdır. Bu bulgu hPL ve SP1'in gebelik boyunca giderek arttığını göstermektedir. hCG'nin gebeliğin 8-10'uncu haftalarında pik yapması ve daha sonra düşük seviyelere inmesi nedeni ile böyle bir korelasyon saptanamamıştır.

Hertz ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda, SP1'in hPL ve hCG ile karşılaştırıldığında düşük tehdidi vakalarında diagnostik spesifite yönünden daha anlamlı olduğunu, sensitivite yönünden ise hCG'den sonra geldiğini vurgulamışlardır (25). Bu araştırmacılar hPL'nin 10'uncu gebelik haftasından sonra diğer proteinlere eşdeğer önem kazandığını belirtmişlerdir.

Tablo IX'un incelenmesinden de anlaşılacağı gibi, düşük tehdidi vakalarının prognozunun tayininde SP1 pekçok araştırmacıya göre daha iyi

bir parametredir. Unutmamak gerekir ki, fetoplasenter ünitenin biyokimyasal değerlendirmesi ile oldukça anlamlı sonuçlar elde edilmek ile beraber, bu sayılan proteinlerin tek başlarına diagnostik ve prognostik önemine güvenmek hatalı olur. Düşük tehdidinin getirdiği psikolojik, sosyal ve ekonomik pekçok problemin yanısıra, prognozun önceden tayin edilememesi doğum hekimlerini daima güç durumda bırakmıştır. Bu nedenle doğum hekimlerinin düşük tehdidi vakalarına yaklaşımının bu biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesi yanısıra çok daha önemli olan hastanın durumu, klinik tablo ve diğer tetkiklerin incelenmesi ile beraber olmalıdır.

TABLO IX : ÇEŞİTLİ ARAŞTIRMACILARIN ÇALIŞMALARININ SONUÇLARI

Araştırmacı	hCG		hPL		SP1	
	Spes.	Sens.	Spes.	Sens.	Spes.	Sens.
Duff	% 96	% 57	% 91	% 52	% 72	% 83
Westergaard	% 44	% 90	% 44	% 90	% 42	% 90
Salem	% 88	% 70	-	-	% 77	% 80
Masson	% 93	% 81	-	-	% 96	% 90
Masson	-	-	-	-	% 97	% 88
Hertz	% 100	% 88	% 90	% 74	% 82	% 81
Sterzik	-	-	-	-	% 90	% 88.6
Tamsen	-	-	-	-	% 100	% 65

SONUÇ

Düşük tehdidi vakalarında, diagnostik ve prognostik önemin araştırılması amacıyla, maternal serum hPL, hCG ve SP1 seviyelerinin tespit edildiği bu çalışmanın sonucunda şu bilgiler elde edilmiştir :

1. Düşük tehdidi yirminci gebelik haftasından önce ağrı ve vaginal kanama ile kendini gösteren bir patolojidir.

2. Düşük tehdidi vakalarında prognoz, fetoplasenter ünitenin viabilite ve yeterli fonksiyonuna bağlıdır. Bu nedenle, seçilecek yöntemin, bu ünitenin fonksiyonlarını yeterli ve hassas değerlendirebilecek nitelikte olması gerekir.

3. hPL seviyelerinin, düşük tehdidi vakalarındaki önemi 9-10. haftadan sonra ortaya çıkarken, hCG ve SP1 için çok erken gebelikte bile düşük seviyelerin anlamlı vardır. Çünkü, bu son iki protein, çok erken gebelikte bile, yüksek seviyelerde salgılanırlar.

4. SP1, birçok araştırmacının da iddia ettiği gibi, düşük tehdidi vakalarında yüksek derecede diagnostik ve prognostik önem taşır.

5. SP1 ve hPL arasında önemli bir korelasyon varken, hCG ile bu proteinler arasında bir korelasyon saptanamamıştır.

6. Çalışmada, SP1'in kötü prognoz tahmininde gerek hCG ve gerekse hPL'den daha iyi bir parametre olduğu ancak iyi prognoz tahmininde hCG ile eşdeğer önem taşıdığı ortaya konmuştur. İlk durum için sonuçlarımız literatüre uymakla beraber, ikinci durumda, hCG'nin SP1'e oranla daha doğru olarak iyilik halinin tahmininde kullanılabilir bir parametre olduğuna dair yayınlar vardır.

7. Tek serum örneği alınarak yapılan bu çalışmada, elde edilen sonuçlar istatistikî olarak önemli bulunmuşsa da, düşük tehdidi vakalarının prognozunun tayininde seri örnekleme yöntemi ile daha doğru sonuçlar alınabilir.

8. Düşük tehdidi vakalarında, prognozun sadece biyokimyasal testlerle tayin edilmesi hatalı sonuçlara yol açabilir.

ÖZET

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, 1987-1988 tarihleri arasında, vajinal kanama ile müracaat eden ve düşük tehdidi tanısı alan 45 gebe kadın ile, istenmeyen gebeliklerinin sonlandırılması amacı ile müracaat eden 15 komplikasyonsuz gebe kadın üzerinde yapılmıştır.

Çalışma sonucunda, düşük tehdidi vakalarında, hPL, hCG ve SP1'in diagnostik ve prognostik önemi olduğu görülmüştür. Vakaların diagnostik spesifitesi hPL, hCG ve SP1 için sırayla % 62, % 88 ve % 100 olarak bulunurken, diagnostik sensitivite yine aynı sırayla, % 65, % 70 ve % 70 olarak saptanmıştır.

Gerek konu ile ilgili literatürdeki bulgular ve gerekse aldığımız sonuçlar, hPL, hCG ve SP1 'in düşük tehdidi vakalarında, gebeliğin prognozunun tayininde kullanılabilecek parametreler olduğunu ve bunlardan SP1'in kötü prognoz tahmininde diğerlerine göre daha güvenilir sonuç verdiğini ortaya koymuştur.

LITERATÜR

1. Ahmed,A.G., Klopper,A.: Serum Concentration of Placental Proteins in Non-Pregnant and Pregnant Subjects, Arch.Gynecol.237:41-49, 1985
2. Ahmed,A.G., Klopper,A.: Complex formation of pregnancy specific alpha-2 glycoprotein (SP1 alpha) and heparin, Br.J.Obstet Gynaecol. 90,312-316, 1983
3. Ahmed,A.G., Klopper,A.: Studies on the half-life of Schwangerschaftsprotein 1 (SP1), Br.J.Obstet.Gynaecol.90,904-907,1983
4. Ahmed,A.G., Klopper,A.: Diagnosis of early pregnancy by assay of placental proteins, Br.J.Obstet.Gynaecol.90,604-611, 1983
5. Ahmed,A.G., Klopper,A.: Detection of subclinical abortion by assay of pregnancy specific beta-1 glycoprotein, Br.Med.J. 288,113,1984
6. Anthony,F., Masson,G.M., Wood,P.J.: The radioimmunoassay of a pregnancy specific beta-1 glycoprotein in plasma as a pregnancy test for subfertile women,Br.J.Obstet.Gynaecol.87,496-500, 1980
7. Baur,M.P., Bellmann,O., Tebbe,J., Lang,N.: Concentrations of placental proteins (hPL and SP1) in maternal serum throughout normal pregnancy, Arch.Gyneol.,231,153-158, 1982
8. Bersinger,N.A.,Gerrie,L.M., Luke,G., Klopper,A.: Serum concentration of pregnancy specific and pregnancy associated proteins in early gestation, Arch.Gynecol.237,221-228, 1986
9. Bischof,P., Herrmann,W., Sizonenko.P.C.: Pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) and hCG in early pregnancy, Br.J. Obstet. Gynaecol. 88,973-975, 1981
10. Boroditsky,R.S., Reyes F.I., Winter,J.S.D., Faiman,C.: Serum human chorionic gonadotropin and progesterone patterns in the last trimester of pregnancy, Relationship of fetal sex, Am.J. Obstet.Gynecol. 121, 238, 1975
11. Braunstein,G.D., Rasor,J.L., Engvall,E., Wade.M.E.: Interrelationships of human chorionic gonadotropin, human placental lactogen, and pregnancy specific beta-1 glycoprotein throughout normal human gestation, Am.J.Obstet.Gynecol.138,1205-1213, 1980
12. Braunstein,G.D., Rasor,J.L., Adler,D., Danzer,H., Wade,M.E.: Serum human chorionic gonadotropin levels throughout normal pregnancy, Am.J.Obstet.Gynecol.126,678-681, 1976

13. Braunstein,G.D., Grodin,J.M., Vaitukaitis,J., Ross,G.T.: Secretary rates of human chorionic gonadotropin by normal trophoblast, Am.J. Obstet.Gynecol.115,447,1973
14. Braunstein,G.D., Karow,W.G., Gentry,W.C., Rasor,J.S., Wade, M.E.: First trimester chorionic gonadotropin measurements as an aid in the diagnosis of early pregnancy disorders, Am.J.Obstet. Gynecol. 131,25, 1978
15. Chard,T., Grudzinskas,J.G.: Biochemical assessment of placental function: Early pregnancy, Clin.Obstet.Gynaecol.13,553-569, 1986
16. Chatterton,R.T.: Pregnancy tests, Sciarra Gynecology and Obstetrics, Vol.2,Chap.3,1-4, 1987
17. Crosignani,P.G., Trojsi,L., Attanasio,A.E.M.: Value of hCG and hCS measurement in clinical practice, Obstet.Gynecol.44,673, 1974
18. Danforth,D.N.: Normal pregnancy, Obstetrics and Gynecology,Part II, 5th edition, 1986
19. Duff,G.B., Evans,J.J., Legge,M.: A study of investigations used to predict outcome of pregnancy after threatened abortion,Br.J.Obstet. Gynaecol.87,194-198, 1980
20. Enzygnost-SP1: Solid phase enzyme immunoassay (ELISA) for the determination of human pregnancy specific beta-1 glycoprotein, Behringwerke Research, Behringwerke AG,Marburg , 1987
21. Gartside,M.W., Tindall,V.R.; The prognostic value of human placental lactogen (hPL) levels in threatened abortion, Br.J.Obstet.Gynaecol. 82,303-309,1975
22. Grudzinskas,J.G., Gordon,Y.B.: Identification of high risk pregnancy by the routine measurement of pregnancy specific beta-1 glycoprotein, Am.J.Obstet.Gynecol. 147,10-12, 1983
23. Gürgüç,C.A.: Doğum Bilgisi, III.Baskı,A.Ü.Tıp Fakültesi yayını,1976
24. Hertz,J.B., Schultz-Larsen,P.: Human placental lactogen, pregnancy specific beta-1 glycoprotein and alpha fetoprotein in serum in threatened abortion, Int.J.Gynaecol.Obstet., 21,111-117, 1983
25. Hertz.J.B.: Diagnostic procedures in threatened abortion, Obstet. and Gynecol., 64,223-229,1984
26. Ho,P.C., Jones,W.R.: Pregnancy specific beta-1 glycoprotein as a prognostic indicator in compliations of early pregnancy, Am.J.Obstet. Gynecol., 138,253-256, 1980
27. Hobbins,J.C., Winsberg,F., Berkowitz,R.L.: Early pregnancy, Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, 2nd.ed.,1983

28. Howard, J.O., Dickey, R.P.: Evaluation and management of threatened and habituel first trimester abortion, *Advances in Clinical Obstetrics and Gynecology*, Vol.2,7-33, 1984
29. HCG Double Antibody, Diagnostic Products Corporation (DPC), 1985
30. Human Placental Lactogen, Diagnostic Products Corporation (DPC), 1983
31. Huttenmoser, J.L., Weil-Franck, C., Bischof, P.: The disappearance rate of SPI in normal and pathological pregnancies, *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 94,420-424, 1987
32. Ito, V., Higashi, K.: The discovery of hPL, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 120, 427, 1974
33. Jouppila, P., Tapanainen J., Huhtaniemi, I.: Plasma hCG levels in patients with bleeding in the first and second trimesters of pregnancy, *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 86,343, 1979
34. Josimovich, J.B., Fuchs, F.: *Placental Lactogen and Pituitary Prolactin, Endocrinology of Pregnancy*, 3th.ed., 8,144-160, 1983
35. Kandemir, E., Tezcan, S., Üner, M.: Plasenta fonksiyonlarının araştırmasında serumda hPL seviyesi tayini-Ön Çalışma, *A.Ü.T.F. M., Vol. XXIX Sayı III*, 573-584, 1976
36. Kaplan, L.S.: Report of the 3th Ross Conference on Obstetric Research-Human chorionic somatomammotropin, 75-80
37. Karg, N.J., Csaba, I.F., Than, G.N., Arany, A.A., Szabo, D.G.: The prognosis of the possible foetal and placental complications during delivery by measuring maternal serum levels of pregnancy specific beta-1 glycoprotein, *Arch.Gynecol.*, 231,69-73, 1981
38. Kauppila, A., Heikinheime, M., Lohela, H.: Human chorionic gonadotrophin and pregnancy specific beta-1 glycoprotein in predicting pregnancy outcome and in association with early pregnancy vomiting, *Gynecol. Obstet. Invest.*, 18,49-53, 1984
39. Keller, P.C., Gerber, C., Greub, H.: Metabolic characterization of protein hormones of the human placenta, *Acta Endocrinol. (Suppl.155)* 67,85, 1971
40. Lauersen, N.H., Schaefer, G.: Spontaneous and therapeutic abortion, complications in obstetric and gynecologic surgery, Harper Row Pub., 70-96, 1981
41. Lenton, E.A., Grudzinskas, J.G., Gordon, Y.B., Chard, T., Cooke, I.D.: Pregnancy specific beta-1 glycoprotein and chorionic gonadotrophin in early human pregnancy, *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 60 489-492, 1981

42. Masson,G.M., Anthony,F., Wilson,M.S., Lindsay,K.: Comparison of serum and urine hCG levels with SP1 and PAPP-A levels in patients with first trimester vaginal bleeding, *Obstet. Gynecol.*, 61,2,223-226, 1983
43. Masson,G.M., Anthony,F., Wilson,M.S.: Value of SP1 and PAPP-A in the clinical management of threatened abortion, *Br.J.Obstet. Gynaecol.*, 90,146-169, 1983
44. Masson,G.M.,Antony,F., Chau,E.: Serum chorionic gonadotrophin (hCG), schwangerschaftsprotein-1 (SP1), progesterone and oestradiol levels in patients with nausea and vomiting in early pregnancy,*Br.J.Obstet Gynaecol.*,92,211-215, 1985
45. Morisade,M., Yamaguchi,H., Lizuka,R.: Immunobiological function of the syncytiotrophoblast, A New Theory, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 125,3, 1976
46. O'Brien,T.J., Engvall,E., Schlaer,T.H., Morrow,C.P.: Trophoblastic disease monitoring-Evaluation of pregnancy specific beta-1 glycoprotein, *Am.J.Obstet.*,138,313, 1980
47. Peeters,L.L., Lemons J.A., Niswender,G.D., Battaglia,F.C.: Serum levels of human placental lactogen and human chorionic gonadotropin in early pregnancy-A maturational index of the placenta, *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 126,707-711, 1976
48. Pittaway,M.E., Reisch,R.L., Wentz,A.C.: Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterin pregnancies, *Am.J.Obstet.Gynecol.*, 152,299-302, 1985
49. Pregnancy Specific beta-1 Glycoprotein (SP1): Diagnostic Products Corporation (DPC), 1987
50. Reyes,F.I.: Protein hormones of the placenta, *Sciarra Gynecology and Obstetrics*, Vol.5,39, 1987
51. Saxena,B.B.: Human Chorionic Gonadotropin, *Endocrinology of Pregnancy*, 3th.ed., 50-73, 1983
52. Salem,H.T., Ghaneimah,S.A., Shaaban,M.M., Chard,T.: Prognostic value of biochemical tests in the assessment of fetal outcome in threatened abortion, *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 91,382-385, 1984
53. Sciarra,J.J.: *Gynecology and Obstetrics*, Harper Row Pub., 1987
54. Siiteri,J.E., Koistinen,R., Ranta,T., Stenman,U., Sepala,M.: Use of a rapid radioimmunoassay for SP1 in gynecologic emergencies: Comparison with routine urinary pregnancy test and a rapid RIA for hCG, *Am.J.Obstet.Gynecol.*,139,968-970, 1981
55. Singer,W.,Desjardins,P., Friesen,H.G.; Human placental lactogen: An index of placental function, *Obstet.Gynecol.*, 36,222, 1970

56. Sinosich,M.J., Grudzinskas,J.G., Saunders,D.M.: Placental proteins in the diagnosis and evaluation of the elusive early pregnancy, *Obstet.Gynecol.Surv.*,40,5,273-282, 1985
57. Sorensen,S., Trentemoller,S.: Non-specific serum/plasma response in RIA of SP1 in healthy, nonpregnant subjects, *Clinica Chimica Acta*, 140,101-108, 1984
58. Spellacy,W.N.: Human placental lactogen in high risk pregnancy, *Clin.Obstet.Gynecol.*,16,298, 1973
59. Speroff,L., Glass,R.H., Kase,N.G.: *The Endocrinology of Pregnancy, Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, 3th ed., 1983
60. Sterzik,K., Wenske,C., Rossmanith,W., Benz,R.: Beta-1 glycoprotein determination in normal and disturbed pregnancy, *Int.J.Gynaecol. Obstet.*,24,65-68, 1986
61. Tamsen,L.: SP1 levels measured by nephelometry in serum from women with vaginal bleeding in the first half of pregnancy, *Acta Obstet. Gynecol.Scand.*, 63,311-315, 1984
62. Tatra,G., Kemeter,P.: Detection of SP1 by enzyme immunoassay in early pregnancy, *Arch. Gynecol.*, 233,149-153, 1983
63. Teisner,B., Grudzinskas,J.G.: Conversion of beta SP1 to alpha SP1 by acidification: An artefact, *Arch.Gynecol.*,231,141, 1982
64. Towler,C.M., Horne,C.H.W., Jandial,V., Campbell,D.M.: Plasma levels of SP1 in normal pregnancy, *Br.J.Obstet.Gynaecol.*, 83,775-779, 1976
65. Voster,C.Z., Pannah,P.R., Slabber,L.F.: The prognostic value of serum hPL determinations in early pregnancies, *Am.J.Obstet.Gynecol.*,128, 879, 1977
66. Westergaard,J.G., Sizaret,P.H., Hindersson,P.: SP1 in patients with trophoblastic disease: Molecular heterogeneity and a SP1 consuming factor, *Acta Path. Microbiol.Scand.Sect.C.*,88,233, 1980
67. Westergaard,J.G., Sinosich,M.J., Bugge,M., Madsen,L.T.: PAAP-A in the prediction of early pregnancy failure, *Am.J.Obstet. Gynecol.*, 145,67-69, 1983
68. Westergaard,J.G., Grudzinskas,J.G., Teisner,B.: Does ultrasound examination render biochemical tests obsolete in the prediction of early pregnancy failure?, *Br.J.Obstet. Gynaecol.*,92,77-83, 1985
69. Williams,J.W.: *Abortion, Obstetrics*,15th ed.,483-515, 1971
70. Yavuz,H.: *Kadın Genital Kanserleri*, 365-384, 1978
71. Yen,S.S.C.: *Protein hormones of the placenta, decidua, and fetal membranes, Reproductive Endocrinology*, 2nd ed., 758-769, 1986