

İlk Trimester Abortus İmminens Olgularında Maternal Serum CA-125 Ölçümünün Prognostik Değeri

Tevfik YOLDEMİR, Ahmet VAROLAN, Başak BAKSU, Aysin ARAS, İnci DAVAS
Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği - İSTANBUL

ÖZET

İLK TRİMESTER ABORTUS İMMİNENS OLGULARINDA MATERNAL SERUM CA-125 ÖLÇÜMÜNÜN PROGNOSTİK DEĞERİ

Amaç: Fetal membranlar veya desidual epitelyal bazal membranında hasar, maternal serum CA-125 düzeyinde artışa yol açar. Abortus imminens olgularında desidual harabiyet olması durumunda maternal serum CA-125 değerlerinin ölçülmesi prognoza ışık tutabilir.

Yöntem: Kliniğimize başvuran 40 abortus imminens ve 40 sağlıklı, 6-12 gebelik haftasında tekiz gebelik olgusunda, antekübital venden alınan kanda eş zamanlı sandviç-solid faz RIA yöntemi ile maternal serum CA-125 düzeyleri bakıldı. Gebeler 20. gebelik haftasına kadar takip edildi.

Bulgular: Çalışma grubunda maternal serum CA-125 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu. Abortusla sonlanan abortus imminens olgularında maternal serum CA-125 düzeyleri, gebeliği sağlıklı devam eden abortus imminens olgularına göre çok ileri düzeyde anlamlı olarak yüksekti. Gebeliği sağlıklı devam eden abortus imminens olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı fark saptanmadı. Maternal serum CA-125 düzeyi için üst sınır 60 U/ml olarak alındığında, spontan abortusu belirlemede sensitivite %66, spesifisite %100, pozitif prediktif değer %100, negatif prediktif değer %92 olarak bulundu.

Sonuç: İlk trimester düşük tehdidi vakalarında, maternal serum CA-125 düzeylerinin bakılması, üst sınır 60 U/ml kabul edildiğinde, prognozu belirleme konusunda yararlı olacaktır.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, CA-125, Prognoz

SUMMARY

THE SIGNIFICANCE OF MATERNAL SERUM CA-125 CONCENTRATION IN THE PROGNOSIS OF THREATENED ABORTION IN THE FIRST TRIMESTER

Background and Objective: Disruption of epithelial basal membranes of fetal membranes or decidua causes CA-125 concentrations to raise in the maternal sera. If there exists decidual disruption in threatened abortion, then measurement of levels of CA-125 in maternal sera may provide evidence for the prognosis.

Methods: Forty cases of threatened abortion and 40 healthy singleton pregnancies of 6-12 gestational weeks are recruited into study. CA-125 concentrations are studied in maternal sera taken from antecubital veins by concomitant sandwich-solid phase radio immune assay method. All patients are followed up to 20th gestational week.

Results: CA-125 levels in maternal sera of threatened abortion cases are significantly higher than in the control group. In patients ending with spontaneous abortion in the study group, CA-125 levels in maternal sera are significantly higher than in those with continuation of healthy pregnancies of the study group. There exits no difference between the control group and healthy-on-going pregnancies of the study group. When the highest cut-off value is accepted as 60 U/ml, the sensitivity is 66%, specificity is 100%, positive predictive value is 100% and the negative predictive value is 92% in predicting the occurrence of spontaneous abortion.

Conclusion: When the highest cut-off value for CA-125 levels in the maternal sera is accepted as 60 U/ml for cases of abortus immimens in the first trimester, this may have a significance in predicting the prognosis of threatened abortion.

Key Words: Thretened abortion, CA-125, Prognosis

Ocak-Haziran 2000 tarihleri arasında Şişli Etfal Eğitim Araştırma Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne başvuran 40 abortus imminens olgusu ile 40 sağlıklı gebe çalışmaya alındı. Vajinal kanaması ve/veya abdominal ağrısı olan, servikal açıklığı ve efasını olmayan, abortus imminens tanısı alan tüm hastalarda spekulum muayenesi yapılarak diğer vajinal kanama nedenleri ayırt edildi. Çalışmaya alınma kriterleri şunlar olarak saptandı: habitual abortus öyküsü olmaması, tekiz gebelik, 6-12 gebelik haftası arasında olmak, ultrasonografik ölçümler ile son adet tarihinin uyumlu olması, fetal kardiak aktivitenin bulunması, pelvik enflamatuvar hastalık, endometriozis ve over kisti olmaması. Aynı özelliklere sahip, kanamasız, 40 sağlıklı gebe de kontrol grubu olarak seçildi.

Tüm gebelerde antekübital venden 5 ml periferik kan örneği alınarak hemen 15 dakika 2000 devirde santrifüj edilerek serumlar ayrıldı. Serumlar çalışılana kadar -20°C'de saklandı.

Maternal serum CA-125 ölçümü için eş zamanlı sandviç-solid faz 'Radio immune assay' (RIA) yöntemi olan CENTOCOR CA-125 kiti kullanıldı.

Abortus imminens olgularına sadece yatak istirahati uygulandı. Çalışmaya alınan tüm gebeler, 20. gebelik haftasına kadar haftada bir kontrole çağrılarak takip edildi.

Verilerin istatistiksel analizi, Mann-Whitney U Testi ve t-test kullanılarak elde edildi.

BULGULAR

Çalışma grubuna alınan 40 abortus imminens olgusu 20. gebelik haftasına kadar izlendi. Olgulardan 8'i abortus ile sonlanırken kalan gebelikler sağlıklı olarak devam etti. Çalışma grubu, abortusla sonlananlar grup 1 (n=32) ve sağlıklı devam edenler grup 2 (n=40) olarak ayrıldı. Kontrol grubu ise grup 3 olarak ele alındı.

Tüm grupların ortalama maternal serum CA-125 değerleri ve standart deviasyonları Tablo 1'de gösterilmiştir.

Gruplar arası ortalama maternal serum CA-125 değerlerini karşılaştırılması Mann-Whitney U Testi ve t-test ile yapıldı. Sonuçlar Tablo 2'de yer almaktadır.

Çalışma grubunun (grup 1+2) ortalama mater-

Tablo 2. Ortalama Maternal Serum CA-125 Düzeylerinin Gruplar Arası Karşılaştırılması

	Gruplar			
	G1-G2	G2-G3	G1-G3	(G1+G2)-G3
CA-125	Z=5.79 p<0.001	Z=0.31 p>0.05	Z=5.60 p<0.001	t=1.90 p<0.05

nal serum CA-125 değerleri kontrol grubundan (grup 3) anlamlı olarak yüksekti (p<0.001).

Abortusla sonlanan abortus imminens olgularının (grup 1) ortalama maternal serum CA-125 değerleri, gebeliği sağlıklı devam eden abortus imminens (grup 2) olgularına göre istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.05).

Yine, abortusla sonlanan abortus imminens olgularının (grup 1) ortalama maternal serum CA-125 değerleri, kontrol grubuna (grup 3) göre ileri derecede anlamlı olarak yüksekti (p<0.001).

Gebeliği sağlıklı devam eden abortus imminens (grup 2) olguları ile kontrol grubunun (grup 3) ortalama maternal serum CA-125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p>0.05).

Çalışma grubundaki tüm hastalarda maternal serum CA-125 değerlerinde üst sınır 60 U/ml olması durumunda, spontan abortusu belirleme açısından sensitivite %66, spesifisite %100, pozitif prediktif değer %100 ve negatif prediktif değeri %92 olarak bulundu.

TARTIŞMA

CA-125 glikoprotein yapısında yüksek molekül ağırlıklı bir onkofetal antijendir (8). Sağlıklı kişilerde normal üst sınır 35 U/ml olarak kabul edilmiştir. Epitelyal over karsinomlu hastaların %82'sinin serumunda yüksek olarak saptanmıştır (9). Ayrıca tuba, endometriyum ve endoserviksın ilerlemiş adenokarsinomlarında, bazı ekstragenital kanserlerde de (pankreas, akciğer, kolon, rektum, meme gibi) serum konsantrasyonu yüksek bulunmuştur (2,10,11). Maligniteler dışında karaciğer yetersizliği, alkolik siroz, peritonit, laparotomi gibi peritoneal irritasyona yol açan durumlarda da serum CA-125 değerleri yükselmektedir (12). Benign hastalıklarda ise %6 oranında 35 U/ml üstünde saptanmıştır. Özellikle doğurganlık çağındaki kadınlarda normal menstrüasyon, luteal faz, gebelik, endometriozis, myom, adenomyozis, pelvik enfeksiyon, salpenjit, düşük tehtidi, rüptüre ektopik gebelik, overyan hiperstimülasyon gibi fizyolojik ve benign durumlarda serum düzeylerinin artması CA-125'in

Tablo 1. Ortalama Maternal Serum CA-125 Değerleri

Gruplar	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
G1 (n=8)	36.8	149.0	74.2±28.9
G2 (n=32)	4.4	46.9	23.8±9.6
G1+G2 (n=40)	4.4	149.0	33.7±25.6
G3 (n=40)	4.8	78.8	22.9±14.5

Tablo 3. Maternal Serum CA-125 Konsantrasyonu > 60 U/ml olduğunda prognostik önemi

	Çalışma Grubu (n=40)	
	Abortusla sonlanan (n=8)	Gebeliği devam eden (n=32)
CA-125		
>60 U/ml	5	-
<60 U/ml	3	32
Sensitivite	%66	
Spesifisite	%100	
Pozitif prediktif değer	%100	
Negatif prediktif değer	%92	

ayırdedici gücünü azaltmaktadır (12).

Gebelik sırasında ilk trimester boyunca orta derecede yükselen maternal serum CA-125 değerleri, ikinci ve üçüncü trimesterde gebelik öncesi düzeylere düşer (2,4-7). Biz de normal gebelerde ilk trimester ortalama maternal serum CA-125 düzeylerini 22.90 ± 14.51 U/ml olarak saptadık.

Gebelik boyunca amniyos sıvısında CA-125 konsantrasyonunun yüksek olmasına rağmen 1. trimesterden sonra anne serum düzeylerinin düşük olması, maternal dolaşıma geçişin sonradan azalmasındandır. Erken gebelik döneminde henüz geçirmeyen gestasyonel kese endometriyal kaviteyi oblitere etmediği için desidua CA-125 maternal kompartmana tubal reflü yoluyla geçip peritoneal lenfatiklerce absorbe edilirken gebelik ilerledikçe desidua kapsularisin desidua parietalis ile birleşmesi sonucu endometriyal kavitenin oblitere olmakta ve geçiş azalmaktadır (5).

Jacobs ve arkadaşları en yüksek maternal serum CA-125 düzeylerine 6-7. gebelik haftasında, Barbati ve arkadaşları 7-8. gebelik haftasında, Kobayashi ile Öçer ve arkadaşları ise 10. gebelik haftasında ulaştığını bildirmişlerdir (1,4,13,14). Çalışmamızda en yüksek maternal serum CA-125 düzeylerine 8. gebelik haftasında ulaşılmıştır.

Quirk ve arkadaşları 1998 yılında amniyotik epitelyal hücreleri çevreleyen interselüler kanalliküllerde CA-125 varlığını göstermiş ve amniyotik CA-125'in en önemli kaynağının desidua olduğunu ileri sürmüşlerdir (5,13). Desidua ve amniyotik membranların epitelyal hücre sitoplazmalarında, sitozolik fraksiyonda yoğun biçimde CA-125 bulunan koryonik membranlar ve plasentada gözlenmez (1). En yüksek CA-125 değerlerine desidua rastlanır (1,15). Ayrıca, embriyonal çöломik epitel ve türevlerinde (periton, perikard, plevra), Müller kanalından gelişen corpus uteri, serviks ve tuba epitelinde de CA-125 saptanmıştır (16).

Fetal membranlar veya desidua epitelyal bazal

membranındaki hasar, maternal CA-125 seviyesinde artışa yol açar (13,17,18). Bu artış spontan abortusun belirleyicisi olabilir. Ancak, 'blighted ovum', 'empty sac' gibi erken gebelik anomalilerinde düşük tehtidi varlığında maternal serum CA-125 düzeylerinde yükselme gözlenmemiştir (19). Bu nedenlerle, abortus imminenste fetal canlılık gözönüne alınmaksızın, desidua harabiyetin olması durumunda maternal serum CA-125 düzeylerinin ölçülmesi prognoz ile yakından ilişkilidir (13,14).

Çalışmamızda abortus imminens ile izlenen 40 hastanın 8'i spontan abortusla sonuçlanmıştır. Abortus oranımız %20'dir.

Karateke ve arkadaşları abortusla sonlanan abortus imminens olgularında ortalama maternal serum CA-125 düzeyini 72.00 ± 38.14 U/ml olarak bildirmişlerdir (20). Biz de bu değeri anlamlı ölçüde yüksek bulduk (74.23 ± 28.90 U/ml). Abortus imminens grubunda ortalama maternal serum CA-125 düzeyi sağlıklı gebelere göre anlamlı derecede yüksektir. Abortusla sonuçlanan abortus imminens grubunun (grup1) ortalama maternal serum CA-125 düzeyi, hem gebeliği devam eden abortus imminens grubu (grup 2) hem de kontrol grubunun (grup 3) değerlerinden çok ileri derecede yüksek olarak saptadık.

Karateke ve arkadaşları maternal serum CA-125 üst sınırını 60 U/ml olarak aldıklarında, maternal serum CA-125 düzeylerinin spontan abortusu belirlemedeki sensitivitesini %61, spesifitesini %87, negatif prediktif değerini %80, pozitif prediktif değerini %72.7 olarak bildirmişlerdir (20). Çalışmamızda maternal serum CA-125 üst sınırını 60 U/ml olarak aldığımızda bu değerleri sırasıyla %66, 100, 92, 100 olarak hesapladık.

Çalışma sonuçlarımız, maternal serum CA-125 ölçümünün abortus imminens olgularında prognozu belirlemede yararlı olabileceğini göstermektedir.

SONUÇ

Maternal serum CA-125 düzeyinin üst sınırı 60 U/ml olarak alındığında, abortus riski anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İlk trimesterde düşük tehtidi olgularında maternal serum CA-125 düzeylerinin belirlenmesinin prognoz açısından yararlı olduğu saptanmıştır.

KAYNAKLAR

- Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinskas JG. The distribution of CA-125 in the reproductive tract of pregnant and non-pregnant women. Br J Obstet Gynecol 1988; 95: 1190-4
- Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA-125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. Cancer 1986; 57: 1327-9

3. O'Brien JT, Hardin WJ, Bannon AG. CA-125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 150-7
4. Barbati A, Ancechi M, Alberti P. Ontogeny of CA-125 antigen in pregnancy: Immunoradiometric determination in amniotic fluid and immunohistochemical localization in fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160: 514-7
5. Quirk GJ, Brunson LG, Long AC. CA-125 in tissues and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159: 644-9
6. Witt RB, Wolf CG, Wainwright JC. Relaxin, CA-125, progesteron, estradiol, shwangerschaft protein and human chorionic gonadotropic predictors of outcome in threatened and non-threatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990; 53: 1029-34
7. Check HJ, Mowroozi K. Serum CA-125 levels in early pregnancy and subsequent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 742-6
8. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68: 1331-7
9. Bast RC, Klug TL, St. John E, Jenison E, Nilof J.M. A radioimmunassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309: 883-7
10. Malkasian GD, Podratz KC, Stanhope CR, Ritts RE, Zurawski VR. CA-125 in gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 515-8
11. Nilof JM, Klug TL, Schaeztl E, Zurawski VR, Knapp RC, Bast RC. Elevation of serum CA-125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 148: 1057-62
12. Atasü T, Aydınlı K: CA-125. *Jinekolojik Onkoloji* 1996; 1: 82-90
13. Kobayashi F, Sagawa N, Nakaruma K, Nogogaki M, Ban C. Mechanism and clinical significance of elevated CA-125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 160: 563-6
14. Öçer F, Beşe T, Saridoğan E, Aydınlı K, Atasü T. The prognostik significance of maternal serum CA-125 measurements in threatened abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 42: 137-42
15. Kobayashi F, Sagawa N, Nanbu Y, Nakaruma K, Nonogaki M. Immunohistochemical localization and tissue levels of tumor-associated glycoproteins, CA-125 and CA 19-9 in the decidua and fetal membranes at various gestational ages. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1232-8
16. Nanbu Y, Fujii S, Konishi I, Nonagaki H, Mori T. CA-125 in the epithelium closely related to the embryonic ectoderm: The periderm and amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 462-7
17. Check JH, Nowrozii K, Vaze M, Wapner R, Seefried L. Very high CA-125 levels during early first trimester in three cases of spontaneous abortion with chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 162: 674-7