

Histopatolojik Olarak Ektopik Gebe Olduğu Kanıtlanan Hastalarda Serum Ca-125, Östradiol ve Progesteron Düzeyleri**Serum Ca-125, Estradiol And Progesterone Levels In Histopathologically Confirmed Ectopic Pregnancy Cases**And YAVUZ¹, Mehmet Özgür AKKURT¹, Gökhan KARAKOÇ², Mehmet Muammer DOĞAN³, Yakup YALÇIN¹, Burak TATAR¹¹ Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D., Isparta, Türkiye² Maltepe ÇİK Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye³ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye**ÖZET****Amaç:** Serum östradiol, progesteron, E2-P oranı ve kanser antijen 125 düzeylerinin normal gebelik ve ektopik gebeliği olan hastalarda karşılaştırılarak, bu parametrelerin ektopik gebeliğin erken tanısında muhtemel etkisinin belirlenmesi amaçlanmaktadır.**Gereç ve Yöntemler:** Çalışma grubuna; ektopik gebelik tanısı ile opere olup histopatolojik olarak tanısı doğrulanan 100 hasta dahil edildi. Kontrol grubunda ise 6-8 haftalar arasında normal intrauterin gebeliği olan 100 kadın çalışmaya dahil edildi. Gruplar kan Ca-125, E2 ve P seviyesi açısından karşılaştırıldı. Çalışma grubundaki 10 hastaya laparatomik yaklaşım, 90 hastaya laparoskopik yaklaşım yapıldı. Ektopik gebeliklerin 30'unda rüptür saptandı. 89 hastaya salpenjektomi yapılırken, 11 hastaya salpingostomi yapıldı.**Bulgular:** Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ektopik gebelik grubunda Ca-125, E2, P ve E2-P oranı istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Ektopik gebelikler kendi içinde değerlendirildiğinde rüptüre olan ve olmayan ektopik gebelerin E2-P oranı, E2, P ve Ca-125 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı.**Sonuç:** Çalışmamızda değerlendirdiğimiz E2, P, E2-P oranı ve Ca-125 ölçümü ektopik gebelik tanısında faydalı markerler olmakla birlikte ektopik gebeliğin teşhisinde tek başına yetersizdir. Yine bu parametreler ektopik gebeliğin rüptüre olup olmadığının ayırımında yetersizdir.**Anahtar Kelimeler:** CA-125 antijeni, gebelik, ektopik, östradiol, progesteron**ABSTRACT****Aim:** To compare the serum, estradiol, progesterone, E2-P ratio and cancer antigen 125 levels between intrauterine pregnancy and ectopic pregnancy, to investigate the probable role of these markers for early diagnosis of ectopic pregnancy. .**Material and Methods:** 100 patients who had diagnosis of histopathological confirmed ectopic pregnancy were defined as study group. 100 women with intrauterine, single, 6-8 weeks of gestation were defined as control group. Serum levels of CA-125, E2 and P were compared between groups. Ninety patients underwent laparoscopic surgery for ectopic pregnancy and 10 patients underwent laparotomy. Eighty-nine patients had salpingectomy and 11 of them had salpingostomy.**Results:** When we compared with control group, serum Ca-125, E2, P levels and E2-P ratio were lower in ectopic pregnancy group. The difference between these two groups were statistically significant. There is no statistically significant difference in E2-P ratios, E2, P and Ca-125 levels when the ectopic pregnancy group were divided into two groups as ruptured and non-ruptured.**Conclusion:** According to our findings, Ca-125, estradiol, progesterone levels and estradiol-progesterone ratio are useful but not satisfactory markers in the early diagnosis of ectopic pregnancy. Moreover, these parameters cannot be used in the diagnosis of rupture in ectopic pregnancy.**Key Words:** CA-125 antigen, pregnancy, ectopic, estradiol, progesterone

Yazışma Adresi/ Correspondence Address:

And Yavuz

Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Isparta, Türkiye

Tel/Phone: 0506 222 40 75

E-mail: andyavuz@gmail.com

Geliş Tarihi/ Received: 01.05.2015

Kabul Tarihi/ Accepted: 29.05.2015

Giriş

Fertilize olmuş ovumun uterin kavite dışında farklı bir bölgeye yerleşmesi olarak tanımlanan ektopik gebelik, en sık tubal bölgede yerleşim göstermektedir. Tüm gebeliklerin yaklaşık % 2'si ektopik gebeliktir (1). Anne ölümlerinin gelişmekte olan ülkelerde % 4.9' undan, İngiltere ve Amerika Birleşik Devletlerinde ise %3-4'ünden ektopik gebelik sorumludur (2). Son yıllarda ektopik gebelik insidansında belirgin bir artış gözlenmiştir. Erken ektopik gebelik (rüptüre olmadan) teşhisi, hastaların sonraki fertilitelerini korumak için konservatif tedavi yapmaya izin verir. Halen erken dönemde transvajinal ultrason ve β -hCG ile kesin tanı konulamamaktadır. Bu yüzden başka tanısal testlere ihtiyaç vardır.

Kanser antijen 125 (Ca-125); kadın genital trakt mukozası ve over germinal epiteli kaynaklı glikoprotein yapıda çölemik epitel yüzey antijenidir (3). Fetal koryon, amniotik mayi ve maternal desidua önemli miktarda Ca-125 vardır (4). Fetal dokuların uterusun dışındaki dokulara yerleştiği durum olan ektopik gebelikte serum düzeyinde değişiklikler beklenir. Gebelikte ve over kanserinde yükselir. Ca-125 seviyesi gebeliğin ilk trimesterinde en yüksek seviyesine çıkar ve 16 ve 17. haftalara kadar yüksek kalır. Gebeliğin 2. ve 3. trimesterinde gebe olmayan kadınlardaki serum konsantrasyon düzeyine iner. Maternal serumdaki yüksek Ca-125 seviyesinin kaynağı plental ayrılma ve koryonik invazyondan etkilenen desidua hücreleridir.

Serum progesteron (P) değerleri ilk 8-10 hafta neredeyse sabit kalır. 25 ng/ml üzerindeki değerler %97.5 sensitivite ile ektopik gebeliği ekarte edebilmekte iken, 5 ng/ml altındaki değerler sağlıklı bir gebeliğin olmadığını göstermektedir. 5 ng/ml nin altındaki progesteron değerleri ektopik gebeliği %70-90 sensitiviteyle ve %30-99 spesifiteyle gösterebilmektedir. Bu hormon kadınlardaki ektopik gebelik riskini gösterirken, ektopik gebelik ve non-viabl intrauterin gebelik arasındaki farkı gösteremez (5). Özetle tek serum P ölçümü gebenin ektopik gebelik açısından yüksek riskli olup olmadığı konusunda yardımcı olabilir.

Fallop tüpünün morfolojik ve fonksiyonel bütünlüğünün östradiol (E_2) bağımlı olduğu konusunda güçlü kanıtlar vardır (6). E_2 'nin biyolojik etkisi östrojen reseptör (ER) aktivasyonu ile sağlanır (7). Fizyolojik düzeydeki E_2 'nin normal tubal fonksiyonlar üzerinde önemli etkisi vardır. Anormal E_2 bağımlı ER

uyarılmasının fallop tüpü hastalıklarına yol açtığına dair tartışmalar vardır (8). Başarılı uterin implantasyon E_2 ve P dengede olması ile mümkündür (9). Bu yüzden ektopik gebelikte E_2 ve P düzeylerinin değişmesi beklenir.

Gereç ve Yöntemler

Ocak 2008 ve Eylül 2010 tarihleri arasında Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran toplam 200 hasta çalışma kapsamına alındı. Tüm hastaların yazılı ve sözlü onamları alındı. Hastalar iki grup içinde incelendi. Birinci gruba son adetene göre 6-8 haftalık olan 100 adet normal intrauterin tekil gebeliği olan olgular ikinci gruba ise ektopik gebelik nedeniyle opere olan ve patoloji sonucu ektopik gebelik olarak raporlanan 100 hasta dahil edildi. Her iki grupta sistemik hastalığı olan, ilaç kullanan ve adneksiyal kitlesi olan hastalar çalışma dışında tutuldu. Hastalardan Ca-125, E_2 ve P düzeyi ölçümü yapıldı.

İstatistiksel analizler, Statistical Package for Social Sciences (SPSS) 11.5 (Inc. Chicago, Illinois, USA) yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Gruplara ait sürekli değişkenlerin dağılımı Kolmogorov Smirnov Testi ile analiz edildi. Katılımcılara ait sürekli değişkenler parametrik test varsayımlarını karşıladığında Student t Testi, karşılamadığında Mann Whitney U Testi ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler için yapılan analizlerde en küçük beklenen değer dikkate alınarak Pearson ve Yate Ki-kare testleri kullanıldı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Ektopik gebelik grubundaki 100 hastanın 30'u rüptüre ektopik gebelikti. 70'i ise rüptüre olmamış ektopik gebelikti. Bunlardan; 90 tanesine laparoskopik yaklaşım, 10 tanesine laparatomik yaklaşım yapıldı. 11 hastaya salpingostomi, 89 hastaya salpenjektomi yapıldı.

Kontrol ve ektopik gebelik olgularının parametrelerinin karşılaştırılması:

Kontrol grubunun E_2 , P, E_2/P oranı ve Ca-125 düzeyleri ektopik gebelik grubunun düzeylerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (sırasıyla $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$, $p < 0.001$) (Tablo 1).

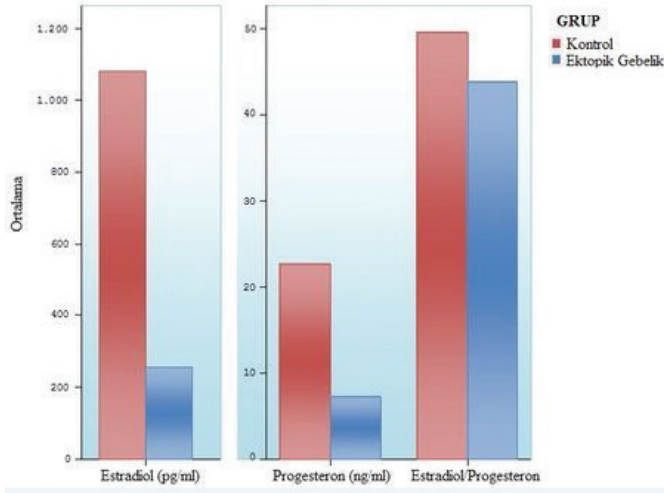
Tablo 1: Katılımcıların E_2 , P, E_2/P oranı ve Ca-125 değerleri.

	GRUP								p
	Kontrol Grubu (n=100)				Ektopik Gebelik (n=100)				
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
Estradiol (pg/ml)	1074.48	781.5	114	4281	251.1	456.93	13	4129	<0.001
Progesteron (ng/ml)	22.66	12.35	8.19	60	7.39	8.15	0.8	60	<0.001
Estradiol/Progesteron	49.55	26.98	4.97	148.61	43.77	51.47	3.32	408	<0.001
Ca-125 (U/ml)	35.99	33.51	6.4	207	28.07	40.03	2.9	344	<0.001

Mann-Whitney U Test

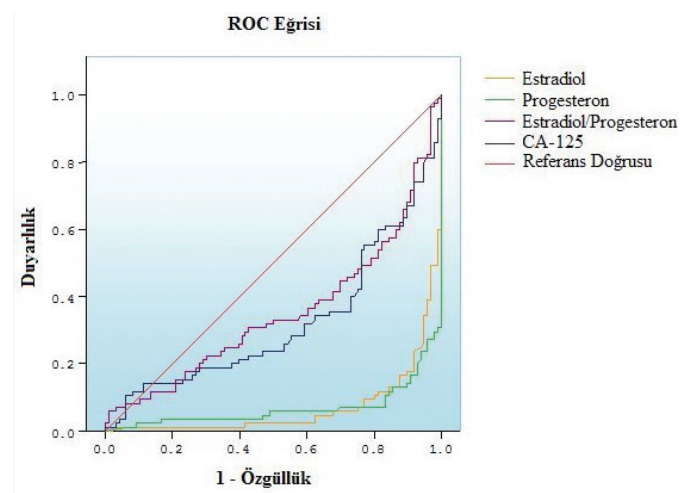
Çalışmamızda, normal gebelik grubunda serum P median değeri 22.66 ng/ml, ektopik gebelik grubunda 7.39 ng/ml olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara göre; P düzeyleri açısından normal gebelik ile ektopik gebelik grupları arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmuştur. Çalışmamızda; tek sefer serum P ölçümünün

anormal gebelikleri normal gebeliklerden ayırabileceği gösterilmiştir. 22 ng/ml üzerindeki P değerlerinde gebeliklerin %97'si normal gebelik iken, 5 ng/ml altındaki P değerlerinde hiç normal gebeliğe rastlayamadık.

Şekil 1: Kontrol ve ektopik gebelikte estradiol, progesteron ve estradiol/progesteron oranının karşılaştırılması

E_2 değeri ektopik gebelik grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. 200 pg/ml'nin altındaki E_2 düzeyinde gebeliklerin % 96'sı ektopik gebelik iken, 750 pg/ml'nin üzerindeki E_2 değerlerinde gebeliklerin % 97'sinin intrauterin gebelik olduğu görüldü.

Kontrol ve ektopik gebelik grupları için E_2 (0.068), P (0.068), E_2/P (0.351) ve CA-125 (0.321) ROC eğrilerinin eğri altı alanları, bu parametrelerin ektopik gebelik tanısı için kullanılmayacağını gösterdi (Şekil 2).

Şekil 2: Kontrol ve ektopik gebelik grupları için E_2 (0.068), P (0.068), E_2/P (0.351) ve CA-125 (0.321) ROC eğrileri

Rüptüre olan ve olmayan ektopik gebelik olgularının parametrelerinin karşılaştırılması:

Ektopik gebelik grubu kendi içinde değerlendirildiğinde; rüptüre olan grup ile rüptüre olmayan grubun E_2 , P, E_2/P ve Ca-125 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2. Rüptüre olan ve olmayan ektopik gebelik E_2 , P, E_2/P ve Ca-125 değerleri.

	GRUP								p
	Rüptüre Olmayan (n=70)				Rüptüre Olan (n=30)				
	Ort	SS	Min	Maks	Ort	SS	Min	Maks	
Estradiol (pg/ml)	284.31	526.64	24.90	4129	163.90	140	13	631	0.153
Progesteron (ng/ml)	8.14	9.29	0.80	60	5.68	4.11	1.32	14.30	0.233
Estradiol/Progesteron	46.64	57.55	3.32	408	36.14	29.19	6.50	140.22	0.623
CA-125 (U/ml)	29.70	46.21	3.10	344	24.66	19.84	2.90	71	0.938

Mann-Whitney U Test

Tartışma

Stovall ve ark.'nin yaptıkları bir çalışmada, 25 ng/ml üzerindeki P değeri olan gebeliklerin %98'inin normal intrauterin gebelikler olduğu, 5 ng/ml altındaki değerlerde lokalizasyondan bağımsız olarak non-viabl gebelikleri gösterdiğini belirtmişlerdir (10). 1996'da McCord ve ark. 3674 hastada serum P değerlerini karşılaştırmışlardır. Normal gebelerde değerler, ektopik gebeliklere göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur. 17.5 ng/ml cut-off değeri olarak alındığında normal gebelikleri anormal gebeliklerden ayırmada oldukça etkin olduğu belirtilmiştir (11). Mol ve ark. yaptıkları bir 26 meta analizli çalışmada; serum P ölçümünün ektopik gebelik teşhisinde değerli bir araç olduğu gösterilmiştir. 25 ng/ml üzerindeki değerler %97.5 sensitivite ile ektopik gebeliği ekarte edebilmekte iken 5 ng/ml altındaki değerler fetusun canlı olmadığını göstermektedir. Toplam 1107 kadını kapsayan 12 çalışmada sadece %2.6 kadının ektopik gebeliği olduğu halde serum P değeri 20 ng/

ml üzerindedir. 1615 kadını kapsayan 13 çalışmada ise sadece %0.3 kadının serum P değeri 5 ng/ml altında olmasına rağmen canlı intrauterin gebeliği olduğu bulunmuştur. 5 ng/ml nin altındaki P değerleri ektopik gebeliği %70-90 sensitiviteyle ve %30-99 spesifiteyle gösterebilmektedir (12). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla uyumlu olarak ektopik gebelik grubunda P değeri anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Yapılan bazı yayınlarda ektopik gebeliğin yapısal tubal anomalilerden ziyade fonksiyonel olaylardan olabileceğinden söz edilmiştir. 1996 yılında James ektopik gebelik oluşumunda, E_2 -P oranının rolünden söz etmiştir. Kadın hormonlarının tubal kas aktivitesinin ve bunun sonucu olarak da ovumun tubada ilerleyişini etkileyebileceği belirtilmiştir. Yüksek E_2 -P oranı (yüksek E_2 veya düşük P düzeyi) istmusun muskuler tonusunda artışla ovumun tubada retansiyonunu kolaylaştırarak ektopik gebeliğe sebep olabilmektedir. Bunun tersine, düşük E_2 -P oranı olan kadınların anovulatuvar olduğu ve bu kadınlarda

ektopik gebeliğin olmadığını belirtmiştir (13). Bu hipotezin aksine bizim çalışmamızda, E_2 -P oranı ektopik gebelik grubunda anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Diğer belirteçlerden farklı olarak E_2 -P oranı ile ilgili yeterli çalışma henüz mevcut değildir.

Korpus luteum hCG'ye cevap olarak, E_2 üretir. Bu nedenle E_2 luteal fonksiyonu gösteren bir marker olarak kullanılabilir. Meena ve ark'nın 40 ektopik gebede yaptıkları çalışmada ektopik gebelik grubunda E_2 ortalama değerini normal gebelik grubuna göre anlamlı düşük bulmuşlar ve ektopik gebeliğin erken tanısında faydalı bir belirteç olduğunu belirtmişlerdir (14). Bizim çalışmamızda da bu çalışmayla uyumlu olarak ortalama E_2 değeri ektopik gebelik grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Kalsikis ve ark. yaptıkları bir çalışmada Ca125 düzeyini ektopik gebelik grubunda, normal intrauterin gebelik grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulmuşlardır (4). Sadovsky ve arkadaşları 27 ektopik gebe ile 1. trimesterdeki 17 gebenin serum Ca-125 konsantrasyonunu karşılaştırmıştır. Ektopik gebelerde Ca-125 seviyesini intrauterin gebelere göre daha yüksek olduğu sonucunu bulmuşlardır. Bu durumun tubal mukozada oluşan hasarın mukoza hücrelerinden maternal seruma Ca-125 sızıntısını artırması sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir (15). Shimidt ve arkadaşlarının yaptığı geniş çaplı çalışmada ektopik gebelikler ve normal gebelikler arasında Ca-125 düzeyi bakımından anlamlı fark bulunmamıştır (16). Bu durumun tubal mukozada oluşan hasarın mukoza hücrelerinden maternal seruma Ca-125 sızıntısını artırması sonucu ortaya çıktığı belirtilmiştir. Kobayashi ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada; bizim çalışmamızla uyumlu olarak Ca-125 değerini normal gebelerde yüksek bulunurken, ektopik gebeliklerde diğer gruplara göre düşük olarak bulunmuştur (3). Çalışmamızda ektopik gebelik ve kontrol grubu hastaları arasında Ca-125 değerleri istatistiksel açıdan ektopik gebelik lehine anlamlı olarak düşük bulundu.

Sonuç

Ektopik gebelik ve kontrol grubu hastaları arasında değerlendirdiğimiz E_2 , P, E_2 -P oranı ve Ca-125 değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük bulunmuştur ve ektopik gebelik teşhisine yardımcı faydalı belirteçlerdir. Bununla birlikte bu parametreler ektopik gebelik tanısı için tek başına yetersizdir. Hastaların klinik değerlendirmesi yapıldıktan sonra; hastadaki risk faktörlerinin ortaya konulması (yaş, sigara, geçirilmiş pelvik cerrahi ve enfeksiyon öyküsü), USG bulgularının değerlendirilmesi ve bunlara ilave olarak E_2 , P, E_2 /P oranı, Ca-125 değeri, ve β -hCG nin günlük değerlerinin hepsi birlikte değerlendirildiğinde ektopik gebeliklerin ayrımı için yardımcı olacaktır. Yine de ektopik gebeliğin kesin olarak erken dönemde nasıl ve hangi belirteç ya da belirteçlerle saptanacağına cevap bulabilmek için çok sayıda hasta ile yapılacak ayrıntılı prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Goldner TE, Lawson HW, Xia Z, Atrash HK. Surveillance for ectopic pregnancy-United States, 1970-1989. MMWR CDC Surveill Summ. 1993;42:73-85.
2. Rocha Filho EA, Santana DS, Cecatti JG, Costa ML, Haddad SM, Parpinelli MA et al. Awareness about a life-threatening condition: ectopic pregnancy in a network for surveillance of severe maternal morbidity in Brazil. Biomed Res Int. 2014;(2014):965724.
3. Kobayashi F, Takashima E, Sagawa N, Mori T, Fujii S. Maternal serum CA125 levels in early intrauterine and tubal pregnancies. Arch Gynecol Obstet 1993;252: 185-9.
4. Katsikis I, Rousso D, Farmakiotis D, Kourtis A, Diamanti-Kandarakis E, Panidis D. Receiver operator characteristics and diagnostic value of progesterone and CA-125 in the prediction of ectopic and abortive intrauterine gestations. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2006;125:226-32.
5. Malatyalioglu E, Ozer S, Kokcu A, Cetinkaya MB, Alper T, Tosun M. CA-125 levels in ruptured and unruptured tubal ectopic pregnancies. J Obstet Gynaecol Res 2006;32:422-7.
6. Shao R, Feng Y, Zou S, Weijdegård B, Wu G, Brännström M et al. The role of estrogen in the pathophysiology of tubal ectopic pregnancy. Am J Transl Res. 2012;4:269-78.
7. Nilsson S, Makela S, Treuter E, Tujague M, Thomsen J, Andersson G, et al. Mechanisms of estrogen action. Physiol Rev. 2001;81:1535-65.
8. Shao R. Understanding the mechanisms of human tubal ectopic pregnancies: new evidence from knockout mouse models. Hum Reprod. 2010;25:584-7.
9. Wang H, Dey SK. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. Nat Rev Genet. 2006;7:185-99.
10. Stovall TG, Ling FW, Carson SA, Buster JE. Serum progesterone and uterine curettage in differential diagnosis of ectopic pregnancy. Fertil Steril 1992;57:456-7.
11. Mc. Cord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stoval TG, Carson SA: Single progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. Fertil Steril 1996;66:513-6.
12. Mol BW, Lijmer JG, Ankum WM, Van Der Veen F, Bossuyt PM. The accuracy of single serum progesterone measurement in the diagnosis of ectopic pregnancy: meta analysis. Hum. Reprod. 1998;13:3320-7.
13. James WH. Women's hormone concentrations and the increasing rates of ectopic pregnancy. Hum Reprod. 1996;11:233-5.
14. Abdul-Hussein MM, Abdul-Rasheed OF, Al-Moayed HA. The Values of CA-125, Progesterone, β -HCG and Estradiol in the Early Prediction of Ectopic Pregnancy. Oman Med J. 2012;27:124-8.
15. Y. Sadovsky, J. Pineda and J.L. Collins, Serum CA-125 levels in women with ectopic and intrauterine pregnancies, J Reprod Med 1991;36:875-8.
16. Schmidt T, Rein DT, Foth D, Eibach HW, Kurbacher CM, Mallmann P, et al. Prognostic value of repeated serum CA 125 measurements in first trimester pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2001;97:168-73.