

İlk Trimester Abortuslarında Ca-125 ve β -HCG Seviyelerinin Prognostik Önemi

PROGNOSTIC IMPORTANCE OF CA-125 AND β -HCG LEVELS IN FIRST TRIMESTER ABORTUSES

Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU*, Abdülkadir BALTACIOĞLU**,
Orhan S. AKSAKAL*, Oya GÖKMEN***

* Dr., Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Şef Yardımcısı,

** Uz.Dr., Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi,

*** Dr., Dr.Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi, ANKARA

Özet

Amaç: Vajinal kanaması olan ilk trimester gebeliklerinde prognozun belirlenmesinde CA-125 ve β -HCG ölçümlerinden faydalanılıp faydalanılamayacağını değerlendirmek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi antenatal takip kliniği ve acil servisi.

Materyel ve Metod: Bu çalışma Nisan 1997- Temmuz 1997 döneminde yapıldı. Çalışma grubu olarak acil polikliniğe başvurmuş, gebelik haftaları 5 ile 12 arasında değişen 35 hasta, kontrol grubu olarak acil servise başvurmuş olan ve gebelik haftaları yine 5 ve 12 arasında değişen 15 hasta araştırma kapsamına alındı. İstatistiksel analiz için Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı.

Bulgular: Kontrol grubu ve kanaması olup abortus yapmayan gebe grubu ile kanama sonrası abortus yapan hasta grubunun CA-125 ve β -HCG değerleri ortalamaları arasında istatistik olarak anlamlı farklılık bulundu (CA-125 için 18.60 ve 26.75'e 51.50, β -HCG için 95.239 ve 86.499'a 18.534).

Sonuç: Bu çalışmanın sonuçları, abortus imminens vakalarında prognostik belirlemenin önemli olduğu durumlarda biyokimyasal marker'larla klinik değerlendirmeyi korele etmeyi amaçlayan çalışmaların geçerliliğini desteklemektedir.

Anahtar Kelimeler: CA-125, β -HCG, Abortus imminens, Prognoz

T Klin Jinekoloj Obst 2001, 11:42-47

Summary

Objective: Determining the usefulness of CA-125 and β -HCG blood levels to predict the prognosis of the first trimester pregnancies complicated by vaginal bleeding.

Institution: Antenatal clinic and emergency care unit of Zekai Tahir Burak's Hospital of research and education on women's health.

Materials and Method: This study is conducted between april and july the 1997 . the study group was comprised of 35 pregnant patients who is applied to emergency department by the symptom of vaginal bleeding. Their pregnancies were all in 5 to 12 weeks range. Fifteen patients whose pregnancies were in the same range and who applied to the antenatal clinic for routine examination were chosen as the control group. For statistical analysis Kruskal-Wallis one way anova and Mann-Whitney U tests were used.

Results: The differences between mean CA-125 and β -HCG values between the patient group who aborted after the bleeding and both non-aborted and control groups were found statistically important (for CA-125; 51.50, 18.60 and 26.75, for β -HCG; 18.534, 86.499 and 95.239 i.u. respectively).

Conclusion: The results of this study correlates with the results of the studies which aim to use both clinic judgement and biochemical markers to predict the prognosis in threatening abortion cases.

Key Words: CA-125, β -hCG, Threatened abortion, Prognosis

T Klin J Gynecol Obst 2001, 11:42-47

Geliş Tarihi: 12.01.2000

Yazışma Adresi: Dr.Leyla MOLLAMAHMUTOĞLU
Bayındır Sok. 48/3
Kızılay, ANKARA

İlk trimester gebeliklerinde vajinal kanama en sık görülen komplikasyondur. Vajinal kanama ve sancı ile karakterize abortus imminens obstetrikte sorun yaratan bir durumdur. Çünkü prognozunu ne

olacağı önceden kesin olarak bilinmemektedir. Bugün, bu gebeliklerin hangilerinin terme kadar devam edeceği, hangilerinin abortusla sonuçlanacağını gösteren güvenilir bir test yoktur. Prognoz önceden belirlenmesi, hem hastaların psikolojik durumları ve hem de hekim açısından çok önemli sonuçlar doğuracaktır.

Bu amaçlar doğrultusunda abortus imminens olgularında prognozu belirleyici bir yöntem olarak maternal serumda bir çok parametreye bakılmıştır. Bunlar arasında β HCG, progesteron, 17 alfa-hid-roksiprogesteron, östron, östradiol, östriol, HPL, gebeliğe spesifik B1 glikoprotein (schwangerschaftsprotein-1), plasental protein 5 ve 14, Relaksin ve CA-125'dir (1,2,3).

Fetal plasenta tarafından hemen implantasyonu izleyen dönemde salgılanmaya başlayan β HCG hormonunun RIA yöntemiyle anne kanında tespiti, tanı ve gebeliğin prognozu açısından bilgi verebilmektedir.

1981 yılında Bast ve arkadaşları tarafından klinik kullanım alanına sokulan bir kanser antijeni olan CA-125'in over tümörlerinin yanısıra pek çok jinekopatolojik durumda yükseldiği son zamanlarda yapılan bir çok araştırma ile gösterilmiştir (4-11).

CA-125 aynı zamanda gebe kadınların amniyotik sıvılarında da yüksek oranda bulunmuştur (4-8,12,13).

Aynı şekilde fetal membran veya desiduanın epitelyal bazal membranların harabiyetine bağlı olarak amnion sıvısındaki yüksek CA-125 değerlerinin maternal seruma yansyacağı ve bu artışın spontan abortusun belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (14,15).

Biz prospektif olarak yaptığımız bu çalışmada klasik parametrelerden β HCG ve CA-125'in maternal serum kan düzeylerinin, abortus imminens prognozu belirlemedeki değerlerini araştırmaya çalıştık.

Bu amaçla ilk trimester gebeliği olup kanaması olan hastaların maternal β HCG ve serum CA-125 seviyelerini ölçüp kaç tanesinin düşük yaptığını tespit ettik. Kontrol grubu olarak ilk trimester sağlıklı gebelerin maternal serum β HCG ve CA-125 seviyeleri ölçüldü. Oluşturulan gruplar arasında maternal serum β HCG ve CA-125 seviyeleri karşılaştırıldı.

Materyel ve Metod

Bu çalışma Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Nisan 1997-Temmuz 1997 tarihleri arasında acil polikliniğine baş vuran 35 abortus imminens tanısı almış ve 15 sorunsuz gebede gerçekleştirildi. Çalışma grubunu 5-12 gebelik haftasında intrauterin gebeliği olduğu saptanan, ikiden fazla düşüğü olmayan, servikal dilatasyonu olmayan, adnexial patolojik kitlesi olmayan, metabolik veya sistemik hastalığı olmayan ve vaginal kanaması olan hastalar oluşturdu. Her iki grupta da akut vajinit, servisit, servikal polip bulguları olmayan gebeler seçildi. Bütün gebelerde hemoglobin, hemotokrit ve tam idrar tetkikleri normaldi.

Tüm olgulardan antekubital venden 5'er cc'lik iki adet periferik kan örneği alındı. Kan alma işleminden sonra 15 dk. süre ile 3000 devir/dk santrifüje edilerek serumları ayrıldı.

β HCG ölçümleri: Serumlar aynı gün, β HCG kiti kullanılarak heterojen enzyem immunoassay yöntemiyle otomatik analizatörlerde çalışıldı, mIU/ml biriminden ölçüldü. 39200 mIU/ml'nin üstündeki değerler 1/50, 1/100, 1/200 ve 1/1000 oranında dilue edilerek tekrar çalışıldı ve kantitatif değerler elde edildi.

CA-125 ölçümlerinde: Serumlar aynı gün laboratuvarında immulite OMMA kiti ile chemiluminescent enzyem immunoassay yöntemi kullanılarak otomatik analizatörlerde çalışıldı. CA-125 antijeninin kantitatif değerleri U/ml biriminden çalışıldı.

Ultrasonografik incelemede tesbit edilen aşağıdaki durumlar çalışma dışında tutuldu: Anembriyonik gebelik, çoğul gebelik, missed abortus, uterin anomali, mole hydatiforme, kongenital anomali şüphesi...

Ultrasonografi yapılan olgularda şu parametreler bakıldı: Ortalama gestasyonel sac'ın çapı ve konturlarının düzenli olup olmadığı (Gestasyonel sac'ın çapı; sac duvarlarının birbirine en uzak noktaları arasında ve üç planda ölçülen çapların ortalaması alınarak hesaplandı), canlı ve intrauterin gebelik olması, embriyo ölçümü (CRL: Gestasyonel yaş hesabında ilk trimesterde en güvenilir parametredir), subkoryyal kanama ve hematoma olup olmadığı, yolk sac varlığı ...

Çalışma grubunu oluşturan abortus imminens olgularına sadece yatak istirahati uygulandı. Herhangi bir farmakolojik ajan verilmedi. Bu

Tablo 1. Maternal serum β HCG ve CA-125 ortalama değerleri

Gruplar	β HCG mIU/ml	CA-125 U/ml
Grup I	95,239	18,60
Grup II	86,499	26,5
Grup III	18,534	51,50

hastalar 20. gebelik haftasına kadar gerek hastaneye ziyaretlerinde, gerekse telefonda kendilerine ulaşılarak izlendi.

İstatistiksel analiz, Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi, Mann Whitney U testleri kullanılarak yapıldı.

Bulgular

Çalışma için seçilen 15 gebelik kontrol grubunda (Grup I), gebeliği devam eden 22 abortus imminens olgusunda (Grup II) ve spontan abortusla sonuçlanan 13 abortus imminens olgusunda (Grup III). Serum β HCG ve CA-125 değerleri ayrı ayrı çalışıldı.

Ortalama CA-125 ve β HCG değerleri hesaplandı. Sırasıyla I. grupta CA-125: 18.60 U/ml, β HCG: 95.239 mIU/ml, II. grupta CA-125: 26.75 U/ml, β HCG:86.949 mIU/ml, III. grupta CA-125:51.50 U/ml, β HCG: 18.534 mIU/ml olarak bulundu (Tablo 1).

Serum CA-125 ve β HCG oranları ile gruplar arasındaki ilişki araştırıldığında istatistiksel olarak her 3 grup için anlamlı bulunmuştur. ("Kruskal Wallis tek yönlü varyans analizi" $p<0.01$).

Gruplardaki hastaların son adet tarihi (SAT)'ne göre gebelik haftaları, pariteleri, yaşları ve ultrasonografik ölçüm sonuçları birbirine benzer olarak değerlendirildi ($p>0.01$).

Kontrol grubu ile (Grup I), spontan abortusla sonuçlanan abortus imminens olgularındaki (Grup III) değerler yorumlandığında her iki grubun hem CA-125 ve hem de β -HCG'lerinin ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ("Mann Whitney U testi" $p<0.01$).

β -HCG ortalama değerleri açısından grup III yani abortus grubunun değerleri, diğer 2 grubun değerlerine göre istatistiksel olarak düşük bulunmuştur ("Mann Whitney U testi" $p<0.01$).

Çalışma grubunda (Grup II, Grup III) abortus oranı %37 (13/35) olarak tespit edildi. Abortus imminensli gebelerdeki abortus olasılığı elde edilen verilere göre maternal CA-125 düzeyleriyle paralel olarak artmaktadır (Tablo 2). CA-125 ortalama değerleri gözönüne alındığında abortus grubu (grup III) ile diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Mann Whitney U, $P<0.01$, Tablo 1).

Tablonun (Tablo 2) incelenmesinden anlaşılacağı gibi CA-125 değerlerinin 100 U/ml'yi geçtiği tüm vakalar abortusla sonlanmıştır. Bu değer 65 U/ml'yi geçtiği toplam 7 olgunun 6'sı abortusla sonlanmıştır. CA-125 değerinin 35 u/ml'nin altında ölçüldüğü kanamalı 22 hastanın 5'i abortus yapmıştır (%22). Tüm hastalar açısından bakıldığında CA-125'in 35 u/ml'nin altında ölçüldüğü 36 hastanın 31'inin gebeliği (%86) devam etmiştir.

Tartışma

Uzun yıllardan beri abortusla ilgili herhangi bir semptom ortaya çıktığında bunun akibetinin ne olacağını tahmin etmek amacıyla çeşitli araştırmalar yapılmış ve değişik yöntemler kullanılmıştır. Bunlar arasında östrojen (E), progesteron (P), β HCG, Sp-1, HPL ve son olarak CA-125 sayılabilir (11,16).

Jinekolojik onkolojide CA-125 düzeyinin öne-

Tablo 2. Gruplarda maternal serum CA-125 düzeylerinin karşılaştırılması

Gruplar	Maternal Serum CA-125 düzeyleri U/ml			
	<35	>35 ,<65	>65	>100
Kontrol grup n=15	14/15	1/15	0/15	0/15
Çalışma Abortusla sonlanan n=13 grubu	5/13	2/13	2/13	4/13
Gebeliği devam eden n=22	17/22	4/22	1/2	0/22

mi uzun süredir tartışılmaktadır. Buna karşın CA-125 aktivitesinin gebelikteki rolü henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (11).

Erken gebelikte maternal serum CA-125 kaynağının desidua, amnion sıvısındaki CA-125 kaynağının ise amnion epiteli olduğu konusunda görüş birliğine varılmıştır (10,13).

İlk trimester gebeliklerde, doğumdan sonra ve 2.trimester düşüklerinden sonra CA-125 maternal serum düzeyi yükselir. Erken gebelikte korionik villus invazyonu, doğumdan sonra plasentanın ayrılması desiduada mekanik harabiyet yapar. Böylece bol miktarda CA-125 içeren desiduadan maternal dolaşıma CA-125 geçişi olur. Bu harabiyet 2.trimester düşüklerden sonra da CA-125 serum düzeyinin yükselmesini açıklar (17).

Desidua ve/veya membranların harabiyeti CA-125 maternal serum düzeylerinin yükselmesine yol açar. Bu yükselmenin abortuslarda belirleyici bir değeri olabileceği düşünülmüştür (17).

Barbati ve arkadaşları I.trimester gebe kadınlarda 65 U/ml üzerinde CA-125 seviyesi gösterme oranını %12.5 olarak bildirmişlerdir (5).

Bizim çalışmamızda 35U/ml'den büyük değer saptama oranı gebeliği devam eden Abortus imminens grubunda %12.3 olarak bulunurken, kontrol grubunda büyük değerlere rastlamadık. Bu grupta ortalama CA-125 26,75U/ml'dir.

Çalışma grubundaki olgularda grup II ve grup III olgularındaki değerler kontrol grubuna (grup I) göre yüksektir. Ancak her grup için olgu sayılarının eşit olmaması göreceli farklılıklar doğurabilir görüşündeyiz.

Check ve arkadaşları ilk trimester spontan abortuslarda kromozom anomalileriyle birlikte CA-125 düzeylerini ölçtükleri çalışmalarında CA-125 değerlerini >150U/mL'den buldukları gebelerde yüksek spontan abortus riski bulunduğunu bildirmişlerdir (14,33). Biz çalışmamızda Abort olan grupta bir tane hastada (CA-125>150U/mL olan değere) rastladık.

Bizim çalışmamızda 35 olgunun 13'ü abortusla sonuçlanmıştır: Abortusla sonuçlanan olgularda CA-125 düzeyi 51.50 oranında bulunmuştur. Bu oranlar Kontrol grubu ve gebeliği devam eden abortus imminensli grubumuzdan yüksektir.

Namtu ve arkadaşları CA-125'in sadece Ovarian malignansilerin tanısında değil, endometriosis, PID ve gebelikte de kullanılabilir bir marker olduğunu bildirdikleri çalışmalarında 9. 17. 23 haftalık abort olmuş olguların amnion, corion ve desidua'larında forzen'la immunohistokimyasal olarak CA-125'le determinize edilen OC 125 primer antikor kullanarak CA-125 seviyelerinin dokudaki boyanmalarını göstermişler ve Abortus olgularındaki pozitif boyanma yüzdesi CA-125'in iyi bir marker olabileceğini ispatlamışlardır (20).

Biz olgularımızda sadece serum düzeylerini karşılaştırdığımız için bu çalışmaların CA-125 düzeylerini dokuda göstermek için iyi metodlar olduğunu ve metodlar arası farklılığın prognoz açısından önemsiz görüldüğünü düşünüyoruz.

Qoirk ve arkadaşları gebelerde 25. haftadan önce amniosentez yapılan amnion mayilerinde biokimyasal, doğum sonrası desidual dokularında immunohistokimyasal olarak CA-125 düzeylerini çalışmışlar ve sonuçlarını histerektomi olmuş başka olgulardaki endometrial dokulardaki CA-125 düzeyleri (immunohistokimyasal) ile karşılaştırmışlardır ve gebelerdeki CA-125 düzeyleri daha yüksek oranda gözlenmiştir (13).

HCG glikoprotein yapısında bir hormon olup sinsityo trofoblastlardan salgılanır. a ve b subunitleri vardır. Normal gebelikte HCG, midsiklustaki LH pikinden 9 gün sonra ovulasyondan 8 gün sonra, implantasyondan 1 gün sonra serumda ölçülebilir.

HCG erken gebelikte luteotropik rol oynar, gebeliğin devamı 7. haftaya kadar korpus luteuma bağlıdır. Ayrıca HCG korpus luteumdan relaxin ve inhibin salınımını artırır. Bütün bu hormonlar erken gebelikte önemlidir. 8. gebelik haftasından önce korpus luteumun çıkarılması abortusla sonuçlanmaktadır (31).

Abortus imminens prognozunun tayini için çok sayıda çalışmada β HCG araştırılmıştır. Prog-nostik değeri %79-100 oranında değişmektedir.

Bizim olgularımızda bütün gebeliklerin abortusla sonuçlanmaması, özellikle II. grupta gebeliğin devam etmesi, olgu sayısının azlığı göreceli yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar vereceğinden dokuda CA-125 çalışılmamıştır.

Witt hem Ca-125 hem de β HCG serum değer-

lerini kullanarak yaptığı çalışmalarında her 2 değeri kontrol grubu ile karşılaştırmış CA-125 düzeylerini spontan abortusla sonuçlanan grupta daha yüksek bulurken β HCG düzeylerini aynı grupta düşük olarak bulmuştur.

Değerler yorumlandığında spontan abortusla sonuçlanan Grup III'de CA-125 düzeyleri her 3 grup içinde en yüksek değerde, β HCG için ise en düşük değerde bulunmuştur. Bu bulgular literatürle uyumludur.

Literatürde bütün çalışmalarda USG yardımcı teknik olarak kullanılmış ve Gestasyonel Sac'ın izlenmediği durumlarda CA-125 yüksek β HCG düşük olarak bulunmuştur.

Bizim çalışmamızda da aynı sonuçlar söz konusudur.

Literatürde anne yaşı abortusla sonuçlanan olgular da ileri yaş grubu için anlamlı bulunurken, bizim olgularımızda yaş ile ilgili anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

SAT ve parite ile ilgili hem literatürde hem de bizim çalışmamızda anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

İlk trimester gebeliklerinde abortus için kullanılacak olan markerlar içinde β HCG ve Ca 125 iyi birer gösterge olmakla birlikte diğer markerlarla korele edilmesi yönündeki çalışmalar için bizim çalışmamız bir ön çalışma olması açısından önemlidir.

Sonuç

Çalışmamızda ilk trimester gebeliklerinde Abortus imminens'in prognozunu saptamada serum β HCG ve CA 125 düzeylerini araştırdık.

Sonuç olarak ilk trimester gebeliklerinde Abortus Imminens'in prognozunu belirlemede serum β HCG ve CA 125 değerlerini başarılı bulduk.

KAYNAKLAR

- Bozkaya H. Gökgür E., Aydemir U. Value of real time sonography, β -HCG, Placental Lactogen, SP and specific B Glycoprotein levels in prognosis of threatened abortion cases. *Anatolian J Gynecol Obstet* 1993; 3:13-15.
- Celine A. Daily MD, Sherry L. Laurent ph D, and wallace C. Nunley, Jr., MD. The prognostic value of serum progesteron and quantitative β -HCG in early human pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171:742.
- Nygren KG, Johansson EDB, Wide L. Evaluation of the prognosis of threatened abortion from the peripheral plasma levels of progesteron, estradiol, HCG. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 116:916-22.
- Aşkar N., Traş B, Asena V, Tevfik B. Serum Concentration of CA 125 in normal pregnancies. *Anatolian J Gynecol Obstet* 1994; 4:6-8.
- Barbati A., Ancecsi M., Albert 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.
- Bast RC, Klug T.L., St John E. A radioimmunesay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309:883-7.
- Doğan R, Gelişen O, Kahraman S. The Diagnostic value of maternal CA 125 level for the prognosis of abortus imminence in the first trimester. *Anatolian J Gynecol Obstet* 1994; 4: 9-12.
- Halila H., Stenman UH, Sepella M. MD, Ovarian Cancer Antigen CA 125 levels in PID and pregnancy. *Cancer* 1986; 57: 1327-1329.
- Hornstein MD, Check J. H., Mill J.A. Serum CA 125 levels and spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:695-9.
- Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Grudzinskas JG. The Distribution of CA 125 in the reproductive tract of pregnant and nonpregnant women. *Br J Obstet and Gynecol* 1988; 95:1190-94.
- Karateke A, Kalay B, Oral Ö, Suer N. The prognostic predictive value of maternal serum CA 125 levels in Abortus imminence Cases. *Anatolian J Gynecol Obstet* 1993; 3:293-96.
- D'Brien JT, Hardin WJ, Bannon AG. CA 125 Antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:50-7.
- Quirk GJ, Brunson LG, Long AC. CA 125 tissues and amniotic fluid during pregnant. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 159:644-9.
- Check HJ, MD, Mowrozik, MD. Serum CA 125 levels in early pregnancy and subsequent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1990; 75:742.
- Nilof MJ, Knopp JR. CA 125 Antigen levels in obstetric and Gynecologic patients. *Obstet and Gynecol* 1984; 64:703.
- Atasu T, Şahmay S. Abortus. *Jinekoloji* 1996; 518-531.
- Yen SSC, Jaffe RG. "Reproductive Endocrinology: Physiology, Company, Philadelphia, 1991.
- Petrocik E. Prenatal screening for Down Syndrome with maternal HCG levels. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:5.
- Bast RC. Jr, Feeney M, Lazerus H, Nadlor LM, Calvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody human ovarian Carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68:1331-7.
- Namtu Y, Fujii S. CA 125 in the epithelium closely related to the embryonic ectoderm. The periderm and amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 61:462-7.

21. Niloff MJ, Kung TL. Elevation of serum CA 125 in Carcinomas of Fallopian tube, endometrium and endocervi. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 1057.
22. Noci I, Biapiotti R., Perite E. Maternal Serum CA 125 levels in first trimester abortion. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; 60: 35-6.
23. Barry R. Witt MD. Gordanc. Wolf Ph. MD, Carli J. Wain wringh, B.S. Relaxin, CA 125, Progesterone, estradiol, Schwazgerschaft protein and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and non threatered pregnancies. *Fertil Steril* 1990; 53:1029.
24. Radwansika F, Frankenberg J, Allen El. Plasma progesterone levels in normal abnormal early human pregnancy. *Fertil Steril* 1978; 30:309.
25. Fuminori Kobayashi, MD, Norimasa Saggwa, MD, Yashihiko Nanbu. MMD. Immunohistochemical localization and tissue levels of tumor associated glycoproteins CA 125 and CA 19-9 in the decidua and fetal membranes at various gestasyonel ages. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1232-8.
26. Karl-Gosta Mygren. Elof DB. Johanson. Evalutaion of the prognosis of threatered abortion from the peripheral plasma levels of progesterone, estradiol and humon chorione gonadotropin. *Department of Obstet Gynecol* 1973; 14-750.
27. Claireaux A. Stillbriths and first mech deaths. In: Chamberlian R. ed. *British birtsh*. 1970. London. Heinemann medical Books Ltd 1975: 235-53.
28. Warburton D. Fraser FC. Spontan abortion risk in man. *Am J Hum Genet* 1964; 16:1-15.
29. Joshio Haga, MD, Kiyashi Sakamota, MD. Hirsosh; Egami, MD. Evaluation of serum CA 125 values in Healthy individuals and Pregnant women. *Am J Med Sci* 1986; 292 (1): 25-29.
30. Timothy: Yeko, MD, Marshal. Gornill MD. Luman H. Hifhes MD. Timely diagnosis of early ectopic pregnancy using a single blood progesterone measurement. *Fertility and Sterility* 1987; 6-48.
31. Charlesc, Codington: MD, John J. Bartko, PhD. Michael J. Sinisich, Ph. D. Pregnancy-associated protein-A does not improve predictability of pregnancy success or failure over human chorionic gonadotropin levels in early normal and abnormal pregnancy. *Fertil Steril*. 1989; 52: 804-7.
32. Braunstein G, Godin J. Vaitukaitis J. Ross G: Secretory rates of human Chorionic gonatodtoripn by normal trophoblast. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:447.
33. MastHahlin MD. PhD. Peter Sjoblom L.D. bolindblom. MD. Ph.D. Combined use of progesterone and human chorionic gonadotropin determinations for differantial diagnosisof veriy early pregnancy. *Fertil Steril* 1991; 55:492.
34. Petterzson K, Sitari H. Idemmila I, Soini E, Lövgren T. Hanniren V. Tanner P, Stenmanh HI. The-resolmed fluoroimmunoassay of human choriogonodatropin. *Clin Chem* 1998; 29:60.