

Tek Bir Serum Progesteron Değerinin ve Serum β hCG Değeri İle Kombinasyonunun Erken Gebelikteki Prognostik Önemi

PROGNOSTIC VALUE OF SINGLE SERUM PROGESTERONE LEVELS AND COMBINATION OF SERUM β HCG LEVELS IN EARLY PREGNANCY

Sefa KELEKÇİ*, Selma TOKUÇOĞLU**, Hakan ALAN***, Gönül TEKİN**

* Dr., S.B. Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

** Dr., S.B. Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği,

*** Dr., S.B. Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi I.Dahiliye ve Endokrinoloji Kliniği, ANKARA

Özet

Amaç: Erken gebelik döneminde (<10 hafta) tek bir serum progesteron değerinin, asemptomatik ve seçilmiş vakalarda gebelik sonuçlarını belirlemede tek başına veya bir kantitatif serum β - hCG ile birlikte önemini saptamak.

Çalışma düzeni: Prospektif grup çalışması.

Materyal ve metod: 10 hafta ve daha küçük gebelik haftasına sahip asemptomatik 92 hasta çalışma grubuna dahil edildi. Hastaların , fizik muayeneleri ve ultrasonografik teyidleri yapıldı. Progesteron ve β - hCG için tek bir kan örneği alındı.

Serum progesteron ve β - hCG düzeyleri ile gebelik sonuçları arasındaki birliktelik lojistik regresyon analizi ile saptandı. Progesteron değerlerinin sensitivitesi ve spesifisitesi bulunarak karakteristik bir eğri geliştirildi.

Bulgular: Yaşayabilir gebeliklerde ortalama serum progesteron değeri 14.84 ng/mL idi ve bu değer anormal gebelik sonuçlarına sahip olanlardan belirgin olarak yüksekti ($z=5.93$, $P<0.001$). Tek bir serum progesteron değeri gebelik sonucunu belirlemede oldukça hassastır($P<0.0001$).

Serum progesteron değeri 6 ng /mL ve daha düşük olanlarda anormal gebelik sonuçları olasılığı %88 idi. Tek bir serum β - hCG değeri gebelik sonuçlarını belirlemede ek bir katkı sağlamamaktadır.

Sonuç: Gebeliğin ilk 10 haftası içerisinde, tek başına serum progesteron değeri, gebelik sonucunu belirlemede hassastır.

Anahtar Kelimeler: Gebelik prognozu, Progesteron, β - hCG

T Klin Jinekoloj Obst 2002, 12:438-441

Summary

Objective: To determine whether serum progesteron, with or without quantitative β - human chorionic gonadotropin, is predictive of pregnancy outcome within the first 10 weeks of gestation in asymptomatic and selected women.

Study design: Prospective cohort study.

Materials and methods: Selected and asymptomatic patients at<10 menstrual weeks gestation were prospectively evaluated. The enrollment protocol included history, physical examination and blood with drawal for β - human chorionic gonadotropin and progesterone . The association between progesterone and pregnancy outcome was determined by sensitivity and specificity of progesterone results.

Findings: The mean serum progesterone level for viable pregnancies was 14.84 ng/mL, which was significantly greater than that for the non -viable gestations($z=5.93$, $P<0.001$). A single progesterone level was predictive of pregnancy outcome ($P<0.0001$). The probability of an abnormal pregnancy outcome with a serum progesterone level ≤ 6 ng/mL was 88%. A single β - human chorionic gonadotropin level did not contribute to the prediction of pregnancy outcome.

Results: Serum progesterone alone , within the first 10 weeks of gestation is predictive of pregnancy outcome.

Key Words: Pregnancy outcome, Progesterone, β -hCG

T Klin J Gynecol Obst 2002, 12:438-441

Gelişmiş toplumlarda kadınların büyük çoğunluğunun çocuk doğurma yaşını daha geç dönemlere erteleme eğilimlerinin artması sonucu gebelik prognozunu daha erken dönemlerde belirleme çalışmalının önemi artmıştır.

Anormal erken gebeliğin ve ektopik gebeliğin erken tanısında, yardımcı olarak kullanılan birçok kimyasal belirteç üzerinde çalışılmaktadır (1). Bizim bu çalışmadaki amacımız; asemptomatik erken gebelikleri bulunan kadınlarda tek bir serum progesteron değerinin ve/veya bir serum β -hCG değeri ile kombinasyonunun kullanılması ile

gebelik sonucunun prediktivitesinin saptanması ve serum β -hCG değerinin ek bir katkıda bulunup bulunmadığının belirlenmesi idi.

Materyel ve Metod

Ocak 1997 ile Ocak 2000 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran 130 kişi çalışma grubuna dahil edildi. Hasta seçiminde aranan mutlak kriterler;

1. Asemptomatik 10 hafta veya daha küçük gebeliğe sahip olma,

Tablo 1. Çalışma grubunun demografik özellikleri

	Yaşayan bebekler (n= 76)	Anormal sonuçlu gebelikler (n= 16)	P değeri
Ortalama anne yaşı (yıl)	24.71± 4.36	27.81± 5.62	0.063
Ortalama gebelik yaşı (hafta)	7.56± 1.39	7.18± 2.32	0.546
Önceki birinci trimester kayıpları	0.3± 0.6	0.4± 0.7	0.402
Önceki miadında doğumlar	2.0± 0.9	2.4± 0.9	0.079
Ortalama doğum süreleri(hafta)	38.70± 2.31		
Ortalama bebek doğum ağırlıkları(gr)	3250± 200.35		
Bebek cinsiyeti: erkek	34(%44.7)		
Bebek cinsiyeti:kız	42(%55.3)		

2. Gebeliğin spontan sikluslar sonucu oluşması,
3. Gebeliğin devamını sağlamak için progesteron takviyesi almamış olması,
4. Gebeliğin devamının isteniyor olması,
5. Çoğul gebelik öyküsünün ya da gebeliğinin olması,
6. Beraberinde sistemik bir hastalık veya sigara kullanımını öyküsünün olmaması olarak belirlendi.

Belirtilen özelliklere uyan hastalara bilgi verildikten sonra, dikkatli bir öykü ile birlikte idrarda gebelik testi yapılacak gebelikler teyid edildi. Daha sonra gerek transabdominal gerek transvaginal ultrasonografi ile intrauterin olarak görülebilenlerin gebelik yaşları saptandı.

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan serum progesteron ve β -hCG için kan örneği alınarak, gebelikleri sonlanıncaya kadar rutin takip protokolüne tabi tutuldular. Gebelik takipleri esnasında spontan abortus olguları, ektopik gebelik olguları ve anembriyonik gebelik gibi anormal gebelikleri olanlar kaydedildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi, iki değişkenli t testi, ki kare testi ve lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Verilerin normal olarak dağılmadığı durumlarda Wilcoxon Rank-Sum testi kullanıldı. Gebelik prognozunu belirlemedeki en iyi eşik değeri saptamak için spesifite ve sensitivite hesaplandı. Tüm istatistiksel veriler için önemlilik sınırı 0.05 olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubuna dahil edilen hastalardan 38 tanesi çalışma kriterlerine tam olarak uymaması nedeni ile çalışma grubundan çıkarıldı.

92 hastanın yaş ortalaması 25.25± 4.7, ortalama gebelik haftaları ise 7.50± 1.58 hafta idi.

Çalışma grubunu oluşturan hastalardan 16 (%17.3) tanesi anormal birinci trimester gebelik sonuçları ile sonuçlandı. Bunların 9 (%9.8) tanesinde spontan abortus, 6

Tablo 2. Çalışma grubunun ortalama β -hCG ve progesteron değerleri ve istatistiksel önemlilik değeri

	Yaşayan bebekler (n=76)	Anormal sonuçlananlar (n= 16)	İstatistiksel Önemlilik
B-hCG (mIU/mL)	21175.10±12794.8	1963.87±5135.7	P= 0.12
Progesteron (ng/mL)	14.84± 5.56	3.60± 2.55	P< 0.001

(%6.5) tanesinde ektopik gebelik, 1 (%1.1) tanesinde anembriyonik gebelik saptandı. Kalan 76 (%82.7) hastanın gebeliği üçüncü trimester'a kadar ilerledi ve canlı doğumla sonuçlandı.

Anormal gebelik sonuçlu grup ile normal gebelik sonuçlu grup demografik olarak benzerdi (Tablo 1).

Normal gebelik sonuçlarına sahip olan grubun ortalama serum progesteron değeri 14.84 ± 5.5 ng/mL olup anormal gebelik sonuçlarına sahip olan grubun ise 3.06 ± 2.5 ng/mL idi. Bu iki grubun serum progesteron değerleri karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (z=5.93, P<0.001). Her iki grup için ortalama serum β -hCG ve progesteron değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Bu temel analitik verilerin ışığı altında çeşitli progesteron eşik değerleri için sensitive ve spesifite hesaplandı. Olasılık oranları ile birlikte sensitivite ve spesifite oranları Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tartışma

Luteal faz serum progesteronunun esas olarak gebeliğin ilk 7-8 haftasında trofoblast gelişimini sağlaması nedeni ile birinci trimester progesteron dinamikleri uzun zamandan beri çalışılmaktadır (2-4). Yapılan çalışmalar sonucunda, anormal gebelikler karşılaştırıldığında hem serum progesteronu hem de kantitatif β -hCG daha düşük

Tablo 3. Gebelik sonuçlarını belirlemede progesteron değerleri

Progesteron Cut-off değeri (ng/mL)	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Olasılık oranı	Anormal Sonuç Olasılığı (%)
5	28	97	-	-
6	35	92	16.20	88
10	45	90	5.70	56
15	74	79	4.02	48
20	96	52	2.50	34
25	99	32	1.45	28

seviyelerde saptanmıştır (5,6). Bu nedenle biz de çalışmamızda erken dönem gebelik prognoz belirleyicisi olarak serum progesteron değerini esas aldık.

Yapılan birçok retrospektif çalışmada 20 ng/mL'den daha yüksek serum progesteron değerinin normal gebelik sonucunu güvenle belirlediği görülmektedir. Bu çalışmalarda 15 ile 20 ng/mL arası serum progesteron düzeyi tanılabilir değildir (6-9). Bizim çalışmamızda tek bir serum progesteron değeri yalnızca yüksek bir belirleyiciğe sahip değil, aynı zamanda 15 ng/mL değeri %79 spesifite, %74 sensitivite ile en iyi eşik değeri olarak görülmektedir. Eşik değerin 15 ng/ml üzerinde olması testin sensitivitesini artırırken, spesifitesini azaltmaktadır. Bununla beraber eşik değerin 15 ng/ml altında olması sensitiviteyi azaltırken spesiviteyi artırmaktadır. Bu yüzden 15 ng/ml'nin altındaki ve üstündeki değerlerin duyarlılığı ve özgüllüğü dikkate alındığında ideal tarama testinden uzak özelliklere sahip olduğu görülmektedir. Birinci ve erken ikinci trimester klinik olarak tanıyan anormal gebelik oranının, %15 – 20 olarak verildiği çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (10).

Çalışmamızda tek bir kantitatif serum β -hCG değerinin erken dönemde gebelik sonuçlarını belirlemede prognostik değerinin olmadığı saptandı. Bizim olgularımızda da Celine ve arkadaşlarının yaptığı prospektif çalışmanın sonuçlarına benzer sonuçlar elde edildi (11). Yine birçok çalışmada tek bir serum β -hCG değerinin normal ve anormal gebelikleri ayırmada kullanılamayacağı ortaya konulmuştur (12-14). Ancak seri β -hCG ölçümlerinin normal ve anormal erken gebelikleri ayırmada önemli bir duyarlılığa sahip olduğu da bir gerçektir (15, 16).

Çalışmamızda, tek bir serum progesteron değerinin gebelik sonuçlarını belirlemedeki değerine, tek bir kantitatif serum β -hCG'nin eklenmesi prediktiviteye ek bir katkı sağlamamıştır. Bu sonuç diğer çalışma bulguları ile uyumludur (17-19). Araştırmacılar bunu, hatalı follükülojenesis sonucu oluşan corpus luteum'un yeterli konsantrasyondaki hCG uyarısına duyarsız olabileceği şeklinde açıklamaktadırlar (20).

Sonuç olarak, onuncu gebelik haftasında ve daha erken dönemde, tek bir serum progesteron örneği erken gebelik sonuçlarını belirlemede hassas, hızlı ve güvenilir bir prognostik değere sahiptir ve bir serum β -hCG değerinin eklenmesi prognozu belirlemede ek bir katkıda bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

- Peterson CM, Kreger D, Delgado P, Hung T. Laboratory and clinical comparison of a rapid versus a classic progesterone radioimmunoassay for use in determining abnormal and ectopic pregnancies. Am J Obstet Gynecol 1992; 166: 562-6.
- Johanson EB. Plasma levels of progesterone in pregnancy measured by a rapid competitive binding technique. Acta Endocrinol 1979; 607-10.
- Henal MR, Serge EJ. Physiology of human menstrual cycle and early pregnancy. A review of recent investigations. Contraception 1970; 1: 315-8.
- Khan-Dawod F, Goldsmith LT, Weiss G, Dawood MY. Human corpus luteum secretion of relaxin, oxytocin and progesterone. J Clin Endocrinol Metab 1989; 68: 627-31.
- Milwidsky A, Adoni A, Segal S, Palti Z. Chorionic gonadotropin and progesterone levels in ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1977; 50: 145-7.
- Hubinont CJ, Thomas C, Schweser JF. Luteal function in ectopic pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1987; 156: 669-74.
- Matthews C, Coulson P, Wild R. Serum progesterone levels as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. Obstet Gynecol 1986; 68: 390-4.
- Buck RH, Joubert SM, Norman RJ. Serum progesterone in the diagnosis of ectopic pregnancy: a valuable diagnostic test?. Fertil Steril 1988; 50: 752-5.
- Gelder M, Boots LR, Younger JB. Use of a single random serum progesterone value as diagnostic aid for ectopic pregnancy. Fertil Steril 1991; 55: 497-500.
- Hemminki E. Treatment of miscarriage: Current practice and rationale. Obstet Gynecol 1998; 91: 247-53.
- Celine A, Daily M, Sherry L, Laurent D. The prognostic value of serum progesterone and quantitative β -human chorionic gonadotropin in early human pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 380-4.
- Hahlin M, Sjöblom P, Lindblom B. Combined use of progesterone and human chorionic gonadotropin determinations for differential diagnosis of very early pregnancy. Fertil Steril 1991; 55: 492-6.
- Voss P, Linneke P, Haller G, Jeske W. Reference values for progesterone, β -hCG, estriol and human placental lactogen in the 10th-16th weeks of pregnancy. Zentralbl-Gynecol 1989; 111: 903-6.
- Mesroglu M, Degenhardt F, Maas DH, Klans I, Bushe M. Tubal pregnancies: early pregnancy factor, progesterone, β -hCG and vaginal sonography as differential diagnostic parameters. Geburtshilfe – Perinatol 1988; 192: 130-2.
- Kadar N, Caldwell BV, Romero R. A method for screening for ectopic pregnancy and its indications. Obstet Gynecol 1981; 58: 162-5.
- Damitz J, Wolczynski S, Syrewicz M, Szamatowicz J, Kuczynski W, Grochowski D. The comparison of efficiency of supplement of the second phase in the program IVF-ET by dydrogesterone and progesterone. Gynecol Pol 1999; 70: 8-12.

17. Nozman RJ, Buck RH, Kemp MA, Joubert SM. Impaired corpus luteum function in ectopic pregnancy can not be explained by altered human chorionic gonadotropin. J Clin Endocrinol Metab 1988; 66: 1166-70.
18. Sauer MV, Anderson RE, Vermsh M, Stone BA. Spontaneously resorbing ectopic pregnancy: preservation of human chorionic gonadotropin bioactivity despite declining steroid hormone levels. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 1673-76.
19. Ottobore J.S, Stouffer RL. Persistent versus transient stimulation of the macaque corpus luteum during prolonged exposure to human chorionic gonadotropin: a function of age of the corpus luteum. Endocrinology 1986;114:2175-82.
20. De Loia JA, Kubik LJ, Richard CA. Physiological range of human chorionic gonadotropin for support of early human pregnancy. Fertil Steril.2001;76:981-7.

Geliş Tarihi: 04.02.2002

Yazışma Adresi: Dr.Sefa KELEKÇİ
S.B. Süleymaniye Kadın Hastalıkları ve
Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi
İSTANBUL
sefamed@hotmail.com