

Abortus Imminens Olgularında Maternal Serum CA-125 Ölçümünün Prognostik Değeri

THE PROGNOSTIC PREDICTIVE VALUE OF MATERNAL SERUM CA-125 LEVELS IN ABORTUS IMMINENS CASES

Dr. Ateş KARATEKE*, Dr. Betül KALAY*, Dr. Özay ORAL**,
Dr. Osman Z. ARTUĞ*, Dr. Erdoğan DURUÖZ*, Dr. Necdet SÜER"

* Zeynep-Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

** SSK Göztepe Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İSTANBUL

ÖZET

37 abortus imminens olgusunda maternal serum CA-125 seviyesinin gebelik prognozunu belirleyicilik değeri araştırılmıştır. Vaginal kanamalı habitual abortus anamnezi vermeyen ultrasonografik olarak tek gebelik saptanan 7-12 gebelik haftasında ve son adet tarihi ile uyum gösteren 37 abortus imminens olgusu çalışma grubunu, 20 sorunsuz gebe de kontrol grubunu oluşturdu. Çalışma grubunda abortusla sonlananların ortalama serum CA-125 değerinin, abortusla sonlanmayan ve gebeliği devam edenlere göre anlamlı düzeyde yüksek olduğu belirlendi ($p<0.01$). Çalışma grubunda CA-125>60U/ml sınır alındığında pozitif belirleyicilik değeri %73, spesifite değeri %87, CA-125>80U/ml sınır alındığında pozitif belirleyicilik değeri %100, spesifite değeri %100 olarak tesbit edilmiştir. Çalışma grubunda abortusla sonlananlarla sorunsuz gebe olarak taburcu edilenler arasında vaginal kanama süresi açısından anlamlı fark bulundu ($p<0.01$). Bu veriler abortus imminens olgularında prognozu belirlemede maternal serum CA-125 ölçümünün kullanılabileceğini düşündürmektedir.

SUMMARY

The prognostic predictive value of maternal serum CA-125 levels was investigated in 37 cases of threatened abortion. 37 cases of threatened abortion who had vaginal bleeding, didn't have history of recurrent pregnancy loss, having ultrasonographically verified viable single fetus with gestational ages ranging from 7 to 12 weeks correlated with last menstrual dating constituted the study group, 20 healthy pregnant constituted the control group. The mean serum CA-125 value of the patients whose pregnancy outcome was unfavourable was significantly higher than that of the patients with favorable outcome ($p<0.01$). In the study group when the cut off level of maternal serum CA-125 was selected as >60 U/ml, positive predictive value was found to be %73, specificity was %87 for spontaneous abortion when the cut off maternal serum CA-125 was selected as >80U/ml the specificity increased to %100 and positive predictive value also increased to the rate of %100 for spontaneous abortion positive correlation was established between mean maternal serum CA-125 level and duration of vaginal bleeding. In the study group, duration of vaginal bleeding was significantly different between the aborters and patients with favourable outcome ($p<0.01$). These findings suggested that maternal serum CA-125 measurement in threatened abortion can be used to determine the outcome of pregnancy.

Anahtar Kelimeler: Abortus imminens, CA-125

T Win Jinekolo Obst 1993, 3:293-296

Keywords: Abortus imminens, CA-125

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:293-296

CA-125 over kistadenokarsinomundan elde edilen OVCA 433 epitel hücre tipiyle bağışıklanan farelerin dalak hücrelerinin somatik hücre hibridizasyonu ile elde edilen monoklonal OC-125 antikoruna ile tayin edilen gli-

koprotein yapısında, yüksek molekül ağırlıklı bir onkofetal antijendir. İlk olarak 1981 yılında Bost ve arkadaşları tarafından klinik kullanım alanına sokulan ve bir kanser antijeni olan CA-125'in over tümörlerinin yanı sıra pek çok jinekopatolojik durumda yüksek bulunduğu son zamanlarda yapılan birçok araştırma ile gösterilmiştir (1,5). CA-125 aynı zamanda gebe kadınların amniotik sıvılarında da yüksek seviyede tesbit edilmiştir (1,4,6,7). Buna karşın maternal serum seviyelerinin daha düşük seyretmesi desidua ve fetal membranlar ile

Geliş Tarihi: 8.2.1993

Kabul Tarihi: 10.4.1993

Yazışma Adresi: Dr. Ateş KARATEKE

Bahariye Cad. Pınar Apt.

No: 5 Kat: 2 Kadıköy/İSTANBUL

T Klin Jinekolo Obst 1993, 3

293

anne arasında antijenin geçişini engelleyen bir barier varlığını düşündürmektedir (3,8,9).

Benzer olarak şerciz ve müsinöz ovarian kist adenokarsinomu sıvısında CA-125 seviyesi yüksek olmasına karşın serum CA-125 seviyesinde bu oranda artış yoktur. Eitelial basa' memoran harabiyetini takiben serum CA-125 seviyesinin kist sıvısındaki seviye ile korelasyon gösterdiği görülmüştür. Bu gözlemlerden d© anlaşıldığı gibi büyük moleköllü CA-125 antijeninin intakt basal membranı kolaylıkla geçemediği gösterilmiştir (3,10).

Aynı şekilde fetal roembranlar veya desiduanın eitelial basal membranın harabiyetine bağılı olarak, amnios sıvısındaki yüksek CA-125 değerlerinin maternal serumda yansıtacağı ve bu artışın spontan abortusun belirleyicisi olabileceği öne sürülmüştür (9,9,11).

Çalışmamızda, ultrasonografik olarak fetal kalp aktiviteleri saptanan ve vajinal kanama şikayetleri nedeniyle pelvik muayeneleri yapılarak abortos imminens tanısı konulmuş olgularda maternal serum CA-125 seviyelerinin, basal memoran harabiyetini ve bunun sonucunda olası bir abortüsü belirlemedeki yeri araştırıldı.

MATERYAL VE METOD

Zeynep Kamil Hastanesi septik kliniğine Kasım 1991-Şubat 1992 tarihleri arasında vajinal kanama ile başvuran habitual abortos immanezi vermeyen, akut vajinit ve servisitü bulunmayan, ultrasonografik olarak adneksial patoloji saptanmayan ve febal kalp aktivitesi mevcut 7-12 hafta arası tek gebelik saptanan 37 abortos imminens olgusu çalışma grubunu, aynı özelliklere sahip hiç bir yakınıması olmayan 20 gebe de kontrol grubunu oluşturdu.

Tüm olgulardan antekubital veriden 5cc periferik kan örneği alındı. Kan alma işlemini takiben 15 dakika 2000 devirde santrifüye edilerek serumları ayrıldı. Çalışma gününe kadar — 20 °C'de muhafaza edildi.

Serum CA-125 ölçümünde eş zamanlı sandviç-solud faz RIA yöntemi olan Centocor CA-125 RIA (Centocor, Inc., Malvem, PA) kili kullanıldı. Bu yöntemde CA-125'e karşı gelişmiş fare monoklonal antikorları ile kaplanmış polistiren tanecikler örnek, standart veya kontrol radyoaktif izotop ile inkübe edilir. Radyoaktif izotop işlemlerde CA-125'e karşı gelişmiş monoklonal radyoaktif I ile işaretli antiCA-125 antikorlarından oluşur. İnkübasyonu sürecinde CA-125 monoklonal antikorlar ile kompleksler oluşturur, örnekte bulunan bağlanmamış materyeller taneciklerin yıkanması ve sıvının aspirasyonu ile uzaklaştırılır. Bağılı radyoaktivite gamma sayıcıda taneciklerin sayılmasıyla belirlenir. Standart eğri, standartların CA-125 konsantrasyonlarının çizilmesiyle elde edilir.

Çalışma grubunu oluşturan abortos imminensli hastalara sadece yatak istirahati uygulanmıştır. Kontrol grubu iki haftada bir, çalışma grubu haftada bir olmak üzere 20. gebelik haftasına kadar sonografi ile izlenmiştir.

BULGULAR

İstatistiksel analiz student-t, ki-kare, korelasyon matris testleri ile yapıldı.

Çalışma ve kontrol gruplarının yaş, parite, gravida ve gebelik haftası yönünden kıyaslanabilir olduğu belirlendi (Tablo 1).

Kontrol grubunda ortalama serum CA-125 değerinin 25.65+ 14.83U/ml (6-55) olduğu ve en yüksek değere 8 ve 9 gebelik haftalarında ulaştığı belirlendi (30 5+ 11.93U/ml. 42+7.48U/ml). Prognoza bakmaksızın çalışma grubuna ait ortalama CA-125 değerinin (48,27+32.12U/ml), kontrol grubuna ait ortalama CA-125 değerine (25.65+14.83U/ml) kıyasla anlamlı düzeyde yüksek olduğu saptandı (p<0.01 t-3.02). Çalışma grubunda gebeliği devam eden grubun ortalama serum CA-125 değeri ile, kontrol grubu ortalama serum CA-125 değeri arasında anlamlı derecede fark saptandı (p<0.05, t-1.8522). Çalışma grubu gebelik prognozuna göre iki alt gruba ayrılarak incelendiğinde abortusla sonlananların ortalama serum CA-125 düzeyinin sorunsuz gebe olarak taburcu edilenlere oranla yüksek olduğu kaydedildi. Bu fark istatistiksel olarak ilen derecede anlamlı bulundu (t-4.9239. p<0.001), (Tablo 2).

Ortalama vaginal kanama süresi, abortusla sonlananlarda 3.46+1.76 (2-7) gün, sorunsuz gebe olarak taburcu edilenlerde ise 2.12+1.36 (1-7) gün olduğu gözlemlendi. Bu iki değer farkı anlamlı bulundu (t--1.82, p<0.05).

Maternal serum CA-125>35U/ml olgu oranının çalışma grubunda %62.1 (23/37), kontrol grubunda ise %20 (4/20) olduğu gözlemlendi. Serum CA-125 değeri yükseklik sınırı olarak >60U/ml alındığında, kontrol grubunda bu değer görülmüştüğü, çalışma grubunda ise

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

	A. imminens	Kontrol	P
Yaş	23.83+-4.0(17-31)	23.95+-4.95(19.38)	>0.5
Parite			
Nullipar	24	10	>0.5
Primipar	7	5	>0.5
Multipar	6	5	>0.5
Gravida	1.75+-1.4(1-7)	1.80+-0.95(1-4)	>0.5
Gebelik			
Haft.	9.05+-1.87(7-12)	9.40+-1.93(7-12)	>0.5

Tablo 2. Çalışma ve kontrol gruplarının maternal serum CA-125 değerleri

	n	CA125 değeri (ortalama+SD)max-min
Çalışma Grubu		
Şifa	24	35.42+-19.12(6-75U/ml)
Abortus	13	72.00+-38.14(19-162U/ml)
Total	37	48.27+-32.12(6-162U/ml)
Kontrol Grubu	20	25.65+ 14.83(6-55U/ml)

Tablo 3. Çalışma grubunun serum CA-125 değeri abortus ilişkisi

Serum CA-125U/ml	Çalışma	Kontrol	Çalışma		Abortus riski %	RR
			Şifa	Abortus		
<35	14/37	16/20	13/24	1/13	7.6	
>35	23/37	4/20	11/24	12/13	52.1	1.6
>40	19/37	4/20	8/24	11/13	58.4	1.94
>45	14/37	3/20	5/24	9/13	64.3	2.64
>50	13/37	3/20	4/24	9/13	69.2	2.84
>60	11/37	0/20	3/24	8/13	72.8	3.36
>70	10/37	0/20	3/24	7/13	70	3.7
>80	4/37	0/20	0/24	4/13	100	9.2
>90	3/37	0/20	0/24	3/13	100	12.3

%29(11/37) oranında görüldüğü saptanmıştır. Çalışma grubunda serum CA-125 değeri>60U/ml bulunan olguların %72.7(8/11) spontan abortusla sonlanmış. Çalışma grubunda abortus oranı %35.1 (13/37) olarak belirlenmiştir. Gebeliğin abortusla sonuçlanma olasılığı maternal serum CA-125 düzeyine paralel artış göstermektedir (Tablo 3).

Maternal serum CA-125 seviyesi ve vaginal kanama süresi ile gebeliğin devamı arasında negatif korelasyon tesbit edilmiştir (r:-0.54).

Serum CA-125 değeri >60U/ml patolojik sınır kabul edildiğinde CA-125'in prognozu belirlemedeki pozitif belirleyicilik değeri %73, negatif belirleyicilik değeri %80, sensitivite %61, spesifite %87 olarak tesbit edilmiştir. Maternal serum CA-125>80 U/ml sınır olarak alındığında pozitif belirleyicilik değeri %100, negatif belirleyicilik değeri %72.8, sensitivite %31, spesifite %100 olarak bulunmuştur (Tablo 4).

Kontrol grubu ite gebeliği devam eden abortus imminens olguları 20 gebelik haftasına kadar izlendi. Takip edilen gebelerde patolojik bulgu tesbit edilmedi.

TARTIŞMA

Yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein yapısında bir antijenik belirleyici olan CA-125'in gebelikteki orijini yapılmakta olan pek çok araştırmaya rağmen henüz açık değildir (8). CA-125 immunohistokimyasal yöntemlerle, embriyonik çölokik epitelium, periton, amrion hücreleri gibi pek çok dokuda gösterilmiştir (8,8.12,13). Fetal idrar ve kordon kanında CA-125'in düşük seviyelerde olması veya hiç olmaması fetusun bu konuda etkili olmadığını düşündürmekle beraber, bazı son veriler fetus periderminin gebeliğin erken dönemindeki yüksek CA-125 seviyesinin orijini olabileceğini göstermiştir (6,7,8,14). Erken gestasyon döneminde maternal CA-125 kaynağının desidua, amnion sıvısındaki CA-125 kaynağının ise amnion epiteli olduğu hususunda görüş birliğine varılmıştır (1,3,8,15).

İnsan amniotik sıvısında tüm gebelik boyunca yüksek konsantrasyonda bulunan CA-125, en yüksek konsantrasyona ikinci trimesterde ulaşmaktadır (1,3,6,15). En yüksek serum ve desidua doku seviyesi ilk trimesterde gözlenmektedir (1,3,5,15). Literatürde maternal so

Tablo 4. Serum CA-125 ölçümünün prognozu belirleyicilik değeri

	»30 U/ml	>80U/m(
Sensitivite	%61	%31
Spesifite	%87	%100
Negatif belirleyicilik değeri	%80	%72.7
Pozitif belirleyicilik değeri	%72.7	%100

rum CA-125 seviyelerinin en yüksek değerlere 7-10 gebelik haftalarında ulaştığı ve 9-12. gebelik haftalarından sonra azalarak, terme kadar gebelik öncesi seviyelerde seyrettiği bildirilmiştir (2,14). Çalışmamızda kontrol grubuna ait en yüksek maternal serum CA-125 değerine 8-9. haftalarda rastlanması ve 10. haftadan itibaren bu değerlerde düşme eğilimi başlaması literatürle uyumludur. Maternal serum CA-125 seviyelerinin birinci trimesterde oldukça yüksek seyretmesine rağmen, amniotik sm düzeyleriyle uyumlu olmaması, maternal dolaşıma CA-125 geçişini kısıtlayan bir engel olduğunu düşündürmektedir (3,7,9). Bir görüşe göre 10-12. gebelik haftalarında desidua kapsülları ile desidua parietalis füzyonunun fonksiyonel olarak tubaların kapanmasına neden olması, CA-125'in tubal reflü ve peritonea! lenfatiklerle maternal dolaşıma geçişinin önlenmesidir (3). Diğer bir görüş ise erken dönemdeki artışın koryonik villusların desidua hücreleri invaze etmesiyle maternal serum CA-125 seviyesinin artmasıyla olmaktadır (16).

Birinci trimester için maternal serum CA-125>35U/ml saptanma oranı değişik çalışmalarda farklı oranlarda verilmiştir. Halila ve arkadaşları maternal serum CA-125>35U/ml saptama oranını %24 olarak belirlerken, Jacobs ve arkadaşları %72 olarak saptamışlardır (1,4). Maternal serum CA-125 değerinin >65U/ml olma oranı ise aynı araştırmacıların çalışmalarında sırasıyla %2.2-%15,8 olarak bildirilmiştir. Barbatı ve arkadaşları ise birinci trimesterde gebe kadınlarda 65 U/ml'den büyük değer saptanma oranını çalışma grubunda %62.16 iken kontrol grubunda %20 olarak buldu. Kontrol grubunda BOU/ml'den büyük değer saptanmazken çalışma grubunda yaklaşık %30 oranında 60/ml'den büyük değere rastlanmıştır. Çalışma grubun-

da maternal serum CA-125 değeri 80U/ml'den büyük olduğu halde devam eden gebelik yoktur.

Bu verilerin ışığı altında patolojik sınır olacak CA-125>60U/ml alınırsa prognozu belirlemede CA-125'in pozitif belirleyicilik değeri %73'dür. Bu sınırı CA-125>80U/ml olarak aldığımızda pozitif belirleyicilik değeri %100'e çıkmaktadır. Ancak, patolojik sınır olarak belirlenen değer yükseldikçe sensitivite değeri %81'den %31'e düşmektedir.

Plasenta separasyonu veya düşük tehdidi durumlarında desidual hücrelerin mekanik destrüksiyona uğramasıyla maternal serum CA-125 seviyesi yükselmektedir (2,15). Çalışmamızda bu bilgilerle uyumlu olarak maternal serum CA-125 seviyesi vajinal kanama süresi ile gebeliğin devamı arasında negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Witt ve arkadaşları da, erken postpartum dönemde ve abruptio plasenta vakalarında maternal serum CA-125 seviyesinin yükseldiğini göstermişlerdir (15).

Fetal zar ve desidua harabiyetinin maternal serum CA-125 seviyesini arttırdığı ve bunun muhtemel bir spontan abortusun göstergesi olabileceği düşünülerek sorunsuz gebelerde 5-8. gebelik haftaları arasında yapılan çalışmada, 150U/ml üzerinde değer saptananlarda abortus oranı %60, 150U/ml altında değer saptananlarda ise %4.3 olarak tesbit edilmiştir (9). Bu çalışmada ortalama 1. trimester CA-125 değeri 85U/ml olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda ise >80U/ml değer saptanan vakaların hepsi abortusla sonuçlanmış olup, 150U/ml üzerinde değer bir vakada saptanmıştır (162U/ml). Witt ve arkadaşları yaptıkları çalışmada birinci trimesterdeki 72 abortus immünens olgusu üzerinde çalışmışlar ve abortusla sonuçlanan grupta ortalama maternal serum CA-125 değerini 62.9+20.3 olarak saptamışlardır (8). Bizim elde ettiğimiz değerlerde Witt ve arkadaşlarının elde ettiği değer ile uyumludur.

Maternal serum CA-125 değeri <35U/ml olupta abortusla sonlanan sadece bir vakamız vardır. Gebeliği daha sonra sifa ile devam eden 24 abortus imminens olgusunun 11'inde maternal serum CA-125 seviyesi 35U/ml'nin altındadır. Abortus riski CA-125<35U/ml sınırında %7.14'ken CA-125>35U/ml olduğunda ise %52.1'e çıkmaktadır.

Spontan abortusların patolojisinde %80 oranında desidual nekroz ve çeşitli morfolojik değişiklikler saptanmaktadır (18). Bu değişiklikleri belirlemede ise ultrasonografi çoğu kez yetersiz kalmaktadır (17,18). Bu durumda birinci trimester düşük tehdidi olgularında gebeliğin takibinde yardıma parametrelere gereksinim duyulmaktadır. Erken spontan abortuslarda, desidua ve fetal membranlarda meydana gelen harabiyetin düşük meydana gelmeden kısa bir süre önce ve düşük esnasında maternal serum CA-125 seviyesini baseline veya ilk trimester seviyesinin üzerine çıkaracağı pekçok araştırma-çı tarafından gösterilmiştir (8,9,15).

Bu temele dayanarak, kliniğimizde yaptığımız bu çalışmadan elde edilen veriler maternal serum CA-125 ölçümünün abortus imminens olgularında prognozu belirlemede yararlı olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Jacobs IJ, Fay TN, Stabile I, Bridges JE, Oram DH, Grudzinskas JG. The distribution of CA-125 in the reproductive tract of pregnant and nonpregnant women. *Br Journal of Obstet and Gynecol* 1988; 95:1190.
2. Kobayashi F, Sagawa N, Nakamura K. Mechanism and clinical significance of elevated CA-125 levels in the sera of pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:563.
3. Quirk Gerald J, Brunson LG, Long AC. CA-125 in tissue and amniotic fluid during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1988; 159:644.
4. Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA-125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986; 57:1327.
5. Patton EP, Field SC, Harms WR. CA-125 levels in endometriosis. *Fertil Steril* 1986; 45:770.
6. O'Brien TJ, Hardin JW, Bannon GA, Norris JS. CA-125 antigen in human amniotic fluid and fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:50.
7. Barbatı A, Anceschi MM, Alberti P, Pomii G, Di Renzo GC, Cosmi EV. Ontogeny of CA-125 antigen in pregnancy: immunoradiometric determination in amniotic fluid and immunohistochemical localization in fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:513.
8. Witt RB, Wolf CG, Wainwright JC. Relaxin, CA-125, progesteron, estradiol, Schwangerschaft protein and human chorionic gonadotropin as predictors of outcome in threatened and nonthreatened pregnancies. *Fertil Steril* 1990; 53:1029.
9. Check HJ, Nowroozl K, Winkel CA, Johnson T, Seefried J. Serum CA-125 levels in early pregnancy and subsequent spontaneous abortion. *Obstet Gynecol* 1990; 75:742.
10. Malkasion DG, Podratz CK. CA-125 in gynecologic practise. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:515.
11. Niloff MJ, Knapp CR, Schactz E, Reynolds C. CA-125 antigen levels in obstetrics and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984; 148:1057.
12. Niloff MJ, Klug TL. Elevation of serum CA-125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:1057.
13. Zurawski VR Jr, Broderick SF. Serum CA-125 levels in a group of nonhospitalized women; relevance for the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1987; 89:606.
14. Nanbu Y, Fujii S. CA-125 in the epithelium closely related to the embryonic ectoderm: The periderm and amnion. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:462.
15. Witt BR, Miles R. CA-125 levels in abruptio placentae. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1225.
16. Bast C, Robert Jr, Hunter V. Pros and cons of gynecologic tumor markers 1987; 60:1984.
17. Anderson G. Management of threatened abortion with real-time sonography. *Obstet Gynecol* 1980; 55:259.
18. Mantonl M. Ultrasound signs in threatened abortion and their prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1985; 65:741.