

1. BÖLÜM

GEBELİĞİN TEŞHİS VE TAKİBİNDE hCG ÖLÇÜMÜNÜN KULLANIMI

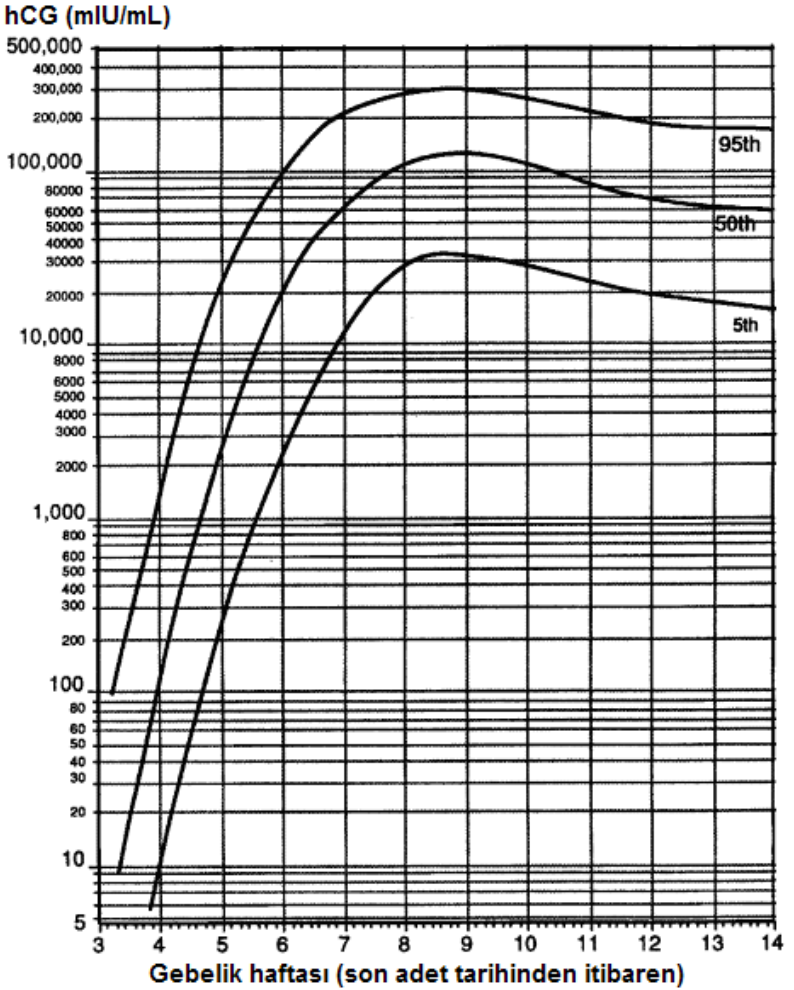
Gebeliğin takibinde önemli konulardan biri, başlangıç zamanının doğru olarak belirlenmesidir. Bir doğum uzmanı, gebeliğin yaşını doğru bir şekilde belirlemek amacıyla son adet başlangıç tarihinden, fizik muayene bulgularından, fetal kalp seslerinden, ultrasonografik inceleme sırasında yapılan ölçüm neticelerinden ve hCG konsantrasyonundan yararlanır. Kullanılan cihazın çözünürlüğüne ve implantasyon yerine bağlı olarak konsepsiyondan sonraki 2-4 haftaya kadar (son adet tarihinden sonraki 4-6. haftalar) ultrasonografik inceleme ile gebeliğin mevcudiyetinin ve başlama zamanının hassas bir şekilde belirlenmesi mümkün olmakla birlikte, bundan önceki dönemde en objektif değerlendirme hCG ölçümü ile yapılabilir. Ultrasonografik incelemede gebelik ile uyumlu bir görüntünün mevcudiyeti durumunda bile, bu bulgunun teyidi amacıyla çoğu zaman hCG ölçümüne ihtiyaç duyulur. Kantitatif hCG ölçümü, gebeliğin tesbitinin yanı sıra, başta ektopik yerleşim olmak üzere, erken dönemde gebelik ile ilişkili bazı sorunların değerlendirilmesi açısından da büyük yarar sağlar.

hCG üretimi, blastosistin uterusu implante olmasıyla birlikte başlar. Gebelik mevcudiyetini destekleyen konsantrasyona (~5 mIU/mL) fertilizasyondan yaklaşık olarak 8-11 gün sonra ulaşılır. Bu süre yaklaşık olarak son adet başlangıç tarihinden sonraki 3-4. haftaya karşılık gelir. Gebelerin yaklaşık olarak yarısında hCG konsantrasyonu, gecikmenin birinci gününde 25 mIU/mL civarında bulunur. Sekizinci haftaya kadar olan dönemde serum hCG konsantrasyonunda çok süratli, geometrik tarzda bir artış meydana gelir. En yüksek seviyeye, 8-10. haftalarda ulaşılır. Diğer hormonlarla mukayese edildiğinde gebelik döneminde bi-



reylarasası konsantrasyon farkı en fazla olan parametrenin hCG olduğu söylenebilir. Şekil l'de görüldüğü gibi, pik değeri çok geniş bir aralık içinde dağılım gösterir. Bu dönemde gebelerin yarısında 100.000 mIU/mL'ye varan ve hatta geçen hCG konsantrasyonlarına rastlanabilir. Pik seviyesine ulaşıldıktan sonra, serum ve idrarda hCG konsantrasyonu düşmeye başlar. İkinci trimestrin sonuna kadar geçen süre içinde pik konsantrasyonun %90'ına varan oranda düşme meydana gelir.

Birinci trimestrde, maternal serum hCG'sinin yaklaşık %96-98 kadarı intakt, %1-3 kadarı serbest β subünitesi, %0-1 kadarı serbest α -subünitesi şeklinde bulunur. İkinci trimestr boyunca bu dağılımda değişme meydana gelir. İkinci trimestr sonunda yine %96-98 kadarı intakt, %1-7 kadarı serbest α -subünitesi ve %0-1 kadarı ise serbest β subünitesi şeklinde bulunur⁽¹⁾. Üçüncü trimestr boyunca bu dağılım yaklaşık olarak sabit kalır. İkiz gebeliklerde hCG konsantrasyonu tekil gebeliklerin yaklaşık iki katı kadar bir seviyede bulunur.



Şekil 1.1. Gebeliğin birinci trimestirinde maternal serumda hCG konsantrasyonu



Ektopik gebelik ve Abortus tehdidi vakalarının izlenmesinde hCG:

Blastosist normal gebeliklerde uterusun ön veya arka duvarına implante olur. Blastosist'in uterus dışında bir yere implante olmasına *ektopik gebelik* denir. Normal dışı yerleşim en sık olarak fallop tüplerine olur. Batın içine ve hatta overlere implantasyon görülebilmekle birlikte, bu durumlara çok daha seyrek olarak rastlanır.

Amerika Birleşik Devletleri'ne ait istatistikler, ektopik gebeliğe rastlanma sıklığının 1948 yılında %0.37 iken, bu oranının 1992 yılında %1.97'ye yükseldiğini göstermektedir. Buna karşılık ektopik gebelik nedeniyle meydana gelen anne ölümlerinin 1979-1992 yılları arasında %90'a varan oranda azaldığı dikkati çekmektedir. Bu olumlu gelişmede, eskiye göre çok daha erken safhada teşhise imkan veren, yüksek rezolusyonlu transvajinal ultrasonografi ve laporoskopik inceleme tekniklerinin kullanıma girmesinin yanı sıra eskiye oranla çok daha duyarlı ve spesifik hCG ölçüm olanaklarının gelişmesinin çok önemli katkısı vardır. Geçmişte düşünüldüğü kadar yararlı olmadığına anlaşılmaya rağmen, serum progesteron konsantrasyonu ölçümünün de ektopik gebelik olasılığının değerlendirilmesinde bir tarama testi olarak kullanılabileceği bildirilmektedir.

Tubal rüptür ve kanama ektopik gebeliklerin en sık rastlanan komplikasyonlarıdır. Gebeliğin ikinci ayında ortaya çıkan şiddetli kanama ektopik gebeliğin en sık rastlanan belirtisidir. Karnın alt bölgesinde ağrı, vajinal kanama ve adnexial kitle'den oluşan üç klasik semptomu ektopik gebelik vakalarının yalnızca %25 kadarında rastlanır⁽²⁾. Diğer yandan, bu belirtileri taşıyan gebelerin yalnızca %15 kadarında gerçekten ektopik gebelik görülür. Bu nedenle klinik bulgu ve belirtilerin çok önemli olmasına rağmen, ektopik gebelik olasılığının değerlendirilmesi sırasında objektif değerlendirme yöntemlerinden yararlanılması gerekir. Riski yüksek kişilerin, herhangi bir belirtileri bulunmasa bile ultrasonografik inceleme ve laboratuvar testleri ile takip edilmeleri önerilir⁽³⁾.

Ultrasonografik inceleme ve kantitatif serum hCG seviyesinin izlenmesi ektopik yerleşimli gebeliklerin veya rahim içi yerleşimli olup normal gelişme göstermeyen gebeliklerin belirlenmesinde en fazla kullanılan yöntemlerdir. Böyle durumlarda hCG konsantrasyonlarının beklenenden farklı seviyede bulunmasının yanı sıra artış hızının düşüklüğü de yol gösterici olur. Ek olarak progesteron seviyesinin ölçümü de bu amaç için yardımcı olabilir.

1981 yılında yayınlanan ve yaygın şekilde kabul gören bir araştırmada, hCG konsantrasyonu 6500 mIU/mL'nin üzerinde olan bütün gebelerde, ultrasonografik inceleme ile uterusu gebelik kesesinin görülmesi gerektiği sonucuna varılmış ve bu konsantrasyona ayırt edici zone (discriminatory zone) adı verilmiştir⁽⁴⁾. Zaman içinde ultrasonografi sistemlerinin ayırım gücünün artması ve endovajinal ultrasonografinin uygulamaya girmesi nedeniyle bu sınır defalarca düşürülmüştür. Günümüzde hCG konsantrasyonunun 1500 IU/L olmasına rağmen, uterus içinde gebelik kesesi bulunmamasının %42 sensitivite ve %81 spesifite ile ektopik gebeliklerin belirlenmesini sağlayabildiği kabul edilmektedir⁽⁵⁾. Ektopik gebeliklerde olması gerekenden daha düşük konsantrasyonda bulunacağından dolayı, gestasyon yaşının emin bir şekilde hesaplanmasının mümkün olduğu durumlarda gebelik kesesinin görülme zamanı beklentisinin hCG konsantrasyonuna dayandırılmamasını önerenler de vardır⁽⁶⁾. Bu görüşe göre, muhtemel konsepsiyon zamanından sonra 24 gün veya daha fazla süre geçmesine rağmen rahim içinde gebelik kesesinin görülmemesi ektopik gebelik olasılığını düşündürmesi gereken bir bulgu olarak kabul edilmelidir.

Gebeliğin sağlıklı bir seyir gösterip göstermediğinin belirlenmesi amacıyla seri şekilde hCG konsantrasyonu ölçümünden yararlanılabilir. hCG konsantrasyonu artışının çok süratli bir şekilde meydana geldiği erken gebelik döneminde, artış hızının takibi çok önemli bilgiler sağlar. Sağlıklı gelişim gösteren intrauterin yerleşimli gebeliklerin 5. haftasına kadar olan dönemde serum hCG konsantrasyonu yaklaşık olarak her 1.5 günde iki katına çıkar. Beşinci haftadan sonra ise iki katına çıkma hızı



tedricen yavaşlayarak 2-3 güne uzar⁽⁷⁾. Yedinci haftadan önceki dönemde hCG konsantrasyonu logaritmasının zaman içindeki değişimini gösteren eğrinin eğimini hesaplama yöntemi normal ve normal gelişim göstermeyen gebeliklerin ayırt edilmesinde kullanılabilir⁽⁸⁾. Bu amaçla 1-7 gün aralıkla alınan serum örneklerinden yapılan analiz sonuçları kullanılarak böyle bir hesaplama yapılabilir. Log-linear slope'un yani $\Delta \log(hCG_{IU/L}) / \Delta zaman_{gün}$ oranının hesaplanmasıyla elde edilen değer, normal gebeliklerin çok büyük kısmında 0.11'den yüksek bir netice verir. Ektopik gebelik durumlarında ve spontan abortus durumlarında elde edilen değer genellikle 0.11'den düşüktür.

Örnek: 3 gün aralıkla yapılan iki ölçümde hCG konsantrasyonları 1250 mIU/mL ve 2500 mIU/mL olarak ölçülmüşse,

$$\begin{aligned} [\log(2500) - \log(1250)] / 3 &= [(3.398) - (3.097)] / 3 \\ &= [0.301] / 3 \\ &= 0.10 \text{ elde edilir.} \end{aligned}$$

Bu netice 0.11'den düşük olduğundan, gebeliğin normal bir seyir izlemediği düşünülebilir. Oysa bu ölçüm sonuçları 2 gün aralıkla yapılan analizler sonucunda elde edilmiş olsaydı, hesaplama neticesi 0.15 bulunacak ve gebeliğin normal bir seyir izlediği düşünülecekti.

İdrar örneğinde gebeliğin belirlenmesi amacıyla kullanılan kantitatif testler:

Günümüzde, herhangi bir kısıtlamaya tabi olmaksızın herkes tarafından kolaylıkla temin edilebilen, evde kullanılmak amacıyla tasarlanmış test kitlerinin kullanımı gelişmiş batı ülkelerinde çok yaygındır. Amerika Birleşik Devletlerinde yapılan anket çalışmaları, gebe olabileceğini düşünen kadınların üçte birinin ilk değerlendirmeyi kendi başlarına yaptıklarını göstermektedir⁽⁹⁾. Yapılan araştırmalar, çoğunluğu immunokromatografik olarak hCG ölçümü yapmak üzere tasarlanmış olan kitlerin kullanımının çok kolay olmasına karşın, uygulamanın bu konuda eğitim almamış kişiler

tarafından yapılması durumunda nadir olmayarak yanıltıcı sonuç verebildiğini göstermektedir. Diğer yandan mevcut kitlerin önemli bir kısmının, uygulamada üretici tarafından beyan performansa ulaşamadığı da görülmektedir⁽¹⁰⁾.

Fransa'da gerçekleştirilen, evde kullanılmak üzere tasarlanmış, piyasada mevcut 27 kitin performansını değerlendirmeyi amaçlayan bir araştırmada, tecrübeli teknisyenler tarafından kullanılmaları durumunda bile, bunların yalnızca 11 tanesinin üreticinin beyan ettiği doğrulukla sonuç verdiği belirlenmiştir. Bu ilk değerlendirmede başarılı bulunan 11 kitin, herhangi bir ön eğitimi olmayan kadınlar tarafından kullanılması durumunda, klinik spesifitenin kullanılan kite bağlı olarak %77-%100 arasında, klinik sensitivitenin ise yine kullanılan kite bağlı olarak %31-%100 arasında değiştiği görülmüştür. Yalancı negatiflik oranının yüksek olması çok büyük ölçüde, kit prospektüsünün kullanıcı tarafından yeterince anlaşılamamasına bağlanmıştır⁽¹¹⁾. İdrarda bulunabilen protein, ilaç, bakteri, eritrosit ve lökosit gibi interferans yaratan faktörler %1 sıklıkla yalancı pozitif neticeye sebep olmaktadır. Daha hassas olduğunun beyan edilmesine rağmen, testlerin bir kısmının 100 IU/L'nin altındaki konsantrasyonlarda pozitif sonuç vermemesi, yalancı negatif netice elde edilmesinin en önemli sebeplerinden biri olmaktadır. Bir araştırmada, kalitatif test kitlelerinin yalnızca yarısının, gebeliğe bağlı adet gecikmesinden sonraki birinci günde pozitif sonuç verdiği gösterilmiştir⁽¹²⁾. Uygun sıcaklıkta muhafaza edilmeme nedeniyle hCG antikorlarının denatüre olması, idrar pH'sının aşırı derecede yüksek veya düşük olması ve kullanılan kitin eski olması yalancı negatif netice elde edilmesinin diğer sebeplerini teşkil etmektedir. hCG konsantrasyonunun, sensitivite sınırının altında bulunabilmesi sebebiyle, erken dönemdeki gebeliklerin ve patolojik gebeliklerin belirlenmesi açısından performanslarının çok iyi olmamasına rağmen, kullanımının çok kolay olması ve süratli bir şekilde sonuç vermesi nedeniyle, bu testlerin uygun zamanda ve doğru bir şekilde kullanılmaları koşuluyla, gebeliğin teyidi açısından yararlı oldukları kabul edilmektedir.



Referanslar

- 1- Öztürk M, Bellet D, Manil L, Hennen G, Frydman R, Wands J. Physiological studies of human chorionic gonadotropin, α hCG and β hCG as measured by specific monoclonal immunoradiometric assays. *Endocrinology* 1987;120:549-58.
- 2- Schwartz RO, DiPietro DL. β hCG as a diagnostic aid for suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:197-203.
- 3- Cacciatore B, Stenman UH, Ylostalo P. Early screening for ectopic pregnancy in high-risk symptom-free women. *Lancet* 1994;343:517-8.
- 4- Kadar N, DeVore G, Romero R. Discriminatory hCG zone: its use in the sonographic evaluation for ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1981;58:156-61.
- 5- Kohn MA, Kerr K, Malkevich D, O'Neil N, Kerr MJ, Kaplan BC. Beta human chorionic gonadotropin levels and the likelihood of ectopic pregnancy in emergency department patients with abdominal pain or vaginal bleeding. *Acad Emerg Med* 2003;10:119-26.
- 6- Kadar N, Bohrer M, Kemman E, Shelden R. The discriminatory human chorionic gonadotropin zone for endovaginal sonography: a prospective, randomized study. *Fertil Steril* 1994;61:1016-20.
- 7- Pittaway DE, Reish RL, Wentz AC. Doubling times of human chorionic gonadotropin increase in early viable intrauterine pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1985;152:299-302.
- 8- Kadar N, Bohrer M, Kemman E, Sheldan R. A prospective, randomized study of the chorionic gonadotropin-time relationship in early gestation: clinical implications. *Fertil Steril* 1993;60:409-12.
- 9- Jeng LL, Moore RM Jr, Kaczmarek RG, Placek PJ, Bright RA. How frequently are home pregnancy tests used? Results from the 1988 National Maternal and Infant Health Survey. *Birth* 1991;18:11-3.
- 10- Butler SA, Khanlian SA, Cole LA. Detection of early pregnancy forms of human chorionic gonadotropin by home pregnancy test devices. *Clin Chem* 2001;47:2131-6.
- 11- Daviaud J, Fournet D, Ballongue C, Guillem GP, Leblanc A, Casellas C. Reliability and feasibility of pregnancy home-use tests:



Laboratory validation and diagnostic evaluation by 638 volunteers. *Clin Chem* 1993;39:53-9.

12- Cole LA, Khanlian SA, Sutton JM, Davies S, Rayburn WF. Accuracy of home pregnancy tests at the time of missed menses. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:100-5.