

# EKTOPIK GEBELİĞİN ERKEN TANISINDA SERUM KREATİN KİNAZ, ÖSTRADİOL VE PROGESTERONUN DEĞERİ: PROSPEKTİF KONTROLLU ÇALIŞMA

Feride MİMAROĞLU, Cem DANE, Banu DANE, Ahmet ÇETİN, Murat ERGİNBAŞ, Murat KIRAY

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

## ÖZET

**Amaç:** Biyokimyasal belirteç olarak kreatin kinaz, östradiol ve progesteron değerlerinin ektopik gebeliğin erken tanısında değerlerinin araştırılması.

**Gereç ve yöntemler:** Prospektif kontrollü olarak düzenlenen bu çalışmaya laparotomi veya laparoskopi ile tanı konulmuş 22 ektopik gebelik olgusu ile son adet tarihlerine göre 8 hafta ve altında olan 22 normal gebelik olgusu alınmıştır. Kreatin kinaz, östradiol ve progesteron düzeylerinin ektopik gebelik erken tanısında belirleyicilik değerleri karşılaştırılmıştır. Ektopik gebelikler cerrahi olarak tedavi edilmiştir.

**Bulgular:** Ektopik gebeliği belirlemede kreatin kinaz için sınır değer >45 IU/l alınrsa duyarlılık % 86, özgüllük % 31, pozitif belirleyicilik değeri % 55 ve negatif belirleyicilik değeri % 70 olarak bulundu. Östradiol için bu değerler sırasıyla <225 pg/ml, % 100, % 68, % 75 ve % 100 bulunurken, progesteron için sırasıyla <13 ng/ml, % 95, % 81, % 84 ve % 94 saptanmıştır. ROC eğrileri altında kalan değerler yönünden östradiol ile kreatin kinaz, progesteron ile östradiol ve progesteron ile CK arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır (p değerleri sırasıyla 0.024, 0.0082 ve 0.0001).

**Sonuçlar:** Ektopik gebeliklerde kreatin kinaz düzeyi normal gebeliklerden yüksek, östradiol düzeyi anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ektopik gebelik tanısında progesteron saptanması, kreatin kinaz ve östradiole göre daha belirleyicidir.

**Anahtar kelimeler:** biyokimyasal belirteç, ektopik gebelik, kreatin kinaz, progesteron, ROC eğrisi

*Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 2 Sayfa: 133- 8*

## SUMMARY

### THE VALUE OF CREATINE KINASE, ESTRADIOL AND PROGESTERONE LEVELS IN EARLY DIAGNOSIS OF ECTOPIC PREGNANCIES: A PROSPECTIVE CONTROLLED STUDY

**Introduction:** To evaluate the role of serum creatine kinase, progesterone and estradiol as a biochemical marker in the early diagnosis of tubal pregnancy.

**Materials and methods:** A prospective controlled study was carried out on 44 women with first trimester pregnancy. First group (n=22) with tubal pregnancy formed the study group and second group (n=22) with normal intrauterine pregnancy was taken as controls. Serum beta hCG, creatine kinase, progesterone and estradiol levels in the two groups were compared. Surgical treatment had choosen as a treatment modality of ectopic pregnancy.

**Results:** The optimal cutoff value of creatine kinase to be used for the prediction of ectopic pregnancy was 45 IU/l, which resulted in a sensitivity of 86%, specificity of 31%, positive predictive value 55 % and negative predictive value

**Yazışma adresi:** Uzm. Dr. Cem Dane. Emlakbank Bloklar B: 1 d: 12, Vatan caddesi Fatih 34019, İstanbul

Tel.: (0212) 621 75 21

e-posta: cemdane@yahoo.com

Alındığı tarih: 31.05.2009, revizyon sonrası alınma: 27.09.2009, kabul tarihi: 12.11.2009

70 %. The same values for estradiol and progesterone were detected >225 pg/ml, 100 %, 68 %, 75%, 100 % and >13 ng/mL, 95 %, 81 %, % 84, % 97 in discriminating ectopic pregnancies. According to AUC levels there was a significant difference between estradiol-creatin kinase levels, progesterone-estradiol levels and progesterone-creatin kinase levels (p values 0.024, 0.0082, and 0.0001, respectively).

**Conclusion:** Serum creatine kinase values appear to be a useful marker in the diagnosis of ectopic pregnancy.

**Key words:** biochemical marker, creatine kinase, ectopic pregnancy, progesterone, ROC curve.

*Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: 2 Pages: 133- 8*

## GİRİŞ

Ektopik gebelik fertilize ovumun endometrial kavite dışında herhangi bir dokuya implante olmasıdır. Ektopik gebeliklerin %97'si tuba uterinada görülmektedir. En sık %97 oranında tubada görülmek ile birlikte daha az sıklıkla over, serviks ve abdomende de görülür. Tubalarda en sık %55 ile ampuller, %25 isthmik ve %17 fimbriyal bölgede saptanır<sup>(1)</sup>. Ektopik gebeliklerle son yıllarda artan bir sıklıkla karşılaşmaktayız. 1970 yıllarında 1000 gebelikte %4.5 'den 1992 de %19.7'e yükselmiştir<sup>(1)</sup>. ABD'de tüm maternal ölümlerin %12 'den ektopik gebeliğin sorumlu olduğu bildirilmiştir<sup>(2)</sup>. Avustralya'dan yapılan bir çalışmada ilk trimester anne mortalitesinin en sık nedeni (%79) olarak belirtilmiştir<sup>(3)</sup>.

Ektopik gebeliğin sıklığının artmasında pelvik enfeksiyonlar, ileri yaşta doğum, geçirilmiş pelvik cerrahi, ektopik gebelik anamnezi, rahim içi araçlar, endometriozis, ovulasyon indüksiyonu ve son yıllarda gelişen yardımcı üreme tekniklerinin rol oynadığı kabul edilmektedir<sup>(4,5)</sup>.

Ultrasonografi (USG), biyokimya ve endoskopi alanındaki gelişmeler, ektopik gebelik tanısında büyük atılım sağlamıştır. Seri beta-human koryonik gonadotropin (beta hCG) ölçümleri, transvajinal USG, renkli Doppler USG ve laparoskopi gibi yöntemlerle, tanı çoğu vakada erken dönemde konulabilmektedir<sup>(6)</sup>. Ultrasonografi ve beta hCG değerlerinin vakaların yarıya yakın bölümünde tanıya yardımcı olduğu bilinmektedir. Bu nedenle erken tanı olasılığını artırmak son zamanlarda çeşitli biyokimyasal belirteç kullanılmaktadır<sup>(7,8)</sup>. Seri beta hCG ve progesteron ölçümleri genel olarak anormal gebelikler için belirleyici olmakla beraber, ektopik gebeliklerin ayırıcı tanısında ek yön-temler gerekebilir<sup>(9)</sup>. Ayrıca tubal hasar göstergesi olan serum kreatin kinaz ölçümü ektopik gebeliklerin erken tanısında yararlı olabilir<sup>(10)</sup>.

Çalışmamızdaki amacımız, ektopik gebelikler ile normal intrauterin gebelerdeki kreatin kinaz, östradiol ve progesteron düzeylerini karşılaştırarak, bu parametrelerin ektopik gebeliklerin erken tanısındaki değerini araştırmaktır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde yapılmıştır. Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğine başvuran hastalardan adet gecikmesi olanlar, adneksiyel kitlesi olanlar, ölçülen beta-hCG değerleri 1500 mIU/ml den yüksek olanlar ve yapılan transvajinal ultrasonografi sonucunda intrauterin gebelik kesesi görülmeyip ektopik gebelik şüphesi oluşturan 38 hasta takibe alındı. Bu hastalardan tedavi öncesi kan alınarak; kreatin kinaz, progesteron ve östradiol düzeyleri ölçüldü. Akut batın bulguları ile başvuran ve hemodinamik olarak stabil olmayan 6 hastaya takip sırasında acil laparotomi yapıldı. Takibe alınan hastalarda gūnaşırı ölçülen beta-hCG değeri yeterince artış göstermiyorsa (% 66 ve üzeri) veya plato çiziyorsa ektopik gebelikten şūphelenildi. Takibe alınan 32 hastanın 5 tanesinde takip sırasında intrauterin gebelik kesesi saptandı. Bu hastalar çalışma dışı bırakıldı. Durumları stabil seyreden 5 hasta bekleme tedavisine alınırken, daha sonra bu hastalardan iki hastaya medikal tedavi (MTX) uygulandı. Bu hastalarda tanı histopatolojik olarak doğrulanmadığı için çalışma dışı bırakıldı. Kalan 22 hastaya laparotomi veya laparoskopi yapıldı. Operasyon sonucunda bu hastalara histopatolojik olarak tubal ektopik gebelik tanısı konuldu. Sonuç olarak çalışma ektopik gebelik tanısı konulan ve bu nedenle cerrahi tedavi uygulanan 22 hasta ile kontrol grubu olarak ultrasonografi ile doğruluğu kanıtlanmış olan, son adet tarihlerine göre 8 hafta ve altında olan 22 normal gebeliğe sahip toplam 44 olgu üzerinde gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın protokolü hastanemiz etik kuruluna sunulurken onay alındıktan sonra olguların yazılı bilgilendirilmiş onamları alınmıştır.

Kreatin kinaz, östradiol ve progesteron düzeylerinin ektopik gebeliğin erken tanısında, tanısal bir marker olarak kullanılıp kullanılamayacağı, kullanılacaksa hangisinin daha etkin olacağını değerlendirmek için

ROC eğrileri çizilmiş ve bu eğriler altında kalan alanlar hesaplanarak her testin belirleyici güçleri karşılaştırılmıştır. Her parametre için çizilen ROC eğrilerinin altında kalan alanlar 'The ROC Analyzer, version 5.0 bilgisayar programı ile hesaplanmış ve bu alanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı, aynı bilgisayar programında 'univariate z-score test' ile incelenmiştir.

Çalışma için post hoc power analiz yapıldı. Progesteron için gözlenen etki (Cohen's d) 0.8 olarak hesaplandığında % 90 power sağlamaktaydı. Veriler ortalama ± standart sapma olarak hesaplandı, p değeri < 0.05 anlamlı olarak değerlendirildi. Karşılaştırmalarda istatistiksel test olarak Students t testi ve Mann Whitney-U testi kullanılmıştır. Bu işlemler SPSS, sürüm 10.0 kullanılarak yapılmıştır.

## BULGULAR

Toplam 44 olgulu çalışma grubumuzda ektopik gebelik ve normal gebelik olguları arasında yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, düşük sayısı ve yaşayan bebek sayısı açısından istatistiksel olarak herhangi bir fark saptanmamıştır (Tablo I). Olguların 19'una (%86) laparotomi, kalan 3 vakaya da laparoskopi uygulandı. Bu hastaların 7 tanesinde rüptür saptandı.

**Tablo II:** Hasta ve kontrol grubunun klinik özellikleri ve hormonal değerlendirmeleri.

Parametreler (ortalama ± SD, aralık)	Ektopik Gebelik	Normal Gebelik	p değeri
Yaş	28.9 ± 5.5, (18-39)	27.5 ± 7.8, (15-43)	0.465
Gebelik Sayısı	3.5 ± 1.2, (1-7)	4.2 ± 0.9, (2-8)	0.407
Doğum sayısı	2.2 ± 1.1, (0-6)	1.9 ± 0.8, (1-4)	0.837
Abortus sayısı	1.14 ± 1.8, (0-6)	1.1 ± 0.3, (0-3)	0.490
Yaşayan bebek sayısı	1.2 ± 1.1, (0-5)	1.7 ± 0.1, (0-3)	0.162
Progesteron (ng/ml)	3.7 ± 3.9, (0.51-15.9)	17.5 ± 6.1, (3.5-31)	0.0001*
Kreatin Kinaz (IU/L)	195.7 ± 278.7, (12-1070)	68.6 ± 25.1, (12-126)	0.012*
Östradiol (pg/ml)	85.9 ± 65.5, (24.3-216)	298.4 ± 152.8, (58-553)	0.0001*

\*P değeri < 0.05 anlamlı olarak kabul edildi.

Ektopik gebelikli olguların en sık başvuru nedeni %72 ile pelvik ağrı iken, ikinci sıklıkta %63 ile vajinal kanama izlemiştir. Hastaların %55'de adet gecikmesi bulunmuştur. Fizik muayenede en sık rastlanan bulgu %70 ile tek taraflı adneksiyel hassasiyet ve %41'de tek taraflı adneksiyel kitleydi.

Kreatin kinaz ektopik gebelik grubunda normal gebelik grubundan (p < 0.012), progesteron ve östradiol değerleri ise normal gebelik grubunda ektopik gebelik grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p değerleri sırasıyla 0.0001 ve 0.0001) (Tablo I).

Kreatin kinaz, progesteron ve östradiol için çizilen ROC eğrilerinin altında kalan alanlar, sınır değerler ve belirleyicilik özellikleri Tablo II de gösterilmiştir. Kreatin kinaz için çizdiğimiz ROC eğrisine göre saptanan sınır değeri > 45 IU/L bulunmuştur. Bu sınır değerinde duyarlılık %86, özgüllük %31, pozitif belirleyicilik değeri (PBD) %55 ve negatif belirleyicilik değeri (NBD) %70 olmaktadır. Östradiol için çizilen ROC eğrisine göre sınır değeri < 225 pg/ml bulunmuştur. Buna göre duyarlılık %100, özgüllük %68, PBD %75 ve NBD %100 olmaktadır. Progesteron için çizdiğimiz ROC eğrisine göre sınır değerimiz < 13 ng/ml bulunmuştur. Buna göre duyarlılık %95, özgüllük %81, PPD %84 ve NPD %94 olmaktadır.

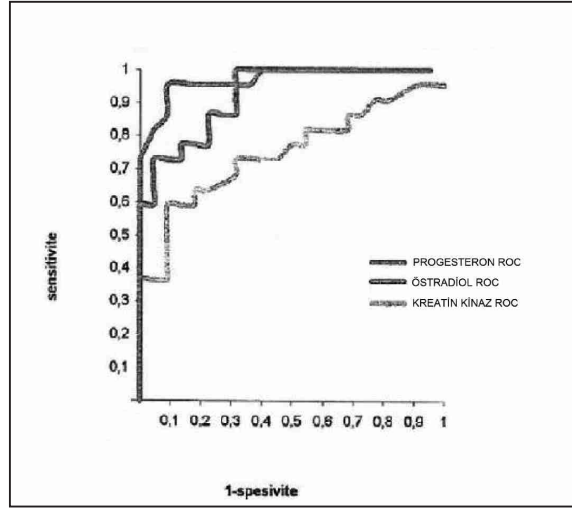
**Tablo II:** Progesteron, kreatin kinaz ve östradiol için AUC, sınır değeri ve belirleyicilik özellikleri

değer	AUC %	Sınır %	Duyarlılık %	Özgüllük %	PPD	NPD
Progesteron (ng/ml)	0.7785±0.1385	13	95	81	84	94
Kreatin Kinaz (IU/L)	0.6602±0.0215	45	86	31	55	70
Östradiol (pg/ml)	0.7154±0.018	225	100	68	75	100

AUC: Area under curve (eğri altında kalan alan), PPD: pozitif prediktif değeri, NPD: negatif prediktif değeri.

Her üç ROC eğrisinin altında kalan alanlar hesaplandıktan sonra yapılan karşılaştırmada östradiol ile kreatin kinaz, progesteron ile östradiol ve progesteron ile kreatin kinaz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (p değerleri sırasıyla 0.024, 0.0082 ve 0.0001) saptanmıştır (Şekil-1). İstatistiksel olarak bir test için çizilen ROC eğrisinin altında kalan alan büyüdükçe o testin prediktivitesinin de büyüdüğü bilinmektedir<sup>(11)</sup>. Çalışmamızda gerek sayısal eğri altında kalan değerler (sırasıyla progesteron, östradiol ve kreatin kinaz için 0.7785, 0.7154 ve 0.6602) gerekse

de istatistiksel olarak (progesteron-östradiol eğri altında kalan değerler  $p = 0.0082$ , progesteron-kreatin kinaz eğri altında kalan değerler  $p=0.0001$ ) serum progesteron düzeyi diğer iki testten ektopik gebelik erken tanısında daha üstün bulunmuştur.



Şekil 1: Serum progesteron, östradiol, kreatin kinaz düzeyleri için çizilen ROC eğrilerinde eğri altında kalan değerler sırasıyla progesteron, östradiol ve kreatin kinaz için 0.7785, 0.7154 ve 0.6602 olarak bulunmuştur.

## TARTIŞMA

Bu prospektif kontrollü çalışmada kreatin kinaz, östradiol ve progesteron değerlerinin ektopik gebeliğin erken tanısında değerlerinin araştırılmasına yönelik olarak 22 ektopik gebelik ve 22 kontrol olgusu değerlendirmiştir. Sonuçta ektopik gebeliklerde kreatin kinaz düzeyi normal gebeliklerden yüksek, progesteron ve östradiol düzeyleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ektopik gebelik tanısında progesteron tesbitinin, kreatin kinaz ve östradiole göre daha belirleyici olduğu sonucuna varılmıştır.

Ektopik gebelik erken tanısı için beta hCG ve transvajinal ultrasonografi yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olmasına rağmen bazen erken dönemde normal intrauterin gebelikle, ektopik gebelik ayırıcı tanısında yetersiz olmaktadır. Transvajinal USG işlemi yapana göre subjektif bir değerlendirmedir. Bundan dolayı invazif olmayan tanısal yöntemlerle ilgili arayışlar ve çalışmalar önem kazanmıştır, Bunlar içerisinde en yaygın olarak araştırılan ve çalışılan serum kreatin kinaz, progesteron ve östradiol değerleridir.

Lavrie ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada, ektopik gebelik, missed abortus ve intrauterin gebelik grupları

karşılaştırıldığında, tubal ektopik gebelik grubunda kreatin kinaz düzeyleri tüm olgularda 45 IU/L değerinin üzerinde, diğer gruplarda ise daha düşük bulunmuş ve kreatin kinaz değerlerinin ektopik gebelik tanısındaki sensitivitesinin %100 olduğunu bildirmiştir<sup>(12)</sup>. Ülkemizden yapılan bir çalışmada serum kreatin kinaz ölçümünün ektopik gebelikte %65 duyarlılık ve %87 özgüllüğü sahip olduğu gösterilmiştir<sup>(13)</sup>. Karhonen ve ark. çalışmasında kreatin kinaz düzeyini 15 ektopik gebelik vakasından sadece birinde yüksek bulmuşlardır<sup>(14)</sup>. Bu bulguların ektopik gebeliğin kreatin kinaz düzeyinde yükselme yapacak düzeyde bir tubal musküler bir hasar yapmamış olması ile açıklamışlardır. Duncan ve ark. çalışmalarında serum kreatin kinaz düzeylerini ektopik gebelik olgularında, intrauterin gebelikler ve abortuslardan daha yüksek bulmalarına rağmen çalışmadaki gruplar arasında serum kreatin kinaz düzeylerinin belirgin çakışmalar gösterdiğini bildirmişlerdir<sup>(15)</sup>. Sınır değer olarak 45 IU/L alındığında kreatin kinaz duyarlılığının %57, özgüllüğünün %67 olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda ektopik gebelikli olgularla normal gebelikli olguların serum kreatin kinaz düzey ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. Bu sonuçlar literatürle uyumlu gözükmemektedir. Çalışmamızda serum kreatin kinaz düzeyi için çizilen ROC eğrisine göre en etkin sınır değeri >45 IU/L bulunmuştur. Bu sınır değerine göre duyarlılık %83, özgüllük %31, pozitif prediktif değeri %55 ve negatif prediktif değeri %70 olmaktadır. Lavrie ve ark. kreatin kinaz için bildirilen sınır değerleri, çalışmamızda bulduğumuz sonuçlarla aynı olmasına rağmen onların çalışmasında duyarlılık %100 iken bizim duyarlılığımız %83'tür<sup>(12)</sup>. Çalışmamızda en yüksek duyarlılığa %95 ile 12 IU/L sınır değeri ile ulaşılabilir. Yine Duncan ve ark. 45 IU/L sınır değeri için bildirdikleri duyarlılıkları %57 olmuştur<sup>(15)</sup>. Bu sonuçlara bakıldığında ektopik gebelik tanısı koymak ve hastaya operasyon kararı vermek için serum kreatin kinaz düzeyinin yüksek yalancı pozitiflik gösterdiği ve bu nedenle tek başına kullanımının yetersiz olduğu görülmektedir.

Serum östradiol düzeylerinin ektopik gebelik tanısındaki değerini ilk olarak Guillaume ve ark. araştırmışlardır<sup>(16)</sup>. Serum östradiol düzeyi için sınır değerinin 650 pg/ml alınmasıyla duyarlılığının %99 ve özgüllüğün % 98 olduğunu bildirmişlerdir. Kuşçu ve ark. yapmış oldukları çalışmalarında serum östradiol düzeylerinin ektopik gebelik grubunda, normal gebelere

göre anlamlı olarak düşük olduğunu bildirmişlerdir<sup>(17)</sup>. Çalışmamızda 44 olgunun serum östradiol düzeyleri karşılaştırıldığında normal gebelik grubunda serum östradiol ortalama düzeyi (298.4±152.8), ektopik gebelik grubunun ortalama düzeyinden (85.9±65.5) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (p= 0.0001). Bu sonucun literatürle uyumlu olduğu görülmektedir. Ancak serum östradiol için belirlediğimiz sınır değerimiz literatürde bildirilenlerden daha düşüktür. Bunda gebelik sürelerinin ve kullanılan laboratuvar kitlerinin farklı olmasının rolü olduğunu düşünmekteyiz. Serum östradiol için tespit ettiğimiz 225 ng/ml sınır değerine göre duyarlılık %100, özgüllük %68, PBD %75 ve NBD %100 olmaktadır.

Ektopik gebelik tanısında, klinik değerlendirme, serum kantitatif serum beta hCG ölçümleri ile ultrasonografiye ek olarak serum progesteron düzeyi saptanmasının da yararlı olabileceği ilk defa 1986 yılında Matthews ve ark. tarafından ileri sürülmüştür<sup>(18)</sup>. Bu araştırmacılar yaptıkları retrospektif çalışmada, ektopik gebelik ve normal intrauterin gebelik olguları arasında serum progesteron düzeyleri açısından anlamlı fark saptamışlardır. Bu çalışmada serum progesteron düzeyleri tüm ektopik olgularda 13 ng/ml'nin altında, tüm normal gebelikli olgularda ise 20 ng/ml üzerinde bulunmuştur. Yeko ve ark. bu çalışmadan sonra yaptıkları retrospektif çalışmada benzer sonuçlar elde ettiler<sup>(19)</sup>. Ancak serum progesteron düzeyi için 15 ng/ml değerini sınır değer olarak belirleyip bu değer altındaki sonuçlarda dilatasyon ve küretaj yapıp korionik villus aranmasını önerdiler. Çalışmalarında ektopik gebelik olgularının %22 sinde serum progesteron düzeyinin 15 ng/ml'nin üzerinde olduğunu bildirmişlerdir. Buna karşın serum progesteron için 20 ng/ml sınır değer alındığında ektopik gebelik tanısı için duyarlılığının %92'ye ve özgüllüğün %84'e ulaştığını bildirmişlerdir. Guillaume ve ark. çalışmalarında ise ektopik gebelik tanısı için serum progesteron sınır değerini 23 ng/ml olarak bildirmişlerdir<sup>(16)</sup>. Bu sınır değerine göre duyarlılığın %99, özgüllüğün %100 olduğunu bildirmişlerdir. McCord ve ark. tek serum progesteron düzeyinin (<17.5 ng/ml) ektopik gebelik için yüksek tanısal değer taşıdığını bildirmişlerdir<sup>(20)</sup>.

Çalışmamızda normal gebelikli grubun serum progesteron düzeyi ortalamaları (17.5±6.1 ng/ml), ektopik gebelikli gruptan (3.7±3.9 ng/ml) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuş olup literatürdeki çalışmaların sonuçlarıyla uyumlu bulunmuştur. Serum

progesteron düzeyi için bulduğumuz sınır değerimiz <13 ng/ml'dir, Bu sınır değerine göre duyarlılığımız %95, özgüllüğümüz %81, PBD %84 ve NBD ise %94 bulunmuştur. Çalışma grubumuzda 13 ng/ml sınır değeri için 22 ektopik gebeden sadece birini atlamış olacağız. Bu sınır değerimiz Matthews ve ark. bulduğu sınır değerleriyle hemen hemen aynı olmuştur<sup>(18)</sup>. Eğer 15 ng/ml sınır değerini kabul edersek duyarlılığımız değişmemekle beraber özgüllük oranımız %63'ya, PBD değerimiz %74'e düşmektedir, Bu da yanlış pozitif oranımızın artması bir başka deyişle gereksiz operasyon sayısında artmaya yol açacaktır.

Çalışmamızın belki de en kısıtlayıcı yönü olgu sayısının sınırlı sayıda olması olabilir. Progesteron için anlamlılık oluşturan olgu sayısı ile çalışmanın gücü %90'a ulaşabilmekle beraber diğer biyokimyasal belirteçler açısından çalışmanın gücünü biraz azaltmaktadır. Bu durumun daha geniş prospektif çalışmalarla ve yeni güncel biyokimyasal belirteçlerin (inhibin A, activin A, VEGF, PAPP-A) eklenmesiyle düzelebileceği düşüncesindeyiz<sup>(21,22)</sup>.

Her üç tanısal marker için yaptığımız ROC eğrilerinin altında kalan alanların hesaplanmasıyla elde ettiğimiz değerlere göre; serum östradiol düzeyi serum kreatin kinazdan, serum progesteron düzeyi serum östradioldan ektopik gebelik tanısı koyarak operasyon kararı vermekte daha üstün bulunmuştur. Buna rağmen serum kreatin kinaz kullanılacaksa çalışmamızda göre en etkin sınır değer olan CK>45 IU/L alınmasını öneriyoruz. Eğer ektopik gebelik tanısında serum östradiol düzeyi kullanılacaksa en etkin sınır değeri olarak östradiol <225 pg/ml alınmasını öneriyoruz. USG, serum beta hCG ve kuldosentez gibi invaziv girişimlerle tanı konulamayan vakalarda yapılacak müdahaleyi belirlemede, hızlı ve etkin sonuç alınması gereken vakalarda, maliyet nedeniyle tek bir test kullanılması gereken durumlar için serum progesteron düzeyinin tayinin yararlı olacağına inanıyoruz. Bunun için çalışmamıza göre en etkin sınır değeri olan progesteron <13 ng/ml alınması gerektiğine inanıyoruz.

## KAYNAKLAR

1. Della-Giustina D, Denny M. Ectopic pregnancy. Emerg Med Clin North Am 2003; 21: 565- 84.
2. Tenore JL. Ectopic pregnancy. Am Fam Physician 2000; 61:



- 1080- 8.
3. Condous G. Ectopic pregnancy--risk factors and diagnosis. *Aust Fam Physician* 2006; 35: 854- 7.
  4. Göktolga Ü. Ektopik gebelik. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci* 2006; 2: 6- 12.
  5. Ankum WM, Mol BW, Van der Veen F, Bossuyt PM. Risk factors for ectopic pregnancy: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1996; 65: 1093- 9.
  6. Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1707- 14.
  7. Cabar FR, Fettback PB, Pereira PP, Zugaib M. Serum markers in the diagnosis of tubal pregnancy. *Clinics (Sao Paulo)* 2008; 63: 701- 8.
  8. Chetty M, Elson J. Biochemistry in the diagnosis and management of abnormal early pregnancy. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50: 55- 66.
  9. 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: a meta-analysis. *Hum Reprod* 1998; 13: 3220- 7.
  10. Laçın S, Erçal T, Saygılı U, Güney M, Acar B. Ektopik gebeliklerin tanısında maternal serum kreatin kinaz düzeyleri. *T Klin Jinekoloji Obst* 1996; 6: 325- 7.
  11. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; 143: 29- 36.
  12. Lavie O, Beller U, Neuman M, Ben-Chetrit A, Gottschalk-Sabag S, Diamant YZ. Maternal serum creatine kinase: a possible predictor of tubal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1149- 50.
  13. Develiöglu OH, Askallı C, Uncu G, Samli B, Daragenli O. Evaluation of serum creatinine kinase in ectopic pregnancy with reference to tubal status and histopathology. *Br J Obstet Gynecol* 2002; 109: 121- 8.
  14. Korhonen J, Alfthan H, Stenman UH, Ylöstalo P. Failure of creatine kinase to predict ectopic pregnancy. *Fertil Steril* 1996; 65: 922- 4.
  15. Duncan WC, Sweeting VM, Cawood P, Illingworth PJ. Measurement of creatine kinase activity and diagnosis of ectopic pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 233- 7.
  16. Guillaume J, Benjamin F, Sicuranza BJ, Deutsch S, Seltzer VL, Tores W. Serum estradiol as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1990; 76: 1126- 9.
  17. Kuşcu E, Vicdan K, Turhan NO, Oğuz S, Zorlu G, Gökmen O. The hormonal profile in ectopic pregnancies. *J Pak Med Assoc.* 1994; 44: 45- 7.
  18. Matthews CP, Coulson PB, Weld RA. Serum progesterone levels as an aid in the diagnosis of ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 390- 4.
  19. Yeko TR, Gorriil MJ, Hughes LH, Rodi A, Buster JE, Sauer MV. Timely diagnosis of early ectopic pregnancy using a single blood progesterone measurement. *Fertil Steril* 1987; 48: 1048- 50.
  20. McCord ML, Muram D, Buster JE, Arheart KL, Stovall TG, Carson SA. Single serum progesterone as a screen for ectopic pregnancy: exchanging specificity and sensitivity to obtain optimal test performance. *Fertil Steril* 1996; 66: 513- 6.
  21. Ugurlu EN, Ozaksit G, Karaer A, Zulfikaroglu E, Atalay A, Ugur M. The value of vascular endothelial growth factor, pregnancy-associated plasma protein-A, and progesterone for early differentiation of ectopic pregnancies, normal intrauterine pregnancies, and spontaneous miscarriages. *Fertil Steril* 2009; 91: 1657- 61.
  22. Kirk E, Papageorghiou AT, Van Calster B, Condous G, Cowans N, Van Huffel S, Timmerman D, Spencer K, Bourne T. The use of serum inhibin A and activin A levels in predicting the outcome of 'pregnancies of unknown location'. *Hum Reprod* 2009 Jun 23.