






## Güncel Obstetride Alfa-Fetoprotein Hastane Tecrübelerimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

## The Use of Alpha-Fetoprotein in Current Obstetrics; Our Hospital Experiences and Review of the Literature

- <sup>1</sup> Ahmet EROL  
<sup>1</sup> Şule ÖZEL  
<sup>2</sup> Nagihan CENGAVER  
<sup>3</sup> Ayşe KIRBAŞ  
<sup>4</sup> Yaprak ENGİN ÜSTÜN

-  [orcid.org/0000-0002-2494-4896](https://orcid.org/0000-0002-2494-4896)  
 [orcid.org/0000-0001-8423-6907](https://orcid.org/0000-0001-8423-6907)  
 [orcid.org/0000-0002-9657-9242](https://orcid.org/0000-0002-9657-9242)  
 [orcid.org/0000-0002-4522-9461](https://orcid.org/0000-0002-4522-9461)  
 [orcid.org/0000-0002-1011-3848](https://orcid.org/0000-0002-1011-3848)

- <sup>1</sup> Ankara Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye  
<sup>2</sup> Lokman Hekim Hastanesi, Ankara, Türkiye  
<sup>3</sup> Medicana International Hospital, Ankara, Türkiye  
<sup>4</sup> Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Etilik Zübeyde Hanım Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Ankara, Türkiye

## ÖZ

**Amaç:** Önemli bir glikoprotein olan Alfa-fetoprotein (AFP), gebelik boyunca fetal karaciğer ve yolk kesesinden salgılanmaktadır. Günümüzde halen, erken 2. trimesterde açık nöral tüp defektlerinin taranmasında kullanılan en önemli biyokimyasal belirteçtir. Trizomi tarama testlerinin bir bileşeni olarak ve ayrıca klinik çalışma düzeyinde olumsuz gebelik sonuçlarının öngörülmesinde kullanılmaktadır. AFP, maternal karaciğer tümörleri gibi birtakım nadir hastalıklarda da yükselebilmekle birlikte, AFP yüksekliği genel olarak fetoplental kaynaklı nedenlere bağlanır. Bu yazıda, AFP'nin güncel obstetride kullanımı ile ilgili detaylar gözden geçirilecek ve AFP kullanımı ile ilgili hastanemizin tecrübeleri paylaşılacaktır.

**Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmaya, hastanemize ilk trimesterde başvuran 525 gebe dahil edildi. USG' de CRL ölçümüne göre NT MoM (Multiple of Median) değeri 99. persantil üzerinde olan veya herhangi bir haftada 3 mm ve üzerinde olan veya kombine tarama test sonucu 1/270 kaynaklı nedenlere bağlanır. Bu yazıda, AFP'nin güncel obstetride kullanımı ile ilgili detaylar gözden geçirilecek ve AFP kullanımı ile ilgili hastanemizin tecrübeleri paylaşılacaktır.

**Bulgular:** Ortalama AFP MoM değeri  $1,2 \pm 0,45$  idi. AFP MoM değeri 2.5 ve üzeri olan hasta sayısı 7, 2-2,5 MoM arası olan hasta sayısı 19 idi. Bu gebelerin hiçbirinde ayrıntılı USG taraması sonrasında açık nöral tüp defekti (NTD) saptanmadı. Preterm doğum oranı AFP MoM değeri 2,5 ve üstü olan grupta %14,2, 2-2,5 MoM arası olan grupta %15,7 ve 2 MoM altı olan grupta %14,7 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her grup için  $p > 0,05$ ).

**Sonuç:** Anöploidi tarama testleri tüm gebelere önerilmelidir. Tarama testlerinin kısıtlılıkları, yanlış pozitif ve negatiflikleri hakkında hastanın aydınlatılması gerekmektedir. Tarama testlerinin aynı anda veya ardışık kullanımı önerilmemektedir. Anöploidi tarama testlerinin bir parçası olan AFP, NTD riskinin taramasında da tek başına başarıyla kullanılmaktadır. AFP yüksekliği durumunda tüm gebelere genetik danışmanlık verilmeli, ayrıntılı USG taraması ve gerekli durumlarda invaziv test önerilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Trizomi 21, anöploidi, serum tarama testi, alfa-fetoprotein

## ABSTRACT

**Objective:** Alpha-fetoprotein (AFP) is an important glycoprotein that is released from fetal liver and yolk sac during pregnancy. AFP during the early second trimester remains the most important biochemical marker for fetal open neural defects (NTD). Maternal serum AFP is also a component in the biochemical screening for fetal aneuploidy as well as adverse gestational outcomes. Although AFP may be elevated in a number of rare diseases such as maternal liver tumors, the elevation of AFP is generally attributed to fetoplacental origin. In this paper, the details of the use of AFP in current obstetrics will be reviewed and the experiences of our hospital will be shared.

**Methods:** In this descriptive-retrospective study, 525 healthy pregnant women who admitted to our hospital at first trimester were included. Invasive diagnostic tests were recommended for patients with increased nuchal translucency (NT) value or with combined screening test result 1/270 and above (high-risk group). An increased NT was described as a measure greater than 99th percentile according to gestational age or exceeds a set threshold of 3 mm. Low-risk group underwent only AFP testing in the second trimester. Information on birth weight, birth week and as well as pregnancy complications was obtained from hospital records.

**Results:** The mean AFP MoM value was  $1.2 \pm 0.45$ . The number of patients with AFP MoM 2.5 and above was 7, between with 2-2.5 MoM was 19. Open neural tube defect (NTD) was not detected in any of these pregnant women after a detailed ultrasound scan. Preterm delivery rate was 14.2% in the group with AFP MoM 2.5 and over, 15.7% in the group with between 2-2.5 MoM and 14.7% in the group with less than 2 MoM and no statistically significant difference was found between the groups ( $p > 0.05$  for each group).

**Conclusion:** Aneuploidy screening tests should be offered to all pregnant women. The pregnant should be informed about the limitations, false positive and negative rates of the screening tests. Simultaneous or sequential use of screening tests is not recommended. Single AFP value may be used alone successfully in the screening of NTD. Detailed USG screening, genetic consultation and (if indicate) diagnostic testing should be recommended to all pregnant women complicated with increased AFP values.

**Keywords:** Trisomy 21, aneuploidy, serum screening test, alpha-fetoprotein mass index

## Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Seyit Ahmet EROL

Ankara Şehir Hastanesi, Perinatoloji Kliniği, Ankara, Türkiye

E-mail: gyn.aerol@gmail.com

Başvuru tarihi: 27.01.2019

Kabul tarihi: : 27.05.2019

## GİRİŞ

Alfa-fetoprotein (AFP), fetal yolk kesesi ve karaciğeri tarafından salgılanan, fetal serumdaki majör glikoproteindir. Çocuk veya yetişkindeki albümin analogudur. Fetal serum konsantrasyonları, amniyotik sıvının 150-200 katı kadardır, fetal plazma ve maternal serumdaki normal konsantrasyon oranları 50000:1'dir (1, 6).

Gebeliğin erken döneminden itibaren maternal serum AFP (MS-AFP) seviyeleri artar ve gebeliğin ikinci trimesterindeki 15-18 haftalık dönemde normal ve anormal MS-AFP sonuçlarını ayırt etmek amacıyla serum taraması optimize edilmiştir. Nöral tüp ve ventral duvar defektleri gibi fetal zarlardaki defektler, AFP'nin amniyonik sıvıya sızmasına izin verir ve bu da maternal serum seviyelerini önemli ölçüde artırır. AFP değeri, tarama penceresi (screening window) boyunca haftada yaklaşık %15 artmaktadır (1, 6).

## AFP'NİN KULLANIMI- Tarihçe

Genellikle anöploidi için daha geniş bir taramanın bir parçası olarak MS-AFP taraması, 1980'lerden beri nöral tüp defekti (NTD) için primer prenatal tarama yöntemi olarak kullanılmıştır (1). Kırk yıldan uzun bir süre önce Brock ve arkadaşları (1972, 1973), NTD ile komplike gebeliklerin maternal serum ve amniyonik sıvıda daha yüksek MS-AFP seviyelerine sahip olduğunu gözlemlemiş ve maternal serum tarama testi için temel oluşturmuştur (2). Artmış MS-AFP ile açık NTD arasındaki ilişkinin 1977'de İngiltere ile yapılan ortak bir çalışma sonucunda gösterilmesinin ardından yaygın serum tarama testi şeklinde kullanılmaya başlanmıştır (3). 1980'lerin ve 1990'ların başında California MS-AFP tarama programında gebelere sonografiden önce serum taraması yapılmış ve yüksek MS-AFP düzeyine sahip olanlar yanlış gebelik yaşı, çoğul gebelik veya fetal ölümü tanımlamak için seviye I sonografiye tabi tutulmuşlardır (4). Seviye I sonografisinde MS-AFP artışı için etyoloji saptanmadıysa amniyosentez önerilmiştir. Amniyotik sıvı AFP konsantrasyonu yüksek gebeler seviye II ultrasonografiye alınmış. Fetal anomalinin saptanması ve karakterize edilmesi için fetal anatominin daha detaylı ve kapsamlı bir araştırması yapılmıştır (3).

MS-AFP taraması benimsenirken aynı dönemlerde ileri anne yaşı (advanced maternal age=AMA) kavramı popüler hale gelmiştir. Serum anöploidi taraması doğumda 35 yaşından küçük olan kadınlar için geçerli hale gelmiş, 1984'te Merkatz ve meslektaşları, MS-AFP düzeylerinin, 15-21. haftalarda trizomi 21 ve 18 olan gebeliklerde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (5). Maternal yaş hesaplamaya dahil edilerek, spesifik bir risk belirlenmiştir. MS-AFP taraması, pozitif sonuç için eşik oranı (threshold ratio) 1:270

olarak ayarlandığında, fetal trizomi 21 vakalarının yaklaşık %25'ini tespit etmiştir. Bu oran, 35 yaşındaki kadının Down sendromu için yaklaşık ikinci trimester riskini yansıtmaktadır. Bu trizomi 21 risk eşiği ve ilişkili %5 yanlış pozitif oran (false positive rate), günümüzde kullanımda olan standartlardır (6).

MS-AFP, günümüzde yine tarama testlerinin bir bileşeni olmakla birlikte, tek başına NTD taramasında da kullanılabilir. Birden fazla tarama testinin birbirinden bağımsız olarak kullanılması (örn. Birinci trimester tarama testinden sonra ikinci trimester tarama testi yapılması) önerilmemektedir; çünkü bu şekilde hem yanlış pozitiflik artmakta hem de hastalar riskleri hakkında kafa karıştırıcı bilgilendirmeye maruz kalmaktadır. Birinci trimester tarama testi yapılan hastalarda, MS-AFP ile NTD riski taraması yapılacaksa, bu dördü test şeklinde değil, izole olarak bakılmalıdır. Biz de hastanemizin klinik rutininde ikili tarama testi sonucunda yüksek risk saptanmayan hastalara izole AFP ölçümü yapılmaktadır. Bu çalışmada, hastanemizdeki bu uygulamanın sonuçları paylaşılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu tanımlayıcı çalışma, çalışmanın yürütülmesine dair eğitim planlama kurulu kararı alındıktan sonra Sağlık Bilimleri Üniversitesi Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesinde Ocak ve Mayıs 2018 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Çalışmaya tekel, önceden bilinen ek hastalığı olmayan ve hastanemize ilk trimesterde başvuran ardışık sağlıklı gebeler dahil edildi. Çoğul gebelikler, önceki gebeliğinde trizomi öyküsü olanlar ve ultrasonografide fetal anomalisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm gebelere 11 ile 13 hafta 6 gün arasında önceden belirlenen kriterlere uygun olarak nukal kalınlık (NT) ölçümü yapıldı ve bu ölçüm ile birlikte ikili tarama testi uygulandı. USG'de NT haftasına göre MoM (Multiple of Median) değeri 99. persantil üzerinde olan veya herhangi bir haftada 3 mm üzerinde olan veya kombine tarama test sonucu 1/270 ve üzerinde gelen (yüksek riskli grup) hastalara invaziv tanı testi ve fetal ekokardiyografi önerildi. İkili tarama testi sonucuna göre yüksek riskli gruptaki toplam 10 hastaya invaziv tanı testi yapıldı (4 hastaya koryon villus örnekleme=CVS, 6 hastaya amniyosentez). Düşük riskli gruba 2. trimesterde (15-21. gebelik haftaları arasında) sadece AFP ölçümü yapıldı. Hastaların gebelik ve doğum ile ilgili bilgiler (gebelik komplikasyonları, doğum ağırlığı, doğum haftası vb.) hastane kayıtlarından geriye dönük olarak elde edildi.

## SONUÇLAR

Bu çalışmaya toplam 525 gebe dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gebelerin ortalama yaşı 28,4± 6 idi. Hastaların demografik bilgileri Tablo 1'de sunulmuştur.

AFP ölçümü için kan örneği alındığı zamanda ortalama maternal kilo 67,5± 12,7 yıl ve sigara kullanan gebe oranı %2,9 idi.

Gebelerin ortalama AFP MoM değerleri ve aralıkları yine Tablo 1'de sunulmuştur. Ortalama AFP MoM değeri  $1,2 \pm 0,45$  idi. Tüm grubun AFP değerleri 0,4 ile 3,5 arasında değişiyordu. AFP MoM değeri 2,5 ve üzeri olan hasta sayısı 7; 2-2,5 MoM arası olan hasta sayısı 19 idi. Ayrıntılı USG taraması sonrasında bu gebelerin hiçbirinde açık NTD saptanmadı. Preterm doğum oranı AFP MoM değeri 2,5 ve üstü olan grupta %14,2, 2-2,5 MoM arası olan grupta %15,7 ve 2 MoM altı olan grupta %14,7 idi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (her grup için  $p > 0,05$ ).

Yüksek risk nedeniyle invaziv tanı testi yapılan hasta grubunda ise, CVS yapılan 1 hastada mozaizm 46, XY[37]/46,XX[3], amniyosentez yapılan 1 hastada trizomi 21 (Down sendromu) saptandı.

**Tablo 1.** Demografik ve laboratuvar verileri.

Parametre	
Yaş, Yıl (Mean±SD)	28,4± 6
Gravida (Range)	1- 9
Parite (Range)	0- 8
Maternal Kilo, kilogram (Mean±SD)	67,5± 12,7
Sigara kullanım oranı (%)	6,9
Diyabet tanısı olmayan (%)	94,5
2'li Tarama Testinde Gebelik Haftası (Range)	11-13,6
2'li Tarama Testinde CRL Ölçümü, mm (Mean±SD)	58,5± 9,2
Nukal Kalınlık Ölçümü, mm (Mean±SD)	1,3±0,3
Nukal Kalınlık Ölçümü, MoM (Mean±SD)	1,08±0,2
AFP Ölçüm Haftası (Mean±SD)	17,1± 0,9
AFP, MoM (Mean±SD)	1,2± 0,45
AFP, MoM (Range)	0,4- 3,5
Doğum Haftası (Mean±SD)	38,4± 1,8
Doğum Haftası (Range)	24- 42
Bebek doğum Kilosu, gram (Mean±SD)	3226,4± 463

AFP= alfa-fetoprotein, CRL= baş-popo mesafesi

## TARTIŞMA

Tüm gebelere gebeliğin erken döneminde anöploidi tarama veya tanı testleri hakkında bilgilendirme yapılmalıdır (1). Hasta, ikinci trimester serum belirteçlerini içermeyen bir anöploidi tarama testi seçtiğinde, NTD taraması, serum AFP ölçümü ve/veya ultrasonografi ile yapılmalıdır (1). Down sendromu için tarama testlerinin duyarlılığı, son 30 yılda, sadece serum AFP ile %25' ten, entegre veya sekansiyel tarama ile %90 üzerine çıkmıştır. Tekil gebeliklerde Trizomi 21 için tarama testleri karakteristikleri Tablo 2'de gösterilmiştir (6).

**Tablo 2.** Tekil gebeliklerde Trizomi 21 için tarama testleri karakteristikleri (6).

Tarama testi	Saptama oranı (Detection rate)	Yanlış pozitif oran (False-positive rate)	Pozitif prediktif değer
<b>Dörtlü tarama:</b> AFP, hCG, estriol, inhibin	%80-82	%5	%3
<b>İlk trimester tarama:</b> NT, hCG, PAPP-A	%80-84	%5	%3-4
Sadece NT	%64-70	%5	
<b>Entegre tarama</b>	%94-96	%5	%5
<b>Sekansiyel tarama:</b> Ardışık (stepwise)	%92	%5.1	%5
Koşullu (contingent)	%91	%4.5	%5
<b>Hücre dışı DNA (cell free DNA) taraması:</b> Pozitif sonuç	%99	%0.1	
Düşük fetal fraksiyon veya sonuç yok	—	%4-8	%4

AFP= alfa-fetoprotein, hCG= insan koryonik gonadotropin, NT= nukal kalınlık, ense saydamlığı, PAPP-A= gebelik ilişkili plazma protein A

Prenatal diagnosis. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 618-619

Şu anda, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaygın olarak kullanılan tek ikinci trimester çoklu belirteç testi, dörtlü tarama testidir. Gebeliğin 15-21 haftaları arasında yapılır ve gestasyonel yaş aralığı bireysel laboratuvarlara göre değişir. AFP dörtlü tarama testinin bir komponentidir. Fetal Down sendromlu gebelikler daha düşük MS-AFP, daha yüksek hCG, düşük unkonjuge estriol ve daha yüksek dimerik inhibin düzeyleri ile karakterizedir. Dörtlü tarama ilk tanımlandığında, Down sendromu saptama oranı (DR) yaklaşık %70'lerdedir. Ancak, 2000'li yılların başlarında, iki büyük prospektif çalışmada DR %81-83'e çıkmış ve %5'lik tarama pozitif oran bildirilmiştir (6, 7). Gelişmiş DR kısmen ultrasonografi ile doğru gebelik yaşının değerlendirilmesine dayandırılır. Prenatal dörtlü tarama testinin yapıldığı 500.000'den fazla gebenin dahil edildiği bir derlemede, trizomi 21 için ultrasonografik olarak gebelik haftası baz alındığında DR %78, son adet tarihi (SAT) baz alınarak hesaplandığında ise DR %67 olarak belirtilmiştir (8). İlk trimester taramasında olduğu gibi, anöploidi saptama oranları genç kadınlarda daha düşük ve doğumda 35 yaşından büyük kadınlarda daha yüksektir. İkiz gebeliklerde ikinci trimester serum taraması kullanılırsa, anöploidi tespit oranları anlamlı olarak daha düşüktür (9). Trizomi 18 de ilk üç belirtecin (MS-AFP, hCG, estriol) seviyeleri azalır ve inhibin hesaplamasının bir parçası değildir. Trizomi 18'in saptanması, Down sendromu ile benzerdir, yanlış pozitif oranı %0,5' tir (6).

Dörtlü tarama testi Down sendromu ve trizomi 18 haricinde, diğer kromozom anomalileri taramasında da kullanılabilir. California prenatal tarama programına göre dörtlü tarama test sonuçlarının triploidilerin %96' sında, Turner sendromunun (45,X) %75' inde, trizomi 13' ün %44' ünde ve diğer majör kromozomal anomalilerin % 40' ından fazlasında anormal olduğu gösterilmiş fakat özgüllüğü (spesivite) düşük olarak belirtilmiştir (8).

Dörtlü tarama testi, trizomi 21 veya trizomi 18 saptama açısından ilk trimester taramasına kıyasla ilave fayda sağlamamaktadır. Bağımsız bir test olarak, ikinci trimestere kadar herhangi bir gebelik takibi yapılmamış veya ilk trimester taraması mevcut değilse kullanılır.

2011 yılında, ilk trimester sonrası prenatal takibe başlayan gebeler, ABD'de ki gebeliklerin yaklaşık %25' idir. Fakat birinci ve ikinci trimester taramalarının

kombine edilmesi anöploidi tespit oranını artırır (6).

Maternal serum AFP yüksekliği: Nöral tüp defekti taraması ve ilgili diğer durumlar

Her maternal serum belirteci konsantrasyon olarak ölçülür- örneğin, AFP için nanogram/mililitre. Konsantrasyon maternal yaş, maternal ağırlık ve gestasyonel yaş ile ayarlanarak medyan katlarına (multiples of the median=MoM) dönüştürülür. AFP, maternal ırk, etnisite, diyabetin var olup olmamasına göre, anöploidi riskinden ziyade nöral tüp defekti riskinin belirlenmesini etkileyecek şekilde ayarlanır (10).

MS-AFP düzeyleri, referans grubu olarak aynı gebelik haftasından etkilenmemiş gebelikler kullanılarak MoM değeri olarak bildirilmiştir. MS-AFP 2.5 MoM veya üzerindeyse, %1-%3 yanlış pozitif oranlarla (false positive rates), anensefali için %95 üzerinde ve açık NTD' leri için %65-80 arasında tespit etmesi beklenir (11). İlk trimester CRL veya ikinci trimester biparietal çap (BPD), belirtilen gebelik yaşından 1 haftadan daha fazla farklılık gösteriyorsa, MoM değeri genellikle yeniden hesaplanır. İkiz gebeliklerde daha yüksek tarama eşığı değerleri kullanılır (6).

Standart bir ikinci trimester sonografik inceleme sırasında tüm anensefali vakaları ve spina bifida vakalarının çoğu saptanabilir. Çoğu merkez şu anda artmış MS-AFP düzeylerinde ilk olarak hedefe yönelik detaylı ultrasonografiyi (targeted sonography) kullanmaktadır (6).

Bir tarama testi olarak, artmış MS-AFP düzeyi açık NTD için tanısaldır. Artmış MS-AFP düzeyleri gebelik haftasının yanlış hesaplanması ile açıklanabilmekle birlikte çoğul gebelikler, fetal abdominal duvar defektleri, fetal nefroz, fetal ölüm ve gebeliğin ilerleyen döneminde olumsuz sonuçlara neden olabilecek plasental durumlar (örnek; plasenta invazyon anomalileri) ile ilişkilidir (Tablo 3) (1, 6). Ayrıca kapalı NTD' lerinde MS-AFP genellikle artmamaktadır (1).

**Tablo 3.** Artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili durumlar (6)

Gestasyonel yaşın eksik hesaplanması
Çoğul gebelikler
Fetal ölüm
Nöral tüp defekti
Gastroşizis
Omfalosele
Kistik higroma
Özefagal veya intestinal obstrüksiyon
Karaciğer nekrozu
Renal anomaliler— polikistik böbrekler, renal agenezi, konjenital nefroz, üriner sistem obstrüksiyonu
Kloakal ekstrofi
Osteogenezis imperfekta
Sakrokoksigeal teratom
Konjenital cilt anomalileri
Pilonidal kist
Plasental koryoanjyoma
Plasenta intervillöz trombozu
Plasental ayrılma (abrupsiyon)
Oligohidroamniyoz
Preeklampsi
Fetal gelişme kısıtlılığı (FGR)
Maternal hepatom veya teratom
MS-AFP=Maternal serum alfa-fetoprotein.

Prenatal diagnosis. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 623-624

Artmış MS-AFP değerinin pozitif prediktif değeri sadece %2' dir. MS-AFP seviyesi 2.5 MoM' u aşan gebeliklerin yaklaşık %98 'inde NTD dışında bir etyoloji vardır. Bu nedenle, prenatal danışmanlık sadece NTD tanısı için hedefe yönelik sonografinin yararları ve kısıtlamaları hakkında hastayı bilgilendirmekle kalmamalı aynı zamanda diğer MS-AFP artışı yapan durumlarında gözden geçirilmesi için gerekmektedir. Ayrıca artmış AFP düzeyleri ile fetal büyüme kısıtlaması (FGR), preeklampsi, preterm doğum, fetal ölüm ve ölü doğum gibi birtakım olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkilendirilmiştir (6). MS-AFP seviyesi 7 MoM' dan fazlaysa, gebeliklerin %40'ından fazlasında olumsuz sonuçlar geliştiği bildirilmiştir (12).

Ultrasonografideki gelişmeler ve kullanımının yaygınlaşması ile MS-AFP, yüksek kalite ikinci trimester fetal anatomi ultrasonografisi rutin olarak kullanıldığında NTD' lerinin tespiti için daha az önem taşır. Fakat bu durumlarda tarama testi olarak MS-AFP, diğer anomaliler ve plasental komplikasyonlar açısından değerlidir (1,13,14). Komplikasyonların pek çoğunun plasental hasar veya disfonksiyonundan kaynaklandığı varsayılır. Bununla birlikte, bu belirteçlerin duyarlılık (sensitivite) ve pozitif prediktif değerlerinin, tarama veya yönetimde kullanışlı olamayacak kadar düşük olduğu düşünülmektedir. Önemli olarak, serum belirteçlerinde açıklanamayan artışa sahip kadınların çoğunda gebelik sonuçları olası risklere rağmen normal seyretmektedir (6).

Tek başına MS-AFP ile karşılaştırıldığında ikinci trimester fetal iki boyutlu (2D) ultrasonografi, NTD' leri için daha yüksek bir saptama oranına (DR) sahiptir. 189 olgunun dahil edildiği bir NTD serisinde taranan 102 hastanın sadece % 75 'inde MS-AFP anormal bulunmuş, öncesinde MS-AFP taraması yapılan veya yapılmayan fakat ultrasonografik incelemesi yapılan 130 kadının % 96' sında ise NTD saptanmıştır (15).

Yüksek duyarlılığı (sensitivite) nedeniyle tipik bulguların 2D ultrasonografide varlığı NTD için tanısaldır ve tanıyı doğrulamak için ilave çalışmalara genelde gerek duyulmamaktadır. Amniyosentez ile asetilkolinesteraz (AChE) ölçülmesi tanısı net koyulamamış açık-kapalı NTD' lerin ayrımında yardımcı olabilir (1). Hedefe yönelik sonografi mevcut değilse ve meningomyelosele tanısı dışlanamazsa, amniyonik sıvı AFP ve asetilkolinesteraz (AChE) düzeylerinin ölçümü için amniyosentez düşünülebilir (6).

Üç boyutlu (3D) ultrasonografi, NTD tanısında 2D ultrasonografiden üstün görünme de bazı olgularda lezyonun üst sınırını tanımlamak için faydalı olabilir (16).

Tüm gebelere ikinci trimesterde ultrasonografi önerilir ve en iyi zaman gebeliğin 18–22. haftalarıdır. Bu değerlendirme gebelik yaşının doğrulanmasına ve NTD' leri dahil diğer tüm anomalilerin taranmasına olanak tanır. Anormal MS-AFP düzeyleri olan veya yüksek risk taşıyan gebelere daha erken dönemde ultrason değerlendirmesi gerekebilir (1, 17).

NTD' leri taramasında ilk trimester ultrasonografisinin de kullanılmasına yönelik çalışmalar devam etmektedir. Bu dönemde bazı NTD' lerini tespit etmek mümkün olsa da saptama oranı (DR) ikinci trimester ultrasonografisinden çok daha düşüktür. Bu nedenle ilk trimester ultrason muayenesi, 18–22. gebelik haftasında yapılan tarama ultrasonografisinin yerini almamaktadır (18, 19).

Fetal manyetik rezonans görüntüleme (MRI), temel ultrasonografi bulguları için doğrulama gerektiğinde, prenatal danışmanlık ve antenatal yönetimde santral sinir sisteminin daha ayrıntılı değerlendirmesinde faydalı olabilmektedir. Fetal MRI, NTD' leri için primer tarama testi amacıyla veya ultrasonografi ile NTD saptanan olgularda rutin olarak önerilmemektedir (1, 20).

Sonuç olarak, MS-AFP kliniklerde ikinci trimester anöploidi tarama testinin bir belirteci olmakla birlikte, esasen NTD taramasında yer almaktadır. Fakat artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili diğer yapısal veya plasental patolojilerin de ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Trizomi 21 tarama testleri tüm gebelere yaş, ırk veya diğer özellikleri gözlemeksizin önerilmelidir. Tarama testlerinin kısıtlılıkları, yanlış pozitif ve negatiflikleri hakkında hastanın aydınlatılması gerekmektedir. Tarama testlerinin aynı anda veya ardışık kullanımı önerilmemektedir. Trizomi 21 tarama testlerinin bir parçası olan AFP, NTD riskinin taramasında da tek başına başarıyla kullanılmaktadır. AFP yüksekliği durumunda tüm gebelere ayrıntılı USG taraması ve gerekli durumlarda invaziv test önerilmelidir.

## KAYNAKLAR

- 1- Neural Tube Defects. Practice Bulletin No. 187. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Obstet Gynecol. 2017 Dec;130(6):e279-e290. doi: 10.1097/AOG.0000000000002412.
- 2- Brock DJ, Bolton AE, Monaghan JM. Prenatal diagnosis of anencephaly through maternal serum alpha-fetoprotein measurement. Lancet 2(7835):923, 1973
- 3- Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of UK Collaborative Study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. Lancet 1(8026):1323, 1977
- 4- Filly RA, Callen PW, Goldstein RB. Alpha-fetoprotein screening programs: what every obstetric sonologist should know. Radiology 188(1):1, 1993
- 5- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 148(7):886, 1984
- 6- Prenatal diagnosis. In: Cunningham FG, Leveno JK, Bloom SL, Dashe SJ, Hoffman BL, Casey BM, et al. Williams Obstetrics, 25th Edition. McGraw-Hill Education; 2018, 618-619
- 7- Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. N Engl J Med 353(19):2005b
- 8- Kazerouni NN, Currier RJ, Flessel M, Goldman S, Hennigan C, Hodgkinson C, Lorey F, Malm L, Tempelis C, Roberson M. Detection rate of quadruple-marker screening determined by clinical follow-up and registry data in the statewide California program, July 2007 to February 2009. Prenat Diagn 31(9):901, 2011
- 9- Vink J, Wapner R, D'Alton ME. Prenatal diagnosis in twin gestations. Semin Perinatol 36(3):169, 2012
- 10- Huttly W, Rudnicka A, Wald NJ. Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. Prenat Diagn 24(10):804, 2004
- 11- Bradley LA, Palomaki GE, McDowell GA. Technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. ONTD Working Group, ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Genet Med 2005;7:355-69.
- 12- Reichler A, Hume RF Jr, Drugan A, Bardicef M, Isada NB, Johnson MP, Evans MI. Risk of anomalies as a function of level of elevated maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein. Am J Obstet Gynecol 171(4):1052, 1994
- 13- Chandra S, Scott H, Dodds L, Watts C, Blight C, Van Den Hof M. Unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the risk of adverse outcomes. Am J Obstet Gynecol 2003;189:775-81.
- 14- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. Obstet Gynecol 2005;106:260-7.
- 15- Norem CT, Schoen EJ, Walton DL, Krieger RC, O'Keefe J, To TT, et al. Routine ultrasonography compared with maternal serum alpha-fetoprotein for neural tube defect screening. Obstet Gynecol 2005;106:747-52.
- 16- Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. Prenat Diagn 2009;29:402-11.
- 17- Ultrasound in pregnancy. Practice Bulletin No. 175. American College of Obstetricians and Gynecologists. (ACOG) Obstet Gynecol 2016;128:e241-56.
- 18- Wilson RD. Prenatal screening, diagnosis, and pregnancy management of fetal neural tube defects. SOGC Genetics Committee. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:927-39.
- 19- Fong KW, Toi A, Okun N, Al-Shami E, Menezes RJ. Retrospective review of diagnostic performance of intracranial translucency in detection of open spina bifida at the 11-13-week scan. Ultrasound Obstet Gynecol 2011; 38:630-4.
- 20- Glenn OA, Cuneo AA, Barkovich AJ, Hashemi Z, Bartha AI, Xu D. Malformations of cortical development: diagnostic accuracy of fetal MR imaging. Radiology 2012;263:843-55.