

## Preterm Doğum Eyleminde Maternal Serum AFP ve hCG Düzeyleri

\*Deniz KÖSE \*\*Hüsamettin USLU \*\*Akın VARLIK \*\*Arzu AYDIN \*\*\*Akif ALKAN

\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,  
\* Başasistan \*\* Asistan \*\*\* Klinik Şef Muavini

**Yazışma Adresi:** Dr. Deniz Köse Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İSTANBUL

**Telefon:** 0 216 3302383 **e-mail:** dsimsir@yahoo.com

### ÖZET

**Amaç:** Üçüncü trimester serum AFP ve hCG düzeyleri ile preterm eylem arasındaki ilişkiyi araştırmak.

**Materyal ve Metod:** Ağustos 2002 - Mayıs 2003 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran 27-33 gebelik haftasındaki 100 gebe çalışmaya dahil edildi. Olguların 51 tanesi preterm eylemde iken 49 tanesi kontrol grubu olarak alınmıştır. Olgular yaş, parite, gebelik haftası, maternal serum AFP ve hCG parametreleri açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Preterm eylemdeki gebelerde maternal yaş kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunurken ( $p=0,03$ ), gebelik haftası ve parite açısından anlamlı fark izlenmedi. Preterm eylem grubu ve kontrol grubunda maternal serum AFP ve hCG arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ( $p=0,06$  ve  $p=0,170$ ).

**Sonuç:** Üçüncü trimester maternal serum AFP ve hCG düzeylerinin preterm eylem riskinin öngörüsünde değerli olmadığı ve bu dönemin, riski belirlemek için geç bir dönem olduğu kanısına vardık.

**Anahtar Kelimeler:** hCG, AFP, Preterm eylem

### SUMMARY

**(Maternal Serum AFP and hCG Levels in Preterm Labor)**

**Objective:** To evaluate the relationship between preterm labor and third trimester maternal serum AFP, hCG levels.

**Materials and Methods:** One hundred women who were 27 - 33 weeks pregnant were enrolled to this study between August 2002 - May 2003 at Zeynep Kamil Women and Children Research and Training Hospital. Fiftyone pregnant women who had the diagnosis of preterm labor were included in the study group and 49 healthy pregnant women encompassed the control group. Maternal serum AFP, hCG, maternal age, parity and gestational week were analysed.

**Results:** Maternal age was significantly lower in the preterm labor group compared to the control group ( $p=0.03$ ) while parity and gestational week were statistically indifferent. Maternal serum AFP and hCG levels had shown no significant difference when compared between two groups ( $p=0.06$  and  $p=0.170$ ).

**Conclusions:** Third trimester should be considered late in predicting the risk of preterm labor and we have found no relationship between the levels of maternal AFP, hCG and preterm labor in the third trimester.

**Key Words:** hCG, AFP, Preterm labor

### GİRİŞ

Preterm doğum eylemi 37. gebelik haftasından önce doğum eyleminin başlaması olarak tanımlanır. Gelişmiş ülkelerde preterm doğum eylemi insidansı son yirmi yıldır %5-10 arasında sabit değerlerdedir(1). Preterm doğum eylemi, perinatal morbidite ve mortalitenin major nedenidir(2) ve risk grubundaki hastaları belirlemek üzere bir çok çalışma yapılmıştır. Servikovajinal sekresyonda fibronektin bakılması ve serviksin ultrasonografi ile incelenmesinin %80'lere varan sensitivite ve pozitif prediktif değeri bildirilmiştir. Bu yöntemlerin, servikal dilatasyon, uterin kontraksiyon varlığı ve diğer risk faktörlerine göre üstünlüğü gösterilmiştir. (3 - 7) Bu çalışma,

maternal serum AFP ve hCG değerlerinin erken doğum eyleminin öngörülmesindeki yerini belirlemek amacıyla yapılmıştır.

### MATERYAL VE METOD

Ağustos 2002 - Mayıs 2003 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine başvuran son adet tarihine göre 27 - 33 gebelik haftasında erken doğum eylemi tanısı alan 51 gebe çalışma grubunu oluştururken, antenatal polikliniğine rutin izlem için başvuran 49 gebe kontrol grubu olarak alınmıştır. Kardiyotokografi ile 20 dakikada dört uterin kontraksiyon

%80'den fazla servikal silinmesi ve 2 cm'den fazla servikal açıklığı olan gebeler preterm eylemde olarak kabul edildi. Plasentasyon anomalileri, genitoüriner sistem enfeksiyonu, çoğul gebelik, erken membran rüptürü, fetal anomaliler, intrauterin gelişme kısıtlılığı, uterin anomaliler, preeklampsi, maternal sistemik hastalık ve amniyon sıvı anomalileri olan gebeler çalışmaya dahil edilmedi.

Erken doğum eylemi tanısıyla hospitalize edilen gebelerden, tokolitik tedavi başlanmadan hemen önce, kontrol grubunu oluşturan sağlıklı gebelerden antenatal muayenelerini takiben 5 ml venöz kan alındı. Tüm kan örnekleri alındıkları gün hastanemiz biokimya laboratuvarında santrifüj edildikten sonra BIODPC kiti ile kemiluminisans immünassay yöntemi ile AFP ve hCG tayini için çalışıldı. İstatistiksel parametreler, SPSS version 11,5 ile analiz edildi ve kantitatif değerler için student-t testi kullanıldı,  $p < 0,05$  değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya alınan toplam 100 olgu anne yaşı, gebelik haftası ve parite açısından değerlendirildi (**Tablo 1**).

**Tablo 1:** Demografik değişkenler

	Kontrol grubu (n=49)	Çalışma grubu(n=51)	P değeri
Maternal Yaş	25.95 ± 4.58	24.13 ± 5.24	0.03
Parite	0.64 ± 0.95	0.80 ± 1.18	0.23
Gebelik haftası	30 ± 1.66	31.4 ± 1.4	1.47

Preterm eylem grubunda ortalama anne yaşı 24,13 5,24 iken kontrol grubunda 25,95 4,58 olarak bulundu. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p=0,03$ ). Gebelik haftası preterm eylem grubunda 30 1,66 iken, kontrol grubunda 31,4 1,4 olarak saptandı ( $p=1,47$ ). Parite ise bu gruplar için sırasıyla 0,64 0,9 ve 0,8 1,8 olarak bulundu ( $p=0,23$ ). Gruplar arasında gebelik haftası ve parite açısından anlamlı fark bulunmadı. Maternal serum Alfafetoprotein ve Human Koryonik Gonadotropin düzeylerinin ortalama değerleri ve standard sapmaları **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Preterm eylem grubunda ortalama serum AFP düzeyi 163,4 80,8 IU/ml iken kontrol grubunda bu değer 185,3 60,6 IU/ml olarak bulundu ve aradaki fark anlamlı

olarak değerlendirilmedi ( $p=0,06$ ). Maternal serum hCG sonuçları ise preterm eylem ve kontrol grupları için sırasıyla 27.385 21.966 mIU/ml ve 31.353 19.143 mIU/ml olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p=0,170$ ).

**Tablo 2:** Maternal serum AFP ve hCG düzeyleri

	Kontrol grubu (n=49)	Çalışma grubu(n=51)	P değeri
AFP (IU/ml)	185.3 ± 60.6	163.47 ± 80.08	0.06
HCG (mIU/ml)	31.353 ± 19.143	27.385 ± 21966	0.170

## TARTIŞMA

Preterm eylem riski olan hastaları önceden saptamanın önemi son yıllarda giderek artmıştır. Bir çok çalışma, servikovajinal sekresyonda fibronektin ölçümü, servikal uzunluğun ultrasonografik olarak değerlendirilmesi gibi yöntemlerin preterm eylemin öngörülmesindeki pozitif prediktif değerlerinden ve yüksek sensitivitesinden bahsetmektedir. 34. gebelik haftasından önce servikovajinal sekresyonda fetal fibronektin varlığının preterm doğumun öngörülmesindeki sensitivitesi %92,3, negatif prediktif değeri %97,8 olarak bulunmuştur.(3) Ultrasonografik olarak servikal uzunluk kısaltıldıkça preterm doğum riskinin arttığı İams ve ark.'ları tarafından belirtilmiştir.(7)

Erken doğum yapan kadınların, ikinci trimesterdeki serum AFP konsantrasyonları, kortikotropin releasing hormon (CRH) değerleri ve diğer risk faktörleri araştırılmış, preterm doğumlardaki AFP düzeyleri (1,32 MoM), term doğumlara göre (1,00 MoM) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Böylece CRH, AFP ve risk faktör kombinasyonu kullanılarak, %5 yanlış pozitiflik değeri ile, erken doğum yapan kadınların %37'sinin önceden saptanabileceği gösterilmiştir(8).

Maternal serum AFP düzeyleri ile erken doğum eylemi ve intrauterin gelişme kısıtlılığı ilişkisi Davis ve ark. tarafından incelenmiş, 2.trimester maternal serum AFP yüksekliğinin erken doğum riskini arttırdığı ancak intrauterin gelişme kısıtlılığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varılmıştır. Serum AFP değeri  $< 0,5$  MoM iken erken doğum eylemi riskinin %8, AFP değeri  $> 2,5$  MoM iken bu riskin %18'e çıktığı gösterilmiş ( $p < 0,001$ ) (9). Maternal serum AFP ve hCG'nin anormal düzeyleri ile gebelik

komplikasyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla hastanemizde yapılan bir çalışmada Köse ve ark.'ları ikinci trimesterde AFP, hCG ve Östriol düzeylerini incelemişler ve hCG düzeyinin <0,5 MoM olması ile erken doğum görülmesi arasında anlamlı ilişki izlemişlerdir. Maternal serum AFP düzeyinin ise >2 MoM olduğu vakalarda preterm doğum, preeklampsi ve ölü doğum insidansının arttığını belirtmişlerdir. Östriol seviyesiyle erken doğum arasında ilişki saptanmamıştır.(10)

Gebe myometrial düz kas hücre kültüründe Connexin-43 düzeyinin hCG tarafından anlamlı derecede azaltıldığı, bu etkinin doza bağlı olduğu ve maksimal etkinin 4-8 saat içinde meydana geldiği Ambrus ve ark.'ları tarafından tespit edilmiş, böylece hCG'nin direkt olarak Connexin-43 mRNA, protein ve gap junction düzeylerini azaltarak gebelik boyunca uterus relaksasyonunu sağladığı gösterilmiştir(11). LH/hCG reseptörleri preimplantasyon periodunda önemli rol oynadığından, düşük tehditi olan hastalara hCG verilmiş böylece uterus kan akımındaki direncin azaltılması ve gebeliğin 2.trimestere ulaşması sağlanmıştır (12).

Uterus relaksasyonunda hCG'nin etkisini göstermek üzere geliştirilen bir fare modelinde, Kurtzman ve ark. tarafından önce erken doğumu indüklemek için 16.günde PGF2 alfa verilmiş, ardından farklı dozlarda hCG (100IU, 250IU, 1000IU) uygulanmış ve hCG uygulanan farelerde, PG uygulanan gruba göre, erken doğum eyleminin inhibe olduğu kaydedilmiştir(13,14).

Bu literatürlere dayanarak hCG seviyelerindeki düşüklüğün erken doğuma neden olması beklenebilir. 3. trimester maternal serum AFP yüksekliğinin perinatal komplikasyonlarla ilişkili olmadığı, ancak 2. trimester serum AFP 2,0 MoM olmasının erken doğum eylemi ve erken membran rüptürünü arttırdığı Simpson ve ark.'ları tarafından gösterilmiştir(15). Bizde çalışmamızda 3. trimester AFP ve hCG düzeyleri ile preterm doğum eylemi arasında anlamlı ilişki saptamadık. Sonuç olarak, ikinci trimesterde maternal serum AFP ve hCG düzeylerinin preterm doğum riskini belirlemede önemli olduğunu gösteren birçok çalışmaya karşın, 3. trimesterin riski belirlemek için anlamsız

olduğu ve geç bir dönem olduğu sonucuna ulaştık. Erken doğum eylemi riskini belirlemek üzere daha başka çalışmalara gerek olduğu kanısındayız.

## KAYNAKLAR

1. Svigos JM, Robinson JS, Vigneswaran R. Threatened and actual preterm labor including mode of delivery. in:James DK,Steer PJ.,eds. High Risk Pregnancy. 2nded. WB Saunders Company,1999:999-1015
2. Gonik B , Creasy RK. Preterm labor: its diagnosis and management. Am J Obstet Gynecol 1986 Jan;154:3-8
3. Nageotte MP , Casal D , Senyei AE. Fetal fibronectin in patients at increased risk for premature birth. Am J Obstet Gynecol 1994 Jan;170:20-25
4. Lockwood CJ , Senyei AE , Dische MR , Casal D , Shah KD , Thung SN. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. N Engl J Med 1991 Sep;325:669-674
5. Iams JD , Casal D , McGregor JA , Goodwin TM, Kreaden US , Lowensohn R. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1995 Jul;173:141-145
6. Iams JD , Johnson FF , Sonek J , Sachs L , Gebauer C , Samuels P.Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. Am J Obstet Gynecol 1995 Apr;172:1097-1103
7. Iams JD , Goldenberg RL , Meis PJ , Mercer BM, Moawad A , Das A. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. N Engl J Med 1996 Feb;334:567-572
8. McLean M , Bisits A , Davies J , Walters W , Hackshaw A , De Voss K. Predicting risk of preterm delivery by second-trimester measurement of maternal plasma corticotropin- releasing hormone and alpha fetoprotein concentrations. Am J Obstet Gynecol 1999;181:207-215
9. Davis OD , Goldenberg RL , Boots L , Hoffman HJ , Copper R , Cutter GR. Elevated levels of midtrimester maternal serum alpha fetoprotein are associated with preterm delivery but not with fetal growth restriction. Am J Obstet Gynecol 1992;167:596-601
10. Köse D , Tuğrul S , Saya R , Yıldırım G , Oral Ö. Üçlü tarama testinin olası gebelik komplikasyonlarını belirlemedeki rolü. T Klin Jinekoloj 2003,13:374-378
11. Ambrus G , Rao CV. Novel regulation of pregnant human myometrial smooth muscle cell gap junctions

by human chorionic gonadotropins. *Endocrinology* 1994 Dec;135:2772-2779

**12.** Toth P. Clinical data supporting the importance of vascular LH/HCG receptors of uterine blood vessels. *Semin Reprod Med* 2001;19:55-61

**13.** Kurtzman JT , Spinnato JA , Goldsmith LJ , Zimmerman MJ , Klem M , Lei ZM. Human chorionic gonadotropin exhibits potent inhibition of preterm delivery in a small animal model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:853-857

**14.** Kurtzman JT , Wilson H , Rao V. A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med* 2001;19:63-68

**15.** Simpson JL , Palomaki GE , Mercer B , Haddow JE , Andersen R , Sibai B. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second and third trimester maternal serum alpha fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1742-1748