



DOI: 10.38136/jgon.735450

Perinatal Sonuçları Belirlemede MSAFP Ve ASAFP'nin Yeri
The Role of MSAFP and ASAFP in Determining Perinatal ResultsElif TERZİ¹Serdar CEYLANER² Orcid ID:0000-0001-9809-0494 Orcid ID:0000-0003-2786-1911¹ Özel Etilik Lokman Hekim Hastanesi, Ankara, Türkiye² İntergen Genetik Hastalıklar Tanı Araştırma ve Uygulama Merkezi, Ankara, Türkiye**ÖZ**

Amaç: Çalışmamızın amacı maternal serum alfa fetoprotein ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein seviyelerinin olumsuz gebelik sonuçları üzerine etkisini değerlendirmektir.

Gereçler ve Yöntem: Bu çalışmada Zekai Tahir Burak Kadın Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesine müracaat eden, üçlü tarama testi ve sonrasında amniyosentez yapılmış 88 hasta değerlendirildi. Gebelik sonuçları, maternal serum alfa fetoprotein ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein sonuçları birlikte analiz edildi.

Bulgular: Maternal serum alfa fetoprotein ve amniyotik sıvı alfa fetoprotein düzeyleri arasında korelasyon izlenmedi. Maternal serum alfa fetoprotein düzeyi ile oligohidramnios arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmasına rağmen preeklampsi, preterm eylem, ablasyo plasenta riski açısından anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Amniyotik sıvı alfa fetoprotein düzeyi ile olumsuz gebelik sonuçları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Sonuç: Üçlü tarama testi içinde yer alan maternal serum alfa fetoprotein yüksekliği nöral tüp defekti için bir belirteç olmanın haricinde oligohidramnios öngörüsü için de önemli bir anlam içerir. Diğer olumsuz gebelik sonuçları ile ilişkisi tespit edilmemiştir.

Anahtar kelimeler: MSAFP, ASAFP, olumsuz gebelik sonuçları, oligohidramnios

ABSTRACT

Aim: The aim of our study is to evaluate the effect of maternal serum alpha fetoprotein and amniotic fluid alpha fetoprotein levels on adverse pregnancy outcomes.

Materials and Method: In this study, 88 patients who applied to Zekai Tahir Burak Gynecology Training and Research Hospital, who underwent triple screening test and amniocentesis were evaluated. Pregnancy results, maternal serum alpha fetoprotein and amniotic fluid alpha fetoprotein results were analyzed together.

Results: There was no correlation between maternal serum alpha fetoprotein and amniotic fluid alpha fetoprotein levels. Although there was a statistically significant relationship between maternal serum alpha fetoprotein level and oligohydramnios, no significant relationship was observed in terms of preeclampsia, preterm labor, ablation placenta risk. No statistically significant relationship was observed between amniotic fluid alpha fetoprotein level and adverse pregnancy outcomes.

Conclusion: Maternal serum alpha fetoprotein height, which is included in the triple screening test, has an important significance for oligohydramnios prediction as well as being a marker for neural tube defect. Its relationship with other adverse pregnancy outcomes has not been established.

Key words: MSAFP, ASAFP, adverse pregnancy outcomes, oligohydramnios.

GİRİŞ

Alfa fetoprotein (AFP) 4q25 kromozomunda AFP geni tarafından kodlanan, 69 kD molekül ağırlığında, glikoprotein yapısında bir onkofetal proteindir. İlk olarak 1956 yılında Bergstrand ve Csar'ın abort materyallerinden aldıkları kan örneğini maternal serum ile karşılaştırarak albumin ve alfa 1 globulin arasında tespit ettikleri bu proteine alfa globulinlerin bölgesinde bulunduğundan alfa fetoprotein adı verilmiştir (1).

Fetal hayatta fetusun karaciğerinde, yolk kesesinde ve bir miktarda fetal gastrointestinal sistemde üretilir. Konsepsiyon-

dan 45 gün sonra AFP embriyo plazmasında yaklaşık 67 µg/ml konsantrasyonda bulunur. 12. haftaya kadar primer olarak yolk saktaki üretilirken yolk sak regresyonundan sonra primer olarak karaciğer üretimi ile seviyesi artar. En yüksek seviyesine (3000 µg/ml) 1. trimester sonunda ulaşır. 2. trimesterde azalmaya başlar ve 32. haftada yaklaşık 200 µg/ml civarındadır. Fetal karaciğerdeki AFP üretimi bu haftaya kadar stabil olmasına rağmen hızla büyüyen fetusun artan serumundan kaynaklanan sulandırıcı etkiye bağlı olarak fetal serum AFP düzeyi göreceli olarak azalır. Gittikçe azalan fetal serum AFP

Sorumlu Yazar/ Corresponding Author:

Elif TERZİ

Özel Etilik Lokman Hekim Hastanesi / ANKARA

E-mail: dr.elifterzi@gmail.com

Başvuru tarihi : 11.05.2020

Kabul tarihi : 02.09.2020

seviyesi termde 50- 150 µg/ml seviyelerindedir (1).

Amniyotik sıvı alfa fetoprotein (ASAFP) 'nin en önemli kaynağı fetal idrardır. Fetuste üretilen AFP fetal idrar aracılığı ile amniyotik kaviteye ulaşır. Fetal üretimdeki pik ile uyumlu şekilde 12. haftada amniyon mayiindeki AFP seviyesi en üst düzeydedir. Sonrasında her hafta %10 azalma izlenir. Bu durum AFP değerlendirmesi yapılırken gebelik haftasının doğru hesaplanmasının önemini izah etmektedir (2).

Fetus kaynaklı AFP transplasental difüzyon ve transamniyotik difüzyon yoluyla maternal dolaşıma katılır. Difüzyon prensibi gereğince plasental yüzey büyüklüğünün ve fetal serum AFP değerinin maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP) değerini etkilemesi beklenir. Ancak ilerleyen gebelik haftası ile beraber plasental büyümedeki artıştan ve fetal serum AFP değerinden bağımsız olarak MSAFP'nin fazla artışı AFP'nin maternal dolaşıma geçmesinde daha farklı taşıyıcı mekanizmalar olabileceğini düşündürür (3).

AFP'nin problemlerle gebelikler ile ilgisi üzerine ilk çalışmalar 1972 yılında Brock ve Sutcliffe'in amniyosentez materyalinde artmış AFP seviyesi ile açık nöral tüp defekti (ONTD) varlığı arasındaki bağlantıyı göstermesi ile başlar (4). Wang (2009) tarafından oluşturulan bir metaanalizde MSAFP taramasının ONTD tanısı açısından duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla % 75.1 ve % 97.7 olarak bulunmuştur (5). Ayrıca 2017 tarihli geniş katımlı bir çalışmada ventral duvar defekti (VWD) için MSAFP cut-off değeri 1,65 MoM olarak alındığında sensitivitenin %68 ve spesifitenin %99 olduğu gösterilmiştir (6). Son yıllarda yapılan çalışmalar ONTD tanısı için 2. düzey ultrasonografi kullanımının hem etkinlik hem de maliyet olarak AFP taramasından daha uygun olduğunu göstermiştir. Hatta daha da ötesinde Roman ve ark 2015 yılında 23790 gebe üzerinde yaptığı bir kohort çalışmasında 15 ONTD ve 17 VWD hastasının tanısının 18. haftadan önce ultrasonografi ile %100 kesinleştirildiği ve MSAFP taramasında bu hastaların hiçbirinin teşhis edilemediği ifade edilmiştir (7).

Brock'un çalışmalarından sonra Merkatz 1984 yılında düşük MSAFP düzeyi ile Trisomi 18 ve Trisomi 21 riski arasındaki ilişkiyi bahsetmiştir (8). Düşük MSAFP değeri fetal karaciğerde yetersiz AFP sentezi ile alakalı olabileceği gibi bozulmuş böbrek fonksiyonu ve bozulmuş transplasental geçiş ile de ilgili olabilir. MSAFP eşik değeri Down Sendromunda 0.75 MoM'dur. Sadece MSAFP kullanıldığında Down Sendromu saptama oranı %20, yalancı pozitiflik oranı ise %5'tir. MSAFP anne yaşı ile birlikte değerlendirildiğinde saptama oranı %33, yalancı pozitiflik oranı ise %5.1 olur (9).

MSAFP yüksekliği ile intrauterin büyüme geriliği (IUGR) ara-

sındaki bağlantıyı gösteren çalışmalar AFP'nin prenatal testler içinde kullanılmaya başlandığı ilk yıllardan beri dikkat çekmiştir (10). Fetal bir proteinin maternal dolaşımında fazla miktarda bulunmasının fetoplasental yüzeydeki problemlerden kaynaklanabileceği fikri ile yeni çalışmalar MSAFP yüksekliğinin kötü obstetrik sonuçlarla ilişkisine yönelmiştir. Bu çalışmalarla artık açıklanamayan yüksek MSAFP seviyelerinin fetal kayıp, düşük doğum ağırlığı (DDA), IUGR, preterm eylem, oligohidramnios ve preeklampsi öngörüsü için de kullanılabileceğini göstermiştir (11).

MSAFP'den farklı olarak ASAFP daha çok membran rüptürü (MR) şüphesinde amniyon sıvısı varlığını ayırt etme amacıyla kullanılmıştır. Amniyon sıvısındaki AFP miktarı idrar, semen ve vajinal akıntısındaki AFP miktarından anlamlı şekilde fazla olduğu için MR şüphesi olan vakalarda hijyenik pedlerdeki sıvıdan AFP analizi amniyotik sıvının varlığını tespit etmede % 96,2 duyarlılık ve % 100 özgüllük göstermiştir (12). Bununla beraber ikiz gebelerde yapılan amniyosentez işleminde her iki kesenin örneklenmediğinden emin olmak için de ASAFP'ye bakmak faydalı olabilir. ASAFP ikiz gebeliğin koryonitesinin değerlendirilmesine de yardımcı olur. İki değer arasındaki farkın <0,2 MoM olması halinde gebeliğin dikoryonik olduğu düşünülmeli ve iki karyotip benzer olduğunda her iki kesenin de örneklenemediğinden şüphelenilmelidir (13).

MATERYAL VE METOD

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesine müracaat eden, 16-20. gebelik haftaları arasında yapılan üçlü tarama testinin ardından çeşitli endikasyonlarla amniyosentez yapılmış ve doğumu gerçekleştirmiş olan hastalar incelemeye alındı. Gebelik sonucu ile ilgili bilgilere hastalara ait dosya incelenmesi ve hastalarla direk görüşme yöntemiyle ulaşıldı. Hastalar maternal ağırlık ve insüline bağımlı diabetes mellitus varlığına göre düzeltilmiş MSAFP sonuçlarına dayanarak MSAFP <1 MoM ve MSAFP>1 MoM olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup içinden rastgele örnekleme metoduyla hastalar belirlendi. MSAFP< 1 MoM olan gruptan 52, MSAFP>1 MoM olan gruptan ise 36 hasta alınarak toplam 88 hasta çalışmaya dahil edildi.

Her iki gruptaki hastaların tamamına üçlü tarama testi ile MSAFP örneklemesinden sonra çeşitli nedenlerle (anormal üçlü tarama testi (%55.6), maternal yaş (%37.5), maternal anksiyete (%3,3), önceki gebelikte fetal anomali (%1.1), önceki gebeliğin erken neonatal dönemde sebebi bilinmeyen kaybı (%1.1), polihidroamnios (%1.1) 22 nolu iğne ile amniyon sıvı örnekleme yapıldı. Bütün fetuslara amniyosentez yapılmadan önce uzman klinisyen tarafından yüksek rezolüsyonlu ultraso-

nografi ile inceleme yapılmıştır. Ultrasonografide anomali tespit edilen hastalar çalışma grubuna dahil edilmemiştir.

MSAFP değerlendirmesi için serum AFP değerleri günlük olarak taze serumla immulite 2000 otoanalizöründe chemiluminescence prensibi ile otomatik olarak çalışıldı. Kalibrasyon sınırı 0.2-300 IU/ml olarak alındı.

ASAFP değerlendirmesi için amniyon sıvı örnekleri steril şartlarda -20 derecede kantitatif analiz yapılan dek saklandı. Amniyon sıvısı örnekleri çalışma öncesi 1/100 dilüsyona tabi tutularak RADIM AFP IRMA CT kiti ile RIA prensibi ile çalışıldı (coated tube tekniği).

İstatistik Değerlendirme

Gruplar arasında farklılık olup olmadığı Pearson χ^2 testi ile değerlendirildi. MSAFP değeri ile ASAFP değerinin birbiriyle karşılaştırılmasında McNemar χ^2 testi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi olarak 0.05 değeri alındı.

BULGULAR

Hastaların ortalama yaş grubu 33 olarak tespit edildi (min 21-max 41, SD: 4,7).

Çalışmaya katılan hastaların %81.8 i term doğum gerçekleştirmiş geri kalan % 17.2 si preterm doğum olarak tamamlanmıştır. Preterm eylem gerçekleşen hastalar daha önce preterm eylem varlığına göre değerlendirilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı izlenmiştir ($\chi^2=0,14$ ve $p=0,7$).

Hastaların %59,1 inin MSAFP seviyesi <1 MoM iken % 40.9 unda MSAFP seviyesi >1 MoM üzerinde bulunmuştur. ASAFP seviyesi hastaların %20.5 inde <1 MoM, % 79.5 inde ise >1 MoM izlenmiştir. MSAFP değeri <1 MoM olan hastaların % 19.2 sinde ASAFP değeri <1 MoM, %80.8 inde ASAFP değeri >1 MoM bulunmuştur. MSAFP değeri >1 MoM olan hastaların ise %22.2 sinde ASAFP değeri <1 MoM, %77.8 inde ASAFP değeri >1 MoM bulunmuştur. MSAFP ve ASAFP değerleri arasında istatistiksel bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($\chi^2 = 0,88$ ve $p>0,05$).

MSAFP ve preeklampsi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadığı tespit edilmiştir ($\chi^2=2,93$ ve $p=0,23$).

MSAFP düzeyi <1 MoM olan hastalarda %13,5 oranında preterm eylem gerçekleşirken MSAFP >1 MoM olan hastalarda bu oran % 19.5 olarak izlenmiştir, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=1,99$ ve $p=0,37$).

MSAFP düzeyi <1 MoM olan 52 hastanın sadece 1'inde, MSAFP >1 MoM olan 36 hastanın ise sadece 2'sinde ablasyo plasenta gerçekleşmiştir, ancak ablasyo plasenta gelişen hasta sayısının azlığı nedeniyle aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=1,028$ ve $p=0,598$).

MSAFP <1 MoM olan hastalarda oligohidramnios oranı %11.5 iken MSAFP >1 MoM olan hastalarda bu oran %30.6 bulunmuştur, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ($\chi^2=5,799$ ve $p=0,05$). MSAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları ve ASAFP değerleri Tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1: MSAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları ve ASAFP değerleri

	MSAFP <1 MoM		MSAFP >1 MoM	
	n	%	n	%
ASAFP>1 MoM	47	47,7	28	31,8
ASAFP<1 MoM	10	11,3	8	9,2
Preterm eylem +	7	13,5	7	19,5
Preterm eylem -	45	86,5	29	80,5
Ablasyo plasenta+	1	1,9	2	5,6
Ablasyo plasenta -	51	98,1	34	94,4
Oligohidramnios+	6	11,5	11	30,6
Oligohidramnios -	46	88,5	25	69,4
Preeklampsi+	7	7,9	9	10,2
Preeklampsi-	45	51,2	27	30,7

ASAFP değeri <1 MoM olan hastaların % 16.7 sinde preterm eylem izlenirken bu oran >1 MoM ASAFP düzeyine sahip hastalarda % 15.7 olmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($\chi^2=0,010$ ve $p=0,922$). Benzer şekilde ASAFP düzeyi ile preeklampsi arasındaki ilişki değerlendirildiğinde ASAFP <1 MoM grupta ASAFP düzeyi >1 MoM grupta preeklampsi görülme sıklığı birbirine çok yakın bulunmuştur ($\chi^2=0,002$ ve $p=0,962$). ASAFP düzeyi <1 MoM olan grupta sadece 1 hastada, >1 MoM olan grupta ise sadece 2 hastada ablasyo plasenta gelişmiştir. Ablasyo plasenta gelişen hasta sayısının azlığı nedeniyle sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ($\chi^2=0,317$ ve $p=0,574$). ASAFP düzeyi <1 MoM olan hastaların % 11.1'inde, >1 MoM olan hastaların ise % 21.4'ünde oligohidramnios ortaya çıkmıştır, aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır. ASAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları Tablo 2'de verilmiştir.

Tablo 2: ASAFP seviyesine göre olumsuz gebelik sonuçları

	ASAFP >1 MoM		ASAFP <1 MoM	
	n	%	n	%
Preterm eylem +	11	15,7	3	16,7
Preterm eylem -	59	84,3	15	83,3
Ablasyo plasenta+	2	2,9	1	5,6
Ablasyo plasenta -	68	97,1	17	94,4
Oligohidramnios+	15	21,4	2	11,1
Oligohidramnios -	55	78,6	16	88,9
Preeklampsi+	38	43,2	7	7,9
Preeklampsi-	32	36,4	11	12,5

TARTIŞMA

Fetus orijinli bir proteinin amniyotik sıvıda ve maternal serumda yüksek olmasının fetal anomalilerle olan ilişkisi yaklaşık 50 yıldır bilinmektedir. Bunun ötesinde son dönemdeki çalışmalar fetal anomali, çoğul gebelik, yanlış hesaplanmış gebelik haftası, fetomaternal kanamaya neden olabilecek invaziv girişimler gibi durumların eşlik etmediği yüksek MSAFP seviyesinin preeklampsi, preterm eylem, IUGR, fetal kayıp, oligohidramnios, DDA ve ablasyo plasenta gibi olumsuz gebelik sonuçları ile alakası üzerine yoğunlaşmıştır. Gebelerin %1'inde açıklanamayan MSAFP yüksekliği izlenir. Bu durumun olumsuz gebelik sonuçlarına eşlik edebileceği konusunda artık fikir birliğine varılmıştır (11). Biz de çalışmamızda MSAFP ve ASAFP değerlerinin preterm eylem, preeklampsi, IUGR, ablasyo plasenta ve oligohidramnios riski ile ilişkisini inceledik.

Farklı çalışmalarda kullanılan farklı cut-off değerleri nedeniyle henüz ideal bir eşik değer tespit edilememiştir. Yuan ve ark oluşturdukları bir meta analizde (1991-2007 yılları arasındaki çalışmalara dayanan ve 207,135 gebeyi kapsayan) çalışmaların 14'ünde MSAFP için cut-off değeri 2 MoM alınırken, 8 çalışmada cut-off değeri 2.5 MoM olarak belirlenmiştir (14). Biz çalışmamızda cut-off değerini 1 MoM olarak belirledik. Eşik değeri düşük tutmaktaki amacımız çok yüksek olmayan MSAFP değerlerinde de olumsuz gebelik sonuçlarının ortaya çıkma riskini değerlendirmek içindir.

Waller (1996) tarafından yapılan çalışmada MSAFP değerinin preterm doğumla ilgisi değerlendirilmiştir. Yüksek MSAFP değeri mevcut olan hastalarda (>2.5 MoM) preterm eylem riskinin arttığı (%24.4), bununla beraber düşük MSAFP değeri olan hastalarda (<0.81 MoM) preterm eylem riskinin azaldığı (%3.8) izlenmiştir (11). Bizim çalışmamızda preterm eylem riski ile MSAFP değerleri arasındaki ilişki anlamsız bulunmuştur.

Dehghani (2010) ve ark Puntachai ve ark (2015) yaptıkları çalışmalarda MSAFP düzeyi yüksek olan hastalarla normal olan hastalar karşılaştırıldığında preterm eylem, preeklampsi, oligohidramnios ve DDA riski açısından anlamlı ilişki izlenmiştir (15,16). Bizim çalışmamızda da MSAFP düzeyi yüksek olan hastalarda oligohidramnios riskinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış izlenmiştir.

Başbuğ ve ark 2017 yılında yaptığı çalışmada preterm eylem, IUGR, oligohidramnios risklerinin MSAFP değeri yüksek olan hastalarda arttığı ancak preeklampsi için anlamlı bir risk artışı olmadığı izlenmiştir (17). Davidson ve Wald tarafından yapılan çalışmalarda da MSAFP yüksekliği olan gebelerde preeklampsi riskinde önemli bir artış izlenmemiştir (18,19). Bizim çalışmamızda preeklampsi riski MSAFP>1 MoM olan grupta artmış olmakla beraber bu sonuç istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Verspyck'ın 1999 yılında 587 hasta üzerinde yaptığı çalışmada ASAFP yüksekliği ile olumsuz gebelik sonuçları arasında herhangi bir ilişki izlenmemiştir (20). Bu çalışmayla uyumlu olarak biz de çalışmamızda ASAFP seviyesi ile oligohidramnios, preterm eylem ve ablasyo plasenta arasında bir ilişki izlemedik. Çalışmamızda sadece preeklampsi riski ASAFP değeri >1 MoM olan grupta, ASAFP<1 MoM değerine sahip gruptan daha yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür.

Yapılan çalışmalarda MSAFP ve ASAFP arasında gebeliğin 15. haftasına kadar zayıf bir ilişki bulunmuş ancak 16. gebelik haftasından sonra ASAFP deki artışa rağmen MSAFP de aynı seviyede bir artış izlenmemiştir. Bütün bunlar maternal serumdaki AFP'nin ancak küçük bir bölümünün transamniyotik yolla taşındığını gösterir ve basit difüzyonun AFP taşınmasında tek mekanizma olmadığı sonucuna ulaştırır (3). Daha önce yapılan çalışmalarla uyumlu olarak biz de MSAFP ve ASAFP değerleri arasında korelasyon olmadığını gördük.

Diğer taraftan yapılan çalışmalar bu iki değer için gebelik komplikasyonlarını predikte edici değerinin de aynı olmadığını göstermektedir. Yüksek MSAFP değeri ölü doğum, erken doğum ve IUGR için ASAFP'den daha iyi prediktördür. Normal MSAFP'ye rağmen açıklanamayan yüksek ASAFP'de özellikle preeklampsi için öngördürücüdür (21).

Açıklanamayan MSAFP artışı olan hastalarda olumsuz perinatal sonuçların plasental fonksiyon bozuklukları ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Morssink'in yaptığı bir çalışmada (1996) yüksek MSAFP değeri ile DDA ve plasental patolojiler arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve plasental fetomaternal

yüzey hasarına bağlı olarak AFP nin maternal dolaşıma daha fazla geçtiği düşünülmüştür (22). Heinonen tarafından 28410 hasta üzerinde yapılan retrospektif değerlendirmede (1996) normal ASAFP değerine rağmen yüksek MSAFP değeri olan grupta tanımlı gelişimsel uterin anomali sıklığı 1/31 iken MSAFP değeri normal olan grupta bu oran 1/710 bulunmuştur. Her iki grupta da ASAFP değeri normal olduğu için bu farka neden olan transferin transamniyotik değil transplasental yolla olduğu düşünülmüştür (23). MSAFP yükselmesine plasental hasarın neden olduğunu göstermek için yapılan bir başka çalışmada hastalardan alınan amniyotik sıvı örneğinde anjiojenin seviyesi yüksek olanlarda MSAFP'nin de anlamlı olarak yükseldiği izlenmiştir. Anjiojenin neovaskularizasyon ile sonuçlanan doku iskemisinin bilinen bir belirteçidir. Dolayısıyla bu hastalarda MSAFP yükselmesinin plasental iskemi sonucu olduğu varsayılmış ve MSAFP yüksekliği olan hastalarda preterm eylem ve DDA oranında önemli artış olduğu ifade edilmiştir (24). Salim ve ark (2010) MSAFP yüksekliği ve gebelik komplikasyonları olan hastaların plasental histopatolojik değerlendirmelerinde plasental trombotik lezyon izlemiş ancak aralarındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (25). Son olarak Hu ve ark (2019) gebe sıçanlarda lipopolisakkarit ile plasentada enflamasyon oluşturmuş ardından plasental enflamasyonun seviyesini değerlendirmek için maternal serum ve plasental inflamatuvar sitokinler ve plasental morfolojiyi kullanmışlardır. Lipopolisakkarit uygulamasının inflamatuvar sitokinlerde artışa neden olduğu izlenmiştir. Lipopolisakkarit uygulaması ile MSAFP seviyesinin arttığı ve olumsuz gebelik sonuçlarının bununla korele olarak daha fazla ortaya çıktığı görülmüştür. Değerlendirme sonucunda lipopolisakkaritin fetal karaciğer, maternal karaciğer ve plasentada AFP ekspresyonunu arttırmadığı ancak fetal serum AFP seviyelerini düşürdüğü izlenmiştir. Yüksek MSAFP'nin fetal dolaşım kaynaklı olduğundan şüphelenilmiştir (26). Normal ASAFP seviyesi ile beraber yüksek MSAFP seviyesinin plasental sızıntı kaynaklı olabileceği ve plasental patolojinin de olumsuz gebelik sonuçlarına neden olabileceği düşüncesiyle gebelik komplikasyonlarını öngörmek için yapılan çalışmaların bir kısmında MSAFP/ASAFP oranı kullanılmıştır. IUGR ve doğum haftasını belirleme konusunda MSAFP/ASAFP oranı sadece MSAFP den daha duyarlı bulunmuştur (27).

Yapılan araştırmalarda MSAFP yüksekliği olan gebelerin ancak küçük bir kısmında gebelik komplikasyonu geliştiği izlenmiştir. Komplikasyon riski olan gebelerin belirlenebilmesi için tek başına MSAFP yüksekliğinin yeterli olmadığı ve bu bul-

gunun uterin arter ve plasental morfolojinin de değerlendirilmesi ile desteklenmesi gerektiği ifade edilmiştir (28,29).

Preterm dönemde ortaya çıkan plasenta ile ilişkili olumsuz gebelik sonuçları ile MSAFP yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki olmasına karşın term dönemde ortaya çıkan olumsuzluklarla MSAFP arasında ilişki saptanamamıştır. 37. gebelik haftasını geçmiş ve fetal büyümesi normal olan olgularda MSAFP yüksekliğine bakılmaksızın standart gebelik takipleri yapılabilir (30).

Sağlık Bakanlığı Sağlık Teknolojisi Değerlendirme Daire Başkanlığı tarafından 31/10/2019 tarihinde 'Gebelikte Fetal Kromozomal Anomalilerin Taramasının Yapılması Amacıyla Uygulanan Kombine Test, Üçlü, Dörtlü ve Anne Kanında Fetal Dna Örnekleme Testlerinin Etkililiğinin Analizi' başlıklı raporda öneriler arasında kombine testi yapılmış gebelerin NTD taraması için sağlık kuruluşunda ultrasonografi ile NTD değerlendirmesinin yapılamayacağı durumlarda 3'lü ve 4'lü test ile bakılan AFP bakmak yerine sadece AFP istenmesinin maliyet-etkililik açısından uygun olacağı ve bunun için SUT'ta tek başına AFP isteme seçeneği oluşturulması gerektiğine yer verilmiştir. Sağlık Bakanlığının NTD taraması için önerdiği AFP testi sonucunu daha geniş bir perspektifle değerlendirerek olumsuz gebelik seyirlerini öngörmek için de yorumlamak, yapılan testten klinisyenin ve hastanın maksimum faydalanmasını sağlayacaktır.

Gebelikte yapılan tarama testlerinin bir parçası olan AFP değeri ONTD riskini gösterme haricinde oligohidramnios gibi olumsuz gebelik sonuçlarını öngörmeye de yardımcıdır. Daha fazla hasta ile yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

ARAŞTIRMACILARIN BEYANI

Op. Dr. Elif Terzi çalışmaya %80 oranında katkı sağlamıştır. Dr. Serdar Ceylaner tez danışmanı olarak çalışmaya % 20 oranında katkı sağlamıştır.

Çalışmanın gerçekleşmesinde katkıları olan tüm hocalarıma teşekkür ederim.

Bu çalışmada herhangi bir potansiyel çıkar çatışması bulunmamaktadır.

KAYNAKLAR

1. Aktaş FN. İkinci trimester maternal serum human koryonik gonadotropinin tek başına veya alfa fetoprotein ile birlikte artmış olduğu gebelerde obstetrik sonuçlar (Uzmanlık Tezi), Ahmet Güllük, Yayınlanmamış tez, İstanbul,2009
2. Özgünen FT. Nöral Tüp Defektleri ve Down Sendromunun Biyokimyasal Testlerle Taranması.T Klin J Gynecol Obst. 2002;12(4):348-354

3. Hsu JJ, Hseih TT, Chiu TH, Liou JD, Soong YK. Alpha-Fetoprotein levels of paired samples between the amniotic fluid and maternal serum from 16 to 18 weeks' gestation in Chinese women. *J Formos Med Assoc.* 1994;93(5):374-378.
4. Brock DJ, Sutcliffe RG. Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet.* 1972;2(7770):197-199
5. Wang ZP, Li H, Hao LZ, Zhao ZT. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2009;29(10):960-965.
6. Chen Y, Zhang W. Maternal serum alpha fetoprotein and free β -hCG of second trimester for screening of fetal gastroschisis and omphalocele. *Journal of Zhejiang University (Medical Science).* 2017; 46(3): 268-273.
7. Roman AS, Gupta S, Fox NS, Saltzman D, Klauser CK, Rebarber A. Is MSAFP still a useful test for detecting open neural tube defects and ventral wall defects in the era of first-trimester and early second-trimester fetal anatomical ultrasounds. *Fetal Diagn Ther.* 2015;37(3):206-210.
8. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum α -fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;148(7):886-894.
9. Wald NJ, Cuckle HS. Open neural tube defects. In: Wald NJ ed. *Antenatal and neonatal screening.* Oxford: Oxford University press 1984:24-73
10. Mariona FG, Hassan MM, Syner FN, Chik LC, Sokol RJ. Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) and fetal growth. *J Perinat Med.* 1984;12(4):179-183.
11. Öztürk H, Erkaya S, Altınbaş S, Karadağ B, Vanlı Tonyalı N, Özkan D. The role of unexplained high serum alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (hCG) levels in the second trimester to determine poor obstetric outcomes. *Türk J Obstet Jinekoloji.* 2014; 11 (3): 142-147.
12. Mor A, Tal R, Haberman S, McCalla S, Irani M, Perlman J, et al. Alpha-fetoprotein as a tool to distinguish amniotic fluid from urine, vaginal discharge, and semen. *Obstet Gynecol.* 2015;125(2):448-452.
13. Delisle MF, Brosseuk L, Wilson RD. Amniocentesis for twin pregnancies: is alpha-fetoprotein useful in confirming that the two sacs were sampled. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(3):221-225.
14. Yuan W, Chen L, Bernal AL. Is elevated maternal serum alpha-fetoprotein in the second trimester of pregnancy associated with increased preterm birth risk? A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009 ;145 (1):57-64.
15. Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Ghasemi N, Tahmasbi Z. The association between second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein in 14-22 weeks and adverse pregnancy outcome. *Acta Med Iran.* 2010; 48 (4):234-238.
16. Puntachai P, Wanapirak C, Sirichotiyakul S, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, et al. Associations between pregnancy outcomes and unexplained high and low maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 ;292 (1):81-85.
17. Başbuğ D, Başbuğ A, Gülerman C. Is unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein still important predictor for adverse pregnancy outcome. *Ginekol Pol.* 2017;88(6):325-330.
18. Davidson EJ, Riley SC, Roberts SA, Shearing CH, Groome NP, Martin CW. Maternal serum activin, inhibin, human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein as second trimester predictors of pre-eclampsia. *BJOG.* 2003 ;110(1):46-52.
19. Wald NJ, Morris JK. Multiple marker second trimester serum screening for pre-eclampsia. *J Med Screen.* 2001;8(2):65-68.
20. Verspyck E, Degré S, Hellot MF, Descargues G, Philippe C, Labadie G, et al. Amniotic fluid alpha-fetoprotein is not a useful biological marker of pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 1999;19(11):1031-1034.
21. Wenstrom KD, Owen J, Davis RO, Brumfield CG. Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1996 ;87(2):213-216.
22. Morssink LP, Wolf BT, de, Kornman LH, Mantingh A. The relation between serum markers in the second trimester and placental pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103:779-783.
23. Heinonen S, Ryyänen M, Kirkinen P, Saarikoski S. Uterine malformation: a cause of elevated maternal serum alpha-fetoprotein concentrations. *Prenat Diagn.* 1996; 16(7):635-639.
24. Spong CY, Ghidini A, Walker CN, Ossandon M, Pezzullo JC. Elevated maternal serum midtrimester alpha-fetoprotein levels are associated with fetoplacental ischemia. *Am J*

Obstet Gynecol. 1997 ;177(5):1085-1087.

25. Salim R, Okopnik M, Garmi G, Nachum Z, Zafran N, Shalev E. Lack of association between unexplained elevated maternal serum alpha fetoprotein and/or human chorionic gonadotropin and the occurrence of placental thrombotic lesions. *Placenta*. 2010; 31(4):277-281.

26. Hu J, Zhang J, Chan Y, Zhu B. A rat model of placental inflammation explains the unexplained elevated maternal serum alpha-fetoprotein associated with adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019; 45(10):1980-1988.

27. Sharony R, Dayan D, Kidron D, Manor M, Berkovitz A, Biron-Shental T, et al. Is the ratio of maternal serum to amniotic fluid AFP superior to serum levels as a predictor of pregnancy complications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 ;293 (4):767-770.

28. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Papadopoulos V, Adonakis G, Tsapanos V, Vassilakos P, et al. Mid-trimester maternal serum markers in predicting adverse pregnancy outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2009;36(4):237-240.

29. Androutsopoulos G, Gkogkos P, Decavallas G. Mid-trimester maternal serum HCG and alpha fetoprotein levels: clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metab*. 2013;11(2):102-106.

30. Tancredi S, Bujold E, Giguère Y, Renald MH, Girouard J, Forest JC. Mid-trimester maternal serum AFP and hCG as markers of preterm and term adverse pregnancy outcomes. *J Obstet Gynaecol Can*. 2015;37(2):111-116.