

# Maternal kanda AFP, hCG ve ankonjuge östriol düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi

## The relationship between pregnancy complications and AFP, hCG and unconjuge estriol level in maternal serum

Fatih BAKIR<sup>1</sup>, H.Tuğrul ÇELİK<sup>1</sup>, Özhan ÖZDEMİR<sup>2</sup>, M.Metin YILDIRIMKAYA<sup>1</sup>

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada Ankara İli ve çevresindeki gebe populasyonunda, maternal kanda yüksek AFP, yüksek hCG, düşük AFP ve düşük ankonjuge östriol değerleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

**Yöntem:** Sağlık Bakanlığı, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde üçlü tarama testi yapılan 951 hastanın, gebelik sırasındaki komplikasyon oranları retrospektif olarak incelenmiştir. Her gebeden venöz kan örneği alınarak hCG, uE3 ve AFP testleri Ankara Numune Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, Immulite One cihazında kompetitif immunoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar lisanslı PRISCA programı kullanılarak, gebelik haftalarına göre daha önceden belirlenen düzeltilmiş ortancanın katları (multiple of median: MoM) değeri olarak rapor edilmiştir. Hastanın yaşı, ırkı, kilosu, sigara ve diyabet öyküsü, IVF gebelik, örnek alınma tarihi, ultrasonografi tarihindeki BPD (bi-parietal diameter) ölçümü veya son adet tarihine göre risk hesabı yapılmıştır. Maternal kanda yüksek AFP (>2 MoM), yüksek HCG (>2 MoM), düşük AFP (<0,5 MoM) ve düşük ankonjuge östriol (<0,5 MoM) değerleri bulunan hastalar MoM değerleri açısından normal olanlarla karşılaştırılmıştır.

**Bulgular:** Toplam 951 hasta içerisinde yukarıda sayılan kriterlerden herhangi birini taşıyan 161

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to determine the relationship of pregnancy complications with high low AFP, high HCG and low estriol levels detected in maternal serum in the Ankara regions pregnancy population.

**Method:** 951 patients who had undergone triple test during pregnancy for complication rates at T.C.S.B. Ankara Numune Education and Research Hospital were determined retrospectively. Venous blood samples were taken from each patient, Beta hCG, uE3 and AFP tests performed at Ankara Numune Hospital Biochemistry laboratory by using Immulite One® system which was based competitive immunassay methods. Obtained results reported corrected multiple of the median (median multiple of: MoM) values according to pregnancy weeks by using licenced computer program (Prisca®). The risk calculation was made by Patient's age, race, weight, smoking and diabetes, history of IVF pregnancies and sampling date, using either BPD (bi-parietal diameter) measurement at ultrasound date or last menstrual period. The patients with high AFP levels (>2 MoM), high HCG levels (>2 MoM), low AFP levels (<0.5 MoM) and low estriol levels (<0.5 MoM) were compared to those with normal levels. The relationship of pregnancy complications and our findings examined.

**Results:** Among 161 patients of whose files were useful for inclusion criteria, nine of 30 patients of

<sup>1</sup> Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA

<sup>2</sup> Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, ANKARA

İletişim / Corresponding Author : Fatih BAKIR

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, ANKARA

Tel : +90 312 508 40 95

E-posta / E-mail : fbakir71@yahoo.com

Geliş Tarihi / Received : 10.08.2010

Kabul Tarihi / Accepted : 24.08.2012

DOI ID : 10.5505/TurkHijyen.2012.96967

Bakır F, Çelik HT, Özdemir Ö, Yıldırım Kaya MM. Maternal kanda AFP, hCG ve ankonjuge östriol düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. Turk Hij Den Biyol Derg, 2012; 69(4): 213-18.

hastadan, üçlü tarama testi 1/250 eşik değerin üstünde çıkan 30 hasta değerlendirilmiş ve işlemi kabul eden dokuzuna amniyosentez uygulanmıştır. Amniyosentez yapılan dokuz hastanın birinde 47XXY Trizomi 21 tespit edilmiştir. Diğer amniyosentez yapılan hastalardan sadece birinde (8, 22) inversiyon tespit edilmiştir. Bu hastanın double test riski 1/239 ve yaşı 35 idi. Üçlü test sonucu yüksek olarak değerlendirilen diğer 20 hastadan hiçbirinde amniyosentez ile ya da doğum sonrası yapılan değerlendirmede, Down sendromu tespit edilmemiştir. Üçlü test sonucu riskli verilen hastalardan birinde gestasyonel diyabet, diğerinde de Rh uyumsuzluğu tespit edilmiştir. Kayıtlarına ulaşılan tüm hastaların 16'sında yüksek AFP (>2 MoM), 48'inde yüksek hCG (>2 MoM), 21'inde düşük AFP (<0.5 MoM) ve 11'inde düşük ankonjuge östriol (<0.5 MoM) değerleri bulunmuştur.

**Sonuç:** Günümüzde gebelik takibinde rutin olarak istenen üçlü tarama testi sonuçları ve MoM değerlerinin diğer gebelik komplikasyonları açısından da yol gösterici olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Gebelik Komplikasyonları, AFP, hCG, Ankonjuge UE3

whom tripple test results were over the critical limit; 1/250 had undergone amniocentesis. one of those 30 had Down syndrome. No other Down syndrome detected in other 29 patients who had a risky tripple test result neither with amniocentesis nor in delivery. There were 16 patients with high AFP (>2 MoM), 48 patients with high HCG (>2 MoM), 21 patients with low AFP (<0.5 MoM) and 11 patients with low estriol levels (<0.5 MoM) among the patients those included to the study group.

**Conclusion:** Down Syndrome Screening tests routinely ordered for pregnancy follow-up in daily practise. In the study, It was concluded that AFP, hCG and unconjuge estriol levels would be valuable for pregnancy complications detection.

**Key Words:** Pregnancy Complications, AFP, hCG, Unconjuge Estriol

## GİRİŞ

Kromozomal anormalilerin doğum öncesi tanısı yaklaşık 40 yıldır yapılmaktadır. Down sendromu en sık rastlanan kromozomal problemdir. Bununla birlikte, doğum öncesi tanının ufukları sürekli genişletilmekte ve daha hızlı, daha az masraflı, gerek anne gerekse bebeğe daha az zararlı yöntemlerin geliştirilmesine çalışılmaktadır (1).

Tüm yeni doğanların %3'ünde doğumsal defektler görülmektedir. Hepsi olmasa bile çok ciddi doğumsal defektler tarama testi ile yakalanabilmektedir. Tarama programlarının çoğunun yakalamayı hedeflediği ana defektler; Nöral tüp defekti (NTD), Down Sendromu ve

Trizomi 18'dir. Anne serumunda yapılan taramaların amacı fetüste bulunabilecek bir anomalinin erken dönemde fark edilmesidir. 1970'li yılların başlarında açık nöral tüp defekti bulunan fetüs taşıyan annelerin amniyon ve serum AFP düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur. Bir gebenin serum AFP düzeyi sonucu o kişinin açık nöral tüp defekti bulunan fetüs dünyaya getirme riskini öngörmek için kullanılabilir. İkinci trimesterde tarama testi olarak kullanılan ve üçlü test adıyla anılan test maternal kanda bakılan alfa-feto protein (AFP), insan koryonik gonadotropini (hCG), unkonjuge Estriol (uE3) seviyelerinin kombinasyonu

ile oluşmaktadır. (2) Üçlü tarama testi ile öncelikle Down Sendromu ve NTD taraması amaçlandığı halde başta trizomi 18 olmak üzere, başka bazı genetik hastalıkların ve malformasyonların da belirlenmesine olanak sağlayabileceğine dair çeşitli veriler mevcuttur (3, 4).

Mental retardasyonun en sık nedeni ve doğumda en fazla görülen kromozom anomalisi olarak kabul edilen Down Sendromuna (Trizomi 21) sekiz yüz doğumda bir rastlandığı bildirilmektedir. Down Sendromu görülme oranının yaşla arttığı bildirilmektedir. Buna göre 35 yaşında bir kadında ikinci trimesterde bu risk 1/270, termde 1/380'dir. Aynı oranlar 40 yaş için 1/74 ve 1/106'dır. (5). Trizomi 18 ise her ne kadar 8000 doğumda bir görülse de, döllenme sırasında en sık görülen kromozom defektidir. Üçlü test kullanılarak anne serumunda yapılan tarama testlerinde, alfa - fetoprotein (AFP), hCG ve uE3'ün genellikle düşük olduğu görülür (2).

Bu çalışmada Ankara İli ve çevresinde yaşayan gebelerin oluşturduğu popülasyonda, maternal kanda yüksek AFP, yüksek hCG, düşük AFP ve düşük uE3 değerlerinin her biri ile gebelik komplikasyonları (intrauterin ölüm, prematürite intrauterin gelişme geriliği, surmaturite, preeklamsi) arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

## MATERYAL METOD

Sağlık Bakanlığı Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde üçlü tarama testi yapılan 951 hastanın gebelik sırasındaki komplikasyon oranlarını retrospektif olarak incelenmiştir. Gebelik süresince ve sonrasında tanı konan fetal anomaliler ile ilgili kayıtlı hasta dosyalarından ulaşılmış yetersiz olanlara ise telefon edilerek bilgiler tamamlanmıştır. Maternal kanda üçlü test riski 1/250'nin üzerinde olan 30 hasta, double test riski 1/250'nin üzerinde olan 32 hasta, AFP MoM değeri 2'nin üzerinde olan 16 hasta, HCG MoM değeri 2'nin üzerinde olan 48 hasta, unkonjuge estriol MoM değerleri 0,5'in altında olan 11 hastanın

MoM değerleri ile normal olanlarla karşılaştırılmış ayrıca fetal komplikasyonlar açısından bilgileri değerlendirilmiştir.

Gebelerin yaşları, son adet tarihine ve ultrasonografiye göre gestasyon haftaları, maternal sistemik hastalık, ailede genetik hastalık olup olmaması ve daha önceki gebelikleri ile ilgili bilgileri retrospektif olarak incelenmiştir. Prematürite sınırı olarak 37 haftayı doldurmamış canlı gebelik sonlanmaları, surmatürite için ise beklenen doğum tarihinden 15 gün ve daha fazla bir süre geçmesi esas alınmıştır. İntra-uterin gelişme geriliği tanısı için gebelik haftasına göre bebeğin sahip olması gereken ağırlığın iki standart sapma altında olması ve en az üç haftalık izlem süresince büyüme eğrisinden progresif sapma kriteri aranmıştır. Çoğul gebeliği olanlar çalışmaya alınmamıştır.

Her gebeden venöz kan örneği alınarak hCG, uE3 ve AFP testleri Ankara Numune Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında, Immulite One cihazında kompetitif immunoassay yöntemi kullanılarak ölçülmüştür. Elde edilen sonuçlar lisanslı PRISCA programı kullanılarak gebelik haftalarına göre daha önceden belirlenen düzeltilmiş ortancanın katları (multiple of median: MoM) değeri olarak rapor edilmiştir. Test hesabı için hastanın yaşı, ırkı, kilosu, sigara ve diyabet öyküsü, IVF gebelik, örnek alınma tarihi, ultrasonografi tarihi kullanılarak ya BPD (bi-parietal diameter) ölçümü veya son adet tarihine göre risk hesabı yapılmıştır.

Tarama testinin yapıldığı gebelik haftaları 15 ile 20. gebelik haftalarıydı.

## BULGULAR

Toplam 951 hastadan yukarıda sayılan kriterlerden herhangi birini taşıyan 161 hastadan, 3'lü tarama testi 1/250 eşik değerinin üstünde çıkan 30 hasta değerlendirilmiş ve işlemi kabul eden dokuzuna amniyosentez uygulanmıştır.

Amniyosentez yapılan dokuz hastanın birinde 47XXY Trizomi 21 tespit edilmiştir. Diğer amniyosentez yapılan hastalardan sadece birinde

(8, 22) inversiyon tespit edilmiştir. Bu hastanın double test riski 1/239 ve yaşı 35 idi. Üçlü test sonucu yüksek olarak değerlendirilen diğer 20 hastadan hiçbirinde amniyosentez ile ya da doğum sonrası yapılan değerlendirmede Down sendromu tespit edilmemiştir. Doğum sonrası yapılan incelemelerde; bir hastada Rh uyuşmazlığı, sekiz hastada gestasyonel diyabet, bir hastada preeklamsi, bir hastada sağ renal grade 1 hidronefroz, bir hastada HELLP sendromu olduğu görülmüştür. Üçlü test sonucu riskli verilen hastalardan birinde gestasyonel diyabet, diğerinde ise Rh uyuşmazlığı tespit edilmiştir. Kayıtlarına ulaşılan tüm hastaların 16'sında yüksek AFP (>2 MoM), 48'inde yüksek HCG (>2 MoM), 21'inde düşük AFP (<0.5 MoM) ve 11'inde düşük unkonjuge estriol (<0.5 MoM) değerleri bulunmuştur.

**Tablo 1.** Hastalara ait ortalama değerler

| Yaş ortalaması | Gestasyonel yaş ortalaması | AFP MoM | hCG MoM | uE3 MoM |
|----------------|----------------------------|---------|---------|---------|
| 38,7           | 17,32 hafta                | 1,501   | 1,67    | 1,256   |

## TARTIŞMA

Gebeliğin ikinci trimesterinde AFP düzeyi kullanılarak yapılan Down sendromu ve nöral tüp defekti tarama programlarında yanlış pozitif sonuçların komplikasyonlu gebelikler ile birlikte olduğuna dair veriler mevcuttur (6). Özellikle yüksek AFP ve hCG seviyelerinin spontan gebelik kaybı, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği (IUGR), ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, inutero-fetus ölümü, gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları ile birlikte olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (7-12). Bizim çalışmamızda da doğum sonrası yapılan incelemelerde bir hastada Rh uyuşmazlığı, sekiz hastada gestasyonel diyabet, bir hastada preeklamsi, bir hastada sağ renal grade 1 hidronefroz, bir hastada HELLP sendromu olduğu görülmüştür. Seppala ve Rouslahti, Rh ve ABO izoimmunizasyonu bulunan

gebelerde hem AS-AFP hem de MSAFP düzeylerin yükseldiğini bulmuşlar ve bu artışı karaciğerde AFP sentezi yapan hepatositlerin diferansiasyonunun gecikmesine bağlamışlardır (13). Bizim çalışmamızda Rh uyuşmazlığı olan hastanın Seppala ve Rouslahti ve arkadaşlarının bulgularına zıt olarak AFP MoM değeri (1, 32) değil hCG MoM değeri (4, 56) yüksek tespit edilmiştir. Lieppman ve arkadaşları ise ikinci trimester üçlü teste artmış hCG (>2 MoM) ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve IUGR arasında ilişki bulunduğunu belirtmektedirler (14). Yüksek AFP veya yüksek hCG yanı sıra aşırı düşük estriol seviyesi plasental sülfataz eksikliği, fetal hipofiz/adrenal aksındaki defekt veya bazı dermatolojik problemleri düşündürmelidir. Pergament ve arkadaşları üçlü testteki uE3 seviyesi ile obstetrik komplikasyonlar arasında yakın ilişki olduğunu saptamışlardır (15). Diğer bir çalışmada üçlü tarama testinde serum AFP ve beta-hCG seviyelerinin 2.5 MoM'un üzerinde veya uE3 seviyesinin 0.50 MoM'un altında olması durumunda plasental fonksiyon bozukluğuna bağlı olarak gebeliğin indüklediği hipertansiyon, intrauterin gelişme geriliği, inutero fetus ölümü gibi obstetrik komplikasyonların arttığını belirtilmektedir. (11, 12, 16-18)

Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak 2,5 üzerindeki hCG MoM değerine sahip gebeliklerde gebelik komplikasyonlarının arttığı dikkati çekmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada konjenital santral sinir sistemi anomalisi görülme oranı %0.12 - 3 (19), bir başka çalışmada %0.3 ve anensefali görülme oranı ise %0.2 olarak bulunmuştur (20). Bizim çalışmamızda ise konjenital santral sinir sistemi anomalisi görülmemiştir. Normal gebeliklerdeki AFP ortalaması 1.0 MoM olarak alınırsa açık spina bifidalarda ortalama AFP 3.8 MoM, anensefalide 6.5 MoM olarak tespit edilmiştir. Amniyosentez yapılmamış bir hastanın spina bifida ve chari malformasyonuna sahip olduğu bulunmuştur. Bu hastanın üçlü test sonucunda AFP MoM (3, 94) değerindeki dört katlık artış literatür ile uyumludur.

Sonuç olarak günümüzde gebelik takibinde rutin olarak istenen üçlü tarama testi sonuçları ve MoM

değerlerinin gebelik koplasyonları açısından yol gösterici olabileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

- Ogilvie CM. Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: Past, present, future. *Pathol Biol.* 2003;51: 156- 60.
- Carl A. Burtis, Edward R. Ashwood, and David E. Burns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, Fourth Edition*, St. Louis, MO, Elsevier Saunders, 2006: 2167-86
- Simpson JL, Elias S. Pre-natal diagnosis of genetic disorders. In: Creasy, R.K. *Creasy and Resnik's maternal-fetal medicine: principles and practice*, 4th edition, Philadelphia, PA, Saunders/Elsevier, 2004: 61-88
- Cuckle H. Time for total shift to first trimester Down's screening. *Lancet*, 2001;358: 1658-9.
- Evans, Mark I, et al. Alpha-fetoprotein and biochemical screening. *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis: Norwalk, Appleton & Lange*, 1992: 233-5.
- Crandall BF, Robinson, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol*, 1991; 165: 58-6.
- Dungan JS, Shulman LP, Philips OP, et al. Positive serum screening for fetal Down syndrome does not predict adverse pregnancy outcome in absence of fetal aneuploidy. *J Soc Gynecol Invest*, 1994; 1: 55-8.
- Hsieh TT, Hung TH, Hsu JJ, et al. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population. *Obstet Gynecol*, 1997; 89: 937-40.
- Spencer K. Aneuploidy screening in the first trimester. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*, 2007; 145C: 18-32.
- Saller Jr, Devereux N, Jacob A. Canick. Current methods of prenatal screening for Down syndrome and other fetal abnormalities. *Clinical obstetrics and gynecology*, 2008; 51(1): 24-36.
- Gerald J. Mizejewski. Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome. *Experimental Biology and Medicine*, September 2007: 232: 993-1004
- Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med*, 1999; 341: 2033-8.
- Seppala M, Rouslahti E. Alpha-fetoprotein in Rh-immunized pregnancies. *Obstet Gynecol*, 1973; 42(5):637-794
- Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1993; 168: 1852-7.
- Pergament E, Stein AK, Fiddler M, Kupfermanc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false positive screen for Down Syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol*, 1995: 86: 255-8.
- Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, et al. Secon-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum a-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*, 1999; 181: 968-74.
- Haddow JE. Prenatal screening for open neural tube defects, Down's Syndrome and other major fetal disorders. *Semin Perinatol*, 1990; 14: 488-503

18. Smith GC, Shah I, White IR, Pell JP, Crossley JA, Dobbie R. Maternal and biochemical predictors of antepartum stillbirth among nulliparous women in relation to gestational age of fetal death. BJOG. 2007; 114: 705-14.
19. Say B. Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Tez, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, 1969
20. Atasü T, Kösebay D, Palandöken N. Anensefal çocuk ve doğum. Cerrahpaşa Tıp Fak Mec, 1973; 4 : 36