

Original Article / Orijinal Araştırma

**İkinci trimester gebeliklerde maternal serum Alfa Feto Protein (AFP) yüksekliği ve ultrasonografi bulguları**

**High-level maternal serum Alpha Feto Protein (AFP) and ultrasonography findings in second trimester pregnancies**

Bülent Çakmak<sup>1</sup>, Zeki Özsoy<sup>1</sup>, Fulya Zeynep Metin<sup>1</sup>, Mehmet Can Nacar<sup>1</sup>, Selim Gülücü<sup>1</sup>, İsmail Sağ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi Kadın  
Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı, Tokat

**Corresponding Author:**

Dr. Bülent Çakmak

**Address:**

Gaziosmanpaşa Üniversitesi  
Tıp Fakültesi

Kadın Hastalıkları ve Doğum  
Anabilim Dalı,

Ali Şevki Erek Yerleşkesi,  
60100, Merkez, Tokat.

Tel: 0356 2129500-1064

**E-mail:**

drbulentcakmak@hotmail.com

**Başvuru Tarihi/Received :**

29-04-2014

**Kabul Tarihi/Accepted:**

18-08-2014

**ÖZET**

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı üçlü testte Alfa Feto Protein (AFP) yüksekliği saptanan gebelerde ikinci trimester ayrıntılı ultrasonografi bulgularının irdelenmesidir.

**Yöntem:** Ocak 2011 - Aralık 2013 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi gebe polikliniğinde üçlü test yapılan 8552 gebenin test sonuçları değerlendirildi. Üçlü test sonucunda AFP değeri  $\geq 2.5$  multiples of median (MoM) çıkan gebelerin ikinci düzey (ayrıntılı) ultrasonografi sonuçları patolojik bulguların varlığı açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** Değerlendirmeye alınan 8552 gebenin 122(%1.14)'sinde AFP değeri 2.5 MoM üzerinde saptandı. İkinci düzey ultrasonografide olguların %85.2 (104/122)'inde patoloji saptanmazken %14.8 (18/122)'sinde patolojik bulgu tespit edildi; %9 (11/122)'sinde nöral tüp defekti (NTD) (Chiary tip-II) ve %2.5 (3/122)'sinde anhidroamnios saptandı. Omfalosel, polikistik böbrek, sakrokoksigeal teratom ve plasental koranjioma ise %0.8 oranında saptandı. Maternal serum AFP (MSAFP) değerlendirilmesi yapılan 8552 gebenin 11'inde (%0.12) NTD saptandı.

**Sonuç:** Yeterli ultrasonografik anatomik incelemenin yaygın olarak yapılması nedeniyle fetal NTD taramasında MSAFP'nin rutin kullanımı sorgulanabilir.

**Anahtar kelimeler:** Alfa feto protein, nöral tüp defekti, ultrasonografi, anomali.

**ABSTRACT**

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the findings of second trimester fetal anatomic ultrasound scan in pregnant women with high level Alpha Feto Protein (AFP) in triple test.

**Methods:** Triple test results of 8552 pregnant women were evaluated in a university hospital between January 2011 and December 2013. Fetal anatomic ultrasound scan results of pregnant women who had AFP level  $\geq 2.5$  multiples of median (MoM) in triple test were investigated for presence of pathologic findings.

**Results:** AFP levels were detected over 2.5 MoM in 122 (1.14%) of 8552 pregnant women. There were no pathologic findings in 85.2% (104/122) of cases, but 14.8% (18/122) of cases had pathologic results; neural tube defect (NTD) 9% (11/122) and anhidroamnios 2.5% (3/122). Omphalocele, polycystic kidney, sacrococcygeal teratoma, placental chorangioma were detected in 0.8% ratio. NTDs were found in 11 (0.12%) of 8552 pregnant women who evaluated for maternal serum AFP (MSAFP).

**Conclusion:** The routine use of MSAFP may be queried in NTD screening due to common usage of sufficient fetal anatomic ultrasound scan.

**Key words:** Alpha feto protein, neural tube defects, ultrasound, anomaly.

## GİRİŞ

Nöral tüp defekti (NTD), kardiyak anomalilerden sonra ikinci sıklıkla görülen fetal konjenital malformasyondur. Görülme sıklığı toplumdan topluma değişmekle birlikte 1/1000 doğum olarak bildirilmektedir (1). Spina bifida, anensefali ve ensefalosel olmak üzere üç tipi ve cilt bütünlüğü olup olmamasına göre açık ve kapalı olmak üzere iki formu mevcuttur (2). NTD'ler çok ciddi malformasyonlar olup bazı tipleri (anensefali gibi) doğum sonrası en fazla bir hafta yaşamakta; diğerlerinin çoğunda ise ciddi sekeller kalabilmektedir.

Sık görülmesi ve ciddi morbidite ve mortaliteye sebep olması nedeniyle gebelikte NTD taraması uzun yıllardır yapılmaktadır. NTD taramasında 30 yılı aşkın süredir alfa fetoprotein (AFP) kullanılmakta olup tanı aracı olarak ise ultrasonografi (USG) (son yıllarda hem tanı hem taramada) kullanılmaktadır (3). Yüksek maternal serum AFP (MSAFP) değerlerinin NTD ile ilişkili olması yanında; düşük MSAFP değerlerinin de Down sendromu ile bağlantılı olması nedeniyle bu serum belirteci gebeliğin 16-20. haftaları arasında Down sendromu tarama testi olan üçlü ve dördü testin bir parametresi olarak kullanılmaktadır. Dolayısıyla bu testlerin bir parçası olan AFP, gebeliğin ikinci trimesterinde Down sendromu taramasında kullanılmasının yanında aynı zamanda NTD taraması amacıyla kullanılmaktadır.

Yüksek MSAFP değerlerinin NTD tespit oranı açık tip spina bifidada %65 ve anensefali de ise %95 olarak bildirilmiştir (4). Ancak NTD'lerin %10'unda cildin intakt olması (kapalı form) nedeniyle bu olgularda yüksek MSAFP değerleri saptanmadığından NTD taramasında etkin değildir (5). Diğer taraftan omfalosel, gastroşizis, renal anomaliler, duodenal atrezi, sakrokoksigeal teratom, diafragma hernisi, kistik adenoid malformasyon gibi fetal anomalilerde de yüksek maternal serum AFP değerleri saptanabilmektedir. Bu çalışmanın amacı, MSAFP yüksekliği saptanan olguların ikinci

trimester ayrıntılı USG ve antenatal takip bulgularının değerlendirilmesidir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2011 - Aralık 2013 tarihleri arasında bir üniversite hastanesi gebe polikliniğinde üçlü test yapılan 8552 gebenin sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Üçlü test gebeliğin 16-20. gebelik haftaları arasında yapıldı. Üçlü testte biyokimyasal belirteç olarak beta-human koryogonadotropik hormon ( $\beta$ -hCG), unkonjuge estriol ( $uE_3$ ) ve AFP sonuçları değerlendirildi. Maternal serum biyokimyasal belirteçlerinin anne yaşı, kilosu, gebelik haftası, sigara içimi ve diyabet varlığına göre düzeltilmiş multiples of median (MoM) değerleri hesaplandı. Buna göre  $AFP \geq 2.5$  MoM olması durumu "yüksek MSAFP" olarak değerlendirildi (4).

Tüm gebelere AFP değerinden bağımsız olarak gebeliğin 18-22. haftaları arasında rutin ultrasonografik fetal anomali taraması (ikinci düzey - ayrıntılı USG) yapıldı. Ayrıca MSAFP değeri yüksek çıkan hastalara nedene yönelik ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Nedene yönelik ultrasonografik değerlendirme bu gruptaki gebelerin tümüne yapılamadığı için çalışmada rutin ikinci düzey USG sonuçları kullanıldı.

MSAFP değeri yüksek bulunan gebelerin ikinci düzey (ayrıntılı) USG sonuçları patolojik bulguların varlığı açısından değerlendirildi. Ayrıca bu gebelerin takip eden antenatal süreçleri ve doğum sonrası bebekler fetal anomali varlığı yönünden değerlendirildi.

Hesaplamalar hazır istatistiksel yazılım ile yapıldı (PAWS Statistics version 18, SPSS inc.). Kategorik değişkenler sayı ve yüzde (n; %), sayısal değişkenler ortalama  $\pm$  standart sapma ( $ort \pm SD$ ) olarak gösterildi.

## BULGULAR

Değerlendirmeye alınan 8552 gebe içerisinde MSAFP değeri  $\geq 2.5$  MoM olarak saptanan 122 (%1.14) hasta mevcuttu. MSAFP değeri yüksek saptanan hastaların yaş ortalaması

27.3±6.2 yıl ve test yapıldığında ortalama gebelik süresi 17.1±1.8 hafta olarak tespit edildi. Ortalama AFP değeri 3.7±1.1MoM olarak saptandı. İkinci düzey USG'de MSAFP yüksekliği ile ilişkili olarak olguların %85.2 (104/122)'inde patoloji saptanmazken %14.8(18/122)'inde patolojik bulgu tespit edildi. Bunlar içerisinde nöral tüp defekti (NTD) (Spina bifida; Chiary tip-II) %9 (11/122) ve anhidroamnios %2.5 (3/122) oranında izlenmiş olup daha az oranda omfalosel, polikistik böbrek, sakrokoksigeal teratom ve plasental koranjioma saptandı (Tablo-1). Genel olarak bakıldığında AFP değerlendirilmesi yapılan 8552 gebenin 11'inde (%0.12) NTD saptandı.

Olguların gebelik takiplerinde 6(%5) intrauterin gelişme kısıtlılığı, 3(%2.5) preeklampsi ve 2(%1.6) üçüncü trimesterde gelişen anhidroamnios tespit edildi. Bebeklerin doğum sonrası değerlendirmesi neticesinde, ayrıntılı USG ile tespit edilememiş hiçbir anatomik patoloji saptanmadı.

**Tablo 1:** AFP değeri yüksek saptanan olguların ultrasonografi bulguları

Ultrasonografi bulgusu*	Sayı (n)	Yüzde (%)
Normal	104	85.2
Patolojik bulgular	18	14.8
Nöral Tüp Defekti	11	9.0
Anhidroamnios	3	2.5
Omfalosel	1	0.8
Polikistik Böbrek	1	0.8
Sakrokoksigeal Teratom	1	0.8
Plasental Koranjioma	1	0.8

AFP: alfa fetoprotein; \*Yalnızca yüksek AFP ile ilişkili olan patolojik bulgular verilmiştir.

## TARTIŞMA

Çalışmamızda, takibi yapılan 8552 gebe içerisinde MSAFP yüksekliği %1.14 ve NTD (Chiary tip-II) %0.12 oranında saptanmıştır. Dünya geneline bakıldığında NTD sıklığının coğrafi bölgelere göre değişmekle birlikte 10,000 doğumda 4.8-140 olduğu bildirilmektedir

(1,6,7). Ülkemizde yapılan en geniş serili çalışmada ise bu oran yaklaşık olarak 1000 doğumda 3 olarak saptanmıştır (8). Sonuçlarımız dünya geneli ile karşılaştırıldığında literatürde belirtilen oranlarla uyumlu olmakla birlikte ülkemiz sonuçlarından daha düşük oranda bulunmuştur. Bunun olası nedeni a) çalışmamızda değerlendirmeye aldığımız gebelerin seçilmiş vakalar olması (yalnızca MSAFP ölçümü yapılmış olanlar); b) kliniğimizde tüm başvuran gebelere ilk trimester Down sendromu taraması için fetal ense saydamlığı (nuchal translucency; NT) ölçümü yapılırken aynı zamanda fetal anatomisinin de ayrıntılı değerlendirilmesi neticesinde anensefali olgularının birinci trimesterde termine edilmesi olarak açıklanabilir. Bilindiği gibi NTD olgularının yaklaşık yarısı anensefalidir (9). Anensefalinin birinci trimester (11-14 hafta) USG değerlendirmesinde kolaylıkla tanınması ve bu olgulara gebelik terminasyonu uygulanması bu anomalinin ikinci trimesterde görülme sıklığını azaltmaktadır.

Glikoprotein yapıda olan AFP'nin, açık tip NTD olgularında hem amniotik sıvıda hem de maternal kanda seviyeleri yükselmektedir. MSAFP seviyesi gebelik haftası, maternal yaş, kilo, sigara kullanımı gibi birçok faktörden etkilendiği için değerlendirmede multiple of median (MoM) düzeyleri kullanılmaktadır. Bradley ve ark. üst sınır değeri AFP>2.5MoM olarak alındığında açık tip ensefaloselde %95 ve spina bifidada %65 tespit etme oranları olduğunu bildirmiştir (4). Wang ve ark. yaptığı meta-analizde MSAFP'nin NTD tespitinde sensitivitesini %75.1 ve spesifitesini %97.7 olarak belirtmiş olup ikinci trimesterde MSAFP'nin NTD taramasında kullanımının etkili olduğunu bildirmiştir (10). NTD dışındaki merkezi sinir sistemi anomalilerinden biri olan hidrosefali gibi anomalilerin tespitinde ise MSAFP'nin etkin olmadığı gösterilmiştir (11). Bizim çalışmamızda da MSAFP üst değeri 2.5MoM olarak kullanıldığında ikinci trimester gebeliklerde açık tip NTD'lerin tümü tespit edilebilmiştir. Bununla birlikte; yüksek MSAFP saptanan olguların %85.2'sinde ise bu

yüksekliğini açıklayacak patoloji saptanmamıştır.

Ultrasonografi ile fetal anomali taramasının yaygınlaşması ve yüksek MSAFP değerlerinde de tanı amacıyla ultrasonografinin kullanılır olması neticesinde son yıllarda NTD taramasında USG MSAFP'nin yerini almaya başlamıştır. Gebeliğin 18-22 haftaları arasında yapılan ultrasonografik fetal anomali taramasında tüm NTD'lerin tespit oranı yaklaşık %88 olup bu oran geleneksel MSAFP taraması ile benzer sonuçları işaret etmektedir (12). Bununla birlikte birinci trimesterde USG ile anensefali >%90, ensefalosel %80 tanınmakta olup bu oran spina bifidada ise %44 olarak bildirilmektedir (13,14). İkinci trimester USG ile spina bifida %92-95 oranında saptanabilmektedir (15,16). Tüm bu bilgiler ve teknolojik gelişmeler tüm NTD tiplerinin taramasında USG'nin daha erken haftalarda kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir. Birinci trimester USG ile intrakranial saydamlık (intracranial translucency; ICT) değerlendirmesi ile spina bifida olgularının erken tanısında önemli gelişmeler elde edilmiştir (17-19).

Maternal serum AFP sadece açık tip NTD olguları dışında başka patolojik durumlarda da yükselmektedir. Omfalosel, gastroşizis, renal anomaliler, duodenal atrezi, sakrokoksigeal teratom, diafragma hernisi, kistik adenoid malformasyon gibi konjenital anomaliler ve fetal ölüm, oligohidroamnios, preeklampsi, fetal büyüme kısıtlılığı ve plasenta yapışma anomalileri gibi bazı gebelik komplikasyonları da yüksek MSAFP düzeyleri ile ilişkilidir (20). İkinci trimesterde saptanan yüksek MSAFP değerlerini açıklayacak her hangi bir patolojinin bulunmadığı gebeliklerin yaklaşık %25'inde ilerleyen gebelik dönemlerinde çeşitli komplikasyonlar görüldüğü bildirilmiştir (21). Yüksek MSAFP değeri ile birlikte diğer belirteçlerden birinin de artmış düzeyde saptanması daha fazla oranda kötü gebelik prognozu ile ilişkilidir (22,23). Çalışmamızda da yüksek MSAFP saptanan olgular içerisinde NTD saptanmayanların bir kısmında AFP yüksekliğini açıklayacak fetal anomaliler tespit edilmişken

bir bölümünde ise ilerleyen gebelik haftalarında çeşitli komplikasyonlar izlenmiştir. Özgünen ve ark. MSAFP taraması yaptığı 170 olgu içerisinde yüksek MSAFP oranını %5.8 olarak bildirmiş olup bu olguların hiç birinde NTD saptanmadığı, bir olguda gastroşizis ve iki olguda da gebelik komplikasyonu (erken doğum ve intrauterin ex) saptandığını bildirmiştir (24). Ülkemizden yapılan başka bir çalışmada ise 351 gebeye MSAFP düzeyi taraması yapıldığı ve bu olgular içerisinde 14 olguda ultrasonografi ile fetal anomali tespit edildiği; bununla birlikte bir olguda NTD olmasına rağmen MSAFP seviyesi normal iken, bir olguda da MSAFP düzeyi yüksek bulunmasına rağmen anomali mevcut olmadığı saptanmıştır (25). Kabukçu ve ark. açıklanamayan MSAFP yüksekliği olan gebeliklerde ortalama doğum haftası ve doğum kilosunun daha düşük olduğunu, erken doğum riskinin yaklaşık 5 kat, preeklamsi riskinin 3 kat ve fetal büyüme kısıtlılığı riskinin 18 kat artmış olduğunu bildirmiştir (26).

Bu çalışmanın kısıtlı yönü, MSAFP değerleri normal çıkan tüm olguların ultrasonografi bulgularına ulaşamamış olmamız nedeniyle MSAFP ve ultrasonografi taramasının sensitivite, spesifite ve pozitif / negatif prediktif değerleri hesaplayamamış olmamızdır. Ayrıca MSAFP değeri normal olan olgular içerisinde kliniğimizde doğum yapmamış olan bazı hastaların da gebelik komplikasyonu açısından bilgilerine ulaşamamış olmamız da bu çalışmanın diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak NTD taramasında ultrasonografi MSAFP'nin yerini almaya başlamış olup birinci trimesterde bile bu olguların çoğu USG ile tanınabilmektedir. Bununla birlikte; ikinci trimester MSAFP değeri yüksek çıkan olgularda NTD saptanmaması durumunda diğer fetal konjenital anomalilerin varlığı açısından dikkatli USG incelemesi yapılmalı ve sonraki antenatal takiplerde de olası gebelik komplikasyonları ile karşılaşma ihtimali göz ardı edilmemelidir. Şunun da unutulmaması gerekir ki; yüksek MSAFP saptanan gebelerde USG ile patoloji bulunmaması durumunda aileye olası gebelik komplikasyonları hakkında bilgi

verilmeli, bununla birlikte gereksiz anksiyete oluşumunun da önlenmesi sağlanmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Knoshood B, Greenlees R, Loane M, et al; EUROCAT Project Management Committee; EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011;91(Suppl 1):16-22.
2. Tortori-Donati P, Rossi A, Cama A. Spinal dysraphism: a review of neuroradiological features with embryological correlations and proposal for a new classification. *Neuroradiology* 2000;42:471-91.
3. Krantz DA, Hallahan TW, Sherwin JE. Screening for open neural tube defects. *Clin Lab Med* 2010;30:721-5.
4. Bradley LA, Palomaki GE, McDowell GA; ONTD Working Group, and ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines: prenatal screening for open neural tube defects. *Genet Med* 2005;7:355-69.
5. Cameron M, Moran P. Prenatal screening and diagnosis of neural tube defects. *Prenat Diagn* 2009;29:402-11.
6. Agopian AJ, Canfield MA, Olney RS, et al, and the National Birth Defects Prevention Study. Spina bifida subtypes and sub-phenotypes by maternal race/ethnicity in the national birth defects prevention study. *Am J Med Genet* 2011;158:109-15.
7. Jaruratanasirikul S, Kor-anantakul O, Limpitikul W, et al. Prevalence of neural tube defect in southern Thailand: a population-based survey during 2009–2012. *Childs Nerv Syst* 2014;DOI 10.1007/s00381-014-2410-y (in press).
8. Tunçbilek E, Boduroğlu K, Alikışıoğlu M. Neural tube defects in Turkey: prevalence, distribution and risk factors. *Turk J Pediatr* 1999;41:299-305.
9. Ergin T. İkinci trimester fetal anomali tarama testleri. Çiçek N (Editör). Riskli Gebelikler. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2006:399-410.
10. Wang ZP, Li H, Hao LZ, et al. The effectiveness of prenatal serum biomarker screening for neural tube defects in second trimester pregnant women: a meta-analysis. *Prenat Diagn* 2009;29:960-5.
11. Szajkowski TP, Chodirker BN, MacDonald KM, et al. Maternal serum alpha-fetoprotein levels in fetal hydrocephalus: a retrospective population based study. *BMC Pregnancy and Childbirth* 2006;6:23.
12. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, et al, EUROCAT Working Group. Survey of prenatal screening policies in Europe for structural malformations and chromosome anomalies, and their impact on detection and termination rates for neural tube defects and Down's syndrome. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol* 2008;115:689-96.
13. Taipale P, Ammala M, Salonen R, et al. Learning curve in ultrasonographic screening for selected fetal structural anomalies in early pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:273-8.
14. Whitlow BJ, Chatzipapas IK, Lazanakis ML, et al. The value of sonography in early pregnancy for the detection of fetal abnormalities in an unselected population. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:929-36.
15. Grandjean H, Larroque D, Levi S. The performance of routine ultrasonographic screening of pregnancies in the Eurofetus Study. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:446-54.
16. Smith NC, Hau C. A six year study of the antenatal detection of fetal abnormality in six Scottish health boards. *Br J Obstet Gynaecol* 1999;106:206-12.
17. Chaoui R, Benoit B, Mitkowska-Wozniak H, et al. Assessment of intracranial translucency (IT) in the detection of spina bifida at the 11–13-week scan. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:249-52.
18. Loureiro T, Ushakov F, Montenegro N, et al. Cerebral ventricular system in fetuses with open spina bifida at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:620-4.
19. Mangione R, Dhombres F, Lelong N, et al. Screening for fetal spina bifida at the 11–13-week scan using three anatomical features of the posterior brain. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013;42:416-20.
20. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynecol Can* 2008;30:918-49.
21. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: new epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161:291-7.
22. McPherson E, Thomas GT, Manlick C, et al. Extreme values of maternal serum analytes in second trimester screening: looking beyond trisomy and NTD's. *J Genet Counsel* 2011;20:396-403.
23. Androusopoulos G, Gkogko P, Decvalas G. Mid-trimester maternal serum hCG and Alpha Feta Protein levels clinical significance and prediction of adverse pregnancy outcome. *Int J Endocrinol Metabol* 2013;11:102-6.
24. Özgünen T, Evrücke C, Kadayıfçı O, ve ark. 170 riskli gebede açık nöral tüp defekti taramasında maternal serum alfa fetoprotein sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 1994;2:248-50.
25. Erhan G, Yücebilgin MS, Bilgin O, ve ark. Gebelerde alfafetoprotein düzeyleri ve nöral tüp defektlere. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1994;4:74-7.
26. Kabukçu A, Önderoğlu L, Durukan T, ve ark. İkinci trimesterde anne serumunda açıklanamayan alfafetoprotein yüksekliğinin gebeliğin sonucuna etkisi. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 1996;6:287-9.