

# Gebelerde Alfafetoprotein Düzeyleri ve Nöral Tüp Defektleri

THE LEVELS OF ALPHAFETOPROTEIN IN PREGNANT WOMEN AND NEURAL TUBE DEFECTS

Gülseren ERHAN, M. Sait YÜCEBİLGİN, Onur BİLGİN, Bülent TIRAŞ

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İZMİR

## ÖZET

**Amaç:** Normal gebelerde serum AFP seviyelerinin tespit edilerek, gebelik haftasına göre grafiğinin çizilmesi ve NTD'i olan olgularda maternal serum AFP değerlerinin ortalamasının ne kadar üzerine çıktığının tespiti ve testin güvenilirliğinin araştırılması.

**Çalışmanın Yapıldığı Yer:** Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. İzmir

**Materyal ve Metod:** E. Ü. T. F. Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine müracaat eden 351 gebede MSAFP düzeyleri 16. gebelik haftasından sonra tespit edildi. Ölçümler Delfia hAFPkit'i kullanılarak enzim immünassay yöntemi ile yapıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, varyans ve regresyon analizi uygulandı.

**Bulgular:** MSAFP seviyesi araştırılan 351 olguda en düşük değerin 16. haftada (17 ng/ml), en yüksek değerinde 33. haftada (171 ng/ml) olduğu saptandı. Olguların 14'ünde Ultrasonografik tetkikte anomali saptandı ve bu olgularda MSAFP düzeyinin normalin en az 3 misli kadar yüksek olduğu görüldü. Bir olguda NTD olmasına rağmen MSAFP seviyesi normal iken, bir olguda da MSAFP düzeyi yüksek bulunmasına rağmen anomali mevcut değildi.

**Sonuç:** Gebede MSAFP ölçümü antenatal izlemde rutin tetkikler arasına girmelidir. MSAFP değerinin gebelik haftasına göre normal ortalamasının 3 mislinden yüksek bulunması halinde ultrasonografik tetkik yapılarak NTD'nin araştırılması uygun olacaktır. Bu testin güvenilirliği oldukça yüksek bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Alfafetoprotein, Nöral tüp defektleri

T Klin Jinekolo Obst 1994, 4: 74-77

1959'da David Gitlin tarafından adlandırılan AFP, mol ağırlığı 60-70.000 olan tek polipeptit zincirinden oluşmuş bir glikoproteindir (1). Başlangıçta yolk sac daha sonraki dönemde karaciğer ve az miktarda gast-

Geliş Tarihi: 19.8.1993

Kabul Tarihi: 5.3.1994

**Yazışma Adresi:** Dr.Gülseren ERHAN  
Ahmet Adnan Saygun Cad.  
(Zincirlikuyu Cad.) Gündeş Apt. 219  
Ulus-İSTANBUL

## SUMMARY

**Objective:** The mean values of maternal serum alpha fetoprotein in healthy pregnant women according to the gestational weeks of pregnancy were investigated and the increasement of the MSAFP level at the neural tube defect cases were determined. The reliability of the test was established.

**Institution:** Aegean University, Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology Department, Izmir

**Materials and Methods:** MSAFP values of 351 pregnant women after the 16th week of gestation who referred to the Aegean University Medical Faculty Obstetrics and Gynecology department were determined. Delfia kit was used. Data were statistically analyzed by the variance and regression analysis.

**Findings:** In healthy pregnant women, lowest MSAFP value was at the 16th week of gestation (17 ng/ml), where as the highest value was at the 33th week of gestation. NTDs were found ultrasonographically in 14 cases who have at least 3 fold increasement at the MSAFP mean levels. In one case false positive and in another case false negative results were present.

**Results:** MSAFP analysis should be done routinely at the antenatal controls of the pregnant women. Patients who have three fold increasement of MSAFP mean values should be ultrasonographically examined in respect of NTD. The reliability of the test was found to be sufficient.

**Key Words:** Alpha-fetoprotein, Neural tube defects.

Anatolian J Gynecolo Obst 1994, 4: 74-77

rointestinal sistemde sentez edilir, böbrek ve plasentada da çok az üretilir (1,2). Fetal malformasyonların prenatal tanısı ve germ hücreli tümörlerde belirteç olması nedeniyle klinik kullanımı mevcuttur (1,3),

Nöral tüp defektlerinin tanısında AFP'nin önemi 1972'de Brock ve Sutchiffe'nin çalışmaları sonucunda ortaya konulmuştur (1). Anensefali ve spina bifida, kısaca nöral tüp defekti dünyada en çok görülen konjenital malformasyon grubunu oluşturur, insidensi ülkelere göre 1 - 10/ 1000 arasında değişmektedir (2,3,4). Multifaktöryel genetik bir nedene bağlı olduğu düşünülmektedir (3).

**Tablo 1.** Gebelik haftalarına göre ortalama MSAFP değerleri**Table 1.** Mean MSAFP values in respect to gestation weeks

Gebelik Haftası	Olgu Sayısı	istatistiksel olarak hesaplanan ortalama değer ng/ml
16	9	17
17	22	35
18	20	52
19	29	67
20	19	81
21	23	95
22	14	107
23	18	118
24	27	128
25	14	137
26	13	145
27	14	152
28	18	158
29	21	163
30	13	166
31	5	169
32	14	170
33	9	171
34	8	170
35	6	168
36	5	166
37	7	162
38	7	157
40	2	151

Anensefal bir yenidoğan erken neonatal dönemde kaybedilirken, açık spina bifidalı çocukların %90'ı çeşitli defisitlerine rağmen yaşayabilmektedir (2,5).

**Tablo 2.** MSAFP değeri yüksek bulunan ve/veya fetal anomali saptanan olgular.**Table 2.** Cases with high MSAFP values and/or fetal anomaly

Olgu	Gebelik Haftası	Fetal Anomali	MSAFP ng/ml	Amniotik Sıvı AFP ng/ml
1	16	Anensefali	588.2	—
2	17	Anensefali	1443	2349
3	19	Anensefali	557.8	2640
4	19	Anensefali	1551	—
5	19	Spina bifida, ventriküler dilatasyon	357.2	—
6	20	Anensefali, meningoşel	425.6	—
7	21	Anensefali	428.6	—
8	21	Anensefali	356.64	—
9	21	Anensefali	311.6	—
10	23	Gastroşizis, ensefalosel	750.5	—
11	24	Anensefali, omfalosel	476.2	—
12	24	Anensefali	501.4	—
13	27	Anensefali, meningoşel	502.4	—
14	27	Anensefali	746	—
15	28	Spina bifida meningoşel	175.5	—

Birçok ülkede rutin gebelik testleri arasına girmiş olan MSAFP ölçümü için en uygun zamanın 16-18. gebelik haftaları olduğu bildirilmektedir (5,6,7).

AFP ölçümü fetuste mg/ml, amniotik sıvıda g/ml, anne serumunda ng/ml olarak değerlendirilir (1, 2). Literatürde ilk trimester için kabaca ortalamanın üst sınırı olarak bildirilen maternal değerler 125 ng/ml, 2. trimester için 250 ng/ml, son trimester için 500 ng/ml'dir (1).

Bu çalışmada, kliniğimize başvuran gebelerde serum AFP ölçümü yapılmış ve bulunan değerler gebelik haftalarına göre bir grafikte gösterilmiştir. Nöral tüp defekti olan olgularda MSAFP değerlerinin normal ranjın ne kadar üzerine çıktığı, yanlış negatif ve yanlış pozitiflik araştırılmıştır.

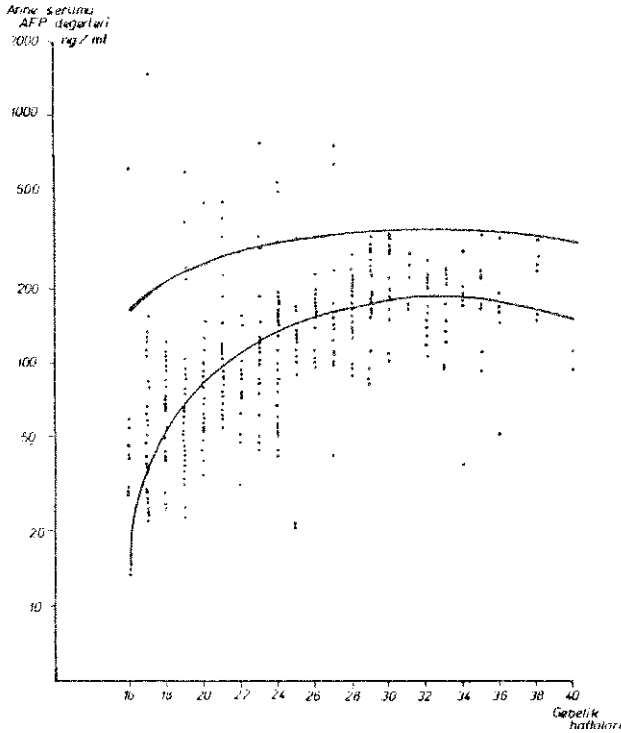
### GEREÇ VE YÖNTEM

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniğine 1990- 1992 yılları arasında başvuran 351 gebede MSAFP ölçümü yapıldı.

Hastaların başvurusunda, 16. gebelik haftasından sonra rutin tetkikler içinde MSAFP ölçümü de istenildi. Olguların son adetlerini iyi hatırlamalarına dikkat edildi. Anamnezdeki diğer özellikler araştırıldı (Rh uyumsuzluğu, gebelik toksemisi, diabetes mellitus, ikiz gebelik). Bu özelliği olanlar çalışma dışı bırakıldı. Ailesinde anomalili çocuk varlığı, daha önceki gebelikleri soruldu.

MSAFP ölçümü Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Endokrinoloji Laboratuvarında Delfia hAFP kiti kullanılarak enzim immünassay yöntemi ile yapıldı.

Veriler, Ege Üniversitesi Bilgisayar Araştırma ve Uygulama Merkezinde ve Fen Fakültesi İstatistik Bölümünde değerlendirildi. Varyans ve regresyon analizi uygulandı.



**Şekil 1.** Gebelerin serum AFP değerlerinin dağılımı.  
**Figure 1.** The distribution of serum AFP values in the pregnant.

Şekil 1 'de 351 gebenin gebelik haftasına göre serum AFP değerleri, logaritmik ölçek kullanılarak nokta şeklinde gösterilmiştir.

İlk kalın çizgi gebelik hafta ortalama değerlerinin birleştirilmesinden oluşmuştur. İkinci kalın çizgi ise haftaya göre hesaplanan %99 güvenirlilik sınırındaki değerleri göstermektedir.

Her iki çizginin altında kalan değerler normal olarak kabul edilmektedir. 2. kalın çizginin üzerindeki noktalar ise patolojik olanları (NTD'li gebeler) göstermektedir.

## BULGULAR

Olgu sayısı laboratuvarımızın gebelik haftalarına göre ortalama MSAFP değerini (MOM) belirlemek için azdır. Çalışmamız devam etmekte olup, vaka sayısı arttıkça daha sağlıklı sonuçlar elde edilecektir. Bu çalışmada gebelik haftalarına göre istatistiksel olarak hesaplanmış ortalama MSAFP değerleri Tablo 1'de gösterildi. Tablo 2'de ise MSAFP değerleri yüksek bulunan ve/veya fetal anomali saptanan olgular gösterildi.

Ortalama MSAFP değerinin 33. haftada en yüksek değere ulaştığı (171 ng/ml), en düşük değer ise 16. haftada (17 ng/ml) olduğu saptandı.

Şekil 1'de 351 gebenin ölçüm değerleri gösterildi. Gestasyonel haftaya göre hesaplanan ortalamalar ve %99 güvenlik sınırı kalın çizgilerle gösterildi. Eğrinin 33. haftada pik yapıp daha sonra düşmeye başladığı görüldü. Ortalama AFP değerlerinin gebelik

haftalarına göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptandı.

Üç olgunun daha önceden NTD'li çocuğu bulunduğu ve birinin ise halen devam eden gebeliğinde de NTD'li lütusa sahip olduğu öğrenildi. Bir olgunun down sendromlu çocuğu olduğu, bir olgunun da kardeşinin down sendromu olduğu saptandı. 3 fetüste hidrosefali bulundu, bunlarda MSAFP değerleri normal sınırlarda idi.

Anne serumu AFP değerleri yüksek olan 14 olgunun ultrasonografik tetkikinde; 9'unda anensefali, ikisinde anensefali, spina bifida ve meningoşel, birinde anensefali omfalosel, birinde gastroşizis, ensefalosel, bir olguda ise spina bifida ve ventriküllerde dilatasyon saptandı. Olguların AFP değerlerinin ortalamasının en az 3 kat üzerinde olduğu görüldü. Ultrasonografik olarak NTD saptanan 28 haftalık bir gebede MSAFP değeri normal sınırlarda bulundu (yanlış negatif). 24 haftalık bir gebede MSAFP değeri yüksek bulundu, bir hafta sonraki 2. ölçümde normal değer saptandı. Ultrasonogram ile de fetal anomali görümedi (yanlış pozitif).

## TARTIŞMA

MSAFP yüksekliği, açık nöral tüp defektlerinde olduğu gibi karın duvarı defektleri, plasental anomaliler, ikiz gebelik, fetal ölüm, oligohidramnios, postterm gebeliklerde de saptanabilir (4-7). Anne yaşı, diabetes mellitus, gestasyonel yaş, fetus sayısı, Rh uyumsuzluğu AFP değerlerini etkiler (3, 7, 8, 9). 21 haftalık bir ikiz gebelik olgusunda AFP ölçümü 209.7 ng/ml olarak bulundu. Bu değer in o hafta için saptanan ortalamasının (95 ng/ml) üzerinde olduğu görüldü. Johnson ve ark (8) da, 138 ikiz gebeyi incelemişler ve olguların %56.6'unda MSAFP değerini ortalamasının 2.5 misli üzerinde bulduklarını yayınlamışlardır.

Crandall ve ark. (6) 58.987 gebede MSAFP ölçümü yapmışlar, olguların % 1.2'sinde ortalamasının 2.5 katı ve üzerinde değerler saptamışlardır. Macri ve ark. 17.705 gebenin 365'inde, diğer araştırmacılar (10) ise 21.442 gebenin 249'unda aynı yükseklikte MSAFP değerleri bildirmişlerdir.

351 olgumuzun 14'ünde ortalamasının 3 misli ve üzerinde AFP değerleri saptanmış olup, bunun literatürlerle karşılaştırıldığında yüksek olduğu görülmektedir, nedeni bazı olguların çevre hastahanelerden fetal anomali şüphesi ile polikliniğimize sevk edilmiş olması olabilir. Robinson ve ark. (5) ortalamasının 2.5-4 misli AFP yüksekliği saptanan hastalarda fetal anomali riskinin 3 kat arttığını bildirmişlerdir.

NTD'lerinin küçük bir oranında (%5) defektin üzeri deri ile kaplıdır, bu da serum sızıntısını önler ve AFP düzeyi normal kalır (1,2). Anensefallerin %12'si, açık spina bifidaların ise %21'inin önceden tanınmadığı bildirilmektedir (2). Bir olgumuzun açık nöral tüp defekti olmasına rağmen AFP değeri normal bulunmuştur (1/15). Yanlış negatiflik oranı %6.6 olarak hesaplanmış olup, literatüre uymaktadır. Çeşitli yayınlarda MSAFP değerinin 28-32 haftada pik yaptığı ve doğuma kadar düştüğü bildirilmektedir (2, 5). Olgularımızda pike 33

haftada ulaşılmıştır. Simpson ve ark. (11) da MSAFP değerinin 32. haftada pike ulaştığını ve daha sonra gitkiçe azaldığını yayınlamışlardır.

NTD olgularının %90'ında aile anamnezi yoktur, % 10 olguda genetik danışma gerekir. Bir çift böyle anomalili çocuğa sahipse risk %2-5, 2 çocuğa sahipse %10 ve üzerinde olur (4,10). Önceden anomalili çocuğa sahip gebelerin veya anomalili çocuğa sahip kardeşi olanların yüksek risk taşıdığı bildirilmektedir (2,3,5).

351 olgunun 3'ünün NTD'li çocuğu bulunduğu öğrenildi (8.5/1000). Birinin devam eden gebeliğinde de NTD'i saptandı. 15 nöral tüp defekti olgusunun bir tanesinin anamnezinde bir NTD'li çocuğu olması ile hesaplanan risk oranı %6.6'dır ve literatürle uyumludur (2,4,5,10)

Düşük MSAFP değerleri; eksik hesaplanmış gestasyonel yaş, missed abortus, gebelik olmaması, mol gebeliği ve fetal kromozomal anomalilerde görülür (4,7,12,13). Antenatal down sendromu tanısı; anne yaşı, MSAFP, konjuge olmamış Östriol, insan korionik gonadotropin ölçümünün birlikte değerlendirilmesi ile konulabilmektedir (14-16). Phillips ve ark. (17), 35 yaşın altında down sendromu tanısının bu üç belirteçle duyarlılığının %57 olduğunu bildirmişlerdir. Milunsky ve ark. (18) ise 35 yaşın üzerindeki 540 gebede MSAFP ölçümü yapmışlar, 59'unda ortalamanın 0.6 altında (> 0.6 MOM) değerler saptamışlar, yapılan kromozomal analiz sonucunda 1 olguda trizomi 21,8 olguda diğer anomalileri bulmuşlardır.

Olgularımız incelendiğinde 35 yaşın üzerinde gebe sayısının çok az olduğu (6/351) görüldü. En düşük MSAFP değerine 16. haftada rastlanmış olup, 10 ng/ml idi (17 ng/ml olan ortalamanın 0.58'i). Down sendromlu olguya, muhtemelen gebelerin genç olması ve vaka sayısının az olması nedeniyle rastlanmamıştır.

## SONUÇ

Doğumsal defektlerin etyolojisinin tam bilinmemesi bunlardan korunmanın da yeterli olmamasına yol açmaktadır. Bu nedenle prenatal tanılal yöntemler ve özellikle MSAFP ölçümü önemini korumaktadır.

Gebede serum AFP ölçümü antenatal izlem rutin tetkikler arasına girmelidir. MSAFP değerinin gebelik haftasına göre normal ortalamanın 3 mislinin üzerinde bulunması halinde, ultrasonografik tetkik yapılarak NTD'i araştırılması uygun olacaktır. Yanlış negatif ve pozitiflik oranının oldukça düşük olduğu saptanmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Lau HI, Linkins SE. Alpha-fetoprotein. Am J Obstet Gynecol 1976; 124(5): 533-54.
2. Revised Edition (Ed: Depp R, Esehenback DA, Sciarra JJ), Philadelphia, Harper and Row Publishers. 1987, 104: 1 -9.
3. Steneheuer MA, Jones HW. Genetic disorders and sex chromosome abnormalities. Current Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment. Sixth Edition (Ed: Pernoil ML Benson RC. United States of America, Prentice Hall International, Inc., 1987, 90-1.

4. Pritchard JA, McDonald PC, Gant NF: Williams Obstetrics. United States of America Prentice Hall International, Inc.,1989, 227-8.
5. Robinson L, Grau P, Crandall BF: Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels. Obstet Gynecol 1989; 74 : 17-9.
6. Crandall BF, Robinson L, Grau P: Risks associated with an elevated maternal serum a- fetoprotein level. Am J Obstet Gynecol 1991.1 65 : 58 I -6.
7. Burton BK: Outcome of pregnancy in patients with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. Obstet Gynecol 1988, 72 : 709-1 3.
8. Johnson JM, Härmen CR, Evans JA et al: Maternal serum a-fetoprotein in twin pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1990, 162 (4): 100-5.
9. Martin AO, Demspey LM, Minogue J, Liu K, Keller J: Maternal serum a-fetoprotein levels in pregnancies complicated by diabetes: implications for screening programs. Am J Obstet Gynecol 1990.163 : 1209-1 6.
10. Still R, Haynes R, Suntag S, Baumgarten A: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein concentration and chromosomal abnormalities. Obstet Gynecol 1990, 75: 994-7.
11. Simpson JL, Elias S, Morgan CD, Andersen R, Shulman LP: Does unexplained second trimester (15 to 20 week's gestation) maternal serum a-fetoprotein elevation presage adverse perinatal outcome? Am J Obstet Gynecol 1991,164 : 829-36
12. Drugan A, Dworin E, Koppitcli FC, Greb A, Kriuchenia EL: Counseling for low maternal serum alpha-fetoprotein should emphasize all chromosome anomalies, not just down syndrome. Obstet Gynecol 1989, 73 : 271 -3.
13. Drugan A, Syner FN, Greb A, Evans M: Amniotic fluid Alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase in early genetic amniocentesis. Obstet Gynecol 1988, 72: 35-9.
14. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GG : Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. New Eng J: Med 1992, 327 (9): 588-93.
15. Kochenour NK: Normal pregnancy and prenatal care Danforth's Obstetrics and Gynecology, sixth edition (Ed: Scott JR, Disai PJ, Hammond CB, Spellacy WN) Philadelphia, JB Lippincott Company, 1990.141 -2.
16. Wald NJ, Kennard A, Densem JW et al: Antenatal maternal serum screening for down's syndrome: Results of a demonstration project. Br Med J 1992, 305 (6850): 391-4.
17. Phillips UP, Elias S, Shulman LP et al: Maternal serum screening for fetal Down Syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, in hCG, and unconjugated estriol: A prospective 2-year study. Obstet Gynecol 1992, 80 (31): 353-8.
18. Milunsky A, Wands J, Brambatr B, Bonacchi I: First-trimester maternal serum a- fetoprotein screening for chromosome defects. Am J Obstet Gynecol 1988,159: 1 209-13.