

# Normal Gebeliklerde Maternal Serum Alfa-Fetoprotein Değerleri

MATERNAL SERUM ALPHA-FETOPROTEIN VALUES OF UNCOMPLICATED PREGNANCIES

Dr.Atila ERLER, Dr.Bülent URAN\*, Dr.İsrael ARTJH, Dr.Adli Ş.KARAMAN\*\*,  
Doç.Dr.Ömer Sİ'DEKAN. Doç.Dr.Nurettin DEMİR

SSK Tepecik Doğumevi, İZMİR, »Gördes Devlet Hastanesi, GÖRDES, \*\*SSK Tavşanlı Hastanesi, TAVŞANLI

## ÖZET

Gebelikleri komplikasyonsuz seyreden ve normal bebek doğuran 53 kadının serum alfa-fetoprotein düzeyleri, gebelikleri boyunca düzenli aralıklarla ölçüldü. Median AFP değerleri her gebelik haftası için saptanarak normal popülasyon için alt ve üst sınır eğrileri saptandı. AFP sonuçlarının değerlendirilmesinde bu tip eğrilerin çıkarılmasının önemi vurgulandı.

**Anahtar Kelimeler:** Senim alfa-fetoprotein, Normal değerler

**T Klin Jinekoloj Obst 1992,2:89-92**

Alfa-fetoprotein (AFP) fetus tarafından özellikle ikinci trimesterde üretilen bir proteindir. Üretim başlıca fetal karaciğerde olur. Maternal dolaşımdaki AFP düzeyi, gebeliğin ilk üç ayında, kullanılan kantitatif yöntemlerin hassasiyet sınırının altında kalır, ikinci 3 ayda düzeyler hızla yükselir ve 32. haftada pik yapar. Bu zamandan terme kadar hafif düşme gösterir(1).

Gebeliğin ikinci 3 aylık döneminde AFP in ölçülmesi, normal bir fetus gelişimini saptayan önemli bir biyokimyasal marker olarak kullanılmaktadır. AFP nin özelliği onun sadece fetus kaynaklı olmasıdır. Açık nöral tüp defektlerinde (NTD) fetal

**Geliş Tarihi:** 13.9.1991

**Kabul Tarihi:** 16.11.1991

**Yazışma Adresi:** Dr.Bülent URAN  
Kadın Hast. ve Doğum Uzm. Devlet Yolu  
Caddesi 94/1 45750 Gördes - MANİSA

## SUMMARY

Serum maternal alphafetoprotein (MSAFP) values of 53 women who delivered normal babies were determined prospectively during their pregnancies. Median MSAFP value of each gestational week was calculated and the multiples of median level were plotted for uncomplicated pregnancies. A linear relationship was found from 15 th to 32 nd weeks of gestation. The importance of MOM values of MSAFP for proper prenatal screening of congenital malformations was discussed.

**KeyWords:** Senim alpha-fetoprotein, Nonnal values

**Anatolian J Gynecol Obst 1992, 2:89-92**

santral sinir sistemiyle amniotik sıvı arasındaki ilişim artmıştır. Fetal serumun amnion sıvısına sızması artmıştır ve amnion sıvısında artan AFP, amniotik zar aracılığıyla anne serumuna yansır. Bu nedenle, anne serumundaki AFP (MSAFP) artışı, risk taşıyan gebelik popülasyonunda açık NTD lerini saptamak amacıyla kullanılmaktadır.

AFP sonuçlarını değerlendirmede ölçümün yapıldığı gebelik haftasının kesin olarak bilinmesi gerekir. Çünkü her gebelik haftasına göre normal değerler değişiklik gösterir. Ayrıca araştırmanın yapıldığı popülasyonun her gebelik haftasına göre MSAFP in alt ve üst normal değerlerini gösteren eğrilerinin sağlıklı olarak çıkarılmış olması gerekir. Ancak bu sayede hatalı değerlendirilmelerin ve gereksiz girişimlerin önüne geçilmiş olur. Bu çalışmada genel bir fikir vermesi amacıyla normal seyreden gebeliklerde MSAFP in alt ve üst sınırları saptanmaya çalışılmıştır.

## MATERYEL VE METOD

SSK Tepecik Doğumevi doğum polikliniğine Ocak 1989 Haziran 1989 tarihleri arasında gebelik takibi için başvuran hastalardan 57 tanesi çalışma kapsamına alındı. Gebeliğinin ve bebeğinin sağlığı üzerinde titizlik gösteren, son adet tarihini kesinlikle bilen, başvuru sırasında gebeliğinin ilk döneminde olan ve çoğul gebelik bulunmayan olgular araştırmanın seçim kriterleriydi. Bu hastalar düzenli aralıklarla doğuma kadar izlendi ve doğumları araştırmacılarından biri tarafından yaptırıldı. Doğumdan sonra bebekler çocuk hastalıkları uzmanı tarafından muayane edilerek anomali ve özellikle down sendromu stigmatları yönünden kontrol edildi.

Hastaların yaşları 17-35 ( $22.9 \pm 3.4$ ), pariterleri 1-3 ( $1.5 \pm 0.7$ ) arasında idi.

Serum APP ölçümleri için antekübital venden 5 cc kan alınarak bekletilmeden doğumevinin biyokimya laboratuvarına gönderildi ve aynıgün ölçümü yapıldı. Tüm AFP tainleri, solid faz enzim immunoassay yöntemi (AFP EIA Duomab<Roche> diagnostik kitlen) ile yapıldı. Sonuçlar EIA fotometresi ile otomatik olarak hesaplandı ve IU/ml olarak verildi.

Her kan alımından sonra hastalarda ultrasonografik olarak, başlangıçta menstruel öyküye dayalı olarak hesaplanan gestasyonel yaşın tayini ve fetal sağlığın değerlendirilmesi yapıldı. Eğer menstruel güne dayalı yaş ile ultrasonografik ölçüm arasındaki fark bir haftadan fazla çıkarsa esas olarak ikincisi kullanıldı. Fazla günler en yakın haftaya yuvarlanarak gestasyonel yaş saptandı. Örnek olarak 10 hafta artı 4 gün olarak verilen bir tarih hesaplara 11 hafta olarak girildi (2).

Her hafta için Médian AFP değerleri bulundu. Üst sınır olarak medianın 2.5 katı, alt sınır olarak 0.5 katı alındı. İstatiki analizler ve grafik çizim Microsoft Works Version 2.00A paket program yardımıyla yapıldı.

## BULGULAR

Çalışmaya başlanan 57 hastadan 1 hastanın doğum sonucu bilinmediğinden, 1 hasta 25. gebelik haftasında erken doğum belirtileri nedeniyle tedavi görüdüğünden, 2 hasta da fetal inutero ölüm nedeniyle değerlendirme dışı tutuldu. Geriye kalan 53 hastada toplam 544 ölçüm yapıldı. Ölçüm yapılan gebelik haftaları 4 ile 39. haftalar arasında değişmekteydi. 4., 5., 6., 7., 26. ve 39. haftalar için 5 den az, 8., 9., 35.

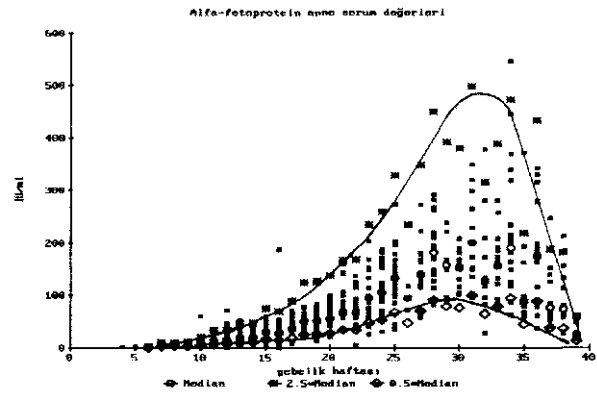
haftalar için 5-10 arası sayıda AFP değeri mevcuttu. 14.-25. haftalar arasında her hafta için mevcut değer sayısı 20'nin üzerinde idi.

Hastaların gebelik süreleri 35-41 ( $38.5 \pm 1.2$ ), bebeklerin doğum ağırlıkları 2250-4300 ( $3268.31 \pm 412.8$ ) arasında idi. İki doğumda vakum kullanılırken, iki doğum da sezaryen ile sonuçlandırıldı. Doğan bebeklerin 27 si erkek, 26 sı kız idi. Araştırma grubuna giren annelerin bebeklerinde herhangi bir patolojik bulgu saptanmadı.

Tüm değerlerin gebelik haftalarına göre dağılımı ve median değerlerle alt ve üst sınırlar Şekil 1 de gösterilmiştir. Tablo 1, 14-22. haftalardaki median ve ortalama MSAPF değerlerini göstermektedir.

## TARTIŞMA

Gebelikte AFP in maternal serumda tayin edilmesi için en uygun zaman olarak 14.-22. haftalar arası kabul edilmektedir (3). Bu intervalde MSAPF konsantrasyonu artan gebelik haftasıyla doğru oran-



Sekili. Gebelik haftalarına göre MSAPF değerlerinin dağılımı ve MOM değerlerine göre çizilen alt ve üst sınır eğrileri.

Tablo 1. 16.24. gebelik haftalarında MSAPF'nin median ve ortalama değerleri.

gestasyonel yaş (hafta)	N	Median (IU/ml)	Ortalama (IU/ml)	SD
16	26	27.4	34.9	21.4
17	20	35.6	42.8	16.8
18	26	49.6	49.3	16.2
19	22	50.6	52.1	19.9
20	24	54.6	57.9	19.3
21	23	66.2	83.7	34.3
22	24	67.0	75.5	30.4
23	25	93.3	98.2	40.0
24	29	103.6	113.7	43.4

(»Ortalamanın standart deviasyonu)

tılı olarak artış gösterir. Çalışmamızda bu lineer artışın 30. haftaya kadar sürdüğü görülmektedir. 30-35. haftalar arasında plato çizen eğri, daha sonra terme kadar hızlı bir düşüş göstermektedir.

Her gebelik haftası için normal MSAFP değerlerinde geniş bir değişim alanı söz konusudur. Bu nedenle gerek ortalama değeri, gerekse normalin alt ve üst sınırları hakkında karar vermek güç olmaktadır.

Üst sınırın hesaplanması iki şekilde olmaktadır. İlki spesifik pörsantil sınırlarının hesaplanması şeklindedir. Bu hesaplamada önce ortalama değerler ve standart deviasyon o hafta için bulunmaktadır. Kabul edilen persantile göre standart deviasyonun katları ortalama değere ilave edilmektedir. Bu tip hesaplama MSAFP değerlerinden çok amniotik sıvı AFP ölçümleri için geçerli bir yöntemdir (4).

Daha çok kabul gören ve bizim de çalışmamızda kullandığımız yöntem, M O M (médian değerinin katları= multiples of médian) değerlerinin alt ve üst sınır olarak hesaplanmasıdır. UK Collaborative çalışması, MSAFP değerlerinin centil yerine medianin katları olarak ifade edilmesini önermiştir (5). Çünkü, M O M hesaplamalarının, centil hesaplamalarına göre laboratuvar kesinliğe daha az bağımlı olduğu gösterilmiştir (6).

AFP taramalarının sensitivitesi, spesifik olarak seçilen cut-off düzeylerine göre değişiklik göstermektedir. Bu düzeyler, her gebelik haftası için, normal ve artmış olan AFP değerleri için ayırıcı olması gözönüne alınarak seçilmektedir. Örneğin, işlemin sensitivitesi cut-off düzeyi azaltıldıkça artacaktır. Fakat bu durumda da yanlış pozitif olgularda artış olacaktır. Aksine, yüksek cut-off düzeyleri ise yanlış pozitiflik oranını azaltacak ama bu arada testin duyarlılığını düşürecektir.

95-98 pörsantili veya 2-2.5 M O M 1 sınır olarak yapılan taramalarda, popülasyonda %5-7 oranında AFP değeri yükseklikleri saptanmıştır. Kan örnekleri ikinci defa alınıp değerlendirildiğinde bile toplumun %4 ünde yükseklik saptanmaktadır. Bu %4 luk subgurubun %25 inde gestasyonel yaşın büyük hesaplandığı, %15 inin ise çoğul gebelik olduğu gösterilmiştir. Geriye kalan %50 olgu amniosentez gerektiren olgulardır (1).

2.5 M O M u üst sınır olarak tarama yapıldığı takdirde anensefaliklerin % 88 i, açık spina bifidaların %79'u saptanabilmektedir (3). Laboratuvar hataları, gestasyonel yaşın yanlış hesaplanması, çoğul

gebelik, mol hidatidiform gibi durumlarda MSAFP değerleri yüksek çıkmaktadır.

MSAPF ölçümlerinin gebeliğin prognozu hakkında da bilgi verdiği ileri sürülmektedir. İkiz olmayan gebeliklerde MSAFP değeri 3 M O M un üzerinde çıkan olguların yaklaşık %19 unda fetal ölüm riski olduğu, %27 sinin düşük ağırlıklı bebek doğurduğu belirlenmiştir (4).

Yapılan incelemeler MSAPF değerleri 3 M O M un üzerinde olduğu zaman, hemen her olguda ikinci defa yapılan ölçümün de yüksek olduğunu göstermektedir. Bu olgularda derhal ultrasonografi ile inceleme yapılması endikasyonu vardır. 2.0 ila 2.9 M O M arası değerlerde sonografi ve ikinci defa serum ölçümünün risk belirlemede aynı derecede etkili olduğu hesaplanmıştır (4). Sonografinin bir üstünlüğü de, AFP sonuçlarını değerlendirme de oldukça önemli olan gestasyonel yaşın belirlenebilmesidir.

Son yıllarda NTD leri saptamak için sadece ultrason incelemesinin yeterli olacağı yönünde eğilim mevcuttur (7,8). Bu konuda çok özelleşmiş klinikler hariç tutulursa, sonografi ile NTD belirleme sensitivitesinin %80 civarında olduğu, aynı anomali için 2.5 M O M sınır alındığında MSAPF nin %97 lik spesifikite gösterdiği hesaplanmaktadır. Bu nedenle sadece ultrasonografiye güvenmenin yanlış olacağı, her kliniğin kendi ve popülasyonun özelliklerine göre her iki yöntemi birarada kullanması gerektiği önerilmektedir (9).

Özetle, 2.5 M O M değerini üst eşik değer olarak kabullenildiğinde tüm gebe kadınların %3-5 inin MSAPF değerleri bu değer üzerinde çıkacaktır. İki kez yüksek MSAPF değeri elde edilirse ultrason incelemesi gerekir. I. düzeyde ultrason incelemesinden geçen gebelerin yarısında NTD dışında açıklayıcı bir neden (fetal ölüm, çoğul gebelik, klinik tahminden iki yada daha fazla hafta büyük gestasyonel yaş gibi) gözlemlenir. Açıklama bulunamayan anneler için amniosentez endikasyonu vardır. Bu şekilde amniosentez gerekenlerin %10 unda amniotik sıvı AFP değerleri yüksek çıkar ve bunların hemen hepsinin fetüsünde NTD mevcuttur (10).

MSAPF değerlerinin normale göre düşük çıktığı olgular ayrı bir öneme sahiptir. Down sendromlu fetus taşıyan gebeliklerde MSAPF düşük olmaktadır (2,11,12). 0.5 M O M in altında değere sahip gebeliklerin down sendromu riskinin 35 yaş üzeri gebeliklerle aynı oranda olduğu belirlenmiştir (11). Rutin MSAPF taraması down sendromlu bebeklerin dört-

tehirini belirleyebilmektedir. Bu amaçla yapılan her 89 amniosenteze 1 down sendromlu bebek isabet etmektedir. Tam olarak istatistiki çalışması yapılmamış olmakla birlikte, 35 yaşın üzerindeki tüm gebeliklere amniosentez uygulamak yerine AFP sonuçlarına uygun bir politika izlenmesi tavsiye edilmektedir (13). Erken dönemde bu anormallikleri saptaya bilmek için düşük AFP değerlerine duyarlı ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (13).

Milinsky ve ekibinin 13.486 gebede yaptığı araştırmada olguların %3.9'unda yüksek (>2.0 MOM), %3.4 ünde düşük (<0.4 MOM) değerler saptanmıştır. Her iki yöndeki sapmanın toplamı tüm major konjenital defektlerin %34.2 si ve tüm ölü doğumların %19.1 ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Ülkemizde yapılan bir araştırmada da benzer görüşler savunulmuştur (15).

Sonuç olarak, MSAPF ölçümü anomalili fetusların saptanmasında belirleme gücü yüksek bir yöntemdir. Ancak sonuçların değerlendirilmesi için hastanın gebelik haftasının kesine yakın şekilde bilinmesi ve popülasyona uygun normal AFP dağılım eğrilerinin çıkarılmış olması gerekmektedir. Çalışmamızın değerlerinin ülkemizde benzer yöntemi kullanan klinikler için yararlı olacağı umudundayız.

## KAWAKLAR

1. Macri JN. Neural tube defects alphafetoproteinScierra's Gynecology & Obstetrics. Harper and Row. Philadelphia. 1987; 3:104.
2. Crandall B.F, Hanson FW, Tennant F, Penine ST. Alfa-fetoprotein levels in amniotic fluid between 11 and 15 weeks. Am J Obstet Gynecol 1989; 160:1204-6.
3. Macri JN, Weiss RR. Prenatal serum alphiafetoprotein screening for neural tube defects. Obstet Gynecol 1982; 59:633-9.
4. Haddow JE, Kloza EM, Smith DE, Knight GJ. Data from an alphia-protein pilot screening program in Maine. Obstet Gynecol 1983;62:556-60.
5. United Kingdom Collaborative Study on Alfafetoprotein in relation to Neural Tube Defects: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for aneuphaly and spina bifida in early pregnancy. Lancet 1977; i: 13-7.
6. Pearcec JM, Little. D, Campbell S. The diagnosis of abnormalities of the fetal central nervous system. In "The Principles and Practice of Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology. Eds: Sanders R.C., James E.F. Appleton-Centtury-Crofts/Norwalk, Connecticut 1985; 244.
7. Hogge WA, Thiagarajali S, Ferguson JE, Schuatterly PT, Harbert GM. The role of ullrasonography and amniocentesis in the evaluation of pregnancies at risk for neural tube defects. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:520-4.
8. Nadel AS, Green JK, Holmes LB. Absence of need for amniocentesis in patients with elevated leves of maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. New Engl J Med 1990; 323:557-61.
9. Tyrell S, Howell D, Bark M, Allibone E, Lilford RJ. Should maternal alpha-feloprolehi estimation be carried out in centers where ultrasound screening is routine? Am J Obstet Gynecol 1988, 158:1092-9.
10. Simpson JL, Nadler IIL. Maternal serum alphiafetoprotein screening in 1987. Obslet Gynecol 1987; 69:134-5.
11. New England Regional Genetics Group Prenatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening: Combining maternal serum alpha-fetoprotein measurmeiits and age to screen for Down syndrome in pregnant women under age 35. Am JObstet Gynecol 1989; 160:575-81.
12. Merkatz IR, Nitowsky IIM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal clriromosome abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1985; 148:886-91.
13. Mihmsky A, Wands J, Brambati B, Bonacchi I, Currie K. First-trimester maternal senim alphiafetoprotein screening for chromosome defects. Am J Obslet Gynecol 1988; 159:1209-13.
14. Milunsky A, Jick SS, Bmell CL, McLaughlin DS, Tsung YK, Jick H. et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal senim alpha-feloprolein screening in sigleton pregnancies: New epidemiologic data. Am J Obstet Gynecol 1989; 161:291-7.
15. Dönmez ME, Aoglu AS, Köse K. Nöral tüp defektü, intrauterin fötal ölüm ve preeklampitik tokse.milcrde anne serumunda AFP değerleri. Kadın Doğum Dergisi 1987; 2:169-172.