

25060

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı

**PRENATAL TANIDA
AFP, HCG ve UE₃'ün**

YERİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Levent Şentürk

İstanbul - 1992

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
1. TEŞEKKÜR	
2. GİRİŞ	1
3. GENEL BİLGİLER	2
4. MATERYAL ve METOD	13
5. BULGULAR	14
6. TABLO ve GRAFİKLER	15 - 49
7. TARTIŞMA	50
8. SONUÇ	53
9. KAYNAKLAR	54

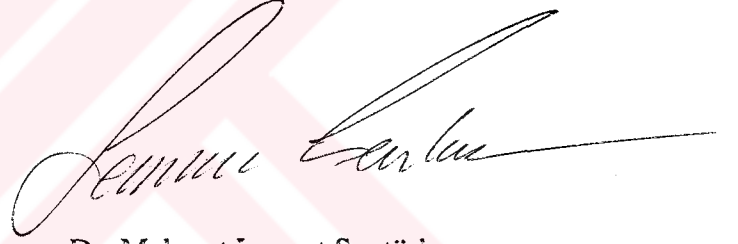
E.G. YÖKSEKÖĞRETİM KURULU
PDRM İZMİR MERKEZİ

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında, 4 yıl süresince yetişmeye büyük katkıları olan başta Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Aykut Kazancıgil'e, önceki Anabilim Dalı Başkanları Prof. Dr. Turgay Atasü ve Prof. Dr. Necati Tolun'a, geniş bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım tüm hocalarıma ve birlikte çalıştığım arkadaşlarıma, ebe, hemşire ve klinik personeline saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmaya başlarken beni yönlendiren ve çalışma boyunca destek olan başta Prof. Dr. Memnune Yüksel Apak ve Doç. Dr. Seher Başaran olmak üzere tüm PRETAM çalışanlarına ; tüm laboratuvar olanaklarını her zaman sağlayıp, sıklıkla varlığından şüpheye düştüğüm bilimsel tartışıme büyük katkıları olan Doç. Dr. NeziH Hekim'e; bu çalışmada da olduğu gibi tüm çalışmalarında bioistatistik konusunda nazik yardımlarını esirgemeyip bu bilim dalını bana sevdiren Prof. Dr. Mustafa Şenocak'a ayrıca teşekkür etmek isterim.

Tezimin hazırlanmasında büyük emeği geçen ve "şekillenmemde" çok özel yerleri olan Doç. Dr. Kılıç Aydınk ve Doç. Dr. Fahri Öçer'e şükranlarımı sunarım.



Dr. Mehmet Levent Şentürk

GİRİŞ

Canlı doğumların % 1.64-2 'sinde majör konjenital malformasyon görülür (1,2). Steele ve Breg' in 1966 yılında amniyon hücre kültürünü başarmalarından sonra genetik hastalıkların prenatal tanısında yeni bir çağ açılmıştır (3). Ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler gerek fetal malformasyonların prenatal tanısını gerekse invazif prenatal girişimlerin güvenle uygulanmasını olanaklı kılmıştır.

İlk defa 1972'de Brock ve Sutcliffe anensefali ve açık spina bifidada amniyotik sıvıda alfa-fetoproteinini yüksek bulunduğunu göstererek nöral tüp defektlerinin prenatal tanısında önemli bir dönemi başlatmıştır (4). Öncelikle riskli gruplarda kullanım alanı bulan bu uygulama tüm dünya gebelerini kapsayacak kadar geniş, çok merkezli bir çalışma halini almıştır (5). Daha sonra Merkatz ve ark., 1984 yılında Down Sendrom'lu gebeliklerde ikinci trimestrede bakılan MSAFP (Maternal Serum Alfa-Fetoprotein) değerlerinin normalden daha düşük olduğunu ileri sürmüşlerdir (6). Bogart ve ark., 1987 yılında Down Sendrom'lu gebeliklerde normale kıyasla MSHCG (Maternal Serum Human Chorionic Gonadotropin) düzeylerinin 2.77 katı , 1988 yılında Canick ve ark. ise MSUE3 (Maternal Serum Unconjugated Estriol) düzeylerinin normal gebelik değerlerinden anlamlı oranda düşük olduğunu bildirmişlerdir (7,8).

Mental retardasyonun en sık nedeni ve doğumda en fazla rastlanan kromozom anomalisi olarak kabul edilen Down Sendromu (trizomi 21) görülme oranının maternal yaşla arttığı bilinmektedir (9). Seksenli yılların ortalarına kadar en sık prenatal girişim endikasyonunu maternal yaş oluşturuyordu. Yapılan çalışmalar tüm Down Sendromu olgularının % 25-35 'inin 35 yaşın üzerindeki gebelerden, % 65-75 'inin ise daha genç annelerden doğduğunu ortaya koymuştur (10). Prenatal tanıda kullanılan sitogenetik yöntemlerin güvenilirliğinin kanıtlanması ve tüm dünyada yaygınlaşmasından sonra maternal yaşın dışında, yukarıda sayılan non-invazif, başka bazı kriterler de uygulamaya girdi.

Yukarıda söz edilen MSAFP, MSHCG ve MSUE3 parametreleri coğrafi, ırk ve çeşitli faktörlere bağlı değişiklikler göstermektedir (11). Bu nedenle NTD (Nöral Tüp Defektleri) ve kromozom anomalileri taramasında söz konusu parametreleri güvenle kullanabilmek için ulusal standart değerlere ihtiyaç vardır. Bu nedenle biz, MSAFP, ASAFP (Amniyotik sıvı AFP), MSHCG ve MSUE3 'ün ulusal normogramlarını oluşturmak, bunları uluslararası değerlerle kıyaslamak, klinik sonuçlarını sınamak ve ülkemiz koşullarında yapılması gerekenleri ortaya koymak amacıyla bu çalışmayı yaptık.

GENEL BİLGİLER

ALFA-FETO PROTEİN (AFP) 'in Biyolojik Özellikleri :

Fetusa özgü bir protein olarak ilk defa 1956'da Bergstrand ve Czar tarafından tanımlanan insan alfa-fetoproteininin molekül ağırlığı 69.000 (65.000-72.000) daltondur (12). Fetus serumunun pH 8.6'da elektroforezi sırasında serum albumininden daha yavaş fakat serum alfa-1-globulinlerinden daha hızlı olarak göç ettiği görülmüş ve alfa globulinlerin bölgesinde bulunduğundan dolayı bu proteine "alfa-fetoprotein" ismi verilmiştir (13). Tek polipeptid zincirinden oluşan ve glikoprotein yapısında olan AFP % 3-4 oranında karbonhidrat ve sialik asid içerir. Özellikleri ve aminoasid dizilimi albumine çok benzeyen AFP galaktoz içermez. Geni 4 no'lu kromozomun q kolu üzerindedir. Erken fetal hayatta dolaşımında en fazla bulunan fetusa özgü protein olup fetal serum globulinlerinin % 90'ını oluşturmaktadır (14).

Başlıca yolk kesesi ve fetal karaciğerde sentezlenen AFP konsepsiyondan 29 gün sonra fetal serumda saptanabilecek düzeylere erişir (12). Bunun dışında çok düşük miktarlarda olmak üzere fetal gastrointestinal sistem, böbrekler ve plasentada da sentezlendiği ileri sürülmüştür (15-20). AFP'nin konkanavalin-A bağlayan ve bağlamayan olmak üzere başlıca iki izomeri vardır. Yolk kesesinde yapılan kısmi konkanavalin-A'yı bağlamaz ve tüm AFP'nin yaklaşık % 16-19'luk kısmını oluşturur. Gebeliğin 32-35. günlerinde karaciğer ve yolk kesesindeki yapım hemen hemen birbirine eşit düzeylerde (21). Bu devrede fetus karaciğerinde aynı zamanda prealbumin, albumin, alfa-1-antitripsin, C1 esteraz inhibitör, alfa-2- makroglobulin, betalipoprotein, hemopeksin ve transferrin gibi pek çok plazma proteini de sentez edilir (22). Yolk kesesindeki AFP karaciğer başlıca sentez yeri olma özelliğini kazanır.

FSAFP (Fetal Serum AFP) , gebelik ayına paralel olarak artan seviyeler gösterir. Gebeliğin 45. gününde embriyo plazmasında yaklaşık 67 µg/ml konsantrasyonunda bulunan AFP bundan sonra süratle yükselir ve 3 hafta gibi bir sürede 30 kat artarak 2000 µg/ml düzeyine erişir (23). 10-13. GH'da en yüksek düzeyi olan 3000 µg/ml 'ye eriştikten sonra (bu dönemde tümüyle karaciğer orijini sentez söz konusudur) 14.GH'dan itibaren azalmaya başlar ve 32. GH'da 200 µg/ml düzeyinde bulunur. Gebeliğin 20. haftasından 32. haftasına kadar olan dönemde fetus ağırlığının 5.4 kat artmasına karşın, karaciğerdeki AFP sentezi sabit kalmakta hatta biraz da azalmakta , fetal serumun giderek artıp gösterdiği sulandırıcı etkiye bağlı olarak da FSAFP düzeyi bu şekilde düşmektedir (11,12,19,20,23,24). 32. GH'dan sonra daha da süratle düşen FSAFP seviyesi termde 50-150 µg/ml 'a iner (23-26). Doğumda erkek çocuklardaki seviye kız çocuklarınkinden biraz daha yüksektir (25). Aynı zamanda prematür çocuklarda FSAFP seviyesi termde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (25). Yenidoğan dönemi ilk iki haftasında AFP, yarılanma ömrü 3.5-5.5 gün olduğundan süratle azalır ve yaklaşık 8-12 ayda erişkin seviyeleri olan 1-2 ng/ml'ye iner (12,23,27).

Amniyotik Sıvı AFP (ASAFP) : AFP, amniyotik sıvı total solubl proteinlerinin % 0.5'inden daha az kısmını meydana getirmektedir . Amniyotik sıvıdaki AFP'nin hepsinin fetustan gelmesine karşın, diğer proteinlerin % 95-98'i anneden gelmektedir (23,27,28). ASAFP'nin en önemli kaynağı fetal idrardır (23). Ancak idraria yapılan ekskresyona ilave olarak çok daha az oranda fetus cildi ve akciğeri ile fetustan amniyotik sıvıya difüzyon yolu ile AFP geçmektedir (23). Gebeliğin 14. haftasına kadar giderek artan ASAFP 14. GH'da 18 µg/ml değeri ile en üst seviyelere ulaşır, bundan sonra her hafta yaklaşık % 12 oranında azalma göstererek termde 0.5-1 µg/ml düzeyine iner (11,12,19,20,29,30). ASAFP'nin hergün yaklaşık % 60'ı yutulma yolu ile fetus tarafından uzaklaştırılır (31). Herhangi bir nedenle (örn : prenatal girişim nedeniyle ortaya çıkabilecek fetomaternal kanama) ASAFP miktarı artacak olursa , bu normalin dışındaki artış, yutulma yoluyla uzaklaştırılır ve yaklaşık 10-14 gün sonra ASAFP eski düzeylerine iner (11).

Maternal Serum AFP (MSAFP) : Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1-2 ng/ml olup gücükle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren düzgün olarak artarak 28-32. haftalar arası en yüksek düzeylere (32. GH'da 500-550 ng/ml) ulaşır (24,32,33). Bundan sonra terme kadar düzgün şekilde azalır. MSAFP, NTD taraması için en iyi dönem olarak kabul edilen ikinci trimestrede; 16. haftada 28 ng/ml iken haftalık yaklaşık % 15'lik bir artışla 18. haftada 40 ng/ml'ye ulaşır. Fetal serum ve ASAFP düzeylerindeki azalmaya karşın MSAFP 'deki bu artış plasenta ve

amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin artan gebelik haftasıyla giderek büyümesine bağlanmaktadır (11,12,19,20).

Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi başlıca iki yolla olmaktadır. Transplental difüzyon yoluyla yaklaşık % 75-94 oranında, amniyotik sıvıdan amniyon zarı difüzyonu ile ise % 6-10 oranında geçiş olmaktadır (19). AFP'nin albumin gibi aynı difüzyon mekanizması ile fetustan plasenta yoluyla anneye geçtiği düşünülmektedir. Bu difüzyon hızı molekül ağırlığının kare kökü ile ters orantılı olup, fetustan anneye geçen AFP miktarı, fetustaki seviye ile doğru, AFP'nin yarılanma ömrü ile ters orantılıdır (27). Fetustan anneye geçen AFP miktarı başlıca üç faktöre bağlıdır :

1. Fetomaternal bariyerin permeabilitesi,
2. Permeabl bariyerin (plasentanın) büyüklüğü,
3. Fetal AFP konsantrasyonu

Anneye geçen AFP miktarını plasenta büyüklüğü ve fetal AFP konsantrasyonu ile açıklamak zordur. Çünkü 20. GH'da 150 gr olan plasenta 32. GH'da 3.3 kat artarak 500 gr ağırlığa erişir. Ancak MSAFP aynı dönemde 9 kat artar. Buna ilave olarak 32. GH'da MSAFP en yüksek düzeyinde iken, FSAFP 14. GH'daki değerinin sadece % 15'i kadardır. İşte bu nedenlerden dolayı 32. GH'da MSAFP'nin ana kaynağının fetus olduğu kabul edilirse 2. trimestre boyunca plasentanın AFP'ye karşı spesifik bir geçirgenlik kazanması gerektiği açıktır (27).

Açık nöral tüp defektlerinde (NTD) fetal serumda bulunan AFP, mevcut defekten amniyotik sıvıya geçmekte, burdan da amniyotik zar difüzyonu ile maternal seruma geçmektedir. Ancak FSAFP'nin zaten büyük bir bölümü transplental yolla anneye geçtiğinden, NTD'e bağlı amniyotik yolla olan bu ikincil geçişin MSAFP üzerine olan sonuç artırıcı etkisi ikinci planda kalmakta, hatta bazen MSAFP artmayabilmektedir. İşte bu nedenle NTD belirleyiciliği söz konusu olduğunda; ASAFP'ye oranla MSAFP'nin hassasiyeti düşük kalmakta ve MSAFP bir tarama testi olmaktan öteye gidememektedir.

Normal gebelikte, FSAFP düzeyi 2.000.000 µg/L kabul edilirse, ASAFP 20.000 µg/L, MSAFP ise 20 µg/L dolaylarındadır (11). Yani FSAFP, ASAFP'nin yaklaşık 150-200, MSAFP'nin ise yaklaşık 50.000 - 100.000 katı düzeyindedir (11,12,19,20,34)(Resim 1).

AFP 'nin Fonksiyonu : Fetusda AFP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok fizik ve kimyasal özellik açısından albumine benzediğinden, onkotik basıncı düzenleyici rolü olduğu kabul edilmektedir (11,12,19,20). Ayrıca Swartz ve Uriel adlı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarla AFP'nin östron ve 17-beta-östradiol bağladığı ve bu hormonların plazmadaki transportunda rol oynadığını bildirmişlerdir (23,35,36).

Bunun yanında AFP'nin immunosupresif etkisinin olabileceği üzerinde durulmuş, özellikle Kon-A ve lipopolisakkaridle oluşturulan in vitro mitojenik uyarıyı baskıladığı ve mikst lenfosit reaksiyonu inhibe ettiği bulunmuştur (37). İnsan AFP'nin neden olduğu immun baskılamasının kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, Murgita ve ark., AFP'nin supresör T hücrelerinin yapımını artırdığını öne sürmüştür (38). Tüm bunların yanında yüksek AFP değerleri taşıyan insan fetusunun immun sisteminin tam anlamıyla baskılanmamış olması ve erken dönemde antijenik uyarıya yanıt verebilmesi, AFP'nin immunosupresif rolünü kabullenmeyi biraz güçleştirmektedir (37). Tüm bu bilgiler, AFP'nin yenidoğanın immunolojik gelişiminde önemli rollerden birini üstlendiğini düşündürmektedir.

AFP ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ :

AFP ölçümü için bugüne kadar çeşitli yöntemler kullanılmıştır;

1. Mancini radyal immunodifüzyon metodu
2. Laurell elektroimmunoassay metodu
3. Çapraz immunoelektroforez metodu
4. Radyoimmunoassay metodu (RIA)

İlk üç yöntem ile sadece amniyotik sıvıda AFP ölçümü mümkündür. 1971 yılında Rouslahti ve Seppälä fetus serumundan AFP'yi izole ederek RIA yöntemini geliştirmişlerdir (39-41). Bu yöntem immunodifüzyon metodlarından 10.000 kat daha hassas olup, MSAFP tayini ancak bu yöntemle mümkün olabilmektedir. (24,41).

RIA analiz yönteminin dayandığı prensip seçimsel bağlanma inhibisyonudur. Bu yöntemde fetus kanından elde edilen saf AFP'ye karşı öncelikle tavşan serumunda antikor oluşturulur. Örnekteki AFP

ile standart serumdaki I-125-işaretli AFP, ortama bilinen miktarda konan ve antijen bağlama kapasitesi belirli, AFP-tavşan-antikoruyla bağlanmak için bir yarışmaya girerler. Bu yarışma sonucunda, örnekteki AFP miktarı arttığı oranda, AFP-tavşan-antikoruyla bağlanabilen I-125-işaretli AFP miktarı azalacaktır. Bu aşamadan sonra AFP-tavşan-antikoruyla karşı eşek serumunda oluşturulmuş ve manyetik parçacıklarla işaretlenmiş IgG tipi ikinci bir antikor yardımıyla AFP-tavşan-antikorları ve dolayısıyla buna bağlanmış olan işaretli ya da örnekte bulunan işaretli AFP molekülleri manyetik bir alan yardımıyla ayrılır. Çökelen kısımdaki radyoaktivite bir gamma sayıcıda sayılarak antikora bağlanmış olan I-125-işaretli AFP (standart çözeltideki) miktarı hakkında bir yargıya varılır. Burdan da işaretli AFP ile antikora bağlanmak için yarışmaya giren örnekteki AFP miktarı, interpolasyon yöntemiyle eğriler çizilerek hesaplanır (Kodak, Amersham, Ameriex-M, 2nd Trimester AFP RIA Kit prospektüsü).

Multiplies of Median (MoM)

Gerek değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, gerekse her gebelik haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için AFP sonuçlarının MoM (Multiplies of Median - Medyan değer katları) olarak ifade edilmesi geniş kabul görmüştür. Bunun için her laboratuvar 16-20. gebelik haftalarında her hafta için yaklaşık 100 normal sonuçlanmış gebelikte MSAFP ve ASAFP bakmakta, bunların medyan değerini bulup bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Bu değer o hafta için o laboratuvarın normal değerini teşkil etmekte bunu takip eden her analiz sonucu (ister normal ister anormal olsun) bu normal değer katları olarak ifade edilmektedir (2.0, 2.5 MoM, gibi).

MSAFP'İN YÜKSELDİĞİ DURUMLAR

MSAFP'nin yüksekliğiyle seyreden durumları başlıca fetal, plasental ve maternal kaynaklı olmak üzere iki ana grupta incelemek mümkündür (Tablo 1). NTD'leri (Resim 2) dışında MSAFP yüksekliğine yol açan en önemli ve en sık rastlanan neden fetomaternal kanamalarıdır (abortus, amniyosentez, koryon villus biyopsisi (CVS), fetal kan örnekleme, gibi). Nitekim Fuhrman ve ark., transabdominal CVS sonrasında MSAFP düzeylerinin % 20 oranında yükseldiğini göstermiştir (42). Bunların dışında MSAFP yüksekliği ile seyreden durumları şöyle özetleyebiliriz :

* **Fetal Karın Ön Duvarı Defektleri** : Omfalosel ve gastroşizis gibi karın ön duvarı defektleri MSAFP artışı görülen durumlardır. İlk defa 1975'de Nevin ve Armstrong fetuslardan birinde omfalosel mevcut olan bir üçüz gebelikte hem MSAFP hem de ASAFP düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (43). AFP'nin yükselmesi muhtemelen AFP'nin sentezlendiği karaciğerin amniyotik sıvıya yakınlığı ve bu yolla molekül ağırlığı küçük olan AFP'nin amniyotik sıvı içine sızmasıyla açıklanmaktadır (43). Resim 3'de de görüldüğü gibi gastroşizisde ortalama MSAFP 7.0 MoM, omfaloselde ise 4.1 MoM'dur. Gastroşizisde MSAFP değerlerinin dağılımı normal olgularla çok az çakışırken, omfaloselde bu çakışma çok daha fazla orandadır. Buradan da anlaşılacağı gibi MSAFP'nin gastroşizisi belirleyiciliği daha fazladır (gastroşizisde % 77, omfaloselde % 42 olmak üzere tüm batın ön duvarı defektleri için ortalama % 52'ye varan belirleyicilik oranlarından söz edilmektedir)(44). ASAFP değerleri ise her iki durumda da yüksek bulunmaktadır (45,46).

* **Konjenital Gastrointestinal Atreziler** : Seppälä tarafından konjenital özefagus atrezisinde ASAFP seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bu yükselmenin nedeni amniyotik sıvının fetus barsakları yoluyla portal dolaşıma geçmesinin ve bu yolla karaciğerde yıkımının engellenmesine bağlı olduğu, beki de bu olgularda birlikte bulunan karaciğer yetmezliğinin de yardımcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir (47). Pilon, duodenum ve ince barsak seviyeli atrezilerde de aynı mekanizma ile ASAFP ve dolayısıyla MSAFP'nin artışı düşünülmektedir (48,49).

* **Konjenital Nefroz** : Fetusun belirgin bir anomali göstermediği bazı durumlarda ASAFP'nin diğer patolojik durumların aksine gebeliğin ilk aylarından itibaren arttığı ilk kez Kjessier tarafından tespit edilmiş ve bu fetusların konjenital nefroza sahip olduğu bildirilmiştir (50). Finlandiya'da sık rastlanan ve bir çeşit fetal nefrotik sendrom olarak tanımlanan otozomal resesif geçişli Fin tipi Konjenital Nefroz 2600 doğumda bir görülür ve erken çocukluk çağında hemen daima fatal olarak seyreder. Proksimal tubuluslarda mikrokistik dilatasyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan proteinüri sonucunda normalin üç katına kadar varabilen ASAFP yüksekliği görülebilir (50). Buna bağlı olarak da MSAFP düzeyinin de yükseldiği, Finlandiya'da NTD'lerinden daha sık görülen bu klinik tablonun MSAFP taramasıyla prenatal tanısı % 90 oranında koyulabilmektedir. Nitekim MSAFP tarama testi bu ülkede NTD'inden çok konjenital nefroz taraması için kullanılmaktadır (51).

* **Triploidide** plasentada mevcut kistik değişiklikler ve yapısal bozukluklar nedeniyle AFP maternal dolaşıma fazla geçmekte ve MSAFP düzeyi artmaktadır. Triploidide eşlik eden bir NTD de

olmadıkça ASAFP normal ve ileride söz edilecek olan amniyotik sıvı asetilkolin esteroz aktivitesi (ACHE) (-)'dir (11). Jauniaux ve ark., 1990 yılında 20 MSAFP yükselmiş gebelerde yaptıkları çalışmada büyük oranda plasenta ve kordon anomalileri tespit etmiş ve bunların gebeliğin MSAFP taraması yapıldığı dönemde dikkatli bir ultrasonografik inceleme ile ortaya konabileceğini savunmuştur (52).

* **Bilateral renal agenezi, oligohidramniyon vb. gibi fetal idrarın azaldığı/bulunmadığı durumlarda AFP amniyotik sıvıya süzülmemekte ve plasenta yolu ile geriye kaçtığı için MSAFP yükselmektedir (53-56).** 1992 yılında yapılan bir çalışmada oligohidramniyon durumunda ikinci trimestrede fetal zarlarda yapısal bozukluğunu ortaya çıkıldığı ve buna bağlı olarak desiduaya amniyotik sıvının sızdığı ve buna paralel olarak da maternal dolaşımında AFP'nin yükseldiği vurgulanmaktadır (57).

* **İntrauterin fetus ölümü ve fetal distres :** Seppälä ve Rouslahti 1973 yılında yaptıkları bir çalışmada fetal distres ve ölüm olgularında MSAFP düzeylerinin en yüksek değer olan 550 ng/ml 'nin çok üzerine çıktığını ve bu artışın fetus ölümünden önce bile meydana gelebildiğini bildirmiştir (58). Fetal distresde, fetal karaciğerde AFP sentezinin arttığından söz edilmiş hatta distrese fetüslerin bu yolla % 60 'nın belirlenebileceği ileri sürülmüştür (58-60).

* **Rh izoimmunizasyonu :** Seppälä ve Rouslahti, Rh ve ABO izoimmunizasyonu bulunan gebelerde hem ASAFP hem de MSAFP düzeylerinin yükseldiğini bulmuşlar ve bu artışı karaciğerde AFP sentezi yapan hepatositlerin diferansiasyonunun gecikmesine bağlamışlardır (61).

* **Abortus imminens ve incipiens :** Seppälä ve Rouslahti yaptıkları bir çalışmada, 13.GH'da düşük tehdidi bulunan gebelerde % 83 oranında MSAFP'nin yükseldiğini tespit etmişler ve bunu fetomaternal kanamaya bağlamışlardır. Fetusun mevcut olmadığı gebelerde, mol hidatiform ve koryokarsinom olgularında MSAFP düzeylerinin normal ya da normalden düşük olduğunu belirterek bu gibi obstetrik olgularda ayrıca tanıda MSAFP düzeylerinin kullanılabilirliğini savunmuşlardır (62).

* **Turner Sendromu :** Sutherland, Turner Sendromlu fetus taşıyan gebelerde ASAFP düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu ancak bu fetüslerin servikal poş sıvılarında AFP miktarının fazla olduğunu, bazı olgularda amniyotik sıvıda AFP'nin fazla bulunmasına amniyosentez sırasında trokanın yanlışlıkla servikal poşa rastlayarak burdaki sıvının da aspire edilmesinin sebep olduğunu bildirmiştir (63). Seller ve Hunter ise servikal poş sıvısı olmadığı ve saf amniyotik sıvı olduğu kesin olan örneklerle yaptıkları çalışmada amniyotik sıvıda da AFP'nin yükseldiğini ve bu yükselmeye AFP'nin miktarca fazla bulunduğu servikal poş membranından transüstasyon yolu ile amniyotik sıvıya geçmesinin neden olduğunu ileri sürmüştür (64,65).

* **Maternal hepatit/hepatoma ve hepatoselüler karsinomda maternal karaciğerde AFP yapımı artmakta böylece MSAFP 100 MoM gibi çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir (66-69).** Tespit edilen yüksek MSAFP düzeyleri karaciğerde AFP'nin sentez edildiği hepatositlerin dejenerasyonuna, diferansiasyonunun gecikmesi ya da olmamasına bağlanmaktadır (70). Ataksi telenjiektazi ve küçük fibroz olgularında da benzer patogenezi ile MSAFP'nin yükseldiği bildirilmiştir (71). Gastrointestinal sistem tümörlerindeki MSAFP artışı ise yalnızca karaciğer metastazlarına değil aynı zamanda bizzat gastrointestinal sistemdeki primer tümör dokusunda fazla miktardaki AFP sentezine bağlanmaktadır (72).

* **Fetal sitomegalovirus , parvovirus infeksiyonlarında koriyon villuslarında enfeksiyonla birlikte plasenta yapısı bozulmakta bu da plasenta yolu ile olan AFP geçişini artırarak MSAFP düzeylerini yükseltmektedir (73).**

* **MSAFP'nin kalıtsal olarak da bazı kadınlarda yüksek seyrettiği bildirilmiştir.** MSAFP'nin 3.6 MoM'a kadar yükselbildiği bu durumlarda ASAFP normal sınırlardadır. Bu olgularda sağlıklı bir çocuk doğduğu ve gerek bu çocukta gerekse de ailenin diğer bazı üyelerinde MSAFP düzeylerinin yüksek olmadığı bildirilmiştir (12).

* **Diabetes Mellitus ve Çoğul Gebelik , " MSAFP, MSHCG ve MSUE3 Düzeyini Etkileyen Biyolojik Değişkenler" bölümünde anlatılacaktır.**

SEBEBİ AÇIKLANAMAYAN MSAFP YÜKSEKLİĞİ ve SONUÇLARI :

Yapılan çeşitli çalışmalarda NTD olmamasına rağmen MSAFP'nin ≥ 2.8 MoM olduğu gebeliklerde fetal kayıp riskinin 6.4-10 kat arttığı ileri sürülmüştür (74-76). Bunun yanında ikinci trimestre MSAFP değerinin $\geq 2.5-3.0$ MoM olduğu olgularda düşük doğum ağırlıklı (< 2500 g) çocuk doğurma riskinin 4-5 kat arttığı bildirilmiştir (76,77). Milunsky ve ark., 13.486 ikinci trimestre tekiz gebeliğinden MSAFP 2.5 MoM un üzerinde olan grupta: NTD rölatif riskini 224 olarak belirlerken, diğer majör konjenital defektler için 4.7, fetal kayıp için 8.1, neonatal kayıp için 4.7, düşük doğum ağırlığı için 4, yenidoğan komplikasyonları için 3.6, oligohidramniyon için 3.4, abruptio plasenta için 3 ve

preeklampsia için 2.3 olarak saptamışlardır (78).

Brock ve ark., 4224 gebeden oluşan serilerinde ikinci trimestre MSAFP 2.3 MoM 'un üstünde olan gebelerin % 11 'nin 2500 gr altında çocuk doğurduklarını tespit etmiştir (79,80). Wald ve ark. ise 3114 gebeyi incelemiş ve bunlar arasında 94 gebenin MSAFP düzeyinin 3 MoM un üzerinde bulunduğunu, bu gebelerin de çocuklarının doğum ağırlıklarının normal MSAFP düzeyinde olan gebelerin çocuklarına kıyasla 375 gr düşük olduğunu bildirmiştir ($p < 0.001$). MSAFP değeri 3 MoM 'dan yüksek olan çalışma grubunda düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma oranını % 24, prematürite oranını ise % 15 olarak bulmuşlar ve bu oranları kontrol grubundan istatistik açıdan anlamlı oranda farklı olduğunu göstermişlerdir (81). Burton ve ark., ise kendi popülasyonlarında 15049 gebenin 350'sinde ikinci trimestrede artmış MSAFP ile karşılaşmış ve bu grupta fetal kayıp oranını (% 4), 2500 gr altında doğum oranını (% 15) ve neonatal ölüm oranını (% 2.1) kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulmuştur (82).

Walker ve ark., MSAFP'nin 4.0 MoM un üstünde olduğu ikiz gebeliklerde perinatal mortalite oranlarını yüksek olduğundan ve MSAFP düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistik açıdan anlamlı olmasa da negatif bir korelasyon ($r = -0.12$) bulunduğundan söz etmektedir (83). Benzer sonuçlar Wald ve ark. tarafından da yinelenmiştir (84). Brock ve ark., ise 15-23 GH arasında 64 ikiz gebelikte yaptıkları çalışmada, MSAFP düzeyi aynı gebelik haftasındaki tekiz gebeliklerin medyan değerinden düşük ya da 2 katı olan olgularda doğum ağırlığının düşük olduğunu, bunlardan MSAFP 1.0 MoM altındaki grupta gelişme geriliği, 2.0 MoM üstünde olan grupta ise prematür doğum oranlarının yüksek olduğunu tespit etmiştir (85). Johnson ve ark., 138 ikiz gebelikte tekiz gebeliklerle kıyaslandığında medyan MSAFP değerinin 2.5 MoM olduğunu, özellikle 4.0 MoM üstünde fetal/neonatal ölüm, prematürite oranlarının arttığını ve doğum ağırlığı ile MSAFP düzeyleri arasında istatistik anlamlı negatif korelasyon bulunduğunu bildirmektedir (86). Chitayat ve ark.'nın takip ettiği, MSAFP, ASAFP ve ASACHE değerleri normalden yüksek olan bir tekiz gebelik sağlıklı bir şekilde sonuçlanmış, daha sonra plasentanın patolojik incelemesi sonucunda fetus papyraceus halini almış bir ikiz eşinin varlığı saptanmış, bu nedenle sebebi açıklanamayan AFP yüksekliğinde ileri düzeyde bir ultrasonografik incelemenin yapılması gerektiğini öne sürülmüştür (87).

Yukarıda sözü edilen tüm kötü obstetrik sonuçları belirli oranda belirleyebilen MSAFP artışlarının ancak ikinci trimestrede değer taşıdığı, üçüncü trimestrede bakılacak MSAFP düzeyinin hiç bir belirleyiciliği olmadığı yayınlanmaktadır (88,89).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, MSAFP yanında, ikinci trimestrede bakılacak olan maternal serum plasenta alkalik fosfataz (PLAP) düzeylerinin de 2.0 MoM üzerinde olduğunda, düşük doğum ağırlığını % 43 oranında belirleyebileceğinden söz edilmektedir (90).

MSAFP - NTD İlişkisi

NTD genel insidansı 1000 canlı doğumda 1.4-1.6 arasında değişmektedir (tablo 2). Ülkemizde yapılan bir çalışmada konjenital santral sinir sistemi anomalisi görülme oranı % 0.3-0.12 (91), bir başka çalışmada % 0.3 (93), anensefali görülme oranı ise % 0.2 olarak bulunmuştur (94).

Açık spina bifida , anensefali ve normal gebeliklerdeki MSAFP eğrilerinin dağılımı resim 2 de görülmektedir. Normal gebeliklerdeki MSAFP ortalaması 1.0 MoM olarak alınırsa açık spina bifidalarda ortalama MSAFP yaklaşık 3.8 MoM , anensefaliilerde 6.5 MoM olarak tespit edilmiştir . Anensefaliye nazaran açık spina bifida olgularındaki değerler normal değerlerle daha çok çakışmakta bu nedenle MSAFP, açık spina bifidalı olguları anensefali olgulardan daha zor ayırt edebilmektedir.

Nöral tüp defektlerinin yaklaşık % 47'sini anensefali , %47'sini sipina bifida , geri kalan % 6'sını da ensefaloseller oluşturmaktadır (11). Anensefali olgularının hemen hepsi açık iken sipina bifidaların % 80'i , ensefalosellerin de ancak % 8'i açıktır. Kapalı tiplerin MSAFP bakılarak yakalanması olanaksızdır ve tek tanı olanakları ultrasonografidir. Tüm anensefali olgularının yaklaşık %99'u ASAFP , % 90'ı ise MSAFP tarama yoluyla yakalanabilmektedir. Açık spina bifida olgularının yaklaşık % 97'sinde ASAFP ancak % 75-85'nde MSAFP artmış bulunmaktadır. Tanıdaki bu zorluk, açık olan kısmın genişliği azaldıkça kendini daha da belli etmektedir.

NTD'lerinin taramasında önemli konulardan biri de seçilecek MSAFP sınır değerini saptamaktır. Özellikle normal değerlerle fazla oranda çakışma gösteren açık spina bifida olgularında bu daha da önem kazanır. NTD taramasında günümüzde kabul gören başlıca MSAFP üst sınır değerleri 2.0 ve 2.5 MoM 'dur. Bu iki değer dikkate alındığında açık spina bifida yakalama ve yanlış pozitiflik oranları Tablo 3'de görülmektedir.

MSAFP-NTD taramasında dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri de gebelik haftasının doğru tayinidir. Sadece son adet tarihine dikkate alınarak yapılan hesaplamalar olguların ancak % 80'inde doğru sonuç vermektedir. Bu nedenle ultrasonografik olarak BPD ölçümleriyle gebelik yaşınının doğrulanması gerektiği, böylece MSAFP değerlerindeki standart hata ve saçılmanın azaltılabileceği savunulmaktadır (95). Ayrıca; açık spina bifida olgularının ikinci trimestrede, BPD ölçümlerinin normalden biraz daha küçük olduğu ileri sürülmektedir (96,97). BPD değerlerindeki bu düşüklükten dolayı gebelik haftası da göreceli olarak küçük bulunmakta, ölçülen MSAFP değeri o haftaya göre daha da yüksek gibi görünmekte ve sonuç olarak açık NTD yakalama şansı daha da artmaktadır (tablo 4). Tüm bunlar MSAFP ile NTD taramasında, gebelik yaşınının USG ile doğrulanmasının gerekliliğini vurgulamaktadır.

ASAFP NTD İLİŞKİSİ

İlk kez 1972 yılında Brock ve Sutcliffe, açık NTD olgularında amniyotik sıvıda AFP artışı olduğunu bildirmiş, izleyen çeşitli çalışmalar bunu doğrulamıştır (4). 1972-1978 yılları arasında NTD riski bulunan olgularda amniyosentez materyalinde AFP tayini yapmak rutine girmiş ve bu konuda çeşitli yayınlar yapılmıştır. Gebelik haftası ilerledikçe açık NTD yakalama oranı ve yanlış pozitiflik oranının sabit kalabilmesi için seçilmesi gereken ASAFP eşik değeri de artmaktadır (Tablo 5). Milunsky ve arkadaşlarının yaptığı 72000 olgulu bir çalışmada sadece 543 olguda (% 0.75) ASAFP ≥ 5.0 MoM olup bunların % 60'ında ciddi NTD ya da ağır malformasyonlar saptanmıştır (12). Yine bu çalışmada yanlış pozitiflik oranı ASAFP eşik değeri ≥ 5.0 MoM alınınca % 0.01. ≥ 3.0 MoM alınınca % 0.02 bulunmuştur. Crandall ve arkadaşları 85.000 amniyotik sıvıyı incelemiş, bunların % 1.1'inde ASAFP düzeylerinin 2.0-2.4 MoM olduğunu ve bu grupta % 93 oranında gebeliğin sağlıklı bir şekilde, % 1.1'inde ise 2.4 MoM 'dan yüksek değerler bulunduğunu, bu grupta ise % 67 oranında gebeliğin kötü sonuçlandığını tespit etmiştir (98). Tablo 6'da ASAFP eşik değerleri ve bu değerlere karşılık gelen açık spina bifida yakalama ve yanlış pozitiflik oranları görülmektedir.

Amniyotik Sıvı Asetilkolinesteraz (ACHE) Aktivitesi

Sinir dokusundan kaynaklanan ACHE'in fetal serum ve serebrospinal sıvıda, erişkinlere oranla daha fazla oranda bulunduğu ilk kez Chubb ve arkadaşları tarafından (1976) ileri sürülmüştür. Smith ve Brock ise (1980) bunun, NTD'lerinin prenatal tanısında kullanılabileceğini ilk öne sürenler olmuştur (12).

Milunsky ve ark., önce ASAFP ≥ 3.0 MoM iken daha sonra ise ≥ 2.0 MoM iken amniyotik sıvıda ACHE bakılması gerektiği sonucuna varmıştır. ASAFP $\geq 2.5-3.0$ MoM olan olgularla yapılan çalışmalarda amniyotik sıvıda ACHE aktivitesine bakılmış ve anensefali ve spina bifida yakalama oranları sırasıyla % 99.7 ve % 99.5 olarak tespit edilmiştir (tablo 7). ASAFP yüksek bulunan ensefalosei olgularında ACHE aktivitesi de (+) bulunmaktadır. NTD'lerinde ≥ 24 . gebelik haftasında gerek defektin kısmen kapanma şansı arttığından gerekse de fetal serum AFP miktarı azaldığından, bu haftadan sonra ASAFP önemini yitirmekte, özellikle üçüncü trimestrede ASACHE (Amniyotik sıvı ACHE) değer kazanmaktadır (12).

Asetilkolinesteraz, poliakrilamid jel elektroforezinde psödokolinesteraz'a kıyasla daha hızlı hareket eder ve bu hareketi, ortama (BW284C51) adlı özel bir inhibitör maddenin ilavesi ile baskılanabilir. Normal amniyotik sıvıda ise sadece; yavaş hareket eden ve tek bir band halinde görülen nonspesifik kolinesteraz (=psödokolinesteraz) saptanır. NTD ve batın ön duvarı defekti gibi ASACHE 'nin (+) olduğu iki durumu ayırmak için asetilkolinesteraz aktivitesi ile psödoasetilkolinesteraz (nonspesifik kolinesteraz) aktivitesi arasındaki oran üzerinde durulmaktadır. Bu oran 0.15 'den büyük ise NTD (spina bifida, vs.), küçük ise abdomen ön duvarı defekti düşünülmektedir (99-101).

ASACHE batın ön duvarı defektlerinde % 67.4 (gastroşizide % 90 , omfaloseide % 40 oranında) , kistik higroma olgularında % 57 oranında (+) iken konjenital nefrozda ise yüksek MSAFP ve ASAFP seviyelerine rağmen karakteristik olarak (-) 'dir (tablo 7). 1981 yılında yayınlanan geniş bir çalışmada ASAFP yüksek ve ASACHE (+) olgularda ciddi bir fetal defekt olma olasılığının çok yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Crandall, ASAFP 2.0-2.4 MoM arasında ve ASACHE (+) olgularda % 67 oranında, ASAFP 5.0 MoM ve üzeri olup ASACHE (+) olgularda % 99 oranında majör anomali görülebileceğini bildirmektedir (98). Holzgreve ve ark., konjenital GIS obstrüktif anomalilerinde ASAFP normal olmasına karşın ASACHE'in (+) bulunduğunu ve bunun tanıda güvenilir bir test olarak kullanılabileceğini savunmuştur. Bunun yanında trakeo-özefajial atrezisi olup ASAFP normal olan iki bebekten birinde ASACHE (+) , diğerinde (-) olarak bildirilmiştir (102).

Yanlış pozitif ASAFP ve ASACHE olgularının çoğundan fetal kan kontaminasyonu sorumlu tutulmaktadır. Buna da eritrositlerden çok likör ve amniyotik sıvıya karışan fetal serumun yol açtığı ileri sürülmektedir (12). 15 ml amniyotik sıvıya 66 mikrolitre fetal kan karışmasıyla yanlış pozitif

sonuçlar alınabileceği gösterilmiştir (103,104).

ASACHE nöral tüp defektleri için nonspesifik olmakla birlikte ASAFP 'ye en büyük üstünlüğü, gebelik yaşına bağımlı olmayışıdır. Duyarlılığı çok daha fazla olmasına karşın pahalı ve zor uygulanır bir yöntem olup fetal kan kontaminasyonundan etkileniyor olması başlıca dezavantajlarıdır. Ayrıca, özellikle 15. GH'dan önce ASACHE 'in yanlış pozitif sonuçlar verebileceğinden söz edilmektedir (105). Tüm bunların yanında % 4.8-6 oranında normal gebeliklerde de (+) çıkması , NTD taramasında tek test olarak kullanılabilmesini engellemektedir.

NTD ' lerinde MSAFP Tarama Testi

NTD lerinin MSAFP ile taramasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta maternal kanın 16.-20. gebelik haftaları arasında alınması gereğidir. Bu zaman dilimi dışında bakılacak olan MSAFP düzeyi değer taşımamaktadır. Çünkü ilerleyen gebelik haftasıyla fetal serum ve amniyotik sıvı AFP düzeyi, azalan senteze bağlı giderek düşmekte, buna karşın MSAFP, büyüyen geçiş yüzeyi nedeniyle artmaktadır (Resim 1) Gebelik haftası ilerledikçe fetal serum, amniyotik sıvı ve MSAFP değerleri birbirine çok yaklaşmakta ve MSAFP deki artışın NTD lerini belirleyiciliği azalmaktadır. Bu nedenlerle NTD lerin MSAFP ile taramasında en uygun dönem, fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri arasındaki farkın en belirgin olduğu 16-20. gebelik haftaları arasındadır.

1000 oliguluk bir toplumda MSAFP tarama testi yapıldığı düşünülecek olursa, MSAFP yaklaşık % 4 oliguda yüksek, % 7 oliguda ise düşük bulunacaktır. Yüksek bulunan değer ≥ 4.0 MoM ya da gebelik 19. haftadan büyükse zaman kaybetmemek için acil genetik konsültasyon, USG ve gerekirse amniyosentez yapılmalıdır. MSAFP 2.5 - 3.9 MoM arasında ve gebelik 19. haftadan küçük ise MSAFP bir kez daha tekrarlanmalıdır. Çünkü ikinci kontrolde MSAFP, oliguların yaklaşık % 25-50 'sinde normal çıkmaktadır. Eğer MSAFP ikinci kontrolde de 2.5 MoM 'dan yüksek çıkarsa USG yapılarak gebelik yaşından kesinlikle emin olunmalı; çoğul gebelik, abdomen duvarı defektleri , fetal kayıp gibi durumların söz konusu olup olmadığı irdelenmelidir. Yapılan bu USG'ye rağmen MSAFP yüksekliği açıklanamıyorsa amniyosentez yapılmalıdır . Elde edilen amniyotik sıvıda AFP ve ACHÉ mutlaka bakılmalıdır. Amniyosentezde oliguların % 90-95'inde ASAFP normal sınırlar içinde bulunur. Ancak bu oliguların prematür doğum ve IUGG riski taşıdığı da akılda tutulmalıdır (106).

Yapılan çalışmalar MSAFP değeri arttıkça NTD riskinin de arttığını göstermektedir. MSAFP 2.5-3.0 MoM iken bu olasılık 1/100 iken, 7.0 MoM'da bu olasılık % 25'lere varmaktadır (Tablo 8) MSAFP eşik değerlerine göre NTD yakalama oranları da tablo 9'da görülmektedir.

Bazı yazarlar MSAFP yüksek bulunan oligularda USG normal ise amniyosenteze gerek olmadığını ileri sürmekte, bunun karşısında olan görüşler ise USG'de bu tür defektlerin % 10-25 oranında gözden kaçabileceğini savunmaktadır (107). USG ile açık sipina bifida yakalama oranı % 88 , yanlış pozitiflik oranı % 1.4 iken ASAFP ve ASACHE 'nin kombine kullanımıyla bu oranların sırasıyla % 97 ve % 0.5 olduğu bildirilmektedir (11,101).

Tüm bunların yanında nöral tüp defektlerinde % 8'e varan oranda anöploidi de görülebileceği bu nedenle elde edilen amniyotik sıvıda karyotip tayinin de yerinde olabileceği görüşü ileri sürülmüştür (107,108).

Milunsky ve arkadaşlarının, MSAFP ≥ 2.5 MoM olan 35.500 oliguluk (1980) serisinde oliguların ancak % 22.4'ünde ASAFP'nin yüksek bulunduğu ve bunların % 1.8'inin de tamamen normal gebelikler olarak seyrettiği bildirilmiştir. Oliguların % 57.9 'unda hem ASAFP hem de gebelik sonucu tamamen normaldir. MSAFP düzeyi ≥ 2.5 MoM olan ancak NTD saptanamayan gebelerde akılda tutulması gereken en önemli nokta bu gebeliklerde preterm doğum veya IUGG nedeniyle düşük doğum tartısının 2-4 kat, plasenta dekolmanı ve genel anlamda perinatal mortalitenin yaklaşık 10 kat artığıdır. (Tablo 10) (12,109).

DOWN SENDROMU ve ÜÇLÜ BİYOKİMYASAL TARAMA TESTİ

Mental retardasyonun en sık nedeni ve doğumda en fazla görülen kromozom anomalisi olarak kabul edilen Down Sendromu'na (trizomi 21) 800 doğumda bir rastlanıldığı bildirilmektedir. (107). Günümüzde yaşam süreleri 60 yılın üzerine çıkmış olan Down Sendromlu'lar genelde eşlik eden kalp, gastrointestinal sistem , kulak , göz anomalileri ve Alzheimer hastalığı komplikasyonlarından ölmektedir. Bu kadar ciddi bir klinik durumun prenatal tanısının koyularak gerekli önlemlerin alınması konusu da giderek güncellik kazanmaktadır.

Down Sendromu görülme oranınının yaşla arttığı bilinmektedir (110). Buna göre 35 yaşında bir kadında ikinci trimestrede bu risk 1/270 , termde 1/380'dir. Aynı oranlar 40 yaş için 1/74 ve 1/106'dır.

Tüm anöploidiler göz önüne alındığında aynı oranlar 35 yaş için 1/143 ve 1/192 ; 40 yaş için ise 1/46 ve 1/66'dır . Genelde ikinci trimestre riski term riskinin yaklaşık 1.77 katı olarak kabul edilmektedir (107). Oranlardaki bu fark da Down Sendromlu gebeliklerin terme ulaşmadan yüksek oranda düşüklükle sonlanmasından kaynaklanmaktadır.

Down Sendromlu gebeliklerin ortaya çıkarılmasında tarama testi olarak önceleri yalnızca yaş kullanılmış, belli bir yaşın üzerindeki annelere amniyosentez/koryon villus biopsisi gibi invazif girişimler yapılarak kromozom tayini yoluna gidilmiştir. Ancak yaş sınırı 40 olarak alındığında Down Sendromu yakalama oranı % 16 , yanlış pozitiflik oranı (gereksiz yere invazif girişimde [amniyosentez, koryon villus biyopsisi, fetal kan örnekleme, vs.] bulunma oranı) % 1.1 ; 35 alındığında da sırasıyla % 35 ve % 7.4 olarak saptanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi yapılan çalışmalar tüm Down Sendromu olgularının ancak % 25-35' inde maternal yaşın 35 ve üzerinde bulunduğunu, % 70-80'e varan kısmının daha genç yaş grubunda ortaya çıktığını ortaya koymuştur (10). Tek başına yaşın bu kadar yetersiz olduğu , başka biyokimyasal parametrelerin araştırılmasına yol açmıştır.

MSAFP - Down Sendromu

İlk kez Merkatz ve ark., 1984 yılında Down Sendromlu gebeliklerde ikinci trimestrede bakılan MSAFP değerlerinin normalden daha düşük olduğunu ileri sürmüştür (6). Daha sonra Wald ve Cuckle da bunu doğrulamış ve normal popülasyon ortalaması 1.0 MoM kabul edilecek olursa , Down Sendromlu gebeliklerde ikinci trimestre MSAFP değerinin ortalama 0.75 MoM olduğu sonucuna varmıştır (Resim 4)(111). Takip eden çalışmalar Down Sendromlu gebeliklerinde ASAFP (0.68 MoM) ve FSAFP (0.45 MoM) değerlerinin de normalden düşük olduğunu göstermiştir (111,112). Buna göre Down Sendromlu fetuslarda karaciğerde AFP yetersiz oranda sentezlenmekte buna bağlı olarak da FSAFP, ASAFP ve MSAFP normalden düşük bulunmaktadır (113). Ancak başka bir grup araştırmacı ise karaciğerde yapımda azalma olmadığını ancak bozulmuş böbrek fonksiyonları ve bozulmuş transplante geçişin düşük MSAFP seviyelerine yol açtığını ileri sürmüştür (114).

Milunsky ve ark., ikinci trimestre MSAFP düzeyi 0.4 MoM ve altında bulunan gebeliklerde kromozom anomalisi rölatif riskinin 11.6, fetal kayıp riskinin ise 3.3 olduğunu bildirmektedir (78,115). Tüm bunların yanında spontan abortus, mol hidatiform ve koryokarsinom gibi durumlarda ikinci trimestre MSAFP düzeyleri normalden düşük bulunabilmektedir (116).

MSHCG - MSUE₃

Down Sendromlu gebeliklerde başka bazı biokimyasal maddelerin de yetersiz oranda sentezlenebileceği düşüncesi bilim adamlarını başka parametreleri araştırmaya yöneltmiştir. Bogart ve arkadaşları 1987'de Down Sendromlu gebeliklerde , normal gebelikle kıyaslandığında maternal serum total hCG'nin (MSHCG) 2.77 MoM , alfa-hCG'nin de 2.31 MoM olduğunu bulmuştur (7). Takip eden çalışmalar bunun 2.04 -2.08 MoM arasında değişebileceğini göstermiştir (Resim 5)(10,117).

1988 yılında ise Canick ve ark., Down Sendromlu gebeliklerde maternal serum konjuge olmayan östriol (MSuE₃) düzeylerinin normal gebeliklerden anlamlı oranda düşük (0.79 MoM) olduğu sonucuna varmış (8), Wald ve ark ise bunu doğrulamıştır (118). Fetal adrenal kortekste kolesterolden sentezlenen DHEA-S, fetal karaciğerde 16 alfa-OH-DHEA-S 'a bu da plasenta da östriol'e (E₃) dönüşmektedir. Down Sendromunda fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı MSuE₃ düşük bulunmaktadır. Günümüzde bunların yanında anensefali olgularında da MSHCG (0.73 MoM) ve MSuE₃ (0.17 MoM) değerlerinin düşük bulunduğundan söz edilmektedir (Resim 6)(119).

Bu üç biyokimyasal maddenin maternal serum düzeylerinin yaş ve birbiriyle oldukça zayıf korelasyon gösterdiği dikkate alınarak Down Sendromu taramasında yaşla birlikte her üçünün de kullanılmasının uygun olacağı görüşü günümüzde kabul görmektedir. Aslında bu üç parametre arasında normal ve Down Sendromlu gebeliklerdeki dağılımı birbirinden en farklı olup bu nedenle belirleyiciliği en fazla olan parametre MSHCG 'dir. İkinci sırada MSuE₃ , üçüncü sırada ise MSAFP gelmektedir. MSAFP, Down Sendromu belirleyiciliği oldukça düşük olmasına karşın , NTD tarama testi olarak da kullanılıyor olduğundan doğal olarak Down Sendromu tarama testinin de bir parçası olmaktadır. Tablo 11'de görüldüğü gibi yanlış pozitiflik oranı (gereksiz amniyosentez oranı) % 5 olarak alındığında , yalnız başına yaş kullanılırsa Down Sendromu 'nun ancak % 30'u ; her dört parametre de beraberce kullanılırsa % 61'nin yakalanabileceği görülmektedir (120). Bu oranlar Haddow ve arkadaşlarının çok yoni bir çalışmasında % 64 ve % 6.6 olarak bildirilmektedir (121). Her ne kadar Cuckle ve ark., yaptıkları bir çalışmayla USG (Bipariyetal çap) kullanılarak gebelik yaşının saptanılmasının DS

yakalama oranlarını değiştirmeyeceği savunmuşlarsa da (122), Haddow ve ark. USG kullanılarak, DS taramasında Üçlü Test'in yanlış pozitiflik oranının % 3.8'e düşürülebileceğini göstermiştir. Ancak bu takdirde DS yakalama oranı da % 66'dan % 58'lere inmektedir (121).

MSAFP, MSHCG ve MSUE₃ Düzeyini Etkileyen Biyolojik Değişkenler

* Gebelik haftası : Daha önce de belirtildiği gibi MSAFP özellikle 16-20. gebelik haftaları arasında olmak üzere 32. haftaya kadar, haftada % 15 oranında artış gösterir. Gebelik haftasında yapılacak bir hata, doğal olarak yanlış sonuçlar doğmasına yol açacaktır.

* Maternal ağırlık: Maternal ağırlık ile MSAFP düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır. Maternal ağırlık arttıkça maternal plazma miktarı ve dolayısıyla dilüsyon etkisi artmakta böylece MSAFP düzeyi düşmektedir (123-125). Bu nedenle maternal ağırlığın etkisini ortadan kaldıran formüller geliştirilmiştir (tablo 12). Haddow ve ark., 1644 gebede ikinci trimestre MSAFP değerlerine bakmışlar ve 110-170 pound arasında herhangi bir ayarlamaya gerek duymamışlar, bunun altındaki ve üstündeki değerlerde medyan MSAFP değerinin 2 katını alarak ayarlamalarını yapmışlardır (124). Wald ve ark., ise 902 gebenin ağırlığını dikkate alarak regresyon yapmış ve maternal ağırlık ayarlaması için bir formül geliştirmiştir (125). Johnson ve ark., ise GH, maternal ağırlık ve maternal ırkı göz önüne alan bir formül geliştirmiş ve gebenin ölçülen MSAFP değerinin, formülden bulunan "beklenen MSAFP" değerine bölünerek bulunacak MoM değerlerinin kullanılması gerektiği sonucuna varmıştır (126). Burton ve ark., geliştirdikleri formülün kullanılmasıyla, MSAFP taraması sonucu yüksek riskli kabul edilip ileri tetkik yapılması gereken gebe oranının % 4.1'den % 3.4'e düştüğünü vurgulamıştır (116). Kazazian ise tüm MSAFP taramasında medyan anne ağırlığını 135 pound kabul etmekte ve maternal ağırlığı 135'e oranlayarak çıkan sonucu MSAFP değeri ile çarpmaktadır (127). Haddow ve ark., yaptıkları çalışmada NTD'li grup ile kontrol grubu arasında maternal ağırlık farkı olmadığını bildirirken (128), Wald ve Macri NTD'li fetus taşıyan annelerin 1.6-2.7 kg daha hafif olduğunu, böylece kendiliğinden MSAFP değerlerinin daha yüksek çıkacağını, bu değerlere ağırlık ayarlaması yapıldığında ise testin hassasiyetinin bozulabileceğini ileri sürmüşlerdir (123,125). Ancak daha sonra yapılan tüm çalışmalar MSAFP üzerinde maternal ağırlık ayarlaması yapılmasının NTD yakalama oranlarını artırıp, yanlış pozitiflik oranlarını azalttığını göstermiştir (tablo 13)(101,129).

Maternal ağırlığın bu etkisi Down Sendromu (DS) taramasında da önem kazanmaktadır (130). Bogart ve ark., MSHCG düzeylerinin de maternal ağırlıkla negatif korelasyon gösterdiğini, bu nedenle DS taramasında MSHCG değerlerine de ağırlık ayarlaması yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (131). Reynolds ve ark ise MSAFP ve MSHCG için yapılan maternal ağırlık ayarlamasının önem taşıdığını ancak bunun MSUE₃ değerleri için söz konusu olmadığını belirtmektedir (132).

* Maternal ırk : Sebabi bilinmemekle birlikte siyah ırkta normal gebeliklerde ikinci trimestre MSAFP değerleri her gebelik haftası için % 15-22 oranında daha yüksektir. Bunun yanında açık NTD siyah ırkta % 50'lere varan oranda daha az görülür (11,92,133-135). Johnson'un çok yeni yaptığı bir çalışmada ise NTD'li fetus taşıyan siyah gebelerde medyan MSAFP değerinin 4.37 MoM, beyaz gebelerde ise 3.10 MoM olduğu gösterilmiş ve ırk faktörünün NTD taramasında mutlaka ikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (136). Bu çalışma öncesinde siyahlardaki NTD eşik değeri 2.9 MoM olarak kabul edilmekte idi (101). Bogart ve ark ise DS taramasında gerek MSAFP gerekse MSHCG değerlerinin beyazlara nazaran siyahlarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (131). Ayrıca beyaz ırka kıyasla özellikle Hintlilerde MSAFP düzeylerinin % 6 oranında daha düşük olduğu, bu nedenle NTD eşik değerinin tekiz gebeliklerde 2.5 MoM yerine 2.4 MoM alınması gerektiğinden söz edilmektedir (101).

* Çoğul gebelik : İkiz gebeliklerde, tekiz gebeliklere kıyasla NTD 2.28 kat, DS ise 1.18 kat daha fazla görülmektedir. Bu nedenle çoğul gebeliklerde "tarama Testleri" daha da önem kazanmaktadır (101). AFP, bir fetal ürün olduğundan çoğul gebeliklerde artmaktadır. Normal ikiz gebeliklerde MSAFP medyan değerleri tekiz gebeliklerin iki katı yani 2.0 MoM civarındadır (101). Tekiz gebeliklerde MSAFP üst sınırı 2.5 MoM kabul edilirken ikiz gebeliklerde 4.5-5.0 MoM olarak kabul edilmektedir ve gebelik sayısı arttıkça MSAFP üst sınırının da bu oranda artırılması gerektiği ileri sürülmektedir. Cuckle ve ark., 46 ikiz NTD olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada normal ikizlerde medyan MSAFP değerini 1.90 MoM, anensefali bulunan ikizlerin annelerinde 7.50 MoM, açık spina bifida bulunan ikizlerin annelerinde ise 4.40 MoM bulmuşlar ve yakalam ve yanlış pozitiflik oranlarını tablo 14'deki gibi bildirmişlerdir (137). İkiz gebeliklerde, ikizlerden birinin anormal oluşu halinde hem MSAFP yükselecek hem de artmış olan AFP, amniyotik zardan difüzyon ile geçebildiğinden normal olan tarafta

da ASAFP artacağı kabul edilmektedir (138). Nebiolo ve ark. ise normal ikiz gebeliklerde ikinci trimestre MSHCG değerlerinin 1.84 - 2.41 MoM arasında değiştiğini bildirmektedir (139).

* **Diabetes Mellitus** : İnsüline bağımlı diabeti bulunan kadınlarda her gebelik haftasında MSAFP değerleri normale göre % 20-40 oranında daha düşük bulunmaktadır (140,141). Bundan fetal karaciğerdeki gelişim yetersizliği ve plasental geçişin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle diabetik gebelerde NTD eşik değerlerinin 2.5 MoM yerine 1.7 MoM olarak alınması gerektiği bildirilmektedir (101). Aynı zamanda bu gebelerde açık NTD inisidansı da yaklaşık 10 kat daha fazladır (101,141). Martin ve ark., 93 insüline bağımlı diabetik gebede, MSAFP değerlerinin HbA1c değerleriyle negatif korelasyon gösterdiğini, bu gebelerde MSAFP medyan değerlerinin 0.8 MoM 'a indiğini ve bunun özellikle HbA1c düzeyleri % 9.6'nın üzerinde olan olgularda görüldüğünü bildirmektedir (142). Nitekim gestasyonel diabette MSAFP medyan değerlerinde herhangi bir değişiklik gösterilememiştir (140,143). Greene ve Benacerraf ise diabetik gebelerdeki majör konjenital malformasyonların tanısında, ikinci trimestre MSAFP taramasının yerinin tartışılır olduğunu, bunun yerine ultrasonografik incelemenin yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (144).

* **Sigara** : Danimarka'da yapılan bir çalışmada, sigara içen gebelerde 16.haftada MSAFP düzeylerinin anlamlı oranda yüksek bulunduğu ileri sürülmüştür (145). Cuckle ve ark., daha önce Bernstein ve ark'nın (146) yaptığı bir çalışmanın doğrultusunda yaptığı bir başka çalışmada, sigara içilmesinin gerek normal gerekse DS'ü fetus taşıyan annelerde medyan MSAFP düzeylerinde istatistik açıdan anlamlı belirgin bir artışa, MSHCG ve MSUE3 düzeylerinde ise azalışa neden olduğunu tespit etmiş ve tarama testlerinde bu konunun dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır (147).

* **Fetal seks** : Erkek çocuk taşıyan annelerde ikinci trimestre MSAFP düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (148).

* **Nikotin, oral kontraseptif, analjezikler ve tiroid hormonları** gibi çeşitli etkenlerle yapılan bir çalışma sonucunda, bunlardan yalnızca nikotin düzeylerinin MSAFP seviyelerine etkin olduğu gösterilmiştir (149).

Günümüzde anne yaşı, sigara içip içmediği, diabet, ırk ve çoğul gebelik biyolojik değişkenleri göz önüne alarak her üç biyokimyasal parametreyi de değerlendiren ve belirli bir Down Sendromu riski hesaplayan bilgisayar programları geliştirilmiştir. Nitekim bu üç biyokimyasal parametre günümüzde "Üçlü Test" adıyla anılmaktadır. Buna göre 35 yaşında olup MSAFP ve MSuE3 değerleri 0.4 MoM ve MShCG değeri 2.0 MoM olan bir annede Down Sendromu riski 1/16 iken; aynı yaşta, sırasıyla 2.5, 1.4 ve 0.5 MoM değerlere sahip bir annede 1/52.000 olmaktadır (Tablo 15). Bilgisayar programı ile hesaplanan risk 1/250'den yüksek ise prenatal tanı önerilmektedir (Resim 7). Doksanlı yıllarda yaklaşık yirmiye yakın çalışmanın ortalaması alındığında Down Sendromu için ortalama değerler; MSAFP için 0.77, MSuE3 için 0.76 ve MShCG için 1.97 MoM olarak bulunmuştur. Ancak bu değerlerim laboratuvaradan laboratuvara ve kullanılan kitlere göre ufak değişiklikler gösterdiği akıldan çıkarılmama- lıdır (120,121,150,151).

Trizomi 21 dışında, trizomi 18 ve 13 gibi durumlarda da MSAFP'nin düşük bulunduğu MSAFP sınırını 0.6 MoM alındığında trizomi 18 olgularının en az % 40'nın yakalanabileceği bildirilmiştir (152). Aynı olgularda gerek MSuE3 gerekse de MShCG değerlerinin trizomi 21 olgularının tersine düşük olduğu saptanmıştır (117,153,154). Parametrelerdeki bu değişikliklerin fizyopatolojisi henüz açıklık kazanmamıştır. Trizomi 18 olgularının, trizomi 21 olgularından MSHCG açısından ayrılıyor olması bazı araştırmacıları MSAFP ve MSHCG değerlerini ayrı ayrı değerlendirmeye itmiştir (151). Çok daha yeni bir protokol ile ise trizomi 18 olgularının % 60'a yakın oranda yakalanabileceği bildirilmektedir (155).

Üçlü tarama testi 16-20., ideal olarak 16-18. gebelik haftalarında yapılmalıdır. Bu dönemde her üç parametrenin de normal popülasyonla riskli grup (Down Sendromu) arasındaki dağılımları maksimum farklılık göstermekte ve belirleyicilik değerleri en yüksek düzeye ulaşmaktadır (tablo 16). Aynı durum MSAFP için, NTD riskini belirlerken de geçerlidir. İlerleyen gebelik haftalarında açık NTD'ne rağmen MSAFP normal dahi çıkabilmektedir. Bu zaman dilimi psikolojik ve diğer tıbbi nedenler açısından da son derece önemlidir.

Erken amniyosentez ve CVS tekniklerinin gelişmesi, üçlü tarama testinin ilk trimestreye kaydırılmasını gündeme getirmiştir. Yapılan son çalışmalar Down Sendromu gebeliklerde MSAFP (0.78 MoM) ve MSuE3 (0.35 MoM) değerlerinin kontroliere oranla ilk trimestrede de düşük olduğunu

göstermiştir (117,156,157). Ancak bu konudaki çalışmalar henüz çok yeni olup birbiriyle çelişmekte ve bu biyokimyasal parametrelerin birinci trimestredeki değeri araştırmacılar tarafından değişik yorumlanmaktadır (157-161).

Ayrıca günümüzde PAPP-A (Pregnancy Associated Placental Protein-A), SP-1 (Pregnancy Specific Protein) ve serbest beta-hCG gibi proteinler üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır (154,162,163). İkinci trimestrede maternal serumda bakılacak SP-1'in (eşik değer olarak 2.78 MoM ve üzeri alındığında), maternal yaş, MSHCG ve MSAFP ile kombine edildiğinde DS olgularını % 78 oranında yakalayabildiği gösterilmiştir (163). Bu arada Serbest-beta / Serbest-alfa-MSHCG oranının 0.25 MoM ve altında olduğu koşula özellikle trizomi 18 olgularının % 72-75 oranında yakalanabileceği, ancak bu oranının trizomi 21 taramasında yeri olmadığı bildirilmektedir (162). İkinci trimestrede maternal serumda Cu/Zn Superoksit dismutaz/eritrosit oranının DS için duyarlılığının % 99 olduğu (164), maternal serum CA- 125 düzeylerinin DS taramasında birinci trimestrede MSAFP ve MSHCG 'den çok daha duyarlı olduğu, ikinci trimestrede de en az MSAFP kadar etkili olduğu bildirilmektedir (165).

MATERYAL ve METOD

Ocak 1989 - Eylül 1992 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi, Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi (PRETAM)' ne genetik danışma için başvuran ve çeşitli endikasyonlarla prenatal tanı ve çeşitli invazif girişimler uygulanan toplam 520 tekiz, bir ikiz gebe çalışmamız kapsamına alındı.

Bu olguların 519 ' unda ikinci trimestre (14-21.GH) MSAFP düzeylerine, 357 'sinde ek olarak amniyotik sıvıda fetal karyotip ve ikinci trimestre ASAFP düzeylerine, 1992 yılı süresince çeşitli yöntemlerle fetal karyotipi saptanan 194 'ünde ise ikinci trimestre MSHCG ve MSUE3 (Üçlü test) düzeylerine bakıldı.

Ultrasonografik tetkikte çeşitli patolojiler saptanan 15, fetal karyotipi normalin dışında bulunan 15 ve persiste eden sebebi açıklanamayan MSAFP yüksekliği saptanan 2 olgu çalışma grubu dışında tutularak incelendi. Çalışma grubunda , 14-21 gebelik haftalarında, her gebelik haftası için MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE3 için medyan değerleri tespit edildi. Medyan değer, hem klasik yöntem olan; değerlerin küçükten büyüğe dizilip ortadaki değer belirlenmesiyle, hem de çalışmamız sonucunda tespit edilen, söz konusu 4 parametrenin gebelik haftasına bağımlı regresyon formülleri kullanılarak bulundu. Tüm olguların değerleri "medyan değer katmanı (MoM)" olarak ifade edildi. Ayrıca fetal sitogenetik incelemesi normal olup normal ve sağlıklı olarak sonlanmış 117 gebelikte, MSAFP MoM değerleri ile doğum ağırlığı arasındaki ilişki araştırıldı.

Çalışma grubuna alınan tüm olgularda gebelik yaşı ultrasonografik bipariyetal çap ölçümü dikkate alınarak (Hitachi EUB-40) tespit edildi. Tüm maternal serum örnekleri gebeye herhangi bir invazif prenatal tanı girişimi yapılmadan önce (42,104), ön kol venasından 4- 5 cc kuru kan olacak şekilde alındı. Amniyotik sıvı örneklerinde makroskopik kan olmamasına dikkat edildi (103). Her ne kadar literatürde, örneklerin 2-8 °C'da 2-5 gün, -20 °C'da 2 yıl boyunca saklanabileceği belirtilmekteyse de çalışmamızda maternal serum ve amniyotik sıvı örnekleri derhal laboratuvara ulaştırılıp, aynı ya da takip eden günde çalışıldı.

MSAFP ve ASAFP tayini için radioimmunoassay yöntemiyle çalışan "Kodak-Amersham, Amerlex-M, 2nd Trimester AFP RIA-Kit (0-300 IU AFP/ml)", MSHCG için "Kodak-Amersham, Amerlex-M, 2nd Trimester HCG RIA-Kit (0-300 IU HCG/ml)", MSUE3 için "Kodak-Amersham, Amerlex-M, 2nd Trimester Unconjugated Estriol RIA-Kit (0-50 nmol estriol/L)" kullandı. ASAFP değerleri için amniyotik sıvı örnekleri 1/100 oranında sulandırıldı.

* İstatistik Analiz :

Tüm hasta kayıtları DBASE IV (Ashton-Tate Co..) paket programı kullanılarak PRETAM için özel olarak hazırlanmış bir programa girildi. İstatistik hesaplamalar ve regresyon eğrileri ise IBM uyumlu 80286 CPU tabanlı bir sistem ve Quattro Pro ver. 2.0 (Borland-Osborne) ve Statgraphics istatistik paket programları kullanılarak gerçekleştirildi. Her aşamada "doğrusallık denetimi" yapılarak çalışma grubumuzda 4 parametrenin gebelik haftası ile olan ilişkisini en iyi şekilde ortaya koyacak olan logaritmik ve lineer regresyon formül ve standart hataları saptandı (169,170). MSUE3 mutlak değerleri için doğrusallık denetimi anlamlı sonuç verdiğinden basit lineer regresyon, diğer üç parametre için ise bu denetim anlamlı sonuç vermediğinden, daha ileri aşama olan logaritmik regresyon denendi. MSAFP düzeyinin doğum ağırlığı üzerine etkisini araştırmak için öncelikle, doğum ağırlığı bilinen 117 olguda MSAFP mutlak değerleri, çalışmamızda bulunan formül yardımıyla hesaplanan, o haftanın "beklenen" medyan değerine bölünerek MoM değerleri tespit edildi. Daha sonra bu MoM değerleri ile doğum ağırlığı arasında basit korelasyon katsayısı (r), ayrıca değerlerin fazla saçılma gösterdiği dikkate alınarak Spearman Rho (rank korelasyon katsayısı : r_s) hesaplandı(170).

BULGULAR

Tablo 17'de çalışma grubunda saptadığımız MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ medyan değerleri görülmektedir. Burada dikkati çeken nokta; Amersham Ameriex-M 2nd Trimester RIA kit medyan değerleri ile kıyaslandığında, çalışma grubunda her gebelik haftası için MSAFP değerlerinin daha düşük, ASAFP değerlerinin ise daha yüksek olduğudur. Tablo 18'de çalışma grubu verilerine logaritmik ve lineer regresyon uygulanarak ortaya çıkarılan ve gebelik haftası ile çalışma grubu ikinci trimestre MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ değerleri arasındaki bağıntıyı gösteren formüllerimiz belirtilmiştir. Bu formüllerin istatistik açıdan anlam ve güvenilirliğini gösteren korelasyon katsayısı ve diğer değerler ise tablo 19'de sıralanmıştır.

Resim 8-11' de sırasıyla çalışma grubundaki MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ değerlerinin dağılımları ve bu değerler dikkate alınarak oluşturulmuş regresyon eğrileri ve standart sapmaları izlenmektedir. MSAFP, ASAFP ve MSHCG'nin ikinci trimestrede artan gebelik haftası ile eksponensiyel, MSUE₃ 'ün ise lineer değişim gösterdiği dikkati çekmektedir.

Doğum ağırlığını bildiğimiz 117 olgunun sonuçlarına göre, doğum ağırlığı ile ikinci trimestre MSAFP değerleri arasında korelasyon yoktur (tablo 20). Gerek her gebelik haftası kendi içinde değerlendirildiğinde, gerekse tüm 117 olgunun "gözlenen/beklenen MSAFP oranları" ile doğum ağırlığı arasında korelasyon/regresyon (lineer/logaritmik) analizi denenmiş ancak iki değişken arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (resim 12).

İkinci trimestre MSAFP düzeyinin 2.5 MoM 'dan daha yüksek olduğu olgular tablo 21'de, ASAFP düzeyinin ikinci trimestre gebelik haftaları için kabul edilen eşik değerden yüksek olduğu olgular tablo 22'da özetlenmiştir. Özellikle çalışma grubunda saptadığımız ASAFP medyan değerleri (MoMa), Amersham Ameriex-M 2nd Trimester RIA Kit değerlerine göre daha sağlıklı sonuç vermektedir.

Trizomi 21 taramasında ikinci trimestrede MSAFP için kabul edilen kritik değer olan 0.77 MoM'dan düşük değere sahip olgular ve sitogenetik sonuçları tablo 23'de, MSHCG için kritik değer olan 1.97 MoM'dan yüksek değere sahip olgular tablo 24'de, MSUE₃ için kritik değer olan 0.76 MoM'dan düşük değere sahip olgular ise tablo 25'da gösterilmiştir. Çalışma grubumuzda patolojik kayotip saptanan tüm olgular tablo 26'da, patolojik ultrasonografik bulgu saptanan olgular ise tablo 27'de özetlenmiştir.

FETAL KAYNAKLI ARTIŞLAR

Transplasenter yol

- Endojen AFP yapımında artış
 - ikiz/çoğul gebelik
 - Gestasyon yaşının yanlış olarak düşük tahmin edilmesi
 - Fetal tümörler (teratom)
 - Kistik adenoid malformasyon (akciğer)

- Fetustan AFP atılımının azalması
 - Renal agenezi
 - Üretral obstrüksiyon
 - Oligohidramniyon

Fetal ölüm

Amniyotik sıvı yolu ile

- Amniyotik sıvıya cilt yoluyla kayıp

- Açık nöral tüp defekti, Meckel sendromu
- gastroşizis
- omfalosel
- konjenital cilt defektleri (Epidermolysis bullosa, aplasia cutis)
- pilonidal sinüs
- kistik higroma, Turner Sendromu
- Konjenital amputasyon, amniyotik band sendromu
- teratom

- AFP'nin gastrointestinal kanaldan emiliminin azaldığı durumlar
- Duodenal atrezi, özefagus atrezisi, konjenital diafragma hernisi,
- kistik adenoid malformasyon (akciğer),

- Böbrek yoluyla kaybın arttığı durumlar
- Fin tipi konjenital Nefroz, polikistik böbrek

PLASENTA KAYNAKLI ARTIŞLAR

- Anormal lokalizasyon (ektopik gebelik)
- Plasentada defektler

-Endojen

- Fetomaternal hemoraji, preeklampsi, IUGG, prematürite
- kistik vasküler değişiklikler, hemanjiom, Rh izoimmunizasyonu,
- hidrops fetalis, triploidi

-Fetomaternal transfüzyon

- Amniyosentez, koriyon villus biyopsisi, fetal kan örnekleme

TABLO 1. MSAFP Artışına Neden Olan Durumlar (devam)

* MATERNAL KAYNAKLI ARTIŞLAR

- . Endojen biyolojik değişiklikler
Düşük maternal ağırlık, siyah ırk,
- . Tümöral olmayan hastalıklar
Hepatit, parvovirüs, sitomegalovirüs,
ataksi-telenjektazi ,herediter tirozinemi, kistik fibroz,
AFP'nin kalıtımsal persistansı
- . Tümöral oluşumlar
Hepatoma, karacigerin metastatik tümörleri
germ hücreli tümörler (over)
Primer GIS kanserleri

Tablo 2. Tahmini NID Riski

Popülasyon	Insidens / 1000 canı doğum
Anne referans alındığında	
. Genel insidens	1.4 - 1.6
. Yaş endikasyonu ile AS	1.5 - 3.0
. Diabetes Mellitus	20
. İlk trimestrede valproik asid kullanımı	10 - 20
Fetus referans alındığında	
. NID'li 1 kardeş	15 - 30
. NID'li 2 kardeş.	57
. NID'li eş	11
. NID'li yarı kardeş	8
. NID'li kuzen	10
. Multipl vertebral defektlere bağlı ağır skolyoz	15 - 30
. Okkult spina bifidalı kardeş	15 - 30
. Sakrokoksigeal teratom / hamartomlu kardeş	< 15 - 30

* (168)

TABLO 3. MSAFP EŞİK DEĞERLERİ ve AÇIK SPINA BİFİDA YAKALAMA ORANLARI

MSAFP Eşik Değerleri (MoM)	Açık Spina Bifida	
	Yakalama oranı (%)	Yanlış pozitiflik oranı (%)
2.0	85 - 90	4 - 6
2.5	75 - 80	2 - 3

* (11)

Tablo 4. 16-18 GH'da Açık Spina Bifida MSAFP Taramasında USG'nin Yakalama Oranı (YO) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (YPO) Üzerine Etkisi

MSAFP - MoM Eşik Değer	Son Adet Tarihi		USG (BPD)			
	YO	(%)	YPO	YO	(%)	YPO
2.0	85		8.2	95		1.5
2.5	75		3.3	90		2.8
3.0	65		1.4	84		1.1
3.5	55		0.6	77		0.4
4.0	47		0.3	69		0.2

* (101)

ABLO 5. Amniyotik sıvı alfa-fetoprotein (ASAFP) : açık nöral tüp defektlerinde yakalama ve yanlış pozitiflik oranları

Gebelik haftası	ASAFP (MoM)	Yakalama Oranı (%)		Yanlış pozitiflik oranı
		Anensefali	Açık Spina bifida	
13 - 15	2.5	100	96	0.7
16 - 18	3.0	99	99	0.7
19 - 21	3.5	99	95	1.0
22 - 24	4.0	94	100	1.5

* (12)

Tablo 6. 16-18. haftalarda ASAFP : Açık spina bifida yakalama ve yanlış pozitiflik oranları

ASAFP (MoM)	Açık Spina Bifida	
	Yakalama Oranı (%)	Yanlış pozitiflik oranı (%)
1.0	> 99.9	50.0
1.5	99.9	14.1
2.0	99.5	3.3
2.5	98.3	0.8
3.0	96.0	0.2
3.5	92.6	< 0.1
4.0	88.2	< 0.1

* (12)

Tablo 7. ASAFP \geq 3.0 MoM olan olgularda Amniyotik sıvıda ACHE Aktivitesi

	ACHE + (%)
Anensefali	99.7
Açık spina bifida	99.5
Ensefalosel	100.0
Omfalosel/gastroşizis	67.4
Kistik higroma	57.1
Meckel Sendromu	100.0
Fetal ölüm	53.7
Konjenital nefroz	0.0
ASAFP \geq 3.0 MoM, Normal çocuk	4.8 - 6.0
Normal ASAFP, Normal çocuk	0.2

* (12)

Tablo 8. MSAFP Değerleri ve Açık Spina Bifida Yakalama Oranları

MSAFP (MoM)	Açık Spina Bifida prevalansı
	1:1000
2.0	1:800
2.5	1:290
3.0	1:120
3.5	1:53
4.0	1:26
4.5	1:14
5.0	1:7

* (12)

TABLO 9. NTD 11 OLGULARDA MSAFF EŞİK DEĞERLERİNİN ÜSTÜNDEKİ GEBELİKLERİN YÜZDESİ

Gebelik	(%)				
	2.0 MoM	2.5 MoM	3.0 MoM	3.5 MoM	4.0 MoM
Tekiz NTD					
Anensefali	90.0	88.0	84.0	82.0	76.0
Açık spina bifida	91.0	79.0	70.0	64.0	45.0
Tüm spina bifida	83.0	69.0	60.0	55.0	38.0
Tekiz NTD-siz gebelik	7.2	3.3	1.4	0.6	0.6
İkiz NTD-siz gebelik	47.0	26.0	19.0	13.0	11.0
Tüm NTD-siz gebelikler	7.7	3.6	1.6	0.8	0.4

* (12)

Tablo. 10. MSAFF ≥ 2.5 MoM olgularda amniyosentez sonuçları (35.000 olgu)

Sonuç	%
Yüksek ASAFP	
Açık NTD	7.4
Omfaloşel	4.6
Gastroşizis	2.8
Konjenital nefroz	0.9
Renal agenezi	0.9
Fetal ölüm	1.8
Retroplasental kanama	0.9
Normal	1.8
Total	22.4
Normal ASAFP	
Normal	57.9
Düşük doğum tartısı (<2500 gr)	15.0
Fetal ölüm	6.5
Hidrosefali	0.9
Konjenital kalb anomalisi	0.9

* Toplam 107/35.000 amniyosentez olgusu

** (12)

TABLO 11. NON-İNVAZİF YÖNTEMLER İLE DOWN SENDROMU YAKALAMA ORANLARI

	Yanlış pozitiflik oranı (%)				
	1	3	5	7	9
YAŞ	15	24	30	24	27
YAŞ ve MSAFP	18	28	34	39	44
YAŞ ve MSuE ₃	21	32	40	46	50
YAŞ ve MShCG	28	41	49	55	59
YAŞ, MSAFP ve MSuE ₃	23	36	44	50	55
YAŞ, MSAFP ve MShCG	32	47	55	61	65
YAŞ, MSuE ₃ ve MShCG	35	49	57	65	67
YAŞ, MSAFP, MSuE ₃ ve MShCG	38	53	61	66	71

* (120,166)

Tablo 12. MSAFP Taramasında Kullanılan Maternal Ağırlık Ayarlama formülleri.

- (1) "Beklenen MSAFP-MoM" = exp [0.47679 - 0.00358x(maternal ağırlık(kg))]
- (2) MSAFP(ng/ml) = exp [0.8093 + 0.16888x(göbelik haftası) - 0.00349x(maternal ağırlık)]
- (3) log ["Beklenen MSAFP-MoM"] = 0.2658 - 0.00188x(maternal ağırlık (pound))
- (4) MSAFP-MoM = (maternal ağırlık (pound) / 135) x gözlenen MSAFP-MoM

- (1) Wald ve ark. (125)
- (2) Johnson ve ark. (126)
- (3) Knight ve ark. (116)
- (4) Kazazian ve ark. (127)

Tablo 13. MSAFP Degerlerine Maternal Agirlik Ayarlamasi Uygulanmasinin Etkileri

MSAFP-MoM Eşik Deger	Agirlik Ayarlamasi (-)			Agirlik Ayarlamasi (+)		
	YO	(%)	YPO	YO	(%)	YPO
2.0	85		8.2	85		7.6
2.5	75		3.3	74		2.9
3.0	65		1.4	64		1.2
3.5	55		0.6	54		0.5
4.0	47		0.3	45		0.2

* (12)

** YO : Yakalama Orani

YPO : Yalanci Pozitiflik Orani

Tablo 14. NID'li ikiz Gebeliklerde MSAFP düzeyleri ile Yakalama ve Yanis Pozitiflik Oranlari Arasındaki iliski

MSAFP-MoM	Yakalama Orani (%)		Yanis Pozitiflik Orani
	Anensefali	Açık spina bifida	
2.0 MoM ve üstü	100	96	46
2.5 MoM ve üstü	99	89	30
3.0 MoM ve üstü	98	80	19
3.5 MoM ve üstü	96	69	12
4.0 MoM ve üstü	93	58	7.8
4.5 MoM ve üstü	89	48	5.0
5.0 MoM ve üstü	83	39	3.3
5.5 MoM ve üstü	77	31	2.2
6.0 MoM ve üstü	70	25	1.4

* (137)

ABLO 15. MIADINDA GEBELIKTE DOWN SENDROMU RISKİ

AFP	Maternal Serum (MoM)		Maternal Yaş				
	uE ₃	hCG	20	25	30	35	40
0.4	0.4	2.0	1:65	1:60	1:40	1:16	1:6
1.0	0.4	2.0	1:280	1:240	1:170	1:69	1:20
1.0	1.0	2.0	1:1400	1:1300	1:860	1:360	1:110
1.0	1.0	1.0	1:5700	1:5000	1:3400	1:1400	1:420
2.5	1.4	1.0	1:68000	1:60000	1:41000	1:17000	1:5000
2.5	1.4	0.5	1:210000	1:180000	1:120000	1:52000	1:15000
b i l i n m i y o r			1:1500	1:1400	1:910	1:380	1:110

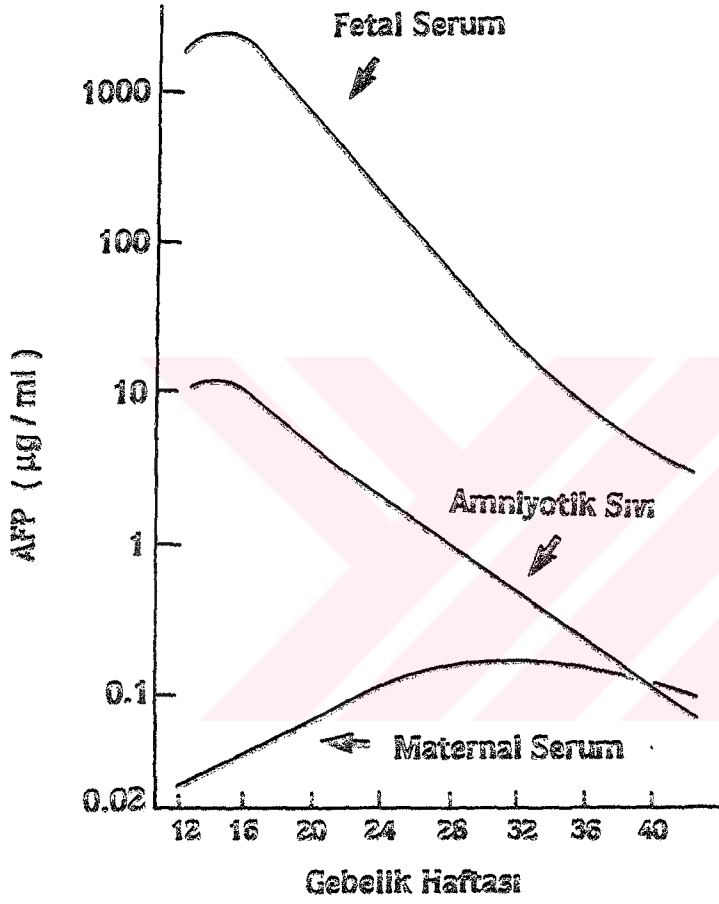
* (120,166)

Tablo 16. Down Sendromu Gebeliklerinde Çeşitli Gebelik Haftalarında MSAFP Medyan Değerleri

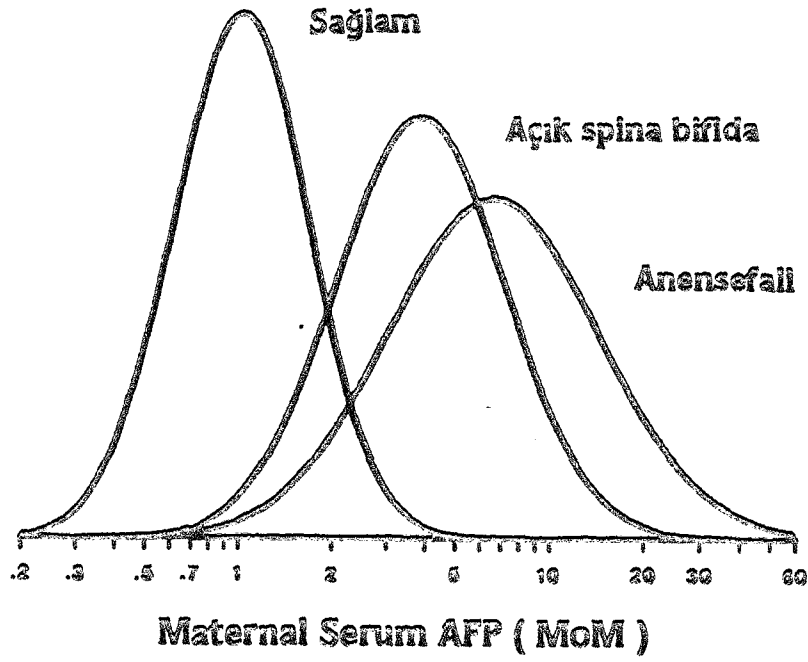
Gebelik Haftası	MSAFP - MoM
9-11	0.75
14	0.73
15	0.72
16	0.74
17**	0.70**
18	0.72
19	0.74
20	0.84
21	0.94
24	1.51

** (101)

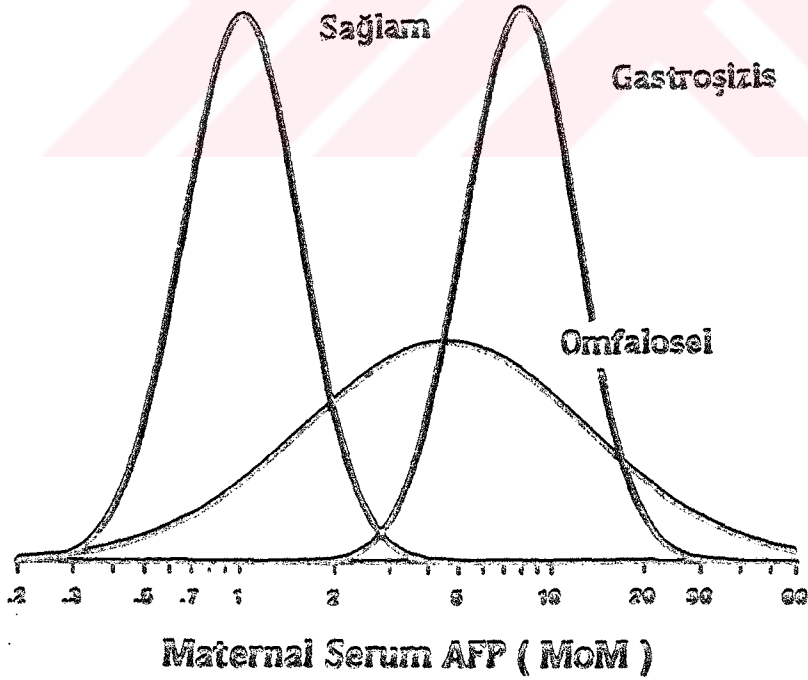
** DS gebeliklerinin medyan değerlerinin normal gebeliklerdekinden en fazla ayrıldığı 17. Gİ olarak dikkati çekiyor.



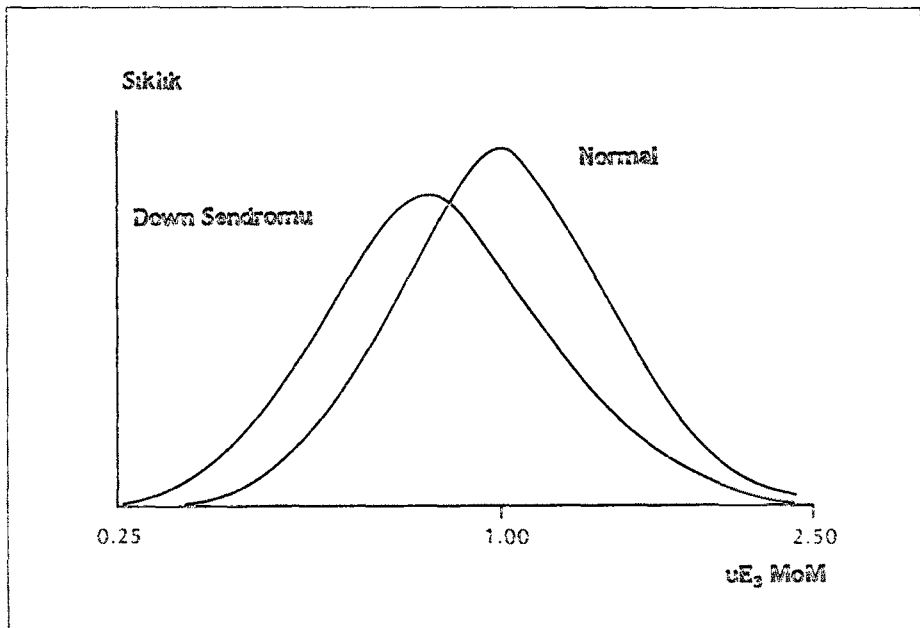
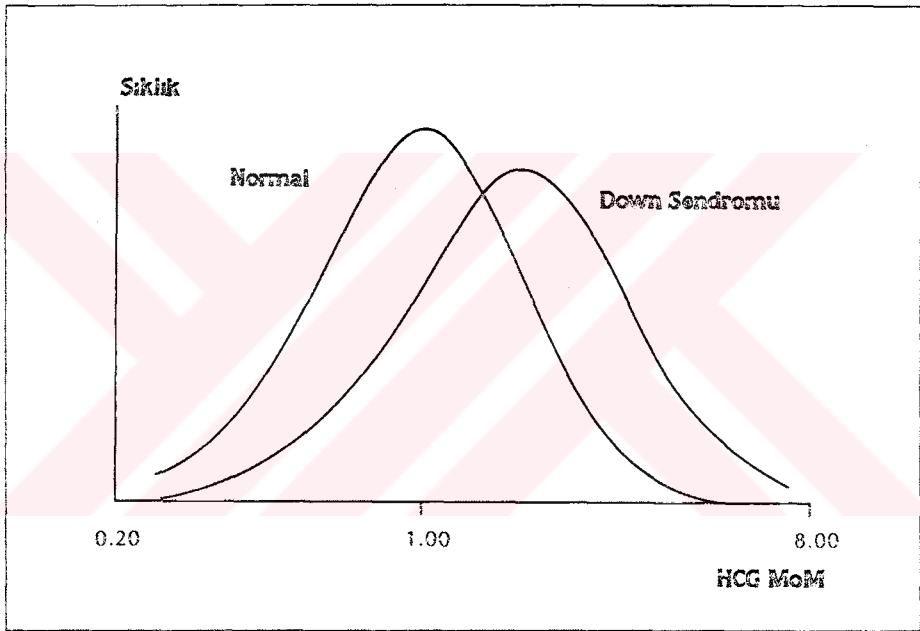
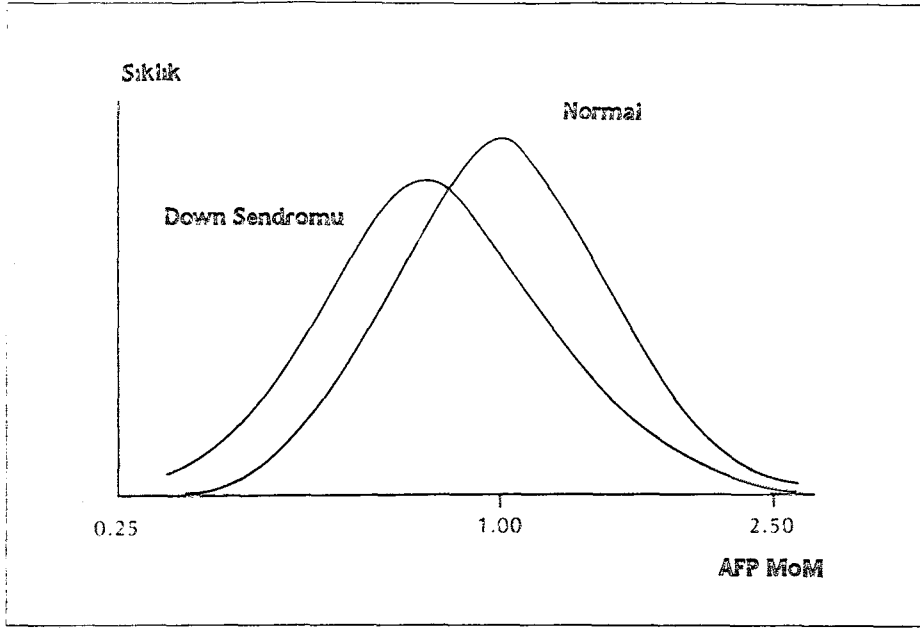
Resim 1.
Gebelik haftalarına göre Fetal Serum, Amniyotik Sıvı ve Maternal Serum AFP düzeyleri



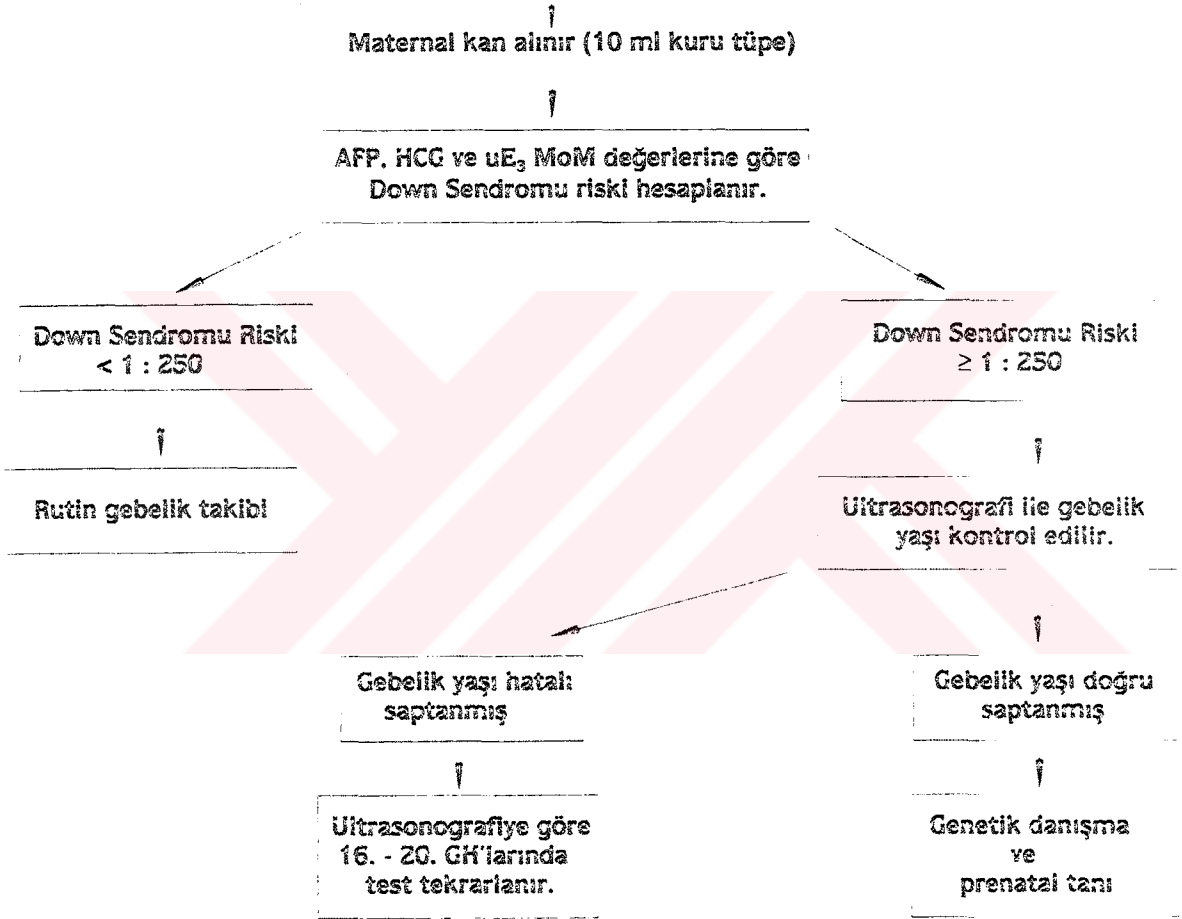
Resim 2. İkinci trimestre sağlam ve NTD'li gebeliklerde MSAFP MoM değerleri .



Resim 3. İkinci trimestre sağlam, gastroşizis ve omfaloselli gebeliklerde MSAFP MoM değerleri



16. - 20. GEBELİK HAFTASI



Resim 7. Üçlü Tarama Testi uygulaması

Tablo 17. MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₂ Medyan Değerlerinin Gebelik Haftalarına Göre Dağılımları

GEBELİK HAFTASI	14	15	16	17	18	19	20	21
(µg/dl)								
MSAFP _(a)	1.78	2.10	2.77	3.23	3.69	4.67	5.70	5.79
(n = 489)	14	55	145	122	67	31	29	26
MSAFP _(b)	-	2.86	3.09	3.56	4.06	4.90	5.81	-
(n)		136	307	217	207	199	196	
MSAFP _(ar)	1.92	2.25	2.65	3.11	3.66	4.30	5.05	5.94
(µg/dl)								
ASAFP _(a)	2.51	2.31	1.81	1.47	1.35	1.26	0.68	0.48
(n = 331)	7	33	128	79	46	18	10	10
ASAFP _(b)	-	1.13	1.01	0.89	0.79	0.71	0.63	-
(n)		55	76	63	46	42	33	
ASAFP _(ar)	2.71	2.23	1.84	1.51	1.25	1.03	0.85	0.70
(IU/L)								
MSHCG _(a)	-	39537	28020	19440	14991	19541	17820	27554
(n = 189)	3	26	53	43	24	16	16	8
MSHCG _(b)	-	29900	27900	21600	19600	18400	19500	-
(n)		136	307	217	207	199	196	
MSHCG _(ar)	30434	27207	24321	21742	19436	17375	15532	13885
(µg/ml)								
MSUE ₂ _(a)	-	0.87	1.04	1.43	1.83	2.21	2.41	2.40
(n = 189)	3	26	53	43	24	16	16	8
MSUE ₂ _(b)	-	1.12	1.29	1.46	1.86	2.15	2.55	-
(n)		136	307	217	207	199	196	
MSUE ₂ _(ar)	0.44	0.82	1.20	1.59	1.97	2.35	2.73	3.11

(a) : Çalışmamızın medyan değerleri,
 (b) : Amershan, Americk-M 2nd Trimester AFP, HCG, UE₂ RIA-Kit medyan değerleri,
 (ar) : Çalışmamız sonucunda bulunan logaritmik ve lineer regresyona formülleri kullanılarak hesaplanan medyan değerleri.
 n : Olgu sayısı.

1 IU/ml AFP= 0.096 µg/dl AFP (MSAFP için kullanılabilir);
 1 IU/ml AFP= 0.096 µg/dl AFP (ASAFP için kullanılabilir);
 1 mIU/L UE₂= 0.288 µg/ml UE₂ (MSUE₂ için kullanılabilir).

MSHCG için 3. uluslararası standart (3rd IS) kullanılmıştır.

Tablo 18. MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ Degerleri ile Gebelik Haftası Arası ilişki

$$\text{MSAFP} = \text{EXP} [(0.161438 \times \text{GH} - 1.60908) \pm 0.56331]$$

$$\text{ASAFP} = \text{EXP} [(-0.19402 \times \text{GH} + 3. / 13 / 17) \pm 0.435301]$$

$$\text{MSHCG} = \text{EXP} [(-0.11211 \times \text{GH} + 11.89285) \pm 0. / 16052]$$

$$\text{MSUE}_3 = (0.381088 \times \text{GH} - 4.89285) \pm 0.759302$$

* GH : Gebelik Haftası

MSAFP : µg/dl

ASAFP : mg/dl

MSHCG : IU/L

MSUE₃ : ng/ml

Tablo 19. MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ Degerleri ile Gebelik Haftası arası ilişki

	n	r	t	p
LN (MSAFP)	489	0.44	10.81	< 0.001
LN (ASAFP)	331	- 0.50	12.58	< 0.001
LN (MSHCG)	189	- 0.27	3.83	< 0.001
MSUE ₃	189	0.66	12.01	< 0.001

* n : Olgu sayısı,

r : Korelasyon Katsayısı

t : t testi degeri

p : istatistik olasılık degeri

LN : Dogal logaritma

Tablo 20. MSAFP -MOM Degerleri ile Dogum ağırlığı
Arasında Korelasyon Katsayıları

GEBELİK HAFTASI	n	r	p
15	11	- 0.078	> 0.05
16	43	- 0.13	> 0.05
17	32	- 0.084	> 0.05
18	17	- 0.12	> 0.05
19	7	- 0.42	> 0.05
20	3	- 0.98	> 0.05
21	4	+ 0.17	> 0.05
15 - 21*	117	- 0.11 (- 0.13)**	> 0.05 (> 0.05)**

* 15-21 Gb arasında dogum ağırlığı bilinen toplam 117 olguda tablo 18'de gösterilen MSAFP formülü yardımıyla "Beklenen Deger" hesaplanıp, her olgu için "Gözlenen/Beklenen MSAFP Oranı (MOM)" bulunmuş ve bu degerler ile dogum ağırlığı arasında Lineer Regresyon analizi yapılmıştır.

** Degerlerin çok sagıdığı düştürterek bu verilere Spearman rank korelasyonu uygulanmış ve $r_s = - 0.13$ olarak bulunmuştur (170).

Tablo 21. MSAPP > 2.5 MoM Olgularımız

OLGU	GH	MSAPP (µg/dl)	MoMa	MoMb	MSAPP (µg/dl)	MoMa	MoMb	ASACHE	SITOGENETİK	USG
EA	15	5.3	2.52	1.85						N
SK	13	5.4	2.57	1.89						N
NY	15	6.97	3.32	2.44						N
LK	15	19.03	9.1	6.7	7.34	3.2	6.5		46,XY	KİSTİK HİGROMA + ENSEFALOSEL
BI	16	7.25	2.62	2.35						N
SE	16	7.88	2.85	2.55	1.56	0.86	1.55		46,XY	N
LO	16	8.64	3.12	2.80	2.86	1.58	2.83		46,XX	N
NT	16	10.20	3.60	3.5						N
-CD20	16	11.6	4.2	3.6						
	17	17.5	5.4	4.9	19.7	13.4	22.0			ANENSEFAL
-CD20	16	12.49	4.5	4.0						
	17				6.55	4.5	7.5		46,XY	ANENSEFAL
NB	16	12.60	4.55	4.00						N
SK ₂	16	13.65	4.95	4.42						
	18	17.22	4.67	4.24						
	19				0.95	0.75	1.34	(-)	46,XY	N
AC	16	15.18	5.46	4.91						N
NC	16	18.6	6.72	6.02	5.3	2.93	3.26			ANENSEFAL
CR	16	20.65	7.46	6.68						N
AS ₁₀	16	38.7	14.0	12.5						
	17	55.6	17.2	15.6						
	18				5.16	3.8	6.5	(-)	46,XY	OLİGONİDRAENİYON+BOBREK ANOMALİSİ
BC	16	13.16	4.8	4.5	2.00	1.2	2.1		46,XY,-7,+del(7)mat	N

Tablo 21. MSAFP > 2.5 MoM Olgularımız (devam).

OLGU	GH	MSAFP (µg/dl)	MoM _a	MoM _b	ASAFP (µg/dl)	MoM _a	MoM _b	ASACHE	SİTOGENETİK	USG
SE	17	8.53	2.64	2.40	1.91	1.30	2.13		46,XX	N
NA ₆	17	8.79	2.7	2.3	5.17	3.9	6.3			ANENSEFAL
	18									
SS	17	9.13	2.83	2.57						N
NT	17	9.25	2.86	2.60	1.29	0.88	1.45		46,XY	N
EG _a	17	9.8	3.03	2.75	0.4	0.84		(-)	46,XY	N
	21									
HK	17	10.26	3.18	2.88	1.63	1.11	1.83		46,XY	N
ME ₁₃	17	10.38	3.2	2.9						MYOM + GEBELİK
	21	25.3	4.4							MYOM + GEBELİK
TI ₆	17	24.3	7.5	6.8	6.33	4.4	7.3		46,XY,3p+	LİSTİK HİGROMA
SG	17	27.9	8.64	7.84						N
EA	18	10.0	2.71	2.46						N
A5	18	15.9	4.31	3.92	3.45	2.56	4.37		46,XY	N
GA	19	18.8	4.03	3.84						N
CT	20	15.2	2.67	2.62						N

* Yarıda çözümlü sayı ve harfler bulunan olgular ayrıca tablo A1 'de detaylı olarak incelenmiştir.

Tablo 22. ASAFP, Epik Değerden*** Yüksek Olan Olgularınız

OLGU	GH	ASAFP (mg/dl)	MoM ₀	MoM ₅	ASACHE	SİTOGENETİK	USG
RS	15	2.93	1.27	2.59		46,XY	N
SG	15	3.11	1.35	2.75		46,XY	N
GB	15	3.16	1.37	2.80		46,XX	N
YO	15	3.33	1.44	2.95		46,XY	N
FB	15	3.43	1.49	3.04		46,XY	N
ME	15	3.5	1.52	3.10		46,XY	N
HC	15	3.82	1.65	3.38		46,XY	N
SK	15	3.86	1.67	3.42		46,XY	N
LK	15	7.34	3.18**	6.5		46,XY	KİSTİK HİGROMA+ENSEFALOSEL
NC	16	3.05	1.69	3.02		46,XY	N
SS	16	3.07	1.70	3.04		46,XY	N
PZ	16	3.11	1.72	3.08		46,XY	N
NW	16	3.16	1.74	3.11		46,XY	N
DC	16	3.19	1.76	3.16		46,XX	N
IS	16	3.3	1.82	3.27		46,XY	N
ZÜ	16	3.3	1.82	3.27		46,XY	N
SA	16	3.32	1.83	3.29		46,XX	N
LY	16	3.35	1.85	3.32		46,XX	N
SB	16	3.35	1.85	3.32		46,XY	N
ME	16	3.44	1.90	3.41		46,XX	N
NE	16	3.5	1.93	3.47		46,XY	N
EM	16	3.52	1.95	3.49		46,XX	N
NC	16	5.3	2.93	5.26			ANENSEFAL
KS	16	6.07	3.9**	6.5		46,XX	KİSTİK HİGROMA
BB	17	3.16	2.15	3.55		46,XX	N
NA	17	3.3	2.25	3.71		46,XX	N
CD _{2b}	17	6.55	4.5**	7.3		46,XY	ANENSEFAL
Ti ₆	17	6.55	4.4**	7.3		46,XY,3p+	KİSTİK HİGROMA
CD _{2a}	17	19.7	13.4**	22.0			ANENSEFAL

Tablo 22. ASAFP, Ejik Değerden*** Yüksek Olan Olgularınız (devam)

OLGU	GH	ASAFP (mg/dl)	MoM _a	MoM _b	ASACHE	SİTOGENETİK	USG
TG	18	3.28	2.43	4.13		46,XY	N
MG	18	3.32	2.45	4.20		46,XY	N
AO	18	3.45	2.50	4.37		46,XY	N
AO	18	3.45	2.56	4.37		46,XY	N
NO	18	4.08	3.02**	5.17		46,XY	N
HS	18	4.54	3.36**	5.73	(-)	46,XY	N
AS ₁₃	18	5.18	3.8 **	6.5	(-)	46,XY	OLİGOHİDRAMİYON + BÖBREK ANOMALİSİ
NA ₆	18	5.17	3.9**	6.5			ANENSEFAL
NT ₁₀	18	5.37	4.13	7.03		46,XY	ORFALOSEL+MENİNGOYELOSEL

* Yanında çeşitli sayı ve harfler bulunan olgular ayrıca tablo 27 'de detaylı olarak incelenmiştir.
 ** Bu olgular gebelik haftası dikkate alındığında, çalışmamızda saptanan medyan değerlerinin üstündeki olgulardır.

*** Ejik değer: 13-15 GH için 2.5 MoM ve üstü;
 16-18 GH için 3.0 MoM ve üstü;
 19-21 GH için 3.5 MoM ve üzeri değerlerdir (12).

Tablo 25. MSAFP < 0.77 NoM Olan ve Karyotipi Bilinen Olgularımız

OLGU	GH	MSAFP (µg/dl)	NoM _a	NoM _b	SİTOGENETİK	USG
OA	15	0.10	0.048	0.035	46,XX	N
CO	15	1.43	0.68	0.50	46,XY	LİSTİK NİGROMA
GG	15	1.59	0.76	0.56	46,XX	N
SK	15	1.67	0.80	0.58	46,XY	N
FT	15	1.68	0.80	0.59	46,XX	N
TK	15	1.78	0.85	0.62	46,XY	N
FT	15	1.8	0.86	0.63	46,XY	N
ED	15	1.86	0.89	0.65	46,XY	N
SB	15	1.93	0.92	0.68	46,XY	N
GG	15	1.93	0.92	0.68	46,XY	N
YA	15	2.00	0.95	0.70	46,XX	N
DU	15	2.09	1.00	0.73	46,XY	N
ZO	15	2.1	1.00	0.73	46,XX	N
BÖ	15	2.12	1.01	0.74	46,XY	N
NA	16	0.70	0.25	0.23	46,XX,t(3p:14q)	N
AS	16	0.86	0.31	0.28	46,XX	N
AD	16	0.96	0.35	0.31	46,XY	N
SY	16	1.02	0.37	0.33	46,XX	N
ET	16	1.13	0.41	0.37	46,XY	N
HS	16	1.18	0.43	0.38	46,XY	N
IA	16	1.19	0.43	0.39	46,XY	N
PI	16	1.20	0.43	0.39	46,XY	N
VE	16	1.26	0.46	0.41	46,XY	N
FD	16	1.34	0.48	0.43	46,XY	N
AS	16	1.46	0.53	0.47	46,XX	N
ZK	16	1.49	0.54	0.48	46,XY	N
BT	16	1.53	0.55	0.50	46,XX	N
NG	16	1.57	0.57	0.51	46,XY	N
SS	16	1.63	0.59	0.53	46,XY	N
SA	16	1.67	0.60	0.54	46,XY	N
NT	16	1.69	0.61	0.56	46,XX	N
KS	16	1.71	0.62	0.55	46,XX	LİSTİK NİGROMA
ET	16	1.73	0.63	0.56	46,XX	N
MG	16	1.87	0.68	0.61	46,XX	N
FC	16	1.99	0.69	0.62	46,XY	N
AK	16	1.99	0.69	0.62	46,XX	N
AA	16	1.99	0.72	0.64	46,XY	N
GO	16	1.99	0.72	0.64	46,XY,t(7:12)(q22:p11)	N
TA	16	2.00	0.72	0.65	46,XX	N
HC	16	2.03	0.74	0.66	46,XY	N
SS	16	2.06	0.74	0.67	46,XY	N
SU	16	2.08	0.75	0.67	46,XX	N
FD	16	2.11	0.76	0.68	46,XY	N
ST	16	2.12	0.76	0.69	46,XX	N
PK	16	2.15	0.78	0.70	46,XY	N

Tablo 23. MSAFP < 0.11 MoM Ulan ve Karyotipi Bilinen Olgularımız (devam)

OLGU	GH	MSAFP (ng/dl)	MoMa	MoMb	SİTOGENETİK	USG
ZK	16	2.11	0.78**	0.70**	47,XX,+21	N
LK	16	2.19	0.79	0.71	46,XX	N
SB	16	2.23	0.81	0.72	46,XY	N
TÖ	16	2.25	0.81	0.73	46,XX	N
GH	16	2.34	0.85	0.76	46,XX	N
GG	16	2.37	0.86	0.77	46,XX	N
HC	17	0.36	0.093	0.084	46,XX	N
AS	17	0.60	0.19	0.17	46,XY	N
GA	17	1.16	0.36	0.33	46,XY	N
SD	17	1.17	0.36	0.33	46,XX	N
ZO	17	1.18	0.37	0.33	46,XX	N
MS	17	1.36	0.42	0.38	46,XY	N
NK	17	1.60	0.50	0.45	46,XX	N
TK	17	1.83	0.57	0.52	46,XX	N
FG	17	1.93	0.60	0.55	46,XX	N
SC	17	2.02	0.63	0.57	46,XX	N
EB	17	2.03	0.64	0.58	46,XY	N
SP	17	2.10	0.65	0.59	46,XY	N
KI	17	2.13	0.66	0.60	46,XY	N
GK	17	2.36	0.73	0.66	46,XY	N
GB	17	2.37	0.73	0.67	46,XX	N
ND	17	2.41	0.75	0.68	46,XX	N
PO	17	2.43	0.75	0.68	46,XY	N
FC	17	2.5	0.77	0.70	46,XY	N
CT	17	2.57	0.80	0.72	46,XX	N
HH	17	2.63	0.82	0.75	46,XX	N
NG	18	1.57	0.43	0.39	46,XY	N
SC	18	1.90	0.52	0.47	46,XY	N
GD	18	1.90	0.52	0.47	46,XX	N
SZ	18	2.00	0.56	0.51	46,XX	N
AY	18	2.17	0.59	0.54	46,XY	N
SB	18	2.23	0.61	0.55	46,XY	N
AY	18	2.39	0.70	0.64	46,XX	N
AS	18	2.66	0.72	0.66	46,XX	N
NK	18	2.87	0.78	0.71	46,XY	N
JC	18	2.91	0.79	0.72	46,XX	N
CA	18	2.94	0.80	0.72	46,XY	N
EP	18	3.00	0.81	0.74	46,XX	N
HÇ	18	3.03	0.83	0.75	46,XY	N
GA	18	3.06	0.84	0.76	46,XY	N
SC	19	2.93	0.63	0.60	46,XY	N
NT	19	3.33	0.76	0.73	46,XX	N

Tablo 23. MSAPP < 0.11 MoM Olan ve Karyotipi Bilinen Olgularımız (devam)

OLGU	GH	MSAPP (ng/dl)	MoM _a	MoM _b	SİTOGENETİK	USG
NU	20	2.4	0.42	0.41	46,XX	N
SE	20	3.40	0.60	0.59	46,XY	N
SA	20	3.47	0.61	0.60	46,XX	N
UÇ	21	0.69	0.12		46,XX	N
GS	21	3.07	0.53		46,XY	N
AK	21	3.98	0.69		46,XY	N

* Yanında çeşitli sayı ve harfler bulunan olgular ayrıca tablo 27 'de detaylı olarak incelenmiştir.

Tablo 24. MSHCG > 1.97 MoM Olan ve Karyotipi Bilinen Olgularımız

OLGU	GH	MSHCG (IU/L)	MoM _s	SİTOGENETİK	USG
ZK	15	69104	2.31	46,XX	N
AA	15	61367	2.05	46,XY	N
MT	16	57160	2.05	46,XX	N
NC	16	59878	2.15	46,XY	N
SG	16	65500	2.35	46,XX	N
ET	16	82072	2.94	46,XX	N
GE	17	44772	2.07	46,XX	N
SG	17	47091	2.18	46,XX,PER INV 9	N
CA	17	47673	2.21	46,XY	N
DG	17	69863	3.23	46,XX	N

* Yanında çeşitli sayı ve harfler bulunan olgular, ayrıca tablo 27 'de detaylı olarak incelenmiştir.

Tablo 25. MSUE₃ < 0.76 MoM Olan ve Karyotipi Bilinen Olgularımız

OLGU	GH	MSUE ₃ (ng/ml)	MoMb	SİTOGENETİK	USG
SE	15	0.66	0.59	46,XY	N
SB	15	0.68	0.61	46,XY	N
BÖ	15	0.72	0.64	46,XY	N
AS	16	0.28	0.22	46,XX	N
ET	16	0.37	0.29	46,XX	N
TS	16	0.50	0.39	46,XY	N
ET	16	0.53	0.41	46,XY	N
SB	16	0.58	0.45	46,XY	N
HT	16	0.73	0.57	46,XX	N
SY	16	0.73	0.57	46,XX	N
SD	16	0.83	0.64	46,XX	N
FD	16	0.85	0.66	46,XY	N
MG	16	0.90	0.70	46,XX	N
DE	16	0.90	0.70	46,XX	N
PI	16	0.94	0.73	46,XY	N
HT	17	0.80	0.55	46,XY	N
SB	18	1.02	0.55	46,XY	N
HH	18	1.3	0.70	46,XY	N
AY	18	1.30	0.74	46,XY	N
JÇ	18	1.41	0.76	46,XX	N

* Yanında çeşitli sayı ve harfler bulunan olgular, ayrıca tablo 27 'de detaylı olarak incelenmiştir.

Tablo 26. Patolojik Karyotip Saptanan Olgularda MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ Değerleri

SÖYADİ	ADI	SİTOGENETİK	GH	MSAFP	MoM _a	MoM _b	ASAFP	MoM _a	MoM _b	MSHCG	MoM _b	MSUE ₃	MoM _b
GÜVEN	SADAN	46,XX, PER INV 9	17	3.59	1.1	1.0	1.85	1.3	2.1	47091	2.18*	1.91	1.91
ÖZMEN	BELMA	46,XY, PER INV 9	18	7.43	2.0	1.8	1.87	1.4	2.4	23170	1.18	3.56	1.91
EROL	EMEL	46,XY, PER INV 9	20	6.51	1.1	1.1	0.96	1.4	1.5	3087	0.16	4.41	1.75
GONULLU	SADAN	46,XY,t(4q;15q)	15	3.24	1.3	1.1							
ALIOĞLU	MURAN	46,XX,t(3p;14q)	16	0.70	0.23*	0.23*	1.70	0.94	1.1				
ÖZAR	GÜLAY	46,XY,t(7;12)(q22;p11)	16	1.99	0.72*	0.64*	1.78	0.98	1.8				
ARDA	BERNA	46,XX,t(6;11)(q32;q22)	17	4.02	1.2	1.1	1.04	0.71	1.2				
ÖZKÖÇE	BERRİN	46,XY,-7,+del(7) mat	16	13.16	4.3*	4.3*	2.08	1.2	2.1				
İSPİR (Kistik Nigroma)	TURKAN	46,XY,3p*	17	24.3	7.5*	6.8*	6.54	4.4*	7.3*				
ÖZAR	MANÇURE	47,XY,+21	15	3.83	1.8	1.3	2.62	1.1	2.3	67026	2.24*	0.69	0.62*
DEMİRKAYA	NEZİYE	47,XX,+21	16	0.90	-	-	1.10	0.61	1.1				
SARIS	NEZİYE	47,XX,+21	16	0.90	-	-	0.60	0.33	0.0				
ÖZGÜL	ZEHRA	47,XX,+21	16	2.17	0.76	0.70*	0.88	0.49	0.87				
BOZDAĞ	İLHAN SEMER	47,XY,+21	18	3.63	0.99	0.9	1.09	0.81	1.4				
YILMAZ	BERNA	47,XY	14	2.76	1.6	-	2.83	1.6	-				

* Patolojik sınırdaki değerler.

Tablo 27a. USG'de Patoloji Saptanan Olgularda MSAFP ve ASAFP Degerleri.

1. NAZIK CEYLAN :

16.GH'da USG 'de anensefali saptandı.

MSAFP : (16) 18.5 µg/dl = 6.72 MoM (a) ; 6.02 MoM (b) ,

MSHCG : 69863 = 2.5 MoM (b) ,

MSUE₃ : 0.6/ ng/ml = 0.52 MoM (b) ,

Yapılan amniyosentez sonucunda ASAFP : (16) 5.3 mg/dl = 2.93 MoM (a); 5.26 MoM (b) olarak bulundu. 17 GH'da tahliye edildi.

2. CEVRIYE DÜZCÜ : A310/92

29 yaşında, 7 yıllık evli, 1.derece akraba evliliği, G:5 P:4 (3 tane anensefal [P2 PRETAM'da tespit edilip tahliye edilmiş], yaşayan çocuk konuşamıyor, duymuyor.)

1982'de 16.GH'da USG'de anensefali tespit edildi. MSAFP (16): 11.6 µg/dl = 4.2 MoM (a); 3.8 MoM (b) ve MSAFP (17): 17.5 µg/dl = 5.4 MoM (a); 4.9 MoM (b) olarak bulundu. 17.GH'da ASAFP (17): 19.7 mg/dl = 13.4 MoM (a); 22.0 MoM (b) olarak saptanan gebelige son verildi.

1992'de 5. gebeliginde 16.GH'da USG'de tekrar anensefali saptanan gebenin MSAFP (16) : 12.49µg/dil = 4.5 MoM (a); 4.0 MoM (b) , 17.GH'da ASAFP (17) : 6.55mg/dl = 4.5 MoM (a); 7.3 MoM (b) ve fetal karyotip 46,XY olarak bulundu. 17 GH'da gebelige son verildi.

3. DEVIN KUZU

22 yaşında, 1 yıllık evli,

17.GH'da USG'de anensefali saptanan gebenin MSAFP (17) : 7.7 µg/dl = 2.4 MoM (a); 2.2 MoM (b) olarak bulundu ve gebelige son verildi.

4. NURAY AYDIN

24 yaşında, 2 yıllık evli, G:1

17.GH'da USG'de anensefali saptanan gebenin MSAFP (17): 8.79 µg/dl = 2.7 MoM (a); 2.5 MoM (b) ve ASAFP (18) : 5.17 mg/dl = 3.9 MoM (a); 6.5 MoM (b) olarak bulundu. 18 GH'da gebelige son verildi.

5. LEYLA KAYIHAN : A100/90

37 yaşında, 12 yıllık evli, G:3 P:1 C:1.

15.GH'da USG'de kistik higroma+ oksipital ensefalosel saptanan gebenin MSAFP (15): 19.03 µg/dl = 9.1 MoM (a); 6.7 MoM (b) ve ASAFP (15): 7.34 mg/dl = 3.2 MoM (a); 6.5 MoM (b) olarak bulundu. Fetal karyotipin 46,XY olarak tespit edildiği gebelige 16. GH'da son verildi.

6. TURKAN İSPİR : A103/90

31 yaşında, 5 yıllık evli, G:4 P:1 (IUGG gelişmiş ve miadında in utero morti de fetus olmuş) A:2

4. gebeliginin 17. haftasında USG'de kistik higroma saptanan gebenin MSAFP (17) : 24.3 µg/dl = 7.5 MoM (a); 6.8 MoM (b) ve ASAFP (17) : 6.53 mg/dl = 4.4 MoM (a); 7.3 MoM (b) bulundu.

Fetal karyotip 46,XY,3p+ olarak saptandı, ileri tetkikte amede de 46,XX,t(3;10)(p25;q22) karyotipi bulunduğuna tespit edildi. 17. haftada gebelige son verildi.

7. KIFAYET SÖZEN : A234/91

30 yaşında, 6 yıllık evli, G:5 P:2 A:2,

16.GH'da USG'de kistik higroma saptanan gebenin MSAFP (16):1.71 µg/dl = 0.62 MoM (a); 0.55 MoM (b) ve ASAFP (16) : 6.07 mg/dl= 3.4 MoM (a); 6.0 MoM (b) olarak bulundu. Fetal karyotipin 46,XX olduğu gebelikle 17.GH'da son verildi.

8. TUBA TOPLUCA : 187/92

22 yaşında, 1 yıllık evli, G:1,

17. GH'da USG'de kistik higroma saptanan gebede MSAFP : (17) 5.86 µg/dl = 1.81 MoM(a); 1.65 MoM(b) olarak bulundu. Uygulanan transabdominal koryon villus biyopsisi sonucunda fetal karyotip 45,XO şeklinde tespit edilince gebelik sonlandırıldı.

9. CEMILE ÖZTÜRK : T105/92

21 yaşında, 5 yıllık evli, amca çocuğu ile evli, G:3 P:2 (7 aylık prematüre doğum, erkek ve kız -- exitus.)

15.GH'nda USG'de kistik higroma saptandı.

MSAFP : (15) 1.43 µg/dl = 0.68 MoM (a); 0.5 MoM (b) olarak bulundu. Transabdominal koryon villus biyopsisi yolu ile yapılan sitogenetik inceleme 46,XY olarak sonuçlandı ve gebeliğe son verildi.

10. NURAY TAŞKIN : A160/91

22 yaşında, 4 yıllık evli, G:4,P:1 (anensefali+polihidramniyos),A:2

18.GH'da USG'de omfalosel saptandı.

MSAFP : bakılmadı.

ASAFP : (18GH) 5.57 mg/dl = 4.13 MoM (a) ; 7.03 MoM (b)

Amniyotik sıvının sitogenetik incelemesi sonucu 46,XY olarak değerlendirildi ve tahliye edildi.

Ötopsi'de omfalosel + meningomyeloel + at nalı böbrek + aort stenoz+koarktasyonu saptandı.

11. FATMA ÖZLÜ : A382/92

28 yaşında, 5 yıllık evli, G:2 P:1 (erkek, NID ex.) ,

15 GH'da USG'de omfalosel saptandı.

MSAFP : bakılmadı.

ASAFP : (17) : 1.98 = 1.35 MoM (a); 2.22 MoM (b)

ASACHE : 5 Rappaport Unitesi olarak bulundu ve tahliye edildi.

12. AYŞE ACAR : T98/92

25 yaşında, 1 yıllık evli G:1,

17.GH'da USG'de Prune -Belly saptandı. MSAFP : (17) 6.10 µg/dl =

1.89 MoM (a); 1.71 MoM (b) olarak bulunan gebeye uygulanan

transabdominal koryon villus biyopsisi sonucu, fetal karyotip 46,XY olarak saptandı.

13. AYTEN SÖNMEZ : KS 351/92

28yaşında, 9 yıllık evli, G:3 P:2 (P1:8 yıl önce yenidoğan döneminde kardiomegali gelişip ex olmuş, P2: mental retarde çocuk)

16. GH'da USG'de oligohidramniyon+böbrek anomalisinden şüphelenildi.

MSAFP (16) : 38.7 µg/dl = 14.0 MoM (a); 12.5 MoM (b)

MSAFP (17) : 55.6 µg/dl = 17.2 MoM (a); 15.6 MoM (b) bulundu.

18.GH'da amniyosentez sonucunda; ASAFP (18): 5.18 mg/dl= 3.8 MoM (a);

6.5 MoM (b) , ASACHE : (-) (2.5 Rappaport Unitesi), fetal karyotip

46,XY olarak bulundu. 36.GH'da IUUG gelişen fetus in utero ex oldu.

14. NEŞE ÇAPRAZ : A186/91

32 yaşında, 1 yıllık evli, G:1,

22 GH'da USG'de batında 24*26 mezenter kisti şüpheli eko,
double-bubble görünümü saptandı.

22 GH'da yapılan amniyosentez sonucunda sitogenetik inceleme:46,XX,

MSAFP : (22GH) 11.48 µg/dl = 1.64 MoM (b)

ASAFP : (22GH) 0.22 mg/dl = 0.33 MoM (b) olarak bulundu.

Miadında C/S ile bir kız bebek doğurtuldu, 3. günde opere edildi,
postop tanısı koledok kisti olarak değerlendirildi.

15. MELTEM ERCAN :

24 yaşında, 2 yıllık evli, G:1

17. GH'da myom+gebelik saptandı. MSAFP : (17)10.38 µg/dl = 3.2 MoM(a)

; 2.9 MoM (b) ; MSHCG : (17) 31129 IU/L = 1.44 MoM ; MSUE₃ : (17) 0.9/

ng/ml = 0.66 MoM olarak bulundu. MSAFP : (21) 25.3 µg/dl = 4.4 MoM

(a) tespit edilen gebelik halen devam ediyor.

Tablo 27b. Persiste Eden MSAFP Yüksekliği ile
Seyreden Olgularımız

A. SEVGİ KARAGÖZ : A227/91

25 yaşında, 1 yıllık evli, G:3,C:2

16 GH'da rutin tetkik olarak bakılan MSAFP: 13.65 µg/dl=4.93 MoM (a),

; 4.42 MoM (b) olarak bulundu.

18.GH'da tekrarlanan MSAFP 17.22 µg/dl = 4.67 MoM (a); 4.24 MoM (b)

olarak tespit edildi. Bunun üzerine 19.GH'da amniyosentez yapıldı;

sitogenetik inceleme sonucu 46,XY olarak değerlendirildi , ayrıca

ASAFP : 0.95 mg/dl = 0.75 MoM (a); 1.34 (b) ; ASACHE : (-) [1.5

Rappaport ünitesi] olarak bulundu.

Gebelik takibinde başka bir problemle karşılaşılmadı. 39 GH'da

3400 gr/49 cm sağlıklı erkek bebek doğurtuldu. Kordon kanında AFP'nin

40.1 µg/ml (N : 50-150 µg/ml) düzeyinde olduğu tespit edildi.

B. EVREN GÖKSEL : A305/92

28 yaşında, 2 yıllık evli, G:2 P:1 (30.GH'da preeklampsi gelişmiş,
in utero mort de fetus olmuş ve 650 gr. erkek bebek doğurtulmuş.)

17. GH'da rutin istenen MSAFP : (17) 9.8 µg/dl = 3.03 MoM (a);

2.75 MoM (b) olarak bulundu. Bu nedenle 21. GH'da alınan amniyotik

sıvıda bakılan ASAFP : (21) 0.4 mg/dl = 0.84 MoM (a) ve ASACHE = (-)

(< 5 Rappaport ünitesi) olarak tespit edildi. Sitogenetik inceleme

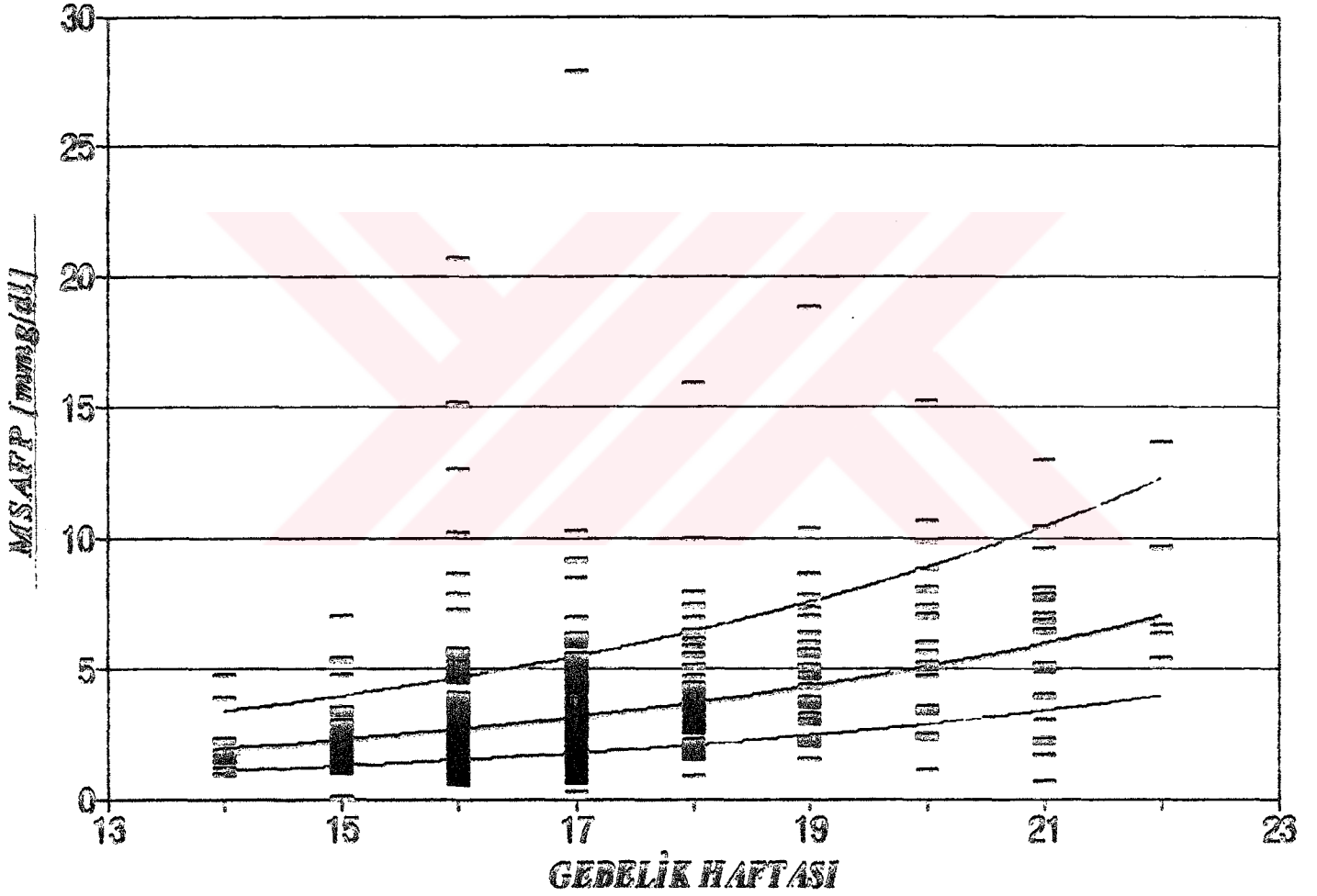
sonucu 46,XY idi. USG tetkikinin normal olduğu ve MSAFP yüksekliğinin

açıklanamadığı; bu gebelik 30.GH'da gebelik+hr: gelişerek in utero

mort de fetus olup; 900 gr. erkek bebek doğurtularak sonlandı.

Resim 8. MSAFP - Gebelik Haftası ilişkisi

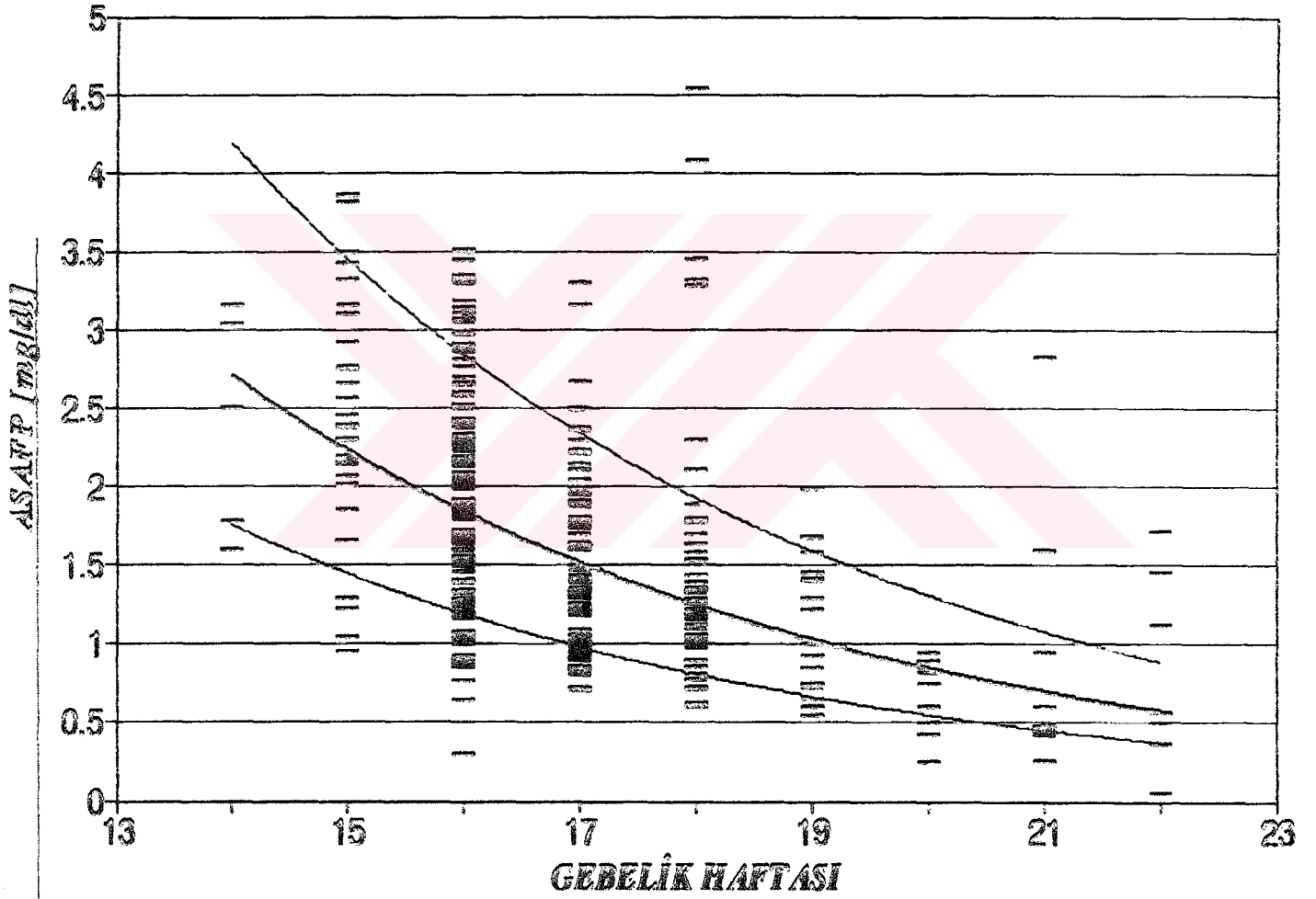
GEBELİK HAFTASI ve MSAFP DEĞERLERİ



$$MSAFP = EXP \{ (0.161438 \times GH - 1.60908) \pm 0.56331 \}$$

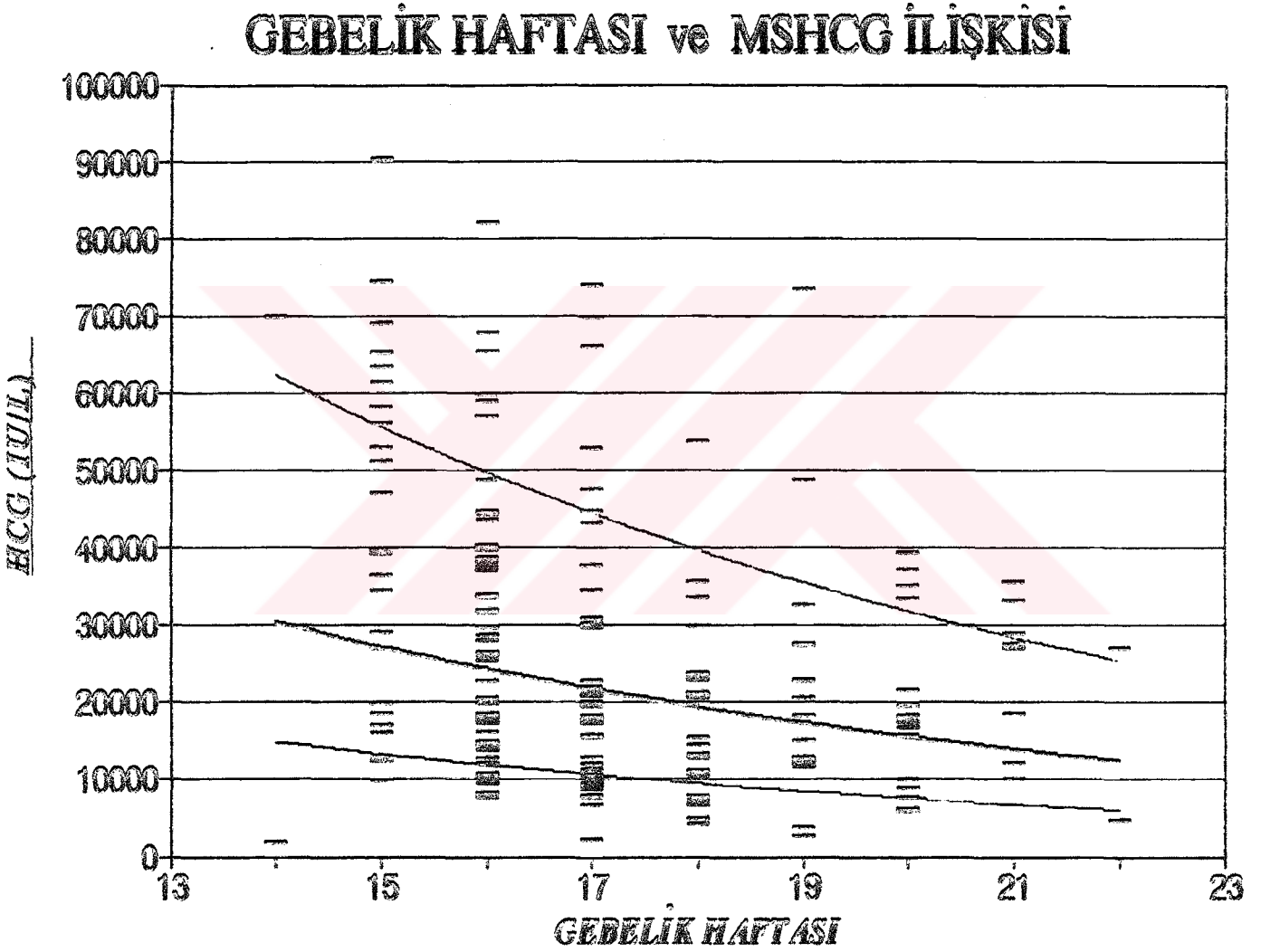
Resim 9. ASAFP - Gebelik Haftası ilişkisi

GEBELİK HAFTASI ve ASAFP DEĞERLERİ



$$ASAFP = EXP ((- 0.19402 \times GH + 3.713717) \pm 0.435301)$$

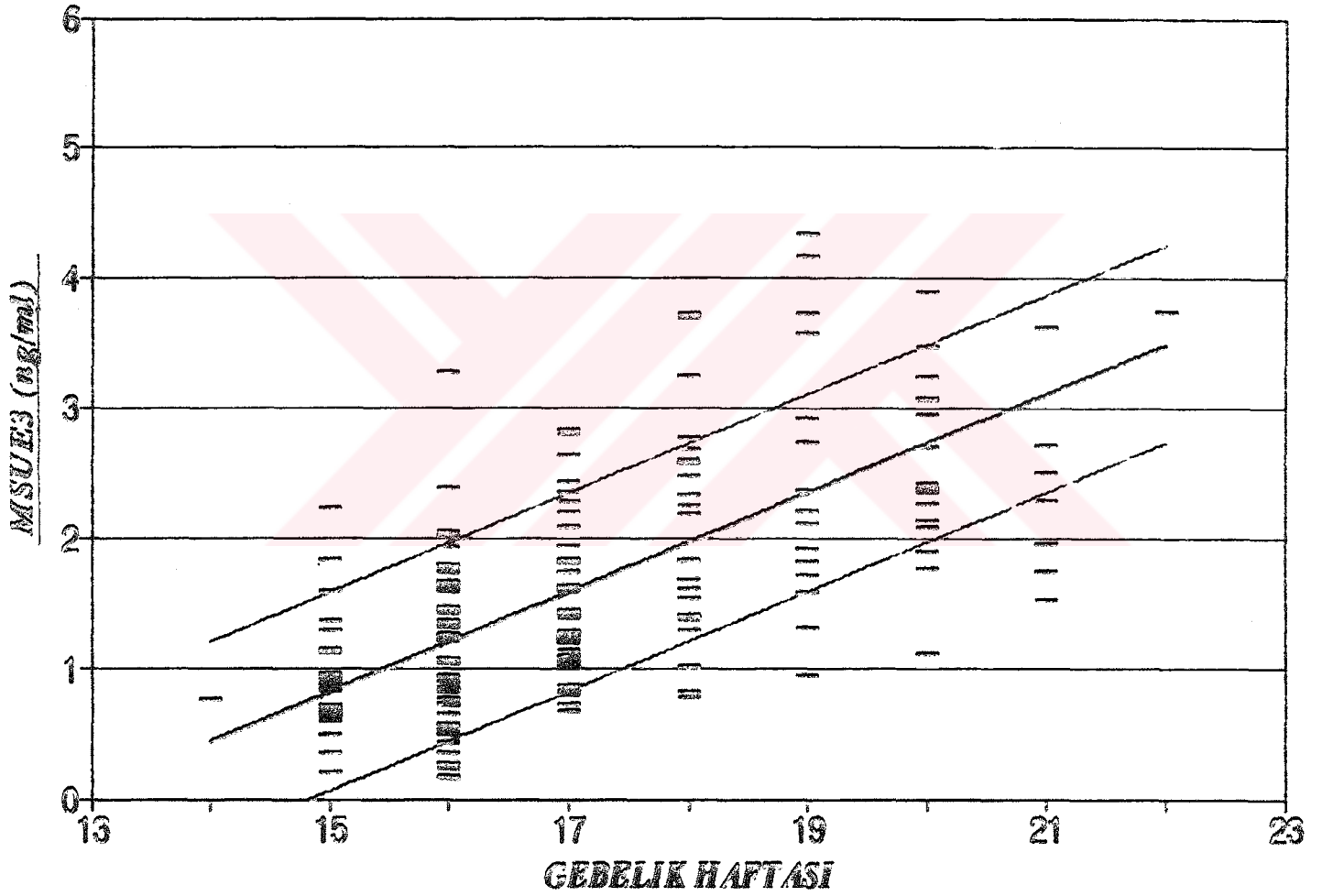
Resim 10. MSHCG - Gebelik Haftası ilişkisi



$$MSHCG = \text{EXP} [(-0.11211 \times GH + 11.89285) \pm 0.716052]$$

Resim 11. MSUE₃ - Gebelik Haftası ilişkisi

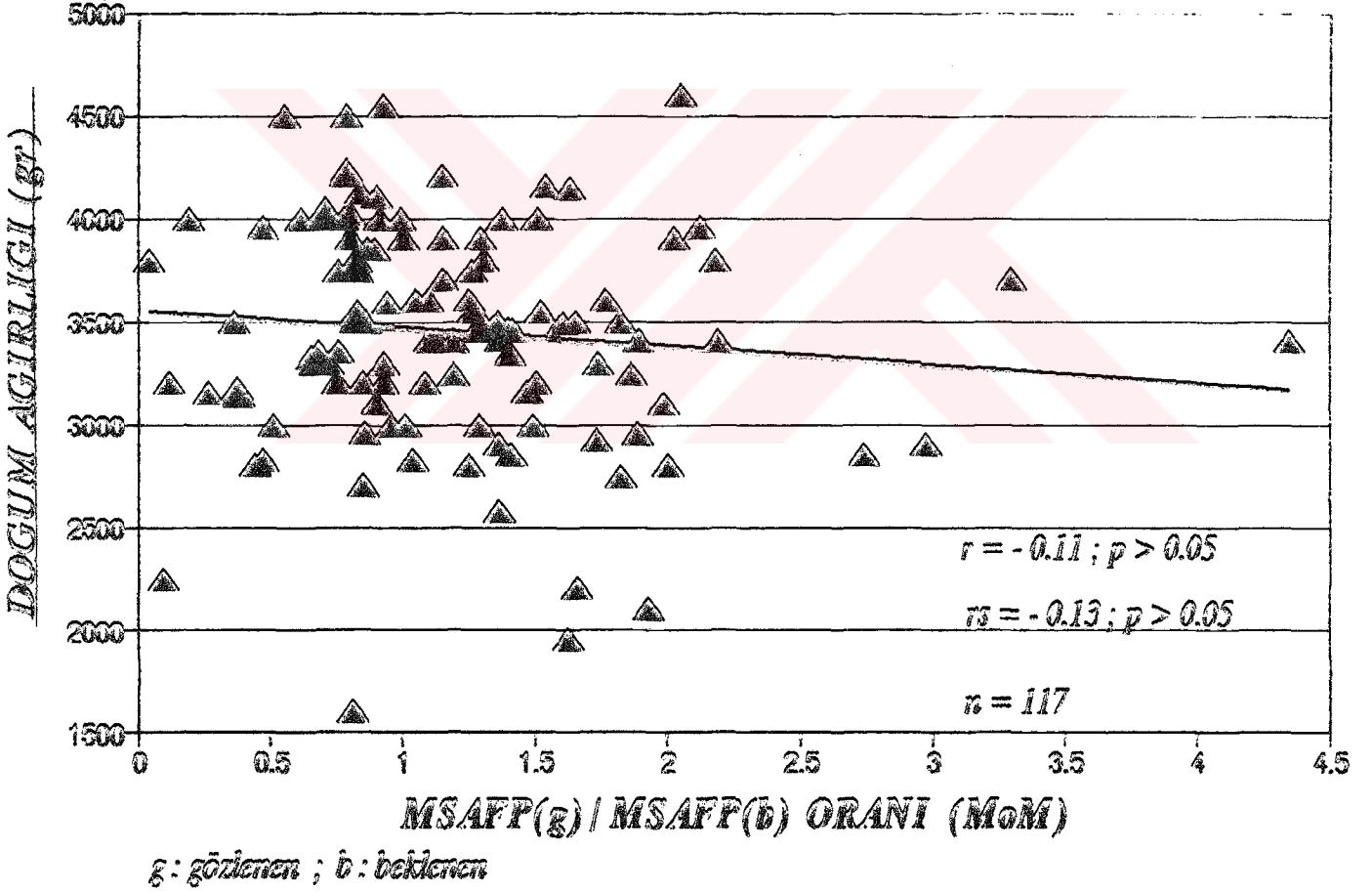
GEBELİK HAFTASI ve MSUE₃ DEĞERLERİ



$$MSUE_3 = (0.381068 \times GH - 4.89285) \pm 0.759302$$

Resim 12. "Gözlenen / Beklenen MSAFP - (MoM)" - Doğum Ağırlığı ilişkisi

MSAFP(g) / MSAFP (b) ORANI (MoM) DOĞUM AĞIRLIĞI İLİŞKİSİ



TARTIŞMA

Biyolojik değerler irksal, coğrafi, ulusal ve çeşitli faktörlerden etkilenmektedir. Bu nedenle her ulus, hatta her klinik ve laboratuvar tıpta kullandığı nomogramlarını saptamak zorundadır. Bütün bunlar MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ için de geçerlidir (92, 101, 131, 133-136). Çalışmamızda MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ için saptadığımız nomogramları özetleyen Tablo 17'de görüldüğü gibi, çalışma grubumuzun MSAFP medyan değerleri "Amersham, Ameriex-M, 2nd trimester, AFP, RIA Kit" in medyan değerlerine kıyasla daha düşük, ASAFP medyan değerleri ise daha yüksektir. Bu bulgumuz, biyolojik parametrelerde ulusal nomogramları saptamanın gerekliliğini göstermektedir. MSHCG ve MSUE₃ medyan değerlerimiz "Amersham, Ameriex-M, 2nd trimester, RIA Kit" in medyan değerlerinden farklılık göstermekle birlikte olgu sayımız hafta başına 100'den daha az olduğu için bu konuda kesin yorum yapmamız henüz olanaksızdır. Çünkü özellikle MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ medyan değerlerinin saptanmasında hafta başına 100'den fazla normal olgu gerekmektedir(11). Bununla birlikte olgu sayısının her hafta için 100'den az olduğu çalışmalarda lineer/logaritmik regresyon analizi en sağlıklı sonucu vermektedir (151). Nitekim çalışma grubumuzda MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ için bulduğumuz regresyon formülleri (Tablo 18) NTD ve Down Sendromu riskini belirleyen bilgisayar programlarına esas teşkil edecektir. Bulduğumuz bu regresyon formülleri istatistik açıdan güvenilirdir ($p < 0.001$) (Tablo 19). Artan gebelik haftasıyla MSAFP ve MSUE₃ artmakta, ASAFP ve MSHCG ise azalmaktadır (resim 8-11).

İkinci trimestre MSAFP değerleri yüksek bulunan gebeliklerde düşük doğum ağırlığı, prematürite vb. obstetrik komplikasyonların arttığını göz önüne aldığımızda çalışma grubumuzda doğum ağırlığını bildiğimiz 117 oğuda, ikinci trimestre MSAFP-MoM değerleri ile doğum ağırlığı arasında, istatistik açıdan anlamlı olmayan, negatif yönde korelasyon ($r = -0.11$, $r_s = -0.13$, $p > 0.05$) görülmektedir. Olgu sayısının nispeten çok olduğu 16-18. GH'da da daha iyi bir korelasyon bulunmamaktadır (Tablo 19). Buna göre çalışma grubumuzda artan MoM değerleri ile doğum ağırlığı azalma eğilimi göstermektedir (resim 12).

Genel olarak ikinci trimestre MSAFP - NTD taramasında 2.5 MoM eşik değer olarak kabul edilmektedir. Eşik değer yükseltildiği takdirde yanlış pozitiflik azalmakta birlikte yakalama oranı da düşmekte, buna karşın eşik değer düşürüldüğünde yakalama oranı artarken yanlış pozitif oğular da artmaktadır (11, 12). Medyan değerler gibi eşik değerlerin de ulusal farklılık göstermesi doğaldır. Eşik değer toplumunda söz konusu patolojinin prevalansı ile büyük serilerde patolojik ve normal oğuların değerleri dikkate alınarak belirlenmektedir. Kendi oğularımız bu açıdan değerlendirildiğinde toplam 22 normal oğuda MSAFP 2.5 MoM ve üzerinde bulunmuştur (Tablo 21). Bu oğuların 16'sunda MSAFP değerleri gerek çalışma grubumuz gerekse "Amersham, Ameriex-M, 2nd trimester, AFP RIA Kit" inin medyan değerlerine göre, 6 oğuda ise sadece çalışma grubumuzun medyan değerlerine göre 2.5 MoM olarak kabul edildiğinde ve çalışma grubumuzdan elde edilen medyan değerler kullanıldığında yanlış pozitiflik oranı artma eğilimi göstermektedir. Patolojik 7 olgu değerlendirildiğinde, 6 olgunun MSAFP değerinin her iki medyan değere göre de 3.0 MoM ve üstünde olduğu, bir oğuda ise çalışma grubumuz medyan değerine göre 2.7, "Amersham, Ameriex-M, 2nd trimester, AFP RIA Kit" in medyan değerine göre ise 2.5 MoM olduğu görülmektedir. Eşik değeri 2.5 MoM kabul ettiğimizde çalışma grubumuzda yanlış pozitiflik oranının arttığını dikkate alırsak, en azından çalışma grubumuz oğular için eşik değerin 2.7 MoM olarak alınmasının uygun olacağını söyleyebiliriz. Ülkemiz için gerçek eşik değerin belirlenebilmesi ise daha fazla patolojik olgunun yer aldığı büyük serilerde, yakalama ve yanlış pozitiflik oranlarının belirlenip bunlara biostatistik analizlerin uygulanmasıyla mümkündür. MSAFP düzeyi 3.2 ve 4.4 MoM saptanan ve fetal anomalisi olmayan myom + gebelik oğusunda ise bu artışın fetomaternal transfüzyona bağlı olabileceğini düşünüyoruz.

15. GH'sı için ASAFP eşik değeri 2.5 MoM olarak kabul edilmektedir (12).

"Amersham, Amerlex-M, 2nd trimester, AFP RIA Kit"i ASAFP medyan değerine göre 2.5 MoM üstündeki 9 olgudan yalnızca bir tanesinde patolojik bulgu mevcuttur (Tablo 22). Buna karşın çalışma grubumuz ASAFP medyan değerine göre 15. GH'sında sadece söz konusu patolojik olgunun ASAFP değeri eşik değer olan 2.5 MoM'un üzerindedir. 16. -18. GH'sı için ise ASAFP eşik değeri 3.0 MoM olarak kabul edilmektedir (12). Çalışmalarımızda 16. - 18. GH'ları arasında "Amersham, Amerlex-M, 2nd trimester, AFP RIA Kit"i ASAFP medyan değerine göre 3.0 MoM üzerindeki 27 olgudan 8'inde patolojik bulgu mevcuttur (19 olguda yanlış pozitif sonuç). Çalışma grubumuz medyan değerleri dikkate alındığında yalnızca 9 olguda ASAFP'nin 3.0 MoM'un üzerinde olduğunu görülmektedir. Bu olguların 7'sinde patolojik bulgu vardır (2 olguda yanlış pozitif sonuç). Buna karşın ASAFP'yi 2.93 MoM olan bir olguda yanlış negatif tanı koyulmuştur. Bu sonuçlara göre çalışma grubumuz ASAFP medyan değerleri daha sağlıklı sonuç verme eğilimindedir. Bununla birlikte ülkemiz için geçerli eşik değerlerin saptanması ve sensitivitesi ve spesifite oranlarının belirlenebilmesi için olgu sayısının artmasını beklemek gerekmektedir.

Trizomi 21 taramasında ikinci trimestre MSAFP için 0.77 MoM'un altı eşik değer olarak kabul edilmektedir (101, 121). Çalışma grubumuzda "Amersham, Amerlex-M, 2nd trimester, AFP RIA Kit"i medyan değerleri dikkate alındığında 91 olgunun değerlerinin eşik değerinin altında olduğu görülmektedir (Tablo 23). Çalışmamız medyan değerlerine göre ise 66 olguda değerler eşik değer altındadır. Tüm bu olgular arasında yalnızca bir olguda trizomi 21 karyotipi mevcuttur ve bu olgunun MSAFP değeri çalışma grubumuz medyan değerine göre 0.78 MoM olup normal sınırlar (yanlış negatif sonuç) içindedir.

Trizomi 21 taramasında ikinci trimestre MSHCG'nin 1.97 MoM'un üstü eşik değer olarak kabul edilmektedir (101, 121). "Amersham, Amerlex-M, 2nd trimester, HCG RIA Kit"i medyan değerleri dikkate alındığında 10 olgunun değerlerinin 1.97 MoM üzerinde olduğu ve bunların hepsinin normal fetal karyotipe sahip olduğu görülmektedir (Tablo 24). Trizomi 21 taramasında ikinci trimestre MSUE₃ için ise 0.76 MoM'un altı eşik değer olarak kabul edilmektedir (101, 121).

Amersham, Amerlex-M, 2nd trimester, UE3 RIA Kit"i medyan değerleri dikkate alındığında 20 olgunun değerlerinin 0.76 MoM'un altında olduğu ve bunların hepsinin normal fetal karyotipe sahip olduğu izlenmektedir (Tablo 25). Daha önce de belirtildiği gibi çalışmamızda olgu sayısı az olduğu için MSHCG ve MSUE₃ için sağlıklı medyan değerleri henüz oluşturulmamış, bu nedenle de MoM değerleri yalnızca söz konusu kit'in medyan değerleri göz önüne alınarak saptanmıştır. Aslında literatürde geniş olarak belirtildiği gibi, maternal serumda söz konusu parametrelerle ikinci trimestre trizomi 21 taramasında MSAFP, MSHCG ve MSUE₃ değerlerinin bir arada ele alınması, bunlara maternal yaş ve ağırlık, ırk, annede sigara içimi, insüline bağımlı diabetes Mellitus gibi bir dizi faktörün etkisini göz önüne alarak rölatif riskin (Likelihood Ratio) hesaplanması gerekmektedir. Ancak tüm bu işlemlerin yapıldığı çalışmaların çoğunda 500-1000 normal fetus taşıyan gebeliğin yanında en az 50 hatta 100 Down Sendromu olgusu ele alınmakta ve medyan değerleri normal popülasyona kayıslanıp Gauss eğrileri çizilmekte ve gerek normal popülasyonun, gerekse Down Sendromu taşıyan gebeliklerin söz konusu parametrelerinin ortalama ve standart sapmaları bulunmaktadır (101, 102, 120, 12, 166, 167).

Çalışmamızda trizomi 21 olgusu yalnızca 5 tane olup bunlardan yalnızca birinde üç parametreye de bakılmıştır. Bu olguda MSHCG ve MSUE₃ değerleri tanıya yol gösterirken, MSAFP MoM değeri yüksek çıkarak yanlış negatif sonuç veren (Tablo 26) bu olguda, 14. GH'da transabdominal koryon villus biopsisi yapıldı, fetal karyotip 47, XY, + 21 çıkınca, 15. GH'da bu patolojik sonucu amniyotik hücre kültürü ile de doğrulamak amacıyla hastaya amniyosentez önerildi ve amniyosentez öncesi maternal serum örneği alındı. Söz konusu gebede MSAFP değerlerinin olması gerektiği gibi eşik değerden düşük değil de normal sınırlar içinde çıkmasını transabdominal CVS üzerinden iki haftadan kısa bir süre geçmesine bağlamaktayız. Çünkü fetomaternal transfüzyon sonrası artış gösteren MSAFP, fetal yutulma ve annedeki eliminasyon sonrasında ancak 10-14 gün sonra normale dönmektedir (11, 102). Bu olgu trizomi 21 taramasında MSHCG ve MSUE₃'ün belirleyicilik oranının MSAFP'ye kıyasla daha yüksek olduğuna (120, 167) bir örnektir.

Patolojik ultrasonografik bulgu saptadığımız olgularda (Tablo 27a). MSAFP ve ASAFP değerleri beklendiği gibi eşik değerlerin çok üzerindedir. Bu bulgularımız literatür verileriyle uyumludur (11, 12, 101, 102, 116). Bu olgular arasında 13. olgu MSAFP değerinin 10.0 MoM

üzerinde olması ile dikkati çekmekteydi. Kontrol amacıyla bakılan MSAFP düzeyi tekrar yüksek çıkan gebeye yapılan amniyosentez sonucunda fetal karyotipi normal, ASAFP eşik değerinin üzerinde ve ASACHE (-) olarak bulundu. Ultrasonografik incelemede NTD lehine bir bulgu saptanmayan olgu intrauterin gelişme geriliği sonucu 36. GH'da in utero kaybedildi. Persiste eden MSAFP yüksekliğiyle seyreden diğer iki olgudan (Tablo 27b) ikincisi (A305/92). 30. GH'da in utero kaybedildi. Söz edilen son iki olgu, anomali saptanamayan MSAFP'yi yüksek olgularda perinatal mortalitenin arttığına (11, 19, 78, 101) birer örnektir. MSAFP yüksekliği hiçbir şekilde açıklanamayan diğer olguda (A227/91) ise kalıtsal MSAFP yüksekliği (12) düşünülerek doğumdan hemen sonra alınan kordon kanında bakılan AFP düzeyi ise normal sınırlarda bulundu.

SONUÇ

1. Özellikle MSAFP ve ASAFP medyan değerlerimiz başka ülkelerin değerlerinden farklı bulunmuştur.
2. Bu sonuç MSAFP, ASAFP, MSHCG ve MSUE₃ için ulusal nomogramların oluşturulması gereğini vurgulamaktadır. bulduğumuz regresyon formülleri (Tablo 18) ülkemiz genelinde NTD ve Down Sendromu riskini belirleyen bilgisayar programlarına esas teşkil edecektir.
3. MSAFP MoM değerleri ile doğum ağırlığı arasında ters orantı mevcuttur.
4. MSAFP ve ASAFP, NTD tanısında güvenilir testlerdir. Ancak en yüksek yakalama ve en düşük yanlış pozitiflik oranı için gerekli olan ideal eşik değerini saptanabilmesi için patolojik olguların da çok sayıda yer aldığı büyük serilere gerek vardır.
5. Açıklanamayan yükselmiş ikinci trimestre MSAFP değerleri, artmış perinatal morbidite ve mortalite riskine işaret etmektedir.

KAYNAKLAR

1. Yüksek MA, Aydın K, Karaailler S : Konjenital malformasyonların genetik analizi. Jinekoloji Obstetrik Dergisi 2 : 111 , 1987
2. Holmes-Siedle M, Ryyvönen M, Lindenbaum RL : Parental decision regarding termination of pregnancy following prenatal detection of sex chromosomal abnormality. Prenat Diagn 7 : 239 , 1987
3. Steele MW, Breg WR : Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. Lancet 1 : 383 , 1966
4. Brock DJH, Sutcliffe RG : Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. Lancet 2: 197, 1972
5. Milunsky A : Maternal serum screening for neural tube and other defects. In Milunsky A (ed) : Genetic disorders and the fetus , prognosis, prevention and treatment, 3rd ed., The Johns Hopkins University Press, Baltimore and London, 507 , 1992
6. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN and Johnson WE : An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 148 : 886, 1984
7. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW : Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities . Prenat Diagn 7 : 623 , 1987
8. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE , Cuckle HS and Waid NJ : Low second-trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's Syndrome . Br J Obstet Gynecol 95 : 330 , 1988
9. Yüksek MA : Genetik hastalıklara yaklaşımlar ve genetik danışma. In Aydın K (ed) : Prenatal Tanı ve Tedavi, Perspektif Yayın ve Reklam Hizmetleri, İstanbul, 1 , 1992
10. Waid NJ, Cuckle HS, Densen JW, et al : Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy . Br Med Journal 297 : 883, 1988
11. Haddow JE : Prenatal screening for open neural tube defects, Down's Syndrome and other major fetal disorders. Semin Perinatol 14: 488, 1990
12. Milunsky A : The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects in Milunsky A (ed): Genetic disorders and the fetus , Plenum Press , New York and London , 453 , 1986
13. Bergstrand CG, Czar B : Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus. Scand J Clin Lab Invest 8 : 174 , 1956
14. Milunsky A, Alpert E : The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects. J Pediat 84 : 889 , 1974
15. Gitlin D, Boesman M : Sites of serum, alpha-fetoprotein in the synthesis in the human and in the rat. J Clin Invest 48 : 1010 , 1967
16. Gitlin D, Pericelli A, Gitlin GM : Synthesis of alpha-fetoprotein by liver, yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus. Canc Res 32 : 979 , 1972
17. Leek AE, Kitau MJ, Chard T : Origin of alpha-fetoprotein. Lancet 2 : 1088 , 1974
18. Van Furth R, Adinolfi M : in vitro synthesis of the fetal alpha-1-globulin in man. Nature 222: 1296 , 1969

19. Thomas RL, Blakemore KJ : Evaluation of elevations in maternal serum alpha-fetoprotein: A Review. *Obstet Gynecol Survey* 45: 269, 1990
20. Wald NJ, Brock DJH, Bonnar J : Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Lancet* 1: 765, 1974
21. Gitlin D, Pericelli A : Synthesis of serum albumin, prealbumin, alpha-fetoprotein, alpha-1-antitrypsin and transferrin by the human yolk sac. *Nature* 228 : 995 , 1970
22. Gitlin D, Biasucci A : Development of gamma G.A.M,1c,1a, C1 esterase inhibitor, ceruloplasmine, transferrin, hemopexin, haptoglobin, fibrinogen, plasminogen, alpha-1-antitrypsin, orosmucoïd, beta-lipoprotein, alpha-2-macroglobulin and prealbumin in the human conceptus. *J Clin Invest* 48 : 1433 , 1969
23. Gitlin D, Boesman M : Serum alpha-fetoprotein, albumin and gamma globulin in the human conceptus. *J Clin Invest* 45 : 1826 , 1966
24. Seppälä M, Rousiahti E : Radioimmunoassay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery. *Am J Obstet Gynecol* 112 : 208 , 1972
25. Bergstrand CG, Karisson BW, Lindberg T, et al : alpha-fetoprotein, albumin and total protein in serum of preterm and term infants and small for gestational age infants. *Acta Paediat Scand* 61 : 128 , 1972
26. Karisson BW, Bergstrand CG, Ekelund H, et al : Postnatal changes of alpha-fetoprotein, albumin and total protein in human serum. *Acta Paediat Scand* 61 : 133 , 1972
27. Gitlin D : Normal biology of alpha-fetoprotein . *Ann Ny Acad Sci* 259 : 7 , 1975
28. Gitlin D, Kumate J, Urrusti J, et al : The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus. *J Clin Invest* 43 : 1938 , 1964
29. Ainbender E, Hirschhorn K : Routine alpha-fetoprotein studies in amniotic fluid. *Lancet* 1 : 597 , 1976
30. Guibaud S, Bonnet M, Thouion JM, et al : Alpha-fetoprotein in amniotic fluid . *Lancet* 1 : 1261 , 1973
31. Gitlin D, Kumate J, Morales C, et al : The turnover of amniotic fluid protein in the human conceptus . *Am J Obstet Gynecol* 113 632 , 1972
32. Purves LR, Geddes EW : A more sensitive test for alpha-fetoprotein . *Lancet* 1 : 47 , 1972
33. Seppälä M, Rousiahti E : Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera. *Lancet* 1 : 375 , 1972
34. Leschot NJ, Treffers FE : Elevated amniotic-fluid alpha-fetoprotein without neural tube defects. *Lancet* 2 : 1141 , 1975
35. Swartz SK, Soloff MS, Suriano JB : Binding of estrogens by alpha-fetoprotein in rat amniotic fluid. *Biochem Biophys Acta* 338 : 480 , 1974
36. Uriel J, Nechaud B, Dupiers M : Estrogen-binding properties of rat, mouse and man fetospecific serum proteins. Demonstration by immuno-autoradiographic methods. *Biochem Biophys Res Commun* 46 : 1175 , 1972
37. Nicholas NS : Human fetal allograft survival. In Studd J(ed) : *Progress in Obstetrics and Gynecology*. Churchill, Livingstone, Edinburg 7 : 12 , 1989

38. Murgita RA, Goidl EA, Kontiainen S, et al : AFP induces suppressor T cells in vitro. *Nature* 267 : 257 , 1977
39. Rousiahti E, Seppälä M : Studies of carcino-fetal proteins : physical and chemical properties of human alpha-fetoprotein . *Int J Cancer* 7 : 218 , 1971
40. Rousiahti E, Seppälä M : Studies of carcino-fetal proteins III. development of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein. Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults. *Int J Cancer* 8 : 374 , 1971
41. Rousiahti E, Seppälä M : Alpha-fetoprotein in normal human serum . *Nature* 235 : 161 , 1972
42. Fuhrmann W, Altland K, Köhler A, et al : Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling : Evaluation by maternal serum alpha-fetoprotein measurement. *Hum Genet* 78 : 83 , 1988
43. Nevin NC, Armstrong MJ : Raised alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid and maternal serum in a triplet pregnancy in which one fetus had omphalocele. *Br J Obstet Gynaecol* 82 : 826 , 1975
44. Mann L, Ferguson-Smith MA, Desai M, et al : Prenatal assessment of anterior abdominal wall defects and their prognosis. *Prenat Diagn* 4: 427, 1984
45. Palomaki GE, Hill LE, Knight GJ, et al : Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastrochisis and omphalocele. *Obstet Gynecol* 71: 906, 1988
46. Carpenter MW, Curci MR, Dibbins AW, et al : Perinatal management of ventral wall defects. *Obstet Gynecol* 64 : 646, 1984
47. Seppälä M, : Increased alpha-fetoprotein in amniotic fluid associated with a congenital esophageal atresia of the fetus. *Obstet Gynecol* 42 : 613 , 1973
48. Szalay GC : Alpha-fetoprotein in intestinal atresias. *Pediatrics* 55 : 444 , 1975
49. Weinberg AG, Milunsky A, Harrod MJ : Elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein and duodenal atresia. *Lancet* 2 : 496 , 1976
50. Kjessler B, Sherman M, Johansson SGO, et al : Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of congenital nephrosis. *Lancet* 1 : 432 , 1975
51. Ryyanen M, Seppälä M, Kuuseja P, et al : Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein . *Br J Obstet Gynaecol* 90: 437, 1983
52. Jauniaux E, Moscoso G, Campbell S, et al : Correlation of ultrasound and pathologic findings of placental anomalies in pregnancies with elevated maternal serum alpha-fetoprotein . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 37 : 219 , 1990
53. Aimbender E , Brown E : Bilateral renal agenesis and serum alpha-fetoprotein . *Lancet* 1: 99, 1976
54. Baifour RP, Laurence KM : Raised serum AFP levels and fetal renal agenesis . *Lancet* 1: 317, 1980
55. Stirrat GM, Gough JD, Bullock S, et al : Raised maternal serum AFP, oligohydramnios and poor fetal outcome. *Br J Obstet Gynaecol* 88 : 231 , 1981
56. Richards DS , Seeds JW, Katz VL, et al : Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with oligohydramnios: Ultrasound evaluation and outcome. *Obstet Gynecol* 72: 337, 1988

57. Los FJ, Beekhuis JR, Marrink J, et al : Origin of raised maternal serum alpha-fetoprotein levels in second-trimester oligohydramnios *Frenat Diagn* 12 : 39 , 1992
58. Seppälä M, Rousiahti E : Alpha-fetoprotein in maternal serum : A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death. *Am J Obstet Gynecol* 115 : 48 , 1973
59. Seppälä M, Rousiahti E : Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis. *Lancet* 1 : 155 , 1973
60. Seppälä M, Rousiahti E : Alpha-fetoprotein : Physiology and pathology during pregnancy and application to antenatal diagnosis. *J Perinat Med* 1 : 104 , 1973
61. Seppälä M, Rousiahti E : Alpha-fetoprotein in Rh-immunized pregnancies. *Obstet Gynecol* 42 : 701 , 1973
62. Seppälä M, Rousiahti E : Alpha-fetoprotein in abortion. *Br Med J* 4 : 769 , 1972
63. Sutherland GR, Holt D, Rogers JG : Amniotic fluid alpha-fetoprotein in Turner Syndrome. *Lancet* 1 : 649 , 1977
64. Hunter A, Hammerton JL, Baskett T, et al : Raised amniotic fluid alpha-fetoprotein in Turner Syndrome. *Lancet* 1 : 598 , 1976
65. Seller MJ : Screening for neural-tube defects. *Lancet* 2 : 1141 , 1975
66. Haddow JE, Thompson DK, Kloza EM : Maternal hepatoma detected during serum alpha-fetoprotein screening. *Lancet* 2 : 866, 1980
67. Ekonomopoulos F, Theodoropoulos G, Sakeilaropoulos N : Alpha-fetoprotein in Greece and France. *Lancet* 1 : 1337 , 1970
68. Kohn J, Weaver PC : Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2 : 334 , 1974
69. Teres J, Bertran A, Mas A, et al : Alpha-1-fetoprotein in Spain. *Lancet* 2 : 465 , 1970
70. Sehgal S, Walie BNS : Alpha-fetoprotein in Indian childhood cirrhosis. *Lancet* 2 : 1144 , 1975
71. Waidmann TA, McIntire KR : Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia. *Lancet* 2 : 1112 , 1972
72. Todorov V, Ivanova TZ, Tzingilev D, et al : Alpha-fetoprotein in the serum of patients with neoplasma of the gastrointestinal tract. *Neoplasma* 23 : 179 , 1976
73. Katz VL, Cefalo RC, McCune BK, et al : Elevated second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 68 : 580, 1986
74. Waid NJ, Barker S, Cuckle HS, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein and spontaneous abortion . *Br J Obstet Gynaecol* 84 : 285, 1977
75. Garoff L, Seppala M : Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal placental lactogen and alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 121 : 257, 1975
76. Robinson L, Grau F, Crandall BF : Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 74 : 17 , 1989
77. Waid NJ, Cuckle HS, Boreham J : Maternal serum alpha-fetoprotein levels and birthweight. *Br J Obstet Gynaecol* 87 : 860, 1980
78. 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 161 : 291 , 1989

79. Brock DJH, Barron L, Jelen F, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein measurements as an early indicator of low birth-weight. Lancet 2: 267 . 1977
80. Brock DJH, Barron L, Duncan P, et al : Significance of elevated mid-trimester maternal plasma alpha-fetoprotein values. Lancet i : 1281, 1979
81. Waid N, Cuckle H, Stirrat GM, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein and low birth-weight : Lancet 2 : 268,1977
82. Burton BK : Elevated Maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) : Interpretation and follow up. Clin Obstet Gynecol 31 : 293 , 1988
83. Walker EM, Patel NB : Maternal serum alpha-fetoprotein , birthweight and perinatal death in twin pregnancy . Br J Obstet Gynaecol 93 : 1191, 1986
84. Waid NJ, Cuckle H, Stirrat GM, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein and birthweight in twin pregnancies . Br J Obstet Gynaecol 85 : 582 , 1978
85. Brock DJH, Barron L, Watt M, et al : The relation between plasma alpha-fetoprotein and birth weight in twin pregnancies . Br J Obstet Gynaecol 86 : 710, 1979
86. Johnson JM, Harman CR, Evans JA, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancy . Am J Obstet Gynecol 162 : 1020 , 1990
87. Chitayat D, Kalousek DK, McGillivray BC , et al : A co-twin fetus papyraceus as a cause of elevated AFP and acetylcholinesterase in the amniotic fluid of the normal co-twin. Pediatr Pathol 11 : 487 , 1991
88. Simpson JL, Elias S, Morgan CD, et al : Does unexplained second-trimester (15 to 20 weeks' gestation) maternal serum alpha-fetoprotein elevation presage adverse perinatal outcome ? Pitfalls and preliminary studies with late second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein . Am J Obstet Gynecol 164 : 829 , 1991
89. O'Brien WF, Sternlight D, Torres C, et al : The value of early third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein determination. Prenat Diagn 10 : 183 , 1990
90. Best RG , Meyer RE, Shipley CF : Maternal serum placental alkaline phosphatase as a marker for low birth weight : results of a pilot study . South Med J 84 : 740 , 1991
91. Say B : Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Tez, Hacettepe Univ., Hacettepe Matbaası , 1969
92. Greenberg F, James LJ, Oakley GP : Estimates of birth prevalence rates of spina bifida in the United States from computer-generated maps. Am J Obstet Gynecol 145 : 570 , 1983
93. İtler Ö, Atasü T, Aksu F : Central nervous system abnormalities in Istanbul. Med Bul İst.
94. Atasü T, Kösebay D, Palandöken N : Anensefal çocuk ve doğum . Cerrahpaşa Tıp Fak Mec 4 : 36 , 1973
95. Waid NJ, Cuckle HS, Boreham J, et al : Effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the specificity of alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects. Br J Obstet Gynaecol 89 : 1050 , 1982
96. Waid NJ, Cuckle HS, Boreham J, et al : Small biparietal diameter of fetuses with spina bifida : Implications for antenatal screening . Br J Obstet Gynaecol 87 : 219, 1980

97. Roberts AB, Campell S: Small biparietal diameter of the fetuses with spina bifida : implications for antenatal screening. Br J Obstet Gynaecol 87 : 927, 1980
98. Crandall BF, Matsumoto M : Risks associated with an elevated amniotic fluid alpha-feto protein level. Am J Med Genet 39 : 64 , 1991
99. Goldfine C, Miller WA, Haddow JE : Amniotic fluid gel cholinesterase density ratios in fetal open defects of the neural tube and ventral wall. Br J Obstet Gynaecol 90 : 238, 1983
100. Wald NJ, Barlow RD, Cuckle HS, et al : Ratio of the amniotic fluid acetylcholinesterase to pseudocholinesterase as an antenatal diagnostic test for exomphalos and gastrochisis. Br J Obstet Gynaecol 91 : 882, 1984
101. Wald NJ, Cuckle HS : Recent advances in screening for neural tube defects and Down's Syndrome . Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 1 : 649 , 1987
102. Holzgreve W and Golbus MS : Amniotic fluid acetylcholinesterase as a prenatal diagnostic marker for upper gastrointestinal atresias. Am J Obstet Gynaecol 147 : 837 , 1983
103. Doran TA, Allen LC, Pirani BBK, et al : False positive amniotic fluid alpha-fetoprotein levels resulting from contamination with fetal blood : Result of an experiment. Am J Obstet Gynaecol 127 : 759 , 1977
104. Lachman E, Hingley SM, Bates G, et al : Detection and measurement of fetomaternal haemorrhage: serum alpha-fetoprotein and the Kleihauer technique. Br Med J 1 : 1377 , 1977
105. Burton BK, Nelson LH, Pettenati MJ : False-positive acetylcholinesterase with early amniocentesis . Obstet Gynecol 74 : 607 , 1989
106. Nelson LH, Bensen J, Burton BK: Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein levels. Am J Obstet Gynaecol 157: 572, 1987
107. Evans MI, Dvorin E, O'Brien JE, Moody JL, Drugan A : Alpha-fetoprotein and biochemical screening In Evans MI (ed): Reproductive risks and prenatal diagnosis Appleton-Lange, Connecticut, 223 , 1992
108. Warner AA, Pettenati MJ, Burton MK : Risk of fetal chromosomal anomalies in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein . Obstet Gynecol 75: 64, 1990
109. Katz VL, Chescheir NC, Cefalo RC : Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. Obstet Gynecol Survey 45: 719, 1990
110. Cuckle HS, Wald NJ and Thompson SG : Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's Syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 94 : 347, 1987
111. Wald NJ and Cuckle HS : AFP and age screening for Down screening. Am J Human Genetics 31 : 197, 1988
112. Cuckle HS , Wald NJ: Cord serum alpha-fetoprotein and Down's Syndrome. Br J Obstet Gynaecol 93 : 408, 1986
113. Kronquist KE, Drezzen E, Keener SL, et al : Reduced fetal hepatic alpha-feto protein levels in Down's Syndrome . Prenat Diagn 10 : 739 , 1990
114. Van Lith JMM, Beekhuis JR, Van Loon AJ, et al : Alpha-fetoprotein in fetal serum, amniotic fluid and maternal serum . Prenat Diagn 11 : 625 . 1991

115. Johnson MP, Greb A, Goyert G, et al : Midtrimester diagnosis and anomalies in the dup(22q) syndrome: correlation of aneuploidy with low maternal serum alpha-fetoprotein and oligohydramnios. *Am J Med Genet* 36 : 94 , 1990
116. Knight GJ, Palomaki GE, Haddow JE : Use of maternal serum alpha-fetoprotein measurements to screen for Down's Syndrome . *Clin Obstet Gynecol* 31 : 306 , 1988
117. Bogart MH, Golbus MS, Sorg ND and Jones OW : Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. *Prenatal Diagnosis* 9 : 379 , 1989
118. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al : Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's Syndrome . *Br J Obstet Gynaecol* 95 : 334 , 1988
119. Canick JA, Knight GJ, Palomaki GE , et al : Second-trimester levels of maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin in pregnancies affected by fetal anencephaly and open spina bifida. *Prenat Diagn* 10 : 733 , 1990
120. Cuckle HS, Wald NJ : Screening for Down's Syndrome In Lilford RJ (ed): *Prenatal Diagnosis and Prognosis* , Butterworths, London, Boston, 67, 1990
121. Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ, et al : Prenatal screening for Down's Syndrome with use of maternal serum markers. *New Engl J Med* 327 : 588 , 1992
122. Cuckle HS, Wald NJ : The effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the sensitivity of alpha-fetoprotein screening for Down's Syndrome 94 : 274 , 1987
123. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein screening, maternal weight and detection efficiency. *Am J Obstet Gynecol* 155 : 758 , 1986
124. Haddow JE, Kloza EM, Knight GJ, et al : Relation between maternal weight and serum alpha-fetoprotein concentration during the second trimester. *Clin Chem* 27 : 133 , 1981
125. Wald N, Cuckle H, Boreham J, et al : The effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol* 88 : 1094 , 1981
126. Johnson AM, Lingley L : Correction formula for maternal serum alpha-fetoprotein . *Lancet* 2 : 812, 1984
127. Kazazian LC, Niebyl JR, Joseph JM : Maternal serum alpha-fetoprotein screening : Effects of weight adjustment. *Am J Obstet Gynecol* 157 : 782 , 1987
128. Haddow JE, Smith DE, Sever J : Effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein . *Br J Obstet Gynaecol* 89 : 93 , 1982
129. Palomaki GE, Knight GJ, Kloza EM, et al : Maternal weight adjustment and low serum alpha-fetoprotein values. *Lancet* 1 : 468 , 1985
130. Johnson AM, Palomaki GE, Haddow JE : The effect of adjusting maternal serum alpha-fetoprotein levels for maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida : A United States Collaborative Study . *Am J Obstet Gynecol* 163 : 9, 1990
131. Bogart MH, Jones OW, Feider RA, et al : Prospective evaluation of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3428 pregnancies . *Am J Obstet Gynecol* 165 : 663 , 1991
132. Reynolds TM, Penney MD, Hughes H , et al : The effect of weight correction on risk calculations for Down's Syndrome screening. *Ann Clin Biochem* 28 : 245 , 1991

133. Baumgarten A : Racial difference and biological significance of maternal serum alpha-fetoprotein . *Lancet* 2 : 573 , 1986
134. Shapiro JM, Skinner LG, Phillips HV, et al : Racial variations in maternal serum alpha-fetoprotein . *Lancet* ii : 1142 , 1975
135. Crandall BF, Lebherz TB, Schroth PC, et al : Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum : Relation to race and body weight. *Clin Chem* 29 : 531 , 1983
136. Johnson AM, Palomaki GE, Haddow JE : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies among black and white women with fetal open spina bifida : A united States collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 162 : 328 , 1990
137. Cuckle H, Wald N, Stevenson JD : Maternal serum alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects in twin pregnancies . *Prenat Diagn* 10 : 71 , 1990
138. Wald NJ, Barker S, Peto R, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in multiple pregnancy. *Br Med J* 1: 651, 1975
139. Nebiolo LM, Adams WB, Miller S , et al : Maternal serum human chorionic gonadotropin levels in twin pregnancies . *Prenat Diagn* 11 : 463 , 1991
140. Wald NJ, Cuckle HS, Boreham C, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus . *Br J Obstet Gynaecol* 86: 101, 1979
141. Milunsky A, Alpert E, Kitzmiller JL : Prenatal diagnosis of neural tube defects VIII.: The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women . *Am J Obstet Gynecol* 142 : 1030 , 1982
142. Martin AO, Dempsey LM, Minogue J : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies complicated by diabetes : Implications for screening programs . *Am J Obstet Gynecol* 163 : 1209 , 1990
143. Green MF, Haddow JE, Palomaki GE, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in diabetic pregnancies. *Lancet* 2: 345, 1988
144. Greene MF, Benacerraf BR : Prenatal diagnosis in diabetic gravidas : utility of ultrasound and maternal serum alpha-fetoprotein screening. *Obstet Gynecol* 77 : 520 , 1991
145. Thompson SG, Isager-Selby L, Lange AP, et al : Smoking habits and maternal serum alpha-fetoprotein levels during the second trimester of pregnancy . *Br J Obstet Gynaecol* 90 : 716 , 1983
146. Bernstein L, Pike MC, Lobo RA, et al : Cigarette smoking in pregnancy results in marked decrease in maternal hCG and oestradiol levels. *Br J Obstet Gynaecol* 96 : 92 , 1989
147. Cuckle HS, Wald NJ, Densem JW, et al : The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotrophin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynaecol* 97 : 272 , 1990
148. Caivas F, Bourrouillou G, Smilovici W, et al : Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal sex. *Prenat Diagn* 10 : 134 , 1990
149. Greiff R, Schliesser H, Amse T : Untersuchungen von Einflussgrößen auf die alpha-Fetoprotein (AFP)-Konzentration im mütterlichen Serum Während der Schwangerschaft. *Zentralbl Gynakol* 113 : 253 , 1991
150. Heyl PS, Miller W, Canick JA : Maternal serum screening for aneuploid pregnancy by alpha-fetoprotein , hCG and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 76 : 1025 , 1990

151. Miller CH, O'Brien TJ, Chatelain S, et al : Alteration in age-specific risks for chromosomal trisomy by maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin screening . *Prenat diagn* 11 : 153 , 1991
152. Lindenbaum RH, Ryyanen M, Holmes-Siedle M, Fuhakainen E, Jonasson J and Keenen J : Trisomy 18 and maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein . *Prenatal Diagnosis* 7 : 511 , 1987
153. Arab H, Siegel-Bartelt J, Wong FY and Doran T : Maternal serum beta human chorionic gonadotropin (MShCG) combined with maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) appears superior for prenatal screening for Down Syndrome (DS) than either test alone. *Am J Human Genetics* 43 : A225 , 1988
154. Bartels I, Thiele M, Bogart MH : Maternal serum hCG and SPI in pregnancies with fetal aneuploidy. *Am J Med Genet* 37 : 261 , 1990
155. Canick JA, Palomaki GE, Osathanondh R : Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester. *Prenat Diagn* 10 : 546 , 1990
156. Cuckle HS, Wald NJ, Barkai G , et al : First trimester biochemical screening for Down's Syndrome. *Lancet* ii : 851 , 1988
157. Mantingh A, Marrink J, de Wolf B, et al : Low maternal serum alpha-fetoprotein at ten weeks gestation and fetal Down's Syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 96 : 499 , 1989
158. Nebiolo L, Öztürk M, Brambati B, et al : First-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin screening for chromosome defects. *Prenat Diagn* 10 : 575 , 1990
159. Brock DJH, Barron L, Holloway S, et al : First-trimester maternal serum biochemical indicators in Down Syndrome. *Prenat Diagn* 10 : 245 . 1990
160. Johnson A, Cowchock FS, Darby M, et al : First-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and chorionic gonadotropin in aneuploid pregnancies. *Prenat Diagn* 11 : 443 , 1991
161. Van Lith JMM : First-trimester maternal serum human chorionic gonadotrophin as a marker for fetal chromosomal disorders. *Prenat Diagn* 12 : 495 , 1992
162. Öztürk M, Milunsky A, Brambati B, et al : Abnormal maternal serum levels of human chorionic gonadotropin free subunits in trisomy 18. *Am J Med Genet* 36 : 480 , 1990
163. Petrocik E, Wassman ER, Lee JJ, et al : Second trimester maternal serum Pregnancy Specific Beta-1 Glycoprotein (SP-1) levels in normal and Down Syndrome pregnancies. *Am J Med Genet* 37 : 114 , 1990
164. Forstmann T, Wietschke R, Cobet G, et al : Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes - an efficient confirmatory test for Down's Syndrome after maternal serum screening and sonographic investigations . *Prenat Diagn* 11 : 295 , 1991
165. Hogdall CK, Hogdall EVS, Arends J, et al : CA-125 as a maternal serum marker for Down's Syndrome in the first and second trimesters. *Prenat Diagn* 12 : 223 , 1992
166. Cuckle HS, Wald NJ : Biochemical screening. *Current Opinion in Obstet Gynecol* 2: 246 , 1990
167. Wald NJ, Cuckle HS : Biochemical Screening for Down's Syndrome In Chapman M, Grudzinskas G, Chard T (eds): *The Embryo , Normal and Abnormal Development and Growth*, Springer-Verlag, London, Berlin, 251 , 1991

168. Aydınli K, Orai E : Merkezi sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleri. In Aydınli K (ed) : Prenatal Tanı ve Tedavi, Perspektif Yayın ve Reklam Hizmetleri, İstanbul, 108, 1992
169. Şenocak M : Korelasyon ve regresyon. In Şenocak M (ed) : Temel Biyoistatistik, Çağlayan Basımevi, birinci baskı, İstanbul, 154, 1990
170. Dawson-Saunders B, Trapp RG : Correlation and Regression. In Dawson-Saunders B, Trapp RG (ed): Basic and Clinical Biostatistics, Prentice Hall International Inc., Appleton Lange, London, Sydney, Toronto, 161, 1990

