



## Üçlü test sonuçlarının perinatal sonuçlar üzerine etkisinin değerlendirilmesi

Özge Deniz Gündüz<sup>1</sup>, Ahmet Eser<sup>2</sup>, Ulaş Çoban<sup>1</sup>, Sedat Tekeli<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

<sup>2</sup>Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

### Özet

**Amaç:** Bu çalışma ikinci trimesterde maternal serum alfa fetoprotein (AFP), beta human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve unkonjuge estriol (uE3) MoM değerleri ile olumsuz perinatal sonuçlar arasındaki ilişkinin belirlenmesi amacıyla yapılmıştır.

**Yöntem:** Kliniğimize ikinci trimester tarama testi için başvuran 1111 gebenin maternal serum AFP,  $\beta$ -hCG ve uE3 MoM değerleri ve perinatal sonuçları incelendi. Anormal MoM değerlerine sahip hastalar, normal değerleri olan hastalarla olumsuz perinatal sonuçlar açısından karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmamızda artmış maternal serum AFP seviyeleri ( $\geq 2$  MoM) ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişimi arasında anlamlı ilişki görüldü ve bu olgularda riskin 4 kat arttığı saptandı. Artmış  $\beta$ -hCG seviyeleri ( $\geq 2$  MoM) ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve izole fetal büyüme kısıtlılığı gelişimi arasında anlamlı ilişki görüldü ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon riskinin 3 kat, izole fetal büyüme kısıtlılığı riskinin ise 2 kat artmış olduğu saptandı. Azalmış uE3 seviyeleri ( $< 0.5$  MoM) ile olumsuz perinatal sonuçlar arasında anlamlı ilişki görülmedi. Maternal serum AFP ve  $\beta$ -hCG seviyelerinin beraber yükseldiği ( $\geq 2$  MoM) gebelerde gebeliğin indüklediği hipertansiyon görülme oranında anlamlı artış saptandı ve riskin 16 kat arttığı görüldü. Maternal serum AFP,  $\beta$ -hCG ve uE3 ölçüm değerleri normal olan olgularda perinatal komplikasyon görülme oranı anlamlı olarak düşük saptandı.

**Sonuç:** İkinci trimester tarama testinde değerlendirilen serum belirteçleri, anöploidi ve konjenital anomalileri ve beraberinde yüksek riskli gebelikleri saptamada kullanılabilir. Çalışmamızda açıklanamayan artmış maternal serum AFP ve  $\beta$ -hCG seviyeleri kötü perinatal sonuçlarla ilişkili bulundu.

**Anahtar sözcükler:** Üçlü test, perinatal sonuç, AFP,  $\beta$ -hCG, uE3.

### Abstract: Evaluation of the impact of triple test results on perinatal outcomes

**Objective:** This study aims to determine the relationship between the poor perinatal outcomes and maternal serum alpha-fetoprotein (AFP), beta human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -hCG) and unconjugated estriol (uE3) MoM values during second trimester.

**Methods:** Maternal serum AFP,  $\beta$ -hCG and uE3 MoM values and perinatal outcomes of 1111 pregnant women who admitted to our clinic for second trimester screening test were analyzed. The patients with abnormal MoM values and the patients with normal values were compared in terms of poor perinatal outcomes.

**Results:** In our study, it was found that there was a significant relationship between elevated maternal serum AFP levels ( $\geq 2$  MoM) and the hypertension development induced by pregnancy, and that the risk increased 4 times in these cases. Significant relationship was observed between elevated  $\beta$ -hCG levels ( $\geq 2$  MoM) and pregnancy-induced hypertension and isolated fetal growth retardation development, and it was found that the risk of pregnancy-induced hypertension increased 3 times while the risk of isolated fetal growth retardation increased 2 times. There was no significant relationship between decreased uE3 levels ( $< 0.5$  MoM) and poor perinatal outcomes. In pregnant women whose maternal serum AFP and  $\beta$ -hCG levels elevated together ( $\geq 2$  MoM), there was a significant increase in the incidence rate of pregnancy-induced hypertension and it was found that the risk increased 16 times. The incidence of perinatal complication was found significantly low in cases with normal levels of maternal serum AFP,  $\beta$ -hCG and uE3 values.

**Conclusion:** Serum markers evaluated in second trimester screening test may be used to identify aneuploidy and congenital anomalies as well as high risk pregnancies. In our study, we found association between poor perinatal outcomes with elevated maternal serum AFP and  $\beta$ -hCG levels.

**Keywords:** AFP,  $\beta$ -hCG, perinatal outcome, triple test, uE3.

**Yazışma adresi:** Dr. Özge Deniz Gündüz, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul.  
e-posta: ozgecandeniz86@hotmail.com

**Geliş tarihi:** 23 Haziran 2015; **Kabul tarihi:** 9 Mart 2016

**Bu yazının atfı künyesi:** Gündüz ÖD, Eser A, Çoban U, Tekeli S. Evaluation of the impact of triple test results on perinatal outcomes. Perinatal Journal 2016;24(1):26-31.

©2016 Perinatal Tıp Vakfı

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:  
www.perinataljournal.com/20160241007  
doi:10.2399/prn.16.0241007  
Karekod (Quick Response) Code:



deomed®

## Giriş

İkinci trimester tarama testinde bakılan maternal serum alfa fetoprotein (AFP), beta human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve unkonjuge estriol (uE3) serum biyokimyasal belirteçleri; trizomi 21, trizomi 18 gibi anöploidilerin ve nöral tüp defektleri gibi konjenital anomalilerin taranmasında kullanılmaktadır.<sup>[1,2]</sup>

Pozitif prenatal tarama testleri trizomi 21 ve trizomi 18 gibi anöploidilerle, karın ön duvarı defektleri ve nöral tüp defekti gibi konjenital anomalilerle ilişkili olabilmektedir.<sup>[3,4]</sup> Ayrıca anöploidi ve nöral tüp defekti gibi konjenital anomaliler dışlandıktan sonra anormal sonuçlar ile kötü perinatal sonuçlar arasında ilişki olduğu saptanmıştır.<sup>[5,6]</sup>

Mevcut çalışma yüksek AFP ve/veya  $\beta$ -hCG ve düşük uE3 seviyeleri ile kötü gebelik sonuçları olan gestasyonel diabetes mellitus (GDM), preterm doğum, izole fetal büyüme kısıtlılığı, gebeliğin indüklediği hipertansiyon, preterm erken membran rüptürü, ölü doğum, dekolman plasenta, kolestaz, plasenta previa gibi perinatal komplikasyonlar arasındaki ilişkiyi araştırmak amacıyla yapılmıştır.

## Yöntem

Bu çalışma 2012 Temmuz – 2013 Mart tarihleri arasında 1111 gebe ile yapılan retrospektif bir çalışmadır. Çalışmaya gebeliğin 16–20. haftaları arasında, rutin antenatal ikinci trimester tarama testi amacıyla başvuran 2240 tekil gebeliği olan hasta ile başlandı. Doğuma kadar rutin antenatal takiplerini hastanemizde yaptırmayan 1079 gebe ve üçlü test sonucuna ulaşamadığımız 50 gebe çalışmaya dahil edilmedi. Çoğul gebelikler, bilinen kromozomal anomalisi, nöral tüp defekti ve karın ön duvar defekti gibi konjenital anomalisi olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil olan, takiplerini ve doğumunu kliniğimizde yaptıran 1111 gebenin doğum öncesi ve sonrası perinatal kayıtları incelendi. Tüm hastaların demografik bilgileri, doğumun gerçekleştiği yaş, gebelik haftası, doğum şekli, yenidoğan cinsiyeti, doğum ağırlığı, Apgar skorları, üçlü tarama testi  $\beta$ -hCG, AFP ve uE3 MoM değerleri test raporları taranarak kaydedildi. Gestasyonel yaş son adet tarihine ve son adet tarihi bilinmeyenlerde üçlü test sırasında bakılan biparyetal çapa göre hesaplandı. AFP değerleri nanogram/mililitre, uE3 değerleri nanogram/mililitre ve  $\beta$ -hCG değerleri uluslararası birim/mililitre olarak hesaplandı. AFP değerleri maternal ağırlığa göre uyarlandı.  $\beta$ -hCG ve uE3 ise uyarlanmadı. Her üç değer *multiples of the median* kullanılarak gestasyonel yaş için düzenlendi.

İlk olarak üçlü test serum belirteçlerinin kesme değerleri Dugoff ve ark.'nın yapmış olduğu çalışma esas alınarak belirlendi.<sup>[7]</sup> AFP ve  $\beta$ -hCG için kesme değeri 2 MoM ve uE3 için kesme değeri 0.5 MoM olarak alındı. Üçlü tarama testi AFP biyokimya değeri 2 MoM'un altında bulunan,  $\beta$ -hCG biyokimya değeri 2 MoM'un altında bulunan, uE3 biyokimya değeri 0.5 MoM'un üzerinde bulunan sonuçlar normal kabul edildi. Anormal değerleri alan AFP,  $\beta$ -hCG ve uE3'e sahip hastalar, normal değerleri alan hastalarla her bir analiz için hem ayrı ayrı hem de kombine olarak obstetrik komplikasyonlar açısından karşılaştırıldı.

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon, izole fetal büyüme kısıtlılığı, ablasyo plasenta, preterm doğum, preterm erken membran rüptürü, oligohidroamniyoz, GDM, ölü doğum insidansları klinik olarak belirlenmiş kriterlere uygun olarak değerlendirildi.

Preeklampsi, önceden normotansif olan kadında, 20. gebelik haftası sonrası yeni başlayan hipertansiyona (en az 4 saat ara ile 2 kez sistolik kan basıncının  $\geq 140$  mmHg veya diastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg olması, birkaç dakika ara ile 2 kez sistolik kan basıncı  $\geq 160$  mmHg veya diastolik kan basıncı  $\geq 110$  mmHg) eşlik eden proteinüri (24 saatlik idrarda  $\geq 0.3$  g proteinüri, kantitatif ölçüm mümkün değilse spot idrarda 1+ ve üzeri proteinüri) veya hedef organ disfonksiyonu (platelet sayısı  $< 100.000$ /mikrolitre, serum kreatinin  $> 1.1$  mg/dl veya başka renal hastalık olmadan serum kreatininin iki katına çıkması, karaciğer transaminazlarının normal konsantrasyonlarının en az 2 katına çıkması, pulmoner ödem, serebral vizuel semptomlar) olarak kabul edildi. Yüz gram oral glukoz tolerans testi değerlerinin (açlık  $\geq 95$  mg/dl, 1. saat  $\geq 180$  mg/dl, 2. saat  $\geq 155$  mg/dl, 3. saat  $\geq 140$  mg/dl) ACOG 1994 kriterlerine göre 2 veya daha fazlasının yüksek çıkması gestasyonel diabetes mellitus olarak kabul edildi. Plasentası normal yerleşimli olan bir gebede sebebi ekstrauterin nedenlerle izah edilemeyen aşırı vajinal kanama plasenta dekolmanı olarak tanımlandı. ACOG (American Congress of Obstetricians and Gynecologists) sadece 500 gramın üzerindeki fetüslerin intrauterin ölümünü fetal ölüm olarak tanımlamaktadır. Perinatal mortalite için 28. gebelik haftasının üstünde (geç fetal ölümler) ve doğumdan sonraki ilk hafta içindeki ölümler kabul edildi. Ultrasonografi ile ölçülen tahmini fetal ağırlığın esas alındığı büyüme eğrilerine göre 10. persentilin altında olup konstitüsyonel olanların dışlandığı ve 3 haftalık izlem süresince büyüme eğrisinden progresif sap-

ma gösteren, eşlik eden oligohidroamniyoz ve patolojik fetal Doppler bulguları olan gebelikler fetal büyüme kısıtlılığı olarak tanımlandı. Amniyon sıvı indeksinin  $\leq 5$  cm olması oligohidroamniyoz olarak kabul edildi. Preterm doğum, 37. haftadan önce uterusun kontraksiyonlara eşlik eden servikal dilatasyon ve efasmanla doğumun gerçekleşmesi olarak tanımlandı. Preterm erken membran rüptürü ise 37. gebelik haftasından evvel, eylemin başlamasından önce amniyon zarının spontan yırtılıp amniyon sıvısının gelmesi olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007&PASS (Power Analysis and Sample Size) 2008 Statistical Software (Kaysville, UT, ABD) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma, medyan, frekans, oran, minimum, maksimum) yanı sıra sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında; normal dağılım gösteren değişkenlerin iki grup karşılaştırmalarında Student t test, normal dağılım göstermeyen parametrelerin iki grup karşılaştırmalarında ise Mann-Whitney U testi kullanıldı. Süreksiz değişkenlerin karşılaştırılmasında ise Pearson ki-kare testi, Fisher's exact test ve Yates düzeltmeli ki-kare kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0.05$  düzeylerinde değerlendirildi.

## Bulgular

Olguların demografik özellikleri incelendiğinde anne yaşı ortalama  $30.7 \pm 6.12$  yıl ve yaş aralığı 18–49 yıl olarak, bebeklerin doğum kilosu 330 ile 4860 gram arasında, ortalama  $3218.12 \pm 650.16$  gram olarak saptandı (Tablo 1).

Çalışmaya katılan 45 olguda AFP MoM değeri 2 ve üzeri olarak saptandı (Tablo 2). Artmış maternal serum AFP seviyeleri ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon arasında ilişki bulundu ( $p < 0.01$ ) ve riskin 4 kat arttığı görüldü (OR=4.299, %95 CI 1.904–9.705) (Tablo 3).

Çalışmaya katılan 124 olguda  $\beta$ -hCG MoM değerleri 2 ve üzeri olarak saptandı (Tablo 2). Artmış  $\beta$ -hCG MoM değerleri ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon ( $p < 0.01$ ) ve izole fetal büyüme kısıtlılığı ( $p < 0.05$ ) arasında ilişki saptandı ve bu olgularda gebeliğin indüklediği hipertansiyonda riskin 3 kat (OR=3.245, %95 CI 1.768–5.958) ve izole fetal büyüme kısıtlılığında ise riskin 2 kat (OR=2.3, %95 CI 1.148–4.609) arttığı görüldü (Tablo 3).

Çalışmaya katılan 40 olguda uE3 MoM değeri 0.5 ve altı olarak saptandı (Tablo 2). Bu olgularda olumsuz perinatal sonuçların gelişimi açısından anlamlı farklılık görülmedi (Tablo 3).

**Tablo 1.** Demografik özelliklerin dağılımı.

	Min – Max	Ort±SD	
Anne yaşı	18–49	30.07±6.12	
Bebeğin doğum kilosu	330–4860 g	3218.12±650.16 g	
APGAR 1. dakika	0–10	7.99±1.36	
APGAR 5. dakika	0–10	9.12±1.25	
		N	%
Gebelik haftası	>37 hafta	966	86.9
	<37 hafta	144	13.0
Bebek doğum şekli	Normal	638	57.4
	Sezaryen	473	42.6
	Acil	348	73.6
	Elektif	125	26.4
Bebek cinsiyeti	Kız	522	47.0
	Erkek	589	53.0
Sigara kullanan gebe sayısı		79	71.1
Yoğun bakım ihtiyacı	Bebek	79	7.1
	Anne	1	0.1

Maternal serum AFP ve  $\beta$ -hCG seviyelerinin beraber yüksekliği durumlarda gebeliğin indüklediği hipertansiyon gelişiminde anlamlı ilişki saptandı ( $p < 0.01$ ) ve riskin 16 kat arttığı görüldü (OR=16.11, %95 CI 4.766–54.458).

Bu belirteçlerin normal olduğu olgularda olumsuz perinatal sonuçlar daha düşük saptandı.

Perinatal sonuç saptanmayan gebe sayısı 839 idi. Olguların 50'sinde GDM, 59'unda gebeliğin indüklediği hipertansif hastalıklar, 70'inde preterm doğum, 10'unda erken membran rüptürü, 6'sında plasenta previa, 2'sinde kolestaz, 4'ünde dekolman plasenta, 51'inde fetal büyüme kısıtlılığı, 11'inde oligohidroamniyoz ve 8'inde ölü doğum saptandı (Şekil 1).

**Tablo 2.** AFP,  $\beta$ -hCG ve uE3 MoM değişkenlerinin dağılımı.

	Min – Max	Ort±SD	
AFP MoM değeri	0.23–5.58	1.05±0.48	
$\beta$ -hCG MoM değeri	0.12–10.40	1.16±0.77	
uE3 MoM değeri	0.08–2.74	1.07±0.37	
		N	%
AFP MoM değeri	<2 MoM	1065	95.9
	$\geq 2$ MoM	45	4.1
$\beta$ -hCG MoM değeri	<2 MoM	986	88.8
	$\geq 2$ MoM	124	11.2
uE3 MoM değeri	>0.5 MoM	1070	96.4
	$\leq 0.5$ MoM	40	3.6

Alfa fetoprotein (AFP) değerleri ng/ml, beta human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) değerleri mIU/ml, unkonjuge estriol (uE3) değerleri ng/ml olarak verilmiştir.

**Tablo 3.** AFP,  $\beta$ -hCG ve uE3 MoM düzeylerine göre değerlendirmeler.

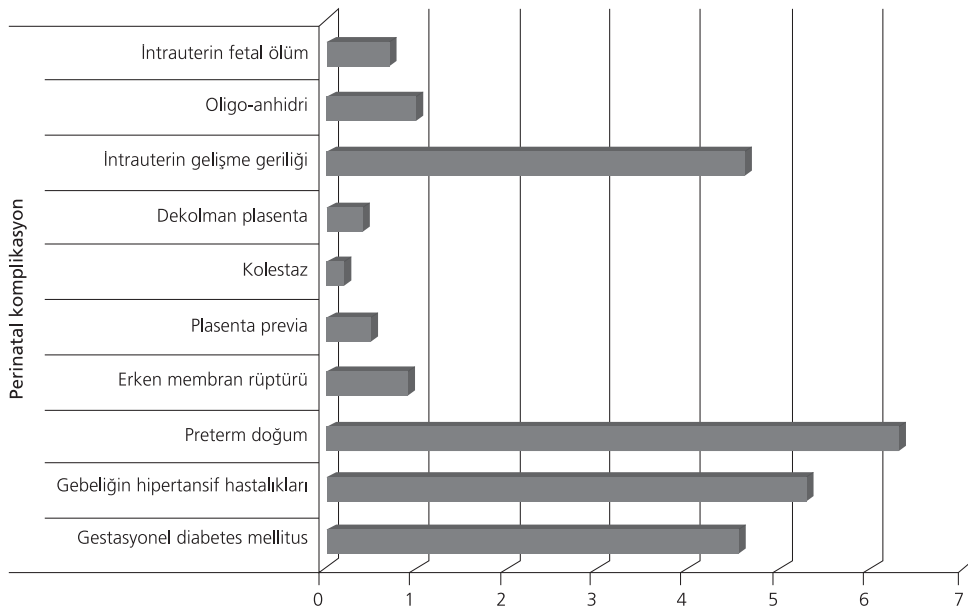
	AFP MoM		p	$\beta$ -hCG MoM		p	uE3 MoM		p	
	<2 MoM (n=1065)	$\geq$ 2 MoM (n=45)		<2 MoM (n=985)	$\geq$ 2 MoM (n=124)		>0.5 MoM (n=1070)	<0.5 MoM (n=40)		
	Ort $\pm$ SD (Medyan)	Ort $\pm$ SD (Medyan)		Ort $\pm$ SD (Medyan)	Ort $\pm$ SD (Medyan)		Ort $\pm$ SD (Medyan)	Ort $\pm$ SD (Medyan)		
	n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		n (%)	n (%)		
Anne yaş	30.02 $\pm$ 6.11	31.11 $\pm$ 6.29	<sup>a</sup> 0.242	29.99 $\pm$ 6.07	30.67 $\pm$ 6.49	<sup>a</sup> 0.243	30.11 $\pm$ 6.11	28.98 $\pm$ 6.20	<sup>a</sup> 0.251	
Bebeğin doğum kilosu	3242.68 $\pm$ 621.41	2667.78 $\pm$ 978.62	<sup>b</sup> 0.001**	3235.82 $\pm$ 611.47	3088.55 $\pm$ 886.20	<sup>b</sup> 0.456	3229.19 $\pm$ 638.99	2956.75 $\pm$ 846.11	<sup>b</sup> 0.106	
Apgar 1. dakika	8.02 $\pm$ 1.30	7.38 $\pm$ 2.22	<sup>b</sup> 0.067	8.01 $\pm$ 1.32	7.80 $\pm$ 1.58	<sup>b</sup> 0.088	8.00 $\pm$ 1.34	7.68 $\pm$ 1.64	<sup>b</sup> 0.116	
Apgar 5. dakika	9.15 $\pm$ 1.19	8.47 $\pm$ 2.24	<sup>b</sup> 0.025*	9.15 $\pm$ 1.24	8.95 $\pm$ 1.39	<sup>b</sup> 0.084	9.14 $\pm$ 1.24	8.83 $\pm$ 1.65	<sup>b</sup> 0.101	
Perinatal komplikasyon	<i>Komplikasyon var</i>	249 (23.4)	22 (48.9)	<sup>c</sup> 0.001**	229 (23.2)	41 (33.1)	<sup>e</sup> 0.016*	256 (23.9)	15 (37.5)	<sup>c</sup> 0.076
	Gestasyonel diabetes mellitus	47 (4.4)	3 (6.7)	<sup>d</sup> 0.451	47 (4.8)	3 (2.4)	<sup>c</sup> 0.337	49 (4.6)	1 (2.5)	<sup>d</sup> 1.000
	Gebeliğin hipertansif hastalıkları	51 (4.8)	8 (17.8)	<sup>d</sup> 0.002**	43 (4.4)	16 (12.9)	<sup>c</sup> 0.001**	55 (5.1)	4 (10.0)	<sup>d</sup> 0.158
	Preterm doğum	64 (6.0)	6 (13.3)	<sup>d</sup> 0.058	63 (6.4)	7 (5.6)	<sup>c</sup> 0.898	65 (6.1)	5 (12.5)	<sup>d</sup> 0.101
	Erken membran rüptürü	8 (0.8)	1 (2.2)	<sup>d</sup> 0.312	8 (0.8)	1 (0.8)	<sup>d</sup> 1.000	9 (0.8)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000
	Plasenta previa	6 (0.6)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000	4 (0.4)	2 (1.6)	<sup>d</sup> 0.138	6 (0.6)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000
	Kolestaz	2 (0.2)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000	2 (0.2)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000	2 (0.2)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000
	Dekolman plasenta	4 (0.4)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000	4 (0.4)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000	4 (0.4)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000
	Fetal büyüme kısıtlılığı	48 (4.5)	3 (6.7)	<sup>d</sup> 0.457	40 (4.1)	11 (8.9)	<sup>c</sup> 0.029*	47 (4.4)	4 (10.0)	<sup>d</sup> 0.107
	oligohidroamniyoz	11 (1.0)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000	10 (1.0)	1 (0.8)	<sup>d</sup> 1.000	11 (1.0)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 1.000
Ölü doğum	7 (0.7)	1 (2.2)	<sup>d</sup> 0.283	8 (0.8)	0 (0.0)	<sup>d</sup> 0.608	7 (0.7)	1 (2.5)	<sup>d</sup> 0.255	

<sup>a</sup>Student-t test, <sup>b</sup>Mann-Whitney U test, <sup>c</sup>Yates continuity correction test, <sup>d</sup>Fisher's exact test, <sup>e</sup>Pearson Chi-Square, \*p<0.05, \*\*p<0.01

## Tartışma

Yapılan çalışmalarda sebebi açıklanamayan artmış maternal serum AFP,  $\beta$ -hCG düzeyleri ve azalmış uE3

düeyleri bulunan normal fetüslerde, gebeliğin ilerleyen haftalarında olumsuz perinatal sonuçların gelişme riskinin arttığı bulunmuştur.<sup>[8]</sup> Sağol ve ark.'nın yaptığı



**Şekil 1.** Perinatal komplikasyonların dağılımı.

çalışmada üçlü test sonuçlarında yanlış pozitifliği olan 35 yaş altı gebelerde obstetrik komplikasyon gelişme riskinin 3.6 kat arttığı gösterilmiştir.<sup>[9]</sup>

Artmış maternal serum AFP düzeyleri ile preterm doğum, preeklampsi ve 24 haftadan önce fetal kayıp arasındaki ilişki bilinmektedir.<sup>[10]</sup> Tikkanen ve ark. artmış ikinci trimester maternal serum AFP ile ablasyo plasenta arasındaki ilişkiyi göstermiştir.<sup>[11]</sup> Bizim çalışmamızda 4 olguda ablasyo plasenta gözlenmiş fakat AFP seviyeleri ile arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir.

Proctor ve ark.; fetal büyüme kısıtlılığı, 32 haftadan önce preterm doğum ve ölü doğum riskini, artmış ikinci trimester maternal serum AFP ile ilişkili bulmuştur.<sup>[12]</sup> Benzer bulgular Spaggiari ve ark. tarafından da bildirilmiştir.<sup>[13]</sup> Bizim çalışmamızda da artmış AFP (>2 MoM) düzeylerinde gebeliğin indüklediği hipertansiyon gözlenme oranı istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek saptanmış ve risk 4 kat fazla bulunmuş ve diğer komplikasyonlarda (GDM, preterm doğum, erken membran rüptürü, fetal büyüme kısıtlılığı, ölü doğum) artış izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Dugoff ve ark. çok merkezli bir çalışma olan FASTER çalışmasında kayıtlı 33.145 hastanın serum tarama sonuçlarını analiz etmiş ve iki ya da daha fazla anormal belirtece sahip hastalarda kötü perinatal sonuç gelişme riskinin anlamlı derecede arttığını bulmuşlardır.<sup>[7]</sup> Baer ve ark., ardışık integre tarama testinde yanlış pozitif sonuçlarda fetal kayıp ve preterm doğumu da kapsayan olumsuz perinatal sonuçların artmış olduğunu saptamışlar ve bütün olumsuz perinatal sonuçlar analiz edildiğinde ise birden fazla belirtecin anormal olduğu olgularda, sadece AFP yüksekliği bulunan olgulara göre risk daha fazla bulunmuştur.<sup>[14]</sup> Bizim çalışmamızda da maternal serum AFP ve  $\beta$ -hCG düzeylerinin beraber yükseldiği ( $\geq 2$  MoM) gebelerde, gebeliğin indüklediği hipertansiyon görülme oranı daha yüksek saptanmıştır ve riskin 16 kat arttığı görülmüştür. Çalışmamızda AFP,  $\beta$ -hCG ve uE3 ölçümleri normal olan olgularda perinatal komplikasyon gelişme oranı, bu ölçümleri anormal değerlerde olan olgulara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük saptanmıştır.

Anormal  $\beta$ -hCG seviyeleri ile plasental patolojiler arasındaki ilişki bilinmektedir.<sup>[15]</sup> Gebeliğin ilk haftalarında oluşan yetersiz trofoblast invazyonuna bağlı spiral arteriollerde fizyolojik değişiklikler gerçekleşmemekte bunun sonucunda uteroplaster dolaşım bozulmaktadır.

Plasental dokuda oluşan hipoksi sonucu sinsisyotrofoblastlarda hiperplazi ve buna bağlı olarak da  $\beta$ -hCG üretimi artış göstermektedir.<sup>[16,17]</sup> Başka bir çalışmaya göre artmış  $\beta$ -hCG (>2.5 MoM) ile erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve fetal büyüme kısıtlılığı arasında ilişki bulunmuştur.<sup>[18]</sup> Bakır ve ark.'nın yaptığı çalışmada da  $\beta$ -hCG >2.5 MoM olan olgular olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur.<sup>[19]</sup> Çalışmamızda ise  $\beta$ -hCG düzeyleri  $\geq 2$  MoM olanlarda gebeliğin indüklediği hipertansiyon ve izole fetal büyüme kısıtlılığı oranı anlamlı derecede yüksek saptanmış ve risk gebeliğin indüklediği hipertansiyonda 3 kat, izole fetal büyüme kısıtlılığında ise 2 kat artmış bulunmuştur.

Literatürdeki bazı çalışmalarda düşük *pregnancy associated plasma protein A* (PAPP-A) ve uE3 değerleri olumsuz perinatal sonuçlarla ilişkili olduğu<sup>[9,13,20,21]</sup> ve düşük uE3 seviyeleri (<0.5 MoM) ile gebeliğin indüklediği hipertansiyon, fetal büyüme kısıtlılığı, oligohidroamniyoz gibi kötü perinatal sonuçlar arasındaki ilişki bulunmuştur.<sup>[22-25]</sup> Fakat bizim çalışmamızda uE3 MoM düzeylerindeki düşüklük ile perinatal komplikasyon gözlenmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Serum parametrelerinin, belirli oranda gebelik komplikasyonlarını öngördüğü bilinmektedir. Ayrıca, bu bağıntıların diğer faktörlerden bağımsız olup olmadığı da net değildir. Ek olarak, bir bağıntı mevcudiyeti bu parametrelerin klinikte güvenle kullanılabilirliğini göstermemektedir. Her iki açıdan da mevcut çalışma, kısıtlılıklar içermektedir. Saptanan bağıntıların, regresyon analizleri kullanılarak diğer etkenlerden bağımsız bir etkiye sahip olup olmadığı test edilmemiştir. Pozitif ve negatif prediktif değerler de hesaplanmamıştır. Tüm bu eksikliklerine rağmen araştırma sonuçları Türkiye'deki kadın hastalıkları ve doğum klinisyenlerinin dikkatini, üçlü test MoM değerlerinin trizomi dışındaki çıktılar için de göz önünde tutulmasına çektiği için önem taşıyabilir.

## Sonuç

Çalışmamızın sonucuna göre ikinci trimesterde açıklanamayan artmış maternal serum AFP ve  $\beta$ -hCG seviyeleri kötü fetomaternal sonuçlarla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle bu olgulara daha ayrıntılı bilgi verilmesi, oluşabilecek komplikasyonların anlatılması ve bu olguların gebelik boyunca daha dikkatli takip edilip, daha ayrıntılı değerlendirilmeleri gerekmektedir.

**Çıkar Çakışması:** Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

**Kaynaklar**

- Chitayat D, Langlois S, Wilson RD; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for fetal aneuploidy in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:736–50.
- Currier R, Wu N, Van Meter K, Goldman S, Lorey F, Flessel M. Integrated and first trimester prenatal screening in California: program implementation and patient choice for follow-up services. *Prenat Diagn* 2012;32:1077–83.
- Alamillo CM, Krantz D, Evans M, Fiddler M, Pergament E. Nearly a third of abnormalities found after first-trimester screening are different than expected: 10-year experience from a single center. *Prenat Diagn* 2013;33:251–6.
- Kazerouni NN, Currier RJ, Hodgkinson C, Goldman S, Lorey F, Roberson M. Ancillary benefits of prenatal maternal serum screening achieved in the California program. *Prenat Diagn* 2010;30:981–7.
- Summers AM, Huang T, Meier C, Wyatt PR. The implications of a false positive second-trimester serum screen for Down syndrome. *Obstet Gynecol* 2003;101:1301–6.
- Spencer K. Second-trimester prenatal screening for Down syndrome and the relationship of maternal serum biochemical markers to pregnancy complications with adverse outcome. *Prenat Diagn* 2000;20:652–6.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Vidaver J, Sullivan L, Canick JA, et al.; FASTER Trial Research Consortium. Quad screen as a predictor of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2005;106:260–7.
- Dugoff L; Society for Maternal-Fetal Medicine. Society for maternal-fetal medicine first and second trimester maternal serum markers for aneuploidy and adverse obstetric outcomes. *Obstet Gynecol* 2010;115:1052–61.
- Sagol S, Vidinli H, Asena U. The relation of false positivity and obstetric complications in pregnant patients screened for Down syndrome risk by triple test. [Article in Turkish] *Ege Tıp Dergisi* 2000;39:121–5.
- Jelliffe-Pawlowski LL, Baer RJ, Currier RJ. Second trimester serum predictors of preterm birth in a population-based sample of low-risk pregnancies. *Prenat Diagn* 2010;30:727–33.
- Tikkanen M, Hämäläinen E, Nuutila M, Paavonen J, Ylikorkala O, Hiilesmaa V. Elevated maternal second-trimester serum alpha-fetoprotein as a risk factor for placental abruption. *Prenat Diagn* 2007;27:240–3.
- Proctor LK, Toal M, Keating S, Chitayat D, Okun N, Windrim RC, et al. Placental size and the prediction of severe early-onset intrauterine growth restriction in women with low pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009;34:274–82.
- Spaggiari E, Ruas M, Dreux S, Valat AS, Czerkiewicz I, Guimiot F, et al. Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:303.e1–7.
- Baer RJ, Currier RJ, Norton ME, Flessel MC, Goldman S, Towner D, et al. Obstetric, perinatal, and fetal outcomes in pregnancies with false-positive integrated screening results. *Obstet Gynecol* 2014;123:603–9.
- Endres LK, Krotz S, Grobman WA. Isolated low second-trimester maternal serum beta-human chorionic gonadotropin is not associated with adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:755–7.
- Gonen R, Perez R, David, M, Dar H, Merksamer R, Sharf M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstet Gynecol* 1992;80:83–6.
- Fox H. Effect of hypoxia on trophoblast in organ culture. A morphologic and autoradiographic study. *Am J Obstet Gynecol* 1970;107:1058–64.
- Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim MN, Hickok DE, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotrophin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168:1852–7.
- Bakır F, Çelik HT, Özdemir Ö, Yıldırımkaaya MM. The relationship between pregnancy complications and AFP, hCG and unconjugate estriol level in maternal serum. [Article in Turkish] *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* 2012;69:213–18.
- Jelliffe-Pawlowski LL, Shaw GM, Currier RJ, Stevenson DK, Baer RJ, O'Brodovich HM, et al. Association of early-preterm birth with abnormal levels of routinely collected first- and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:492–11.
- Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter TF, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: a population-based screening study (the FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1446–51.
- Yaron Y, Cherry M, Kramer RL, O'Brien JE, Hallak M, Johnson M, et al. Second-trimester maternal serum marker screening: maternal serum alpha-fetoprotein, beta-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:968–74.
- Duric K, Skrablin S, Lesin J, Kalafatic D, Kuvacic I, Suchanek E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;110:12–5.
- Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998;91:396–400.
- Kim SY, Kim SK, Lee JS, Kim IK, Lee K. The prediction of adverse pregnancy outcome using low unconjugated estriol in the second trimester of pregnancy without risk of Down's syndrome. *Yonsei Med J* 2000;41:226–9.