

## The relationship between the second trimester screening biochemical markers and complications and anomalies in pregnant women.

Gebelerde ikinci trimester tarama testinde biyokimyasal belirteçler ile gebelik komplikasyonları

Hasan Basri Savaş<sup>1</sup>, Seyit Ali Köse<sup>2</sup>, Mesut Güler<sup>3</sup>, Fatih Gültekin<sup>1</sup>

1.Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Alanya, Türkiye.

2.Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum AD, Isparta, Türkiye.

3.Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Isparta, Türkiye.

### ABSTRACT

**Aim:** We aimed to investigate the relationship between AFP, uE3, beta hCG, maternal age and Down syndrome, NTD and trisomy 18 risk levels and prenatal maternal or fetal complications, postnatal chromosomal anomalies, emergence of high or low birthweight births, in pregnant with triple test.

**Method:** The pregnancy complications occurred during pregnancy of 82 patients, whose triple screens were done in our clinic during the years of 2010-2012, were investigated retrospectively, and post pregnant chromosomal abnormalities, neural tube defects (NTDs), high and low birth weight cases were found out by calling the patients and by searching their files. Multiple of median (MoM) values were calculated by measuring AFP, uE3, and beta hCG levels with chemiluminescent method via Beckman Coulter UniCelDxl 800 device.

**Results:** The average age of the women in the study group was 27.7. The risk has been identified, for Down syndrome in 8 patients, for NTD in 10 patients, for trisomy 18 in 3 patients, over 1/250. The number of patients with preeclampsia was 2; gestational diabetes mellitus (DM) was 8 during pregnancy. While the number of babies born with low birthweight was 13, high birthweight infants' number was 11.

**Conclusion:** In order to determine false positivities more properly, further studies with a higher number of cases are recommended. Advanced clinical trials are recommended for increasing the safety of pregnancy screening tests.

Keywords: Triple screening test, chromosomal abnormalities.

### ÖZET

**Amaç:** Downsendromu, neural tube defects (NTDs), ve trizomi 18 riskinin ve ayrıca AFP,uE3 ve beta hCG seviyelerinin her biri ile doğum öncesi maternal veya fetal komplikasyonların ve doğum sonrası kromozomal anomalilerin, NTD, yüksek veya düşük ağırlıklı doğumların ortaya çıkması ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

**Yöntem:** Kliniğimizde 2010-2012 yılları arasında üçlü tarama testi yapılmış olan 82 hastada gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar retrospektif olarak incelenmiş ve gebelik sonrası kromozomal anomali, NTD, yüksek ve düşük doğum ağırlıklı doğum olma durumu ise hasta dosyalarından ve telefonla görüşülerek öğrenilmiştir. AFP, uE3 ve βhCG seviyeleri Beckman Coulter UniCelDxl 800 cihazında, kemilüminesans yöntemiyle ölçülerek MoM değerleri hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Çalışma grubundaki gebelerin yaş ortalaması 27,7'dir. 8 hastada Downsendromu riski, 10 hastada NTD riski, 3 hastada trizomi 18 riski 1/250'nin üzerinde tespit edilmiştir. Gebelik sırasında preeklampsisi olan hasta sayısı 2, gestasyoneldiyabetes mellitusu (DM) olan hasta sayısı ise 8 idi. Düşük doğum ağırlıklı doğan bebek sayısı 13 iken yüksek doğum ağırlıklı doğan bebek sayısı 11'dir.

**Sonuç:** Yanlış pozitifliklerin daha doğru belirlenmesi için olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapılması ve tarama testlerinin güvenilirliklerinin artırılması için gelişmiş klinik araştırmalar yapılması önerilir.

Anahtar Kelimeler: Üçlü tarama testi, kromozomal anomaliler.

Geliş Tarihi: 29.11.2016/ Kabul Tarihi: 27.12.2017 / Yayınlanma Tarihi: 23.04.2017

\*Sorumlu yazar: Yrd. Doç. Dr. Hasan Basri Savaş, Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Alanya, Türkiye.

Tel: 02425181144 Faks: 02425181199. E-mail: hasan.savas@alanya.edu.tr

G eçmişten günümüze erken prenatal tanı üzerinde birçok çalışma yapılmış ve bunun üzerine tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmıştır [1]. Amniyosentez, kordasentez ve koryon villus örnekleme gibi anne ve fetüse zarar verebilecek tanısal girişimleri en aza indirmek için çeşitli tarama testleri geliştirilmiştir. Bu testler içinde günümüzde tarama amaçlı en sık kullanılanlardan biri 'Üçlü Tarama Testi'dir. Üçlü tarama testi, ikinci trimesterde (özellikle on altıncı ve on sekizinci gebelik haftaları arasında) alfa fetoprotein (AFP), ankonjuge östriol (uE3), human koryonik gonadotropin hormonun beta subuniti ( $\beta$  hCG) ve maternal yaşın kombinasyonu ile oluşturulmaktadır [2,3]. Değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlanabilmesi ve gebelik haftasına göre sabit değerlerin belirlenmesi için Multiples of Median (MoM) ifadesi kabul edilmiştir. Bunun için her laboratuvar 16.-20.gebelik haftalarında her hafta için yaklaşık 100 normal sonuçlanmış gebelikte AFP değeri bakmakta ve bunların medyan değerini bulup bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Üçlü tarama testi ile Down sendromu, Nöral Tüp Defekti (NTD) ve Trizomi 18 başta olmak üzere çeşitli genetik hastalıkların ve malformasyonların saptanmasında olanak sağlayabileceğine dair veriler bulunmaktadır [4,5]. Günümüzde Down sendromu 800 canlı doğumda bir, NTD 1000 canlı doğumda 1,4-1,6 ve Trizomi 18 ise 8000 canlı doğumda bir görülmektedir [3,6,7]. Gebeliğin ikinci trimesterindeki özellikle AFP düzeyleri kullanılarak Down sendromu ve NTD taraması yapılmakla birlikte yanlış pozitif sonuçların komplikasyonlu gebeliklerle birlikte olduğunu gösteren veriler mevcuttur (2,8-10). Çeşitli çalışmalarda yüksek AFP ve  $\beta$  hCG seviyelerinin spontan gebelik kaybı, intrauterin gelişme geriliği, erken doğum, erken membran rüptürü, ablasyo plasenta, inutero-fetüs ölümü, düşük doğum ağırlığı ve gebeliğin indüklediği hipertansiyon (preeklampsi) gibi gebelik komplikasyonları ile birlikte olduğu belirtilmiştir (8,9). Maternal serum AFP seviyesindeki yükselme ise öncelikle açık nöral tüp defektlerinde görülmekle birlikte oligohidramniyoz, omfalosel, gastroşizis, ablasyo plasenta, fetal ölüm, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir [8,9]. Tüm bu bilgiler ışığında yapmış olduğumuz çalışmada üçlü tarama testi yapılan gebelerde AFP, uE3,  $\beta$  hCG seviyeleri ve maternal yaş ile yapılan üçlü tarama testi sonucu belirlenen Down sendromu, NTD ve trizomi 18 riskinin ve ayrıca AFP, uE3 ve  $\beta$  hCG seviyelerinin her biri ile doğum öncesi maternal veya fetal komplikasyonların ve doğum sonrası kromozomal anomalilerin, NTD'nin,

yüksek veya düşük doğum ağırlıklı doğumların ortaya çıkması ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

## HASTALAR VE YÖNTEM

Isparta Süleyman Demirel Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde 2010-2012 yılları arasında üçlü tarama testi yapılmış olan ve onamı alınarak çalışmaya dahil edilebilen 82 hastada gebelik sırasında ortaya çıkan komplikasyonlar retrospektif olarak incelenmiş ve gebelik sonrası kromozomal anomali, NTD, yüksek ve düşük doğum ağırlıklı doğum olma durumu ise hasta dosyalarından ve telefonla görüşülerek öğrenilmiştir. AFP, uE3 ve  $\beta$  hCG seviyeleri Beckman Coulter otoanalizör cihazında kemilüminesans yöntemi ile ticari kit kullanılarak ölçümü yapılmış olup MoM değerleri hesaplanmıştır. Üçlü tarama risk hesaplaması için hastanın yaşı, ırkı, kilosu, sigara ve diyabet öyküsü, IVF gebelik, örnek alınma tarihi, ultrasonografi tarihi kullanılarak son adet tarihine ya da BPD (bi-parietal diameter) ölçümü kullanılmıştır. Down sendromu, NTD ve trizomi 18 risk sınırı 1/250 olarak alınmıştır.

**Etik İzin:** Tüm çalışmalar, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun izni ve onayı dâhilinde yapılmıştır.

**İstatistiksel analiz:** Elde edilen veriler SPSS 17.0 programı kullanılarak nonparametrik korelasyon, Mann-Whitney U testleri ve multipl lojistik regresyon analizi ile değerlendirildi.  $P < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışma grubundaki gebelerin yaş ortalaması 27,7'dir. MoM değeri  $>1,0$  üzerindeki yüksek,  $<0,5$  olanlar ise düşük kabul edildi. Hastaların 38'inde AFP MoM değeri yüksek, 3'ünde ise düşüktür.  $\beta$  hCG MoM değeri yüksek olanların sayısı 36 iken düşük olanların sayısı 13'tür. uE3 MoM değeri yüksek olanların sayısı 39, düşük olanların ise 23'tür. 8 hastada Down sendromu riski, 10 hastada NTD riski, 3 hastada trizomi 18 riski 1/250'nin üzerinde tespit edilmiştir. Bunlara karşılık olarak çalışma grubumuzdaki gebelerin doğum sonrası Down sendromlu doğum sayısı 2, NTD olan doğum sayısı 1 iken trizomi 18'li doğum görülmemiştir. Gebelik sırasında preeklampsi olan hasta sayısı 2, gestasyonel diyabetes mellitusu (DM) olan hasta sayısı ise 8 idi. Düşük doğum ağırlıklı doğan bebek sayısı 13 iken yüksek doğum ağırlıklı doğan bebek sayısı 11'dir.

Gebelik sonucunda, yeni doğanda Down sendromu ortaya çıkması ile gebelikte hesaplanan AFP,  $\beta$  hCG, uE3, AFP MoM,  $\beta$  hCG MoM ve uE3 MoM değerleri arasında ilişki bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Günümüzde gebeliğin belli dönemlerinde çeşitli tarama testleri yapılmakta ve ikinci trimesterde en sık kullanılanı ise üçlü tarama testidir. Bu taramalarda akla ilk gelen sorun yanlış pozitifliktir. Üçlü taramada yanlış pozitiflik oranları farklı olmakla beraber birçok çalışma mevcuttur [11-15]. Bunun yanında üçlü tarama testi için ölçülen biyokimyasal parametreler gebelik sırasında ve sonrasında ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve kromozomal anomaliler açısından önemli derecede fikir verebilir. Yapmış olduğumuz çalışmada üçlü tarama testi sonucu Down sendromu riski 1/250'nin üzerinde olan 10 hasta içerisinde doğum sonrası Down sendromu saptanan hasta sayısı yalnızca 1'dir. Doğum sonrası Down sendromu saptanan diğer hastanın üçlü tarama testi sonucu Down sendromu riski 38/10000 olarak ölçülmüştür. Bunun yanında NTD riski 1/250 üzerinde olarak hesaplanan hiçbir hastada NTD'li doğum görülmemesine karşılık doğum sonrası NTD saptanan tek hastanın doğum öncesi taramada risk oranı 1/10000 olarak ölçülmüştür. Dungan ve arkadaşları ile Wenstrom ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalar, bizim çalışmamızda belirtmiş olduğumuz yanlış pozitiflik bulgularını desteklemektedir [16,18]. Fakat çalışmamızda ortaya konan yanlış pozitiflik bulguları hasta sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur. Yapılmış olan benzer çalışmalarda da aynı sorunla karşılaşmış olup yanlış pozitiflik belirlemek için yeterli hasta sayısına ulaşamamıştır [17,18]. AFP ve  $\beta$  hCG seviyeleri ile spontan gebelik kaybı, erken doğum, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği, ablasyo plasenta, erken membran rüptürü, inutero fetüs ölümü ve düşük doğum ağırlığı gibi gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu saptanmış çalışmalar mevcuttur [19-22]. Bizim yapmış olduğumuz çalışmaya baktığımızda benzer şekilde doğum öncesi üçlü taramada kullanılan biyokimyasal parametreler olan AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 Mom değerlerinin her biri ile düşük doğum ağırlıklı doğum arasında ilişki olduğu sonucuna varılmıştır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p<0,05$ ). Lieppman ve arkadaşları ile Hsieh ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda yüksek  $\beta$  hCG MoM değeri ile düşük doğum ağırlıklı doğum arasında ilişki olduğu belirtilmiştir ve çalışmamızı desteklemektedir [23,24]. Ayrıca uE3 ve  $\beta$  hCG MoM

değerleri ile preeklampsi arasında,  $\beta$  hCG MoM değeri ile yüksek doğum ağırlıklı doğum arasında, hCG ve uE3 MoM değerleri ile gestasyonel DM arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu saptanmıştır. Birçok çalışmanın sonucu bu ilişkiyi desteklemektedir [1,25,26].

Sonuç olarak gebelik sırasında yapılan tarama testlerinin gebelik ve fetüsle ilgili komplikasyonlar ve kromozomal anomalileri saptamada yol gösterici olabileceği fakat verilen risk oranlarının yanlış pozitiflikler sebebiyle yanıltıcı olabileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Üçlü tarama testi biyokimyasal parametrelerinde anormallikler olan gebelerin yakından takip edilmesi ve ayrıntılı değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir. Yanlış pozitifliklerin daha doğru belirlenmesi için olgu sayısının daha fazla olduğu çalışmalar yapılması ve tarama testlerinin güvenilirliklerinin artırılması için gelişmiş klinik araştırmalar yapılması önerilir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansman:** Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

**Not:** Bu çalışma, 6th World Congress of Oxidative Stress, Calcium Signaling and TRP. 24 and 27 May 2016, Isparta, Turkey. Uluslararası kongresinde poster olarak sunulmuştur.

## KAYNAKLAR

- Ogilvie CM. Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: Past, present, future. *Pathol Biol (Paris)*. 2003;51(3):156-60.
- Crandall BF, Robinson J, Grau P. Risks associated with an elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Am J Obstet Gynecol*. 1991;165(3):581-6.
- Carl A, Burtis, Edward R. Ashwood, and David E. Burns. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, Fourth Edition, St. Louis, MO, Elsevier Saunders, 2006; 2167-86.
- Cuckle H. Time for total shift to first trimester Down's screening. *Lancet* 2001;358(9294):1658-9.
- Evans, Mark I, et al. Alpha-fetoprotein and biochemical screening. *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis: Norwalk, Appleton & Lange, 1992:233-5.*
- 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 1992; 223.
- Aydınlı K, Oral E: Merkezi sinir sistemi anomalileri ve noral tüp defektleri. In Aydınlı K (ed): *Prenatal tanı ve Tedavi. Prepektif yayın ve reklam hizmetleri, İstanbul 1992; 108.*
- Burton BK. Outcome of pregnancy in patient with unexplained elevated or low levels of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*. 1988;72(5):709-13.
- Milunsky A, Jick SS, Brull C. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):291-7.
- Robinson L, Crau P, Crandall BF. Pregnancy outcome after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels. *Obstet Gynecol* 1989;74(1):17-20.

11. Yaron Y, Cherry M, Kramer R. L, O'Brien J. E, Hallak M, Johnson M. P, Evans M. I, 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(4):968-74.
12. Yılmaz NM, Gebelerde üçlü tarama testinin duyarlılığının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, İstanbul 2005; 5.
13. Yılmaz A. Erzurum Bölgesinde Üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.* 2009;7(2):37-41.
14. Marteau T M, Cook R, Kidd J, Michie S, Johnston M et. al. The psychological effects of false-positive results in prenatal screening for fetal abnormality: A prospective study. *Prenatal Diagnosis.* 1992;12(3):205-14.
15. Newberger D S. Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis. *American Academy of Family Physicians.* 2000;15;62(4):825-32.
16. Wenstrom KD, Owen J, Brumfield CG, et al. Significance of a false-positive trisomy 18 multiple-marker screening test. *Obstet Gynecol* 1997;90(6):938-42.
17. Bakır F, Çelik HT, Özdemir Ö, Yıldırımkaaya MM. Maternal kanda AFP, hCG ve ankonjuge östriol düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. *Türk Hij Den Biyol Derg,* 2012;69(4): 213-18.
18. Sağol S, Vıdınlı H, Asena U. The relation of false positivity and obstetric complications in pregnant patients screened for down syndrome risk by triple test. *Ege Tıp Dergisi* 2000;39(2): 121-25.
19. Dungan JS, Shulman LP, Philips OP, et al. Positive serum screening for fetal Down syndrome does not predict adverse pregnancy outcome in absence of fetal aneuploidy. *J Soc Gynecol Invest,* 1994;1(1):55-8.
20. Walton DL, Norem CT, Schoen EJ, Ray GT, Colby CJ. Second-trimester serum chorionic gonadotropin concentrations and complications and outcome of pregnancy. *N Engl J Med,* 1999;341(27):2033-8.
21. Saller Jr, Devereux N, Jacob A. Canick. Current methods of prenatal screening for Down syndrome and other fetal abnormalities. *Clinical obstetrics and gynecology,* 2008;51(1):24-36.
22. Mizejewski GJ. Physiology of Alpha-Fetoprotein as a Biomarker for Perinatal Distress: Relevance to Adverse Pregnancy Outcome. *Exp Biol Med (Maywood).* 2007;232(8):993-1004.
23. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, et al. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol,* 1993;168(6 Pt 1):1852-6.
24. Hsieh TT, Hung TH, Hsu JJ, et al. Prediction of adverse perinatal outcome by maternal serum screening for Down syndrome in an Asian population. *Obstet Gynecol* 1997;89(6):937-40.
25. Pergament E, Stein AK, Fiddler M, Kupfermanc MJ. Adverse pregnancy outcome after a false positive screen for Down Syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol,* 1995;86(2):255-8.
26. Haddow JE. Prenatal screening for open neural tube defects, Down's Syndrome and other major fetal disorders. *Semin Perinatol,* 1990;14(6):488-503.

**How to cite this article/Bu makaleye atıf için:**

Savaş HB, Köse SA, Güler M, Gültekin F. [The relationship between the second trimester screening biochemical markers and complications and anomalies in pregnant women.] *Turkish Acta Med.* Alanya 2017;1(1):7-10.