



Fetus Doğum Ağırlığının İkinci Trimesterde Anöploidi Taraması için Bakılan Biyokimyasal Marker Sonuçları ile İlişkisi

Relationship between Fetus Weight and Biochemical Marker Results that Tested for Aneuploidy Screening in the Second Trimester

Yücel Özdemir¹, Bulat Aytek Şık², Bülent Tekin³, Baki Erdem³, Süleyman Salman⁴

¹Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim Araştırma Hastanesi, İzmir, Türkiye

²İstanbul Aydın Üniversitesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

³Arnavutköy Devlet Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü, İstanbul, Türkiye

⁴Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Kliniği, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Amaç: İkinci trimester anöploidi taramasında maternal serumda çalışılan biyokimyasal markerların (hCG: human koryonik gonadotropin, MSAFP: Maternal serum alfa-fetoprotein, uE3: unconjugate Estriol) sonuçlarının fetus doğum ağırlığı ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

Yöntemler: Çalışmamızda, Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Perinatoloji ve Doğumhane Bölümünde üçlü tarama testi yaptırıp, hastanemizde miad doğum yapan 425 gebe retrospektif olarak incelendi. Bebekler doğum ağırlıklarına göre 5, 10, 50, 90 ve 95. persentillere uyan beş gruba ayrıldı. Gruplarda ki hasta sayısı sırasıyla 26, 63, 359, 27, 8 idi. 50. persentile uyan bebekler kontrol grubu olarak alındı. İkinci trimesterde üçlü tarama testi için bakılan hCG, AFP ve uE3 sonuçlarına hastanemiz laboratuvarı arşivinden ulaşıldı. Fetal anomalisi olan bebekler, gestasyonel diyabet, hipertansiyon ile komplike olan gebeler, kronik hastalığı olan gebeler ve sigara içen gebeler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmamızda hCG için 2 MoM (Multiple of Median)'un üzerindeki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 2963,75 gr, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak 2963,75 gr ortalama doğum ağırlığı 10-50. persentil aralığına uymaktaydı. AFP için 0,5 MoM değerinin altındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3032,50 gr, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,009$) ancak bu grubun ortalama doğum ağırlığı da 50. persentile yakın bir değer olarak bulundu. 2 MoM'un üzerindeki AFP grubunun ve 2 MoM'un altındaki hCG grubunun kontrol grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. uE3 için 0,5 MoM altı ve 1,5 MoM üstü grupların da kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı.

Sonuç: Birinci ve ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinin fetal ağırlığı öngörme gücünün düşük olduğu görülmektedir. Anormal birden fazla testlerin kombine edilmesine, daha büyük popülasyonlar üzerinde çalışmaya ve yeni testlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır. (*JAREM 2016; 6: 19-23*)

Anahtar Kelimeler: Anöploidi, unkonjuge östriol, serum tarama testi, alfa-fetoprotein, human koryonik gonadotropin, kötü obstetrik sonuçlar

ABSTRACT

Objective: We aimed at determining whether there was a relationship between the fetus weight and biochemical markers (hCG, MSAFP, and unconjugated estriol) results that were studied in the maternal serum during the aneuploidy screening in the second trimester.

Methods: In our study, 425 pregnant women who had completed their triple scan tests and who gave mature birth in our Ege Obstetrics and Birth Training and Research Hospital were retrospectively examined. The babies were divided into groups that were suitable to 5%, 10%, 50%, 90%, and 95% according to their birth weight. The number of patients in the groups was 26, 63, 359, 27, and 8, respectively. The babies who were suitable for 50% were the control group. The results of hCG, AFP, and E3, which were used for the triple scan test in the second trimester, were found in the archive of our hospital. Babies who had fetal anomalies, pregnant women with gestational diabetes and hypertension, pregnant women who had chronic diseases, and those who smoked were excluded from the study.

Results: In this study, the average birth weight of babies who were over 2 MoM for hCG 2963.75 g difference was found statistically meaningful. However, the birth weight of 2963.75 g was suitable to 10%–50%. When the average birth weight of the babies who had less than 0.5 MoM for AFP 3032.50 g was compared with the control group, there was a statistically meaningful difference ($p=0.009$), but the average birth weight of this group was also found suitable nearly to 50%. While comparing the group who had more than 2 MoM for AFP with the group who had less than 2 MoM for hCG, no meaningful statistical difference was found. While comparing the groups who had less than 0,5 MoM for uE3 and more than 1.5 MoM with the control group, no statistically meaningful difference was found.

Conclusion: It is observed that the power of the biochemical scan tests to predict the fetal weight in the first and second trimester was low. There is a requirement to combine more than one abnormal test to study wider populations and to identify new tests. (*JAREM 2016; 6: 19-23*)

Keywords: Aneuploidy, unconjugated estriol, serum screening test, alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, unfavorable obstetric outcomes

GİRİŞ

Anne ve bebek mortalite ve morbiditesi açısından kötü obstetrik sonuçlardan SGA (Gestasyonel yaşa göre küçük), IUGR (İnteruterin gelişmenin kısıtlanması), makrozomi, erken doğum ve

preeklampsi önemli etiyolojik faktörlerdendir. Anneye ait değiştirilebilir risk faktörlerinin bilinmesi ve bunları önlemeye yönelik girişimlerde bulunulması, muhtemel bir gelişme geriliğini önceden tespit edebilecek testlerin geliştirilebilmesi yenidoğan sağlığı ve gelişimi açısından büyük önem taşımaktadır.

İkinci trimester anöploidi taramasında maternal serumda çalışılan biyokimyasal markerların (hCG: human koryonik gonadotropin, MSAFP: Maternal serum alfa-fetoprotein, uE3: unconjuge Estriol) sonuçlarının fetus doğum ağırlığı ile ilişkisi olup olmadığını ortaya koymayı amaçladık.

YÖNTEMLER

Çalışmamızda, 2009 yılında Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne başvuran, hastanemizde üçlü tarama testi yaptıran, hastanemizde miad doğum yapan 425 gebe retrospektif olarak incelendi. Bebekler doğum ağırlıklarına göre 5, 10, 50, 90 ve 95. persentillere uyan beş gruba ayrıldı. Gruplardaki hasta sayısı sırasıyla 26, 63, 359, 27, 8 idi. 50. persentile uyan bebekler kontrol grubu olarak alındı. İkinci trimesterde üçlü tarama testi için bakılan hCG, AFP ve uE3 sonuçlarına hastanemiz laboratuvarı arşivinden ulaşıldı. Doğum sonuçlarına hastanemiz doğumhane kayıtlarından ulaşıldı.

Fetal anomalisi olan bebekler, gestasyonel diyabet, hipertansiyon ile komplike olan gebeler, kronik hastalığı olan gebeler ve sigara içen gebeler çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların gebelik haftaları son adet tarihi ile hesaplandı ve erken dönemde yapılan ultrasonografik ölçümlerle bulunan değerler onaylandı. Çalışma; hastane eğitim ve planlama kurulu ve etik kurulun onayını takiben, Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi perinatoloji ve doğumhane ünitesinde yürütüldü. Belirtilen tarihler arasında, çalışma kapsamında

değerlendirilen hastalar, bilgilendirilmiş onam formunu imzalayarak, onayı alındıktan sonra çalışmaya dahil edildiler.

İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Inc.; Chicago, IL, ABD) programına girildi. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, standart sapma, yüzde) yanı sıra niceliksel verilerin gruplar arası karşılaştırılmasında One Way Anova testi ve Independent Sample t testleri kullanıldı (Tüm parametreler normal dağılıma uygun). Sonuçlar %95 güven aralığında $p < 0,05$ düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı, $p > 0,05$ istatistiksel anlamsız olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmamıza hastanemizde üçlü tarama testi yapıp, sonrasında hastanemizde miadında doğum yapan 425 hasta dahil edildi. Olguların, demografik dağılımı Tablo 1'de verildi.

Bebekler doğum ağırlığına göre 2500 gr ve altı, 2500-4000 gr arası ve 4000 gr ve üstü olmak üzere üç gruba ayrıldı (Tablo 2).

Her gruba uyan ortalama hCG, AFP, uE3 MoM değerleri bulundu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p = 0,796, 0,747, 0,547$).

Bebekler doğum ağırlıklarına uyan persentil değerlerine göre 5, 10, 50, 90 ve 95. persentil olmak üzere beş gruba ayrılarak incelendi. Sırasıyla gruplardaki bebek sayısı 26, 63, 359, 27, 8'di (Tablo 3). Persentil değerlerine göre oluşturulan grupların MSAFP, hCG ve uE3 ortalama MoM değerleri karşılaştırıldı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (sırasıyla $p = 0,712, 0,318, 0,834$).

Alfa-fetoprotein ve hCG için 2 MoM sınır değer alındığında 2 MoM değerinin üzerindeki bebeklerin doğum ağırlıkları, 50. persentile uyan bebeklerin doğum ağırlıkları ile karşılaştırıldı (Tablo 4).

Persentil aralığı olarak, 10-90. persentil aralığındaki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 3316,56 gr, AFP için 2 MoM'un üzerindeki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3126,15 gr, istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p = 0,185$). HCG için 2 MoM'un üzerin-

Tablo 1. Olguların demografik dağılımı

	Ortalama	SS	Median	Min.	Mak.
Anne yaşı (yıl)	28,17	4,94	28,00	18	41
Maternal ağırlık (kg)	65,21	11,72	63,60	44	136
Doğum ağırlığı (gram)	3264,54	459,41	3240,00	1840	4750

SS: standart sapma; Min: minimum; Mak: maksimum

Tablo 2. Doğum ağırlıklarına göre karşılaştırma

	Doğum ağırlığı			p
	≤2500 gr n (%) 19 (4,47)	2500-4000 gr n (%) 379 (89,17)	≥4000 gr n (%) 27 (6,35)	
hCG (MoM)				0,796
Ortalama	1,282	1,174	1,141	
SS	0,636	0,655	0,583	
MSAFP (MoM)				0,747
Ortalama	1,122	1,050	1,050	
SS	0,570	0,420	0,300	
uE3 (MoM)				0,547
Ortalama	0,986	1,047	1,088	
SS	0,313	0,307	0,344	

hCG: human koryonik gonadotropin; MSAFP: maternal serum alfa-fetoprotein; uE3: unconjuge Estriol; SS: standart sapma; MoM: Multiple of Median

Tablo 3. Persentil değerlerine göre oluşturulan grupların karşılaştırılması

	≤5 (n=26)	≤10 (n=63)	50 (n=359)	≥90 (n=27)	≥95 (n=8)	p
MSAFP (MoM)						0,712
Ortalama	1,182	1,041	1,061	1,054	1,089	
SS	0,65	0,47	0,42	0,30	0,31	
hCG (MoM)						0,318
Ortalama	1,351	1,211	1,174	1,141	0,803	
SS	0,74	0,76	0,63	0,58	0,35	
uE3 (MoM)						0,834
Ortalama	1,050	1,069	1,039	1,088	0,970	
SS	0,37	0,35	0,89	0,34	0,16	

hCG: human koryonik gonadotropin; MSAFP: maternal serum alfa-fetoprotein; uE3: unconjugate Estriol; SS: standart sapma; MoM: Multiple of Median

Tablo 4. AFP ve hCG için 2 MoM üzerindeki bebeklerin doğum ağırlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

	AFP>2 MoM (n=13)	hCG >2 MoM (n=40)	50 per (n=335)	p
Doğum ağırlığı				0,185 ¹
				0,000 ^{2*}
Ortalama	3126,15	2963,75	3316,56	
SS	483,38	567,48	300,63	

hCG: human koryonik gonadotropin; MSAFP: maternal serum alfa-fetoprotein; MoM: Multiple of Median

*p<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı

¹AFP>2 MoM ile 50 persentil olgular arası anlamlılık düzeyi

²B-hCG>2 MoM ile 50 persentil olgular arası anlamlılık düzeyi

Tablo 5. AFP ve hCG için 0.5 MoM'un altındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

	AFP<0,5 MoM (n=8)	hCG <0,5 MoM (n=47)	50 per (n=335)	p
Doğum ağırlığı				0,009 ^{1*}
				0,797 ²
Ortalama	3032,50	3336,55	3316,56	
SS	332,12	518,01	300,63	

hCG: human koryonik gonadotropin; MSAFP: maternal serum alfa-fetoprotein; MoM: Multiple of Median

*p<0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı

¹AFP<0,5 MoM ile 50 persentil olgular arası anlamlılık düzeyi

²B-hCG<0,5 MoM ile 50 persentil olgular arası anlamlılık düzeyi

Tablo 6. uE3 için 1,5 MoM üstü ve 0,5 MoM altındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlıklarının kontrol grubu ile karşılaştırılması

	uE3>1,5 MoM (n=35)	uE3 <0,6 MoM (n=20)	50 per (n=335)	p
Doğum ağırlığı				0,353 ¹
				0,655 ²
Ortalama	3237,14	3271,50	3316,56	
SS	489,93	438,63	300,63	

uE3: unconjugate Estriol; SS: standart sapma, MoM: Multiple of Median

¹uE3 >1,5 MoM ile 50 persentil olgular arası anlamlılık düzeyi

²uE3 < 0,6 MoM ile 50 persentil olgular arası anlamlılık düzeyi

deki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 2963,75 gr, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak 2963,75 gr ortalama doğum ağırlığı 10-50. persentil aralığına uymakta, SGA yada IUGR için anlamlı değildi.

Alfa-fetoprotein ve hCG için 0,5 MoM sınır değer alındığında, 0,5 MoM değerinin altındaki bebeklerin doğum ağırlıkları, 50. persentile uyan bebeklerin doğum ağırlıkları ile karşılaştırıldı (Tablo 5).

Alfa-fetoprotein için 0,5 MoM değerinin altındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3032,50 gr, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,009$). HCG için 0,5 MoM sınır değerinin altındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3336,55 gr, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı ($p=0,797$).

Unkonjuge estriol için 1,5 MoM üstü ve 0,5 MoM altı bebeklerin ortalama doğum ağırlıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldı (Tablo 6), istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (sırasıyla $p=0,353$, $p=0,655$).

TARTIŞMA

Prenatal tarama testleri üzerinde henüz tam bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, yapılan çalışmalar ya yeni bir protokolü oluşturmaya yönelik ya da doğumsal anomalilerde ki özgülük ve duyarlılık üzerinde yoğunlaşmaktadır.

İkinci trimester MSAFP, hCG ve uE3 eşik değerleri çeşitli çalışmalarda farklı değerlerde bildirilmektedir.

İlk kez Brock ve ark. (1) maternal serum AFP düzeyi ile düşük doğum ağırlığı arasında ilişki varlığını araştırmış ve AFP MoM değeri eşik değer olarak 2,3 alındığında bu değer üzerindeki olgularda düşük doğum ağırlığının 2,5 kat fazla olduğunu bildirmişlerdir. AFP eşik değerini 2,5 MoM alan Hamilton ve ark. (2) bu değer üzerinde AFP düzeyi olanlarda düşük doğum ağırlığının 10 kat, preterm eylem riskinin 10 kat, ablasyo plasenta riskinin 3 kat, perinatal ölüm riskinin 8 kat arttığını bildirmiştir. Benzer sonuçları Milunsky ve ark. (3) ve birçok araştırmacı (4, 5) AFP eşik değerini 2 MoM kullanarak elde etmiştir.

Ganapathy ve ark. (6) ikinci trimester maternal serum taramasında hCG düzeyi arttıkça fetal gelişim kısıtlılığı riskinin de arttığını, hCG değerleri ≥ 5 , ≥ 6 , ≥ 7 ve ≥ 8 MoM olan olgularda fetal gelişim kısıtlılığının sırasıyla %40, %44, %64 ve %86 olduğunu bildirdiler.

Hung ve ark. (7) ikinci trimester maternal serum taraması uygulanan 42259 gebenin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmalarında fetal gelişim kısıtlılığı riski ile AFP ve inhibin yüksekliği ($>2,5$ MoM) ve uE3 düşüklüğü ($<0,5$ MoM) arasında ilişki olduğunu ve üç parametre birlikte değerlendirildiğinde %5 yanlış pozitiflik oranı ile 2500 gr altındaki doğumların %19,5'inin belirlendiğini gösterdiler.

Bizim çalışmamızda hCG için 2 MoM'un üzerindeki bebeklerin doğum ağırlığı ortalaması 2963,75 gr, fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu, ancak 2963,75 gr ortalama doğum ağırlığı 10-50. persentil aralığına uymaktaydı. AFP için 0,5 MoM değerinin altındaki bebeklerin ortalama doğum ağırlığı 3032,50 gr, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,009$) ancak bu grubun ortalama doğum ağırlığı da 50. persentile yakın bir değer olarak bulundu. 2 MoM'un üzerindeki AFP grubunun ve 2 MoM'un altındaki hCG grubunun kontrol

grubu ile karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. uE3 için 0,5 MoM altı ve 1,5 MoM üstü grupların da kontrol grubuyla karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı. Doğum ağırlıkları persentil değerlerine göre gruplandırıldığında gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark bulunmadı.

SONUÇ

Bizim çalışmamıza sadece miad doğumlar dahil edilmiştir. AFP, hCG ve uE3 dağılım aralıklarının dar olduğu görülmektedir. Literatürdeki çalışmalarda bu parametrelerin dağılım aralıkları daha geniştir, bunun nedeni olarak miad öncesi sonlanan gebelikleri daha çok incelemelerindedir. Literatür verileri incelendiğinde birinci ve ikinci trimester biyokimyasal tarama testlerinin fetal ağırlığı öngörme gücünün düşük olduğu görülmektedir. Anormal birden fazla testlerin kombine edilmesi, daha büyük popülasyonlar üzerinde çalışma ve yeni testlerin tanımlanmasına ihtiyaç vardır.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Ege Kadın Hastalıkları ve Doğum Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Y.O.; Tasarım - B.A.Ş.; Denetleme - B.T.; Kaynaklar - B.E.; Malzemeler - Y.O.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - B.A.Ş.; Analiz ve/veya Yorum - S.S.; Literatür Taraması - B.A.Ş., S.S.; Yazıyı Yazan - B.A.Ş., Y.O.; Eleştirel İnceleme - B.A.Ş.; Diğer - B.T., B.E., S.S.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Ege Obstetrics and Birth Training and Research Hospital.

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Y.O.; Design - B.A.Ş.; Supervision - B.T.; Resources - B.E.; Materials - Y.O.; Data Collection and/or Processing - B.A.Ş.; Analysis and/or Interpretation - S.S.; Literature Search - B.A.Ş., S.S.; Writing Manuscript - B.A.Ş., Y.O.; Critical Review - B.A.Ş.; Other - B.T., B.E., S.S.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Brock DJ, Baron L, Jelen P, Watt M, Scrimgeour JB. Maternal serum alpha-fetoprotein measurements as an early indicator of low birth weight. *Lancet* 1997; 2: 267-8.
2. Hamilton MP, Abdalla HI, Whitfield CR. Significance of raised maternal serum alpha-fetoprotein in singleton pregnancies with normally formed fetuses. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 465-70.

3. Milunsky A, Jick SC, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H, 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* 1989; 161: 291-7. [\[CrossRef\]](#)
4. Secher NJ, Eriksen PS, Hansen PK, Lenstrup C, Thisted J. High maternal serum alpha-fetoprotein and low birthweight. A study concerning possible correlation between maternal weight, smoking, and serum alpha-fetoprotein and subsequent birth weight and gestational age. *Am J Perinatol* 1985; 2: 78-81. [\[CrossRef\]](#)
5. Morssink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, De Wolf BT, Mantingh A. Abnormal levels of maternal serum HCG and AFP in the second trimester: relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1041-6. [\[CrossRef\]](#)
6. Ganapathy R, Lamont RF, Bassett P. Unexplained elevated maternal serum HCG concentration and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2007; 27: 995-9. [\[CrossRef\]](#)
7. Hung T, Alberman E, Watt HC, Wald NJ. Using Down syndrome serum screening result to predict low birthweight. *Prenat Diagn* 2003; 23: 420-6. [\[CrossRef\]](#)