

# ABORTUS IMMINENS OLGULARINDA MATERNAL SERUM ALFA FETOPROTEİN SEVİYELERİNİN PREDİKTİF DEĞERİ

Gökhan KILIÇ<sup>1</sup>, Serap YALTI<sup>2</sup>, Özay ORAL<sup>3</sup>, Mustafa KEKOVA<sup>2</sup>

Abortus imminens olgularında Maternal serum alfa fetoprotein (MSAFP)'nin gebeliğin prognozunu tek başına belirlemesi açısından istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığının gösterilmesi amacı ile bu çalışmayı planladık. Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi'ne 11 Kasım 1996 - 8 Nisan 1997 tarihleri arasında vaginal kanama şikayeti ile başvuran, klinik özellikleri ve transvaginal ultrasonografiyle abortus imminens tanısı alan 40 gebe çalışmaya alındı. ELISA tekniği ile Alfa Fetoprotein (AFP) değerleri kantitatif olarak saptandı. Gebeliği devam eden ve gebeliği abortusla sonuçlanan olguların MSAFP değerleri gruplar için sırasıyla  $18.1 \pm 17.7$  IU/ml ve  $32.2 \pm 28.1$  IU/ml olarak bulundu. P değeri 0.064 olarak saptandı. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilerle, MSAFP tek başına gebeliğin prognozunu belirlemede istatistiksel olarak anlamlı değildir.

*Anahtar kelimeler: Alfa fetoprotein, abortus imminens*

## THE PREDICTIVE VALUE OF MATERNAL SERUM ALPHA FETO PROTEIN (MSAFP) LEVELS IN ABORTUS IMMINENS CASES

This study has been planned to determine the statistical significance of MSAFP for the prognosis of pregnancy in abortus imminens cases. 40 pregnant patients who applied to Zeynep Kamil Women and Children's Hospital' Gynecology Clinic between November /11 /1996 and April /8 /1997 with vaginal bleeding; whom were diagnosed to have abortus imminens with ultrasonography and clinical symptoms were included in the study. The AFP levels were quantitatively measured with the ELISA technique. The MSAFP levels in patients with ongoing pregnancy and those who ended up with abortion were  $18.1 \pm 17.7$  IU/ml and  $32.2 \pm 28.1$  IU/ml, respectively; p value was calculated to be 0.064. The results we obtained in our study shows that MSAFP levels is not a significant indicator of the prognosis of pregnancy.

*Key words: Alpha fetoprotein, abortus imminens*

Abortuslar, gebeliğin ilk 20. haftası içinde oluşan gebelik terminasyonlarıdır. Bunlar arasında klinisyenin terminasyonla sonuçlanıp sonuçlanmayacağını tahmin etmesi açısından en zorlandığı abortus imminens; servikal dilatasyon olmaksızın oluşan intrauterin kanama ile karakterizedir. Şu anki konservatif yöntemlerle abortus imminens olgularının ancak % 50'sinde tedavi mümkündür. Buna tedavi metodlarının yetersizliği etki etse de, asıl problem teşhis ve prognozdan önceden tahminini sağlayacak testlerin yetersizliği ile ilgili görülmektedir. Bu konuda birinci trimesterde transvaginal ultrason ile embriyonik kalp atımının takibi ele alınmış olup, 6. gebelik haftasında fetal kardiak aktivitenin görülmediği olgularda spontan abortus riskinin yükseldiğine dikkat çekilmiştir<sup>1</sup>. Bir başka bir çalışmada ise serum beta HCG, östradiol, progesteron, CA-125 değerleri düşük tehdidi olan olgularda kombine çalışılmış ve CA-125, östradiol düzeyleri düşük tehdidi olgularında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde farklı bulunmuştur<sup>2</sup>. Biz bu çalışmamızda günümüzde ağırlıklı olarak nöral tüp defektlerinin prenatal tanısında kullanılan maternal serum alfa feto proteinin abortus imminens olgularında gebeliğin prognozu açısından önemini araştırdık.

Fetal dokuların bionekrozu ve daha önemlisi fetoplasenter bariyerin bozulması ile oluşan alfa fetoprotein artışının maternal kana yansımaları çalışmamızın çıkış noktasını oluşturmuştur. Alfa fetoprotein fetal yolk kesesinden 4-8. gebelik

haftalarında, fetal karaciğerden ise 11.5 gebelik haftalarında salgılanan, erişkinde bazı klinik patolojiler dışında izine rastlanmayan fetal bir proteindir<sup>3,4</sup>. İlk trimester sonuna doğru tamama yakını fetal karaciğer orijindir.

Amnion sıvısındaki AFP kaynağı fetüs idrarıdır. Maternal kandaki AFP'in kaynağı ise fetustur. Geçiş konsantrasyon gradientinden çok plasental permeabiliteye bağlıdır. Gebelikte maternal kandaki AFP değerleri gestasyonel yaşa göre değişmektedir. 1.trimesterde 125ng/ml, 2.trimesterde 250 ng/ml, 3. trimesterde 500 ng/ml dir<sup>3,5,6,7</sup>. Gebelikte diğer biyomik fetal izleme yöntemleri sadece bir zaman diliminde kullanılmasına karşılık AFP üç trimesterde de farklı endikasyonlarla kullanılmaktadır. 1.trimesterde abortus imminens'in prognozunu belirlenmesinde ve bozulmuş gebelik tanısında, 2.trimesterde fetal distres ve yaklaşmakta olan fetüs ölümünün tanısında, toksemi, diabetes mellitus, Rh uygunsuzluğunda, fetal anomalilerin saptanmasında, 3.trimesterde gestasyonel yaş tayini, fetal distres ve fetal ölüm tanısında kullanılmıştır<sup>3,4,5,8,9,10</sup>.

Nöral tüp defektleri başta olmak üzere intestinal ve ösefageal atrezilerde, renal anomalilerde, abdominal duvar defektlerinde, düşük doğum ağırlığı, oligohidramniosta, çoğul gebeliklerde, pilonidal kistlerde, kistik higromada, sakrokoksigeal teratomda, osteogenesis imperfektada, Ulrish Turner sendromunda yüksek MSAFP değerleri elde edilmiştir<sup>3,8,9,11,12,13</sup>.

Zeynep Kamil Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği asistanı<sup>1</sup>, başasistanı<sup>2</sup>, klinik şefi<sup>3</sup>.

Kromozom anomalileri, trofoblastik hastalıklar, fetal ölüm ve gestasyonel yaşın olduğundan fazla tahmin edildiği durumlarda ise MSAFP düşük değerlerde saptanır<sup>14</sup>. Kromozomal olarak anormal fetüslerde MSAFP değerlerinin düşük olması fetal membran geçirgenliğinin azalması ve anne karaciğerinde AFP sentezinin anomalili fetüs tarafından verilen hatalı yönlendirmeler nedeni ile azalması gibi düşüncelerle açıklanmaya çalışılmıştır<sup>15</sup>. MSAFP gebelik dışı bazı patolojilerde; özellikle karaciğer hastalıklarında, embriyonal kökenli tümörlerde de artış göstermektedir.

## YÖNTEM VE GEREÇ

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesine 11/Kasım/1996 - 8/Nisan /1997 tarihleri arasında vaginal kanama şikayeti ile baş vuran 40 gebe prospektif olarak çalışmaya alınmıştır. Vakalar 20. gebelik haftasının sonuna kadar izlendi. Olguların yaş ortalaması 28.4, ortalama gebelik haftaları USG ye göre 11, son adet tarihine göre ise 11.2 olarak hesaplanmış olup, gebelik haftasının tayininde ultrason esas alındı. Ortalama partum sayısı 1.6, yaşayan çocuk sayısı 0-4, önceki abort hikayesi 0-2 arasında dağılım göstermiştir. Habitual abortuslar çalışmaya dahil edilmedi.

Tüm vakalara değişmeyen iki ayrı hekim tarafından vaginal muayene yapıldı, her olguya transvaginal ultrason yapılarak, fetal viabilite gösterildikten sonra abortus imminens tanısı aldılar. Tüm vakalara rutin tetkikleri yapıldı, bu çalışmalara maternal serum alfa fetoprotein ilave edildi.

MSAFP tetkiki için kantitatif bir enzim testi olan ELİSA kullanıldı. Serumda hemoliz (1 gr/dl den az), lipemi ( Trigliserid 2600mg/dl'den az) ve bilirubin (16 mgr/dl'den küçük) değişiklikleri verilen sınırları aşmamak kaydı ile sonuca etki etmemiştir.

Uygulanan teknik ile 26 değişik ilaçla test edildi ve herhangi bir etkileşim görülmedi. Birim değer olarak IU/ml kabul edilmiştir.

İstatistik testleri olarak chi-Square ve t- testi kullanıldı. Spearman korelasyonu ve iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile de doğrulaması yapıldı.

## BULGULAR

Abortus tanısı konulan vakalardan 19'unun gebeliği abortusla sonlandı. 21'in ise gebeliği devam etmiştir. Total olarak 17 (% 42.5) hasta poliklinikten, 23 (%57.5 )hasta ise serviste yatırılarak takip edildi. Aşağıdaki tabloda gebeliği devam eden grup 1 olguların parametrelere göre dağılımı özetlenmiştir (Tablo I).

Tablo II' de ise gebeliği sonlanan grup 2 olguların parametrelere göre dağılımı verilmiştir. Grup 1 ve 2 MSAFP ortalamalarına göre mukayese

**Tablo I.** Gebeliği devam eden vakaların parametrelere göre dağılımı

Gebeliği devam edenler	Ortalama *	Minimum - Maksimum
Yaş	24.05 ± 4.31	17-32
SAT	11.52 ± 3.89	6-19
USG	11.76 ± 3.52	7-18
AFP	18.18 ± 17.61	1.29-69.77
Gravida	2.52 ± 1.33	1-5
Partum	1.48 ± 1.36	0-4
Yaşayan	1.1 ± 1.04	0-3
Abort	1.2 ± 0.45	1-2

\*Mean SD

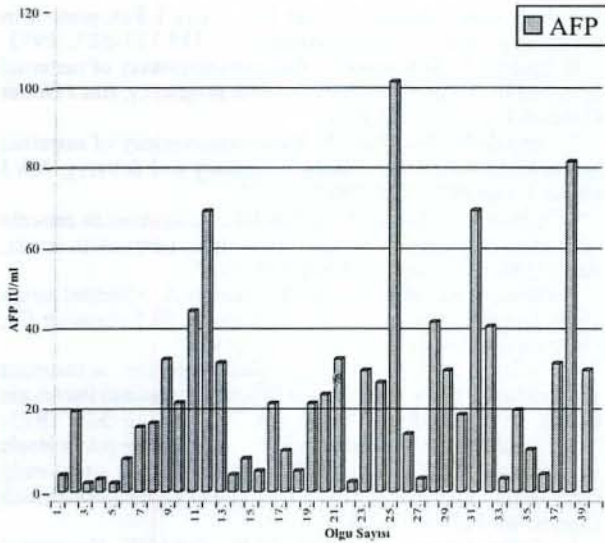
**Tablo II.** Gebeliği sonlanan vakaların parametrelere göre dağılımı

İnkomplet	Ortalama *	Minimum - Maksimum
Yaş	25.68 ± 5.02	16-34
SAT	10.89 ± 3.43	6-17
USG	10.21 ± 2.99	6-15
AFP	32.23 ± 28.1	1.3-102
Gravida	2.95 ± 1.31	1-6
Partum	1.84 ± 1.26	0-5
Yaşayan	1.68 ± 1.11	0-4
Abort	1.25 ± 0.50	1-2

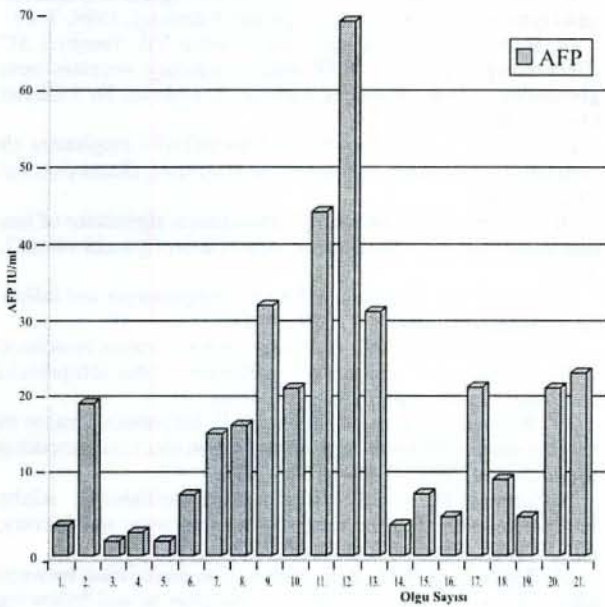
\*Mean SD

edildiğinde, grup 1'de ortalama değer 18.1±17.7 iken grup 2'de ortalama değer 32.2 ± 28.1 olarak hesaplandı. Grup 1 ve 2 olguların MSAFP değerleri Şekil 1'de, ayrı ayrı grup 1 olguların MSAFP değerleri Şekil 2'de ve grup 2 olgularınki ise Şekil 3'de gösterilmiştir. P değeri, 0.064 olması nedeniyle MSAFP değerlerinin iki grup arasında istatistiksel anlam taşıyan bir farklılık olmadığı yönünde değerlendirildi.

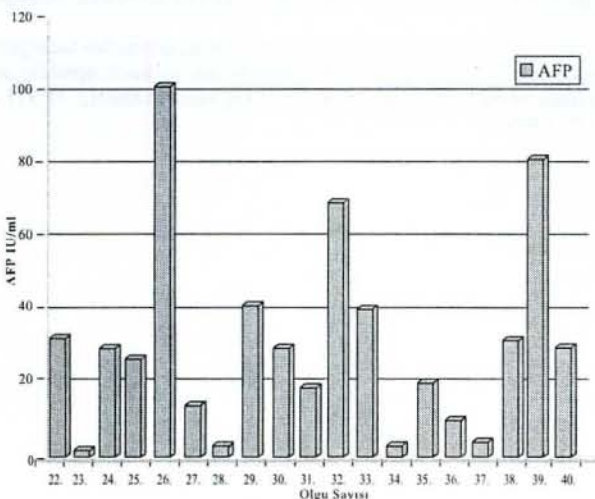
Her iki grup son adet tarihine ve ultrasonografiye göre aynı istatistik testlerle karşılaştırıldı. SAT için p değeri 0.59, USG için ise 0.14 tespit edildi. Ortalamalar arasında anlamlı fark saptanmadı. Aynı gruplar maternal yaş açısından mukayese edildiğinde (P=0.27) istatistiksel fark saptanmadı. Grup 1 ve Grup 2 obstetrik geçmişlerine göre karşılaştırıldığında gravida için p=0.31, partum için



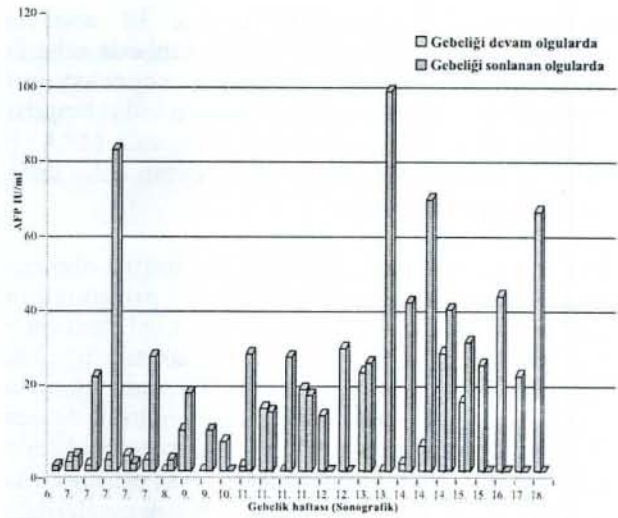
Şekil 1. Olgularda AFP değerleri



Şekil 2. Gebeliği devam eden olgularda MSAFP değerleri



Şekil 3. Gebeliği sonlanan olgularda MSAFP düzeyleri



Şekil 4. Gebeliği devam eden ve sonlanan olgularda gestasyonel haftaya göre MSAFP dağılımı

$p=0.38$ , abort için  $p=0.87$ , yaşayan için  $p=0.09$  hesaplanması ile tüm değerler için istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.

## TARTIŞMA

Maternal serum alfa fetoprotein günümüzde özellikle nöral tüp defektleri olmak üzere fetal konjenital anomalilerin prenatal tanısında büyük oranda kullanılmaktadır. Obstetrik prognozu belirlemede de yeri olacağını gösteren yayınlar artmaktadır<sup>16,17,18</sup>. AFP hakkında bu konu ile ilgili çelişkili bilgiler mevcuttur. Örneğin Seppala ve ark. AFP değeri normal olan grupta % 60 inkomplet abortusa rastlarken, AFP değeri yüksek olan grupta inkomplet oranını ancak % 7 olarak bulmuştur.

AFP nin fetal kaynaklı olması ve fetoplazenta ünitenin zarar görmesinden itibaren geçen sürenin uzunluğu literatürdeki çelişkili sonuçlara sebep olurken diğer taraftan araştırmacıları daha spesifik çalışmalara yönlendirmiştir. Wilhelm O ve ark.'nın yaptığı çalışmada serum AFP değerleri yüksek bulunan grupta geç dönem abortus, ölü doğum ve preterm gebelik oranlarında artış tespit edilmiştir<sup>19</sup>.

Fetal dokuların bionekrozu sonucunda AFP'nin artış göstererek, fetoplazenta geçirgenliğinin bozulması ve sonuçta maternal kana daha fazla AFP geçmesi düşüncesinden yola çıkarak yaptığımız çalışmada oluşturduğumuz iki abortus imminens grubu arasında gebeliğin takibinde ve prognozunu belirlemede AFP'nin istatistiksel değerinin olmadığını gördük.

Literatür sonuçları çoğunlukla bizi desteklemekle beraber tersini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Nelson<sup>8</sup> ve ark yüksek AFP seviyeleri elde ettikleri vakalarda 20 haftadan önce fetal ölümlerin önemli yer teşkil ettiğini saptamışlardır. Seppala<sup>10</sup> ve ark. yaptıkları bir vaka taktiminde fetal kayıptan 10 gün öncesinde anne serumunda yüksek AFP değeri tespit

etmişlerdir. Yine Sepalla<sup>20</sup> ve ark. 38 abortus imminensli gebelerde MSAFP artmış olanlarda anlamlı bir oranda premetür plasenta seperasyonu saptamışlardır. Barkai ve ark.<sup>21</sup> koryon villus biopsisi uyguladıkları vakalarda erken dönemde MSAFP artışı gördükleri vakalarda fetal kaybın daha fazla olduğunu görmüşlerdir.

Bizim çalışmamızda, MSAFP tek başına abortus imminens vakalarında gebeliğin prognozunu göstermesi açısından istatistiksel anlamlı bulunmamışsa da, p değeri anlamlılık sınırına çok yakındır. Daha çok sayıda olgu üzerinde çalışma yapıp değerlendirmek sonucu değiştirebilir. Ayrıca biz olgularımızda sadece bir defa maternal kanda alfa fetoprotein seviyesine baktık. Oysa çalışmalarda MSAFP düzeylerinin abortusun değişik evrelerinde farklı değerlerde olduğuna dikkat çekilmiştir. Başlangıçta fetomaternal AFP geçişinin artması ve maternal serumda alfa fetoprotein artışı görülürken, daha sonra AFP içeriğinin azalması ile gebelik öncesi seviyelere indiği gözlenmiştir<sup>22</sup>.

Hertz<sup>23</sup> ve arkadaşlarının çalışmalarına göre de seri halde bakılan MSAFP gebeliğin akıbetini tahmin etmede daha etkili olmuştur.

Plasentanın yerleşim özelliği ve plasenta gerisindeki kanamanın detaylı olarak ultrasonografik skorlanması çalışmayı daha anlamlı kılabilirdi. Biz detaylı bir ultrasonografik plasenta incelemesi yapmadık. Vaka sayımızın artırılması halinde, seri halde AFP ölçümleri ile ve prognostik olabilecek özelliklerin daha detaylı irdelenmesi ile MSAFP nin abortus olgularında prediktif değerini daha anlamlı bulacağımız inancındayız.

## KAYNAKLAR

1. Bilen T ve ark. Birinci trimesterde transvaginal ultrasonografi ile embriyonik kalp atımının takibi ve değerlendirilmesi, *Türk Radyoloji dergisi*, 29 (2):91-94,1993.
2. Haberal A ve ark .Düşük tehdidi olgularında serum beta HCG-estradiol,progesteron ve CA-125 değerlerinin incelenmesi, *Yeni Tıp Dergisi*, 11(3):6-8,1994.
3. Wald NJ et al. Antenatal Maternal serum alpha fetoprotein screening, *BMJ*, 305: 391, 1992.
4. Speroff L, Glass RH, Kase NG. The endocrinology of pregnancy. *Clinic Gyneco Endocrinol Infertil*, 5 th edition , William & Wilkins, Maryland, 1994, p:251-291.
5. Cohen H, Graham H, Lau HL. Alfa I Fetoprotein in pregnancy, *Am J Obstet Gynecol*, 7, 115:881-883, 1973.
6. Isjiguro T, Nishimura T. Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein associated with pregnancy, *Am J Obstet Gynecol* 1, (116):27-33,1973.
7. Seppala M, Ruoslahti E. Radioimmunoassay of maternal serum alpha fetoprotein during pregnancy and delivery, *Am J Obstet Gynecol*,2 (112):208-212,1972.
8. Nelson LH, Bensen J, Burton BK. Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha fetoprotein levels, *Am J Obstet Gynecol*, 135:572-576, 1987.
9. Sabbagha RE, Dal Compo SA, Shkolnik A. Maternal serum alpha fetoprotein in diagnostik ultrasound, *JB Lippincott Co, Philadelphia*, 2nd edition, p:252-263 , 1987.
10. Seppala M, Ruoslahti E. Alpha fetoprotein in maternal serum:a new marker for detection of fetal distress and intrauterin death, *Am J Obstet Gynecol*, 1 (16):48-52, 1973.
11. Randle GH, Cumherbatch KN. Alpha Fetoprotein levels in amniotic fluid in normal pregnancy and in pregnancy complicated by anencephaly, *J Obstet and Gynecol of British Comm*, 80:1054-1058, 1973.
12. Cunnigham FG, Mac Donald PC, Gant NF. Congenital malformations and inherited disorders (in) *Williams Obstetrics*, Philedelphia, 19 th edition 1993, p:939-954.
13. James D High risk pregnancies. In: *Progress in Obstetrics and Gynecology*, Churchill Livingstone, Edinburg ,1989, 7: 53 .
14. Bennett MJ, Grudzinkas JG, Gordon YB, Turnbull AC Circulating levels of AFP and pregnancy specific beta glycoprotein in pregnancies without an embryo, *Br J Obstet Gynecol* 85:348,1978.
15. Dworin E, Koppitch III FC Low MSAFP emphasize all chromosome anomalies, not just Down syndrome, *Obstet Gynecol* 73:271 ,1989.
16. Davenport DM, Macri JN. The clinical signigance of low maternal serum alpha fetoprotein, *Am J Obstet Gynecol* 146:657, 1989.
17. Burton BK. Elevated MSAFP: Interpretation and follow up, *Clin Obstet Gynecol*,31:293, 1988.
18. Evans J, Stokes IM. Outcomes of pregnancies associated with raised serum and normal amniotic alpha fetoprotein concentration, *Br Med J* 288:1494, 1984.
19. Wilhelm O,Lomniczi A,Dudar E. Informative value of varying serum AFP levels in pregnant woman based on a screening program.*Orv Hetil*,133 (51):3243, 1992.
20. Seppala M, Aho I, Widholm O, Ruoslahti E. Alpha fetoprotein in uterin hemorrhage during pregnancy and delivery, *Am J Obstet Gynecol*,3, (113):323-328, 1972.
21. Barkai G, Reichman B, Ries I. The association between alpha fetoprotein and beta HCG levels prior to and following chorionic villus sampling in cases that spontaneously miscarried, *Prenat Diagn* 14-9:793, 1994.
22. Sande HA, Faberhol M, Molnar O. Alfa Feto Protein:A marker for threatened abortion,*Int J Gynaecol Obstet*, 16:293-295,1979.
23. Hertz JB, Schultz-Larsen P. Human plasental lactogen pregnancy-spesific beta-1-glycoprotein and alpha-fetoprotein in serum in threatened abortion .*Int J Gynaecol Obstet*, 21:111-117,1983.