

Maternal Serum Human Koryonik Gonadotropin Düzeylerinin İntrauterin Büyüme Geriliği Tanısındaki Önemi

The level of maternal human coriogenic gonadotropin in intrauterine growth retardation

H. Baha ORAL, H. Mesut ÖZSOY, Recep SÜTÇÜ, Yasemin BABAR, Demir ÖZBAŞAR

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Isparta

ÖZET

AMAÇ: Amacımız yükselmiş maternal serum hCG düzeyleri ile intrauterin büyüme geriliği arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

MATERYAL VE METOD: Bu prospektif vaka kontrollü çalışma 50 gebe kadın üzerinde yürütüldü. 25 tanesi fetal büyüme geriliği ve 25 tanesi normal gelişime sahip üçüncü trimesterde bulunan 50 gebede maternal serum hCG düzeyleri ölçüldü. Hipertansiyonlu kadınların tıbbi kayıtları incelendi, kronik hipertansiyonlu olanlar çalışma dışı bırakıldı.

BULGULAR: Maternal yaş, gravidite ve paritede herhangi bir fark bulunmadı. hCG düzeyleri, Apgar skoru, yeni doğan ağırlığı ve boy ölçümleri yönünden iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar mevcuttu. Fetal büyüme geriliği olan gebelerin %56'sında hipertansiyon mevcuttu. hCG düzeyleri normotansif ve hipertansiyonlu komplike gebelikler arasında karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0.063$).

SONUÇ: Çalışmamızın bulguları hCG düzeyleri ile intrauterin gelişme geriliği ve bu hastalardaki kötü obstetrik sonuçlar arasında kuvvetli bir ilişkiyi ortaya koymaktadır.

ANAHTAR KELİMELELER: Human koryonik gonadotropin, intrauterin büyüme geriliği.

SUMMARY

OBJECTIVE: Our purpose was to investigate the association of elevated maternal serum human chorionic gonadotropin levels with intrauterine growth retardation.

STUDY DESIGN: This prospective case-controlled study was conducted on 50 pregnant women. Maternal serum hCG was measured in these 50 pregnant women in the third trimester, 25 with a fetal growth retardation and 25 with a normal growth. Medical records of women with hypertension were reviewed, patients with chronic hypertension were excluded.

RESULTS: No differences were found in maternal age, gravidity and parity. There were statistically significant differences between the group with respect to hCG levels, Apgar score, neonatal weight and height measurements. Hypertension was present in 56% of the pregnant women with a fetal growth retardation. hCG levels were compared between normotensive and hypertensive complicated pregnancies and no significant differences were found ($p=0.63$).

CONCLUSION: The results of our study establish a strong association of elevated maternal serum hCG levels with intrauterine growth retardation and poor pregnancy outcomes in these patients.

KEY WORDS: Human chorionic gonadotropin, intrauterine growth retardation.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Intrauterin büyümenin kısıtlanması terimi IUGR, hem 2500 gramdan düşük doğum tartısı olan bebekleri hem de gebelik yaşına göre 10. persantilin altında ağırlıkta kalanları tanımlamak için kullanılmaktadır (1). SGA, 10. persantilin altında kalan bir istatistiksel grupta yer alan bebekleri işaret ederken, IUGR

fetal büyümenin kısıtlanmasına sebep olan fizyopatolojik bir olayı belirtmektedir. Fetal intrauterin büyüme geriliği ile perinatal morbidite ve mortalite arasında direkt bir korelasyon vardır. Genetik faktörlere bakıldığında, IUGR'lı bebeklerin %5'inden azında karyotip anomalileri bulunmaktadır. Ancak, simetrik IUGR veya konjenital anomalilerin varlığında aneuploidi riski artmaktadır. Yine de IUGR'lı fetus görüldüğünde bir kromozomal defekt ile beraber olma şansı %10'dan azdır. En güçlü ilişki poliploidi iledir. IUGR'a eşlik eden kromozomal anomaliler arasında Down sendromu, Edward sendromu, Patau sendromu, triploidi, Wolf-Hirschhorn, Cri Du Chat sendromu ve 13q sendromları bulunmaktadır (2).

Yazışma Adresi:

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD. 32040 ISPARTA
Tel: (0 246) 232 66 57
Fax: (0 246) 218 0163

IUGR gelişiminde beslenme, maternal boy ve yapı, maternal yaş, parite, etnik grup ve ırk, çevresel etkenler, ilaçlar, uterin faktörler, plasental faktörler ve fetal infeksiyonlar yer almaktadır.

IUGR'ın tanınmasındaki ultrason biyometrisinin doğruluğu gebelik yaşının baştan doğru bilinmesi ile çok yakından ilgilidir. Tanı için kullanılan üç yaklaşım vardır; (1) ayrı ayrı fetal kısımların boyutları ölçülerek beklenen gebelik yaşına göre karşılaştırılması, (2) iki anatomik alanın arasında örneğin, abdominal çevre-femur uzunluğu karşılaştırılarak asimetri olup olmadığının değerlendirilmesi, (3) ölçümlerin ortalamasının alınması ile fetal ağırlığın tahmini olup tanıda en sık kullanılır. Standart biyometri ölçümleri biparietal çap, kafa çevresi, abdominal çevre ve ekstremiteler uzunluk ölçümleri olup bunlarla simetrik ve asimetrik IUGR tanısına gidilir (3, 4).

Son yıllarda sağlıklı ve büyüme geriliği olan fetuslara ait uterin ve fetal vasküler yataklar nonkardiyak Doppler ultrasonografi ile incelenmektedir. Fetus patolojik stresslere kan akımını değiştirerek cevap verir. Umbilikal arter rezistans indeksinin normal olması asit-baz dengesi açısından güven verici bir bulgudur. Ciddi veya erken başlamış büyüme geriliğinde normal umbilikal arter rezistans indeksi bulgusu aneuploidi veya ağır uteroplental yetmezlik tanısından uzaklaştırır. Doppler ölçümünün klinik yönetim açısından çok önemli olduğu bir durum, umbilikal arter diastolik akımının sürekli kaybı veya ters akım varlığıdır (5).

Human koryonik gonadotropin gebelerde çok miktarda yapılırken gebe olmayan kadınlarda çok az miktarda epizodik olarak yapılmaktadır (6). İnsandaki hCG diğer koryonik gonadotropinlere göre %30 oranında daha yüksek karbonhidrat içeriğine sahiptir. hCG bir glikoproteindir ve molekül ağırlığı 36700 Dalton'dur. a ve b alt birimleri olup nonkovalan bağlar ile birbirlerine bağlıdır. Bu iki zincir ayrı genlerle regüle edilmektedir. a zinciri LH, FSH ve TSH ile immünobiyokimyasal olarak benzemektedir (7). β zinciri immunolojik spesifikliği nedeniyle radyoimmunoassay ile tanınabilmektedir.

hCG korpus luteum tarafından erken gebeliğin devamı için gerekli olan progesteron ve relaksin salınımını uyarmaktadır. Dolaşımdaki hCG maternal gonadotropin sekresyonunu hipotalamik hipofizer otoregülatör mekanizma ile inhibe etmektedir. α için mRNA hem sitotrofoblast hem de sinsityotrofoblastlarda bulunurken, β hCG için mRNA sadece şinsityotrofoblastlarda vardır (8).

Gebeliğin ilerleyen dönemlerinde sitotrofoblast artışı ile beraber hCG artışı olmaktadır. hCG konsepsiyondan 9 gün sonra maternal serumda saptanabilmekte ve 1.7 günlük ikiye katlanma oranı ile artışını sürdürmektedir. Gebeliğin 10. haftasında maksimum olmaktadır. 10-12 hafta sonra azalmaya başlayıp, 20. haftada minimuma inerek aynı seviyede kalmaktadır. Artmış β hCG çoğul gebeliklerde, eritroblastosis fetale, mol gebeliklerinde ve bazı komplike gebeliklerde görülmektedir (9). Doğumdan sonra hCG 14. günde normal seviyesine dönmektedir. İlk trimester düşüklerinde ise bu süre ortalama 37 gün olmaktadır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ocak 1997-Şubat 1998 tarihleri arasında Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 3. trimesterdeki gebeler arasından intrauterin büyüme geriliği tanısı konmuş 25 gebe ve kontrol grubu olarak alınan 25 normal gebe üzerinde prospektif vaka kontrollü olarak yapılmıştır.

İntrauterin fetal büyüme geriliğinin belirlenmesinde son adet tarihi veya daha önce yapılmış olan ultrasonografi ölçümüne göre gebelik haftası belirlenip, doğum ağırlığının 10. persantilin altında olması kriteri esas alınmıştır. Gebelik haftası büyük ancak 10. persantilin altında olan gebelikler 2500 gramın üzerinde ağırlığı olan bebekler çalışmaya alınmamıştır. Tüm ultrasonografik incelemeler Kontron Sigma 210 Anglais marka ultrasonografi cihazı ile, 3.5 MHz konveks prob kullanılarak yapılmıştır. Bu gebelerden kan travay başlamasından önce veya travay esnasında alınmıştır.

Gebelikte hipertansiyonun 20. haftadan sonra ortaya çıkması ve kan basıncının 140 mmHg. sistolik, 90 mmHg. diastolik değere eşit olması kriteri esas alınmıştır.

Kontrol grubunda hiçbir maternal sistemik hastalığı olmayan 3. trimesterdeki gebeler seçilmiştir. Ultrasonografi ile amnion mayisinin değerlendirilmesi kalitatif olarak yapılmış, bebeklerin Apgarları değerlendirilirken 5. dakika Apgarı esas alınmıştır. hCG tayinleri gebelerden 5'er cc kan alınarak hastanemiz Biyokimya laboratuvarında Abbott Diagnostics IMX (Immunoassay testing system for medium-sized laboratories) total hCG kiti kullanılarak yapılmıştır.

İstatistiksel analizde Student t testi, Mann-Whitney U testi ve x2 analizi kullanılmıştır. p değeri <0.05 anlamlı olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda intrauterin büyüme geriliği tanısı konulmuş 25 gebede ve üçüncü trimesterdeki 25 normal gebede serum hCG değerleri tayin edilmiştir. Birinci grupta ortalama hCG düzeyi 37.70 ± 27.20 IU/ml, ikinci grupta 18.05 ± 17.45 IU/ml olup, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttur ($p=0.0006$). Her iki grubu oluşturan gebeler ayrıca yaş, gebelik haftası, gravida, parite, yeni doğan boy ölçümü, bebek doğum ağırlığı, 5. dakika Apgar skorlaması yönünden karşılaştırılmıştır (Tablo 1). Buna göre, hasta grubunun yaş ortalaması 26.44 ± 5.165 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 26.44 ± 5.181 olup aralarında istatistiksel bir fark mevcut değildir ($p>0.05$). Hasta grubunun ortalama gebelik haftası 36.88 ± 3.99 hafta, kontrol grubunun 39.28 ± 1.24 hafta olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p=0.001$). Çalışma grubunun gravida ortalaması 2 ± 1.118 , kontrol grubunun 2.32 ± 1.37 olup, istatistiksel anlamlılık mevcut değildir ($p=0.37$). Ortalama parite hasta grubunda 0.76 ± 0.87 , kontrol grubunda 0.92 ± 0.95 olarak bulunmuş, aralarında istatistiksel fark ortaya çıkmamıştır ($p=0.54$). İntrauterin büyüme geriliği grubunda ortalama boy uzunluğu 42.48 ± 5.90 cm, ortalama

bebek ağırlığı 1861.20 ± 626.20 gram olup, bu değerler kontrol grubundaki gebelerde sırası ile 50.16 ± 1.59 cm ve $3346,367,40$ gram olarak bulunmuştur. Boy ve kilo yönünden iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttur ($p=0.0000$). Beşinci dakika ortalama Apgar skoru hasta grubunda 5.96 ± 3.23 , kontrol grubunda 8.72 ± 0.61 olarak bulunmuştur. Aralarında istatistiksel anlamlılık mevcuttur ($p=0.0001$).

İntrauterin büyüme geriliği grubunu oluşturan gebelerin 14'ünde (%56) hipertansiyon mevcut iken, 11'inde (%44) mevcut değildir. Bu iki grup ortalama hCG yönünden karşılaştırıldığında hipertansiyonlu gebelerde 40.11 ± 26.05 IU/ml, hipertansiyon bulunmayanlarda 34.64 ± 29.58 IU/ml olup, aralarında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ($p=0.63$) (Tablo 2).

Hasta ve kontrol gruplarındaki amnios mayi durumlarını değerlendirdiğimizde, 1. grupta 6 vakada (%24) normal, 9 vakada (%36) azalmış, 10 (%40) vakada çok azalmış olarak bulunurken, 2. grupta 22 vakada (%88) normal, 3 vakada (%12) az olarak saptanmıştır.

Tablo 3'de hCG'nin intrauterin büyüme geriliğinin prediksyonunda farklı cutoff değerlerindeki sensitivite ve yalancı pozitiflik oranları verilmiştir. Grafik 1'de hCG'nin farklı eşik değerlerinin intrauterin büyüme geriliği prediksyonundaki sensitivite ve yalancı pozitiflik oranları arasındaki ilişkiyi gösteren Receiver Operating Curve (ROC) görülmektedir. Tablo 3 ve Grafik 1 bir arada değerlendirildiğinde intrauterin büyüme geriliğini prediksyonda hCG'ye ait cutoff değeri olarak 15-18 IU/ml arasında bir değer alınabilir. Biz 16 IU/ml değerini eşik değer olarak aldığımızda bu değerın intrauterin büyüme geriliğinin

Tablo 1: Çalışma ve kontrol gruplarındaki gebelerin karşılaştırılması

	Çalışma grubu	Kontrol grubu	p
Yaş	26.44 ± 5.165	26.44 ± 5.181	1
Gebelik haftası	36.88 ± 3.99	39.28 ± 1.24	0.001
Gravida	2 ± 1.118	2.32 ± 1.37	0.37
hCG (IU/ml)	37.70 ± 27.20	18.05 ± 17.45	0.0006
Boy (cm)	42.48 ± 5.90	50.16 ± 1.59	0.0000
Parite	0.76 ± 0.87	0.92 ± 0.95	0.54
Kilo (gram)	1861.20 ± 626.20	3346 ± 367.40	0.0000
APGAR	5.96 ± 3.23	8.72 ± 0.61	0.0001

Tablo 2: İntrauterin büyüme geriliği grubunda hipertansiyon ile hCG ilişkisi

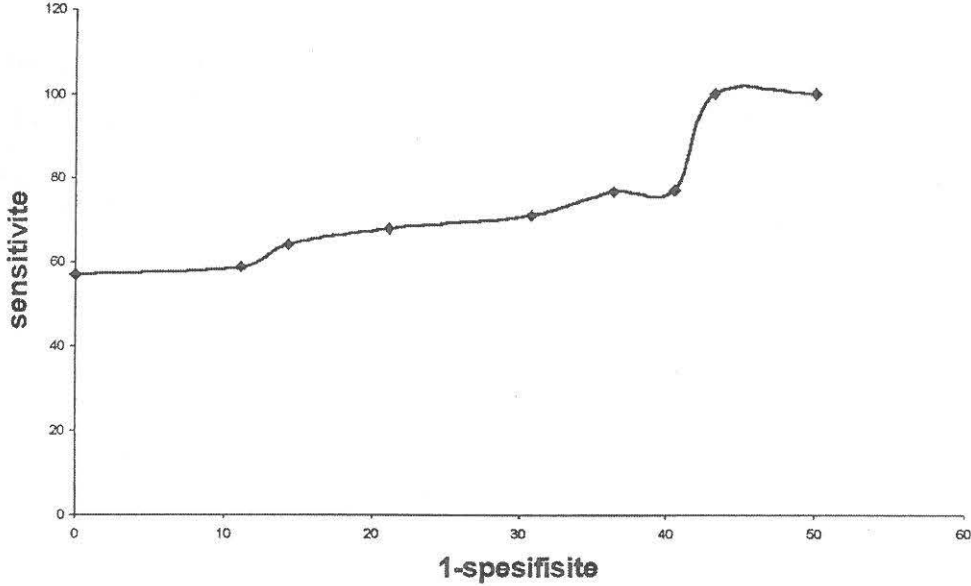
	n	hCG
Hipertansiyon		
yok	11 (%44)	34.64 ± 29.58
var	14 (%56)	$40.11 \pm 26.05^*$

* $p=0.63$

Tablo 3: hCG'nin intrauterin büyüme geriliğini prediksyonunda farklı cut-off değerlerindeki sensitivite ve yalancı pozitiflik oranları

Cut-off (IU/ml)	sensitivite değeri (%)	pozitiflik (%)
7	56.8	100
9	58.5	88.9
12	63.9	85.7
15	67.7	78.9
18	70.8	69.2
25	76.5	63.6
30	76.9	59.5
65	100	56.8

Grafik 1: hCG'nin farklı eşik değerlerinin IUGR prediksyonundaki sensitivite ve yalancı pozitiflik oranları arasındaki ilişkiyi gösteren Receiver Operating Curve (ROC)



saptamadaki sensitivitesi %70.4 (%95 CI %55.8-81.4), spesifisitesi %73.9 (%95 CI %56.8-86.9) pozitif prediktif değeri %76 (%95 CI 60.3-87.9), negatif prediktif değeri %68 (%95 CI %52.3-79.9), odds oranı 6.729 (%95 CI 1.666-28.919), relatif riski 2.698 (%95 CI 1.294-6.194) olarak hesaplandı ($\chi^2=8.052$, $p=0.005$).

TARTIŞMA

İntrauterin büyüme geriliği artmış fetal ve neonatal mortalite oranları ile ilişkilidir. Neonatal mortalite oranı 2.5 persantilin altındaki yenidoğanlarda 10 kat artmıştır. 1500-2500 gram arasındaki yenidoğanlar 10 ila 50. persantil arasındaki yenidoğanlara göre 5 ila 30 kat daha yüksek mortaliteye sahiptir. İntrauterin büyüme geriliğinin insidansı popülasyona, coğrafi dağılıma ve referans olarak kullanılan standart büyüme eğrilerine bağlı olarak değişiklik göstermektedir. Gelişmiş ülkelerdeki doğumların yaklaşık %4-8'i, gelişmekte olan ülkelerde ise %6-30'u büyüme geriliği olarak sınıflandırılmaktadır. Tanıda anamnez, fizik muayene, endokrin testler ve ultrasonografiden faydalanılmaktadır.

Biz bu çalışmamızda intrauterin büyüme geriliği olan gebelerde ve komplikasyonsuz normal gebelerde maternal serum hCG (MShCG) seviyelerini karşılaştırarak hCG'nin intrauterin büyüme geriliği tanısında biyomarker olarak rolünü araştırmaya çalıştık.

Çalışma ve kontrol grubunu oluşturan gebeler arasında yaş, gravida ve parite yönünden herhangi bir fark bulunmamıştır. Ortalama gebelik haftası, bebek doğum ağırlığı, boy uzunluğu ve 5. dakika Apgar skoruması yönünden ise istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Çalışma grubunu oluşturan gebelerde riskli gebeliklerden ötürü termden uzak dönemlerde gebelik sonlandırılması yapıldığından bu grubun ortalama gebelik haftası kontrol grubundan daha düşük olarak bulunmuştur. Low ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada intrauterin büyüme geriliği olan yenidoğanların yaklaşık %50'sinde doğumda asidoz bulguları (umbilikal arter tampon baz değeri <40 mEq/L) olduğunu göstermişlerdir (10). Yine bu tür yenidoğanlarda düşük Apgar skorları, mekonyum aspirasyonu ve düşük oksijenlenmenin diğer belirtileri sık olarak görülmektedir. Bizim çalışmamız da bu açıdan literatürle uyumluluk göstermektedir.

Hasta ve kontrol gruplarımızda amnios sıvı miktarı kalitatif olarak değerlendirilmiştir. Buna göre intrauterin büyüme geriliği grubunda toplam %76 vakada amnios sıvı miktarında azalma söz konusu iken, normal gebelerin sadece %12'sinde sıvıda azalma görülmüştür. Oligohidramnios intrauterin büyüme geriliği gebeliklerinde sık rastlanan bir bulgudur. Bu muhtemelen azalmış fetal kan akımı, renal kan akımı ve üriner output neticesinde gelişir.

Hasta ve kontrol grubunda doğum boyu ve kilosu açısından anlamlı fark mevcuttur ($p=0.0000$). Hasta

grubunda tüm bebeklerin doğum ağırlıkları gebelik haftasına göre 10. persantilin altında idi. Bazı çalışmalarda gebelik haftası dikkate alınmadığı takdirde, ortalama doğum ağırlığının 2 standart deviasyon sınırları arasındaki değerler normal kabul edilmektedir (2.5 ve 97.5 persantiller arası). Gebelik haftaları dikkate alınmadan yapılan değerlendirmede her iki grubumuzda en düşük doğum ağırlıklarının kendi grupları içerisinde 3.8 persantillerde yer aldıklarını gözlemledik.

Çalışmamızda hasta grubunda %56 oranında hipertansiyona rastladık. Ancak hipertansiyon bulunmasına göre hCG değerlerini karşılaştırdığımızda hipertansiyon bulunan ve bulunmayan gruplar arasında anlamlı fark mevcut değildi ($p=0.63$). Yadav ve arkadaşlarının çalışmalarına göre gebelik hipertansiyonunda normal gebelere göre hCG seviyeleri anlamlı olarak daha yüksektir (%48.6'ya karşılık %2 vakada, $p<0.001$) (11). Ashour ve arkadaşları da benzer sonuçlar bulmuşlar ve gebelik hipertansiyonunda ma-

ternal serum hCG seviyelerinin arttığını göstermişlerdir (12).

Bizim çalışmamızda ise intrauterin büyüme geriliği grubunda %56 vakada MShCG üzerine ayrıca hipertansiyonun da etkisi söz konusu olabilir. Ancak yine aynı grup içerisinde hipertansiyonsuz gebelerle karşılaştırıldığında hipertansiyonun anlamlı bir yükseltici etkisi söz konusu değildir ($p=0.63$).

Hurley ve arkadaşları intrauterin büyüme geriliği prediksyonunda anormal MShCG seviyesinin sensitivitesini %50, spesifitesini %81 ve pozitif prediktif değerini %43 olarak bildirmişlerdir (13). Biz de yaklaşık 9 IU/ml gibi hCG değerlerinde benzer sonuçlar elde ettik (sensitivite %58.5, spesifite %88.9). Receiver Operating Curve yardımıyla 16 IU/ml değerini eşik değer olarak aldığımızda sensitiviteyi %70.4 (%95 CI %55.8-81.4), spesifiteyi %73.9 (%95 CI %56.8-86.9), pozitif prediktif değeri %76 (%95 CI %60.3-87.9) ve Relatif Risk oranını 2.698 (%95 CI 1.294-6.194) olarak saptadık.

KAYNAKLAR

- 1 Adlard BPF, Dobbing J, Smart JL: An alternative animal model for the full term small for dates human baby. *Biol Neonate* 1973; 23: 95-108.
- 2 Bennett P, Vaughan J, Henderson D, et al: Association between confined placental trisomy, fetal uniparental disomy, and early intrauterine growth retardation. *Lancet* 1992; 340: 1285.
- 3 Deter RL: Evaluation of intrauterine growth retardation in the fetus and neonate; are simple-minded methods good enough? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995; 6: 161-3.
- 4 Arduini D, Rizzo G: Fetal renal artery velocity waveforms and amniotic fluid volume in growth retarded and post-term fetuses. *Obstet Gynecol* 1991; 77: 370-3.
- 5 Devoe LD, Gardner P, Dear C, Castillo RA: The diagnostic values of concurrent nonstress testing, amniotic fluid measurement and Doppler velocimetry in screening a general high-risk population. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 63: 1040.
- 6 Odell WD, Griffin J: Pulsatile secretion of human chorionic gonadotrophin in normal adults. *N Engl J Med* 1987; 317: 1688.
- 7 Bahl OP, Carlsen RB, Bellisario R, Swaminathan L: Humon chorionic gonadotrophin: amino-acid sequence of the a and b subunits. *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 48: 416.
- 8 Silver RM, Beattle S et al: Interleukin-6 levels in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancies: preeclampsia, small-for-gestational-age fetus and premature labor. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 1101.
- 9 Pietila HT, Koistinen RA et al: Elevated second trimester amniotic fluid concentration of insulin-like growth factor binding protein-1 in fetal growth retardation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 35.
- 10 Low JA, Boston RW, Pancham SR: Fetal asphyxia during the antepartum period in intrauterine growth retarded infants. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 351.
- 11 Yadav S, Gupta S, Chandra: Correlation of elevated levels of maternal serum beta-hCG in pregnancy induced hypertension and pregnancy outcomes in these patients. *Indian J Pathol Microbiol* 1997; 40 (3): 345-9.
- 12 Ashour AM, Lieberman ES, Haug LE, Repke JT: The value of elevated second-trimester beta-human chorionic gonadotrophin in predicting development of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176 (2): 438-42.
- 13 Hurley TJ, Miller C, O'Brien TJ, Blacklaw M, Quirk JG Jr.: Maternal serum human chorionic gonadotrophin as a marker for the delivery of low-birth-weight infants in women with unexplained elevations in maternal serum alpha-fetoprotein. *J Matern Fetal Med* 1996; 5 (6): 340-4.