

170 Riskli Gebede Açık Nöral Tüp Defekti Taramasında Maternal Serum Alfa Fetoprotein Sonuçları

Tuncay ÖZGÜNEN, Cüneyt EVRÜKE, Oktay KADAYIFÇI, Nihat ARIDOĞAN
Çukurova Univ. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Adana

ÖZET

Açık nöral tüp defekti insidansı % 0.1 oranında bildirilmekle beraber, ırksal ve coğrafi farklılıklar göstermektedir.

Maternal yaş faktörü, önceki gebelik öyküleri, devam eden gebelikte büyüme geriliği gibi nedenlerle riskli kabul edilen 170 gebede gebeliğin 15-24 haftaları arasında maternal serumda Alfa-fetoprotein (MS-AFP), Enzim İmmün Assay yöntemi ile çalışılıp sonuçlar AFP-SMS bilgisayar risk programı ile değerlendirildi.

12 olguda MS-AFP değerleri eşik değer kabul edilen 2.5 MOM değerinin üzerinde bulundu (% 7). Olgulardan 5'inde amnion sıvısında Alfa-fetoprotein ve Asetilkolinesteraz araştırıldı. Tüm olgularda amniotik sıvı Asetilkolinesteraz (-) bulundu, Alfa-fetoprotein değerleri normaldi.

Maternal serum Alfa-fetoprotein değerleri yüksek olan gebeler gebelik sonucu yönünden araştırıldı.

Anahtar kelimeler: Açık nöral tüp defekti, Maternal serum Alfafetoprotein, Asetilkolinesteraz

Maternal Serum Alpha-Fetoprotein Screening for Open Neural Tube Defect in 170 High Risk Pregnancies

While the overall incidence of Open Neural Tube Defects is approximately 1 in 1000, the incidence varies markedly depending on both the ethnic group and the geographic location.

In 170 pregnant women between 15 and 20 weeks that have been accepted as pregnancy at risk according to maternal age, history of previous pregnancies, and growth retardation of recent pregnancy Alpha-Fetoprotein levels in sera have been quantitated by Enzim Immün Assay and analyzed by AFP-SMS computerized risk programme.

The MS-AFP level have been found higher than 2.5 Multiple Of Median in 12 cases (7 %).

In 5 cases, the level of Alpha-Fetoprotein and Acetylcholinesterase activities in amniotic fluid have been analyzed and it has been found that Acetylcholinesterase as negative and the level of Alpha-Fetoprotein as normal.

The cases with high Alpha-Fetoprotein in maternal sera have been discussed according to the outcome of their pregnancies.

Key words: Open neural tube defect, Maternal serum Alphafetoprotein, Asetylcholinesterase

GİRİŞ

1872'de Brock ve Sutcliffe ilk kez açık nöral tüp defektlerinde (ANTD) amniotik sıvı AFP seviyelerinin (ASAFP) normal gebelere ait değerlerden yüksek olduğunu bildirdiler ⁽¹⁾. Buna dayanarak açık nöral tüp defekti riski olan gebeliklerde amniotik sıvı AFP ölçümleri tanısal test olarak kullanılmaya başlandı. Daha sonra amniotik sıvı AFP yükselmesinin Sant-

rai Sinir Sistemi dışındaki bazı anomalilerde de bulunduğu anlaşıldı. 1973 yılında açık nöral tüp defektlerinde maternal serum AFP değerlerinin (MSAFP) yükseldiği rapor edildi. Amniotik sıvı Amniotik sıvı AFP tayini bir tanısal test olmakla beraber, maternal serum AFP bir tarama testi olarak bugün tüm dünyada geniş olarak kullanılmaktadır.

ANTD taramasında MSAFP, ASAFP, Asetilkolinesteraz (ACHE) ve Ultrason kullanımı ile İngiltere ve Galler'de ANTD insidansı %0 4.7'den %0 1.9'a inmiştir ⁽²⁾.

Yazışma adresi: Tuncay Özgünen, Çukurova Üniv. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, 01330-Balcalı-Adana

Risk için belli eşik seviyeleri kullanılarak açık nöral tüp defektlerinin % 80-85'i bu yöntemlerle tanınabilmektedir. Bu çalışmada amacımız riskli gebelik olarak izlediğimiz hastalarımızda ANTD tanısına yönelik MSAFP taraması yapmaktır.

MATERYAL ve METOD

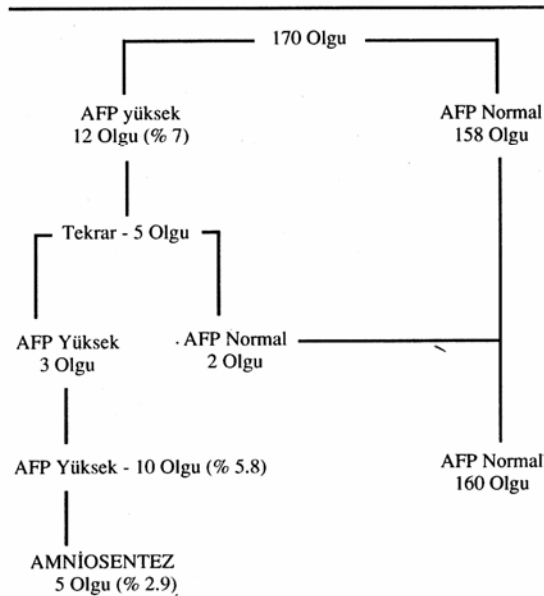
Olgular 1.10.1992 ve 15.3.1994 tarihleri arasında Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Antenatal Polikliniği'ne başvuran riskli hastalar arasında seçildi. Maternal yaşın ileri olması, daha önceki gebeliğinde tekrarlayan düşük, erken doğum, ölü doğum, sebebi açıklanamayan erken yenidoğan ölümlerinin bulunması, ANTD veya bir başka anomalili çocuk doğurmuş olması, mevcut gebeliğinde intrauterin büyüme geriliği varlığı gibi nedenlerle riskli kabul edilen hastalar çalışmaya alındı.

Son adet tarihi ve ultrasona göre hastaların gebelik yaşları 15-24 hafta arasındaydı. Anamnezde hastanın yaşı, boyu, ağırlığı, diabetik olup olmadığı, sigara içip içmediği soruldu.

Tablo 1. Gebelik haftalarına göre AFP median değerleri

14 Hafta:	23.14	20 Hafta:	56.58
15 Hafta:	26.85	21 Hafta:	65.67
16 Hafta:	31.17	22 Hafta:	76.23
17 Hafta:	36.18	23 Hafta:	88.48
18 Hafta:	42.00	24 Hafta:	102.71
19 Hafta:	48.75		

Tablo 2. Tarama yapılan hastaların dökümü



AFP, hastalardan alınan 10 ml kanda, Enzim Immün Assay yöntemiyle çalışıldı (Abbott/AFP-EIA Monoclonal, USA).

AFP median değerleri, tarafımızdan kendi normal gebelerimizde yapılan başka bir çalışmada her gebelik haftası için 50 olgudan alınan kan örneklerinin median değerlerinden elde edildi, MOM değerleri bulundu. Tablo 1 gebelik haftalarına göre AFP median değerlerini göstermektedir.

Alınan sonuçlar AFP-SMS (Robert Maciel Association, Inc. 1991 Version 3.21) isimli bilgisayar risk programıyla değerlendirildi. MSAFP için 2.5 MOM üst sınır, ANTD için eşik risk değeri 1/270 kabul edildi. Her bir hasta için ANTD yönünden risk tayin edildi. Programın kullanılmasıyla Riski 1/270 veya daha yüksek olan hastalarda test tekrarlandı, sonucun benzer gelmesi durumunda amniosentez, amniotik sıvıda AFP ve Asetilkolinesteraz (ACHE) çalışıldı.

BULGULAR

170 hastada ANTD ve diğer konjenital anomalilerin tanısına yönelik maternal serum AFP bakıldı. Hastaların yaşları 18-43 arasındaydı. Ortalama yaş 24 ± 2.6 (Ortalama+SD) arasında bulundu.

170 olgudan 12 tanesinde MSAFP 2.5 MOM üzerinde, ANTD riski $\geq 1/270$ bulundu (% 7). 12 olgudan 7 tanesinde hastaların düzenli kontrole gelmemesi veya ekonomik nedenlerle test tekrarlanamadı, 5 tanesinde test tekrarlandı, bunların 2'sinde AFP normal, 3'ünde tekrar yüksek olarak bulundu.

Sonuç olarak 10 olguda AFP 2.5 MOM üzerindeydi (% 5.8) (2.5-6.4 MOM).

Bir olguda gebelik yaşı ileri olduğu için herhangi bir müdahale düşünülmedi, 1 olgu kontrole gelmedi, 3 olgu amniosentezi kabul etmedi. Toplam 5 olguya amniosentez yapılarak amniotik sıvıda AFP ve ACHE çalışıldı. Hastaların tümünde ASAFP değerleri eşik değer kabul edilen 3.0 MOM'un altında ve ACHE (-) idi.

MSAFP değerleri yüksek olan 10 olgudan; AFP değeri 6.4 MOM bulunan hasta 28 haftada ölü doğum, 5.7 MOM olan diğer bir hasta erken doğum yaptı. Başlangıçta AFP değeri 6.2 MOM olup kontrole gelmeyen bir hasta 22 haftada gastroşizisli bir bebek doğurdu. 7 hasta normal, canlı, sağlıklı doğum yaptı.

Kalan 160 hasta içinde daha önce nöral tüp defekti öyküsü olan 6 gebede MSAFP tarandı, tümü normal gelmesine rağmen sonuçlar göz önüne alınmadan amniosentez ve amniotik sıvıda AFP ve ACHE bakıldı, ASAFP değerleri normal, ACHE (-) bulundu. Olgulardan birinde 32. haftada ventrikülomegali gelişti, diğer hastalar miadında ve sağlıklı doğum yaptılar.

Sonuç olarak 10 yüksek MSAFP olgusu içinde 1 anomali, 2 gebelik komplikasyonu saptandı. MSAFP değerleri normal bulunan 160 olgudan 1 tanesinde ventrikülomegali gelişti.

TARTIŞMA

Tarama yapılan 1000 hipotetik hastada ilk testde % 4, test tekrarlandığında % 3 oranında yüksek MSAFP sonucu ile karşılaşılacağı bildirilmektedir. Aynı olgularda amniosentez sonuçlarının olguların % 5-10'unda santral sinir sistemi veya bir başka anomaliyi düşündürecek şekilde pozitif olacağı ifade edilmektedir⁽³⁾. Bizim riskli gebelik olarak izlediğimiz 170 olgumuzda AFP taraması yaptığımızda anne serumunda AFP yüksekliği önce % 7, bazı olgularda test tekrarlandığında % 5.8 oranında bulundu. Amniosentez ve ultrason ile ANTD riski ekarte edildikten sonra olgular yüksek MSAFP nedeniyle izlendi; olguların biri erken doğum yaptı, diğer bir gebelik intrauterin fetal ölümle sonuçlandı. Başlangıçta MSAFP değeri 6.2 MOM olup kontrole gelmeyen hasta 22 haftada anomalili doğum yaptı.

Bazı yazarlar ultrasonda anomaliden kuşulanılmıyorsa amniosenteze gerek olmadığını savunmaktadır⁽⁴⁾. Buna rağmen Drugan ve arkadaşları, deneyimli sonografistler tarafından bile yapılsa normal görümlü bir ultrasonun anomali olasılığını azaltabileceğini, ancak tamamen ortadan kaldıramayacağını ileri sürmektedirler⁽⁵⁾.

MSAFP değerleri normal olan 160 olgudan 1 tanesinde sonraki gebelik haftalarında ventrikülomegali gelişmiştir. Bu olguya yalancı negatif olarak değerlendirilmemize rağmen açık nöral tüp defekti olmadığı için böyle olgularda anne serumunda AFP yüksekliği sabit bir bulgu değildir⁽²⁾.

Önceleri MSAFP yüksekliğinden sonra ASAFP değerinin normal, ACHE (-), Ultrason normal bulduktan sonra anne serumundaki AFP yüksekliği yalancı pozitiflik olarak değerlendiriliyordu, ancak son yıllarda yüksek MSAFP değerlerinin sıklıkla obstetrik komplikasyonlarla birlikte olduğu gösterildi⁽⁶⁾. Bizim olgularımızda da iki olguda gebelik komplikasyonu gelişmiştir. MSAFP değeri 2.5 MOM olduğunda obstetrik komplikasyon riski % 19 iken AFP \geq 5 MOM olduğunda riskin % 70'e çıktığı bildirilmektedir⁽⁷⁾. Olgularda yüksek MSAFP, normal ASAFP, normal ultrason varlığından sonra bile % 4 oranında ciddi bir defekte (Kardiak defekt, ekstremiteler anomalisi gibi) sahip olma riski olduğu bildirilmektedir⁽²⁾.

KAYNAKLAR

1. **Burton BK:** Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP): Interpretation and follow-up. In *Clinical Obstetrics and Gynecology* 31:293-305, 1988.
2. **Milunsky A:** Maternal serum screening for neural tube and other defects. In *Genetic disorders and the fetus*, Milunsky A (ed): Genetic disorders and the fetus. Baltimore and London: The John Hopkins University press, Vol 20:565-592, 1992.
3. **Evans MI, Belsky RL, Clementine NA:** Establishment of a collaborative university-commercial MSAFP screening program. A model for tertiary center outreach. *Am J Obstet Gynecol* 161:1441, 1987.
4. **Richards DS, Seek JW, Katz VL:** Elevated MSAFP with normal ultrasound: Is amniosentesis always appropriate? *Obstet Gynecol* 71:203, 1988.
5. **Drugan A, Zador IE, Syner FN, Sokol RJ, Sacks AJ, Evans MI:** A normal ultrasound does not obviate the need for amniosentesis with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 72:627, 1988.
6. **Kelly JC, Petrocik E, Wassinan ER:** Amniotic fluid acetyl cholinesterase ratios in prenatal diagnosis of fetal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 161:703-5, 1989.
7. **Simson JL, Elias S, Morgan CD:** Does unexplained second trimester (15 to 20 weeks'k gestation) maternal serum alpha fetoprotein elevation presage adverse perinatal outcome? *Amer J Obstet Gynecol* 3:8, 1991.