

İkinci Trimester Maternal Serum Alfa-Fetoprotein, İnsan Koryonik Gonadotropin ve Ankonjuge Östriol Düzeyleri ile Gebelik Komplikasyonları Arasındaki İlişki

The Correlation of Second Trimester Maternal Serum Alpha-Fetoprotein, Human Chorionic Gonadotropin and Unconjugated Estriol with Complications of Pregnancy

Nesibe Polat*

Gürkan Yazıcı**

Gülçin Eskandari*

Burak Çimen*

Handan Çamdeviren***

Uğur Atik*

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin

*Biyokimya Anabilim Dalı, **Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ***Biyostatistik Anabilim Dalı

ÖZET

Amaç: Gebelerde ikinci trimester maternal serum alfa-fetoprotein, insan koryonik gonadotropin beta ve ankonjuge östriol düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin araştırılması.

Gereç ve Yöntem: Veriler, antenatal rutin takipleri sırasında üçlü tarama testi istenen ve doğumlarını Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde yapan 199 gebenin dosyalarından ve doğum defteri kayıtlarından retrospektif olarak elde edildi. **Alfa-fetoprotein için 1.5, 2, 2.5, 3.0 "Multiples of Median", İnsan Koryonik Gonadotropin-β eşik değeri 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 "Multiples of Median", Ankonjuge östriol için eşik değeri 0.6, 0.7, 0.8 ve 0.9 "Multiples of Median" alınarak gebelik komplikasyonları ile arasındaki ilişki incelendi.**

Bulgular: Alfa-fetoprotein "Multiples of Median" değerinin bu eşik değerlerin üzerinde olması ile komplikasyon görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. İnsan Koryonik Gonadotropin için eşik değeri 1.5 "Multiples of Median"da anlamlı bir ilişki bulunmadı, 2.0, 2.5, 3.0 "Multiples of Median" alındığı zaman **preterm eylem, eklampsi, preeklampsi, intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonları görülme sıklığı ile anlamlı bir ilişki bulundu.** Östriol eşik değeri 0.6'ya eşit veya küçük olanlarda komplikasyon görülme sıklığı daha yüksek bulundu.

Sonuç: Bunlardan yola çıkarak bu çalışmada Mersin İli hasta popülasyonu için eşik değeri ankonjuge östriol için 0.6 "Multiples of Median", insan koryonik gonadotropin için eşik değeri 2 "Multiples of Median" olması gerektiği kanısına varıldı. **Alfa-fetoprotein eşik değerleri ve gebelik komplikasyonları arasında ilişki saptanmadı.** Ancak daha büyük sayıda hasta verileriyle geliştirilmesi yararlı olacaktır.

Anahtar Sözcükler: Alfa-fetoprotein, insan koryonik gonadotropin, ankonjuge östriol, gebelik komplikasyonları

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study was to determine the correlation of between second-trimester maternal serum alphafetoprotein, human chorionic gonadotropin b, unconjugated estriol levels and pregnancy complications.

Material and Methods: The data were extracted retrospectively from patient records of 199 women who underwent routine triple testing at 16-20 weeks of pregnancy and delivery notes. The cut-off values were presumed as, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0 **Multiples of Median**, 1.5, 2.0, 2.5, 3 **Multiples of Median** and 0.6, 0.7, 0.8, 0.9 **Multiples of Median** for alphafetoprotein, human chorionic gonadotropin- β and unconjugated estriol respectively. The association between these cut off values and pregnancy complications were evaluated.

Results: No association between alphafetoprotein cutoff values and complication incidence was found. If the cut off value of human chorionic gonadotropin β was presumed to be 1.5, no association was found. On the other hand the cut off values 2.0, 2.5, 3.0 for human chorionic gonadotropin β were associated with pregnancy associated complications such as preeclampsia, eclampsia fetal growth restriction, preterm labour. When the unconjugated estriol **Multiples of Median** levels were equal or lower than the 0.6, the complication incidence was found to be higher.

Conclusions: The results of this study indicate that the cut off for human chorionic gonadotropin- β and unconjugated estriol may be accepted as 2 and 0,6 **Multiples of Median** respectively. No association was found between, alphafetoprotein cutoff values and pregnancy complications. But further studies with a greater number of patients will be useful.

Key Words: Alpha-fetoprotein, Human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol, pregnancy complications

GİRİŞ

Açık nöral tüp defektlerinin (NTD) tanısı için maternal serum alfa-fetoprotein düzeylerinin (MSAFP) ölçümü son yirmi yıldır kullanılmaktadır. MSAFP düzeyleri NTD'li fetusa sahip gebelerde yükselirken, Down sendromlu fetus taşıyan annelerde düşük düzeyler görülmektedir (1). MSAFP ölçümlerine insan koryonik gonadotropin beta (-hCG) ve ankonjuge östriol (uE3) ölçümlerinin eklenmesi Down sendromu riskinin saptanmasında etkinliği arttırmaktadır (2). Bu olguların saptanmasında MSAFP düzeyi tanı koyma oranını %33 etkilerken, -hCG düzeyinin eklenmesi bu oranı %53'e ve uE3 eklenmesi %58'e yükseltmektedir (3). Tarama çalışmalarında saptanan Down sendromlu olgularda yüksek -hCG, düşük AFP ve uE3 düzeyleri tipiktir (4). Bu parametrelerin ölçüm standardizasyonu ilk kez Wald ve Cuckle tarafından gerçekleştirilmiştir (3). Bu amaçla birçok merkezden sağlıklı gebelerin medyan değerleri hesaplanmış ve bunun katları şeklinde hastaların değerleri bulunarak multiple of median (MoM) şeklinde ifade edilmiştir. Medyan değerinin kullanılmasının nedeni aritmetik ortalamaya göre daha stabil olması ve az tekrar-

layan yüksek ve düşük değerlerden etkilenmemesidir. Sağlıklı gebenin MoM değeri 1 olarak hesaplanmaktadır.

İkinci trimester MSAFP düzeyi ile preterm eylem, düşük doğum ağırlığı, gebeliğe bağlı hipertansiyon ve plasenta dekolmanı gibi gebelik komplikasyonları arasında ilişki bulunduğunu gösteren çalışmalar yapılmıştır (12). Yüksek -hCG düzeyine sahip, fetusu kromozomal olarak normal gebelerde hipertansiyon, preterm eylem ve intrauterin gelişme geriliği gibi gebelik komplikasyonları riskinde artış olabileceği bildirilmektedir (13). Yüksek -hCG düzeyine sahip gebelerde fetal ölüm oranları da artmaktadır (14). Anne sağlığı ve fetal riskin erken dönemde değerlendirilmesi amacıyla bu çalışmada ikinci trimester rutin tarama için başvuran gebelerde serum AFP, -hCG ve uE3 düzeyleri ile normal ve komplikasyonlu gebelik arasındaki ilişkinin gösterilmesi planlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şubat 2001 ve Ocak 2004 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalına

gebelik takibi için başvuran ve ikinci trimesterde üçlü tarama testi (MSAFP, -hCG ve uE3) için kan alınan toplam 643 olgu çalışma kapsamına alındı. Çoğul gebelikler ve diabetik kadınlardan alınan kan örnekleri çalışma kapsamından çıkarıldı. Ayrıca fetal kromozomal ve ultrasonografik incelemede yapısal anomalisi olan gebelikler çalışmadan çıkarıldı. Hastanemizde doğum yapmayan gebeler de çalışmadan çıkarıldı ve toplam 119 olgu çalışma kapsamına alındı. Çalışma kriterlerine uyan gebelerin obstetrik öykü, gebelik komplikasyonları, biyokimyasal sonuçları ve fetal doğum ağırlıkları doğum kayıtlarından retrospektif olarak incelenerek veriler tamamlandı. Çalışmaya alınan gebelerin yaşları 17 ile 41, kiloları 45 ile 103 kg arasında idi. Tüm kan örnekleri 16-20. gebelik haftaları arasında toplandı.

Serum AFP ve β -HCG Ölçümü: Serum AFP ve -hCG konsantrasyonu Elecys 2010 oto-analizöründe (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) elektrokemiluminisans immunoassay yöntemi ile ölçüldü.

Serum uE3 Ölçümü: Östriol düzeyleri ise manuel olarak Enzim Linked İmmunosorbant Assay (ELISA) metodu kullanılarak (DRG Diagnostics, Germany, Free Estriole MTPL-EIA Cat No; EIA-1612) kiti ile **Organon Teknika Microwell System Reader 230S (Anthos Labtec Instruments Ges. m. b. H., Lagerhausstraße)** cihazında ölçüldü .

Serumlar analizin yapılacağı ana kadar -20 °C'de muhafaza edildi.

Bu üç parametrenin sonuçlarıyla, Prisca 3.4 (Bio DPC, Los Angeles, ABD) tarama programı kullanılarak, gebelere ait riskler hesaplandı. Gebelik haftaları ilk trimesterde yapılan ultrasonografi değerleri ve son adet tarihinin ilk günü esas alınarak hesaplandı. 35 yaşın üzerinde olan ve Down sendromu tarama sonuçları 1/380'in üzerinde olan gebeliklerde genetik danışma için amniosentez önerildi.

Gebeliğin indüklediği hipertansiyon için 140/90 mm/Hg kan basıncı değeri sınır olarak

kabul edildi ve kan basıncı değeri 140/90 mm/Hg üzerinde olan gebeliklerde eğer 24 saatlik idrarda 500 mg'dan daha fazla proteinüri varsa preklampsi olarak tanımlandı. İlgili gebelik haftası için fetal ağırlığın 10 persentilin altında olduğu olgular intrauterin gelişme geriliği olarak kabul edilirken, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar preterm doğum olarak kabul edildi. Veriler **komplikasyon olan ve olmayan** olarak iki gruba ayrılarak toplandı. Komplikasyonlu grup kendi içinde intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preterm eylem, hipertansiyon (HT), oligohidramniyoz, erken membran rüptürü (EMR), fetal distres, intrauterin ölü fetus, eklampsi ve preeklampsi şeklinde 9 grup altında incelendi. **Ancak komplikasyonlulardan 9 ayrı gruba ayrılarak toplandı. Komplikasyonlu grup kendi içinde intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preterm eylem, hipertansiyon (HT), oligohidramniyoz, erken membran rüptürü (EMR), fetal distres, intrauterin ölü fetus, eklampsi ve preeklampsi şeklinde 9 grup altında incelendi. Ancak komplikasyonlulardan 9 ayrı gruba ayrılarak toplandı. Komplikasyonlu grup kendi içinde intrauterin gelişme geriliği (IUGR), preterm eylem, hipertansiyon (HT), oligohidramniyoz, erken membran rüptürü (EMR), fetal distres, intrauterin ölü fetus, eklampsi ve preeklampsi şeklinde 9 grup altında incelendi.**

İstatistiksel Analiz: Sürekli ölçümler bakımından 3 grubun karşılaştırılmasında "one-way ANOVA" ve farklı olan grupların belirlenmesinde ise Bonferroni çoklu karşılaştırma testi kullanıldı. uE3 MoM, AFP MoM, hCG MoM ölçümlerine ait uygun eşik değerinin bulunmasında ve duyarlılık ile özgüllük değerlerinin hesaplanmasında ROC eğrisi analizi kullanıldı. MoM değerleri için belirlenen eşik değerlerle komplikasyon riski arasındaki ilişkiler "Pearson Chi-Square" analizi ile belirlendi. "Multinomial Logistic Regression" analizi ile risk miktarları hesaplandı.

BULGULAR

199 olgunun ikinci trimester tarama sonuçlarında -hCG, AFP ve uE3 MoM değerleriyle gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki incelendi. Çalışmaya alınan 199 gebelikten 1 tanesi eklamptik fetusa sahipti. Kalan 198 gebelikten 155 tanesi normal infant doğumla sonuçlanırken, 4 tanesi preeklamptik, 23 tanesi preterm eylem, 6 tanesi IUGR, 3 tanesi EMR, 1 tanesi fetal distres, 1 tanesi

gebeliğin indüklediği hipertansiyon, 3 tanesi oligohidramniyoz, 2 tanesi intrauterin ölü fetus idi (Tablo 1).

Tablo 1. Komplikasyon frekans ve yüzdeleri.

Komplikasyon	Frekans	%
Preeklampsi	4	2
IUGR	6	3
Preterm	23	12.5
EMR	3	1.5
Fetal Distres	1	0.5
Normal	155	77
Oligohidramnios	3	1.5
HT	1	0.5
Ölü Fetus	2	1.0
Eklampsi	1	0.5
Total	199	99

AFP MoM değerlerinin eşik değeri 1.5, 2.0, 2.5 ve 3.0 alındığı zaman, komplikasyon görülme sıklığı ile AFP MoM değerinin bu eşik değerleri üzerinde olması arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlendi (sırasıyla $p=0.099$, $p=0.329$, $p=0.339$, $p=0.339$) (Tablo 2).

hCG MoM değerlerinin eşik değeri 1.5 alındığı zaman, komplikasyon görülme sıklığı ile

hCG MoM değerinin 1.5'un üzerinde olması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı ($p=0.08$). Bir başka ifadeyle hCG MoM 1.5'un üzerinde olanların komplikasyon görülme ve görülme sıklıkları arasında anlamlı bir fark belirlenemedi. Bunun yanısıra hCG MoM değerlerinin eşik değeri 2.0, 2.5 ve 3.0 alındığı zaman, komplikasyon görülme sıklığı ile hCG MoM değerinin bu eşik değerleri üzerinde olması arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi (sırasıyla $p=0.024$, $p=0.001$, $p=0.008$) (Tablo 3). **hCG eşik değeri 2.5 ve 3 MoM alındığında, bu değer üzerinde olan diğer komplikasyonların yer aldığı grup normallere göre 12.8 kat risk artışı taşımaktaydı ($p=0.007$). Preterm grup normale kıyaslandığında ise risk artışı 7.3 kat olarak saptandı ($p=0.05$)**

E3 MoM değerlerinin eşik değeri 0.6 alındığı zaman, komplikasyon görülme sıklığı ile anlamlı bir ilişki bulundu ($p=0.012$). Bir başka ifadeyle E3 MoM değeri 0.6'nın üzerinde olan gebelerde komplikasyon görülme sıklığı, E3 MoM değeri 0.6'ya eşit veya küçük olanlarda ise komplikasyon görülme sıklığı daha yüksek bulundu. E3 MoM değerlerinin eşik değeri 0.7, 0.8 ve 0.9 alındığı zaman komp-

Tablo 2. Farklı AFP MoM eşik değerleri ve komplikasyon görülme yüzdeleri.

AFP MoM		1,5		2,0		2,5		3,0	
		≤	>	≤	>	≤	>	≤	>
Komplikasyon olan	n	35	9	42	2	43	1	43	1
	%	79	21	95	5	98	2	98	2
Komplikasyon olmayan	n	138	17	152	3	154	1	154	1
	%	89	11	98	2	99	1	99	1
Total	n	173	26	194	5	197	2	197	2
	%	86	14	98	2	99	1	99	1

Tablo 3. Farklı hCG MoM eşik değerleri ve komplikasyon yüzdeleri.

-hCG MoM		1,5		2,0		2,5		3,0	
		≤	>	≤	>	≤	>	≤	>
Komplikasyonlu	n	30	14	35	9	39	5	40	4
	%	68	32	80	20	88	12	90	10
Komplikasyonsuz	n	125	30	142	13	153	2	153	2
	%	80	20	91	9	98	2	98	2
Total	n	155	44	177	22	192	7	193	6
	%	78	22	89	11	97	3	97	3

Tablo 4. Farklı uE3 MoM eşik değerleri ile komplikasyon görülme yüzdeleri.

uE3 MoM		0,5		0,6		0,7		0,8		0,9	
		≤	>	≤	>	≤	>	≤	>	≤	>
Komplikasyon olan	n	7	37	15	29	17	27	18	26	22	22
	%	15	85	34	66	39	61	41	59	50	50
Komplikasyon olmayan	n	13	142	26	129	49	106	61	94	75	80
	%	8	92	17	83	32	68	40	60	48	52
Total	n	20	179	41	158	66	133	79	120	97	102
	%	10	90	20	80	33	67	40	60	48	52

likasyon görülme sıklığı ile E3 MoM değerinin bu eşik değer değerleri üzerinde olması arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı (sırasıyla $p=0.38$, $p=0.852$, $p=0.852$) (Tablo 4). **0.6'nın altında olanların üstünde olanlara göre diğer komplikasyonların görülme riski 2.48 kat idi, ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0.075$). Ayrıca 0.6 MoM altında olanlarda preterm eylem görülme riski 2.646 kat artmıştı ($p=0.046$)**.

TARTIŞMA

Prenatal tarama testleri üzerinde henüz tam bir görüş birliği bulunmamakla birlikte, bu konuda halen çok sayıda araştırma yürütülmektedir. Yapılan çalışmalar ya yeni bir protokolü oluşturmaya yönelik ya da doğumsal anomalilerdeki özgüllük ve duyarlılık üzerinde yoğunlaşmaktadır. İkinci trimester MSAFP, -hCG ve uE3 eşik değer değerleri çeşitli çalışmalarda farklı değerlerde bildirilmektedir.

İlk kez Brock ve ark. (15) 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. **Bu çalışmada böyle bir risk artışı belirlenmedi ancak veri sayısı yetersizliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir**. AFP eşik değeri 2.5 MoM alan Hamilton (16) 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

AFP eşik değeri olarak **2 MoM** kullanarak elde etmiştir (17). Secherve ve ark. (18) tarafından yapılan bir çalışmada ikinci trimester maternal serum AFP düzeyi ile düşük doğum ağırlığı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilirken, Morssink ve ark. (19) **2.5 MoM** üzerindeki AFP değerlerinde, düşük doğum ağırlıklı infant riskini 4.5 kat, erken doğum riskinin 2.7 kat arttığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmada alınan AFP MoM tüm eşik değerlerinde normale preterm eylem ve diğer komplikasyonların yer aldığı gruplar kıyaslandığında, normallere göre anlamlı düzeyde risk artışı gözlenmedi.

İkinci trimester maternal serum -hCG düzeyi ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki bir çok araştırmacının ilgisini çekmiştir. Lieppman ve ark. (20) eşik değer olarak **2 MoM** u kullanmışlar ve bu değer üzerindeki gebelerde erken doğum riskinin 2.8 kat, düşük doğum ağırlığı riskinin 4 kat arttığını bildirmişlerdir. Gonen ve ark. (13) ayrıca Sorensen (21) **2 MoM** eşik değerinde yüksek -hCG düzeyi ile gebeliğe bağlı hipertansiyon arasında anlamlı ilişki bildirmişlerdir. Bu çalışmada eşik değer 2 MoM alındığında özgüllük oldukça yüksek, duyarlılık düşük olarak tespit edildi. **2.5 ve 3 MoM eşik değerlerinde preterm eylem, preeklampsi, eklampsi, IUGR, EMR ve oligohidramniyoz riskinin arttığı belirlendi**.

AFP ve -hCG sonuçlarına ek olarak ikinci trimester uE3 düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişkinin araştırılmasına yönelik az sayıda çalışma bulunmaktadır. Pergament ve ark. (22) **0.75 MoM** eşik

değerini kullanarak, bu değer altındaki gebelerde intrauterin gelişme geriliğinin daha sık görüldüğünü tespit etmişlerdir. Benzer şekilde Kowalczyk ve ark. (23) yine **0.75 MoM** eşik değer altında uE3 düzeylerine sahip gebelerde intrauterin gelişme geriliği ile oligohidramniyosun belirgin olarak yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. **Bu çalışmada 0.6 MoM değeri kullanıldığında bu değer altında uE3 düzeyi ile gebelik preterm eylem, eklampsi, preeklampsi, EMR, oligohidramniyos, HT, IUGR arasında anlamlı bir ilişkinin mevcut olduğu belirtildi .**

Bu testler için eşik değerlerini her laboratuvarın kendi hasta popülasyonunun özelliklerinden dolayı ayrı ayrı belirlemesi gerekmektedir. Farklı etnik ve coğrafik bölgelerde farklı sonuçların elde edilmesi doğaldır (24). Bu çalışmada da Mersin ilinde hasta popülasyonu için eşik değerlerinin -hCG için **2 MoM** ve uE3 için **0.6 MoM** olduğu sonucuna varıldı. Ancak daha fazla sayıda hasta verileriyle AFP MoM değerlerinin saptanması ve tarama testinin güvenilirliğinin geliştirilmesinin tanısal açıdan daha faydalı olacağı kanaatine varıldı.

KAYNAKLAR

1. Merkatz IR, Nitkowsky HM, Marcy JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alfa fetoprotein and fetal chromosomal anomalies. Am J Obstet Gynecol 1984; 148: 886-894.
2. Haddow JE, Palornaki GE, Knight GJ, Williams J, Pulkkinen A, Canick JA. Prenatal screening for down syndrome with the use of maternal serum markers. N Engl J Med 1992; 327: 588-593.
3. Burtis CA. RE Ashwood. Maternal serum secreening for fetal defects Tietz Textbook of Clinical Chemistry. 3. baskı, 1745-1757.
4. Bogart MH, Pandian MR. Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropinlevels in pregnancies with fetal choromosome abnormalities. Prenat Diagn 1987; 7: 623-30.
5. Newberger DS. Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis, American Family Physician, August 15, 2000; State University of New York at Buffalo, Buffalo, New York.
6. Lesin J, Skrablın S, Duric K, Suchanek E, Muzinic D, Kalafatic D, Kuvacic, et al. Screening for Down

syndrome using triple marker testing in the second trimester of pregnancy Lijec Vjesn. 2003; 125(3-4): 55-60.

7. Wapner R Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al. First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. N Engl J Med 2003; 349(15): 1405.
8. K Spencer. The effect of temporal variation in biochemical markers of trisomy 21 across the first and second trimester of pregnancy on the estimation of individual patient specific risks and detection rates for Down syndrome. Annals of Clinical Biochemistry 2003; 40(3): 219-231.
9. Debieve F, Bouckaert A, Hubinont C, Thomas K Multiple screening for fetal Down's syndrome with the classic triple test, dimeric inhibin A and ultrasound Gynecol Obstet Invest 2000; 49(4): 221-6.
10. Benn PA, Fang M, Egan JF, Horne D, Collins R. Incorporation of inhibin-A in second-trimester screening for Down syndrome. Obstet Gynecol 2003; 101(3): 451-4.
11. Wald NJ. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. N Engl J Med 1999; 341(7): 461-7.
12. Katz UL, Chescheir NC, Cefalo RC. Unexplained elevations of maternal serum AFP. Obstet Gynecol Surv 1990; 45: 719-26.
13. Gonen R, Perez R, David M, et al. The association between unexplained second trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. Obstet Gynecol 1992; 80: 83-5.
14. Wenstrom KD, Owen J, Boots LR, DuBard MB. Elevated second-trimester human chorionic gonadotropin levels in association with poor pregnancy outcome. Am J Obstet Gynecol 1994; 171: 1038-41.
15. 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: 267-268.
16. Hamilton MP, Abdalla HI, Whitfield CR. Significance of raised maternal serum alpha-fetoprotein in singleton pregnancies with normally formed fetuses. Obstet Gynecol 1985; 65: 465-470.
17. Milunsky A, Jick SC, Brueil CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, Jick H. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum a-fetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. Am J Obstet Gynecol 1989; 161: 291-297.
18. 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.
19. Morssink LP, Kornman LH. Abnormal levels of maternal serum HCG and AFP in the second trimester: Relation to fetal weight and preterm delivery. *Prenat Diagn* 1995; 15: 1041-1046.
20. Lieppman RE, Williams MA, Cheng EY, Resta R, Zingheim MN. An association between elevated levels of human chorionic gonadotropin in the midtrimester and adverse pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1852-1857.
21. Sorensen TK, Williams MA, Zingheim RW, Clement SJ, Hickok DE. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin and subsequent pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 834-838.
22. Pergament E, Stein AK, Cho NH, Kupfermine MJ. Adverse pregnancy outcome after a false positive screen for Down Syndrome using multiple markers. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 255-258.
23. Kowalczyk TD, Cabaniss ML, Cusmano L. Association of low unconjugated estriol in the second trimester and adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 396-400.
24. Canick JA, Panizza DA, Palomaki GE. Prenatal screening for Down syndrome using AFP, uE3 and hCG: Effect of maternal race, insulin-dependent diabetes and twin pregnancy. *Am J Human Genet* 1990; 47: 270.

2. Trimester Tarama Testleri ve Gebelik Komplikasyonları

Yazışma adresi:

Nesibe Polat
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi
Biyokimya Anabilim Dalı
33079 Mersin
Tel : +90 0324 337 43 00 - 15 31
Faks : +90 0324 337 43 05
e-mail : nesibepolat75@yahoo.com
