

# İkinci Trimesterde Maternal Serum AFP Düzeyinin Gestasyonel Diabetes Mellitus, Preterm Doğum ve Düşük Doğum Ağırlıklı Fetusun Tespit Edilmesindeki Rolü

Melih Atahan GÜVEN<sup>1</sup>, H. Alper TANRIVERDİ<sup>2</sup>, Metin KILINÇ<sup>3</sup>, Kadriye SAPMAZ<sup>1</sup>, Deniz USAL<sup>2</sup>, Gülcan AKDEMİR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

<sup>2</sup>Department of Obstetrics and Gynecology, Zonguldak Karaelmas University Faculty of Medicine, Zonguldak, Turkey

<sup>3</sup>Department of Biochemistry, Kahramanmaraş Sütçü İmam University Faculty of Medicine, Kahramanmaraş, Turkey

Received 03 August 2004; received in revised form 19 January 2005; accepted 21 January 2005

## Abstract

### Role of the Second Trimester Maternal Serum AFP Levels in Diagnosing Gestational Diabetes Mellitus, Low Birth Weight and Preterm Labor

**Objective:** To investigate the role of maternal serum alpha-fetoprotein (AFP) levels measured in the second trimester of pregnancy for Down Syndrome screening in predicting the outcome of pregnancy associated with gestational diabetes mellitus, low birth weight and preterm labor.

**Materials and Methods:** This study was conducted retrospectively in 412 pregnant women whom applied for Down Syndrome Screening Test. Maternal midtrimester AFP levels were obtained between 15<sup>th</sup> to 20<sup>th</sup> weeks of gestation on the basis of fetal biparietal measurement. AFP levels were defined as MoM. Pregnant women were considered negative (control) when their blood glucose level was <140 mg/dL (n=348). Those with one hour postprandial plasma glucose concentration ≥140 mg/dL and a positive 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) is defined gestational diabetes mellitus (n=19). Those with one hour postprandial plasma glucose concentration ≥140 mg/dL and a negative 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) is defined glucose intolerant (n=45). Preterm labor is described as labor that occurred prior to 37<sup>th</sup> weeks of gestation. Babies whose weight was lower than 2500 g is defined low birth weight, and birth weight higher than 4000 g is defined macrosomic.

**Results:** Maternal serum AFP levels of 27 preterm labored women were high as compared to 385 women labored in term [1.21±1.27 MoM vs 0.88±0.46 MoM] (P=0.000). Maternal serum AFP levels of babies with low birth weight (<2500 g) (n=21) were higher than that of babies with normal birth weight (n=391) (>2500 g), [1.34±1.38 MoM vs 0.88±0.45 MoM] and this difference was significant (P=0.000). The level of AFP in pregnant women with gestational diabetes mellitus and glucose intolerance without complication were 0.92, 0.76 and 0.81 MoM, respectively and this difference was not significant (P>0.05).

**Conclusion:** We contemplate pregnancies with a high maternal serum AFP, which is measured during the second trimester for Down syndrome screening test, is a crucial marker in predicting the pregnancy outcome in respect to birth weight and preterm labor.

**Keywords:** gestational diabetes mellitus, glucose intolerance, maternal, alpha-fetoprotein, preterm birth, low birth weight infant

## Özet

**Amaç:** Gebeliğin ikinci trimesterinde ölçülen maternal serum alfa-fetoprotein (AFP) düzeylerinin gebeliğin ilerleyen döneminde oluşabilecek gestasyonel diabetes mellitus, düşük doğum ağırlıklı bebek ve preterm doğum eyleminin tahmin edilebilmesindeki rolünü araştırmak.

**Materyal ve Metot:** Down sendromu tarama programı için başvuran 412 hastanın, maternal serum AFP düzeyleri geriye dönük olarak tarandı. Maternal midtrimester serum AFP değerleri, fetusun biparietal çap ölçümü temel alınarak, gebeliğin 15-20. haftalarında yapıldı. AFP değerleri "Multiple of Median" (MoM) olarak ifade edildi. 50 g glukoz yükleme testi pozitif çıkan ve 100 g OGTT sonucu negatif çıkan olgular glukoz intolerant (n=45), 50 g glukoz ve 100 g OGTT sonuçları pozitif çıkan has-

**Corresponding Author:** Dr. Melih Atahan Güven  
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi, Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
46050, Kahramanmaraş, Türkiye  
Fax: +90 344 221 2371  
E-mail: mguven@ksu.edu.tr

talar gestasyonel diabetes mellitus (n=19) olarak kabul edildi. 50 g yükleme sonucu negatif çıkan (n=348) olgular bu grup için kontrol grubu olarak kabul edildi. Otuz yedinci gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar, preterm olarak adlandırıldı. Doğum kilosu <2500 g olan bebekler düşük doğum ağırlıklı, >4000 g olan bebekler ise makrozomik olarak tanımlandı.

**Sonuçlar:** Preterm doğum yapan 27 gebenin maternal serum AFP düzeyi, term dönemde doğum yapan 385 gebeye [1.21 ±1.27 MoM vs 0.88±0.46 MoM] göre daha yüksekti (P=0.000). Düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) bebeklerin (n=21) maternal serum AFP düzeyi, 2500 g üzerinde doğan bebeklerin (n=391) maternal serum AFP düzeyinden [1.34±1.38 MoM vs 0.88±0.45 MoM] daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (P=0.000). Normal seyreden gebeliklerde, gestasyonel diabetes mellitus ve glukoz intoleransı gelişen gebelerde tespit edilen maternal serum AFP değerleri sırası ile 0.92, 0.76 ve 0.81 MoM idi ve aralarındaki fark anlamsızdı (P>0.05).

**Tartışma:** Gebeliğin ikinci trimester Down sendromu tarama testi içinde yer alan ve yüksek maternal serum AFP ile seyreden gebeliklerin, perinatal mortalite için önemli yer tutan düşük doğum ağırlıklı bebek ve preterm doğumları tahmin edebilmede önemli bir belirteç olduğunu düşünüyoruz.

**Anahtar sözcükler:** gestasyonel diabetes mellitus, glukoz intoleransı, maternal, alfa-fetoprotein, preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek

## Giriş

Son yirmi yılda, Down sendromunun girişimsel olmayan metotla tanımlanmasına yönelik özellikle üçlü test (HcG, Östriol, AFP) olmak üzere birçok test günlük pratikte uygulanmıştır (1). Bu belirteçlerden alfa-fetoprotein (AFP), insüline bağlı diyabet gibi spesifik hastalığı olan olgularda daha düşük düzeylerde olduğu gösterilmiştir (2). AFP, moleküler yapı ve ağırlık olarak albümine benzeyen ve fetusta, ilk olarak, başlıca karaciğer ve yolk sakta üretilen glikoproteindir. AFP, amniotik sıvıya başlıca fetal ürinyasyon yoluyla ulaşır. AFP'nin 12. gebelik haftasına kadar amnion sıvısındaki konsantrasyonu artıp sonra azalmasına rağmen, maternal serumdaki AFP düzeyleri gebeliğin 30.-32. haftasına kadar yükselir (3). Maternal serumdaki AFP düzeyinin normal olduğu gebeliklerle karşılaştırıldığında; gebeliğe ait intrauterin fetal gelişme kısıtlılığı ve erken doğum komplikasyonlarının AFP düzeyinin yüksek olduğu gebeliklerde daha sık olabileceği gösterilmiştir (4,5). Bu sebeple, neonatal mortalite ve morbiditeyi azaltmak için gebelikte %8-10 sıklıkla izlenen erken doğum eyleminin tespit edilebilmesi önem taşımaktadır (6). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada, maternal serumdaki düşük AFP düzeylerinin gebeliğin ilerleyen dönemindeki gestasyonel diabetes mellitusu tespit edebilmede önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir (7). Gestasyonel diabetes mellitus (GDM) gebelik sırasında başlayan ve değişen derecelerde karbonhidrat intoleransı olarak tanımlanan, prevalansı, değerlendirilen popülasyona ve tanı kriterlerine bağlı olarak %1-16 arasında değişen bir metabolik hastalıktır. Tedavi edilmeyen olgularda; fetal hiperinsülinemiye bağlı fetal makrozomi, azalmış sürfaktan yapımı, neonatal hipoglisemi gelişebileceği ve perinatal morbiditeyle mortalitenin artabileceği gösterilmiştir (8,9).

Bu çalışmadaki amaç, üçlü test taraması sırasında elde ettiğimiz AFP değerlerinin, gebeliğin sonucu ve gebelikte oluşabilecek komplikasyonların (gestasyonel diyabet, glukoz intoleransı, erken doğum, düşük doğum ağırlıklı bebek) tahmin edilebilmesindeki etkinliğinin değerlendirilmesidir.

## Materyal ve Metot

2002-2004 yıllarında rutin antenatal kontrol ve Down sendromu tarama programı için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üni-

versitesi ve Zonguldak Karaelmas Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Antenatal Kliniği'ne başvuran 412 hastanın maternal serum AFP (MsAFP) düzeyleri geriye dönük olarak tarandı. AFP değerlerini etkileyebilecek sistemik hastalığı olan (örneğin: insüline bağımlı diabetes mellitus), kromozom anomalisi tespit edilen, gelişme geriliğine neden olabilecek sistemik hastalığı bulunan ve çoğul gebelik olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Maternal midtrimester serum AFP değerleri, fetusun biparietal çap ölçümü temel alınarak, gebeliğin 15.-20. haftalarında antekübital venden 5 cc venöz kanın ölçülmesiyle yapıldı. AFP analizi kemilüminesan yöntemi ile çalışıldı ve MoM (Multiple of Median) olarak ifade edildi.

Tüm hastalara, gebeliğin 24.-28. haftalarında 50 g glukoz yüklemesi yapıldı ve bir saat sonra yapılan değerlendirmede plazma glukoz düzeyi <140 mg/dL olan hastalar tarama negatif (kontrol grubu, n=348) olarak değerlendirildi. Plazma glukoz seviyesi ≥140 mg/dL tespit edilen gebeler tarama pozitif kabul edildi ve Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği şekilde (10), üç gün karbonhidrattan zengin diyet (en az 150 g karbonhidrat içeren diyet) ardından 12 saatlik açlığı takiben 100 g oral glukoz tolerans testi (OGTT) ile ileri değerlendirilmeye alındı. 100 g OGTT testi; açlık plazma glukoz düzeyinin belirlenmesini takiben, 100 g glukoz içeren gebelerin 1., 2. ve 3. saatlerde plazma glukoz düzeylerinin ölçülmesiyle yapıldı. Açlık, 1., 2. ve 3. saat plazma kan glukoz düzeyleri sırasıyla, 95 mg/dL, 180 mg/dL, 155 mg/dL, 140 mg/dL'yi aşmıyorsa normal olarak kabul edildi (11). Dört plazma değerinden en az ikisinin belirtilen sınır değerlerinin üzerinde olması veya tek bir değer 200 mg/dL'nin üzerinde olması durumunda test pozitif olarak değerlendirildi. 50 g glukoz yükleme testi pozitif çıkan ve 100 g OGTT sonucu negatif çıkan olgular glukoz intolerant (n=45), hem 50 g glukoz yüklemesi, hem de 100 g OGTT sonuçları pozitif çıkan hastalar gestasyonel diabetes mellitus (GDM) (n=19) olarak kabul edildi. Plazma glukoz düzeylerinin ölçümü, tüm gebelerde glukoz oksidaz yöntemi ile yapıldı.

Preterm doğum, 37. gebelik haftasından önce gerçekleşen doğumlar olarak belirlendi. Tüm canlı gerçekleşen doğumların ardında yenidoğanın kilosu kaydedildi. Doğum kilosu <2500 g olan bebekler düşük doğum ağırlıklı, >4000 g olan bebekler ise makrozomik olarak tanımlandı.

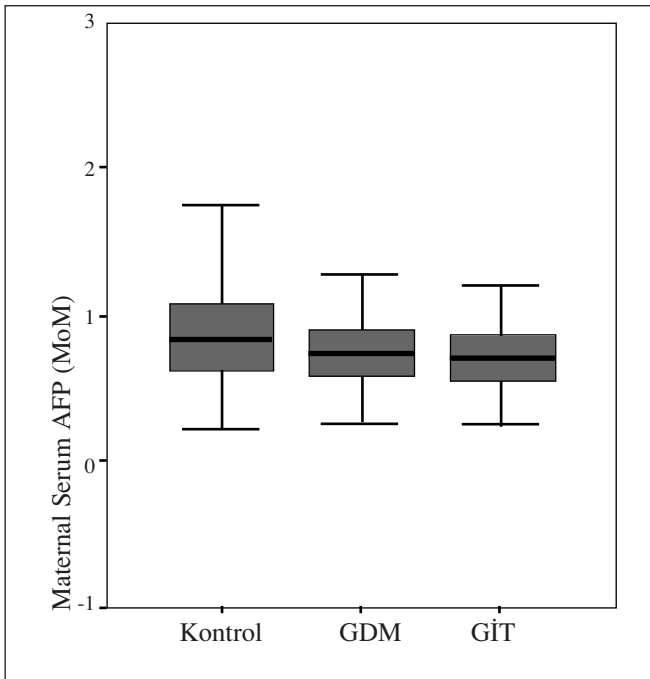
İstatistiksel analizler: Grupların karşılaştırılmasında Student's *t* Testi kullanıldı.  $P < 0.05$  altındaki değerler anlamlı olarak kabul edildi.

## Sonuçlar

Elli gram OGTT sonucu normal olarak nitelenen kontrol grubu, çalışmaya dahil olan hastaların %84.5'iydi (348/412). Çalışmada, GDM ve glukoz intoleransı gelişen olgular sırasıyla %4.5 (19/412) ve %11'lik (45/412) dilimi oluşturmaktaydı. Tüm olguların doğum anındaki maternal yaş ve MsAFP için ölçümlerin yapıldığı gebelik haftası değerleri Tablo 1'de görülmektedir. Normal, GDM ve glukoz intoleransı gelişen gebelerde tespit edilen MsAFP değerleri sırası ile 0.92, 0.76 ve 0.81 MoM idi ( $P > 0.05$ ) (Şekil 1).

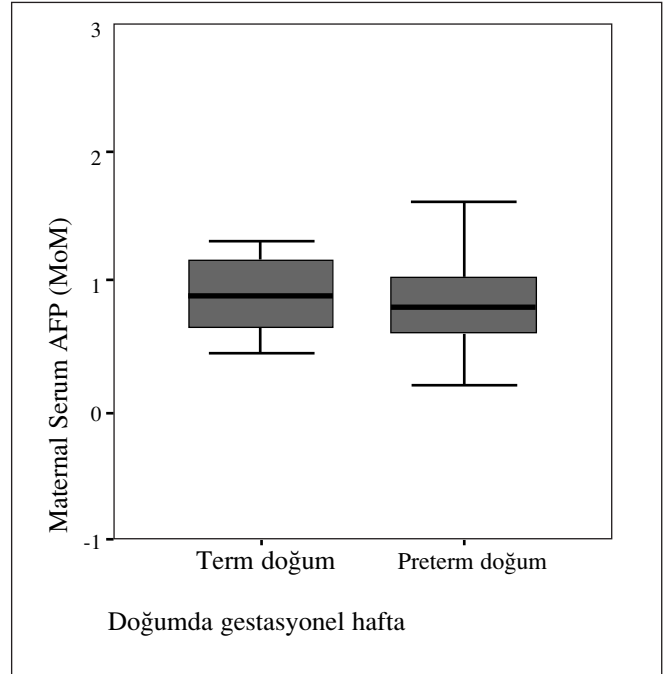
Gestasyonel diabetes mellitus ve glukoz intoleransı saptanan olgular tek bir grup olarak ele alındığında da, glukoz metabolizmasının bozulduğu bu grupla kontrol grubu MsAFP düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı saptandı [ $0.8 \pm 0.36$  MoM vs  $0.92 \pm 0.57$  MoM] ( $P > 0.05$ ).

Tablo 1. Kontrol, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve glukoz intoleransı (GİT) izlenen gruplar arasındaki maternal yaş ve maternal serum AFP (MsAFP) düzeylerinin dağılımı				
	Kontrol grubu (n=348)	GDM grubu (n=19)	GİT grubu (n=45)	P
MsAFP ölçümünün yapıldığı gebelik haftası	16.6	16.2	16.3	Anlamsız
Doğum anındaki maternal yaş	27.2	29.7	30.1	Anlamsız



Şekil 1. Kontrol, gestasyonel diabetes mellitus (GDM) ve glukoz intoleransı (GİT) izlenen gruplar arasındaki MoM değerlerinin dağılımı.

Term dönemde doğum yapan 385 gebenin, preterm doğum yapan 27 gebeye göre MsAFP düzeyleri anlamlı olarak daha düşüktü [ $0.88 \pm 0.46$  vs  $1.21 \pm 1.27$  MoM] ( $P = 0.000$ ) (Şekil 2).



Şekil 2. Term ve preterm doğum yapanlarda MsAFP (maternal serum AFP) düzeyleri.

Yenidoğanların ortalama ağırlığı; normal gebelerde  $3281 \pm 579$  g, GDM tespit edilen gebelerde  $3626 \pm 519$  g, glukoz intoleransı oluşan gebelerde  $3203 \pm 533$  g olarak tespit edildi. Gruplar arasında yenidoğan bebeklerin kilolarının dağılımı bakımından istatistiksel fark yoktu ( $P > 0.05$ ). Yenidoğan kilosu, MsAFP düzeyi ile karşılaştırıldığında makrozomik bebekler için anlamlı sonuç tespit edilmemesine rağmen ( $P > 0.05$ ), düşük doğum ağırlıklı (<2500 g) bebeklerin (n=21) MsAFP'sinin [ $1.34 \pm 1.38$  MoM], 2500 g üzerinde doğan bebeklerin (n=391) MsAFP'sinden [ $0.88 \pm 0.45$ ] daha yüksek olduğu ve bu farkın anlamlı olduğu görüldü ( $P = 0.000$ ).

## Tartışma

Preterm doğum, düşük doğum ağırlıklı yenidoğan ve gestasyonel diabetes mellitus (GDM) perinatal sonuçları etkileyen en önemli faktörlerdendir. GDM için günümüzde artık yerleşmiş olan 24.-28. gebelik haftalarında uygulanan tarama testi mevcut iken, preterm eylem ve buna bağlı gelişen düşük doğum ağırlıklı fetusların önceden tespit edilebilmesinde kesin kriterler yoktur. Son zamanlarda ikinci trimester AFP ölçümlerinin ilerleyen gebelik haftasında oluşabilecek GDM, erken doğum ve düşük doğum ağırlıklı fetusların tahmin edilebilmesinde rolü olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (5,7,12-14).

Kadirağa ve arkadaşlarının preterm eylem tanısı ile takip edilen 120 olgu ve 110 kontrol hastasını değerlendirdiği çalışmada; preterm eylem tanısı alıp doğuran 86 hastanın

MsAFP düzeylerini kontrol ve preterm eylem/doğum yapmayan olgulara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (13). Ek olarak Simpson ve arkadaşları da ikinci trimester MsAFP düzeylerini gebeliğin komplikasyonları için geriye dönük değerlendirdiklerinde; preterm doğum, erken membran rüptürü ve düşük doğum ağırlıklı bebek olgularının yüksek MsAFP düzeyi ile ilişkili olduğunu gösterdiler (14). Bizim çalışmamızda da Kadirğa ve arkadaşları ile Simpson ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalara benzer sonuçlar elde edildi. Serimizde, preterm doğumun gerçekleştiği olgularda MsAFP düzeyinin term olgulara göre istatistiksel olarak daha yüksek seyretmesi ve de 2500 g'ın altında doğum ağırlığına sahip bebeklerde MsAFP'nin, 2500 g üzerinde doğum yapanlara kıyasla daha yüksek seyrettiği izlendi ( $P<0.05$ ). Elde ettiğimiz bu sonuçlar literatürde yer alan diğer veriler ile uyumluydu (5,12).

Baschat ve arkadaşlarının, kromozom anomalisi ve MsAFP düzeyini etkileyecek sistemik hastalığı olmayan ve açıklanamayan çok düşük MsAFP düzeyleri ( $<0.25$  MoM) tespit edilen 97 gebeyle ilgili değerlendirmesinde 90. persentilin üzerinde yer alan yüksek doğum ağırlıklı bebeklerin istatistiksel olarak bu grupta daha fazla yer aldığı izlendi (15). Serimizde sonuçlarımız Baschat ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile uyumlu olmamakla beraber, sadece 3 gebenin MsAFP düzeyi  $<0.25$  MoM idi. Yeterli sayıda olgumuzun olmaması ve çok düşük MsAFP ile seyreden gebe sayısının yeterli olmaması bu durumu açıklayabilir.

Räty ve arkadaşlarının yakın zamanda yaptıkları bir çalışmada, GDM tespit edilen gebelerin MsAFP ve HCG düzeylerinin komplikasyon içermeyen gebeliklere oranla istatistiksel olarak düşük olduğunu gösterdi (7). Çalışmamızda yer alan 19 GDM'li olgunun MsAFP düzeyleri, glukoz intoleransı gelişen ve gebelikte komplikasyon gelişmeyen olgulara göre daha düşük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Räty ve arkadaşlarının çalışmasında 117, bizim çalışmamızda ise 19 GDM'li hasta olması ve de serimizde sayısal olarak düşük MoM AFP düzeylerine sahip GDM'li olguların sayısının azlığı, bu farkı açıklayabilir.

Sonuç olarak; gebeliğin ikinci trimester Down sendromu tarama testi içinde yer alan ve yüksek MsAFP ile seyreden ge-

beliklerin, perinatal mortalite için önemli yer tutan düşük doğum ağırlıklı bebek ve preterm doğumların tahmin edilebilmesinde önemli bir belirteç olduğunu düşünüyoruz.

## Kaynaklar

1. Ross HL, Elias S. Maternal serum screening for fetal genetic disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997;24:33-47.
2. Wald N, Cuckle H, Boreham J, Stirrat G, Turnbull A. Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus. *Br J Obstet Gynecol* 1979;86:101-5.
3. Jankowitz J, Williamson RA. Abnormalities of alpha-fetoprotein and other biochemical tests. DK James, PJ Ster, CP Weiner, B Gonik, (eds). *High Risk Pregnancy Management Options*. Harcourt Brace, 2<sup>nd</sup> ed. London, UK (1999):153-70.
4. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, Johns KA. Factors associated with preterm birth in cardif, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:590-6.
5. Krause TG, Christens P, Wohlfahrt J, Lei U, Westergaard T, Norgaard-Pedersen B, Melbye M. Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein and risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2001;97:277-82.
6. Cunningham FG, Gant NF, Leveno KJ, Larry C. Gilstrap III, John C. Hauth, Katharine D. Wenstrom, editors. *Preterm birth*. McGraw Hill. Williams Obstetrics, 21<sup>st</sup> ed, USA (2001):689-727.
7. Räty R, Anttila A, Virtanen A, Koskinen P, Laitinen P, Mörsky P, Tiitinen A, Martikainen H, Ekbal U. Maternal midtrimester free  $\beta$  HCG and AFP serum levels in spontaneous singleton pregnancies complicated by gestational diabetes mellitus, pregnancy-induced hypertension or obstetric cholestasis. *Prenat Diagn* 2003;23:1045-8.
8. Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:99-105.
9. Jiménez-Moleón JJ, Bueno-Cavanillas A, Luna-del-Castillo JD, Lardelli-Claret P, Garcia-Martin M, Gálvez-Vargas R. Predictive value of a screen for gestational diabetes mellitus: influence of associated factors. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:991-8.
10. WHO Study Group on Prevention of Diabetes Mellitus. Prevention of diabetes mellitus: report of a WHO study group. Geneva: World Health Org., 1994 (Tech. Rep. Ser. 844).
11. Coustan DR. Making the diagnosis of gestational diabetes mellitus. *Clin Obstet Gynecol* 2000;43:99-105.
12. Crandall B, Robinson L, Grau P. Risks associated with an elevated second-trimester maternal serum a-fetoprotein level. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:581-6.
13. Kadirğa R.O, Avşar A.F, Doğanay M, Danişman N. MsAFP as a predictive determinant in preterm labor. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2004;3:159-64.
14. Simpson JL, Palomaki GE, Mercer B, Haddow JE, Andersen R, Sibai B, Elias S. Associations between adverse perinatal outcome and serially obtained second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein measurements. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1742-8.
15. Baschat AA, Harman CR, Farid G, Chodirker BN, Evans JA. Very low second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein: Association with high birth weight. *Obstet Gynecol* 2002;99:531-6.