

# Adıyaman iline ait ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinin medyan değerlerinin belirlenmesi

[Determination of the median levels of double and triple prenatal screening parameters in Adıyaman region]

Palmet Gün Atak<sup>1</sup>,  
Abdullah Arpacı<sup>1</sup>,  
Gülşah Seydal<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Adıyaman Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Anabilim Dalı, Adıyaman  
<sup>2</sup>Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı, Adana

Yazışma Adresi  
[Correspondence Address]

Dr. Palmet Gün Atak

Adıyaman Üniversitesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi  
Ek-2 Binası (Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi)  
Malatya Yolu Üzeri Merkez/ Adıyaman  
Tel. 0 532 6987358  
E-mail. palmetgun@gmail.com

Kayıt Tarihi: 1 Kasım 2013; Kabul Tarihi: 9 Aralık 2013  
[Registered: 1 November 2013; Accepted: 9 December 2013]

## ÖZET

**Amaç:** Gebelikte kullanılan ikili ve üçlü tarama testleri biyokimyasal parametrelerinin Adıyaman iline ait medyan değerlerinin belirlenmesidir.

**Yöntemler:** Adıyaman Kadın-Doğum Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına Mart 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında başvuran 5909 tekiz gebeye üçlü, 5310 tekiz gebeye ikili test yapıldı. Üçlü test için alfa-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG), ve unkonjuge estriol ( $uE_3$ ), ikili test için  $\beta$ -hCG ve hamilelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) değerleri hasta arşivlerinden geriye dönük incelendi. Adıyaman iline ait hesaplanan yeni medyan değerler ile bilgisayar programında mevcut medyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildi.

**Bulgular:** İkili tarama testi için hesapladığımız medyan değerleri hem  $\beta$ -hCG, hem de PAPP-A için tüm haftalarda programdaki medyan değerlerinden anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ). Üçlü tarama testinde; AFP medyan değerlerimiz tüm haftalarda programdaki medyan değerlerinden düşük, 20. hafta hariç diğer haftalardaki düşüklük anlamlı idi ( $p<0.05$ ).  $uE_3$  medyan değerlerimiz, 20. hafta hariç programdaki medyan değerlerinden anlamlı olarak yüksek idi ( $p<0.05$ ).  $\beta$ -hCG medyan değerleri 16,19 ve 20. haftalarda istatistiksel olarak farklı ( $p<0.05$ ), 15, 17 ve 18. haftalarda ise farklılık anlamsızdı.

**Sonuç:** Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak biz de bu çalışmamızda risk hesaplamasında yerel medyan değerlerinin kullanılmasının prenatal tarama testlerinin performansını etkilediğini saptadık.

**Anahtar Kelimeler:** ikili-üçlü tarama testi, prenatal tanı, yerel medyan

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## ABSTRACT

**Objective:** The purpose of this study is to determine the median values of the triple and double test screening parameters in Adıyaman region.

**Methods:** Between January 2010-December 2011, triple tests were performed to 5909, double tests were performed to 5310 singleton pregnant women in Adıyaman Kadın-Doğum Hastanesi Biochemistry Laboratory. Serum alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol ( $uE_3$ ), beta-human chorionic gonadotrophin ( $\beta$ -hCG) for triple test and serum  $\beta$ -hCG, pregnancy associated plasma protein-A (PAPP-A) for double test were investigated from the patients archives retrospectively. The new calculated medians of the Adıyaman region and the existing computer program's medians were evaluated statistically.

**Results:** The first trimester screening parameters' median values of beta-human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein-A were significantly lower than the program's median values ( $p<0.05$ ). The medians of AFP were significantly lower than the program's medians in 15-19 gestation weeks ( $p<0.05$ ). The medians of  $uE_3$  were significantly higher than the programmes' medians ( $p<0.05$ ) except 20. gestation week.  $\beta$ -hCG medians of 16,19 and 20<sup>th</sup> gestational weeks were statistically different than the programme's medians ( $p<0.05$ ), the difference between 15, 17 and 18<sup>th</sup> gestational weeks' values were statistically unnecessary. The calculated first trimester screening parameters' median values of  $\beta$ -hCG and PAPP-A were significantly lower than the program's median values in all gestational weeks ( $p<0.05$ ). For triple test the medians of AFP were lower than the programme's medians in all weeks and this was statistically significant except 20<sup>th</sup> gestational week ( $p<0.05$ ). The medians of  $uE_3$  were significantly higher than the programs' medians ( $p<0.05$ ) except 20<sup>th</sup> gestation week.  $\beta$ -hCG medians of 16,19 and 20<sup>th</sup> gestational weeks were statistically different than the programm's medians ( $p<0.05$ ), the difference between 15., 17. and 18<sup>th</sup> gestational weeks' values were not statistically significant.

**Conclusion:** The screening test performances will be affected by using the regional median values as in former studies.

**Key Words:** double-triple screening test, prenatal diagnosis, regional median

**Conflict of Interest:** The authors do not have a conflict of interest.

## Giriş

Kalıtsal hastalıklar; çeşitli sosyal ve ekonomik problemlere yol açan bedensel ve zihinsel bozukluklardır. Down Sendromu yenidoğanda en sık karşılaşılan kromozomal anomalidir. Sıklığı 1/800 olarak belirtilmektedir. Bu hastalıkların tedavilerinin yapılamaması prenatal tarama testlerinin gelişmesine yol açmıştır. İlk kez 1988 yılında N. J. Wald tarafından geliştirilmiş olan gebenin serum belirteçleri ile fetal anomali risk hesaplaması son 25 yılda gebelik yaşı ortalamasının yükselmesiyle giderek artan oranda kullanılmaktadır [1].

Prenatal tarama testleri zaman içinde yeni belirteçlerin keşfedilmesi ile daha güvenilir sonuçlar verebilir hale gelmiştir. Çeşitli biyokimyasal belirteçler ve bilgisayar programlarını kullanan laboratuvarlar ölçülen biyokimyasal parametrelerin değerlerini gebelik haftasına göre hesaplanan medyanın katları (multiples of median, MoM) cinsinden birimlendirirler. Kısaca Mom değeri, gebe bir kadından elde edilen analiz neticesinin, o analiz için belirlenmiş gebelik haftasının medyan değerine bölünmesiyle hesaplanır. MoM değerlerinin kullanılması sonuçların standardize edilmesi, daha anlaşılır ve kolay değerlendirilir olmasını sağlamıştır. Bilgisayar programları belirli analizler için programda daha önceden oluşturulmuş gebelik haftasına göre medyan değerlerini kullanarak MoM değerlerini hesaplarlar. Programlar risk hesaplaması yaparken MoM değerlerine ek olarak gebenin ultrasonografik verileri, gebenin yaşı, gebenin ağırlığı gibi parametreleri de kullanırlar. Laboratuvarların sağlıklı MoM hesabı yapabilmesi için sahip olduğu analiz sistemini kullanarak, bilgisayar programında önceden belirlenmiş medyan değerler yerine hizmet verdiği toplum geçerli medyan değerlerini önceden belirlemiş olması gerekir.

Prenatal tarama testlerinden olan ve gebeliğin birinci trimesterinde uygulan ikili tarama testi ve ikinci trimesterinde uygulan üçlü tarama testi Trizomi 21 (Down Sendromu), Trizomi 18, nöral tüp defektleri gibi anomalilerin tespitinde kullanılan non-invaziv testlerdir. Canick ve arkadaşlarının farklı serum belirteç kombinasyonları ile yaptıkları bir çalışmaya göre "nuchal translucency" (NT), plazma protein-A (PAPP-A) ve beta-human koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) kombinasyonu 11-13. haftalık gebeliklerde Down Sendromunu %5 yalancı pozitiflikle %83 oranında tespit edebilmektedir. Bu oran NT, PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG kombinasyonunda %84, NT, PAPP-A ve  $\beta$ -hCG ve İnhibin A kombinasyonunda ise %86 bulunmuştur [2]. Wald ve arkadaşlarının yaptıkları geniş kapsamlı SURUSS çalışmasında ikinci trimesterde yapılan taramalarda anne yaşı,  $\beta$ -hCG, alfa-fetoprotein (AFP), uE3 kombinasyonunun %5 yanlış pozitiflik oranı ile Down Sendromunu %74 oranında tespit edebildiği gösterilmiştir. İnhibin-A'nın da eklendiği dördümlü test değerlendirmesinde bu oran %81 olabilmektedir [3]. Son olarak geliştirilen Birleşik Tarama Testinde birinci ve ikinci trimesterde bakılan belirteçler topluca değerlendirilip risk hesaplaması yapılmakta, %5 den düşük

yanlış pozitiflikte Down Sendromu tespit oranlarının %90'lara çıktığı rapor edilmektedir [4]. Örneğin ardışık (sequential) tarama testinde PAPP-A,  $\beta$ -hCG, NT, AFP, uE3 ve İnhibin-A belirteçleri gebeliğin farklı dönemlerinde ölçülüp topluca risk programında değerlendirilmiş ve %3 yanlış pozitiflik oranında %92 tespit oranı elde edilmiştir [5].

Tarama testlerinin değerlendirmelerinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için hesaplamada kullanılan medyan değerlerinin o topluma, hatta o laboratuara ait değerler olması gerekmektedir. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteçler ırk, coğrafi dağılımlar gibi birçok değişkenden etkilenmektedir [6]. Watt ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15-22. gebelik haftalarında AFP,  $\beta$ -hCG, uE3, serbest  $\beta$ -hCG, dimerik İnhibin A değerlerinin Amerikalı etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı olduğu gösterilmiştir. Benn ve arkadaşlarının yaptıkları 21000'den fazla katılımlı çalışmada AFP,  $\beta$ -hCG medyan konsantrasyonları beyaz, Afrika kökenli ve İspanyol kökenli gebelerde anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Çalışmada risk hesaplamasında gebelerin ağırlığı ile düzeltme yapıldığında anlamlı farklılığın devam ettiği belirtilmiştir [7]. Bütün bu non-invaziv tarama çalışmalarını geliştirme çabaları, farklı gebelik haftalarında yapılan taramalarla riskli tespit edilen gebelere önerilen girişimsel işlemleri (koryon villüs biyopsisi, amniyosentez) azaltmak içindir. Gebelikte yapılan tüm testler ve girişimsel işlemlerin hem gebe hem de fetusu etkileyebilen psikolojik boyutu da önemlidir [8]. Girişimsel işlemlerde fetal kayıp oranlarının koryon villüs biyopsisinde %1.5, birinci trimesterde yapılan amniyosentezlerde %2, ikinci trimesterde yapılan amniyosentezlerde %1 oranında olduğu bildirilmiştir [9].

Bu çalışmada amacımız; fetusun non invaziv yöntem olan prenatal tanı testleri ile en doğru şekilde değerlendirilebilmesi için hastanemizde yapılan ikili ve üçlü tarama testleri parametrelerinin kendi bölgemize ait medyan ve MoM değerlerini hesaplamaktır. Hastanemiz Kadın-Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi olup tüm Adıyaman iline bu branşlarda hizmet veren tek sağlık birimi olma özelliğini taşımaktadır. Bölgemize spesifik medyan değerlerle fetal anomali risklerini daha doğru ve güvenilir bir şekilde raporlayarak, hastalarımıza daha faydalı olmayı hedeflemekteyiz.

## Gereç ve Yöntem

Bu çalışmaya Adıyaman ve çevresinde yaşayan Mart 2010-Aralık 2011 tarihleri arasında Adıyaman Kadın Doğum Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ikili test yaptıran 5306 ve üçlü tarama testi yaptıran 5909 gebe dahil edildi. Tüm gebelerin verileri geriye dönük incelendi. Diabetik gebeler, ikiz gebeler, sigara kullanan gebeler, IVF yöntemi ile gebe kalanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İkili testi çalışmaya alınan 11-13. gebelik haftaları arasında bulunan fetal NT ölçümleri tam toplam 5306 tekiz

gebenin serum örneklerinde PAPP-A ve  $\beta$ -hCG düzeyleri çalışıldı.

Üçlü testi çalışmaya alınan 15-20. gebelik haftaları arasında bulunan toplam 5909 tekiz gebenin serum örneklerinde AFP, uE3 ve  $\beta$ -hCG düzeyleri çalışıldı. Gebelik haftasının belirlenmesinde serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik biparietal çap (BPD) ölçümleri esas alındı.

Tüm biyokimyasal testler Beckman-Coulter Unicel DXI 800 cihazında solid faz, kemiluminesans immunometrik sandviç yöntem ile çalışıldı. Tüm gebelere risk raporları Benetech PRA paket programı kullanılarak verildi. İkili ve üçlü tarama testlerinde Down Sendromu riski belirlemede eşik sınır 1/250. Trizomi 18 riski belirlemede eşik sınır 1/100 kabul edildi.

*İstatistiksel Analiz:* Medyan hesaplamalarında test sonucu yüksek riskli rapor edilen gebelerin verileri değerlendirilmeye alınmadı.

Verilere ait medyan, minimum ve maksimum değerler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak hesaplandı. Her bir gebelik haftası için hesaplanan medyan değerleri ile bilgisayar programından elde edilen medyan değerleri arasındaki fark Wilcoxon Sign testi ile değerlendirildi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart sapma, medyan, minimum-maksimum olarak ifade edildi. p değerinin  $<0.05$  olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 16 (SPSS Inc Chicago, IL) paket programı kullanıldı.

## Bulgular

İkili ve üçlü tarama testlerinde çalışmaya alınan gebelerin demografik verileri, uygulanan biyokimyasal testlerin değerleri ve bu testlere ait MoM değerleri Tablo 1 ve 2'de özetlenmiştir.

İkili tarama testi için hesapladığımız medyan değerleri hem  $\beta$ -hCG, hem de PAPP-A için tüm haftalarda programdaki medyan değerlerinden anlamlı derecede düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). Üçlü tarama testinde; AFP için hesapladığımız medyan değerleri tüm haftalarda programdaki medyan değerlerinden düşük, 20. hafta hariç diğer haftalardaki düşüklük anlamlı idi ( $p<0.05$ ). uE3 için hesapladığımız medyan değerleri, 20. hafta hariç programdaki medyan değerlerinden anlamlı olarak yüksek ( $p<0.05$ ), 20. hafta medyan değeri program medyan değerinden düşük fakat fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.  $\beta$ -hCG için hesapladığımız medyan değerleri 16, 19 ve 20. haftalarda istatistiksel olarak farklı ( $p<0.05$ ), 15, 17 ve 18. haftalarda ise farklılık anlamsızdı (Tablo 4). Tablo 3 ve Tablo 4'deki medyan değerlerinin haftalara göre dağılımları şekil 1 ve 2'de görsel olarak sunuldu.

Çalışmaya dahil olan tüm gebelere verilen raporlar değerlendirilip riskli rapor edilen gebelerin oranlarına bakıldı. İkili tarama testi çalışmaya dahil olan 5306 gebeden %1.5'i (78 gebe) programda mevcut medyan değerleri kullanılarak Down Sendromu açısından riskli rapor edilmişti. Riskli olarak rapor edilme oranı 35 yaş

üzeri olan toplam 801 gebede %5.9 (48 gebe) idi. Üçlü tarama testi çalışmaya dahil olan 5909 gebeden %5.9'u (353 gebe) programda mevcut medyan değerleri kullanılarak Down Sendromu açısından riskli rapor edilmişti. Riskli olarak rapor edilme oranı 35 yaş üzeri olan toplam 875 gebede %16.8 (147 gebe) idi.

Yeni hesaplanan medyan değerleri kullanılarak hastalarımız için tekrar risk hesaplaması yapıldığında ikili tarama testinde riskli rapor edilmiş 23 gebe, üçlü tarama testinde riskli rapor edilmiş 7 gebe risk sınırları dışına çıktı. Daha önce program tarafından risksiz rapor edilen 1 gebe ikili tarama testinde, 11 gebe üçlü tarama testinde riskli sınırlar içine girdi. Yeni medyan değerlerini kullanarak hesaplama yapıldığında ikili tarama testinde riskli rapor edilme oranı %1.1, üçlü tarama testinde %6.04 oldu. 35 yaş üzeri gebelerde riskli rapor edilme oranı ise ikili tarama testinde %7.8, üçlü tarama testinde %16.5 oldu.

## Tartışma

Günümüzde gebelik yaşının da artması ile rutin kullanıma girmiş olan ikili ve üçlü tarama testleri yüksek risk rapor edildiğinde girişimsel uygulama olan amniyosentez kararına götürdüğü için önemli testlerdir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonuçlar gebenin hayatını olumsuz yönde etkileyebilir [8,9].

Doğurganlık oranının yüksek olduğu Adıyaman bölgesinde yapılan bu çalışmada ilk olarak gebelerin yaş dağılımları incelendi. İkili tarama testi yapılan 5306 gebenin %1.96'sı ( $n=104$ ) 18 yaş ve altında, %15,1'i ( $n=801$ ) 35 yaş üzerinde idi. Üçlü tarama testi yapılan 5909 gebenin %2.08'i ( $n=123$ ) 18 yaş ve altında, %14.8 ( $n=876$ ) 35 yaş üzerinde idi. Kaya ve arkadaşları Diyarbakır bölgesinde yaptıkları çalışmada üçlü testte yanlış pozitiflik ve kromozom anomalilerini öngörme oranını literatürle uyumlu bulmuşlardır. Çalışmada doğurganlık ve geç gebelik oranının yüksek olduğu bölgede ekonomik şartlar dikkate alındığında girişimsel test sayısını azaltmak amacı ile tarama testlerine öncelik verilmesi ve genç yaştaki gebelere bu testlerin önerilmesinin önemi vurgulanmıştır [10].

Çalışmamıza dahil olan tüm gebeleri değerlendirdiğimizde ikili tarama testi yapılanların %1.5'ine ( $n=78$ ), üçlü tarama testi yapılanların %5.9'una ( $n=353$ ) Down Sendromu açısından riskli raporu verildiği görüldü. Gebeleri 35 yaş üstü ve altı olarak gruplandırdığımızda, 35 yaş üstü gebeliklerde Down Sendromu açısından riskli raporu verilenlerin oranı ikili tarama testi için 801 gebenin %5.9'u ( $n=48$ ), üçlü tarama testi için 875 gebenin %16.8'i ( $n=147$ ) idi. Bu oranlar da gebelik yaşı, Down Sendromu riski ilişkisini destekler nitelikte idi [11].

Laboratuvarlar farklı cihazlar ve farklı üretici firmalara ait kitlerle biyokimyasal ölçümler yapmaktadır. Her laboratuvar kendi seçtiği tarama protokolünde bulunan biyokimyasal belirteçleri çalışır ve risk değerlendirmesini farklı bilgisayar programları ile hesaplar. Literatürde farklı cihazların karşılaştırmasının yapıldığı yayınlar

**Tablo 1.** İkili tarama testi çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik ve biyokimyasal verileri

|                | Ortalama ± SD   | Minimum-Maksimum |
|----------------|-----------------|------------------|
| Yaş            | 28.9±5.5        | 12.3-48.6        |
| Ağırlık (kg)   | 62.8±10.9       | 40.2-113.4       |
| PAPP-A (ng/mL) | 1023.6± 701.2   | 33.8-4635        |
| β-hCG (mIU/mL) | 80147.9±39395.2 | 402.3-691143     |
| NT (mm)        | 1.26± 0.3       | 0.1-4.7          |
| PAPP-A MoM     | 1±0.62          | 0.01-5.93        |
| β-hCG MoM      | 0.94±0.45       | 0.01-7.69        |
| NT MoM         | 0.82±0.19       | 0.06-5.18        |

**Tablo 2.** Üçlü tarama testi çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik ve biyokimyasal verileri

|                | Ortalama ± SD       | Minimum-Maksimum |
|----------------|---------------------|------------------|
| Yaş            | 28.9±5.5            | 12.9-49          |
| Ağırlık (kg)   | 64.9±10.9           | 40.8-118.6       |
| AFP (IU/mL)    | 39.42 ± 26.57       | 5.4-825.1        |
| uE3 (nmol/L)   | 1.33 ± 2.61         | 0.07-108.3       |
| β-hCG (mIU/mL) | 28890.31 ± 20668.47 | 1091-304638      |
| AFP MoM        | 1.02 ± 0.7          | 0.19-25.92       |
| uE3 MoM        | 1.37 ± 2.96         | 0.1-121.47       |
| β-hCG MoM      | 1.07 ± 0.73         | 0.06-11.02       |

**Tablo 3.** Gebelik haftasına göre ikili tarama testi medyan değerleri

| Gebelik Haftası | Vaka Sayısı | b-hCG (mIU/mL)         |                    |           | PAPP-A (ng/mL)         |                    |           |
|-----------------|-------------|------------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------------------|-----------|
|                 |             | Yeni Hesaplanan Medyan | Programdaki Medyan | p değeri* | Yeni Hesaplanan Medyan | Programdaki Medyan | p değeri* |
| 11              | 1429        | 81362                  | 93600.0            | 0.0001    | 561.2                  | 740.1              | 0.0001    |
| 12              | 2597        | 73837                  | 82000.0            | 0.0001    | 854.6                  | 959.3              | 0.002     |
| 13              | 1280        | 61512                  | 79000.0            | 0.0001    | 1228.4                 | 1498.0             | 0.0001    |

\*Wilcoxon testi

**Tablo 4.** Gebelik haftasına göre üçlü tarama testi medyan değerleri

| Gebelik Haftası | Vaka Sayısı | b-hCG (mIU/mL)         |                    |           | AFP (IU/mL)            |                    |           | uE3 (ng/mL)            |                    |           |
|-----------------|-------------|------------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------------------|-----------|------------------------|--------------------|-----------|
|                 |             | Yeni Hesaplanan Medyan | Programdaki Medyan | p değeri* | Yeni Hesaplanan Medyan | Programdaki Medyan | p değeri* | Yeni Hesaplanan Medyan | Programdaki Medyan | p değeri* |
| 15              | 1273        | 31405.0                | 33307.0            | 1.00      | 28.3                   | 31.3               | 0.00      | 0.83                   | 0.66               | 0.00      |
| 16              | 1582        | 26148.0                | 28821.7            | 0.00      | 32.6                   | 35.4               | 0.00      | 1.04                   | 0.82               | 0.00      |
| 17              | 1512        | 22545.0                | 24763.3            | 0.07      | 36.5                   | 40.0               | 0.00      | 1.25                   | 1.02               | 0.00      |
| 18              | 1104        | 20409.5                | 21091.1            | 0.16      | 40.6                   | 45.2               | 0.00      | 1.53                   | 1.28               | 0.00      |
| 19              | 349         | 18983.0                | 17768.4            | 0.00      | 46.5                   | 51.1               | 0.00      | 1.79                   | 1.60               | 0.00      |
| 20              | 89          | 15190.0                | 14761.9            | 0.01      | 53.4                   | 57.7               | 0.79      | 1.96                   | 2.00               | 0.98      |

\*Wilcoxon test

**Tablo 5.** Türkiye'nin farklı bölgelerinde hesaplanmış gebelik haftasına göre üçlü tarama testi medyan değerleri

| AFP (IU/mL)     |          |                     |                                      |                     |                                     |                     |                                |                     |
|-----------------|----------|---------------------|--------------------------------------|---------------------|-------------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
|                 | Adıyaman |                     | Şanlı ve ark.<br>[14]<br>Eskişehir   |                     | Akalin ve ark.<br>[15]<br>Antalya   |                     | Yılmaz A.<br>[16]<br>Erzurum   |                     |
| Gebelik Haftası | n        | AFP medyan değeri   | n                                    | AFP medyan değeri   | *n                                  | AFP medyan değeri   | n                              | AFP medyan değeri   |
| 15              | 1273     | 28.3                | 241                                  | 29.2                |                                     |                     | 58                             | 24.6                |
| 16              | 1582     | 32.6                | 869                                  | 31                  |                                     | 30.1                | 588                            | 27.31               |
| 17              | 1512     | 36.5                | 2210                                 | 32.3                |                                     | 31.8                | 932                            | 32.11               |
| 18              | 1104     | 40.6                | 1528                                 | 34                  |                                     | 38.1                | 507                            | 35.62               |
| 19              | 349      | 46.5                | 562                                  | 36                  |                                     | 44.4                | 364                            | 41.85               |
| 20              | 89       | 53.4                | 242                                  | 35.9                |                                     |                     | 47                             | 46.8                |
| b-hCG (mIU/mL)  |          |                     |                                      |                     |                                     |                     |                                |                     |
|                 | Adıyaman |                     | Şanlı ve ark.<br>[14]<br>Eskişehir   |                     | Akalin ve ark.<br>[15]<br>Antalya   |                     | Yılmaz A.<br>[16]<br>Erzurum   |                     |
| Gebelik Haftası | n        | b-hCG medyan değeri | n                                    | b-hCG medyan değeri | *n                                  | b-hCG medyan değeri | n                              | b-hCG medyan değeri |
| 15              | 1273     | 31405               | 241                                  | 26402               |                                     |                     | 58                             | 30134               |
| 16              | 1582     | 26148               | 869                                  | 26604               |                                     | 25000               | 588                            | 26296               |
| 17              | 1512     | 22545               | 2210                                 | 24267               |                                     | 20803               | 932                            | 23508               |
| 18              | 1104     | 20409.5             | 1528                                 | 24362               |                                     | 18026               | 507                            | 19342               |
| 19              | 349      | 18983               | 562                                  | 24213               |                                     | 16340               | 364                            | 19213               |
| 20              | 89       | 15190               | 242                                  | 22737               |                                     |                     | 47                             | 17884               |
| uE3 (ng/mL)     |          |                     |                                      |                     |                                     |                     |                                |                     |
|                 | Adıyaman |                     | Şanlı ve ark.<br>[14]<br>Eskişehir** |                     | Akalin ve ark.<br>[15]<br>Antalya** |                     | Yılmaz A.<br>[16]<br>Erzurum** |                     |
| Gebelik Haftası | n        | uE3 medyan değeri   | n                                    | uE3 medyan değeri   | *n                                  | uE3 medyan değeri   | n                              | uE3 medyan değeri   |
| 15              | 1273     | 0.83                | 241                                  | 0.35                |                                     |                     | 58                             | 0.6                 |
| 16              | 1582     | 1.04                | 869                                  | 0.56                |                                     | 0.6                 | 588                            | 0.76                |
| 17              | 1512     | 1.25                | 2210                                 | 0.87                |                                     | 0.82                | 932                            | 1.02                |
| 18              | 1104     | 1.53                | 1528                                 | 1.28                |                                     | 0.92                | 507                            | 1.35                |
| 19              | 349      | 1.79                | 562                                  | 1.66                |                                     | 1.21                | 364                            | 1.66                |
| 20              | 89       | 1.96                | 242                                  | 2.1                 |                                     |                     | 47                             | 1.9                 |

\*Akalin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada toplam 1130 gebe değerlendirilmiş olup bunların gebelik haftalarına göre dağılımları belirtilmemiştir.

\*\*Ölçümler Immulite 2000 ve Immulite One (Diagnostic Products Corporation, ABD) cihazlarında yapılmış, uE3 medyan değerlerinin birimleri 3.47 ye bölünerek nmol/L'den ng/mL'ye çevrilmiştir.

mevcuttur. Lee ve arkadaşları yaptıkları çalışmada dörtlü tarama testi yapılan 788 gebenin serumlarını Unicel DXI 800 ve Immulite 2000 cihazlarında çalışmışlar ve AFP,  $\beta$ -hCG, uE3 değerleri arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [12]. Seçilen bilgisayar programları risk hesaplaması yaparken farklı algoritmalar kullanır. Risk hesaplamasında programlar çok değişkenli matematik kurallarını kullanırlar ve algoritmanın her basamağında kullanılan değişkenler sonucu etkiler. Sonuçların kalitesi biyokimyasal testlerin analitik performansı, gebenin yaş ve hamilelik zamanının programa doğru kaydedilmesi, programdaki medyan ve MoM değerlerinin popülasyona ait değerler olması gibi değişkenlere bağlıdır. Vranken ve arkadaşlarının Belçika'da yaptıkları çalışmada 862 üçlü test serum örneği çalışılarak popülasyona spesifik medyan değerleri hesaplanmış ve bu değerler benzer kesinlik değerlerine sahip aynı analitik cihazı kullanarak hesaplanan farklı ülke değerleri (Kanada, Almanya, İngiltere ve ABD) ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada tüm ülke değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark tüm preanalitik faktörlerin yanı sıra coğrafi farklılıklarla açıklanmıştır [13]. Vranken ve arkadaşları gestasyonel yaşa spesifik medyan değerleri hesaplanmasında birinci dereceden log-lineer eşitlik hesaplamasının kullanılmasını önermektedirler. Bizim çalışmamızda da; popülasyona ait medyan değerleri birinci dereceden log-lineer eşitliği kullanarak hesaplandı.

Gebelik haftasına spesifik medyan değerleri karşılaştırıldığında Benn ve arkadaşları [7] gibi Vranken ve arkadaşları da AFP ve  $\beta$ -hCG medyan değerleri farklılıklarını etnik kökene bağlamışlardır. uE3 deki farklılığın açıklanması daha komplikedir, literatürde Beyaz ve Afrika kökenli Amerikalılardaki farklılık anlamlı değil iken beyaz, ispanyol kökenli ve asya kökenliler arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Tarama programları risk değerlendirmesinde o bölgeye ya da o laboratuara ait medyan değerlerinin kullanılmasının tarama testleri performansını arttırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Bizim ülkemizde de yerel medyan değerlerini tespit etmeye yönelik farklı cihazların ve programların kullanıldığı yayınlar mevcuttur [14-16]. Şanlı ve arkadaşları 5556 gebenin üçlü test verilerini değerlendirdikleri çalışmalarında Eskişehir bölgesi medyan değerlerini hesaplamışlar ve 17-20. gebelik haftası için hesapladıkları yeni medyan değerlerini kullandıkları programdaki medyan değerlerinden anlamlı olarak farklı bulmuşlardır [14]. Tablo 5'te çalışmamızda hesapladığımız medyan değerleri ile ülkemizin farklı bölgelerinden (Eskişehir, Antalya, Erzurum) yapılan yayınlarda hesaplanan medyan değerleri özet olarak gösterilmektedir. Çalışmamızdaki hormon değerleri diğer bölgelerden genel olarak daha yüksek bulunmuştur. Tüm çalışmalarda medyan değerleri arasındaki farklılıklar kullanılan cihaza, çalışmada değerlendirilen denek sayısına ve etnik kökene bağlı olabilir. Adıyaman bölgesi çok göç almamış ve hem coğrafi hem etnik açıdan diğer çalışmalara

rın yapıldığı bölgelerden farklılık göstermektedir. Literatüre yeni katkılarla bu farklılıklar daha geniş kapsamlı değerlendirilebilir.

Bizim çalışmamızda da; yeni hesaplanan medyan değerleri kullanılarak hastalarımız için tekrar Down Sendromu açısından risk hesaplaması yapıldığında özellikle daha erken gebelik haftalarında yaygın olarak kullanılan ikili tarama testinde risk oranlarımızın değiştiği gözlemlendi. İkili tarama testinde riskli rapor edilmiş 23 gebe, üçlü tarama testinde riskli rapor edilmiş 7 gebe risk sınırları dışına çıktı. Daha önce program tarafından risksiz rapor edilen 1 gebe ikili tarama testinde, 11 gebe üçlü tarama testinde riskli sınırlar içine girdi. Yeni medyan değerlerini kullanarak hesaplama yaptığımızda ikili tarama testinde riskli rapor edilme oranı %1.5 iken %1.1, üçlü tarama testinde %5.09 iken %6.04 oldu. 35 yaş üzeri gebelerde riskli rapor edilme oranı ise yeni medyan değerleri ile ikili tarama testinde %5.9 iken %7.8, üçlü tarama testinde %16.8 iken %16.5 oldu. Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak bizde bu çalışmamızda risk hesaplamasında yerel medyan değerlerinin kullanılmasının prenatal tarama testlerinin performansını etkilediğini saptamış olduk [14-16].

Amniyosentez kararı, gebenin doktoru ile beraber aldığı psikolojik bir ön hazırlığın gerektiği çok az oranda düşük riski taşıyan bir karar olduğundan laboratuvarların tarama testi sonucu verirken aldıkları sorumluluk önemlidir. Çalışmamızda bölgemizdeki gebelerin nüfus kayıtlarının eksik olabileceği göz önüne alınarak formlar teslim alınırken gebenin gerçek doğum tarihi öğrenilip kaydedilmiştir. Bazı programlar gebenin ağırlığı olmadan da risk hesaplaması yapmaktadır, fakat gebenin ağırlığının düzeltme faktörü olarak kullanılıp hesaplanan risk analizleri daha güvenilirdir [17]. Bu yüzden çalışmamızda formlar laboratuvarında teslim alınırken eksik bilgiler kontrol edilmiş gebenin ağırlığı formda eksik ise tamamlanmıştır.

Risk hesaplamalarının doğruluğu yüksek risk çıkan gebelerin takibinde de önemlidir. Yapılan çalışmalarda komplikasyonlu gebelikler ile maternal serum  $\beta$ -hCG ve AFP değerleri arasında yakın ilişki saptanmıştır. Üçlü tarama testleri sonucu Down Sendromu açısından yüksek riskli rapor edilen ve amniyosentez ile herhangi bir kromozomal anomali saptanmayan gebelerde maternal ve fetal komplikasyonların (erken doğum, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme geriliği, perinatal fetüs ölümü) artabileceği yönünde çalışmalar vardır [18,19]. Bu nedenle bu yüksek riskli olguların gebelik boyunca dikkatli takip edilmeleri gerektiği belirtilmektedir.

Sonuç olarak; çalışmamız literatürle uyumlu olarak, bölgemize ait medyan değerlerinin oluşturulmasının gerekliliğini göstermiştir. Bundan sonraki aşama da bölgemiz ve diğer bölge verilerini karşılaştırmalı olarak varsa (mümkünse) amniyosentez verileri ile birlikte detaylı olarak incelenmek olmalıdır. Gebelik takibini etkileyebilecek bir sonuç verirken bize düşen titiz çalışma ve doğru sonuçları vermektir.

## Etik Konular

Bu çalışma için Adıyaman Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Biyomedikal Araştırmalar Etik Kurulundan 28/02/2012 tarihli 2012/02-4.12 sayılı kararı ile onay alınmıştır.

## Bilgi ve Teşekkür

Bu çalışma Türk Klinik Biyokimya Derneğinin XII. Ulusal Biyokimya Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların çıkar çatışması bulunmamaktadır.

## Kaynaklar

- [1] Wald N J, Cuckle H. AFP and age screening for Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1988; 31(1):197–209.
- [2] Canick J A , Lambert-Messerlian G M, Palomaki G E, Neveux L M, Malone F D et al. , for the First and Second Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Trial Research Consortium. Comparison of Serum Markers in First-Trimester Down Syndrome Screening. *Obstetrics and Gynecology*. 2006; 108(5):1192-99
- [3] Wald N J, Rodeck C, Hackshaw A K, Walters J, Chitty L et al. First and second trimester antenatal screening for Down's syndrome: the results of the Serum, Urine and Ultrasound Screening Study (SURUSS). *Journal of Medical Screening*. 2003; 10(2):56-104
- [4] Reynolds T. The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance. *International Journal of Women Health*. 2010; 9 (2): 83-88.
- [5] Malone F D, Canick J A, Ball R H, Nyberg D A, Comstock C H et al. for the First- and Second-Trimester Evaluation of Risk (FASTER) Research Consortium. First-Trimester or Second-Trimester Screening, or Both, for Down's Syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 2005; 353(19): 2001-11
- [6] Watt H C, Wald N J, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down syndrome. *Prenatal Diagnosis*. 1996; 16(8):691-698
- [7] Benn PA, Clive J M, Collins R. Medians for second-trimester maternal serum a-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clinical Chemistry*. 1997; 43(2):333-337
- [8] Marteau T M, Cook R, Kidd J, Michie S, Johnston M et. al. The psychological effects of false-positive results in prenatal screening for fetal abnormality: A prospective study. *Prenatal Diagnosis*. 1992; 12(3): 205-214
- [9] Newberger D S. Down Syndrome: Prenatal Risk Assessment and Diagnosis. *American Academy of Family Physicians*. 2000; 15;62(4):825-832
- [10] Kaya H, Cerci SS, Komek H, Yayla M, Alp MN, Oral D. Bölge-miz Gebelerinde Triple Test ile Prenatal Tarama Sonuçları ve Sitogenetik Değerlendirilmeleri. *Perinatoloji Dergisi*. 2004; 12(1): 38-42.
- [11] Kupperman M, Goldberg J D, Nease R F, Washington A E. Who should be offered prenatal diagnosis? The 35-year-old question. *American Journal of Public Health*. 1999; 89(2):160-3
- [12] Lee J H, Park Y, Suh B, Song S, Kwon O H et al. Performance Characteristics of the UniCel DxI 800 Immunoassay for the Maternal Serum Quadruple Test, Including Median Values for Each Week of Gestation, in Korean Women. *Korean J Lab*. 2010; 30:126-32
- [13] Vranken G, Reynolds T, Nueten J Van. Medians for second-trimester maternal serum markers: geographical differences and variation caused by median multiples-of-median equations. *Journal of Clinical Pathology*. 2006; 59:639-644
- [14] Şanlı D B, Kartkaya K. Eskişehir Bölgesinde Üçlü Test Tarama Parametrelerinin Medyan Düzeylerinin Belirlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2011; 36 (1) ; 50–54
- [15] Akalın N, Arıkan S. Üçlü Test Tarama Belirteçlerinin Bölgemize Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. *Perinatoloji Dergisi*. 2007;15 (1): 12–19.
- [16] Yılmaz A. Erzurum Bölgesinde Üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009; 7(2): 37-41.
- [17] Reynolds TM, Vranken G, Van Nueten J. Weight correction of MoM values which method? *Journal of Clinical Pathology*. 2006; 59(7): 753-8.
- [18] Yaron Y, Cherry M, Kramer R L, O'Brien J E, Hallak M et al. Second-trimester maternal serum marker screening: Maternal serum a-fetoprotein, β-human chorionic gonadotropin, estriol, and their various combinations as predictors of pregnancy outcome. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;181:968-974
- [19] Sağol S, Vidinli H, Asena U. Üçlü Test ile Down Sendromu Taraması Yapılan Gebelerde Yanlış Pozitiflik ve Obstetrik Komplikasyon İlişkisi. *Ege Tıp Dergisi*. 2000; 39 (2): 121-125