

İlk Trimester Tarama Testi Parametrelerinin Kayseri Bölgesi İçin Güncel Medyan Değerleri

The Current Median Values of First Trimester Screening Test Parameters for Kayseri Region

Nahide Ekici Günay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Kayseri, Türkiye

Başvuru Tarihi: 24 Mart 2019

Kabul Tarihi: 29 Ağustos 2019

ÖZET

Amaç: Kayseri bölgesi için, ilk trimester tarama testinde kullanılan hormon parametrelerinin güncel medyan değerlerini hesaplamak, bu medyanları tarama testi raporlarında kullanılan yazılım programında kullanılan medyanlar ve benzer çalışmalarla bulunan diğer bölgelerin medyanları ile karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: 2018 yılında başvuran 1108 gebenin prenatal ikili tarama testi ölçümleri kullanıldı. Gebelerin demografik verileri ile birlikte sβ-hCG (serbest beta-human koryonik gonadotropin) ve PAPP-A (gebelikle ilişkili plazma protein A) düzeyleri kaydedildi. Rapor vermede kullanılan programa girilmiş olan haftalık medyan değerlerine göre hesaplanan medyanların katları (MoM) ile yeni hesaplanan medyanlara göre bulunan MoM değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Tarama testlerinde kullanılan free β-HCG'nin 12. gebelik haftası ile PAPP-A'nın 11 ve 12.hafta medyan değerleri, güncel medyanlardan anlamlı olarak farklı ve düşük olarak bulundu (sırasıyla $p<0.001$ ve $p<0.001$). Güncel medyanlara göre hesaplanan MoM değerleri ise her iki parametre ve tüm haftalar için anlamlı olarak farklı ve yüksekti ($p<0.001$). Daha önce riskli olarak raporlanan toplam gebe sayısı 5 iken, yeni free βHCG medyan değerlerine göre daha önce risksiz olarak tesbit edilen 11.hafta gebelerinden 2, 12. hafta gebelerinden 5 ve 13. hafta gebelerinden 1 tanesi (toplam 8) gebe daha Down Sendromu için artan riskli gebelik olarak değerlendirildi. Programa göre PAPP-A değeri <0.5 MoM olarak raporlanan 159 gebe sayısı ise güncel medyanlardan sonra 128 olarak bulundu.

Elazığ bölgesi, parametrelerin medyanları bakımından tüm haftalarda Kayseri ile farksız iken en yüksek % biaslar PAPP-A bakımından Mersin, freeβ-hCG bakımından ise sırasıyla Van, Eskişehir, Mersin ve İstanbul bölgeleriyle farklı ve düşük olduğu görüldü ($p<0,001$).

Sonuç: Bölgelere ait güncel medyan değerlerinin kullanılması prenatal tarama testlerinin performansını artıracaktır.

Anahtar sözcükler: ikili tarama testi; bölgesel medyan; prenatal tanı; serbest b-hCG; PAPP-A.

Yazışma adresi: Nahide Ekici Günay

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Kayseri Şehir Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Kliniği, Kayseri, Türkiye

e-mail: edihan30@yahoo.com

ORCID ID: 0000-0002-3041-7427

ABSTRACT

Aim: To determine the current median values for hormone parameters used in first trimester screening test for Kayseri province and to compare the median values with those in the software used for reporting of screening test and those detected for other regions found with similar studies.

Material and Methods: The data from first trimester screening tests of 1108 pregnant women admitted in 2018 were used in the study. Free β -hCG (free, beta human chorionic gonadotropin) and PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein A) levels were recorded together with demographic characteristics for pregnant women. We compared MoM values calculated based on weekly median values in the software and newly calculated MoM values.

Results: Median values for β -hCG on week 12 and for PAPP-A on week 11 or 12 in the screening tests were significantly lower than current median values ($p < 0.001$ and $p < 0.001$, respectively). MoM values calculated according current median values were significantly higher in both parameters at all time points ($p < 0.001$). The number of pregnant women reported to be at risk was 5 previously while of the pregnant women who were reported to have no risk, additional 8 pregnant women were considered as at risk for Down syndrome according to new median values for free β -hCG including 2 pregnant women from week 11, 5 pregnant from week 12 and 1 pregnant women from week 13. The number of pregnant women reported to have PAPP-A value < 0.5 MoM was 159 according to median values used in the software but it was decreased to 128 according to current median values. Elazığ province did not differ from Kayseri province regarding median values at all values while highest percent bias were found in Mersin regarding PAPP-A. For free β -hCG, median values for Kayseri were found to be significantly lower from Van, Eskişehir, Mersin and İstanbul provinces at all weeks ($p < 0.001$).

Conclusion: The use of current median values will improve performance of prenatal screening tests.

Key Words: first trimester screening test; regional median; prenatal diagnosis; free β -hCG; PAPP-A.

GİRİŞ

İlk trimester tarama testi olarak da bilinen ikili test, Down sendromu ve Trizomi 18 adı verilen kalıtsal hastalıklara sahip fetüsleri saptamak amacıyla gebeliğin 11-13. haftasında yapılan bir tarama testidir.

En yaygın kromozom bozukluğu olan Down sendromunun prevalansı populasyonlara göre değişiklik göstermektedir. Bu oran her 10.000 doğum için Amerika'da 14.47, İrlanda'da 13.1, Hollanda'da 7.7, İngilterede 6.1 ve Türkiye'de ise 9.07 olarak bildirilmiştir (1-3).

İkili test, trofoblastlarca sentezlenen PAPP-A ve sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenen free β -hCG düzeyleri, anne yaşı ve fetal NT'nin bir prenatal risk hesaplama sistemi aracılığı ile kombine edilerek o gebeliğe özgü risk oranının verilmesi prensibine dayanır. Testte yüksek riskli sonuçların çıkması fetal anomalinin kanıtı değildir. Riskin düşük çıkması da fetal anomali olmadığını garanti etmez. Tanı koydurucu olmayan bu test, yüksek fiziksel veya zeka engelli bebek doğurma riskini belirleyerek

kesin tanıya götüren ileri invaziv tanısal testlere yönlendirmeyi sağlar (4).

Amniosentez, koryon villus biyopsisi ve kordosentez yüzde yüz doğrulukta fetal kromozomal anöplodiyi belirler. Ancak, amniyosenteze bağlı gebelik kayıplarının 1/100 ile 1/500 arasında olduğu bildirilmiştir. Amniyosentez ve koryon villus biopsisi ilişkili komplikasyonlar arasında amniyotik sıvı sızıntısı, anneden bebeğe enfeksiyon geçişi, Rh sensitizasyonu, düşük ayak, kalça çıkığı ve akciğer problemleri rapor edilmiştir (5).

İlk trimester biyokimyasal belirteçlerinin kromozomal anomali taramasına ek olarak gebelik komplikasyonlarını da öngörebileceği ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (6, 7). Düşük PAPP-A düzeylerinin erken doğum ve preeklamsi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (8, 9).

Merkezler arasında maternal serum test parametrelerinin ölçüm değerlerinde görülen farklılıklar nedeniyle sonuçlar medyanların katları (multiples of median, MoM) şeklinde raporlandırılır. Free β -hCG ve PAPP-A ölçüm değerleri, ölçüm metodları, toplumsal gene-

tik farklılıklarlar ve gestasyonel yaş ile birlikte değişebilir (10). Medyan değerlerinin farklı bölge popülasyonlarında birbirinden farklı olabilmektedir. Aynı zamanda hesaplanan bölge medyanlarının firma tarafından önceden belirlenen medyan değerlerinden farklı olabildiğinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır (11).

Doğum öncesi tarama laboratuvarının temel görevlerinden biri, başka bir kaynaktan elde edilen medyan değerlerin toplum medyanları ile uyumlu olduğunu ortaya koymaktır. Hatalı medyan değerleri laboratuvar performansını etkiler. Raporlamada kullanılan yazılım programında laboratuvarın hizmet verdiği bölgeye spesifik ve güncel medyan değerlerin kullanılması gerekmektedir.

Tarama yöntemlerinde kullanılan topluma spesifik medyanlarının güncel ve güvenilir olması, gebelik komplikasyonlarına erken yaklaşım ve girişimsel değerlendirmelerle ilişkili normal fetüs kaybının azalması bakımından da önemlidir.

Bu çalışmada amacımız, gebelikte ilk trimester tarama parametrelerinin bölgemiz popülasyonu için medyan değerlerini belirleyerek, bulunan medyanların Prisca medyanları ile uyumlu olup olmadığına karar vermektir. Ayrıca Prisca medyanlarına göre riskli gebelikleri yeni bölgesel medyan değerleri yoluyla yeniden değerlendirerek karşılaştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada 2018 yılı boyunca Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi Doğumevi Kliniğine başvuran 11 -13 gebelik haftalarındaki (11 hafta+ 0 gün ve 13 hafta+6 gün) gebelerin prenatal ikili serum tarama testi ölçümleri kaydedildi. Ultrasonografik fetal Crown Rump Length (CRL) ölçümleri gebelik haftalarının belirlenme kriteri olarak belirlendi. Priska programında artan riskli olarak raporlanmış gebeler ile hormon düzeyleri açısından riskli çıkan gebeler (β -hCG düzeyi 2.5 MoM ve üzeri PAPP-A, uE3 ve AFP 0.5 MoM ve altı) çalışmadan dışlandı. İkiz gebeler, gestasyonel diabetes tesbit edilmiş ve daha önceden

diabetes tanısı almış olan gebeler, in vitro fertilizasyon yöntemi kullanılan gebeler ve sigara içen gebeler de çalışmadan dışlandı. İkili tarama testinde artan riskli olan vakaların değerlendirilmesi Down Sendromu için 1/250 olarak belirlendi.

Immulate 2000 XPi Immunoassay System (Siemens, Los Angeles, ABD) kullanılarak solid faz, kemiluminesans immunometrik sandviç yöntemi ile serum free β -hCG ve PAPP-A ölçümleri gerçekleştirildi.

Gebelerin yaşı, kilosu, gebelik haftası, diyabet, sigara içme durumu, fetal ense saydamlığı (NT), CRL değerleri, ikili tarama serum parametreleri olan free β -hCG ve PAPP-A ölçüm değerleri ile birlikte PRISCA 5.0 (Prenatal Risk Hesaplama, TYPOLOG Software/ GmBH, Hamburg, Almanya) paket programda değerlendirildi. Gebelerin free β -hCG ve PAPP-A düzeyleri ile aynı gebelik haftası için Priska programı tarafından Türkiye'deki beş ayrı merkezin verilerinin birleştirilmesi ile oluşturulmuş normal popülasyon medyan havuzu değerleri kullanılarak verilen MoM değerleri kaydedildi. Daha sonra gebelerin medyan değerleri bulunarak yeni MoM değerleri hesaplandı. Priska programında verilen medyan ve hastalara ait MoM değerleri, bulunan güncel medyan ve MoM değerleri ile karşılaştırılarak yüzde biaslar hesaplandı. Yeni hesaplanan bölgesel medyan değerleri ve Immulate 2000 analizörü ile parametreleri çalışılan ve aynı programı kullanan Eskişehir, Mersin, Elazığ, Van, Bursa ve İstanbul bölgelerinin medyan değerlerinin araştırıldığı çalışmaların medyanları karşılaştırıldı.

Değişkenlerin normallik varsayımları Kolmogorov-Smirnov testi ve Q-Q Plot grafikleri ile test edildi. Verilere ait mean, medyan, minimum-maksimum ve çeyrek açıklığı (IQR) değerleri tanımlayıcı istatistikler kullanılarak hesaplandı. Her bir gebelik haftası için hesaplanan medyan değerleri ile bilgisayar programından elde edilen medyan değerleri arasındaki fark One-Sample Wilcoxon Signed Rank test ile değerlendirildi. Elde edilen güncel medyanlar ve Priska programında verilen medyanlar arasındaki yüzde bias, Microsoft Office 2010, Microsoft, Redmond,

WA, USA kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

medyanlar arası % bias= $((Priska \text{ medyan} - \text{Güncel medyan}) * 100) / (Priska \text{ medyan})$

Güncel medyanlar ile diğer bölgelerin benzer çalışmaları arasındaki medyanların bias yüzdesi aşağıdaki formül ile hesaplandı:

bölgeler arası % bias= $((Kayseri \text{ medyan} - \text{diğer bölge medyan}) * 100) / (Kayseri \text{ medyan})$

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma, medyan, minimum-maksimum olarak ifade edildi. İstatistiksel analizlerde SPSS 21 (SPSS Inc Chicago, IL) paket programı kullanıldı. Bölgeler arası medyanların karşılaştırılmasında, Analyse-it Version 2.20 paket programı ile non-parametrik Sign test kullanılarak veriler arasındaki fark değerlendirildi. $p < 0,05$ anlamlı fark olarak kabul edildi.

Çalışmadan önce, gebelerin klinik kayıtlarını gözden geçirmek için Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Etik Komitesi'nin onayı alındı.

BULGULAR

Birinci trimester tarama testi sonuçları artan risk olarak raporlanmamış olan toplam 1108 gebe çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların gebelik haftalarına göre demografik verileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Haftalara göre free β HCG için hesaplanan bölge medyan değerleri Prisca programı tarafından sağlanan medyan değerleri ile karşılaştırıldığında 11 ve 13. Hafta için anlamlı fark yoktu. 12. hafta için ise free β HCG medyan değerleri anlamlı olarak farklı ($p < 0,001$) ve Prisca programı medyan değerinin güncel medyan değerine göre yüksek (free β HCG için % bias= 20,1) bulundu. PAPP-A bakımından haftalara göre Prisca programında kullanılan medyan, yeni hesaplanan bölge medyanları karşılaştırıldığında ise 11 ve 12. haftalar için anlamlı olarak farklı ve yüksek idi (11. Hafta PAPP-A için % bias=19,2 ve 12.hafta için % bias= 16) (Tablo 2).

Hesaplanan yeni medyanlar kullanılarak haftalara göre yeni MoM değerleri karşılaştırılması Tablo 3'te gösterilmiştir. Buna göre free β HCG ve PAPP-A için gebelerin Prisca programında verilen haftalık MoM ortalamaları, güncel MoM ortalamalarına göre tüm haftalar için anlamlı farklı ve düşük olarak bulundu ($p < 0,001$). MoM'lar bakımından yüksek yüzde bias farkı free β HCG için 12. Hafta gebelerinde gözlenirken, bu fark PAPP-A için en yüksek olarak 13 gebelik haftasında bulundu.

Yeni free β HCG MoM değerlerine göre gebe verileri Prisca programına girerek incelendiğinde daha önce risksiz olarak tesbit edilen 11. hafta gebelerinden 2, 12. Hafta gebelerinden 5 ve 13. hafta gebelerinden 1 tanesi olacak şekilde toplam 8 gebe Down Sendromu için artan riskli gebelik olarak değerlendirildi.

Kayseri bölgesine ait medyan değerleri Eskişehir, Mersin, Elazığ, Van, Bursa ve İstanbul merkezli yapılan benzer çalışmalarda bulunan medyan değerleri ile karşılaştırıldığında, tüm haftalar için PAPP-A medyan değerleri Eskişehir ve Elazığ medyan değerlerinden farksız iken, Mersin ve Bursa bölgeleri ile tüm haftalarda farklı olarak bulunmuştur. İstanbul bölgesindeki PAPP-A için anlamlı farklılık 11. gebelik haftasında iken, Van bölgesinde 12. ve 13. haftalarda gözlenmiştir (Tablo 4).

Free β -hCG için 11,12 ve 13. haftalardaki medyan değerleri Elazığ ve Bursa bölgelerinden farksız iken, Eskişehir, Van ve İstanbul bölgelerinde 12. hafta medyan değerleri anlamlı olarak farklı idi (Tablo 5).

İncelenen benzer çalışmalar içerisinde Elazığ bölgesi, hem PAPP-A hem de free β -hCG medyanları bakımından tüm haftalarda Kayseri ile farksız olan tek bölge olarak tespit edildi. Kayseri bölgesi medyan değerleri bakımından en yüksek % biaslar PAPP-a bakımından Mersin, free β -hCG bakımından ise sırasıyla Van, Eskişehir, Mersin ve İstanbul bölgeleri medyanları ve düşük olarak bulunmuştur ($p < 0,001$) (12-17).

Tablo 1. İkili tarama testi için çalışmaya dahil edilen gebelerin demografik verileri
Table 1. Demographic data of pregnant included in the study for the double screening test

| | Median ± SE | IQR | Minimum-Maksimum | |
|------------------------------------|---------------------------|--------------|-------------------------|--------------|
| 11. hafta (n=245) | Yaş (yıl) | 26,10 ± 0,51 | 9,8 | 16,4-42,7 |
| | Ağırlık (kg) | 64,00 ± 1,28 | 20 | 45-111 |
| | NT (MoM) | 0,88 ± 0,08 | 0,24 | 0,41-2,86 |
| | CRL (mm) | 51,29 ± 0,04 | 6,8 | 40,5-55,1 |
| | PAPP-A (ng/mL) | 1,60 ± 0,21 | 1,08 | 0,327-8,470 |
| | PAPP-A (MoM) | 1,03 ± 0,07 | 0,59 | 0,22-4,35 |
| | Free β-hCG (ng/mL) | 39,7 ± 0,3 | 34,4 | 9,79-177 |
| | Free β-hCG (MoM) | 1,16 ± 0,68 | 0,73 | 0,21-4,39 |
| 12. hafta (n=546) | Yaş (yıl) | 27,32 ± 0,6 | 9,4 | 15,9-45 |
| | Ağırlık (kg) | 64,00 ± 1,28 | 9,2 | 45-120 |
| | NT (MoM) | 0,83 ± 0,18 | 0,24 | 0,40-1,72 |
| | CRL (mm) | 62,21 ± 0,03 | 5,3 | 55,2-69,7 |
| | PAPP-A (ng/mL) | 2,52 ± 0,28 | 1,86 | 0,523-9,340 |
| | PAPP-A (MoM) | 0,96 ± 0,04 | 0,7 | 0,24-3,63 |
| | Free β-hCG (ng/mL) | 30,3 ± 0,2 | 27,3 | 2,10-163 |
| | Free β-hCG (MoM) | 1,24 ± 0,03 | 0,69 | 0,21-4,19 |
| 13. hafta (n=317) | Yaş (yıl) | 26,1 ± 0,5 | 6,7 | 16-42 |
| | Ağırlık (kg) | 67,9 ± 0,2 | 18,1 | 41-108 |
| | NT (MoM) | 0,77 ± 0,19 | 0,31 | 0,46-1,34 |
| | CRL (mm) | 74,68 ± 0,04 | 4,9 | 68,8-82 |
| | PAPP-A (ng/mL) | 3,81 ± 0,31 | 3,74 | 0,451-15,800 |
| | PAPP-A (MoM) | 1,00 ± 0,02 | 0,64 | 0,150-3,190 |
| | Free β-hCG (ng/mL) | 28,3 ± 0,28 | 23,6 | 7,40-157 |
| | Free β-hCG (MoM) | 1,26 ± 0,08 | 0,68 | 0,15-5,98 |

SE: Standart hata, **IQR:** Interquartile range, **Free β-hCG:** Serbest Human Koryonik Gonadotropin, **PAPP-A:** Pregnancy Associated Plasma Protein-A, **CRL:** Crown rump length, **NT:** Ense kalınlığı **MoM:** Multiples of medians

Tablo 2. İkili test hormonlarının yeni hesaplanan ve Prisca programında verilen medyanlarının karşılaştırılması
Table 2. Comparison of the median of the double test hormones given in the newly calculated and Prisca program

| Free β-hCG (ng/mL) | | | | | |
|---------------------------|-----|---------------|---------------|------------------|--------|
| Gebelik haftası | n | Güncel median | Priska median | p | % bias |
| 11 | 245 | 39,7 | 43,3 | 0,317 | 8,3 |
| 12 | 546 | 30,3 | 37,9 | <0,001 | 20,1 |
| 13 | 317 | 28,3 | 32 | 0,191 | 11,6 |
| PAPP-A (ng/mL) | | | | | |
| Gebelik haftası | n | Güncel median | Priska median | p | % bias |
| 11 | 245 | 1,60 | 1,98 | <0,001 | 19,2 |
| 12 | 546 | 2,52 | 3 | <0,001 | 16,0 |
| 13 | 317 | 3,81 | 4,23 | 0,75 | 9,9 |

Free β-hCG; Serbest Human Koryonik Gonadotropin **PAPP-A;** Pregnancy Associated Plasma Protein-A

Tablo 3. İkili test hormonlarının yeni hesaplanan ve Prisca programından verilen MoM değerlerinin karşılaştırılması
Table 3. Comparison of MoM values obtained from Prisca program and newly calculated from double test hormones

| Free β-hCG (ng/mL) | | | | | |
|---------------------------|-----|-------------------|-------------------|------------------|--------|
| Gebelik haftası | n | Güncel MoM (mean) | Priska MoM (mean) | p | % bias |
| 11 | 245 | 1,16 | 0,98 | <0,001 | -18,4 |
| 12 | 546 | 1,24 | 1,01 | <0,001 | -22,8 |
| 13 | 317 | 1,26 | 1,12 | <0,001 | -12,5 |
| PAPP-A (ng/mL) | | | | | |
| Gebelik haftası | n | Güncel MoM (mean) | Priska MoM (mean) | p | % bias |
| 11 | 245 | 1,19 | 1,03 | <0,001 | -15,5 |
| 12 | 546 | 1,15 | 0,96 | <0,001 | -19,8 |
| 13 | 317 | 1,23 | 1,00 | <0,001 | -23,0 |

MoM; multiples of median, Free β-hCG; Serbest Human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A; Pregnancy Associated Plasma Protein-A.

Tablo 4. PAPP-A'nın Kayseri bölgesi medyan değerlerinin diğer bölgelerin medyan değerleri ile karşılaştırılması
Table 4. Comparison of median values of PAPP-A in Kayseri region with median values of other regions

| | 11. gebelik haftası (Kayseri medyan=1,60) n =245 | P | % bias | 12.gebelik haftası (Kayseri medyan=2,46) n =546 | p | % bias | 13.gebelik haftası (Kayseri medyan = 3,54) n =517 | P | % bias |
|---|---|--------|--------|--|--------|--------|--|--------|--------|
| Eskişehir n11= 403 n12=722 n13=488 | 1,64 | 0,772 | -2,50 | 2,54 | 0,775 | -0,79 | 3,72 | 0,737 | 2,36 |
| Mersin n11= 69 n12=155 n13=79 | 2,2 | <0,001 | -57,50 | 3 | <0,001 | -19,05 | 5,1 | <0,001 | -53,86 |
| Elazığ n 11= 178 n 12=231 n 13=156 | 1,8 | 0,073 | -12,50 | 2,75 | 0,607 | -9,13 | 4,33 | 0,895 | -13,65 |
| Van n 11=205 n 12=601 n 13=486 | 1,57 | 0,177 | 1,88 | 2,12 | <0,001 | 15,87 | 3,06 | <0,001 | 19,69 |
| Bursa n 11=292 n 12=515 n 13=562 | 1,57 | <0,001 | 14,38 | 1,99 | <0,001 | 21,05 | 3,19 | <0,001 | 16,27 |
| İstanbul n 11=369 n 12=772 n 13=451 | 2 | <0,001 | -25,00 | 2,73 | 0,783 | -8,33 | 3,94 | 0,096 | -3,41 |

Tablo 5. Free β -hCG'nin Kayseri bölgesi median değerlerinin diğer bölgelerin median değerleri ile karşılaştırılması
Table 5. Comparison of median values of free β -hCG in Kayseri region with median values of other regions

| | 11.gebelik haftası (Kayseri median=39,7) n= 245 | p | % bias | 12.gebelik haftası (Kayseri median=30,3) n =546 | p | % bias | 13.gebelik haftası (Kayseri median=28,3) n =317 | p | % bias |
|---|--|------------------|--------|--|------------------|--------|--|------------------|--------|
| Eskişehir n11= 403 n12=722 n13=488 | 42,9 | 0,408 | -8,06 | 37,2 | <0,001 | -22,77 | 29,9 | 0,995 | -5,65 |
| Mersin n11= 69 n12=155 n13=79 | 29,8 | <0,001 | 24,94 | 32,7 | 0,842 | -7,92 | 25,4 | <0,001 | 10,25 |
| Elazığ n 11= 178 n 12=231 n 13=156 | 41,05 | 0,949 | -3,40 | 34,4 | 0,160 | -13,53 | 27,05 | 0,164 | 4,42 |
| Van n 11=205 n 12=601 n 13=486 | 39,9 | 0,662 | -0,50 | 38,6 | <0,001 | -27,39 | 30,72 | 0,579 | -8,55 |
| Bursa n 11=292 n 12=515 n 13=562 | 39,4 | 0,516 | 0,76 | 34,1 | 0,255 | -12,54 | 29,7 | 0,916 | -4,95 |
| İstanbul n 11=369 n 12=772 n 13=431 | 44,1 | 0,941 | -11,08 | 36,6 | <0,001 | -20,79 | 30,1 | 0,887 | -6,36 |

TARTIŞMA

İlk trimester taramasının ana amacı, hastalara fetal Down Sendromu için risk değerlendirmesini sağlamaktır. Kromozomal hastalıklar için artan risk olarak raporlanan sonuçlar kesin tanısı için ileri girişimsel testlere yönlendirmesi bakımından önemlidir. Bunun yanı sıra anormal ikili tarama serum belirteçleri hamileliğin olumsuz sonuçları ile ilişkilidir ve bu anormalliklerin bilgisi hasta danışmanlığı ve yönetimi konusunda değerlidir.

İlk trimesterde yapılan ultrasonografik ölçümler ileri dönemlere göre daha doğru ve avantajlı bilgiler verir. Çalışmalarda prenatal tarama testlerinden ikili testin anöploidi tespit oranı, ikinci üç ayda yapılan üçlü test tarama testine göre yüksek olarak verilmektedir. (%72-8'ya %56-77)(18). İkili test değerlendirilme programında kullanılan ve yüksekliği Down sendromu için artan riskin belirlenmesinde belirleyici olan ense saydamlığı risk belirlemesini etkileyen ölçümsel bir faktördür. Ayrıca ense kalınlığı ölçümlerinin artışı ile gebeliğin diğer olumsuz sonuçları, doğuştan kalp defektleri ve kistik higroma ile ilişki olduğu bilinmektedir. Programa girilen önceki Down sendromlu bebek doğumu ve nazal kemik yokluğu risk üzerinde yüksek etkiye sahiptir (10). Benzer şekilde, ikili test parametrelerinden olan PAPP-A'nın düşük seviyelerinin kromozom olarak normal bebeklerde ölü doğum, bebek ölümü, intrauterine büyüme geriliği, erken doğum, pre-eklemleri gibi gebelik ilişkili durumlar ile bağlantısı gösterilmiştir (19, 20).

Medyan değerlerinin risk hesaplama üzerine önemli bir etkisi vardır. Çalışma yapılan toplumun güncel medyanından yüksek medyanların kullanılması hatalı düşük MoM değerleri raporlanmasına neden olur. Nitekim, bu çalışmada olduğu gibi güncel medyanlar üzerinden değerlendirilen yeni MoM değerleri tüm hafta grupları ve her iki parametre için yüksek olarak bulunmuştur ($p < 0,001$). Priska medyanlar kullanıldığında tesbit edilen artan

riskli gebe sayısı 5 iken, her iki parametre için güncel medyanlar kullanılarak yeniden raporlanan ve artan risk ($\text{cutoff} > 1/250$) olarak değerlendirilen gebe sayısı toplam 13 olmuştur.

PAPP-A için $< 0,5$ MoM düzeyleri gebelik bağlantılı komplikasyonlar ile ilişkilidir. Bizim araştırmamızda olduğu gibi Priska programı medyanlarına bağlı olarak düşük olarak raporlanması gebelik kaynaklı komplikasyonlar ile hatalı olarak risk yönetimi yapılmasına sebep olabilecektir. Bu çalışmada $< 0,5$ MoM PAPP-MoM düzeyine sahip gebe sayısı Priska medyanlar ile verildiğinde 159 gebe iken, güncel medyanlar ile hesaplandığında bu sayı 128 olarak bulunmuştur.

Prenatal ikili testlerin medyanlarının araştırıldığı bölgesel çalışmalar ülkemizde yapılmaktadır.

Kayseri bölgesi medyanlarının hesaplanması ve benzer çalışmaların yapıldığı diğer bölgeler arası medyan değerlerinin karşılaştırılması bu çalışma ile Kayseri bölgesi için ilk defa raporlanmıştır. Aynı cihazlar ve aynı prenatal risk tanımlama yazılım programı ile değerlendirilmelerine rağmen farklı gebe medyan değerleri göstermeleri, her bölgenin gebe hormon varyasyonlarına sahip olabileceği ve bu yüzden her laboratuvarın kendi güncel medyan değerlerini belirlemesinin önemini göstermektedir. Nitekim risk değerlendirilmesinde kullanılan β -hCG hormonunun etnik ve bölgesel farklılıklar gösterdiği daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (21).

Bölgesel medyan değerlerinin belirlenmesi prenatal tarama testlerinin performansını artıracaktır.

Teşekkür

İstatistiklerinin yapılması aşamasında sağladığı yol gösterici yardım için Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya bölümünden Dr. Hamit Hakan Alp'e teşekkürlerimizi sunuyoruz.

KAYNAKLAR

1. de Graaf G, Vis JC, Haveman M, van Hove G, de Graaf EAB, Tijssen JGP, et al. Assessment of prevalence of persons with Down syndrome: a theory based demographic model. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2011; 24:247-62.
2. Parker SE, Mai CT, Canfield MA, Rickard R, Wang Y, Meyer RE, et al. Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2010;88(12):1008-16.
3. Acikbas I, Tomatir AG, Akdag B, Koksall A. Retrospective analysis of live birth prevalence of children with Down syndrome in Denizli, Turkey. *Genet Mol Res*. 2012 Dec 19;11(4):4640-5.
4. Cuckle H. Prenatal Screening Using Maternal Markers. *J Clin Med*. 2014;3(2):504-20.
5. Akolekar, R, Beta, J, Picciarelli, G, Ogilvie C, and D'Antonio F. Procedure-Related Risk of Miscarriage Following Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2015. 45(1):16-26.
6. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn* 2002;22: 778-782
7. James DK, Steer PJ, Weiner CP, Gonik B. High risk pregnancy. Saunders, Philadelphia, 1995. p. 614-5.
8. XC Goetzinger KR, Singla A, Gerkowicz S, Dicke JM, Gray DL, Odibo AO. Predicting the risk of pre-eclampsia between 11 and 13 weeks' gestation by combining maternal characteristics and serum analytes, PAPP-A and free β -hCG. *Prenat Diagn* 2010;30: 1138-42.
9. Kirkegaard I, Uldbjerg N, Petersen OB, Tørring N, Henriksen TB. PAPP-A, free β -hCG, and early fetal growth identify two pathways leading to preterm delivery. *Prenat Diagn* 2010;30: 956-63.
10. Fetal Medicine -Basic Science and Clinical Practice 2nd Edition. Charles Rodeck, Martin Whittle. London: Churchill Livingstone, 2008.
11. Noreen, AN, Bin Sharif, Akhtar H, Quratulain AI. Determination of Medians of Biochemical Maternal Serum Markers. *Pak Armed Forces Med J* 2018; 68 (2): 185-90.
12. Şanlı DB, Kartkaya K. Determination of the median levels of first trimester screening test parameters in our region. *Perinatal Journal* 2012;20(1):6-11.
13. Polat N, Yazıcı G Polat Y, Ünlü A. The Median Free -hCG and PAPP-A Levels in Mersin Area and Their Association with Pregnancy Complications. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3(3): 117-23.
14. Ayyıldız H, Kalaycı M, Yılmaz M, Bozkurt M, Kaya M. İkili tarama testi parametrelerinin bölgesel medyan değerlerinin belirlenmesi. *Nobel Med* 2018; 14(2): 49-53.
15. Alp HH, Huyut Z, Çokluk E, Şekeroğlu MR. Median Values of Double and Triple Prenatal Screening Tests: A Van Scale Restrospective Study. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2018; 16(1): 17-24.
16. Üstündağ Y, Huysal K, Kurdoğlu Ü, Satır G, Atalay MA. Determination of the Median Levels of Double Test Screening Parameters in Bursa Region. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2010; 8(3): 91-97.
17. Sucu V, Yıldırım S, Vardar M, Mihmanlı V. Determination of the Median Levels of Double and Triple Screening Test Parameters in our Hospital. *Abant Med J* 2018;7(2):35-40.
18. Malone FD, Canick JA, RH Ball, DA Nyberg, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's Syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:2001-2011.
19. Öztürk Ö, Kardeşahin E, Alanbay İ, Serdar M, Öztürk M, Ercan M et al. Fetal Ense Kalınlığı, Serbest β -HCG ve PAPP-A'nın 1. Trimester Test Sonuçlarına Etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg*. 2010; 8(2):69-74.
20. Patil M, Panchanadikar TM, Wagh G. Variation of Papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Ostet Gynaecol India*. 2014; 64: 116-119.
21. Vranken G, Reynolds T, van Nueten J. Medians for second trimester maternal serum markers: geographical differences and variation caused by median multiples of median equations. *J Clin Pathol*. 2006; 59: 639-644.