

Bingöl Bölgesinde Üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi

Determination of the Median Values of Triple Test Screening Parameters in Bingöl Region

İlyas Duran

Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Tıbbi Biyokimya, Bingöl, Türkiye

Başvuru Tarihi: 17 Aralık 2016

Kabul Tarihi: 03 Haziran 2017

ÖZET

Amaç: Gebelikte kullanılan üçlü tarama testleri biyokimyasal parametrelerinin Bingöl bölgesine ait medyan değerlerinin belirlenmesi ve halihazırda kullanılan programdaki ve diğer bazı iller için belirlenen medyan değerleri ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada Aralık 2014 – Şubat 2016 tarihleri arasında biyokimya laboratuvarımıza prenatal üçlü test için gelen 480 tekiz gebe kadının serum belirteçleri değerlendirildi. Üçlü test için alfa-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG), ve unkonjuge estriol (uE_3) değerleri geriye dönük incelendi. Bingöl bölgesine ait hesaplanan yeni medyan değerler, diğer bölgelerin medyan değerleri ve bilgisayar programındaki mevcut medyan değerler arasındaki fark istatistiksel olarak değerlendirildi. Bu amaç için Sign Test for Median analizi gerçekleştirildi.

Bulgular: 18. haftaya ait AFP medyan değeri programdakinden daha düşük ($p=0,0219$) bulundu. 15-19. haftalardaki uE_3 medyan değerleri programdaki medyan değerlerinden daha düşük bulundu ($p<0,0001$). Tüm haftalar için, β -hCG medyan değerleri programdakilerden istatistiksel olarak farksız bulundu ($p>0,05$). Diğer bölgelerle yapılan istatistiksel çalışmalarda farklı sonuçlar bulundu.

Sonuç: Literatürdeki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada da risk hesaplamasında yerel medyan değerlerinin kullanılmasının prenatal tarama testlerinin performansını etkilediği saptandı. Bölgesel medyan değerlerinin kullanımı anne ve fetus açısından riskli olabilecek girişimsel işlemlere ihtiyacı azaltabilir. Bu nedenle, bölgesel medyan değerlerinin tespiti, risk analizlerinin öngörü gücünün daha etkin ve güçlü bir şekilde artırılması için sadece bir tavsiye değil, bunun da ötesinde bir gerekliliktir.

Anahtar Kelimeler: Maternal serum tarama testleri, Prenatal tanı, Referans değerler

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to determine the median values of the triple test screening parameters in pregnancy in Bingöl region, and to compare the median values determined for the currently used programs and some other provinces.

Material and Methods: In this study, serum markers values of 480 singleton pregnant women who admitted to our biochemistry laboratory for the prenatal triple test was evaluated between December 2014-February 2016. Serum alpha-fetoprotein (AFP), unconjugated estriol (uE_3), beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG) for triple test were investigated retrospectively. The new calculated medians of the Bingöl region, the medians of the other regions and the existing computer program's medians were evaluated statistically. The Sign Test for Median analysis was performed for this purpose.

Results: As a result; it was found that the median of AFP values in the 18th week were significantly lower than the program's median ($p=0,0219$). The medians of uE_3 values in the 15-19th weeks were significantly lower than the program's medians ($p<0,0001$). Between the medians of β -HCG values and the program's medians there were no significant difference for each week ($p>0.05$). In statistical comparisons with other regions there was no significant difference.

Conclusion: The screening test performances will be affected by using the regional median values as in former studies. Using regional median values can reduce the need for invasive procedures like amniocentesis which carries risks for both mother and fetus. Therefore, determining regional median values is a necessity rather than recommendation to increase the predictive power more efficiently and powerfully.

Keywords: Maternal serum screening tests, Prenatal diagnosis, Reference values.

GİRİŞ

Tüm kalıtsal hastalıklar tıbbî ve sosyo-ekonomik sorunlara neden olmaktadır. Bu hastalıkların tedavilerinin yapılamaması fetal kromozomal anomali, nöral tüp defekti ve 3. Trimester maternal komplikasyonların öngörülmesi gibi amaçlar için kullanılan prenatal tarama testlerinin gelişmesine yol açmıştır. Yenidoğanda en sık karşılaşılan kromozomal anomali olan Down Sendromu taraması için 1970'lerin başlarında kullanılabilen tek yöntem anne yaşıydı. 35 yaş ve üzerindeki tüm anne adaylarına amniyosentez önerilmekte ve bu sayede olguların sadece 1/3'ü yakalanabilmekteydi. Tanısal yöntemler olan amniyosentez, koryon villus örnekleme ve kordosentez, kanama, erken doğum eylemi ve fetusun kaybedilmesi ciddi komplikasyonları da beraberinde getirmektedir. Prenatal tanıda anne yaşının yetersiz kalması nedeniyle ilk kez 1988 yılında N. J. Wald tarafından fetal anomali risk hesaplaması için gebe kadınların serum belirteçlerinin kullanışlılığı ortaya konmuş ve son dekatlarda daha geniş bir kullanım alanı bulmuştur (1).

Zamanla kalıtsal hastalıkların biyokimyasal mekanizmalarının tanımlanması ve yeni belirteçlerin keşfedilmesi, Prenatal tarama testlerinin daha güvenilir sonuçlar verebilir hale gelmesini sağlamıştır. Anne serumunda bakılan belirteçler alfa-fetoprotein (AFP) (fetal dolaşımda en fazla bulunan protein olup, erişkin hayattaki albümin ile yapısal ve işlevsel benzerlik gösterir ve özellikle Spina Bifida ve Anensefali gibi Nöral Tüp Defektlerinde prenatal tanıda tarama amaçlı kullanılır), beta-human koryonik gonado-

tropin (β -hCG) (temel olarak plasentadan sentezlenen dimerik yapılı hormonun alt birimi olup özellikle trizomi 21 için prenatal tanıda tarama amaçlı kullanılır) ve serbest östriol (uE_3) (fetusun sürrenal bezlerinde sentezlenen steroid yapılı bir hormon olup, özellikle trizomi 21 ve trizomi 18 ilişkili fetal steroid sentezindeki bozuklukları yansıttığı için prenatal tanıda tarama amaçlı kullanılır) düzeyleri maternal ağırlık, ırk ve etnisite, insüline bağımlı diyabet ve sigara içmek gibi belirli koşulların varlığında değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle de, Down sendromu, Edward sendromu veya Nöral Tüp Defekli etkilenmiş fetus taşıyan gebelikler için olasılık oranlarının hesaplanmasında bu gibi farklılıklar dikkate alınmalıdır.

Üç belirtecin seviyeleri gestasyonel yaşla birlikte değişmektedir, bu nedenle gebelik haftasına göre standart bir değer elde edilmesi amacıyla; ilgili analitin ölçümüyle elde edilen değer, aynı gestasyonel gebelik haftasındaki sağlıklı fetusa sahip gebelerden elde edilen değerlerin ortancasına bölünür. Böylelikle elde edilen ve normal fetal gelişime sahip gebe bir popülasyona ait ortanca değerinin katlarını ifade eden değere MoM (multiples of the median, ortancanın katları) değeri denilmektedir. MoM değerlerinin kullanılması; daha standart, daha anlaşılır ve kolay değerlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır. Birey için elde edilen bu MoM değerleri, parametrik popülasyon istatistikleri ile karşılaştırılır ve Down sendromu, Edward sendromu veya Nöral Tüp Defekli etkilenmiş fetus olasılığını hesaplamak için anne yaşına dayalı daha önceki bir riskle birleştirilir.

Ayrıca MoM değerlerinde biyokimyasal belirteçlerin düzeylerini etkileyen maternal faktörlere (örn; anne yaşı, kilo ve ırk) göre de düzeltmeler yapılabilir. Bu sayede Prenatal tarama testlerinin prediktif değeri daha da iyileştirilebilmektedir. MoM değerleri, günümüzde Down Sendromu, Trizomi 18 ve Nöral Tüp Defekti riskinin hesaplanmasında biyokimyasal belirteç düzeylerinin yorumlanabilir bir birime dönüştürmede yaygın olarak kullanılmaktadır (2).

Tarama testi ile risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için analizlerin güvenilir bir şekilde uygulanmasına ek olarak, hesaplamada kullanılan medyan değerlerin topluma ve testin uygulandığı laboratuvar koşullarına göre doğru bir şekilde belirlenmiş olması da gerekir. Diğer birçok biyokimyasal belirteçlerde olduğu gibi bu testlerin analizi ve sonuçlarının yorumlanması sırasında da; ırk, bölge, yaş, sigara kullanımı gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması o bölgede yaşayan toplumun taşıdığı riskin daha doğru bir şekilde belirlenmesi için son derece önem taşır (3).

Bu çalışmada Bingöl bölgesinde üçlü tarama test belirteçlerinin bölgesel medyan değerlerini belirlemeyi ve prisca yazılımından elde ettiğimiz medyan değerleri ve daha önce farklı bölgeler için belirlenen medyan değerlerle Bingöl için belirlediğimiz yeni medyan değerleri kıyaslamayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Aralık 2014 ile Şubat 2016 tarihleri arasında Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi laboratuvarına üçlü tarama testi için başvuran, gebelik yaşı 15-19. gebelik haftaları arasında bulunan 480 tekiz gebe yer almıştır. Gebelerden alınan serum örneklerinde alfa-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (β -HCG) ve serbest östriol (uE_3) düzeyleri IMMULITE® 2000 XPi system cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, Erlangen, Almanya) kemilüminesans yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Gebelik haftasının hesaplanmasında Hadlock metoduna (4) göre

serum örneğinin alındığı tarihte ilgili Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı tarafından yapılan ultrasonografik biparietal çap (BPD) ölçümleri esas alınmıştır.

Vakalardan elde edilen serum numunelerinde ölçülen AFP, β -HCG ve uE_3 değerleri, vakaların diğer demografik verileri ile birlikte (maternal yaş, kilo, sigara içimi, diyabet, ikiz gebelik vb) PRISCA 5.0 (Prenatal Risk Hesaplama, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Almanya) programı ile değerlendirilmiştir. Her bir vakada ölçülen AFP, β -HCG ve uE_3 hormon düzeyleri, aynı gebelik haftası için Prisca programında normal popülasyona göre belirlenmiş olan AFP, β -HCG ve uE_3 medyan değerleri ile karşılaştırılarak MoM değerleri hesaplanmıştır.

Bölgesel medyan değerlerinin hesaplanabilmesi için sağlıklı fetusa sahip gebelerden Prisca programı ile değerlendirme sonucu medyan değerlerin elde edilmesi gerektiğinden riskli çıkan vakalar (ilgili yazılımca riskli vakaların belirlenmesinde eşik değer Down Sendromu için 1/250, Trizomi 18 için 1/100 olarak kabul edilmiştir), hormon düzeyleri açısından düzeltilmiş MoM değerlerine göre risk taşıyan vakalar (β -HCG düzeyi 2,5 MoM ve üzeri (5), AFP düzeyi 0,4 MoM ve altında (6) veya uE_3 düzeyi 0,5 MoM ve altında olan (7)), ilgili belirteçlerin düzeylerindeki değişimler nedeniyle diyabetik gebeler (8), ikiz gebeler (9), sigara kullanan gebeler (10) ve IVF yöntemi ile gebe kalanlar (11) çalışma dışında bırakılmıştır. Geriye kalan 480 gebeden elde edilen veriler çalışmada kullanılmıştır.

İstatistiksel analizler için yapılan tüm yeni hesaplamalarda Microsoft® Excel 2013 for Windows® programı kullanıldı. AFP, β -HCG ve uE_3 için gebelik haftasına göre belirlenen medyan değerleri ile Prisca ve diğer çalışmalardan (Adıyaman (12), Eskişehir (13), Antalya (14), Erzurum (15) ve Yozgat (16) elde edilmiş olunan medyan değerleri arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Minitab® 17.3.1 for Windows® istatistik paket programı kullanılarak Sign Test for Median analizi gerçekleştirildi.

Prisca yazılımından elde edilen MoM değerleri yaş ve kilo gibi değişkenlere göre düzeltilmiş olduğundan yeniden hesaplandı. Yeni medyan değerlerine göre hesaplanan MoM değerleri ve Prisca yazılımından elde edilen medyan değerlerine göre hesaplanan MoM değerlerinin, birbirleri arasında ve diğer çalışmalarda elde edilen medyan değerlerine göre hesaplanan MoM değerleri ile karşılaştırılması için IBM® SPSS® 21.0.0.0 for Mac® istatistik paket programı kullanılarak Wilcoxon Signed Ranks Test'i gerçekleştirildi.

Demografik veriler, medyan (IQR; çeyrekler arası aralık) cinsinden sunuldu. Tüm istatistiksel analizlerde anlamlılık düzeyi olarak $P < 0.05$ kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan gebelerin ($n=480$) demografik verileri Tablo 1'de sunulmuştur. Çalışmaya kabul edilen 15-19. gebelik haftası arasında bulunan gebelere ait AFP, β -HCG ve uE_3 değerleri için haftalara göre yeni medyan değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan yeni değerler ve diğer illerde yapılmış çalışmalarda elde edilen medyan değerleri ile kıyaslamaları Tablo 2'de sunulmuştur.

AFP için sadece 18. haftaya ait yeni medyan değeri Prisca yazılımından elde edilen eski medyan değerine göre istatistiksel olarak daha düşük ($p=0,0219$) bulunmuştur. β -HCG için yeni medyan değerleri ile eskileri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (tümü için $p > 0,05$). uE_3 için ise tüm haftalar-

daki yeni medyan değerleri daha düşük olarak (tümü için $p < 0,0001$) bulunmuştur.

Diğer illerde yapılan çalışmalardan elde edilen medyan değerleri ile yeni hesapladığımız medyan değerleri karşılaştırılmıştır. Adıyaman bölgesi medyan değerlerine göre; β -HCG için 16 ve 17. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0344 ve 0,0053) daha düşük; uE_3 için ise tüm haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0026, 0,0000, 0,0000, 0,0000 ve 0,0001) daha yüksek olarak bulunmuştur. Eskişehir bölgesi medyan değerlerine göre; AFP için 19. haftada ($p=0,0023$) daha yüksek; β -HCG için 17-19. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0000, 0,0064 ve 0,0023) daha düşük; uE_3 için ise 15 ve 16. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0414 ve 0,0000) daha yüksek, 18 ve 19. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0001 ve 0,0009) daha düşük olarak bulunmuştur. Antalya bölgesi medyan değerlerine göre; AFP için 17. haftada ($p=0,0450$) daha yüksek; uE_3 için ise 16 ve 17. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0088 ve 0,0373) daha yüksek olarak bulunmuştur. Erzurum bölgesi medyan değerlerine göre; AFP için 15. haftada ($p=0,0414$) daha yüksek; β -HCG için 16 ve 17. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0227 ve $< 0,0001$) daha düşük; uE_3 için ise 16-19. haftalarda (sırasıyla p değeri; 0,0015, 0,000, 0,0000 ve 0,0009) daha düşük olarak bulunmuştur. Yozgat bölgesi medyan değerlerine göre; AFP için 17. haftada ($p=0,0008$) daha yüksek; uE_3 için ise 15-18. haftalarda (tümü için $p < 0,0001$) daha düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Gebelere ait veriler.
Table 1. Data of pregnant women

	Minimum	Maksimum	Medyan (IQR)
Yaş (yıl)	14,4	43,4	27,2 (7,85)
Gebelik Haftası	15	20	17 (1)
Ağırlık (Kg)	42	110	63 (15)
AFP (IU/mL)	12,8	4304	33,9 (17,75)
β -hCG (mIU/mL)	4467	81554	21180 (13668,5)
uE_3 (ng/mL)	0,21	729	0,84 (0,51)
AFP MoM	0,42	98	0,97 (0,43)
β -hCG MoM	0,19	2,43	0,92 (0,61)
uE_3 MoM	0,44	3,79	0,97 (0,45)

AFP; alfa-fetoprotein, β -hCG; beta-human koryonik gonadotropin, MoM (multiples of median); Medyanın katları, IQR (Interquartile range); Çeyrekler arası aralık, uE_3 ; ankonjuge östriol

Tablo 2. Bingöl ve farklı bazı bölgelerde hesaplanan gebelik haftasına göre üçlü tarama testi medyan değerlerinin karşılaştırılması
Table 2. Comparison of median values of triple screening test according to gestational week calculated in Bingöl and different regions

	Prisca		Bingöl		Adıyaman		Eskişehir**		Antalya**		Erzurum**		Yozgat	
	Hafta	Medyan	N	Medyan ^{p*}	N	Medyan ^{p*}	N	Medyan ^{p*}	N	Medyan ^{p*}	N	Medyan ^{p*}	N	Medyan ^{p*}
AFP (IU/mL)	15	28,37	20	31,25 ^{0,5034}	1273	28,3 ^{0,5034}	241	29,2 ^{0,5034}	#	30,1 ^{0,4158}	58	24,6 ^{0,0414}	77	27,74 ^{0,5034}
	16	32,24	151	28,1 ^{0,0734}	1582	32,6 ^{0,0734}	869	31 ^{0,1430}	#	31,8 ^{0,0450}	588	27,31 ^{0,3288}	273	29,35 ^{0,4158}
	17	36,65	196	34,6 ^{0,0741}	1512	36,5 ^{0,1004}	2210	32,3 ^{0,0741}	#	31,8 ^{0,0450}	932	32,11 ^{0,0741}	239	30,56 ^{0,0008}
AFP (IU/mL)	18	41,65	84	35,6 ^{0,0219}	1104	40,6 ^{0,0636}	1528	34 ^{0,2301}	#	38,1 ^{0,2724}	507	35,62 ^{1,0000}	122	38,11 ^{0,2301}
	19	47,33	29	44,3 ^{0,4583}	349	46,5 ^{0,5716}	562	36 ^{0,0023}	#	44,4 ^{1,0000}	364	41,85 ^{0,4583}	##	##
	15	27089	20	27603 ^{0,8238}	1273	31405 ^{0,5034}	241	26402 ^{0,8238}	#	25000 ^{0,0734}	58	30134 ^{0,8238}	77	34294 ^{0,2632}
β-hCG (mIU/mL)	16	24310	151	22645 ^{0,3288}	1582	26148 ^{0,0344}	869	26604 ^{0,0227}	#	20803 ^{0,4320}	588	26296 ^{0,0227}	273	22908 ^{1,0000}
	17	21815	196	20199 ^{0,0538}	1512	22545 ^{0,0053}	2210	24267 ^{0,0000}	#	18026 ^{0,2301}	932	23508 ^{0,0000}	239	18447 ^{0,0741}
	18	19577	84	19631,5 ^{1,0000}	1104	20409,5 ^{0,9,31}	1528	24362 ^{0,0064}	#	16340 ^{0,4583}	507	19342 ^{0,9131}	122	17877 ^{0,2301}
uE3 (ng/mL)	19	17568	29	18565 ^{0,4583}	349	18983 ^{1,0000}	562	24213 ^{0,0023}	#	16340 ^{0,4583}	364	19213 ^{0,7111}	##	##
	15	1,61	20	0,451 ^{0,0000}	1273	0,83 ^{0,0026}	241	0,35 ^{0,0414}	#	0,6 ^{0,0088}	58	0,6 ^{0,1153}	77	2,06 ^{0,0000}
	16	1,94	151	0,66 ^{0,0000}	1582	1,04 ^{0,0000}	869	0,56 ^{0,0000}	#	0,6 ^{0,0088}	588	0,76 ^{0,0015}	273	2,53 ^{0,0000}
uE3 (ng/mL)	17	2,33	196	0,8725 ^{0,0000}	1512	1,25 ^{0,0000}	2210	0,87 ^{1,0000}	#	0,82 ^{0,0373}	932	1,02 ^{0,0000}	239	2,93 ^{0,0000}
	18	2,81	84	1,065 ^{0,0000}	1104	1,53 ^{0,0000}	1528	1,28 ^{0,0001}	#	0,92 ^{0,0790}	507	1,35 ^{0,0000}	122	3,46 ^{0,0000}
	19	3,39	29	1,31 ^{0,0000}	349	1,79 ^{0,0001}	562	1,66 ^{0,0009}	#	1,21 ^{0,2649}	364	1,66 ^{0,0009}	##	##

* Bingöl için olan p değeri; Bingöl verileri ile elde edilen medyan değerlerinin Prisca yazılımından elde edilen medyan değerlerinden istatistiksel farkını yansıtarak, diğer illerdeki çalışmaların p değeri; ilgili ilin medyan değeri ile Bingöl verileri ile elde edilen medyan değerlerinin istatistiksel farkını yansıtmaktadır (Sign Test for Median).

** uE3 medyan değerleri birimleri nmol/L cinsinden verildiğinden ng/mL'ye çevirmek için 3.47'ye bölünmüştür.

Antalya ili için yapılan çalışmada toplam 1130 gebe değerlendirilmişse de, bunların gebelik haftalarına göre dağılımları belirtilmemiştir.

Yozgat ili için yapılan çalışmada 19. gebelik haftasındaki gebeler çalışmada kullanılmamıştır.

Yeni medyan değerlerimize göre hesapladığımız MoM değerleri ve Prisca yazılımından elde ettiğimiz medyan değerlerine göre hesapladığımız MoM değerleri birbirleri arasında ve diğer çalışmalarda elde edilen medyan değerlerine göre hesapladığımız MoM değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı (tüm haftalar ve karşılaştırmalar için $p < 0,0001$) farklılıkların olduğu bulunmuştur.

TARTIŞMA

Kalıtsal hastalıkların doğum öncesinde tespiti için geliştirilen prenatal tarama testleri sonucunda riskli bulunan gebeler daha ileri tanısal yöntemlere (amniosentez, koryon villus örnekleme ve kordosentez gibi) yönlendirilmektedir. Ancak, bu yöntemlerin tanısal değerinin yüksek olması yanında ciddi komplikasyonları da beraberinde bulundurması, prenatal tarama testlerinin öngörü yeteneğinin artırılması gerekliliğini de beraberinde getirmektedir.

Prenatal tarama testlerine dayalı risk analizlerinin duyarlı ve özgül olması; hem gereksiz invazif işlemlerin doğuracağı risklerin engellenmesinde hem de ailelere doğru danışmanlık hizmeti verilmesi açısından önemlidir. Prenatal tarama testlerinin yapıldığı laboratuvarlar birbirlerinden farklı analitik süreçler içerebilirler. Farklı marka ve modelde cihaz kullanımı ve farklı üreticilerin analiz kitlerinin çalışılıyor olunması bu farkı oluşturan temel unsurlardan birkaçıdır (17).

Farklı tarama protokollerinde değişik biyokimyasal belirteçlerin kullanılması ve risk hesaplanmasında farklı bileşenlerin yine çeşitli yazılımlarla hesaplanması da risk analizinin değişkenliğini arttıran önemli faktörlerdir. Laboratuvarca kullanılan yazılım programının yürüttüğü algoritmalar ve hesaplamanın basamaklarında yer alıp sonucu etkileyen birçok unsur (biyokimyasal analiz doğruluğu, demografik verilerin [gebelik yaşı ve gebe yaşı ve BPD ölçümü] ve/veya USG tarihinin doğru girilmesi gibi) analiz sonucunu etkilemektedir.

Vranken ve ark., 862 adet üçlü test serum örneği ile Belçika'da yaptıkları çalışmada

hesapladıkları medyan değerleri, aynı analitik cihazı kullanan farklı ülke medyan değerleri (Kanada, Almanya, İngiltere ve ABD) ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak buldukları istatistiksel anlamlı farkı, preanalitik faktörlerin yanı sıra coğrafi farklılıklarla açıklamışlardır (18).

Atak ve ark., tarafından 5820 tekiz gebe kadının Beckman-Coulter Unicel DxI 800 cihazıyla elde edilmiş üçlü tarama verilerinin de kullanıldığı Adıyaman bölgesinde gerçekleştirdikleri retrospektif bir çalışmada (12), Benetech PRA paket programının medyan değerleriyle kıyaslama yapılmıştır. Şanlı ve Kartkaya'nın Eskişehir bölgesi için yaptıkları ve 5410 tekiz gebe kadının Immulite 2000 cihazıyla elde edilmiş üçlü tarama verilerinin kullanıldığı başka bir retrospektif çalışmada (13), Prisca 4.0 Typolog yazılımının medyan değerleriyle kıyaslama yapılmıştır. Akalın ve Arıkan, tarafından Antalya bölgesinde 1130 tekiz gebe kadının Immulite One cihazıyla elde edilmiş üçlü tarama verilerinin kullanıldığı retrospektif bir çalışmada (14), Prisca 4.0 Typolog yazılımının medyan değerleriyle kıyaslama yapılmıştır. Yine Yılmaz tarafından Erzurum bölgesi için 5820 tekiz gebe kadında yapılan Immulite 2000 cihazıyla elde edilmiş üçlü tarama verilerinin kullanıldığı diğer bir retrospektif çalışmada (15), Prisca 7.0 Typolog yazılımının medyan değerleriyle kıyaslama yapılmıştır. Ayrıca yine Akarsu ve ark., tarafından Yozgat bölgesi için 711 tekiz gebe kadının AFP ve β -HCG düzeylerinin Hitach E 170, uE₃ düzeyi için ise Dynex Magellan Biosciences cihazlarıyla elde edilmiş üçlü tarama verilerinin kullanıldığı retrospektif bir çalışmada (16), SsdwLab 5 yazılımının medyan değerleriyle kıyaslama yapılmıştır. Adı geçen bu çalışmaların tümünde her bir biyobelirteç için farklı haftalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar olduğu bulunmuştur.

Bu çalışmada, benzer çalışmalarla kıyaslandığında daha az sayıda olgu olduğu görülebilir. Bingöl halkının dinî ve sosyal inanışları nedeniyle tarama testleri yaptırmaması bunun en temel nedenini oluşturmaktadır. Bununla birlikte, literatürdeki diğer çalışma-

larla uyumlu olarak farklı biyobelirteçler için değişik gebelik haftalarında farklı medyan değerler elde edilmiştir. Bu farklılıklar, farklı cihaz ve risk analiz programları kullanımına bağlı olarak ortaya çıkıyor olabilse de aynı cihaz ve yazılımın kullanıldığı çalışmalarda bile farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu durum, ülkeler arası ve hatta aynı ülke içinde dahi coğrafi farklılıkların medyan değerlerini ciddi oranlarda değiştirdiğini göstermektedir.

Farklı marka ve modelde cihaz kullanımı ve farklı üreticilerin analiz kitlerinin çalışılıyolunması bu farkı oluşturan temel unsurlardan birkaçıdır (17). Farklı kitlerin, farklı cihazların ve farklı bölgelerin etkisi farklı sonuçların çıkmasında etkili olabilir ki esasen bu durum her laboratuvarın kendi medyan değerlerini belirlemesi gerekliliğini ortaya çıkaran en temel nedeni de oluşturmaktadır. Belirtilen çalışmalarda da bu ortak bir görüş olarak oraya konulmuş ve çalışmamız da bu görüşün doğruluğunu bir kez daha göstermiştir. İkinci trimestir için hastanemizde yapılan üçlü tarama testleriyle elde ettiğimiz sonuçlar, il sınırları içinde başka kadın doğum hastanesinin olmaması ve ilgili testlerin il çapında en fazla hastanemizde yapılıyor olmasından ötürü ilimizin genelini yansıtsa da, dinî ve sosyal inançlar nedeniyle testin yaptırılma oranları düşüktür. Bu nedenlerle ileriki çalışmalar için bir baz oluşturması ve literatürümüzde ilimiz için eksik olan bilgiyi katması bakımından değerli olduğunu düşünüyorumuz.

Bölgesel medyan değerlerin özellikle de laboratuvar bazlı olarak belirlenmesi, risk analizlerinin daha etkin ve güçlü bir şekilde öngörü yeteneğinin artırılmasında sadece bir tavsiye değil, bunun da ötesinde bir gerekliliktir.

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. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*, 2006; pp. 2168, Elsevier Saunders, Philadelphia.

3. Peter AB, Jonathan M, Colins C. Medians for secondtrimester maternal serum a-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clin Chem* 1997; 43: 333-337.
4. Skupski DW, Owen J, Kim S, Albert P, Grantzet KL. The NICHD Fetal Growth Studies: Development of a contemporary formula for estimating gestational age from ultrasound fetal biometrics *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Volume 214, Issue 1, Supplement, Page S74 January 2016 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.10.127>
5. N. Wald, J. Densem, R. Stone, R. Cheng. The use of free beta-hCG in antenatal screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Jun; 100(6): 550-557.
6. Milunsky A, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Tsung YK, et al. Predictive values, relative risks, and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies: New epidemiologic data. *Am J Obstet Gynecol* 1989;161(2):291-7.
7. Minsart A-F, Van Onderbergen A, Jacques F, Kurt C, Gillerot Y. Indication of prenatal diagnosis in pregnancies complicated by undetectable second-trimester maternal serum estriol levels. *Journal of Prenatal Medicine*. 2008;2(3):27-30.
8. Canick JA, Panizza DS, Palomaki GE. Prenatal screening for Down syndrome using AFP, uE3 and hCGβ: effect of maternal race, insulin-dependent diabetes and twin pregnancy. *Am J Hum Genet*. 1990;47:A270.
9. Benn P.A. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. *Clinica Chimica Acta*. 2002; 323:1-16.
10. Cuckle HS , Wald NJ , Densem JW , et al. The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol, human chorionic gonadotropin, progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels. *Br J Obstet Gynaecol* 97 : 272 , 1990.
11. Ribbert, L. S. M., Kornman, L. H., DeWolf, B. T. H. M., Simons, A. H. M., Jansen, C. A. M., Beekhuis, . N. V. & Mantingh, A. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in IVF pregnancies. *Prenatal Diagnosis*. 1996 Jan;16(1):35-38.
12. Atak P G, Arpacı A, Seydal G. Adıyaman iline ait ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2014; 39 (2): 231-237.
13. Şanlı D B, Kartkaya K. Eskişehir bölgesinde üçlü test tarama parametrelerinin medyan düzeylerinin belirlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*. 2011; 36 (1): 50-54.
14. Akalın N, Ankan S. Üçlü test tarama belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerinin belirlenmesi. *Perinatoloji Dergisi*. 2007;15 (1): 12-19.
15. Yılmaz A. Erzurum Bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi*. 2009; 7(2): 37-41.

16. Akarsu G D, Çetin A, Öztürk A, Akarsu R H. Yozgat bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. Türk Biyokimya Dergisi. 2014; 39(4): 534-537.
17. 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.
18. Vranken G, Reynolds T, Nueten JV. 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.

Yazışma adresi:

İlyas DURAN

Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi

Tıbbi Biyokimya, Bingöl, Türkiye

E-mail: ilyas.duran@ismu.edu.tr
