

İkili ve Üçlü Prenatal Tarama Testi Medyan Değerleri: Van Ölçekli Retrospektif Bir Çalışma

Median Values of Double and Triple Prenatal Screening Tests: A Van Scale Restrospective Study

**Hamit Hakan Alp* Zübeyir Huyut* Erdem Çokluk*
Mehmet Ramazan Şekeroğlu****

* Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Van, Türkiye

** Sakarya Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD, Sakarya, Türkiye

Başvuru Tarihi: 04 Aralık 2017

Kabul Tarihi: 29 Mart 2018

ÖZET

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal analitlerin, bölgemize ait yeni medyan değerlerini belirlemek ve bu değerleri tarama testlerinde kullanılan paket programdaki medyan değerleri ile karşılaştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaşı Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarında Ekim 2013 – Ekim 2015 tarihleri arasında ikili ve üçlü prenatal tarama testleri yapılan gebelerin geriye dönük beta-human koryonik gonadotropin (β -hCG), gebelik ilişkili plazma protein-A (PAPP-A), alfa fetoprotein (AFP) ve ankonjuge östriol-3 (uE_3) sonuçları temin edilerek yürütüldü.

Bulgular: İkili tarama testinde yer alan β -hCG ve PAPP-A'nın 11-14. haftalar arasındaki verilerinden yeni medyan değerleri hesaplandı ve Prisca paket programında yer alan medyan değerleri ile karşılaştırıldı. β -hCG'nin yeni medyan değerlerinin, programdaki medyan değerlerinden anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilirken ($p < 0.05$) PAPP-A için herhangi bir fark tespit edilmedi ($p > 0.05$). Aynı işlemler üçlü tarama testinde yer alan analitler için de yapıldı ve AFP, β -hCG ve uE_3 için yeni hesaplanan medyan verilerinin, programda yer alan medyan verilerinden anlamlı olarak farklı olduğu görüldü ($p < 0.05$).

Sonuç: Kromozomal anomaliler ve nöral tüp defekti gibi hastalıkların tanısında kullanılan ve elde edilen sonuçlara göre girişimsel işlemlerin yapılmasına sebep olan durumlarda yanılığa düşmemek için tarama testlerinin doğruluğunun ve performansının artırılması gerekmektedir. Bu amaçla yaptığımız çalışmanın sonuçları "her bölgenin ve hatta her laboratuvarın kendi medyan değerlerini hesaplamalıdır" kanısını desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: Beta-hCG; AFP; PAPP-A; uE_3 , NT

Yazışma adresi: Hamit Hakan Alp

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9202-4944>

Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya AD Van, Türkiye

e-mail: hhakan.alp@yyu.edu.tr

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine the new median values of biochemical analytes used in double and triple prenatal screening tests and to compare these values with the median values of the package program used in screening tests.

Materials and Methods: This study was carried out by obtaining retrospective results of beta-human chorionic gonadotrophin (β -hCG) and pregnant associated plasma protein-A (PAPP-A), alpha-fetoprotein (AFP) and unconjugated estriol (uE_3) in which the double and triple prenatal screening tests were performed between October 2013 and October 2015 in the Biochemistry laboratory of Dursun Odabaşı Medical Center of Van Yüzüncü Yıl University.

Results: New median values were calculated from the data between 11-14 weeks free β -hCG and the PAPP-A in the double screening test and compared with the data in Prisca package program. The new median values of β -hCG were significantly lower than the median values of the program ($p<0.05$), but no difference was found for the PAPP-A. The same procedures were performed in triple screening test's analytes and it was found that the newly calculated median data for alpha fetoprotein, total beta-human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol were statistically different from the median data in the program ($p<0.05$).

Conclusion: In order to reduce the number of invasive procedures used to diagnose conditions such as chromosomal anomalies and neural tube defects, the accuracy and performance of screening tests need to be improved. We believe that each region and even every laboratory must calculate its own median values for prenatal screening tests.

Key words: Beta-hCG; AFP; PAPP-A; uE_3 , NT

GİRİŞ

Down (Trizomi 21), Edward (Trizomi 18), Patau (Trizomi 13) sendromları ve Nöral Tüp Defekti gibi kalıtsal hastalıklar sosyolojik ve ekonomik yönden problemlere yol açmaktadır (1). Bu kalıtsal hastalıkların günümüzde henüz tedavilerinin mümkün olmaması tarama testlerinin gelişimine yol açmıştır. Prevalansı diğer kromozomal anomalilere göre daha yüksek olan Down sendromu (1/800) taraması için, 1970'li yılların başında yalnızca maternal yaş kullanılmaktaydı. 35 yaş üstü tüm anne adayları riskli grup olarak görülüp, amniyosentez önerilmekteydi. Ancak bu şekilde vakaların ancak 1/3'ü yakalanabilmekteydi (2). 1980'li yıllarda maternal serumda tespit edilen çeşitli analitler maternal yaş ile kombine edilerek yeni tarama testleri geliştirilmiştir. 1990'lı yıllarda gebeliğin 10-15. haftalarında Down sendromu riskinin ultrasonografik olarak tespit edilen artmış Nükal translusensi (NT) kalınlığı, artmış maternal serum serbest beta- human koryonik gonodotropin (β -hCG) ve azalmış gebelik ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ile korele olduğu tespit edilmiştir (3-5). Bunun sonucu olarak kromozomal anomali tespit oranı %70'lere çıkmış, yanlış pozitif oranı ise %5'lere inmiş-

tir (6, 7). Sonraki yıllarda tarama testlerindeki ilerleme ile, gebeliğin 15-20. haftaları arasında maternal serum parametreleri β -hCG, alfa-fetoprotein (AFP) ve unkonjuge estriol 3 (uE_3) ile ultrasonografik verilerin kombinasyonu kromozomal anomali taramasında kullanılmaya başlanmıştır (8). Gebeliğin birinci trimesterinde bir bilgisayar programı yardımı ile maternal yaş, gebelik haftası ve maternal ağırlık verileri ile NT, serbest β -hCG ve PAPP-A sonuçlarının kombinasyonu ile yapılan tarama testi ikili test olarak isimlendirilirken, ikinci trimesterde yapılan AFP, β -hCG ve uE_3 testleri üçlü test olarak tanımlanmakta ve bu testlere inhibin A testinin ilavesi ise dördümlü tarama testi olarak ifade edilmektedir. Bu testlerin tamamının birlikte değerlendirilmesi ile, özellikle Down sendromu tespit doğruluğu %90'lara yükselmiş, yanlış pozitif sonuç ise %3'lere kadar düşmüştür (9, 10). Prenatal tarama testlerinin gelişimi ile koryon villus biyopsisi ve amniyosentez gibi girişimsel işlemlere gereksinim de azalmaktadır. Bu tip girişimsel işlemler kanama, erken doğum ve fetusun kaybedilmesi gibi ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir (11, 12). Bu nedenle prenatal tarama test sonuçlarının en doğru şekilde verilmesi büyük önem taşımaktadır.

İkili ve üçlü tarama testlerinden elde edilen verilerin daha anlaşılır ve yorumlanabilir bir birime dönüştürülmesi için, ortancanın katları (multiple of median, MoM) kullanılmaktadır. MoM değeri hesaplaması için ilk olarak, her bir gebelik haftası için sağlıklı fetusa sahip gebelerden elde edilen verilerin ortancası hesaplanır. Daha sonra her bir test sonucu o haftaya ait medyan değerine bölünerek o test sonucuna ait MoM değeri tespit edilir. MoM değerinin hesaplandığı gebelik haftasında ölçülen parametrelerin sonuçlarını etkileyen faktörler de (yaş, kilo ve ırk) göz önüne alınarak düzeltilmiş MoM değerleri hesaplanır. Düzeltilmiş MoM değerleri bilgisayar programı yardımı ile daha önce belirlenmiş MoM değerleri ile karşılaştırılır ve trizomi 21, 18, 13 ve nöral tüp defekti için bir risk oranı rapor edilir. Daha önce yapılan çalışmalarda MoM değerlerinin ırk, köken ve bölgeye göre değiştiği tespit edilmiştir (13, 14). Bu nedenle prenatal tarama test sonuçlarının sağlıklı şekilde yorumlanabilmesi için analitlerin doğru şekilde ölçülmesine ek olarak, MoM hesaplamasında kullanılan medyan değerlerinin de bölgeye, hatta analizi gerçekleştiren her bir laboratuvarın koşullarına uygun şekilde belirlenmiş olması da gerektiği belirtilmektedir.

Bu çalışma ile ikili ve üçlü tarama testlerindeki maternal serum belirteçlerinin, Van bölgesi medyan ve MoM değerlerinin tespit edilmesi ve prenatal tarama testleri için kullanılan paket programda yer alan medyan ve MoM değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma Ekim 2013 – Ekim 2015 tarihleri arasında Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Dursun Odabaş Tıp Merkezi Biyokimya laboratuvarına ikili (n=1413) ve üçlü tarama (n=618) test için başvuran gebelerin geriye dönük sonuçları incelenerek yürütüldü. Diyabetik gebeler, ikiz gebeler, sigara kullanan gebeler ve *in vitro* fertilizasyon (IVF) yöntemi ile gebe kalanlar çalışmaya dahil edilmedi.

İkili test için gebelik yaşı 11-14 haftalar arasında olan gebelerin fetal NT değerleri,

serum PAPP-A ve serbest β -hCG değerleri istatistiksel analiz için kullanılırken, üçlü test için gebelik yaşı 15-20 haftalar arasında olan gebelerin serum AFP, uE3 ve β -hCG verileri kullanıldı. Gebelik haftasının belirlenmesinde serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik biparietal çap (BPD) ölçümleri esas alındı. İkili ve üçlü tarama testleri için alınan kan örneklerinde biyokimyasal parametrelerin tamamı, kemilüminesans immunoassay yöntemi ile çalışan IMMULITE 2000 cihazında (Diagnostic Product Corporation, USA) ölçüldü. İkili ve üçlü tarama testi serum sonuçları ile birlikte NT, yaş, kilo, gebelik haftası, baş popo mesafesi (**Crown-rump length**, CRL), diyabet, sigara içme durumu gibi veriler PRISCA 5.0 (Prenatal Risk Hesaplama, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Almanya) paket programda değerlendirildi. Her bir gebede ölçülen hormon düzeyleri aynı gebelik haftası için Prisca programında normal popülasyona göre belirlenmiş olan medyan değerleri kullanılarak MoM değerleri hesaplandı.

İkili ve üçlü tarama testleri için bölgesel medyan değerleri hesaplanırken, Prisca programı ile değerlendirme sonucu riskli çıkan vakalar ile hormon düzeyleri açısından riskli çıkan vakalar (β -hCG düzeyi 2.5 MoM ve üzeri PAPP-A, uE3 ve AFP 0.4 MoM ve altı) ve ikiz gebelikler çalışma dışında bırakıldı. Belirlenen yeni bölgesel medyan değerlerine göre daha önce riskli çıkan vakalar yeniden değerlendirilerek yeni MoM değerleri hesaplandı ve eski MoM değerleri ile karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analizler

İstatistiksel analiz işlemleri için SPSS 20 paket program (SPSS Inc., IL, USA version 20)'ı kullanıldı. Verilere ait medyan, minimum ve maksimum değerlerin hesaplanması tanımlayıcı istatistik (Descriptives statistic) ile yapıldı. Tarama test sonuçları riskli çıkan gebelerin hormon analitlerinin yeniden hesaplanan MoM değerleri ile Prisca programında ki mevcut MoM değerlerini karşılaştırmak için, Wilcoxon Signed Ranks testi kullanıldı ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı fark olarak kabul edildi.

BULGULAR

İkili ve üçlü tarama testleri için çalışmaya alınan gebelerin demografik verileri Tablo 1 ve 2'de gösterilmiştir.

İkili tarama testinde yer alan serbest β -hCG ve PAPP-A analitleri için riskli gebelerin sonuçları çıkarıldıktan sonra, toplam 1410 gebede yeni medyan değerleri hesaplandı. Haftalara göre bölgesel medyan değerleri Prisca programının medyan değerleri ile karşılaştırıldığında 14. hafta hariç diğer haftalarda istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu gözlemlendi (Tablo 3).

Tablo 3'de görüldüğü gibi free β -hCG değerleri için 11, 12 ve 13'üncü haftalarda hesapladığımız bölgesel medyan değerleri Prisca programında mevcut olan medyan değerlerinden istatistiksel olarak önemli

derecede düşüktü ($p < 0.001$). Ancak 14. haftada hesapladığımız medyan değeri, programdaki medyan değerlerinden daha düşük olmasına rağmen aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,314$). 11-14 haftalar arasında programdaki PAPP-A medyan değerleri ile hesapladığımız medyan değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (11-14. haftalar için p değerleri sırası ile; $p = 0,226$, $p = 0,331$, $p = 0,691$ ve $p = 0,472$)

Tablo 4'de ise free β -hCG ve PAPP-A değerlerinin hesaplanan medyan değerlerine göre bulunan MoM ve Prisca programındaki MoM değerlerinin ortalamalarının karşılaştırması yer almaktadır. Free β -hCG ve PAPP-A için tüm haftalardaki hesaplanan MoM değerlerinin, prisca programından alınan MoM değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu belirlendi ($p < 0.001$).

Tablo 1. İkili tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri

	Median \pm SE (N=1413)	IQR	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	28 \pm 0.16	8	15-67
Ağırlık(kg)	63 \pm 0.30	14	30-124
PAPP-A(ng/mL)	3.98 \pm 0.22	2.34	0.55-14.30
free β -hCG(mIU/mL)	26.5 \pm 2.85	31.35	6.41-318
NT(mm)	1.70 \pm 0.05	0.5	1-4.5
PAPP-A (MoM)	2.57 \pm 0.14	1.47	0.35-9.05
free β -hCG (MoM)	0.77 \pm 0.08	1.18	0.19-9.27
NT (MoM)	1.06 \pm 0.03	0.76	0.63-2.81

SE: standart hata

IQR: Interquartile range

Tablo 2. Üçlü tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri

	Medyan \pm SE (N=618)	IQR	Minimum-Maksimum
Yaş (yıl)	27 \pm 0.26	9.5	17-49
Ağırlık (kg)	64 \pm 0.46	125	40-115
AFP (IU/ml)	31.9 \pm 0.76	18.15	1.59-183
β -hCG (mIU/mL)	20034 \pm 627.9	12898.5	36.4-109287
uE3 (ng/mL)	0.74 \pm 0.18	0.49	0.11-4.04
AFP (MoM)	1.00 \pm 0.02	0.58	0.05-5.74
β -hCG (MoM)	1 \pm 0.03	0.65	0.05-5.46
uE3 (MoM)	0.99 \pm 0.02	0.66	0.14-5.46

SE: standart hata

IQR: Interquartile range

Tablo 3. 11-14. haftalar arasında free β -hCG ve PAPP-A değerleri için bu çalışmada hesaplanan medyan değerleri ile prisca programındaki medyan değerlerinin karşılaştırılması.

Gebelik Haftası	Sayı	free β -hCG (mIU/mL)			PAPP-A (ng/mL)		
		Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	p	Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	p
11.	205 (%14.5)	39.9	51.26	<0.001	1.57	1.61	0.226
12.	601 (%42.6)	38.60	43.81	0.006	2.12	2.32	0.331
13.	486 (34.5)	30.72	36.28	<0.001	3.06	3.58	0.691
14.	118 (%8.4)	26.50	32.00	0.314	3.98	4.79	0.472

Tablo 4. 11-14. haftalar arasında free β -hCG ve PAPP-A analitleri için hesaplanan ve programdaki MoM değerlerinin karşılaştırılması.

Gebelik haftası	free β -hCG (Ort)			PAPP-A (Ort)		
	Hesaplanan MoM	Programdaki MoM	p	Hesaplanan MoM	Programdaki MoM	p
11.	1.38	1.21	<0.001	1.22	0.65	<0.001
12.	1.41	1.04	<0.001	1.6	0.92	<0.001
13.	1.19	0.87	<0.001	2.27	1.38	<0.001
14.	0.92	0.81	<0.001	3.06	1.66	<0.001

MoM: multiple of median, Ort: ortalama

Üçlü tarama testinde 15-20. haftalar arasında ki gebelerde AFP, β -hCG ve uE3 analitlerin hesaplanan medyan değerleri programdaki medyan değerleri ile karşılaştırıldı. 15. haftada yeni hesaplanan AFP ve uE3 medyan değerleri, prisca programındaki medyan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek iken, β -hCG için hesaplanan medyan değeri programdaki medyan değerinden anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.01$). 16, 17, 18 ve 19'uncu haftalarda tüm analitlerin hesaplanan medyan değerleri, prisca programındaki medyan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$). 20. haftada ise AFP ve β -hCG için hesaplanan medyan değerleri prisca programdaki medyan değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken ($p < 0.05$), uE3 için iki medyan değeri arasında fark

yoktu. Hesaplanan medyan verileri haftalara göre Tablo 5'de gösterilmiştir.

Ayrıca 15-20. haftalar arasında analitlerin MoM değerleri hesaplandı ve programdaki MoM değerleri ile karşılaştırıldı (Tablo 6). AFP için hesaplanan MoM değerleri 15 ve 16. haftalarda prisca programındaki MoM değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük iken 17, 18, 19 ve 20. haftalarda ise yüksekti ($p < 0,001$). 15, 16 ve 17. haftalarda β -hCG için hesaplanan MoM değerleri prisca programındaki MoM değerlerinden anlamlı derecede yüksek iken; ($p < 0,001$) 19. haftada ise düşüktü ($p < 0.001$). uE3 için hesaplanan MoM değerleri incelendiğinde ise, 15 ve 16. haftalarda hesaplanan MoM değerleri prisca programındaki MoM değerlerinden anlamlı derecede düşük iken, diğer haftalarda yüksek olduğu tespit edildi ($p < 0.001$).

Tablo 5. 15-20. Haftalar arasında AFP, β -hCG ve uE3 değerleri için hesaplanan medyan ve prisca programındaki medyan değerlerinin karşılaştırılması.

Gebelik haftası	Sayı	AFP(IU/mL)			β -hCG (mIU/mL)			uE3 (ng/mL)		
		Hesaplanan medyan	Prisca Medyan	p	Hesaplanan medyan	Prisca Medyan	p	Hesaplanan medyan	Prisca Medyan	p
15.	76 (%12.9)	27.2	26.84	0.020	24391.5	28271.23	0.001	0.45	0.35	0.001
16.	140 (%23.8)	28.3	30.52	0.001	22219.5	25364.35	0.001	0.56	0.59	0.001
17.	168 (%28.9)	32.1	34.68	0.010	20436	22756.36	0.001	0.72	0.83	0.001
18.	105 (%17.9)	33.3	39.42	0.001	17167	20416.53	0.001	0.88	1.07	0.001
19.	69 (%11.6)	42.1	44.8	0.001	14403	18317.28	0.001	1.07	1.3	0.001
20.	49 (%4.9)	48.1	50.91	0.03	14971	16433.87	0.001	1.54	1.54	1

Tablo 6. 15-20. haftalar arasında AFP, β -hCG ve uE3 analitleri için hesaplanan ve programdaki MoM değerlerinin karşılaştırılması.

Gebelik haftası	AFP(IU/mL) (Ort)			β -hCG (mIU/mL) (Ort)			uE3 (ng/mL) (Ort)		
	Hesaplanan MoM	Programdaki MoM	p	Hesaplanan MoM	Programdaki MoM	p	Hesaplanan MoM	Programdaki MoM	p
15.	0.88	1.05	<0.001	1.36	0.96	<0.001	0.83	1.74	<0.001
16.	1.01	1.06	<0.001	1.29	0.94	<0.001	0.82	1.03	<0.001
17.	1.08	0.99	<0.001	1.05	0.92	<0.001	1.03	0.92	<0.001
18.	1.13	0.92	<0.001	0.93	0.92	>0.05	1.26	0.87	<0.001
19.	1.4	1.04	<0.001	0.82	0.85	<0.001	1.66	0.94	<0.001
20.	1.66	1.04	<0.001	0.79	0.79	1	2.01	1.01	<0.001

MoM: multiple of median, Ort: ortalama

TARTIŞMA

İkili ve üçlü tarama testleri, günümüzde rutin olarak uygulanan ve amniosentez gibi girişimsel işlemlerin önerilebileceği gebeliklerin belirlenmesinde kullanılan testlerdir. Kromozomal anomalilerin, nöral tüp defekti riski taşıyan fetüslerin ve üçüncü trimester obstetrik komplikasyonların belirlenmesini amaçlayan bu testlerin yanlış pozitif oranlarının azaltılması çok önemlidir. Bu testlerin yanlış pozitif oranının azaltılması ailelerin doğru bir şekilde bilgilendirilmesine ve doğum stratejisi ile ilgili uygun kararları verebilmelerine olanak sağlar. Böylece fetal morbidite ve mortalite potansiyelini azaltmaktadır (15).

Tarama testlerinin performansını artırmanın bir yolu da bölgesel medyan değerlerinin belirlenmesi olarak ifade edilmektedir (16). Medyan değerleri, tarama testlerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan MoM hesaplaması için gerekmektedir. Bu değer-

lerinin hesaplanmasında her bölgenin, hatta bölgedeki her klinik laboratuvarın kendi medyan değerlerini hesaplayıp, tarama testlerini bu medyan ortalamasına göre değerlendirmesi verilen sonuçların doğruluğu daha da artırabilmektedir. Daha önce yapılan çalışmalarda girişimsel test sayısını azaltma amacı ile tarama testlerine öncelik verilmesi ve genç yaşta gebelere bu tarama testlerinin önerilmesinin önemi vurgulanmaktadır. (17) Riskli gebelik, ikili tarama testinde yüksek serbest β -hCG ve düşük PAPP-A, üçlü tarama testinde ise düşük uE3, yüksek AFP ve β -hCG ile ilişkilendirilmektedir (18).

Ülkemizin çeşitli bölgelerinde prenatal tarama testlerinin medyan değerlerinin hesaplanmasına ilişkin çalışmalar yapılmaktadır. Atak ve ark. (19) Adıyaman ilinde ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinin medyan değerlerini yeniden hesaplamış (n=5820) ve Benetech PRA paket programındaki medyan

değerleri ile karşılaştırmışlardır. Yaptıkları bu çalışmada Atak ve ark. 11, 12 ve 13. haftalarda serbest β -hCG verilerinden elde ettikleri medyan değerlerinin programdaki medyan değerlerinden daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Ayrıca, PAPP-A verilerinde elde ettikleri medyan değerlerini de benzer şekilde düşük olarak hesaplamışlardır (16). Aynı çalışmada üçlü tarama testinde yer alan analitlerden AFP için yeni hesaplanan medyan değerlerini programdaki medyan değerleri ile karşılaştırmış ve 15-20. haftaların tümünde istatistiksel olarak düşük sonuç elde edilmiştir. β -hCG'nin 19 ve 20. haftalarda yüksek, 15 ve 16'ncı haftalarda ise düşük olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca uE3 için hesaplanan medyan değerlerinin 20. hafta hariç diğer haftalarda programdaki medyan değerinden anlamlı olarak düşük olduğunu tespit etmişlerdir.

Şanlı ve ark.(16) Eskişehir ilinde üçlü prenatal tarama testi sonuçlarının medyan değerlerini hesapladıkları çalışmada AFP için 15. hafta hariç diğer haftalarda programdaki değerden düşük olduğunu tespit etmişlerdir. β -hCG'nin medyan değerlerini ise, 15. hafta hariç diğer haftalarda programdakine göre daha yüksek tespit etmişlerdir. uE3 için ise, 16'ncı hafta hariç diğer haftalarda programdaki medyan değerlerine göre yüksek bulunmuştur. Türkiye'de yapılan buna benzer çalışmalar, Erzurum (n=5820) (20), Bingöl

(n=480) (21) ve Yozgat (n=801) (22) bölgelerinde de yapılmış ve yeni hesaplanan medyan değerlerinin paket programda yer alan medyan değerlerinden farklı olduğunu göstermiştir.

Van ilindeki doğurganlık hızı Türkiye'de 8. sırada yer almaktadır (23). Ülkemizin farklı bölgelerindeki çalışmalara benzer şekilde bu çalışmada da ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteçler için hesaplanan medyan değerlerinin programdaki medyan değerinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu durum aynı ülkede farklı bölgelerde medyan değerlerinin ciddi oranda değişebileceğini göstermektedir. Ancak sonuçların bölgeler arasında farklı çıkmasında, ölçümde farklı cihaz, farklı kit ve tarama testlerinin değerlendirilmesinde farklı programların kullanılmasının da etkili olabileceği unutulmamalıdır.

Sonuç olarak kadın doğum kliniği ve klinik biyokimya laboratuvarlarının koordineli olarak yapacakları bölgesel medyan değerlerinin belirlenmesine yönelik çalışmaların, prenatal tarama testlerinin performansını artıracaklarını, daha doğru ve güvenilir sonuçlar elde edilebileceğini söyleyebiliriz. Bu nedenle her bölgenin hatta bölgelerdeki bu tarama testlerini çalışmak için seçilmiş laboratuvarların prenatal tarama testleri için kendi medyan değerlerini hesaplamasının bir gereklilik olduğunu düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, Peto R, Polani PE, Woodford FP. Maternal serum-alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. Report of U.K. collaborative study on alpha-fetoprotein in relation to neural-tube defects. *Lancet*. 1977;1(8026):1323-32.
2. James DK, Steer, P.J., Weiner, C.P., Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri. In: Güner H, editor. Erkan Prenatal Bakım. İstanbul: Güneş Tıp Kitapevleri; 2008. p. 65.
3. Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *Bmj*. 1992;304(6831):867-9.
4. Brizot ML, Snijders RJ, Bersinger NA, Kuhn P, Nicolaides KH. Maternal serum pregnancy-associated plasma protein A and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in early pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1994;84(6):918-22.
5. Noble PL, Abraha HD, Snijders RJ, Sherwood R, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomy 21 in the first trimester of pregnancy: maternal serum free beta-hCG and fetal nuchal translucency thickness. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1995;6(6):390-5.
6. Cuckle H. Integrating antenatal Down's syndrome screening. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2001;13(2): 175-81.
7. Kagan KO, Sonek J, Wagner P, Hoopmann M. Principles of first trimester screening in the age of non-invasive prenatal diagnosis: screening for chromosomal abnormalities. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2017;296(4):645-51.
8. Wald NJ, Rodeck C, Hackshaw AK, Walters J, Chitty L, Mackinson AM. 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.

9. Malone FD, Canick JA, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Bukowski R, et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *New Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.
10. Carmichael JB, Liu HP, Janik D, Hallahan TW, Nicolaides KH, Krantz DA. Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diagn.* 2017; 37(8):802-7.
11. Marteau TM, Cook R, Kidd J, Michie S, Johnston M, Slack J, et al. The psychological effects of false-positive results in prenatal screening for fetal abnormality: a prospective study. *Prenat Diagn.* 1992;12(3):205-14.
12. Ananth CV, Wapner RJ, Ananth S, D'Alton ME, Vintzileos AM. First-Trimester and Second-Trimester Maternal Serum Biomarkers as Predictors of Placental Abruption. *Obstet Gynecol.* 2017; 129(3): 465-72.
13. Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.* 1996;16(8):691-8.
14. Benn PA, Clive JM, Collins R. Medians for second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clinical chemistry.* 1997;43(2):333-7.
15. Rose NC, Mennuti MT. Maternal serum screening for neural tube defects and fetal chromosome abnormalities. *The Western journal of medicine.* 1993;159(3):312-7.
16. Sanli DB, Kartkaya K. Determination of the median levels of triple test screening parameters in Eskisehir region. *Turk J Biochem.* 2011;36(1):50-4.
17. KAYA H, ÇERÇİ SS, ALP MN, ORAL D, BUDAK T. Prenatal Screening Results with Triple Test and Their Cytogenetic Evaluation in Pregnant of the Region. *Peritanoli Dergisi.* 2004;12(1):38-42.
18. 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):121-5.
19. Atak PG, Arpacı A, Seydal G. Determination of the median levels of double and triple prenatal screening parameters in Adiyaman region. *Turk J Biochem.* 2014;39(2):231-7.
20. Yılmaz A. Determination of the Median Values of Triple Test Screening Parameters in Erzurum Region. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2009; 7(2):37-41.
21. Duran İ. Determination of the Median Values of Triple Test Screening Parameters in Bingol Region. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi.* 2017;15(2):37-44.
22. Akarsu GD, Cetin A, Ozturk A, Akarsu RH. Determination of the median values of triple test screening parametres in Yozgat region. *Turk J Biochem.* 2014;39(4):534-7.
23. Türkiye İ, Kurumu. Doğum İstatistikleri 2016. Available from: file:///C:/Users/Pc-Asus/ Downloads/ Do%C4%9Fum_%C4%B0statistikleri_18.05.2017.pdf.