

Erzurum Bölgesinde Üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi

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

Adnan Yılmaz

Rize Üniversitesi Servet Yardımcı Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Rize

ÖZET

Amaç: Çalışmamızdaki amacımız, gebelikte kullanılan üçlü tarama testi parametrelerinin bölgemize ait medyan değerlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Biyokimya laboratuvarımıza 2007 yılında üçlü tarama testi yaptırmak için başvuran 15-20 gebelik haftaları arasındaki toplam 2834 gebede ölçülen üçlü test parametrelerinden olan alfa-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (β -HCG) ve serbest östriol (uE_3) değerlerini geriye dönük olarak inceledik. Mevcut programda girilmiş olan medyan değerleri ile yeni hesaplanan medyan değerleri arasındaki farkları inceledik.

Bulgular: Her bir parametre için 15-20. gebelik haftaları arasındaki haftalık medyan değerleri belirlendi. Bulduğumuz AFP medyan değerleri eski değerlere göre daha düşük, uE_3 değerleri daha yüksek, β -HCG değerleri ise 18. Hafta hariç daha yüksek idi ($p < 0.05$).

Sonuç: Bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması ile üçlü tarama testlerinde performansın artırılabilmesine, prenatal risklerin daha doğru hesaplanabilmesine ve girişimsel uygulamalara olan ihtiyacın azaltılabileceğine inanmaktayız.

Anahtar Sözcükler: Üçlü tarama testi, bölgesel medyan, prenatal tanı

ABSTRACT

Objective: The purpose of our study was to determine the median values of the triple test screening parameters in pregnancy in our region.

Material and Methods: In this study we evaluated the serum alpha feto protein (AFP), unconjugated estriol (uE_3) and human chorionic gonadotrophin (β -HCG) values of 2834 pregnant women who admitted to Biochemistry Laboratory for the prenatal triple test in 2007.

Results: The median values were calculated for each parameter between the gestational 15-20 weeks. We found that the AFP median values were significantly low, uE_3 median values were significantly higher compared to previously used values of 15th-20th weeks ($p < 0.05$). β -HCG median values were high except of 18th weeks.

Conclusion: We believed that using the regional median values in triple test, performance of the screening tests can be improved, prenatal risks can be calculated more accurately, and the need for use of invasive diagnostic procedures can be decreased.

Key Words: Triple test screening, regional median values, prenatal diagnosis

GİRİŞ

Kalitsal hastalıklar; çeşitli sosyal ve ekonomik problemlere yol açan bedensel ve zihinsel bozukluklardır. Bu hastalıkların tedavilerinin günümüzde yapılamaması prenatal tanı yöntemlerinin geliştirilmesine katkıda bulunmuştur. Son yıllarda erken gebelik dönemlerinde yapılabilen, kalitsal hastalıklar için geliştirilmiş çeşitli biyokimyasal tarama testleri kullanılmaktadır. Bunlardan biri olan, gebeliğin 14-20. haftalarında yapılan üçlü tarama testi ile bu hastalıkların olası riskleri belirlenebilmektedir (1-3). Anne serumu alfa-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (-hCG) ve serbest östriol (uE₃) değerleri kullanılarak yapılan bu tarama testinin kalitsal hastalıklar olan Trizomi 21 ve 18'i saptama oranı yaklaşık %60-65, Nöral tüp defektlerini saptama oranı ise yaklaşık %75-80'dir (4).

Tarama testi pozitifliği tüm olgularda hastalığın kesinlikle var olduğunu göstermez. Ancak, belli bir sınırın (cut-off) üstünde olan değerler risk olduğunu ifade eder. Risk yüksek ise daha ileri teknikler kullanılarak hastalığın olup olmadığı araştırılır(5). Üçlü tarama testinde risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılması için bölgesel medyan değerlerinin hesaplamada kullanılmasının daha doğru olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (6-8). Bölgesel medyan değerlerinden elde edilen "multiple of median" (MoM) değerlerinin her bölgenin kendi popülasyonu için ayrı olması; risklerin daha doğru hesaplanmasını sağlamakta ve ileri teknik yöntemlerin gereksiz kullanımını engellemektedir. Böylece hem hasta, hem hekim, hem de geri ödeme kurumu odaklı avantajlar sağlanmış olabilmektedir. Bu çalışmamızda biz, Erzurum bölgesindeki popülasyonda üçlü tarama testi parametrelerinin bölgesel medyanlarını ortaya çıkarmayı hedefledik.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda; 2007 yılında Erzurum ve çevresinde yerleşik, gebelik yaşı 15-20. haftalar

arasında olan toplam 2834 gebe alındı. Gebelik haftasının belirlenmesinde serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik biparietal çap (BPD) ölçümleri esas alındı. Kemilüminesans immunoassay yöntemi ile çalışan IMMULITE 2000 cihazı (Diagnostic Products Corporation, ABD) kullanılarak saptanan AFP, -hCG ve uE₃ serum düzeyler değerlendirmeye alındı. Parametrelerin Varyasyon katsayıları (%CV) her üç parametre için olmak üzere, -hCG için; 5.77, AFP için; 5.55 ve uE₃ için ise 6.46 idi.

Gebelik haftasına göre elde edilen bu üç belirteç değerleri normal gebe popülasyonundaki hormon değerlerinin ortancası ile karşılaştırılarak MoM değerleri hesaplandı. Tespit edilen AFP, -hCG, uE₃ MoM değerleri ve anne yaşı ile birlikte diğer veriler (gebenin kilosu, sigara kullanma alışkanlığı, diyabet, ikiz gebelik) PRISCA 7.0 (Prenatal Risk Calculation, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Germany) programı ile istatistiksel olarak analiz edilerek tarama testi pozitif olan gebelikler belirlendi. Çalışma yapılan hastane ikinci basamak olduğundan dolayı amniyosentez veya diğer anomali şüphesi olan hastalar üçüncü basamak sağlık kuruluşlarına sevk edildiği için bu vakaların takipleri yapılamadı. Bu yüzden tarama testi pozitif olan gebeler değerlendirme dışı bırakıldı.

Yeni medyan değerlerinin hesaplanması sırasında, kullanılmakta olan program tarafından tarama pozitif olarak belirlenen gebelikler, hormonlara bağlı riski olanlar (-hCG 2.5 MoM ve üzeri, 0.4 MoM ve altı, AFP ve uE₃ için ise 0.4 MoM ve altı), ikiz gebelikler ve yabancı uyruklu olanlar (toplam 338 gebe) değerlendirme dışında bırakıldı (9-11). Geriye kalan 2496 gebeden elde edilen veriler çalışmada kullanıldı. Üçlü testte eşik sınırı Down Sendromu için 1/250, Trizomi 18 için 1/100 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 11.5 (SPSS -11.5 Inc, Chicago, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımlarını incelemek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Hafta-

lara göre eski medyan değerlerine göre hesaplanan MoM'ların yeni medyan değerlerine göre hesaplananlarla karşılaştırılması yapıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan gebelerin (n=2496) yaş ortalaması 27.76 yıl, gebelik haftası ortalaması

17.27 hafta, ağırlık ortalaması 63.79 kilogram, uE_3 ortalaması 4.11 nmol/L, -hCG ortalaması 24737.57 mIU/mL, AFP ortalaması 36.09 IU/ml bulundu (Tablo 1).

Risksiz kabul edilen 15–20. gebelik haftaları arasındaki toplam 2496 gebede AFP, hCG ve uE_3 düzeylerinin yeni medyan değerleri belirlendi. Yeni bulunan AFP medyan değerleri eski değerlere göre daha düşük, Serbest

Tablo 1. Çalışmaya alınan gebelerin demografik özellikleri.

N=2496	Minimum	Maximum	Ortalama \pm SD
Anne Yaşı (Yıl)	13.97	45.66	27.76 \pm 5.58
Gebelik Haftası	15	20	17.27 \pm 1.10
Ağırlık (Kilogram)	37	110	63.79 \pm 10.62
uE_3 (nmol/L)	0,82	12.60	4.11 \pm 1.96
-hCG (mIU/mL)	5661.00	76593.00	24737.57 \pm 11352.57
AFP (IU/ml)	13.50	124.90	36.09 \pm 16.39

Tablo 2. Gebelik haftasına göre medyan değerleri.

Gebelik Haftası	AFP (IU/ml)		-hCG (mIU/ml)		Serbest E_3 (nmol/L)	
	Yeni Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	Yeni Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	Yeni Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan
15.	24.60 (n=58)	28.68	30134 (n=58)	26753	2.07 (n=58)	1.06
16.	27.31 (n=588)	32.20	26296 (n=588)	24261	2.65 (n=588)	1.93
17.	32.11 (n=932)	34.47	23508 (n=932)	21836	3.55 (n=932)	2.32
18.	35.62 (n=507)	41.39	19342 (n=507)	19603	4.67 (n=507)	2.78
19.	41.85 (n=364)	46.61	19213 (n=364)	17733	5.78 (n=364)	3.31
20.	46.80 (n=47)	54.05	17884 (n=47)	15639	6.60 (n=47)	4.11

Tablo 3. Üçlü test belirteçlerinin eski Medyan MoM ve yeni hesaplanan Medyan MoM değerlerinin karşılaştırılması.

Parametre	Gebelik haftası	Yeni Medyan MoM	minimum- maksimum	Eski Medyan MoM	minimum- maksimum	P
AFP(IU/ml)	15	1.08	0.56-2.78	0.95	0.47-2.32	0.000
	16	1.11	0.49-4.70	0.94	0.44-3.38	0.000
	17	1.08	0.43-5.14	0.95	0.38-4.26	0.000
	18	1.1	0.47-3.37	0.94	0.41-2.88	0.000
	19	1.06	0.41-2.96	0.95	0.37-2.77	0.000
	20	1.1	0.60-2.46	0.96	0.50-2.10	0.000
uE_3 (nmol/L)	15	1.07	0.44-2.65	1.36	0.54-3.42	0.000
	16	1.05	0.41-2.91	1.44	0.44-3.77	0.000
	17	1.08	0.58-8.51	1.66	0.44-11.96	0.000
	18	1.04	0.45-2.55	1.75	0.43-4.24	0.000
	19	1	0.60-2.25	1.75	0.55-4.16	0.000
	20	1.02	0.43-1.52	1.65	0.49-2.59	0.000
-hCG (mIU/ml)	15	1.05	0.48-2.31	1.19	0.42-2.66	0.000
	16	1.12	0.45-2.49	1.21	0.38-3.19	0.000
	17	1.07	0.43-2.47	1.15	0.36-2.97	0.000
	18	1.1	0.41-2.21	1.09	0.41-2.49	0.000
	19	1.07	0.49-2.10	1.16	0.32-3.26	0.000
	20	1.07	0.59-2.23	1.23	0.47-2.46	0.000

E₃ değerleri daha yüksek, hCG değerleri ise 18. Hafta hariç daha yüksek idi (Tablo 2). Bulunan medyan değerlerine göre yeni MoM değerleri hesaplandı. Hesaplanan yeni MoM değerleri istatistiksel olarak tüm haftalarda eski MoM değerlerinden anlamlı derecede farklı idi. Yeni MoM değerlerinin istatistiksel olarak farklılıkları ve anlamlılıkları Tablo 3'de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Son yıllarda üçlü tarama testi tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de yaygınlaşmaktadır. Önceki yıllarda çoğunlukla üniversite hastanelerinde yapılan bu testler artık ikinci basamak hastanelerde de giderek artan sıklıkta yapılmaktadır (12). Tarama testlerinin amacı erken tanıyı sağlayarak birçok yönden avantaj elde etmektir. Genel olarak tarama testi pozitif olan gebeliklerde anomalili bebek riski daha yüksek olmaktadır.

Prenatal tanı yöntemlerinde bölgesel farklılıklara göre değerlendirme yapıldığında daha doğru değerler elde edildiği gösterilmiştir. Özellikle kritik değerlerde bölgesel medyan ve MoM değerlerinin önemi daha iyi anlaşılmaktadır (6-8). Biz de bu çalışmamızda bölgesel medyan değerlerini kullanarak üçlü tarama testi riskini hesaplamamızın daha doğru olacağı kanaatine vardık. Yapılan bir çalışmada her laboratuvarın kendi anne ağırlığı değerlerini kullanarak MoM değerlerini hesaplaması gerektiği vurgulanmıştır (13). Farklı etnik kökenlere ait geniş katımlı bir çalışmada da etnik kökenin hem MoM değerleri hem de gebelikteki ortalama ağırlığa etkisinin belirgin olarak farklı olduğu ortaya konulmuştur (14). Belçikalı gebe kadınlarda yapılan bir çalışmada gebelik ağırlığıyla parametrelerin MoM değerleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir (15). İki laboratuvarın karşılaştırıldığı çalışmalarda aynı serumdan çalışıldığı halde sonuçların çarpıcı bir şekilde farklı olduğu ortaya konulmuştur. Tabii ki bu duruma metodların farklı olmasının da katkısı vardır (16). Bizim çalışmamızda

ise hep aynı metod ve aynı cihaz kullanılmıştır. Bundan dolayı medyan değerlerinde herhangi bir sapma olanağı yoktur. Yine bazı çalışmalarda MoM değerlerini hesaplamada kullanılan persantillerin özgül olmadığı, standardize edilmesi gerektiği savunulmuştur (17). Ülkemizde yapılan çalışmalarda da bölgesel medyan değerlerinin kullanımı durumunda olguların yaklaşık %18'inin riskli durumdan çıktığına dair bulgular elde edilmiştir (7).

Sonuç olarak, biyokimyasal parametrelerin MoM değerlerindeki değişiklikler gebelerin risk durumunu ve laboratuvarın tarama performansını önemli ölçüde etkilemektedir. Daha geniş olgu gruplarında bölgesel medyanlar oluşturulup her bölgede kendi medyan değerleri kullanıldığında invaziv girişimlerin azaltılabileceğine ve böylece tarama performansının artırılabilmesine inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaeco* 1987; 94: 387-402.
2. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988; 297: 883-7.
3. Wald N, Cuckle H, Wu T, George L. Maternal serum unkonjugated oestriol and human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: implications for screening for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 905-8.
4. Özgünen T. Nöral tüp defektleri ve Down Sendromunun Biyokimyasal Testlerle Taranması. *T Klin J Obst* 2002; 12: 348-54.
5. Pedersen BN, Larsen SE, Arends J. et al. Maternal serum screening for Down's syndrome. *Clinical Genetics* 1990; 37: 35-43.
6. Cuckle H, Improved parameters for risk estimation in Down's Syndrome screening. *Prenatal Diagnosis* 1995; 15: 1057-65.
7. Akalın N, Arkan S. Üçlü Test Tarama Belirteçlerinin Bölgemize Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2007; 15: 12-9.
8. Başer İ, Ergün A, Küçük T ve ark. GATA Obstetrik Populasyonunda Üçlü Tarama Testi Sonuçları. *T Klin J Gynecol Obst* 1995; 5: 15-9.

9. Spencer K, The influence of smoking on maternal serum AFP and free beta hCG levels and the impact on screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1998;18: 225-34.
10. Spencer K, Salonen R, Muller F. Down's syndrome screening in multiple pregnancies using alpha-fetoprotein and free beta hCG. *Prenatal diagnosis*, 1994; 14: 537-42.
11. Frishman GN, Canick JA, Hogan JW, et al. Serum Triple-Marker Screening in In Vitro Fertilization and Naturally Conceived Pregnancies. *Obstetrics & Gynecology* 1997;90(1):98-101.
12. EJ Wortelboer, MPH Koster, Ph. Stoutenbeek, JG Loeber, GHA Visserand PCJI. Schielen Fifteen years of triple tests in The Netherlands; the life cycle of a screening test. *Prenat Diagn* 2008; 28: 950-5.
13. Neveux LM, Palomaki GE, Larrivee DA, Knight GJ, Haddow JE. Refinements in managing maternal weight adjustment for interpreting prenatal screening results. *Prenatal Diagnosis* 1996; 16: 1115-9.
14. Peter A. Benn, Jonathan M. Clive, and Roxanne Collins. Medians for second-trimester maternal serum a-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clinical Chemistry* 1997; 43: 2 333-7.
15. Reynolds TM, Vranken G, Van Nueten J. Weight correction of MoM values which method? *J Clin Pathol* 2006; 59(7): 753-8.
16. Benn PA, Makowski GS, Egan JFX, and Wright D. Reproducibility of Risk Figures in 2nd-Trimester Maternal Serum Screening for Down Syndrome: Comparison of 2 Laboratories. *Clinical Chemistry* 2006; 52: 112087-2094.
17. Knight GJ. Quality assessment of a prenatal screening program. *Early Hum Dev* 1996; 30(47): 49-53.

Yazışma adresi:

Dr. Adnan Yılmaz
Rize Üniversitesi Servet Yardımcı Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Rize
Tel : +90 464 213 04 91
E-posta : yilmazadnan69@hotmail.com
