

Yozgat bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi

[Determination of the median values of triple test screening parameters in Yozgat region]

Gökhan Doğukan Akarsu¹,
Aysun Çetin²,
Ahmet Öztürk³,
Rukiye Höbek Akarsu⁴

¹Yozgat İl Emniyet Müdürlüğü, Yozgat
²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri
³Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Bioistatistik Anabilim Dalı, Kayseri
⁴Bozok Üniversitesi Sağlık Yüksekokulu,
Doğum- Kadın Sağlığı Hastalıkları Hemşireliği
Anabilim Dalı, Yozgat

Yazışma Adresi
[Correspondence Address]

Gökhan Doğukan Akarsu

Adres: Yozgat İl Emniyet Müdürlüğü,
Yozgat/Merkez 66000 Yozgat
Telefon: +90 354 2123700
Faks: +90 354 2122757
E-posta: gokhan_dogukan_akarsu@hotmail.com

Kayıt Tarihi: 02 Mayıs 2013; Kabul Tarihi: 16 Mayıs 2014
[Registered: 02 May 2013; Accepted: 16 May 2014]

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız Yozgat bölgesinde üçlü tarama test belirteçlerinin medyan değerlerinin belirlenmesi ve yeni hesaplanan medyan değerlerinin kullanılmakta olan SsdwLab 5 medyan değerleriyle karşılaştırılmasıdır.

Metod: Çalışma 2011- 2012 yılları arasında Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi biyokimya laboratuvarında üçlü tarama testi yaptırmak için başvuran, 14-18. gebelik haftaları arasında olan, toplam 721 gebede *alpha-fetoprotein* (AFP), *beta-human chorionic gonadotropin* (β -HCG) ve *unconjugated estriol* (uE3) değerleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Tüm parametreler 14-18. haftalara göre yeniden hesaplanmıştır. Yeni hesaplanan medyan değerleri SsdwLab 5 medyan değerleri ile karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Yeni hesaplanan 15. hafta β -HCG medyan değeri, programdaki β -HCG medyan değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$). Yeni hesaplanan 15. hafta AFP medyan değeri, programdaki AFP medyan değerinden anlamlı derecede yüksek ($p<0.05$) bulunmuştur. Yeni hesaplanan 16, 17, 18. hafta uE3 medyan değerleri, programdaki uE3 medyan değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p<0.05$).

Sonuç: Prenatal risk değerlendirmesi sırasında kullanılmakta olan programlara girilmiş medyan değerleri yerine, bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması üçlü tarama testlerinin güvenilirliğini artırmasına, prenatal risklerin daha doğru hesaplanmasına, anne ve fetüsün gereksiz yere invaziv testlere maruziyetinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

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

Çıkar Çatışması: Yazarların çıkar çatışması yoktur.

ABSTRACT

Objective: In this study our purpose was to determine the median values of the triple test screening parameters in Yozgat region and to compare with new calculated median values being used to SsdwLab 5 median values.

Methods: The study retrospectively investigated alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) and unconjugated estriol (uE3) values among 721 pregnant women who visited to Biochemical Laboratory of Yozgat Bozok Maternity and Children's Diseases Hospital in order to have triple screening test between 2011 and 2012 and whose gestational ages were between 14th and 18th week. All parameters were recalculated according to 14-18. weeks. The compared with new calculated median values to SsdwLab 5 median values.

Results: As a result; it was found out that the newly calculated median β hCG values in the 15th week were significantly higher than median β -HCG values in the program whereas median β hCG values in the 17th and 18th week were significantly lower than median β -HCG values in the program ($p<0.05$). The newly calculated median AFP values in the 15th week were significantly higher than median AFP values in the program ($p<0.05$). The newly calculated median uE3 values in the 16th, 17th and 18th weeks were significantly lower than median uE3 values in the program ($p<0.05$).

Conclusion: Instead of the use of the median values already entered in the program during the prenatal risk assessment; the use of median values specific to each province may contribute to the reliability of triple screening tests, to a more accurate calculation of prenatal risks and to prevention of unnecessary invasive tests used for mother and fetus.

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

Conflict of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Giriş

Gelecekte daha sağlıklı toplumların oluşması, dünyaya hem mental hem de fiziksel olarak sağlıklı bireylerin gelmesi ile olacaktır. Ailede gebelik süresince çocuğa ilişkin çeşitli olumlu beklentiler oluşmaktadır. Doğumda ailenin kromozomal anomalili veya malformasyonlu bir bebeğe sahip olması bu beklentilerini alt üst edebilmekte, psikolojik, sosyal ve maddi yönden anneyi, aileyi, hem ve de toplumu olumsuz yönde etkilemektedir [1,2]. Gelişmişliğin bir göstergesi olan, perinatal ölümlerde önemli yeri bulunan konjenital anomalilerin doğum öncesi dönemde tespit edilmesi toplumların daha sağlıklı bireylerden oluşmasını sağlayacaktır [2,3].

Fetüsteki anomali ve hastalıkları anne karnındayken tanımlayabilmek amacıyla son yıllarda tıbbi ve teknolojik gelişmelere paralel olarak ikili tarama testi, üçlü tarama testi ve gebelikte yapılan diğer tarama testleri geliştirilmiştir [4]. Anne karnındaki fetüse ait kromozomal anomaliler teşhis edilirken anne ve fetüse zarar vermeden tanıyı destekleyecek, kolay, ucuz ve çabuk sonuç verebilen tarama testleri arasında en çok bilinen ve en yaygın kullanılanı “üçlü tarama testi”dir [5]. Bu testle; anne kanında alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (β -HCG) ve unconjugated estriol (uE3)’ün serum konsantrasyonları ile anne yaşı göz önüne alınarak bu üç parametrenin biyokimyasal değerlendirilmesi yapılmaktadır. Bu testler en doğru sonuçları, gebeliğin 16-18. haftaları arasında yapıldığında vermektedir [6-9]. Üçlü tarama testi, canlı doğan ve kromozom anomalileri arasında en sık ortaya çıkan Down Sendromu başta olmak üzere, Nöral Tüp Defekti (NTD) ve majör malformasyonların taranmasında kullanılmaktadır. Üçlü test ile Down Sendromlu vakaları yaklaşık olarak %60–65, NTD’li vakaları ise %85–90 oranında saptamak mümkün olmaktadır [12-14].

Üçlü test ölçümlerinden elde edilen değerler; ırk, coğrafi durum, sosyo-ekonomik düzey, anomali prevalansı gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bu faktörler içinde en önemlisinin laboratuvar ve yöntem farklılıkları olduğu belirtilmektedir. Bu gün dünyada üçlü test için değişik laboratuvarlarca üretilen çok çeşitli kitler kullanılmaktadır. Farklı teknik ve yöntem uygulamaları doğal olarak ölçümleri yapılan popülasyonlara ait medyan değerlerini de farklı kılmaktadır. Aynı kit kullanan laboratuvarlar arasındaki uygulama farklılıkları bile medyan değerlerde değişimlere neden olmaktadır. Bütün bu özellikler nedeni ile her laboratuvarın kendi şartlarında, içinde bulunduğu popülasyona ait medyan değerlerini oluşturması gerekmektedir [13].

Bu çalışmada, Yozgat bölgesinde üçlü tarama test belirteçlerinin medyan değerlerinin belirlenmesi ve kullanılmakta olan SsdwLab 5 programı medyan değerleriyle karşılanması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Bu çalışma 2011-2012 yılları arasında Yozgat Bozok Ka-

dın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi (YBKDÇHH) biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Araştırmaya laboratuvara üçlü tarama testi için başvuran gebelik yaşı 14-18 gebelik haftaları arasında bulunan Yozgat bölgesinde yaşayan 801 gebe yer almıştır. Bölgesel medyan değerlerinin hesaplanabilmesi için SsdwLab 5 programıyla değerlendirme sonucu riskli çıkan, hormon düzeyleri açısından risk taşıyan, yabancı uyruklu, kronik hastalığı olan, çoğul gebeliği olan, sigara kullanan vakalar, 18 yaş altı kişiler çalışmaya dahil edilmemiştir.

Gebelerden alınan serum örneklerinden AFP ile β -HCG düzeyleri Hitach E 170, uE3 düzeyi için ise Dynex Magellan Biosciences cihazında kemilüminesans yöntemi kullanılarak tayin edilmiştir. Serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik biparietal çap (BPD) ölçümleri ile de gebelik haftası belirlenmiştir. Laboratuvar da üçlü tarama testinde risk belirlemek için SsdwLab 5 programı kullanılmaktadır. Bu programa serum numunelerinden ölçülen AFP, uE3, β -HCG değerleri bireylerin demografik verileri (maternal yaş, kilo, sigara kullanımı, kronik hastalık, ikiz gebelik) ile birlikte girilerek risk değerlendirilmesi yapılmıştır. Her bir bireyde ölçülen AFP, uE3 ve β -HCG hormon düzeyleri aynı gebelik haftası için SsdwLab 5 programında normal popülasyona göre belirlenmiş olan AFP, uE3 ve β -HCG medyan değerleriyle karşılaştırılarak MoM değerleri hesaplanmıştır. Bölgesel medyan ve MoM değerleri yeniden belirlenerek SsdwLab 5 programındaki medyan ve MoM değerleri karşılaştırılmış, $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Minitab 15 Paket programı ile Medyan için İşaret Testi (Sign Test for Median) vasıtasıyla veriler arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı, $p < 0.001$ değeri ise ileri düzeyde anlamlı kabul edilmiştir. Sisteme dışarıdan veri girilemediği için risk hesaplaması yapılamamıştır.

Elde edilen verilere ait tanımlayıcı istatistikler (ortalama \pm SD, minimum, maksimum) hesaplamasında SPSS 18 paket programı kullanılmıştır. Yozgat bölgesi üçlü tarama testleri medyanları ile SsdwLab 5 programındaki medyan değerleri karşılaştırılırken Minitab 15 paket programı kullanılarak Sign Test for Median ile veriler arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen gebelerin yaş ortalaması 25 ± 5.7 , gebelik haftası ortalaması 17 ± 0.9 , ağırlıkları ortalaması 65 ± 11.6 kg, BPD ortalaması 36 ± 3.2 mm, AFP ortalaması 34.3 ± 16.1 IU/ml, β -HCG ortalaması 25438 ± 17799 mIU/ml, uE3 ortalaması 2.8 ± 1.2 ng/ml, AFP (Multiple Of Median (MoM)) ortalaması 0.9 ± 0.4 , β -HCG (MoM) ortalaması 1 ± 0.6 , uE3 (MoM) ortalaması 0.8 ± 0.3 , olarak bulunmuştur (Tablo 1).

Tablo 2’de gebelik haftalarına göre β -HCG, AFP ve uE3’ün yeni hesaplanan medyan değerleri ile programdaki medyan değerlerinin karşılaştırılması verilmiştir. Yeni

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen gebelere ait demografik veriler (n=721)

Veriler	Minimum	Maksimum	Ortalama±SD
Yaş (yıl)	18	45	25±5.7
Gebelik haftası	14	18	17± 0.9
Ağırlık	37	130	65±11.6
BPD (mm)	25.9	43	36±3.2
AFP (IU/ml)	7.19	151.70	34,3±16.1
β-HCG (mIU/ml)	1901	150656	25438±17799
uE3 (ng/ml)	0.20	13.23	2.8±1.2
AFP (MoM)	0.17	5.24	0.9±0.4
β-HCG (Mom)	0.11	6.34	1±0.6
uE3 (MoM)	0.07	3.8	0.8±0.3

Tablo 2. Gebelik haftalarına göre β-HCG, AFP ve uE3'ün yeni hesaplanan medyan değerleri ile programdaki medyan değerlerinin karşılaştırılması

Üçlü tarama testi belirteçleri	Gebelik haftası (hafta)	n	Yeni hesaplanan medyan	Programdaki medyan	p
β-HCG (mIU/ml)	14	10	62314	34440	0.109
	15	77	34294	28962	0.022
	16	273	22908	23930	0.069
	17	239	18447	20860	0.009
	18	122	17877	19817	0.037
AFP (IU/ml)	14	10	22.8	23.2	1.000
	15	77	27.74	25.6	0.040
	16	273	29.35	30.0	0.952
	17	239	30.56	33.5	0.080
uE3 (ng/ml)	14	10	1.340	1.80	0.109
	15	77	2.060	2.33	0.116
	16	273	2.530	2.97	<0.001
	17	239	2.93	3.44	<0.001
	18	122	3.46	4.20	<0.001

hesaplanan 15. hafta β-HCG medyan değerinin programdaki medyan değerinden daha büyük olduğu, 17. ve 18. haftalardaki yeni hesaplanan β-HCG medyan değerlerinin programdaki medyan değerlerinden daha küçük olduğu belirlenmiştir ($p<0.05$). 15. hafta yeni hesaplanan AFP medyan değeri programdaki medyan değerinden daha büyük olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ($p<0.05$). Yeni hesaplanan uE3 medyan değerlerinin programdaki medyan değerlerinden daha küçük olduğu belirlenmiştir. Fakat yeni hesaplanan 16,17 ve 18. Hafta uE3 medyan değerleri ile programdaki medyan değerleri arasındaki farkın istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı olduğu bulunmuştur ($p<0.001$).

Tartışma

Tarama testi pozitifliği tüm olgularda hastaların kesinlikle var olduğunu göstermez. Ancak, belli bir sınırın üstünde

olan değerler risk olduğunu ifade eder. Risk yüksek ise daha ileri teknikler kullanılarak hastalığının olup olmadığı araştırılır. Üçlü tarama testi ile değerlendirme sonrası riskli tespit edilen hastalara amniyosentez, koryon villüs biyopsisi gibi girişimsel ve risk taşıyan işlemler uygulanabilmektedir. Bu nedenle yanlış pozitiflik oranı önemlidir. Yanlış negatiflik oranı ise normalde risk grubunda olması gerekirken, risk grubu dışında bırakılan gebeler açısından önemlidir. Bölgesel medyan değerlerinin kullanılması ile yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçları azaltılabilecektir [15-17].

Yanlış pozitiflik oranını belirlemek için yapılan bir çalışmada Ülkemizde yapılan çalışmalarda yeni hesaplanan bölgesel medyan değerlerinin sistemlerinde kayıtlı olan medyan değerlerinden farklı olduğunu belirlemişlerdir. [15,16,18].

Çalışmamızda da yeni hesaplanan medyan ve MoM de-

ğerlerinin Ssdwlab 5’de kayıtlı olan medyan ve MoM değerlerinden farklı olduğu ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Çalışmamızın sonuçları literatürle benzerlik göstermektedir [15-18].

Yine bölgesel medyan değerlerinin kullanımı durumunda olguların yaklaşık %18’inin riskli durumdan çıktığına dair bulgular elde edilmiştir [18]. Yanlış pozitiflik saptanan gebelerde erken doğum, preeklampsi, düşük doğum ağırlığı, intrauterin gelişme genliği, perinatal fetüs ölümü sıklığının daha yüksek olduğu bulunmuştur [19].

Farklı teknik ve yöntem uygulamaları da yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçlarına neden olabilmektedir. Yapılan bir çalışmada farklı iki laboratuvar da aynı serum çalışılmış fakat sonuçlar istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur. Aradaki farkın laboratuvarlarda kullanılan yöntem farklılığından kaynaklandığı ifade edilmiştir [20].

Üçlü tarama testinde risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılması için bölgesel medyan değerlerinin hesaplamada kullanılması daha doğru olacağı yapılan çalışmalarda önerilmektedir. Tüm bölgeler için geniş vaka gruplarında çalışılarak kendi medyan değerlerini oluşturmasının tarama testlerinin güvenilirliğini artırabileceği, gebe ve fetüs için riskli olabilecek girişimsel işlemlerin sıklığını azaltabileceği düşünülmektedir.

Tarafsızlık Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

Kaynaklar

- [1] Aslan G, Şenol S. Türkiye’de bebek ve çocukların durumuna ilişkin sorunlar ve ebeinin rolü. Fırat Sağlık Hizmetleri Derg 2006; 1(1):64-72.
- [2] Erdemoğlu M, Kale A. Genetik amaçlı amniyosentez uygulanan 183 olgunun prospektif analizi. Dicle Tıp Derg 2007; 34(3):170-5.
- [3] Madazlı R. Üçlü test nedir? Perinatoloji Derg 1999; 7(1):1-2.
- [4] Devesa M, Carrera JM, Torrents M. Fetal anomaliler atlası; Özden S. (Editör), Doğan Tıp Kitabevi, İstanbul. ss. 2010; 53-64.
- [5] Kafkaslı A. Gebelikte Down sendromu tanısı için tarama testleri ve güvenilirlikleri. Türk Jinekoloji Derneği Uzmanlık Sonrası Eğitim Derg 2004; 6:30-5.

- [6] Önderoğlu LS, Kabukçu A, Aktaş D, Kaşifoğlu MA, Balcı S ve ark. İkinci trimester anne serumunda alfa-fetoprotein, koryonik gonadotropin ve ankonjuge östriol düzeylerinin Down sendromu taramasında etkinliği. Perinatoloji Derg 1996; 4(2):117-20.
- [7] Kaya H, Çerçi SS, Kömek H. Bölgemiz gebelerinde triple test ile prenatal tarama sonuçları ve sitogenetik değerlendirilmeleri. Perinatoloji Derg 2004; 12(1):38-42.
- [8] Dehghani-Firouzabadi R, Tayebi N, Ghasemi N, Tahmasbi Z. The association between second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein in 14-22 weeks and adverse pregnancy outcome. Acta Med Iran 2010; 48(4):234-8.
- [9] Tanrıverdi HA, Barut A, Ertan K. İlk trimester tarama testleri. Jinekoloji ve Obstetrik Derg 2004; 18(1):4-16.
- [10] Toker F. Yüksek riskli gebe popülasyonunda ultrasonografi, laboratuvar ve anamnestik risk faktörlerinin aneuploidi öngörüsündeki etkinlikleri. Uzmanlık Tezi, İstanbul 2009:1.
- [11] Taşkın L. Doğum ve kadın sağlığı hemşireliği. 2005: 129-149 (7.Baskı), Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara.
- [12] Tunçbilek E. Türkiye’deki yüksek nöral tüp defekti sıklığını ve önlemek için yapılabilecekler. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Derg 2004; 47:79-84.
- [13] Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densom J. Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for Down Syndrome. Prenatal Diagnosis 1996; 16(8):691-698
- [14] Haddow JE. Prenatal screening for open neural tube defects, Down’s syndrome, and other major fetal disorders. Semin Perinatol 1990; 14(6):488-503.
- [15] Yılmaz A. Erzurum bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. Türk Klinik Biyokimya Derg 2009; 7(2):37-41.
- [16] Şanlı DB, Kartkaya K. Eskişehir bölgesinde üçlü test tarama parametrelerinin medyan düzeylerinin belirlenmesi. Türk Biyokimya Derg 2011; 36(1):50-4.
- [17] Yıldırım MS, Acar A, Vatansav H, Çolakoğlu M, Gürbilek M. Prenatal tanıda Konya popülasyonuna ait üçlü tarama testi sonuçları. Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Derg 2001; 17:153-8.
- [18] Akalın N, Arkan S. Üçlü test tarama belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerinin belirlenmesi. Perinatoloji Derg 2007; 15(1):12-9.
- [19] Sağol S, Vidinli H, Asena U. Üçlü test ile down sendromu taraması yapılan gebelerde yanlış pozitiflik ve obstetrik komplikasyon ilişkisi. Ege Tıp Derg 2000; 39(2):121-5.
- [20] Benn PA, Makowski GS, Egan JF, Wright D. Reproducibility of risk scores in 2nd-trimester maternal serum screening for down syndrome: comparison of 2 laboratories. Clin Chem 2006; 52(11):2087-94.