



Kayseri bölgesi için üçlü tarama testi hormonlarının ortanca değerlerinin belirlenmesi ve bunların bölgelerarası karşılaştırmaları

Nahide Ekici Günay 

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Amaç: Kayseri bölgesi için ikinci trimester serum tarama testinde kullanılan hormon parametrelerinin ortanca değerlerini belirlemek ve ortanca değerleri tarama raporunda bildirilen değerlerle karşılaştırmak, yeni ortanca değerlere sahip olguların risk durumunu değerlendirmek ve Kayseri bölgesinin güncel ortanca değerlerini diğer bölgelerle karşılaştırmak.

Yöntem: Şubat 2018 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında art arda Kayseri Doğum Kliniği'ne başvuran ve üçlü tarama testi yaptıran 1481 gebenin (gestasyonel yaş: 15-20 hafta) verilerini retrospektif olarak kaydedtik.

Bulgular: Toplam beta-insan koryonik gonadotropini ($\text{t}\beta\text{-hCG}$), serbest östriol (uE3) ve alfa-fetoprotein (AFP) için gerçek ortanca değerlerin, Prisca programında önerilen değerlerden daha düşük olduğu bulundu ($p<0.001$). Prisca programı tarafından risksiz olarak bildirilen 29 gebe gerçek ortanca değerleriyle tekrar değerlendirildiğinde, $\text{t}\beta\text{-hCG}$ MoM kesme değeri Down sendromu için artan risk ile >2.5 olarak bulundu. Risksiz olarak bildirilen 12 gebe, nöral tüp defekti (NTD) için risk içermeyerek AFP için >2.5 MoM değerine sahipti. Kayseri bölgesi için ortanca $\text{t}\beta\text{-hCG}$ değerlerinin, diğer bölgelerden daha düşük olduğu bulundu ($p<0.01$).

Sonuç: Test amacımıza uygun olarak, testin risksiz gebeliklerde gereksiz invazif prosedürleri önermemesi ve gerçek yüksek riskli gebelikleri tespit etmesi önemlidir. Popülasyona ve laboratuvara özgü ortanca değerlerin tespiti, test performansını iyileştirecektir.

Anahtar sözcükler: Prenatal, tanı, risk, alfa-fetoprotein, insan koryonik gonadotropini, serbest östriol.

Abstract: Determination of median values of triple screening test hormones for Kayseri region and their cross-regional comparisons

Objective: To determine median values of hormone parameters used in second trimester serum screening test for Kayseri region and to compare the median values with those given in screen report, to assess risk status of cases with new median values, and to compare up-to-date median values for Kayseri region with those from other regions.

Methods: We retrospectively recorded data from 1481 pregnant women (gestational age: 15-20 weeks) who consecutively presented to Kayseri Obstetrics Clinic between February, 2018 and May, 2018 and had triple screen test.

Results: Actual median values for total beta-human chorionic gonadotropin ($\text{t}\beta\text{-hCG}$), unconjugated estriol (uE3) and alpha-fetoprotein (AFP) were found to be lower than those recommended in Prisca software ($p<0.001$). When 29 pregnant women reported as risk-free by Prisca software were re-assessed by actual median values, $\text{t}\beta\text{-hCG}$ MoM cut-off value was found as >2.5 with increased risk for Down syndrome. It was found that 12 pregnant women reported as risk-free had >2.5 MoM for AFP with risk for NTD. Median $\text{t}\beta\text{-hCG}$ values for Kayseri region were found to be lower than those in other regions ($p<0.01$).

Conclusion: In accordance with the purpose of the test, it is important that the test should not recommend unnecessary invasive procedures in risk-free pregnancies and should detect true high-risk pregnancies. The identification of population-and laboratory-specific medians will improve test performance.

Keywords: Prenatal, diagnosis, risk, alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, unconjugated estriol.

Yazışma adresi: Dr. Nahide Ekici Günay, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kayseri Şehir Hastanesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Kayseri.

e-posta: edihan30@yahoo.com / **Geliş tarihi:** 31 Mayıs 2019; **Kabul tarihi:** 3 Eylül 2019

Bu yazının atf künyesi: Ekici Günay N. Determination of median values of triple screening test hormones for Kayseri region and their cross-regional comparisons. Perinatal Journal 2019;27(2):68-76.

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü: www.perinataljournal.com/20190272004/ doi:10.2399/prn.19.0272004

ORCID ID: N. Ekici Günay 0000-0002-3041-7427

Giriş

Üçlü tarama testi, yenidoğanın Down sendromu (trizomi 21), Edwards sendromu (trizomi 18), Patau sendromu (trizomi 13), Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS) ve nöral tüp defekti (NTD) gibi konjenital anomalilere sahip olup olmadığını ortaya koyan önemli testlerden biridir.^[1,2] İkinci trimester tarama testi olarak da bilinen bu test, gebeliğin 14. ile 20. haftaları arasında gerçekleştirilen serum biyokimya taramasını içermektedir ve veri olarak maternal serum toplam beta-insan koryonik gonadotropini (tβ-hCG), serbest östriol (uE3), alfa-fetoprotein (AFP) değerlerini ve maternal yaşı kullanan bir programla konjenital hastalığa özel risk oranını oluşturmaya dayanmaktadır.^[3-5]

Diğer biyokimyasal parametrelerde de olduğu gibi, üçlü tarama testinde bildirilen risk sonuçlarının güvenilirliği bakımından analizin gerçekleştirildiği laboratuvarın koşulları ile uygun olarak parametrelerin doğru şekilde ölçülmesi gerekmektedir. Hesaplama için kullanılan ortanca değerler; popülasyon, coğrafi bölge, etnik köken, yaş veya sigara kullanımı gibi birçok faktörden etkilenebilmektedir.^[6] Bölgesel ortanca değerleri temel alan “ortancanın katları” (MoM), daha doğru risk hesaplaması için kullanılmaktadır. Belirli gebelerin sonuçlarının normal popülasyonun ortalama değerinden ne kadar uzak olduğunu gösteren MoM değeri, belirli gebelerin test sonucunu popülasyonun ortanca değerine bölerek elde edilir.^[7]

Bu çalışmanın amacı, Kayseri bölgesi için ikinci trimester serum tarama testinde kullanılan hormon parametrelerinin ortanca değerlerini belirlemek ve ortanca değerleri tarama raporunda bildirilen değerler ile karşılaştırmak, yeni ortanca değerlere sahip olguların risk durumunu değerlendirmek ve Kayseri bölgesinin güncel ortanca değerlerini diğer bölgelerle karşılaştırmaktır.

Yöntem

Çalışma, Şubat 2018 ve Mayıs 2018 tarihleri arasında art arda Kayseri Doğum Kliniği'ne başvuran ve üçlü tarama testi yaptıran tekil gebelikleri (gestasyonel yaş: 15–20 hafta) içermektedir. tβ-hCG, uE3 ve AFP değerleri, kemilüminesans immünolojik test tekniğini kullanan IMMULITE® 2000 XPi sistemi (Siemens Healthcare Diagnostics, Los Angeles, CA, ABD) ile ölçülmüştür.

Testlerde analitik hassasiyet, AFP için yaklaşık 0.24 ng/mL, tβ-hCG için 0.4 mIU/mL ve uE3 için 0.01 ng/mL'dir. Çalışma içi varyasyon katsayısı sırasıyla yaklaşık %2.5, %7 ve %8'dir.

Gestasyonel yaş, Hadlock II yöntemine dayanan biparyetal çap (BPD) ve femur uzunluğunun (FL) sonografik ölçümleriyle belirlenmiştir.^[8] Prisca programı tarafından yüksek riskli gebelik olarak bildirilenler, tβ-hCG değeri ≥ 2.5 MoM olanlar ve tβ-hCG, uE3 ve AFP değerleri < 0.5 MoM olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bunlara ek olarak, gestasyonel diabetes mellitus geçmişi olan hastalar, yeni diabetes mellitus tanısı alanlar, İVF gebelikleri, ikiz gebelikler ve sigara kullananlar da çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya dâhil edilen tüm gebelerin diabetes mellitus, sigara içme durumu, yaş, kilo, gestasyonel yaş, BPD ölçümü ve tβ-hCG, uE3 ve AFP değerleri dâhil üçlü tarama testi parametreleri ile ilişkili verileri PRISCA 5.0 programına (Prenatal Risk Estimation Typology Software GmbH, Hamburg, Almanya) girildi.

Her gebenin demografik bilgilerinin yanı sıra tβ-hCG, uE3 ve AFP değerleri, BPD ve FL ölçümleriyle belirlenen ultrasonografik gestasyonel yaşa göre kaydedildi ve MoM değerleri, Prisca programında normal popülasyonun ortanca değerlerine göre belirlendi.

Ardından, gebe popülasyonunda her bir parametre için gerçek ortanca değer hesaplandı. Test değeri gerçek ortanca değerine bölünerek yeni bir MoM değeri hesaplandı. Her hasta için ortanca değerleri ve MoM değerleri, gerçek ortanca ve MoM değerleriyle karşılaştırıldı ve yüzdelik fark hesaplandı.

Kayseri bölgesi için gerçek ortanca değerler, IMMULITE 2000 analizörüyle ve benzer çalışmalardaki aynı yazılım ile İstanbul, Erzurum, Antalya, Van, Bingöl ve Eskişehir şehirlerinde elde edilen değerlerle karşılaştırıldı ve yüzde yanlışlık değerleri hesaplandı.^[9-14]

İstatistiksel analizler IBM® SPSS® 24.0 (Armonk, NY, ABD) ile gerçekleştirildi. Normal dağılım Shapiro-Wilk testiyle değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca, minimum–maksimum ve çeyrekler arası açıklık (IQR) ile özetlendi. Her bir gestasyonel hafta için ortanca değerler ve yeni MoM değerleri hesaplandı. Gebelik MoM değerlerini karşılaştırmak için Wilcoxon işaretli sıra sınaması kullanıldı. Ortanca değerleri, Prisca programında diğer bölgelerden elde edilen değerlerle karşılaştırmak için parametrik olmayan sıra

sınaması kullanıldı. Bölgeler arası yüzdeler farklar, Windows Excel (Redmond, Washington, ABD) ile hesaplandı. Tüm analizlerde $p < 0.05$ seviyesi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 1481 gebede gestasyonel haftaya göre demografik veriler **Tablo 1**'de verilmiştir. Gebeliğin 15. (15 hafta 0 gün) ve 20. (20 hafta 6 gün) haftaları arasında $\text{t}\beta\text{-hCG}$, uE3 ve AFP için yeni ortanca değerleri hesapladık ve Prisca programında bu yeni değerleri ortanca değerlerle karşılaştırdık (**Tablo 2**). Yaptığımız karşılaştırmada, 20. gebelik haftasında $\text{t}\beta\text{-hCG}$ ve 15. gebelik haftasında AFP dışında Prisca programında tüm parametrelere yönelik tüm ortanca değerler bölgesel ortanca değerlerden anlamlı şekilde daha yüksekti. En yüksek yüzdeler fark $\text{t}\beta\text{-hCG}$ (%23.3) değerindeyken, en düşük yüzdeler fark AFP (%11.8) değerindeydi.

Gebeliğin 15–20. haftaları için yeni MoM değerleri her hasta için hesaplandı ve Prisca programındaki değerlerle karşılaştırıldı (**Tablo 3**). $\text{t}\beta\text{-hCG}$ için Prisca programındaki MoM değerleri, 15., 18. ve 19. gebelik haftalarında yeni hesaplanan MoM değerlerinden anlamlı şekilde daha yüksek iken ($p < 0.001$), 16., 17. ve 20. gebelik haftalarında anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.001$). uE3 ve AFP için Prisca programındaki MoM değerleri, tüm haftalardaki gerçek MoM değerlerinden anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.001$). $\text{t}\beta\text{-hCG}$ için gerçek MoM değerleri dikkate alındığında, MoM değeri 15. haftadaki 3 gebede, 16. haftadaki 5 gebede, 17. haftadaki 10 gebede, 18. haftadaki 7 gebede ve 20. haftadaki 4 gebede kesme değerinin (2.5) üzerinde bulundu ve daha önce tamamı (toplam 29 gebe) risksiz olarak bildirilen bu hastaların artmış Down sendromu riskine sahip olduğuna karar verildi. Gebeliğin 19. haftası için hesaplanan $\text{t}\beta\text{-hCG}$ MoM değerleri, Down sendromunun risk katmanlaşmasında değişime yol açmadı. Prisca programına göre NTD için yüksek riskli olduğu bildirilen 8 gebe mevcuttu; ancak daha önce tamamı risksiz olarak bildirilmiş ek 12 gebede AFP için gerçek MoM değerlerine göre MoM değeri > 2.5 MoM idi (toplam 20 gebe). Daha önce SLOS için yüksek riskli olduğu ve uE3 için < 0.5 MoM değerine sahip olduğu bildirilen iki hasta, gerçek MoM değerlerine göre risksiz bulundu. Kayseri bölgesi için ortanca $\text{t}\beta\text{-hCG}$ değerleri diğer bölgelerin değerleriyle karşılaştırılmıştır (**Tablo 4** ve **Şekil 1a–c**).

Tartışma

Üçlü testin bir tarama aracı olduğu ve fetal problemlerle ilgili tanımlayıcı sonuçlar çıkarmadığı iyi bilinse de, bildirilen sonuçlar hem hasta hem de klinisyen için gebeliğin yönetiminde önemli bir rol oynamaktadır. Kromozomal defektlerle ilişkili hastalıkların ciddi sonuçları olduğu ve şu an bu tür bir hastalıkta sadece semptomatik fayda elde edilebileceği düşünüldüğünde, prenatal üçlü tarama testlerine yönelik yoğun bir ilgi mevcuttur.

Üçlü test analiti olan $\text{t}\beta\text{-hCG}$ ekspresyonu, somatik genotipleri yansıtmaktadır ve üretimi genetik varyasyondan etkilenmektedir. CGB5, hCG ekspresyonunu regüle eden altı genden biridir. CGB5 varyasyonunun rekürren spontan düşüklüklerde önemli bir rol oynadığı ve genin bölge ve popülasyon temelli varyasyonlar sergilediği gösterilmiştir.^[15–17] Aslında, bölgemizde gözlemediğimiz düşük seviyeler nedeniyle hCG ekspresyonunu regüle eden bu gen üzerinde tanımlayıcı çalışmalar yapılmasını öneriyoruz.

Üçlü tarama testinin bir parametresi olan AFP, fiziksel ve kimyasal yönden fetal türevli albümini andıran bir proteindir. AFP'nin osmotik basıncın üretiminde ve fetüsün immünolojik gelişiminde rol oynadığı bildirilmiştir.^[18] Bazı anomalilerin ve konjenital nefroz, renal agnezi, gastrointestinal atrezi, oligohidramniyoz, düşük doğum ağırlığı ve preeklampsi riski dâhil diğer advers sonuçların varlığının yanı sıra maternal serum AFP seviyesi NTD'de artmaktadır.^[19] Şüphesiz, sonografik ölçümlerin tanılayıcı değeri, yükselmiş serum APF seviyesine kıyasla NTD için daha yüksektir. Ancak artmış AFP MoM değerleri, diğer fetal anomalilerin varlığıyla ilgili olarak rutin sonografik muayenede ve gebelikle ilişkili komplikasyonlar için detaylı sonografik muayene ve doğum esnasında potansiyel komplikasyonların takibi için yapılan sevlerde NTD'siz gebelikler için önemlidir.^[20] Bölgemizdeki sonuçlara göre hesaplanan AFP ortanca değerleri, göz ardı edilen muhtemel sorunları olan bebekler olarak değerlendirilmiştir. Bir başka deyişle, yazılım programının kullandığı standart ortanca değerler nedeniyle MoM değerleri doğru bir şekilde hesaplanamamıştır ve gerçek yüksek fetal riskler doğum uzmanına bildirilememiştir. Maternal $\text{t}\beta\text{-hCG}$, uE3 ve AFP değerlerini kullanan üçlü tarama testinde tespit oranları, trizomi 21 ve 18 için yaklaşık %60–65 ve nöral tüp defektleri için %75–80'dir.^[21] Ayrıca, %60'luk hassasiyet ve %5'lik ya-

Tablo 1. Gebelerin demografik verileri.

		Ortanca±SH	IQR	Min–maks
15. hafta (n=230)	Yaş (yıl)	25.6±0.42	9.2	18.1–42.1
	Kilo (kg)	65.3±0.95	8.6	45–103
	β-hCG (mIU/mL)	23.214±2156	14.820	5584–98.249
	β-hCG (MoM)	0.87±0.09	0.64	0.24–4.23
	uE ₃ (ng/mL)	0.45±0.03	0.292	0.127–1.07
	uE ₃ (MoM)	1.09±0.07	0.65	0.44–2.23
	AFP (IU/ml)	25.4±3.8	15.1	10–225
	AFP (MoM)	0.96±0.02	0.53	0.47–5.25
16. hafta (n=277)	Yaş (yıl)	25.3±0.58	8.2	15.2–48
	Kilo (kg)	65.9±1.52	18	44–108
	β-hCG (mIU/mL)	21.647±1388	11.709	4876–56.571
	β-hCG (MoM)	1.04±0.05	0.4	0.2–2.08
	uE ₃ (ng/mL)	0.55±0.03	0.27	0.16–1.46
	uE ₃ (MoM)	0.81±0.06	0.45	0.28–1.81
	AFP (IU/ml)	26.05±2.4	15.4	0.8–121
	AFP (MoM)	0.93±0.06	0.4	0.20–2.08
17. hafta (n=284)	Yaş (yıl)	25.56±0.68	9.5	17.1–43.5
	Kilo (kg)	66.1±0.8	11	46–108
	β-hCG (mIU/mL)	15.785±1129	11611	1774–95.408
	β-hCG (MoM)	1.20±0.08	0.59	0.20–3.44
	uE ₃ (ng/mL)	0.72±0.26	0.34	0.19–1.71
	uE ₃ (MoM)	0.89±0.05	0.35	0.23–1.94
	AFP (IU/ml)	30.20±2.29	16.8	11.9–103
	AFP (MoM)	0.99±0.06	0.59	0.20–3.44
18. hafta (n=253)	Yaş (yıl)	24.9±0.92	12	16.5–41.8
	Kilo (kg)	67.1±0.6	9.6	45–113
	β-hCG (mIU/mL)	14.295±1156	10631	1509–86.067
	β-hCG (MoM)	1.01±0.06	0.47	0.16–2.09
	uE ₃ (ng/mL)	0.91±0.40	0.41	0.33–3.94
	uE ₃ (MoM)	1.00±0.04	0.36	0.29–1.65
	AFP (IU/ml)	35.35±2.56	17.3	12.9–110
	AFP (MoM)	0.94±0.07	0.37	0.33–2.96
19. hafta (n=288)	Yaş (yıl)	26.8±0.9	9.6	17.2–41.8
	Kilo (kg)	68±0.9	11	48–110
	β-hCG (mIU/mL)	15.190±1084	9557	4233–38.505
	β-hCG (MoM)	1.0±0.05	0.62	0.31–1.63
	uE ₃ (ng/mL)	1.11±0.03	0.53	0.144–3.45
	uE ₃ (MoM)	0.96±0.04	1.44	0.42–1.86
	AFP (IU/ml)	40±2.49	21.4	9.8–116
	AFP (MoM)	0.96±0.05	0.45	0.29–1.69
20. hafta (n=149)	Yaş (yıl)	25.4±0.7	8.8	17.8–40.8
	Kilo (kg)	70.1±1.2	8.5	46–108
	β-hCG (mIU/mL)	14.501±1415	14493	3984–38.442
	β-hCG (MoM)	1.03±0.08	0.77	0.26–2.47
	uE ₃ (ng/mL)	1.31±0.04	0.793	0.618–2.59
	uE ₃ (MoM)	0.99±0.04	0.48	0.42–1.45
	AFP (IU/ml)	45.30±4.20	22.6	21.6–187
	AFP (MoM)	1.01±0.07	0.36	0.46–3.36

β-hCG: İnsan koryonik gonadotropini; AFP: Alfa-fetoprotein; IQR: Çeyrekler arası açıklık; SH: Standart hata; uE₃: Serbest östriol.

Tablo 2. Üçlü test parametrelerinin yeni hesaplanan ve Prisca programındaki ortanca değerlerle karşılaştırılması.

Gestasyonel hafta	Toplam β -hCG (mIU/mL)				
	n	Mevcut ortanca değer	Prisca ortanca değeri	p	% yanlılık
15	230	23.214	34.820	<0.001	33.33
16	277	21.647	26.783	<0.001	19.18
17	284	15.785	22.865	<0.001	30.96
18	253	14.295	19.931	<0.001	28.28
19	288	15.190	18.057	<0.001	15.88
20	149	14.501	16.528	0.846	12.26
Gestasyonel hafta	Serbest östriol (ng/mL)				
	n	Mevcut ortanca değer	Prisca ortanca değeri	p	% yanlılık
15	230	0.45	0.53	0.023	15.09
16	277	0.55	0.74	<0.001	25.68
17	284	0.72	0.87	<0.001	17.24
18	253	0.91	1.17	<0.001	22.22
19	288	1.11	1.38	<0.001	19.57
20	149	1.31	1.87	<0.001	29.95
Gestasyonel hafta	Alfa-fetoprotein (IU/ml)				
	n	Mevcut ortanca değer	Prisca ortanca değeri	p	% yanlılık
15	230	25.40	26.60	0.911	4.51
16	277	26.05	30.30	0.004	14.03
17	284	30.20	34.45	0.004	12.34
18	253	35.35	40.60	0.016	12.93
19	288	40.00	46.55	<0.001	14.07
20	149	45.30	52.10	0.033	13.05

Ortanca değerler için sıra sınaması. β -hCG: β -insan koryonik gonadotropini.

lanıcı pozitiflik oranıyla AFP, uE3 ve t β -hCG değerlerini ölçer.^[22] Üçlü tarama testinin sonucu tanılayıcı özelliğe sahip olmasa da, detaylı ultrasonografi testine sevk etme ve amniyosentez kararı verme bakımından önemlidir. Sonucu bildiren laboratuvar tarafından bölgesel gebe topluluğundan elde edilen analitik ortanca değerlerini kullanmamak, klinisyenin hasta takibi ve yönetimi performansını (örneğin gelişmiş ultrason muayenesi talebi veya amniyosentez kararı gibi) etkileyebilecek önemli bir faktördür.

Diğer biyokimyasal parametrelerde de olduğu gibi, üçlü tarama testinde risk hesaplamak için kullanılan etnik köken, yaş ve sigara içme durumu gibi faktörler, çalışmalarını gerçekleştiren merkezlerde ortanca değerleri

değiştirebilir. Bu bakımdan, bölgesel ortanca değerler ile yazılımda kullanılan değerler arasındaki uyum, gebelikte doğru risk tespiti ve karar verme süreci ile ilişkili performans üzerinde etkiye sahip olan önemli bir gerekliliktir.

Üçlü tarama testi, ailenin doğuma hazırlığına yardımcı olur. Tüm testler normale, aile yenidoğanın genetik bozukluğa sahip olma ihtimalinin düşük olduğuna inanır. Ancak yüksek riskli gebeliklerin erken tespiti, doğumu daha iyi yönetme konusunda ailelere ve potansiyel komplikasyonların yönetimi konusunda da uzman klinisyene avantaj sağlayacaktır.

Diğer sebeplerin yanı sıra, prenatal tanıda üçlü tarama testine olan yoğun ilginin nedeni, non-invazif olmasına ve

Tablo 3. Üçlü test parametrelerinin güncel ve Prisca programı ortanca değerlerine göre hesaplanan MoM değerleriyle karşılaştırılması.

Gestasyonel hafta	Toplam β -hCG (mIU/mL)				
	n	Mevcut MoM (ortalama)	Prisca MoM (ortalama)	p	% yanlışlık
15	230	1.09	0.97	<0.001	-12.4
16	277	1.11	0.93	<0.001	-19.4
17	284	1.19	1.12	<0.001	-6.2
18	253	1.14	0.81	<0.001	-40.7
19	288	1.02	0.91	<0.001	-12.1
20	149	1.17	1.07	<0.001	-9.3
Gestasyonel hafta	Serbest östriol (ng/mL)				
	n	Mevcut MoM (ortalama)	Prisca MoM (ortalama)	p	% yanlışlık
15	230	1.12	0.98	<0.001	-14.3
16	277	1.04	0.83	<0.001	-25.3
17	284	1.03	0.80	<0.001	-28.8
18	253	1.06	0.84	<0.001	-26.2
19	288	1.09	0.86	<0.001	-26.7
20	149	1.06	0.85	<0.001	-14.3
Gestasyonel hafta	Alfa-fetoprotein (IU/ml)				
	n	Mevcut ortanca değer	Prisca ortanca değeri	p	% yanlışlık
15	230	1.20	1.04	<0.001	-15.4
16	277	1.11	0.87	<0.001	-27.6
17	284	1.08	0.89	<0.001	-21.3
18	253	1.09	0.94	<0.001	-16.0
19	288	1.07	0.88	<0.001	-21.6
20	149	1.11	0.93	<0.001	-19.4

Wilcoxon işaretli sıra sınaması. β -hCG: β -insan koryonik gonadotropini.

yüksek tanılayıcı değerlere rağmen daha yüksek maliyetler ve laboratuvar teknolojilerine kısıtlı erişimdir.^[23]

Kayseri bölgesinden elde edilen ortanca değerler benzer çalışmalarda İstanbul, Erzurum, Antalya, Van, Bingöl ve Eskişehir bölgelerinden elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında, gebeliğin 19. ve 20. haftalarında ortanca β -hCG değerlerinde hiçbir anlamlı fark yokken gebeliğin 17. ve 28. haftalarındaki ortanca β -hCG değerleri tüm bölgelerden elde edilen değerlerden anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.001$).

Tüm haftalarda gerçek ortanca uE3 değerleri, Erzurum bölgesinden elde edilen değerlerden anlamlı şekilde daha düşüktü ($p < 0.001$). Van ve Kayseri bölgeleri karşı-

laştırıldığında, gebeliğin 18. haftası dışında tüm haftalarda gerçek ortanca uE3 değerleri arasında anlamlı fark yoktu.

AFP bakımından Kayseri ve İstanbul, Erzurum ve Van bölgeleri karşılaştırıldığında, tüm haftalarda gerçek ortanca değerler arasında hiçbir anlamlı fark yoktu. Kalan haftalar karşılaştırıldığında, bölgeler arası yanlışlık (üçlü tarama testi için en uygun zaman olarak kabul edilen) gebeliğin 16–18. haftalarında anlamlı şekilde daha yüksekti.

Kayseri bölgesindeki yoğun göç dinamikleri dikkat çekicidir. Benzer çalışmalar yapmak ve zaman içinde popülasyon özelliklerinde (yaş, ağırlık ve etnik köken)

Tablo 4. Kayseri bölgesinin ortanca değerlerinin bazı bölgelerin ortanca değerleri ile karşılaştırılması.

	15. gebelik haftası (RQ ₂ =23.214) n=230			16. gebelik haftası (RQ ₂ =21.647) n=277			17. gebelik haftası (RQ ₂ =15.785) n=284			18. gebelik haftası (RQ ₂ =14.295) n=253			19. gebelik haftası (RQ ₂ =15.190) n=288			20. gebelik haftası (RQ ₂ =14.501) n=149			
	Q ₂	p	% fark	Q ₂	p	% fark	Q ₂	P	% fark	Q ₂	P	% fark	Q ₂	p	% fark	Q ₂	p	% fark	
Toplam β-hCG (mIU/mL)	Istanbul	-	-	-	26.772	<.001	19.1	21.446	<.001	26.40	19.533	<.001	26.82	17.140	.004	11.38	-	-	-
	Erzurum	30.134	<.001	22.96	26.296	<.001	17.7	23.508	<.001	32.85	19.342	<.001	26.09	19.213	<.001	20.94	17.884	.317	18.9
	Antalya	-	-	-	25.000	<.001	13.4	20.803	<.001	24.12	18.026	<.001	20.70	16.340	.139	7.04	-	-	-
	Van	24.391.5	.694	4.82	22.219.5	.954	2.6	20.436	<.001	22.76	17.167	<.005	16.73	14.403	.125	-5.46	14.971	.363	3.1
	Bingöl	27.603	<.001	15.90	22.645	.588	4.4	20.199	<.001	21.85	19.631.5	<.001	27.18	18.565	<.001	18.18	-	-	-
	Eskişehir	26.402	.016	12.07	26.604	<.001	18.6	24.267	<.001	34.95	24.362	<.001	41.32	24.213	<.001	37.27	15.766	.762	8
	(RQ ₂ =0.448)			(RQ ₂ =0.551)			(RQ ₂ =0.72)			(RQ ₂ =0.91)			(RQ ₂ =1.11)			(RQ ₂ =1.31)			
Östriol (ng/mL)	Istanbul	-	-	-	0.58	.220	5.2	0.76	.039	5.26	0.97	.015	6.19	1.18	.079	5.93	-	-	-
	Erzurum*	0.60	<.001	25.3	0.76	<.001	27.6	1.02	<.001	29.41	1.35	<.001	32.59	1.68	<.001	33.93	1.90	<.001	31.1
	Antalya	-	-	-	0.61	.003	9.8	0.82	<.001	12.20	0.92	.627	1.09	1.21	.016	8.26	-	-	-
	Van	0.45	.237	0.4	0.56	.933	1.8	0.72	.931	0	0.88	.036	-3.41	1.07	.188	-3.74	1.54	.056	14.9
	Bingöl	0.451	.269	0.4	0.66	<.001	16.7	0.87	<.001	17.24	1.65	<.001	44.85	1.31	<.001	15.27	-	-	-
	Eskişehir	0.35	<.001	-28	0.56	.933	1.8	0.87	<.001	17.24	1.28	<.001	28.91	1.66	<.001	33.13	2.10	<.001	37.6
	(RQ ₂ =25.40)			(RQ ₂ =26.05)			(RQ ₂ =30.20)			(RQ ₂ =35.35)			(RQ ₂ =40.0)			(RQ ₂ =45.30)			
Alpha-feto protein (U/ml)	Istanbul	-	-	-	28.4	.231	8.27	33.3	.081	9.31	36.5	.361	3.15	43.4	.188	7.83	-	-	-
	Erzurum	24.6	.133	-3.25	27.31	.872	4.61	31.11	.653	2.93	35.62	.113	0.76	41.9	.781	4.42	46.80	.505	3.2
	Antalya	-	-	-	30.10	.006	13.46	31.80	.777	5.03	38.10	.621	7.22	44.4	.019	9.91	-	-	-
	Van	27.2	.486	6.62	28.3	.274	7.95	32.1	.566	5.92	33.3	.193	-6.16	42.1	.628	4.99	48.1	.325	5.8
	Bingöl	31.5	<.001	19.37	28.1	.371	7.30	34.6	.003	12.72	35.6	.109	0.70	44.3	.04	9.71	-	-	-
	Eskişehir	29.20	.021	13.01	31	<.001	15.97	32.30	.448	6.50	34.00	.685	-3.97	36	.004	-11.11	35.90	<.001	-26.2

Ortanca değerler için sıra sınaması, Q₂: ortanca değer; RQ₂: Kayseri bölgesi için bölgesel ortanca değer. *Erzurum bölgesi için östriol ortanca değeri 3.47'ye bölünerek nmol/L'den ng/mL'ye dönüştürüldü. -: veri yok.

ve yüksek gebelik oranında değişiklik için yüksek potansiyelle sahip coğrafi bölgelerde ortanca değer havuzlarını güncel tutmak önemlidir. Aslında, çalışmamıza dahil edilen ardışık olguların %16'sı, bölgemize son birkaç yıl içinde taşınmıştı ve bu oran, çalışma merkezinde 2018'in aylık ortalamasını yansıtıyordu.

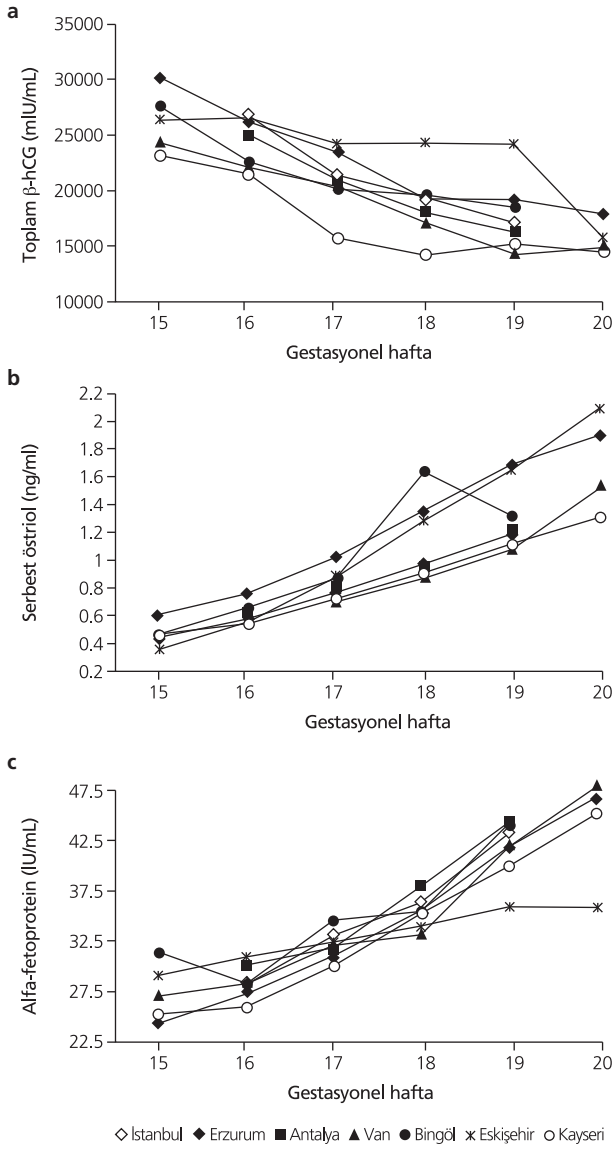
Çalışmamızda, Prisca yazılımındaki değerlere ve diğer coğrafi bölgelerden elde edilen değerlere kıyasla daha düşük olan ortanca tβ-hCG değerleri, genetik varyasyonu etkilediği bilinen hormonu regüle eden genetik diji analizlerini destekleyebilir.

Retrospektif tasarımı nedeniyle çalışmamızın kısıtlamaları arasında, daha önce risksiz olduğu bildirilen an-

cak gerçek ortanca değerlere göre riskli olduğu bulunan hastaların gebelik sonuçlarının ve detaylı sonografi raporlarının eksikliğidir.

Sonuç

Üçlü tarama testinin amacına uygun olarak, testin risksiz gebeliklerde gereksiz invazif prosedürleri önermemesi ve gerçek riskli gebelikleri tespit etmesi önemlidir. Test performansı, popülasyona özgü bölgesel ortanca değerlerin tespitiyle iyileştirilecektir. Farklı gestasyonel haftalarda bölgesel varyasyon bilgisi, sonuçları bildirmeye ve yorumlamaya yardımcı olacaktır. Aslında MoM değerleri, sonuçların standardizasyonu için kulla-



Şekil 1. (a) Toplam β -insan koryonik gonadotropini ($t\beta$ -hCG) için bölgelere göre ortanca değerler. (b) Serbest östriol (uE3) için bölgelere göre ortanca değerler. (c) Alfa-fetoprotein (AFP) için bölgelere göre ortanca değerler.

nılmaktadır. Ancak, gerçek değerleri içermediği veya bölgeye özel olmadığı müddetçe MoM performansı etkilenecektir. Merkezi immünojenik test laboratuvarının, hizmet ettiği popülasyon için prenatal tarama testlerinin hormon ortanca değerlerini belirlemesi analitik bir gerekliliktir. Prenatal tarama testlerinde kullanılan hormonların mevcut bölgesel ortanca değerlerinin tespiti,

ülkemizde ortanca değerleri haritalandırmaya, farklı laboratuvarlar arasında standardizasyonu sağlamaya ve risk tahmininde kullanılan yazılımları oluşturmaya katkı sağlayacaktır.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

1. Palomaki GE, Haddow JE, Knight GJ, Wald NJ, Kennard A, Canick JA, et al. Risk-based prenatal screening for trisomy 18 using alpha-fetoprotein, unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin. *Prenat Diagn* 1995;15:713–23.
2. Craig WY, Haddow JE, Palomaki GE, Roberson M. Major fetal abnormalities associated with positive screening tests for Smith-Lemli-Opitz syndrome (SLOS). *Prenat Diagn* 2007;27:409–14.
3. Reynolds T. The triple test as a screening technique for Down syndrome: reliability and relevance. *Int J Womens Health* 2010;2:83–8.
4. Onrat ST, Seyman H, Konuk M. Incidence of neural tube defects in Afyonkarahisar, Western Turkey. *Genet Mol Res* 2009;8:154–61.
5. 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;11:4640–5.
6. Peter AB, Jonathan M, Colins C. Medians for second trimester maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clin Chem* 1997;43:333–7.
7. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. *Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics*. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2006. p. 2168.
8. Hadlock FP, Deter RL, Harrist RB, Park SK. Estimating fetal age: computer-assisted analysis of multiple fetal growth parameters. *Radiology* 1984;152:497–501.
9. Sucu V, Yıldırım S, Vardar M, Mihmanlı V. Determination of the median levels of double and triple screening test parameters in our hospital. [Article in Turkish] *Abant Medical Journal* 2018;7:35–40.
10. Yılmaz A. Determination of the median values of triple test screening parameters in Erzurum region. [Article in Turkish] *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2009;7:37–41.
11. Akalın N, Arıkan S. Determination of the median levels of triple test screening parameters in our region. *Perinatal Journal* 2007;15:12–9.
12. Alp HH, Huyut Z, Çokluk E, Şekeroğlu MR. Median values of double and triple prenatal screening tests: a van scale retrospective study. [Article in Turkish] *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2018;16:17–24.
13. Duran İ. Determination of the median values of triple test screening parameters in Bingöl region. [Article in Turkish] *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2017;15:37–44.
14. Şanlı DB, Kartkaya K. Determination of the median levels of triple test screening parameters in Eskişehir region. [Article in Turkish] *Turkish Journal of Biochemistry* 2011;36:50–4.

15. Policastro PF, Daniels-McQueen S, Carle G, Boime I. A map of the hCG beta-LH beta gene cluster. *J Biol Chem* 1986;261:5907–16.
16. Rull K, Christiansen OB, Nagirnaja L, Steffensen R, Margus T, Laan M. A modest but significant effect of CGB5 gene promoter polymorphisms in modulating the risk of recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2013;99:1930–6.
17. Rull K, Nagirnaja L, Ulander V-M, Kelgo P, Margus T, Kaare M, et al. Chorionic gonadotropin beta-gene variants are associated with recurrent miscarriage in two European populations. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4697–706.
18. Nicholas NS. Human fetal allograft survival. In: Studd J, editor. *Progress in Obstetrics and Gynecology*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1983. p. 97:12.
19. Spaggiari E, Ruas M, Dreux S, Valat AS, Czerkiewicz I, Guimiot F, et al. Management strategy in pregnancies with elevated second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein based on a second assay. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208:303.e1–7.
20. Ghi T, Pilu G, Falco P, Segata M, Carletti A, Cocchi G, et al. Prenatal diagnosis of open and closed spina bifida. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2006;28:899–903.
21. Moghadam MN, Davoodi M, Behzadmehr R. Prenatal diagnosis. *Journal of Medical Practice and Review* 2018;2:119–22.
22. Lao MR, Calhoun BC, Bracero LA, Wang Y, Seybold DJ, Broce M, et al. The ability of the quadruple test to predict adverse perinatal outcomes in a high-risk obstetric population. *J Med Screen* 2009;16:55–9.
23. García-Pérez L, Linertová R, Álvarez-de-la-Rosa M, Bayón JC, Imaz-Iglesia I, Ferrer-Rodríguez J, et al. Cost-effectiveness of cell-free DNA in maternal blood testing for prenatal detection of trisomy 21, 18 and 13: a systematic review. *Eur J Health Econ* 2018;19:979–91.

Bu makalenin kullanım izni Creative Commons Attribution-NoCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) lisansı aracılığıyla bedelsiz sunulmaktadır. / This work is licensed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs 3.0 Unported (CC BY-NC-ND3.0) License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/> or send a letter to Creative Commons, PO Box 1866, Mountain View, CA 94042, USA.