

İKİLİ TARAMA TESTİ PARAMETRELERİNİN BÖLGESEL MEDYAN DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Hakan Ayyıldız¹, Mehmet Kalaycı¹, Musa Yılmaz², Mahmut Bozkurt¹, Murat Kaya³

¹Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Elazığ

²Yozgat Şehir Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Yozgat

³Elazığ Halk Sağlığı Müdürlüğü, Biyokimya Laboratuvarı, Elazığ

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız gebelik takibinde kullanılan ikili tarama testinin bölgemize ait medyan değerlerini belirlemek ve prenatal test programında yer alan medyan değerlerine göre hesaplanmış test sonuçları ile karşılaştırmaktır.

Eğitim ve Araştırma Hastanesi'ne 2016-2017 yıllarında ikili tarama testi için başvuran 565 gebede ölçülen ikili test biyokimyasal parametreleri retrospektif olarak incelendi.

Materyal ve Metot: Kullanılan ikili tarama test programındaki, haftalık medyan değerlerine göre hesaplanmış Multiple of Median (MoM) değerleri ile bölgemizin medyan değerleriyle hesaplanmış MoM değerleri karşılaştırıldı ve ayrıca kullanılan programdaki haftalık medyan değerleri ile bölgemize ait medyan değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Bu çalışmada hem serbest β -human koryonik gonadotropin (β -hCG) hem de Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) medyan değerlerinin kullanılan programın medyan değerlerine göre 11., 12. ve 13. haftalarda daha düşük olduğu bulunmuştur.

Sonuç: Ülkemizde her şehir ya da her bölge tarafından kendi popülasyonuna spesifik medyan değerlerini bularak trimester tarama testlerinin değerlendirilmesinin yapılması ve her bir laboratuvarın kendine has medyan değerleriyle tarama testini yorumlamasının daha uygun olacağını düşünüyoruz. Ayrıca spesifik medyan değerlerinin klinisyenlerle paylaşarak farkındalık oluşturulmasının şu anki uygulamalardan daha iyi olacağı kanaatindeyiz.

Anahtar kelimeler: Prenatal tanı, Down sendromu, trizomi, prenatal tarama. Nobel Med 2018; 14(2): 49-53

REGION MEDIAN VALUES OF FIRST TRIMESTER SCREENING TEST PARAMETERS

ABSTRACT

Objective: The aim of this study is to determine our region's median values of first trimester screening used in pregnancy and to compare the test results calculated regarding the median values in prenatal test programme.

Material and Method: The biochemical parameters of first trimester screening measured in 565 pregnant women who applied Education and Research Hospital in the years of 2016 and 2017 for first trimester screening were retrospectively examined. Multiple of Median (MoM) values, calculated in regard to the weekly median values in the used first trimester screening programme, were compared to the MoM values, calculated in regard to our region's median values and furthermore the weekly

median values in the used programme were compared to our region's median values.

Results: In this study, it was found out that both free β -human Chorionic Gonadotropin (β -hCG) and Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) median values were lower in the 11th, 12th, and 13th weeks in comparison to the median values of the used programme.

Conclusion: We consider that it would be more appropriate for every city or region to evaluate trimester screening by finding median values, which are specific to its own population, and for each laboratory to interpret trimester screening in regard to its own median values. Furthermore, we are of the view that evoking consciousness by sharing specific median values with clinicians might be better than today's applications.

Keywords: Prenatal diagnosis, Down syndrome, trisomy, prenatal screening. Nobel Med 2018; 14(2): 49-53

GİRİŞ

İlk trimester (ikili tarama) testi; gebeliğin 11-13. haftalarında yapılan, trofoblastlardan salgılanan Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ve sinsiyo trofoblastlar tarafından sentezlenen serbest β -human Koryonik Gonadotropin (β -hCG) ile anne yaşı ve NT (nuchal translucency)'nin kombine edilerek anöploidi ve triploidi riski tespit edilen ve günümüzde gebe takibi için sıkça kullanılan bir tarama yöntemidir.¹⁻³

İkili tarama testlerinde sonuçlar medyanın katları (multiples of median, MoM) olarak birimlendirilir ve raporlandırılır çünkü NT, serbest β -hCG ve PAPP-A ölçüm değerleri gestasyonel yaş ile birlikte değişir.^{4,5}

MoM (Multiple of median) kullanımı ilk olarak NJ. Walt ve H. Cuckle tarafından alfa fetoprotein (AFP) seviyelerinin raporlanması sırasında kullanılmıştır. Bunun sebebi; merkezler arasındaki AFP ölçüm değerlerinde büyük farklılıkların gözlenmiş olmasıdır.⁶ Aradan 38 yıl geçmiş ve bu raporlanma şekli şu an için maternal serum tarama sonuçları için rutin hale gelmiştir.

MoM değerleri şu anda Down Sendromu, Trizomi 18 ve nöral tüp defekti riskinin hesaplanması esnasında biyokimyasal analizlerin değerlerini yorumlanabilir bir birime dönüştürmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. MoM ölçümü laboratuvarın ölçüm sonucunun, aynı gebelik haftasındaki gebelerden elde edilen medyan değerine bölünmesiyle elde edilmektedir.⁷

Birçok çalışma etnik farklılıkların ve ülkemiz açısından il ve bölge farklılıklarının gebelik takibinde kullanılan trimester testlerinin biyokimyasal parametrelerinin medyan değerlerinde değişiklik olabileceğini göstermiştir.⁸⁻¹¹ MoM değerleri fetal aneuploidi riskinin hesaplanmasında biyokimyasal parametrelerin değerlerini yorumlanabilir bir hale dönüştürmede yaygın olarak kullanıldığı için doğru medyan değerlerinin kullanılması laboratuvarlararası performansı birbirine yaklaştıracak ve olası hataları önleyecektir.

Bu çalışmanın amacı; gebelik taramasında kullanılan ikili test tarama belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerini belirlemek ve diğer bölge çalışmalarıyla kıyaslamaktır. Ayrıca klinisyenlere; bölgesel medyan farklılıkların test üzerinde yapabileceği değişiklikleri göstermektir.

MATERYAL VE METOT

Bu retrospektif çalışmada 2016-2017 tarihleri arasında rutin gebelik takibi için hastanemize başvuran 11-13 gebelik haftaları arasında fetal NT ve ilk trimester serum taraması kayıtları tam olan 565 gebe değerlendirildi. Medyan hesaplanmasında yüksek risk tespit edilen vakalar değerlendirilmeye alınmadı. Ayrıca diyabetik gebeler, tarama testi sonucu kromozom anomalisi saptanan gebeler, ikiz gebelik bulunanlar, BMI>30 olanlar ve sigara içenler çalışma dışında bırakıldı.

Serum serbest β -hCG ve PAPP-A ölçümü Immulite 2000 (BioDPC, Los Angeles, ABD) cihazında solid faz, kemiluminesans immunometrik sandviç yöntemi

ile yapıldı. Nukhal translusensi (NT) ve CRL ölçümü Hitachi HI Vision Preirus ultrason (Hitachi Medical Systems Tokyo, Japan) cihazıyla yapıldı. Risk hesaplanması paket tarama programı PRISCA 5.0 ile yapıldı.

İstatistiksel analizler SPSS 21 programı kullanılarak değerlendirildi. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Gruplar arası karşılaştırılmada, normal dağılım gösteren parametreler için bağımsız gruplarda t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Medyan değerleri arasındaki fark ise Wilcoxon Sign testi ile değerlendirildi. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik ve biyokimyasal parametreler ait bilgiler Tablo 1'de belirtilmiştir. Bu çalışmada serbest β -hCG medyan değerleri, kullanılan programın medyan değerlerine göre 11., 12. ve 13. haftalarda daha düşük olarak tespit edildi. Aynı zamanda PAPP-A medyan değerleri de kullanılan programın medyan değerlerine göre 11., 12. ve 13. haftada daha düşük olarak bulunmuştur. PRISCA medyan değerleri ile yeni hesaplanmış bölgesel medyan değerleri incelendiğinde, 11. ve 13. hafta serbest β -hCG medyan değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Aynı zamanda 13. hafta PAPP-A medyan değerleri arasında da anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 2).

PRISCA medyan değerleri ile yeni hesaplanmış bölgesel medyan değerlerine göre hesaplanan MoM değerleri arasında 11., 12. ve 13. hafta serbest β -hCG MoM değerleri arasında anlamlı farklılık tespit edilmiştir. Aynı zamanda 12. ve 13. hafta PAPP-A MoM değerleri arasında da anlamlı farklılık tespit edilmiştir (Tablo 3).

TARTIŞMA

Rutin olarak sıklıkla kullanılan ikili ve üçlü tarama tarama testlerinde, yüksek risk rapor edildiğinde girişimsel işlem olan amniyosentez kararı verilebileceğinden hatalı pozitif ve negatif sonuçların gebenin ve fetusun hayatını olumsuz yönde etkileyebileceği bilinmektedir. Fetal kromozomal anomali açısından risk altında olan gebelerde kesin tanı için ilk trimesterde CVS (Chorionic villus sampling) ve erken amniyosentez, ikinci trimesterde amniyosentez veya daha ileri haftalarda kordosentez gibi invazif prenatal tanı yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerden CVS'de, işleme bağlı fetal kayıp oranı %1-1,5'tir ve ekstremitte deformitelerinde artışlar

	11. hafta (n: 178)	12. hafta (n: 231)	13. hafta (n: 156)
Yaş (yıl)	26,29±4,43	26,62±4,65	26,02±4,41
Kilo (kg)	62,65±9,51	63,75±8,94	62,03±9,76
s β -HCG (ng/mL)	43,43±21,56	38,87±19,93	31,35±17,55
PAPP-A (mIU/mL)	2,04±1,01	3,07±1,65	4,96±2,62
CRL (mm)	49,21±3,45	61,43±3,94	75,13±4,10
NT (mm)	1,17±0,32	1,29±0,33	1,40±0,38

s β -HCG: β -human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A, CRL: Crown rump length, NT: Nukhal translusensi

	Gebelik haftası	Prisca medyan	Bölgesel medyan	p değeri	% fark
s β -HCG (ng/mL)	11	47,87	41,05	0,011	-14,2
	12	38,92	34,4	0,077	-11,6
	13	31,46	27,05	0,012	-14,0
PAPP-A (mIU/mL)	11	1,91	1,80	0,762	-5,76
	12	3,08	2,75	0,091	-10,7
	13	5,04	4,33	0,029	-14,1

s β -HCG: β -human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A

	Gebelik haftası	Prisca MoM	Bölgesel MoM	p değeri
s β -HCG (ng/mL)	11	0,969	1,131	0,001
	12	0,999	1,130	0,01
	13	0,996	1,159	0,004
PAPP-A (mIU/mL)	11	1,070	1,136	0,214
	12	0,998	1,118	0,028
	13	0,985	1,146	0,008

Serbest Beta HCG: β -human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A, MoM: Multiple of median

olmaktadır. Erken amniyosentezde yüksek fetal kayıp oranı ve postural deformite artışı olabilmektedir.¹²⁻¹⁴

Tarama testlerinin değerlendirmelerinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için hesaplamada kullanılan medyan değerlerinin o topluma, hatta o laboratuvara ait değerler olması gerekmektedir. Tarama testlerinde kullanılan biyokimyasal belirteçler ırk, coğrafi dağılımlar gibi birçok değişkenden etkilenmektedir.¹⁵

Özer P ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada; Türkiye'nin 8 farklı bölgesinden 16.750 gebe incelenmiş ve Türk toplumunda serbest β -hCG medyan değerinin 11,

Tablo 4. Türkiye'de yapılan çalışmalara ait bölgesel medyan değerlerine hesaplanan MoM değerleri ile Prisca programına göre hesaplanmış MoM değerlerinin karşılaştırılması						
	Serbest Beta HCG			PAPP-A		
	11. Hafta	12. Hafta	13. Hafta	11. Hafta	12. Hafta	13. Hafta
Elazığ	$p: 0,011$ % -14,2	$p: 0,077$ % -11,6	$p: 0,012$ % -14,0	$p: 0,762$ % -5,76	$p: 0,091$ % -10,7	$p: 0,029$ % -14,1
Eskişehir ¹⁷	$p > 0,05$ % + 0,23	$p > 0,05$ % - 1,58	$p > 0,05$ % - 3,2	$p < 0,05$ % +7,19	$p < 0,001$ % +9,48	$p < 0,001$ % +16,61
Bursa ¹⁰	$p: 0,019$ % -10,9	$p: 0,001$ % -10,8	$p: 0,026$ % -11,8	$p: 0,039$ % -12,2	$p: 0,022$ % -9,6	$p: 0,420$ % -3,2
Mersin ¹⁸	% -5,3	% +5,4	% +8,0	% -4,8	% 0	% -5,5
Özer P ve ark ⁶	% +7,2	% +2,5	% -2,7	% +16,2	% +18,5	% +21,3

Serbest Beta HCG: β -human Koryonik Gonadotropin, PAPP-A: Pregnancy Associated Plasma Protein-A, MoM: Multiple of median

12 ve 13 gestasyonel haftalarda sırası ile %7,2, %2,5, %2,7 ve PAPP-A medyan değerinin ise %16,2, %18,5, %21,3 oranında Prisca medyan değerlerinden farklı olduğu tespit edilmiştir.¹⁶

Atak ve ark.'nın 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada ikili tarama sonucu riskli rapor edilen gebe sayısı %1,5 iken yeni medyan değerleri kullanılarak hesaplama yapılan yapıldığında bu oran %1,1 olmuştur. Ayrıca 35 yaş üzeri gebelerde riskli rapor edilme oranı %5,9 iken yeni hesaplanan medyan değerlerine göre %7,8'e çıkmıştır.⁹

Bu çalışmada; serbest β -hCG medyan değerinin 11.,12. ve 13. gestasyonel haftalarda sırası ile %14,2,

%11,6, %14,0 ve PAPP-A medyan değerinin ise %5,76, %10,7, %14,1 oranında Prisca medyan değerlerinden farklı olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgular bölge farklılığının test sonuçlarının üzerine etkisinin popülasyon yapısına göre değişkenliğinin küçümsememesi gerektiğini akla getirmektedir. Yapılan çalışmalar incelendiğinde bölgesel medyan değerlerinin kullanılmasının, prenatal tanı testlerini etkilediği oldukça açıktır.

SONUÇ

Bu çalışma birçok çalışma ile uyumlu olarak, bölgemize ait medyan değerlerinin oluşturulmasının gerekliliğini göstermektedir.^{9,10,16-18} Ayrıca her bölgenin medyan değerlerinin farklılık arz etmesi, medyan değerleri hesaplanırken bölgesel verilerin kullanılmasını akla getirmektedir (Tablo 4). Bölgesel medyan değerlerinin kullanılmasının trimester tarama testlerinin performansını arttıracaklarını düşünmekteyiz. Öneri olarak ülkemizde yapılan trimester tarama testlerinin her şehir tarafından kendi popülasyonuna spesifik medyan değerlerinin bulunarak değerlendirme yapılması, şehirler ve bölgeler arası karşılaştırma çalışmaları yapılması ve her bir laboratuvarın kendine has medyan değerleriyle tarama testini yorumlamasının daha uygun olacağını, spesifik medyan değerlerinin klinisyenlerle paylaşılarak farkındalık oluşturulmasının daha doğru olacağı kanaatindeyiz.

*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.

C	İLETİŞİM İÇİN: Mehmet Kalaycı Elazığ Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı, Elazığ dr_mehmetkalayci@msn.com
✓	GÖNDERİLDİĞİ TARİH: 01 / 11 / 2017 • KABUL TARİHİ: 04 / 12 / 2017

KAYNAKLAR

1. Aytan H, Çalışkan AC, Demirtürk F, Aysal T, Hısım Y. The Relation between first trimester screening markers and maternal folic acid and vitamin B12 levels. Nobel Med 2011; 7: 55-60.
2. Driscoll DA, Gross SJ. Professional practice and guidelines committee. First trimester diagnosis and screening for fetal aneuploidy. Genet Med 2008; 10: 73-75.
3. Nicolaidis KH. Screening for fetal aneuploidies at 11 to 13 weeks. Prenat Diagn 2011; 31: 7-15.
4. Nicolaidis KH, Health W, Liao AW. The 11 to 14 week scan. Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2000; 14: 581-594.
5. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, et al. First-trimester combined screening for Down Syndrome and other fetal anomalies. Obstet Gynecol 2006; 107: 869-876.
6. Wald NJ, Cuckle H, Brock JH, et al. 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 1997; 25: 1323-1332.
7. Ashwood ER, Grenache DG, Messerlian GL. Pregnancy and Its Disorders, Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. (eds.) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. Fifth Edition, St. Louis: Elsevier Saunders 2012: 2004-2043.
8. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaidis KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. Prenat Diagn 2005; 25: 365-369.
9. Atak PG, Arpacı A, Seydal G. Determination of the median levels of double and triple prenatal screening parameters in Adıyaman region. Turk J Biochem 2014; 39: 231-237.
10. Üstündağ Y, Huysal K, Kurdoğlu Ü, Satır G, Atalay MA. Determination of the median levels of double test screening parameters in Bursa region. Türk Klinik Biyokimya Derg 2010; 8: 91-97.
11. Erdemli HK, Kocabaş R, Özdemir T, Bedir A. Is median value of Double screening test regional? Türk J Biochem 2015; 40: 431-437.
12. Marteau TM, Cook R, Kidd J, et al. The psychological effects of false-positive results in prenatal screening for

fetal abnormality: A prospective study. Prenat Diagn 1992; 12: 205-214.

13. Schwartz E, Vellody K. Prenatal risk assessment and diagnosis of Down Syndrome: Strategies for Communicating Well with Patients. AMA J Ethics 2016; 18: 359-364.
14. Erdemođlu M, Kale A. Genetik amaçlı amniyosentez uygulanan 183 olgunun prospektif analizi. Dicle Medical Journal 2007; 34: 170-175.
15. Bestwick JP, Huttly WJ, Wald NJ. Allowing for ethnic group in antenatal screening for Down's syndrome. J Med Screen 2013; 20: 52-54.
16. Ozer P, Emerk K. Establishing Median Values of Free β -hCG and PAPP-A in Turkish population using Siemens Brand Immulite 2000 Device. Adv Mol Med 2007; 3: A121.
17. Őanlı DB, Kartkaya K. B6lgemizde ilk trimester tarama testi parametrelerinin medyan d6zeylerinin belirlenmesi. Perinatoloji Derg 2012; 20: 6-11.
18. Polat N, Yazıcı G, Polat Y, 6nl6 A. Serbest β -hCG ve PAPP-A'nın Mersin b6lgesi medyan değerleri ve gebelik komplikasyonları ile ilişkisi. T6rk Klinik Biyokimya Derg 2005; 3: 117-123.