



T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İKİLİ VE DÖRTLÜ PRENATAL TARAMA TESTLERİNDE
KULLANILAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN SAKARYA
İLİNE AİT MEDYAN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YUSUF ALGÜL

UZMANLIK TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof.Dr. MEHMET RAMAZAN ŞEKEROĞLU

2024-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İKİLİ VE DÖRTLÜ PRENATAL TARAMA TESTLERİNDE
KULLANILAN BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİN SAKARYA
İLİNE AİT MEDYAN DEĞERLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

YUSUF ALGÜL
UZMANLIK TEZİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof.Dr. MEHMET RAMAZAN ŞEKEROĞLU

2024-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Tez Sahibi : Yusuf ALGÜL

Sınav Tarihi : **Saat:**

Tez Başlığı : İkili ve Dörtlü Prenatal Tarama Testlerinde Kullanılan
Biyokimyasal Belirteçlerin Sakarya İline Ait Medyan Değerlerinin Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu
ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red*
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

* Red kararının gerekçesi onay dayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../2024 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2024

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi girişimsel olmayan Etik Kurulu'ndan 08/ 08/ 2022 tarih ve 208 sayılı onay alınarak hazırlanmıştır.

15/ 03/ 2024

Yusuf ALGÜL

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda anlayışlı bir tutum gösteren, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanımız ve aynı zamanda tez hocam Sayın Prof. Dr. M. Ramazan ŞEKEROĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım ve her konuda yardımlarını esirgemeyen bölüm hocalarım; Sayın Prof. Dr. F. Behice CİNEMRE ve Sayın Doç. Dr. Erdem ÇOKLUK'a,

Tez sürecinde fikir alışverişinde bulunduğum Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında görevli Sayın Doç. Dr. Hamit Hakan ALP'e,

Laboratuvarında birlikte mesai yaptığım asistan arkadaşlarım, uzmanlarımız ve diğer ekip arkadaşlarıma,

Beni büyütüp günlere gelmeme vesile olan sevgili annem ve babama,

Hayatıma girdiğinden beri bana her anlamda rehber olan, yolumu aydınlatan, sevmeyi ve seilmeyi öğrendiğim, eş olmanın yanında arkadaş ve dost olan, yanımda var olmasıyla huzur bulduğum, çok kıymetli eşim Büşra SEVİNÇ ALGÜL'e

Bu tezi yazmaya başladığımda aramızda yok iken bitişinden önce aramıza katılan ve dünyaya gelmesiyle dünyam olan biricik kızım İpek ALGÜL'e

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

Dr. Yusuf ALGÜL

İÇİNDEKİLER

BEYAN	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMA VE SİMGELER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1. Peranatal Tarama Testleri.....	4
2.1.1. Prenatal tarama testleri tarihsel gelişimi	4
2.1.2.Birinci trimester prenatal tarama testi.....	6
2.1.3. İkinci trimester prenatal tarama testleri	7
2.1.4. Kombine birinci ve ikinci trimester tarama testleri	8
2.2. Serum Belirteçleri.....	9
2.2.1. Human korionik gonadotropin.....	9
2.2.2. Gebelikle ilişkiliplasma protein-A.....	12
2.2.3. Alfa fetoprotein.....	14
2.2.4.Unkonjuge östriol	17
2.2.5. İnhibin A	18
2.3. Ultrasonagrafik Belirteç Nukal Transluseri	19
2.4. Tarama Performansını Etkileyen Faktörler	20

2.4.1. Anne ağırlığı	21
2.4.2. Anne ırkı	21
2.4.3. Diabetes mellitus (DM)	21
2.4.4. İkiz gebelik	22
2.4.5. Yardımlı üreme yöntemiyle elde edilen gebelikler.....	23
2.4.6. Sigara	23
2.4.7. Anne yaşı ve gebelik haftası	24
2.5. Tarama Testleri ile Rapor Edilen Anomaliler	25
2.5.1. Nöral tüp defektleri.....	25
2.5.2. Down sendromu	26
2.5.3. Edwards sendromu.....	27
2.5.4. Patau sendromu.....	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Gebelerin Seçimi	30
3.2 Numelerin Toplanması ve Çalışılması	31
3.3. İmmünokemilüminesans Metod Ölçüm Prensipleri	31
3.4. Tarama testlerinin raporlanması	32
3.5. İstatistiksel Analizler	32
4. BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA VE SONUÇ	62
6. KAYNAKLAR	70
7. EKLER.....	77
7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı	77
ÖZGEÇMİŞ	77

KISALTMA VE SİMGELER

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACMG	: Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji'nin
ACOG	: Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği
AFP	: Alfa fetö protein
ART	: Yardımcı üreme teknolojileri
β -hCG	: Beta human korionik gonadotropin
BPD	: Biparietal çap
Cff-DNA	: Hücre dışı fetal Deoksiribonükleik Asit
CLSI	: Klinik ve Laboratuvar Standartları Enstitüsü
CRL	: Baş-popo mesafesi
CVS	: Koryonik villus örneklenmesi
DHEA-S	: Dehidroepiandrosteron sülfat
DM	: Diyabetis melitus
FPR	: Yanlış pozitif oran
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
GDM	: Gestasyonel diyabet mellitus
HCG	: Human korionik gonadotropin
IGF-I	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 1
IGFBP	: İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
IQR	: Çeyrekler arası aralık

IVF	: İn vitro fertilizasyon
IL-6	: Interlökin 6
IL-1 β	: Interlökin 1- beta
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LG	: Laminin G-benzeri
LGA	: Gestasyonel yaşa göre büyük
LH	: Lüteinize edici hormon
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MoM	: Medianın katları
mRNA	: Mesajcı Ribonükleik Asid
MSA	: Maternal serum analizi
NT	: Nükal translusensi
NTD	: Nöral Tüp Defekti
PAPP-A	: Gebelikle ilişkili plazma proteini-A
PIGF	: Plasental büyüme faktörü
Pro-MBP	: Proeozinofilik majör temel protein
SD	: Standart sapma
SE	: Standart hata
SEAH	: Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi
SLOS	: Smith-Lemli-Opitz sendromu
SMFN	: Maternal-Fetal Tıp Derneği
STC1	: Stanniokalsin 1

STC2	: Stanniokalsin 2
TGFB	: Dönüştürücü büyüme faktörü- β
TIMP	: Metalloproteinaz doku inhibitörü
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör –alfa
TRFIA	: Zaman çözümlemeli floresans immunoassay
TSH	: Tiroid stimüle edici hormon
UE3	: Serbest östriol
UK	: Birleşik Krallık
USA	: Amerika Birleşik Devletleri
VKİ	: Vucüt kitle indeksi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 4.1. İkili test PAPP-A (mIU/mL) histogram dağılım grafiği.....	36
Şekil 4.2. İkili test PAPP-A (mIU/mL) Q-Q plot dağılım grafiği	36
Şekil 4.3. İkili test free B- hCG (ng/ml) histogram dağılım grafiği	37
Şekil 4.4. İkili test free B-hCG (ng/mL) Q-Q plot dağılım grafiği.....	37
Şekil 4.5. Dörtlü test AFP (IU/mL) histogram dağılım grafiği	45
Şekil 4.6. Dörtlü test AFP (IU/mL) Q-Q plot dağılım grafiği	45
Şekil 4.7. Dörtlü test B-hGC (mIU/mL) histogram dağılım grafiği	46
Şekil 4.8. Dörtlü test B-hCG (mIU/mL) Q-Q plot dağılım grafiğ.....	46
Şekil 4.9. Dörtlü test uE3 (ng/mL) histogram dağılım grafiği.....	47
Şekil 4.10. Dörtlü test uE3 (ng/mL) Q-Q plot dağılım grafiği	47
Şekil 4.11. Dörtlü test İnA (pg/mL) histogram dağılım grafiği.....	48
Şekil 4.12. Dörtlü test İnA (pg/mL) Q-Q plot dağılım grafiği	48

TABLO LİSTESİ

Tablo 2.1. Artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili durumlar	16
Tablo 2.2. Anomalilerde görülen serum belirteç değişiklikleri.....	29
Tablo 3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri	30
Tablo 4.1. Dışlanan gebelerin sayısı ve tüm gebelere yüzdesi.....	35
Tablo 4.2. İkili tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri	39
Tablo 4.3. İkili test prisca ve sakarya iline ait MoM ortalamaları	40
Tablo 4.4. İkili test belirteçlerinde prisca ve Sakarya medyan değerleri karşılaştırılması	41
Tablo 4.5. İkili test belirteçlerinde prisca ve Sakarya MoM değerleri karşılaştırılması	42
Tablo 4.6. Sakarya free B-hCG medyan değerleri ile diğer bölgelerin free B-hCG medyan değerlerinin karşılaştırılması	43
Tablo 4.7. Sakarya PAPP-A medyan değerleri ile diğer bölgelerin PAPP-A medyan değerlerinin karşılaştırılması.....	44
Tablon 4.8. Dörtlü tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri	50
Tablo 4.9. Dörtlü test prisca ve Sakarya iline ait MoM'ların ortalamaları	52
Tablo 4.10. Dörtlü test belirteçlerinin prisca ve Sakarya medyan değerlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 4.11. Dörtlü test belirteçlerinin prisca ve Sakarya MoM değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 4.12. Sakarya ve diğer bölgelerin ikinci trimester medyan çalışmalarında haftalara göre bulunan gebe sayıları	56
Tablo 4.13. Sakarya AFP medyan değerleri ile diğer bölgelerin AFP medyan değerlerinin karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.14. Sakarya B-hCG medyan değerleri ile diğer bölgelerin B-hCG medyan değerlerinin karşılaştırılması.....	59
Tablo 4.15. Sakarya uE3 medyan değerleri ile diğer bölgelerin uE3 medyan değerlerinin karşılaştırılması.....	61

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: Bu çalışma ile ikili ve dörtlü prenatal tarama testlerine ait belirteçlerin Sakarya iline ait medyan değerlerinin belirlenmesi ve bu değerlerin hem prisca paket programı hem de başka coğrafi bölgelerde belirlenmiş medyan değerleri ile karşılaştırılması amaçlandı.

YÖNTEM: Çalışma Nisan 2019-Nisan 2023 tarihleri arasındaki 19.120 gebenin verileri retrospektif olarak incelenerek yapıldı. Tüm belirteçler maternal serumdan immünokemilüminesans yöntem ile çalışıldı. Verilerin gebelik haftalarına göre Sakarya medyan ve MoM değerleri hesaplandı. Bu değerler prisca paket programı değerleri ve diğer coğrafi bölgelerin değerleri ile karşılaştırıldı.

BULGULAR: Sakarya ili medyan değerleri prisca medyan değerlerinden; free β -hCG ve uE3 için tüm haftalarda, PAPP-A için 12. hafta, total β -hCG için 15. hafta ve AFP için 20. hafta dışında tüm haftalarda düşük iken, inhibin A için ise 20. hafta dışında tüm haftalarda yüksek bulundu ($p<0.05$). Belirteçlerin hepsinin MoM değeri kıyaslandığında ise tüm haftalarda anlamlı fark olduğu görüldü ($p<0,001$). Sakarya ilinin medyan değerlerinin diğer bölgelerin medyan değerleri ile kıyaslanmasında da tüm belirteçlerde birçok haftada anlamlı farklar olduğu görüldü ($p<0,05$).

SONUÇ: Çalışmamızın sonuçları Prisca paket programı ile Sakarya ili için hesapladığımız medyan ve MoM değerleri arasında önemli farklılıklar olduğunu ortaya koymuştur. Yine medyan değerleri açısından coğrafi bölgeler arasında da önemli farklılıklar olduğu anlaşılmaktadır. Belirteçlerin medyan ve MoM değerlerindeki değişikliklerin, laboratuvarın tarama performansını önemli ölçüde etkilediği göz önüne alındığında, tarama testlerinin doğruluğunun artırılması için farklı coğrafi bölgelerin kendi medyan değerlerini belirlemesi gerektiği kanısı bu çalışmanın sonuçları ile güçlü bir şekilde desteklenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dörtlü test, ikili test, medyan, MoM, prenatal tarama

ABSTRACT

Investigation of median values of biochemical markers used in dual and quadruple prenatal screening tests in Sakarya province.

AIM: The objective of this study was to establish the median values of markers for dual and quadruple prenatal screening tests specific to Sakarya province, and to compare these values with both those from the Prisca package program and median values determined in other geographical regions.

MATERIALS AND METHODS: The study was performed by retrospectively analysing the data of 19,120 pregnant women between April 2019 and April 2023. All markers were analysed from maternal serum by immunochemiluminescence method. Sakarya median and MoM values were calculated according to gestational weeks. These values were compared with prisca package programme values and values of other geographical regions.

RESULTS: The median values of Sakarya province differ from those of Prisca; free β -hCG and uE3 in all weeks, PAPP-A except for the 12th week, total β -hCG except for the 15th week and AFP except for the 20th week was low in all weeks, whereas inhibin A was high in all weeks except for the 20th week ($p < 0.05$). When the MoM values of all markers were compared, a significant difference was observed in all weeks ($p < 0.001$). Comparing the median values of Sakarya province with those of other regions revealed significant differences in many weeks across all markers ($p < 0.05$).

CONCLUSION: Our study's findings highlight significant discrepancies between the median and MoM values calculated for Sakarya province and those derived from the Prisca package program. It is also evident that there are significant differences between geographical regions in terms of median values. Given that changes in the median and MoM values of the markers significantly affect the screening performance of the laboratory, the necessity for different geographical regions to establish their own median values to enhance the accuracy of screening tests is strongly supported by the results of this study.

Keywords: Dual test, median, MoM, prenatal screening, quadruple test

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Sağlıklı olduğu varsayılan toplumlarda tarama testleri belirli bir hastalık için riske sahip bireyleri saptamak amacıyla yapılır. Ancak kullanılan bu test sonucunun pozitif olması halinde kişinin yönlendirilebileceği bir tanı testi olmalı ve hastalığı erken tespit etmenin de bireye bir faydası olmalıdır. Aynı zamanda bir tarama testinin kolay uygulanabilir ve ucuz olması o testin daha geniş kitleleri taramasına da olanak sağlar (Hayran, 2011). Gebelik döneminde de aynı prensipler gözetilerek prenatal tarama testleri sıklıkla kullanılmaktadır.

Nöral Tüp Defekti (NTD) ve Trizomi 21 (Down), Trizomi 18 (Edwards), Trizomi 13 (Patau) sendromları gibi konjenital hastalıklar halen sosyolojik, ekonomik ve tıbbi yönden ciddi bir sorun teşkil etmeye devam etmektedir. Biyokimyasal ölçüm yöntemleri ve ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeler neticesinde; prenatal tanıya yönelik ilk trimester tarama testi olan ikili (kombine) test ve ikinci trimester tarama testleri olan üçlü ve dördü tarama testleri gibi tarama testlerinin kullanımının günümüzde artmasıyla, daha fazla konjenital hastalıklı fetüsler doğum öncesi dönemde tespit edilir hale gelmiştir (Şentürk, 2011).

Aileler prenatal tarama testleri ile gebeliğin erken döneminde herhangi bir risk olup olmadığı, diğer bir ifade ile sahip oldukları fetüsün anomalili olup olmadığı yönündeki riskler hakkında bilgi edinebilirler. Bu nedenle çocuk sahibi olmak isteyen aileler için prenatal genetik tanı büyük önem teşkil etmektedir. Her gebeye kişisel tercihleri göz önünde bulundurularak kendine ait risklerle ilgili bilgi verilmesi, erken dönemde gebenin gebelik sürecindeki yol haritasının belirlenmesini sağlar. Gebelik sürecindeki değerlendirmelerde, prenatal tarama testlerinin önemi artarak devam etmektedir ve bu testlerin kullanımı giderek daha yaygın hale gelmektedir (Şentürk, 2011).

Tüm gebeliklerin yaklaşık %0,4'ünü kromozomal sendromlar etkilemektedir. Bunun % 50'sini Down sendromu oluştururken, % 15'ini Edwards sendromu, % 5'ini ise Patau sendromu oluşturmaktadır (Wellesley ve ark., 2012). En önemli mental retardasyon sebebi olan Down sendromu toplumda en sık görülen (1: 500 gebelikte,

1: 740 canlı doğumda) kromozomal bozukluktur. Diğer trizomilere göre canlı doğum şansı (Trizomi 18; 1:2000 gebelikte, 1:6600 canlı doğumda; Trizomi 13; 1:5000 gebelikte, 1:12000 canlı doğumda) ve yaşam beklentisi daha yüksek olması sebebiyle Down sendromu prenatal tarama testlerinin merkezindedir (Loane ve ark., 2013; Parker ve ark., 2010).

Prenatal tanı yöntemleri hem noninvazif hem de invazif testlerden oluşmaktadır. Noninvazif testler; maternal kandan hormon düzeylerinin ölçüldüğü geleneksel birinci trimester tarama ikili (kombine) testi ve İkinci trimester tarama testleri (üçlü-dörtlü test) ile maternal plazmadan DNA parçaları tesbit edilerek genetik analiz yapılan cell free fetal DNA (cffDNA)'dır. İnvazif testler ise amniyosentez, koryonikvillus örneklenmesi (CVS), kordosentez, fetal doku örneklenmesi, fetoskopi ve preimplantasyon genetik teşhisten oluşmaktadır (Lerman ve ark., 2002; Şentürk, 2011).

Geleneksel testlerin entegre ve ardışık olarak birlikte değerlendirilmesiyle özellikle trizomi 21'in tespit doğruluğu %90'lara kadar yükselmiş, yanlış pozitif oranı (FPR) ise %3'lere düşmüştür. Noninvazif prenatal tarama testlerinin bu gelişimi ile amniyosentez ve CVS gibi invazif işlemlere ihtiyaç da azalmaktadır. Bu tip girişimsel prosedürler erken doğum, kanama ve fetusun kaybedilmesi gibi çok ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (Alp ve ark., 2018). Bu nedenle invaziv testlerdeki risklerden dolayı konjenital sendromlar açısından risk altında bulunan fetüsleri tespit etmede ilk adım noninvazif maternal serum analiz (MSA) testleri daha önemli hale gelmektedir. MSA taramaları NTD ve Trizomi riski altındaki bebeklere sahip olabilecek gebeleri erken dönemde tespit etmeye yardım etmektedir (Graves ve ark., 2002).

Maternal Serum Analizi ile ikili, üçlü ve dörtlü tarama testlerinden elde edilen sonuçlardan risk değerlendirmenin doğru yapılabilmesi için ortancanın katları (multiple of median, MoM) kullanılmaktadır. MoM değeri belirlenirken öncelikle, sağlıklı fetusa sahip gebelerden elde edilen verilerden her bir gebelik haftası için medyan (ortanca) değeri hesaplanır. Sonra her bir gebeye ait test sonucu o haftaya ait medyan değerine bölünerek o test sonucuna ait MoM değeri bulunmuş olur. MoM değeri hesaplanırken ölçülen parametrelerin sonuçlarını etkileyen ırk, kilo, yaş,

sigara, diabet, gibi faktörler de hesaplama da dahil edilerek düzeltilmiş MoM değeri bulunur. Düzeltilmiş MoM değeri çeşitli bilgisayar programları vasıtası ile önceden tanımlanmış MoM değeri ile karşılaştırılarak trizomi 21, 18, 13 ve NTD için bir risk oranı verilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda medyan değeri ırk, köken ve bölgeye göre değişiklik gösterdiği belirtilmiştir (Alp ve ark., 2018; Vranken ve ark., 2006). Bu nedenle prenatal tarama testi ile risk değerlendirmenin daha doğru ve güvenilir şekilde yapılabilmesi için analitlerin doğru şekilde ölçülmesinin yanında, MoM değeri hesaplamasında kullanılan medyan değeri de bölgeye, hatta ölçümü gerçekleştiren her bir laboratuvarın kendi koşullarına uygun şekilde belirlenmiş olması gerektiği ifade edilmektedir (Alp ve ark., 2018; Üge ve ark., 2022). Yaptığımız literatür taramasında Sakarya bölgesinde prenatal tarama testlerine ait daha önce yapılmış bir medyan belirleme çalışmasının olmadığını gördük.

Bu tez çalışması ile; ikili ve dördü tarama testlerindeki maternal serum belirteçleri olan gebelikle ilişkili plazma proteini-A (PAPP-A), serbest beta humankorionik gonadotropin (free β -HCG), alfafeto protein (AFP), serbest östriol (uE3), human korionik gonadotropin (hCG) ve inhibin A parametrelerinin Sakarya ili için medyan ve MoM değeri hesap edilmesi, bulunan değeri prenatal tarama için Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Merkez Biyokimya Laboratuvarında mevcutta kullanılan paket programda (prisca paket programı) bulunan medyan ve MoM değeri ile karşılaştırılması ve ayrıca aynı yöntem ve cihaz kullanılarak yapılmış diğer bölgesel çalışmalardan elde edilen medyan değeri ile karşılaştırılması amaçlandı.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Peranatal Tarama Testleri

Tarama testleri sağlıklı olduğu düşünülen toplumda belirli bir hastalık için riske sahip bireyleri saptamak amacıyla yapılır. Tarama testi sonucunun pozitif olması halinde kişinin yönlendirilebileceği bir tanı testi olmalı ve hastalığı erken tespit etmenin de kişiye bir faydası olmalıdır. Bunun yanında bir tarama testinin kolay uygulanabilir ve ucuz olması o testin geniş kitleleri taramasına olanak sağlar (Hayran, 2011). Aynı prensipler doğrultusunda kullanılan prenatal tarama testleri NTD, Down sendromu ve diğer trizomiler yönünden risk taşıyan bebeklere sahip olabilecek gebeleri erken dönemde tespit etmeye yardım etmektedir (Graves ve ark., 2002).

İnvazif olmayan geleneksel tarama testleri maternal kandan hormon düzeylerinin ölçüldüğü; birinci trimester tarama(ikili yada kombine) testi, İkinci trimester tarama (üçlü-dörtlü) testleri ve bunların birlikte değerlendirildiği entegre ve ardışık (adım adım ve koşullu) testlerden oluşmaktadır. Maternal-Fetal Tıp Derneği (The Society for Maternal-Fetal Medicine, SMFM) ve Amerikan Jinekoloji ve Obstetrik Derneği (The American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG)'nin 2015 de yayınladığı ortak Komite Görüşü'nde "bütün gebelere maternal yaşa bakılmaksızın tarama ve tanısal test opsiyonları (testi yapmamak seçeneği de dahil) teklif edilmeli, sınırlılıkları ve yararları anlatılmalı" diye vurgulamıştır (Committeeopinion no:640, 2015).

2.1.1. Prenatal tarama testleri tarihsel gelişimi

Prenatal taramada 1970'li yılların başında diğer kromozomal anomalilere nazaran prevalansı daha yüksek olan Down sendromu (1/800) taramasında sadece maternal yaş kullanılmaktaydı. Riskli grup olarak kabul edilen 35 yaş üstü tüm anne adaylarına, invazif bir işlem olan amniyosentez önerilmekteydi. Fakat bu metodla vakaların ancak 1/3'ü tespit edilebilmekteydi (James ve ark., 2008). Yine o yıllarda maternal serumda artmış AFP değeri nöral tüp defektleri için bir tarama aracı olarak tanıtılmıştır.

Daha sonra 1980'lerin başında anne serumunda AFP düşüklüğü ile Down sendromu arasında ilişki kurulmuştur. 1980'ler sonuna doğru ise ikinci trimester da maternal serumda artmış human chorionic gonadotrophin (hCG), azalmış unkonjuge östriol (uE3) ve alfa fetoprotein (AFP) parametrelerinden oluşan kombinasyonun down sendromu ile ilişkisinin bulunması ile üçlü tarama testi kullanıma girmiştir (Üge, 2022). Daha sonra artmış inhibin A düzeyinin down sendromu ile ilişkisi tespit edilmiştir (Aitken ve ark., 1996). Böylece inhibin A'nın üçlü tarama testine eklenmesi ile dördümlü tarama testi kullanıma girmiştir. Bu sayede Down sendromu tarama testinin tespit oranı arttırılıp, yanlış pozitiflik oranı azaltılmıştır (Alp, 2018).

Daha sonra 1990'lı senelerde trizomi 21 riskinin gebeliğin 10-15. haftalarında; maternal serumda artmış serbest β -hCG, azalmış PAPP-A ve ultrasonografiyle belirlenen artmış nkal translusensi (NT) kalınlığı ile uyumlu olduğu görülmüştür (Alp, 20018). Bu kombine yöntem ile %5'lik yanlış pozitiflik oranı ile trizomi 21'in tespit oranının yaklaşık %90 olduğu gösterilmiştir. Bu oranın sadece anne yaşı ile elde edilen %30'dan veya anne yaşı ile birlikte ikinci trimester maternal serum belirteçlerinden elde edilen %65'ten daha üstün olduğu gösterilmiştir (Ertunç ve ark., 2005).

Daha sonra 2000 li yılların başında Trizomi 21'li fetüslerin yaklaşık %70'inde burun kemiğinin 11. ila 14. hafta taramasında görünmediği gösterilmiştir. Maternal yaş, fetal NT ve burun kemiği muayenesinin kombinasyonu ile trizomi 21 taramasının tespit oranını %85'e çıkarırken, yanlış pozitiflik oranını da %1'e düşürebileceği tahmin edilmiştir. Böylece Trizomi 21 riskinin hesaplanmasında anne yaşı, NT ve burun kemiğinin ultrasonografik belirteçleri ile serbest β -hCG ve PAPP-A'nın biyokimyasal belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesi gerektiği gösterilmiştir (Cicero ve ark., 2003).

Yine 2000'li yılların başlarında bir kadının Down sendromundan etkilenen bir hamileliğe sahip olma riskine ilişkin tek bir tahmin sağlamak üzere her iki trimesterde elde edilen ölçümlerin birleştirildiği yeni bir entegre tarama yöntemi önerilmiştir. Bu yöntemin belirli bir tespit oranı için yanlış pozitiflik oranını düşürdüğü öne sürülmüştür (Guanciali-Franchi ve ark., 2011). Ancak bu yöntem, ikinci trimester göstergeleri ölçülene kadar birinci trimester sonuçlarının gebelerden

saklanması gerektirir. Ancak invaziv prenatal tanı ile hastaların çıkarlarına daha iyi hizmet edebileceğine inanarak, yüksek riskli çıkan birinci trimester sonuçlarının açıklanmamasının kabul edilemez olabileceği de öne sürülmüştür. Yine sosyal ve kişisel nedenlerden dolayı anormal bir fetüsü mümkün olduğu kadar erken sonlandırmayı tercih edecekleri için gebelerin klinisyenlere ara dönem bulguları açıklamaları konusunda ciddi baskı uygulayabilecekleri ileri sürülmüştür. Bu gibi endişeler bazılarını harekete geçirmiş ve ardışık tarama yöntemleri düşünülmüştür (Wright ve ark., 2004).

Bu bilgiler ışığında stepwise sequential(adım adım ardışık) test ile ilk trimester belirteçlerine dayalı olarak yüksek risk taşıyanlara anında invaziv prenatal tanı imkânı sunularak, kalanlara ikinci trimester tarama testleri uygulanması önerilmiştir. Yine yüksek risk taşıyanlara invazif işlem önerilip, yalnızca sınırda risk taşıyanların ikinci trimester taramasına tabi tutulduğu contingent sequential(koşullu ardışık) tarama gibi ardışık taramalar da geliştirilmiştir.

Böylece son 30 yılda Down sendromu için geleneksel tarama testlerinin sensitivitesi sadece serum AFP ile %25'ten başlayıp, entegre veya ardışık tarama ile %90'ların üzerine çıkmıştır (Cunningham ve ark., 2018).

2.1.2.Birinci trimester prenatal tarama testi

Gebeliğin 10. haftası ile 14. haftası arasında yapılması önerilen testtir. İkili test ya da kombine test olarak adlandırılır. Maternal serumdan ölçülen serbest β -hCG, PAPP-A düzeylerine ultrasonografi ile ölçümü yapılan fetal NT değeri eklenerek risk hesaplaması yapılır. Bu testin %5 yanlış pozitiflik oranı ile, saptama oranı %85 civarındadır (Şentürk, 2011). Yüksek NT değeri anöploidi ile ilişkilendirilmiş ve tek başına NT ölçümü ile Down Sendromu tespit oranının % 5'lik yanlış pozitiflikle % 70 olduğu gösterilmiştir (Şirin, 2020). USG kullanılmadan, sadece belirteçler ile saptama oranı %60 dolaylarındadır. Bu saptama oranı, serum belirteçleri ve ultrasonografik NT kombinasyonu sonucu önemli oranda artmaktadır (Şentürk, 2011). Ayrıca günümüzde birinci trimester serum parametreleri arasına prenatal taramada kullanılmak üzere AFP ve plasental growth faktör (PIGF) ve inhibin A' nın eklenmesini öneren araştırmalar da bulunmaktadır. İnhibin A, AFP ve PIGF ek

serum belirteçleri ile ense kalınlığı ve burun kemiği ultrasonografik belirteçlerini içeren genişletilmiş geleneksel birinci trimester taramanın; sırasıyla %1,2 ve %0,5'lik yanlış pozitif oranla, trizomi 21 vakalarının %98'ini ve trizomi 18/13 vakalarının %95'ini tespit edebileceği belirtilmiştir. Böylece genişletilmiş geleneksel birinci trimester tarama testi ile düşük yanlış pozitiflik oranları ile oldukça yüksek saptama oranları elde edilebileceği ifade edilmiştir (Carmichael ve ark., 2017).

Son zamanlarda uygun haftada başvuran gebelere, doğum uzmanları tarafından ilk trimester prenatal tarama testi uygulanması tercih edilmektedir. Bu trimesterde yapılan ultrasonografiyle erken dönemde yapısal anomaliler tesbit edilebilirken aynı zamanda preeklampsi, gelişme geriliği vb gebelik komplikasyonları hakkında da erkenden bilgi sahibi olunabileceği belirtilmektedir (Sonek ve ark., 2016).

2.1.3. İkinci trimester prenatal tarama testleri

Gebeliğin 15 ile 22. haftaları arasında yapılabilir. İdeal olan 16-18 hafta aralığında yapılmasıdır. Bu testin avantajı Trizomi 21 ve Trizomi 18'in yanı sıra NTD için de risk hesabı yapılabilmesidir. Üçlü test AFP, hCG ve uE3 maternal serum belirteçlerinden oluşurken, dörtlü test bu belirteçlere İnhibin A eklenmesiyle oluşmaktadır. Down sendromu saptama oranı üçlü test ile % 69 iken, bu oran dörtlü test ile % 81 civarındadır (Rink ve Norton, 2016).

Trizomi 21 saptanan gebeliklerde uE3 ve AFP değerleri % 25-30 azalır iken (0.7 MoM), hCG ve İnhibin A değerleri yaklaşık olarak 2 kat (2 MoM) artmaktadır. Trizomi 18 varlığında hCG-AFP-uE3'ün üçü de düşük değerlerde(<0,5 MoM) gözlemlenmiştir (CLSI, 2011). İnhibin A trizomi 18'in tespitine katkıda bulunmaz ve tarama algoritmasına dâhil edilmez. Dörtlü tarama, trizomi 13 için risk değerlendirmesini güvenilir bir şekilde raporlamaz ve bu nedenle çoğu laboratuvar tarafından raporlanmaz (Rink ve Norton, 2016).

Dörtlü tarama testi trizomi 21 ve trizomi 18 dışında, başka kromozomal anomalilerin taramasında da kullanılabilir. California eyaleti prenatal tarama programına göre triploidilerin %96' sında, trizomi 13' ün %44' ünde, Turner sendromunun (45,X) %75' inde ve diğer majör kromozom bozukluklarının % 40' indan fazlasında dörtlü

tarama test sonuçlarının normal olmadığı gösterilmiş fakat spesivitesi düşük olarak belirtilmiştir (Kazerouni ve ark., 2011).

2.1.4. Kombine birinci ve ikinci trimester tarama testleri

Anöploidi taramasının test performansını arttırmak amacıyla, ilk trimesterde yapılan ultrason ve serum analitleriyle ikinci trimester serum analitlerini birleştirmenin çeşitli yolları geliştirilmiştir. Kombine testlerin iki ana kategorisi mevcuttur: Entegre ve ardışık tarama.

Entegre test Down sendromu için tek bir risk hesaplaması oluşturmak üzere ikinci trimesterde kan analizlerinin ölçümüne ek olarak, ilk trimesterde serum analitlerinin ve ense kalınlığının ultrasonla ölçülmesini içerir. Bu testin avantajı üstün hassasiyeti ve düşük yanlış pozitiflik oranıdır. Entegre tarama, birinci veya ikinci trimesterde diğer kan ve ultrason testi stratejileriyle karşılaştırıldığında en yüksek Down sendromu tespit oranına (%90-96) ve en düşük yanlış pozitif oranına (%2-5) sahiptir (Guanciali-Franchi ve ark., 2011; Wright ve ark., 2004). Dezavantajları arasında taramanın başlatılması ve tamamlanması arasında daha uzun bir bekleme süresi ve ilk trimester taramasında yüksek fetal anöploidi riski tespit edilirse amniyosentez ve CVS gibi invazif tanı yöntemlerinin dikkate alınamaması yer alır. Ek olarak, taramaya devam etmemeyi tercih eden veya ikinci üç aylık dönemde takibi kaybedilen kadınlar için de herhangi bir risk değerlendirmesi mevcut olmayacaktır (Rink ve Norton, 2016).

Ardışık taramalarda NT ile birinci ve ikinci trimester serum analitlerinin kombinasyonunu kullanır. Koşullu ardışık tarama, birinci trimesterden sonra bir risk raporu sunar. Bu rapor; "yüksek riskli" kadınları invazif testlere, "orta riskli" kadınları ilk üç aylık değeri değiştirmek için ikinci trimester ek serum testlerine ve "düşük riskli" kadınları ise ek tarama yapmamaya yönlendirir. Adım adım ardışık taramada ise, yine birinci trimesterden sonra bir ön risk raporu sunar. Bu ön raporla; riski yüksek olan hastalar için tanısal testler önerilirken, riskli olmayanların hepsine ikinci trimesterde serum testleri yaptırılır ve nihai risk hesaplaması için ilk trimester sonuçlarıyla birleştirilir. Ardışık testlerin avantajı; sonuçların ilk trimesterde elde edilebilmesi, o sırada tanısal test seçeneği sunabilmesi ve birinci ve ikinci trimester bilgilerinin kombinasyonu ile %5 yanlış pozitif oran ile daha yüksek tespit oranları

(%88-94) olmasıdır (Guanciali-Franchi ve ark., 2011; Maymon ve ark., 2005). Koşullu ardışık tarama metoduyla, yanlış pozitif oranda sadece %0,1'lik bir artışla entegre testle aynı tespit oranına ulaşabileceği ve ön rapordan sonra kadınların yalnızca %25'inin ikinci trimester testlerine ihtiyaç duyduğu gösterilmiştir (Wright ve ark., 2004).

Geleneksel prenatal tarama testlerinin %5'lik yanlış pozitiflikle tespit oranlarına bakıldığında sırasıyla; üçlü test % 69, dördü test % 81, ikili test % 85 iken, ikili test ve dördü testin tek raporda birleştirildiği ardışık ve entegre testlerin Down sendromu tespit oranı % 94- 96'yı bulmaktadır. Bununla birlikte en yüksek tespit oranı % 99 ile hücre dışı fetal DNA (cffDNA) ile yapılan ileri bir prenatal taramaya aittir. Ancak doğum uzmanları tarafından geleneksel tarama yöntemlerinin uygulanması halen birincil seçenek olmaya devam etmektedir. Güncel olarak cffDNA kullanımı için önerilen, geneksel tarama sonucu orta risk grubunda çıkan gebelere invazif testler yapılmadan önce, sekonder ya da refleks test olarak koşullu kullanımının daha doğru olacağı şeklindedir (Şirin, 2020).

2.2. Serum Belirteçleri

Birinci trimester tarama testinde maternal serumda ölçülen PAPP-A ve serbest β -hCG belirteç olarak kullanılır iken, ikinci trimester tarama testlerinde AFP, β -hCG, uE3 ve İnhibin A belirteç olarak kullanılmaktadır.

2.2.1. Human korionik gonadotropin

Human korionik gonadotropin (hCG) en önemli plasental hormonlardan birisidir. Alfa(α) ve beta(β) olmak üzere birbirine kovalent olmayan bağ ile bağlı iki farklı alt birimden oluşan bir glikoproteindir. Hormonun bütününün molekül ağırlığı yaklaşık 37.900 daltondur ve insanlarda bulunan tüm hormonlar arasında olasılıkla karbonhidrat oranı en yüksek olandır (Burtis ve Bruns, 2015).

Human korionik gonadotropin plasentanin sinsitiyotrofoblast hücrelerinde sentezlenir. Altıncı kromozom üzerinde bulunan tek bir gen, 4 glikoprotein yapıdaki hormonun da (tiroid stimüle edici hormon [TSH], folikül stimüle edici hormon [FSH], lüteinize edici hormon [LH] ve hCG) alfa altbirimini kodlar. On dokuzuncu

kromozom ise hCG beta altbirimini kodlayan bir gen ailesini içerir. Bu genlerin transkripsiyonu ile oluşan farklı haberci RNA'ların ("messenger RNA"-mRNA) translasyonu ile farklı alfa ve beta altbirimleri oluşur. Alt birimler spontan olarak endoplazmik retikulumda birleşir ve anne dolaşımına salınır. Beta-hCG sentezi 8-10 haftada en yüksek değerine ulaşır ancak alfa alt biriminin sentezinin artmaya devam etmesinin plasenta kütesinin bir işlevi olduğu düşünülmektedir (Burtis ve Bruns, 2015).

Human koryonik gonodotropinin plasentada üretiminden başka fetal böbrek ve diğer fetal dokularda da intakt hCG molekülü veya β subüniti şeklinde üretimi gerçekleştirilebilir. Trofoblast doku tarafından üretilen hCG, luteo-plasental shift olana kadar gebeliğin ilk haftalarında korpus luteumun devamlılığının sağlanması görevini üstlenir (Stenman ve ark., 2006). Bundan hariç steroid üretime de etkisi bulunmaktadır (Berger ve ark., 2002). Human koryonik gonodotropinin üretimi gebelik haftasına göre hücrel farklılık gösterir. Beşinci gebelik haftasından önce hem sitotrofoblastlar hem de sinsityotrofoblasttan üretilir. Sonraki dönemde maternal serum seviyesi kendi pik değerlerine eriştiğinde hCG'nin tamamına yakını sinsityotrofoblastlardan üretilir (Şentürk, 2011).

Anne kanında ve idrarda hCG, değişik oranlarda karbonhidrat yan zincirleri içeren modifiye olmamış intakt hCG dimerleri ve değişik oranlarda yıkıma uğrayarak modifiye olmuş nicked hCG (hCGn), free α subunit (hCG α), free β subunit (hCG β), nicked free β subunit (hCG β n) ve β core fragment (hCG β cf) formlar gibi pek çok değişik formda bulunabilir (Burtis ve Bruns, 2015).

Human koryonik gonodotropin β alt birimini kodlayan 19. kromozomdaki gen ailesi aynı zamanda Luteinizan hormon (LH)'nin da β alt birimini kodlar. Luteinizan hormon ile hCG'nin biyolojik aktivitesi birçok benzerlik gösterir. Human koryonik gonodotropinin maternal tiroid bezinde uyarıcı etki yaptığı ve tiroid bezinde LH ve hCG reseptörlerinin varlığı gösterilmiştir. Human koryonik gonodotropin relaksin hormonun korpus luteumdan salınımını da düzenlemektedir (Şentürk, 2011). Uterusun vasküler yapısı ve myometriumda LH ve hCG reseptörleri görülmüştür. Bu bulgulara dayanarak hCG'nin myometrial düz kas relaksasyonunu ve uterin vasküler

dilatasyonunu düzenlediğine yönelik hipotezler öne sürülmüştür (Kurtzman ve ark.,2001).

Down sendromlu bebek taşıyan gebe serumunda β -hCG konsantrasyonunun normalden çok daha fazla olduğu ortaya atılmıştır. Down sendromlu hamilelerde β -hCG'nin ortalama multiple of the median (MoM) değerinin 2.0'ın üzerinde olduğu tespit edilmiştir. β -hCG seviyesindeki bu yükseklik plasentanın fonksiyonel durumundaki bozukluk sonucu oluşmaktadır (Şentürk, 2011).

Sitotrofoblastlardan salgılanan β -hCG'nin %1'den daha azı serbest formda bulunmaktadır (Tanrıverdi ve Çınar., 2004). Yapılan çalışmalarda Down sendromlu hamilelerdeki serbest β -hCG'nin total β -hCG'ye oranla, I. trimesterde iki kattan daha fazla arttığı gösterilmiştir. Çoklu belirteçli tarama testlerinde total β -hCG'nin serbest β -hCG ile değiştirilmesinin, daha düşük bir yanlış pozitif oranda daha yüksek bir Down sendromu tespit oranıyla sonuçlanacağı belirtilmiştir. Serbest β -hCG serum seviyelerinin gebelik dönemi boyunca 10 ile 18. haftalar arasında stabil MoM değerine ulaştığı belirtilmektedir. Down sendromlu gebelerde 11 ile 14. gestasyonel hafta arasında, anne serumunda serbest β -hCG MoM düzeyi yaklaşık 2.15 olarak bulunmuştur. Sadece serbest β -hCG kullanıldığında trizomi 21 tespit oranı % 35 iken, anne yaşı eklendiğinde % 45'e çıkmıştır (Şentürk, 2011). Erken haftada serbest β -hCG kullanımının daha ayırt edici olduğu belirtilmiş olsada Klinik Laboratuvar Standartları Enstitüsü (CLSI) yayınladığı güncel standart I/LA25-A2'de: Maternal serum taramada total ya da serbest hCG'nin birbirinin yerine kullanılabileceği ifade edilmektedir (CLSI, 2011). Avrupa ülkelerinde Serbest β -hCG sıklıkla kullanılırken, Amerika'da ise total β -hCG daha sıklıkla kullanılmaktadır. Bu durum daha çok patent kaynaklı bir sorun gibi gözükmektedir. Bunun yanında bu alanda yayımlanan ilk yayınların serbest β -hCG ile ilgili olması, bu sebeple daha çok veri birikmesi ve sertifikasyon programlarında genel olarak serbest β -hCG'nin yer alması, birinci trimester taramalarında serbest β -hCG kullanımını daha yaygın hale getirmiştir (Şirin,2020).

2.2.2. Gebelikle ilişkili plazma protein-A

Maternal plazmada bulunan gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) plasenta kaynaklı bir glikoproteindir. Geni 9. kromozomda bulunur ve 1.626 amino asitlik bir ürüne çevrilir ve bunun 1.546 amino asiti olgun proteini oluşturur. PAPP-A kompleksinin moleküler kütlesi yaklaşık 500 kDa'dır ve çinko içeren PAPP-A bir metalloproteinazdır (Burtis ve Burns, 2015). Diğer matriks metalloproteinazlar (MMP)'ın aksine, PAPP-A aktivitesi, metalloproteinazların doku inhibitörleri (TIMP'ler) tarafından inhibe edilmez (Nagase ve ark., 2006). Aksine, serumda PAPP-A aktivitesi, heterotetramerik kompleks PAPP-A/pro-MBP tarafından inhibe edilir. Bu komplekste proeozinofilik majör temel protein(pro-MBP), PAPP-A'yı aktif bölgeye yakın konumlanmış sistein kalıntılarından spesifik disülfid bağları yoluyla bağlar. PAPP-A aktivitesinin yakın zamanda keşfedilen diğer iki inhibitörü STC1 ve STC2 stanniokalsinleridir (Monget ve Oxvig, 2016).

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A, 5 majör bölgeden oluşmaktadır. Birinci majör olan N terminal bölge, ilk 243 aminositlik bölgeyi içerir ve lamininin alfa zincirinde 5 adet bulunan modüle benzeyen yapıdan oluştuğu için 'Laminin G-benzeri (LG)' bölge diye isimlendirilir. Bu bölge dışı doğru çıkıntı yapan lopları sayesinde protein, steroid ve glikan yapısında birçok ligant bağlar. Ayrıca bu modül büyük ihtimalle PAPP-A'yı stabilize eder ve PAPP-A'nın aktivitesi için gereklidir (Boldt ve ark., 2006). İkinci majör bölge 'metzincin proteolitik' diye isimlendirilir ve PAPP-A'nın insülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) bölgesinden sorumludur. PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-I)'in özgül aktivatörüdür. Bu etkisini IGF bağlayıcı protein 4 ve 5'i parçalayarak, IGF-1'in serbest olmasına yardımcı olarak yapar (Şentürk, 2011). Üçüncü majör bölgenin görevi bilinmemektedir. Bir sonraki majör bölge olan dördüncü bölge tamamlayıcı kontrol proteindir ve hücre yüzeyine tutunmakla görevlidir. Kalsiyum bağlama özelliğine sahip olan son majör bölge ise C terminalidir (Boldt ve ark., 2004).

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A 50 yıl önce biyolojik işlevine dair herhangi bir kanıt olmaksızın hamile kadınların serumunda yüksek seviyelerde gösterilmiştir. Gebelik esnasında PAPP-A maternal plazmaya plasenta ve desidua tarafından

üretilebilir. Gebeliğin yaklaşık otuzuncu gününde maternal serumda tespit edilebilir. Dolaşımdaki PAPP-A seviyesi hamile kadınlarda >10.000 kat artar ve doğuma kadar yüksek konsantrasyonlarda bulunur (Monget ve Oxvig, 2016).

Maternal serumda PAPP-A konsantrasyonunun azalmış olması anormal plasenta fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Scott ve ark., 2009). Down sendromlu gebeliklerin ilk üç ayında PAPP-A'nın serum düzeyleri azalır. Bunun birinci trimesterde Down sendromu için faydalı bir maternal serum belirteci olacağı ifade edilmiştir. Normalde annenin serum PAPP-A seviyeleri ilk trimesterde hızla artarken, down sendromlu gebelerde ilk trimesterde PAPP-A seviyesinin 3 kata kadar azaldığı saptanmıştır. PAPP-A sadece 1. trimesterde kullanılabilir. Çalışmalarda gebeliğin 14. haftasından sonra normal gebelik ile down sendromlu gebelik arasında PAPP-A değerinde istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Tek başına kullanıldığı zaman PAPP-A'nın down sendromunu saptama oranı %40 iken, anne yaşı ile birlikte değerlendirilir ise bu oran %50'ye çıkmaktadır. Trizomi 21 insidansı yüksek olmasından dolayı çalışmalar onun üzerine odaklanmış olsada trizomi 13 ve 18'li gebeliklerde de PAPP-A değerlerinin benzer şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (Şentürk, 2011).

Gebelikle ilişkili plazma proteini-A seviyesinin düşük tespit edilmesinin, ultrasonun yapılamadığı durumlarda fetal kaybı gösterebileceği düşünülmüştür. Gebelikle ilişkili plazma proteini-A'nın tanımlanması ve tespitinden sonra yapılan ilk araştırmalarda, plasental fonksiyonu ile düşük tehditi ve ektopik gebelik gibi durumlardaki öngörü değeri incelenmiştir (Fialova ve Malbohan, 2002). Diabetik gebelerde yapılan araştırmalarda makrozomik plasenta ve yenidoğan ile PAPP-A seviyeleri arasında ilişki kurulamamıştır (Şentürk, 2011). Çalışmaların birçoğunda PAPP-A'nın düşük değerlerinin erken doğum, preeklamps, intrauterin gelişme geriliği (IUGR) ile ilişkisinin olduğu gösterilmiştir. Ayrıca artmış PAPP-A MoM değerleri, gestasyonel yaşa göre büyük (LGA) bebek ile ilişkilendirilmiştir (Nalbant, 2013).

Erkeklerde ve gebe olmayan kadınlarda da bulunabilen PAPP-A yalnızca gebeliğe özgü değildir. Gebe olmayan kadınlarda genellikle endometrium tarafından

sentezlenmektedir. Osteoblastlar, damar düz kas hücreleri ve ovaryum granüler tabaka hücreleri tarafından da PAPP-A salgılır. Kolon ve böbrek gibi nonreproductif dokularda da bulunur. Fakat buralarda gebelik sırasındakinden çok daha düşük konsantrasyon düzeylerinde bulunmaktadır (Khosravi ve ark., 2002). Yapılan çalışmalarda aterosklerotik plakta aktive makrofaj ve düz kas hücrelerinde gösterilmesinden dolayı PAPP-A'nın aterosklerozis gibi kronik durumlarda da rol aldığı belirtilmiştir (Sangiorgi ve ark., 2006). Koroner arter düz kas hücrelerinde PAPP-A yapımı IL-6, IL-1 β , TNF- α gibi sitokinler tarafından uyarılır. Koroner hastalıklarda PAPP-A değeri yüksek tespit edilmekte ve bu durum kötü prognostik faktörle ilişkilendirilmektedir (Conover ve ark., 2006).

2.2.3. Alfa fetoprotein

Gebeliğin erken dönemlerinde fetusun karaciğeri albümine benzer bir protein olan alfa fetoprotein (AFP) sentezlemeye başlar. AFP yalnızca fetus karaciğerinde ve kanser olan bazı yetişkinlerde sentezlendiği için onkofetal bir protein olarak sınıflandırılır. AFP, moleküler kütlesi 70.000 Da olan ve 4. kromozom üzerindeki bir genden sentezlenen bir glikoproteindir. Alfa fetoprotein, karbonhidrat ve 591 amino asit içeren tek bir polipeptit zincirinden oluşmaktadır. Karbonhidrat bileşimi sentez organına, gebelik süresine ve örneğin kaynağına (fetal serum vs. amniyotik sıvı) bağlı olarak değişir (Rifai ve ark., 2019).

Alfa fetoprotein ilk önce yolk kesesinde küçük miktarlarda, daha sonra da yolk kesesi kaybolurken fetus karaciğerinde daha büyük miktarlarda sentezlenir. Eser miktarda da bağırsak ve böbreklerde üretilmektedir. Embriyonik hayatın erken dönemlerinde fetus serumunda AFP konsantrasyonu, neredeyse albumin konsantrasyonunun onda birine ulaşacak kadar yüksektir. Fetal serumdaki en yüksek konsantrasyon olan yaklaşık 3.000.000 ng/mL düzeylerine gestasyonun 9. haftasında ulaşılır. Bu andan sonra AFP konsantrasyonu miyattaki 20.000 ng/mL düzeyine ulaşınca kadar gittikçe düşer. Amniyotik sıvıdaki AFP konsantrasyonu da fetusun serumundaki artış ve düşüşünü kabaca izler, ancak fetusun serumdaki konsantrasyondan daha düşüktür. Amniyotik sıvıda en erken 8. haftada tespit edilebilir. Anne-fetus arasındaki transfer; fetusun hızla büyüyor olması, annenin boyutlarının göreceli olarak aynı kalması, proteinin annede klirensinin olması ve

annedeki dağılım hacminin annenin ağırlığına göre değişiklik göstermesi nedeni ile fetus ve anne serumları arasındaki ilişki daha karışıktır. Anne serumunda AFP, ilk kez gestasyonun 10. haftasında saptanabilir (~5 ng/mL). AFP konsantrasyonu yaklaşık olarak her hafta %15 artarak 25. haftada yaklaşık 180 ng/mL'lik tepe değerine ulaşır. Anne serumundaki konsantrasyon bunu takiben miada kadar yavaş yavaş düşer. Doğumdan sonra anne serumundaki AFP konsantrasyonu hızla 2 ng/mL'nin altına düşer. Bebeklerde serum AFP düzeyleri eksponansiyel olarak düşer ve 10 aylıkken yetişkin düzeylerine iner (Rifai ve ark., 2019).

Maternal serum ve amniyotik sıvıda AFP ölçümü bazı ciddi fetal anomalilerin tespiti için kullanılır. Düşük MSAFP değerleri Down sendromu ve trizomi 18 gibi kromozom anomalileri ile ilişkili olmakla birlikte, yüksek MSAFP değerleri nöral tüp defektleriyle ilişkilidir. Maternal serum alfa-fetoprotein 2.5 MoM veya üzerindeyse, %1-%3 FPR ile açık NTD'lerini %65-80 arasında ve anensefaliyi de %95 üzerinde bir oranla tespit etmesi beklenir. Ultrasonografideki teknolojik gelişmeler ve kullanımının giderek yaygınlaşması ile ikinci trimesterde yüksek kalite fetal anatomi ultrasonografisi rutin olarak kullanıldığında NTD'lerin tespiti için MS-AFP daha az önem taşımaktadır. Fakat bu durumlarda diğer anomaliler ve plasental komplikasyonlar açısından tarama testi olarak MS-AFP değerlidir (Erol ve ark., 2020).

Maternal serum alfa-fetoprotein taramasının, açık nöral tüp defekti ve kromozomal anormallikleri olan fetüsleri belirlemenin yanı sıra, olumsuz sonuç açısından yüksek risk altındaki gebelikleri de tanımlayabileceği öne sürülmüştür. Açıklanamayan yüksek MSAFP seviyeleri, 28. haftadan önce fetal ölüm, perinatal ölüm, düşük doğum ağırlığı, erken doğum ve diğer obstetrik komplikasyonlar gibi olumsuz gebelik sonuçlarının riskinin artmasıyla ilişkilendirilmiştir. Erken doğumla MSAFP'nin ilişkisi değerlendirildiğinde, MSAFP düzeylerinin 90. persantilden yüksek olmasının erken doğum riskini anlamlı derecede artırdığı belirtilmiştir. Gebeliğe bağlı hipertansiyon, oligohidramniyoz ve plasenta dekolmanı riskindeki artışın yüksek MS-AFP düzeyleriyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Maternal serum AFP MoM seviyesi >7 ise, gebeliklerin %40'ından fazlasında bahsi geçen olumsuz sonuçlar geliştiği bildirilmiştir (Dehghani-Firouzabadi ve ark., 2010).

Kliniklerde MS-AFP ikinci trimesterde anöploidi tarama testlerinin bir belirteci olmakla birlikte, esasen NTD taramasında yer almaktadır. Fakat artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili diğer yapısal veya plasental patolojilerin ayırıcı tanısının yapılması gereklidir.

Artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili durumlar Tablo 2.1. de gösterilmiştir (Erol ve ark., 2020).

Tablo 2.1. Artmış MS-AFP düzeyleri ile ilişkili durumlar

Nöral tüp defekti
Gestasyonel yaşın eksik hesaplanması
Fetal ölüm
Çoğul gebelikler
Renal anomaliler; üriner sistem obstrüksiyonu- polikistik böbrekler- konjenital nefroz- renal agenezi
Karaciğer nekrozu
Kistik higroma
Özefagial veya intestinal obstrüksiyon
Omfalosel
Gastroşizis
Kloakalektrofi
Konjenital cilt anomalileri
Sakrokoksigealteratom
Plasenta intervillöz trombozu
Osteogenezisimperfekta
Plasental ayrılma (abrupsiyon)
Pilonidal kist
Fetal gelişme kısıtlılığı
Maternalhepatom veya teratom
Preeklampsi
Plasental koryoanjioma
Oligohidroamniyoz

2.2.4. Unkonjuge östriol

Diğer iki östrojen olan östron (E1) ve östradiol (E2) ile birlikte üç doğal östrojenden birisi olan östriol(E3); 3, 16 ve 17. pozisyonlarda üç hidroksil grubu içeren bir östrojendir. Gebe olmayanlarda çok düşük konsantrasyonlarda mevcut olmasına rağmen hamileliğin sonlarında baskın olan bu östrojendir. Çok küçük bir miktarı (%10 kadar) dolaşımda konjüge olmamış (uE3) olarak bulunur. Bu formunun çözünürlüğü çok düşük olduğu için seks hormonu bağlayıcı globuline (SHBG) sıkı bağlı olarak bulunur. Çoğunluğu ise glukuronat ve sülfat konjüгатları olarak bulunur. Konjugasyon anne karaciğerinde gerçekleşir ve hormonun çözünürlüğünü artırarak böbrekler yolu ile atılmasını sağlar (Rifai ve ark., 2019).

Östriol gebeliğin son trimesterinde çok büyük miktarlarda üretilir. Biyosentetik yol; fetal adrenal bezin, fetal karaciğerin ve plasentanın tam olarak çalışmasını gerektirir. Fetal adrenal korteks steroid üretimi için eşsiz bir bölgeye sahiptir. Fetal adrenal, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL)'i yüksek afinite ile bağlayarak kolesterolü alır ve kolesterol iki ana steroid ara ürününe dönüştürülür: Pregnenolon sülfat ve dehidroepiandrosteron sülfat(DHEA-S). 16a-hidroksilaz içeren fetal karaciğer, DHEA-S'ı 16a-hidroksi-DHEA-S'a dönüştürür ve son olarak plaseenta, E3'ü sentezlemek için fetal 16a-hidroksi-DHEA-S'ı kullanır. Maternal serum E3'ün yaklaşık %90'ı bu yoldan elde edilir. Anne yumurtalığından gelen öncüller kullanılarakda küçük bir miktar yapılır. Gebeliğin ikinci üç aylık dönemi için tipik konsantrasyonlar, kullanılan teste bağlı olarak 0,70 ila 2,50 µg/L'dir (Rifai ve ark., 2019).

Mevcut uygulamada, fetal iyilik halinin değerlendirilmesi için idrar ve serum östriol (E3) ölçümü artık önerilmemektedir. Bunun yerine, konjüge olmayan östriol (uE3) ölçümü, Down Sendromu taraması sağlayan çoğu ABD laboratuvarı tarafından rutin olarak kullanılmaktadır. Konjüge olmayan estriol, total estriol (konjüge olmayan + konjüge estriol) yerine kullanılan steroiddir ve Down sendromlu bir fetüsü tanımlamak için östrojenler arasında en spesifik olanıdır (Rifai ve ark., 2019). Ayrıca ölçümlerde tercih edilme sebebi total estriol konsantrasyonunun enterohepatik dolaşımdan etkilenmesi nedeniyle, uE3'ün östriolün fetoplasental yapımını daha iyi yansıttmasıdır (Hedriana ve ark., 2001).

Down sendromu uE3'te ılımlı bir düşüşe yol açar. Biyosentetik yolaktaki herhangi bir bozulma ise çok düşük anne serum uE3 konsantrasyonlarına yol açacaktır. Bozulmaya neden olan durumlar arasında fetal anensefali, plasental sülfataz eksikliği, fetal ölüm, kromozom anormallikleri, molar gebelik ve Smith-Lemli-Opitz sendromu (SLOS) yer alır. Plasental sülfataz eksikliği bebekte X'e bağlı iktiyoz (kalın, pullu cilt) olarak ortaya çıkar. Yaklaşık her 2.000 erkekten 1'inde görülür. SLOS, kolesterol metabolizmasında doğuştan gelen bir hatanın sonucu olan ciddi, nadir bir doğum kusurudur. Molar gebelik, rahimdeki plasenta dokusunun anormal çoğalmasından kaynaklanan anormal bir gebeliktir. Rahim içinde üzümlere benzeyen şişmiş koryonvillusları olan bir kitleye dönüşen gestasyonel trofoblastik hastalık olarak sınıflandırılır. Bu annelerde; doğumun başlaması uE3 eksikliği nedeniyle sıklıkla gecikmektedir ve sezaryen oranı anlamlı derecede daha yüksektir (Burtis ve Bruns, 2015).

2.2.5. İnhibin A

İnhibinler, disülfid köprüleriyle birbirine bağlanan farklı alt birimlerin (α ve β) dimerlerinden oluşan proteinlerdir. β alt birimi yakın ilişkili iki formdan (BA ve BB) meydana gelir ve bu iki form iki tür dimerik inhibin (inhibin A= $\alpha\beta A$ ve inhibin B= $\alpha\beta\beta$) oluşumuna yol açar. Yaklaşık 32.000 Da'lık bir moleküler kütleye sahip olan inhibinin olgun formu, daha büyük öncü formların bölünmesiyle üretilir. İlgili moleküllerin bir başka grubu olan aktivinler, yalnızca β alt birimlerinden oluşan dimerlerdir. İnhibin A, inhibin/aktivin protein ailesi içinde Down sendromu taramasında yeterli ayrımı sağlayan tek formdur (Rifai ve ark., 2019).

İnhibinler, proteinlerin dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGFB) süper ailesinin üyeleridir. İnhibinler ve bunların yakın ilişkili aktivinleri, sırasıyla FSH sekresyonunu baskılayan veya uyaran proteinlerdir. Üreme sisteminde, inhibin ve aktivin alt birimleri; plasentadan, yumurtalığın granüloza hücrelerinden ve testisin sertoli hücrelerinden eksprese edilir. İnhibin A ve inhibin B, insanın adet döngüsü sırasında farklı serum profillerine sahiptir. İnhibin A döngünün luteal fazında zirveye ulaşırken, inhibin B orta foliküler fazda yumurtlamada zirve ile serumda maksimuma

ulaşır. Menopoz sonrası kadınlarda her iki inhibin formunun konsantrasyonları da tespit edilemez.

İnhibinA, hamileliğin erken dönemlerinden itibaren fetoplasental ünite tarafından üretilir. İnhibinA konsantrasyonları hamilelik süresince karmaşık bir düzen sergiler; hamileliğin 8 ila 10. Haftalarında zirveye ulaşır, 17. haftada minimuma düşer ve daha sonra terme kadar yavaş yavaş artmaya devam eder. Diğer tarama testlerinden farklı olarak ortalama inhibin konsantrasyonları 15 ila 20. Gebelik haftaları arasında nispeten az değişmektedir. Gebeliğin ikinci trimesterindeki tipik değerler 50 ila 400 ng/L arasında değişir ve 17.gebelik haftasında seviyeler yaklaşık 175 ng/L'lik bir alt seviyeye ulaşır (Rifai ve ark., 2019).

İnhibin A'nın serum seviyeleri, fetüsleri Down sendromundan etkilenen kadınlarda yükselmiştir ve genel medyan değeri normal gebeliği olan kadınların medyan değerinin 2.06 katıdır (Aitken ve ark., 1996). İnhibin A'nın Down sendromu riskinin bir göstergesi olarak kullanılmasına ek olarak, inhibin A ve inhibin B ölçümlerinin yumurtalık kanserinin izlenmesinde, yumurtlama bozukluklarında ve IVF'yi takiben yaşayabilir gebeliğin erken tespitinde de kullanım uygulamaları vardır (Burtis ve Bruns, 2015).

2.3. Ultrasonografik Belirteç Nukal Translusioni

Nukal translusioni (NT), fetal boynun arka bölgesinde bulunur ve içeriğinin sıvı olmasından dolayı ultrasonda siyah görülen alan olup, ense translusioni olarak ifade edilir (Nicolaidis, 2005). Down Sendromunda görülen cilt değişikliğinin, gebeliğin 1.trimesterında yapılan ultrasonografide artmış NT olarak belirlenebileceği 1990'lı yıllarda fark edilmiştir. Yapılan araştırmalarda Down sendromlu fetuslarda %18-80 arasında değişen oranlarda NT artışı izlenmiştir. Kromozom yapısı normal olan fetuslarda da %0,1-%0,4 arasında değişen oranlarda NT artışı gözlenmiştir. İkinci ve üçüncü trimesterde ensenin arka bölgesinde anormal miktarda sıvı birikimi ensede nukal ödem veya kistik higroma olarak tanımlanmıştır. Kistik higromalı fetusların % 75'inde kromozomal anomali mevcuttur ve tanı ise % 95 olguda Turner sendromudur (Şentürk, 2011).

Fetal NT, baş-popo mesafesi (CRL)'ne bağı olarak kalınlaşır, bu sebeple artmış NT tanısını koymadan önce gebelik haftasının doğru bilinmesi gereklidir. Nukal translusensi kalınlığının artması Down sendromu ve diğerkromozomal bozuklukların en yaygın fenotipik bulgusudur. Down, Edwards ve Patau sendromlarında, NT kalınlığının artabilirliği birbiriyle benzerdir ve bu anomalilerde NT medyanı yaklaşık olarak CRL'e göre normal vakaların median değerlerinin 2.5 mm üzerindedir. Turner sendromunda ise NT medyanı, normal vakaların median değerlerinin yaklaşık 8 mm üzerindedir (Nicolaidis, 2005).

Uygulamayı yapan kişi ile yakından ilgili olduğu için, NT ölçümünün standart hale getirilmesi zorlaşmıştır. Kilolu gebelerde hatalı ölçümlerin elde edilmesi mümkün olabildiğı gibi, bebeğin pozisyonuna bağı olarak da ölçümler etkilenebilmektedir. Ayrıca genelde ölçümü yapan doktora göre minimal de olsa fetal NT ölçümünün değışiklik gösterdiği unutulmamalı ve risk hesaplamada bu değışikliğin önemli farklar oluşturabileceğı de göz önünde bulundurulmalıdır. NT ölçümünün en uygun şekilde yapılabilmesi için, bu işlem öncelikle NT ölçümü konusunda sertifikası olan uzman doktorlarca yapılmalıdır (Şentürk, 2011).

Yapılan çalışmalarda NT değerleri için etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmasına rağmen, yaklaşık olarak %2-5 arasında olan bu farklılıkların klinik olarak düzeltme gerektirmediğı ifade edilmiştir. Literatürde NT ölçüm değerinin etnik gruplar arasında farklı olduğunu gösteren çalışmalar olduğı gibi bunun tam tersini ifade eden çalışmalar da bulunmaktadır (Şentürk, 2011).

2.4. Tarama Performansını Etkileyen Faktörler

Prenatal taramada, bir dizi önemli faktör belirteç seviyelerini ve dolayısıyla tarama performansını etkiler. Hem açık nöral tüp defektleri hem de Down sendromu için doğum öncesi taramada, her bir kadının analit değerleri diğerkadınlarıkiyle (referans grup) karşılaştırıldığında optimize edilir. Bu optimizasyon gebelik yaşına ek olarak anne ağırlığı, ırk, Diyabetis melitus (DM), çoğul gebelik, yardımcı üreme kullanımı ve sigara içimi dahil olmak üzere analit konsantrasyonlarını etkilediğı gösterilen diğerk faktörleri de kapsar. Bu faktörlerin risk hesaplamasında düzeltme

faktörü olarak dikkate alınması, sonuçların değerlendirilmesinin doğruluğunu artırır (Burtis ve Bruns, 2015).

2.4.1. Anne ağırlığı

Anne ağırlığı arttıkça analit değerlerinin ortalama konsantrasyonu azalır, çünkü artan anne kan hacminde sabit miktarda analit seyreltilir. Her kadının MoM değerleri, kendi ağırlığına sahip kadınlar için beklenen MoM değerine karşılık gelen bir faktörle ayarlanarak tüm serum belirteçlerinde anne ağırlığı dikkate alınır. Anne ağırlığının dağılımı her ırk grubu içinde farklılık göstermektedir; Asyalı kadınlar beyaz ırktan olanlara göre daha düşük anne ağırlığına sahip olma eğilimindedir ve siyahlar daha fazla kiloya sahiptir. Ağırlık için işaretleyici konsantrasyonlarını düzeltmek amacıyla her ırk grubuna yönelik ayarlama denklemlerinin uygulanması en uygunudur (Burtis ve Bruns, 2015).

2.4.2. Anne ırkı

İkinci trimester belirteçleri açısından, siyah kadınların anne serum AFP ve hCG konsantrasyonları, beyaz kadınlara göre %10 ila %15 daha yüksektir. Inhibin A konsantrasyonları ise siyahlarda yaklaşık %8 daha düşüktür ve uE3 konsantrasyonları bu iki popülasyonda birbirinden farklı değildir (Burtis ve Bruns, 2015). Siyah ve beyaz ırklar arasındaki AFP konsantrasyon farkı gebelik yaşı arttıkça azalmaktadır. Gebeliğin ilk üç ayında, siyah ve beyaz ırk arasındaki AFP seviyeleri farkı yaklaşık %23, ikinci üç ayında ise %10-20'dir (Glowska-Ciemny ve ark., 2023). Güney Asyalı kadınların uE3, total hCG, serbest a-hCG ve inhibin-A düzeylerinin beyaz kadınlara göre sırasıyla %11, % 12, %11 ve % 9 daha yüksek olduğu; AFP ve serbest B-hCG düzeylerinin ise benzer olduğu gösterilmiştir (Watt ve ark., 1996).

2.4.3. Diabetes mellitus (DM)

Gebelikte başlayan veya ilk kez gebelik sırasında fark edilen anormal glukoz toleransı ile karakterize gestasyonel diyabet (GDM), gebelikte en sık görülen metabolik komplikasyondur ve önemli miktarda anne ve yenidoğan morbiditeleri ile ilişkilidir. GDM tanısı alan kadınların, hamilelik boyunca normoglisemik kalan kadınlara göre ilk trimesterde hem PAPP-A hem de serbest β -hCG düzeylerinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Bu biyobelirteçler, hamileliğin başlangıcında anormal

glikoz metabolizmasının varlığının göstergesi olarak hizmet edebilir ve GDM gelişimi açısından risk altındaki kadınların belirlenmesine de yardımcı olabileceği düşünülmüştür (Donovan ve ark., 2018).

Anne serum AFP ve uE3 düzeylerinin DM'li kadınlarda DM'si olmayan kadınlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu gösterilmiştir. DM'li kadınlar arasında AFP ve uE3 MoM değerlerinin, AFP için 0,92'ye ve uE3 için 0,94'e bölerek ayarlanması uygun olduğu belirtilmiştir (Huttly ve ark., 2004).

Diyabet için 1990'larda AFP MoM düzeylerinde %20'lik bir düzeltme uygulanmışken, günümüzde sadece VKİ'nin dahil edilmesiyle ilgili düzeltmenin yeterli olduğuna inanılmaktadır. AFP MoM'nin kiloya bağlı düzeltilmesi olmadan, tip2 DM'li hastalar tip1 DM'li hastalardan daha düşük değerlere sahiptir, çünkü genellikle daha yüksek vücut ağırlığına sahiptirler. Buna karşılık, anne kilosu kullanılarak yapılan düzeltmeden sonra, her iki DM türüne sahip hamile kadınlar benzer seviyelere sahiptir, ancak yine de sağlıklı gebelerden daha düşüktür. İnsüline bağımlı diyabeti olan hastaların çocuklarında nöral tüp defekti görülme sıklığı 3-4 kat daha fazla olduğu için bu hastalarda AFP düzeylerinin yeterli şekilde değerlendirilmesi önemlidir (Glowska-Ciemny ve ark., 2023).

2.4.4. İkiz gebelik

İkiz gebeliklerde, anne serum analit konsantrasyonları tekil gebeliklerde bulunan konsantrasyonun yaklaşık iki katıdır. Örneğin, etkilenmemiş ikiz gebelikte ölçülen analitleri için MoM değerleri şöyledir: AFP [2,0], uE3 [1,7], hCG [1,9], inhA [2,0] ve PAPP-A [1,8]. Her bir fetüsün ölçülen toplam analit seviyesine katkısını tam olarak araştırmak mümkün değildir (Burtis ve Bruns, 2015). Risk hesaplamasında birden fazla fetüs hakkında bilgi sağlamak için tek bir anne serum değeri kullanılırken, ense kalınlığı ölçümleri her ikize özeldir. Bu nedenle uyumsuz vakalarda normal ikiz, etkilenen ikizle ilişkili anormal belirteç üretimini maskeleyebilir ve bu da sonuçları çarpıtabilir. Bu nedenle ikizlerde birinci ve ikinci trimesterde serum analitlerinin saptanma oranı daha düşüktür. Birinci trimester PAPP-A, serbest beta-hCG ile ense kalınlığı ve anne yaşının kombine performansı, monokoryonik ikiz gebeliklerde %84, dikoryonik ikiz gebeliklerde %70 ve sabit

%5'lik FPR ile tüm ikiz gebeliklerde %72 olarak bulunmuştur (Wald ve ark., 2003). İkiz gebeliklerde ikinci trimester serum analit performansına ilişkin en büyük prospektif çalışmalardan birinde, %10,8 FPR ile her iki ikiz de etkilendiğinde %71, ikizlerden biri etkilendiğinde %60 tespit oranı bildirmiştir (Garchet-Beaudron ve ark., 2008). Yüksek dereceli çoğul gebeliklerde biyokimyasal tarama genellikle mümkün değildir. Ense kalınlığı bu gibi durumlarda en kullanışlı (bazen tek) seçenektir (Burtis ve Bruns, 2015).

Temel sorun, çoklu gebeliklerin riskini hesaplamak için özel olarak ayrılmış bir yazılımın bulunmamasıdır. İkiz gebelik için yaklaşık riskin (bazen sahte risk olarak da adlandırılır) hesaplanması mümkündür. Bu da her bir analit değerinin, etkilanmemiş ikiz gebeliklerde bulunan ilgili medyana bölünmesiyle oluşan MoM ile elde edilir (Burtis ve Bruns, 2015).

2.4.5. Yardımlı üreme yöntemiyle elde edilen gebelikler

Kadınların ileri yaşlarda hamile kalmayı tercih etmesi nedeniyle, in vitro fertilizasyon (IVF) gibi yardımcı üreme teknolojileri (ART) artmaktadır. Tüp bebek yoluyla gebelik elde eden kadınların ikinci trimester Down sendromu taramasından pozitif sonuç alma olasılığı, kendiliğinden gebelik elde eden kadınlara göre yaklaşık iki kat daha fazladır. Bu artan risk oranı uE3, hCG ve inhA'nın MoM değerlerinin sırasıyla 0,9, 1,0 ve 1,2 MoM değerlerine ayarlanmasıyla önlenabilir. Ovulasyon indüksiyonu olsun ya da olmasın intrauterin inseminasyon ile elde edilen gebeliklerde de belirteç konsantrasyonları benzer bir eğilim göstermektedir (Burtis ve Bruns, 2015). Yardımcı üreme yöntemi kullanan gebelerde üçlü testte FPR'nin %19, dondurulmuş embriyo kullanılan grupta ise FPR' nin %30,8 ile en yüksek olduğu tespit edilmiştir (Glowska-Ciemny ve ark., 2023).

2.4.6. Sigara

Annenin sigara içmesinin bazı serum belirteçlerinin düzeylerinde büyük etkiye sahip olduğu yıllardır bilinmektedir. Çok sayıda çalışma, sigara içenlerde ortalama olarak ikinci trimester anne serum AFP ve inhA düzeylerinin daha yüksek, uE3 ve beta-hCG düzeylerinin ise daha düşük olduğunu göstermiştir (Crossley ve ark., 2002). Sigara içenlerde ilk trimester serum belirteçleri olan PAPP-A ve free beta-hCG de azalır (Kagan ve ark., 2007; Miron ve ark., 2008). Yapılan başka bir çalışmada; ilk

trimester MoM değerlerin PAPP-A ve hCG için sırasıyla 0,89 ve 0,80 olduğu, ikinci trimester MoM değerlerin ise uE3, hCG, AFP ve inhA için sırasıyla 0,96, 0,84, 1,03 ve 1,39 MoM olduğu gösterilmiştir (Zhang ve ark., 2011). Zhang ve ark.'nın bu çalışmasında görüldüğü gibi sigara içmenin tüm birinci ve ikinci trimester anne serum belirteçleri üzerinde önemli bir etkisi vardır fakat en belirgin etkiler hCG ve inhibin A seviyeleri üzerindedir. Yine aynı çalışmada İnhibin A'nın içilen sigara sayısı ile anlamlı bir ilişkisinin olduğu bulunmuş fakat sigara içme miktarına dayalı bir düzeltme sistemini uygulamanın pratik olmayacağı belirtilmiştir.

Gruplar arasındaki yaş farklılıkları dikkate alınarak yapılan bir çalışmada, sigara içenlerde ikinci trimester dördümlü testi için Down sendromu tarama pozitifliği oranlarının daha yüksek olduğu, ancak ilk trimester kombine testi için bu durumun söz konusu olmadığı belirtilmiştir. Aynı çalışmada 1. trimester kombine testi kullanıldığında, Trizomi 18 için tarama pozitif oranlarının sigara içenlerde aynı yaştaki sigara içmeyenlere göre belirgin şekilde arttığı ifade edilmiştir (Zhang ve ark., 2011).

2.4.7. Anne yaşı ve gebelik haftası

Gebelikte kromozomal anöploidi taraması 1960'larda anne yaşının mevcut tek belirteç olmasıyla başlamıştır. Anne yaşı ile Down sendromu yakından ilgilidir. Anne yaşı arttıkça Down Sendromlu çocuk doğurma şansı; 30 yaşında yaklaşık 1/1000'den, 35 yaşında neredeyse 1/400'e, 40 yaşında ise 1/100'e çıkmaktadır (Savva ve ark., 2006). Buna karşılık baba yaşı anöploidi riskini etkilemez. Bu durum, trizomi 21'in % 90'ından fazlasının, çoğunlukla mayoz I sırasında, oositteki ayrılmama nedeniyle ortaya çıktığını gösteren çalışmalarla tutarlıdır. Ancak anne yaşıyla ilişkili ayrılmama olayının mekanizması net olarak bilinmemektedir. Gebelik yaşının artmasıyla; AFP düzeylerinin arttığı, hCG ve inhibin-A düzeylerinin azaldığı, uE3 düzeylerinin ise başlangıçta yükselip daha sonra azaldığı görülmüştür (Praikaew ve ark., 2021).

2003'ten önce çoğu kadın doğum uzmanı, doğum sırasında 35 yaşında veya daha büyük olan tüm annelere fetal karyotip tespiti için amniyosentez öneriyordu. Ancak 2002 yılında Amerika Birleşik Devletleri'ndeki hamile kadınların neredeyse %14'ü 35 yaş ve üzerindiydi ve bu kadınlar Down sendromlu gebeliklerin %51'ini

oluşturuyordu. Bu nedenle eğer taramada anne yaşı tek başına kullanılsaydı; Down sendromlu gebeliklerin yarısı tespit edilemeyecekken, genç kadınlardaki vakalarda ise bu durum hiç tespit edilemeyecekti. Tarama kullanılarak hesaplanan Down sendromu riski, yalnızca anne yaşının kullanılmasından daha doğrudur ve artık Amerikan Doğum Uzmanları ve Jinekologlar Koleji (ACOG) tarafından her yaştan kadına tarama yapılması önerilmektedir (Burtis ve Bruns, 2015).

Anne yaşına bağlı olarak Down sendromu riski artış gösterirken, gebelik yaşına bağlı olarak bu risk azalış gösterir; çünkü etkilenmiş olan fetüslerin %31'i 10. gebelik haftasından terme ulaşana kadar, %18'i ise 16. gebelik haftasından terme ulaşana kadar geçen sürede kaybedileceklerdir. Örneğin, 20 yaşındaki bir kadında Down Sendromu görülme riski 12. haftada 1/1068, 16. haftada 1/1200, 20. haftada 1/1295 ve doğumda 1/1527 iken, 45 yaşındaki bir kadında bu değerler sırasıyla 1/16, 1/18, 1/19 ve 1/23'tür. Diğer trizomiler ve poliloidilerde de benzer durum gözlemlenir (Kafkaslı, 2004).

2.5. Tarama Testleri ile Rapor Edilen Anomaliler

Tarama testleri ile genellikle nöral tüp defekti, Down sendromu, Edwards sendromu ve Patau sendromu gibi anomalilere özel riskler rapor edilmektedir.

2.5.1. Nöral tüp defektleri

Nöral tüp defektleri (NTD), doğuştan sakatlık ve ölümle sonuçlanan ciddi merkezi sinir sistemi anomalileridir. Nöral tüp, fetal yaşamın ilk dört haftasında beyin ve omuriliğin geliştiği bir yapıdır. Ancak çevresel ve genetik etmenlerin birlikte rol oynadığı mekanizmada nöral tüp kapanması tam olarak oluşamaz. Bu da klasik olarak anensefali ve miyelomeningosel gibi açık kusurlar ile ensefalosel, meningesel ve spina bifida occulta gibi kapalı kusurlar olarak ikiye ayrılmış olan NTD'lerinin oluşmasına neden olur. Açık kusurlar, genellikle nöral dokunun dışa çıkması veya açığa çıkması ile karakterizedir. Kapalı kusurlar ise nöral dokuya maruz kalmadan bir epitel örtüsüne sahiptir. Klinik olarak, açık kusurlar kapalı kusurlara kıyasla çocuklarda daha kötü fonksiyonel nörolojik sonuçlar oluşturma eğilimindedir (Burtis ve Bruns, 2015).

1970'lerin başında, açık nöral tüp defektinden etkilenen fetüsleri taşıyan annelerin amniyotik sıvısında AFP konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Daha sonra, etkilenen gebeliklerin anne serumunda da AFP konsantrasyonlarının arttığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, etkilenen ve etkilenmeyen gebeliklerde serumdaki AFP konsantrasyonlarının dağılımı önemli ölçüde örtüşüyordu; bu durum, anne serumu AFP'sinin, etkilenmiş bir fetüse sahip olma riski yüksek olan kadınları belirlemek için yalnızca bir başlangıç tarama testi olarak faydalı olabileceğini gösteriyordu (Burtis ve Bruns, 2015).

Açık nöral tüp defekti için tarama testi sonucu pozitif olan kadınlara genetik danışmanlık ve ileri testler önerilmelidir. Düşük çözünürlüklü bir ultrason muayenesi; gebelik yaşını doğrulayabilir ve yanlış gebelik tarihi, yakın zamanda fetal ölüm ve ikiz gebelik gibi artan AFP testi sonuçlarının diğer olası nedenlerini tanımlayabilir. Anne serumu AFP sonucu yüksek olup açıklanamayan durumu olan hastalar fetüsün açık bir organı olup olmadığını belirlemek için yüksek çözünürlüklü ultrason, amniyotik sıvıda AFP ve asetilkolinesteraz ölçümü gibi tanısal prosedürlere başvurmaları gerekecektir (Burtis ve Bruns, 2015).

Maternal serumla karşılaştırıldığında, açık nöral tüp defektlerinden etkilenen gebeliklerde amniyotik sıvı AFP konsantrasyonlarının dağılımı, etkilenmemiş gebeliklerden çok daha farklıdır. Ancak amniyotik sıvı AFP ölçümleri, nadir görülen hatalı pozitif sonuçlar nedeniyle tek başına tanısal değildir. Amniyotik sıvı az miktarda fetal kanla kontamine olmuşsa sonuçlar %2 ila %3'ü hatalı pozitif olabilir (Burtis ve Bruns, 2015).

Doğum öncesi tanının gelişmiş olmasına ve folik asidin önleyici etkilerinin bilinmesine rağmen, nöral tüp defekti, dünya genelinde hala en sık karşılaşılan doğum kusurları kategorilerinden biri olarak varlığını sürdürmektedir.

2.5.2. Down sendromu

Down sendromu (Trizomi 21), 700 canlı doğumda 1 görülme sıklığı ile otozomal kromozomların en sık karşılaşılan ciddi bozukluğudur. Trizomi 21, mayoz bölünme sırasındaki ayrılmama olayı (ilk mayoz bölünme sırasında iki homolog kromozomun ayrı hücrelere geçememesi veya mitoz sırasında veya ikinci mayotik bölünme

sırasında bir kromozomun iki kromatidinin ayrı hücrelere geçememesi) nedeniyle oluşur. Bu durum fetüste 21. kromozomun fazladan bir kopyasının bulunmasıyla sonuçlanır. Bu 21. kromozomun fazladan kopyasının bulunması, mental retardasyon, hipotoni, doğumsal kalp defektleri ve düz bir yüz profili ile karakterize fenotipe neden olur. Tutulan çocuklarda genellikle 21. kromozomun 3 kopyası bulunur. Ancak olguların %5'ine translokasyonlar (bir kromozomal segmentin yeni bir pozisyona transferi), %1'ine ise mozaikler (tek bir döllenmiş yumurtadan gelişen bir bireyde farklı genotiplere sahip iki veya daha fazla hücre popülasyonunun varlığı) neden olur (Burtis ve Bruns, 2015).

Down sendromlu çocuklarda hipotoni, bağ dokuda gevşeklik, eklemlerde hipermobilité, hafif-orta düzeyde obezite, kötü denge sorunları, mental gerilik, işitme ve görme problemleri, karakteristik yüz bulguları, kalp defektleri, pulmoner ve kardiyovasküler bozukluklar, algısal güçlükler, artmış enfeksiyon ve diğer sağlık problemleri sıklıkla görülür (El Kafy ve Helal, 2014).

Down sendromu, spontan düşüklerin %66-80'ini oluşturur. Down sendromlu vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve hayatta kalan vakaların %50'si 50 yaşına kadar yaşayabilir. Mortaliteye neden olan başlıca sebepler arasında solunum yolu enfeksiyonları, konjenital kalp hastalıkları ve maligniteler gelir (Balcı, 2001).

Down sendromu, konjenital zihinsel hastalıklar arasında en yaygın olanlardan biridir. Anne-baba, tanının prenatal dönemde konulmasını ve etkilenmiş gebeliklerin sonlandırılmasını isteyebilir. Bu nedenle prenatal tanı, özellikle Down sendromu açısından büyük önem taşır. Down sendromu, genel popülasyonda yaklaşık 1/700 oranında görülür. Bu yaygın sendromun prenatal tanısının konması, toplum sağlığı açısından büyük bir öneme sahiptir (Howe ve ark., 2000).

2.5.3. Edwards sendromu

Edwards sendromu (Trizomi 18), trizomi 21'den sonra en sık görülen ikinci otozomal trizomi sendromunu temsil eder. Trizomi 18 her ne kadar 8.000 doğumda sadece 1'de görülse de muhtemelen gebelik anında en sık görülen kromozom bozukluğudur. Prevalanstaki dramatik değişiklik, hem 8 haftadan önce (>%80) hem de ikinci ve üçüncü trimesterde (%70) çok yüksek fetal kayıp oranına bağlıdır (Burtis ve Bruns,

2015). Birleşik Krallık'ta yapılan kapsamlı bir çalışma, 18. gebelik haftasında trizomi 18 sıklığını 1/4274, canlı doğum prevalansını ise 1/8333 olarak belirlemiştir (Carey ve ark.,2021). Etkilenen fetüslerin yaklaşık %25'inde meningomiyelose (spina bifida) veya omfalose (karın duvarı defekti) bulunur. Tanı konulamayan olgularda yüksek sezaryen oranı rapor edilmiştir. Doğumu takiben bebeklerin %50'si ilk 5 gün içinde, %90'ı ise 100 gün içinde ölmektedir (Burtis ve Bruns, 2015).

Doğum öncesi tarama çalışmalarında, Trizomi 18'in Down sendromundan farklı olarak kendine özgü bir üçlü belirteç modeline sahip olduğu bulunmuştur. Down sendromunda β -hCG seviyeleri yüksek iken Trizomi 18'de düşük bulunmasının nedeni, Trizomi 18 sendromlu fetusu taşıyan annenin plasentasının yapısal olarak küçük olmasıdır. Bu durum plasentadan sentezlenen β -hCG miktarının azalmasına neden olabilecektir (Burtis ve Bruns, 2015).

Risk bazlı bir algoritma, 1:100'lük ikinci trimester risk sınırında, trizomi 18 gebeliklerinin %60'ının tanımlanabileceğini ve kadınların yaklaşık %0,5'inin başlangıçta pozitif taramaya sahip olduğunu göstermiştir (Burtis ve Bruns, 2015).

2.5.4. Patau sendromu

Patau sendromunu (Trizomi 13), sitogenetik olarak ilk kez Patau ve ark. (1960) tarafından tanımlanmıştır. Trizomi 13, 10.000 canlı doğumda bir görülen otozomal kromozomal bozukluktur. Anne yaşının artmasıyla Trizomi 13 görülme sıklığı artmaktadır. Trizomi 13 genel olarak spontanabortus ile son bulur. Abortus erken gebelikte olabileceği gibi 20. haftaya kadar gecikebilir veya erken doğum olabilir (Şentürk, 2011). Dolayısıyla, trizomi 18'de olduğu gibi, canlı doğan bebeklerdeki sıklığı, 15-16. gebelik haftalarındaki trizomi 13 sıklığından daha düşüktür. Hem trizomi 13 hem de trizomi 18 için canlı doğum prevalansında zaman içinde meydana gelen değişiklikler, doğum öncesi tanı kullanımındaki ve gebelik sonlandırma oranlarındaki artışla ilişkilidir (Carey ve ark., 2021).

Genel olarak trizomi 13 sendromu, dış majör malformasyonların daha az belirgin olduğu trizomi 18'den farklı olarak, bariz çoklu konjenital anomali paterni olarak ortaya çıkar. Orofasial yarıklar, mikroftalmi/anoftalmi ve ekstremitelerde post-aksiyal polidaktili kombinasyonu klinisyen tarafından tanınabilmesini sağlar.

Bununla birlikte, bahsedilen üç temel özelliğin her birinin sendromda yalnızca %60-70 oranında görülmesi nedeniyle, özellikle yarık dudak veya holoprozensefali yüz özellikleri olmayan bir çocukta klinik tanı zor olabilir (Carey ve ark., 2021).

Trizomi 18'den farklı olarak, trizomi 13'te ikinci trimester anne serumunda üçlü belirteç taramasının karakteristik bir yapıya sahip olduğu gösterilmemiştir (Carey ve ark., 2021).

Tarama testlerinde rapor edilen trizomiler ve NTD'lerde görülen maternal serum belirteç değişiklikleri Tablo 2.2. de özetlenmiştir (Rifai ve ark., 2019'dan uyarlamıştır).

Tablo 2.2. Anomalilerde görülen serum belirteç değişiklikleri

Anomali	İkinci Trimester				Birinci Trimester	
	AFP	hCG	uE3	İnh A	PAPP-A	hCG
Trizomi 21	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek	Düşük	Yüksek
Trizomi 18	Düşük	Düşük	Çok düşük	Normal	Çok düşük	Çok düşük
Trizomi 13	Değişken	Değişken	Değişken	Değişken	Çok düşük	Düşük
Anensefali	Çok yüksek		Çok düşük			
Myelomeningosel	Yüksek					

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Kapsamına Alınan Gebelerin Seçimi

Bu çalışma, Nisan 2019- Nisan 2023 tarihleri arasında Sağlık Bakanlığı Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi (SEAH), Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Merkez Biyokimya Laboratuvarına numuneleri ulaşip raporlaması yapılan 19120 gebenin verileri retrospektif incelenerek yapılmıştır.

Tüm gebeler içerisinde diyabeti olanlar, sigara kullananlar, ikiz gebeliği olanlar, in vitro fertilizasyon (IVF) yöntemi kullanarak gebe kalanlar, prisca programı ile değerlendirildiğinde rapor sonucu riskli çıkan vakalar (Trizomi 21 için cutoff 1/250, Trizomi 18 için cutoff 1/100, NTD için cutoff AFP mom>2,5 kabul edilerek), rapor sonucu riskli çıkmayıp fakat hormon düzeyleri açısından riskli çıkan vakalar (Belirteçler için normal aralık: 0.4-2.5 MoM kabul edilerek) çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca Amerikan Tıbbi Genetik ve Genomik Koleji'nin (ACMG) Down sendromu taramasına yönelik teknik standartları ve kılavuzu, medyanları hesaplamak için ideal olarak her gebelik haftası için 100 örneğin kullanılması gerektiğini belirtmektedir (Palomaki ve ark., 2005). Bu nedenle 8, 9, 14 ve 21. haftalarda başvurmuş yetersiz sayıdaki gebeler Sakarya ili medyan hesaplamalarında çalışmaya dahil edilmedi. Dışlama kriterleri Tablo 3.1. de topluca gösterilmiştir.

Bu dışlamalar neticesinde ikili test (n=6823) ve dörtlü test (n=6200) toplamda 13023 rapor edilen gebe, Sakarya medyan ve MoM hesaplamasında kullanıldı.

Tablo 3.1. Çalışmadan dışlama kriterleri

Diyabetik gebeler
Sigara kullanan gebeler
İkiz gebeler
İVF Gebeler
Trizomi 21 riskli gebeler
Trizomi 18 riskli gebeler
NTD riskli gebeler
MoM değerleri 0,4-2,5 aralığı dışında kalan gebeler
Yetersiz sayıdaki gebeler

3.2. Numelerin Toplanması ve Çalışılması

Hastanemize başvuran gebelerin ultrasonografik NT, baş popo mesafesi (CRL-Crown-rumplength) ve biparietal çap (BPD-Biparietal diameter) ölçümleri hastanemizde görevli radyoloji ve kadın doğum ve hastalıkları uzmanları tarafından yapılmıştır.

Gebe kadınlardan uygun şartlarda 5 ml venöz kan, BD VacutainerSST II Advance (BD, Belliver industrial Estate, Beliverway, Roborough, Plymouth, UK) ve Vacusera CAT Serum GEL-Clot Activator (Disera A.Ş. İzmir, Türkiye) marka serum tüplerine alındı. Otuz dakika kadar pıhtılaşmaya bırakılan kan örnekleri Merkez Biyokimya laboratuvarında 4000 rpm de 10 dakika Nüve NF 1200R Soğutmalı Santrifüj cihazında (Nüve Sanayi Malzemeleri Tic. A.S., Ankara, Türkiye) santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı.

Daha sonra serum örnekleri hücresel elemanlarından ayrılarak farklı boş bir tüpe alınıp -20°C de donduruldu. Haftanın belli günlerinde çalışmak üzere numuler oda ısısında bekletilerek çözündürölüp; free β -hCG, PAPP-A, β -hCG,uE3 ve AFP Immulite 2000 XPi Immunoassay System cihazında (Siemens Healthcare Diagnostics, inc. Flanders, NJ 07836-9657 USA) immünokemilüminesans yöntem ile aynı marka kitlerle çalışıldı. İnhibin A ise Beckman Coulter Access 2 cihazında (İnc. 4300 S. Harbor Blvd, Fullerton, CA 92834 U.S.A) yine immünokemilüminesans yöntem ile cihazla aynı marka kitlerle çalışıldı.

Tüm belirteçlerinher çalışma öncesi en az iki seviye kontrol materyali ile iç kalite değerlendirilmesi yapılarak ± 2 standart sapma (SD) aralığında olması sağlandıktan sonra ölçümler gerçekleştirildi. Ayrıca belirteçler aylık olarak dış kalite kontrol değerlendirme ile takip edilerek, Z skorları $\pm 1,5$ aralığında tutulmaya çalışılmıştır.

3.3. İmmünokemilüminesans Metod Ölçüm Prensibi

İmmünokemilüminesans metod antikor-antijen bağlanması prensibine dayalıdır. Yarışmasız ve yarışmalı olmak üzere iki farklı yöntem bulunmaktadır.

Yarışmasız yöntemde örnek, reaksiyon küvetine eklenir ve anti-analit antikoruyla bağlanmış katı faz partiküllerle inkübe edilir. Daha sonra fazla örnek ve reaktifler

yıkamayla giderilir. Ardından, önceki inkübasyon sırasında partiküllere bağlanan analiti tespit etmek için anti-analit antikor-alkalin fosfataz konjugatı, reaksiyon karışımına eklenir. Reaksiyon küvetinde inkübasyondan sonra katı faza bağlı materyaller tutulur, bağlı olmayan materyaller yıkanıp temizlenir. Daha sonra, kemilüminesan (reaksiyona girdiğinde ışık saçan madde) substrat küvete eklenir. Bu reaksiyon ile üretilen ışık yoğunluğu lüminometre ile ölçülür. Işık üretimi, örnekteki analit konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı, kayıtlı, çok noktalı kalibrasyon eğrisinden belirlenir. Belirteçlerden free β -hCG, PAPP-A, β -hCG, İnH A ve AFP yarışmasız yöntemle çalışılmıştır.

Yarışmalı yöntemde ise örnek, anti-analit antikoruyla bağlanmış katı faz ve enzimle işaretli analit içeren reaktifle beraber inkübe edilir. Bu süre zarfında numunedeki analit, katı faz üzerindeki sınırlı sayıda antikor bağlanma bölgesi için reaktifteki enzim işaretli konjugat ile rekabet eder. İnkübasyon sonucu bağlanmamış hasta numunesi ve enzim konjugatı yıkanarak temizlenir. Son olarak, reaksiyon tüpüne kemilüminesan substrat eklenir ve üretilen ışık yoğunluğu lüminometre ile ölçülür. Işık üretimi, örnekteki analit konsantrasyonuyla ters, bağlanmış işaretli enzim konjugatıyla doğru orantılıdır. Örnekteki analit miktarı, kayıtlı, çok noktalı kalibrasyon eğrisinden belirlenir. Çalışmamızda uE3 belirtci yarışmalı yöntem ile çalışılmıştır.

3.4. Tarama Testlerinin Raporlanması

Gebelerden elde edilen PAPP-A, free beta-hCG, total beta-hCG, İnH A, AFP, uE3 değerleri ile gebelerin diğer demografik verileri (kilo, anne yaşı, İVF gebelik, diyabet, çoğul gebelik, sigara öyküsü) de dahil edilerek PRISCA 5.0 (Prenatal Risk Hesaplama, TYPOLOG Software/GmBH, Hamburg, Almanya) programı ile değerlendirilip raporlandı. Gebelik yaşı; 10-14. gebelik haftasındaki gebelerde CRL'ye göre, 15-20. gebelik haftasındaki gebelerde BPD'ye göre belirlendi.

3.5. İstatistiksel Analizler

Tanımlayıcı istatistik (Descriptives statistic) için IBM SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., IL, USA) paket programı kullanıldı. Verilerin medyan $\pm$ SE (standart hata), minimum, maksimum ve IQR (çeyrekler arası aralık) değerleri hesaplandı.

Prisca paket programında elde edilen haftalık medyan değerleri ile aynı gebelik haftasına ait hesaplanan Sakarya ili medyan değerleri karşılaştırıldı. Ayrıca prisca medyanları ile oluşturulan gebelere ait MoM değerleri ile Sakarya medyanları ile oluşturduğumuz MoM değerleri karşılaştırıldı.

Ekstra olarak Sakarya için tespit edilen güncel medyan değerleri, bizim gibi immülite 2000 cihazı kullanan (cihaz ve yöntem farkından kaynaklanacak farkı dışlamak amacıyla) İzmir (Üge ve ark., 2022), Kayseri (Günay, 2019), Van (Alp ve ark., 2018), İstanbul (Sucu ve ark., 2018), Eskişehir (Şanlı ve Kartkaya, 2011), Mısır (Abou-Youssef ark., 2014) ve İngiltere (Spencer, 2005)'de yapılan benzer çalışmalarda elde edilen o bölgenin medyan değerleriyle karşılaştırıldı.

Değişkenlerin normallik varsayımları; histogramlar, çarpıklık (skewness) ve basıklık (kurtosis) değerleri, Kolmogorov-Smirnov testi ve Q-Q Plot grafikleri ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen medyan değerlerini karşılaştırmak için önce SPSS Statistics 22.0 da 'One Sample Wilcoxon Signed Ranks' testi uygulandı. Fakat bu test uygulanarak Bölgeler arası median değerleri karşılaştırıldığında beklenmeyen bulgularla karşılaşıldı. Şöyle ki; aynı değere sahip medianlar arasında bile anlamlı fark olduğu görülürken, çok yakın medyan değerlerine sahip karşılaştırmalarda da, birbirine daha yakın olan median değerlerinde, birbirine daha uzak olan değerlerden daha fazla anlamlı fark olduğu görüldü. Bu nedenle SPSS 22.0 da 'One Sample Wilcoxon Signed Ranks' testi uygulanmasından vazgeçildi. Farklı bir istatistik programı olan Analyse-it Version 2.20 paket programı ile 'non-parametrik Sign test' uygulandı. Fakat aynı problemler burada da görüldü. Son olarak Minitab 15 Paket programında "sign test for median" test'i uygulandı ve bu sorunların olmadığı görüldü. Bu nedenle median karşılaştırmalarında Minitab 15 Paket programında "sign test for median" testinin kullanılmasının uygun olduğuna karar verildi. Aynı şekilde normal dağılım göstermeyen MoM değerlerini karşılaştırmak için ise SPSS Statistics 22.0 (SPSS Inc., IL, USA) paket programında 'Wilcoxon Signed Ranks' test'i uygulandı. Median ve MoM karşılaştırmalarından $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı fark kabul edildi.

Ayrıca tespit edilen güncel medyanlar ve mevcut priska programında bulunan medyanlar arasındaki yüzde bias, Microsoft® Excel 2007 for Windows® programı kullanılarak aşağıdaki formüle göre hesaplandı:

- Medyanlar arası % bias= ((Priska medyan-Güncel medyan)*100)/(Priska medyan).

Çalışma sebebiyle gebelerin klinik kayıtlarını gözden geçirmek için Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Girişimsel Olmayan Etik Kurulu'ndan 08.08.2022 tarihli ve 208 sayılı onay alınmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamızın dışlama kriterlerinde tespit edilen gebe sayıları incelendiğinde diyabetik gebelerin tüm gebelere oranı % 0,3, sigara kullanan gebelerin % 8,9, ikiz gebelerin %0,2, İVF gebelerin %0,2, Down sendrom riskli gebelerin %6,9, Edward sendromu riskli gebelerin % 0,6, NTD riskli gebelerin %0,4, hormon belirteçlerinden 0,4-2,5 MoM aralığı dışında olan gebelerin % 20 ve 8, 9, 14 ve 21. haftalarda başvuran yetersiz sayıdaki gebelerin tüm gebelere oranı % 0,3 olarak bulunmuştur.

Dışlanan gebelerin sayısı ve yüzdesel oranları Tablo 4.1. de gösterilmiştir.

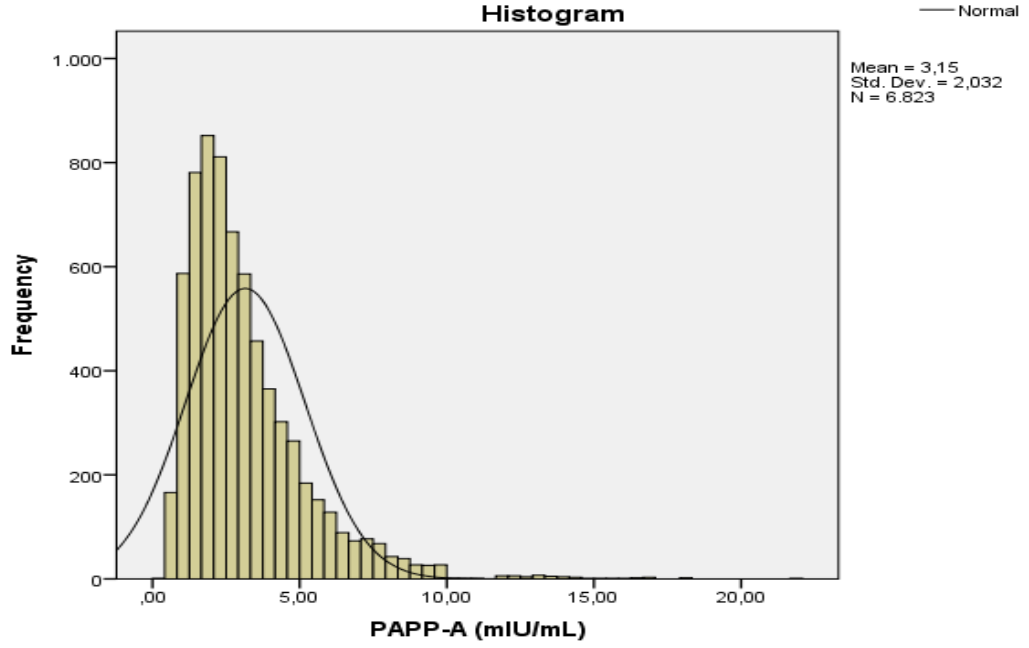
Tablo 4.1. Dışlanan gebelerin sayısı ve tüm gebelere yüzdesi

Dışlama kriterleri	Gebe sayısı	Gebe yüzdesi
Diyabetik Gebeler	56	% 0,3
Sigara kullanan gebeler	1706	% 8,9
İkiz gebeler	42	% 0,2
İVF Gebeler	46	% 0,2
Trizomi 21 riskli gebeler	1332*	% 6,9
Trizomi 18 riskli gebeler	121**	% 0,6
NTD riskli gebeler	68	% 0,4
MoM değerleri 0,4-2,5 dışında kalan gebeler	3835	%20
8, 9, 14 ve 21. Haftalarda başvurmış yetersiz sayıdaki gebeler	50	0,3

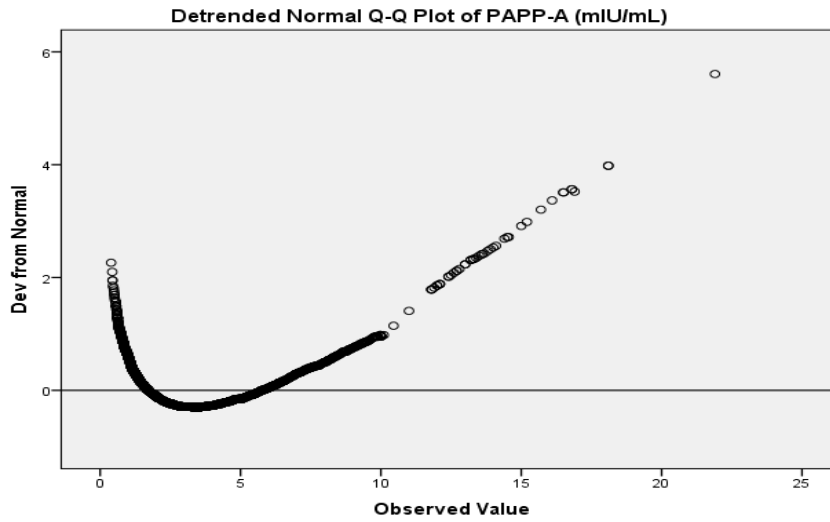
* Trizomi 21 risklilerden 1003 tanesi dörtlü testle, 329 tanesi ikili test ile tespit edilmiştir.

** Trizomi 18 risklilerden 79 tanesi dörtlü testle, 42 tanesi ikili test ile tespit edilmiştir.

İkili test belirteçlerinden PAPP-A'nın normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildiğinde, normal dağılmadığı görülmüştür. Dağılımı histogram ve Q-Q plot grafiği olarak sırasıyla Şekil 4.1. ve Şekil 4.2. de gösterilmiştir.

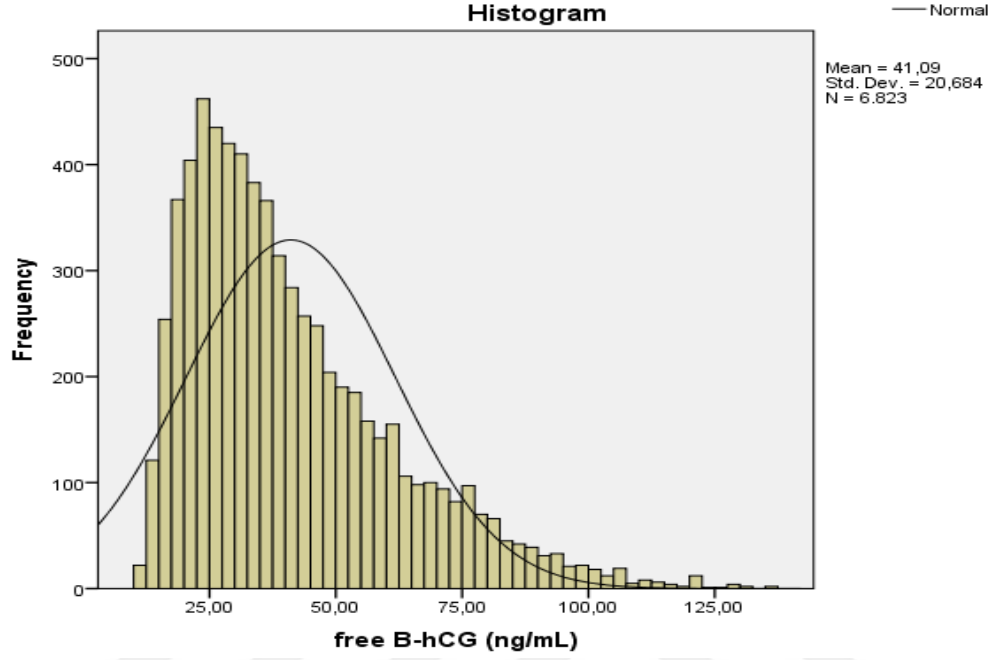


Şekil 4.1. İkili test PAPP-A (mIU/mL) histogram dağılım grafiği

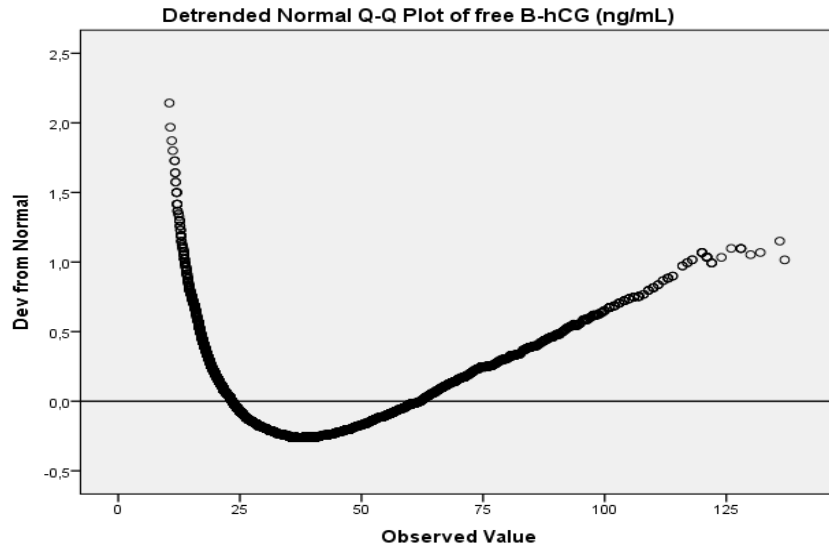


Şekil 4.2. İkili test PAPP-A (mIU/mL) Q-Q plot dağılım grafiği

İkili test belirteçlerinden free B-hCG'nın normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildiğinde, normal dağılmadığı görülmüştür. Dağılımı histogram ve Q-Q plot grafiği olarak sırasıyla Şekil 4.3. ve Şekil 4.4. de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. İkili test free B- hCG (ng/ml) histogram dağılım grafiği



Şekil 4.4. İkili test free B-hCG (ng/mL) Q-Q plot dağılım grafiği

Çalışmaya dahil olmuş ikili test yaptıran gebelerin demografik verileri incelendiğinde; 10. haftada 150 gebe, 11. haftada 1914 gebe, 12. haftada 2936 gebe, 13. haftada 1823 gebe olduğu tespit edilmiştir.

Tüm haftalar beraber incelendiğinde ikili test yaptıran gebelerde, en düşük gebe yaşının 16,59 olduğu, en yüksek gebe yaşının 47,37 olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmaya dahil edilen ikili test yaptıran gebelerin içinde 35 yaş üstü gebe sayısının 907 olduğu tespit edilmiştir. Bu sayı tüm ikili test yaptıran kadınların %13,2'sidir. Yine tüm haftalar beraber incelendiğinde ikili test yaptıran gebelerde, en düşük gebe kilosunun 30 kg, en yüksek gebe kilosunun 150 kg olduğu görülmüştür.

Sakarya ili için güncel PAPP-A medyan değerleri; 10. hafta için 1,36 (mIU/mL), 11. hafta için 1,80 (mIU/mL), 12. hafta için 2,67 (mIU/mL), 13. hafta için 3,99 (mIU/mL) olarak bulunmuştur.

Sakarya ili için güncel free B-hCG medyan değerleri; 10. hafta için 48,40 (ng/mL), 11. hafta için 43 (ng/mL), 12. hafta için 35,3 (ng/mL), 13. hafta için 29,7 (ng/mL) olarak bulunmuştur.

NT için Sakarya ili güncel medyan değerleri; 10. hafta için 1,1 (mm), 11. hafta için 1,28 (mm), 12. hafta için 1,4 (mm), 13. hafta için 1,5 (mm) olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil olmuş ikili test yaptıran gebelerin demografik verileri Tablo 4.2. de gösterilmiştir. Çalışmamızın verileri normal dağılım göstermediği için demografik verilerimiz median± standart hata (SE), çeyrek arası açıklık (IQR) ve minimum-maksimum olarak verilmiştir.

Tablo 4.2. İkili tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri

Gebelik hastası	Değişkenler	Median $\pm$ SE	IQR	Maksimum-Minimum
10. hafta (n=150)	Yaş (yıl)	29,05 $\pm$ 0,38	6,58	39,53-17,71
	Ağırlık (kg)	65,00 $\pm$ 0,98	12	105-42
	NT (mm)	1,10 $\pm$ 0,02	0,30	1,9-0,7
	NT(MoM)	0,95 $\pm$ 0,01	0,28	1,63-0,59
	PAPP-A (mIU/mL)	1,36 $\pm$ 0,06	0,98	4,47-0,48
	PAPP-A (MoM)	1,08 $\pm$ 0,05	0,79	3,58-0,38
	Free β -hCG (ng/mL)	48,40 $\pm$ 2,34	37,85	137-20,9
	Free β -hCG (MoM)	0,84 $\pm$ 0,04	0,66	2,39-0,37
11. hafta (n=1914)	Yaş (yıl)	28,04 $\pm$ 0,11	7,44	44,67-16,96
	Ağırlık (kg)	65,00 $\pm$ 0,29	14	150-30
	NT (mm)	1,28 $\pm$ 0,01	0,40	2,70-0,10
	NT(MoM)	0,93 $\pm$ 0,01	0,30	1,97-0,07
	PAPP-A (mIU/mL)	1,80 $\pm$ 0,02	1,32	7,98-0,39
	PAPP-A (MoM)	0,95 $\pm$ 0,01	0,70	4,24-0,21
	Free β -hCG (ng/mL)	43,00 $\pm$ 0,52	31,50	132-15,7
	Free β -hCG (MoM)	0,89 $\pm$ 0,01	0,65	2,74-0,33
12.hafta (n=2936)	Yaş (yıl)	28,37 $\pm$ 0,09	7,45	47,37-17,03
	Ağırlık (kg)	65,00 $\pm$ 0,23	15	140-38
	NT (mm)	1,40 $\pm$ 0,00	0,40	3,30-0,20
	NT(MoM)	0,9 $\pm$ 0,01	0,25	1,97-0,12
	PAPP-A (mIU/mL)	2,67 $\pm$ 0,03	1,95	13,60-0,49
	PAPP-A (MoM)	0,85 $\pm$ 0,01	0,62	4,35-0,16
	Free β -hCG (ng/mL)	35,30 $\pm$ 0,35	25,7	109-13
	Free β -hCG (MoM)	0,91 $\pm$ 0,01	0,66	2,82-0,34
13. hafta (n=1823)	Yaş (yıl)	28,43 $\pm$ 0,12	7,71	46,18-16,59
	Ağırlık (kg)	65 $\pm$ 0,30	14	133-34
	NT (mm)	1,50 $\pm$ 0,01	0,40	3,20-0,60
	NT(MoM)	0,83 $\pm$ 0,01	0,21	1,73-0,31
	PAPP-A (mIU/mL)	3,99 $\pm$ 0,05	2,88	21,9-1,06
	PAPP-A (MoM)	0,76 $\pm$ 0,01	0,55	4,21-0,20
	Free β -hCG(ng/mL)	29,7 $\pm$ 0,36	21,30	94-10,5
	Free β -hCG (MoM)	0,95 $\pm$ 0,01	0,69	3,03-0,34

Prisca programından elde edilen medyanlar ve bu çalışmanın medyanları ile free B-hCG ve PAPP-A için hesaplanan MoM ortalamaları haftalara göre Tablo 4.3. de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. İkili test prisca ve sakarya iline ait MoM ortalamaları

	Hafta	Ortalama	Standart sapma
Prisca free B-hCG MoM	10	0,99	0,50
Sakarya free B-hCG MoM	10	1,17	0,59
Prisca PAPP-A MoM	10	1,22	0,62
Sakarya PAPP-A MoM	10	1,12	0,57
Prisca free B-hCG MoM	11	1,01	0,48
Sakarya free B-hCG MoM	11	1,13	0,54
Prisca PAPP-A MoM	11	1,08	0,56
Sakarya PAPP-A MoM	11	1,13	0,58
Prisca free B-hCG MoM	12	1,04	0,49
Sakarya free B-hCG MoM	12	1,14	0,54
Prisca PAPP-A MoM	12	0,98	0,52
Sakarya PAPP-A MoM	12	1,15	0,61
Prisca free B-hCG MoM	13	1,07	0,50
Sakarya free B-hCG MoM	13	1,12	0,52
Prisca PAPP-A MoM	13	0,89	0,48
Sakarya PAPP-A MoM	13	1,15	0,63

İkili test belirteçlerinden PAPP-A'nın prisca programından elde edilen medyanları ile Sakarya için bizim bulduğumuz medyan değerleri karşılaştırıldığında; bizim bulduğumuz medyan 10. haftada yüksek iken, diğer tüm haftalarda ise düşük olarak bulunmuştur. 10. hafta hariç, aradaki farkın diğer tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. Bu anlamlılık 10. hafta için $p: 0,412$, 11. hafta için $p:0,011$, 12 ve 13. hafta için $p:<0,001$ 'dir.

İkili test belirteçlerinden free B-hCG'nin prisca programından elde edilen medyanları ile Sakarya için bizim bulduğumuz medyan değerleri karşılaştırıldığında; tüm haftalarda güncel medyan değerleri düşük bulunmuştur. Aradaki farkın tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. Bu anlamlılık 10. hafta için $p: 0,004$, 11 ve 12. hafta için $p:<0,001$, 13. hafta için $p:0,004$ 'dür.

İkili test belirteçlerinden free B-hCG ve PAPP-A için prisca ve Sakarya medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.4. de gösterilmiştir

Tablo 4.4. İkili test belirteçlerinde prisca ve Sakarya medyan değerleri karşılaştırılması

PAPP-A (mIU/mL)					
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Prisca median	Sakarya median	p	% Bias
10	150	1,25	1,36	0,412	-8,8
11	1914	1,88	1,80	0,011	4,3
12	2936	3,13	2,67	< 0,001	14,7
13	1823	5,20	3,99	< 0,001	23,3
Free β -hCG (ng/mL)					
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Prisca median	Sakarya median	p	% Bias
10	150	57,26	48,40	0,004	15,47
11	1914	48,23	43	<0,001	10,84
12	2936	38,71	35,3	<0,001	8,81
13	1823	31,07	29,70	0,004	4,41

İkili test yaptıran gebelerin prisca meydanları ile hesaplanan MoM' ları ile Sakarya için bulunan medyan değerlerinden hesapladığımız MoM' lar karşılaştırıldığında; Sakarya için PAPP-A MoM değeri 10. haftada prisca MoM değerinden düşük, diğer tüm haftalarda ise yüksek olarak bulunmuştur. Aradaki farkın tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Sakarya free B-Hcg MoM değerleri tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden yüksek olarak bulunmuştur. Aradaki farkın tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

İkili test belirteçlerinden free B-hCG ve PAPP-A için prisca MoM ve Sakarya MoM değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.5. de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. İkili test belirteçlerinde prisca ve Sakarya MoM değerleri karşılaştırılması

PAPP-A MoM				
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Priska MoM (Ort)	Sakarya MoM (Ort)	p
10	150	1,22	1,12	< 0,001
11	1914	1,08	1,13	< 0,001
12	2936	0,98	1,15	< 0,001
13	1823	0,89	1,15	< 0,001
Free β -hCG MoM				
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Priska MoM (Ort)	Sakarya MoM (Ort)	p
10	150	0,99	1,17	< 0,001
11	1914	1,01	1,13	< 0,001
12	2936	1,04	1,14	< 0,001
13	1823	1,07	1,12	< 0,001

Ort: Ortalama

Sakarya free B-hCG medyan değerleri ile diğer bölgelerin free B-hCG medyan değerleri karşılaştırıldığında; Sakarya free B-hCG medyan değerlerinin İngiltere free B-hCG medyan değerlerinden tüm haftalarda düşük olduğu bulunmuştur. Aradaki farkın tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. Anlamlılık değeri; 11. hafta için p: 0,012, 12. ve 13. hafta için p<0,001 olarak bulunmuştur.

Sakarya free B-hCG medyan değerlerinin İzmir free B-hCG medyan değerlerinden tüm haftalarda düşük olduğu gözlenmesine rağmen sadece 12. haftada aradaki farkın anlamlı olduğu görülmüştür (p: 0,262).

Yine Sakarya free B-hCG medyan değerlerinin Van free B-hCG medyan değerlerinden anlamlı olarak 11. haftada yüksek, 12 ve 13. haftalarda ise düşük olduğu görülmüştür (sırasıyla 11 ve 12. hafta için p<0,001 ve 13. hafta için p:0,031).

Ayrıca Sakarya free B-hCG medyan değerlerinin Kayseri free B-hCG medyan değerlerinden tüm haftalarda yüksek olduğu bulunurken, İstanbul free B-hCG medyan değerlerinden ise sadece 12. haftada tüm düşük olduğu bulunmuştur (p<0,05).

Diğer çalışmalarda 10. haftada gebe bulunmadığından çalışmamızdaki 10. hafta free B-hCG medyan değerleri diğer bölgelerle karşılaştırılamamıştır.

Sakarya free B-hCG medyan değeri ile diğer bölgelerin free B-hCG medyan değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.6. de gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Sakarya free B-hCG medyan değeri ile diğer bölgelerin free B-hCG medyan değerlerinin karşılaştırılması

	11.hafta Sakarya medyan=43 n=1914	P	12.hafta Sakarya medyan=35,3 n=2936	P	13.hafta Sakarya medyan=29,7 n=1823	P
İngiltere						
11.hf. n=243						
12.hf. n=315	44,65	0,012	37,1	<0,001	35,25	<0,001
13.hf. n=255						
İzmir						
11.hf. n=1000						
12.hf. n=1620	43,80	0,262	38	<0,001	29,90	0,707
13.hf. n=644						
Van						
11.hf. n=205						
12.hf. n=601	39,9	<0,001	38,60	<0,001	30,72	0,031
13.hf. n=486						
Kayseri						
11.hf. n=245						
12.hf. n=546	39,7	<0,001	30,3	<0,001	28,3	0,003
13.hf. n=317						
İstanbul						
11.hf. n=369						
12.hf. n=772	44,1	0,131	36,6	0,001	30,1	0,411
13.hf. n=431						

n = Gebe sayısı, hf: Hafta

Sakarya PAPP-A medyan değeri ile diğer bölgelerin PAPP-A medyan değeri karşılaştırıldığında; Sakarya PAPP-A medyan değerlerinin İngiltere PAPP-A medyan değerlerinden 11. haftada düşük, 12. ve 13. haftada ise yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Sakarya PAPP-A medyan değerlerinin İzmir PAPP-A medyan değerlerinden tüm haftalarda düşük, Van ve Kayseri PAPP-A medyan değerlerinden ise tüm haftalarda yüksek olduğu görülmüştür ($p<0,002$).

Yine Sakarya PAPP-A medyan değerlerinin İstanbul PAPP-A medyan değerlerinden sadece 11. haftada anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Diğer çalışmalarda 10. haftada gebe bulunmadığından çalışmamızdaki 10. hafta PAPP-A medyan değeri diğer bölgelerle karşılaştırılamamıştır.

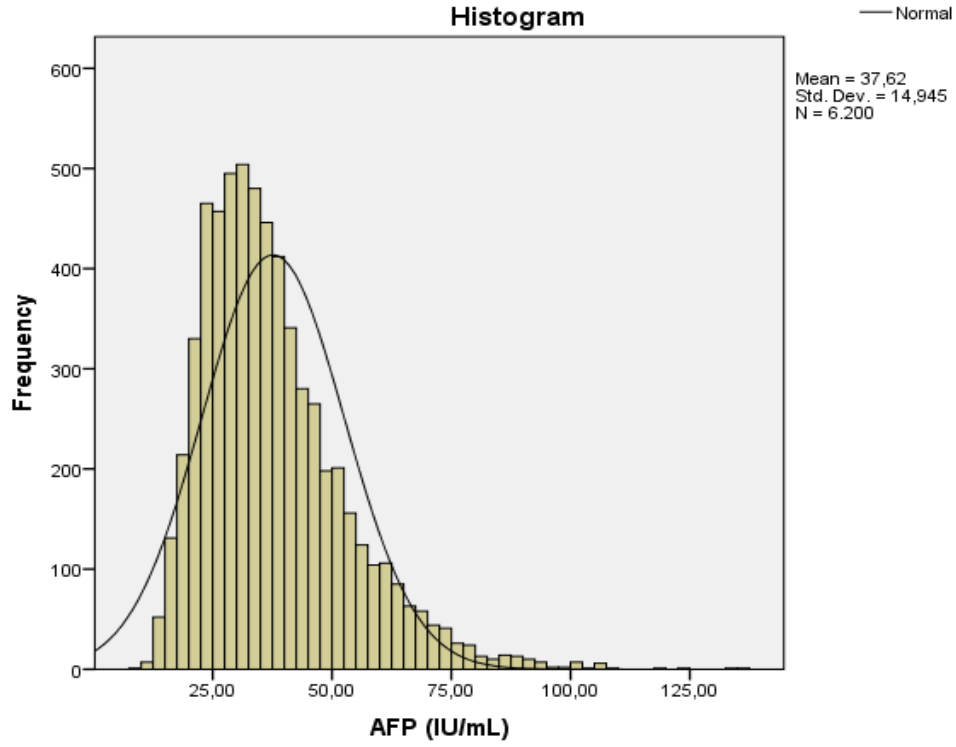
Sakarya PAPP-A medyan değeri ile diğer bölgelerin PAPP-A medyan değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.7. de gösterilmiştir.

Tablo 4.7. Sakarya PAPP-A medyan değerleri ile diğer bölgelerin PAPP-A medyan değerlerinin karşılaştırılması

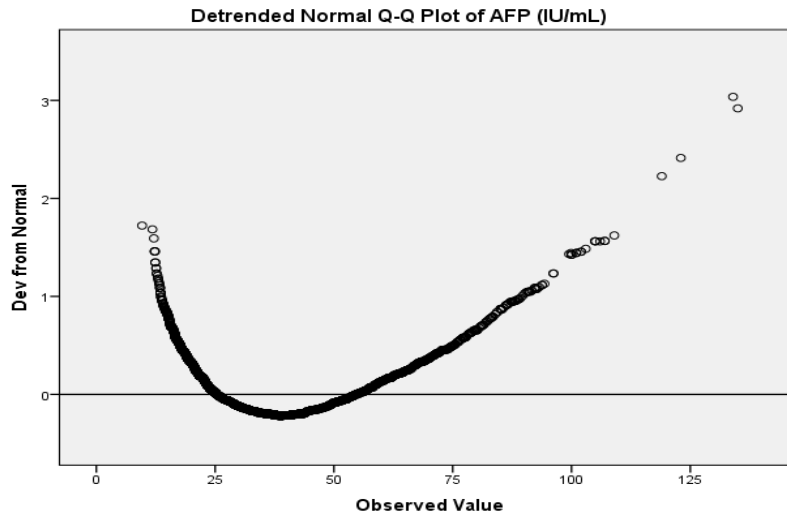
	11.hafta Sakarya medyanı= 1,8 n=1914	P	12.hafta Sakarya medyan= 2,67 n=2936	P	13.hafta Sakarya medyan= 3,99 n=1823	P
İngiltere						
11.hf. n=243						
12.hf. n=315	2,17	<0,001	2,53	<0,001	3,73	<0,001
13.hf. n=255						
İzmir						
11.hf. n=1000						
12.hf. n=1620	1,98	<0,001	2,94	<0,001	4,51	<0,001
13.hf. n=644						
Van						
11.hf. n=205						
12.hf. n=601	1,57	<0,001	2,12	<0,001	3,06	<0,001
13.hf. n=486						
Kayseri						
11.hf. n=245						
12.hf. n=546	1,60	<0,001	2,52	<0,001	3,81	0,002
13.hf. n=317						
İstanbul						
11.hf. n=369						
12.hf. n=772	2	<0,001	2,73	0,085	3,94	0,372
13.hf. n=431						

n = Gebe sayısı, hf: Hafta

Dörtlü test belirteçlerinden AFP'nin normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildiğinde, normal dağılmadığı görülmüştür. Dağılımı histogram ve Q-Q plot grafiği olarak sırasıyla Şekil 4.5. ve Şekil 4.6. da gösterilmiştir.

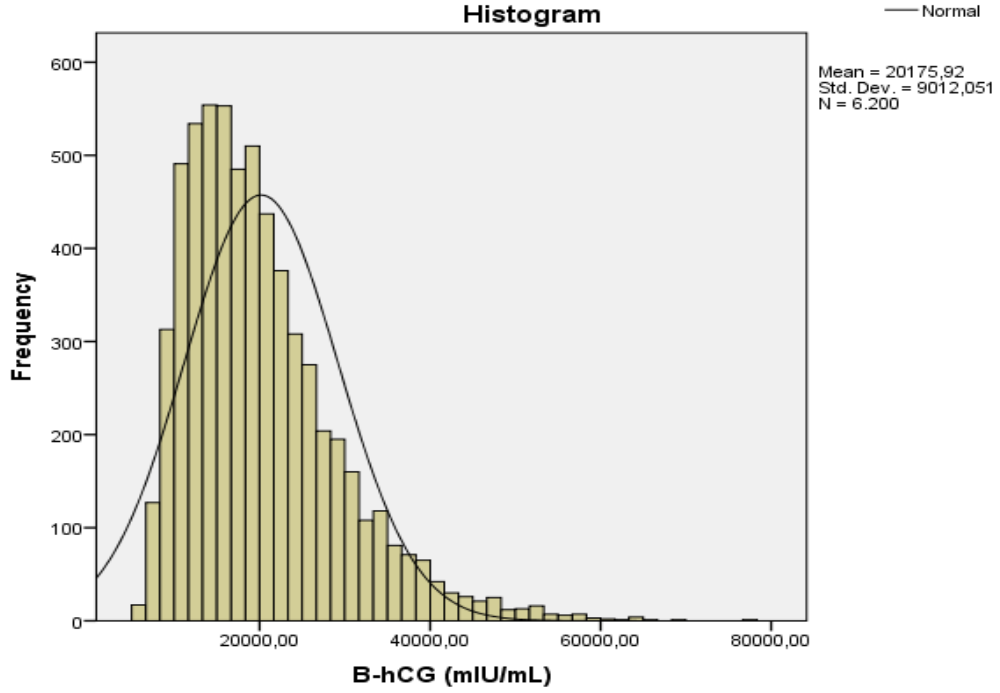


Şekil 4.5. Dörtlü test AFP (IU/mL) histogram dağılım grafiği

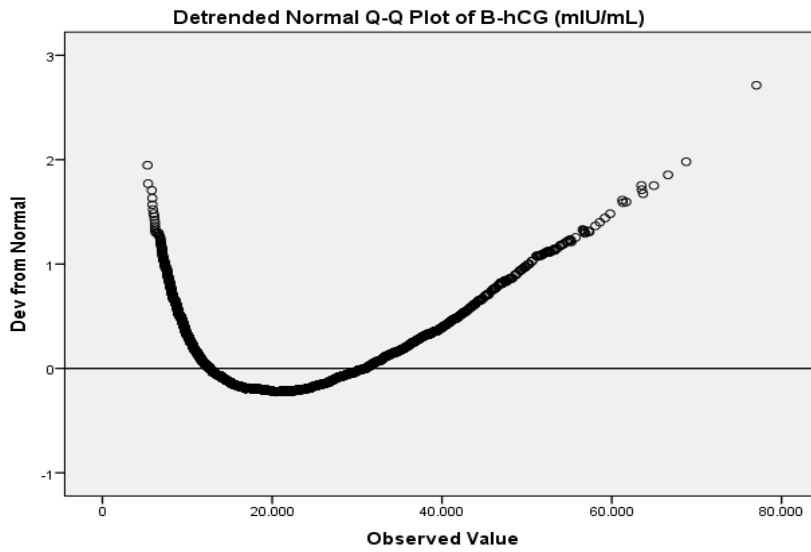


Şekil 4.6. Dörtlü test AFP (IU/mL) Q-Q plot dağılım grafiği

Dörtlü test belirteçlerinden B-hCG'nin normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildiğinde, normal dağılmadığı görülmüştür. Dağılımı histogram ve Q-Q plot grafiği olarak sırasıyla Şekil 4.7. ve Şekil 4.8. de gösterilmiştir.

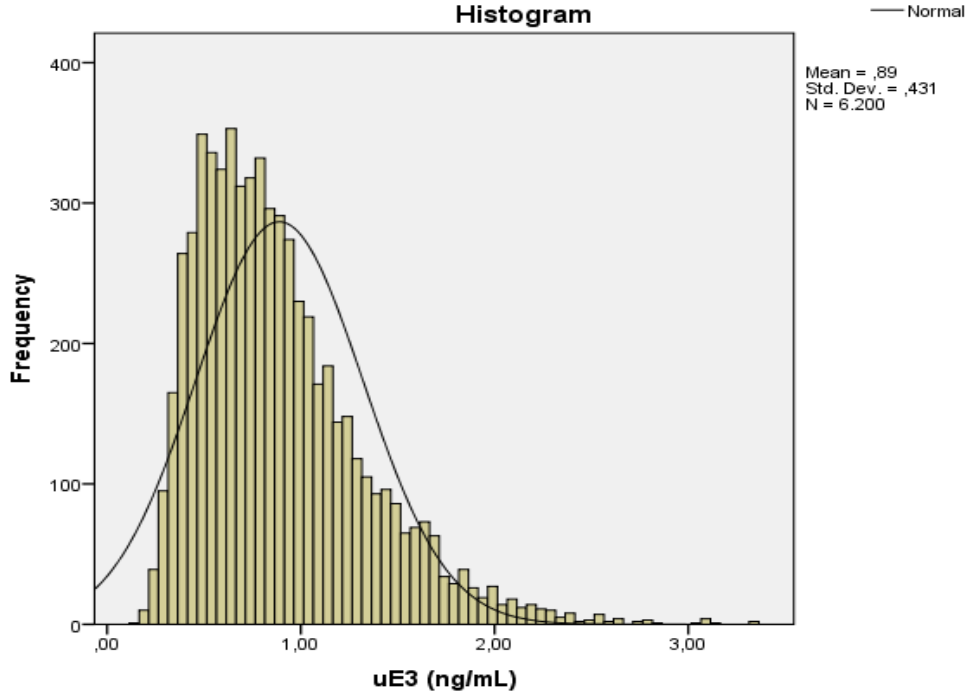


Şekil 4.7. Dörtlü test B-hGC (mIU/mL) histogram dağılım grafiği

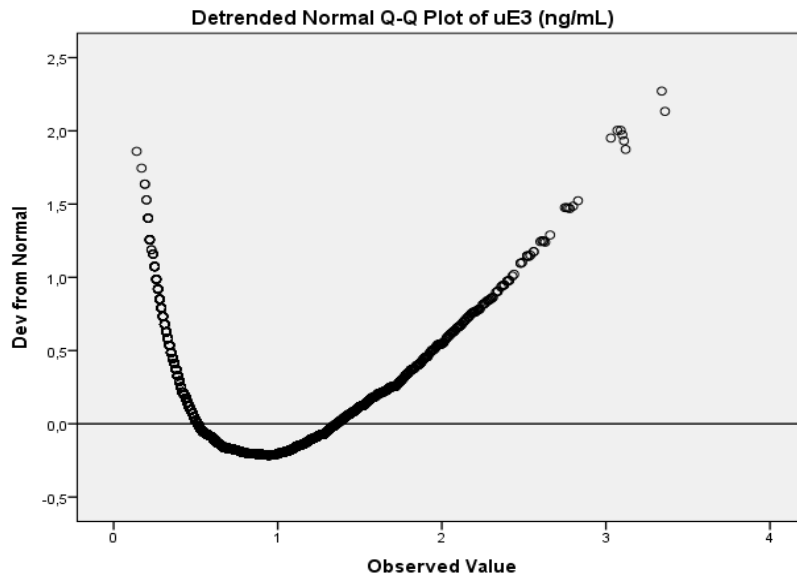


Şekil 4.8. Dörtlü test B-hCG (mIU/mL) Q-Q plot dağılım grafiği

Dörtlü test belirteçlerinden uE3'ün normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildiğinde, normal dağılmadığı görülmüştür. Dağılımı histogram ve Q-Q plot grafiği olarak sırasıyla Şekil 4.9. ve Şekil 4.10. da gösterilmiştir.

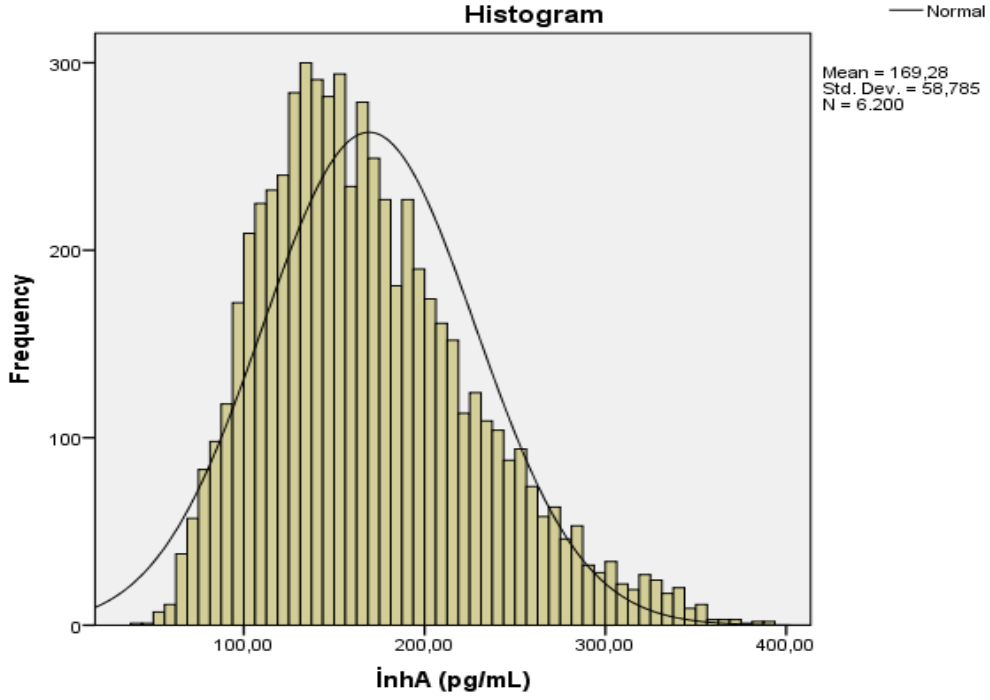


Şekil 4.9. Dörtlü test uE3 (ng/mL) histogram dağılım grafiği

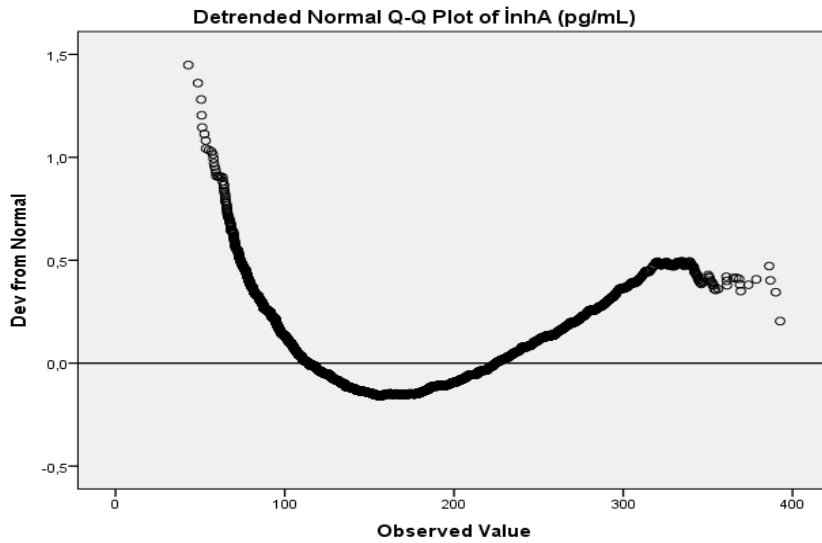


Şekil 4.10. Dörtlü test uE3 (ng/mL) Q-Q plot dağılım grafiği

Dörtlü test belirteçlerinden İnhibin A'nın normal dağılıp dağılmadığı değerlendirildiğinde, normal dağılmadığı görülmüştür. Dağılımı histogram ve Q-Q plot grafiği olarak sırasıyla Şekil 4.11. ve Şekil 4.12. de gösterilmiştir.



Şekil 4.11. Dörtlü test İnhibin A (pg/mL) histogram dağılım grafiği



Şekil 4.12. Dörtlü test İnhibin A (pg/mL) Q-Q plot dağılım grafiği

Çalışmaya dahil olmuş dörtlü test yaptıran gebelerin demografik verileri incelendiğinde; 15. haftada 275 gebe, 16. haftada 1889 gebe, 17. haftada 1853 gebe, 18. haftada 1329 gebe, 19. haftada 718 gebe, 20. haftada 136 gebe olduğu tespit edilmiştir.

Tüm haftalar beraber incelendiğinde dörtlü test yaptıran gebelerde, en düşük gebe yaşının 16,42 olduğu, en yüksek gebe yaşının ise 43,30 olduğu görülmüştür. Ayrıca çalışmaya dahil edilen dörtlü test yaptıran gebelerin içinde 35 yaş üstü gebe sayısının 555 olduğu tespit edilmiştir. Bu sayı tüm dörtlü test yaptıran kadınların %8,9' dur. Tüm haftalar beraber incelendiğinde dörtlü test yaptıran gebelerde, en düşük gebe kilosunun 34 kg, en yüksek gebe kilosunun 145 kg olduğu görülmüştür.

Sakarya ili için AFP medyan değerleri; 15. hafta için 25,6 (IU/mL), 16. hafta için 29,95 (IU/mL), 17. hafta için 34 (IU/mL), 18. hafta için 39,90 (IU/mL), 19. hafta için 45,75 (IU/mL) ve 20. hafta için 52,25 (IU/mL) olarak bulunmuştur.

Sakarya ili için B-hCG medyan değerleri; 15. hafta için 25.557 (mIU/mL), 16. hafta için 20.878 (mIU/mL), 17. hafta için 18059 (mIU/mL), 18. hafta için 16.522 (mIU/mL), 19. hafta için 15.060 (mIU/mL) ve 20. hafta için 14016 (mIU/mL) olarak bulunmuştur.

Sakarya ili için uE3 medyan değerleri; 15. hafta için 0,39 (ng/mL), 16. hafta için 0,56 (ng/mL), 17. hafta için 0,80 (ng/mL), 18. hafta için 1,04 (ng/mL), 19. hafta için 1,32 (ng/mL) ve 20. hafta için 1,53 (ng/mL) olarak bulunmuştur.

Yine Sakarya ili için İnhibin A medyan değerleri; 15. hafta için 166,80 (pg/mL), 16. hafta için 160,60 (pg/mL), 17. hafta için 154,20 (pg/mL), 18. hafta için 160,80 (pg/mL), 19. hafta için 170,70 (pg/mL) ve 20. hafta için 167,40 (pg/mL) olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil olmuş dörtlü test yaptıran gebelerin demografik verileri Tablo 4.8. de gösterilmiştir.

Tablon 4.8. Dörtlü tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri

Gebelik hastası	Değişkenler	Median $\pm$ SE	IQR	Maksimum-Minimum
15. hafta (n=275)	Yaş (yıl)	27,89 $\pm$ 0,28	6,86	39,18-17,80
	Ağırlık (kg)	65 $\pm$ 0,79	15	124-41
	AFP (IU/ml)	25,60 $\pm$ 0,58	13,10	72,8-11,80
	β -hCG (mIU/mL)	25757 $\pm$ 665	14329	77040-10273
	uE3 (ng/mL)	0,39 $\pm$ 0,01	0,19	1,21-0,14
	İnhA(pg/mL)	166,80 $\pm$ 3,58	79,10	360,9-64,80
	AFP (MoM)	0,90 $\pm$ 0,02	0,46	2,57-0,42
	β -hCG (MoM)	0,95 $\pm$ 0,02	0,53	2,85-0,38
	uE3 (MoM)	0,86 $\pm$ 0,02	0,42	2,69-0,32
16. hafta (n=1889)	İnhA(MoM)	1,10 $\pm$ 0,02	0,52	2,39-0,43
	Yaş (yıl)	27,51 $\pm$ 0,11	7	42,05-16,58
	Ağırlık (kg)	65 $\pm$ 0,27	14	125-34
	AFP (IU/ml)	29,95 $\pm$ 0,26	14	88,80-9,62
	β -hCG (mIU/mL)	20878 $\pm$ 227,07	12889	68771-8083
	uE3 (ng/mL)	0,56 $\pm$ 0,01	0,29	1,83-0,24
	İnhA(pg/mL)	160,6 $\pm$ 1,38	79,35	392,70-48,7
	AFP (MoM)	0,92 $\pm$ 0,01	0,43	2,75-0,30
	β -hCG (MoM)	0,86 $\pm$ 0,01	0,53	2,84-0,33
17.hafta (n=1853)	uE3 (MoM)	0,81 $\pm$ 0,01	0,43	2,65-0,34
	İnhA(MoM)	1,12 $\pm$ 0,01	0,55	2,74-0,34
	Yaş (yıl)	27,62 $\pm$ 0,11	7,29	43-16,88
	Ağırlık (kg)	65 $\pm$ 0,28	15	145-34
	AFP (IU/ml)	34 $\pm$ 0,30	15,60	105-13
	β -hCG (mIU/mL)	18059 $\pm$ 190,05	10263,50	63687-6855
	uE3 (ng/mL)	0,80 $\pm$ 0,01	0,37	3,24-0,34
	İnhA(pg/mL)	154,2 $\pm$ 1,35	75,93	386,2-43
	AFP (MoM)	0,92 $\pm$ 0,01	0,43	2,86-0,35
	β -hCG (MoM)	0,83 $\pm$ 0,01	0,47	2,93-0,32
	uE3 (MoM)	0,85 $\pm$ 0,01	0,40	2,52-0,37
	İnhA(MoM)	1,1 $\pm$ 0,01	0,54	2,77-0,31

Tablon 4.8. Dörtlü tarama testi için çalışmaya kabul edilen gebelerin demografik verileri (Devamı)

Gebelik hastası	Değişkenler	Median $\pm$ SE	IQR	Maksimum-Minimum
18.hafta (n=1329)	Yaş (yıl)	27,58 $\pm$ 0,13	6,69	43,30-16,42
	Ağırlık (kg)	65 $\pm$ 0,33	15	128-40
	AFP (IU/ml)	39,90 $\pm$ 0,41	19,67	119-14
	β -hCG (mIU/mL)	16522 $\pm$ 199,02	9223	50625-6735
	uE3 (ng/mL)	1,04 $\pm$ 0,01	0,50	2,52-0,44
	İnhA(pg/mL)	160,8 $\pm$ 1,52	79,95	361,30-58,50
	AFP (MoM)	0,95 $\pm$ 0,01	0,47	2,86-0,34
	β -hCG (MoM)	0,85 $\pm$ 0,01	0,48	2,62-0,35
	uE3 (MoM)	0,87 $\pm$ 0,01	0,42	2,12-0,37
19. hafta (n=718)	İnhA(MoM)	1,14 $\pm$ 0,01	0,53	2,57-0,42
	Yaş (yıl)	27,77 $\pm$ 0,18	7,44	42,76-16,49
	Ağırlık (kg)	65,5 $\pm$ 0,46	15	127-41
	AFP (IU/ml)	45,75 $\pm$ 0,61	20,70	123-16,40
	β -hCG (mIU/mL)	15060 $\pm$ 252,70	8198	52695-5811
	uE3 (ng/mL)	1,30 $\pm$ 0,01	0,59	3,34-0,52
	İnhA(pg/mL)	170,7 $\pm$ 2,25	83,13	386,90-64,30
	AFP (MoM)	0,976 $\pm$ 0,01	0,44	2,60-0,35
	β -hCG (MoM)	0,86 $\pm$ 0,01	0,51	3,01-0,33
20. hafta (n=136)	uE3 (MoM)	0,92 $\pm$ 0,01	0,42	2,37-0,37
	İnhA (MoM)	1,17 $\pm$ 0,01	0,57	2,66-0,44
	Yaş (yıl)	27,45 $\pm$ 0,41	6,05	39,61-17,59
	Ağırlık (kg)	65 $\pm$ 1,11	15	118-41
	AFP (IU/ml)	52,25 $\pm$ 1,69	22,75	135-25,20
	β -hCG (mIU/mL)	14016 $\pm$ 670,26	10175,25	44203-5310
	uE3 (ng/mL)	1,52 $\pm$ 0,04	0,64	3,36-0,70
	İnhA(pg/mL)	167,4 $\pm$ 5,5	75,75	390,1-66,2
	AFP (MoM)	0,97 $\pm$ 0,03	0,42	2,51-0,47
	β -hCG (MoM)	0,89 $\pm$ 0,04	0,65	2,82-0,34
	uE3 (MoM)	0,92 $\pm$ 0,02	0,39	2,05-0,42
	İnhA (MoM)	1,07 $\pm$ 0,03	0,49	2,52-0,43

Prisca programından elde edilen medyanlar ve bu çalışmanın medyanları ile AFP, B-hCG, uE3, İnhibin A için hesaplanan MoM'ların ortalamaları haftalara göre Tablo 4.9. da gösterilmiştir.

Tablo 4.9. Dörtlü test prisca ve Sakarya iline ait MoM'ların ortalamaları

	Gebe Haftası	Ortalama	Standart Sapma
Prisca AFP MoM	15	0,95	0,34
Sakarya AFP MoM	15	1,06	0,38
Prisca B-hCG MoM	15	1,01	0,40
Sakarya B-hCG MoM	15	1,06	0,42
Prisca uE3 MoM	15	0,93	0,35
Sakarya uE3 MoM	15	1,07	0,40
Prisca inhA MoM	15	1,14	0,39
Sakarya inhA MoM	15	1,03	0,35
Prisca AFP MoM	16	0,98	0,35
Sakarya AFP MoM	16	1,06	0,38
Prisca B-hCG MoM	16	0,95	0,40
Sakarya B-hCG MoM	16	1,10	0,47
Prisca uE3 MoM	16	0,89	0,34
Sakarya uE3 MoM	16	1,09	0,42
Prisca inhA MoM	16	1,18	0,41
Sakarya inhA MoM	16	1,05	0,37
Prisca AFP MoM	17	0,98	0,35
Sakarya AFP MoM	17	1,06	0,38
Prisca B-hCG MoM	17	0,90	0,37
Sakarya B-hCG MoM	17	1,09	0,45
Prisca uE3 MoM	17	0,90	0,32
Sakarya uE3 MoM	17	1,05	0,37
Prisca inhA MoM	17	1,18	0,41
Sakarya inhA MoM	17	1,06	0,37
Prisca AFP MoM	18	1,02	0,36
Sakarya AFP MoM	18	1,07	0,37
Prisca B-hCG MoM	18	0,92	0,37
Sakarya B-hCG MoM	18	1,07	0,43
Prisca uE3 MoM	18	0,92	0,31
Sakarya uE3 MoM	18	1,05	0,35
Prisca inhA MoM	18	1,19	0,39
Sakarya inhA MoM	18	1,04	0,34

Tablo 4.9. Dörtlü test prisca ve Sakarya iline ait MoM' ların ortalamaları (Devamı)

Prisca AFP MoM	19	1,00	0,34
Sakarya AFP MoM	19	1,04	0,35
Prisca B-hCG MoM	19	0,92	0,38
Sakarya B-hCG MoM	19	1,07	0,44
Prisca uE3 MoM	19	0,97	0,32
Sakarya uE3 MoM	19	1,05	0,35
Prisca inhA MoM	19	1,23	0,41
Sakarya inhA MoM	19	1,05	0,35
Prisca AFP MoM	20	1,01	0,36
Sakarya AFP MoM	20	1,04	0,37
Prisca B-hCG MoM	20	1,00	0,49
Sakarya B-hCG MoM	20	1,12	0,55
Prisca uE3 MoM	20	0,97	0,29
Sakarya uE3 MoM	20	1,04	0,32
Prisca inhA MoM	20	1,14	0,41
Sakarya inhA MoM	20	1,06	0,38

Dörtlü test belirteçlerinde prisca programından elde edilen medyan değerleri ile Sakarya için bulunan medyan değerleri karşılaştırıldığında; Sakarya AFP medyanı, tüm haftalarda düşük tespit edilmiştir. Aradaki farkın 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. Bu anlamlılık 15, 16, 17, 18. hafta için $p<0,001$, 19. hafta için $p:0,005$ olarak bulunmuştur.

Sakarya B-hCG medyanı, tüm haftalarda düşük tespit edilmiştir. Aradaki farkın 15. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. Bu anlamlılık 16, 17, 18, 19. hafta için $p<0,001$ ve 20. hafta için $p:0,032$ olarak bulunmuştur.

Yine Sakarya uE3 medyanı, tüm haftalarda düşük olarak tespit edilmiş ve aradaki farkın tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. P değeri; 15, 16, 17, 18, 19. hafta için $p<0,001$ ve 20. hafta için $p:0,019$ olarak bulunmuştur.

Sakarya İnhibin A medyanı ise, tüm haftalarda yüksek tespit edilmiş ve aradaki farkın 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı olduğu görülmüştür. İstatistiksel anlamlılık 15, 16, 17, 18, 19. hafta için $p<0,001$ olarak bulunmuştur.

Dörtlü test belirteçlerinden AFP, B-hCG, uE3, İnA için prisca ve Sakarya medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.10. da gösterilmiştir.

Tablo 4.10. Dörtlü test belirteçlerinin prisca ve Sakarya medyan değerlerinin karşılaştırılması

AFP (IU/mL)					
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Prisca median	Sakarya median	p	% Bias
15	275	28,38	25,6	<0,001	9,8
16	1889	32,25	29,95	<0,001	7,1
17	1853	36,66	34	<0,001	7,3
18	1329	41,66	39,90	<0,001	4,2
19	718	47,35	45,75	0,005	3,4
20	136	53,81	52,25	0,548	2,9
β-hCG (mIU/mL)					
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Prisca median	Sakarya median	p	% Bias
15	275	26999,68	25757	0,091	4,6
16	1889	24223,54	20878	<0,001	13,8
17	1853	21732,85	18059	<0,001	16,9
18	1329	19345,21	16522	<0,001	14,6
19	718	17493,42	15060	<0,001	13,9
20	136	15694,73	14016	0,032	10,7
uE3 (ng/mL)					
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Prisca median	Sakarya median	p	% Bias
15	275	0,45	0,39	<0,001	13,3
16	1889	0,69	0,56	<0,001	18,8
17	1853	0,93	0,80	<0,001	14,0
18	1329	1,19	1,04	<0,001	12,6
19	718	1,41	1,32	<0,001	6,4
20	136	1,64	1,53	0,019	6,7
İnh A (pg/mL)					
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Prisca median	Sakarya median	p	% Bias
15	275	151,19	166,80	<0,001	-10,3
16	1889	143,12	160,60	<0,001	-12,2
17	1853	139,48	154,20	<0,001	-10,6
18	1329	140,43	160,80	<0,001	-14,5
19	718	145,44	170,70	<0,001	-17,4
20	136	155,06	167,40	0,144	-8,0

Dörtlü test yaptıran gebelerin prisca meydanları ile hesaplanan MoM' ları ile Sakarya için bulunan medyan değerleri üzerinden yeniden hesaplanan MoM' lar karşılaştırıldığında; Sakarya AFP, B-hCG ve uE3 MoM değerleri tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden yüksek bulunmuştur ($p<0,001$).

Sakarya İnhibin A MoM değerleri ise tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden düşük bulunmuştur ($p<0,001$).

Dörtlü test belirteçlerinden AFP, B-hCG, uE3, İnA için prisca ve Sakarya MoM değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.11. de gösterilmiştir.

Tablo 4.11. Dörtlü test belirteçlerinin prisca ve Sakarya MoM değerlerinin karşılaştırılması

AFP MoM				
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Priska MoM (Ort)	Sakarya MoM (Ort)	p
15	275	0,95	1,06	<0,001
16	1889	0,98	1,06	<0,001
17	1853	0,98	1,06	<0,001
18	1329	1,02	1,07	<0,001
19	718	1,00	1,04	<0,001
20	136	1,01	1,04	<0,001
β-Hcg MoM				
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Priska MoM (Ort)	Sakarya MoM (Ort)	p
15	275	1,01	1,06	<0,001
16	1889	0,95	1,10	<0,001
17	1853	0,90	1,09	<0,001
18	1329	0,92	1,07	<0,001
19	718	0,92	1,07	<0,001
20	136	1,00	1,12	<0,001
uE3 MoM				
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Priska MoM (Ort)	Sakarya MoM (Ort)	p
15	275	0,93	1,07	<0,001
16	1889	0,89	1,09	<0,001
17	1853	0,90	1,05	<0,001
18	1329	0,92	1,05	<0,001
19	718	0,97	1,05	<0,001
20	136	0,97	1,04	<0,001
İnh A MoM				
Gebelik haftası	Gebe sayısı	Priska MoM (Ort)	Sakarya MoM (Ort)	p
15	275	1,14	1,03	<0,001
16	1889	1,18	1,05	<0,001
17	1853	1,18	1,06	<0,001
18	1329	1,19	1,04	<0,001
19	718	1,23	1,05	<0,001
20	136	1,14	1,06	<0,001

Ort: Ortalama

İkinci trimester tarama testlerinde çalışmamız ve diğer bölgelerin medyan çalışmalarında bulunan gebe sayıları haftalara göre Tablo 4.12. de gösterilmiştir.

Tablo 4.12. Sakarya ve diğer bölgelerin ikinci trimester medyan çalışlarında haftalara göre bulunan gebe sayıları

	15. hafta	16. hafta	17. hafta	18. hafta	19. hafta	20. hafta
Sakarya	275	1889	1853	1329	718	136
Mısır	*	*	*	*	*	*
İstanbul	**	777	953	572	211	**
Van	76	140	168	105	69	49
İzmir	**	333	386	164	71	8
Eskişehir	241	869	2210	1528	562	242

* Mısır çalışmasında gebe sayıları haftalara göre belirtilmemiştir.

** İstanbul ve İzmir çalışlarında işaretli haftalarda gebe bulunmamaktadır.

Sakarya AFP medyan değerleri ile diğer bölgelerin AFP medyan değerleri karşılaştırıldığında; Sakarya AFP medyan değerinin Mısır AFP medyan değerinden 19. haftada yüksek, diğer tüm haftalarda ise düşük olduğu bulunmuştur. Anlamlılık değeri; 15, 16, 17, 18 ve 20. hafta için $p<0,001$ ve 19. hafta için $p: 0,033$ olarak bulunmuştur.

Sakarya AFP medyan değerlerinin İstanbul AFP medyan değerlerinden 17. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Anlamlılık değeri; 16 ve 18. hafta için $p<0,001$ ve 19. hafta için $p:0,009$ olarak bulunmuştur. 15 ve 20. haftada İstanbul çalışmasında gebe yoktur. Bu nedenle o haftalarda karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya AFP medyan değerleri, Van AFP medyan değerlerinden 15. Hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı olarak yüksek olduğu tespit edilmiştir. Anlamlılık değeri; 16, 17, 18 ve 19. hafta için $p<0,001$ ve 20. hafta için $p: 0,032$ olarak bulunmuştur.

Sakarya AFP medyan değerlerinin İzmir AFP medyan değerlerinden 17, 18, 19. hafta için $p<0,001$ olarak anlamlı yüksek tespit edilirken, 16 ve 20. haftalarda anlamlı bir farklılık tespit edilmemiştir ($p>0,05$). 15 haftada ise İzmir çalışmasında gebe yoktur. Bu nedenle o hafta için karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya AFP medyan değerleri Eskişehir AFP medyan değerlerinden anlamlı olarak 15 ve 16. haftalarda düşük, 17, 18, 19, 20 haftalarda yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Sakarya AFP medyan değerleri ile diğer bölgelerin AFP medyan değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.13. de gösterilmiştir.

Tablo 4.13. Sakarya AFP medyan değerleri ile diğer bölgelerin AFP medyan değerlerinin karşılaştırılması

	Mısır	İstanbul	Van	İzmir	Eskişehir
15. hf Sakarya medyan=25,6	33,3	-	27,2	-	29,20
p	<0,001	-	0,069	-	<0,001
16. hf Sakarya medyan=29,95	35,3	28,4	28,3	29,40	31
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,084	<0,001
17. hf Sakarya medyan=34	37,2	33,3	32,1	31,80	32
p	<0,001	0,073	<0,001	<0,001	<0,001
18. hf Sakarya medyan=39,90	43,4	36,5	33,3	36,45	34
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
19. hf Sakarya medyan=45,75	43,7	43,4	42,1	42,90	36
p	0,033	0,009	<0,001	<0,001	<0,001
20. hf Sakarya medyan=52,25	62	-	48,1	49	35,90
p	<0,001	-	0,032	0,144	<0,001

hf: Hafta

- İstanbul ve İzmir çalışmalarında işaretli haftalarda gebe bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya B-hCG medyan değerleri ile diğer bölgelerin B-hCG medyan değerleri karşılaştırıldığında; Sakarya B-hCG medyan değerlerinin Mısır ve İstanbul B-hCG medyan değerinden tüm haftalarda düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Ancak 15 ve 20. haftada İstanbul çalışmasında gebe olmaması nedeniyle o haftalarda karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya B-hCG medyan değerlerinin Van B-hCG medyan değerlerinden anlamlı olarak 15 haftada yüksek, 16, 17, 18. haftalarda ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu anlamlılık 15. hafta için $p:0,029$, 16, 17, 18. hafta için ise $p<0,001$, olarak bulunmuştur.

Sakarya B-hCG medyan değerinin İzmir B-hCG medyan değerinden 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda düşük olduğu tespit edilmiştir ($p<0,001$). 15. haftada İzmir çalışmasında gebe olmadığı için o haftada karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya B-hCG medyan değerleri Eskişehir B-hCG medyan değerlerinden 15. hafta hariç tüm haftalarda düşük tespit edilmiştir ($p<0,001$).

Sakarya B-hCG medyan değerleri ile diğer bölgelerin B-hCG medyan değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.14. de gösterilmiştir.

Tablo 4.14. Sakarya B-hCG medyan değerleri ile diğer bölgelerin B-hCG medyan değerlerinin karşılaştırılması

	Mısır	İstanbul	Van	İzmir	Eskişehir
15. hf					
Sakarya medyan=25757	30700	-	24391.5	-	26402
p	<0,001	-	0,029	-	0,469
16. hf					
Sakarya medyan=20878	26900	26772	22219,5	25742	26604
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
17. hf					
Sakarya medyan=18059	23500	21446	20436	19998	24267
p	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
18. hf					
Sakarya medyan=16522	21500	19533	17167	19012	24362
p	<0,001	<0,001	0,001	<0,001	<0,001
19. hf					
Sakarya medyan=15060	20500	17140	14403	18403	24213
p	<0,001	<0,001	0,073	<0,001	<0,001
20. hf					
Sakarya medyan=14016	20400	-	14971	13081	22737
p	<0,001	-	0,301	0,144	<0,001

hf: Hafta

- İstanbul ve İzmir çalışmalarında işaretli haftalarda gebe bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya uE3 medyan değerleri ile diğer bölgelerin uE3 medyan değerlerinin karşılaştırıldığında; Sakarya uE3 medyan değerlerinin Mısır uE3 medyan değerinden 17 ve 19. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur. Anlamlılık değeri; 15, 16, 18. hafta için $p < 0,001$, ve 20. hafta için $p: 0,038$ olarak bulunmuştur.

Sakarya uE3 medyan değerlerinin İstanbul uE3 medyan değerinden anlamlı olarak 16. haftada düşük, diğer tüm haftalarda ise yüksek olduğu bulunmuştur. Anlamlılık değeri; 16. hafta için $p: 0,021$, 17, 18, 19. Hafta için $p < 0,001$ olarak bulunmuştur. 15

ve 20. haftada İstanbul çalışmasında gebe olmaması nedeniyle o haftalarda karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya uE3 medyan değerlerinin Van uE3 medyan değerlerinden anlamlı olarak 15. haftada düşük, 17, 18, 19. haftada ise yüksek olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Sakarya uE3 medyan değerlerinin İzmir uE3 medyan değerinden anlamlı olarak 16. haftada düşük, 20. hafta hariç olmak üzere diğer tüm haftalarda ise yüksek olduğu bulunmuştur. Anlamlılık değeri; 16 ve 17. hafta için $p<0,001$, 18. hafta için $p:0,016$ ve 19. hafta için $p:0,012$ olarak bulunmuştur. 15. haftada İzmir çalışmasında gebe olmaması nedeniyle o haftada karşılaştırma yapılamamıştır.

Sakarya uE3 medyan değerlerinin Eskişehir uE3 medyan değerlerinden tüm haftalarda anlamlı olarak düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,001$).

Sakarya uE3 medyan değerleri ile diğer bölgelerin uE3 medyan değerlerinin karşılaştırması Tablo 4.15. de gösterilmiştir

Tablo 4.15. Sakarya uE3 medyan değeri ile diğer bölgelerin uE3 medyan değerlerinin karşılaştırılması

	Mısır	İstanbul	Van	İzmir	Eskişehir
15. hf					
Sakarya medyan=0,39	0,48	-	0,45	-	1,23
p	<0,001	-	<0,001	-	<0,001
16. hf					
Sakarya medyan=0,56	0,65	0,58	0,56	0,59	1,94
p	<0,001	0,021	0,546	<0,001	<0,001
17. hf					
Sakarya medyan=0,80	0,81	0,76	0,72	0,77	3,01
p	0,106	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
18. hf					
Sakarya medyan=1,04	1,18	0,98	0,88	1,01	4,45
p	<0,001	<0,001	<0,001	0,016	<0,001
19. hf					
Sakarya medyan=1,32	1,34	1,18	1,07	1,26	5,76
p	0,294	<0,001	<0,001	0,012	<0,001
20. hf		-			
Sakarya medyan=1,53	1,62		1,54	1,43	7,29
p	0,038	-	0,728	0,058	<0,001

hf: Hafta
- İstanbul ve İzmir çalışmalarında işaretli haftalarda gebe bulunmadığından karşılaştırma yapılamamıştır.

Karşılaştırma yaptığımız diğer bölgelere ait medyan çalışmalarında İnhibin A belirteci çalışılmamış olduğundan çalışmamızın yapıldığı Sakarya ili İnhibin A medyan değeri ile karşılaştırma yapılamamıştır.

5.TARTIŞMA VE SONUÇ

Trizomiler ve nöral tüp defektleri, iyi bir klinik seyirden mortalitesi çok yüksek duruma kadar geniş bir yelpazede bulunan konjenital hastalıklardır. Büyük çoğunluğu birinci trimesterin erken dönemlerinde spontan düşüklere neden olmaktadır. Down Sendromuna göre daha nadir görülen Edwards ve Patau gibi trizomi sendromları ile anensefali ve miyelomeningosel gibi açık nöral tüp defektlerinde klinik süreç daha ağırdır.

Tarama testleri kesin tanı testleri değildir. Riskli çıkan bir tarama testi sonucu fetüste kesin olarak bir anomali varlığını göstermediği gibi, düşük riskli çıkan bir tarama test sonucu da fetusün kesinlikle sağlıklı olduğunu ifade etmemektedir (Çınar, 2010). Tedavisi mümkün olmayan ve genetik danışmanlık gerektiren fetal kromozom anomalileri ve nöral tüp defekti gibi hastalıklar tarama testlerine ihtiyacı arttırmıştır. Prenatal tarama testleri, konjenital anomaliye sahip olma riski olan gebelikleri erken aşamada tespit ederek, invazif ileri tetkikler yardımıyla bu anomalilerin kesin tanısını koyabilmek üzere yapılmaktadır.

İnvazif girişim kararının doğru verilebilmesi için sensitivitesi ve spesifitesi mümkün olduğunca yüksek bir taramanın yapılması gereklidir. Yanlış pozitif çıkan bir tarama testi sonucunda gereksiz invaziv girişimler yapılabileceği gibi, yanlış negatif çıkmış bir test sonucu ile de bir anomalinin kesin tanısı için gerekli ileri tetkiklerin yapılması engellemiş olacaktır. İnvazif işlem kararı, gebenin klinik doktoru ile beraber aldığı psikolojik bir ön hazırlığın gerektiği, çok az oranda da olsa düşük, enfeksiyon ve kanama gibi riskleri taşıyan bir karar olmasından dolayı, laboratuvarların tarama testi sonucu verirken bu noktada aldıkları sorumluluk çok önemlidir.

Prenatal tarama testlerinin kullanım amacı aynı zamanda gebelerde 3. trimester obstetrik komplikasyonların belirlenmesini kapsamaktadır. Dolayısıyla tarama testlerinin performansı, sonucu yüksek riskli çıkan gebeliklerin takibinde de önemlidir. Yapılan çalışmalarda ikinci trimesterde AFP ya da total HCG düzeyi yüksek, uE3 düzeyi düşük olan gebelerde obstetrik komplikasyonlarının gelişme

riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür (Huang ve ark., 2010). Gebelik komplikasyonlarını önceden belirlemede β -HCG seviyesinin AFP ve uE3 'e göre daha etkin olduğu ifade edilmiştir (Şanlı ve Kartkaya, 2011). Üçlü tarama testi sonucunda down sendromu açısından yüksek riskli olarak rapor edilen fakat amniyosentez ile herhangi bir kromozomal anomali tespit edilmeyen gebelerde maternal ve fetal komplikasyonların (preeklampsi, erken doğum, intrauterin gelişme geriliği, düşük doğum ağırlığı, perinatal fetüs ölümü) artabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır (Atak ve ark., 2014). Aynı şekilde, ikili test belirteçlerinden PAPP-A seviyelerinin düşük olup kromozom olarak normal olan bebeklerde de erken doğum, ölü doğum, intrauterin büyüme geriliği, preeklampsi gibi obstetrik komplikasyonlar ile ilişki gösterilmiştir (Patil ve ark., 2014). Bu nedenle yüksek riskli olguların gebelik süreleri boyunca daha dikkatli olarak takip edilmeleri gerektiği ifade edilmektedir (Atak ve ark., 2014).

Tanısal doğruluğu yüksek bir prenatal tarama testi sonucu için; gebenin yaş ve gebelik haftasının programa doğru kaydedilmesi ile biyokimyasal testlerin analitik performansının yanında risk hesabı için kullanılan programın meydanlarının topluma uygun olması da önemlidir. Tarama testlerinin performansını artırmanın bir yolu da topluma uygun bölgesel medyan değerlerinin tespit edilmesidir (Üğge, 2022). Bilindiği gibi prenatal tarama test sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılan MoM'ın hesaplaması için medyan değerleri kullanılmaktadır. Bu değerlerin belirlenmesinde her bölgenin hatta bölgedeki her laboratuvarın kendi medyan değerlerini hesaplayıp, tarama testlerini bu medyan değerlerine göre raporlamasının, verilen sonuçların doğruluğunu daha da artırabileceği ve girişimsel uygulamalara olan ihtiyacı azaltabileceği belirtilmektedir (Alp ve ark., 2018). Yapılan çalışmalarda farklı popülasyonlarda serum belirteçlerinin konsantrasyonunun değişebileceği ve bunun doğum öncesi taramanın doğruluğunu etkileyebileceği gösterilmiştir (Leung ve ark., 2006; Kagan ve ark., 2008; Spencer ve ark., 2005).

Çin bölgesinde 5.301 gebede 7-13. haftalarda time resolved fluoroimmunoassay (TRFIA) yöntemi ile PAPP-A ölçülen bir çalışmada, ırk nedeniyle oluşan farklılık doğrulanmış ve serum PAPP-A meydanlarının Çinli kadınlarda diğer etnik gruplara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (TingYu ve ark., 2013).

Kagan ve ark.(2008) ‘İngiltere’de yaptıkları bir çalışmada PAPP-A MoM değerinin Kafkas kökenli kadınlardaki değerlerle karşılaştırıldığında, Afro-Karayip kökenli kadınlarda %57, Güney Asyalılarda %9, Doğu Asyalılarda ise %9 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada yine free β -hCG MoM değerinin Kafkas Kökenli kadınlara göre Afro-Karayip kökenli kadınlarda %12 daha yüksek, Güney Asyalılarda %9 daha düşük, Doğu Asyalılarda ise %8 daha yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Vranken ve ark.(2006) Belçika bölgesine ait AFP, uE3, hCG analitleri için median değerlerini tespit ederek aynı cihazı ve yöntemi kullanan farklı bölgelerdeki (Kanada, İngiltere, Almanya) popülasyona ait medyan değerlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında bölgeler arasındaki medyan değerlerinin, tüm preanalitik faktörlerin yanı sıra ırka ve coğrafyaya bağlı olarak farklılık gösterdiğini ifade etmişlerdir.

Praikaew ve ark.(2021) Taylandlı kadınlara özel ikinci trimester dördüncü teste ait serum biyobelirteçlerinin etnik kökene özgü medyan seviyelerini belirlemek için modeller oluşturmuşlar ve bu etnik kökene özgü modellerden türetilen MoM değerleri ile rutin etnik düzeltilmeli Kafkas modellerinden türetilen MoM değerlerini karşılaştırmışlardır. Yaptıkları bu çalışma ile her iki yöntemden elde edilen AFP ve hCG MoM'lerinin uyumlu olduğunu ancak Tayland'a özgü modellerden elde edilenlerin önemli ölçüde daha yüksek olduğunu, inhibin-A ve uE3 MoM değerlerinin de birbirinden oldukça farklı olduğunu göstermişlerdir. Bu bulgularına dayanarak MoM'ların hesaplanmasında kullanılacak medyan değerlerinin, etnik düzeltilmeli Kafkas modelleri yerine, Tayland etnik kökenine özgü belirlenen modeller kullanılarak elde edilmesi gerektiği sonucuna varmışlardır.

Ülkemizde de yerel medyan değerlerini tespit etmeye yönelik çalışmalar mevcuttur. İzmir ili için yapılan bölgesel medyan değeri çalışmasında ikili test PAPP-A belirtecini hesaplanan medyan değeri Prisca'daki medyana göre tüm haftalarda anlamlı olarak yüksek bulunurken Free β -hCG belirtecini medyan değeri sadece 13. haftada anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Yine aynı çalışmada üçlü test AFP ve uE3 belirteçlerinin hesaplanan medyan değerleri Prisca'daki medyan değerlere göre tüm haftalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunurken, Total β -hCG'nin hesaplanan medyan değerleri 16. ve 17. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı düşük,

19. haftada ise anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ikili testde bulunan free β -hCG MoM değerleri prisca değerleri ile karşılaştırıldığında tüm haftalarda, PAPP-A MoM değerleri ise 13. hafta hariç diğer haftalarda anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Üçlü testde ise β -hCG MoM da 16. ve 20. haftalarda, AFP MoM da 17, 18, 20. haftalarda, uE3 MoM da ise 18. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı fark olduğu görülmüştür (Üge ve ark., 2022).

İstanbul için yapılan bölgesel medyan değeri çalışmasında ikili test belirteçleri olan free β -hCG ve PAPP-A' nın hesaplanan medyan değerleri ile Prisca programına ait medyan değerleri karşılatırıldığında 11. hafta hariç tüm haftalarda anlamlı fark bulunurken üçlü testte kullanılan β -hCG ve uE3 için 16. ve 17. haftalarda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur. AFP için ise medyanlar arasında 16. hafta dışında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (Sucu ve ark., 2018).

Van'da yapılan bölgesel medyan değeri çalışmasında free β -hCG için hesaplanan medyan değeri ile prisca medyan değeri karşılatırıldığında 14. hafta hariç diğer haftalarda anlamlı fark bulunurken PAPP-A için ise anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Aynı çalışmanın hem free β -HCG hem de PAPP-A MoM değerlerinin prisca değerleri ile anlamlı farklılık gösterdiği belirlenmiştir. Yine aynı çalışmanın üçlü test belirteçlerindeki medyan değerleri karşılatırılmasına bakıldığında; AFP ve β -hCG de tüm haftalarda, uE3 de ise 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda prisca meydanlarından anlamlı derecede farklı olduğu görülmüştür. Bu belirteçlerin MoM değerleri karşılatırmasında ise AFP ve uE3 tüm haftlarda, β -hCG 18 ve 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda prisca MoM'larından anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür (Alp ve ark., 2018).

Kayseri için yapılan ikili test bölgesel medyan değeri çalışmasında free β -hCG için hesaplanan medyan değeri ile prisca medyan değeri karşılatırıldığında 12. haftada anlamlı fark bulunurken PAPP-A karşılatırıldığında ise 11 ve 12. haftada anlamlı fark bulunmuştur. Aynı çalışmanın hem free β -hCG hem de PAPP-A MoM değerleri karşılatırıldığında ise her ikisininde tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür (Günay, 2019).

Eskişehir’de yapılan üçlü test bölgesel medyan değerleri çalışmasında AFP ve β -hCG için hesaplanan medyan değerleri ile prisca medyan değerleri karşılaştırıldığında 15. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı fark olduğu görülmüştür. Aynı karşılaştırma uE3 için yapıldığında ise 16. hafta hariç diğer tüm haftalarda anlamlı fark olduğu bildirilmiştir (Şanlı ve Kartkaya, 2011).

Çalışmamız da ikili test belirteçlerinin hesaplanan Sakarya medyan değeri ile Prisca’daki medyan değeri karşılaştırıldığında; PAPP-A’nın 10. hafta hariç diğer tüm haftalarda Free β -hCG’nin ise tüm haftalarda prisca meydanına göre istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu bulunmuştur. Yine çalışmamızda ikili test MoM değerleri karşılaştırıldığında ise; hem free β -Hcg hem de PAPP-A MoM’ın tüm haftalarda prisca değerlerinden anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür.

Sakarya için bulduğumuz özellikle 13. hafta PAPP-A MoM değeri olan 1,15 ile aynı haftaya ait prisca PAPP-A MoM değeri olan 0,89 kıyaslandığında, Sakarya’da tarama testlerinde prisca median değeri kullanımının tüm trizomilerde düşük PAPP-A MoM değerleri beklentisi nedeniyle sonuçların olduğundan daha yüksek riskli hesaplanmasına neden olabilecektir. Yine Serbest β -hCG MoM değerinin Sakarya ve prisca değerleri kıyaslandığında; tüm haftalarda anlamlı olarak düşük olan prisca MoM değerlerini oluşturan prisca median değerlerini Sakarya taramalarında kullanımının Down sendromunda yüksek, Edwards ve Patau sendromlarında ise düşük serbest β -hCG MoM değerleri beklentisi nedeniyle sonuçların Down sendromu için olduğundan daha düşük, Edwards ve Patau sendromların için ise olduğundan daha yüksek riskli hesaplanmasına neden olabilecektir.

Çalışmamızda dörtlü test belirteçlerinin hesaplanan Sakarya medyan değeri ile Prisca’daki medyan değeri karşılaştırılmasına bakıldığında Sakarya AFP medyanının 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda, β -hCG medyanının 15. hafta hariç diğer tüm haftalarda ve uE3 medyanının tüm haftalarda prisca meydanına göre anlamlı olarak düşük olduğu, İnhibin A medyanının ise 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda prisca meydanına göre anlamlı olarak yüksek olduğu görülmektedir. Yine çalışmamızda elde edilen dörtlü test MoM değerlerinin karşılatırılmasında AFP, β -hCG, uE3, ve İnhibin A’ya ait Sakarya ve prisca değerleri arasında tüm haftalarda anlamlı fark olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda bulduğumuz Sakarya AFP MoM değerlerinin tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden yüksek olduğu göz önüne alındığında, yüksek AFP MoM değeri beklenen NTD'ler için sonuçların olduğundan daha düşük riskli, düşük AFP MoM değeri beklenen Down sendromunda ise sonuçların olduğundan daha yüksek riskli hesaplanmasına neden olabilecektir.

Yine Sakarya için bulduğumuz β -hCG MoM değerlerinin tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden yüksek olduğu göz önüne alındığında, yüksek β -hCG MoM değeri beklenen Down sendromu için sonuçların olduğundan daha düşük riskli, düşük β -hCG MoM değeri beklenen Edwards sendromunda ise sonuçların olduğundan daha yüksek riskli hesaplanmasına neden olabilecektir.

Sakarya için bulduğumuz uE3 MoM değerlerine bakıldığında, bu değerlerin tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden yüksek olduğu gözükmemektedir. Bu durumda da, düşük uE3 MoM değeri beklenen Down ve Edwards sendromlarında sonuçların olduğundan daha yüksek riskli hesaplanmasına neden olabilecektir.

İnhibin A MoM değerlerine bakıldığında ise, Sakarya için bulunan MoM değerlerinin tüm haftalarda prisca MoM değerlerinden düşük olduğu gözlenmektedir. Bu durumda da yüksek İnhibin A MoM değeri beklenen Down sendromu için sonuçlar olduğundan daha yüksek riskli hesaplanabilecektir.

Dolayısıyla hastalık için riski olduğundan yüksek hesaplamak gereksiz invazif işlemlerin sayısında artışa neden olurken, riski olduğundan daha düşük hesaplamak ise tespit edilemeyen vakalarının sayısında artışa neden olacaktır.

Bu yönüyle çalışmamızın bulguları literatürdeki sonuçlar ile uyumlu olarak, risk belirlemede kullanılan medyan ve MoM değerlerinin, bölgemiz kadınlarında da prisca programındaki değerlerden anlamlı farklılık gösterdiğini ortaya koymuştur.

Hem ikili test prisca ve Sakarya medyan değerlerimiz hemde dörtlü test prisca ve Sakarya medyan değerlerimiz arasında; birkaç hafta (PAPP-A 10. hafta, AFP 20. hafta, β -hCG 15. hafta, İnhibin A 20. hafta) için anlamlı fark bulunmasa da, bu haftalara ait MoM değerleri dahil bütün MoM değerleri arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. Bu da median değerleri arasındaki fark anlamlı olmasa dahi, asıl olarak

normal değerden ne kadar saptığımızı gösteren MoM değerleri arasında anlamlı bir fark oluşturabileceğini göstermektedir. Ayrıca Sakarya ve prisca median değerleri arasındaki % bias'a bakıldığında; örneğin 10. hafta PAPP-A median değerleri arasındaki bias % -8,8 iken, 11. hafta PAPP-A median değerleri arasındaki biasın % 4,3 olduğu görülmektedir. Fakat bunun yanı sıra 10. hafta median değerleri arasında anlamlı fark yok iken, 11. hafta median değerleri arasında ise anlamlı fark bulunmuştur. Bu da median değerleri arasında anlamlı fark oluşması için, aralarındaki farkın yüzdesel büyüklüğünün önemli olmayabileceğini göstermektedir.

Tablo 4.6, 4.7, 4.12, 4.13 ve 4.14' te çalışmamızda hesapladığımız medyan değerleri ile farklı bölgelerde (İngiltere, Mısır, İzmir, Van, İstanbul, Kayseri, Eskişehir) yapılan çalışmalarda hesaplanan medyan değerlerinin karşılaştırılması sunulmuştur. Çalışmamızdaki medyan değerleri ile diğer bölgelerin medyan değerleri arasında anlamlı farklar bulunduğu görülmektedir. Ayrıca tüm çalışmalarda haftalık medyan değerlerinin birbirinden farklı (Sakarya-Van uE3 16. hafta medyan değeri hariç) olduğu da görülmektedir. Aynı cihaz (Siemens Immulite 2000) ve yöntem kullanan bu çalışmalardaki medyan değerleri arasındaki farklılıkların; çalışmada değerlendirilen gebe sayısı, etnik köken ve coğrafi özelliklere bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla ülkemizde her bölgenin gebe hormon varyasyonlarına sahip olabileceği ve bu nedenle ülke geneli medyan değerlerinin standardizasyonu zor olacağından, her bölgenin güncel medyan değerlerinin belirlenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatüre bakıldığında çalışmamız ikili test (n=6823) ve dörtlü test (n=6200) için toplamda 13023 gebe ile örneklem sayısı olarak ülkemizde bu alanda yapılmış en geniş örneklem sayısına sahip retrospektif bir çalışmadır. Bu nedenle çalışmamızın sonuçları, bu alanda yapılmış diğer çalışmaları destekler nitelikte literatüre çok güçlü bir katkı sağlamaktadır. Ayrıca çalışmamız, İnhibin A için ülkemizde yapılmış ilk bölgesel medyan değeri çalışması özelliğinden de taşımaktadır. Çalışmamız İnhibin A sonuçlarına bakıldığında; medyan değerinde 20. hafta hariç tüm haftalarda prisca ve Sakarya medyan arasında anlamlı fark bulunmuş iken, MoM değerinde ise tüm haftalarda anlamlı fark bulunmuştur. Down sendromunu; üçlü testin tespit oranı %69' larda iken, İnhibin A'nın eklenmesiyle oluşan dörtlü testin bu sendromun tespit

oranını % 81-82'lere kadar önemli ölçüde arttırdığını göz önüne aldığımızda; bu çalışma ile ülkemizde ilk defa İnhibin A'nın bölgesel medyan değerinin belirlenmiş olması, çalışmamıza artı bir değer daha katmaktadır. Ayrıca çalışmamızın İnhibin A sonuçları, ilerleyen süreçte ülkemizde bu alanda yapılacak benzer bölgesel çalışmalara İnhibin A parametresinin eklenmesiyle, bölgeler arasındaki inhibin A hormon varyasyonlarının değerlendirilmesine de olanak sağlayacaktır.

Sonuç olarak; biyokimyasal belirteçlerin medyan ve MoM değerlerindeki değişiklikler, laboratuvarın tarama performansını ve gebelerin risk durumunu önemli ölçüde etkilemektedir. Gebelik sürecini etkileyebilecek bir sonuç verirken laboratuvarlar olarak bize düşen, en doğru sonuçları vermektir. Bu bağlamda, çalışmamızın sonuçları literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile birlikte değerlendirildiğinde, prenatal tarama testlerinin performansını artırmak için bölgelere ait medyan değerlerinin tespit edilmesinin gerekliliği ortaya çıkmaktadır. Bu hususta ülkemiz çapında belki de Sağlık Bakanlığı ve Biyokimya Derneklerinin öncülüğünde yüksek bütçe ile yeterli örneklem sayısının yer aldığı prenatal tarama testlerinin bölgesel medyan ve MoM değerlerinin belirlenmesi ve sonrasında da belirlenen bu ulusal ve bölgesel değerlerin kullanılarak ulusal laboratuvarlarımızda prenatal test çalışmalarının (prenatal risk taramalarının) yapılması, söz konusu bu testlerden beklenen (arzulanan) daha güçlü etkinliğin (performansın) ortaya çıkmasını sağlayacaktır. Ulusal çapta böyle bir çalışma yapıldığında hem hastalar hem de Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları laboratuvarların verceği prenatal tarama sonuçlarından çok daha en etkin bir biçimde faydalanmış olacaklardır.

6. KAYNAKLAR

- Abou-Youssef, H. S., Kamal, M. M., Mehaney, D. A., (2014) Triple Test Screening for Down Syndrome: An Egyptian-Tailored Study. *Plos One*, 9(10), 1-6.
- Aitken, D. A., Wallace, E. M., Crossley, J. A., Swanston, I. A., Pareren, Y.V., Maarle, M.V., Groome, N. P., Macri, J. N., Connor, J. M. (1996). Dimeric inhibin a as a marker for down's syndrome in early pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 334(19), 1231-1236.
- Alp, H. H., Huyut, Z., Çokluk, E., Şekeroğlu, M. R. (2018). İkili ve Üçlü Prenatal Tarama Testi Medyan Değerleri: Van Ölçekli Retrospektif Bir Çalışma. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 16(1), 17-24
- Atak, P.G., Arpacı, A., Seydal, G., (2014). Adıyaman iline ait ikili ve üçlü prenatal tarama testlerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. *Turk J Biochem*, 39 (2) , 231–237.
- Balcı, S., (2001). Kromozom Hastalıkları. Beksaç, M. S., Demir, N., Koç, A., Yüksel, A., Eds. *Obstetrik Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara, Medical Network, s:149-156.
- Berger, P., Sturgeon, C., Bıdart, J. M., Paus, E., Gerth, R., Niang, M., Bristow, A., Birken, S., Stenman, U. H., (2002). The ISOBM TD-7 Workshop on hCG and related molecules. Towards user-oriented standardization of pregnancy and tumor diagnosis: assignment of epitopes to the three-dimensional structure of diagnostically and commercially relevant monoclonal antibodies directed against human chorionic gonadotropin and derivatives. *Tumour Biol*, 23(1), 1-38.
- Bindra, R., Heath, V., Liao, A., Spencer, K., Nicolaides, K. H., (2002). One stop clinic for assessment of risk for trisomy 21 at 11–14 weeks: A prospective study of 15,030 pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20(3), 219–225.
- Boldt, H. B., Glerup, S., Overgaard, M.T., Sottrup-Jensen, L., Oxvig, C., (2006). Definition, expression, and characterization of a protein domain in the Nterminus of pregnancy-associated plasma protein-A distantly related to the family of laminin G-like modules. *Protein Expr. Purif.*, 48(2), 261–273.
- Boldt, H. B., Kjaer-Sorensen, K., Overgaard, M. T., Weyer, K., Poulsen, C. B., Sottrup-Jensen, L., Conover, C. A., Giudice, L. C., Oxvig, C. (2004). The Lin12-notch repeats of pregnancy-associated plasma protein-A bind calcium and determine its proteolytic specificity. *J. Biol. Chem*, 279(37), 38525– 38531.
- Burtis, C. A., Bruns, D. E., (2015). Pregnancy and Prenatal Testing. In : Grenache, D. G., Lambert-Messerlian G. eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 7 st ed. Philadelphia, WB Saunders, p:848-867.

Carey, J. C., Battaglia, A., Viskochil, D., Cassidy, S. B., (2021). Trisomy 18 And Trisomy 13 Syndromes. In: Carey JC, eds. Cassidy and Allanson's Management of Genetic Syndromes. 4 st ed. Hoboken, John Wiley & Sons, p:937-956

Carmichael, J. B., Liu, H. P., Janik, D., Hallahan, T. W., Nicolaides, K. H., Krantz, D. A., (2017). Expanded conventional first trimester screening. *Prenat Diag*, 37(8), 802-807

Cicero, S., Bindra, R., Rembouskes, G., Spencer, K., Nicolaides, K. H. (2003). Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, absent fetal nasal bone, free β -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn*, 23(4), 306-310.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) (2011). Maternal Serum Screening; Approved Standard-Second Edition. CLSI document I/LA25-A2. Wayne, PA.

Committee opinion no 640, (2015) cell-free DNA screening for fetal aneuploidy. *Obstet Gynecol*, 126(3), 31-37.

Conover, C. A., Bale, L. K., Harrington, S. C., Resch, Z. T., Overgaard, M. T., Oxvig, C., (2006) Cytokine stimulation of pregnancy-associated plasma protein A expression in human coronary artery smooth muscle cells: inhibition by resveratrol. *Am. J. Physiol*, 290(1), 183–188.

Crossley, J. A., Aitken, D. A., Waugh, S.M.L., Kelly, T., Connor, J.M., (2002). Maternal smoking: age distribution levels of alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin, and effect on detection of Down syndrome pregnancies in second-trimester screening. *Prenat Diagn*, 22(3), 247–255.

Çınar, K.A., (2010). Fetal Kromozom Anomalisi Tarama Testleri. *JOPP Dergi*, 2(2), 55-60

Dehghani-Firouzabadi, R., Tayebi, N., Ghasemi, N., Tahmasbi, Z., (2010). The Association between Second-Trimester Maternal Serum Alpha-Fetoprotein in 14-22 Weeks and Adverse Pregnancy Outcome. *Acta Medica Iranica*, 48(4), 234-238

Donovan, B. M., Nidey, N. L., Jasper, E. A., Robinson, J. G., Bao, W., Saftlas, A. F., Ryckman, K. K., (2018). First trimester prenatal screening biomarkers and gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Plos one*, 13(7), e0201319.

El Kafy, E. M., Helal, O. F. (2014). Effect Of Rowing On Pulmonary Functions In Children With Down Syndrome. *Pediatric Physical Therapy*, 26 (4), 437-445.

Erol, S. A., Özel, Ş., Cengaver, N., Kırbaş, A., Ustun, Y., (2020). Güncel Obstetride Alfa-Fetoprotein Hastane Tecrübelerimiz ve Literatürün Gözden Geçirilmesi. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonetoloji Tıp Dergisi*, 17 (1), 275 – 279.

- Ertunç, D., Tok, E., Yazıcı, G., Kaplanoğlu, M., Aban, M., Dilek, S. (2005). Fetal Cinsiyetin İlk Trimester Down Sendromu Tarama Belirteçlerine Etkisi. *Perinatoloji Dergisi*, 13(1), 35-38
- Fialova, L., Malbohan, I. M., (2002). Pregnancy-associated plasma protein A (PAPPA): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy*, 103(6), 194-205.
- Garchet-Beaudron, A., Dreux, S., Leporrier, N., Oury, J. F., Muller, F. (2008). Second-trimester Down syndrome maternal serum marker screening: a prospective study of 11,040 twin pregnancies. *Prenat Diagn*, 28(12), 1105–1109.
- Głowska-Ciemny, J., Szymanski, M., Pankiewicz, J., Malewski, Z., Kaisenberg, C. V., Kocylowski, R. (2023). Influence of selected factors on serum AFP levels in pregnant women in terms of prenatal screening accuracy - literature review. *Ginek Pol*, 94(2), 158-166.
- Graves, J. C., Miller, K. E., Sellers, A. D., (2002). Maternal Serum Triple Analyte Screening in Pregnancy. *American Family Physician*, 65(5), 915-920.
- Guanciali-Franchi, P., Iezzi, İ., Palka, C., Matarrelli, B., Morizio, E., Calabrese, G., Benn, P., (2011). Comparison of combined, stepwise sequential, contingent, and integrated screening in 7292 high-risk pregnant women. *Prenat Diagn*, 31(11), 1077–1081.
- Günay, N.E. (2019). İlk Trimester Tarama Testi Parametrelerinin Kayseri Bölgesi İçin Güncel Medyan Değerleri. *Türk Klinik Biyokimya Derg*, 17(2), 70-78.
- Hayran, M., (2011). Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Hayran M., eds. Omega Araştırma, Ankara, s: 25-29.
- Hedriana, H. L., Munro, C. J., Eby-Wilkens, E. M., Lasley, B. L. (2001). Changes in rates of salivary estriol increases before parturition at term. *Am J Obstet Gynecol*, 184(2), 123–130
- Howe, D. T., Gornall, R., Wellesley, D., Boyle, T., Barber, J., (2000). Six year survey of screening for Down's syndrome by maternal age and mid- trimester ultrasound scans. *BMJ*, 320(7235), 606 – 610.
- Huang, T., Hoffman, B., Meschino, W., Kingdom, J., Okun, N., (2010) Prediction of adverse pregnancy outcomes by combinations of first and second trimester biochemistry markers used in the routine prenatal screening of Down syndrome. *Prenat Diagn*, 30 (5), 471-7.
- Huttly, W., Rudnicka, A., and Wald, N. J., (2004). Second-trimester prenatal screening markers for Down syndrome in women with insulin-dependent diabetes mellitus. *Prenat Diagn*, 24(10), 804–807.
- James, D. K., Steer, P. J., Weiner, C. P., Gonik, B., (2008). Yüksek Riskli Gebelikler Yönetim Seçenekleri. Güner H., eds. İstanbul, Güneş Tıp Kitapevleri, s: 65.
- Kafkaslı, A. (2004). Gebelikte Down Sendromu Tanısı için Tarama Testleri ve Güvenilirlikleri. *TJD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi*, 6, 30-35.

Kagan, K. O., Frisova, V., Nicolaides, K. H., Spencer, K., (2007). Dose dependency between cigarette consumption and reduced maternal serum PAPP-A levels at 11-13+6 weeks of gestation. *Prenat Diagn*, 27(9), 849–853.

Kagan, K. O., Wright, D., Spencer, K., Molina, F. S., Nicolaides, K. H., (2008). First-trimester screening for trisomy 21 by free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A: impact of maternal and pregnancy characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol.*, 31(5), 493–502.

Kaya, H., Çerçi, S. S., Alp, M. N., Oral, D., Budak, T., (2004). Prenatal Screening Results with Triple Test and Their Cytogenetic Evaluation in Pregnant of the Region. *Peritanoli Dergisi*, 12(1), 38-42.

Kazerouni, N. N., Currier, R. J., Flessel, M., Goldman, S., Hennigan, C., Hodgkinson, C., Lorey, F., Malm, L., Tempelis, C., Roberson, M. (2011). Detection rate of quadruple-marker screening determined by clinical follow-up and registry data in the statewide California program, July 2007 to February 2009. *Prenat Diagn*, 31(9), 901-906.

Khosravi, J., Diamandi, A., Krishna, R.G., Bodani, U., Mistry, J., Khaja, N., (2002). Pregnancy associated plasma protein-A: ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease. *Clin Biochem*, 35(7), 531-538.

Kurtzman, J. T., Wilson, H., Rao, C. V., (2001). A proposed role for hCG in clinical obstetrics. *Semin Reprod Med*, 19(1), 63-68.

Lerman, C., Croyle, R. T., Tercyak, K. P., Hamann, H., (2002). Genetic Testing: Psychological Aspects and Implications. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 70 (3), 784-797.

Leung, T. Y., Spencer, K., Leung, T. N., Fung, T. Y., Lau, T. K.,(2006). Higher median levels of free beta-hCG and PAPP-A in the first trimester of pregnancy in a Chinese ethnic group. Implication for first trimester combined screening for Down's Syndrome in the Chinese population. *Fetal Diagn Ther.*, 21(1), 140–143.

Loane, M., Morris, J. K., Addor, M., Arriola, L., Budd, J., Doray, B., et al (2013). Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. *Eur J Hum Genet*, 21(1), 27–33.

Maymon, R., Cuckle, H., Jones, R., Reish, O., Sharony, R., Herman, A. (2005). Predicting the result of additional second-trimester markers from a woman's first-trimester marker profile: a new concept in Down syndrome screening. *Prenat Diagn*, 25(12), 1102–1106.

Miron, P., Cote, Y. P., Lambert, J., (2008). Effect of maternal smoking on prenatal screening for Down syndrome and trisomy 18 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn*, 28(3), 180–185.

Monget, P., Oxvig, C., (2016). Klotz Communications: Evolution of hormones during pregnancy- PAPP-A and the IGF system. *Annales d'Endocrinologie*, 77(2), 90-96

Nalbant, B., (2013). İlk Trimester Maternal Serum PAPP-A ve Serbest Beta-hCG Değerlerinin Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi. Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Kocaeli, (Danışman: Prof. Dr. G Yücesoy)

Nagase, H., Visse, R., Murphy, G., (2006). Structure and function of matrix metalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res.*, 69(3), 562–73.

Nicolaides, K. H., (2005). First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol*, 29(4), 190-194.

Palomaki, G. E., Bradley, L. A., McDowell, G. A. (2005) Down Syndrome Working Group; ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. Technical standards and guidelines: prenatal screening for Down syndrome. *Genet Med.*, 7(5), 344–354.

Parker, S. E., Mai, C. T., Canfield, M. A., Rickard, R., Wang, Y., Meyer, R. E., et al (2010). Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 88(12), 1008–1016.

Patil, M., Panchanadikar, T. M., Wagh, G., (2014). Variation of Papp-a level in the first trimester of pregnancy and its clinical outcome. *J Ostet Gynaecol India*, 64(2), 116-119.

Praikaw, P., Traisrisilp, K., Wanapirak, C., Sekararithi, R., Tongsong, T., (2021). Ethnicity-Specific Normative Models of Quadruple Test as a Screening Test for Down Syndrome. *Medicina*, 57(7), 651.

Rifai, N., Horvath, A. R., Wittwer, C. T., (2019). Pregnancy and Prenatal Testing. In: Yarbrough, M. L, Gronovvski, A., eds. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics*. 8 st ed. Philadelphia, WB Saunders, p:861-881

Rink, B. D., Norton, N. E., (2016). Screening for fetal aneuploidy. *Seminars in Perinatology*, 40(1), 35-43

Sangiorgi, G., Mauriello, A., Bonanno, E., et al., (2006). Pregnancy-associated plasma protein-A is markedly expressed by monocyte-macrophage cells in vulnerable and ruptured carotid atherosclerotic plaques. *J Am Coll Cardiol*, 47(11), 2201– 2211

Savva, G. M., Morris, J. K., Mutton, D. E., Alberman, E., (2006). Maternal agespecific fetal loss rates in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.*, 26(6), 499-504.

Scott, F., Coates, A., McLennan, A. (2009). Pregnancy outcome in the setting of extremely low first trimester PAPP-A levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 49(3), 258- 262.

Sonek, J. D., Kagan, K. O., Nicolaides, K. H., (2016). Inverted Pyramid of Care. *Clin Lab Med*, 36(2), 305-317

Spencer, K., Heath, V., El-Sheikhah, A., Ong, C. Y., Nicolaides, K. H., (2005). 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.*, 25(5), 365–369

Spencer K., (2005). First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free b-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. *Ann Clin Biochem*, 42(1), 30–40.

Stenman, U. H., Tütinen, A., Alfthan, H., Valmu, L., (2006). The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human Reproduction Update*, 12(6), 769–784.

Sucu, V., Yıldırım, S., Vardar, M., Mihmanlı, V., (2018). İkili ve Üçlü Tarama Testi Biyokimyasal Parametrelerinin Hastanemize Ait Medyanlarının Değerlendirilmesi. *Abant Tıp Dergisi*, 7(2), 35-40.

Şanlı, D. B., Kartkaya, K., (2011). Eskişehir Bölgesinde Üçlü Test Tarama Parametrelerinin Medyan Düzeylerinin Belirlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi*, 36 (1), 50–54.

Şentürk, Ö., (2011). İkili Tarama Belirteçlerinin Afyonkarahisar Bölgesine Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Afyon (Danışman: Prof. Dr. T KÖKEN)

Şirin, F. B., (2020). Prenatal Screening Tests and Cell Free Fetal DNA. *Med J SDU*, 27(2), 254-260.

Tanrıverdi, H. A., Çınar, E., (2004). Brinci Trimester Tarama Testleri. Çicek, M. N., Akyürek, C., Çelik, Ç., Haberal, A., eds. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara, Güneş Kitabevi, s: 247-264.

Uzuner, S., (2016). Down Sendromlu Çocuklarda Motor Beceri, Fonksiyonel Durum ve Solunum Fonksiyonları: Karşılaştırmalı Çalışma. Doğu Akdeniz Üniversitesi Lisansüstü Eğitim, Öğretim ve Araştırma Enstitüsü. Yüksek Lisans Tezi, Kuzey Kıbrıs (Danışman: Prof. Dr. E H Tüzün)

Üge, M., Demir, L., Aksun, S., (2022). İzmir İli Birinci ve İkinci Trimester Prenatal Tarama Testi Güncel Medyan Verilerinin Değerlendirilmesi. *Turk J Womens Health Neanotol*, 4(1), 1-7.

Vranken, G., Reynolds, T., Nueten, J.V., (2006). Medians for Secondtrimester Maternal Serum arkers: Geographical Differences and Variation Caused by Median Multiples-of-Median Equations, *J Clin Pathol.*, 59(6), 639-644.

Wald, N. J., Rish, S., Hackshaw, A. K. (2003). Combining nuchal translucency and serum markers in prenatal screening for Down syndrome in twin pregnancies. *Prenat Diagn.*, 23 (7) 588-592.

Watt, H. C., Wald, N. J., Smith, D., Kennard, A., Densem, J., (1996). Effect Of Allowing For Ethnic Group In Prenatal Screening For Down's Syndrome. *Prenat diagn.*, 16(8), 691-698.

Wellesley, D., Dolk, H., Boyd, P. A., Greenlees, R., Haeusler, M., Nelen, V., et al (2012). Rare chromosome abnormalities, prevalence and prenatal diagnosis rates from population-based congenital anomaly registers in Europe. *Eur J Hum Genet*, 20(5), 521–526.

Wright, D., Bradbury, I., Benn, P., Cuckle, H., Ritchie, K. (2004). Contingent screening for Down's syndrome is an efficient alternative to non-disclosure sequential screening. *Prenat Diagn.*, 24(10), 762 – 766.

Yu, T., Gao, S., Yin, A., Tang, Y., Wu, Y., Li, L., Li, M., (2013). A Sensitive Time Resolved Fluoroimmunoassay for Determination of Median Levels of Pregnancy-Associated Plasma Protein A in Pregnant Women in China. *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 34(4), 365–375.

Zhang, J., Lambert-Messerlian, G., Palomaki, G. E., Canick, J. A., (2011). Impact of Smoking On Maternal Serum Markers and Prenatal Screening In The First and Second Trimesters. *Prenat Diagn.*, 31(6), 583–588.

7. EKLER

7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı

	T.C. SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Fakülte Girişimsel Olmayan Etik Kurulu	
Sayı : E-71522473-050.01.04-155146 – 208		08.08.2022
Konu : Girişimsel Olmayan Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.		
Sayın Prof. Dr. Mehmet Ramazan ŞEKEROĞLU Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı		
İlgi : 29.06.2022 tarih ve 208 sayılı başvurunuz. Destekleyicisi olduğunuz "İkili ve Dörtlü Prenatal Tarama Testlerinde Kullanılan Biyokimyasal Belirteçlerin Sakarya İline Ait Medyan Değerlerinin Araştırılması" isimli çalışmanın ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen şekilde etik ve bilimsel açıdan sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir. Ancak çalışma bitiş tarihinden itibaren en geç 3 ay içerisinde çalışma sonuç raporunun Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kuruluna gönderilmesi gerekmektedir. Bilgilerinize rica ederim.		
Prof. Dr. Ertuğrul GÜÇLÜ Etik Kurulu Başkanı		
Hasan KONAK Etik Kurulu Sekr.	Güvenli Elektronik İmzalı Aslı ile Aynıdır 08.08.2022	

ÖZGEÇMİŞ

Adı	YUSUF	Soyadı	ALGÜL
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	T.C.	Tel	
E-mail			
Eğitim Düzeyi	Mezun Olduğu Kurumun Adı		Mezuniyet Yılı
Lisans	Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi		2015
İş Deneyimi			
Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)	
1 Pratisyen Hekim	Köse İlçe Devlet Hastanesi	2015-2016	
2 Aile Hekimi	Köse Aile Sağlığı Merkezi	2017-2018	
3 Asistan Hekim	Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji	2019-2019	
4 Pratisyen Hekim	Hayrat Toplum Sağlığı Merkezi	2019-2020	
5 Asistan Hekim	Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi/ Tıbbi Biyokimya	2020-Halen	
Yabancı Dilleri	Okuduğunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*
İngilizce	iyi	iyi	iyi

*Çokiyi, iyi, orta, zayıfolarakdeğerlendiriniz.