

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**İKİLİ TARAMA BELİRTEÇLERİNİN AFYONKARAHİSAR  
BÖLGESİNE AİT MEDYAN DEĞERLERİNİN  
BELİRLENMESİ**

**Kim. Özgül ŞENTÜRK**

**BİYOKİMYA (TIP)**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Tülay KÖKEN**

**Tez No: 2011 - 018**

**2011 - Afyonkarahisar**

## KABUL VE ONAY

Afyon Kocatepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

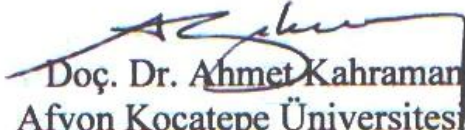
Biyokimya (Tıp) Programı

çerçevesinde yürütülmüş bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından  
Yüksek Lisans Tezi Olarak kabul edilmiştir.


Tez Savunma Tarihi: 17/06/2011



Prof. Dr. Tülay Köken  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Ahmet Kahraman  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye



Doç. Dr. Nuray Öztaşan  
Afyon Kocatepe Üniversitesi  
Üye

Biyokimya (Tıp) Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Öğrencisi Özgül Şentürk'ün "İkili Tarama Belirteçlerinin Afyonkarahisar Bölgesine Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi" başlıklı tezi 20/06/2011 günü saat 11:00'de Lisansüstü Eğitim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.



Prof. Dr. İsmail BAYRAM  
Enstitü Müdürü

## ÖNSÖZ

Eğitim sürecim içerisinde bilgilerinden yararlandığım, her konuda desteklerini gördüğüm, hoşgörü ortamı içerisinde geniş tecrübeleriyle bizlere yön veren, kendine güvenen bireyler olarak yetişmemizde büyük rol oynayan saygıdeğer hocalarım Doç. Dr. Ahmet Kahraman, Prof. Dr. Sefa Çelik, Doç. Dr. Nuray Öztaşan ve Yrd. Doç. Dr. Nurhan Doğan'a içten saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Bu tezin başlangıcından en son cümlesine kadar ki her aşamasında çok büyük emeği, bilgisi, tecrübesi, özverisi olan tez danışmanım çok değerli hocam Prof. Dr. Tülay Köken'e gönülden teşekkür ederim

Yoğun çalışma temposuna rağmen desteklerini esirgemeyen Biyokimya Asistanlarına sabır, hoşgörü ve iyi niyetleri için tüm kalbimle teşekkür ederim.

Eğitimimin her aşamasında birlikte olduğum, öğrenciliğim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, hiçbir konuda yardımlarını ve sevgilerini esirgemeyen çok sevgili arkadaşlarıma, özellikle Bahar Demirsoy'a ve Dilek Yıldız'a sonsuz teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde desteklerini, sevgilerini, esirgemeyen; başarı ya da başarısızlığımda hep yanımda olan; kendileriyle gurur ve onur duyduğum çok değerli anneme, babama ve kardeşim Özdennur Şentürk'e çok teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

<b>Kabul ve Onay</b> .....	<b>ii</b>
<b>Önsöz</b> .....	<b>iii</b>
<b>İçindekiler</b> .....	<b>iv</b>
<b>SİMGELER ve KISALTMALAR</b> .....	<b>v</b>
<b>TABLolar</b> .....	<b>vi</b>
<b>1.GİRİŞ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Tarama Testleri .....	2
1.1.İkinci Trimester Tarama Testleri .....	3
1.1.2. Birinci Trimester Tarama Testleri.....	3
1.1.3. İntegre Test.....	3
1.2. İlk Trimester Tarama Belirteçleri.....	4
1.2.1 Human Chronic Gonadotropin Hormon ( hCG ) .....	4
1.2.2. Pregnancy Associated Plasma Protein-A ( PAPP-A ).....	6
1.2.3. Nukal translusensi ( NT ) .....	9
1.3. İlk Trimester Tarama Belirteçleri ile Belirlenen Sendromlar .....	13
1.3.1. Trizomi 13.....	13
1.3.2. Trizomi 18.....	13
1.3.3. Down Sendromu .....	14
1.3.3.1. Anne yaşı ve gebelik haftası .....	15
1.3.3.2. Sigara .....	15
<b>2. MATERYAL VE METOD</b> .....	<b>16</b>
2.1.İstatistiksel Analiz .....	17
<b>3. BULGULAR</b> .....	<b>18</b>
<b>4. TARTIŞMA</b> .....	<b>24</b>
<b>5. SONUÇ</b> .....	<b>29</b>
<b>ÖZET</b> .....	<b>31</b>
<b>SUMMARY</b> .....	<b>32</b>
<b>KAYNAKLAR</b> .....	<b>33</b>

## SİMGELER ve KISALTMALAR

AFP	$\alpha$ -fetoprotein
$\beta$ -hCG	beta human korionik gonadotropin
CRL	Baş-popo mesafesi
CVS	Koryonik villus örneklemesi
FMF	Fetal Madicine Foundation
FPR	Yalancı pozitiflik oranı
FSH	Folikül stimuli edici hormon
GPH	Glikoprotein hormon
hCG	İnsan korionik gonadotropin
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörü
IGFBP	İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein
LH	Luteinize edici hormon
LG	Laminin G-benzeri
MoM	Ortalamanın katları
MSA	Maternal serum analizi
NB	Burun kemiği
NT	Ense kalınlığı (nukal translüensi)
NTD	Nöral tüp defektleri
OSCAR	One stop clinics for early assessment of risk çalışması
PAPP-A	Gebelik ile ilişkili plazma protein A
proMBP	Proeozinofilik majör temel protein
TSH	Tiroid stimüle edici hormon
uE3	Ankonjuge estriol
USG	Ultrasonografi

## TABLULAR

Tablo 3.1. Haftalara Göre Anne Ağırlığı .....	18
Tablo 3.2. Haftalara Göre Anne Yaşı .....	19
Tablo 3.3. 11-13. Haftalar Arası Medyan Değerleri.....	21
Tablo 3.4. 11-13. Haftalar Arası MoM Değerleri.....	23

## 1.GİRİŞ

Konjenital hastalıklar halen dünyada tıbbi, sosyal ve ekonomik yönden önemli bir sorundur. Günümüzde biyokimyasal ve sitogenetik metotlardaki ve ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler sonucunda, ilk trimester tarama testleri (nucal translusensi (NT), serbest  $\beta$  human korionik gonadotropin hormon (free  $\beta$ -hCG), Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ve ikinci trimester tarama testleri (üçlü ve dördü tarama testleri) gibi prenatal tanıya yönelik tarama testlerinin kullanımının yaygın hale gelmesiyle daha fazla fetal kromozomal anomalinin tanısı mümkün olmuştur (Beksaç, 1996).

Prenatal genetik tanı aileler için oldukça öneme sahiptir. Anomalili bebeğe sahip olma riski taşıyan aileler, gebeliklerinin erken döneminde edindikleri bilgi ile gebeliklerinin riskli olup olmadığını, diğer bir deyişle ile fetüsün anomalili olup olmadığını öğrenebilirler (Nussbaum ve ark., 2001). Günümüzde prenatal değerlendirmelerde, tarama testlerinin önemi giderek artmaktadır ve tarama testleri daha yaygın kullanım alanı bulmaktadır (Merkatz ve ark., 1984).

Prenatal tanı metotları arasında hem noninvazif hem de invazif testler vardır. Noninvazif testler; NT, maternal serum taraması, sirkülasyondan fetal hücrelerin izolasyonudur. İnvazif testler ise amniyosentez, koryonik villus örneklenmesi (CVS), kordosentez, fetoskopi, fetal doku örneklenmesi, preimplantasyon genetik teşhisdir (Kenner ve ark., 2000; Lerman ve ark., 2002; Michie ve ark., 1999; Mueller ve ark., 1995).

Tarama testi ile risk değerlendirmenin doğru yapılabilmesi için analizlerin güvenilir şekilde yapılmasının yanında, hesaplamada kullanılan medyan değerlerin topluma ve testin uygulandığı laboratuvar koşullarına uygun bir şekilde belirlenmiş olması da gerekir. Birçok biyokimyasal parametrelerde olduğu gibi bu testlerin analizlerinin ve sonuçlarının yorumlanması yapılırken; Irk, bölge, yaş, sigara

kullanımı gibi faktörlerin göz önünde bulundurulması o bölgede yaşayan toplumun taşıdığı riskin daha doğru bir biçimde belirlenebilmesi için son derece önemlidir (Peter ve ark., 1997; Canick ve ark., 1988).

Konjenital defektler açısından risk altında bulunan hastaları belirlemede invaziv testlerdeki risklerden dolayı noninvazif ilk adım olan maternal serum analiz testleri önemli hale gelmektedir. Maternal Serum Analizi (MSA) taramaları, Nöral Tüp Defektleri (NTD), Trizomi 21, Trizomi 18 risk altındaki bebeklere sahip olabilecek kadınları belirlemeye yardımcı olmaktadır (Graves ve ark., 2002).

### **1.1. Tarama Testleri**

Anne yaşı kullanılarak uygulanmaya başlayan tarama testleri, 1980'lerde anne yaşının yanında, ikinci trimester maternal serumda fetoplazental [Alfa fetoprotein (AFP), Estriol (E3), hCG] parametrelerden oluşan noninvazif yeni bir tarama testinin kliniğe girmesiyle devam etmiştir (Cicero ve ark., 2003).

İlk olarak Londra'da Wald Üçlü Tarama Testi (Triple Test) geliştirilmiştir. 1994 ile 1996 yılları arasında ise Dörtlü Tarama Testi (Quadruple Test) gündeme getirilmiştir. Bu şekilde Down sendromu tarama testinin sensitivitesi arttırılmaya çalışılmıştır (Wald ve ark., 1988b; Palomaki ve ark., 1997; Wald ve ark., 2000; Wald ve ark., 1999a; Hackshaw ve ark., 2001).

Günümüzde son teknolojik ilerlemelerle beraber prenatal tanı zamanı giderek ilk trimestere kaymaktadır. Yapılan çalışmalarda İlk trimester tarama testleri Down sendromu taraması için etkili bulunmuştur (Wapner ve ark., 2003; Avgidou ve ark., 2005).



### 1.1.1. İkinci Trimester Tarama Testleri

**Üçlü Tarama Testi (Triple Test):** Gebeliğin 14. haftası ile 20. haftası arasında yapılan testlerdir. AFP, ankonjuge (uE3), hCG anne serum düzeyleri ölçülür. %69 doğruluk oranı ile %5 yalancı pozitiflik oranı vardır. %1 yalancı pozitiflik oranında tarama doğruluğu %46'dır (Wald ve ark., 1988b); Palomaki ve ark., 1997; Wald ve ark., 1999a; Wald ve ark., 2000).

**Dörtlü Tarama Testi (Quadruple Test):** AFP, uE3 ve hCG'ye inhibin A ölçümlerinin katılmasıyla dört belirteç ölçülmektedir. %5 yalancı pozitiflik oranı ile tarama doğruluk oranı %76'ya çıkmıştır (Wald ve ark., 2000; Van Lith ve ark., 1992; Wald ve ark., 1996a; Aitken ve ark., 1996; Spencer ve ark., 1996).

### 1.1.2. İlk Trimester Tarama Testleri

Gebeliğin 11. haftası ile 14. haftası arasında yapılan testlerdir. PAPP-A ve serbest  $\beta$ -hCG ile ultrasonda NT kombinasyonu sonucu oluşmaktadır. %5 yalancı pozitiflik oranı ile beraber, tarama doğruluğu %85 civarındadır. USG kullanılmadan, sadece belirteçler ile bu oran %60 dolaylarındadır. USG ile kombinasyonu sonucu tarama doğruluğunu önemli oranda yükseltmektedir (Wald ve ark., 2000; Szobo ve ark., 1990; Wald ve ark., 1992; Öztürk ve ark., 1990; Wald ve ark., 1997).

### 1.1.3. İntegre Testler

Bu test birinci ve ikinci trimester belirteçlerinin birlikte kullanılması sonucu meydana gelmiştir. %5 yalancı pozitiflik oranı ile %94 gibi yüksek bir tarama doğruluk oranına sahiptir. %1 yalancı pozitiflik oranında dahi, %85 gibi yüksek bir tarama doğruluk oranı bulunmaktadır. Entegre testte birinci trimester belirteçleri olan PAPP-A,  $\beta$ -HCG ve USG NT ile birlikte ikinci trimester belirteçleri olan AFP, uE3,

hCG ve İnhibin A beraber değerlendirilmektedir (Wald ve ark., 2000; Wald ve ark., 1999b; Hackshaw ve ark., 2001).

## **1.2. İlk Trimester Tarama Belirteçleri**

İlk trimester taraması fetal NT ultrasonografik ölçümü ve maternal serum belirteçleri olan serbest  $\beta$ -HCG ve PAPP-A'nın serum düzeylerinin gebeliğin 10. ve 14. haftaları arasında ölçümü ile yapılır. İlk trimesterde yapılan iki serum belirteci ile fetal NT'nin kombine değerlendirilmesi yüksek ya da düşük risk grubu gebeliklerin tanımlanmasında kullanılır (Spencer ve ark., 1999b; Snijders ve ark., 1998).

### **1.2.1. Human Korionik Gonadotropin Hormon (hCG)**

Human korionik gonadotropin (hCG), karbonhidrat yan zincirleri taşıyan, glikoprotein yapısında bir hormondur. Plasenta tarafından bu protein glikozillenerek yarı ömrü uzamaktadır. Bir alfa ( $\alpha$ ) ve bir beta ( $\beta$ ) subünitten oluşmaktadır (Stenman ve ark., 2006). hCG'nin  $\alpha$  ve  $\beta$  altünitleri ayrı ayrı sentezlenir (Miller-Lindhom ve ark., 1997). Glikoprotein  $\alpha$  subüniti kodlayan genin 6. kromozomun üzerinde yer aldığı tespit edilmiştir (Naylor ve ark., 1983). Bu gen hCG den başka folikül stimüle edici hormon (FSH), luteinize hormon (LH) ve tiroid stimüle edici hormonun (TSH) da  $\alpha$  alt subünitlerini kodlamaktadır (Julier ve ark., 1984). hCG'nin  $\beta$  subünitini kodlayan 19. kromozomdaki yedi farklı gen ise  $\beta$ -hCG ve  $\beta$ -LH' yı kodlar (Miller-Lindhom ve ark., 1997).

hCG proteini plasentada üretilir bundan başka fetal böbrek ve diğer fetal dokularda da  $\beta$  subüniti veya intakt hCG molekülü şeklinde üretilebilir (Goldsmith ve ark., 1983). Protein, trofoblast doku tarafından üretilir ve gebeliğin ilk haftalarında korpus luteumun korunması görevini üstlenir. Bundan başka steroid üretimini de etkiler (Berger ve ark., 2002; Cole, 1997). hCG'nin hücrel üretimi gebelik haftasına göre farklılık gösterir. Beşinci gebelik haftasından önce hem sınıyotrofoblast ve hem de sitotrofoblastlardan üretilir (Maruo ve ark., 1992). Daha

sonraki zamanda maternal serum düzeyleri kendi pik değerlerine ulaştığında hCG'nin tamamına yakını sinsityotrofoblastlardan üretilir (Beck ve ark., 1986).

Luteinizan hormon (LH) ile hCG'nin biyolojik aktivitesi çok benzerlik gösterir (Goldsmith ve ark., 1983). hCG maternal tiroid bezini uyarıcı etki yapar ve tiroid bezinde LH-hCG reseptörlerinin varlığı belirlenmiştir (Tomer ve ark., 1992). hCG korpus luteumdan relaksin hormon salınımını da düzenlemektedir (Duffy ve ark., 1996). Myometrium ve uterin vasküler dokuda LH-hCG reseptörlerine rastlanmıştır. Bu bulgulara bakılarak hCG'nin uterin vasküler dilatasyonu ve myometrial düz kas relaksasyonunu düzenlediğine yönelik hipotezler ileri sürülmüştür (Kurtzman ve ark., 2001).

Maternal plazmada ve idrarda değişik formlarda hCG bulunur. Bu formların bazıları enzimatik degradasyondan ve bazıları da hücrel sentez ve işlem basamaklarındaki modifikasyonlardan kaynaklanmaktadır. Serbest  $\alpha$  altünitesi maternal plazmada ve plasentada bulunur. Serbest  $\beta$  altünitesinin dolaşımdaki miktarı gebelik haricinde tespit edilemeyecek kadar küçüktür. Bu  $\beta$  altünitesinin sentezinin hız kısıtlayıcı basamağından kaynaklanmaktadır. Ayrıca 10. gestasyonel haftada intakt hCG küçük bir miktarda bulunurken son trimesterde %30- 50 oranlarına ulaşır (Cole ve ark., 1997).

Bogart ve ark. (1987),  $\beta$ -hCG konsantrasyonunun Down sendromlu bebek taşıyan anne adayları kanında normalden çok daha fazla bulunduğunu ortaya atmıştır.  $\beta$ -hCG sitotrofoblastlardan salgılanmaktadır ve % 1 den azı serbest formda bulunmaktadır (Tanrıverdi ve ark., 2004).  $\beta$ -hCG'nin gebelikte bilinen en önemli görevi luteo-plasental shift olana kadar korpus luteumun fonksiyonlarını devam ettirebilmesi için gerekli hormonal uyarıyı sağlamasıdır (Stenman ve ark., 2006). Down sendromlu hamilelerde  $\beta$ - hCG için ortalama multiple of the median (MoM) düzeyinin 2.00'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Thornton ve ark.,1991; Wenstrom ve ark., 1995).

$\beta$ -hCG seviyesindeki yükseklik plasentanın fonksiyonel bozukluğu sonucu oluşmaktadır (Morsink ve ark., 1996). Macri ve arkadaşları 1990 yılında yaptıkları çalışmada hCG hormonunun serbest  $\beta$  subünit hCG'ye göre daha etkin bir belirteç olduğunu belirtmiş, aynı grup 1993'de, Down sendromlu hamilelerdeki serbest  $\beta$  subünitin hCG'ye oranla I. trimesterde iki kattan daha fazla arttığını göstermişlerdir (Macri ve ark., 1990; Macri ve ark., 1993). Gebelik süresi boyunca serum serbest  $\beta$ -hCG seviyelerinin ancak 10-18. haftalar arasında stabil MoM'a ulaştığı da bilinmektedir (Spencer ve ark., 2000). Down sendromlu etkilenmiş gebeliklerde, 1. ve 2. trimesterde serbest  $\beta$ -hCG düzeyleri kromozomal olarak normal fetüs taşıyan gebeliklere göre yüksek bulunmuştur ( Stenman ve ark., 2006; Tanrıverdi ve ark., 2004).

Trizomi 21'li gebelerde 11-14. gestasyonel haftada anne serumda serbest  $\beta$ -hCG düzeyi radyan değeri 2.15 MoM bulunmuştur. Tek başına serbest  $\beta$ -hCG kullanıldığında trizomi 21 saptama oranı % 35 iken, anne yaşı eklendiğinde % 45'e ulaşmıştır (Spencer ve ark., 1999b).

### **1.2.2. Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)**

Gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A) maternal plazmada yüksek konsantrasyonlarda bulunan plasenta kaynaklı bir proteindir (Lin ve ark., 1974). PAPP-A 1547 aminoasit rezüdüsünden oluşan bir polipeptit yapıdadır (Kristensen ve ark., 1994). Ayrıca PAPP-A metalloproteinaz süper ailesinde bulunan yüksek moleküler ağırlıklı bir çinko bağlayıcıdır (Oxvig ve ark., 1994; Lawrence ve ark., 1999).

Gebelik esnasında plasentadan salınan PAPP-A, 500 kDa ağırlığında dolaşımında proeozinofilik majör temel protein (proMBP) ile kompleks yapmış 2:2 heterotetramer şeklinde bulunur (Oxving ve ark., 1993). proMBP, PAPP-A'nın proteolitik aktivitesinin endojenöz inhibitörüdür (Overgaard ve ark., 2000).

PAPP-A proteini 5 majör bölgeden oluşur. N terminal bölge, ilk 243 rezidüyü kapsar ve laminin alfa zincirinde 5 adet bulunan modüle benzeyen yapı içerdiği için “Laminin G-benzeri (LG) ” bölge diye adlandırılır (Deutzmann ve ark., 1988). Dışa doğru çıkıntı yapan lopları yardımıyla bu bölge protein, steroid ve glikan yapısında pek çok ligant bağlar. LG modül büyük olasılıkla PAPP-A stabilize eder ve PAPP-A'nın aktivitesi için gereklidir (Boldt ve ark., 2006). Daha sonraki majör bölge “metzincin proteolitik” diye adlandırılır ve PAPP-A'nın İnsülin benzeri büyüme faktörü bağlayıcı protein (IGFBP) bölmesinden sorumludur. Bu bölgede IGFBP-5 proteazı PAPP-A-2 bulunur (Overgaard ve ark., 2001). Üçüncü majör bölgenin görevi bilinmemektedir. Dördüncü majör bölge tamamlayıcı kontrol proteindir ve hücre yüzeyine bağlanmaktan sorumludur (Reid ve ark., 1989; Soares ve ark., 2005). Son majör bölge C terminalidir ve kalsiyum bağlama özelliğine sahiptir (Aster ve ark., 1999; Boldt ve ark., 2004).

PAPP-A, insülin benzeri büyüme faktörü I'in (IGF-I) özgül aktivatörüdür. PAPP-A bu etkiyi IGF bağlayıcı protein 4 ve 5'i parçalayarak, IGF-1'in serbest kalmasını sağlayarak yapar (Lawrence ve ark., 1999 ; Laursen ve ark., 2001).

PAPP-A, hamilelik esnasında maternal sirkülasyona plasenta ve desidua tarafından üretilerek salgılanır (Sun ve ark., 2002). Gebeliğin yaklaşık otuzuncu gününde anne kanında tespit edilebilir (Casal ve ark., 1996). Doğuma kadar PAPP-A yüksek konsantrasyonda bulunur (Qin ve ark., 1997).

Ultrasonun yapılamadığı durumlarda PAPP-A seviyesinin düşük bulunmasının fetal kaybı gösterebileceği ileri sürülmüştür (Christiansen ve ark., 1997). PAPP-A'nın tanımlanması ve tespitinden sonra yapılan ilk çalışmalarda düşük tehditi, ektopik gebelik gibi durumlardaki öngörü değeri ve plasental fonksiyonu araştırılmıştır (Fialova ve ark., 2002). PAPP-A seviyeleri preeklemtik gebelerde yüksek bulunmuş hatta hipertansiyon ve albuminüri gelişmeden yüksekliği belirlenmiştir. Diabetik gebelerde yapılan çalışmalarda PAPP-A seviyeleri ile makrozomik plasenta ve yenidoğan arasında ilişki belirlenememiştir (Fialova ve ark., 2002).

Biyolojik fonksiyonu 25 yıl bilinmemesine rağmen hamilelerde Down sendromu taramasında kullanım alanı bulunmuştur (Wald ve ark., 1999b). Macintosh ve arkadaşları 1994 yılında plasentada üretilen bir glikoprotein olan ve Down sendromunda normalden düşük seviyede bulunan “hamilelik plazma protein A” nın I. trimesterde faydalı bir maternal serum Down sendromu belirteci olacağını yayınlamışlardır. Sadece I. trimesterde kullanılabilen PAPP-A etkilenmiş hamilelerde seviyesi 3 kat azalır (Aitken ve ark., 1993). Normalde annenin serum PAPP-A seviyeleri ilk trimesterde hızla artar. Down sendromlu gebelerde ilk trimesterde PAPP-A seviyelerinde düşüklük saptanmıştır. Sadece PAPP-A değerleri kullanılarak Down sendromlu gebelerin % 52’si [% 5 False positive rate (FPR)] tespit edilebilir (Benn ve ark., 2002). On dördüncü gestasyonel haftadan sonra Down sendromlu gebeliklerle, normal gebelik arasında fark olmadığı görülmüştür (Cuckle ve ark., 1999).

Gebeliğin ilk üç ayı içerisinde PAPP-A ölçümü Down sendromu taraması için kullanılır. Bu proteinin konsantrasyonunun dolaşımında azalmış olması anormal plasenta fonksiyonu ile ilişkilidir (Brambati ve ark., 1994; Scott ve ark., 2009). PAPP-A tek başına kullanıldığı zaman trizomi 21 saptama oranı %40 iken, anne yaşı ile birlikte kullanılırsa %50 çıkmaktadır (Spencer ve ark., 1999b). PAPP-A’nın düşük düzeyleri Down sendromu için önemlidir (Wald ve ark., 1992). İnsidansı yüksek olmasından dolayı çalışmalar trizomi 21 üzerine odaklanmışsa da serum PAPP-A seviyelerinin trizomi 13 ve 18’li gebeliklerde de benzer şekilde düşük olduğu gösterilmiştir (Spencer ve ark., 1999a).

PAPP-A yalnızca gebeliğe özgü değildir, gebe olmayan kadınlarda ve erkeklerde de serumda belirlenebilir. Gebe olmayan bayanlarda genellikle endometriumda sentezlenmektedir (Bischof ve ark., 1986). PAPP-A osteoblastlar, ovaryum granüler tabaka hücreleri ve damar düz kas hücreleri tarafından da salınır (Bayes-Genis ve ark., 2001). PAPP-A geniş bir yelpazedeki üreme dokuları ile testisler ve endometrium gibi organlarda da bulunur. Böbrek ve kolon gibi nonreproductif dokularda da bulunur. Fakat gebelik sırasındakinden daha düşük konsantrasyon değerlerinde buralarda bulunmaktadır (Khosravi ve ark., 2002).

Etkilenmiş gebeliklerdeki PAPP-A değerleri %90 normalin altındadır (Casal ve ark., 1996). PAPP-A değerlerinin ikinci trimesterde tanısalla amaçla kullanılabilirliğine yönelik olarak yapılan birçok çalışmalarda, normal ve trizomi 21 taşıyan gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark belirlenmemiştir (Tul ve ark., 1999).

### **1.2.3. Nukal translusensi (NT)**

Nukal translusensi (NT), fetal boynun arkasında bulunan, ultrasonda içeriğinin sıvı olmasından dolayı translusen, yani siyah görülen bölge; ense translusensi olarak tanımlanır (Nicolaidis, 2005). 1990'lı yıllarda Down Sendromunda görülen cilt değişikliğinin, gebeliğin ilk üç ayı içerisinde yapılan ultrasonografide artmış NT olarak belirlenebileceği fark edildi (Ville ve ark., 1992; Nicolaidis ve ark., 1992c; Snijders ve ark., 1995). Yapılan incelemelerde trizomi 21'li fetuslarda %18-80 arasında değişen oranlarda NT artışı izlenmiştir. Normal kromozom yapısındaki fetuslarda da %0,1-%0,4 arasında değişen oranlarda NT artışı gözlenmiştir (Snijders ve ark., 1996).

İkinci ve üçüncü trimesterde ensenin arkasında anormal miktarda sıvı birikimi ensede kistik higroma veya nukal ödem olarak tanımlanır (Nicolaidis ve ark., 1992b). Kistik higromalı fetusların % 75'inde kromozomal anomali vardır ve % 95 olguda tanı Turner sendromudur (Azar ve ark., 1991).

Ense ödemi pek çok sebebe bağlı olarak oluşabilir. Üçte birinde etiyojisi kromozomal anomali olup, asıl neden %75 trizomi 13 veya 18 dir. Ayrıca, fetal kardiovasküler ve pulmoner anomalilere, iskelet displazilerine, konjenital enfeksiyonlara veya metabolik ve hemotolojik hastalıklara bağlı olarak da ödem görülmektedir (Nicolaidis ve ark., 1992b).

Fetal NT, baş-popo mesafesi (CRL)'ne bağlı olarak kalınlaşır, bu sebeple artmış NT tanısı koymadan önce gebelik haftasının bilinmesi gereklidir (Nicolaidis ve ark., 1994). Yapılan çalışmalar 96.127 gebeden elde edilen medyan NT

ölçümünün ve 95. persantil değerleri, CRL ölçümü 45 mm olan fetüs için 1.2-2.1 aralığında, CRL'i 84 mm olan fetüs için 1.9-2.7 mm aralığında olduğunu göstermiştir (Snijders ve ark., 1998).

NT kalınlığının artması trizomi 21 ve diğer kromozomal anomalilerin en yaygın fenotipik bulgusudur (Nicolaidis ve ark., 2005). NT kalınlığının Trizomi 21, 18 ve 13'de artabilirliği birbirine benzerdir ve bu defektlerde medyan NT yaklaşık olarak, CRL'e göre normal olguların median değerlerinin 2.5 mm üzerindedir. Turner sendromunda ise medyan NT değeri, normal olguların medyan değerlerinin 8 mm üzerindedir (Nicolaidis, 2005). Fetal NT ölçümü için zaman kısıtlaması mevcuttur. Tavsiye edilen ölçüm haftası 11. gebelik haftası olduğu bildirilmiştir (Bahado ve ark., 2001).

NT ölçümü uygulamayı yapan kişi ile yakından ilgili olduğundan, standart hale getirilmesini bu yüzden zorlaşmıştır. Kilolu annelerde hatalı değerlerin elde edilmesi mümkün olabildiği gibi, bebeğin pozisyonu da ölçümü etkileyebilmektedir (Bahado ve ark., 2001). Ayrıca fetal NT ölçümünün genelde ölçümü yapan doktora göre minimal de olsa farklılık gösterdiği göz önüne alınmalı ve bu farklılığın risk hesaplamada önemli farklar yaratabileceği de göz önünde bulundurulmaktadır (Nicolaidis ve ark., 1994). NT ölçümünün en uygun şekilde yapılabilmesi için gerekli kriterler: Fetal NT ölçümü konusunda öncelikle sertifikası olan uzman doktorlarca yapılmalı, transabdominal veya trasvajinal uygulama şekline fetal pozisyon, gestasyonel yaş, anne vücut fizyolojisine göre uzman hekimce karar verilmeli, gestasyon 10-14. haftalar arasında olmalı ve CRL uzunluğu 36-80 mm arasında olmalı, fetüs mid-sagittal planda incelenmeli, fetal boyun nötral pozisyonda olmalı, fetal görüntü ekranın %75'ini kaplamalı, amniyon ve fetal cilt ayrımı yapılabilmesi için fetal hareket beklenmeli, ölçüm işaretleri nukal katlantının iç bölümüne konmalı, ölçüm işaretleri fetal vücut aksına dik yerleştirilmeli, risk değerlendirmesi yapabilmek için en az üç NT ölçümünün ortalaması alınmalı, NT ölçümü yapılamadı demek için en az 20 dakika çaba sarf edilmelidir (Nicolaidis ve ark., 1994; Bindra ve ark., 2002).



Nicolaides ve arkadaşları 1992 yılında ilk kez CVS öncesi fetal NT kalınlığının arttığı olgularda yüksek oranda kromozomal anomali bulunduğunu savunmuştur. Aynı grup 1994 yılında, 10-14 haftalık ve tek fetus taşıyan gebelerde yaptıkları çalışma ile Down's sendromundan etkilenmiş bebeklerin %84 ile etkilenmemişlerin %4.5'inde NT ölçümünün 2.5-3 mm' den daha fazla olduğunu belirlemişlerdir (Nicolaides ve ark., 1992a; Nicolaides ve ark., 1994). Snijders ve arkadaşlarının 1996 yılında yaptıkları incelemelerde trizomi 21'li fetuslarda % 18 - 80 arasında değişen oranlarda NT artışı gözlenmiştir. On yedi farklı seriden elde edilen 1.690 olguda fetal NT düzeyi artmış vakalarda, kromozomal anomali oranı %29 olarak bulunmuştur (Nicolaides, 2004). NT ölçümü, trizomi 21'li ve diğer kromozomal defektli fetusların %75'inden fazlasını, %5 yanlış pozitiflik oranı ile tanımlanmış ve yanlış pozitiflik oranı %1'e düşürüldüğünde, yakalama oranı %60 olarak bulunmuştur (Nicolaides, 2004).

Araştırmacılar NT kalınlığının tek başına %5 yanlış pozitif sonuca karşılık %80'lere varan özgünlüğü bulunduğunu savunmaktadır (Nicolaides ve ark., 1994; Wald ve ark., 1999b). NT değerleri için Thilaganathan ve Chen yaptıkları çalışmalarda etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmalarına rağmen yaklaşık %2-5 arasında bu farklılıkların klinik olarak düzeltme gerektirmediğini öne sürmüşlerdir (Thilaganathan ve ark., 1998; Chen ve ark., 2002). Literatürde NT ölçüm değerinin etnik gruplar arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi bunun tam tersi sonuçlara varılan çalışmalar da vardır (Nicolaides ve ark., 2005; Spencer ve ark., 1999b; Thilaganathan ve ark., 1998; Chen ve ark., 2002; Zoppi ve ark., 2001; Ermiş ve ark., 2005). Literatürde NT ölçümü için tekrarlanabilirlik katsayısı değişik çalışmalarda 0.22 ile 1.04 mm arasında değişmektedir (Ermiş ve ark., 2005).

Birçok çalışmada NT'nin özellikle anne yaşı ile kombine edilmesinin kromozomal defektlerin belirlenmesinde daha faydalı olduğu gösterilmiştir (Michailidis ve ark., 2001). 1990'lı yılların başında anne yaşı ve 11-13<sup>+6</sup> haftalar arasında ölçülen fetal NT kalınlığının birlikte değerlendirildiği tarama testi kullanılmaya başlandı. Bu metot ile, etkilenmiş bebeklerin yaklaşık %75'ini,

yaklaşık %5 yalancı pozitiflik oranı ile tanıyabiliyordu (Pandya ve ark., 1995; Nicolaides ve ark., 1994). Fetal Madicine Foundation (FMF) çalışma grubu anne yaşı ve fetal NT'yi beraber kullanarak yaptığı taramada, %8 yanlış pozitiflik oranı ile, 1/300 olarak belirlenen riske ait yakalama oranını %82.2 olarak bildirdi (Snijder ve ark., 1998).

Biyokimya laboratuvarlarındaki gelişmeler ile kan örneğinden 30 dakika içerisinde otomatik olarak oldukça kesin ve tekrarlanabilir sonuç alınabilmesi tarama testlerinin uygulanabilirliğini kolaylaştırmıştır. Böylece, ultrason ile biyokimya ortak kullanılabilir hale gelmiştir ki, bu yöntem OSCAR “one stop clinics for early assessment of risk” adı verilmiştir (Spencer ve ark., 2003; Bindra ve ark., 2002). Trizomi 21’li ve normal fetüslerin NT’leri ile anne serumundaki serbest  $\beta$ -hCG veya PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmaması nedeniyle bunların tek başlarına kullanılmaları yerine, daha etkin tarama testleri oluşturabilmek için ultrason ve biyokimyasal belirteçler ortak kullanılmalıdır (Spencer ve ark., 1999b).

Birinci trimester NT ve maternal serum PAPP-A, ikinci trimester serbest  $\beta$ -hCG, uE3 ve inhibin A’nın ortak kullanıldığı istatistik modelin trizomi 21’i yakalama oranı, %5 yanlış pozitiflikte, %94 olarak belirlenmişlerdir (Wald ve ark., 1999b). Prospektif çalışmalar birinci trimesterde fetal NT ve maternal serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ile benzer tarama sonuçlarının elde edilebileceğini göstermiştir (Bindra ve ark., 2002, Spencer ve ark., 2003). Bu çalışmalar sonucunda tanıyı ikinci trimestere taşıyan uygulamalardan ziyade daha gelişmiş yüksek rezolüsyona sahip ultrasonlar ve biyokimyasal belirteçler ile kromozomal defektlerin tanısını ilk trimestere taşıyacak tarama testlerine ağırlık verilmesinin gerektiği ileri sürülmüştür (Malone ve ark., 2004).

Etnik köken, parite veya gravite, diyabetik kontrol, sigara içme, yardımcı üreme teknikleri ile hamile kalma, erken gebelik kanaması veya fetal cinsiyetin klinik olarak NT üzerinde anlamlı bir etki yaratmadığı gösterilmiştir (Nicolaides ve ark., 1994).

Birinci trimesterde uygulanan ve giderek yaygınlaşmakta olan NT taramasının avantajı, kromozomal anomalilerin daha erken gebelik haftalarında belirlenebilmesi ve böylece, eğer gebeliğin sonlandırılması gerekiyorsa aile için daha az travmatik olmasıdır. Bu arada ileri gebelik haftalarında zaten kendiliğinden düşük ile sonuçlanacak kromozomal anomaliler de saptanmaktadır. Anomalili fetusların 12-40. gebelik haftaları arasında %30'u öldüğü gösterilmiştir (Halliday ve ark., 1995; Morris ve ark., 1999; Snijders ve ark., 1999).

### **1.3. İlk Trimester Tarama Belirteçleri İle Belirlenen Sendromlar**

#### **1.3.1. Trizomi 13**

Trizomi 13, sitogenetik olarak ilk kez Patau ve ark. (1960) tanımlanmıştır. Trizomi 13, 10.000 canlı doğumda bir görülen bir kromozomal defektir (Eubanks ve ark., 1998). Anne yaşının artmasıyla görülme sıklığı artmaktadır (Misanovic ve ark., 2002). Trizomi 13 genel olarak spontan abortusla son bulur. Abortus erken gebelikte olabileceği gibi 20. haftaya kadar gecikebilir veya erken doğum olabilir (Brewer ve ark., 2002). Trizomi 13'lü 200 canlı doğan infantın izlendiği geniş kapsamlı bir çalışmada; %28'inin yaşamın ilk haftasında, %44'ünün ilk ayında, %73'ünün ilk 4 ay içerisinde öldükleri bildirilmiştir (Warkany ve ark., 1966).

#### **1.3.2. Trizomi 18**

Trizomi 18 sendromu, 18 numaralı kromozomun üç adet bulunmasıyla ortaya çıkan ve multipl anomalilerle kendini gösteren bir genetik hastalıktır (Başaran, 1999).  $\beta$ -hCG'nin Down sendromunda yüksek, Trizomi 18'de düşük bulunmasının nedeni Trizomi 18 sendromlu fetusu taşıyan annenin plasentasının yapısal olarak küçük olmasından dolayı buradan sentezlenen  $\beta$ -hCG'nin azalmasına bağlanmaktadır (Tul ve ark., 1999).

### 1.3.3. Down Sendromu

Down sendromu 21 numaralı kromozomun trizomik olması sonucu meydana gelir. 1866 yılında ilk kez John Langdon Down tarafından bu hastalığın fenotipik bulguları tanımlanmıştır (Down, 1866). Down sendromu, konjenital mental hastalıklar arasında en yaygın olanlardan birisidir. Çoğu anne-baba, tanının prenatal dönemde konulmasını ve etkilenmiş gebeliklerin sonlandırılmasını ister. Prenatal tanı bakımından önemi bu yönde ortaya çıkmaktadır (Howe ve ark., 2000). Prenatal tanının en çok kullanıldığı alan Trizomi 21'dir. Trizomi 21'in sıklığı genel popülasyonda yaklaşık 1/700'dir. Trizomilerde tekrarlama olasılığı ise gelecek hamileliklerde %1'dir (Akkum ve ark., 2000). Toplumda sıklıkla görülen bu sendromun prenatal tanısının konması önemlidir (Cuckle ve ark., 1987; Nazer ve ark., 1998). Down sendromu teşhisi, amniosentez gibi invazif girişimlerle konulmaktadır. Fakat işlemlerin taşıdığı riskler sebebiyle, yüksek risk taşıdığı düşünülen yaş ve gruplarda invazif olmayan tarama yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır (Cuckle ve ark., 1984; Bogart ve ark., 1987; Canick ve ark., 1988; Wald ve ark., 1988a).

Down sendromu, spontan düşüklerin %66-80'ini ve mental retarde hastaların ise %15'ini oluşturur. Down sendromlu vakaların %85'i 1 yaşına kadar ulaşabilirler ve yaşayan vakaların hayatta kalabilenlerinin arasında %50 si 50 yaşına kadar ulaşabilir. Mortaliteye neden olan sebeplerin başında konjenital kalp hastalıkları, solunum yolu enfeksiyonları ve malignansiler gelir (Balcı ve ark., 2001).

### 1.2.3.1 Anne yaşı ve gebelik haftası

Down sendromu ile anne yaşı yakından ilgilidir. 35 yaşında 16 haftalık hamile bir kadın için risk 1/300 olur iken 45 yaşında ve aynı haftalık hamile bir kadın için 1/22 ye kadar yükselmektedir (Connor ve ark., 1994). Down Sendromu ve ileri anne yaşı arasındaki ilişki, ilk kez 1909 de Shuttleworth tarafından ileri sürülmüştür. 350 olgunun değerlendirildiği yazıda mongolların yarısından çoğunun kalabalık ailelerin son çocukları olduğu ve bunun azınsanmayacak kadar büyük bir sayıyı oluşturduğunu bildirmiştir. Bu hastaların annelerinin yarısına yakınının gebe kaldıklarında menapoza yakın olduğu üreme potansiyellerinin azaldığı bir dönemde olduğu gösterilmiştir. Bu olgularda iki faktörün önemli olduğu ileri sürülmüştür: İleri maternal yaş ve daha önce fazla sayıda doğum yapmış olmak. Ancak bu iki etkenin hangisinin daha etkili olduğu gösterilmemiştir (Shuttleworth, 1909).

### 1.2.3.2. Sigara

Bernstain ve ark 1989 yılında yaptıkları çalışma sonucunda  $\beta$ -hCG değerlerinin sigara içenlerde düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu düşüklük, Down sendromlu hastaları tarama programıyla ortaya çıkarmada önemli bir etki oluşturmamakla birlikte, içilen sigara dozu ile birlikte artmaktadır (Bremme ve ark., 1990). Tarama programının sigara içenlerde ayrı değerlendirilmesinin faydalı olacağı öne sürülmektedir (Hafner ve ark., 1999).

Amaç: Çalışmamızda Afyonkarahisar bölgesindeki gebe kadınların gestasyonel haftalarına göre birinci trimester belirteçlerinin MoM değerlerini oluşturmak amaçlanmıştır. Risk hesaplamada kullanılan MoM değerleri topluma testin uygulandığı laboratuvar koşullarına göre farklılık gösterdiği bilinmektedir. SBP-SOFT programının oluşturduğu serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A MoM değerleri ile bizim oluşturduğumuz MoM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

## 2.MATERYAL VE METOD

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı bünyesinde yürütülen bu çalışmada hastanemize Aralık 2008- Kasım 2010 tarihleri arasında başvuran 11-13. gebelik haftasındaki 636 gebe kadının verileri kullanılarak, retrospektif olarak değerlendirme yapılmıştır. Gebe kadınların son adet tarihini doğru hatırlamalarına dikkat edildi. Özellikle ultrason ile son adet tarihi karşılaştırılarak gestasyonel haftaları tam ve net olarak tespit edilmeye çalışıldı. Laboratuvara müracaat eden gebeler, müracaat ettikleri gestasyonel haftalarına göre, tarama programına alındı.

Çalışmaya aldığımız grubun yaşları 16 ile 47 arasında değişmekte idi. Çalışma grubunda normal sağlıklı tekiz hamileliklerde her gebelik haftası için maternal serum  $\beta$ -hCG, PAPP-A ve NT değerleri alındı.  $\beta$ -hCG değerleri mIU/mL, PAPP-A değerleri mIU/L, NT değerleri mm olarak alındı.

Çalışmaya Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine başvuran anomali riski SBP-SOFT programına göre negatif çıkan, sigara ve alkol kullanmayan, diyabet benzeri hastalıkları olmayan 636 gebenin tarama sonuçları dahil edilmiştir. Tarama testi negatif çıkan sonuçlar 11-12-13. gestasyonel haftalar olmak üzere gruplara ayrılmıştır. 11-13. haftalardaki çoğul gebelerden elde edilen NT ve ikili tarama sonuçları değerlendirmeye alınmamıştır.

NT ölçümleri 11-13'üncü gebelik haftalarında hastanemizdeki kadın doğum uzmanlar tarafından yapıldı. Gebe kadınlardan uygun şartlar altında 5 cc venöz kan alındı. Yarım saat kadar pıhtılaşmaya bırakılan kan örnekleri 2500 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Ayrıştırılan taze serumlarda Afyon Kocatepe Üniversitesi Biyokimya laboratuvarında  $\beta$ -hCG, PAPP-A düzeyleri belirlendi.

$\beta$ -hCG ve PAPP-A değerleri Chemiluminescence prensibi ile alışan Roche Diagnostics (Mannheim, Germany) firmasına ait Cobas 6000 serisinde, gene aynı firmaya ait kitler kullanılarak belirlendi. Chemiluminescence metodu antikor-antijen bağlanması prensibine dayanır. Hormona bağlanan işaretleyici madde reaksiyona girdiğinde ışık yayan madde (kemilüminesan madde) kullanılır. Işık yoğunluğu lüminometre adı verilen cihazlarda ölçölür.

11. gestasyonel haftadaki 111 gebe, 12. gestasyonel haftadaki 330 gebe, 13. gestasyonel haftadaki 195 gebe çalışma grubuna alınarak NT ve ilk trimester anomali tarama sonuçları değerlendirilmiştir.

Çalışma grubuna dahil edilen tüm gebelerin 11-13. gestasyonel haftalarında NT,  $\beta$ -hCG, PAPP-A değerleri çalışmaya alındı. Gebelik haftalarına göre gruplara ayrıldı. Her bir grubun her parametre için MoM değerleri hesaplandı. Bu MoM değerleri ayrıca, SBP SOFT (Girona/Spain) risk hesaplama programında yer alan MoM değerleri ile karşılaştırıldı.

## **2.1. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi için SPSS 10.0 for Windows istatistik programı kullanıldı. Değerlendirme sonuçları minimum, maksimum ve medyan olarak verildi. İki grubun ölçümsel verilerinin karşılaştırılmasında Maun-Whitney U testi uygulandı.

### 3. BULGULAR

On birinci hafta için sağlıklı 111 gebe değerlendirmeye alındı. Ortalama maternal yaşları 26.35 (18-39) yıl olup gebelerden 6'sı 35 yaş ve üstünde, 105'i ise 35 yaş altındaydı (Tablo 3.1). On birinci hafta ortalama anne kiloları 62,577 kg olup, en yüksek değer 96 iken en düşük değer 42 idi (Tablo 3.2). On ikinci gebelik haftasındaki grubu oluşturan 330 olgunun ortalama yaşları 26.75 (16-39) yıl olup gebelerden 17'si (%15.18) 35 yaş ve üstünde, 313'ü (%84.82) ise 35 yaş altındadır (Tablo 3.1). On ikinci hafta ortalama anne kiloları 63,74 kg olup, en yüksek değer 116 iken en düşük değer 41 idi (Tablo 3.2). On üçüncü hafta için sağlıklı 195 gebe değerlendirmeye alındı. Ortalama maternal yaşları 26.84 (17-47) yıl olup gebelerden 11'i 35 yaş ve üstünde, 184'ü ise 35 yaş altındadır (Tablo 3.1). On üçüncü hafta ortalama anne kiloları 64,310 kg olup, en yüksek değer 106 iken en düşük değer 41 idi (Tablo 3.2).

**Tablo 3.1 Haftalara Göre Anne Yaşı**

<b>Gebelik haftası</b>	<b>Anne yaşı (yıl) Ortalaması</b>	<b>Anne yaşı (yıl) Maksimum</b>	<b>Anne yaşı (yıl) Minimum</b>
11. Hafta	26,35	39	18
12. Hafta	26,75	39	16
13. Hafta	26,84	47	17



**Tablo 3.2 Haftalara Göre Anne Ağırlığı**

Gebelik haftası	Anne ağırlığı (yıl) Ortalaması	Anne ağırlığı (yıl) Maksimum	Anne ağırlığı (yıl) Minimum
11. Hafta	62,5	115	42
12. Hafta	63,74	116	41
13. Hafta	63,31	106	41

11. hafta serbest  $\beta$ -hCG medyan değeri 41,1 mIU/mL bulundu. Serbest  $\beta$ -hCG için en yüksek değer 150,5 mIU/mL, en düşük değer ise 7,6 mIU/mL idi (Tablo 3.3). Serbest  $\beta$ -hCG için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 1,19 iken en yüksek değer 3,66 en düşük değer ise 0,18 olarak bulundu. Bizim çalışmamızın MoM değeri ise 1,16 olarak bulundu, en yüksek değer 4,50 iken en düşük değer ise 0,32 idi. 11. hafta için serbest  $\beta$ -hCG kilo ile düzeltilmiş MoM değeri ise 1,08 iken en yüksek değer 3,19 iken en düşük değer ise 0,16 idi (Tablo 3.4).

12. hafta  $\beta$ -hCG medyan değeri 34,3 mIU/mL bulundu.  $\beta$ -hCG için en yüksek değer 138 mIU/mL, en düşük değer ise 6,1 mIU/mL idi (Tablo 3.3).  $\beta$ -hCG için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 1,176 iken en yüksek değer 3,87, en düşük değer ise 0,19 olarak bulundu. Bizim çalışmamızın MoM değeri ise 1,14 olarak bulundu, en yüksek değer 4,02 iken en düşük değer ise 0,18 idi. 12. hafta için  $\beta$ -hCG kilo ile düzeltilmiş MoM değeri ise 1,08 olarak bulundu, en yüksek değer 3,47 iken en düşük değer ise 0,20 idi (Tablo 3.4).

13. hafta serbest  $\beta$ -hCG medyan değeri 28,4 mIU/mL bulundu. Serbest  $\beta$ -hCG için en yüksek değer 127,2 mIU/mL iken en düşük değer ise 6,6 mIU/mL idi (Tablo 3.3). Serbest  $\beta$ -hCG için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 1,124 iken en yüksek değer 3,85, en düşük değer ise 0,29 olarak bulundu. Bizim çalışmamızın MoM değeri ise 1,26 olarak bulundu, en yüksek değer 4,48 iken en düşük değer ise 0,23 idi. 13. hafta için serbest  $\beta$ -hCG kilo ile düzeltilmiş medyan

MoM değeri ise 1,19 olarak bulundu, en yüksek değeri 3,93 iken en düşük değeri ise 0,26 idi (Tablo 3.4).

11. hafta PAPP-A medyan değeri 2044 mIU/L bulundu. PAPP-A için en yüksek değeri 9853 mIU/L, en düşük değeri ise 495,1 mIU/L idi (Tablo 3.3). PAPP-A için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 1,28 iken en yüksek değeri 3,43 en düşük değeri ise 0,18 olarak bulundu. Onbirinci hafta PAPP-A bizim hesapladığımız medyan MoM 1,23 olarak hesaplandı, en yüksek değeri 4,82 iken en düşük değeri ise 0,24 idi. On birinci hafta için PAPP-A kilo ile düzeltilmiş medyan MoM 1,11 olarak hesaplandı, en yüksek değeri 3,56 iken en düşük değeri ise 0,31 idi (Tablo 3.4).

12. hafta PAPP-A medyan değeri 2751 mIU/L bulundu. PAPP-A için en yüksek değeri 15139 mIU/L, en düşük değeri ise 638,7 mIU/L idi (Tablo 3.3). PAPP-A için SBP-SOFT programında hesaplanan MoM değeri 1,14 iken en yüksek değeri 4,94 en düşük değeri ise 0,276 olarak bulundu. On ikinci hafta PAPP-A bizim hesapladığımız medyan MoM 1,43 olarak hesaplandı, en yüksek değeri 5,5 iken en düşük değeri ise 0,23 idi. On ikinci hafta için PAPP-A kilo ile düzeltilmiş medyan MoM 1,06 olarak hesaplandı, en yüksek değeri 4,29 iken en düşük değeri ise 0,26 idi (Tablo 3.4).

13. hafta PAPP-A medyan değeri 4208 mIU/L bulundu. PAPP-A için en yüksek değeri 15834 mIU/L, en düşük değeri ise 618 mIU/L idi (Tablo 3.4). PAPP-A için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 1,17 iken en yüksek değeri 3,60 en düşük değeri ise 0,33 olarak bulundu. On üçüncü hafta PAPP-A bizim hesapladığımız medyan MoM 1,11 olarak hesaplandı, en yüksek değeri 3,76 iken en düşük değeri ise 0,15 idi. On üçüncü hafta için PAPP-A kilo ile düzeltilmiş medyan MoM 1,04 olarak hesaplandı, en yüksek değeri 3,20 iken en düşük değeri ise 0,24 idi (Tablo 3.4).

11. hafta için NT medyan değeri 1,2 mm bulundu. NT için en yüksek değer 2,21 mm, en düşük değer ise 0,7 mm idi. NT için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 0,97 iken, en yüksek değer 1,84, en düşük değer 0,52 idi. Bizim çalışmamızın MoM değeri 1,03 olarak hesaplandı, en yüksek değer 1,84 iken en düşük değer ise 0,518 idi (Tablo 3.4).

12. hafta için NT medyan değeri 1,4 mm bulundu. NT için en yüksek değer 3,4 mm, en düşük değer ise 0,7 mm idi. NT için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 0,95 iken, en yüksek değer 2,24, en düşük değer 0,47 idi. Bizim çalışmamızın MoM değeri 1,02 olarak hesaplandı, en yüksek değer 2,43 iken en düşük değer ise 0,5 idi (Tablo 3.4).

13. hafta için NT medyan değeri 1,5 mm bulundu. NT için en yüksek değer 3,4 mm, en düşük değer ise 0,85 mm idi. NT için SBP SOFT programında hesaplanan MoM değeri 0,90 iken, en yüksek değer 1,85, en düşük değer 0,47 idi. Bizim çalışmamızın MoM değeri 1,05 olarak hesaplandı, en yüksek değer 2,26 iken en düşük değer ise 0,56 idi (Tablo 3.4).

**Tablo 3.3 11-13. Haftalar Arası Medyan Değerleri**

<b>Gebelik haftası</b>	<b>11.</b>	<b>12.</b>	<b>13.</b>
$\beta$ -hCG (mIU/mL) medyan (min- max)	41,1 (7,6-150,5 )	34,3 ( 6,1-138 )	28,4 (6,6-127,2 )
PAPP-A (mIU/L) medyan (min- max)	2044 (495,1-9853)	2751 (638,7-15139)	4208 (618-15834)
NT (mm) medyan (min- max)	1,2 (0,7 -2,21)	1,4 (0,7-3,4)	1,5 (0,85-3,4)

Birinci trimester tarama testleri olan serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A sonuçları ile NT sonuçları 11-13.haftalara göre rapor edildi. Haftalara göre elde edilen sonuçlar kullanılarak laboratuvar popülasyonumuza ait MoM değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Hesaplanan yeni medyan MoM değerleri ile SBP-SOFT programının oluşturduğu MoM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. SBP-SOFT programı ile oluşturulan 11-13. haftalara göre PAPP-A MoM değerleri ile kilo ile düzeltilmiş 11-13. haftalara göre PAPP-A MoM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldığında Tablo 3.4 de görüldüğü gibi 11.ve13. haftalarda istatistiksel açıdan fark görüldü. SBP-SOFT programı ile oluşturulan 11-13. haftalara göre NT MoM değerleri ile bizim hesapladığımız 11-13.haftalara göre NT MoM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Tablo 3.4 de görüldüğü gibi 11-13.haftalarda istatistiksel açıdan fark vardır. Diğer hesaplanan değerler ile SBP-SOFT program arasında istatistiksel açıdan fark saptanmadı.

**Tablo 3.4 11-13. Haftalar Arası MoM Değerleri**

<b>Gebelik haftası</b>	<b>11.</b>	<b>12.</b>	<b>13.</b>
Serbest $\beta$ -hCG MoM	1,16	1,14	1,26
Serbest $\beta$ -hCG MoM (Kilo ile düzeltilmiş)	1,08	1,08	1,19
Serbest $\beta$ -hCG MoM (SBP-SOFT Program)	1,19	1,18	1,12
PAPP-A MoM	1,23	1,14	1,11
PAPP-A MoM (Kilo ile düzeltilmiş)	1,11*	1,06	1,04*
PAPP-A MoM (SBP-SOFT Program)	1,28	1,41	1,17
NT MoM	1,03*	1,02*	1,05*
NT MoM (SBP-SOFT Program)	0,97	0,95	0,90

\*  $p < 0,05$  SBP-SOFT programı ile karşılaştırıldığında

## 4. TARTIŞMA

Prenatal risk taramasında risk hesaplamaları MoM değerlerine göre yapıldığından testin uygulanacağı topluma ait bölgesel medyan değerlerinin tespitinin önemi giderek artmaktadır (Spencer ve ark., 2005; Sahota ve ark., 2009). Prenatal tanı yöntemlerinde bölgesel farklılıklara göre değerlendirme yapıldığı zaman daha doğru değerler elde edildiği gösterilmiştir. Bölgesel medyan ve MoM değerlerinin önemi özellikle kritik değerlerde daha iyi anlaşılmaktadır (Cuckle, 1995; Yılmaz, 2009).

Çalışmamızda Afyon bölgesindeki gebe kadınlarda gestasyonel haftalara göre birinci trimester belirteçlerinin MoM değerlerini oluşturmayı amaçladık. 11-13. gebelik haftasında olan gebelerin serum serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A düzeyleri ile NT ölçümlerinin MoM değerleri ile SBP-SOFT programının hesapladığı MoM değerleri istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

İlk Down sendromu için yapılan prenatal tarama testlerinin başlamasından bu yana pek çok tarama tekniği rutin bir uygulama olarak kullanıma girmiştir. Anne yaşını dikkate alarak elde edilen ilk metotlar, Down sendromlu fetüslerin %30' undan daha az bir kısmına ve toplamda %5' lik bir kesimine tanı koyabildi. Daha sonraları ultrason ve anne serumundan bakılan bazı biyokimyasal testlerin uygulamaya girmesi ile tanı konulması kolaylaşmış ve aynı zamanda diğer gereksiz ve invazif uygulamaların sayısını azaltmıştır (Weisz ve ark., 2006).

Birinci trimesterde etkilenmiş ve etkilenmemiş hamileliklerin ayırımında serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümleri ile birlikte anne yaşı kullanılmaya başlanmıştır. (Wald ve ark., 1996b).

Wald ve ark. (1999a), retrospektif olarak yaptıkları meta-analiz çalışmasında Down sendromlu olguların en az %80 inin tespit edilebilmesi için toplumda yapılan amniyosentez oranlarını çeşitli tarama yöntemleri ile karşılaştırmışlardır. Amniyosentez oranları ikili testte ( $\beta$ -hCG +AFP) %20, üçlü testte ( $\beta$ -hCG +AFP+ östriol) %14,6, dördü testte ( $\beta$ -hCG +AFP+ östriol+inhibin A) % 9,9 birinci trimester taramada (serbest  $\beta$ -hCG+ PAPP-A) % 5, integre testte (ilk trimester + ikinci trimester) %1 olarak bildirilmiştir.

Macri ve ark. (1993), yılında yapmış oldukları bir çalışmada Down sendromlu 38 olguda birinci trimesterde serbest  $\beta$ -hCG düzeylerinin (medyan 2,2 MoM ) yükseldiğini göstermişlerdir. Bu bulgular serbest  $\beta$ -hCG'nin birinci trimesterde bir tarama faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Kagan ve ark. (2008), da 12 haftalık trizomili bebek taşıyan gebelerin serumlarında serbest  $\beta$ -hCG konsantrasyonunun normal bebek taşıyan gebelerinkinden daha yüksek değerde (yaklaşık 2 MoM) olduğu gösterilmişler ve gebeliğin ilerleyen dönemlerinde trizomi 21'li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki serbest  $\beta$ -hCG konsantrasyon farkının giderek arttığını ortaya koymuşlardır.

1980'lı yıllarda yapılan çalışmalarda düşük PAPP-A düzeylerinin bebeğin yaşama olasılığı ile ilişkisi araştırılmıştır (Aietken ve ark., 1999). Araştırmalar sonucunda, düşük PAPP-A düzeyleri ultrasound ile muayene edilemediği durumlarda fetal kaybı gösterebileceği ileri sürülmüştür. (Christiansen ve ark., 1997). 1990 yılından itibaren çalışmalar birinci trimesterde anne serum PAPP-A değerinin düşüklüğü ile Down Sendromu arasında ilişki olduğunu göstermiştir (Spencer ve ark., 1992; Wald ve ark.,1992). Yine başka bir çalışmada 12 haftalık trizomili bebek taşıyan gebelerin serumlarında PAPP-A konsantrasyonu normal bebek taşıyanlardan daha az bulunmuş (yaklaşık 0,5 MoM ) ve gebeliğin ilerlemesi ile trizomi 21' li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki PAPP-A düzeyleri arasındaki farkın giderek azaldığı gösterilmiştir (Kagan ve ark., 2008).

Krantz ve ark. (2000), trizomi 18 ve Down sendromunun tespitinde serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A gibi biyokimyasal belirteçlerin görüntüleme metotları ile birleştirildiğinde %91'lere varan oranlarda tespit etme oranına ulaşıldığını göstererek doktorlara ve hastalara daha fazla yarar sağladığını ileri sürmüşlerdir. Nicolaides ve ark. (1994), birinci trimesterde yapılan bu risk tarama testinin % 5' lik bir yalancı pozitiflik oranına sahip olduğunu ve tespit oranında % 85 olduğunu çalışmalarında bildirmişlerdir.

İnsidansı yüksek olmasından dolayı çalışmalar trizomi 21 üzerine odaklanmışsa da serum PAPP-A seviyelerinin trizomi 13 ve 18'ligebeliklerde de benzer oranda düşük olduğu belirlenmiştir (Spencer ve ark., 1999a). PAPP-A düzeylerinin ikinci trimesterde tanısal amaçla kullanılabilirliğine yönelik yapılan çeşitli çalışmalarda, normal ve trizomi 21 taşıyan gebelikler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Tul ve ark., 1999). Sonraki çalışmalarda ise erken gebelikte maternal kanda ölçülen trofoblast kaynaklı protein olan PAPP-A'nın kötü gebelik prognozunu öngörebileceği savunulmuştur. (Canini ve ark., 2008; Giudice ve ark., 2002).

NT kalınlığının artması trizomi 21 ve diğer kromozomal defektlerin en yaygın fenotipik bulgusudur (Nicolaides ve ark., 2005). Literatürde NT ölçüm değerlerinin etnik gruplar arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi tam tersi sonuçlara ulaşan çalışmalar da vardır (Nicolaides ve ark., 2005; Spencer ve ark., 1999b; Thilaganathan ve ark., 1998; Chen ve ark., 2001; Ermiş ve ark., 2005). NT değeri için Thilagenathan ve Chen yaptıkları çalışmalarda etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmalarına rağmen %2-5 dolayındaki bu farklılıkların klinik olarak düzeltme gerektirmediğini öne sürmüşlerdir (Thilaganathan ve ark., 1998; Chen ve ark., 2002). Ancak serum düzeyleri için değişik araştırmacılar tarafından kendi popülasyonlarına ait farklı MoM değerleri bildirilmektedir (Cuckle ve ark., 1999).



Spencer ve ark. (2003), risk belirlemede doğru oranların verilmesi için MoM değerlerindeki varyasyonların önemine dikkat çekmişlerdir. Peter ve ark. (1997), da etnik kökenin hem MoM değerleri hem de gebelikteki ortalama ağırlığa etkisinin belirgin olarak farklı olduğu ortaya koydular. Bu bulgular, birinci trimesterde yapılan testlerin MoM değerlerinin bölgemizde yaşayan gebelerde değişiklik gösterip göstermediğini araştırmaya sevk etmiştir. Bunun için Afyonkarahisar bölgesinde yaşayan 636 gebenin serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A ve NT değerleri kullanılarak MoM değerleri hesaplandı. Bu MoM değerleri İspanyol kadınlardan elde edilen verilerin kullanıldığı SBP-SOFT tarama programı ile elde edilen MoM değerleri ile kıyaslandı. Serbest  $\beta$ -hCG MoM değerlerinde tüm haftalarda anlamlı bir fark görülmedi. Kilo ile düzeltilmiş PAPP-A değeri ise SBP-SOFT programının MoM değeri ile kıyaslandığında 11. ve 13. haftalarda daha düşük, 12. haftada daha yüksek bulundu. NT değerleri tüm haftalarda tarama programının oluşturduğu değerlerden daha yüksek bulundu. PAPP-A ve NT ye ait MoM değerlerindeki bu farklılıkların hesaplanan riskte değişiklikler yapması kaçınılmaz gözükmektedir. Bu çalışmanın kısıtlarından birisi de bulmuş olduğumuz MoM değerleri ile risk hesaplamasının yapılmamış olmasıdır.

Birinci trimester risk hesaplamaları için tarama testi birçok laboratuvarla yapılmaktadır. Bu laboratuvarlar serum serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A ölçümleri için farklı analitik yöntemler kullanmaktadırlar. Bunun yanında her bir laboratuvar risk hesaplamaları için farklı yazılım programları kullanmakta ve kendi MoM değerlerini oluşturmaktadırlar. MoM değeri incelemesi yapılan kişideki değer normal olan popülasyonun ortalama değerinden ne kadar sapma gösterdiğini belirleyen bir değerdir. Laboratuvarlarda çalışılan testlerin biyolojik ve analitik varyasyonları da bunlarla birleşince laboratuvarlar arasında sonuçlarda anlamlı farklılıklar görülmektedir. Kombine test için ölçülen biyokimyasal parametrelerin analitik doğruluğu önemlidir ve risk hesaplanmasında yüksek varyasyonlara neden olabilmektedir. Bu varyasyonlar testin tekrarlanması ile sonuçlanmakta ya da hastayı invazif bir girişim olan amniyosenteze taşımaktadır. Test sonuçlarındaki bu varyasyonlar immünassayler arasındaki metodolojik farklılıklardan, hamilelik boyunca oluşabilecek biyolojik değişikliklerden, farklı risk algoritmalarından ve

kalite kontrol prosedürlerinden ve toplumlara göre değişen MoM değerlerinden kaynaklanmaktadır (Cavalli, 1996).

Belçikalı gebe kadınlar üzerinde yapılan bir çalışmada gebelik ağırlığıyla parametrelerin MoM değerleri arasında pozitif bir ilişkinin olduğu gösterilmiştir. (Reynolds ve ark., 2006). Çalışmamızda serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A MoM değerleri kilo ile düzeltilerek tekrar hesaplandı. Kilo ile düzeltilmiş MoM değerleri ile SBP-SOFT tarama programında hesaplanan MoM değerleri karşılaştırıldığında 11. ve 13. haftalarda PAPP-A değerlerinin farklı olduğunu gördük.

Çalışmamız sonucunda, birinci trimesterde risk belirlemede kullanılan testlerin MoM değerlerinin bölgemiz kadınlarında farklılık gösterdiğini ortaya koyduk. Bu farklılık, belirlenen risk oranında değişikliğe yol açabileceğinden her bölgenin ve laboratuvarın kendi MoM değerlerini belirlemesinin en doğru yaklaşım olacağını düşünmekteyiz.

## 5. SONUÇ

Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarında yapılan ikili tarama testi sonuçları retrospektif olarak çalışmaya alınmıştır. 11., 12. ve 13. gebelik haftalarında olan gebelerin serum PAPP-A, serbest  $\beta$ -hCG ve NT değerlerinin MoM'ları hesaplanarak mevcut SBP-SOFT programının MoM değerleri ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızda serbest  $\beta$ -hCG medyan değeri on birinci haftada medyan değeri 41,1 mIU/mL, on ikinci hafta 34,3 mIU/mL ve on üçüncü hafta 25,82 mIU/mL bulundu. Haftalara göre azalan medyan değerleri SBP-SOFT programının hesapladığı medyan değerleri ile karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan fark olmadığı görüldü ( $p>0,05$ ). Bunun yanı sıra kilo ile düzeltilmiş serbest  $\beta$ -hCG medyan değerleri de hesaplandı ve SBP-SOFT programından elde edilen medyan değerlerle karşılaştırıldığında yine istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

On birinci hafta PAPP-A medyan değeri 2044 mIU/L, on ikinci hafta medyan değeri 2751 mIU/mL, on üçüncü hafta medyan değeri 4208 mIU/mL bulundu. Haftalara göre PAPP-A medyan değerlerin arttığı gözlemlendi. SBP-SOFT programının hesapladığı PAPP-A medyanlarla yeni oluşturulan medyanlar karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). Kilo ile düzeltilmiş PAPP-A medyan değerlerinde ise on ikinci haftada fark görülmez iken ( $p>0,05$ ) on birinci ve on üçüncü haftalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark bulundu ( $p<0,05$ ).

NT medyan değerleri on birinci haftada 1,2 mm, on ikinci haftada 1,4 mm ve on üçüncü haftada 1,5 mm olarak bulundu. Yeni hesaplanan NT medyan değerleri ile SBP-SOFT programı karşılaştırıldığında tüm haftalarda istatistiksel açıdan anlamlı fark görüldü ( $p<0,05$ ).

Biyokimyasal parametrelerin MoM değerlerindeki değişiklikler gebelerin risk durumunu ve laboratuvarın tarama performansını önemli ölçüde etkilemektedir. Daha geniş olgu gruplarında bölgesel medyanlar oluşturup her bölgede kendi medyan değerleri kullanıldığında daha doğru risk belirlemesinin yapılabileceğine inanmaktayız.

## ÖZET

### İkili Tarama Belirteçlerinin Afyonkarahisar Bölgesine Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi

Prenatal tanı yöntemlerinde bölgesel farklılıklara göre değerlendirme yapıldığı zaman daha doğru değerler elde edildiği gösterilmiştir. Medyan ve MoM değerlerinin populasyonlara göre farklılık gösterildiği bilinmektedir. 2008–2010 tarihleri arasında, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarı Hormon Bölümüne Kadın doğum servisinden ve çevre hastanelerden gönderilen 11-13. gebelik haftasındaki 636 gebe serumundan serbest  $\beta$ -hCG, PAPP-A MoM değerleri ve Afyonkocatepe Üniversitesi Kadın Doğum ve Hastalıkları servisinde uzmanlar tarafından ölçülen NT MoM değerleri incelenmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen tüm gebelerin 11-13. gebelik haftalarında NT, serbest  $\beta$ -hCG ve PAPP-A MoM değerleri hesaplandı. Bu değerler SBP-SOFT programın oluşturduğu MoM değerleri ile istatistiksel açıdan karşılaştırıldı. Bulgularımıza göre yeni oluşturulan NT MoM değerleri tüm haftalara göre istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ). Yeni oluşturulan  $\beta$ -hCG ve PAPP-A MoM değerleri kilo ile düzeltilerek tekrar hesaplandı. Kilo ile düzeltilmiş MoM değerleri ile SBP-SOFT tarama programının oluşturduğu MoM değerleri karşılaştırıldığında PAPP-A 11 inci ve 13 üncü haftalarda istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar bulundu ( $p<0,05$ ).

Farklı teknik ve yöntem uygulamaları doğal olarak ölçümleri yapılan popülasyonlara ait medyan değerlerini de farklılaştırmaktadır. Aynı kiti kullanan laboratuvarlar arasındaki uygulama farklılıkları bile medyan değerlerinde değişime sebep olabilmektedir. Bütün bu özellikler sebebi ile her laboratuvarın kendi şartlarında, populasyonuna ait medyan değerlerini oluşturması önemlidir.

**Anahtar kelimeler :**  $\beta$ -hCG, PAPP-A, NT

## SUMMARY

### **Determination of the Median Levels of Double Test Screening Parameters in Afyonkarahisar Region**

It is shown that in prenatal diagnostic methods, more accurate values were obtained when the evaluation was done according to regional differences. It is known that the Median and MoM values differ according to the populations. Between the years 2008-2010, free  $\beta$ -h CG, PAPP-A MoM values of 636 11-13-week-pregnant serums which were sent from Maternity Service and from Local Hospitals to Afyon Kocatepe University School of Medicine Biochemistry Lab Endocrinology Service and NT MoM values which were measured by the specialists of Afyon Kocatepe University Maternity Service are determined. NT, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A MoM values of all pregnant women included in the study are measured in 11-13<sup>th</sup> week of pregnancy. These values are compared statistically with MoM values of SBP-SOFT program. Newly-created NT MoM values according to our results in weeks were found statistically significant ( $p < 0.05$ ). When the newly-created  $\beta$ -hCG and PAPP-A MoM values and MoM values created by SBP-SOFT program were compared, statistically significant differences were found in PAPP-A values in 11<sup>th</sup> and 13<sup>th</sup> weeks. ( $p < 0,05$ ).

Different techniques and methods of measurements naturally differentiate the median values of evaluated populations. The application differences of the laboratories using the same kit even change the median value. Because of all these features, it is important for each lab to create their own median values of the population

**Key words :**  $\beta$ -hCG, PAPP-A, NT

## KAYNAKLAR

- AITKEN, D.A., IRELAND, M., BERRY, E., CROSSLEY, J.A., MACRI, J.N., BURN, J., CONNOR, J.M. (1999). Second-trimester pregnancy associated plasma protein-A levels are reduced in Cornelia de Lange syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.*, **19(8)**: 706-710.
- AITKEN, D.A., McCAW, G., CROSSLEY, J.A., BERRY, E., CONNOR, J.M., SPENCER, K., MACRI, J.N. (1993). First trimester biochemical screening for fetal chromosomal abnormalities and neural tube defects. *Prenat Diagn.*, **13(8)**: 681-689.
- AITKEN, D.A., WALLACE, E.M., CROSSLEY, J.A., SWANSTON, I.A., VAN, PAREREN, Y., VAN, MAARLE, M., GROOME, N.P., MACRI, J.N., CONNOR, J.M. (1996). Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Eng J of Med.*, **334(19)**: 1231-1236.
- AKKUM, Z. (2000). Kalıtsal geiş gösteren hastalıkların prenatal tanısında invaziv yaklaşımlar amniyosentez ve fetal doku biyopsileri. *Jin. Obst. Bülteni*, **4**: 51-59.
- ASTER, J.C., SIMMS, W.B., ZAVALA-RUIZ, Z., PATRIUB, V., NORTH, C.L., BLACKLOW, S.C. (1999). The folding and structural integrity of the first LIN-12 module of human notch1 are calcium-dependent, *Biochemistry*, **38(15)**: 4736-4742.
- AVGIDOU, K., PAPAGEORGHIU, A., BINDRA, R., SPENCER, K., NICOLAIDES, K.H. (2005). Prospective first-trimester screening for trisomy 21 in 30,564 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, **192(6)**: 761-7.
- AZAR, G., SNIJDERS, R.J., GOSDEN, C.M., NICOLAIDES, K.H. (1991). Fetal nuchal cystic hygromata associated malformations and chromosomal defects. *Fetal diagn Ther*, **6(1-2)**: 46-57.
- BAHADO-SINGH, R.O., OZ, U.A., KOVANCI, E., DEREN, O., FEATHER, M., HSU, C.D., COPEL, J.A., MAHONEY, M.J. (2001). Gestational age standardized nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. *J Matern Fetal Med.*, **8(2)**: 37-43.
- BALCI, S. (2001). Kromozom Hastalıkları. Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji G. (Ed.) / BEKSAC, M.S., DEMİR, N., KOÇ, A. (Koordinatörler). obstetrik; *Maternal-Fetal Tıp ve Perinatoloji*. Ankara: Medical Netvork, 149-156.
- BAŞARAN N. (1999). Tıbbi Genetik ders kitabı, GÜNEŞ TIP KİTAPEVİ, ANKARA. 250-256
- BAYES-GENIS, A., SCHWARTZ, R.S., LEWIS, D.A., OVERGAARD, M.T., CHRISTIANSEN, M., OXVIG, C., ASHAI, K., HOLMES, D.R., J.R., CONOVER, C.A. (2001). Insulin-like growth factor binding protein-4 protease

produced by smooth muscle cells increases in the coronary artery after angioplasty. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, **21(3)**: 335-41.

- BECK, T., SCHWEIKHART, G., STOLZ, E. (1986). Immunohistochemical location of HPL, SP1 and  $\beta$ -HCG in normal placentas of varying gestational age. *Arch Gynecol.*, **239(2)**: 63-74.
- BEKSAÇ, M.S. (1996). FETAL TIP. PRENATAL TANI. Ankara, *Medical Network*, sy 29 - 38.
- BENN, P.A. (2002). Advances in prenatal screening for Down syndrome: II.first trimester testing, integrated testing, and future directions. *Clinica Chimica Acta*, **324(1-2)**: 1-11.
- BERGER, P., STURGEON, C., BIDART, 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. *Tumor Biol.*, **23(1)**: 1-38.
- BERNSTEIN, L., PIKE, M.C., LOBO, R.A., DEPUE, R.H., ROSS, R.K., HENDERSON, B.E. (1989). Cigarette **smoking** in pregnancy results in marked decrease in maternal hCG and oestradiol levels. *Br J Obstet Gynaecol.* **96(1)**: 92-6.
- 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)**: 219–25.
- BISCHOF, P., SCHINDLER, A.M., WYSS, R., HERRMANN, W.L., SIZONENKO, P.C. (1986). Progesterone dependence and extratrophoblastic origin of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in early pregnancy. *Arch Gynecol.*, **237(3)**:109-16.
- BOGART, M.H., PANDIAN, M.R., JONES, O.W. (1987). Abnormal maternal serum chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenatal Diagn.*, **7(9)**: 623-630.
- BOLDT, H.B., GLERUP, S., OVERGAARD, M.T., SOTTRUP-JENSEN, L., OXVIG, C. (2006). Definition, expression, and characterization of a protein domain in the N-terminus 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.



- BRAMBATI, B., TULUI, L., BONACCHI, I., SHRIMANKER, K., SUZUKI, Y., GRUDZINSKAS, J.G. (1994). Serum PAPP-A and free beta-hCG are first-trimester screening markers for Down syndrome. *Prenat Diagn.*, **14(11)**: 1043-1047.
- BREMME, K., LAGERSTROM, M., ANDERSON, O., JOHANSSON, S., ENEROTH, P. (1990) Influences of maternal of maternal smoking and fetal sex on mternal serum oestriol, prolactin, hCG and hPI levels. *Arch Gynecol Obstet*, **247(2)**: 93-103.
- BREWER, C.M., HOLLOWAY, S.H., STONE, D.H., CAROTHERS, A.D., FITZPATRICK, D.R. (2002). Survival in trisomy 13 and trisomy 18 cases ascertained from population based registers. *J Med Genet*, **39(9)**: 54.
- CANICK, J.A., KNIGHT, G.J., PALOMAKI, G.E., HADDOW, J.E., CUCKLE, H.S., WALD, N.J. (1988). Low second trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol*, **95(4)**: 330-333.
- CANINI, S., PREFUMO, F., PASTORINO, D., CROCETTI L., AFFLITTO, C.G., VENTURINI, P.L., DE, BLASIO.(2008). Association between birth weight and first-trimester free b–human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein A. *Fertil Steril*, **89(1)**: 174-178.
- CASALS, E., FORTUNY, A., GRUDZINSKAS, J.G., SUZUKI, Y., TEISNER, B., COMAS, C., SANLLEHY, C., OJUEL, J., BORELL, A., SOLER, A., BALLESTA, A.M. (1996). M. First trimester biochemical screening for Down's syndrome with the use of PAPP-A, AFP, and  $\beta$ -hCG. *Prenat Diagn.*, **16(5)**: 405-410.
- CAVALLI, P. (1996). False-negative results in Down's syndrome screening. *Lancet*, **347(9006)**: 965-6.
- CHEN, M., LAM, Y.H., TANG, M.H., LEE, C.P., SIN, S.Y., TANG, R., WONG, H.S., WONG S.F. (2002). The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.*, **22(7)**: 576-8.
- CHRISTIANSEN, M., NORGAARD-PEDERSEN B. (1997). Maternal serum screening for Down syndrome in the first trimester using Schwangerschaftsprotein 1, PAPP/ proMBP complex and the proform of eosinophil major basic protein as markers. Screening for Down syndrome in the first trimester. In: GRUDZINSKAS, J.G., WARD, R.H.T., editors. *London. RCOG Pres*: 148-182 - pp.
- CICERO, S., BINDRA, R., REMBOUSKES, G., SPENCER, K., NICOLAIDES, K.H. (2003). Integrated ultrasound and biochemical screening for trisomy 21 using fetal nuchal translucency, obsent fetal nasal bone, free  $\beta$ -hCG and PAPP-A at 11 to 14 weeks. *Prenat Diagn.*, **23(4)**: 306-310.
- COLE, L.A. (1997). Immunoassay of human chorionic gonadotropin, its free subunits, and metabolites. *Clin Chem.*, **43(12)**: 2233-2243.

- COLE, L.A., JACOBS, M., ISOZAKI, T., PALOMAKI, G.E., BAHADO-SINGHS, R.O., MAHONEY, M.J. (1997). Screening for Down syndrome using urine hCG free beta-subunit in the second trimester of pregnancy, *Prenat Diagn.*, **17(12)**: 1107-11.
- CONNOR, J., FERGUSON, SMITH, M.A. (1994). Essential Medical Genetics, *Blackwell Scientific Publications., London.* 7, 73, 114, 129, 222- pp.
- CUCKLE, H. (1995). Improved parameters for risk estimation in Down's Syndrome screening. *Prenatal Diagnosis*, **15(11)**: 1057-65.
- CUCKLE, H.S., VAN, LITH, J.M. (1999). Appropriate biochemical parameters in first trimester screening for Down Syndrome. *Prenat Diagn.*, **19(6)**: 505-512.
- CUCKLE, H.S., WALD, N.J., LINDENBAUM, R.H. (1984). Maternal serum alpha-fetoprotein measurement: a screening test for Down's syndrome. *Lancet*, **1(8383)**: 926-929.
- CUCKLE, H.S., WALD, N.J., THOMPSON, S.G. (1987 ). Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br Journal Of Obstetric an Gynecology*, **94(5)**: 387-402.
- DEUTZMANN, R., HUBER, J., SCHMETZ, K.A., OBERBAUMER, I., HARTL, L. (1988). Structural study of long arm fragments of laminin: evidence for repetitive C-terminal sequences in the A-chain, not present in the  $\beta$ -chains. *Eur J Biochem* **177(1)**: 35-45.
- DOWN, L.J. (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *Clin Lectures and Reports, London Hospital*, **3**: 259-62.
- DUFFY, D.M., HUTCHISON, J.S., STEWART, D.R., STOUFFER, R.L. (1996). Stimulation of primate luteal function by recombinant human chorionic gonadotropin and modulation of steroid, but not relaxin, production by an inhibitor of 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase during simulated early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.*, **81(6)**: 2307-2313.
- ERMİŞ, H., KALELİOĞLU, Ü. (2005). 11-14. Hafta Down Sendromu Taraması. Tanı ve Tedavi Kılavuzları. Güneş Kitabevi. sy. 35-49.
- EUBANKS, S.R., KULLER, J.A., AMJADI, D., POWELL, C.M. (1998). Prenatal diagnosis of mosaic trisomy 13: A case report. *Prenatal Diagn.*, **18(9)**: 971-974.
- FIALOVA, L., MALBOHAN, I.M. (2002). Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A): theoretical and clinical aspects. *Bratisl Lek Listy*, **103(6)**: 194-205.
- GIUDICE, L.C., CONOVER, C.A., BALE, L., FAESSEN, G.H., ILG, K., SUN, I., IMANI, B., SUEN, L.F., IRWIN, J.C., CHRISTIANSEN, M., OVERGAARD, M.T., OXVIG, C. (2002). Identification and regulation of the IGFBP-4 protease and its physiological inhibitor in human trophoblasts and endometrial stroma: evidence for paracrine

- regulation of IGF-II bioavailability in the placental bed during human implantation. *J Clin Endocrinol Metab.*, **87(5)**: 2359–2366.
- GOLDSMITH, P.C., MCGREGOR, W.G., RAYMOURE, W.J., KUHN, R.W., JAFFE, R.B. (1983). Cellular localization of chorionic gonadotropin in human fetal kidney and liver. *J Clin Endocrinol Metab.*, **57(3)**: 654-61.
- GRAVES, J.C., MILLER, K.E., SELLERS, A.D. (1 March 2002). Maternal Serum Triple Analyte Screening in Pregnancy, *American Family Physician*, **65(5)**: 915-920.
- HACKSHAW, A.K., WALD, N.J. (2001). Inaccurate estimation of risk in second trimester serum screening for Down syndrome among women who have already had first trimester screening. *Prenat Diagn.*, **21(9)**: 741-746.
- HAFNER, E., STANGL, G., ROSEN, A., SCHUCHTER, K., PLATTNER, M., PHILIPP, K. (1999). Influence of cigarette-smoking on the result of the triple test. *Gynecol Obstet Invest*, **47(3)**: 188-190.
- HALLIDAY, J.L., WATSON, L.F., LUMLEY, J., DANKS, D.M., SHEFFIELD, L.J. (1995). New estimates of Down syndrome risks at chorionic villus sampling, amniocentesis and livebirth in woman of advanced maternal age from a uniquely defined population. *Prenat Diagn.*, **15**: 455-65.
- 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.
- JULIER, C., WELL, D., COUILLIN, P., COTE, J.C., NGUYEN, V.C., FOUBERT, C., BOUE, A., KAPLAN, J.C., JUNIEN, C. (1984 ) The beta chorionic gonadotropin-beta luteinizing gene clone maps to human chromosome, *Hum Genet*, **67(2)**: 174-177.
- KAGAN, K.O., WRIGHT, D., BAKER, A., SAHOTA, D., NICOLAIDES, K.H. (2008). Screening for trisomy 21 by maternal age, fetal nuchal translucency thickness, free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **31(6)**: 618–624.
- KENNER, C., DREYER, L.A. (2000). Prenatal and Neonatal Testing and Screening: A Double-Edged Sword. *Nursing Clinics of North America*, **35 (3)**: 627-642.
- 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)**: 531-8.
- KRANTZ, D.A., HALLAHAN, T.W., ORLANDI, F., BUCHANAN, P., LARSEN, J.W. JR, MACRI, J.N. (2000). First-trimester Down syndrome screening using dried blood biochemistry and nuchal translucency. *Obstet Gynecol*, **96(2)**: 207-13.

- KRISTENSEN, T., OXVIG, C., SAND, O., MOLLER, N.P., SOTTRUP-JENSEN, L. (1994). Amino acid sequence of human pregnancy-associated plasma protein-A derived from cloned cDNA. *Biochemistry*, **33(6)**: 1592–1598.
- KURTZMAN, J.T., WILSON, H., RAO, C.V. (2001). A proposed role for hCG in clinical obstetrics, *Semin Reprod Med.*, **19(1)**: 63-68.
- LAURSEN, L.S., OVERGAARD, M.T., SØE, R., BOLDT, H.B., SOTTRUP-JENSEN L., GIUDICE LC, CONOVER, C.A., OXVIG, C. (2001). Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) cleaves insulin-like growth factor binding protein (IGFBP)-5 independent of IGF: Implications for the mechanism of IGFBP-4 proteolysis by PAPP-A. *FEBS Lett*, **504(1-2)**: 36–40.
- LAWRENCE, J.B., OXVIG, C., OVERGAARD, M.T., SOTTRUP-JENSEN, L., GLEICH, G.J., HAYS, L.G., YATES, J.R. 3rd, CONOVER, C.A. (1999). The insulin-like growth factor (IGF) dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA*, **96(6)**: 3149-3153.
- 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.
- LIN, T.M., GALBERT, S.P., KIEFER, D., SPELLACY, W.N., GALL, S. (1974). Characterization of four human pregnancy-associated plasma proteins. *Am. J. Obstet. Gynecol.* **118(2)**: 223-236.
- MACINTOSH, M.C., ILES, R., TEISNER, B., SHARMA, K., CHARD, T., GRUDZINSKAS, J.G., WARD, R.H., MULLER, F. (1994). Maternal serum human chorionic gonadotropin and pregnancy associated plasma protein A, markers for fetal Down's syndrome at 8-14 weeks. *Prenat Diagn.*, **14(3)**: 203-208.
- MACRI, J.N., KATSURI, R.V., KRANTZ, D.A., COOK, E.J., MOORE, N.D., YOUNG, J.A., ROMERO, K., LARSEN, J.W. J.R. (1990). Maternal serum Down's syndrome screening: Free beta-protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. *Am J Obstet Gynaecol.* **163(4 Pt 1)**: 1248-1253.
- MACRI, J.N., SPENCER, K., AITKEN, D., GARVER, K., BUCHANAN, P.D., MULLER, F., BOUE, A. (1993). First-trimester free beta (hCG) screening for Down syndrome. *Prenat Diagn.*, **13(7)**: 557-562.
- MALONE, F.D., WALD, N.J., CANICK, J.A., BALL, R.H., NYBERG, D.A., COMSTOCK, C.H., BUKOWSKI, R., BERKOWITZ, R.L., GROSS, S.J., DUGOFF, L., CRAIGO, S.D., TIMOR-TRITSCH, I.E., CARR, S.R., WOLFE, H.M., DUKES, K., BIANCHI, D.W., RUIDNICKA, A.R., HACKSHAW, A.K., LAMBERT-MESSERLIAN, G., WALD, N.J., D-ALTON, M.E. (2005). First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. First- and second-trimester evaluation of risk (FASTER) Research Consortium. *N Engl J Med.*, **353(19)**: 2001-2011.

- MARUO, T., MATSUO, H., MURATA, K., MOCHIZUKI, M. (1992). Gestational age-dependent dual action of epidermal growth factor on human placenta early in gestation. *J Clin Endocrinol Metab.*, **75(5)**: 1362-1367.
- MERKATZ, I.R., NITOWSKY, H.M., MACRI, J.N., JOHNSON, W.E. (1984). An association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet and Gynaecol.* **148(7)**: 886-94.
- MICHAILIDIS, G.D., ECONOMIDES, D.L. (2001). Nuchal translucency measurement and pregnancy outcome in karyotypically normal fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **17(2)**: 102-105.
- MICHIE, S., SMITH, D., MARTEAU, T.M. (1999). Prenatal Tests: How Are Women Deciding? *Prenatal Diagnosis*, **19(8)**: 743-748.
- MILLER-LINDHOLM, A.K., LABENZ, C.J., RAMEY, J., BEDOWS, E., RUDDON, R.W. (1997). Human chorionic gonadotropin-beta gene expression find trimester placenta. *Endocrinology*, **138(12)**: 5459-5465.
- MISANOVIC, V., JONUZI, F., BISCEVIC, E., UZICANIN, S., VEGAR, S. (2002). The Patau syndrome. *Med Arh*, **56(3 Suppl 1)**: 42-43.
- MORRIS, J.K., WALD, N.J., WATT, H.C. (1999). Fetal loss in Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.*, **19(2)**: 142-5.
- MORSSINK, L.P., SIKKEMA-RADDATZ, B., BEEKHUIS, J.R., DE, WOLF, B.T., MANTINGH, A. (1996). Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels but not with elevation MSAFP levels. *Prenatal Diagn.*, **16(9)**: 845-851.
- MUELLER, R.F., YOUNG, I.D. (1995). EMERY'S ELEMENTS of MEDICAL GENETICS, Ninth Edition, *Churchill Livingstone*, 207-275 pp.
- NAYLOR, S.L., CHIN, W.W., GOODMAN, H.M., LALLEY, P.A., GRZESCHIK, K.H., SAKAGUCHI, A.Y. (1983). Chromosome assignment of genes encoding the alpha subunits of glykoprotein hormones in man and mouse, *Somatic Cell Genet.*, **9(6)**: 757-770.
- NAZER, J., EAGLIN, M.A., CIFUENTES, L. (1998) Incidence of Down syndrome at a University hospital Ma. Of Chile: A 25- years record: 1972-1977, *Rev Med Chil*, **126(4)**: 383-390.
- NICOLAIDES, K.H. (2004). The 11–13+6 weeks scan. Fetal Medicine Foundain. London.
- NICOLAIDES, K.H. (2005). First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol*, **29(4)**: 190-4.

- NICOLAIDES, K.H., AZAR, G., BYME, D., MANSUR, C., MARKS, K. (1992a). Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. *BMJ*. **304(6831)**: 867-9.
- NICOLAIDES, K.H., AZAR, G., SNIJDERS, R.J., GOSDEN, C.M. (1992b). Fetal nuchal oedema: associated malformations and chromosomal defects. *Fetal Diagn Ther*, **7(2)**: 123-31.
- NICOLAIDES, K.H., BRIZOT, M.L., SNIJDERS, R.J. (1994 ). Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for fetal trisomy in the first trimester of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, **101(9)**: 782-6.
- NICOLAIDES, K.H., SNIJDERS, R.J., GOSDEN, C.M., BERRY, C., CAMPBELL, S. (1992c). Ultrasonographically detectable markers of fetal chromosomal abnormalities. *Lancet* **340(8821)**: 704-7.
- NUSSBAUM, R.L., MCLINNES, R.R., WILLARD, H.F. (2001). Genetics in medicine. Thomson&Thomson, W.B. Saunders Company, Philadelphia.
- OVERGAARD, M.T., BOLDT, H.B., LAURSEN, L.S., SOTTRUP-JENSEN, L., CONOVER, C.A., OXVIG, C. (2001). Pregnancy-associated plasma protein-A2 (PAPP-A2), a novel insulin-like growth factor-binding protein-5 proteinase, *J. Biol. Chem.*, **276(24)**: 21849–21853.
- OVERGAARD, M.T., HAANING, J., BOLDT, H.B., OLSEN, I.M., LAURSEN, L.S., CHRISTIANSEN, M., GLEICH, G.J., SOTTRUP-JENSEN, L., CONOVER, C.A., OXVIG, C.(2000). Expression of recombinant human pregnancy-associated plasma protein-A and identification of the proform of eosinophil major basic protein as its physiological inhibitor. *J Biol Chem.*, **275(40)**: 31128-33.
- OXVIG, C., SAND, O., KRISTENSEN, T., KRISTENSEN, L., SOTTRUP-JENSEN, L. (1994). Isolation and characterization of circulating complex between human pregnancy-associated plasma protein-A and proform of eosinophil major basic protein. *Biochim Biophys Acta*, **1201(3)**: 415-23.
- ÖZTÜRK, M., MILUNSKY, A., BRAMBATI, B., SACHS, E.S., MILLER, S.L., WANDS, J.R. (1990). Abnormal maternal levels of hCG subunits in trisomy 18. *American J Med Genet.*, **36(4)**: 480-483.
- PALOMAKI, G.E., KNIGHT, G.J., McCARTHY, J.E., HADDOW, J.E., DONHOWE, J.M. (1997). Maternal serum screening for Down's syndrome in United States: a 1995 survey. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, **176(5)**: 1046-1051.
- PANDYA, P.P., SNIJDERS, R.J., JOHNSON, S.P., DE, LOURDES, BRIZOT, M., NICOLAIDES KH.(1995). Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. *BJOG*, **102(12)**: 957–62.

- PATAU, K., SMITH, D.W., THERMAN, E., INHORN, S.L., WAGNER, H.P. (1960). Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. *Lancet*, **1(7128)**: 790-793.
- PETER, A., BENN<sup>1\*</sup>, JONATHAN, M., CLIVE<sup>2</sup>, ROXANNE, COLLINS<sup>1</sup>. (1997). Medians for second-trimester maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein, human chorionic gonadotropin, and unconjugated estriol; differences between races or ethnic groups. *Clinical Chemistry*, **43(2)**: 333–337.
- QIN, Q.P., CHRISTIANSEN, M., OXVIG, C., PETTERSSON, K., SOTTRUP-JENSEN, L., KOCH, C., NØRGAARD-PEDERSEN, B. (1997). Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP) complex in firsttrimester maternal serum screening for Down syndrome. *Clin Chem.*, **43(12)**: 2323-32.
- REID, K.B., DAY, A.J., (1989). Structure-function relationships of the complement components, *Immunol Today*, **10(6)**: 177– 180.
- REYNOLD, T.M, VRANKEN, G., VAN, NUETEN, J. (2006). Weight correction of MoM values which method? *J Clin Pathol.*, **59(7)**: 753-8.
- SAHOTA, D.S, LEUNG, T.Y., FUNG, T.Y., CHAN, L.W., LAW, L.W., LAU, T.K. (2009). Medians and correction factors for biochemical and ultrasound in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **33(4)**: 387-93.
- 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)**: 258-62.
- SHUTTLEWORTH, G.E. (1909). Mongolian imbecility. *Br Med J* . **2**: 661-5.
- SNIJDERS, R.J., NOBLE, P., SEBIRE, N., SOUKA, A., NICOLAIDES, K.H. (1998). UK Multicentre Project on assessment of risk of trisomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10–14 weeks of gestation. Fetal Medicine Foundation First Trimester Screening Group. *Lancet*, **352(9125)**: 343–6.
- SNIJDERS, R.J., SEBIRE, N.J., NICOLAIDES, K.H. (1995). Maternal age and gestational age specific risks for chromosomal defects. *Fetal Diag Ther*, **10(6)**: 356–67.
- SNIJDERS, R.J., SUNBERG, K., HOLZGREVE, W., HENRY, G., NICOLAIDES, K.H. (1999). Maternal age and gestation specific risk for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **13(3)**: 167-70.
- SNIJDERS, R.J.M., NICOLAIDES, K.H. (1996). Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. *The Parthenon Publishing Group.*, London and New York.

- SOARES, D.C., GERLOFF, D.L., SYME, N.R., COULSON, A.F., PARKINSON, J., BARLOW, P.N. (2005). Large-scale modelling as a route to multiple surface comparisons of the CCP module family. *Protein Eng Des Sel.*, **18(8)**: 379-388.
- SPENCER, K., CROSSLEY, J.A., GREN, K., WORTHINGTON, D.J., BROWNBILL, K., AITKEN, D.A. (1999a). Second trimester levels of pregnancy associated plasma protein-A in cases of trisomy 18. *Prenat Diagn.*, **19(12)**: 1127-1234.
- SPENCER, K., HEATH, V., EL-SHEIKHAH, A., ONG, C.Y., NICOLAIDES, KH. (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)**: 365-9
- SPENCER, K., LIAO, A.W., SKENTOU, H., CICERO, S., NICOLAIDES, K.H. (2000). Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free betahCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn.*, **20(6)**: 495-499.
- SPENCER, K., MACRI, J.N., AITKEN, D.A., CONNOR, J.M. (1992). Free beta-hCG as first-trimester marker for fetal trisomy. *Lancet* **339(8807)**: 1480.
- SPENCER, K., SOUTER, V., TUL, N., SNIJDERS, R., NICOLAIDES, K.H. (1999b). A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free b-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **13(4)**: 231-7.
- SPENCER, K., SPENCER, C.E., POWER, M., DAWSON, C., NICOLAIDES, K.H., (2000). Screening for chromosomal abnormalities in the first trimester using ultrasound and maternal serum biochemistry in a one stop clinic: A review of three years prospective experience. *BJOG*, **110(3)**: 281-6.
- SPENCER, K., WALLECE, E.M., RITOE, S.(1996). Second trimester dimeric inhibin A in Down's syndrome screening. *Prenat Diagn.*, **16(12)**: 1101-1110.
- STENMAN, U.H., TIITINEN, A., ALFTHAN, H., VALMU, L. (2006). The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Human Reproduction Update*, **12(6)**: 769-784.
- SUN, I.Y., OVERGAARD, M.T., OXVIG, C., GIUDICE, L.C. (2002). Pregnancyassociated plasma protein A proteolytic activity is associated with the human placental trophoblast cell membrane. *J Clin Endocrinol Metab.*, **87(11)**: 5235-5240.
- SZOBO, J., GELLEN, J. (1990). Nuchal fluid accumulation in trisomy 21 detected by vaginosonography in first trimester. *Lancet*, **336(8723)**: 1133.
- TANRIVERDİ, H.A., ÇINAR, E. (2004). Brinci Trimester Tarama Testleri. *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ed: ÇİCEK, M.N., AKYÜREK, C., ÇELİK, Ç., HABERAL, A. *Ankara: Güneş Kitabevi*. 247-264.



- THILAGANATHAN, B., KHARE, M., WILLIAMS, B., WATHEN, N.C. (1998). Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **12(2)**: 112-4.
- THORNTON, G., CARTMILL, R.S., WILLIAMS, J., HOLDING, S., LILFORD, R.J. (1991). Clinical experience with the triple test for Down's syndrome screening. *J.Perinat.Med.*, **19(3)**: 151-154.
- TOMER, Y., HUBER, G.K., DAVIES, T.F. (1992). Human chorionic gonadotropin (hCG) interacts directly with recombinant human TSH receptors. *J Clin Endocrinol Metab.*, **74(6)**: 1477-9.
- TUL, N., SPENCER, K., NOBLE, P., CHAN, C., NICOLAIDES, K. (1999). Screening for trisomy 18 by fetal nuchal translucency and maternal serum free b-hCG and PAPP-A at 10-14 weeks of gestation. *Prenatal Diagnosis*, **19(11)**: 1035-1042.
- VAN, LITH, J.M., PRATT, J.J., BECKHUIS, J.R., MANTINGH, A. (1992). Second-trimester maternal serum immunoreactive inhibin as a marker for fetal Down's syndrome. *Prenat Diagn.*, **12(10)**: 801-806.
- VILLE, Y., LALONDRELLE, C., DOUMERC, S. DAFFOS, F., FRYDMAN, R., OURY, J.F., DUMEZ, Y. (1992). First trimester diagnosis of nuchal anomalies:significance and fetal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **2(5)**: 314-6.
- WALD, N., STONE, R., CUCKLE, H.S., GRUDZINSKAS, J.G., BARKAI, G., BRAMBATI, B., TEISNER, B., FUHRMANN, W. (1992). First trimester concentrations of pregnancy associated plasma protein A and placental protein 14 in Down's syndrome. *BMJ*, **305(6844)**: 28.
- WALD, N.J., CUCKLE, H.S., DENSEM, J.W., NANCHAHAL, K., CANICK, J.A., HADDOW, J.E., KNIGHT, G.J., PALOMAKI, G.E. (1988a). Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*, **95(4)**: 334-341.
- WALD, N.J., CUCKLE, H.S., DENSEM, J.W., NANCHAHAL, K., ROYSTON, P., CHARD, T., HADDOW, J.E., KNIGHT, G.J., PALOMAKI, G.E., CANICK, J.A. (1988b). Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. *British Medical Journal*, **297(6653)**: 883-887.
- WALD, N.J., DENSEM, J., GEORGE, L., MUTTUKRISHNA, S., KNIGHT, P.G. (1996a). Prenatal screening for Down's syndrome using inhibin A as a serum marker. *Prenat Diagn.*, **16(2)**: 143-153.
- WALD, N.J., GEORGE, L., SMITH, D., DENSEM, J.W., PETTERSON, K. (1996b). Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. International Prenatal Screening Research Group. *Br J Obstet Gynaecol*, **103(5)**: 407-12.

- WALD, N.J., HACKSAW, A.K. (2000). Advances in antenatal screening for Down's syndrome. *Baillier's Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. **14(4)**: 563-580.
- WALD, N.J., HACKSHAW, A.K. (1997). Combining ultrasound and biochemistry in first trimester screening for Down's syndrome. *Prenat Diagn.*, **17(9)**: 821-829.
- WALD, N.J., HUTTLY, W.J., HENNESS, C.F. (1999a). Down's syndrome screening in the UK in 1998. *Lancet*, **354(9186)**: 1264.
- WALD, N.J., WATT, H.C., HACKSHAW, A.K. (1999b). Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med.*, **341(7)**: 461-467.
- WAPNER, R., THOM, E., SIMPSON, J.L., PERGAMENT, E., SILVER, R., FILKINS, K., PLATT, L., MAHONEY, M., JOHNSON, A., HOGGE, W.A., WILSON, R.D., MOHIDE, P., HERSHEY, D., KRANTZ, D., ZACHARY, J., SNIJDERS, R., GREENE, N., SABBAGHA, R., MACGREGOR, S., HILL, L., GAGNON, A., HALLAHAN, T., JACKSON, L. (2003). First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med.*, **349(15)**: 1405-13.
- WARKANY, J., PASSARGE, E., SMITH, L.D. (1966). Congenital malformations in autosomal trisomy syndromes. *Am J Dis Child*, **112(6)**: 502-17.
- WEISZ, B., RODECK, C.H.(2006).An update on antenatal screening for Down's syndrome and specific implications for assisted reproduction pregnancies. *Hum Reprod Update*, **12(5)**: 513-518.
- WENSTROM, K.D., OWEN, J., BOOTS, L., ETHIER, M. (1995). The influence of maternal weight on chorionic gonadotropin in the multiple-marker screening test for fetal down syndrome. *AM J Obstet Gynecol*, **173(4)**: 1297-1300.
- YILMAZ ADNAN. (2009). Erzurum Bölgesinde üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Derg.*, **7(2)**: 37-4.
- ZOPPI, M.A., IBBA, R.M., FLORIS, M., MONNI, G.(2001). Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol*, **18(6)**: 649-51.