

TC  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI

**PRENATAL TANIDA ÜÇLÜ TESTİN ÖNEMİ VE  
HAFTALARA GÖRE MoM DEĞERLERİ**

DOKTORA TEZİ

Dr. Mahmut Selman YILDIRIM

Danışman  
Prof. Dr. Aynur Acar

KONYA-2000

## İÇİNDEKİLER

1.GİRİŞ	1
2.LİTERATÜR BİLGİ	3
2.1.Üçlü test	3
2.1.1. Üçlü tarama testi ne zaman yapılmalıdır	4
2.1.2. Ulm- İndex	4
2.2. Üçlü testte kullanılan Parametreler	5
2.2.1. Alfa-feto protein (AFP)	5
2.2.2. İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin- hCG )	8
2.2.3. Serbest Östriol (Unkonjuge Estriol- uE3)	9
2.3. Maternal Serum Taramasında Kullanılabilen Diğer Parametreler	10
2.3.1. İnhibin A	10
2.3.2. Hamileliğe Özgü Beta -1 Glikoprotein (Pregnancy spesifik beta-1 glikoprotein - SP <sub>1</sub> )	11
2.3.3. İnsan Plasental Laktojen (Human Plasental Laktojen-HPL)	11
2.3.4. Hamileliğe Özgü Plazma Protein A ( Pregnancy Associated Plasma Protein A. PAPP-A)	12
2.4. Üçlü Test İle Değerlendirilebilen Sendromlar	12
2.4.1. Nöral Tüp Defektleri (NTD)	12
2.4.2. Down Sendromu	14
2.2.3.Trizomi 18	14
2.5. Üçlü Test Ve Diğer Hastalıklar	15
2.6. Üçlü Testi Etkileyen Faktörler	15.
2.6.1 Kilo	15
2.6.2. Sigara	16
2.6.3.Gebelik Haftası	16

**KISALTMALAR**

<b>MoM</b>	Ortalama median değer (multiple of median)
<b>NTD</b>	Nöral Tüp Defektleri
<b>AFP</b>	Alfa-feto protein
<b>HCG</b>	İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin)
<b>uE3</b>	Serbest Östriol (Unkonjuge Estriol)
<b>SP<sub>1</sub></b>	Hamileliğe Özgü Beta-1 Glikoprotein (Pregnancy spesifik beta-1 glikoprotein )
<b>HPL</b>	İnsan Plasental Laktojen (Human Plasental Laktojen-HPL)
<b>PAPP-A</b>	Hamileliğe Özgü Plazma Protein A (Pregnancy Associated Plasma Protein A)

2.6.4. İnsüline Bağımlı Şeker Hastalığı	16
2.6.5. İkiz Gebelik	17
2.6.6. Hamilelik Sayısı	17
2.6.7. Anne Yaşının Hormonlara Etkisi	18
2.6.8. Irk	18
2.6.9. İn vitro Fertilizasyonlu (İVF) Gebelikler	18
2.6.10. Anne Yaşı	19
2.6.11 Plasental Mosaizm	19
2.6.12. Vaginal Kanama	19
2.7. Ultrason ve Üçlü test	20
3.MATERYAL ve METOD	21
3.1. Olgu seçimi	21
3.2. Metod	22
3.3. Kullanılan Cihaz ve Malzeme	23
3.4 Değerlendirme	23
4.BULGULAR	25
5.TARTIŞMA ve SONUÇ	43
6.ÖZET	52
7.SUMMARY	54
8.LİTERATÜR LİSTESİ	56
9.ÖZGEÇMİŞ	74
10.TEŞEKKÜR	75

## GİRİŞ

Tarih boyunca anomalili fetuslar aileler ve toplumlar için büyük problemler oluşturmuştur. Son zamanlara kadar fetusun intrauterin yaşamı dokunulmaz olduğu düşünülerek, yalnızca anne hasta olarak kabul ediliyordu. Kavram olarak anne için iyi olan, fetus için de iyi idi. Konjenital ve kromozomal anomalili bebeklerin, yaşama şansını kazandıkları döneme gelmeden düşükle sonlanması arzu edilirdi.

Son otuz yılda bu konuda çok ilerleme kaydedilmiştir. Artık gebe annenin yanında fetusun durumunun da incelenmesine başlanılmıştır. Fetus ikinci hasta durumundadır ve bu hasta genellikle annesinden çok daha fazla risk altındadır. Geliştirilen çeşitli metotlarla fetusun gelişiminin izlenmesi ve prenatal dönemde anomalilerin tespiti amaçlanmaktadır. Bu anomalileri tespit için izlenen metotlara prenatal tanı yöntemleri denilmektedir.

Prenatal tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ile bazı kalıtsal hastalıkların taşıyıcılarının saptanması, yeni doğanlarda tedavi edilebilecek konjenital anomalilerin doğumdan önce tespiti ve ciddi problemlere sahip fetusların selektif eliminasyonunun sağlanması için toplumsal tarama çalışmaları yapılmaktadır. Bu dönemde fetustaki konjenital anomalilerin tespit edilmesi; fetal prognozu, doğum şeklini ve doğum sonrasındaki yaklaşımı şüphesiz etkileyebilecektir.

Anne karında fetusa ait hastalıklar teşhis edilirken “önce zarar vermeme” ilkesi doğrultusunda anne ve çocuğa zarar vermeden tanıyı destekleyecek, kolay, ucuz ve çabuk sonuç verebilen tarama testleri düşünülmüştür. Bu amaçla uygulanan yöntemlerden birisi, üçlü test adı da verilen maternal serumdaki  $\alpha$ -feto protein (AFP),  $\beta$ -İnsan Koryonik Gonadotropin ( $\beta$  hCG) ve Serbest Östriol ( $uE3$ ) düzeylerinin bir arada değerlendirildiği testtir.

Brock ve Sutcliffe (1972), çalışmalarında maternal serum AFP düzeylerinin nöral tüp defektlerinde arttığını, Merkatz ve ark (1983) ise fetal Down sendromunda maternal AFP'nin anlamlı bir şekilde düştüğünü göstermişlerdir. Down sendromlu gebeliklerde maternal serumda bulunan başka biyokimyasal maddelerin de dengesiz sentezlenebileceği düşüncesi ile farklı yönlerde çalışmalar gelişmiştir. Bogard ve ark (1987), Down sendromlu hamilelerde  $\beta$  hCG düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu; Canick ve ark (1988)'da maternal uE3 düzeyinde düşüş olduğunu göstermişlerdir. Maternal yaşın Down sendromlu hastalarda önemli bir etken olduğu öteden beri bilinmektedir. Ayrıca bu üç testin anne yaşıyla çok zayıf korelasyon göstermesi nedeniyle üç marker ve anne yaşı bir arada değerlendirilip, prenatal ön tanı amacıyla, hamilelerde üçlü test adı ile kullanılmaya başlanmıştır.

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

Bu çalışmanın amacı Konya ilinde 16-20 gebelik haftalarındaki hamilelerde üçlü tarama testi için bir ortalama median değer (MoM-multiple of median) belirleyip Down Sendromu ve Nöral Tüp Defektlerinin prenatal olarak tanınmasına yardımcı olmaktır.

## 2. LİTERATÜR ÖZETİ

### 2.1. Üçlü test

Nöral Tüp Defektlerinin % 95'i ile Down sendromlu olgular, herhangi bir etiolojiyle doğrudan ilişkilendirilmeyen genetik defektlerdir (Cuckle ve ark 1984, Burton 1989, Rose ve Elias 1997). Bu hastalıkları taşıyan bireylerin çoğu, hikayelerinde benzer öyküsü olmayan ve bebeğin etkilenmesi için bilinen belirli bir sebebi olmayan annelerden doğmaktadır (Barkai ve ark 1996 b, Mavrou ve ark 1998). Üçlü tarama testi, sağlıklı hamilelerde geniş bir popülasyon taraması sonucu elde edilen ortalamaları kullanarak, bebeğinin belirli doğum anormalliklerine sahip olması ihtimali diğerlerinden fazla olan kadınları saptamaya yönelik bir tarama testidir. Bu test ile bir endikasyon basamağı oluşturularak prenatal tanıdaki invaziv testlerin (amniosentez) kullanımının en aza indirilmesi amaçlanmaktadır (Wald ve ark 1988, Kaffe ve Hsu 1992, Dar va ark 1996)

İki ayrı araştırmacı grubu tarafından (Wald ve Cuckle, 1988; Norgaard-Petersen ve ark 1990) 1980'lerin sonlarında üçlü testin sistematik olarak pratikte uygulanabileceği gösterilmiştir. Wald ve Cuckle (1988)'in öne sürdüğü sistemde, olasılık oranları metodu kullanılarak anne serum değerleri, median değerler ile karşılaştırılmıştır. Norgaard-Petersen ve ark. (1990) ise diskriminans analizini kullanarak risk değerini hesaplamıştır.

Wald ve Cuckle'ın öne sürdüğü sistem, uygulanabilirliğinin kolaylığı ve doğru sonuçları nedeniyle daha fazla kabul görmüştür. Bu metotta anne serumunda hamilelik nedeniyle artmış olan AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 düzeylerinin her gebelik haftasına ait sabit değerlerinden söz edebilmek için kısaca MoM (multiple of median) ifadesi kullanılmaktadır. Gebeliğin 16-20. haftalarının her biri için oluşturulan median değer 1 MoM olarak kabul edilir. Bu MoM değerlerinden sapmalar (0.50 MoM, 2.00 MoM

3.16 MoM gibi) fetusta bazı hastalıkların olup olmadığının göstergesi olarak değerlendirilmektedir. (Kellner ve ark 1995a, Barkai ve ark 1996b ). Örneğin, Down sendromlu fetus taşıyan hamilelerde AFP median ortalaması (0,7 MoM) ve uE3 median ortalaması (0.75 MoM) düzeylerine düşerken,  $\beta$  hCG median ortalama düzeyinin arttığı (2,00 MoM); Nöral Tüp Defektlerinde ise AFP median ortalama düzeylerinin (2,00 MoM) olduğu bir çok araştırmacı tarafından belirlenmiştir (Bogart ve ark 1991, Rose ve Mennuti 1993, Owen ve ark 1994, Wenstrom ve ark 1995).

### 2.1.1. Üçlü tarama testi ne zaman yapılmalıdır?

Hamileliğin farklı dönemlerinde yapılan test çalışmaları sonucunda üçlü testin 16-20., ideal olarak ise 16-18. gebelik haftalarında yapılması gerektiği bildirilmiştir (Macri ve ark 1993, Carroll 1994). Bu dönemde her üç parametrenin, normal popülasyon ile riskli grup arasındaki dağılımları ve belirleyicilik değerleri en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Polamaki ve ark 1993, Berry ve ark 1997). Aynı durum maternal serum AFP ile, Nöral Tüp Defekti riskini belirlerken de geçerlidir (Aitken ve ark 1993). Bu dönem, hastanın psikolojisi ve tıbbi müdahaleler yönünden de önemlidir. Burada unutulmaması gereken, tecrübe ve her laboratuvarın kendi optimal koşullarını sağlamasıdır (Muller ve Boue 1990, Aydınli 1992, Burton ve ark 1993, Polamaki ve ark 1997).

### 2.1.2. Ulm- İndex.

Bartels ve Sancken (1994) ile Zwahr ve ark (1996), üçlü teste ek olarak Ulm index adlı bir programın kullanılmasını önermişlerdir.  $Ulm-index = \beta$  hCG MoM x 2 / AFP MoM x 2 x uE3 dir. Adı geçen araştırmacılar, bu hesaplama ile yanlış pozitif oranlarında hafif bir düşüş olduğunu ve 35 yaş üzerindeki hamilelerde üçlü teste ek olarak uygulandığında Down sendromlu gebelikleri tespit etmede yararlı olduğunu bildirmişlerdir.



## **2.2. Üçlü testte kullanılan Parametreler**

### **2.2.1. Alfa-feto protein (AFP)**

Üçlü testte kullanılan birinci değer AFP'dir. AFP, 1956 yılında Bergstrant ve Czar tarafından protein elektroforezi metodu ile fetal serumdan elde edilmiştir. AFP Albümine benzer bir protein olup molekül ağırlığı 69.000 daltondur. Bu proteini kodlayan genin 4. kromozomun uzun kolunda lokalize olduğu belirlenmiştir (Chen ve ark 1995, Yeh ve ark 1996). Fetusta erken dönemde yolk salkta sentezlenir. Birinci trimester sonlarına doğru yolk salk dejenerasyona ve atreziye uğradığından fetal karaciğer en önemli sentez yeri olur. Abelev ve Elfort (1982), AFP'nin diğer bir kaynağının gastrointestinal sistem olduğunu öne sürmüştür.

AFP, fetusta dominant serum proteini ve normal insandan çok daha yüksek konsantrasyondadır. Fonksiyonu hala tam olarak belirlenememekle birlikte anti-AFP'nin yenidoğan farelerde abortus, meningomyelose ve ovumda gelişme bozukluğu gibi patolojilerin oluşmasına yol açtığı gösterilmiş ve organogenesis için gerekli bir protein olduğu kabul edilmiştir (Berkel ve ark 1973). Bunun yanında AFP'nin hormon taşıma görevi ve bebeğin annede kalmasını sağlayan hücre ve humoral bağışıklığı baskılayan, bir protein olduğu da düşünülmektedir (Ross ve Elias 1997).

AFP gebelerde ilk trimesterde fetal karaciğerde yapıldıktan sonra safra, kan, periton ve plevra sıvısı gibi vücut sıvılarına geçer. Daha sonra idrara geçerek amniyotik sıvıya atılır. Amniotik sıvıdan fetal yutma ve deriden difüzyon yolu ile emilerek ve fetus tarafından tekrar geri alınır. Geri alınan AFP gastrointestinal sistem yoluyla kana geçer ve dolaşımına bu şekilde devam eder. Amniotik sıvıdaki AFP ikinci trimesterden sonra fetal serumdaki AFP'ye paralel olarak azalır (Elias ve Simpson 1992).

Fetal karaciğerde yapılan AFP, embriyonik hayatın ilk döneminden 30. haftaya kadar her hafta % 10'luk bir artış gösterir (Elias, ve Simpson 1992). Çocukta üretilen AFP'nin % 1'i amniotik sıvıya, bunun da % 1'i difüzyon yoluyla anne serumuna geçmektedir. Normal hamileliklerde maternal serum AFP düzeyleri ortalama sınırlar içerisindeydir. Her hafta için oluşturulan MoM değerleri standart düzeydedir. Down sendromu için yapılan çalışmalarda ise AFP değerleri normalin altındadır (Wald ve ark 1992, Cheng ve ark, Norgaard-Petersen ve ark 1994, Hsu ve ark 1996). Nöral Tüp Defektlerinde ise bu MoM değerinin en az iki kat yükseldiği tespit edilmiştir ( Barford ve ark 1985, Erlen ve ark 1992, Erhan ve ark 1994, Jorgensen 1995 ). Bununla beraber aşağıda belirtilen sebeplerin AFP değerlerini yükselttiği bildirilmiştir (Elias ve Simpson 1992, Aydınlı K 1992).

#### Anne Kaynaklı Nedenler

- 1- Endojen biyolojik faktörler: Düşük maternal ağırlık ve siyah ırk
- 2- Tümöral oluşumlar: Hepatoma, Karaciğer metastatik tümörleri, Germ hücreli tümörler, Primer gastroentestinal sistem karsinomları

3- İnfeksiyöz nedenler: Hepatit, Sitomegalovirus, Parvovirus

4- AFP nin kalıtsal yüksekliği

5- Diğerleri. Ataksi telenjektazi, Kistik fibrozis, Herediter tirozinemi

#### B-Fetal kaynaklı nedenler

1-Nöral tüp defektleri

2-Pilonidal kist

3-Özefajial yada intestinal obstrüksiyon

4-Karaciğerde nekroz

5- Kistik higroma

6-Sakrokoksikal teratom

7-Abdominal duvar defektleri. (omfalosel ve gastroşisis)

8- Üriner Obstrüksiyonlar

9 – Böbrek anomalileri

10-Konjenital nefroz. (Fin sendromu)

11-Osteogenesis imperfekta

12- Konjenital deri defektleri

13-Düşük doğum ağırlığı

14-Oligohidroamnios

15-Çoğul gebelik

16-Plasental anomaliler

17-Açıklanamayan yükseklikler

NTD, gastroşisis gibi anormalilerde AFP'nin yükselmesinin nedeni fetal serum ya da beyin-omurilik sıvısının doğrudan amniotik sıvıya geçmesidir (Adair ve ark 1996, Forrester ve Merz 1999). Omfalosel ve gastroşisis için maternal serum AFP'nin MoM değerleri normal ortalamanın çok (4-7 kat) üzerindedir. Gastroşisis'te AFP'nin % 77 ye kadar varan belirleyiciliği vardır (Adair ve ark 1996).

Konjenital nefroz ve polikistik böbrekte böbrek emilimi bozulduğu için (Heinonen ve ark 1996), fetal ölüm durumunda fetusa ait dokuların otolizi sonucu AFP düzeyi artmaktadır. Tümöral dokularda tümörün kendisi AFP sentez etmektedir. Duedonal ve özefagial atrezilerde fetal yutmanın olmaması, Turner sendromunda ise Kistik Higroma ile birlikte görülmesi nedeniyle maternal serum AFP düzeyi yükselmektedir (Lambert ve ark 1999).

### 2.2.2. İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin-hCG)

Üçlü testin ikinci parametresi İnsan Koryonik Gonadotropinin  $\beta$  alt ünitesidir. hCG gebelik sırasında yapılan glikoprotein yapısında bir hormon olup, esas olarak plasentanin sinsityotrofoblastlarından sentezlenmektedir. Bir alfa ( $\alpha$ ) ve bir beta ( $\beta$ ) alt ünitesinden oluşmuştur. Glikoproteinin  $\alpha$  alt ünitesini kodlayan genin kromozom 6'nın üzerinde lokalize olduğu tespit edilmiştir (Naylor ve ark 1983). Bu gen hCG'nin yanısıra follikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinize hormon (LH) ve troid stimüle edici hormonun (TSH) da  $\alpha$  alt ünitelerini kodlamaktadır (Julier ve ark 1984). HCG'nin  $\beta$  alt ünitesini kodlayan genlerin ise kromozom 19'un uzun kolu üzerinde yer aldığı belirlenmiş ve 6 adet, promotor bölgesi farklı gen lokusu olduğu gösterilmiştir. Fakat bu genlerden ikisi aktif olarak okunmaktadır.  $\beta$  hCG için neden 2 adet aktif gen olduğu halen belli değildir (Miller -Lindhom ve ark.1997). Ancak gebelikteki fazla hCG üretimi için bunun gerekli olduğu varsayılmaktadır (Erk 1996).

Gebeliğin ilk haftasından itibaren hCG üretimi hızla artmakta ve gebeliğin 10. haftasında en üst düzeyine ulaşmaktadır (100.000IU/ml). Daha sonra yavaşça azalarak 120. günde en düşük değerine iner. Bundan sonra annede plazma düzeyleri 20.000 IU/ml civarında kalır (Koloğlu 1996).

Üçlü test için yapılan çalışmalarda (Spencer ve ark 1992, Haddow ve ark 1995) daha küçük molekül olan  $\beta$  hCG'nin duyarlılığı  $\alpha$  hCG'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle tarama testinde  $\beta$  alt ünitesi kullanılmaktadır. Human Koryonik Gonadotropinin  $\beta$  alt ünitesi Down sendromu olası tanısı için kullanılan en önemli göstergedir (Bogard ve ark 1991, Muller ve Bussieres 1996). Down sendromlu hamilelerde  $\beta$  hCG için ortalama MoM değerinin 2.00'nin üzerinde olduğu tespit edilmiştir (Thornton ve ark 1991, Wenstrom ve ark 1995) . Son yıllarda yapılan çalışmalarda (Beaman ve ark 1995, Kellner ve ark 1995b, Knight ve ark 1998),  $\beta$  hCG'nin bir alt grubu olan serbest  $\beta$  hCG düzeyinin Down sendromundaki etkileri araştırılmış ve serbest  $\beta$  hCG'nin  $\beta$  hCG ile ilişki gösterdiği, özellikle birinci trimester taramalarında serbest  $\beta$  hCG'nin  $\beta$  hCG'den daha duyarlı olduğu ileri sürülmüştür.

### 2.2.3. Serbest Östriol (Unkonjuge Estriol- uE3)

Üçlü testte kullanılan üçüncü parametre Serbest Östrioldür. Hamilelerde fetal adrenalden sentezlenen dehidroepiandrostedion sülfat fetal karaciğere gelip 16 hidroksi dehidroepiandrostedion sülfata daha sonra da Östriole dönüşür ve plasenta yoluyla anne dolaşımına verilir (Kologlu 1996, Bal ve ark 1996). Normal fetusta adrenaller günde 200 mg'ın üzerinde dehidroepiandrostedion sülfat sentezler. Bu değer annede sentezlenenin yaklaşık on katıdır. E3 sentezi ilk kez dokuzuncu haftada fetusun adrenal bezinden prekürsörlerin salınımı ile başlar. Bu sentez 31. haftaya kadar yükselerek bir plato çizer, daha sonra doğuma kadar artmaya devam eder (Erk 1996).

E3 tayini için en önemli sorun, gün içinde değerlerindeki oynama ve ayrıca kortikosteroidler ile antibiyotik kullanımından etkilemesidir. Bunun için çevre koşullarından etkilenmeyen serbest östriol (unkonjuge östriol-uE3) ölçümü daha güvenlidir (Erk 1996).

Serbest E3'ün, Down sendromlu hamileliklerde fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak 0.79 MoM değerine kadar düştüğü gösterilmiş ve uE3'ün Down sendromlu gebeliklerin taranmasında kriter olabileceği düşünülmüştür (Canick ve ark 1988,).

Bir grup araştırmacı ise östriol değerlerinin hamileliğin ilerlemesi ile arttığını bu özellikliğin ikinci trimesterde AFP ile bir korelasyon gösterdiğini (Dar ve ark 1996), AFP nöral tüp defeklerinde de bir parametre olarak kullanıldığından östriol'un tarama testinde önem arz etmediğini, gereksiz olduğunu savunmuşlardır (Crossley ve ark 1993). Fakat yapılan araştırmalar sonucunda taramaya uE3'ün eklenmesinin yanlış (+) oranlarını düşürdüğü ve böylece amniosenteze gidecek hasta sayısının azalmasına neden olduğu belirlenmiştir (Wald ve ark 1994, Larsen ve ark 1998). Ayrıca maternal serum tarama programlarında AFP ve  $\beta$  hCG ile tanı değeri % 57 iken östriolun eklenmesi ile bu değerin % 65'e çıktığı bildirilmiştir (Knight ve ark 1998).

### **2.3. Maternal Serum Taramasında Kullanılabilen Diğer Parametreler**

#### **2.3.1. İnhibin A**

İnhibin A, overler ve testisin yanı sıra plasentada da yapılan bir glikoproteindir. Plasenta İnhibini FSH sekresyonunu baskılayarak gebelik esnasında ovulasyonu engeller (Kologlu 1996). İnhibinin A ve B olmak üzere 2 formu mevcuttur. Her ikisinin de  $\alpha$  alt üniteleri aynı,  $\beta$  alt üniteleri birbiriyle ilişkili olmakla beraber farklıdır. Her alt ünitenin bir mRNA'sı vardır. İnhibin, granüloza hücrelerinden salgılanmakla birlikte,  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinin mRNA'ları hipofizdeki gonadotrof hücrelerde bulunur (Wallace ve ark 1996).

İnhibin, üçlü testte  $\beta$  hCG ile korelasyon gösteren bir bileşiktir. Down

sendromunu tanıma için dördüncü parametre olarak eklendiğinde üçlü testin güvenilirliğinde % 3-5 arasında bir artış sağlayacağı bildirilmektedir (Wald ve ark 1994). Birinci trimesterde  $\beta$  hCG'nin çok yüksek seviyede olması nedeniyle, bir tarama programı oluşturulduğunda inhibinin daha değerli bir test olabileceği düşünülmektedir (Spencer ve ark 1996, Wheller ve Sinosich 1998). Ayrıca diabetik hamilelerde diğer testlere göre daha doğru veriler gösterdiği belirtilmiştir (Wald ve ark 1996 a ). Şu anda tartışılan konu finansal etkisinin getirdiği tanı değeri-maliyet karşılaştırmasıdır (Wald ve ark 1996 b).

### **2.3.2. Hamileliğe Özgü Beta-1 Glikoprotein (Pregnancy spesifik beta-1 glikoprotein - SP<sub>1</sub>)**

Plasentada üretilen SP<sub>1</sub>'in tam fonksiyonu bilinmemektedir Bu ürünü kodlayan genin 19 nolu kromozomun uzun kolu üzerinde yer aldığı bildirilmiştir (Teglund ve ark 1994). Tarama testi olarak Down sendromu için yapılan çalışmalarda (Brock ve ark 1990, Elias ve Simpson 1992), SP<sub>1</sub>'in  $\beta$  hCG ile korelasyon gösterdiği; fakat  $\beta$  hCG kadar etkili olmadığı düşünülmektedir. Bunun yanı sıra tarama testinde ek bir avantaj getirebileceğini ileri süren çalışmalar da mevcuttur (Petrocik ve ark 1990).

### **2.3.3. İnsan Plasental Laktojen (Human Plasental Laktojen-HPL)**

Sinsityotrofoblastlardan salınan , insüline ters etkiye sahip bir hormondur. Bu hormona ait olan gen, kromozom 17 üzerinde haritalanmıştır. Tarama testi olarak yapılan çalışmalarda çok farklı sonuçlar elde edildiğinden Down sendromu maternal serum taraması için anlamlı bir değer gibi gözükmemektedir (Elias ve Simpson1992).

### **2.3.4. Hamileliğe Özgü Plazma Protein A (Pregnancy Associated Plasma Protein A [PAPP-A])**

PAPP-A plasentanın sinsityotrofoblastları tarafından sentezlenen bir proteindir. Bu proteini kodlayan genin kromozom 9'un uzun kolunda lokalize olduğu tespit edilmiş (Silahtaroglu ve ark 1993) fakat mRNA'sının hangi hücrelerde sentezlendiği hala bilinmemektedir (Overgaard ve ark 1999). Wheller ve Sinosich (1998), birinci trimester için bir tarama programı oluşturulduğunda PAPP-A'nın değerli bir parametre olabileceğini bildirmişlerdir. İlk trimesterde PAPP-A değerleri ile birlikte ultrasonla nukkal kalınlığa bakıldığında Down sendromunu yakalama oranının üçlü test kadar yüksek olabileceğini bildirmişlerdir (Wald ve Watt 1996, Berry ve ark 1997, Spencer 2000). Ayrıca ilk trimesterde serbest  $\beta$  hCG-PAPP-A kombinasyonunun Down sendromlu hamilelikleri % 60 oranında tespit edebileceği ve birinci trimesterde Trizomi 18 vakalarını yakalamada da faydalı olacağı öne sürülmüştür (Tul ve ark 1999, Canick ve Kellner 1999).

## **2.4. Üçlü Test İle Değerlendirilebilen Hastalık ve Sendromlar**

### **2.4.1. Nöral Tüp Defektleri (NTD)**

Nöral tüp defektleri beyin ve omuriliği oluşturacak olan nöral ektodermal taslaktan orijin alan nöral tüpün 24-28. günler arasında tamamen kapanamaması sonucu oluşan bir hastalık grubudur (Erhan ve ark 1994). NTD'nin intrauterin etkiler ve henüz kesin olarak bilinmeyen çevresel ve genetik faktörlerin bileşimi sonucu ortaya çıktığı düşünülmektedir (Nurluoğlu ve ark 1991, Ross ve Elias 1997).

Türkiye'de NTD insidansı % 0,26 olarak bildirilmiştir. [anensefeli 1.6/1000, spina bifida 0.4/1000, meningomyelosel 0.2/1000] (Nurluoğlu ve ark 1991, Başar ve ark



1995). Bu insidans İngiltere'de % 0,1 (Carroll 1994), Yeni Zellanda'da % 0.094 (Borman ve Cryer 1993), Kuzey Amerika'da ise % 0.21 (Brazcau ve ark 1992) olarak tespit edilmiştir. Görüldüğü üzere bölge ve etnik yapıya göre NTD sıklığında farklılıklar mevcuttur.

NTD'nin görülme sıklığının kızlarda biraz daha yüksek olduğu bildirilmiştir. (Journel ve ark 1986, Van Rootselaar 1993). NTD sıklığı mevsime göre de değişim göstermektedir. Örneğin, ilkbahar aylarında doğanlarda bu tür defektlerde artış olduğu bildirilmiştir (Buccimazza ve ark 1994, Wu ve ark 1995). NTD'li olguların % 90'ında aile anamnezi yoktur. Bir çift, NTD'li bir çocuğa sahipse ikinci çocuğun NTD'li doğma ihtimali % 2-5 arasında olmaktadır (Carroll 1994). Eğer ikinci kez böyle bir çocuğu olmuşsa bu oran % 10'un üzerine çıkmaktadır. Ayrıca anomaliye sahip kardeşi olanların da yüksek risk taşıdığı bilinmektedir (Erhan ve ark 1994). Bunun yanında maternal folik asit eksikliği ve hamilelik esnasında valproik asit kullanılmasının da NTD'nin ortaya çıkma oranını artırdığı bildirilmiştir (Andrew ve ark 1992, Mooij ve ark 1993, Espinasse ve ark 1996).

Maternal serum AFP düzeyinin yüksek olması NTD için tanısal öneme sahiptir (Thiagarajah ve ark 1995, Ross ve Elias 1997). Bu yüksekliğin sebebi, AFP'nin açık olan nöral tüpten amniotik sıvıya daha çok salınması ve bunun da difüzyon yoluyla annenin kanına daha yüksek konsantrasyonlarda geçmesidir. Anne serumunda AFP düzeyi ne kadar yükselirse nöral tüp defekti riski o kadar artmaktadır (Başer ve ark 1995).

Amniyotik sıvıda AFP ve asetil kolin esterase düzeylerine bakılarak nöral tüp defektleri % 95 oranında tespit edilebilir (Carroll 1994). Bu metodlarla birlikte ultrasonun kullanılmasıyla nöral tüp defektlerinin tamamına yakınına prenatal tanı koyma imkanı olmaktadır (Rodriguez ve ark 1997).

### 2.4.2 Down Sendromu

Down sendromu 21 nolu kromozomun trizomisi ile karakterize bir genetik hastalıktır. Bu sendrom ilk kez 1866 yılında Langton Down tarafından klinik olarak tanımlanmış ve 1959'da Lejeune ve ark 21. kromozoma bağlı sayısal kromozom anomalisine bağlı olduğunu göstermişlerdir (Başaran 1999). Yeni doğan canlı bebekte yaklaşık olarak 1/800 oranında görülmektedir. Toplumda sıklıkla görülen bu sendromun prenatal tanısının konması önem arz etmektedir (Cuckle ve ark 1987, Nazer ve ark 1998).

Down sendromlu fetusların intrauterin gelişimleri geri kalmaktadır. Bu geri kalış sonucunda AFP fetal üretimin azlığına, E3 de karaciğerden sentezi esnasında fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak düşmektedir (Bal ve ark 1995).  $\beta$  hCG deki yükseklik ise plasentanın fonksiyonel bozukluğu sonucu oluşmaktadır (Morssink ve ark 1996). Üçlü testte temel mekanizma bu üç parametrenin Down sendromundaki farklılıklarının belirlenmesi esasına dayanmaktadır.

### 2.2.3. Trizomi 18

Bu sendrom 18 numaralı kromozomun üç adet bulunması sonucu ortaya çıkan ve multipl anomalilerle kendini gösteren bir genetik hastalıktır (Başaran 1999).

Trizomi 18 için üçlü test taramalarında ortalama median değerleri AFP'nin 0.75MoM,  $\beta$  hCG'nin 0.55MoM ve uE3'ün 0.60 MoM olduğu bildirilmiştir (Bal ve ark 1996, Yankowitz ve ark 1998). Bu sendromda her üç parametrenin de ortalamanın altında olduğu görülmektedir. Bu durum üçlü tarama testinde trizomi 18'in değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur.  $\beta$  hCG nin Down sendromunda yüksek, Trizomi 18 de düşük bulunmasının sebebi bu sendromlu fetusu taşıyan annenin

plasentasının yapısal olarak küçük olması nedeniyle buradan sentezlenen  $\beta$  hCG nin azalmasına bağlanmaktadır (Tul ve ark 1999).

## **2.5. Üçlü Test Ve Diğer Hastalıklar**

İkinci trimester AFP yüksekliği erken doğum, preeklamsi ve fetal gelişme geriliği olan çocuklarda daha siktir (Kabukçu ve ark 1996). Fetal aneuploidilerde de AFP düzeyi yüksek olabilmektedir (Thiagarajah ve ark 1995). Dış gebeliklerde AFP 6.5 MoM değerine,  $\beta$  hCG'nin ise 4.68 MoM değerine yükseldiği bildirilmiştir (Bombard ve ark 1994). Hidropik Turner sendromunda da artmış  $\beta$  hCG değerlerinin varlığı gösterilmiştir. (Laundon ve ark 1996, Saller ve ark 1996).

## **2.6. Üçlü Testi Etkileyen Faktörler.**

### **2.6.1 Kilo**

Annenin kilosu arttıkça üçlü testte kullanılan analitlerin seviyelerinde azalmalar olduğu bildirilmiştir (Wald ve ark 1992, Bartels ve ark 1993). Annenin ağırlığı arttıkça plazma miktarının arttığı, buna bağlı olarak da dilüsyon etkisi ortaya çıktığı ve böylece kullanılan analitlerin düzeyinin düştüğü öne sürülmüştür (Wenstrom ve ark 1995, Watt ve Wald 1998). Bogard ve ark (1991), özellikle  $\beta$  hCG seviyelerindeki oynamaların fazla olduğunu ve tarama testinde bu konunun dikkate alınması gerektiğini vurgulamışlardır. Bu düşmenin istatistiksel olarak anlamlı seviyeye ulaşmadığı, fakat yanlış pozitif oranlarında oynamalara sebebiyet verdiği, bu nedenle kilosu yüksek bayanlara anne ağırlığının etkisini ortadan kaldıran kilo düzeltme formülünün uygulanmasının yararlı olacağı öne sürülmüştür (Kennedy ve ark 1999). Wenstrom ve ark (1995) ise bu kilo ayarlama formülünün Down sendromunu ortaya çıkarmada bir etkisinin olmadığını belirtmişlerdir.

### **2.6.2. Sigara**

Bernstain ve ark (1989),  $\beta$  hCG düzeylerinin sigara içenlerde düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu düşüklük, tarama programıyla Down sendromlu hastaları ortaya çıkarmada önemli bir etki yaratmamakla birlikte, içilen sigara dozu ile birlikte artmaktadır (Bremme ve ark 1990). Ayrıca sigara içenlerde AFP düzeylerinde hafif artış, östriol düzeylerinde de hafif düşme gözlenmektedir (Bartels ve ark 1993). AFP'deki artış ve östrioldeki düşüş % 3 düzeylerindedir (Polamaki ve ark 1993a). Sonuçta sigara içenlerde tarama programının ayrı değerlendirilmesinin yararlı olacağı öne sürülmektedir (Hafner ve ark 1999).

### **2.6.3. Gebelik Haftası.**

Down sendromu için gerçekleştirilen taramalarda biyokimyasal değerler kullanırken ölçümler fetus yaşına oranlanır. Çünkü anne serum düzeyleri 2. trimesterde her hafta için AFP ve uE3'de % 10 artış,  $\beta$  hCG'de % 10 azalış gösterir. Gebelik haftasının yanlış tayini, oluşturulan MoM değerleri doğrultusunda yanlış sonuçların ortaya çıkmasına yol açacaktır. Ultrason ve son adet tarihinin birlikte değerlendirilip gestasyonel yaşın doğru tahmini, üçlü testin performansını arttıracak ve amniosentezlerin oranını azaltacaktır (Wald ve ark 1992, Benn ve ark 1997).

### **2.6.4. İnsüline Bağımlı Şeker Hastalığı**

İnsülinin, AFP ve  $\beta$  hCG seviyelerini düşürerek yanlış pozitif oranını % 0.8 arttırdığı gösterilmiştir (Elias ve Simpson 1992). uE3 ise bu durumdan daha az etkilenmekte ve bu grup için değerlendirmede ön plana çıkan ve önem kazanan bir parametre olmaktadır (Polamaki ve ark 1994). Sonuçta insüline bağımlı diabetlerde özellikle  $\alpha$ -feto protein ortalamalardan sapsmalara sebep olmaktadır. (Crossley ve ark

1996). Ancak özellikle diabetik annelerde NTD ve majör konjenital malformasyonlar daha sık görülmektedir. AFP de NTD nin prenatal tanısının vazgeçilmez bir parçasıdır. Bu nedenle malformasyonların tanısında yalnızca ikinci trimesterde ölçülen markerlerin yerinin tartışılır olduğu; bunun yanında detaylı bir ultrasonografik incelemenin de yapılması gerektiği vurgulanmaktadır (Lockwood ve ark 1987).

### **2.6.5. İkiz Gebelik**

İkiz gebeliklerde AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 değerleri normalin üzerine çıkmaktadır (Bogart ve ark 1991, Wald ve Densem 1994). Bu grup için oluşturulan MoM değerleri neticesinde Down sendromlu gebelikleri belirleme oranının % 51 olduğu; bunun da ikiz gebelikte maternal serum taraması değerlendirilmesi için yetersiz kaldığı belirtilmektedir (Spencer 1994). İkinci trimester inhibin A seviyeleri ikiz gebeliklerde daha belirleyici olabilmektedir (Watt ve ark 1996). Ayrıca ikiz gebeliklerde nöral tüp defektleri normalden daha fazla görülmektedir. Bu durumda üçlü teste yardımcı olması açısından detaylı bir ultrasonun gerekliliği vurgulanmaktadır (Johnson ve ark 1990).

### **2.6.6. Hamilelik Sayısı**

Hamilelik sayısının hormonlar üzerine etkisi konusunda değişik bulgular vardır. AFP, inhibin A, uE3 düzeyleri için hamilelik sayısının bir önemi olmadığı, fakat hCG seviyelerinin her gebelik için % 3.1 düşüş gösterdiği bildirilmiştir . Nullipar hamileliklerde hCG seviyeleri multiparlara göre daha yüksektir (Wald ve Watt 1996). Barkai ve ark (1996b), multigravidlerde AFP değerlerinin primigravidlere göre % 5 düşük, östriol % 3 düşük ve hCG değerlerinin ise farklılık göstermediğini ifade etmişlerdir. Bir başka çalışmada (Spencer 1995) ise hCG değerleri primigravidlerde multigravidlere göre % 6 daha yüksek olarak bulunmuştur.

### **2.6.7. Anne Yaşının Hormonlara Etkisi**

Anne yaşının artmasının serum değerlerinde herhangi bir değişikliğe yol açmadığı (Cuckle ve ark 1998), AFP'nin her on yıl için % 4'lük bir düşüş gösterdiği, ancak bu düşüşün tarama testine olan etkisinin ihmal edilebilir düzeyde olduğu kabul edilmektedir (Wald ve Watt 1996).

### **2.6.8. Irk**

Yapılan araştırmalar ırklar arasında hormonal farklar mevcut olduğunu göstermektedir. Amerika'da yapılan çalışmalarda (Bogart ve ark 1991, Watt ve ark 1996) siyah ırka mensup kadınların AFP değerlerinin beyaz ırka göre % 22,  $\beta$  hCG değerlerinin ise % 19 oranında daha fazla olduğu gösterilmiştir. Tayvan toplumunda yapılan bir çalışmada (Hsu ve ark 1996) da özellikle Çin'li kadınların AFP ve  $\beta$  hCG değerlerinde beyaz ırka göre farklılık gösterdiği tespit edilmiştir.

### **2.6.9. İn vitro Fertilizasyonlu (İVF) Gebelikler**

İn vitro fertilizasyon için verilen hormonal preparatların maternal serum  $\beta$  hCG ve uE3 düzeylerinde değişmelere sebep olduğu, ancak AFP düzeyini etkilemediği öne sürülmektedir. Örneğin tedavide kullanılan klomifen sitrat preparatlarının  $\beta$  hCG ve uE3 değerlerinde anlamlı bir artışa, pergonalin ise bu değerlerde belirgin bir azalışa neden olduğu belirtilmiştir. (Barkai ve ark 1996 a). Ribbert ve ark (1996) ise IVF gebeliklerde  $\beta$  hCG düzeylerinde önemli bir artış; AFP düzeylerinde de önemli bir azalış tespit etmişlerdir. Ayrıca donör yumurtası ile fertilize edilenlerde, kendi yumurtası ile fertilize edilenlere göre daha belirgin farklılıklar olduğu belirtilmektedir (Barkai ve ark 1996).

### **2.6.10. Anne Yaşı**

İleri anne yaşının Down sendromu için en önemli risk faktörü olduğu bilinmektedir (Bal ve ark 1995, Bahado ve ark 1998). Örneğin anne 20 yaşında iken Down sendromlu çocuğa sahip olma riski 1/1538 iken; 40 yaşında bu risk 1/129'a yükselmektedir.(Elias ve Simpson 1992) Maternal yaşla birlikte üçlü test kullanıldığında Down sendromlu hamilelikleri tespit etme oranı yükselmektedir. Özellikle 35 yaş üzerindeki hamilelerde yaşa bağlı riskin yüksek olması ve üçlü testte yanlış negatif bulgular riski nedeni ile amniosentez kesin endikasyon olarak görülmektedir (Başer ve ark 1995).

### **2.6.11 Plasental Mosaizm**

Plasental mosaizm tanısı almış normal hamileliklerde tarama testi pozitif olan olguların oranı % 54 olarak saptanmıştır (Morssink 1996). Bu durum özellikle  $\beta$  hCG seviyelerindeki yükseklikten kaynaklanmaktadır. AFP değerlerinde ise herhangi bir değişiklik kaydedilmemiştir. Bu nedenle açıklanamayan  $\beta$  hCG yüksekliklerinde plasental mosaizm düşünülmesi önerilmektedir (Tantravahi ve ark 1996, Morssink ve ark 1996).

### **2.6.12. Vajinal Kanama**

Down sendromlu hamileliklerde vajinal kanamanın 1.7 kat daha fazla olduğu; ancak vajinal kanamanın tarama testlerinin performansını % 1'den daha az artırdığı bildirilmiştir (Cuckle ve ark 1994).

## 2.7. Ultrason ve Üçlü test

Ultrasonografi rutin gebelik takibinin ayrılmaz bir parçasıdır. Gerek ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler, gerekse uygulayıcıların fetus ultrasonografisindeki deneyim ve birikimlerinin artması sayesinde fetusa ait bir çok anomali ve sendrom ultrason ile tanımlanabilir duruma gelmiştir.

Üçlü test ile birlikte ultrasonografik anomalilerin tespiti, tanı koyma oranlarını yükseltmektedir (Yagel ve ark 1998). Örneğin, humerus uzunluğunun serum değerleri ile birlikte değerlendirilmesinin yalnızca üçlü testin değerlendirilmesine göre daha üstün tanı değerine sahip olduğu bildirilmiştir (Bahado ve ark 1998). Nitekim Lockwood ve ark (1987), biparietal çap/femur uzunluğu oranının tarama programlarının duyarlılığını artırdığını saptamışlardır. Ancak Owen ve ark (1994) ise femur uzunluğunun Down sendromlu fetuslardaki tanı değerine etkisinin önemsiz olduğunu belirtmişlerdir. Nyberg ve ark (1995), anormal ultrasonografik bulguların Down sendromu tanı oranını 5.6 kat artırdığını; Wald ve ark (1992) ise normalde % 65 tanısal öneme sahip üçlü testin ultrason ile desteklenmesiyle Down sendromu tanı oranının % 72 ye çıktığını belirtmişlerdir.



### 3.MATERYAL ve METOD

#### 3.1. Olgu Seçimi

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim dalı bünyesinde Mayıs 1997 – Aralık 1999 tarihleri arasında yürütülen bu çalışmaya fakültemize ve Konya merkez sağlık ocaklarına başvuran 16- 20 gebelik haftasındaki toplam 925 hamile kadın dahil edildi. Olguların son adet tarihini doğru hatırlamalarına dikkat edildi. Hatırlamayanların ultrason sonuçları esas alındı. Özellikle ultrason ile son adet tarihi karşılaştırılarak hastaların gebelik haftaları tam ve net olarak tespit edilmeye çalışıldı. Gebelik haftaları, tamamlanmış hafta dikkate alınarak saptandı. Örneğin onaltıncı haftanın ilk gününden onaltıncı haftanın altıncı gününe kadar olan süre onaltıncı hafta olarak değerlendirildi. Gebelik haftası belirlenemeyenler ise bu çalışmanın dışında bırakıldı. Çalışmaya aldığımız grubun yaşları 18 ile 40 arasında değişmekte idi. Çalışma grubu tartılarak yüksek kilolu hamileler ayrı olarak değerlendirildi. Akraba evliliği, daha önceki düşükleri, kromozom anomalili doğum öyküsünün olup olmadığı, kaçınıcı hamileliği olduğu, şeker hastalığının varlığı, adetlerinin hamile kalmadan önce düzenli olup olmadığı, sigara kullanımı eşi ve kendi ailesinde zeka özürülü ve malformasyonlu çocuk varlığı sorgulanarak, her biri için ayrı formlar dolduruldu. Normal sağlıklı tekiz hamileliklerde her gebelik haftası için maternal serum AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 değerleri saptandı. AFP değerleri IU/ml ,  $\beta$  hCG mIU/ml , uE3 ng/ml olarak verildi. Tüm olguların değerleri median değerlerinin katları olarak ifade edildi. Sigara içen, adetleri düzensiz olan, şeker hastası olup insülin kullanan ve anomalili çocuk doğuran hamile bayanların sonuçları oluşturulan median değerlerinin dışında tutuldu. Bu özelliklere sahip hamile bayanların sonuçları ile normal hamilelerin sonuçları karşılaştırıldı.

### 3.2. Metod

Hamile bayanların anamnezi alındıktan sonra uygun şartlar altında 10 cc venöz kan alındı. Plastik tüplere aktarıldı. Yarım saat kadar pıhtılaşmaya bırakılan kan örnekleri 2000 rpm de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrıştırıldı. Ayrıştırılan taze serumlarda Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi rutin Biyokimya laboratuvarında AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 düzeyleri belirlendi. Ayrıştırma işleminden sonra o gün çalışılmayacak serumlar  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  de donduruldu ve 1-2 gün içinde çalışmaya alındı. Kit yokluğu nedeniyle bu süreden daha fazla bekletilen serumlar ise değerlerin farklı çıkması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı.

AFP ve  $\beta$  hCG değerlerini belirlemek için Chemiluminescence, uE3 için ise Radio İmmüno Assay (RIA) sistemi kullanıldı.

Radyo İmmüno Assay (RIA) ve Chemiluminescence metodları birbirine benzer metodlardır. RIA metodu antikor-antijen bağlanması prensibine dayanır. Hormona bağlanan işaretli bir radyoizotop kullanılır. Bu izotop çoğu zaman  $I^{125}$  dir. Deney ortamına istenen hormonun antikorunu,  $I^{125}$  ile işaretlenmiş hormon ve test edilecek materyal konur. Oluşan antikor antijen kompleksi Gamma sayacı ile sayılır. Elde edilen değerler standart eğriden değerlendirilerek serumdaki hormon miktarı hesaplanır. Chemiluminescence metodunda ise işaretleyici madde olarak radyoizotop yerine reaksiyona girdiğinde ışık yayan madde (kemilüminesan madde) kullanılır. Işık yoğunluğu lüminometre adı verilen cihazlarda ölçülür. Gamma sayaçlarda her çeşit kit kullanabilinirken lüminometreler genelde kite bağımlıdır. Her firmanın cihazı sadece kendi kitini okur.İki yöntem arasında duyarlılık açısından belirgin bir fark olmamasına rağmen Chemiluminescence yöntemi daha hassas ve radyoaktif madde kullanılmaması nedeniyle daha güvenlidir.

### **3.3. Kullanılan Cihaz ve Malzeme**

#### **3.3.1 Alfa-feto protein**

Ölçüm aleti : ACS 180 plus CIBA-Corning, seri no 5797, yıl 1995, (ABD)

Kit : AFP Chiron Diagnostics Katalog No:116272

#### **3.3.2 İnsan Koryonik Gonadotropin ( $\beta$ hCG)**

Ölçüm aleti : ACS 180 plus CIBA-Corning, seri no 5797, yıl 1995, (ABD)

Kit :  $\beta$ HCG Chiron Diagnostics Katalog No:672310 veya 672311

#### **3.2.3.Serbest Östriol (uE3)**

Kullanılan alet : DPC Gambyt CR (Countur) 1989 (ABD)

Kit: DSL 3700 Diagnostic Systems Laboratories Inc Katalog No: 77598-4217

### **3.4 Değerlendirme**

Çalışma grubuna dahil edilen tüm gebelerin 16.-20. gebelik haftalarında her üç hormon için maternal serum düzeylerinin median değerleri hesaplandı. Bu değerler yaş ile kombine edilerek bireysel risk değerine ulaşıldı. Down sendromu riski 1/250 den düşük olan gebeler rutin gebelik takibine alındı. Down sendromu riski 1/250 den yüksek olanlarda ultrason ile gebelik yaşı kontrol edildi. Gebelik haftası hatalı tespit edilenlerde test tekrarlandı. Gebelik haftası doğru hesaplananlara ise genetik danışma ve prenatal tanı önerildi. NTD riski için maternal serum AFP ortalaması 2,5 MoM dan düşük olan gebeler normal rutin takibe alındı. 2,5 MoM dan yüksek olanlara detaylı bir ultrasonografi önerildi. Genetik danışma verildi. Doğan bebeklerin fiziksel muayene ile herhangi bir malformasyona sahip olup olmadığı tespit edildi. Elde edilen sonuçlara göre

veriler kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. S.P.S.S. 8,0 for Windows programı yardımıyla istatistik analiz yapıldı. Değerlerin özeti ortalama  $\pm$  Standart Sapma şeklinde verildi. İki grubun karşılaştırılmasında, parametrik şartlar sağlanmışsa Student t testi sağlanamadığı durumlarda ise Maun-Whitney U testi uygulandı.



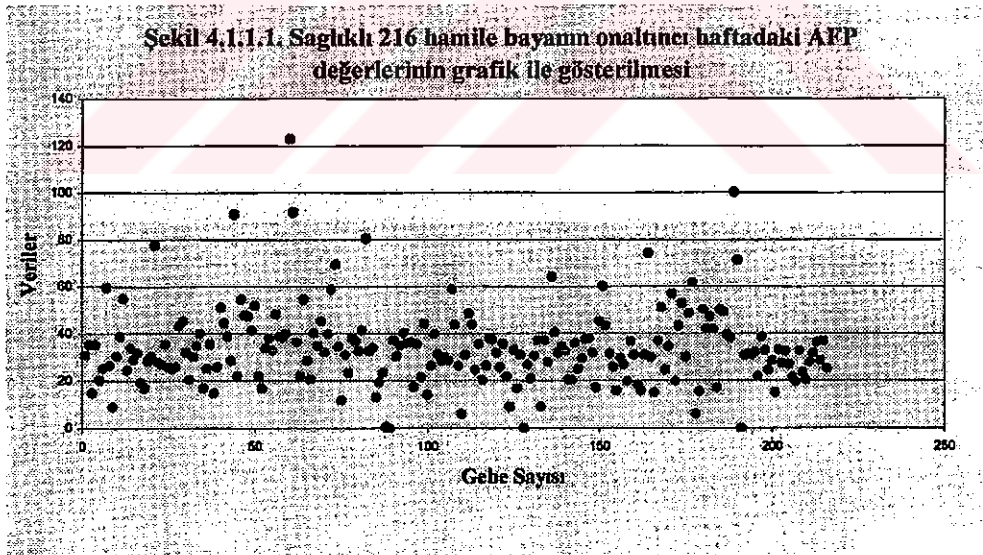
## 4.BULGULAR

Bu çalışmada optimum koşullara uyan 16-20 gebelik haftasındaki 925 hamile kadında AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 düzeyleri belirlenerek her haftaya ait MoM değerleri oluşturuldu. Bunun yanı sıra üçlü test serum düzeylerinde farklılıklar yarattığı öne sürülen kilo, sigara kullanma alışkanlığı, akraba evliliği, gebelik sayısı gibi faktörlerin MoM değerleri üzerine etkileri saptanmaya çalışıldı.

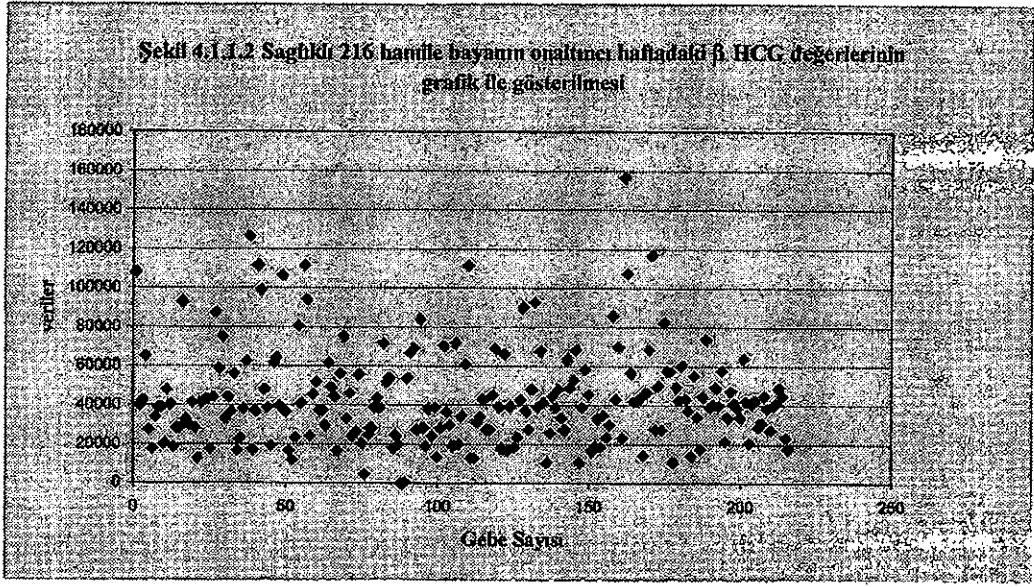
### 4.1.MoM Değerleri

#### 4.1.1 Onaltıncı Hafta

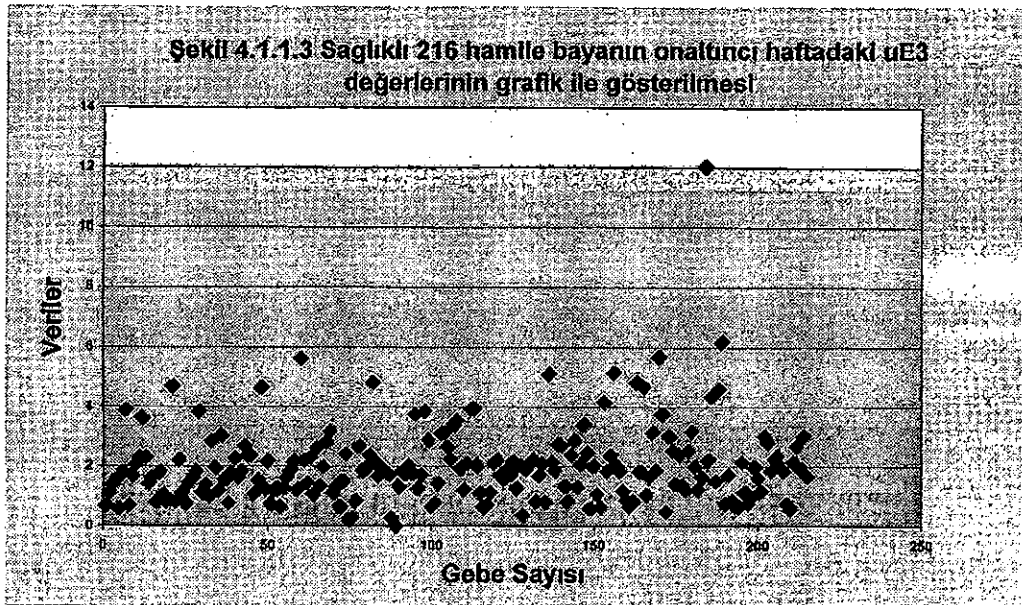
Onaltıncı hafta için sağlıklı 216 hamile değerlendirmeye alındı. Bu bireyler için AFP MoM'u 33,1 IU/ ml bulundu. AFP için en yüksek değer 74,3 IU/ ml ,en düşük değer ise 6,00 IU/ ml idi. Değerlerin 15 ile 35 IU/ ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onaltıncı haftadaki AFP değerleri Şekil 4.1.1.1 de verilmiştir.



Onaltıncı hafta için  $\beta$  hCG MoM'u 43998,6 mIU/ml bulundu.  $\beta$  hCG için en yüksek değer 108021 mIU/ ml, en düşük değer ise 11893 mIU/ml idi. Değerlerin 20.000 ile 40.000 mIU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onaltıncı haftadaki  $\beta$  hCG değerleri Şekil 4.1.1.2 de verilmiştir.

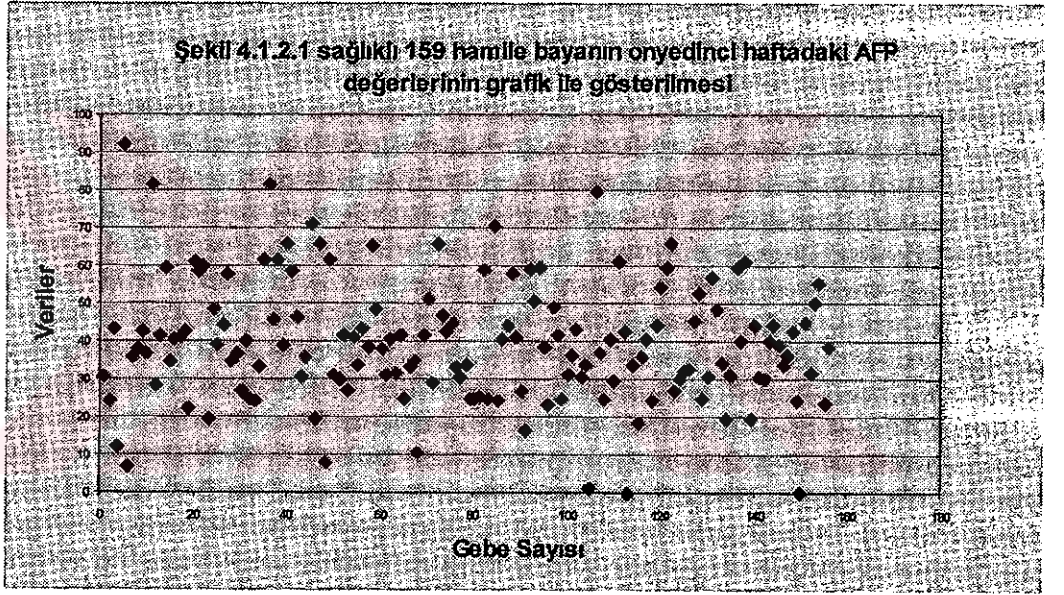


Onaltıncı hafta için uE3 MoM'u 1,95 ng/ml bulundu. uE3 için en yüksek değer 3,95 ng/ml, en düşük değer ise 0,27 ng/ml idi. Değerlerin 1,2 ile 2,2 ng/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait 16. haftadaki uE3 değerleri Şekil 4.1.1.3 de verilmiştir.

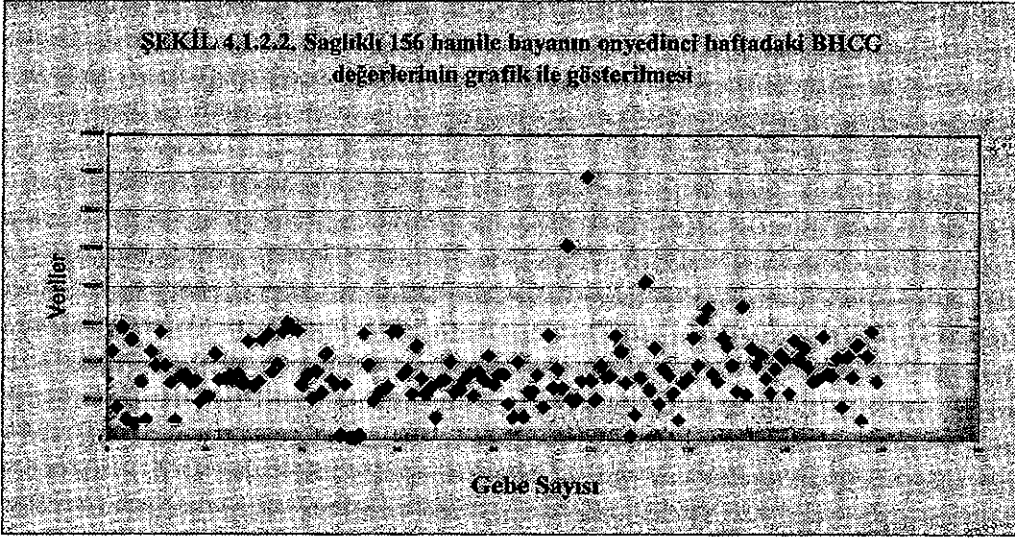


#### 4.1.2. Onyedinci Hafta

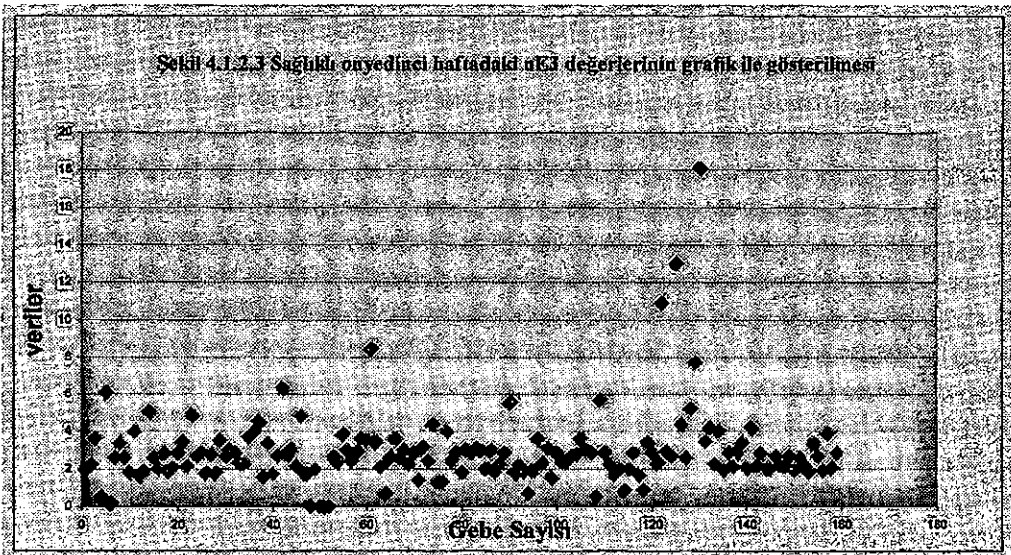
Onyedinci hafta için 159 sağlıklı hamile bayan değerlendirmeye alındı. Bu bireyler için AFP MoM'u 39,6 IU/ml bulundu. AFP için en yüksek değer 70,8 IU/ml, en düşük değer ise 6,9 IU/ml idi. Değerlerin 25-45 IU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onyedinci haftadaki AFP değerleri Şekil 4.1.2.1 de verilmiştir.



Onyedinci hafta için  $\beta$  hCG MoM 36893.0 mIU/ml bulundu. 17. hafta  $\beta$  hCG için en yüksek değer 82641 mIU/ml, en düşük değer ise 11718 mIU/ml idi. Değerlerin 20000 ile 40000 mIU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onyedinci haftadaki  $\beta$  hCG verileri Şekil 4.1.2.2.gösterildi.



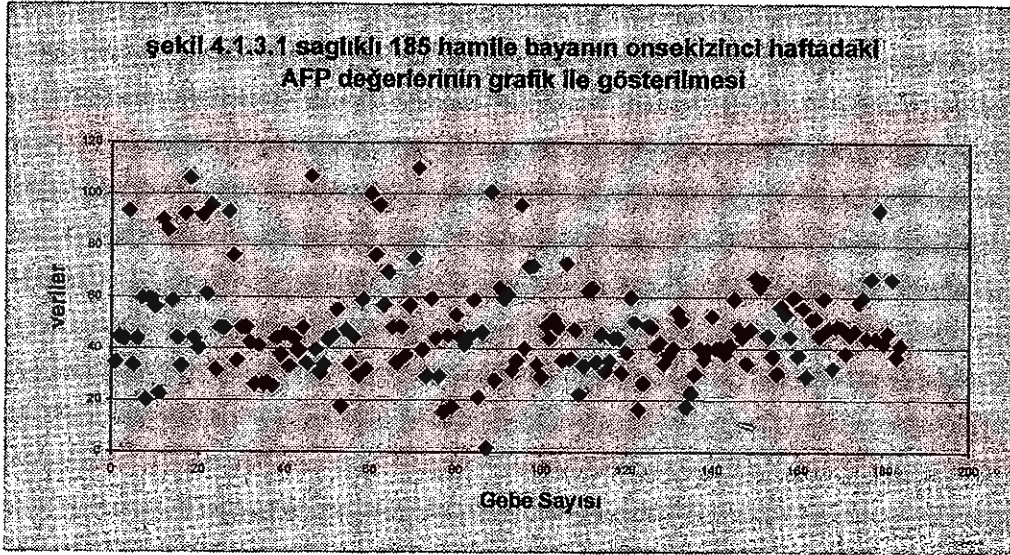
Onyedinci. hafta uE3 MoM'u 2,75 ng/ml bulundu. uE3 için en yüksek değer 5,55 ng/ml , en düşük değer ise 0,83 ng/ml idi. Değerlerin 2 ile 4 ng/ ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onyedinci haftadaki uE3 değerleri Şekil 4.1.2.3 de verilmiştir.



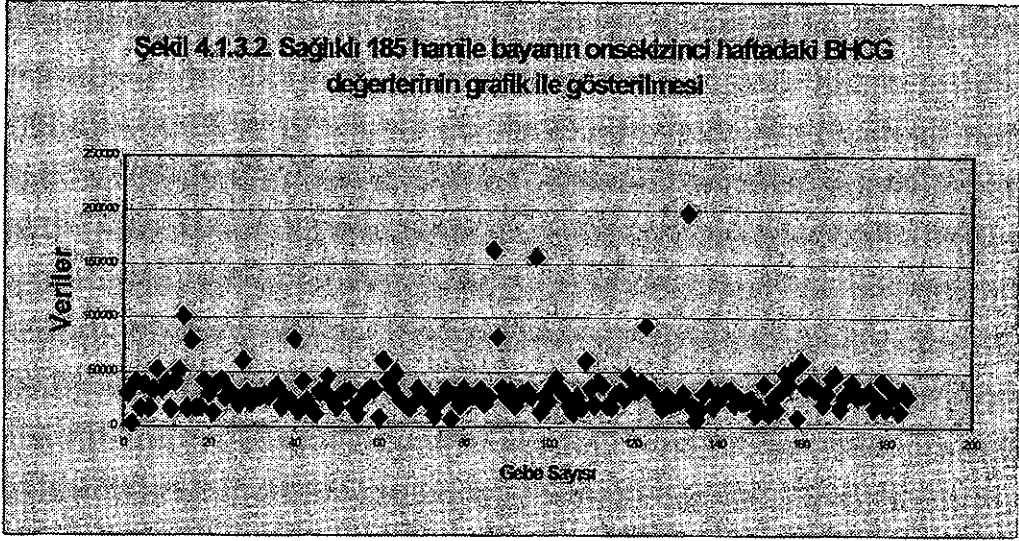


#### 4.1.3 Onsekizinci Hafta

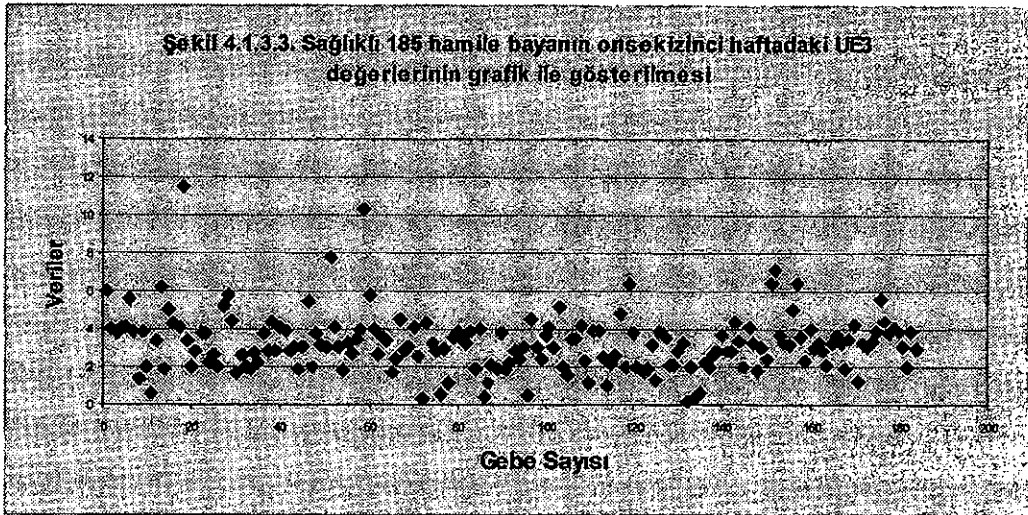
Onsekizinci haftada için değerlendirmeye 185 sağlıklı hamile alındı. Bu bireylerin AFP MoM'u 45,2 IU/ml bulundu. Değerlendirmeye alınan hamile bayanlarda AFP için en düşük değer 15,6; en yüksek değer 100 IU/ml idi. Değerlerin ağırlıklı olarak 30 ile 50 IU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onaltıncı haftadaki AFP değerleri Şekil 4.1.3.1 de verilmiştir.



Onsekizinci hafta için  $\beta$  hCG MoM' u 30483,2 mIU/ml bulundu.  $\beta$  hCG için en yüksek değer 197426,7 IU/ ml ve en düşük değer 11690 IU/ ml idi. Değerlerin 25000 mIU/ml ile 45000 IU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onsekizinci haftadaki  $\beta$  hCG değerleri Şekil 4.1.3.2 de verilmiştir.



Onsekizinci hafta için uE3 MoM'u 3,18 ng/ ml bulundu uE3 için en yüksek değer 5,55 ng/ ml ,en düşük değer 0,83 ng/ ml idi. Değerler 2,3-4,3 ng/ ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait onsekizinci. haftadaki uE3 değerleri Şekil 4.1.3.3 de verilmiştir.

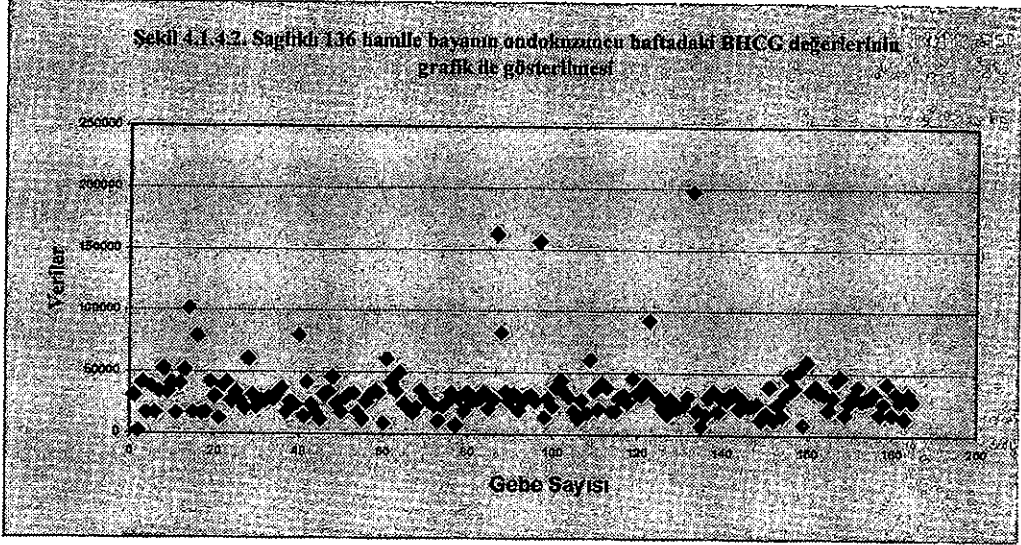


#### 4.1.4. Ondokuzuncu Hafta

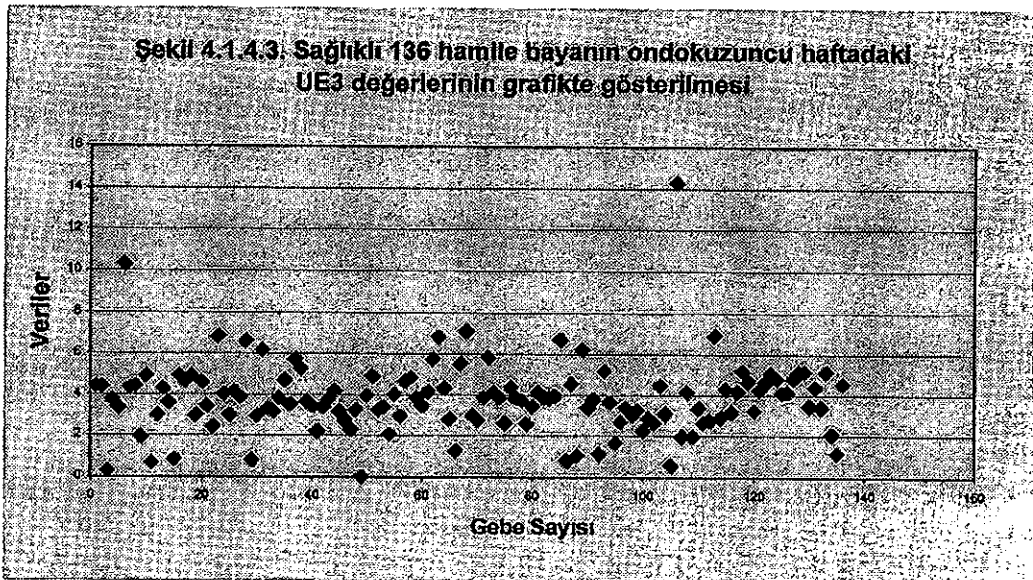
Ondokuzuncu hafta için 136 sağlıklı hamile bayan değerlendirmeye alındı. Bu bireyler için AFP MoM'u 50,0 IU/ ml bulundu. AFP için en yüksek değer 116,7 IU/ ml, en düşük değer 6,00 IU/ ml idi. Değerlerin 40 ile 60 IU/ ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait 19. haftadaki AFP değerleri Şekil 4.1.4.1 de verilmiştir.



Ondokuzuncu hafta için  $\beta$  hCG MoM'u 26718,0 mIU /ml bulundu.  $\beta$  hCG için en yüksek değer 69990 mIU /ml ,en düşük değer 11235,0 mIU/ml idi. Değerlerin 15000 ile 35000 IU/ ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait ondokuzuncu haftadaki  $\beta$  hCG değerleri Şekil 4.1.4.2 de verilmiştir.

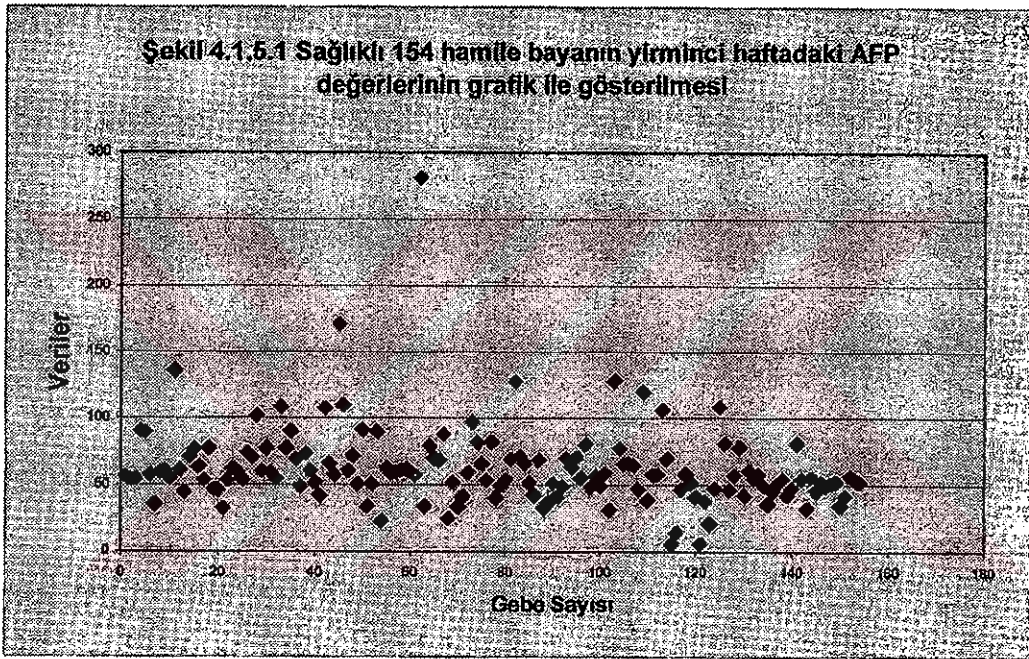


Ondokuzuncu hafta için uE3 MoM'u 3,78 bulundu. uE3 için en yüksek değer 6,72 ng/ ml , en düşük değer ise 0,88 ng/ ml idi. Değerlerin 2,5 ile 4,5 ng/ ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait ondokuzuncu haftadaki uE3 değerleri Şekil 4.1.4.3 de verilmiştir.

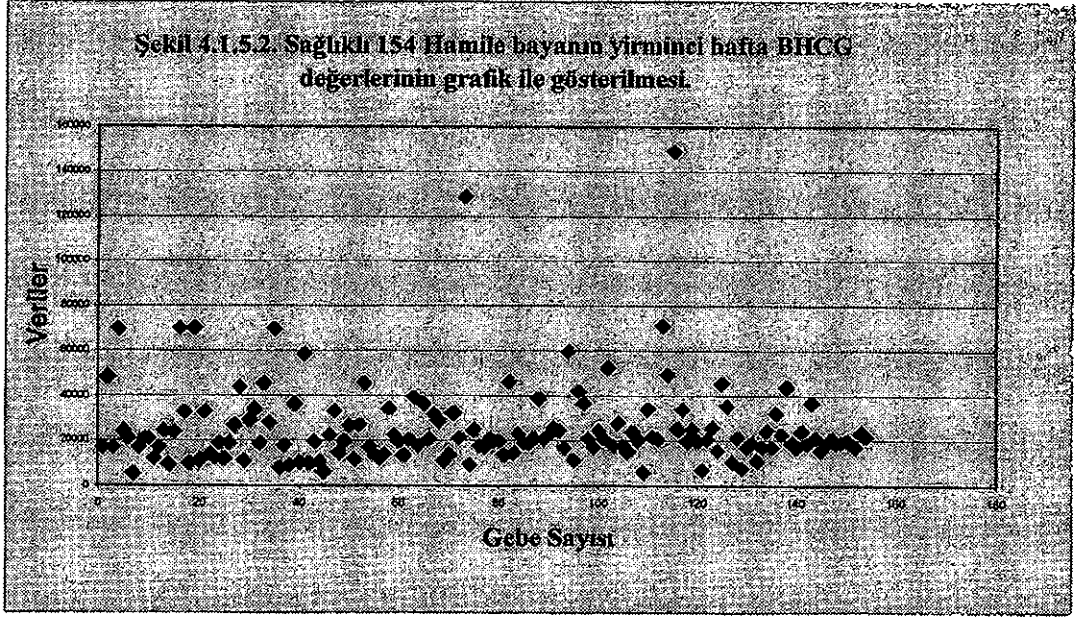


#### 4.1.5 Yirminci Hafta

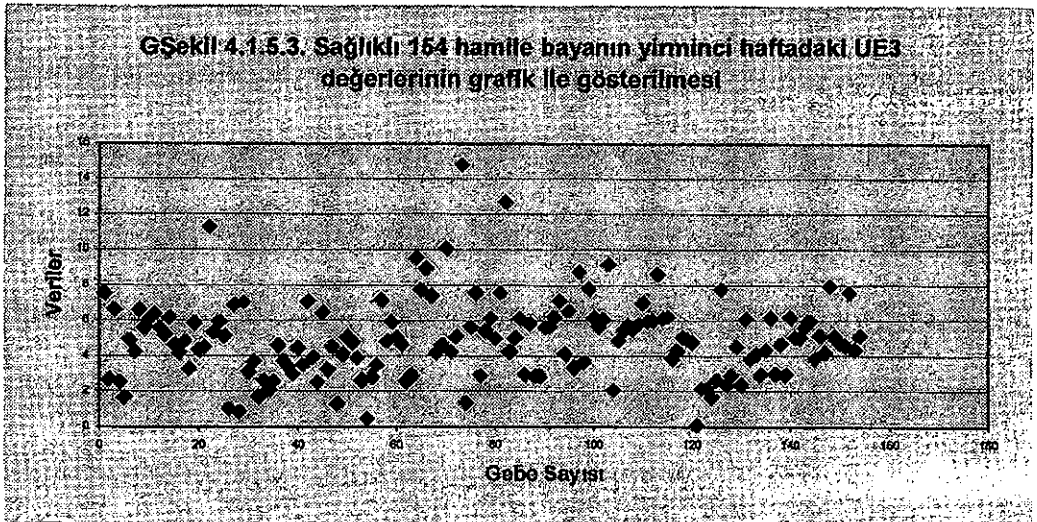
Yirminci hafta için 154 sağlıklı hamile bayan değerlendirmeye alındı. Bu bireyler için AFP MoM'u 57,6 IU/ml bulundu. AFP için en yüksek değer 128,8 IU/ml ve en düşük değer ise 21,3 IU/ml idi. Değerlerin 45-65 IU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait 20. haftadaki AFP değerleri Şekil 4.1.5.1 de verilmiştir.



Yirminci hafta için  $\beta$  hCG MoM'u 22867 mIU/ml bulundu. B hCG için en yüksek değer 59621,5 mIU/ml ve en düşük değer ise 9922,2 mIU/ml idi. Değerlerin 10000 ile 30000 mIU/ml arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait 20. haftadaki  $\beta$  hCG değerleri Şekil 4.1.5.2. de verilmiştir.



Yirminci hafta için uE3 MoM'u 4,68 IU/ ml bulundu. uE3 için en yüksek değer 9,54 mIU/ ml ve en düşük değer ise 1,31 IU/ ml idi. Değerlerin 3,5-6,5 arasında yoğunlaştığı tespit edildi. Tüm bireylere ait 20 haftadaki uE3 değerleri Şekil 4.1.5.3. de verilmiştir.



## 4.2.Kilo

Kilo düzeyi yüksek olan hamile bayanlarla normal kilolu hamile bayanlar karşılaştırıldı. Tablo 4.2.1-5 de görüldüğü gibi tüm haftalarda her üç değer de kilolu hamilelerde düşmektedir. Bu düşüş 17. haftada AFP ve uE3, 19.ve 20. haftada uE3 için istatistiksel olarak anlamlı orana ulaşmaktadır

**Tablo 4.2.1. Onaltıncı hafta için kilo düzeyi yüksek bayanlarla normal kilolu bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması :**

Boy-kilo	N	Ortalama± standart sapma	İstatistiksel sonuç
AFP kilolu	13	27,4385±8,66	Fark yok
normal	187	33,4365±11,49	
BHCG kilolu	8	39548,11±13853,68	Fark yok
normal	162	44202,68±15623,33	
uE3 kilolu	11	1,8282±0,84	Fark yok
normal	164	1,9587±0,73	

**Tablo 4.2.2. Onyedinci hafta için kilo düzeyi yüksek bayanlarla normal kilolu bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması :**

Boy-kilo	N	ortalama± standart sapma	İstatistiksel sonuç
AFP kilolu	11	31,0545±13,4656	P<0,05 t=-2,35
normal	135	40,4689±12,7173	
BHCG kilolu	9	33772,64±13187,27	Fark yok
normal	131	37229,19±12182,73	
uE3 kilolu	10	2,1010±0,5753	P<0,05 t= -2,43
normal	132	2,7977±0,8897	

**Tablo 4.2.3 Onsekizinci hafta için kilo düzeyi yüksek bayanlarla normal kilolu bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Boy- kilo	N	ortalama± Standart sapma	İstatistiksel sonuç
AFP kilolu	13	41,2692±16,7964	Fark yok
normal	151	45,5430±12,2119	
BHCG kilolu	16	31222,48±12675,64	Fark yok
normal	146	30385,96±9449,38	
uE3 kilolu	17	3,3965±1,3857	Fark yok
normal	152	3,1502±1,0204	

**Tablo 4.2.4** Ondokuzuncu hafta için kilo düzeyi yüksek bayanlarla normal kilolu bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması

Boy- kilo	N	ortalama± standart sapma	İstatistiki sonuç
AFP kilolu	15	44,1533±9,6373	Fark yok
normal	109	50,8061±16,2904	
BHCG kilolu	14	22347,33±8999,00	Fark yok
normal	112	27264,48±11014,61	
uE3 kilolu	13	2,9892±0,8921	P<0,05 t= -2,89
normal	109	3,8687±1,0520	

**4.2.5. Yirminci hafta için kilo düzeyi yüksek bayanlarla normal kilolu bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Boy- kilo	N	ortalama± Standart sapma	İstatistiki sonuç
AFP kilolu	17	57,0412±17,0463	Fark yok
normal	123	57,7024±15,5251	
BHCG kilolu	17	23259,52±12087,18	Fark yok
normal	122	22583,44±9204,02	
uE3 kilolu	16	3,5175±1,3682	P<0,01 t=-3,64
normal	115	4,8376±1,3565	

### 4.3. Sigara

Sigara kullanan hamileler ile sigara kullanmayan hamileler karşılaştırıldı. Sigara içenlerde tüm haftalarda AFP değerinde hafif artış,  $\beta$  hCG ve uE3 değerlerinde ise düşüklük gözlemlendi. uE3 deki düşüklük 18 haftada istatistiksel olarak anlamlı orana ulaşmakta idi. Sonuçlar tablo 4.3.1-5 de gösterilmiştir.

**Tablo 4.3.1** Onaltıncı hafta için sigara içen bayanlarla sigara içmeyen bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması

Sigara	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP normal	199	33,5675±15,7069	Fark yok
Sigara(+)	10	37,6000±15,3459	
$\beta$ HCG normal	200	44465,57±24212,22	Fark yok
Sigara(+)	10	25401,31±15035,23	
uE3 normal	200	2,0248±1,28	Fark yok
Sigara(+)	10	1,6770±1,40	



**Tablo 4.3.2 Onyedinci hafta için sigara içen bayanlarla sigara içmeyen bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Sigara	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP normal	150	38,99±16,1	Fark yok
Sigara(+)	7	45,47±20,2	
βHCG normal	152	35413,18±17574,7	Fark yok
Sigara(+)	7	26864,31±15066,8	
uE3 normal	152	2,97±1,05	Fark yok
Sigara(+)	7	1,77±0,82	

**Tablo 4.3.3. Onsekizinci hafta için sigara içen bayanlarla sigara içmeyen bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Sigara	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP normal	178	48,3±19,5	Fark yok
Sigara(+)	7	39,2±25±1	
BHCG normal	178	32202,41±2120,89	Fark yok
Sigara(+)	7	54079,72±5407,72	
uE3 normal	177	3,28±1,52	P<0,05 t=1,19
Sigara(+)	7	2,13±1,13	

**Tablo 4.3.4 Ondokuzuncu hafta için sigara içen bayanlarla sigara içmeyen bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Sigara	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP normal	147	60,4±23,1	Fark yok
Sigara(+)	6	74,1±33,9	
BHCG normal	147	25821,58±19062,1	Fark yok
Sigara(+)	6	20024,82±11268,7	
uE3 normal	147	4,99±2,19	Fark yok
Sigara(+)	7	3,89±2,36	

**Tablo 4.3.5 Yirminci hafta için sigara içen bayanlarla sigara içmeyen bayanların istatistiksel olarak karşılaştırılması**

Sigara	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP normal	131	51,5±22,7	Fark yok
Sigara(+)	6	49,6±24,6	
βHCG normal	130	29112,8±15878,3	Fark yok
Sigara(+)	6	20618,8±11488,6	
uE3 normal	131	3,88±1,73	Fark yok
Sigara(+)	6	2,72±1,89	

#### 4.4.Ultrason – Son Adet Tarihi Karşılaştırılması

Hamile bayanların gebelik haftaları ultrason sonuçları ve son adet tarihine göre belirlendi. Bu iki grup arasında fark olup olmadığı araştırıldı. Tablo 4.4.1-5’de görüldüğü üzere özellikle AFP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşmuştur .

**Tablo 4.4.1. Onaltıncı hafta için gebelik haftasının ultrasonla veya son adet tarihine göre belirlenenler arasındaki farkın değerlendirilmesi**

US./SAT	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistikî sonuç
AFP SAT	143	31,3±10,7	P<0,01 t=3,43
US	57	37,3±11,9	
BHCG SAT	123	43299,6±15196,6	Fark yok
US	47	45773,7±16434,4	
uE3 SAT	123	1,88±0,67	Fark yok
US	52	2,10±0,86	

**Tablo 4.4.2 Onyedinci hafta için gebelik haftasının ultrasonla veya son adet tarihine göre belirlenenler arasındaki farkın değerlendirilmesi**

US./SAT	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistikî sonuç
AFP SAT	111	38,4±12,2	P<0,05 t=2,31
US	35	44,1±14,3	
BHCG SAT	103	35725,4±11250,5	Fark yok
US	37	40574,6±14177,1	
uE3 SAT	111	2,66±0,78	Fark yok
US	31	3,04±1,15	

**Tablo 4.4.3. Onsekizinci hafta için gebelik haftasının ultrasonla veya son adet tarihine göre belirlenenler arasındaki farkın değerlendirilmesi**

US./SAT	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistikî sonuç
AFP SAT	120	43,9±11,6	P<0,05 t=2,02
US	44	48,7±14,5	
BHCG SAT	122	29541,6±8701,6	Fark yok
US	40	33295,7±12174,9	
uE3 SAT	127	3,14±1,07	Fark yok
US	42	3,27±1,03	

**Tablo 4.4.4. Ondokuncu hafta için gebelik haftasının ultrasonla veya son adet tarihine göre belirlenenler arasındaki farkın değerlendirilmesi**

US./SAT	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistikî sonuç
AFP SAT	99	48,8±13,9	Fark yok
US	25	54,7±21,2	
BHCG SAT	99	26279,7±10000,6	Fark yok
US	27	28325,6±13753,3	
uE3 SAT	97	3,84±1,03	Fark yok
US	25	3,51±1,16	

**Tablo 4.4.5. Yirminci hafta için gebelik haftasının ultrasonla veya son adet tarihine göre belirlenenler arasındaki farkın değerlendirilmesi**

US./SAT	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistikî sonuç
AFP SAT	96	54,8±15,1	Z<0,05 t=3,22
US	44	63,7±15,0	
BHCG SAT	96	22845,0±8980,5	Fark yok
US	43	22266,7±10826,7	
uE3 SAT	90	4,87±1,33	Z<0,05 t=2,42
US	41	4,23±1,52	

#### 4.5.Akraba Evliliği

Ülkemizde akraba evliliklerinin oranı yüksektir. Bu nedenle özellikle otozomal resesif hastalıkların görülme oranı artmaktadır. Akrabalığın üçlü test değerlendirmelerinde bir farklılığa sebep olup olmadığını anlamak için yapılan değerlendirmede akrabalık durumunun üçlü test üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı anlaşılmıştır.(Tablo 4.5.1-5)

**Tablo 4.5.1 Onaltıncı hafta için akraba evliliğinin değerlendirilmesi**

Akraba	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP Akraba (-)	55	34,3±12,7	Fark yok
Akraba (+)	34	38,0±11,5	
BHCG Akraba (-)	44	45403,3±18365,6	Fark yok
Akraba (+)	30	46018,6±16408,7	
uE3 Akraba (-)	49	1,79±0,58	Fark yok
Akraba (+)	31	2,13±0,88	

**Tablo 4.5.2 Onyedinci hafta için akraba evliliğinin değerlendirilmesi**

Akraba	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP Akraba (-)	79	40,2±12,7	Fark yok
Akraba (+)	36	34,1±9,32	
BHCG Akraba (-)	73	35833,6±12401,2	Fark yok
Akraba (+)	35	34781,8±8206,1	
uE3 Akraba (-)	79	2,72±0,81	Fark yok
Akraba (+)	37	2,59±0,77	

**Tablo 4.5.3.Onsekizinci hafta için akraba evliliğinin değerlendirilmesi**

Akraba	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP Akraba (-)	101	43,7±12,6	Fark yok
Akraba (+)	30	45,7±10,6	
BHCG Akraba (-)	97	29935,7±9004,4	Fark yok
Akraba (+)	35	29871,8±9259,4	
uE3 Akraba (-)	104	3,17±1,13	Fark yok
Akraba (+)	34	3,08±0,94	

**Tablo 4.5.4.Ondokuzuncu hafta için akraba evliliğinin değerlendirilmesi**

Akraba	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP Akraba (-)	79	49,2±13,4	Fark yok
Akraba (+)	22	47,5±15,5	
BHCG Akraba (-)	79	26814,3±90700,8	Fark yok
Akraba (+)	22	25083,5±11134,7	
uE3 Akraba (-)	78	3,81±0,94	Fark yok
Akraba (+)	20	3,89±1,36	

**Tablo 4.5.5 Yirminci hafta için akraba evliliğinin değerlendirilmesi**

Akraba	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiki sonuç
AFP Akraba (-)	63	55,9±13,7	Fark yok
Akraba (+)	36	53,8±17,7	
BHCG Akraba (-)	65	22453,0±9160,7	Fark yok
Akraba (+)	34	23086,1±8490,4	
uE3 Akraba (-)	62	4,85±1,44	Fark yok
Akraba (+)	30	4,87±1,11	

**4.6.Hamilelik Sayısı**

Hamilelik sayısının (nullipar ve multipar) 16., 17., 18., 19. ve 20. haftalarda üçlü testte kullanılan hormonal değerler üzerine olan muhtemel etkileri değerlendirildiğinde (Tablo 4.6.1-5) nullipar ve multipar hamileliğin üç analit üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi. Bu hormonlardan  $\beta$  hCG değerlerinde her hafta için hafif bir yükselme tesbit edildi. Ancak bu değer de istatistiksel olarak önemli değildi.

**Tablo 4.6.1 Onaltıncı hafta**

	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiksel sonuç
AFP Nullipar	25	28,8±7,9	Fark yok
Multipar	133	32,3±11,7	
BHCG Nullipar	24	46759,1±11880,9	Fark yok
Multipar	113	43532,1±16495,6	
uE3 Nullipar	20	1,93±0,84	Fark yok
Multipar	117	1,91±0,72	

**Tablo 4.6.2. Onyedinci hafta**

	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiksel sonuç
AFP Nullipar	28	39,6±10,9	Fark yok
Multipar	86	37,9±12,5	
BHCG Nullipar	26	38114,2±10607,4	Fark yok
Multipar	81	34700,8±11363,5	
uE3 Nullipar	28	2,64±0,73	Fark yok
Multipar	87	2,68±0,85	

**Tablo 4.6.3. Onsekizinci hafta**

	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatistiksel sonuç
AFP Nullipar	19	48,0±10,6	Fark yok
Multipar	109	43,0±11,9	
BHCG Nullipar	20	29622,6±8446,6	Fark yok
Multipar	111	29999,6±9210,4	
uE3 Nullipar	21	2,91±0,93	Fark yok
Multipar	115	3,18±1,11	

**Tablo 4.6.4. Ondokuzuncu hafta**

	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatiksel sonuç
AFP Nullipar	23	48,2±15,6	Fark yok
Multipar	82	48,9±13,2	
BHCG Nullipar	23	29466,1±8528,1	Fark yok
Multipar	85	25747,6±10971,3	
uE3 Nullipar	24	3,90±0,81	Fark yok
Multipar	79	3,79±1,11	

**Tablo 4.6.5 Yirminci hafta**

	N	Ortalama± Standart Sapma	İstatiksel sonuç
AFP Nullipar	18	54,8±16,5	Fark yok
Multipar	90	56,0±15,3	
BHCG Nullipar	16	23075,7±8406,7	Fark yok
Multipar	92	22732,6±9203,4	
uE3 Nullipar	16	4,77±1,20	Fark yok
Multipar	83	4,81±1,44	

#### 4.7. Diğer Sonuçlar

Çalışma grubumuzu oluşturan hamile bayanlar içinde doğum sonuçlarında göre 3 adet ikiz gebelik mevcuttu. Bunların MoM değerleri sırasıyla AFP 3,71 – 1,94–1,09 ;  $\beta$  hCG 1,18–5,67–0,82 ; uE3 2,89–3,16 – 1,90 idi. Bu veriler normal değerlerin üzerinde gibi gözükmeyle birlikte veri sayısının az olması nedeniyle kesin bir yoruma gidilemedi.

Yaptığımız araştırmada 1 adet özefagus atrezili bebek doğdu. Bu hastanın maternal serum MoM değerleri AFP için 3.03,  $\beta$  hCG için 1.68, uE3 için ise 3,17 idi . Her üç değer de ortalamanın bir hayli üzerindeydi.

Üç adet nöral tüp defektlerine uyan hamile bulundu. Bunlardan birincisininin 16. haftada üçlü test sonucu mevcuttu ve ultrason ile de meningesel tanısı konmuştu. 16. hafta MoM değerleri şu şekilde idi. AFP 1,78 MoM,  $\beta$  HCG 1,84 MoM, uE3 0,33 MoM idi. İkinci hastamız bize 18. haftada müracaat etmişti. Üçlü test sonuçları AFP 2,36 MoM,  $\beta$  hCG 1,04 MoM, uE3 0,96 MoM idi ve AFP MoM değeri 2 MoM'un üzerinde olduğundan nöral tüp defekti açısından risk grubunda idi. İsteğimiz üzerine yapılan

detaylı ultrason sonucu anensefali tanısı aldı. Medikal abort ile gebeliği sonuçlandırıldı. Üçüncü hamilemiz 19 haftada bize başvurdu. Dışarda yapılan ultrasonda NTD şüphesi ile fakültemize sevk edilmişti. Yapılan üçlü test sonucunda AFP 2,21 MoM,  $\beta$  hCG 0,76 MoM, uE3 3,78 MoM tespit edildi. AFP 2 MoM un üzerinde olması ve fakültemizde yapılan ayrıntılı ultrason sonucu tanı kesinleştirildi..

Hamile bayanlar içinde 2 trimesterden sonra düşük yaptığını tespit ettiğimiz 5 bayanın verileri ise aşağıdaki tabloda gösterildi.

hasta	Başvuru haftası	AFP MoM	BHCG MoM	UE3 MoM
1	17	3,06	1,24	0,98
2	17	0,2	0,2	0,1
3	17	0,4	0,73	0,24
4	18	0,89	1,47	0,95
5	20	1,84	3,12	1,84

Tablodan da görüldüğü gibi düşük yapan hamilelerde ortalamalardan aşırı artış ve azalışlar dikkat çekmektedir. Bu değerlerdeki aşırı oynamaların düşüğe neden olan herhangi bir yapısal veya kromozomal anomaliye bağlı olabileceği düşünüldü.

İki adet multipl anomalili bebek dünyaya geldi . Bunların bize başvuru haftaları 18 ve 20 gebelik haftalarındaydı. Üçlü test sonuçları ise AFP 0,98 – 1,15;  $\beta$  hCG 1,44 – 1,09 ; uE3 1,27 – 1,21 idi . Bu verilerde ortalamalardan sapmalar gözlenmemiştir.

Üçlü test sonucu pozitif olan hastalarımızdan amniosentez yapılan bir hastamızda 47,XY,+21 karyotipi tespit edildi. Hastaya verilen genetik danışma sonucunda medikal abortu onaylayan hastanın gebeliği sonlandırıldı.

## 5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu araştırmada Konya bölgesindeki hamilelerde gebelik haftalarına göre üçlü test için median değerlerini oluşturmak amaçlanmıştır. Bunun için ikinci trimester seçildi. Çünkü, daha önce yapılan çalışmalarda (Wald ve ark 1992; Macri ve ark 1993; Wald ve ark 1996) üçlü testin 16-20 ve ideal olarak 16-18. haftalarda yapılması tavsiye edilmiş, buna neden olarak da her üç parametrenin (AFP,  $\beta$ hCG ve uE3) normal popülasyonla, riskli grup arasındaki dağılımları ve belirleyicilik değerlerinin bu trimesterde en yüksek düzeye ulaştığı bildirilmiştir. Bu dönemin hastanın psikolojisi ve tıbbi müdahaleler yönünden de önemli olduğu çeşitli araştırmacılar tarafından (Aydınlı 1992; Muller ve Bussieres 1996; Polamaki ve ark 1997) vurgulanmıştır. İngiltere’de yapılan çalışmalarda maternal serum AFP düzeyinin özellikle NTD taramalarındaki etkinliğinin 15. haftanın altında ve 20. haftanın üzerinde anlamlı bir şekilde düştüğü saptanmıştır (Wald ve ark 1992 , Wald ve ark 1996).

### 5.1. MoM Değerleri

Sunulan çalışmada ilk parametre olan AFP için oluşturulan MoM değerleri 16., 17., 18., 19. ve 20. haftalarda sırasıyla; 33.1, 39.6, 45.2, 50.0 ve 57.6 IU/ml olarak tespit edilmiştir. Bu değerler Elias ve Simpson (1992) , Wald ve ark. (1992) , Benn ve ark. (1997)’nin bildirdikleri gibi her hafta % 10’luk bir artış göstermiştir.

İkinci parametre olan  $\beta$ hCG değerleri ölçüm yapılan 16-20. haftalarda sırasıyla; 43998.6, 36893.0, 30483.2, 26718.0 ve 22867.0 mIU/ml olarak belirlenmiş ve bu değerler Elias (1992) , Wald ve ark. (1992) , Benn ve ark. (1997)’nin kaydettikleri gibi her hafta nispi bir azalma göstermiştir

Çalışmada kullanılan üçüncü parametre olan uE3 değerleri 16-20. haftalarda sırasıyla; 1.95, 2.75, 3.18, 3.78 ve 4.68 ng/ml olarak bulundu. Bu sonuçların Elias ve Simpson (1992) , Wald ve ark (1992) , Benn ve ark (1997) ve Erk (1996)'in değerlendirmeleriyle paralellik gösterdiği görüldü.

### **5.1.1. Kilonun MoM Değerleri ile İlişkisi**

Bu çalışmada 16-20. haftalarda kriter olarak kullanılan AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 değerleri kilolu ve normal kilolu bireylerde ayrı ayrı değerlendirilmiş ve tespit edilen değerler tablo 4.2.1-5'de verilmiştir. Tablolarda da görüldüğü gibi tüm haftalarda kilolu hamilelerde AFP değerleri Wald ve ark. (1992) ile Bartels ve ark. (1993)'nın da bildirdikleri gibi sayısal olarak normal kilolulardan daha düşük olarak tespit edilmiştir. Ancak 16, 18, 19 ve 20. haftalarda kilolu ve normal kilolu hamileler arasında AFP değerleri bakımından istatistiksel olarak bir farklılık belirlenemezken; 17. haftada önemli bir farklılık belirlenmiştir. ( $P<0.05$ )

$\beta$  hCG bakımından araştırma süresince ortalama değerler incelendiğinde, kilolu gebelerin 20. hafta hariç diğer tüm haftalarda normal kilolulara göre daha düşük  $\beta$  hCG düzeyine sahip olduğu görülmüştür. Ancak değerlerdeki sayısal farklılıklar istatistiksel olarak önemsiz ( $P>0.05$ ) bulunmuştur. Bogard ve ark. (1991) da  $\beta$  hCG düzeyleri bakımından kilolu ve normal kilolu bireyler arasında sayısal farklılıkların olduğunu ve bu farklılıkların bu çalışmada da belirlendiği gibi istatistiki olarak farklılık göstermediğini bildirmektedir.

uE3 bakımından 16. ve 18. haftalarda kilolu ve normal kilolu bireylerin değerleri arasında istatistiksel bir farklılık belirlenemezken; ölçüm yapılan 17, ve 19.



haftalarda  $P<0.05$  düzeyinde ve 20. haftada  $P<0.01$  düzeyinde bir farklılık saptanmıştır.

Wenstrom ve ark. (1995) ve Watt ve Wald (1998), annenin vücut ağırlığı arttıkça bedendeki plazma miktarının da arttığını, buna bağlı olarak dilüsyon etkisinin ortaya çıktığını ve kullanılan analitlerin düzeyinde düştüğünü ifade etmişlerdir. Çalışmamızda da kilolu gebelerin 16-20. haftalardaki üçlü test değerlerinin normal kilolulara göre düşüş göstermesinin aynı mekanizma ile izah edilebileceği düşünülmüştür.

Tüm hamilelerde üçlü test sonucuna göre risk değerinin 1/250 ye yakın olduğu tarama testi negatif veya pozitif çıkan hastalarda, kilonun test değerlerinde oynamalara sebebiyet verebileceği anlaşıldıktan sonra, kilo düzeyi yüksek bayanlara uygulanmak üzere kilo düzeltme formülü geliştirilmiş, fakat yapılan araştırmalarla kilo düzeltme formülü uygulaması sonrasında yakalanan Down sendromlu gebelik sayısında herhangi bir farklılığın oluşmadığı anlaşılmıştır (Wenstrom ve ark 1995, Watt ve Wald 1998). Ancak mevcut çalışma sonucunda da belirlendiği gibi çok yüksek kilolu bayanlarda dilüsyon faktörü artacağından değerlerdeki düşüş de kaçınılmaz olacaktır. Sınırdaki bir pozitiflik veya negatiflik durumunda kilolu hamile bayana bu konuda bilgi sahibi bir uzman tarafından ayrıntılı olarak bilgi verilmesi, gerektiğinde ileri tetkikler için hastanın uyarılmasının yararlı olacağı düşünülmektedir.

### **5.1.2. Sigaranın MoM Değerleri ile İlişkisi**

Sigara kullanma alışkanlığının üçlü test sonuçlarına etkilerini ortaya koyan farklı sonuçlar bildirildiğinden çalışmamızda 16-20. haftalarda AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 değerleri sigara kullanan ve kullanmayan gebelerde ayrı ayrı değerlendirilmiştir. Elde edilen

değerler Tablo 4.3.1-5'de gösterilmiştir. Tablolardan da görüleceği gibi, tüm haftalarda sigara kullanan ve kullanmayan hamilelerin AFP değerleri arasında istatistiksel olarak herhangi bir farklılık belirlenmemiştir. Ancak sigara kullanan gebelerde kullanmayanlara göre, AFP değerleri bakımından Bartels ve ark. (1993) ile Polamaki ve ark. (1993)'nın da belirttikleri gibi hafif bir yükseklik göze çarpmaktadır.

Onaltı ile 20. haftalarda  $\beta$  hCG bakımından ortalamalar incelendiğinde, sigara kullanan gebelerde saptanan değerlerin kullanmayanlara göre sayısal olarak daha düşük, ancak farklılıkların tüm haftalarda istatistiksel olarak önemsiz ( $P>0.05$ ) olduğu bulunmuştur. Bu sonuç, Bernstein ve ark. (1989) ile Bremme ve ark. (1990) değerleri ile paralellik göstermektedir.

Değerlendirmeye alınan gebelerdeki uE3 değerleri incelendiğinde 18. haftada sigara kullananlar lehine bir azalma ( $P<0.05$ ) olduğu anlaşılmıştır. Diğer haftalardaki değerlerin sigara kullananlarda yaklaşık %10'luk bir düşüş gösterdiği saptanmış, ancak istatistiksel bir farklılık belirlenmemiştir. Bu bulgulara göre sigara kullanan gebelerin uE3 düzeylerinde bir düşüklüğün meydana geldiğinden söz edilebilir. Ancak Polamaki ve ark (1993) sigara içenlerdeki uE3 düzeylerindeki düşüşün ancak %3 seviyelerinde kaldığını belirtmişlerdir. Bulgular arasındaki bu farklılığın kullanım dozundan kaynaklanmış olabileceği sigaranın istatistiksel oranlara ulaşılmasa bile üçlü test sonuçlarını etkileyebileceği, bu nedenle sigara içen bayanları ayrı değerlendirilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

### **5.1.3.Akrabalık Durumunun MoM değeri ile İlişkisi**

Ülkemizde akraba evliliklerinin oranı yüksektir. Konya bölgesinde yapılan bir çalışmada bu oran % 24 olarak bulunmuştur ( Demirel ve ark 1997 ). Bu nedenle otozomal resesif hastalıkların ortaya çıkma riski artmaktadır. Sunulan bu çalışmada

akrabalığın üçlü test değerlendirmesinde bir farklılığa neden olup olmadığının ortaya konulması amaçlanmıştır. Akrabalık durumunun üçlü test üzerine etkisinin sonuçları tablo 4.5.1-5' te gösterilmiştir. Elde edilen bulgular karşılaştırıldığında akrabalığın üçlü test sonuçlarını etkilemediği anlaşılmaktadır. ( $P>0.05$ )

#### **5.1.4.Ultrason ve Son Adet Tarihine Göre MoM Değeri Oluşturmanın Önemi**

Bazı çalışmalarda (Wald ve ark 1992, Benn ve ark 1997) anne serum düzeylerinin 2. trimesterde her hafta için AFP ve uE3'de % 10 artış,  $\beta$  hCG'de % 10 azalış gösterdiği, bu nedenle gebelik haftasının yanlış tayininin oluşturulan MoM değerleri doğrultusunda farklı sonuçların ortaya çıkmasına yol açtığı ifade edilmiştir. Bu durum hastalara uygulanacak ileri tetkiklere yönlendirme konusunda hatalı bilgiler verilmesine yol açmaktadır. Bu nedenle son adet tarihi kesin belli olanlar ve ultrason sonucuna göre gebelik haftası belirlenen gebelerin üçlü test değerleri karşılaştırıldı. Veriler tablo 4.4.1-5' te gösterildi. Bulgularımıza göre son adet tarihi esas alınarak gebelik haftası tayin edilen bireylerle gebelik haftası ultrasonla belirlenen gebelerin AFP değerleri arasında 16-17-18-20. Haftada istatistiksel olarak önemli farklılıklar olduğu ( sırasıyla  $.P<0.01$ ,  $P<0.05$   $P<0.05$ ,  $Z<0.05$ ), uE3 düzeyinin ise 20. haftada ( $Z<0.05$ ) farklılık gösterdiği tespit edildi. Diğer verilerde ise istatistiksel yönden herhangi bir özellik saptanmadı. Ancak, veriler arasında istatistiksel yönden önemsiz bulunmasına rağmen MoM değerlerini etkileyebilecek farklılıklar görülmüştür.

Bu durumun hamilelerin son adet tarihini doğru hatırlayamamalarından veya ultrasonda gebelik haftasının tam ve güvenilir olarak belirlenememesinden kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Buradan da anlaşılacağı üzere hamile bayanın gebelik haftasının doğru tayin edilmesi son derece önemlidir. Ultrason ve son adet

tarihinin birlikte değerlendirilip gestasyonel yaşın doğru tahmin edilmesinin üçlü testin güvenilirliğini arttıracığı ve ileri tetkiklerin oranını azaltacağı düşünülmektedir.

#### **5.1.5 Nullipar ve Multipar Hamilelerde MoM Değerinin Karşılaştırılması**

Spencer (1995), Wald ve Watt (1996) nullipar hamileliklerde  $\beta$  hCG seviyelerinin multiparlara göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Barkai ve ark. (1996) ise  $\beta$  hCG' nin iki grup arasında bir fark göstermediğini, nulliparlarda AFP'nin %5, uE3'ün %3 oranında düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu nedenle mevcut çalışmada nullipar ve multipar hamilelerde istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olup olmadığı belirlenmeye çalışıldı. Tablo 4.6.1-5 'te görüldüğü gibi elde edilen bulgular arasında istatistiksel bir fark saptanamadı ( $P>0.05$ ). Ancak nulliparlarda  $\beta$  hCG değerlerinde 18. hafta hariç hafif bir yükselme gözlemlendi. Bulgular Spencer (1995), Wald ve Watt (1996) verileriyle uyum gösterirken, Barkai ve ark. (1996)' nın sonuçlarından farklıydı. Barkai ve ark  $\beta$  hCG seviyelerinin hiç etkilenmediğini belirtirken araştırmamızda her hafta için bu değerlerde nulliparlarda istatistiksel oranlara ulaşmasa bile hafif bir artış görülmektedir. Ancak yapılan tüm çalışmalarda nullipar ve multipar ayrımının üçlü test üzerinde bir etkisinin olmadığı ifade edilebilir. Burada dikkat edilmesi gereken, ilk hamileliklerde risk yükselmiş ve bunun da  $\beta$  hCG' den ileri geldiği tespit ediliyorsa bu durumun nullipariteden kaynaklanabileceğinin göz önünde tutulması gereğidir.

#### **5.1.6. İkiz Gebeliklerin MoM Değerleriyle İlişkisi**

Bogart ve ark. (1991), Wald ve ark. (1994) ikiz gebeliklerde AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 değerlerinin normalin üstünde bulunduğunu bildirmişlerdir. Sunulan çalışmada da saptanan 3 adet ikiz gebelikte elde edilen MoM değerleri normalin yaklaşık 2 kat

üzerinde bulunmuştur. Ancak veri sayısının az olması nedeniyle kesin bir yorum yapılamamıştır.

## 5.2.Diğer Sonuçlar

İkinci trimesterde üçlü test serum değerlerinin erken doğum, preeklamsi ve fetal gelişme geriliği olan çocuklarda (Kabukçu ve ark 1996) ve fetal aneuploidilerde yüksek olabileceği (Thiagarajah ve ark 1995) öne sürülmektedir. Benn ve ark (1995) yaptıkları bir araştırmada, üçlü testte normal değerlerden farklılıklar gösteren hamilelerin, prenatal kromozom analizi sonucunda % 3.69 oranında kromozom anomalisi tespit ettiklerini bildirmişlerdir. Bununla birlikte açıklanamayan ikinci trimester uE3 düşüklüklerinde gebelik kaybı riskinin arttığı kaydedilmektedir (Santolaya ve ark 1996). Diğer bir araştırmada (Morssink ve ark. 1996) ise plasental mosaizm tanısı konulmuş normal hamileliklerde, tarama testi pozitif olan olguların oranı % 54 olarak saptanmıştır.Çalışmamızda takibi yapılan ve doğum sonuçlarına göre yanlış (+) oranımız %6,08 idi. Bu değer literatürde belirtilen oran (%4,5-%8) arasında idi. (Cuckle ve ark 1994, Carroll 1994 ) Ancak veri sayımız yükseldikçe ve tecrübemiz arttıkça yanlış + oranlarının minimuma inmesi beklenmektedir. Olgularımız arasında 2 adet doğumdan hemen sonra ölen bebek mevcuttu. Bunların üçlü test sonuçlarında herhangi bir farklılık saptanamamıştır. Doğum sonucunda 1 adet özefagus atrezili bebekte her üç değer de ortalamanın çok üstünde MoM değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir. Araştırmamızda doğum sonucuna kadar takip ettiğimiz bayanlardan 5 tanesinin 2 trimesterden sonra düşük yaptığı ve bunlardan 1.hastada AFP nin 3,06 MoM değerinde 2. ve 3. hastada normalin altında MoM değerlerinde 4. hastada normal MoM değerlerinde olduğu ve 5 hastanın ise yüksek  $\beta$  hCG değerlerine sahip olduğu

belirlenmiştir. Buradaki farklı bulguların düşüğe sebep olacak herhangi bir kromozomal yada yapısal anomaliden kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Yukarıda ifade edilen araştırmalar ve mevcut çalışmadan elde edilen veriler çeşitli hastalık ve anomalilerde üçlü test değerlerinde farklılıklar meydana gelebileceğini göstermektedir. Bu nedenle, üçlü test sonuçlarında risk düşük olsa bile, kullanılan analitlerde göze çarpan farklılıklar olduğunda, bu farklılığın değişik bir hastalıktan kaynaklanabileceği düşünülerek bu durum literatür ışığı altında gözden geçirilmeli ve hamile bayanların daha sık kontrollere gelmesi önerilmelidir.

### 5.3.Sonuç

Günümüzde genetik hastalıkların kesin prenatal tanısı invaziv yöntemlerle yapılmaktadır. Bu girişimler mortalite ve morbiditeyi artırmaktadır. Aynı zamanda bu yöntemlerin yaygın olarak kullanılamaması nedeniyle invaziv olmayan üçlü tarama testine olan ihtiyaç artmıştır. Bu test sayesinde geniş toplulukları tarama olanakları ortaya çıkmış konjenital malformasyon, genetik hastalıklar ve bazı anomaliler açısından risk taşıyan gebelerin belirlenmesi kolaylaşmıştır. Üçlü test çeşitli faktörlere bağı olarak farklılıklar göstermektedir. Bu faktörlerin içinde en önemlisi laboratuvar ve yöntem farklılıklarıdır. Bugün dünyada üçlü test için değişik laboratuvarlarca üretilen çok çeşitli kitler kullanılmaktadır. Farklı teknik ve yöntem uygulamaları doğal olarak ölçümleri yapılan popülasyonlara ait median değerlerini de farklı kılmaktadır. Aynı kiti kullanan laboratuvarlar arasındaki uygulama farklılıkları bile median değerlerde değişimlere neden olmaktadır. Bütün bu özellikler nedeni ile her laboratuvarın kendi şartlarında, içinde bulunduğu popülasyona ait median değerlerini oluşturması gerekmektedir.

Ayrıca mevcut çalışma sonucunda üçlü tarama testi değerlendirilmelerinde: a ) uygulamanın gebeliğin 16-20. ideal olarak 16-18. Haftalarında gerçekleştirilmesi b) serum örnekleri alındıktan sonra gestasyonel yaşın son adet tarihi ve ultrason eşliğinde doğru tespit edilmesi c) gebe kadınların sigara içip içmediğinin belirlenmesi d) kilolu olup olmadığının tespit edilmesi e) insüline bağlı diabetinin bulunup bulunmadığının araştırılması f) daha önce anomalili bebek sahibi olup olmadığının sorgulanması g) herhangi bir farklılıkta değişik hastalıkların da olabileceği düşüncesinin dikkate alınması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Üçlü test taramalarında hastaların hesaplanan Down sendromu riski 1/250 den yüksekse testin doğruluğu tekrar gözden geçirilmeli ve hamile bayanlar amniosenteze yönlendirilmelidir. İzole NTD yönünden risk yüksekse ultrasonografiyle, herhangi bir kromozomal anomaliye bağlı NTD düşünülüyorsa amniosentez ile kesin tanı konulmaya çalışılmalıdır. Yukarıda ifade edilen uygulamalar sonucunda herhangi bir anomali saptanırsa hastalık hamile bayana ayrıntılı bir şekilde anlatılmalı, karşılaşılabileceği durumlar ve yapabilecekleri hakkında hasta bilgilendirilmelidir.

Sonuçta, üçlü testin kolay ve ucuz olması, tüm toplumlarda NTD ve Down sendromu taramasında önemli bir gösterge olması, ayrıca defektlerin saptanması ve gebeliğin devamı hakkında fikir verebilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılması gereken noninvaziv bir test olduğu kanısına varılmıştır.

## 6. ÖZET

S.Ü. SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI  
TIBBİ GENETİK BİLİM DALI

DOKTORA TEZİ / KONYA- 2000

Mahmut Selman YILDIRIM

### PRENATAL TANIDA ÜÇLÜ TESTİN ÖNEMİ VE HAFTALARA GÖRE MoM DEĞERLERİ

Bu araştırmada Konya ilinde 16-20. gebelik haftalarındaki hamilelerde üçlü tarama testi için bir ortalama median değer (MoM-multiple of median) belirleyip, Down Sendromu ve Nöral Tüp Defektlerinin prenatal olarak tanınmasına yardımcı olmak amacıyla planlandı.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim dalı bünyesinde Mayıs 1997 – Aralık 1999 tarihleri arasında yürütülen bu çalışmaya, fakültemize ve Konya merkez sağlık ocaklarına başvuran toplam 925 hamile kadın dahil edildi. Hamile bayanların anamnezi alındıktan sonra uygun şartlar altında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi rutin Biyokimya laboratuvarında AFP,  $\beta$  hCG ve uE3 düzeyleri belirlendi.

Çalışma grubuna dahil edilen tüm gebelerin 16.-20. gebelik haftalarında her üç analit için maternal serum düzeylerinin median değerleri hesaplandı. Bu değerler yaş ile kombine edilerek bireysel risk değerine ulaşıldı. Down sendromu riski 1/250 den düşük olan gebeler rutin gebelik takibine alındı. Down sendromu riski 1/250 den yüksek olanlara genetik danışma ve prenatal tanı önerildi. Ayrıca kilo yüksekliği,



sigara kullanma alışkanlığı hamilelik sayısı, ve akrabalık durumunun üçlü teste etkileri gözden geçirildi

Bulgularımıza göre kilo düzeyi yüksek olan hamile bayanlarda normal MoM değerlerine göre tüm haftalarda her üç değerde düşmektedir. Bu düşüş 17. haftada AFP ve uE3, 19.ve 20. haftada uE3 için istatistiksel olarak anlamlı orana ulaşmaktadır

Sigara içen hamileler ile sigara içmeyen normal ortalamaya sahip hamileler karşılaştırıldığında ise sigara içenlerde tüm haftalarda AFP değerinde hafif artış,  $\beta$  hCG ve uE3 değerlerinde ise azalış gözlenmektedir. uE3 deki düşüklük 18 haftada istatistiksel olarak anlamlı orana ulaşmaktadır.

Hamile bayanların gebelik haftaları ultrason sonuçları ve son adet tarihine göre belirlendiğinde AFP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşmuştur. Hamilelik sayısının etkileri değerlendirildiğinde ise nullipar ve multiparlığın üçlü teste istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı tespit edildi.

Akrabalık durumunun üçlü test üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkisinin olmadığı da yapılan çalışmada anlaşılmıştır.

Sonuç olarak, üçlü testin kolay ve ucuz olması, tüm toplumlarda NTD ve Down sendromu taramasında önemli bir gösterge olması, ayrıca defektlerin saptanması ve gebeliğin devamı hakkında fikir verebilmesi nedeniyle yaygın olarak kullanılması gereken noninvaziv bir test olduğu kanısına varılmıştır.

## **7. SUMMARY**

### **THE IMPORTANCE OF TRIPLE TEST IN PRENATAL DIAGNOSIS AND MoM VALUES ACCORDING TO GESTATIONAL WEEKS**

In this study, a MoM value were calculated for the triple test at 16-20 weeks of pregnancies. The aim of this investigation was to help diagnosis of Down syndrome and neural tube defect.

From May 1997 to december 1999 , 925 pregnant women were evaluated. AFP ,  $\beta$  hCG and uE3 levels were measured by biochemistry laboratuary of Selçuk Universty Medical Faculty.

Median levels of these three analyt were calculated for 16-20 weeks of pregnancy These values were combined with age and individual risk values were determined. Pregnants with low Down syndrome risk ( $< 1/250$  ) were observed routivnely for pregnancy period. Genetic counsiling and prenatal diagnosis were suggested for pregnant with high Down syndrome risk ( $>1/250$ ) In addition high body weight, smoking, pregnancy number and consenquinity were compared with normal individuals.

All of three test results were lower than normal MoM values in all weeks for pregnant with high body weight. These values were ıstatistically significant for AFP and UE3 at 17 week and for uE3 at 19-20 weeks.

When smoking and nonsmoking was compared, AFP levels were moderately high  $\beta$  hCG and uE3 lewels were moderately decreased . Decreasing uE3 levels were statistically significant at 18 week.

When pregnancy time were calculated according to last menstruation time , statistically significant differencies were observed in AFP levels. No differences were found between multiparity and nulliparity.

Also it was understood that consenquinity was no effect on triple test

As a result of this investigation triple test is acheupreliable and important tecnique for detection of NTD and Down syndrome and must be used generally.



## 7. LİTERATÜR LİSTESİ

**Abelev GT, Eifort DA (1982)** *Alfa fetoproteins in cancer medicine*, Lea and Deciger, 1089-1099

**Adair CD, Rosnes J, Frye AH; Burrus DR, Nelson LH, Veille JC (1996)** *The role of antepartum surveillance in the management of gastroschisis*, İnt J Gynaecol Obstet, 52(2):141-144

**Andrew E, Czeizel MD , Dudas I (1992)** *Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*, New England Journal of Medicine, 327:1832-1835

**Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, Berry E, Connor JM, Spencer K (1993)** *First -trimester biochemical screening for fetal chromosome abnormalities and Neural Tube defects*, Prenatal Diagnosis, 13:681-689

**Aydınlı K (1992)** *Prenatal tanıda noninvaziv yöntemler*, Prenatal tanı ve tedavi, 5:40-51

**Bahado RO, Kovancı E, Deren O, Copel J, Baumgarten A, Mahoney J (1998)** *New Down syndrome screening algoritm: Ultrasonographic biometry and multipl serum markers combined with maternal age*, AM J Obste Gynecol, 179:1627-1631

**Bal F, Oğur G, Yıldız A, Şahin İ ve Menevşe A (1995)** *Kromozomal anomali riski taşıyan gebeliklerde amniyotik hücre kültürü ile fetal kromozomların incelenmesi*, T Klin Jinekoloj Obst, 5, 249-255.

**Bal F, Yıldız A, Menevşe A ve Menekşe S (1996)** *Kromozomal anomaliler ve doğum öncesi tanı yöntemleri*, T Klin Jinekoloj Obst, 6, 149-157.

**Barford DA, Dickerman LH, Johnson WE, (1985)**  *$\alpha$ -fetoprotein: relationship between maternal serum and amniotic fluid levels*, AM J Obstet Gynecol, 151: 1038-1041

**Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Dor J, Cuckle H (1996a)** *Down's syndrome screening marker levels following assisted reproduction*, Prenatal diagnosis, 16: 1111-1114

**Barkai G, Goldman B, Ries L, Chaki R, Cuckle H (1996b)** *Effect of gravidity on maternal serum markers for Down syndrome*, Prenatal Diagnosis, 16:319-322

**Bartels I, Sievert BH, Bockel B, Herold S (1993)** *Adjustment formulae for maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin and unconjugated oestriol to maternal weight and smoking*, Prenatal Diagnosis, 13:123-130

**Bartels I Sancken U (1994)** *Prenatal risk index fetal Down's syndrome with serum markers. Serum screen for Down's syndrome in women less than 35 years of age an age-independent index*, Z Geburtshilfe Perinatol, 198(4) : 153-154

**Başaran N (1999)** Tıbbi Genetik ders kitabı, 250-256

**Başer İ, Ergun A, Küçük T, Dilek S, Orhon E, Pabuçcu R, Ülgenalp İ (1995)** *GATA obstetrik popülasyonunda üçlü tarama testi sonuçları*, T Klin Jinekoloj Obst, 5:15-19

**Beaman JM, Akhtar N, Goldie D (1996)** *Down's syndrome screening using free  $\beta$  hCG : instability can significantly increase the Down's risk estimate*, Ann. Clin. Biochem, 33: 525-529

**Benn PA, Horne D, Briganti BS, Greenstein RM (1995)** *Prenatal diagnosis of diverse chromosome abnormalities population of patients identified by triple marker testing a screen positive for Down syndrome*, Am J Obstet Gynecol, 173 (2):496-501

**Benn PA, Borgida A, Horne D, Briganti BS, Collins R, Rodis JF (1997)** *Down syndrome and neural tube defect screening: The value of using gestational age by ultrasonography*, Am J Obstet Gynecol, 176:1056-1061

**Berkel AI, Ersoy F, Çevik N, Koçak N (1973)** *Serum Alpha fetoprotein in childhood*, Turkish Journal of pediatrics, 15(4):171-177

**Bernstein L, Pike MC, Lobo RA, Depue RH, Ross RK, Henderson BE (1989)** *Cigarette smoking in pregnancy results in marked decrease in maternal hCG and oestradiol levels*, Br J Obstet Gynecol, 96(1):92-96

**Berry E, Aitken D, Crossley A, Macri JN, Connor JM (1997)** *Screening for Down's syndrome: Changes in marker levels and detection rates between first and second trimesters*, British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 104:811-817

**Bishop JC, Dunstan FDJ, Nix ABJ (1997)** *The effects of gestation dating on the calculation of patient-specific risks in Down's syndrome screening : multivariate case*, Ann Clin Biochem, 34: 55-60

**Bogard MH, Jones OW, Felder RA, Best RG, Bradley L, Butts W, Crandall B, Macmahon W, Wians FH, Loeh PV (1991)** *Prospective evaluation of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3428 pregnancies*, AM J Obstetric Gynecol, 165:663-667

**Bombard AT, Nakagava S, Runowicz CD, Cohen BL, Mikhail MS (1994)** *Early detection of abdominal pregnancy by maternal serum AFP+ screening*, Prenatal Diagnosis, 14:1155-1157

**Borman B, Cryer C (1993)** *The prevalence of anencephalus and spina bifida in New Zealand*, J Paediatr Child Health, 29(4) 282-288

**Brazcau NK, Wentz SJ, Hansen AM, Holmes TM (1992)** *An epidemiologic study of neural tube defects: Delta Country, Michigan, 1969-1988* Fam Pract Res J, 12 (2): 205-212

**Bremme K, Lagerstrom M, Anderson O, Johansson S, Eneroth P (1990)** *Influences of maternal smoking and fetal sex on maternal serum oestriol, prolactin, hCG and hPI levels*, Arch Gynecol Obstet, 247(2): 93-103

**Brock DJH, Barron L, Holloway S, Liston WA, Hiller SG and Seppala M (1990)** *First trimester maternal serum biochemical indicators in down syndrome*, Prenat Diagnosis, 10:245-251

**Buccimazza SS, Molteno CD, Dunne TT, Viljoen DL (1994)** *Prevalance of neural tube defect in Cape town, South africa*, Teratology, 50(3) . 194-199

**Burton BK (1989)** *Maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein screening*, Pediatric Annals, 18:11, 687-697

**Burton BK, Prins GS, Verp MS (1993)** *A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein human chorionic gonadotropin and unconjugated estriol* AM J Obstet Gynecol 169:526-530

**Canick JA , Knight GJ, Polamaki GE, Haddow JE, Cuckle HS,Wald NJ (1988)** *Low second trimester maternal serum unkonjugated oestriol in pregnancies with Down syndrome* Br J Obstet Gynaecol 95 (4) 330-333

**Canick JA, Kellner LH (1999)** *First trimestr screening for aneuploidy: serum biochemical markers*, Semin Perinatol, 23(5):359-368

**Caroll JC (1994)** *Maternal serum screenning*, Canadian Family Physician, 40:1756-1764

**Casals E, Aibar C, Martinez JM, Borrell A, Soler A, Ojuel J, Ballesta AM (1999)** *First trimestr biochemical markers for Down syndrome*, Prenatal Diagnosis, 19:8-11

**Chen CS, Bejcek BE, Kersey JH (1995)** *A mapping study of 13 genes on human chromosome back 4q11-q25*, Cytogenet Cell Genet, 69(3-4)260-265

**Cheng EY, Luthy DA, Zebelman A, williams WA, Liepman RE, (1993)** *Aprospective evaluation of a second trimestr screenning test for fetal Down syndrome using maternal serum AFP,hCG and uE3*, Obstet Gynecol, 81:72-77

**Crosley JA, Aitken DA, Connor M (1993)** *Second – trimestr uncojugated oestriol levels in maternal serum from chromosomally abnormal pregnancyes using an optimized assay*, Prenatal Diagnosis, 13: 271-280



**Crossley JA, Berry E, Aitken DA, Connor M (1996)** *Insulin-dependent diabetes mellitus and prenatal screening results: Current Experience from a regional screening programme*, Prenatal Diagnosis, 16: 1039-1042

**Cuckle HS, Wald NJ, Lindenbaum RH, (1984)** *Maternal serum alpha – fetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome*, The Lancet, 28- 926

**Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG (1987)** *Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha –fetoprotein level*, British Journal of Obstetric and Gynecology , 94:387-402

**Cuckle HS, Oudgaarden ED, Mason G, Holding S (1994)** *Taking account of vaginal bleeding in screening for Down's syndrome*, B J Obstet Gynecol, 101:948-953

**Cuckle HS (1998)** *Effect of maternal age curve on the predicted detection rate in maternal serum screening for Down syndrome*, Prenatal Diagnosis, 18:1127-1130

**Dar H, Merksamer R, Berdichevsky D, David M (1996)** *Maternal serum markers levels in consecutive pregnancies: A possible genetic predisposition to abnormal levels*, American Journal of Medical Genetics, 61:154-157

**Demirel S, Kaptanoğlu N, Acar A, Bodur S, and Paydak F (1997)** *The Frequency of consanguinity in Konya; Turkey and its medical effects*, Genetic Counseling, 8(4): 295-301

**Elias S, Simpson JL (1992)** *Maternal serum screening for fetal genetic disorders*,

**Erhan G, Yücebilgin MS, Bilgin O ve Tıraş B (1994)** *Gebelerde alfafetoprotein düzeyleri ve Nöral tüp defektleri*, T Klin Jinekoloj Obst, 4, 74-77.

**Erler A, Uran B, Aruh İ, Karaman AŞ, Südekan Ö, Demir N (1992)** *Normal gebeliklerde maternal serum alfa-fetoprotein değerleri*, T Klin Jinekoloj Obst, 2:89-92

**Erk A (1996)** *Klinik jinekolojik endokrinoloji ve infertilite*, 257-281

**Espinase M, Manouvrier S, Boute O, Farriaux JP (1997)** *Embryofetopatya due to valproate :a pathology only little known. Apropos of 4 cases*, Arch. Pediatr, 4(3):288-289

**Forrester MB, Merz RD, (1999)** *Impact of demografic factors on prenatal diagnosis and elective pregnancy termination because of abdominal wall defects*, Fetal Diagn Ther, 14(4) 206

**Haddow JE, Palomaki G, Kloza EM and Knight GJ (1984)** *Does smoking influence serum alpha -fetoprotein levels in mid-trimester pregnancies*, Br J Obstet Gynaecol, 91, 12, 1188-1191.

**Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ (1995)** *Effect of parity on human chorionic gonadotropin levels and Down's syndrome screening*, J Med screen, 2(1): 28-30

**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

**Heinonen S, Ryyananen M, Kirkinen P, Saarikoski S (1996)** *Endometrial and fetoplasentalmarkers in pregnancies with fetal congenital nephrosis*, Acta Obstet Gynecol Scand, 75(6) 526-530

**Hsu JJ, Hsieh TST, Hsieh FJ (1996)** *Down syndrome screening in an Asian population using Alpha-fetoprotein and free  $\beta$ -hCG:A report of the Taiwan Down syndrome screening group*, Obstet Gynecol, 87:943-947

**Johnson JM, Harman CR, Evans JA, Macdonald K, Manning FA (1990)** *Maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancy*, AM J Obstet Gynecol, 162 (4) 1020-1025

**Jorgensen FS (1995)** *Attitudes to prenatal screening, diagnosis and research among pregnant women who accept or decline an alpha-fetoprotein test*, Prenatal Diagnosis, 15:419-429

**Journel H, Marec L, Parent P, Roussey M (1986)** *Evaluation of the incidence of anencephaly and spina bifida in Brittany*, Rv Epidemiol Sante Publique, 34(6):373-381

**Jüllier C, Weil D, Couillin P, Cote JC, Nguyen VC, Foubert C, Boue AJP, Kaplan JC, Junien C. (1984)** *The beta choronic gonadotropin – beta luteinizing gene clon maps to human chorosome*, Hum Genet, 67(2) : 174-177

**Kabukcu A, Önderoğlu L, Durukan T, Laleli Y (1996)** *İkinci trimesterde anne serumunda açıklanamayan alfafetoprotein yüksekliğinin gebeliğin sonucuna etkisi*, T- Kln Jinekoloj Obst, 6:287-289

**Kaffe S, Hsu LYF, (1992)** *Maternal serum  $\alpha$  fetoprotein screening and fetal choromosome anomalies: Is Lowering maternal age for Amniocentesis preferable?* American Journal of Medical Genetics, 42:801-806

**Kellner HL, Weiner Z, Weiss RR, Neuer M, Martin GM, Mueenuddin M, Bombard A (1995 a)** *Triple marker ( $\alpha$  fetoprotein, unconjugated estriol, Human chorionic gonadotropin) versus  $\alpha$ -fetoprotein plus free  $-\beta$  subunit in second – trimester maternal serum screening for fetal Down syndrome :A prospective comparision study,* AM J Obstetric Gynecology, 173:1306-9

**Kellner HL, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin G, Schulman H, (1995b)** *The advantages of using triple marker screening for choromozomal abnormalites,* Am J Obstet Gynecol, 172:831-836

**Kennedy DM, Edwads VM, Worthington DJ (1999)** *Evaluation of different weight correction methots for antenatal serum screening using data from two multi-centre programmes,* Ann Clin Biochem, 36:359-364

**Knight GJ, Palomaki GE, Neveux LM, Fodor KK (1998)** *hCG and The free  $\beta$ -subunit as screening tests for Down syndrome,* Prenatal Diagnosis, 18:235-245

**Kologlu S (1996)** *Temel ve klinik endokrinoloji,* 654-658

**Lambert GM, Saller DN, Tumber MB, French CA, Peterson CJ, Canick JA. (1999)** *Second-trimester maternal serum progesterone levels in turner syndrome with and without hydrops and in trisomy 18,* Prenatal Diagnosis, 19: 476-479

**Larsen SO, Christiansen M, Norgaard-Petersen B (1998)** *Inclusion of serum marker measurements from a previous pregnancy improves Down syndrome screening performance*, Prenatal Diagnosis, 18:706-712

**Laundon CH, Spencer K, Macri JN, Anderson RW (1996)** *Free beta hCG screening of hydropic and non-hydropic turner syndrome pregnancies*. Prenatal Diagnosis 16: 853-856

**Lockwood C, Benecerraf B, Krinsky A, Blakemore K, Belanger K, Mahoney M (1987)** *A sonographic screening method for Down syndrome*, Am J Obstet Gynecol, 157:803-808

**Macri JN, Spencer K, Anderson RW, Cook EJ (1993)** *Free  $\beta$ -chorionic gonadotropin : a cross-reactivity study of two immunometric assays used in prenatal maternal serum screening for Down's syndrome*. Ann Clin Biochem 30:94-98

**Mavrou A, Metaxotou C, Trichopoulos D (1998)** *A wareness and use of prenatal diagnosis among Greek women: a national survey*, Prenatal Diagnosis, Apr;18(4):349-55

**Miller-Lindholm AK, Labenz CJ, Ramey J, Bedows E, Ruddon RW (1997)**. *Human chorionic gonadotropin -beta gene expression find trimester placenta*, Endocrinology, 138(12) :5459-5465

**Mooij PNM, Regine PM, Chris MG, Doesburg WH (1993)** *Periconceptional vitamin profiles are not suitable for identifying women at risk for neural tube defects*, Human and Clinical Nutrition, 123: 197-203

**Morsink LP, Kornman LH, Beekhuis JR, Woft BT, Mantingh A (1995)**  
*Abnormal levels of maternal serum human chorionic gonadotrophin and alpha-fetoprotein in second trimester relation to fetal weight and preterm delivery, Prenatal diagnosis, 15(11) 1041-1046*

**Morsink LP, Sikkema-Raddatz B, Beekhuis JR, DeWolf BT, Manting A (1996)**  
*Placental mosaicism is associated with unexplained second-trimester elevation of MShCG levels but not with elevation MSAFP levels, Prenatal Diagnosis, 16(9):845-51*

**Muller F , Boue A (1990)** *A single chorionic gonadotropin assay for maternal serum screening for down's syndrome, Prenatal Diagnosis, 10:389-398*

**Muller F, Bussieres L (1996)** *Maternal serum markers for fetal trisomy 21 screening, European J Obst. Gynecol, 65:3-6*

**Naylor SL, Chin WW, Goodman HM, Lalley PA, Grzeschik KH (1983)**  
*Chromosome assignment of genes encoding the alpha subunits of glykoprotein hormones in man and mouse, Somatic Cell Genetic, 9(6) 757-770*

**Nazer J, Eaglin MA, 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*

**Neveux LM, Palomaki GE, Knight GJ and Haddow JE (1996)** *Multiple marker screening for down syndrome in twin pregnancies, Prenat Diagn, 16, 29-34.*

**Norgard -Petersen B, Larsen SO, Arends J, Svenstrup B, Tabor A (1990)**  
*Maternal serum markers in screening for Down syndrome. Clin Genet, 37(1) 35-43*

**Norgard-Petersen B, Alfthan H, Arents J, HoghdalCK Larsen SO (1994)**  
*A new simple and rapid dual assay for AFP and free  $\beta$  hCG in screening for Down syndrome, Clin Genet, 45:1-4*

**Nyberg DA, Luthy DA, Cheng EY, Sheley RC, Resta RG, (1995)** *Role of prenatal ultrasonography in women with positive screen for Down syndrome on the basis of maternal serum markers, AM J Obstet Gynecol, 173: 1030-1035*

**Nurluoğlu M, Ceylan Y, Altuncu N ve Turan Ö (1991)** *Nöral tüp defekti (NTD) insidensi üzerine, Jinekoloji ve Obstet Derg, 5, 109-112.*

**Owen J, Wenstrom KD, Hardin MJ, Boots LR, Hsu CC, Cosper PC, Dubard MB (1994)** *The utility of fetal biometry as an adjunct to the multiple-marker screening test for Down syndrome, AM J Obstet Gynecol, 171:1041-1046*

**Overgaard MT, Oxvig C, Christiansen M, Lawrence JB, Conover CA, Gleich GJ, Sottrup-Jensen L, Haaning J (1999)** *Messenger ribonucleic acid levels of pregnancy-associated plasma protein-A and the proform of eosinophil major basic protein: expression in human reproductive and nonreproductive tissues, Biol Reprod, 61(4):1083-1089*

**Petrocik E, Wassman ER, Lee J, Kelly JC (1990)** *Second trimester maternal serum pregnancy specific beta-1 glycoprotein (SP-1) levels in normal and Down syndrome pregnancies, American Journal of Medical Genetics, 37:114-118*

**Polamaki GE, Knight GJ, Haddow JE, Canick JA, Wald NJ (1993a)**  
*Cigarette smoking and levels of maternal serum Alpha -fetoprotein , unconjugated estriol and hCG : Impact on Down Syndrome screening, Obstet Gynecol, 81:675-678*

**Polamaki GE, Knight GJ, McCarthy J, Haddow JE, (1993b)** *Maternal serum screening for fetal Down's syndrome in the United States:A 1992 survey*, AM J Obstet Gynecol, 169: 1558-1562

**Polamaki GE, Knight GJ, Haddow JE (1994)** *Human Chorionic gonadotrophin and unconjugated oestriol measurements in insulin – dependent diabetic pregnant women being screened for fetal Down syndrome*, Prenatal Diagnosis, 14:65-68

**Polamaki GE, Knight GJ, McCarthy J, Haddow JE, Donhowe JM (1997)** *Maternal serum screening for fetal Down's syndrome in the United States:A 1995 survey*, AM J Obstet Gynecol, 176:1046-1051

**Ribbert LSM, Kornman LH, De wolf BTHM, Simons AHM, Jansen CAM, Beekhuis JR, Mantingh A (1996)** *Maternal serum screening for fetal Down syndrome in IVF pregnancies*, Prenatal Diagnosis, 16: 35-38

**Rodríguez L, Sanchez R, Hernandez J, Carrillo L, Oliva J (1997)** *Results of 12 years combined maternal serum alpha-fetoprotein screening and ultrasound fetal monitoring for prenatal detection of fetal malformations in Havana city, Cuba*, Prenatal Diagnosis, 17:4: 301-304

**Ross HL, Elias S, (1997)** *Maternal serum screening for fetal genetic disorders*, Fetal Diagnosis and Therapy, 24,1 33-45

**Rose NC, Mennuti MT (1993)** *Maternal serum screening for Neural Tube Defects and fetal chromosome abnormalities*, West J Med, 159:312-317



**Saller DN, Canick JA, Oyer CE, (1996)** *The detection of nonimmunohydrops through second-trimester maternal serum screening*, Prenatal Diagnosis, 16:431-435

**Silahtaroglu AN, Tumer Z, Kristensen T, Sottrup-Jensen L, (1993)** *Assignment of the human gene for pregnancy-associated plasma protein A(PAPPA) to 9q33.1 by fluorescence in situ hybridization to mitotic and meiotic chromosomes*, Cytogenet Cell Genet, 62 (4):214-216

**Spencer K, Mallard A, Ward M (1992)** *Free beta human choriongonadotropin in Down's syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical markers*, Ann Clin Biochem, 29: 506-518

**Spencer K, Salonen R, Muller F (1994)** *Down's syndrome screening in multiple pregnancies using alpha-fetoprotein and free beta hCG*, Prenatal Diagnosis, 14:537-542

**Spencer K (1995)** *The influence of gravidity on Down's syndrome screening with free beta hCG*, Prenatal Diagnosis, 15:87-89

**Spencer K, Wallace EM, Ritoe S (1996)** *Second trimester dimeric inhibin -A in Down's syndrome screening*, Prenatal Diagnosis, 16:1101-1110

**Spencer K(2000)** *Screening for trisomy 21 in twin pregnancy in first trimester using free-hCG and PAPP-A combined with fetal nuchal translucency thickness*, Prenatal Diagnosis, 20(2): 91-95

**Tahtaravani U, Matsumoto C, Delach J, Craffey A, Smeltzer J, Benn P (1996)** *Trisomy 16 mosaicism in amniotic fluid cell cultures*, Prenatal Diagnosis, 16(8):749-754

**Thornton G, Richard SV, Williams J, Holding S,(1991)** *Clinical experience with the triple test for Down's syndrome screening*, J.Perinat.Med., 19:151-154

**Thiagarajah S, Stround CB, Vavelidis F, Schnorr JA, Schnatterly TP, Ferguson JE (1995)** *Elevated maternal serum  $\alpha$ -feto protein levels: What is the risk of fetal aneuploidy?* AM J Obstet Gynecol, 173:388-392

**Tenlung S, Olsen A, Khan WN, Frangsmyr L, Hammarstrom S (1994)***The pregnancy-specific glycoprotein (PSG) gene cluster human choromosome 19: fine structure of the 11 PSG gen identification of 6 new genes forming athird subgrup carcinoembriogenic antigen (CEA) family*, Genomics, 23(3) 669-684

**Tul N, Spencer K, Noble P, Chan C (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, 19:1035-1042

**Wald NJ , Cuckle HS Densem JW Nanchahal K, Royston P, Chard D, Haddow JE, KnightGJ, Polamaki GE, CanickJA (1988)** *Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy*, B M J, 22;297(6653)883-887

**Wald N , Cuckle H (1988)** *Antenatal screening for Down syndrome*, Lancet, 10;2 (8624)1362

**Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Kennard A, Smith D (1992)** *Maternal serum screening for Down's syndrome: the effect of routine ultrasound scan determination of gestational age and adjustment for maternal weight*, Fetal and Neonatal Medicine, 99:144-149

**Wald NJ, Kennard A, Watt HC, Smith D (1994)** *Value of maternal serum unconjugated oestriol measurement in prenatal screening for Down's syndrome*, Prenatal Diagnosis, 14: 699-706

**Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee G (1994)** *Four-marker serum screening for Down's syndrome*, Prenatal Diagnosis, 14: 707-716

**Wald NJ, Watt HC, George L (1996)** *Maternal serum Inhibin –A in pregnancy with insulin –dependent diabetes mellitus: Implications for screening for Down's syndrome*, Prenatal Diagnosis, 16:923-926

**Wald NJ, Densem JW, George L, Muttukrishna S (1996)** *Prenatal screening for Down's syndrome using Inhibin –A as a serum marker*, Prenatal Diagnosis, 16:143-153

**Wald NJ, Densem JW (1994)** *Maternal serum free  $\alpha$ - human chorionic gonadotrophin levels in twin pregnancies: Implications for screening for Down's syndrome*, Prenatal diagnosis, 14:717-719

**Wald NJ, Watt HC (1996)** *Serum markers for Down's syndrome in relation to number of previous births and maternal age*, Prenatal diagnosis, 16:699-703

**Wallace EM, Swanston IA, McNelly AS, Ashby JP, Blundel G, Calder AA (1996)** *Second trimester screening for Down's syndrome using maternal serum dimeric inhibin A*, Clinical Endocrinology, 44:17-21

**Wals P, Trochet C, Pinsonneault L (1999)** *Prevalance of neural tube defects in the province of oubec 1992*, Can J Public Health, 90(4) 237-239

**Watt HC , Wald NJ (1998)** *Alternative methods of maternal weight adjustment in maternal serum screening for down syndrome and neural tube defect*, Prenatal Diagnosis, 18(8): 842-845

**Watt HC, Wald NJ, George L (1996)** *Maternal serum inhibin –A levels in twin pregnancies : Implications for screening for Down's syndrome* Prenatal Diagnosis, 16 (10): 927-929

**Watt HC, Wald NJ, Smith D, Kennard A, Densem J (1996)** *Effect of allowing for ethnic group in prenatal screening for down syndrome* Prenatal Diagnosis, 16:691-698

**Wheller DM, Sinosich MJ, (1998)** *Prenatal screening in the first trimester of pregnancy*, Prenatal Diagnosis, 18: 537-543

**Wenstrom KD, Owen J Boots L Either (1995)** *The influence of maternal weeight on choronic gonadotropin in the multiple –marker screening test for fetal down syndrome*, AM J Obstet Gynecol, 173:1297-1300

**Wu Y, Zeng M, Xu, Liang J, Wang Y, Miao L, Xiao K (1995)** *Analyses of the Prevalances for neural tube defects and cleft lip and plate in China from 1988 to 1991*, Hua Hsi I Ko Ta Hsueh Husueh Pao, 26(2) : 215-219

**Van Rootselaar FJ (1993)** *The epidemiology of neural tube defects. A mathematical model*, Med. Hypotheses, 41(1) : 78-82

**Yagel S, Anteby YE, Celnikier DH, Ariel I, ChaapT, Ben Z (1998)** *The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: A retrospective study*, AM J Obstet Gynecol, 178:40-44

**Yeh SH, Chen PJ, Lai MY, Chen DS (1996)** *Allelic loss on chromosomes 4q and 16q in hepatocellula carcinoma: association with elevated alpha-fetoprotein production*, Gastroenterology, 110(1):184-192

**Yankowitz J, Fulton A, Williamson R, Grand SS, Budelier WT (1998)** *Prospective evaluation of prenatal maternal serum screening for trisomy 18*, AM J Obstet Gynecol, 178:446-450

**Zwahr C, Voss P, Kistner G (1996)** *Comparison between age-dependent (wald alpha programe) and age-independent (Ulm -index) analysis program for detection of Down's syndrome with serum markers*, Z Geburst Neonatal, 200 (5) :181-185

## 9.ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Diyarbakır'da doğdu. İlköğrenimini Malatya Fırat İlkokulu Orta öğrenimini Ankara Etimesgut Mehmetçik Ortaokulu, Lise öğrenimini Ankara Atatürk Lisesinde tamamladı. 1984 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 1991 yılında mezun oldu. Aynı yıl mecburi hizmetini Ankara Nallıhan Sarıyar sağlık ocağında tamamladı . Daha sonra Ankara Altındag Altınova sağlık ocağında 2 yıl çalıştıktan sonra Konya merkez 8 nolu sağlık ocağına atandı. 1994 yılında Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalında doktora eğitimine başladı. Halen Selçuk Üniversitesi Tıbbi Biyoloji AnaBilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalında öğretim görevlisi olarak çalışmaktadır. Evli bir erkek bir kız babasıdır.

## 10. TEŞEKKÜR

Eğitimimin devam ettiği süre içerisinde çalışmalarımı yönlendiren bilgi ve görüşleri ile bana yol gösteren danışmanlığımı yürüten hocam Sayın Prof Dr Aynur ACAR'a, gerekli kolaylıkları her zaman sağlayıp bize destek veren Anabilim Dalı başkanımız hocam Prof Dr. Ferhan PAYDAK'a, çalışmalarında kıymetli bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen değerli bölüm hocalarım Doç. Dr Sennur DEMİREL ve Doç Dr Hasan ACAR'a, mesai arkadaşlarım Yrd. Doç. Dr Tülin ÇORA , Dr Ayşegül ZAMANİ ve Uzm. H. Gül DURAKBAŞI'na, ayrıca materyal toplama ve analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen Kadın-Doğum ve Biyokimya Anabilim Dalı Hocalarına, teknisyenlerimiz Ahmet DEMİRDELEN, Osman KURT, Mevlüt ÖZYOLDAŞ'a , sekreterimiz Sıdıka ASLANTAŞ'a ve Aileme teşekkürü bir borç bilirim