

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**YOZGAT BÖLGESİNDE ÜÇLÜ TARAMA TESTİ
PARAMETRELERİNİN MEDYAN DEĞERLERİNİN
BELİRLENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Gökhan Doğukan AKARSU**

**Danışman
Yrd.Doç.Dr.Aysun ÇETİN**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül 2012
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**YOZGAT BÖLGESİNDE ÜÇLÜ TARAMA TESTİ
PARAMETRELERİNİN MEDYAN DEĞERLERİNİN
BELİRLENMESİ**

**Tezi Hazırlayan
Gökhan Doğukan AKARSU**

**Danışman
Yrd.Doç.Dr.Aysun ÇETİN**

Yüksek Lisans Tezi

**Eylül 2012
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Adı-Soyadı: Gökhan DOĞUKAN AKARSU

İmza :

YÖNERGEYE UYGUNLUK ONAYI

“Yozgat Bölgesinde Üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Gökhan Doğukan AKARSU

Danışman

Yrd.Doç.Dr.Aysun ÇETİN

Anabilim Dalı Başkanı

Prof.Dr.Sabahattin MUHTAROĞLU

Yrd.Doç.Dr.Aysun ÇETİN danışmanlığında **Gökhan Doğukan AKARSU** tarafından hazırlanan “**Yozgat Bölgesinde Üçlü Tarama Testi Parametrelerinin Medyan Değerlerinin Belirlenmesi**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Biyokimya Anabilim Dalı**’nda **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

..../...../ 2012

JÜRİ

Danışman : Yrd.Doç. Dr. Aysun ÇETİN

Üye : Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

Üye : Yrd. Doç. Dr. Ahmet ÖZTÜRK

imza

ONAY

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulununtarih ve.....sayılı kararı ile onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof.Dr. Saim ÖZDAMAR
Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tezin yazımı ve verilerin analizi aşamasında bilgi ve deneyimlerini benden esirgemeyen baŐta danışman hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Aysun Çetin ve Yrd. Doç. Dr. Ahmet Öztürk' e, tez çalıŐmalarım sırasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen Polis Memuru Emrah Sarı'ya, Tez dönemine geçebilmem ve devam edebilmem de büyük bir sabır göstererek destek ve yardımını esirgemeyen sevgili eŐim Rukiye Höbek Akarsu'ya teşekkür ediyorum.

YOZGAT BÖLGESİNDE ÜÇLÜ TARAMA TESTİ PARAMETRELERİNİN MEDYAN DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

Gökhan Doğukan AKARSU
Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Biyokimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi, Eylül 2012
Danışman: Yrd. Doç. Dr. Aysun ÇETİN

ÖZET

Bu çalışmanın gebelikte kullanılan üçlü tarama testi belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerini belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

Çalışmada 2011 yılı Haziran ayı ile 2012 yılı Haziran ayı arasında Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Kadın Doğum Polikliniği'ne başvurup biyokimya laboratuvarında üçlü tarama testi yaptıran, 14-18. gebelik haftaları arasında olan, medyan değerleri hesaplamayı etkileyecek veriler çıkarıldıktan sonra toplam 721 gebede alf-fetoprotein (AFP), beta-human koryonik gonadotropin (β hCG) ve serbest östriol (uE3) değerleri geriye dönük olarak incelenmiştir. Tüm parametreler için 14-18. haftalar arası medyan değerler her bir haftaya göre yeniden hesaplanmıştır. Yeni hesaplanan 15. hafta β hCG medyan değeri, programdaki β hCG medyan değerinden anlamlı derecede yüksek, 17, 18. hafta β hCG medyan değerleri, programdaki β hCG medyan değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$). Yeni hesaplanan 15. hafta AFP medyan değeri, programdaki AFP medyan değerinden anlamlı derecede yüksek ($p < 0.05$) bulunmuştur. Yeni hesaplanan 16, 17, 18. hafta uE3 medyan değerleri, programdaki uE3 medyan değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur ($p < 0.05$).

Prenatal risk değerlendirmesi sırasında kullanılmakta olan programlara girilmiş medyan değerleri yerine, bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması üçlü tarama testlerinin güvenilirliğini arttırmasına, prenatal risklerin daha doğru hesaplamasına, anne ve fetüsün gereksiz yere invaziv testlere maruziyetinin azaltılmasına katkı sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Üçlü tarama testi, bölgesel medyan, prenatal tanı

DETERMINATION OF THE MEDIAN VALUES OF TRIPLE TEST SCREENING PARAMETRES İN YOZGAT REGION

Gökhan Doğukan AKARSU

Erciyes University, Graduate School of Health Sciences

Department of Medicine of Biochemestr

M.Sc. Thesis, Augst 2012

Supervisor: Ass. Prof. Dr. Aysun CETIN

ABSTRACT

This study was retrospectively conducted in order to determine median values of triple screening test indicators used for pregnancy in Yozgat province.

The study retrospectively investigated alpha-fetoprotein (AFP), beta-human chorionic gonadotropin (β hCG) and unconjugated estriol (uE3) values after excluding the affecting factors of medial values among 721 pregnant women who visited women and birth clinic to Biochemical Laboratory of Yozgat Bozok Maternity and Children's Diseases Hospital in order to have triple screening test between June 2011 and June 2012 and whose gestational ages were between 14th and 18th week. Median values of 14th and 18th weeks were calculated again for all parameters for each week. As a result; it was found out that the newly calculated median β hCG values in the 15th week were significantly higher than median β hCG values in the program whereas median β hCG values in the 17th and 18th week were significantly lower than median β hCG values in the program ($p < 0.05$). The newly calculated median AFP values in the 15th week were significantly higher than median AFP values in the program ($p < 0.05$). The newly calculated median uE3 values in the 16th, 17th and 18th weeks were significantly lower than median uE3 values in the program ($p < 0.05$).

Instead of the use of the median values already entered in the program during the prenatal risk assessment; the use of median values specific to each province may contribute to the reliability of triple screening tests, to a more accurate calculation of prenatal risks and to prevention of unnecessary invasive tests used for mother and fetus.

Keywords: Triple test screening, regional median values, prenatal diagnosis

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
İÇ KAPAK	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK SAYFASI	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI	iii
KABUL VE ONAY SAYFASI	iv
TEŞEKKÜR	v
ÖZET	vi
ABSTRACT	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar LİSTESİ	x
KISALTMALAR	xi
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ÜÇLÜ TARAMA TESTİ	3
2.1.1. Üçlü Tarama Testinin Yapılma Zamanı	5
2.1.2. Üçlü Tarama Testinin Endikasyonu	5
2.2. ÜÇLÜ TESTTE KULLANILAN PARAMETRELER	5
2.2.1. Alfafetaprotein	6
2.2.2. İnsan Koryonik Gonodotropin	8
2.2.3. Serbest Östriol.....	8
2.3. ÜÇLÜ TEST İLE DEĞERLENDİRİLEBİLEN HASTALIK VE SENDROMLAR	9
2.3.1. Nöral Tüp Defekti	9
2.3.2. Down Sendromu	10
2.3.3. Trizomi	11
2.4. ÜÇLÜ TARAMA TESTİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER.....	12
2.4.1. Gebelik Haftası.....	12
2.4.2. Anne Yaşı	12
2.4.3. Kilo.....	12
2.4.4.Sigara.....	13
2.4.5. İkiz Gebelik	13
2.4.6. Gebelik Sayısı	14
2.4.7.Irk.....	14
2.4.8. Diabetes Mellitus	14

	<u>Sayfa no</u>
3. GEREÇ VE YÖNTEM	15
3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ.....	15
3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ.....	15
3.3. ARAŞTIRMANIN EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ	16
3.4. ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ	16
3.5. VERİLERİN TOPLANMASI.....	16
3.5.1. Veri Toplama Araçları	16
3.5.2. Ön Uygulama.....	16
3.5.3. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması	16
3.5.4. Verilerin Değerlendirilmesi	16
3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU	17
3.7. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI.....	17
4.BULGULAR.....	18
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	27
6.KAYNAKLAR	34
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

TABLO LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2..1. Bazı Kromozomal Hastalıklarda Biyokimyasal Belirteçlerdeki Değişiklikler	5
Tablo 4.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Gebelere Ait Demografik Veriler.....	18
Tablo 4. 2. Gebelik Haftalarına Göre β hCG Minimum, Maksimum ve Medyan Değerleri	19
Tablo 4.3. Gebelik Haftalarına Göre AFP Minimum Maksimum ve Medyan Değerleri	20
Tablo 4.4. Gebelik Haftalarına Göre uE3 Minimum, Maksimum ve Medyan Değerleri	20
Tablo 4.5. Gebelik Haftalarına Göre β hCG Mom Değerinin Minimum, Maksimum ve Hesaplanan Medyan MoM Değerleri	21
Tablo 4.6. Gebelik Haftalarına Göre AFP MoM Değerinin Minimum, Maksimum ve Hesaplanan Medyan MoM Değerleri	21
Tablo 4.7. Gebelik Haftalarına Göre uE3 MoM Değerinin Minimum, Maksimum ve Yeni Hesaplanan Medyan MoM Değerleri.....	22
Tablo 4.8. Gebelik Haftasına Göre β Hcg' nin Yeni Hesaplanan Medyan Değerleri ile Programdaki Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	22
Tablo 4.9. Gebelik Haftasına Göre AFP' nin Yeni Hesaplanan Medyan Değerleri ile Programdaki Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	23
Tablo 4.10. Gebelik Haftasına Göre uE3' ün Yeni Hesaplanan Medyan Değerleri ile Programdaki Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması.....	25
Tablo 5.1. Çalışmamızda ve Yapılan Diğer Çalışmalarda Haftalara Göre Yeni Hesaplanan AFP, β Hcg, uE3 Medyan Değerleri	28

KISALTMALAR

AFP	: Maternal Serum Alfa Feto Protein
β -HCG	: Beta Human Koryonik Gonodotropin
uE3	: Unkonjuge Ostriol
NTD	: Nöral Tüp Defekti
YBKDÇHH	: Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi
MoM	: Multiple of Median
α	: Alfa
β	: Beta
FSH	: Folikül Stimüle Edici Hormon
LH	: Lüteinize Hormon
TSH	: Troid Stimüle Edici Hormon
BPD	: Biparietal Diameter
TNSA	: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gelecekte daha sağlıklı toplumların oluşması, dünyaya hem mental hem de fiziksel olarak sağlıklı bireylerin gelmesi ile olacaktır. Ailede gebelik süresince çocuğa ilişkin çeşitli olumlu beklentiler oluşmaktadır. Doğumda ailenin kromozomal anomalili veya malformasyonlu bir bebeğe sahip olması bu beklentilerini alt üst edebilmekte, psikolojik, sosyal ve maddi yönden hem anneyi, hem aileyi, hem de toplumu olumsuz yönde etkilemektedir (1,2). Gelişmişliğin bir göstergesi olan, perinatal ölümlerde önemli yeri bulunan konjenital anomalilerin doğum öncesi dönemde tespit edilmesi toplumların daha sağlıklı bireylerden oluşmasını sağlayacaktır (3).

Devesa et al. göre (4) fetüsteki anomali ve hastalıkları anne karnındayken tanımlayabilmek amacıyla son yıllarda tıbbi ve teknolojik gelişmelere paralel olarak ikili tarama testi, üçlü tarama testi ve gebelikte yapılan diğer tarama testleri geliştirilmiştir. Anne karnındaki fetüse ait kromozomal anomaliler teşhis edilirken anne ve fetüse zarar vermeden tanıyı destekleyecek, kolay, ucuz ve çabuk sonuç verebilen tarama testleri arasında en çok bilinen ve en yaygın kullanılanı “üçlü tarama testi”dir (2). Wald et al. göre (5) üçlü tarama testi, sağlıklı gebelerde geniş bir populasyon taraması sonucu elde edilen ortalamaları kullanarak, bebeğinde belirli bir doğum anomalisi olma olasılığı fazla olan kadınları saptamaya yönelik bir tarama testidir. Bu testle; anne kanında Alfa-Fetoprotein (AFP), İnsan Koryonik Gonodotropin (β hCG) ve Unkonjuge Östriol (uE3)’ün serum konsantrasyonları ile anne yaşı göz önüne alınarak bu üç parametrenin

biyokimyasal değerlendirilmesi yapılmaktadır. Bu testler en doğru sonuçları, gebeliğin 16-18. haftaları arasında yapıldığında vermektedir (2,6-10). Üçlü tarama testi, canlı doğan ve kromozom anomalileri arasında en sık ortaya çıkan Down Sendromu (Trizomi 21) başta olmak üzere, Nöral Tüp Defekti (NTD) ve majör malformasyonların taranmasında kullanılmaktadır. Bu test fetal sağlığın değerlendirilmesinde önemli bir yere sahiptir (6,8,11). Üçlü test ile Down Sendromlu vakaları yaklaşık olarak %60–65, NTD' li vakaları ise %85–90 oranında saptamak mümkün olmaktadır (12, 13).

Son on yıl içinde başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada ilk gebeliğini ileri yaşlarda yaşayan anne adaylarının sayısında önemli artış gözlenmektedir. İleri yaş gebeliklerin artıyor olması, üçlü tarama testine olan ihtiyacı da artırmaktadır (14). Bunun yanı sıra İngiltere'de Down Sendromlu bebekleri tespit etmek için, testlerin yaygın olarak uygulanmaya başladığı 1989'da Down Sendromlu bebeklerin sayısı 717'den, 1990' da 594'e düşmüştür. Ancak son on yılda Down Sendromlu çocukların sayısı artmış olduğu belirtilmektedir. Milli Down Sendromu sitogenetik kayıtları'nın verilerine göre, 2000 yılından bu yana Down Sendrom'lu bebeklerin oranının %15'e yükseldiği belirtilmektedir (15).

Üçlü test ölçümlerinden elde edilen değerler; ırk, coğrafi durum, sosyo-ekonomik düzey, anomali prevalansı gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bu faktörler içinde en önemlisinin laboratuvar ve yöntem farklılıkları olduğu belirtilmektedir. Bu gün 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 kit kullanan laboratuvarlar arasındaki uygulama farklılıkları bile medyan değerlerde değişimlere neden olmaktadır. Bütün bu özellikler nedeni ile her laboratuvarın kendi şartlarında, içinde bulunduğu popülasyona ait medyan değerlerini oluşturması gerekmektedir (16).

Bu çalışmanın amacı, gebelikte kullanılan üçlü tarama testi belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerini belirleyip, Down Sendromu, Trizomi 13, Trizomi 18 ve NTD' lerin prenatal olarak tanınmasına yardımcı olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Geçmişte fetal kromozomal anomalilerin antenatal taramasında anne yaşı ve çocuklarında ya da ailelerinde var olan kromozom anomalisi öyküsü kullanılırdı. Son yıllarda tıbbi ve teknolojik gelişmelere paralel olarak çeşitli tarama testleri geliştirilmiştir. Anne karnındaki fetüse ait kromozomal anomaliler teşhis edilirken anne ve fetüse zarar vermeden tanıyı destekleyecek, kolay, ucuz ve çabuk sonuç verebilen tarama testleri arasında en çok bilinen ve en yaygın kullanılanı “üçlü tarama testi”dir (2)

2.1. ÜÇLÜ TARAMA TESTİ

Üçlü tarama testi, sağlıklı gebelerde geniş bir popülasyon taraması sonucu elde edilen ortalamaları kullanarak, fetüsün belirli doğum anomalilerine sahip olması ihtimali, diğerlerinden fazla olan kadınları saptamaya yönelik bir tarama testidir. Bu test ile bir endikasyon basamağı oluşturularak prenatal tanıdaki invaziv testlerin kullanımının en aza indirilmesi amaçlanmaktadır (8). Üçlü test, Down Sendromlu fetüsleri belirleyebilmek amacıyla ortaya konan ve anne kanında AFP, hCG ve uE3'e bakılarak yapılan noninvaziv bir testtir. Üçlü test bir tarama ve risk belirleme testidir (3).

1984 yılından başlayarak genel gebe popülasyonunda maternal serumda bazı biyokimyasal maddeleri ölçümünün, Down sendromu için prenatal tarama testi olarak yararlı olduğu saptanmıştır. Bu testler şu anda yaygın olarak kullanılmaktadır. AFP, Down Sendromu varlığında maternal kan düzeyinde değiştiği saptanan ilk fetal biyokimyasal maddedir. AFP, fetal karaciğerde üretilmekte ve fetüste Down Sendromu

bulduğunda maternal kandaki düzeyleri ortalama %20 düşmektedir. Bu buluş gebelikte Down Sendromunun saptanması için ilk biyokimyasal tarama testinin temelini oluşturmuştur. Maternal serumda AFP tarama ölçümleri, tüm taranmış gebelerin %3-5'inde amniyosentez ve kromozom çalışmaları gerektiğini belirleyerek, etkilenmiş gebeliklerin %20-25'inin saptanmasını sağlayabilmektedir. Daha sonraları Fetal Down Sendromunun varlığında, maternal kanda hCG ve uE3 düzeylerinde de değişikliklerin olduğu bulunmuştur. Fetal Down Sendromunun varlığında bir prenatal ürün olan hCG'nin düzeyleri maternal serumda ortalama iki kat yükselmekte, uE3'ün maternal serumdaki düzeyi ise yaklaşık %25 düşmektedir. uE3 sentezi için fetal adrenal, fetal karaciğer ve plasentanın katkıda bulunması gerekmektedir. Günümüzde AFP, uE3, hCG'nin ölçümleri birlikte yapılmakta ve bireysel riski daha doğru saptayabilmek için sonuçlar anne yaşı ile ilişkili risk ile kombine edilmektedir. Bu yeni yaklaşım etkilenmiş gebeliklerin %60-70 ini, yalnızca AFP ölçümlerindeki yanlış- pozitiflik oranı(%3-5) ile saptayabilmektedir (17).

Anne adayından uygun gebelik haftasında alınan kanda ölçülen hormonların, kandaki değerleri, gebelik haftalarına göre önemli değişiklikler göstermektedir. Üçlü testin geliştirilmesi aşamasında gebelik haftası kesin olarak bilinen çok sayıda anne adayından alınan kanlarda, β hCG, AFP ve uE3 ölçümleri yapılarak, normal değerler alt ve üst sınır olarak belirlenmiştir. Bu normal değerler kolaylık ve birimlerde eşitleme sağlama açısından Multiple Of Median (MoM) olarak belirtilmektedir. Ölçüm yapılan anne adayından sonra Down Sendromlu, Trizomi 18'li, Trizomi 13'lü ve NTD'li doğum yapanların hormon değerlerinde MoM değerinden sapma dereceleri hesaplanarak, ne kadar sapmanın riski ne derecede arttırdığı istatistiksel olarak belirlenmiş ve risk belirleme sistemi bir bilgisayar programı yardımıyla otomatize edilmiştir. Anneden alınan kanda belirlenen MoM değerleri, yaş, kilo, gebelik haftası gibi değişkenlerle birlikte bilgisayar programına girilmekte ve program alt yapısında bulunan verilerle karşılaştırma yaparak normalden sapmanın derecesine göre riski rakamsal olarak vermektedir (18).

16-20. haftalarının her biri için oluşturulan medyan değer 1 MoM olarak kabul edilmektedir. Bu MoM değerlerinden sapmalar (0.50 MoM, 2.00 MoM, 3.16 MoM gibi) fetüsta bazı hastalıkların olup olmadığının göstergesi olarak değerlendirilmektedir. Örneğin, Down Sendromlu fetüs taşıyan hamilelerde AFP medyan ortalaması 0.7 MoM

ve uE3 medyan ortalaması 0.75 MoM düzeylerine düşerken, β hCG medyan ortalama düzeyinin artıp 2.00 MoM olduğu birçok araştırmacı tarafından belirlenmiştir (19).

2.1.1. Üçlü Testin Yapılma Zamanı

Üçlü tarama testi, gebeliğin 14-18. haftalarında yapılmaktadır. Bu dönemde her üç parametrenin normal popülasyonla riskli grup arasındaki dağılımları maksimum farklılık göstermekte ve belirleyicilik değerleri en yüksek düzeye ulaşmaktadır (20).

2.1.2. Üçlü Tarama Testinin Endikasyonları

Temel olarak klinikte en sık karşılaşılan genetik problem olan Down Sendromunu (Trizomi 21) taramaya yönelik bir test olan üçlü tarama testinin, bununla birlikte Trizomi 18 ve 13 gibi diğer kromozomal anomaliler ile NTD ve ventral duvar defektleri gibi anomalilerin de risk durumlarını belirleyebildiği bilinmektedir. Bazı araştırmalarda üçlü tarama testinin kullandığı parametreler ile, erken doğum, prematür membran rüptürü, intrauterin gelişme geriliği, fetal distres, anormal plasental bulgular ve düşükler, preeklampsi ve fetal ölüm gibi istenmeyen problemler hakkında risk tayini yapılabildiğini göstermiştir (21).

2.2. ÜÇLÜ TESTTE KULLANILAN PARAMETRELER

Spencer et al. göre (22) üçlü test anne kanından alınan örnekte β -hCG, AFP ve uE3 ölçümü ile anne yaşının birleştirilmesiyle ve gestasyonel yaşın dikkate alınmasıyla yapılmaktadır. Down Sendrom'lu gebelikte, anne serumunda testin yapıldığı gebeliğin haftasındaki ortanca değeri, AFP ve uE3 düzeyleri için 0.25 veya daha fazla azalmış olup, β hCG değeri ise iki kat veya daha fazla artmıştır. Bunlar MoM olarak ifade edildiğinde, AFP ve uE3 değeri 0.75 MoM altında, hCG değeri de 2 MoM veya daha fazla olmaktadır (22).

Tablo 2.1. Bazı Kromozomal Hastalıklarda Biyokimyasal Belirteçlerdeki Değişiklikler

Kromozomal Hastalıklar	AFP	uE3	hCG
Down Sendromu (Trisomi 21)	Azalır	Azalır	Artar
Trisomi 13,18	Azalır	Azalır	Azalır
Nöral Tüp Defekti	Artar	*	*

* Değişiklik yok (Yurdakök ve Erdem, 2004 (23))

2.2.1. Alfafetoprotein (AFP)

İlk defa 1950'li yıllarda tanımlanan AFP yapısal olarak albümine benzer bir glikoproteindir. Erken gebelik döneminde yolk sac kesesinden daha sonraları ise fetal karaciğerden salınmaktadır. AFP gebelerde ilk trimesterde fetal karaciğerde üretildikten sonra safra, kan, periton ve plevra sıvısı gibi vücut sıvılarına geçmektedir. Daha sonra idrara geçip amniyotik sıvıya atılmaktadır. Amniotik sıvıdan fetal yutma ve deriden difüzyon yolu ile emilip ve fetus tarafından tekrar geri alınmaktadır. Geri alınan AFP gastrointestinal sistem yoluyla kana geçip dolaşımına bu şekilde devam etmektedir. Amniotik sıvıdaki AFP ikinci trimesterden sonra fetal serumdaki AFP'ye paralel olarak azalmaktadır (24).

Maternal serumdaki AFP karaciğer kaynaklıdır. Altıncı gebelik haftasında fetal serumda tespit edilmekte olup, 12-13. gebelik haftasında pik yapıp ve terme doğru giderek azalmaktadır. Maternal serumda ilk olarak 12. haftada belirlenecek düzeye gelmekte, 25. haftada pik yapmaktadır. İkinci trimester boyunca AFP yapımı sabit kalmasına rağmen kan volümünün artmasına bağlı olarak, konsantrasyonu tedrici düşüş göstermektedir. Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi transplesantal difüzyon ve amniyotik sıvıdan amniyon zarı difüzyonu ile olmaktadır. AFP fetüste dominant serum proteindir ve normal insandan daha yüksek konsantrasyondadır. Fonksiyonu net bilinmemekle birlikte organogenezis için gerekli bir proteindir. Down Sendromunda yeterli miktarda AFP karaciğerden sentezlenemediği için gebelerde maternal serumda, amniyotik sıvıda ve fetal sıvıda AFP düzeyinin düşük olduğu tespit edilmiştir. Maternal serumda AFP düzeyinde yükselme yapan durumlar ise; gestasyonel yaşın yanlış tahmini, çoğul gebelik, ölü fetus, NTD gibi durumlardır (9). AFP'nin eksik üretiminde; yenidoğan farelerde abortus, meningomyelose ve ovumda gelişme bozukluğu gibi patolojilerin oluşmasına yol açtığı gösterilmiş ve organogenesis için gerekli bir protein olduğu kabul edilmiştir (25). Bunun yanında AFP'nin hormon taşıma görevi ve bebeğin annede kalmasını sağlayan hücrel ve humoral bağışıklığı baskılayan, bir protein olduğu da düşünülmektedir (26).

Down Sendromu için yapılan çalışmalarda ise AFP değerleri normalin altında olmaktadır (27-30). NTD'lerinde ise bu MoM değerinin en az iki kat yükseldiği tespit edilmiştir (31-33). Bununla beraber aşağıda belirtilen sebeplerin AFP değerlerini yükselttiği bildirilmiştir (24,34).

Anne Kaynaklı Nedenler;

- Endojen biyolojik faktörler (düşük maternal ağırlık ve siyah ırk)
- Tümöral oluşumlar (hepatoma, karaciğer metastatik tümörleri, germ hücreli tümörler, primer gastroentestinal sistem karsinomları)

- İnfeksiyöz nedenler (hepatit, sitomegalovirus, parvovirus)
- AFP nin kalıtsal yüksekliği
- Diğerleri (ataksi telenjektazi, kistik fibrozis, herediter tirozinemi)

Fetal kaynaklı nedenler:

- Nöral Tüp Defektleri
- Pilonidal kist
- Özefagial ya da intestinal obstrüksiyon
- Karaciğerde nekroz
- Kistik higroma
- Sakrokoksikal teratom
- Abdominal duvar defektleri. (omfalosel ve gastroşisis)
- Üriner obstrüksiyonlar
- Böbrek anomalileri
- Konjenital nefroz. (Fin Sendromu)
- Osteogenesis imperfekta
- Konjenital deri defektleri
- Düşük doğum ağırlığı
- Oligohidroamnios
- Çoğul gebelik
- Plasental anomaliler
- Açıklanamayan yükseklikler

NTD, gastroşisis gibi anomalilerde AFP'nin yükselmesinin nedeni fetal serum ya da beyin-omurilik sıvısının doğrudan amniyotik sıvıya geçmesidir (35,36). Omfalosel ve gastroşisis için maternal serum AFP'nin MoM değerleri normal ortalamanın çok (4-7 kat) üzerindedir.

2.2.2. İnsan Koryonik Gonodotropin (hCG)

İmplantasyon sırasında trofoblastlardan farklılaşan sinsityotrofoblast hücrelerinden salgılanmaktadır. hCG gebelik sırasında yapılan, glikoprotein yapısında bir hormon olup, esas olarak plasentanın sinsityotrofoblastlarından sentezlenmektedir. Bir alfa (α) ve bir beta (β) alt ünitesinden oluşmuştur. Glikoproteinin α alt ünitesini kodlayan genin kromozomun, altı nanometre üzerinde lokalize olduğu tespit edilmiştir (37). Bu gen hCG'nin yanısıra Follikül Stimüle edici Hormon (FSH), Lüteinize hormon (LH) ve Troid Stimüle edici Hormonun (TSH) da α alt ünitelerini kodlamaktadır (38). hCG'nin β alt ünitesini kodlayan genlerin ise kromozom on dokuzun uzun kolu üzerinde yer aldığı belirlenmiş ve 6 adet, promotor bölgesi farklı gen dokusu olduğu gösterilmiştir. Fakat bu genlerden ikisi aktif olarak okunmaktadır, β hCG için neden iki adet aktif gen olduğu halen belli değildir (39). Ancak gebelikteki fazla hCG üretimi için bunun gerekli olduğu varsayılmaktadır (40).

Üçlü test için yapılan çalışmalarda daha küçük molekül ağırlığı olan β -hCG'nin duyarlılığı α -hCG' ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle tarama testinde beta alt ünitesi kullanılmaktadır. hCG'nin β alt ünitesi Down Sendromu tanısı için kullanılan en önemli göstergedir. Down Sendromlu hamilelerde β -hCG için ortalama MoM değerinin 2.00'in üzerinde olduğu tespit edilmiştir. β hCG'nin yükselmesinin diğer nedenleri ise hastalıklar, fetal anomaliler ve plasental kanamalardır (13). Fertilizasyondan itibaren 10. Günde hCG anne kan ve idrarında görülmektedir. Bundan sonra yükselmeye devam etmektedir. Gebeliğin 60–70 günlerinde en yüksek seviyesine ulaşmaktadır. 10. ve 11. haftadan sonra konsantrasyonu düşmeye başlamaktadır. Gebeliğin son iki haftasında görülmez olmaktadır.

2.2.3. Serbest Östriol (uE3)

E3, fetal adrenal gland kökenli 16-a-OH Dehidroepiandrosteron sülfat molekülünden sentezlenmektedir. E3 sentezi için fetal adrenal, fetal karaciğer ve plasentanın katkıda bulunması gerekmektedir. Normal fetusta adrenaller günde 200 mg'ın üzerinde dehidroepiandrostendion sülfat sentezlemektedir. Bu değer annede sentezlenenin yaklaşık on katı kadardır. E3 sentezi ilk kez dokuzuncu haftada fetusun adrenal bezinden prekürsörlerin salınımı ile başlamaktadır. Bu sentez 31. haftaya kadar yükselerek bir plato çizip, daha sonra doğuma kadar artmaya devam etmektedir (40).

E3 tayini için en önemli sorun, gün içinde değerlerindeki oynama olması ve kortikosteroidler ile antibiyotik kullanımından etkilenmesidir. Bunun için çevre koşullarından etkilenmeyen serbest östriol (unkonjuge östriol-uE3) ölçümü daha güvenlidir (40). İlk olarak 9. haftada tespit edilip, 31.

ve 35. haftalar arasında en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Down Sendromundan etkilenmiş gebeliklerde uE3 düzeyi normal gebeliklere göre anne idrarında daha düşük olmaktadır. Down Sendromu varlığında uE3'ün maternal serumdaki düzeyi yaklaşık % 25 oranına düşmektedir. Tarama çalışmalarında tek başına uE3'ün bir değeri olmamaktadır. Ancak AFP ve β -hCG ile birlikte risk tayininde kullanılmaktadır (41).

2.3. ÜÇLÜ TEST İLE DEĞERLENDİREBİLEN HASTALIK VE SENDROMLAR

2.3.1. Nöral Tüp Defekti (NTD)

NTD' leri, intrauterin hayatın 3.– 4. haftasının sonuna dek kapanması gereken nöral tüpün kapanmasındaki defektler sonucu oluşan ve merkezi sinir sistemi ile onu örten dokuların (meninks, kemik, deri) anomalilerini kapsayan bir terimdir (42).

NTD, nöral tüpün oluşumu ve kapanma dönemini kapsayan embriyolojik yaşamın ilk dört haftasında, embriyoyu etkileyen faktörler sonucu nöral tüpün çeşitli kısımlarının kapanmasındaki yetersizlik sonucu oluşmaktadır. 23. ve 26. gün hasarları, kranial nöropor etkilenişi nedeni ile daha çok anensefali ile 26. gün sonrası hasarları ise kaudal nöropor hasarları olduğundan meningomyelosele sonuçlanmaktadır. NTD'leri konjenital kalp hastalıklarından sonra en sık görülen konjenital malformasyondur (43). Dünya genelinde sıklığı ‰0.57 ile ‰13.87 arasında bildirilmiştir. Türkiye'de NTD görülme sıklığı ise ‰1.5–6.3 arasında değişmekte olup oldukça sıktır (42,43).

Maternal serum AFP' in yüksek olması NTD için tanısız öneme sahiptir. Bu yüksekliğin sebebi AFP' nin açık olan nöral tüpten amniyotik sıvıya daha çok salınması bunun da difüzyon yoluyla anne kanında daha yüksek konsantrasyonlar da geçmesidir. Anne serumunda AFP düzeyi ne kadar yükselirse NTD riski o kadar artmaktadır(44). NTD'li bebeklerin doğumlarının önlenmesinde AFP ve ultrasonografi çok iyi iki tarama testidir. Gebeliğin 16-18. haftalarında 3 MoM değerinin üstündeki AFP değerlerinin duyarlılığı anensefali için %98.2, spina bifida için %97.0'dır (45).

2.3.2. Down Sendromu

Down Sendromu (trizomi 21) insanlarda en sık görülen kromozom anomalisi türü olup her ırktan, yaştan ve ekonomik seviyeden insanı etkilemektedir. Başlıca ortaya çıkma nedeni kromozom anomalisidir. Tahminen her 800 çocuktan biri, fazladan bir kromozomun bulunmasından kaynaklanan bir doğum anomalisi olan Down Sendromu

ile doğmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) 400.000'in üzerinde insan Down Sendromludur. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü Başkanlığı ve Başbakanlık Özürlüler Dairesi Başkanlığı işbirliği ile Türkiye genelinde yapılan "Özürlüler Araştırması" sonucunda engelli olan nüfusun toplam nüfus içindeki oranı %12.29 olarak belirlenmiştir. 1959 yılında Fransız doktor, Jerome Lejuene, Down Sendromunun kromozom anormalliğinden ileri geldiğini belirlemiştir. Down Sendromu olgularının en sık ortaya çıkma şekli (%95) 21 numaralı kromozomdan üç adet bulunması şeklinde olmaktadır (47+XX veya XY, trizomi 21).

Down Sendromu taramasına ilk olarak 1970'li yılların başında ileri anne yaşı kullanılarak başlanmıştır. Ancak Down Sendromlu çocukların %85'inin 35 yaş altı annelerden dünyaya geldiği görülmüştür. Bu durum, genç kadınların doğurganlık yüzdelerinin daha yüksek olmasıyla açıklanmaktadır. Yine de, bir kadının Down Sendromu olan bir çocuk doğurma olasılığı, yaşıyla birlikte artmaktadır. Örneğin, 20 yaşındaki 12 haftalık gebeliği olan bir kadında bu olasılık 1068 de 1 iken, 35 yaşındaki bir kadında 249 da 1'e, 40 yaşındaki bir kadında da 68 de 1'e yükselmektedir. Sadece anne yaşının değil, aynı zamanda anne kanındaki çeşitli fetoplazental ürün konsantrasyonlarının da göz önüne alındığı yeni tarama teknikleri 1980'li yılların sonuna doğru kullanılmaya başlanmıştır. 16. gebelik haftasında anne kanındaki AFP, uE3, β hCG 'in medyan değerlerinin Down Sendrom'lu gebelerde normallere göre anlamlı şekilde farklı düzeylerde bulunması, bu değerlerin hepsinin veya bir kısmının kullanılması yolu ile riskli grubun belirlenebilmesine imkan sağlamaktadır. Türkiye' de Down Sendromu risk belirlemede kullanılan en yaygın test halen üçlü tarama testidir. Birçok ülkede de üçlü tarama testinin halen ulusal prenatal anöploid tarama programında en önemli test olarak kullanıldığını bilmektedir.

Down Sendromlu fetüslerin inrauterin gelişimleri geri kalmaktadır. Bu geri kalış sonucunda AFP fetal üretimin azlığına, uE3' de karaciğerden sentezi sırasında fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı olarak düşmektedir. β hCG'deki yükseklik ise plasentanın fonksiyonel bozukluğu sonucu oluşmaktadır. Üçlü tarama testinde temel mekanizma bu üç parametrenin Down Sendromundaki farklılıklarının belirlenmesi esasına dayanmaktadır (46-48).

2.3.3. Trizomi 18

Trizomi 18, birbirlerinden habersiz olarak ilk defa 1960 yılında Edwards ve Smith tarafından tanımlanmıştır. Yaşayan yeni doğan bebekler arasında Down Sendromun'dan sonra en sık görülen ikinci otozomal trizomidir (49).

Değişik çalışmalarda yeni doğanların 1/3500-1/7000'nda görüldüğü belirtilmiştir. Kız çocuklar erkek çocuklara göre 3 kez daha sık etkilenmektedir (48,49). 18 numaralı kromozom 2 adet yerine 3 adet bulunmaktadır. Doğan bebeklerin çoğunun en dikkati çeken özellikleri belirgin şekilde düşük kilolu olmaları, mikrosefali, mikrognati, kulakların normalden daha aşağı konumda yer almaları, ekstremitte anomalileri gibi özelliklerdir. Yapılan ayrıntılı incelemelerde bu bebeklerin % 90'ından fazlasında kalp anomalileri ve yine önemli bir kısmında böbrek ve sindirim sistemi anomalileri bulunduğu saptanmıştır. İnmemiş testis, bu sendromu taşıyan erkek bebeklerde sıklıkla gözlenen diğer bir durumdur (46). Edward's Sendromu ağır bir anomali türüdür ve ne yazık ki bebeklerin % 80'i doğumdan sonraki ilk haftada genellikle ağır kardiyak patolojiler nedeniyle, geri kalanların çoğu ilk yılda kaybedilmektedir. Edward's Sendromunun oluşumunda genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörler sorumlu tutulabilmektedir (50). Naguip et al. göre (52) etyolojisi de anne ve babanın germ hücrelerinin gelişim sırasında tam ayrışmamasının, çevre kirliliğinin ve anne yaşının etkili olduğunu saptamış ve olguların prenatal tanısının mevcut olması nedeniyle sosyoekonomik faktörlerin kısmen etkili olduğunu belirtmişlerdir. Edward's Sendromunun intrauterin gelişme geriliği, kraniofasial dismorfizm, ekstremitte anomalileri ve majör organ malformasyonları ile klinik tanısı mümkün olmaktadır. Kromozom analizi klinik tanıyı destekler niteliktedir. Narlı ve arkadaşları (51) Edward's Sendromlu üç olguyu sundukları çalışmalarında, olguların hepsinde düşük doğum ağırlığı, karakteristik yüz görünümü ve kardiyak anomali tespit etmiş, bir olguda ek olarak parmaklarda fleksiyon deformitesi ve renal anomali saptamışlardır. Tekin ve arkadaşları (53) Edward's Sendromu tespit ettikleri bir olguda, kraniofasial dismorfizm bulgularına ek olarak sol elde radial hipoplazi tespit etmişlerdir.

Trizomi 18 için üçlü test taramalarında ortalama medyan değerleri AFP' nin 0.70 MoM, β hCG' nin 0.55 Mom ve uE3' ün 0.60 MoM olduğu bildirilmiştir. Bu sendromda her üç parametreninde normalin altında olduğu görülmektedir. Bu durum üçlü tarama testinde trizomi 18' inde değerlendirilmesi gerektiğini ortaya koymuştur. β hCG' nin

Down Sendromunda yüksek, trizomi 18 de düşük bulunmasının sebebi bu sendromlu fetüsü taşıyan annenin plasentasının yapısal olarak küçük olması nedeniyle buradan sentezlenen β hCG' nin azalmasına bağlanmaktadır (54).

2.3.4 . Trizomi 13

Trizomi 13 sendromu, sitogenetik olarak ilk defa Patau ve arkadaşları tarafından, klinik fenotipi ise Smith tarafından tanımlanmıştır. Trizomi 13, Down Sendromu ve Trizomi 18'den sonra en yaygın olarak görülen üçüncü otozomal trizomik kromozom düzensizliğidir (56). Trizomi 13 yaklaşık olarak 12.000 ile 29.000 arasında değişen sayıdaki canlı doğumda bir görülmektedir. Anne yaşındaki artışla birlikte görülme sıklığı artmaktadır (57). Trizomi 13 genel olarak spontan abortusla sonuçlanmaktadır. Abortus erken gebelikte olabileceği gibi 20. haftaya kadar gecikebilmekte ya da erken doğum ile sonuçlanabilmektedir. Magenis ve arkadaşlarının yaptıkları Trizomi 13'lü 172 canlı doğan infantın izlendiği geniş serili bir çalışmada; %28'inin yaşamın ilk haftasında, %44'ünün ilk ayında, %86'sının ilk 1 yıl içerisinde öldüklerini bildirilmişlerdir. Genelde bir yıla kadar yaşamaları zor olsa da şu ana kadar üçü 18 yaşın üstünde olan ve biri 32 yaşında olan 10 yaşını aşmış 7 vaka bildirilmektedir. Bu bebeklerde en belirgin anormallikler arasında konjenital defektler, psikomotor ve mental gelişme geriliği gelmektedir. Trizomi 13' de diğer trizomilerde olduğu gibi kalp, sindirim sistemi ve diğer sistemlere ait anormallikler yüksek oranda bulunur. Kesin tanıyı koyabilmek için kromozom analizinin yapılması gerekir (59).

2.4. ÜÇLÜ TARAMA TESTİNİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

2.4.1. Gebelik Haftası

Down Sendromu için gerçekleştirilen taramalarda biyokimyasal değerler kullanırken ölçümler fetüs yaşına oranlanmaktadır. Çünkü anne serum düzeyleri 2. trimesterde her hafta için AFP ve uE3'de %10 artış, hCG'de %10 azalış göstermektedir. Gebelik haftasının yanlış tayini, oluşturulan MoM değerleri doğrultusunda yanlış sonuçların ortaya çıkmasına yol açmaktadır (59).

2.4.2. Anne Yaşı

İleri anne yaşının Down Sendromu için en önemli risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Down Sendromunun her 800 doğumda 1 görüldüğünü, bu sıklığın 20 yaş gebeliklerde 1500 doğumda 1 iken, 45 yaş gebeliklerde 27 doğumda 1'e kadar yükseldiğini ifade

etmiştir. 3966 gebede yapılan çalışmada Down Sendromu saptanan annelerin % 36'sının 35 yaş altında, % 64'ünün ileri yaşta olduğunu saptamıştır (60).

2.4.3. Kilo

Annenin kilosu arttıkça üçlü tarama testinde kullanılan parametrelerin seviyelerinde azalmalar olduğu bildirilmiştir (27). Annenin ağırlığı arttıkça plazma miktarının arttığı, buna bağlı olarak da dilüsyon etkisi ortaya çıktığı ve böylece kullanılan parametrelerin düzeyinin düştüğü öne sürülmüştür (61, 62). Bogard et al. göre (63), özellikle β hCG seviyelerindeki oynamaların fazla olduğunu ve dikkate alınması gerektiğini söylemişlerdir.

2.4.4. Sigara

Sigara içenlerde, β hCG düzeyinin %23 düşük, uE3 düzeyinin %3 düşük ve AFP düzeyinin ise %3 yüksek olduğu tespit edilmiştir. Bu düşüklük, tarama programıyla Down Sendromlu hastaları ortaya çıkarmada önemli bir etki yaratmamakla birlikte, içilen sigara dozu ile birlikte artmaktadır (64).

2.4.5. İkiz Gebelik

İkiz gebeliklerde Down Sendromu, tek gebelikli fetüslere göre %8 daha sık olduğu belirtilmektedir. İkiz gebeliklerde AFP, β hCG ve uE3 değerleri normalin üzerine çıkmaktadır. Tekil gebeliklerde AFP üst sınırı 2,5 MoM kabul edilirken, ikiz gebeliklerde 4,5- 5 MoM olarak kabul edilmektedir (7).

2.4.6. Gebelik Sayısı

Gebelik sayısının hormonlar üzerine etkisi konusunda değişik bulgular bulunmaktadır. Nullipar hamileliklerde β hCG seviyelerinin multiparlardakine göre daha yüksek olduğunu, multigravidelerde AFP değerlerinin ilk gebeliklerdekine oranla % 5 düşük, uE3'ün % 3 düşük ve β hCG değerlerinin ise farklılık göstermediğini saptamışlardır (10).

2.4.7. Irk

Amerika'da yapılan araştırmalarda siyah ırka mensup kadınların AFP düzeylerinin beyaz ırka göre %22, β hCG değerlerini ise %19 oranında daha fazla olduğu bildirilmiştir (17).

2.4.8. Diabetes Mellitus

İnsülinin, AFP ve β hCG seviyelerini düşürerek yanlış pozitif oranını arttırdığı gösterilmiştir. Bundan fetal karaciğerdeki gelişim yetersizliği ve plesantal geçişin bozulması sorumlu tutulmaktadır (17).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ARAŞTIRMANIN ŞEKLİ

Araştırma 2011 yılı ile 2012 yılı Haziran ayları arasında Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi (YBKDÇHH) biyokimya laboratuvarında yapılmış olan üçlü tarama testi sonuçlarının bölgeye ait medyan değerlerini belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

3.2. ARAŞTIRMANIN YAPILDIĞI YER VE ÖZELLİKLERİ

Araştırma Yozgat il sınırları içerisinde bulunan YBKDÇHH biyokimya laboratuvarında yapılmıştır. Biyokimya laboratuvarında 1 mikrobiyoloji uzmanı, 4 laboratuvar teknisyeni çalışmaktadır (65).

3.3. ARAŞTIRMA EVRENİ VE ÖRNEKLEMİ

Araştırmanın evrenini 2011 yılı ile 2012 yılı Haziran ayları arasında YBKDÇHH kadın doğum polikliniğine başvurup biyokimya laboratuvarında üçlü tarama testi yaptıran 14-18. gebelik haftasında olan gebeler oluşturmaktadır. Belirtilen tarihte laboratuvarında 801 gebeye üçlü tarama testi yapılmıştır. Örneklem seçimine gidilmeden, evrenin tamamı çalışmaya alınmıştır. 18 gebenin kronik hastalığı olduğu için, 24 gebe sigara kullandığı için, 21 gebe 18 yaşının altında olduğu için, 14 gebe yabancı uyruklu olduğu için ve 3 kadın çoğul gebeliği olduğu için çalışma dışı bırakılarak 721 gebe örnekleme alınmıştır.

3.4. ARAŞTIRMAYA ALINMA KRİTERLERİ

Araştırmaya YBKDÇHH 2011 yılı ile 2012 yılı Haziran ayları arasında biyokimya laboratuvarında yapılan üçlü tarama testi sonuçları alınmıştır. Çalışmaya kronik hastalığı olan, çoğul gebeliği olan, sigara kullanan, 18 yaş altı ve yabancı uyruklu kişiler dâhil edilmemiştir.

3.5. VERİLERİN TOPLANMASI

3.5.1. Veri Toplama Araçları

Veri toplama aracı olarak YBKDÇHH biyokimya laboratuvarı arşivinden 2011 yılı ile 2012 yılı Haziran ayları arasında yapılan üçlü tarama testi sonuçları kullanılmıştır (EK-1). AFP ile β hCG tayini için Hitach E 170 modeli cihaz kullanılmıştır. Makinenin her testten sonra hücresel temizliği için her biri Roche firmasının ürünleri olan Procell M Modüler Analytıc, Cleancell M Modüler Analytıc, Preclean M Modüler Analytıc kullanılmaktadır. uE3 tayini için Dynex Magellan Biossiences Cihazı ve bu cihazın uyumlu olduğu substrat, stop ve enzim çözeltileri kullanılmaktadır. Cihaz kitleri ise Roche firmasının ürünleri olan Ise Diluent Gen.2, Ise Referance Electrolyte, Ise İnternal Standart Gen.2 kullanılmaktadır.

Labaratuvarda üçlü tarama testinde risk belirlemek için SsdwLab 5 programı kullanılmaktadır. TRC SBP Soft 2007 SL tarafından geliştirilen online bilgisayar programıdır. Ultrasyon tarihine göre gebelik yaşı ve anne kanında analiz edilen biyokimyasal belirteçlerin kombinasyonu ile Trizomi 21, Trizomi 18, Trizomi13 ve NTD'nin risk tahminini istatistiksel olarak hesaplamaktadır.

3.5.2. Ön Uygulama

Çalışma retrospektif olduğundan ön uygulama yapılmaya gerek görülmemiştir.

3.5.3. Veri Toplama Araçlarının Uygulanması

Veri toplama aracı olarak YBKDÇHH biyokimya laboratuvarı arşivinden 2011 yılı ile 2012 yılı Haziran ayları arasında yapılan üçlü tarama testi sonuçları kullanılmıştır.

3.5.4. Verilerin Değerlendirilmesi

Toplanan veriler araştırmacı tarafından bilgisayar ortamında çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilmiştir.

Araştırmanın bağımsız değişkenleri bireylerin yaş, kilo, gebelik haftası, fetüslerinin BPD' leri oluşturmuştur. Araştırmanın verilerinin istatistiksel analizinde sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, minimum-maximum, medyan değerleri verilmiş olup Yozgat bölgesi üçlü tarama testleri meydanları ile programdaki medyan değerleri gebelik haftalarına göre karşılaştırılırken, Minitab 15 Paket programı ile Medyan için İşaret Testi (Sign Test for Median) vasıtasıyla veriler arasındaki farklılıklar değerlendirilmiştir. $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı, $p<0.001$ değeri ise ileri düzeyde anlamlı kabul edilmiştir.

3.6. ARAŞTIRMANIN ETİK BOYUTU

Araştırma başlamadan önce araştırmanın yapılacağı kurumdan sözlü ve Yozgat İl Sağlık Müdürlüğünden'den yazılı izin alınmıştır (Ek-2).

3.7. ARAŞTIRMANIN SINIRLILIKLARI

- Bu araştırma Yozgat bölgesinde üçlü tarama testi belirteçlerinin medyan değerlerini belirlemek amacıyla laboratuvarın üçlü tarama testi sonuçlarının verileri ile sınırlıdır.
- Araştırmanın sonuçları yalnızca araştırmanın yapıldığı grup için geçerlidir, topluma genellenemez.

4. BULGULAR

Yozgat bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi amacıyla yapılan bu çalışmada aşağıdaki bulgular elde edilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya Dâhil Edilen Gebelere Ait Demografik Veriler (n=721)

Veriler	Minimum	Maksimum	Ortalama \pm SS
Yaş (yıl)	18	45	25 \pm 5.7
Gebelik haftası (hft)	14	18	17 \pm 0.9
Ağırlık (kg)	37	130	65 \pm 11.6
BPD (mm)	25.9	43	36 \pm 3.2
AFP (IU/ml)	7.19	151.70	34.3 \pm 16.1
β hCG (mIU/ml)	1901	150656	25438 \pm 17799
uE3 (ng/ml)	0.20	13.23	2.8 \pm 1.2
AFP (MoM)	0.17	5.24	0.9 \pm 0.4
β hCG (MoM)	0.11	6.34	1 \pm 0.6
uE3 (MoM)	0.07	3.8	0.8 \pm 0.3

Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 25 ± 5.7 , gebelik haftası ortalaması 17 ± 0.9 , ağırlıkları ortalaması 65 ± 11.6 kg, BPD ortalaması 36 ± 3.2 mm, AFP ortalaması 34.3 ± 16.1 IU/ml, β hCG ortalaması 25438 ± 17799 mIU/ml, uE3 ortalaması 2.8 ± 1.2 ng/ml, AFP (MoM) ortalaması 0.9 ± 0.4 , β hCG (MoM) ortalaması 1 ± 0.6 , uE3 (MoM) ortalaması 0.8 ± 0.3 , olarak bulunmuştur.

Tablo 4. 2. Gebelik Haftalarına Göre β hCG Minimum, Maksimum ve Medyan Değerleri

Gebelik Haftası (hft)	n	β Hcg (mIU/ml)		
		Minimum	Maksimum	Medyan
14	10	17015	147108	62314
15	77	13259	122212	34294
16	273	2232	110586	22908
17	239	1901	150656	18447
18	122	3126	57277	17876

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre β hCG değerlerinin minimum, maksimum ve medyan değerleri Tablo 4.2' de verilmiştir. 14. gebelik haftasındaki kadınların β hCG medyan değeri 62314 mUI/ml, 15. gebelik haftasındaki kadınların 34294 mUI/ml, 16. gebelik haftasındaki kadınların 22908 mUI/ml, 17. gebelik haftasındaki kadınların 18447 mUI/ml, 18. gebelik haftasındaki kadınların 17876 mUI/ml olarak saptanmıştır.

Tablo 4.3. Gebelik Haftalarına Göre AFP Minimum Maksimum ve Medyan Değerleri

Gebelik Haftası (hft)	n	AFP (IU/ml)		
		Minimum	Maksimum	Medyan
14	10	18.28	89.05	22.88
15	77	14.25	56.63	27.74
16	273	7.27	151.70	29.35
17	239	13.77	138.6	30.56
18	122	7.15	88.29	38.10

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre AFP değerlerinin minimum, maksimum. ve medyan değerleri Tablo 4.3’de verilmiştir. 14. gebelik haftasındaki kadınların AFP medyan değeri 22.88 UI/ml, 15. gebelik haftasındaki kadınların 27.74 UI/ml, 16. gebelik haftasındaki kadınların 29.35 UI/ml, 17. gebelik haftasındaki kadınların 30.56 UI/ml, 18. gebelik haftasındaki kadınların 38.10 UI/ml olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.4. Gebelik Haftalarına Göre uE3 Minimum, Maksimum ve Medyan Değerleri

Gebelik Haftası (hft)	n	uE3 (ng/ml)		
		Minimum	Maksimum	Medyan
14	10	0.20	3.16	1.34
15	77	0.45	5.66	2.05
16	273	0.20	7.87	2.53
17	239	0.48	13.23	2.92
18	122	1.59	11.20	3.45

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre uE3 değerlerinin minimum, maksimum ve medyan değerleri Tablo 4.3’ de verilmiştir. 14. gebelik haftasındaki kadınların uE3 medyan değeri 1.34 ng/ml, 15. gebelik haftasındaki kadınların 2.05 ng/ml, 16. Gebelik haftasındaki kadınların 2.53 ng/ml, 17. gebelik haftasındaki kadınların 2.92 ng/ml, 18. gebelik haftasındaki kadınların 3.45 ng/ml bulunmuştur.

Tablo 4.5. Gebelik Haftalarına Göre β hCG MoM Değerinin Minimum, Maksimum ve Yeni Hesaplanan Medyan MoM Değerleri

Gebelik Haftası (hft)	n	β hCG MoM		
		Minimum	Maksimum	Medyan MoM
14	10	0.54	4.19	1.60
15	77	0.46	4.50	1.18
16	273	0.20	3.89	0.93
17	239	0.11	6.34	0.86
18	122	0.19	3.10	0.96

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre β hCG MoM değerlerinin minimum, maksimum ve medyan MoM değerleri Tablo 4.5’de verilmiştir. 14. gebelik haftasındaki kadınların β hCG medyan MoM değeri 1.60, 15. gebelik haftasındaki kadınların 1.18, 16. Gebelik haftasındaki kadınların 0.93, 17. gebelik haftasındaki kadınların 0.86, 18. gebelik haftasındaki kadınların 0.96 bulunmuştur.

Tablo 4.6. Gebelik Haftalarına Göre AFP MoM Değerinin Minimum Maksimum ve Yeni Hesaplanan Medyan MoM Değerleri

Gebelik Haftası (hft)	n	AFP MoM		
		Minimum	Maksimum	Medyan MoM
14	10	0.62	4.33	0.83
15	77	0.53	2.05	0.93
16	273	0.34	5.24	0.90
17	239	0.33	3.85	0.84
18	122	0.17	1.84	0.85

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre AFP MoM değerlerinin minimum, maksimum ve medyan MoM değerleri Tablo 4.6’da verilmiştir. 14. gebelik haftasındaki kadınların AFP medyan MoM değeri 0.83, 15. gebelik haftasındaki kadınların 0.93, 16. gebelik haftasındaki kadınların 0.90, 17. gebelik haftasındaki kadınların 0.84, 18. gebelik haftasındaki kadınların 0.85 olarak belirlenmiştir.

Tablo 4. 7. Gebelik Haftalarına Göre uE3 MoM Minimum, Maksimum ve Yeni Hesaplanan Medyan MoM Değerleri

Gebelik Haftası (hft)	n	uE3 MoM		
		Minimum	Maksimum	Medyan MoM
14	10	0.17	1.89	0.92
15	77	0.17	2.45	0.87
16	273	0.07	2.78	0.86
17	239	0.14	3.80	0.79
18	122	0.36	3.50	0.75

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre uE3 MoM değerlerinin minimum, maksimum ve medyan MoM değerleri Tablo 4.7’de verilmiştir. 14. gebelik haftasındaki kadınların uE3 medyan MoM değeri 0.92, 15. gebelik haftasındaki kadınların 0.87, 16. gebelik haftasındaki kadınların 0.86, 17. gebelik haftasındaki kadınların 0.79, 18. gebelik haftasındaki kadınların 0.75 bulunmuştur.

Tablo 4.8. Gebelik Haftasına Göre β Hcg’ nin Yeni Hesaplanan Medyan Değerleri ile Programdaki Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması

Gebelik Haftası (hft)	n	β hCG (mIU/ml)		
		Yeni Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	<i>p</i>
14	10	62314	34440	0.109
15	77	34294	28962	0.022
16	273	22908	23930	0.069
17	239	18447	20860	0.009
18	122	17877	19817	0.037

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre yeni hesaplanan β hCG medyan ve programdaki β hCG medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.5’de verilmiştir.

14. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 62314, programdaki medyan değeri 34440 olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan β hCG medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

15. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 34294, programdaki medyan değeri 28962 olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan β hCG medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

16. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 22908, programdaki medyan değeri 23930 olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan β hCG medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

17. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 18447, programdaki medyan değeri 20860 olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan β hCG medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

18. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 17877, programdaki medyan değeri 19817 olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan β hCG medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$).

Tablo 4.9. Gebelik Haftasına Göre AFP’ nin Yeni Hesaplanan Medyan Değerleri ile Programdaki Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması

Gebelik Haftası (hft)	n	AFP (IU/ml)		
		Yeni Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	<i>p</i>
14	10	22.8	23.2	1.000
15	77	27.74	25.6	0.040
16	273	29.35	30.0	0.952
17	239	30.56	33.5	0.080
18	122	38.11	40.1	0.415

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre yeni hesaplanan AFP medyan ve programdaki AFP medyan değerlerinin karşılaştırılması tablo 5' de verilmiştir.

14. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 22.8 IU/ml, programdaki medyan değeri 23.2 IU/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan AFP medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

15. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 27.7 IU/ml, programdaki medyan değeri 25.6 IU/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan AFP medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$).

16. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 29.3 IU/ml, programdaki medyan değeri 30 IU/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan AFP medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

17. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 30.5 IU/ml, programdaki medyan değeri 33.5 IU/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan AFP medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

18. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 38.1 IU/ml, programdaki medyan değeri 40.1 IU/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan AFP medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 4.10. Gebelik Haftasına Göre uE3'ün Yeni Hesaplanan Medyan Değerleri ile Programdaki Medyan Değerlerinin Karşılaştırılması

Gebelik Haftası (hft)	n	uE3 (ng/ml)		
		Yeni Hesaplanan Medyan	Programdaki Medyan	<i>p</i>
14	10	1.340	1.80	0.109
15	77	2.060	2.33	0.116
16	273	2.530	2.97	<0.001
17	239	2.93	3.44	<0.001
18	122	3.46	4.20	<0.001

Çalışmadaki kadınların gebelik haftalarına göre yeni hesaplanan uE3 medyan ve programdaki uE3 medyan değerlerinin karşılaştırılması Tablo 4.7'de verilmiştir.

14. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 1.34 ng/ml, programdaki medyan değeri 1.80 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan uE3 medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

15. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 2.06 ng/ml, programdaki medyan değeri 2.33 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan uE3 medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0.05$).

16. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 2.53 ng/ml, programdaki medyan değeri 2.97 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan uE3 medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

17. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 2.93 ng/ml, programdaki medyan değeri 3.44 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan uE3 medyan değeri ve programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p < 0.001$).

18. gebelik haftasındaki hesaplanan medyan değeri 3.46 ng/ml, programdaki medyan değeri 4.20 ng/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan uE3 medyan değeri ve

programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Gebelik esnasında kromozom anomalileri, maternal serumda çeşitli belirteç seviyelerinin ölçülmesi ve sonrasında yapılan invazif testler ile saptanabilmektedir (66). Maternal serum tarama programları erken tanı olanağı sağlayarak ve aileleri doğum stratejisi ile ilgili uygun kararları vermeleri için bilgilendirerek fetal morbidite ve mortalite potansiyelini azaltmaktadır. Maternal serum tarama programlarından üçlü tarama testi ırk, coğrafi durum, sosyo-ekonomik düzey, anomali prevalansı gibi faktörlere bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. Bu faktörler içinde en önemlisinin laboratuvar ve yöntem farklılıkları olduğu belirtilmektedir. Yöntem ve bölgesel farklılıklar göz önüne alındığında, "Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını hesaplaması gereklidir" kararı uluslararası platformda kabul görmesine karşın, yaygın uygulanamadığı gözlenmektedir. Prenatal risk taramasında risk hesaplamaları MoM değerleri üzerinden yapıldığından testin uygulanacağı topluma ait lokal bölge medyan değerlerinin tespitinin önemi daha da belirginleşmektedir (67).

Bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması ile üçlü tarama testlerinde performansın artırılabilmesi, prenatal risklerin daha doğru hesaplanabileceği ve girişimsel uygulamalara olan ihtiyacın azaltılabileceğini göstermiştir. Üçlü tarama testi ile değerlendirme sonrası riskli tespit edilen hastalara amniosentez, koryon villüs biyopsisi gibi girişimsel ve risk taşıyan işlemler uygulanabilmektedir. Bu nedenle yanlış pozitiflik oranı önemlidir. Yanlış negatiflik oranı ise normalde risk grubunda

olması gerekirken, risk grubu dışında bırakılan gebeler açısından önemlidir. Bölgesel medyan değerlerinin kullanılması ile yanlış pozitif ve yanlış negatif test sonuçları azaltılabilecektir (20,21,69).

Tablo 5.1. Çalışmamızda ve Yapılan Diğer Çalışmalarda Haftalara Göre Yeni Hesaplanan AFP, β hCG, uE3 medyan değerleri

Gebelik Haftası (hft)	Yapılan Çalışmalar	Biyokimyasal Belirteçler		
		AFP (IU/ml)	β hCG (mIU/ml)	uE3 (ng/ml)
14	Çalışmamız	22.88	62314	1.34
	Akalın	*	*	*
	Yılmaz	*	*	*
	Şanlı	*	*	*
15	Çalışmamız	27.74	34294	2.05
	Akalın	**	**	**
	Yılmaz	24.60	30134	2.07
	Şanlı	29.20	26402	1.23
16	Çalışmamız	29.35	22908	2.53
	Akalın	30.10	25000	2.10
	Yılmaz	27.31	26296	2.65
	Şanlı	31.00	26604	1.94
17	Çalışmamız	30.56	18447	2.92
	Akalın	31.80	20803	2.85
	Yılmaz	32.11	23508	3.55
	Şanlı	32.30	24267	3.01
18	Çalışmamız	38.10	17876	3.45
	Akalın	38.10	18026	3.20
	Yılmaz	35.62	19342	4.67
	Şanlı	34.00	24362	4.45

* Araştırmacılar çalışmalarına 14. gebelik haftasını dahil etmemişlerdir.

** Araştırmacı çalışmalarına 15. gebelik haftasını dahil etmemiştir.

Çalışmada ki gebelerin yaş ortalaması 25 ± 5.7 olarak saptanmıştır (Tablo 4.1). Akalın'ın (68) çalışmasında 28 ± 0.3 , Yılmaz'ın (20) çalışmasında 27.7 ± 5.58 , Şanlı'nın (21) çalışmasında 26.7 ± 4.78 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçları literatürle benzerlik göstermektedir. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması (TNSA) 2008 raporuna göre en yüksek doğurganlık hızının 25-29 yaş aralığında olduğu belirtilmiştir (70).

Gebelerin gebelik haftası ortalaması 17 ± 0.9 olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1). Yapılan bir çalışmada da ortalama gebelik haftası 17 ± 1.5 olarak belirtilmiştir. Üçlü tarama testi gebelere genellikle gebeliğin 16-20. haftaları arasında yapılıyor olmasından dolayı sonuçlar diğer çalışmalarla benzerlik göstermektedir (20,21,68).

Gebelerin ağırlıkları ortalaması 65 ± 11.6 kg olarak saptanmıştır (Tablo 4.1). Akalın'da (68) çalışmasında gebelerin ağırlıkları ortalamasını 64 ± 0.3 kg olarak belirlemiştir. Sonuçlar yapılan çalışmalarla paraleldir (20,21,68).

Gebelerin fetüslerinin BPD ortalaması 36 ± 3.2 mm olarak saptanmıştır (Tablo 4.1). Yapılan bir çalışmada fetüslerin BPD ortalamasını 37.18 ± 4.18 mm olarak saptanmıştır (21). Çalışmamızda fetüs BPD ortalamasının diğer çalışmadaki BPD ortalamalarından düşük olmasına diğer çalışmalara dâhil edilmeyen 14. Gebelik haftasındaki gebelerin fetüslerinin BPD' lerinin neden olduğu düşünülmektedir.

Çalışmamızda AFP ortalaması 34.3 ± 16.1 IU/ml olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1). Yılmaz (20) çalışmasında AFP ortalamasını 36.09 ± 16.39 IU/ml olarak saptanmıştır. Yılmaz'ın çalışmasının AFP ortalamasının, çalışmamızdaki AFP ortalamasından büyük olmasının nedeni, AFP değerinin gebelik haftası attıkça artmasından ve Yılmaz çalışmasına 19. ve 20. gebelik haftalarını dahil etmesinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

β hCG ortalaması 25438 ± 17799 mIU/ml olarak bulunmuştur (Tablo 4.1). Akalın (68) çalışmasında 20961 ± 309 mIU/ml olarak saptamıştır. Akalın'ın çalışmasındaki β hCG ortalamasının çalışmamıza göre düşük olmasının nedeni çalışmasına 14. ve 15. hafta β hCG seviyesi ortalamasını almayıp, 19. hafta β hCG seviyesi ortalamasını aldığından kaynaklanıyor olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda uE3 seviyesi ortalaması 2.8 ± 1.2 ng/ml olarak belirlenmiştir (Tablo 4.1). Yılmaz (20) ise çalışmasında uE3 seviyesi ortalamasını 4.11 ± 2.96 ng/ml olarak saptamıştır. Yılmaz'ın çalışmasındaki uE3 seviyesi ortalaması çalışmamızdaki uE3

seviyesi ortalamasından büyüktür. uE3 seviyesi ortalaması gestasyon yaşı attıkça arttığı belirtilmektedir. Aradaki farkın Yılmaz'ın çalışmasına, 14. hafta uE3 seviyesi ortalamasını almayıp, 19. ve 20. hafta uE3 seviyesi ortalamalarını almış olması uE3 seviyesi ortalamalarını arttırdığı düşünülebilir.

Gebeliğin 14. haftasında AFP medyan değeri 22.8 IU/ml olarak saptanmıştır. 14. hafta yeni hesaplanan AFP medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9) ($p>0.05$). Literatürdeki çalışmalarda 14. hafta AFP medyan değerleri ile ilgili bilgiye rastlanmamıştır. Yeni hesaplanan medyan değeri programdaki medyan değerinden düşük olduğu saptanmıştır.

Gebeliğin 15. haftasındaki AFP medyan değeri 27.74 IU/ml olarak belirlenmiştir. Programdaki medyan değeri ile yeni hesaplanan medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.9) ($p<0.05$). Yapılan bir çalışmada AFP'nin 15. hafta medyan değerini 29.20 IU/ml olarak belirlenmiş ve yeni hesapladığı medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır. Çalışmamızda ve yapılan çalışmada yeni hesaplanan 15. hafta AFP medyan değerlerinin programlardaki medyan değerlerinden yüksek olduğu saptanmıştır (21).

Çalışmamızda gebeliğin 16. haftasında AFP medyan değeri 29.35 IU/ml olarak belirlenmiştir. Programdaki medyan değeri ile yeni hesaplanan medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9) ($p>0.05$). Yılmaz (20) çalışmasında 16. hafta AFP değerini 27.31 IU/ml olarak hesaplamıştır. çalışmasında yeni hesapladığı 16. hafta AFP medyan değeri ile kullandığı programın 16. hafta AFP medyan değeri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Çalışmamızda ve Yılmaz'ın çalışmasında, programlardaki 16. hafta AFP medyan değerleri, yeni hesaplanan 16. hafta AFP medyan değerlerinden düşük olduğu belirlenmiştir.

Gebeliğin 17. haftasındaki AFP medyan değeri 30.56 IU/ml olarak belirlenmiştir. Yeni hesaplanan 17. hafta AFP medyan değeri ile programdaki 17. hafta AFP medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9) ($p>0.05$). Akalın (68) çalışmasında AFP'nin 17. hafta medyan değeri 31.80 IU/ml olarak belirlemiştir. Yeni hesapladığı 17. hafta AFP medyan değeri ile çalıştığı programın 17. hafta AFP medyan değeri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Çalışmamızda ve

Akalın'ın çalışmasında yeni hesaplanan medyan değerleri programlardaki medyan değerlerinden düşük olduğu saptanmıştır.

Çalışmamızda gebeliğin 18. haftasında AFP medyan değeri 38.11 IU/ml olarak saptanmıştır. Saptanan yeni medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9) ($p>0.05$). Akalın (68) çalışmasında yeni hesaplanan 18. hafta medyan değerini 38.1 IU/ml olarak saptanmıştır. Yeni hesapladığı 18. hafta AFP medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu saptamıştır. Çalışmamızda ve Akalın'ın çalışmasında 18. hafta yeni hesaplanan AFP medyan değerleri benzerlik göstermekle birlikte yeni hesaplanan medyan değerleri programdaki medyan değerlerinden daha düşüktür.

Çalışmamızda 14. hafta β hCG medyan değeri 62314 mIU/ml olarak bulunmuştur. Yeni hesaplanan medyan değeri programdaki 14. hafta β hCG medyan değerinden düşük olduğu saptanmış ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.8) ($p>0.05$). Yeni hesaplanan 14. hafta β hCG değerinin yüksek olmasının nedeni olarak gestasyonel yaşın ilerleyişi ile birlikte kandaki β hCG seviyesinin azalıyor olması gösterilebilir.

Çalışmamızda gebeliğin 15. haftası β hCG medyan değeri 34294 mIU/ml olarak saptanmıştır. Yeni hesapladığımız medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.8) ($p<0.05$). 15. hafta β hCG yeni hesaplanan medyan değeri, programdaki medyan değerinden yüksektir. Yapılan bir çalışmada yeni hesaplanan 15. hafta β hCG medyan değeri, programdaki medyan değerinden büyük olduğu belirlenmiş ve aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır (20).

Gebeliğin 16. haftası β hCG medyan değeri 22908 mIU/ml olarak saptanmıştır. Yeni hesaplanan medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.8) ($p>0.05$). Şanlı (21) çalışmasında 16. hafta β hCG medyan değerini 26604 mIU/ml olarak saptamış ve programdaki medyan değeriyle arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Çalışmamızda yeni hesaplanan medyan değeri programdaki medyan değerinden küçük olduğu saptanırken, Şanlı çalışmasında yeni hesapladığı medyan değerini programdaki medyan değerinden büyük olduğunu saptamıştır.

Çalışmada gebeliğin 17. haftasında β hCG medyan değeri 18447 mIU/ml olarak belirlenmiştir. Hesapladığımız yeni 17. hafta β hCG medyan değeri, programdaki medyan değerinden düşük olarak saptanmış ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.8) ($p<0.05$). Yapılan bir çalışmada 17. hafta β hCG medyan değeri 18026 mIU/ml olarak saptanmış ve 17. hafta β hCG medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Sonuçlar çalışmamızla benzerlik göstermektedir (68).

Gebeliğin 18. haftasında β hCG medyan değeri 17877 mIU/ml olarak saptanmış ve saptanan medyan değer ile programdaki medyan değer arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.8) ($p<0.05$). Yılmaz (20) çalışmasında 18. hafta β hCG medyan değerini 19342 mIU/ml olarak bulmuştur. Çalışmamızda ve Yılmaz'ın çalışmasında programlardaki medyan değerleri, yeni hesaplanan medyan değerlerinden daha düşük olduğu belirlenmiştir.

Çalışmamızda 14. haftasında uE3 medyan değeri 1.34 ng/ml olarak saptanmıştır. Yeni hesaplanan uE3 medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. İlerleyen gebelik haftasıyla birlikte uE3 değerinin de artış gösterdiği belirlenmiştir. Çalışmamız yapılan çalışmalarla paralellik göstermektedir (20,21,68).

Gebeliğin 15. haftasında uE3 medyan değeri 1.34 ng/ml olarak saptanmıştır. Bulunan uE3'ün 15. hafta yeni medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.10) ($p>0.05$). Şanlı çalışmasında 15. hafta uE3 medyan değerini 1.23 ng/ml olarak belirlemiş, programdaki medyan değeri ile arasındaki farkı ileri derecede anlamlı bulmuştur (21).

Çalışmamızda gebeliğin 16. hafta uE3 medyan değeri 2.53 ng/ml olarak saptanmıştır. Yeni hesaplanan medyan değeri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.10) ($p<0.001$). Yapılan bir çalışmada uE3'ün 16. hafta medyan değeri 2.10 ng/ml olarak saptanmıştır ve programdaki 16. hafta uE3 medyan değeri ile yeni hesaplanan 16. hafta uE3 medyan değeri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (68).

Gebeliğin 17. haftasındaki uE3 medyan değeri 2.93 ng/ml olarak saptanmış ve programdaki medyan değeri ile yeni hesaplanan medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.10) ($p<0.001$). Akalın

(68) çalışmasında uE3'ün 17. hafta medyan değerini 2.85 ng/ml olarak belirlemiştir. Programdaki medyan değeri ile yeni hesapladığı medyan değeri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur. Çalışmamızda yeni hesaplanan medyan değeri programdaki medyan değerinden küçük olduğu, Akalın'ın (68) ise yeni hesapladığı medyan değerini programdaki kayıtlı medyan değerinden büyük olduğunu belirlemiştir. İki çalışmadaki farklılığın kullanılan programların farklı olmasından kaynaklanıyor olabileceği düşünülebilir.

Çalışmada gebeliğin 18. haftasındaki uE3 medyan değeri 3.46 ng/ml olarak saptanmıştır. Yeni hesaplanan medyan değerleri ile programdaki medyan değeri arasındaki fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.10) ($p<0.001$). Yapılan bir çalışmada 18. hafta uE3'ün medyan değeri 4.45 ng/ml olarak belirlenmiş ve programdaki medyan değeri ile yeni hesaplanan medyan değeri arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı bulmamıştır (21).

Gebeliğin 18. haftasındaki uE3 medyan değerinin programdaki medyan değerinden küçük olduğu saptanmıştır. Yapılan bir çalışmada uE3'ün 18. hafta yeni hesaplanan medyan değeri, programdaki medyan değerinden yüksek olduğu belirlenmiştir. her iki çalışmada da yeni hesaplanan medyan değerleri ile programlardaki medyan değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (20).

Araştırmanın sonuçlarına göre;

1. Çalışmaya dahil edilen kadınların yaş ortalaması 25 ± 5.7 , gebelik haftası ortalaması 17 ± 0.9 , ağırlıkları ortalaması 65 ± 11.6 kg, BPD ortalaması 36 ± 3.2 mm, AFP ortalaması 34.3 ± 16.1 IU/ml , β hCG ortalaması 25438 ± 17799 mIU/ml, uE3 ortalaması 2.8 ± 1.2 ng/ml , AFP (MoM) ortalaması 0.9 ± 0.4 , β hCG (MoM) ortalaması 1 ± 0.6 , uE3 (MoM) ortalaması 0.8 ± 0.3 olarak,
2. Gebeliğin 14. ve 15. haftalarındaki yeni hesaplanan β hCG medyan değerleri programdaki medyan değerlerinden büyük, 16, 17, 18. haftalarındaki yeni hesaplanan medyan değerleri programdaki medyan değerlerinden küçük olduğu ve gestasyon yaşı arttıkça β hCG değerlerinin azaldığı,
3. Gebeliğin 14,15,17,18. haftalarındaki AFP medyan değerleri programdaki medyan değerlerinden küçük olduğu ve gestasyon yaşı arttıkça AFP değerlerinin arttığı,

4. Gebeliğin 14,15,16,17,18. haftalarındaki uE3 medyan değerleri programdaki medyan değerlerinden küçük olduğu ve gestasyon yaşı artıkça uE3 değerinin arttığı bulunmuştur.

Bu sonuçlara göre;

- Bu çalışmanın farklı bölgelerde, geniş vaka gruplarında tekrarlanarak her bölgenin kendi medyan değerlerini oluşturması,
- Anne ve fetüs açısından riskli olabilecek girişimsel işlemlerin sıklığını azaltacağı ve tarama testlerinin etkinliğini artıracığı için bölgesel medyan değerlerinin kullanılması önerilebilir.

6. KAYNAKLAR

1. Aslan G, Şenol S. Türkiye’de bebek ve çocukların durumuna ilişkin sorunlar ve ebenin rolü. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi 2006; 1: 64-72
2. Erdemoğlu M, Kale A. Genetik amaçlı amniyosentez uygulanan 183 olgunun prospektif analizi. Dicle Tıp Dergisi 2007; 34: 170-175
3. Madazlı R. Üçlü test nedir ? Perinatoloji Dergisi 1999; 7: 1-2
4. Devesa M, Carrera J.M, Torrents M. Fetal Anomaliler Atlası. Özden S. (Edt), Doğan Tıp Kitabevi, İstanbul, 2010; 53-64
5. Wald J. N, Cuckle S. H, Densem W. J, Nenchahal K, Royston P. Maternal serum screening for Down’s Sendrome in early pregnancy, BMJ, ABD, 1988; 883
6. Önderoğlu L.S, Kabukçu A, Aktaş, ve ark. İkinci trimester anne serumunda alfa-fetoprotein,koryonik gonadotropin ve ankonjuge östriol düzeylerinin Down Sendromu taramasında etkinliği. Perinatoloji Dergisi1996; 4: 117-120
7. Kaya H, Çerçi S.S, Kömek H. Bölgemiz gebelerinde triple test ile prenatal tarama sonuçları ve sitogenetik değerlendirilmeleri. Perinatoloji Dergisi 2004; 12: 38-42
8. Kafkaslı A. Gebelikte Down Sendromu tanısı için tarama testleri ve güvenilirlikleri. Türk Jinekoloji Derneği Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004; 6: 30-35

9. Dehghani R, Tayebi N, Ghasemi N, Tahmasbi Z. The association between second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein in 14-22 weeks and adverse pregnancy outcome. *Tehran University Of Medical Sciences, Acta Medica Iranica* 2010; 48: 234-238
10. Tanrıverdi H.A, Barut A, Ertan K. Trimestre tarama testleri. *Jinekoloji ve Obstetrik dergisi* 2004; 18: 4-16
11. Acarsoy M, Mir S, Kültüsoy N, Özkinay F, Akısu M. *NMS Pediatri (3. Baskı)*. Nobel Tıp Kitapevleri, İstanbul, 2000: 212-214
12. Toker F. Yüksek Riskli Gebe Populasyonunda Ultrasonografik, Laboratuar ve Anamnestik Risk Faktörlerinin Aneuploidi Öngörüsündeki Etkinlikleri. *Uzmanlık Tezi, İstanbul* 2009:1
13. Taşkın L. *Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği (7. Baskı)*. Sistem Ofset Matbaacılık, Ankara, 2005: 129-149
14. Tosun M, Yanık F. Trizomi 18: Olgu sunumu. *OMÜ Tıp Dergisi* 2004; 21: 98-99
15. Morris J.K, Alberman E. Trends in Down's syndrome live births and antenatal diagnoses in England and Wales from 1989 to 2008: analysis of data from the National Down Syndrome Cytogenetic Register. *BMJ* 2009; 339-343
16. Tunçbilek E. Türkiye'deki yüksek nöral tüp defekti sıklığını ve önlemek için yapılabilecekler. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2004; 47: 79-84
17. Haddow E.J, Hobbins J.C. Yüksek riskli gebeliklerde tanı ve tedavi protokolleri (3. Baskı), Atlas Kitapçılık, Ankara, 1998: 64-74
18. Haddow JE. Prenatal Screening for open neural tube defects Down's Syndrome and other major fetal disorders. *Semin Perinatal* 1990; 14: 488-95
19. Gürbüz B, Yatlı S, Esenkaya S, Sezer H, Çelik S. İntrauterin inseminasyon ile elde edilen gebeliklerde ikinci trimester down's sendromu üçlü tarama testi belirteçlerinin değerlendirilmesi, *İnönü Üniversitesi Dergisi* 2004; 11: 69-71
20. Yılmaz A. Erzurum bölgesinde üçlü tarama testi parametrelerinin medyan değerlerinin belirlenmesi. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2009; 7: 37-41
21. Şanlı D.B, Kartkaya K. Eskişehir bölgesinde üçlü test tarama parametrelerinin medyan düzeylerinin belirlenmesi. *Türk Biyokimya Dergisi* 2011; 36: 50-54

22. Spencer K, Adolfo W.J, Hara S, Simona C, Kypros H.N. Screening for triploidy by fetal nuchal translucency and maternal serum free β - hCG and PAPP-A at 10 – 14 weeks of gestation, *Prenat Diagn* 2000; 20: 495-499
23. Yurdakök M, Erdem G. *Neonatoloji, Alp Ofet*, Ankara 2004: 46 – 47
24. Elias S, Simpson L.J. Detection with Fetal Cells in Maternal Blood. In: Grudzinskas J.G, Chard T, Chapman M, Cuckle H (Eds), *Screening for Down's Sendrome* Cambridge. University Press, Great Britain, 1994: 198-211
25. Berkel A.İ, Ersoy F, Çevik N, Koçak N. Serum alpha in childhood *Turkish journal of pediatrics* 1973; 15: 171-177
26. Elias S, Ross H.L. Maternal serum screening for fetal genetic disorder fetal diagne ther, *Famely Medicine Obstetric* 1997; 24: 33-47
27. Wald N.J, Cuckle H.S, Densem J.W, Kernard A, Smith D. 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* 1992; 99: 144-149
28. Edith Y, David A, Arthur M, et al. A prospective evaluation of a second-trimester screening test for fetal down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG and unconjugated estriol. *Obstetric & Gynecology* 1993; 81: 72-77
29. Brizot M.L, Snijders R.J.M, Butler J, Bersinger N.A, Nicolaides K.H. Maternal serum Hcg and fetal nuchal translucency thickness for the prediction of fetal trisomies in the first trimester of pregnancy. *Obstetric & Gynecology* 2005; 102(2): 127-132
30. Jenn J, T'sang T, Fon J. Down synderome screening in an asian population using alpha-fetoprotein and free β -hcg: a report of the Taiwan down syndrome screening group. *Obstetric & Gynecology* 1996; 87: 943-947
31. Zimiçki S. The Relationship Between Fertility And Maternal Mortality. In: *Kontraceptive use And Controlled Fertlity* (1nd ed), National Acedemic Press, Washinkton, 1989:1-47
32. Polat N, Yazıcı G, Eskandari, ve ark. İkinci trimester maternal serum alfa-fetoprotein insan koryonik gonadotropin ve ankonjuge östriol düzeyleri ile gebelik komplikasyonları arasındaki ilişki. *Türk Klinik Biyokimya Dergisi* 2004; 2: 51-57

33. Tosun M, Çelik H, Malatyalıoğlu E, ve ark. Maternal and umbilical serum levels of interleukin-6, interleukin-8, and tumor necrosis factor- α in normal pregnancies and in pregnancies complicated by preeclampsia. *Journal of Maternal- Fetal and Neonatal Medicine* 2010; 23: 880-886
34. Güler A.D. *Tıbbi Biyoloji ve Genetik. Web-Ofset, Eskişehir* 2006: 154-161,
35. Danielian P, Hall M. The Epidemiology of Preterm Labour and Delivery. In: Norman J, Greer I (Eds), *Preterm Labour*, Cambridge University Press, New York 2005: 1-25.
36. Stahr P, Honda Y, Fitzgerald P.J, Yock P.G, *Coronary Intravascular Ultrasonography*. In: Lanzer P (Edt), *PanVaskular Medicine*, Springer Verla Berlin Heideberg, Germany 2002:
37. Naylor S.L, Chin W.W, Goodman H.M, Lalley P.A, Grzeschik K.H. Chromosome assignment of genes encoding the alpha subunits of glycoprotein hormones in man and mouse. *Somatic Cell Genetic* 1983; 9: 757-770
38. Jullier C, Weil D, Couillin P. The beta chorionic gonadotropin- beta luteinizing gene clone maps to human chromosome. *Hum Genet* 1984; 67: 174-177
39. Miller-lindholm A.K, Labenz C.J, Raraey J, et al. Human chorionic gonadotropin beta gene expression found in placenta. *Endocrinology* 1997; 138 (12): 5459-5465
40. Speroff L, Fritz M.A. *Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite*. Günalp G.S, Erk A (Eds), Güneş Kitabevi, İstanbul 2007: 802
41. Balkan M, Erdemoğlu M, Alp M.N, Budak T. Patau prenatal tanı ve olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 35: 145-148
42. Brock D.J.H. Alpha-fetoprotein and neural tube defects. *J. Clin. Path* 1977; 29: 157-164
43. Erdinçler P. Prenatal nöroşirürikal tanı ve pediatrik nöroşirürji. *Perinatoloji Dergisi* 2001; 9: 1-5
44. Nikila A, Rydhström H, Kallen B. The incidence of spina bifida in Sweden 1973-2003: the effect of prenatal diagnosis *European Journal of Public Health* 2006; 16: 660-662
45. Akan N. Nöral tüp defektli bebek doğurma riski azaltılabilir. *C.Ü. Hemşirelik Yüksekokulu Dergisi* 2002; 6: 42-46
46. Tekin M. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. Cin Ş, (Edt), Antıp Yayınları* 2004:87

47. Sağol S, Vidinli H, Asena U. Üçlü test ile down sendromu taraması yapılan gebelerde yanlış pozitiflik ve obstetrik komplikasyon ilişkisi. Ege Tıp Dergisi 2000; 39: 121-125
48. Yiğiter A.B ve Kavak N.Z. Anne karnında down sendromu tanısına güncel yaklaşımlar ve bir olgu sunumu. Türk Aile Hekimleri Dergisi 2006; 10: 178-182
49. Sıdal M ve Gedikoğlu G. Kromozom Anomalileri. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi 1983; 7-15
50. Çakmak A, Kösecik M, Çekin A, Karazeybek A.H. Ağır kalp Defektli Edwar's Sendromu vakası. Genel Tıp Dergisi 2008; 18: 39-41
51. Narlı N, Satar M, Süleymanova D. Trizomi 18 (Edward's Sendromu): Üç olgu sunumu. Klinik Gelişim Dergisi 1998; 11: 486-489
52. Naguib K.K, Al-Awadi S.A, Bastaki L et al. Clustering of trisomy 18 in Kuwait: Genetic predisposition or environmental? Ann Saudi Med 1999; 19: 197-200
53. Tekin N, Akşit A, Gürpınar M. Trizomi 18 Sendromlu bir olguda unilateral radius aplazisi. Perinatoloji Dergisi 2001; 9: 262-264
54. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. Prenat Diagn 1987; 7: 623-630
55. Levi R, Adakan Ş, Terek M.C, ve ark. Trizomi 13' ün prenatal tanısı: olgu sunumu. Ege Tıp Dergisi 2002; 41(2): 107-108
56. Patau K, Smith D.W, Therman E, Inhorn S.L, Wagner H.P. Multiple congenital anomaly caused by an extra chromosome. Lancet 1960; 1: 790
57. Recber D, Özen S, Trizomi 13 patau syndrome: bir olgu sunumu. Wanted 2005; 12: 29-31
58. Parker M.J, Budd J.L, Draper E.S, Young A.D. Trisomy 13 and trisomy 18'in a defined population: Epidemiological, genetic and prenatal observations. Prenat Diagn 2003; 23: 856-860
59. Yılmaz N.M, Gebelerde Üçlü Tarama Testinin Duyarlılığının Değerlendirilmesi, Tıpta Uzmanlık Tezi, Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi , İstanbul 2005: 48-53
60. Arçasay M, Köprübaşı F, Mir S, Öztop S. Kromozom Anomalileri. Pediatri Paul H. Dworkin (2. Baskı) Hürefa Matbaası, İzmir, 1992: 177 - 179

61. Wenstrom KD, Owen J, Brumfield CG, et al. Significance of a false-positive trisomy 18 multiple-marker screening test. *Obstet Gynecol* 1997; 90: 938-942
62. Watt HC, Wald NJ, Huttly WJ. Inhibin-A regression. *Prenat Diagn* 1999; 19: 893-894
63. Bogard MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7:623-630.
64. Polomaki GE, Knight GJ, Haddow JE, et al. Cigarette smoking levels of maternal serum alpha-fetoprotein, unconjugated estriol and hCG impact on Down syndrome screening. *Obstetrics and Gynecology* 1993; 81(5): 675-678
65. Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, <http://www.bozokdch.gov.tr/> (12.06.2012)
66. Wenstorm KD, Owen J, Chu DC, Boots L. Alpha-fetoprotein, free beta-human chorionic gonadotropin, and dimeric inhibin A produce the best resulting a three-analyte, multiple-marker screening test for fetal Down syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(5): 987-991
67. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson S. Estimating a women's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-feto-protein level. *Br J Obstet Gynecol* 1994; 1: 387-402
68. Akalın N, Arıkan S. Üçlü test tarama belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerinin belirlenmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2007; 15; 12-19
69. Yıldırım MS, Acar A, Vatansev H., Çolakoğlu M, Gürbilek M. Prenatal tarama konya popülasyonuna ait üçlü tarama testi sonuçları. *Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 17: 153-158
70. Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2008 Ön Raporu. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye 2009: 10

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Tedavi Hizmetleri Genel Müdürlüğü

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Tedavi Hiz. Genel Müd.Kamu
Hastaneleri Yönetim ve İşletimi
24 Şubat 2012 10:17:23 /7815



Sayı : B.10.0.THG.0.10.00.02-251-19
Konu : Tez Çalışması

YOZGAT VALİLİĞİNE
(İl Sağlık Müdürlüğü)

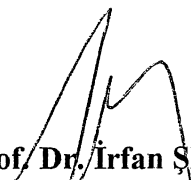
İlgi:27.12.2011 tarih ve 22129 sayılı yazımız.

Erciyes Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı öğrencilerinden Doğukan AKARSU'nun "Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında Gebelerde 3'lü Test ve Ortalama MoM Değerleri" konulu tez çalışmasının Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesinde yapılabilmesi için gerekli iznin verilmesi talep edilmektedir.

Yozgat Bozok Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi Yozgat Devlet Hastanesi ile tek baştaiplik altında birleştirilmiş olup söz konusu araştırmanın iliniz Yozgat Devlet Hastanesinde yapılması,

Araştırmanın hasta hakları mevzuatına uygun olması ve hizmeti aksatmayacak şekilde yürütülmesi, yapılacak çalışmanın sonucundan bir suretinin Bakanlığımıza gönderilmesi ve Bakanlığımızın bilgisi dışında ilan edilmemesi kaydıyla Genel Müdürlüğümüzce uygun görülmüştür.

Bulgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. İrfan ŞENCAN
Bakan a.
Genel Müdür V.

YOZGAT VALİLİĞİ	
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ	
KAYIT TARİHİ	05.03.12
SAYI	4399
AVALE GEREĞİ	Ted.
BİLGİ	
DOSYA NO:	200
İLER	

YOZGAT DEVLET HASTANESI LABORATUVARI

YOZGAT

Prenetal 3'lu Tarama Testi

Hasta:

Anne Yasi:

Biyometriye bagli hamilelik yasi: BPD

, USG tarihi:

Gebelik yasi:

Fetus sayisi:

Biyokimyasal degerler:

Alpha-fetoprotein

MoM.

hCG + beta

MoM.

Unconjugated Oestriol (E3)

MoM.

Belirtec degerlerine gore duzeltilmis, agirlik ()

Trisomi 21 Risk; olarak hesaplanmistir. **Dusuk Risk.** Trisomi 21 için anne yasi riski

Trisomi 18-13 Risk; olarak hesaplanmistir. **Dusuk Risk.**

Neural Tube Defect Risk;

Hesaplanan tum degerler istatistiksel risk degerleri olup tarama amaciyla kullanilmaktadir. Bu bir teshis programi degildir. Bu sonuclarin istatistiksel sonuclar oldugu ve teshis degeri olmadigi unutulmamalidir.

15.03.2012

Copy

Yas Riski

1:1509

T.21 Riski

1: 8168

T. 18-13 Riski

1: 86751

Dusuk Risk

Yukse Risk

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı : Gökhan Doğukan AKARSU
Uyruğu : Türkiye (TC)
Doğum Tarihi ve Yeri : 15 Haziran 1986, Adana
Medeni Durumu : Evli
Tel : +90 507 287 40 92
Email : gokhan_dogukan_akarsu@hotmail.com
Yazışma Adresi : Yozgat Emniyet Müdürlüğü Çevik Kuvvet Şube Müdürlüğü 66500
Yozgat /Merkez

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	F.Ü F.E.F. Kimya	2008
Lise	19 Mayıs Yabancı Dil Ağırlıklı Lisesi Gaziantep	2004

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2009- Halen	Emniyet Genel Müdürlüğü	Polis Memuru