

PRENATAL RİSKİN BELİRLENMESİNE ZEYNEP KAMİL HASTANESİNDE ÇALIŞILAN ÜÇLÜ TARAMA TESTİNDE MATERNAL SERUMDAKİ HCG,AFP,uE3 HORMONLARININ MEDIAN DEĞERLERİNİN BELİRLENMESİ

*Measurement of Maternal Serum median HCG, afp and UE3 Hormon levels with triple screening
test in Zeynep Kamil Hospital to predict Prenatal risk*

Ayşen ÖZKORAL*, İlter GÜNER*, Seracettin GÜNAYDIN*, Bilge TÜRKÖVER**

* Zeynep Kamil Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı

** Zeynep-Kamil Hastanesi Genetik Laboratuvarı

ÖZET

AMAÇ: Prenatal riskin belirlenmesi amacıyla yapılan üçlü tarama testinde, anne yaşının getirdiği riske ilave olarak, maternal serumundaki AFP, HCG ve uE3 değerlerinin gebelik haftalarına göre olması gereken değerlerden farklılığı değerlendirilir. Bu çalışmada amacımız bölgesel farklılıklar taşıdığına inanılan MSHCG, MSAFP, MSHCG hormonlarının median değerlerinin doğru tespit edilmesi için Zeynep Kamil Hastanesi Hormon Laboratuvarına başvuran 14-20 gebelik haftasındaki gebelerden kendi bölgesel median değerlerimizi belirleyerek üçlü tarama testinde ideal sonuçlara ulaşmayı sağlamaktır.

MATERYAL VE METOD: Bu çalışma 24/10/1997-27/9/2000 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi Hormon Laboratuvarına başvuran 3012 gebe üzerinde yapıldı. Maternal serumda AFP, HCG, uE3 hormonlarının analizi yapıldı.

BULGULAR: 3012 gebede prenatal risk belirleme amacıyla kullandığımız MSAFP, MSHCG, MSuE3 ölçümü ile elde ettiğimiz median değerlerinin minimal de olsa typolog software' in önerdiği median değerlerine göre MSHCG için 14, 15, 16, 17, 19. haftalarda, MSAFP için 14, 15, 16, 17, 18, 20' inci haftalarda, MSuE3 için 14, 20' inci haftalarda farklılıklar gösterdiği tespit edildi. 3012 gebeden 149' unda prenatal risk bulundu. Prenatal risk tespit edilen gruptan Zeynep Kamil Hastanesi Genetik Laboratuvarına başvuran 28 gebenin amniosentez ile değerlendirilmesi yapıldığında 2 gebede trizomi tespit edildi.

SONUÇ: Prenatal risk taraması yapılırken, gebelik haftalarına uyan MSHCG; MSAFP, MSuE3 median değerlerinin testi uygulayan laboratuvar bazında bilinmesi gerekir. Bu parametrelerin median değerlerinin toplamlar, hatta bölgesel farklılıklar gösterebileceği düşünüldüğünden, laboratuvarımıza başvuran gebelerin oluşturduğu median değerlerin belirlenmesi, bu testin sağlıklı bir şekilde uygulanabilmesi için bir önkoşuldur.

ANAHTAR KELİMELELER: Üçlü Test, maternal serum alfafetoprotein (MSAFP), maternal serum human kornoyik gonotropin (MSHCG), maternal serum serbest estriol (MSuE3)

SUMMARY

OBJECTIVE : In the triple screening test performed for the purpose of estimating the prenatal risk, the differences displayed by AFP , HCG and uE3 values in the serum as related to the expected values for gestational week , were determined. In this study , our aim was to make it possible to attain perfect results, by way of estimating our own regional median values for pregnant women between the 14th and 20th gestational weeks who were admitted to the Hormone Laboratory at the Zeynep Kamil Hospital in order that the median values of AFP, HCG and uE3; which were thought to bear regional differences, were determined accurately.

STUDY DESIGN: This study was performed in 3012 pregnant women who were admitted to the Hormone Laboratory at the Zeynep Kamil Hospital between the 24th, October 1997 and the 27th , September 2000. The analyses of AFP, HCG and uE3 hormones in the maternal sera were carried out.

RESULTS : The median values determined by way of MSAFP , MSHCG and MSuE3 measurement used for the purpose of estimating the prenatal risk in 3012 pregnant women, were found minimally different from the median values proposed by typolog software, in 14, 15, 16, 17, 19th weeks for MSHCG; in 14, 15, 16, 17, 18, 20th weeks for MSAFP; in 14, 20th weeks for MSuE3. The prenatal risk, who were admitted to the Genetic Laboratory at the Zeynep Kamil Hospital , an amniosynthesis was performed and two of them were diagnosed trisomic.

CONCLUSIONS : While a prenatal risk screening is being done, the median values of MSHCG, MSAFP and MSuE3 related to the gestational week should be known on the basis of laboratory in which the test is practised. As the median values of these parameters are known to show social , even regional differences , it is a prerequisite that the median values displayed by the pregnant women admitted to our laboratory are estimated for an accurate practise of the test.

KEY WORDS: Triple test, maternal serum maternal serum human chorionic gonadotropin (MSHCG), maternal serum free estriol (MSuE3).

Yazışma Adresi:

Dr. Ayşen Özkoral
ZKH Biyokimya Laboratuvarı
Tel: 0216 391 06 80 (1264)

GİRİŞ

Doğumda en fazla görülen kromozomal anomali olan Down Sendromunun (Trizomi 21) görülme sıklığı uluslararası verilerde 1/ 800 sıklıkta iken ülkemizde bu sıklığın 1/ 700 oranında olduğu tespit edilmiştir(1).

Down Sendromunun görülme sıklığı oranının yaşla arttığı bilinmektedir (2). Down Sendromlu olguların % 25 – 35'inin 35 yaş üzerindeki annelerde, % 70 – 80'inin ise daha genç yaşta annelerde görüldüğü tespit edilmiştir (3). 35 yaş altı doğum sayısının fazla olması bu yüksek orana neden olmaktadır.

Prenatal riskin değerlendirilmesinde maternal kanda yapılan endokrinolojik ölçümler içinde AFP, HCG, uE3 özellikle önemlidir(4,5). Maternal kanda yapılan ölçümler ile amniyon sıvısında yapılan ölçümler arasında paralellik olduğu düşünülmekte ve özellikle nöral tüp defektleri(NTD) ile trisomilerin(özellikle Down Sendromu) prenatal tanılarındaki rolleri yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır(4,6,7)

Wald ve arkadaşları tarafından MSHCG,MSAFP,MSuE3 düzeylerinin yaşla ve birbirleriyle zayıf ilişkili olması nedeniyle prenatal risk taramasında anne yaşı ile bu hormon değerlerinin kombinasyonunu dikkate alan bir risk hesaplama yöntemi geliştirilmiştir(8).

Üçlü tarama testi anne serumunda saptanan AFP, HCG, uE3 seviyelerinin aynı gebelik haftasındaki diğer gebelerin sonuçları ile karşılaştırılıp mediandan (ortalamadan) ne kadar farklı olduğunun; yaş, ırk, kilo, sosyoekonomik düzey, sigara kullanımı gibi risk faktörlerinin de dikkate alınarak değerlendirilmesidir. MSAFP ve MSuE3 düzeylerinin düşüklüğü, MSHCG düzeyinin yüksekliği, Down sendromu riskini arttırıcı yönde etkiye sahiptir.

Mediandan sapmanın standardize edilebilmesi için MOM (Multiple of Median=Medianın çoğaltılması) kavramı geliştirilmiştir. MOM gebenin MSAFP,MSHCG ve MSuE3 değerlerinin aynı gebelik haftasındaki popülasyondan elde edilen MSAFP,MSHCG ve MSuE3 median değerlerine bölünmesi ile elde edilir. MOM değerlerine gebenin yaşı,kilosu,sigara alışkanlığı, ikiz gebelik durumu, diabet gibi faktörler etki etmektedir.

Gebenin Down Sendromlu çocuk doğurma riskinin belirlenmesinde MSHCG ve buna bağlı olarak elde

edilen MOM değeri, diğer iki hormona göre daha anlamlıdır.

Bogart ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları çalışmada Down Sendromlu çocuk doğurma riskinin belirlenmesinde MSHCG değeri için kritik MOM değerinin 2,77 olduğunu belirlemişlerdir (9).

Down sendromu için ikinci önemli kriterin maternal serum uE3 değeri (MOM 0.79), üçüncü önemli kriterin maternal serum AFP değeri (MOM 0.75) olduğu sonucuna varılmıştır(11,12).

Doksanlı yıllarda yapılmış 20'ye yakın çalışmanın ortalaması alındığında Down Sendromu için bulunan MOM değerleri; MSAFP ve MSuE3 için 0.74, MSHCG için 1.97 olarak bulunmuştur(13). ancak bu çalışmalar göstermiştir ki yapılan incelemelerde elde edilen sonuçlar bölgeden bölgeye, laboratuvaradan laboratuvara farklılıklar göstermektedir.

Çalışmamızın amacı Zeynep Kamil Hastanesi hormon laboratuvarına başvuran 14-20 gebelik haftasındaki gebelerden elde edilen MSAFP, MSHCG, MSuE3 değerlerini kullanarak Zeynep Kamil Hastanesi'ne başvuran gebe popülasyonu için yeni medyan değerlerinin belirlenmesidir. Bu veriler sonucu bize başvuran gebe popülasyonunda Down Sendromu, Nöral Tüp Defekti, Trizomi 18 tarama testinde daha güvenilir sonuçlara ulaşılabileceği düşünülmüştür.

MATERYAL METOD

Bu çalışma 24/10/1997-27/9/2000 tarihleri arasında Zeynep Kamil Hastanesi Hormon Laboratuvarına başvuran 3012 gebe üzerinde yapıldı. Laboratuvarımıza başvuran 14-20 gebelik haftasındaki popülasyonun median değerlerinin doğru olarak belirlenebilmesi için kullanılacak olan istatistik programına etki edebileceği düşünülen ilerlemiş yaş (40 yaş üzeri), ileri gebelik haftası (20 haftanın üzeri), ikiz gebelik ve diabet gibi olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Çalışmada 14-20 gebelik haftasındaki gebelerden kan alınarak serum elde edildi. Elde edilen serumlar chemiluminescence yöntemi ile çalışan immulite marka cihazda cihazın orjinal reaktifleri olan BioDPC reaktifleri kullanılarak MSAFP;MSHCG analizleri yapıldı,MSuE3 analizleri ise RIA yöntemiyle, 5/7/1999 tarihinden sonra immulite cihazıyla çalışıldı.

Prof.Dr. Norgoard Pederson'un çalışmasından

yararlanılarak geliştirilmiş olan Prisca(prenatal risk calculation) programı kullanıldı(14). MSAFP, MSHCG, MSuE3 değerleri,gebelik haftası,maternal yaş, ultrasonoğrafik sonuçlar,son adet tarihlerinin girişleri yapılarak prinal risk oranları belirlendi.Prisca programının ayarlar menüsündeki median hesaplanması bölümü kullanılarak,programa girişi yapılmış olan 3012 hastanın gebelik haftalarına göre ayrımı yapılarak median

hesaplamaları yapıldı.MsuE3 için ise RIA ile çalışılan 1612 gebe,chemiluminans ile çalışılan 1400 gebenin haftalara göre ayrı.ayrı median değerleri hesaplandı.

BULGULAR

Tablo-1’de önceki çalışmalardan elde edilen median değerleri dikkate alınarak typolog software t arafından düzenlenmiş medianlar bulunmaktadır.

GEBELİK HAFTASI	MSHCG	MSAFP	MSuE3
14	45629	22,05	1,11
15	30458	27,70	1,48
16	25466	32,00	1,89
17	21692	34,20	2,21
18	21037	39,90	2,86
19	18020	45,40	3,50
20	19623	50,30	4,30

Tablo 1: Typolog software MSAFP, MSHCG, MSuE3 median tablosu

Gebelik Haftası	MSuE3 median (RIA)	MSuE3 ölçüm aralığı (RIA)	MSuE3 median (chemiluminanse)	MSuE3 ölçümaralığı (chemiluminanse)
14	1,47	0,11-4,24	0,97	0,31-2,90
15	1,97	0,19-5,19	1,48	0,37-4,58
16	2,22	0,22-5,30	1,83	0,25-4,20
17	2,68	0,24-6,60	2,20	0,56-5,90
18	3,30	0,18-7,80	2,71	0,78-6,80
19	3,80	1,10-7,10	3,61	1,7-7,0
20	4,46	1,14-8-28	4,98	2,8-8,7

Tablo 2: Zeynep Kamil Hastanesine başvuran gebe popülasyonunun MSuE3 median tablosu (RIA, chemiluminanse metodlarına göre)

Gebelik Haftası	Gebe Sayısı	MSHC G median	MSHCG ölçüm aralığı	MSAFP median	MSAFP ölçüm aralığı
14	283	42506	14812-4153	24,22	15,2-40,1
15	436	32741	8108-82976	29,67	12,3-68,6
16	592	29224	7590-90009	33,42	11,4-73,9
17	598	24883	6472-71613	36,36	14,9-82,8
18	516	24169	5459-77566	41,71	15,5-87,4
19	376	20172	5481-57600	45,98	21,6-87,2
20	211	19946	3802-51975	54,69	22,2-98,3

Tablo 3: Zeynep Kamil Hastanesine başvuran gebe popülasyonunun MSHCG, MSAFP median tablosu

Tablo-II'de iki yöntemle çalışılan MSuE3 median değerlerinin değiştiği, kritik MOM değerinin ise 0.5 olduğu görülmüştür. 5/7/2000 tarihinden itibaren 1400 gebede MSuE3 düzeyleri chemiluminans yöntemle çalışılmıştır. BU nedenle bu yöntemle elde ettiğimiz MSuE3 median değerleri baz alınmıştır. Zeynep Kamil Hastanesi 1400 gebe popülasyonunun MSAFP, MSHCG, MSuE3 hormon median sonuçları değerlendirildiğinde cut-off değerinin 1/250 olduğu tespit edilmiştir.

1400 gebede yaptığımız prenatal riskbelirleme amacıyla kullandığımız MSAFP, MSHCG, MSuE3 öl çümü ile elde ettiğimiz median sonuçları değerlendirildiği zaman typolog software'nin önerdiği median değerleri ile karşılaştırıldığında MSHCG için 14, 15, 16, 17, 19. haftalarda, MSAF için 14, 15, 16, 17, 18, 20. haftalarda farklılıklar gösterdiği tespit edilmiştir.

Yeni medya değerleri dikkate alındığında prenatal risk taşıdığı düşünülen 28 gebenin Zeynep Kamil Hastanesi genetik laboratuvarında yapılan genetik analizleri ve ultrasonografik değerlendirilmeleri göstermiştir ki cut-off değerine göre riskli kabul ediler ancak 2 gebede trizomi 21 tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

1987 yılında Wald ve arkadaşlar tarafından başlatılmış olan üçlü tarama testine ve daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalar sonucu belirlenmiş olan median ve cut-off değerleri 14-20 gebelik haftasında Zeynep Kamil Hastanesi Hormon Laboratuvarına başvuran gebeler üzerinde yapılan incelemeler sonucu elde edilen medyan ve cut-off değerleri arasında minimal farklılıklar tespit edildi (15 , 16) .

Bu farklılıkların popülasyonlardan popülasyona yeni yaş, ırk , sigara alışkanlığı, sosyo-ekonomik düzey gibi MoM (Multipl off Median)'a etki eden faktörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmada Prenatal riski belirlenmesinde MSHHCG değeri için kritik MOM değerine 2, MSAFP ve MSuE3 için ise 0.5' olarak tespit ettik. Typolok software tarafından önerilen kritik MOM değeri ise MSHCG için 2.5 MSAFP, MSuE3 için ise 0.4'dür. Bogard ve arkadaşları 1987 yılında yaptıkları çalışmada Down Sendromlu çocuk doğurma riskinin belirlenmesinde MSHCG, değeri için kritik MOM değerini 2.77 olduğunu belirlemişlerdir (9). Daha sonra yapılan

çalışmalarda bu değer 2.04 - 2.08 arasında değişebileceği gösterilmiştir (3,10). Literatürdeki başka çalışmalarda ise MSuE3 için MOM değeri 0.79, MSAFP için ise kritik MOM değeri 0.75 olarak verilmiştir (11, 12).

Doksanlı yıllarda yapılmış 20'ye yakın çalışmanın ortalaması alındığında Down Sendromu için bulunan MOM değeri, MSAFP için 1.97, olarak bulunmuştur. (13). Genetik çalışmalar değerlendirildiğinde Down Sendromunda birinci derecede önem taşıyan hormon olan MSHCG için MOM değerinin 2'nin üzerinde olması nöral tüp defekti (NTD) şüphesi için birinci derecede önemlilik taşıyan hormon olan MSAFP MOM değerinin 2.5'in üzerinde olması gerektiği düşünülmektedir.

SONUÇ

Prenatal risk taramasında kullanılan üçlü tarama testi istatistiki değerlendirmeye dayalı bir çalışmadır. Zeynep Kamil Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına başvuran 14 - 20 haftalık gebe popülasyonundan kendi median değerlerimizi oluşturarak henüz yeni bir test olan üçlü tarama testinde kendi laboratuvar koşullarımızda Türk toplumuna uyumlu verileri elde ettik.

KAYNAKLAR

1. Evans MI, Dvorin E, O'Brein JL et al: Alphafetoprotein and biochemical screening In Evans MI (ed): Reproductive risk and prenatal diagnosis Appleton Lange, Connecticut, 223, 1992.
2. Cucke HS, Wald NJ and Thompson SG: Estimading a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's Syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. Br J Obstet Gynaecol 94:347,1987.
3. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, et al: Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy. Br Med Journal 297:883,1988.
4. Merkatz IR, Nitowsky HM, Meari TN et al: An Association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet Gynecol 1984; 148:886.
5. Staples AJ, Robertson EF, Ranieri E et al: A maternal serum screen for trisomy 18: An extension of maternal serum screening for Down Syndrome. Am J Hum Genet 1991;49:1025.
6. Hecker K, Snizders R, Nicoladides K: Screening for fetal chromosomal abnormalities by maternal serum biochemistry morphology. Current Opinion in Obstetrics and Gynecology 1993;5:170-8
7. Evans MI, Dvarin E, O'Brein JE et al: Alphafetoprotein and biochemical screening. In: Evans MI (ed) Reproductive risks and Lange 1992; 223.
8. Wald NJ: Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of demonstration project. BMJ 305; 381,1992.
9. Bogart MH, andien MR, Jones OW: Abnormal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities Prenat Diagnosis 7:623,1987.
10. Bogart MH, Golbus MS, Sorg ND and Jones OW: Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. Prenat Diagnosis 9:379, 1989.
11. Wald NJ and Cuckle HS: AFP and age screening for Down screening. Am J Human Genetics 31:197,1988
12. Canick JA, Kninght GJ, Palomaki GE Haddow JE, Cuckle HS and Wald NJ: Low second-trimester maternal serum unconjugated oestriol in pregnancies with Down's Syndrome. Br J Obstet Gynaecol 95:330. 1988.
13. Doç Dr. ALDINLI K: Down Sendromu ve Üçlü Biyokimyasal Tarama Testi. Prenat Tanı ve Tedavi, Birinci Baskı, Prestij Matbaacılık 1992, S. 47
14. Prof. Dr. Norgorad Pederson, Clinical Genetics, Jun, 1990
15. Bogard MH, Golbus MS, Sorg ND: Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses. Prenat Dodiagn 9;379,1989.
16. Wald NJ, Cucke HS, Densem JW: Maternal pregnancy. BMJ 297;883,1988.