

**T.C.  
Sağlık Bakanlığı  
Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Aile Hekimliği Koordinatörlüğü  
Doç.Dr.Yüksel ALTUNTAŞ**

**GEBELERDE ÜÇLÜ TARAMA TESTİNİN  
DUYARLILIğININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr.NEVİN MUTLU YILMAZ**

**İstanbul - 2005**

**T.C.**  
**Sağlık Bakanlığı**  
**ŖiŖli Etfal Eğitim ve AraŖtırma Hastanesi**  
**Aile Hekimliği Koordinat6rl6ęü**  
**Doç.Dr.Yüksel ALTUNTAŖ**

**GEBELERDE ÜÇLÜ TARAMA TESTİNİN**  
**DUYARLILIğININ DEğERLENDİRİLMESİ**

**(Uzmanlık Tezi)**

**Dr.NEVİN MUTLU YILMAZ**

**İstanbul - 2005**

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi, beceri ve deneyimlerimi geliştirmemde katkıları bulunan Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Başhekimi, 2. Dahiliye Kliniği Şefi ve Aile Hekimliği Koordinatörü Doç. Dr. Yüksel ALTUNTAŞ'a, 1.Genel Cerrahi Klinik Şefi Prof.Dr.Adil BAYKAN'a, 1. Çocuk Servisi (eski) Klinik Şefi Dr. Nimet KAYALP'e, 2. Çocuk Servisi Klinik Şefi Prof. Dr. Asiye NUHOĞLU'na, 3. Çocuk Servisi Klinik Şefi Doç. Dr. Feyzullah ÇETİNKAYA'ya, 4. Çocuk Servisi Klinik Şefi Dr. Tülay OLGUN'a, 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Klinik Şefi Op. Dr. İnci DAVAS'a ve Psikiatri Klinik Şefi Doç. Dr. Oğuz KARAMUSTAFALIOĞLU'na teşekkürü bir borç bilirim.

Tez çalışmalarım sırasında desteklerini ve yardımlarını esirgemeyen 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisi Klinik Şefi Op. Dr. İnci DAVAS'a ve Op. Dr. Ali YAZGAN'a ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim. Tez yazım aşamasında desteklerini esirgemeyen Dr.Murat İÇEN ve Dr.Eser AĞAR'a teşekkürlerimi borç bilirim.

Hastanenin dört bir yanında acillerde, doğumhanede, aşı merkezinde birlikte çalışma fırsatı bulduğum uzmanlarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire hanımlara, sağlık memurlarına ve personel ekibine teşekkür ederim.

Bu günlere gelmem için bana tüm imkanları sunan annem Seher MUTLU ve babam Celil MUTLU'ya, desteklerini esirgemeyen kardeşim Dr. Nermin MUTLU ve eşim Dr. Selçuk YILMAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

N.MUTLU YILMAZ

## **İÇİNDEKİLER:**

GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MATEYAL VE METOD.....	41
BULGULAR.....	42
TARTIŞMA.....	62
KAYNAKLAR.....	65

## GİRİŞ

Engelli bir çocuğun doğumu aile için son derece travmatik bir olaydır . Bir çok klinik çalışma , arzulanan normal çocuğun , engelli bir çocuğun doğumuyla kaybedilme duygusunun ebeveynlerde şok , hayal kırıklığı , suçluluk , geri çekilme , kabullenme ve en sonunda uyum evrelerinden geçtiğini belirlemiştir .

Bu yüzden uzun yıllardır erken prenatal tanı yöntemleri geliştirilmeye çalışılmaktadır .

Koryon villus örnekleme , amniyosentez , kordosentez gibi bebeğe zarar verebilecek ( 200 vakada bir düşük yapma riski gibi ) tanısal girişimleri en aza indirmek ve erken prenatal tanı amacı ile çeşitli testler geliştirilmiştir .

Günümüzde kromozomal anomali ( Down Sendromu ve Nöral Tüp Defekti ) tarama testi olarak en sık Üçlü Tarama Testi kullanılmaktadır .

Onaltıncı ve onsekizinci gebelik haftası (GH) arası gebelerde yapılan Üçlü Tarama Testinin ( Alfa fetoprotein(AFP) , serbest  $\beta$  insan koryonik gonadotropin ( $\beta$ -hCG) ve serbest estriol (E3) ) % 5 yalancı pozitiflik oranı ile % 69 doğruluk oranı olduğu bilinmektedir . Günümüzde laboratuvar uygulamalarında Üçlü Tarama Test riski biparietal diameter (BPD) ölçümlerine göre hesaplanmaktadır . Esas geçerli risk düzeltilmiş gebelik haftasına (BPD ölçümü ile saptanan ) göre hesaplanır .

Pratikte bu uygulama genelde tek bir BPD ölçümü ile yapılmaktadır . Bu çalışmayı hatalı bir BPD ölçümü ile hesaplanan riskin sebep olabileceği sapmaları gözlemlemek için planladık . Bu çalışmada 16. – 18. gebelik haftaları arasında ilk defa doktora yada laboratuara baş vurmuş gebenin gebelik haftası tespitinde sadece BPD ölçümünün kullanılmasının Üçlü Tarama Testinde hesaplanan risk oranlarında sapmalara

yol açtığını ve bazı hastaların gereksiz risk grubuna sokulduğunu , bazı hastaların da risk grubunda iken riskten çıkarıldığını gözlemledik .

Planlanan çalışmanın amacı BPD ölçümleri ile yapılan Üçlü Tarama Testin  $\pm 1$  hafta hata ile kromozomal anomali risk hesaplamasında sebep olduğu sapmaların değerlendirilmesi.

## GENEL BİLGİLER

### **ALFA-FETO PROTEİN (AFP)'in Biyolojik Özellikleri:**

Fetusa özgü bir protein olarak ilk defa 1956'da Bergstrand ve Czar tarafından tanımlanan insan alfa-fetoproteininin molekül ağırlığı 69.000 (65.000-72.000) daltondur (12). Fetus serumunun pH 8,6'da elektroforezi sırasında serum albumininden daha yavaş fakat serum alfa-1-globulininden daha hızlı olarak göç ettiği görülmüş ve alfa globulinlerinin bölgesinde bulunduğundan dolayı bu proteine "alfa-fetoprotein" ismi verilmiştir (13). Tek polipeptid zincirden oluşan ve glikoprotein yapısında olan AFP %3-4 oranında karbonhidrat ve sialik asit içerir. Özellikleri ve aminoasid dizilimi albumine çok benzeyen AFP galaktoz içermez. Geni 4 no'lu kromozomun q kolu üzerindedir. Erken fetal hayatta dolaşımında en fazla bulunan fetusa özgü protein olup fetal serum globulinlerinin %90'ını oluşturmaktadır (14).

Başlıca yolk kesesi ve fetal karaciğerden sentezlenen AFP konsepsiyondan 29 gün sonra fetal serumda saptanabilecek düzeylere erişir (12). Bunun dışında çok düşük miktarlarda olmak üzere fetal gastrointestinal sistem, böbrekler ve plasentada da sentezlendiği ileri sürülmüştür (15-20). AFP'nin konkanavalin-A bağlayan ve bağlamayan olmak üzere başlıca iki izomeri vardır. Yolk kesesinde yapılan kısmı konkavalin-A'yı bağlayamaz ve tüm AFP'nin yaklaşık %16-19 kısmını oluşturur. Gebeliğin 32.-35. günlerinde karaciğer ve yolk kesesindeki yapım hemen hemen birbirine

eşit düzeydedir (21). Bu devrede fetus karaciğerinde aynı zamanda prealbumin, albumin, alfa 1 antitripsin, C1 esteraz inhibitör, alfa 2 makroglobulin, betalipoprotein, hemopeksin ve transferin gibi pek çok plazma proteini de sentez edilir (22). Yolk kesesindeki AFP karaciğer başlıca sentez olma özelliğini kazanır.

**FSAFP (Fetal Serum AFP)** , gebelik ayına paralel olarak artan seviyeler gösterir. Gebeliğin 45. gününde embriyo plazmasında yaklaşık 67µg/ml konsantrasyonunda bulunan AFP bundan sonra süratle yükselir ve 3 hafta gibi bir sürede 30 kat artarak 2000 µg/ml düzeyine erişir (23). 10-13.GH'de en yüksek düzeyi olan 3000 µg/ml'ye ulaştıktan sonra (bu dönemde tümüyle karaciğer orjinli sentez söz konusudur) 14.GH'den itibaren azalmaya başlar ve 32.GH'de 200 µg/ml düzeyinde bulunur. Gebeliğin 20. haftasından 32.haftasına kadar olan dönemde fetus ağırlığının 5.4 kat artmasına karşın, karaciğerdeki AFP sentezi sabit kalmakta, hatta biraz da azalmakta, fetal serumun giderek artıp gösterdiği sulandırıcı etkiye bağlı olarak da FSAFP düzeyi bu şekilde düşmektedir (11,12,19,20,23,24). 32.GH'den sonra daha da süratle düşen FSAFP seviyesi termde 50-150 µg/ml'ye iner (23-26). Doğumda erkek çocuklardaki seviye kız çocuklarındakinden biraz daha yüksektir (25). Aynı zamanda prematür çocuklarda FSAFP seviyesi termde olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Yeni doğan döneminin ilk haftasında AFP, yarılanma ömrü 3.5-5.5 gün olduğundan süratle azalır ve yaklaşık 8-12 ayda erişkin seviyeleri olan 1-2 ng/ml'ye iner (12,23,27).

**ASAFP (Amniyotik Sıvı AFP)** : AFP, amniyotik sıvı total solubl proteinlerinin %0.5'inden daha az kısmını meydana getirmektedir. Amniyotik sıvıdaki AFP'nin hepsinin fetustan gelmesine karşın, diğer proteinlerinin % 95-98'i anneden gelmektedir (23,27,28). ASAfp'nin en önemli kaynağı fetal idrardır (23). Ancak idrarla yapılan ekskresyona ilave olarak çok daha az oranda fetus cildi ve akciğeri ile fetustan amniyotik

sıvıya difüzyon yolu ile AFP geçmektedir (23). Gebeliğin 14.GH'ye kadar giderek artan ASAFP 14. GH'de 18 µg/ml değeri ile en üst seviyelere ulaşır, bundan sonra her hafta yaklaşık %12 oranında azalma göstererek termde 0.5-1 µg/ml düzeyine iner (11,12,19,20,29,30). ASAFP'nin her gün yaklaşık %60'ı yutulma yolu ile fetus tarafından uzaklaştırılır. Herhangi bir nedenle (örn: prenatal girişim nedeniyle ortaya çıkabilecek fetomaternal kanama ) ASAFP miktarı artacak olursa, bu normalin dışındaki artış, yutulma yolu ile uzaklaştırılır ve yaklaşık 14 gün sonra ASAFP eski düzeylerine iner (11).

**MSAFP (Maternal Serum AFP) :** Gebe olmayan kadının serum AFP düzeyleri yaklaşık 1-2 ng/ml olup güçlkle saptanabilir. Gebeliğin 7. haftasından itibaren düzgün olarak artarak 28.-32.haftalar arası en yüksek düzeylere (32.GH'de 500-550 ng/ml) ulaşır (24,32,33). Bundan sonra terme kadar düzgün bir şekilde azalır. MSAFP, NTD taraması için en iyi dönem olarak kabul edilen ikinci trimesterde; 16.haftada 28 ng/ml iken haftalık yaklaşık %15'lik bir artışla 18.haftada 40 ng/ml'ye ulaşır.Fetal serum ve ASAFP düzeylerindeki azalmaya karşın MSAFP'deki bu artış plasenta ve amniyotik zar gibi geçiş yüzeylerinin artan gebelik haftasıyla giderek büyümesine bağlanmaktadır (11,12,19,20).

Fetal kaynaklı AFP'nin anneye geçişi başlıca iki yolla olmaktadır. Transplental difüzyon yoluyla yaklaşık %75-94 oranında, amniyotik sıvıdan amniyon zarı difüzyonu ile ise %6-10 oranında geçiş olmaktadır (19). AFP'nin albumin gibi aynı difüzyon mekanizması ile fetustan plasenta yolu ile anneye geçtiği düşünülmektedir. Bu difüzyon hızı molekül ağırlığının kare kökü ile ters orantılı olup, fetustan anneye geçen AFP miktarı, fetustaki seviye ile doğru, AFP'nin yarılanma ömrü ile ters orantılıdır (27). Fetustan anneye geçen AFP miktarı başlıca üç faktöre bağlıdır:

- 1- Fetomaternal bariyerin permeabilitesi,
- 2- Permeabl bariyerin (plasentanın) büyüklüğü,
- 3- Fetal AFP konsantrasyonu.

Anneye geçen AFP miktarını plasenta büyüklüğü ve fetal AFP konsantrasyonu ile açıklamak zordur. Çünkü 20.GH'de 150 gr olan plasenta 32.GH'de 3.3 kat artarak 500 gr ağırlığına ulaşır. Ancak MSAFP aynı dönemde 9 kat artar. Buna ilave olarak 32.GH'de MSAFP en yüksek düzeyinde iken, AFP 14.GH'daki değerinin sadece %15'i kadardır. İşte bu nedenlerden dolayı 32.GH.'de MSAFP'nin ana kaynağının fetus olduğu kabul edilirse 2. trimester boyunca plasentanın AFP'ye karşı spesifik bir geçirgenlik kazanması gerektiği açıktır (27).

Açık nöral tüp defektlerinde (NTD) fetal serumda bulunan AFP, mevcut defekten amniyotik sıvıya geçmekte, buradan da amniyotik zar difüzyonu ile maternal seruma geçmektedir. Ancak FSAFP'nin zaten büyük bir bölümü transplasental yolla anneye geçtiğinden, NTD'e bağlı amniyotik yolla olan bu acil geçişin MSAFP üzerine olan sonuç artırıcı etkisi ikinci planda kalmakta, hatta bazen MSAFP artmayabilmektedir. İşte bu nedenle NTD belirleyiciliği söz konusu olduğunda; ASAFP'ye oranla MSAFP'nin hassasiyeti düşük kalmakta ve MSAFP bir tarama testi olmaktan öteye gidememektedir.

Normal gebelikte, FSAFP düzeyi 2.000.000 µg/L kabul edilirse, ASAFP 20.000 µg/L, MSAFP ise 20 µg/L dolaylarındadır(11). Yani FSAFP, ASAFP'nin yaklaşık 150-200, MSAFP'nin ise yaklaşık 50.000-100.000 katı düzeyindedir (11,12,19,20,34) .

**AFP'nin Fonksiyonu :** Fetusta AFP'nin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte pek çok fizik ve kimyasal özellik açısından albumine benzediğinden, onkotik basıncı düzenleyici rolü olduğu kabul edilmektedir (11,12,19,20). Ayrıca Swartz ve Uriel

adlı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda AFP'nin östron ve 17-beta-östradiol bağladığı ve bu hormonların plazmadaki transportunda rol oynadığını bildirmişlerdir (23,35,36).

Bunun yanında AFP'nin immunosupresif etkisinin olabileceği üzerinde durulmuş, özellikle Kon-A-lipopolisakkaridle oluşturulan in vitro mitojenik uyarıyı baskıladığı ve mikst lenfosit reaksiyonu inhibe ettiği bulunmuştur (37). İnsan AFP'nin neden olduğu immun baskılamının kesin mekanizması bilinmemekle birlikte, Murgita ve arkadaşları AFP'nin supresör T hücrelerinin yapımını artırdığını öne sürmüşlerdir. Tüm bunların yanında yüksek AFP değerleri taşıyan insan fetusunun immun sisteminin tam anlamıyla baskılanmamış olması ve erken dönemde antijenik uyarıya yanıt verebilmesi, AFP'nin immunosupresif rolünü kabullenmeyi biraz güçleşmektedir (37). Tüm bu bilgiler, AFP'nin yeni doğanın immunolojik gelişiminde önemli rollerden birini üstlendiğini düşündürmektedir.

### **AFP ÖLÇÜM YÖNTEMLERİ:**

AFP ölçümü için bugüne kadar çeşitli yöntemler kullanılmıştır:

- 1-Mancini radyal immunodifüzyon metodu
- 2-Laurell elektroimmunoassay metodu
- 3-Çapraz immunoelektroforez metodu
- 4-Radioimmunoassay metodu (RIA)

İlk üç yöntem ile sadece amniyotik sıvıda AFP ölçümü mümkündür. 1971 yılında Rouslahti ve Sappala fetus serumundan AFP'yi izole ederek RIA yöntemini

geliştirmişlerdir (39-41). Bu yöntem immunodifüzyon metodlarından 10.000 kat daha hassas olup, MSAFP tayini ancak bu yöntemle mümkündür (24,41).

RIA analiz yönteminin dayandığı prensip seçimsel bağlanma inhibisyonudur. Bu yöntemde fetus kanından elde edilen saf AFP'ye karşı öncelikle tavşan serumunda antikor oluşturulur. Örnekteki AFP ile standart serumdaki I-125 işaretli AFP, ortama bilinen miktarda konan ve antijen bağlama kapasitesi belirli, AFP tavşan antikoruna bağlanmak için yarışmaya girerler. Bunun sonucunda örnekteki AFP miktarı arttığı oranda, AFP tavşan antikoruna bağlanabilen I-125 işaretli AFP miktarı azalacaktır. Bu aşamadan sonra AFP tavşan antikoruna karşı eşek serumunda oluşturulmuş ve manyetik parçalarla işaretlenmiş IgG tipi ikinci bir antikor yardımıyla AFP tavşan antikorları ve dolayısıyla buna bağlanmış olan işaretli yada örnekte bulunan işaretli AFP molekülleri manyetik bir alan yardımıyla ayrılır. Çökelen kısımdaki radyoaktivite bir gamma sayıcıda sayılarak antikora bağlanmış olan I-125 işaretli AFP (standart çözeltideki) miktarı hakkında bir yargıya varılır. Buradan da işaretli AFP ile antikora bağlanmak için yarışmaya giren örnekteki AFP miktarı, interpolasyon yöntemiyle eğriler çizilerek hesaplanır (Kodak, Amersham, Amerlex-M, 2nd Trimester AFP RIA Kit prospektüsü).

### **Multiples of Median (MoM)**

Gerek değişik laboratuvarlar arasında uyum sağlayabilmek, gerekse her gebelik haftası için sabit AFP değerlerinden söz edebilmek için AFP sonuçlarının MoM olarak ifade edilmesi geniş kabul görmüştür. Bunun için her laboratuvar 16.-20. gebelik haftalarında her hafta için yaklaşık 100 normal sonuçlanmış gebelikte MSAFP ve ASAFP bakmakta, bunların medyan değerini bulup bu değeri 1.0 MoM olarak kabul etmektedir. Bu değer o hafta için o laboratuvarın normal değerini teşkil etmektedir. Bunu takip eden

her analiz sonucu (ister normal, ister anormal olsun) bu normal değerin katları olarak ifade edilmektedir (2.0 ; 2.5 MoM gibi).

### **MSAFP'nin YÜKSELDİĞİ DURUMLAR**

MSAFP'nin yüksekliğiyle seyreden durumları başlıca fetal, plasental ve maternal kaynaklı olmak üzere üç ana grupta incelemek mümkündür (Tablo 1).

**Tablo 1. MSAFP Artışına Neden Olan Durumlar**

---

#### **FETAL KAYNAKLI ARTIŞLAR**

---

##### **A)Transplasenter yol**

---

### **Endojen AFP yapımında artış**

İkiz / çoğul gebelik

Gestasyon yaşının yanlış olarak düşük tahmin edilmesi

Fetal tümörler (teratom)

Kistik adenoid malformasyon (akciğer)

---

### **Fetustan AFP atılımının azalması**

Renal agenezi

Üretral obstrüksiyon

Oligohidramniyon

---

### **Fetal ölüm**

---

### **B)Amniyotik sıvı yolu**

---

#### **Amniyotik sıvıya cilt yoluyla kayıp**

Açık nöral tüp defekti , Meckel sendromu

Gastroşizis

Omfalosele

Konjenital cilt defektleri ( Epidermolysis bullosa , aplasia cutis)

Pilonidal sinüs

Kistik higroma , Turner Sendromu

Konjenital amputasyon , amniyotik band sendromu

Teratom

---

#### **AFP ‘ nin gastrointestinal kanaldan emiliminin azaldığı durumlar**

Duodenal atrezi , özefagus atrezisi , konjenital diafragma hernisi ,

Kistik adenoid malformasyon ( akciğer) ,

---

#### **Böbrek yoluyla kaybın arttığı durumlar**

Fin tipi konjenital Nefroz , polikistik böbrek

---

### **PLASENTA KAYNAKLI ARTIŞLAR**

---

#### **Anormal lokalizasyon ( ektopik gebelik)**

#### **Plasentada defektler**

---

##### **\*Endojen**

Fetomaternal hemoraji , preeklampsi , IUGG , prematürite

Kistik vasküler değişiklikler , hemanjiom , Rh izoimmünizasyonu , Hidrops fetalis , triploidi

---

##### **\*Fetomaternal transfüzyon**

Amniyosentez , koriyon villus biyopsisi , fetal kan örneklenmesi

---

### **MATERNAL KAYNAKLI ARTIŞLAR**

---

#### **Endojen biyolojik değişiklikler**

Düşük maternal ağırlık , siyah ırk

---

### **Tümöral olmayan hastalıklar**

Hepatit , parvovirüs , sitomegalovirüs ,  
Ataksi – telenjektazi , hereditör tirozinemi , kistik fibroz ,  
AFP ‘ nin kalıtsal persistansı

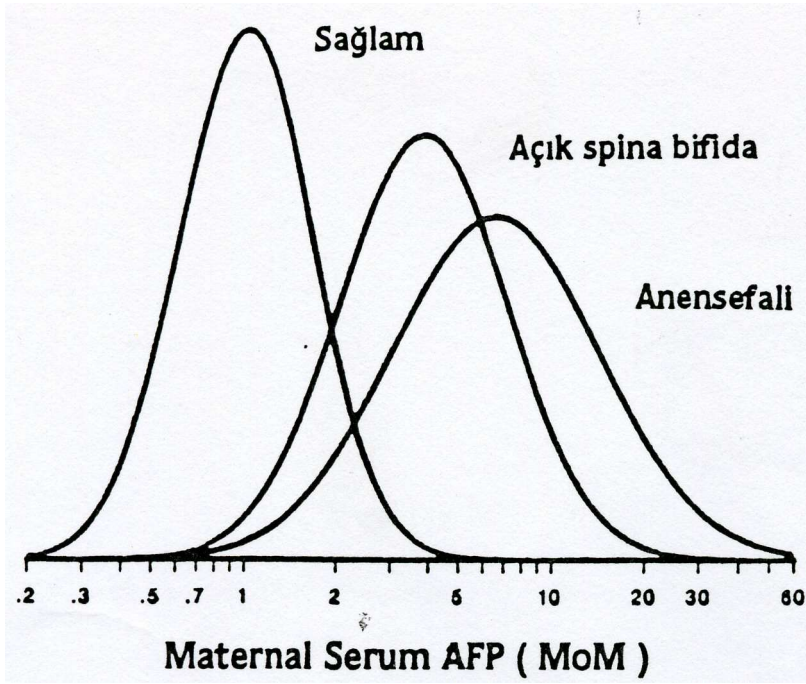
---

### **Tümöral oluşumlar**

Hepatoma , karaciğerin metastatik tümörleri  
Germ hücreli tümörler (over)  
Primer GIS kanserleri

---

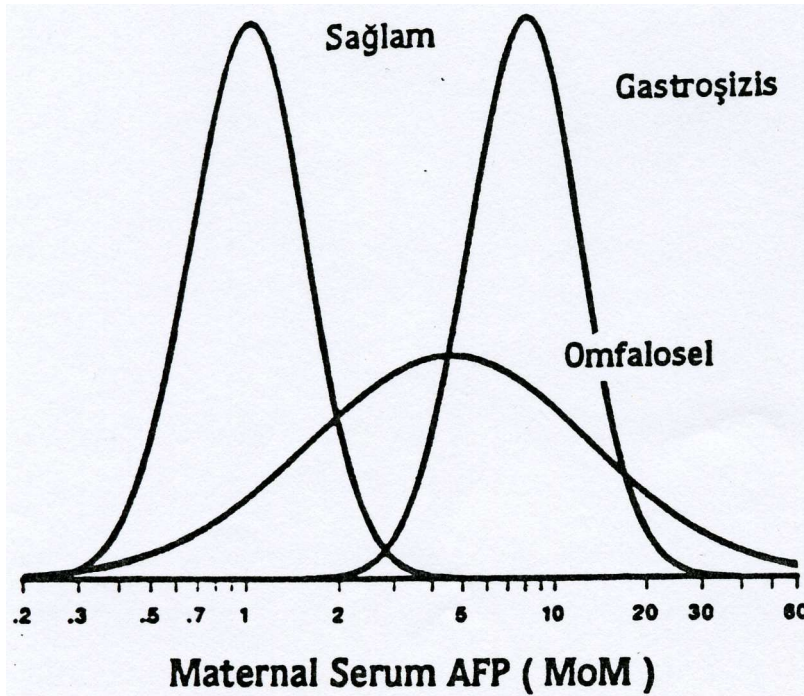
NTD’leri dışında MSAFP yükseliğine yol açan en önemli ve en sık raslanan neden fetomaternal kanamalardır (abortus, amniyosentez, koryon villus biopsisi (CVS), fetal kan örnekleme v.s.). Nitekim Fuhrman ve ark. Transabdominal CVS sonrasında MSAFP düzeylerinin %20 oranında yükseldiğini göstermişlerdir (Resim 1) (42).



**Resim 1.İkinci trimester sağlam ve NTD'li gebeliklerde MSAFP Mom değerleri**

Bunların dışında MSAFP yüksekliği ile seyreden durumları şöyle özetleyebiliriz:

**Fetal Karın Ön Duvarı Defektleri :** Omfalosel ve gastroşizis gibi karın ön duvarı defektleri MSAFP artışı görülen durumlardır. İlk defa 1975'te Nevin ve Armstrong fetuslardan birinde omfalosel mevcut olan bir üçüz gebelikte hem MSAFP hem de ASAFP düzeylerinin yükseldiğini göstermiştir (43). AFP'nin yükselmesi muhtemelen AFP'nin sentezlendiği karaciğerin amniyotik sıvıya yakınlığı ve bu yolla molekül ağırlığı küçük olan AFP'nin amniyotik sıvıya sızmasıyla açıklanmaktadır (43). Resim 2 de gastroşiziste ortalama MSAFP 7.0 MoM, omfaloselde ise 4.1 MoM olduğu görülüyor. Gastroşiziste MSAFP değerlerinin dağılımı normal olgularla çok az çakışırken, omfaloselde bu çakışma çok daha fazla orandadır.



**Resim 2. İkinci trimester sağlam, gastroşizis ve omfaloselli gebelerde MSAFP Mom değerleri**

Buradan da anlaşılacağı gibi MSAFP'nin gastroşizisi belirleyiciliği daha fazladır. Gastroşiziste %77, omfaloselde %42 olmak üzere tüm batın ön duvarı defektleri için

ortalama %52'ye varan belirleyicilik oranlarından söz edilmektedir (44). ASAFP değerleri her iki durumdada yüksek bulunmaktadır (45,46).

**Konjenital Gastrointestinal Atreziler :** Seppala tarafından konjenital özofagus atrezisinde MSAFP seviyesinin yükseldiği tespit edilmiştir. Bu yükselmenin nedeni amniyotik sıvının fetus barsakları yoluyla portal dolaşıma geçmesinin ve bu yolla karaciğerde yıkımının engellenmesine bağlı olduğu, belki de bu olgularda birlikte bulunan karaciğer yetmezliğinin de yardımcı bir faktör olabileceği düşünülmektedir (47). Pilor, duodenum ve ince barsak seviyeli atrezilerde de aynı mekanizma ile ASAFP ve dolayısıyla MSAFP'nin arttığı düşünülmektedir (48,49).

**Konjenital Nefroz :** Fetusun belirgin bir anomali göstermediği bazı durumlarda ASAFP'nin diğer patolojik durumların aksine gebeliğin ilk aylarından itibaren arttığı ilk kez Kjessler tarafından tespit edilmiş ve bu fetusların konjenital nefroza sahip olduğu bildirilmiştir (50). Finlandiyada sık raslanan ve bir çeşit fetal nefrotik sendrom olarak tanımlanan otozomal resesif geçişli Fin tipi konjenital nefroz 2600 doğumda bir görülür. Erken çocukluk çağında hemen daima fatal olarak seyreder. Proksimal tubuluslarda mikrokistik dilatasyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan proteinüri sonucunda normalin üç katına kadar ulaşan ASAFP yüksekliği görülebilir (50). Buna bağlı olarak da MSAFP düzeyinin de yükseldiği, Finlandiya'da NTD'lerinden daha sık görülen bu klinik tablonun MSAFP taramasıyla prenatal tanısı %90 oranında koyulabilmektedir. Nitekim MSAFP tarama testi bu ülkede NTD'inden çok konjenital nefroz taraması için kullanılmaktadır (51).

**Triploidi** de plasentada mevcut kistik değişiklikler ve yapısal bozukluklar nedeniyle AFP maternal dolaşıma fazla geçmekte ve MSAFP düzeyi artmaktadır. Triplodide eşlik eden bir NTD deolmadıkça ASAFP normal ve ileride söz edilecek olan

amniyotik sıvı asetilkolin esteraz aktivitesi (ACHE) (-)'dir (11). Jauniaux ve ark. , 1990 yılında 20 MSAFP yükselmiş gebede yaptıkları çalışmada büyük oranda plasenta ve kordon anomalileri tespit etmiş ve bunların gebeliğin MSAFP taraması yapıldığı dönemde dikkatli bir ultrasonografik inceleme ile ortaya konabileceğini savunmuştur (52).

**Bilateral renal agenezi ,oligohidramniyon** vb. gibi renal idrarın azaldığı/bulunmadığı durumlarda AFP amniyotik sıvıya süzulememekte ve plasenta yolu ile geriye kaçtığı için MSAFP yükselmektedir (53-56). 1992 yılında yapılan bir çalışmada oligohidramniyon durumunda ikinci trimestrede fetal zarlarda yapısal bozukluğun ortaya çıktığı ve buna bağlı olarak desiduaya amniyotik sıvının sızdığı ve buna paralel olarak da maternal dolaşımında AFP'nin yükseldiği vurgulanmaktadır (57).

**İntrauterin fetus ölümü ve fetal distres:** Seppala ve Rouslahti 1973 yılında yaptıkları bir çalışmada fetal distres ve ölüm olgularında MSAFP düzeylerinin en yüksek değer olan 500 ng/ml'nin çok üzerine çıktığını ve bu artışın fetüs ölümünden önce bile meydana gelebildiğini bildirmiştir (58).Fetal distreste , fetal karaciğerde AFP sentezinin arttığından söz edilmiş hatta distrese fetusların bu yolla % 60'nın belirlenebileceği ileri sürülmüştür (58-60).

**Rh izoimmunizasyonu :** Seppala ve Rouslahti, Rh ve ABO izoimmunizasyonu bulunan gebelerde hem ASAFP hem de MSAFP düzeylerin yükseldiğini bulmuşlar ve bu artışı karaciğerde AFP sentezi yapan hepatositlerin diferansiasyonunun gecikmesine bağlamışlardır (61).

**Abortus imminens ve incipiens :** Seppala ve Rouslahti yaptıkları bir çalışmada 13.GH'da düşük tehdidi bulunan gebelerde %83 oranında MSAFP'nin yükseldiğini tespit

etmişler ve bunu fetomaternal kanamaya bağlamışlardır . Fetusun mevcut olmadığı gebelerde,mol hidatiform ve koryokarsinom olgularında MSAFP düzeylerinin normal ya da normalden düşük olduğunu belirterek bu gibi obstetrik olgularda ayırıcı tanıda MSAFP düzeylerinin kullanılabileceğini göstermişlerdir (62).

**Turner sendromu:** Sutherland, Turner sendromlu fetus taşıyan gebelerde ASAFP düzeylerinin normal sınırlarda olduğunu ancak bu fetusların servikal poş sıvılarında AFP miktarının fazla olduğunu,bazı olgularda amniyotik sıvıda AFP'nin fazla bulunmasına amniyosentez sırasında trokarın yanlışlıkla servikal poşa rastlayarak buradaki sıvının da aspire edilmesinin sebep olduğunu bildirmiştir (63).Seller ve Hunter ise servikal poş sıvısı olmadığı ve saf amniyotik sıvı olduğu kesin olan örneklerle yaptıkları çalışmada amniyotik sıvıda da AFP'nin yükseldiğini ve bu yükselmeye AFP'nin miktaca fazla bulunduğu servikal poş membranından transüstasyon yolu ile amniyotik sıvıya geçmesinin neden olduğunu ileri sürmüştür.(64,65)

Maternal hepatit/hepatoma ve hepatoselüler karsinomda maternal karaciğerde AFP yapımı artmakta böylece MSAFP 100 MoM gibi çok yüksek değerlere ulaşabilmektedir.(66-69). Tespit edilen yüksek MSAFP düzeyleri karaciğerde AFP'nin sentez edildiği hepatositlerin dejenerasyonuna,diferansiasyonunun gecikmesi yada olmamasına bağlanmaktadır (70).Ataksi telenjektazi ve kistik fibroz olgularında da benzer patogeneze ile MSAFP'nin yükseldiği bildirilmiştir (71). Gastrointestinal sistem tümörlerindeki MSAFP artışı ise yalnızca karaciğer metastazlarına değil aynı zamanda bizzat gastrointestinal sistemdeki primer tümör dokusunda fazla miktarlardaki AFP sentezine bağlanmaktadır (72).

Fetal sitomegalavirus, parvovirus enfeksiyonlarında koryon villuslarında enfeksiyonla birlikte plasenta yapısı bozulmakta bu da plasenta yolu ile olan AFP geçişini arttırarak MSAFP düzeylerini yükseltmektedir (73).

MSAFP'nin kalıtsal olarak da bazı kadınlarda yüksek seyrettiği bildirilmiştir. MSAFP'nin 3.6 Mom'a kadar yükselebildiği bu durumlarda ASAFP normal sınırlardadır. Bu olgularda sağlıklı bir çocuk doğduğu ve gerek bu çocukta gerekse de ailenin diğer bazı üyelerinde MSAFP düzeylerinin yüksek olabildiği bildirilmiştir (12).

### **SEBEBİ AÇIKLANAMAYAN MSAFP YÜKSEKLİĞİ ve SONUÇLARI**

Yapılan çeşitli çalışmalarda NTD olmamasına rağmen MSAFP'nin >2.8 MoM olduğu gebeliklerde fetal kayıp riskinin 6.4-10 kat arttığı ileri sürülmüştür (74-76). Bunun yanında ikinci trimestre MSAFP değerinin > 2.5-3.0 MoM olduğu olgularda düşük doğum ağırlıklı (<2500 gr) çocuk doğurma riskinin 4-5 kat arttığı bildirilmiştir (76-77). Milunsky ve ark., 13.486 ikinci trimestre tekiz gebeliğinden MSAFP 2.5 MoM'un üzerinde olan grupta ; NTD rölatif riskini 224 olarak belirlerken , diğer major konjenital defektler için 4.7 , fetal kayıp için 8.1 , neonatal kayıp için 4.7 , düşük doğum

ağırlığı için 4 , yenidoğan komplikasyonları için 3.6 , oligohidramniyon için 3.4 ,abruptio plasenta için 3 ve preeklampsi için 2.3 olarak saptamışlardır (78).

Brock ve ark., 4224 gebeden oluşan serilerinde ikinci trimestre MSAFP 2.3 MoM'un üstünde olan gebelerin % 11'nin 2500 gr altında çocuk doğurduklarını tespit etmiştir (79-80). Wald ve ark. ise 3114 gebeyi incelemiş ve bunlar arasında 94 gebenin MSAFP düzeyinin 3 MoM 'un üzerinde bulunduğunun, bu gebelerin de çocuklarının doğum ağırlıklarının normal MSAFP düzeyinde olan gebelerin çocuklarına kıyasla 375 gr düşük olduğu bildirilmiştir. MSAFP değeri 3 MoM'dan yüksek olan çalışma grubunda düşük doğum ağırlıklı çocuk doğurma oranını %24, prematürite oranını ise %15 olarak bulmuşlar. Bu oranları kontrol grubundan istatistiksel açıdan anlamlı oranda olduğunu göstermişlerdir (81). Bruton ve arkadaşları ise kendi popülasyonlarında 15049 gebenin 350'sinde ikinci trimesterde artmış MSAFP ile karşılaşmış ve bu grupta fetal kayıp oranını % 4 , 2500 gr'ın altında doğum oranını %15 ve neonatal ölüm oranını %2,1 kontrol grubuna kıyasla anlamlı oranda yüksek bulmuştur (82).

Walker ve ark., MSAFP'nin 4.0 MoM'un üstünde olduğu ikiz gebeliklerde perinatal mortalite oranlarını yüksek olduğundan ve MSAFP düzeyleri ile doğum ağırlığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı olmasa da negatif bir korelasyon ( $r = -0.12$ ) bulunduğundan söz etmektedir (83). Benzer sonuçlar Wald ve arkadaşları tarafından da yinelenmiştir (84). Brock ve ark., ise 15-23 GH arasında ikiz gebelikte yaptıkları çalışmada, MSAFP düzeyi aynı gebelik haftasındaki tekiz gebeliklerin medyan değerinden düşük yada 2 katı olan olgularda doğum ağırlığının düşük olduğunun, bunlardan MSAFP 1.0 MoM altındaki grupta gelişme geriliği, 2.0 MoM üstünde olan grupta ise prematür doğum oranlarının yüksek olduğunu tespit etmiştir (85). Johnson ve ark., 138 ikiz gebelikte tekiz gebeliklere kıyaslandığında medyan MSAFP değerinin 2.5

MoM olduğunu, özellikle 4.0 MoM üstünde fetal/neonatal ölüm, prematürite oranlarının arttığını ve doğum ağırlığı ile MSAFP düzeyleri arasında istatistiksel anlamlı negatif korelasyon bulunduğunu bildirmektedirler (86). Chitayat ve ark.'nın takip ettiği, MSAFP, ASAFP, ASACHE değerleri normalden yüksek olan bir tekiz gebelik sağlıklı bir şekilde sonuçlanmış, daha sonra plasentanın patolojik incelenmesinde fetus papyraceus halini almış bir ikiz eşinin varlığı saptanmış, bu nedenle sebebi açıklanamayan AFP yüksekliğinde ileri düzeyde bir ultrasonografik incelemenin yapılması gerektiğini öne sürmüştür (87).

Yukarıda sözü edilen tüm kötü obstetrik sonuçları belirli oranda belirleyebilen MSAFP artışlarının ancak ikinci trimesterde değer taşıdığı, üçüncü trimesterde ise hiçbir belirleyiciliği olmadığı yayınlanmaktadır (88, 89).

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, MSAFP yanında , ikinci trimesterde bakılacak olan maternal serum plasenta alkalin fosfataz düzeylerinin de 2.0 MoM üzerinde olduğunda düşük doğum ağırlığını %43 oranında belirleyebileceğinden söz edilmektedir (90).

### **MSAFP – NTD İlişkisi**

NTD genel insidansı 1000 canlı doğumda 1.4-1.6 arasında değişmektedir (tablo 2).

**Tablo 2. Tahmini NTD Riski**

<b>Popülasyon</b>	<b>İnsidens / 1000 canlı doğum</b>
<b>Anne referans alındığında</b>	
Genel insidens	1,4 – 1,6
Yaş endikasyonu ile AS	1,5 – 3,0
Diabetes Mellitus	20
İlk trimestrede valproik asid kullanımı	10 - 20
<b>Fetus referans alındığında</b>	
NTD 'li 1 kardeş	15 - 30
NTD 'li 2 kardeş	57
NTD 'li eş	11
NTD 'li yarı kardeş	8
NTD 'li kuzen	10
Multipl vertebral defektlere bağlı ağır skolyoz	15 – 30
Okkult spina bifidalı kardeş	15 - 30
Sakrokoksigeal teratom / hamartomlu kardeş	<15 -30

(168)

Ülkemizde yapılan bir çalışmada konjenital santral sinir sistemi anomalisi görülme oranı %3-0.12 (91), bir başka çalışmada %0.3 (93), anensefali görülme oranı ise %0.2 olarak bulunmuştur (94).

Açık spina bifida, anensefali ve normal gebeliklerdeki MSAFP eğrilerinin dağılımı resim 2’de görülmektedir. Normal gebeliklerdeki MSAFP ortalaması 1.0 MoM olarak alınırsa açık spina bifidalarda ortalama MSAFP 3.8 MoM, anensefalide 6.5 MoM olarak tespit edilmiştir. Anensefaliye nazaran açık spina bifida olgularındaki değerler normal değerlerle daha çok çakışmakta bu nedenle MSAFP, açık spina bifidalı olguları anensefal olgulardan daha zor ayırt edebilmektedir.

Nöral Tüp Defektlerinin yaklaşık %47'sinin anensefali, %47'sini spina bifida, geri kalan %6'sını da ensefaloselleroluşturmaktadır (11). Anensefali olgularının hemen hepsi açık iken spina bifidaların %80'i, ensefalosellerin de ancak %8'i açıktır. Kapalı tiplerin MSAFP bakılarak yakalanması olanaksızdır ve tek tanı olanakları ultrasonografidir. Tüm anensefali olgularının yaklaşık %99'u ASAFP, %90'ı ise MSAFP yolu ile yakalanabilmektedir. Açık spina bifida olgularının yaklaşık %97'sinde ASAFP , ancak %75-85'nde MSAFP artmış bulunmaktadır. Tanıdaki bu zorluk, açık olan kısmın genişliği azaldıkça kendini daha da belli etmektedir.

NTD'lerin taramasında önemli konulardan biri de seçilecek MSAFP sınır değerini saptamaktır. Özellikle normal değerlerle fazla oranda çakışma gösteren açık spina bifida olgularında bu daha da önem kazanır. NTD taramasında günümüzde kabul gören başlıca MSAFP üst sınır değerleri 2.0 ve 2.5 MoM'dur. Bu iki değer dikkate alındığında açık spina bifida yakalama ve yanlış pozitiflik oranları Tablo 3'te görülmektedir.

Tablo 3.MSAFP eşik eğerleri ve açık spina bifida yakalama oranları

MSAFP Eşik oranı (%)	Açık SpinaBifida Yakalama oranı (%)	Yanlış pozitiflik Değerleri ( MoM )
2 , 0	85 – 90	4 – 6
2 , 5	75 – 80	2 – 3

( 11 )

MSAFP – NTD taramasında dikkat edilmesi gereken önemli konulardan biri de gebelik haftasının doğru tayinidir. Sadece son adet tarihi dikkate alınarak yapılan hesaplamalar olguların ancak %80'inde doğru sonuç vermektedir. Bu nedenle

ultrasonografik olarak BPD ölçümleriyle gebelik yaşının doğrulanması gerektiği, böylece MSAFP değerlerindeki standart hata ve saçılmanın azaltılabileceği savunulmaktadır (95). Ayrıca açık spina bifida olgularının ikinci trimesterde, BPD ölçümlerinin normalden biraz daha küçük olduğu ileri sürülmektedir (96, 97). BPD değerindeki bu düşüklükten dolayı gebelik haftası da göreceli olarak küçük bulunmakta, ölçülen MSAFP değeri o haftaya göre daha da yüksek gibi görünmekte ve sonuç olarak açık NTD yakalama şansı daha da artmaktadır (tablo 4).

Tablo 4. 16 – 18 GH’ da Açık Spina Bifida MSAFP Taramasında USG ‘ nin Yakalama Oranı ( YO) ve Yanlış Pozitiflik Oranı (YPO) Üzerine Etkisi

MSAFP – MoM Değer	Son Adet Tarihi			USG (BPD) Eşik		
	YO	(%)	YPO	YO	(%)	YPO
2 , 0		85	8 , 2	95		1 , 5
2 , 5		75	3 , 3	90		2 , 8
3 , 0		65	1 , 4	84		1 , 1
3 , 5		55	0 , 6	77		0 , 4
4 , 0		47	0 , 3	69		0 , 2

\* ( 101 )

Tüm bunlar MSAFP ile NTD taramasında, gebelik yaşının USG mutlaka doğrulanmasının gerekliliğinin vurgulamaktadır.

### **ASAFP – NTD İlişkisi**

İlk kez 1972 yılında Brock ve Sutcliffe, açık NTD olgularında amniyotik sıvıda AFP artışı olduğunu bildirmiş, izleyen çeşitli çalışmalar bunu doğrulamıştır (4). 1972 – 1978 yılları arasında NTD riski bulunan olgularda amniyosentez materyalinde AFP tayini

yapmak rutine girmiş ve bu konuda çeşitli yayınlar yapılmıştır. Gebelik haftası ilerledikçe açık NTD yakalama oranı ve yanlış pozitiflik oranının sabit kalabilmesi için seçilmesi gereken ASAFP eşik değeri de artmaktadır (Tablo 5).

Tablo 5. Amniyotik sıvı alfa – fetoprotein ( ASAFP ) : açık nöral tüp defektlerinde yakalama ve yanlış pozitiflik oranları

Gebelik Haftası Oranı	ASAFP (MoM)	Yakalama Oranı ( % )		Yanlış Pozitiflik
		Anensefali	Açık Spina Bifida	
13 – 15	2 , 5	100	96	0 , /
16 – 18	3 , 0	99	99	0 , /
19 – 21	3 , 5	99	95	1 , 0
22 – 24	4 , 0	94	100	1 , 5

\* ( 12 )

Milunski ve ark., yaptıkları 7200 olguluk bir çalışmada sadece 543 olguda (% 0.75) ASAFP  $\geq 5.0$  MoM olup bunların %60'ında ciddi NTD yada ağır malformasyonlar saptamışlardır (12). Yine bu çalışmada yanlış pozitiflik oranı ASAFP eşik değeri  $\geq 5.0$  MoM alınca %0.01;  $\geq 3.0$  MoM alınca %0.02 bulunmuştur. Crandall ve ark., 85000 amniyotik sıvıyı incelemiş, bunların %1.1'inde ASAFP düzeylerinin 2.0 -2.4 MoM olduğunu ve bu grupta %93 oranında gebeliğin sağlıklı bir şekilde, %1.1'inde ise 2.4 MoM'dan yüksek değerler bulunduğunu, bu grupta ise %67 oranında gebeliğin kötü sonuçlandığını tespit etmiştir (98). Tablo 6'da ASAFP eşik değerleri ve bu değerlere karşılık gelen açık spina bifida yakalama ve yanlışlık pozitiflik oranları görülmektedir.

Tablo 6. 16 – 18 haftalarda ASAFP : Açık spina bifida yakalama ve yanlış pozitiflik oranları

ASAFP ( MoM )	<u>Açık Spina Bifida</u> Pozitiflik Oranı	Yakalama Oranı ( % )	Yanlış ( % )
> 1 , 0	>	99 , 9	50 , 0
> 1 , 5		99 , 9	14 , 1
> 2 , 0		99 , 5	3 , 3
> 2 , 5		98 , 3	0 , 8
> 3 , 0		96 , 0	0 , 2
> 3 , 5		92 , 6	< 0 , 1
> 4 , 0		88 , 2	< 0 , 1

\* ( 12 )

### **Amniyotik Sıvı Asetilkolinesteraz (ACHE) Aktivitesi**

Sinir dokusundan kaynaklanan ACHE'in fetal serum ve serebrospinal sıvıda, erişkinlere oranla daha fazla oranda bulunduğu ilk kez Chubb ve arkadaşları tarafından (1976) ileri sürülmüştür. Smith ve Brock ise (1980) bunun, NTD'lerin prenatal tanısında kullanılabileceğini ilk öne sürenler olmuştur (12).

Milunsky ve ark., önce ASAFP  $\geq 3.0$  MoM iken daha sonra ise  $\geq 2.0$  MoM iken amniyotik sıvıda ACHE bakılması gerektiği sonucuna varmıştır. ASAFP  $\geq 2.5 - 3.0$  MoM olan olgularla yapılan çalışmalarda amniyotik sıvıda ACHE aktivitesine bakılmış

ve anensefali ve spina bifida yakalama oranları sırasıyla %99.7 ve %99.5 olarak tespit edilmiştir (Tablo 7).

Tablo 7. ASAFP > 3,0 MoM olan olgularda Amniyotik sıvıda ACHE Aktivitesi

	ACHE + (%)
Anensefali	99,7
Açık spina bifida	99,5
Ensefalosel	100,0
Omfalysel / gastroşizis	67,4
Kistik higroma	57,1
Meckel Sendromu	100,0
Fetal ölüm	53,7
Konjenital nefroz	0,0
ASAFP > 3,0 MoM, Normal Çocuk	4,8 – 6,0
Normal ASAFP, Normal Çocuk	0,2

\*( 12 )

ASAFP yüksek bulunan ensefalosel olgularında ACHE aktivitesi de (+) bulunmaktadır. NTD'lerinde  $\geq 24$ .GH'da gerek defektin kısmen kapanma şansı arttığından gerekse de fetal serum AFP miktarı azaldığından, bu haftadan sonra ASAFP

önemini yitirmekte, özellikle üçüncü trimesterde ASACHE (Amniyotik sıvı ACHE) değeri kazanmaktadır (12).

Asetilkolinesteraz, poliakrilamid jel elektroforezinde psödokolinesteraz'a kıyasla daha hızlı hareket eder ve bu hareketi, ortama (BW284C51) adlı özel bir inhibitör maddenin ilavesi ile baskılanabilir. Normal amniyotik sıvıda ise sadece, yavaş hareket eden ve tek bir band halinde görülen nonspesifik kolinesteraz saptanır. NTD ve batın ön duvarı defekti gibi ASACHE'nin (+) olduğu iki durumu ayırmak için asetilkolinesteraz aktivitesi ile psödokolinesteraz aktivitesi arasındaki oran üzerinde durulmaktadır. Bu oran 0.15'ten büyükse NTD, küçük ise batın ön duvarı defektleri düşünülmektedir (99 – 101).

ASACHE batın ön duvarı defektlerinde %67.4 (gastroşiziste %90, omfaloselde %40 oranında), kistik higroma olgularında %57 oranında (+) iken konjenital nefrozda ise yüksek MSAFP ve ASAFP seviyelerine rağmen karakteristik olarak (-)'tir (Tablo 7).

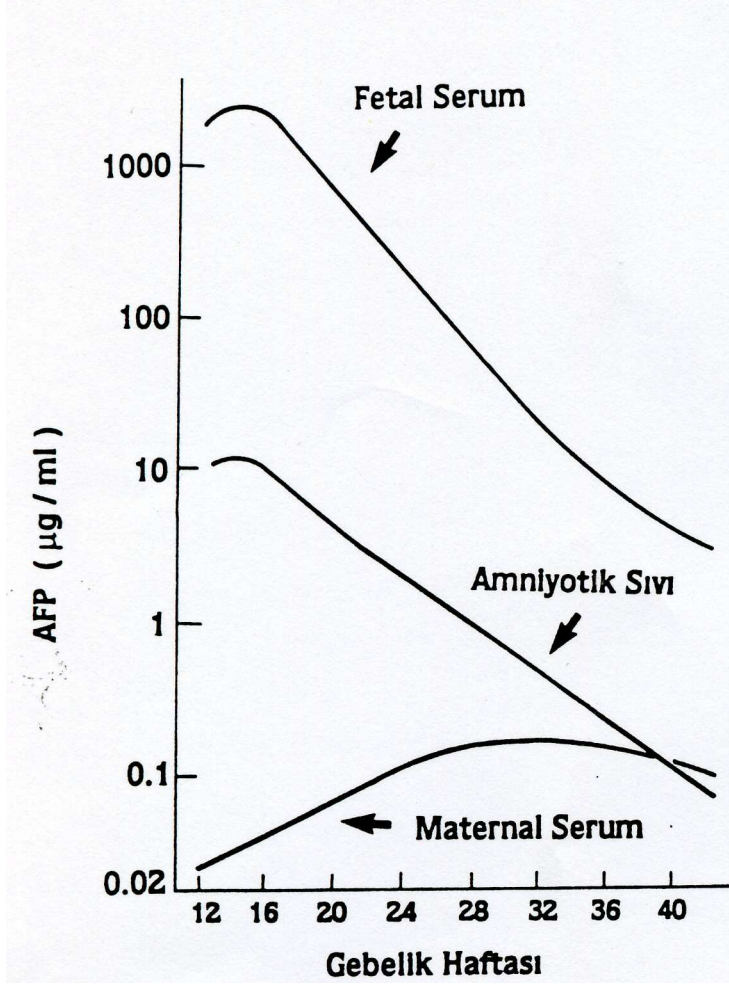
1981 yılında yayınlanan geniş bir çalışmada ASAFP yüksek ve ASACHE (+) olgularda ciddi bir fetal defekt olma olasılığının çok yüksek olduğu bildirilmiştir (12). Crandall, ASAFP 2.0 -2.4 MoM arasında ve ASACHE (+) olgularda %67 oranında, ASAFP 5.0 MoM ve üzeri olup ASACHE (+) olan olgularda %99 oranında major anomali görülebileceğini bildirmektedir (98). Holzgreve ve ark., konjenital GIS obstrüktif anomalilerinde ASAFP normal olmasına karşın ASACHE'nin (+) bulunduğunu ve bunun tanıda güvenilir bir test olarak kullanılabileceğini savunmuştur. Bunun yanında trakeo-özofageal atrezisi olup ASAFP normal olan iki bebekten birinde ASACHE (+), diğerinde (-) olarak bildirilmiştir (102).

Yanlış pozitif ASAFP ve ASACHE olgularının çoğundan fetal kan kontaminasyonu sorumlu tutulmaktadır. Buna da eritrositlerden çok likör ve amniyotik sıvıya karışan fetal serumun yol açtığı ileri sürülmektedir (12). 15 ml amniyotik sıvıya 66 µl fetal kan karışmasıyla yanlış pozitif sonuçlar alınabileceği gösterilmiştir (103, 104).

ASACHE nöral tüp defektleri için nonspesifik olmakla birlikte ASAFP'ye en büyük üsünlüğü, gebelik yaşına bağımlı olmayışıdır. Duyarlılığı çok daha fazla olmasına karşın pahalı ve zor uygulanır bir yöntem olup fetal kan kontaminasyonundan etkileniyor olması başlıca dezavantajıdır. Ayrıca, özellikle 15.GH'dan önce ASACHE'm yanlış pozitif sonuçlar verebileceğinden söz edilmektedir (105). Tüm bunların yanında %4.8-6 oranında normal gebeliklerde de (+) çıkması, NTD taramasında tek test olarak kullanılabilmesini engellemektedir.

### **NTD'lerinde MSAFP Tarama Testi**

NTD'lerinin MSAFP ile taramasında dikkat edilmesi gereken en önemli nokta maternal kanın 16.-20. gebelik haftaları arasında alınması gereğidir. Bu zaman dilimi dışında bakılacak olan MSAFP düzeyi değer taşımamaktadır. Çünkü ilerleyen gebelik haftasıyla fetal serum ve amniyotik sıvı AFP düzeyi, azalan senteze bağlı giderek düşmekte, buna karşın MSAFP, büyüyen geçiş yüzeyi nedeniyle artmaktadır (Resim 3).



**Resim 3. Gebelik haftalarına göre fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri**

Gebelik haftası ilerledikçe fetal serum, amniyotik sıvı ve MSAFP değerleri birbirine çok yaklaşmakta ve MSAFP'deki artışın NTD'lerini belirleyiciliği azalmaktadır. Bu nedenlerle NTD'lerin MSAFP ile taranmasında en uygun dönem, fetal serum, amniyotik sıvı ve maternal serum AFP düzeyleri arasındaki farkın en belirgin olduğu 16. – 20. gebelik haftaları arasındadır.

1000 olguluk bir toplumda MSAFP tarama testi yapıldığı düşünülecek olursa, MSAFP yaklaşık %4 olguda yüksek, %7 olguda ise düşük bulunacaktır. Yüksek bulunan değer  $\geq 4.0$  MoM yada gebelik 19.haftadan büyükse zaman kaybetmemek için acil genetik

konsültasyon, USG ve gerekirse amniyosentez yapılmalıdır. MSAFP 2.5-3.9 MoM arasında ve gebelik 19. haftadan küçükse MSAFP bir kez daha tekrarlanmalıdır. Çünkü ikinci kontrolde MSAFP, olguların yaklaşık %25-50'sinde normal çıkmaktadır. Eğer MSAFP ikinci kontrolde de 2.5 MoM'dan yüksek çıkarsa USG yapılarak gebelik yaşından kesinlikle emin olunmalı; çoğul gebelik, abdomen duvar defektleri, fetal kayıp gibi durumların söz konusu olup olmadığı irdelenmelidir. Yapılan bu USG'ye rağmen MSAFP yüksekliği açıklanamıyorsa amniyosentez yapılmalıdır. Elde edilen amniyotik sıvıda AFP ve ACHE mutlaka bakılmalıdır. Amniyosentezde olguların %90-95'inde ASAFP normal sınırlar içinde bulunur. Ancak bu olguların prematür doğum ve IUGR riski taşıdığı da akılda tutulmalıdır (106).

Yapılan çalışmalar MSAFP değeri arttıkça NTD riskinin de arttığını göstermektedir. MSAFP 2.5-3.0 MoM iken bu olasılık 1/100 iken, 7.0 MoM'da bu olasılık %25'lere varmaktadır (Tablo 8).

Tablo 8.MSAFP Değerleri ve Açık Spina Bifida Yakalama Oranları

MSAFP (MoM)	<u>Açık Spina Bifida prevalansı</u>	
	1 : 1000	
2 , 0	1 : 800	
2 , 5	1 : 290	
3 , 0	1 : 120	
3 , 5	1 : 53	
4 , 0	1 : 26	
4 , 5	1 : 14	
5 , 0	1 : 7	

\* ( 12 )

MSAFP eşik değerlerine göre NTD yakalama oranları Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. NTD’li olgularda MSAFP eşik değerlerinin üstündeki gebeliklerin yüzdesi

	( % )				
	2, 0	2, 5	3, 0	3, 5	
Gebelik 4, 0 MoM		MoM	MoM	MoM	MoM
Tekiz NTD					
Anensefali	90, 0	88, 0	84, 0	82, 0	
16, 0					
Açık spina bifida	91, 0	79, 0	70, 0	64, 0	
45, 0					
Tüm spina bifida	83, 0	69, 0	60, 0	55, 0	
38, 0					
Tekiz NTD – siz gebelik 0, 6	7, 2	3, 3	1, 4	0, 6	
İkiz NTD - siz gebelik	47, 0	26, 0	19, 0	13, 0	11, 0
Tüm NTD – siz gebelik 0, 4	7, 7	3, 6	1, 6	0, 8	

\* ( 12 )

Bazı yazarlar MSAFP yüksek bulunan olgularda USG normal ise amniyosenteze gerek olmadığını ileri sürmekte, bunun karşısında olan görüşler ise USG’de bu tür defektlerin %10-25 oranında gözden kaçabileceğinisavunmaktadır (107). USG ile açık spina bifida yakalama oranı %88, yanlış pozitiflik oranı %1.4 iken ASAFP ve ASACHE’nin kombine kullanımıyla bu oranların sırasıyla %97 ve %0.5 olduğu bildirilmektedir (107,108).

Milunsky ve ark., MSAFP  $\geq 2.5$  MoM olan 35.500 olguluk serisinde olguların ancak %22.4’ünde ASAFP’nin yüksek bulunduğu ve bunların %1.8’inin de tamamen

normal gebelikler olarak seyrettiği bildirmiştir. Olguların %57.9'unda hem ASAFP hem de gebelik sonucu tamamen normaldir. MSAFP düzeyi  $\geq 2.5$  MoM olan ancak NTD saptanamayan gebelerde akılda tutulması gereken en önemli nokta bu gebeliklerde preterm doğum veya IUGR nedeniyle düşük doğum tartısının 2-4 kat, plasenta dekolmanı ve genel anlamda perinatal mortalitenin yaklaşık 10 kat arttığıdır (Tablo 10) (12,109).

Tablo 10. MSAFP > 2,5 olgularda amniyosentez sonuçları (35.000 olgu)

Sonuç	%
<b>Yüksek ASAFP</b>	
Açık NTD	7,4
Omfalosele	4,6
Gastroşizis	2,8
Konjenital nefroz	0,9
Renal agenezi	0,9
Fetal ölüm	1,8
Retroplasental kanama	0,9
Normal	1,8
<b>Total</b>	<b>22,4</b>
<b>Normal ASAFP</b>	
Normal	57,9
Düşük doğum tartısı (< 2500 gr)	15,0
Fetal ölüm	6,5
Hidrosefali	0,9
Konjenital kalp anomalisi	0,9

Toplam 107 / 35.000 amniyosentez olgusu

\*(12)

## DOWN SENDROMU VE ÜÇLÜ TEST

Mental retardasyonun en sık nedeni ve doğumda en fazla görülen kromozom anomalisi olarak kabul edilen Down Sendromuna (Trizomi 21) 800 doğumda bir rastlandığını bildirilmektedir (107). Günümüzde yaşam süreleri 60 yılın üzerine çıkmış olan Down Sendromlu'lar genelde eşlik eden kalp, gastrointestinal sistem, kulak, göz anomalilerin ve Alzheimer hastalığı komplikasyonlarından ölmektedir. Bu kadar ciddi bir klinik durumun prenatal tanısının koyularak gerekli önlemlerin alınması konusu da giderek güncellik kazanmaktadır.

Down Sendromu görülme oranının yaşla arttığı bildirilmektedir. Buna göre 35 yaşında bir kadında ikinci trimesterde bu risk 1/270, termde 1/380'dir. Aynı oranlar 40 yaş için 1/74 ve 1/106'dır.

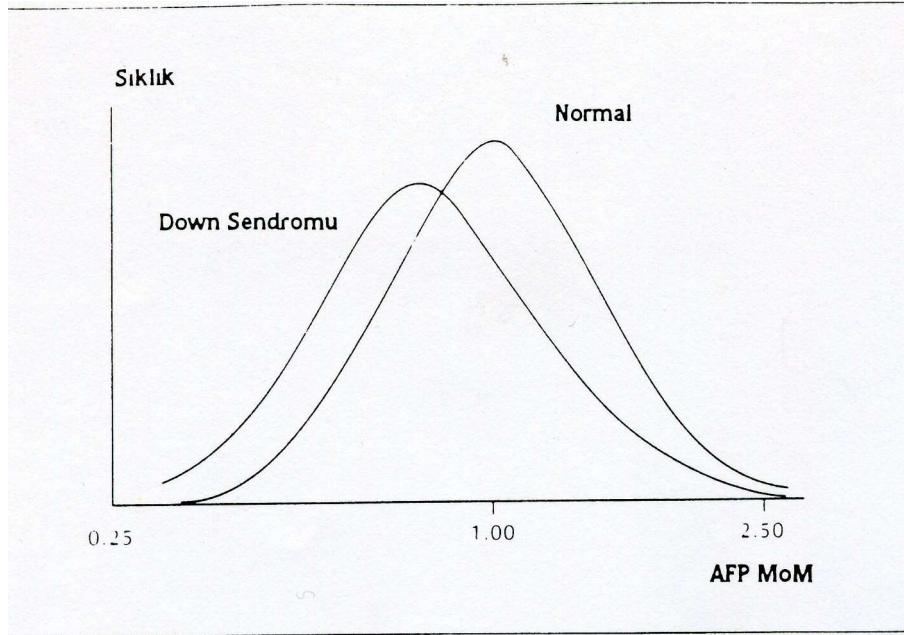
Tüm anaploidler göz önüne alındığında aynı oranlar 35 yaş için 1/143 ve 1/192, 40 yaş içinse 1/46 ve 1/66'dır. Genelde ikinci trimesterde risk term riskinin yaklaşık 1.77 katıdır (107). Oranlardaki bu fark da Down sendromlu gebeliklerin terme ulaşmadan yüksek oranda düşükle sonlanmasından kaynaklanmaktadır.

Down sendromlu gebeliklerin ortaya çıkarılmasında tarama testi olarak önceleri yalnızca yaş kullanılmış, belli bir yaşın üstündeki annelere amniyosentez / koryon villus biopsisi gibi invazif girişimler yapılarak kromozom tayini yoluna gidilmiştir. Ancak yaş sınırı 40 olarak alındığında Down sendromu yakalama oranı %16, yanlış pozitiflik oranı

(gereksiz yere invazif girişimde bulunma oranı “ amniyosentez, koryon villus biopsisi, fetal kan örneklenmesi v.s. “) %1.1 ; 35 yaş sınır alındığında da sırasıyla %35 ve %7.4 olarak saptanmıştır. Daha önce de belirtildiği gibi yapılan çalışmalar tüm Down Sendromu olgularının ancak %25-35’inde maternal yaşı 35 ve üzerinde bulunduğunu, %70-80’e varan kısmının daha genç yaş grubunda ortaya çıktığını ortaya koymuştur (10). Tek başına yaşı bu kadar yetersiz oluşu, başka biyokimyasal parametrelerin araştırılmasına yol açmıştır.

### MSAFP – DOWN SENDROMU

İlk kez Merkatz ve ark., 1984 yılında Down Sendromlu gebeliklerde ikinci trimesterde bakılan MSAFP değerlerinin normalden daha düşük olduğunu ileri sürmüştür (6). Daha sonra Wald ve Cuckle da bunu doğrulamış ve normal popülasyon ortalaması 1.0 MoM kabul edilecek olursa, Down Sendromlu gebeliklerde ikinci trimester MSAFP değerinin ortalama 0.75 MoM olduğu sonucuna varmıştır (Resim 4).



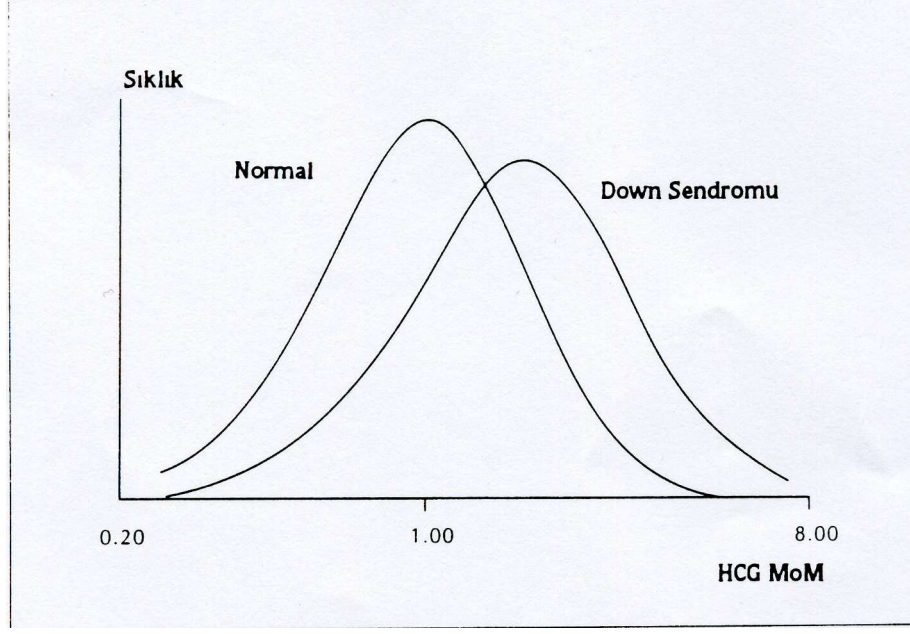
#### **Resim 4. AFP Mom değerlerinin normal ve Down sendromlu gebelerde dağılımı**

Takip eden çalışmalar Down Sendromu gebeliklerde ASAFP (0.68 MoM) ve FSAFP (0.45 MoM) değerlerinin de normalden düşük olduğunu göstermiştir (111,112). Buna göre Down Sendromlu fetuslarda karaciğerde AFP yetersiz oranda sentezlenmekte, buna bağlı olarak da FSAFP, ASAFP ve MSAFP düşük bulunmakta (113). Ancak başka bir grup araştırmacı ise karaciğerde yapımında azalma olmadığını, bozulmuş böbrek fonksiyonları ve bozulmuş transplasenter geçişin düşük MSAFP seviyelerine yol açtığını ileri sürmüştür (114).

Milunsky ve ark., ikinci trimester MSAFP düzeyi 0.4 MoM ve altında bulunan gebeliklerde kromozom anomalisi rölatif riskinin 11.6, fetal kayıp riskinin de 3.3 olduğunu bildirmektedir (78,115). Tüm bunların yanında spontan abortus, mol hidatiform ve koryokarsinom gibi durumlarda ikinci trimester MSAFP düzeyleri normalden düşük bulunabilmektedir (116).

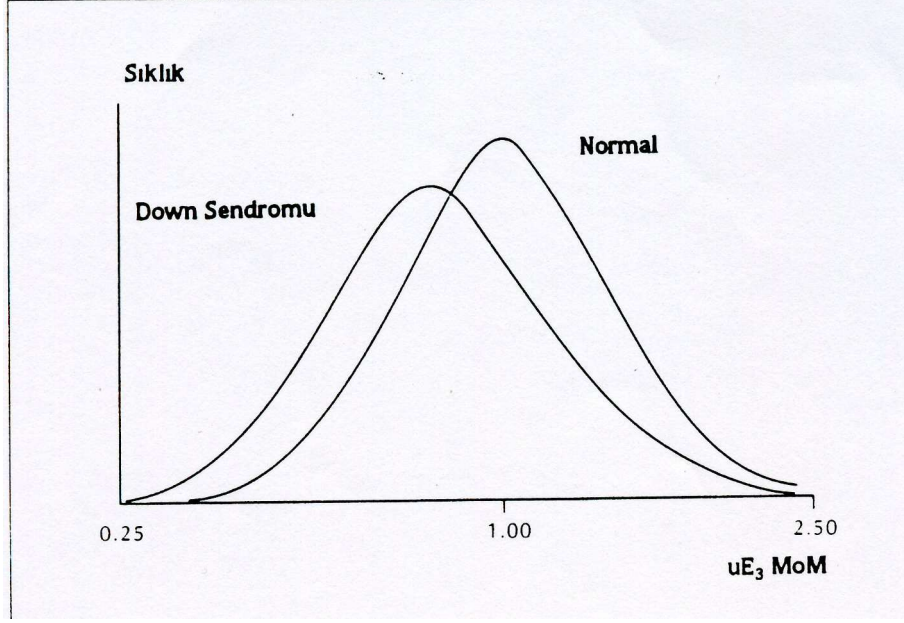
#### **MSHCG – MSUE3**

Bogart ve ark., 1987'de Down Sendromlu gebeliklerde, normal gebelikle kıyaslandığında maternal serum total hCG'nin (MShCG) 2.77 MoM, alfa-hCG'nin de 2.31 MoM olduğunu bulmuştur (7). Takip eden çalışmalar bunun 2.04 – 2.08 MoM arasında değişebileceğini göstermiştir (Resim 5) (10,117).



**Resim 5. hCG Mom değerlerinin normal ve Down sendromlu gebelerde dağılımı.**

1988 yılında ise Canick ve ark., Down Sendromlu gebeliklerde maternal serum konjuge olmamış östriol ( MSuE3 ) düzeylerinin normal gebeliklerden anlamlı oranda düşük (0.79 MoM) olduğu sonucuna varmış (8), Wald ve ark. ise bunu doğrulamış (118). Fetal adrenal korteksde kolesterolden sentezlenen DHEA-S, fetal karaciğerde 16-alfa-OH-DHEA-S'a bu da plasentada östriol'e (E3) dönüşmektedir. Down Sendromunda fetal karaciğerin yetersiz çalışmasına bağlı MSuE3 düşük bulunmaktadır. Günümüzde bunların yanında anensefali olgularında da MSHCG (0.73 MoM) ve MSuE3 (0.17 MoM) değerlerinin düşük bulunduğundan söz edilmektedir (Resim 6) (119).



**Resim 6. uE3 Mom değerlerinin normal ve Down sendromlu gebelerde dağılımı**

Bu üç biyokimyasal maddenin maternal serum düzeylerinin yaş ve birbiriyle oldukça zayıf korelasyon gösterdiği dikkate alınarak Down Sendromu taramasında yaşla birlikte her üçünün de kullanılmasının uygun olacağı görüşü günümüzde kabul görmektedir. Aslında bu üç parametre arasında normal ve Down Sendromlu gebeliklerdeki dağılımı birbirinden en farklı olup bu nedenle belirleyiciliği en fazla olan parametre MShCG'dir. İkinci sırada MSuE3, üçüncü sırada ise msaFP gelmektedir. MSAFP, Down Sendromu belirleyiciliği oldukça düşük olmasına karşın, NTD tarama testi olarak da kullanılıyor olduğundan, doğal olarak Down Sendromu tarama testinin de bir parçası olmaktadır. Tablo 11'de görüldüğü gibi yanlış pozitiflik oranı (gereksiz amniyosentez oranı) %5 olarak alındığında, yalnız başına yaş kullanılırsa Down Sendromu'nun ancak %30'u, her dört parametre beraberce kullanılırsa %61'inin yakalanabileceği görülmektedir (120).

Tablo 11. Non- invazif yöntemler ile Down yakalama oranı

	<u>Yanlış pozitiflik oranı ( % )</u>				
	1	3	5	/	9
YAŞ	15	24	30	24	27
YAŞ ve MSAFP	18	28	34	39	44
YAŞ ve MSuE 3	21	32	40	46	50
YAŞ ve MShCG	28	41	49	55	59
YAŞ, MSAFP ve MSuE3	23	36	44	50	55
YAŞ, MSAFP ve MShCG	23	47	55	61	65
YAŞ, MSuE3 Ve msHcg	35	49	57	65	67
YYAŞ,MSAFP,MSuE3 ve MShCG	38	53	61	66	71

\* ( 120 , 166 )

Bu oranlar Haddow ve ark.,yaptıkları bir çalışmada %64 ve %6.6 olarak bildirmektedir (121). Her ne kadar Cuckle ve ark., yaptıkları bir çalışmayla USG (bipariyetal çap) kullanılarak gebelik yaşının saptanmasının DS yakalama oranlarının değişmeyeceği savunmuşlarsa da; Haddow ve ark., USG kullanılarak DS taramasında Üçlü Testin yanlış pozitiflik oranının %3.8'e düşürülebileceğini göstermiştir. Ancak bu taktirde DS yakalama oranı da %66'dan %58'lere inmektedir (121).

#### **MSAFP , MSHCG ve MSUE3 Düzeyini Etkileyen Biyolojik Değişkenler**

\***Gebelik haftası** : Daha önce de belirtildiği gibi MSAFP özellikle 16.-20. gebelik haftaları arasında olmak üzere 32. haftaya kadar, haftada %15 oranında artış gösterir. Gebelik haftasında yapılacak bir hata , doğal olarak yanlış sonuçlar doğmasına yol açacaktır.

**\*Maternal ağırlık :** Maternal ağırlık ile MSAFP düzeyleri arasında negatif korelasyon vardır. Maternal ağırlık arttıkça maternal plazma miktarı ve dolayısıyla dilüsyon etkisi artmakta böylece MSAFP düzeyi düşmektedir (123-125). Bu nedenle maternal ağırlığın etkisini ortadan kaldıran formüller geliştirilmiştir (Tablo 12).

Tablo 12. MSAFP Taramasında Kullanılan Maternal Ağırlık Ayarlama formülleri

1)	“Beklenen MSAFP – MoM” = exp [ 0. 47679 – 0. 00358 x ( maternal ağırlık (kg) ]
2)	MSAFP (ng/ml ) = exp [ 0. 8095 + 0. 16888 x ( gebelik haftası ) – 0. 00349 x ( maternal ağırlık ) ]
3)	log [ “ Beklenen MSAFP – MoM “ ] = 0. 2658 – 0. 00188 x ( maternal ağırlık ( pound ) )
4)	MSAFP – MoM = ( maternal ağırlık ( pound) / 135 ) x gözlenen MSAFP - MoM

- 1 ) Wald ve ark.
- 2 ) Johnson ve ark.
- 3 ) Knight ve ark.
- 4 ) Kazazian ve ark.

Haddow ve ark., 1644 gebede ikinc trimester MSAFP değerlerine bakmışlar ve 110-170 pound arasında herhangi bir ayarlama gerektirmemişler, bunun altındaki ve üstündeki değerlerde medyan MSAFP değerinin 2 katını alarak ayarlamalarını yapmışlardır (124). Wald ve ark., ise 902 gebenin ağırlığını dikkate alarak regresyon yapmış ve maternal ağırlık ayarlaması için bir formül geliştirilmiştir (125). Johnson ve ark.,ise GH, maternal ağırlık ve maternal ırkı göz önüne alan bir formül geliştirmiş ve gebenin ölçülen MSAFP değerinin , formülden bulunan “beklenen MSAFP” değerine bölünerek bulunacak MoM değerlerinin kullanılması gerektiği sonucuna varmıştır (126). Bruton ve ark., geliştirdikleri formülün kullanılmasıyla , MSAFP taraması sonucu yüksek riskli kabul edilip ileri tetkik yapılması gereken gebe oranının %4.1’den %3.4’e

düştüğünü vurgulamıştır (116). Kazazian ise tüm MSAFP taramasında medyan anne ağırlığını 135 pound kabul etmekte ve maternal ağırlığı 135'e oranlayarak çıkan sonucu MSAFP değeri ile çarpmaktadır (127). Haddow ve ark., yaptıkları çalışmada NTD'li grup ile kontrol grubu arasında maternal ağırlık farkı olmadığını bildirirken (128), Wald ve Macri NTD'li fetus taşıyan annelerin 1.6 – 2.7 kg daha hafif olduğunu , böylece kendiliğinden MSAFP değerlerinin daha yüksek çıkacağını , bu değerlere ağırlık ayarlaması yapıldığında ise testin hassasiyetinin bozulabileceği ileri sürmüşlerdir (123,125). Ancak daha sonra yapılan tüm çalışmalar MSAFP üzerinde maternal ağırlık ayarlaması yapılmasının NTD yakalama oranlarını artırıp, yanlış pozitiflik oranlarını azalttığını göstermiştir (Tablo 13).

Tablo 13. MSAFP Değerlerine Maternal Ağırlık Ayarlaması Uygulamasının Etkileri

MSAFP – MoM Eşik Değer	Ağırlık Ayarlaması (-)			Ağırlık Ayarlaması (+)		
	YO	(%)	YPO	YO	(%)	YPO
2 , 0	85		8 , 2	85		1 , 6
2 , 5	75		3 , 3	74		2 , 9
3 , 0	65		1 , 4	64		1 , 2
3 , 5	55		0 , 6	54		0 , 5
4 , 0	47		0 , 3	45		0 , 2

\* ( 12 )

\*\* YO : Yakalama Oranı

YPO: Yalancı Pozitiflik Oranı

Maternal ağırlığın bu etkisi Down Sendromu (DS) taramasında da önem kazanmaktadır (130). Bogart ve ark., MSHCG düzeylerinin de maternal ağırlıkla negatif korelasyon gösterdiğini, bu nedenle DS taramasında MSHCG değerlerine de ağırlık

ayarlaması yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (131). Reynolds ve ark., ise MSAFP ve MSHCG için yapılan maternal ağırlık ayarlamasının önem taşıdığını ancak bunun MSUE3 değerleri için söz konusu olmadığını belirtmektedir (132).

**\*Maternal ırk :** Sebebi bilinmemekle birlikte siyah ırkta normal gebeliklerde ikinci trimester MSAFP değerleri her gebelik haftası için %51-22 oranında daha yüksektir. Bunun yanında açık NTD siyah ırkta %50'lere varan oranda daha az görülür (11,92,133-135). Johnson'un yaptığı bir çalışmada ise NTD'li fetus taşıyan siyah gebelerde medyan MSAFP değerinin 4.37 MoM, beyaz gebelerde ise 3.10 MoM olduğu gösterilmiş ve ırk faktörünün NTD taramasında mutlaka dikkate alınması gerektiği vurgulanmıştır (136). Bu çalışma öncesinde siyahlardaki NTD eşik değeri 2.9 MoM olarak kabul edilmekte idi (101). Bogart ve ark., ise DS taramasında gerek MSAFP gerekse MSHCG değerlerinin beyazlara nazaran siyahlarda daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (131). Ayrıca beyaz ırka kıyasla özellikle Hintlilerde MSAFP düzeylerinin %6 oranında daha düşük olduğu, bu nedenle NTD eşik değerinin tekiz gebeliklerde 2.5 MoM yerine 2.4 MoM alınması gerektiğinden söz edilmektedir (101).

**\*Çoğul gebelik :** İkiz gebeliklerde , tekiz gebeliklere kıyasla NTD 2.28 kat, DS ise 1.18 kat daha fazla görülmektedir. Bu nedenle çoğul gebeliklerde "tarama testleri" daha da önem kazanmaktadır. AFP , bir fetal ürün olduğundan çoğul gebeliklerde artmaktadır. Normal ikiz gebeliklerde MSAFP medyan değerleri tekiz gebeliklerin iki katı yani 2.0 MoM civarındadır (101). Tekiz gebeliklerde MSAFP üst sınırı 2.5 MoM kabul edilirken ikiz gebeliklerde 4.5-5.0 MoM olarak kabul edilmektedir ve gebelik sayısı arttıkça MSAFP üst sınırının da bu oranda artırılması gerektiği ileri sürmektedir. Cuckle ve ark., 46 ikiz NTD olgusu üzerinde yaptıkları çalışmada normal ikizlerde medyan MSAFP değerini 1.90 MoM , anesefali bulunan ikizlerin annelerinde 7.50

MoM , açık spina bifida bulunan ikizlerin annelerinde ise 4.40 MoM bulmuşlar ve yakalama ve yanlış pozitiflik oranlarını Tablo 14'deki bildirmişlerdir (137).

Tablo 14. NTD' li İkiz Gebeliklerde MSAFP düzeyleri ile Yakalama ve Yanlış Pozitiflik Oranları Arasındaki İlişki

MSAFP – MoM Pozitiflik	Yakalama Oranı ( % )		Yanlış Oranı
	Anensefali	Açık spina bifida	
2, 0 MoM ve üstü	100	96	46
2, 5 MoM ve üstü	99	89	30
3, 0 MoM ve üstü	98	80	19
3, 5 MoM ve üstü	96	69	12
4, 0 MoM ve üstü	93	58	7, 8
4, 5 MoM ve üstü	89	48	5, 0
5, 0 MoM ve üstü	83	39	3, 3
5, 5 MoM ve üstü	77	31	2, 2
6, 0 MoM ve üstü	70	25	1, 4

( 137 )

İkiz gebeliklerde, ikizlerden birinin anormal oluşu halinde hem MSAFP yükselecek hem de artmış olan AFP, amniyotik zardan difüzyon ile geçebildiğinden normal olan tarafta da ASAFP artacağı kabul edilmektedir (138). Nebiolo ve ark., ise

normal ikiz gebeliklerde ikinci trimester MSHCG değerlerinin 1.84 – 2.41 MoM arasında değiştiğini bildirmektedir (139).

**\*Diabetes Mellitus :** İnsüline bağımlı diabeti bulunan kadınlarda her gebelik haftasında MSAFP değerleri normale göre %20-40 oranında daha düşük bulunmaktadır (140,141). Bundan fetal karaciğerdeki gelişim yetersizliği ve plasental geçişin bozulması sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle diabetik gebelerde NTD eşik değerlerinin 2.5 MoM yerine 1.7 MoM olarak alınması gerektiği bildirilmektedir (101). Aynı zamanda bu gebelerde açık NTD insidansı da yaklaşık 10 kat daha fazladır (1101,141). Martin ve ark., 93 insüline bağımlı diabetik gebede, MSAFP değerlerinin HbA1c değerleriyle negatif korelasyon gösterdiğini , bu gebelerde MSAFP medyan değerlerinin 0.8 MoM'a indiğini ve bunun özellikle HbA1c düzeyleri %9.6'nın üzerinde olan olgularda görüldüğünü bildirmektedir (142). Nitekim gestasyonel diabette MSAFP medyan değerlerinde herhangi bir değişiklik gösterilememiştir (140,143). Grene ve Benacerraf ise diabetik gebelerdeki major konjenital malformasyonların tanısında , ikinci trimester MSAFP taramasının yerinin tartışılır olduğunu, bunun yerine ultrasonografik incelemenin yapılması gerektiğini vurgulamaktadır (144).

**\*Sigara :** Danimarka'da yapılan bir çalışmada , sigara içen gebelerde 16. haftada MSAFP düzeylerinin anlamlı oranda yüksek bulunduğu ileri sürülmüştür (145). Cuckle ve ark., yaptığı bir çalışmada , sigara içilmesinin gerek normal gerekse DS'lu fetus taşıyan annelerde medyan MSAFP düzeylerinde istatistik açıdan anlamlı belirgin bir artışa, MSHCG ve MSUE3 düzeylerinde ise azalışa neden olduğunu tespit etmiş ve tarama testlerinde bu konunun dikkate alınması gerektiğini vurgulamıştır (147).

**\*Fetal seks :** Erkek ocuk taşıyan annelerde ikinci trimester MSAFP düzeylerinin anlamlı oranda daha yüksek olduğu bildirilmiştir (148).

**\*Nikotin , oral kontraseptif , analjezikler ve tiroid hormonları** gibi çeşitli etkenlerle yapılan bir çalışma sonucunda , bunlardan yalnızca nikotin düzeylerinin MSAFP seviyelerine etkin olduğu gösterilmiştir (149).

Günümüzde anne yaşı , sigara içip içmediği , diabet , ırk ve çoğul gebelik biyolojik değişkenleri göz önüne alarak her üç biyokimyasal parametreyi de değerlendiren ve belirli bir Down Sendromu hesaplayan bilgisayar programları geliştirilmiştir. Nitekim bu üç biyokimyasal parametre günümüzde “ Üçlü Test ” adıyla anılmaktadır. Buna göre 35 yaşında olup MSAFP ve MSuE3 değerleri 0.4 MoM ve MShCG değeri 2.0 MoM olan bir annede Down Sendromu riski 1/16 iken ; aynı yaşta sırasıyla 2.5 MoM, 1.4 MoM ve 0.5 MoM değere sahip bir annede risk 1/52.000 olmaktadır (Tablo 15).

Tablo 15. Miadında gebelikte Down sendromu riski

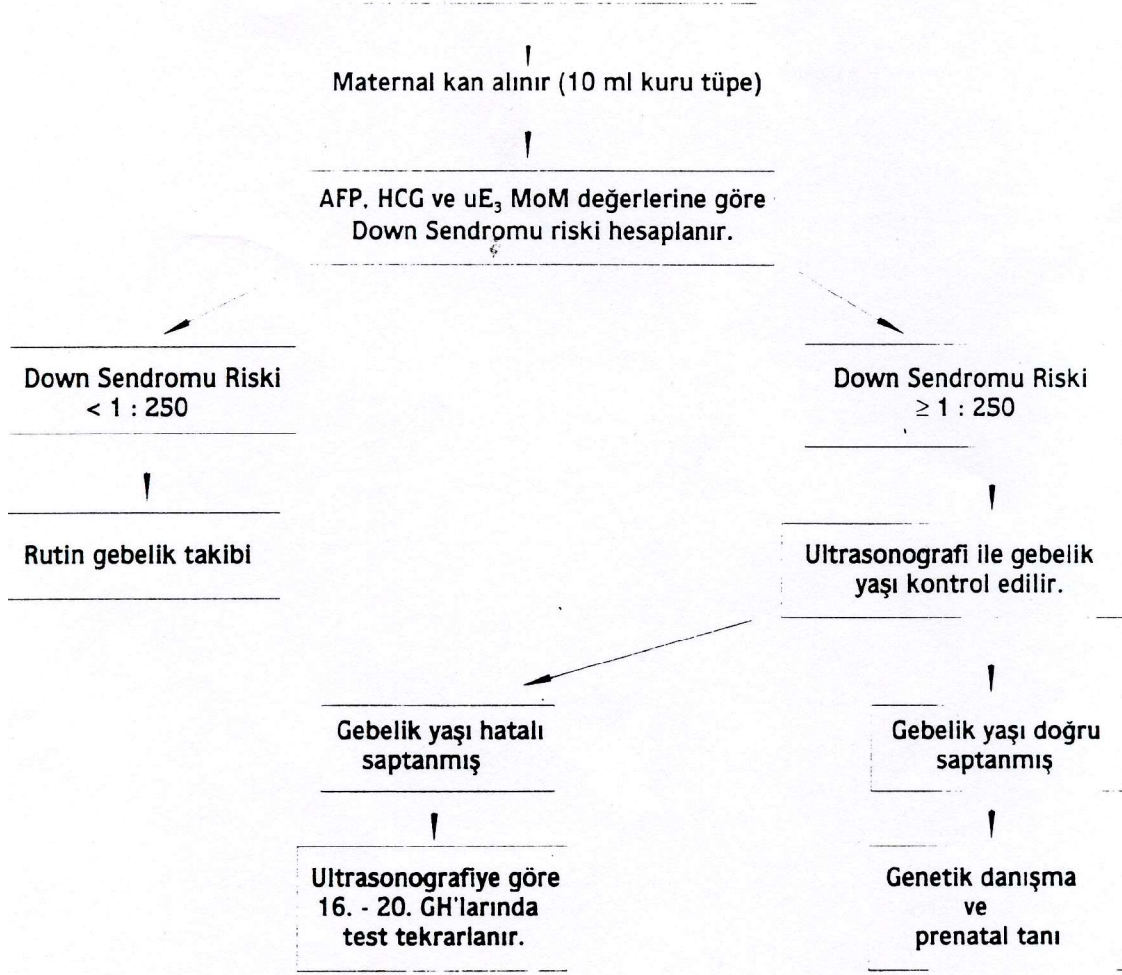
Maternal	Serum	(MoM)			Maternal Yaş		
		hCG	20	25	30	35	40
AFP	uE3	hCG	20	25	30	35	40
0, 4	1, 0	2, 0	1:65	1:60	1:40	1:16	1:6
1, 0	0, 4	2, 0	1:280	1:240	1:170	1:69	
1:20							
1, 0	1, 0	2, 0	1:1400	1:1300	1:860	1:360	
1:110							
1, 0	1, 0	1, 0	1:5700	1:5000	1:3400	1:1400	
1:420							

2,5 1:5000	1,4	1,0	1:68000	1:60000	1:41000	1:1/000
2,5 1:15000	1,4	0,5	1:210000	180000	1:120000	1:52000
Bilinmiyor 1:110			1:1500	1:1400	1:910	1:380

( 120 , 166 )

Bilgisayar programı ile hesaplanan risk  $1/250$  'den yüksekse prenatal tanı önerilmektedir(Resim7).

## 16. - 20. GEBELİK HAFTASI



### Resim 7.Üçlü tarama testi uygulaması

Doksanlı yıllarda yaklaşık yirmiye yakın çalışmanın ortalaması alındığında Down Sendromu için ortalama değerler ; MSAFP için 0.77 , MSuE3 için 0.76 , MShCG için 1.97 olarak bulunmuştur. Ancak bu değerlerin laboratuardan laboratuara ve kullanılan kitlere göre ufak değişiklikler gösterdiği akıldan çıkarılmamalıdır (120,121,150,151).

Trizomi 21 dışında , trizomi 18 ve 13 gibi durumlarda da MSAFP'nin düşük bulunduğu MSAFP sınırı 0.6 MoM alındığında trizomi 18 olgularının en az %40 'ının yakalanabileceği bildirilmiştir (152). Aynı olgularda gerek MSuE3 gerekse de MShCG değerlerinin trizomi 21 olgularının tersine düşük olduğu saptanmıştır (117,153,154).

Parametrelerdeki bu değişikliklerin fizyopatolojisi henüz açıklık kazanmamıştır. Trizomi 18 olgularının, trizomi 21 olgularından MShCG açısından ayrılıyor olması bazı araştırmacıları MSAFP ve MShCG değerlerini ayrı ayrı değerlendirmeye itmiştir. Daha yeni bir protokole göre trizomi 18 olgularının %60'a yakın oranda yakalanabileceği bildirilmektedir (155).

**Üçlü tarama testi 16-20., ideal olarak 16.-18. gebelik haftalarında yapılmalıdır.** Bu dönemde her üç parametrenin de normal popülasyonla riskli grup (Down Sendromu) arasındaki dağılımları maksimum farklılık göstermekte ve belirleyicilik değerleri en yüksek düzeye ulaşmaktadır (Tablo 16). Aynı durum MSAFP için , NTD riskini belirlerken de geçerlidir. İlerleyen gebelik haftalarında açık NTD'ne rağmen MSAFP normal dahi çıkabilmektedir. Bu zaman dilimi psikolojik ve diğer tıbbi nedenler açısından da son derece önemlidir.

Erken amniyosentez ve CVS tekniklerinin gelişmesi, üçlü tarama testinin ilk trimestere kaydırılmasını gündeme getirmiştir. Yapılan son çalışmalar Down Sendromlu gebeliklerde MSAFP (0.78 MoM) ve MSuE3 (0.35 MoM) değerlerinin kontrollere oranla ilk trimesterde de düşük olduğunu göstermiştir (117,156,157).

Ayrıca günümüzde PAPP-A ( Pregnancy Associates Plasental Protein-A ) , SP-1 ( Pregnancy Spesific Protein) ve serbest beta-hCG gibi proteinler üzerinde de çalışmalar yapılmaktadır (154,162,163). İkinci trimesterde maternal serumda bakılacak SP-1'in (eşik değer olarak 2.78 MoM ve üzeri alındığında ) , maternal yaş , MShCG veMSAFP ile kombine edildiğinde DS olgularının %78 oranda yakalayabildiği gösterilmiştir (163). Bu arada serbest- beta / serbest- alfa – MShCG oranının 0.25 MoM ve altında olduğu koşulda özellikle trizomi 18 olgularının %72-75 oranında yakalanabileceği, ancak bu oranının trizomi 21 tarmasında yeri olmadığı bildirilmektedir (162). İkinci trimesterde

maternal serumda Cu / Zn Superoksit dismutaz / eritrosit oranının DS için duyarlılığının %99 olduğu (164), maternal serum CA-125 düzeylerinin DS taramasında birinci trimesterde MSAFP ve MShCG'den çok daha duyarlı olduğu , ikinci trimesterde de en az MSAFP kadar etkili olduğu bildirilmektedir (165).

## **MATERYAL VE METOD**

Çalışmaya SAT ve 11-14. gebelik haftaları arasındaki CRL ölçümü ile düzeltilmiş gebelik haftası bilinen 19-40 yaş arası 152 gebe dahil edildi. Yapılan bütün CRL ve BPD ölçümlerinde General Electric Logic 400 CL ultrasonografi cihazı kullanıldı. Ölçümler bu cihaz ile ventriküler planda üç farklı Kadın hastalıkları ve Doğum uzmanı tarafından yapıldı.

Biz çalışmamızda SAT ' a göre gebelik haftası ile CRL ölçümüne göre gebelik haftası arasındaki fark +/- 3 günü aşmamış ise SAT; +/- 3 günü aşmış ise CRL 'ye göre düzeltilmiş gebelik haftası, geçerli gebelik haftası olarak kabul ettik. Çalışmamızda SAT a göre gebelik haftası ile BPD ye göre gebelik haftasında farklar olduğu ve bu farklar da zaman zaman haftalık farklar olduğu gözlemlendi.

Örneğin SAT'a göre 16 hafta +4 gün olan gebelik ürünü, BPD'ye göre bu gebelik ürünü 17 hafta +1 gün bulunabildiğini gözlemledik. Bu 1 haftalık farkın Üçlü Tarama Testinde belirtilen MOM değerlerini değiştirdiği bilinmektedir. Bu yüzden çalışmamızda Üçlü Tarama Testi ile riski hesaplanmış hasta grubunda gebelik haftası +1 / -1 hafta değiştirelerek yeniden risk hesaplandı. Yapılan yenirisk hesaplamalarında bazı hastaların risk grubunda iken riskten çıkarıldığı, bazı hastaların da risk grubuna alındığı gözlemlendi. Bu da bazı hastalarda invaziv yöntemlerin gereksiz yere önerildiği, bazı hastalara da gerekli olduğu halde risk grubundan çıkarıldığı için invaziv yöntemlerin önerilmediği düşünüldü.

Çalışmanın sonucunda görülen şu ki geçerli gebelik haftasına göre hesaplanan risk ile BPD'ye göre hesaplanan risk arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Buradan yola çıkarak Üçlü Tarama Testi uygulanacak hastaların 16-18. gebelik haftasına kadar yapılan USG ölçüm bilgileri yoksa bu iki hafta için iki hatta üç USG ölçüm parametresi ile düzeltilmiş gebelik hafta saptamasında fayda olduğu kanaatine varıldı.

## **BULGULAR**

### **1. Geçerli Gebelik Haftası ve BPD Ölçümlerinin Karşılaştırılması**

Geçerli gebelik süresi ve bunlara karşılık gelen BPD ölçümleri ortalamaları arasında anlamlı farklılıklar bulunmuştur. İstatistiksel analizlerde yanılma düzeyi 0,05 olarak alınmıştır. Bağımsız iki örneklem t testi (independent samples t test) yapıldığında Minitab 12 paket programı sonuçları aşağıdaki gibi elde edilmiştir:

Two sample T for GecerliGun vs BpdGun

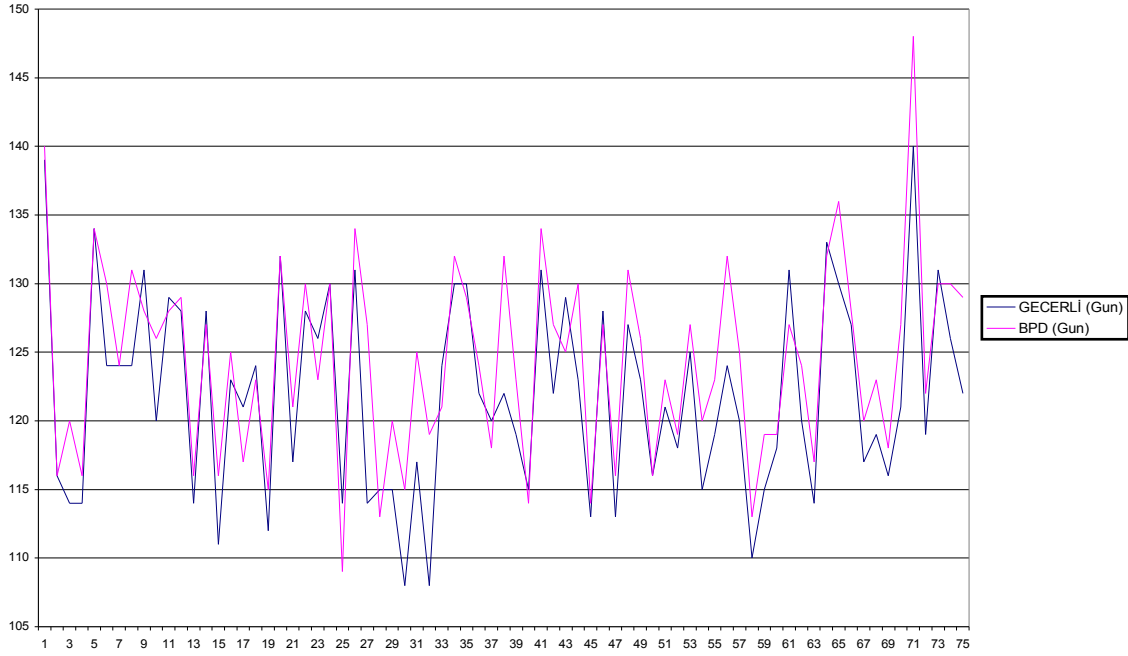
	N	Mean	StDev	SE Mean
GecerliG	75	121,91	7,18	0,83
BpdGun	75	124,39	7,04	0,81

95% CI for mu GecerliG - mu BpdGun: ( -4,78; -0,18)

T-Test mu GecerliG = mu BpdGun (vs not =): T = -2,14 P = 0,034 DF = 147

75 random hastanın geçerli gebelik süresi ortalaması 121,91 gün ve karşılık gelen BPD ölçümlerinin ortalaması 124,39 gün bulunmuştur. Bu iki ortalama arasında 0,05

yanılma düzeyinde farklılık vardır ( $p=0,034<0,05$ ). %95 güven aralığına (%95 confidence interval) bakıldığında iki ortalama arasındaki fark 0,18 ile 4,78 gün arasında olabilmektedir. Gün olarak geçerli gebelik süresi ve karşılık gelen BPD ölçümlerinin 75 hasta üzerinden birlikte değişimi Chart1’de gösterilmiştir.



**Chart 1.**

Aynı şekilde geçerli gebelik haftası ve BPD ölçümleri karşılaştırıldığında (hafta olarak), Minitab 12 paket programı sonuçları aşağıdaki gibidir:

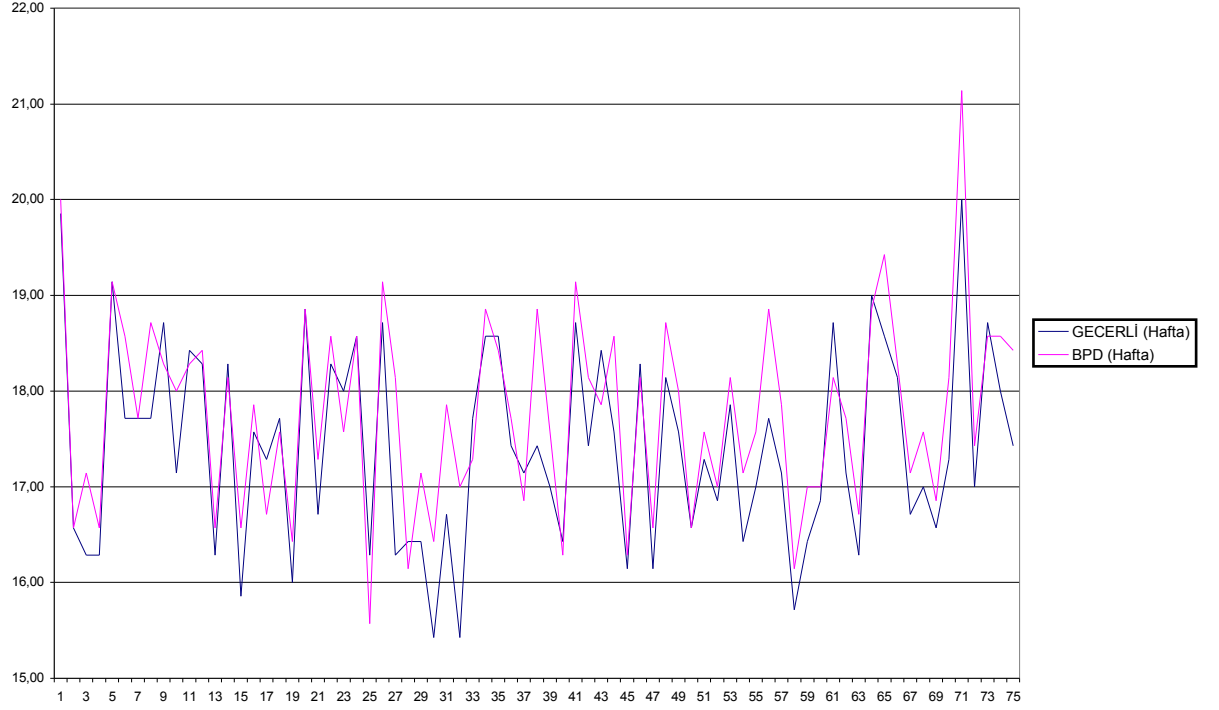
Two sample T for Gecerli Hafta vs BPD Hafta

	N	Mean	StDev	SE Mean
GecerliH	75	17,42	1,03	0,12
BPDHafta	75	17,77	1,01	0,12

95% CI for mu GecerliH - mu BPDHafta: ( -0,68; -0,03)

T-Test mu GecerliH = mu BPDHafta (vs not =): T = -2,13 P = 0,035 DF = 147

Geçerli gebelik hafta ortalaması 17,42 ve BPD ortalaması 17,77'dir. Bu iki ortalama arasındaki fark 0,05 yanılma düzeyinde anlamlıdır ( $p=0,035<0,05$ ). %95 güven aralığına bakıldığında iki ortalama arasındaki fark 0,03 ile 0,68 hafta arasında değişmektedir. Hafta olarak geçerli gebelik süresi ve BPD ölçümlerinin birlikte değişimi Chart2'de gösterilmiştir



**Chart 2.**

## 2. Hafta Sapmalarından Oluşan Vaka Oranı

Birinci bölümdeki farklılıklardan dolayı BPD ölçümleri 1 hafta ve daha fazla sapma gösteren vakaların oranına ilişkin Minitab paket programına ilişkin sonuçlar aşağıdaki gibidir:

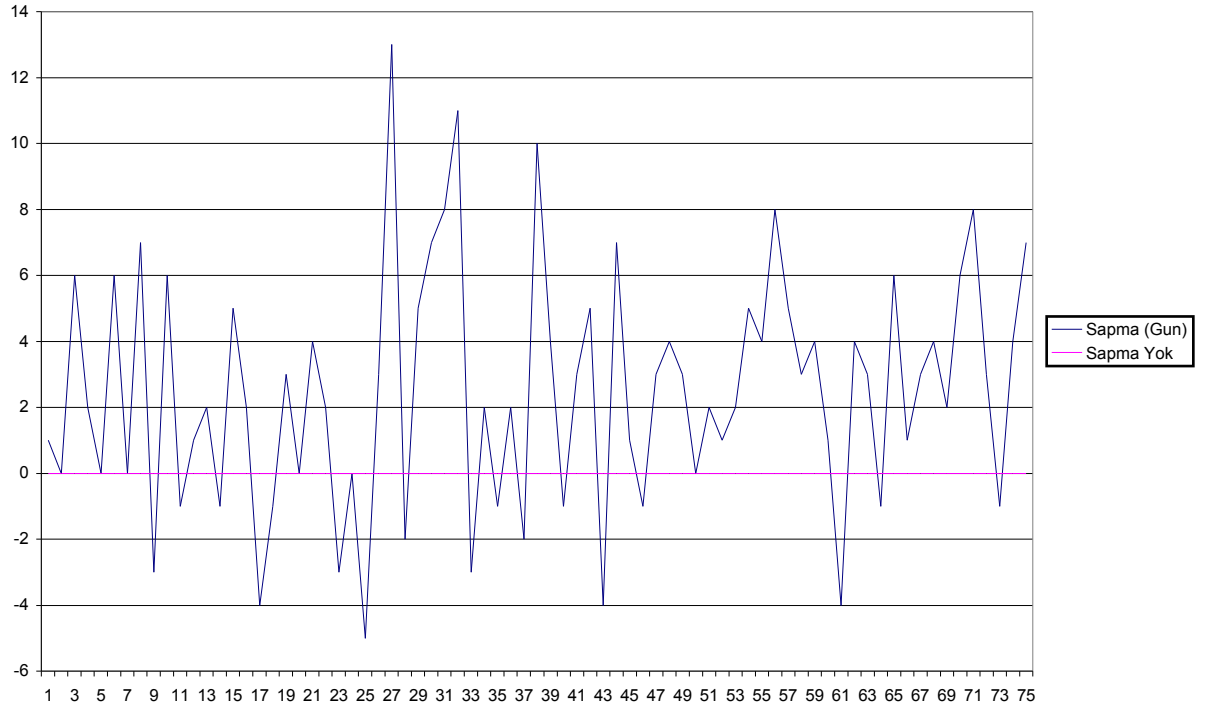
Variable	X	N	Sample p	95,0 % CI
vaka	35	75	0,466667	(0,350500; 0,585546)

75 hastanın 35'inde vaka (1 haftalık sapma) durumu gözlenmiştir ve bunların oranı 0,466'dır. Bu oran; %95 güvenlilikte 0,350 ile 0,585 arasında olabilmektedir.

### 3. Sapmaların Gün ve Hafta Olarak İncelenmesi ve Grafik Gösterimler

Sapma=BPD-GeçerliGebelik olarak tanımlanmıştır. Sapma olmaması durumu bu iki değerin çakışmasıdır yani sıfır durumudur. Sapmanın pozitif olması BPD değerlerinin geçerli gebelik süresinden büyük olduğu; sapmanın negatif olması ise BPD ölçümlerinin geçerli gebelik süresinden daha küçük olduğu anlamına gelmektedir.

Sapmalara ilişkin 75 hasta üzerinden değişim Chart3'de gösterilmiştir.



**Chart 3.**

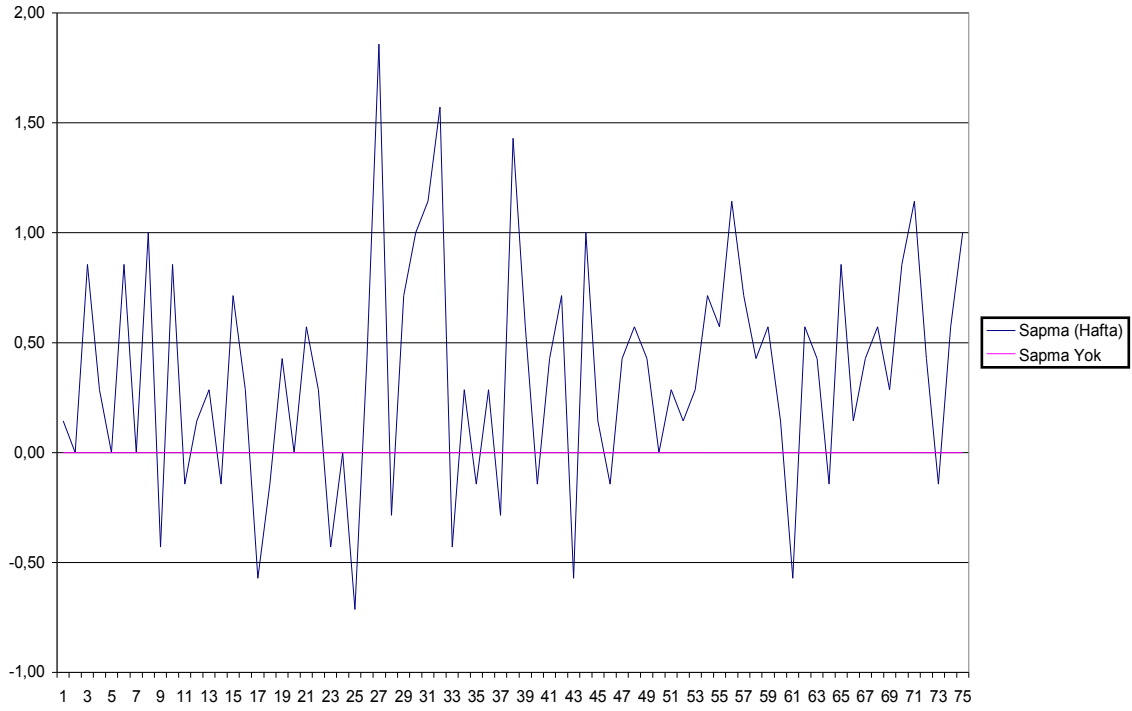
Sapmalardaki değişime ilişkin SPSS paket programı sonuçları aşığıdaki gibidir:

**Gun olarak sapmalardaki degisim**

	Frequency	Percent
Valid +	52	69,3
0	6	8,0
-	17	22,7
Total	75	100,0

Hastaların %69,3 (52 hasta) ünde BPD ölçümleri geçerli gebelik süresinden daha büyüktür. %22,7 (17 hasta) sinde BPD ölçümleri, geçerli gebelik süresinden daha küçüktür. Sapma olmaması oranı yalnızca %8'dir.

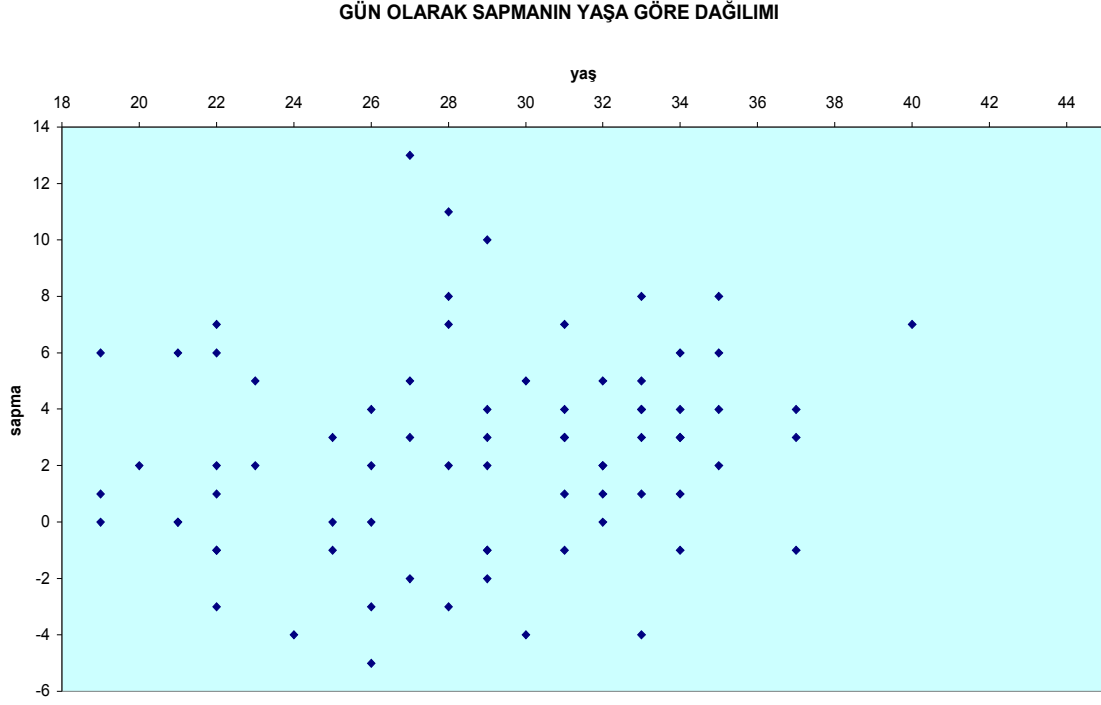
75 hasta üzerinden hafta olarak sapmalardaki değişim Chart4'de gösterilmiştir.



**Chart 4.**

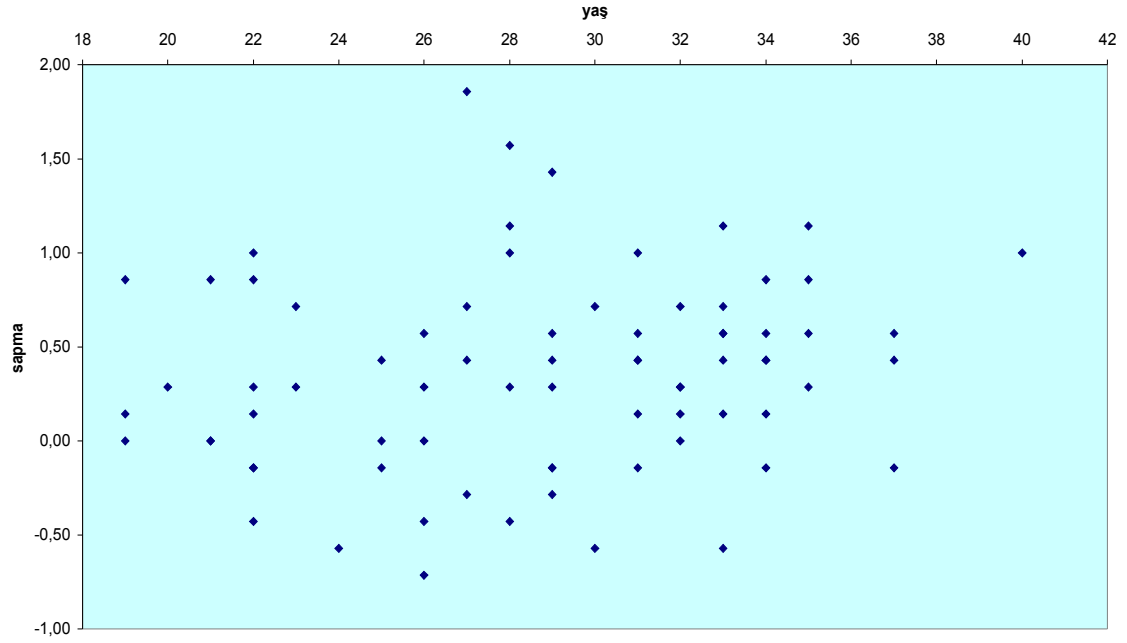
**4. Yaşa Göre Sapmalardaki Değişim**

Yaş ve sapma (gün ve hafta olarak) arasında anlamsız bir korelasyon vardır. Yani BPD ölçümlerindeki sapmanın yaşla istatistiksel olarak bir ilişkisi bulunamamıştır. Yaşla sapma arasında bir ilişkinin olmadığı Chart5 ve Chart6 grafiklerinden de görülmektedir.



**Chart 5.**

### HAFTA OLARAK SAPMANIN YAŞA GÖRE DAĞILIMI



**Chart 6.**

## 5. Risk Gruplarının Karşılaştırılması

Risk sınırını 250 olarak aldığımızda sat ve BPD ölçümlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen 152 hastaya ilişkin tablo aşağıdaki gibidir:

**SAT250 \* BPD250 Crosstabulation**

			BPD250		Total
			norisk	risk	
SAT250	norisk	Count	109	20	129
		% of Total	71,7%	13,2%	84,9%
	risk	Count	3	20	23
		% of Total	2,0%	13,2%	15,1%
Total	Count	112	40	152	
	% of Total	73,7%	26,3%	100,0%	

Sat değerlerine göre hastaların %15,1 (23 hasta) i risk grubunda iken BPD değerlerine göre hastaların %26,3 (40 hasta) ü risk grubundadır. BPD değerlerine göre riskli hasta oranı sat oranının neredeyse 2 katıdır. Bu iki oranın karşılaştırılması iki oran testi ile yapılmış ve Minitab paket program sonuçları aşağıdaki gibi bulunmuştur:

Success = risk

Variable	X	N	Sample p
sat250	23	152	0,151316
bpd250	40	152	0,263158

Estimate for p(sat250) - p(bpd250): -0,111842

95% CI for p(sat250) - p(bpd250): (-0,202098; -0,0215867)

Test for  $p(\text{sat}250) - p(\text{bpd}250) = 0$  (vs not = 0):  $Z = -2,43$  P-Value =0,015

Risk sınırı 250 alındığında, sat ve BPD ölçümlerine göre risk grubuna giren hasta oranları arasındaki fark anlamlıdır ( $p=0,015<0,05$ ). Bu iki oran arasındaki fark %95 güvenlilikle 0,02 ile 0,20 arasındadır.

Yukarıdaki tablo incelendiğinde hastaların %2'si sat değerlerine göre risk grubundayken BPD değerlerine göre risk grubunda değildir. Aynı şekilde hastaların %13,2'si sat değerlerine göre risk grubunda değilken BPD değerlerine göre risk grubunda yer almaktadır. Yani hastaların %15,2 (%13,2+%2) si yanlış gruba atanmıştır.

Risk sınırını 500 olarak aldığımızda sat ve BPD ölçümlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen 152 hastaya ilişkin tablo aşağıdaki gibidir:

**SAT500 \* BPD500 Crosstabulation**

			BPD500		Total
			norisk	risk	
SAT500	norisk	Count	87	24	111
		% of Total	57,2%	15,8%	73,0%
	risk	Count	3	38	41
		% of Total	2,0%	25,0%	27,0%
Total	Count	90	62	152	
	% of Total	59,2%	40,8%	100,0%	

Sat değerlerine göre hastaların %27 (41 hasta) si risk grubundayken BPD değerlerine göre hastaların %40,8 (62 hasta) i risk grubundadır. Bu iki oranın karşılaştırılması iki oran testi ile yapılmış ve Minitab paket program sonuçları aşağıdaki gibi bulunmuştur:

Success = risk

Variable	X	N	Sample p
SAT500	41	152	0,269737
BPD500	62	152	0,407895

Estimate for p(sat500) - p(bpd500): -0,138158

95% CI for p(sat500) - p(bpd500): (-0,243429; -0,0328869)

Test for p(sat500) - p(bpd500) = 0 (vs not = 0): Z = -2,57 P-Value =0,010

Risk sınırı 500 olarak alındığında, sat ve BPD ölçümlerine göre risk grubuna giren hasta oranları arasındaki fark anlamlıdır ( $p=0,010<0,05$ ). Bu iki oran arasındaki fark %95 güvenilirlikte 0,03 ile 0,24 arasındadır.

Bu tabloya göre hastaların %15,8 (24 hasta) i sat ölçümlerine göre risk grubunda değilken BPD değerlerine göre risk grubundadır. Aynı şekilde hastaların %2 (3 hasta) si SAT değerlerine göre risk grubundayken, BPD ölçümlerine göre risk grubunda değildir. Yani hastaların %17,8 (%15,8+%2) i yanlış gruba atanmışlardır.

Risk sınırı 250 alındığında, BPD ölçümlerinin 1 hafta önce ve 1 hafta sonra yapıldığı varsayımı altında risk grubuna giren ve girmeyen 152 hastaya ilişkin tablo aşağıdaki gibidir:

### SON250 \* ON250 Crosstabulation

		ON250		Total	
		norisk	risk		
SON250	norisk	Count	78	64	142
		% of Total	51,3%	42,1%	93,4%
	risk	Count		10	10
		% of Total		6,6%	6,6%
Total	Count	78	74	152	
	% of Total	51,3%	48,7%	100,0%	

Hastaların %6,6 (10 hasta) sı ölçümler 1 hafta sonra yapıldığında risk grubundayken bu oran, ölçümler bir hafta önce yapıldığında %48,7 (74 hasta) olmaktadır. Bu iki oran arasındaki fark iki oran testi ile yapılmış ve aşağıdaki Minitab çıktıları elde edilmiştir:

Success = risk

Variable	X	N	Sample p
son250	10	152	0,065789
on250	74	152	0,486842

Estimate for p(son250) - p(on250): -0,421053

95% CI for p(son250) - p(on250): (-0,509749; -0,332356)

Test for p(son250) - p(on250) = 0 (vs not = 0): Z = -9,30 P-Value = 0,000

Bu iki oran arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,000<0,05$ ). İki oran arasındaki fark %95 güvenilrlikte 0,33 ile 0,51 arasındadır.

Yine bu tabloya bakıldığında, hastaların %42,1 (64 hasta) i 1 hafta sonra yapılan ölçümlerde risk grubunda değilken, 1 hafta önce yapılan ölçümlerde risk grubundadır.

Risk sınırı 500 alındığında, BPD ölçümlerinin 1 hafta önce ve 1 hafta sonra yapıldığı varsayımı altında risk grubuna giren ve girmeyen 152 hastaya ilişkin tablo aşağıdaki gibidir:

**SON500 \* ON500 Crosstabulation**

			ON500		Total
			norisk	risk	
SON500	norisk	Count	70	62	132
		% of Total	46,1%	40,8%	86,8%
	risk	Count		20	20
		% of Total		13,2%	13,2%
Total		Count	70	82	152
		% of Total	46,1%	53,9%	100,0%

Hastaların %13,2 (20 hasta) si ölçümler 1 hafta sonra yapıldığında risk grubundayken bu oran, ölçümler bir hafta önce yapıldığında %53,9 (82 hasta) olmaktadır. Bu iki oran arasındaki fark iki oran testi ile yapılmış ve aşağıdaki Minitab çıktıları elde edilmiştir:

Success = risk

Variable	X	N	Sample p
son500	20	152	0,131579
on500	82	152	0,539474

Estimate for p(son500) - p(on500): -0,407895

95% CI for p(son500) - p(on500): (-0,503637; -0,312152)

Test for p(son500) - p(on500) = 0 (vs not = 0): Z = -8,35 P-Value = 0,000

Bu iki oran arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,000<0,05$ ). İki oran arasındaki fark %95 güvenilrlikte 0,31 ile 0,50 arasındadır.

Yine bu tabloya bakıldığında, hastaların %40,8 (62 hasta) i 1 hafta sonra yapılan ölçümlerde risk grubunda değilken, 1 hafta önce yapılan ölçümlerde risk grubundadır.

## 6. Risk Gruplarına Göre Yaş Ortalamalarının Karşılaştırılması

Risk sınırı 250 olarak kabul edildiğinde SAT değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına ilişkin SPSS paket programı çıktıları aşağıda verilmiştir:

### Group Statistics

SAT250		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAS	norisk	129	28,7132	4,5289	,3988
	risk	23	33,0870	6,1342	1,2791

### Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means				
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
YAS	Equal variances assumed	-4,027	150	,000	-4,3738	1,0860
	Equal variances not assumed	-3,265	26,441	,003	-4,3738	1,3398

Bu çıktılarına göre risk grubuna girmeyen 129 hastanın yaş ortalaması 28,71; risk grubuna giren 23 hastanın yaş ortalaması da 33,08 bulunmuştur. Bu iki ortalama arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,000<0,05$ ).

Risk sınırı 500 olarak kabul edildiğinde SAT değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına ilişkin SPSS paket programı çıktıları aşağıda verilmiştir:

#### Group Statistics

SAT500	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAS norisk	111	28,3964	4,4758	,4248
risk	41	32,0244	5,5430	,8657

#### Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means				
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
YAS	Equal variances assumed	-4,150	150	,000	-3,6280	,8742
	Equal variances not assumed	-3,762	60,315	,000	-3,6280	,9643

Bu çıktılarına göre risk grubuna girmeyen 111 hastanın yaş ortalaması 28,39; risk grubuna giren 23 hastanın yaş ortalaması da 32,02 bulunmuştur. Bu iki ortalama arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,000<0,05$ ).

Risk sınırı 250 olarak kabul edildiğinde BPD değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına ilişkin SPSS paket programı çıktıları aşağıda verilmiştir:

### Group Statistics

BPD250		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAS	norisk	112	28,4375	4,5645	,4313
	risk	40	32,0000	5,4065	,8549

### Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means				
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
YAS	Equal variances assumed	-4,031	150	,000	-3,5625	,8837
	Equal variances not assumed	-3,721	60,016	,000	-3,5625	,9575

Bu çıktılarına göre risk grubuna girmeyen 112 hastanın yaş ortalaması 28,43; risk grubuna giren 40 hastanın yaş ortalaması da 32,00 bulunmuştur. Bu iki ortalama arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,000<0,05$ ).

Risk sınırı 500 olarak kabul edildiğinde BPD değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaş ortalamalarının karşılaştırılmasına ilişkin SPSS paket programı çıktıları aşağıda verilmiştir:

### Group Statistics

BPD500		N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
YAS	norisk	90	27,9189	4,4499	,4691
	risk	62	31,4887	5,1158	,6497

### Independent Samples Test

		t-test for Equality of Means				
		t	df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference	Std. Error Difference
YAS	Equal variances assumed	-4,571	150	,000	-3,5698	,7810
	Equal variances not assumed	-4,455	119,003	,000	-3,5698	,8013

Bu çıktılara göre risk grubuna girmeyen 90 hastanın yaş ortalaması 27,91; risk grubuna giren 62 hastanın yaş ortalaması da 31,48 bulunmuştur. Bu iki ortalama arasında anlamlı bir farklılık vardır ( $p=0,000<0,05$ ).

### 7. Yaş ve Risk Gruplarının Karşılaştırılması

Risk sınırı 250 olarak kabul edildiğinde SAT değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaşlarına göre dağılımı ve Ki-kare analizi (Chi-Square test) sonuçları aşağıdaki gibidir:

#### SYAS \* SAT250 Crosstabulation

			SAT250		Total
			norisk	risk	
SYAS 20-	Count	5		5	
	% within SYAS	100,0%		100,0%	
21-25	Count	29	2	31	
	% within SYAS	93,5%	6,5%	100,0%	
26-30	Count	43	6	49	
	% within SYAS	87,8%	12,2%	100,0%	
31-35	Count	44	5	49	
	% within SYAS	89,8%	10,2%	100,0%	
36+	Count	8	10	18	
	% within SYAS	44,4%	55,6%	100,0%	
Total	Count	129	23	152	
	% within SYAS	84,9%	15,1%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	26,859 <sup>a</sup>	4	,000
Likelihood Ratio	20,904	4	,000
Linear-by-Linear Association	12,972	1	,000
N of Valid Cases	152		

a. 4 cells (40,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,76.

### Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	,420	,000
	Cramer's V	,420	,000
N of Valid Cases		152	

- a. Not assuming the null hypothesis.  
b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Bu çıktılarına göre yaş ve risk grubuna girip girmeme arasında anlamlı bir ilgi vardır ( $p=0,000<0,05$ ). Bu ilginin büyüklüğü yani ilişki katsayısı 0,42'dir. Tablodan görüldüğü gibi hastaların yaşları arttıkça risk grubuna girme oranları artmaktadır. Örneğin 21-25 yaş grubu hastaların %6,5'i sat(250) ölçümlerine göre risk grubundayken bu oran 36 yaş ve üzeri hastalarda %55,6'dır.

Risk sınırı 500 olarak kabul edildiğinde SAT değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaşlarına göre dağılımı ve Ki-kare analizi (Chi-Square test) sonuçları aşağıdaki gibidir:

**SYAS \* SAT500 Crosstabulation**

			SAT500		Total
			norisk	risk	
SYAS 20-	Count		5		5
	% within SYAS		100,0%		100,0%
21-25	Count		27	4	31
	% within SYAS		87,1%	12,9%	100,0%
26-30	Count		41	8	49
	% within SYAS		83,7%	16,3%	100,0%
31-35	Count		32	17	49
	% within SYAS		65,3%	34,7%	100,0%
36+	Count		6	12	18
	% within SYAS		33,3%	66,7%	100,0%
Total	Count		111	41	152
	% within SYAS		73,0%	27,0%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	23,662 <sup>a</sup>	4	,000
Likelihood Ratio	23,598	4	,000
Linear-by-Linear Association	20,000	1	,000
N of Valid Cases	152		

a. 3 cells (30,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,35.

**Symmetric Measures**

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	,395	,000
Nominal by Nominal	Cramer's V	,395	,000
N of Valid Cases		152	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Bu çıktılarına göre yaş ve risk grubuna girip girmeme arasında anlamlı bir ilgi vardır ( $p=0,000<0,05$ ). Bu ilginin büyüklüğü yani ilişki katsayısı 0,395'dir. Tablodan görüldüğü gibi hastaların yaşları arttıkça risk grubuna girme oranları artmaktadır. Örneğin 21-25 yaş grubu hastaların %12,9'u SAT(500) ölçümlerine göre risk grubundayken bu oran 36 yaş ve üzeri hastalarda %66,7'dir.

Risk sınırı 250 olarak kabul edildiğinde BPD değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaşlarına göre dağılımı ve Ki-kare analizi (Chi-Square test) sonuçları aşağıdaki gibidir:

**SYAS \* BPD250 Crosstabulation**

			BPD250		Total
			norisk	risk	
SYAS 20-	Count	5		5	
	% within SYAS	100,0%		100,0%	
21-25	Count	27	4	31	
	% within SYAS	87,1%	12,9%	100,0%	
26-30	Count	41	8	49	
	% within SYAS	83,7%	16,3%	100,0%	
31-35	Count	31	18	49	
	% within SYAS	63,3%	36,7%	100,0%	
36+	Count	8	10	18	
	% within SYAS	44,4%	55,6%	100,0%	
Total	Count	112	40	152	
	% within SYAS	73,7%	26,3%	100,0%	

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	17,863 <sup>a</sup>	4	,001
Likelihood Ratio	18,581	4	,001
Linear-by-Linear Association	16,171	1	,000
N of Valid Cases	152		

a. 3 cells (30,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,32.

### Symmetric Measures

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	,343	,001
	Cramer's V	,343	,001
N of Valid Cases		152	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Bu çıktılarına göre yaş ve risk grubuna girip girmeme arasında anlamlı bir ilgi vardır ( $p=0,001<0,05$ ). Bu ilginin büyüklüğü yani ilişki katsayısı 0,34'dür. Tablodan görüldüğü gibi hastaların yaşları arttıkça risk grubuna girme oranları artmaktadır. Örneğin 21-25 yaş grubu hastaların %12,9'u BPD(250) ölçümlerine göre risk grubundayken bu oran 36 yaş ve üzeri hastalarda %55,6'dır.

Risk sınırı 500 olarak kabul edildiğinde BPD değerlerine göre risk grubuna giren ve girmeyen hastaların yaşlarına göre dağılımı ve Ki-kare analizi (Chi-Square test) sonuçları aşağıdaki gibidir:

**SYAS \* BPD500 Crosstabulation**

			BPD500		Total
			norisk	risk	
SYAS 20-	Count		5		5
	% within SYAS		100,0%		100,0%
21-25	Count		23	8	31
	% within SYAS		74,2%	25,8%	100,0%
26-30	Count		35	14	49
	% within SYAS		71,4%	28,6%	100,0%
31-35	Count		23	26	49
	% within SYAS		46,9%	53,1%	100,0%
36+	Count		4	14	18
	% within SYAS		22,2%	77,8%	100,0%
Total	Count		90	62	152
	% within SYAS		59,2%	40,8%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	22,607 <sup>a</sup>	4	,000
Likelihood Ratio	24,681	4	,000
Linear-by-Linear Association	20,324	1	,000
N of Valid Cases	152		

a. 2 cells (20,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,04.

**Symmetric Measures**

		Value	Approx. Sig.
Nominal by Nominal	Phi	,386	,000
Nominal by Nominal	Cramer's V	,386	,000
N of Valid Cases		152	

a. Not assuming the null hypothesis.

b. Using the asymptotic standard error assuming the null hypothesis.

Bu çıktılarına göre yaş ve risk grubuna girip girmeme arasında anlamlı bir ilgi vardır ( $p=0,000<0,05$ ). Bu ilginin büyüklüğü yani ilişki katsayısı 0,386'dır. Tablodan görüldüğü gibi hastaların yaşları arttıkça risk grubuna girme oranları artmaktadır. Örneğin 21-25 yaş grubu hastaların %25,8'i BPD(500) ölçümlerine göre risk grubundayken bu oran 36 yaş ve üzeri hastalarda %77,8'dir.

## **8. Kullanılan İstatistiksel Yöntemler**

Yapılan çalışmada betimsel istatistiklerden yüzdeler hesaplanmıştır. Daha sonra iki oran testi (two proportion test) ve bağımsız iki örneklem t testi (independent samples t test) uygulanmıştır. Oran tahminlerinin %95 güven aralıkları (%95 confidence intervals) verilmiştir. Son olarak çapraz tablolar (crosstabulations) ve ki-kare analizi (Chi-square test) yapılmıştır. Ki-kare sonuçlarına göre Cramer's V ilişki katsayıları hesaplanmıştır. Bütün analizlerde yanılma düzeyi (significant level) 0,05 olarak alınmıştır. Ayrıca grafiksel gösterimler yapılmıştır.

## TARTIŞMA

Tarama için kullanılan testlerle tanı için kullanılan testlerin birbirinden ayrılması önemlidir .

Tarama testleri ( örneğin önceki gebelikte trizomi hikayesi olması gibi ) obstetrik risk altında olmayan bir popülasyonda , tanısal testlerin uygulanacağı kişileri bulmak için uygulanan testlerdir .

Biz bu çalışmamızda kromozomal anomali tarama amacı ile en sık kullanılan tarama testi olan Üçlü Tarama Testinin duyarlılığının değerlendirilmesini amaçladık . Pratikte bu testin uygulanması genelde tek bir BPD ölçümü ile yapılmaktadır . Burada hatalı bir USG ölçümü ile hastaya hatalı bir gebelik haftası belirlenip , gebelik haftasına göre hesaplanan Üçlü Test riskinde farklılıklar oluşmaktadır .

Çalışmamızda risk sınırı 250 olarak alındığında SAT değerlerine göre hastaların % 15,1'i ( 23 hasta ) risk grubunda iken , BPD değerlerine göre hastaların % 26,3'ü ( 40 hasta ) risk grubundadır . BPD değerlerine göre riskli hasta oranı SAT'ine göre neredeyse iki katıdır . Risk sınırı 250 alındığında, SAT ve BPD ölçümlerine göre risk grubuna giren hasta oranları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur . Burada hastaların %2'si SAT değerlerine göre risk grubundayken BPD değerlerine göre risk grubunda değildir . Aynı şekilde hastaların %13,2'si SAT değerlerine göre risk grubunda değilken BPD değerlerine göre risk grubunda yer almaktadır. Yani hastaların %15,2'si (%13,2+%2) yanlış gruba

atanmıştır. Bu da hastaların % 13,2'sini risk grubuna sokup , gereksiz yere invaziv tanı yöntemlerine yönlendirmemize neden olur.

Risk sınırını 500 olarak aldığımızda SAT değerlerine göre hastaların %27'si (41 hasta) risk grubundayken BPD değerlerine göre hastaların %40,8'i (62 hasta) risk grubundadır.

Hastaların %15,8'i (24 hasta) SAT ölçümlerine göre risk grubunda değilken BPD değerlerine göre risk grubundadır. Aynı şekilde hastaların %2'si (3 hasta) SAT değerlerine göre risk grubundayken, BPD ölçümlerine göre risk grubunda değildir. Yani hastaların %17,8'i (%15,8+%2) yanlış gruba atanmışlardır.

Risk sınırı 250 alındığında, BPD ölçümlerinin 1 hafta önce ve 1 hafta sonra yapıldığı varsayımı altında hastaların %6,6'sı (10 hasta) ölçümler 1 hafta sonra yapıldığında risk grubundayken bu oran, ölçümler bir hafta önce yapıldığında %48,7 (74 hasta) olmaktadır .

Burada hastaların %42,1'i (64 hasta) 1 hafta sonra yapılan ölçümlerde risk grubunda değilken, 1 hafta önce yapılan ölçümlerde risk grubundadır.

Risk sınırı 500 alındığında, BPD ölçümlerinin 1 hafta önce ve 1 hafta sonra yapıldığı varsayımı altında hastaların %13,2'si (20 hasta) ölçümler 1 hafta sonra yapıldığında risk grubundayken bu oran, ölçümler bir hafta önce yapıldığında %53,9 (82 hasta) olmaktadır.

Risk gruplarını yaş ile karşılaştırdığımızda ve risk sınırını 250 olarak aldığımızda SAT değerine göre risk grubuna girmeyen 129 hastanın yaş ortalaması 28,71; risk grubuna giren 23 hastanın yaş ortalaması da 33,08 bulunmuştur. Bu iki ortalama arasında anlamlı bir farklılık vardır .

Risk sınırını 500 olarak aldığımızda SAT değerine göre risk grubuna girmeyen 111 hastanın yaş ortalaması 28,39; risk grubuna giren 23 hastanın yaş ortalaması da 32,02 bulunmuştur.

Risk sınırı 250 olarak kabul edildiğinde BPD değerlerine göre risk grubuna girmeyen 112 hastanın yaş ortalaması 28,43; risk grubuna giren 40 hastanın yaş ortalaması da 32,00 bulunmuştur .

Risk sınırı 500 olarak kabul edildiğinde BPD değerlerine göre risk grubuna girmeyen 90 hastanın yaş ortalaması 27,91; risk grubuna giren 62 hastanın yaş ortalaması da 31,48 bulunmuştur.

Çalışmamızda risk ve yaş gruplarını karşılaştırdık ve yaş ile risk grubuna girip girmeme arasında anlamlı bir istatistiksel fark bulduk . Görülen şu ki hastaların yaşları arttıkça risk grubuna girme oranları artmaktadır. Örneğin 21-25 yaş grubu hastaların % 6,5'i SAT (250) ölçümlerine göre risk grubundayken bu oran 36 yaş ve üzeri hastalarda % 55,6'dır.

Bütün bu çalışmaların sonucunda görülen şu ki Üçlü Tarama Testi uygulanacak hastaların geçerli gebelik haftası bilinmiyorsa , 16. – 18. gebelik hafta için iki hatta üç USG ölçüm parametresi ile düzeltilmiş gebelik haftanın saptanması ve buna göre Üçlü Tarama Test risk hesaplanmasında fayda olduğu kanaatine varıldı .

## **KAYNAKLAR**

- 1- **Yüksel MA , Aydınlı K , Karaaliler Ş** : Konjenital Malformasyonların genetik analizi . Jinekoloji Obstetrik Dergisi 2 : 111 , 1987
- 2- **Holmes – Siedle M , Ryyvanen M , Lindenbaum RL** : Parental decision regarding termination of pregnancy following prenatal detection of sex chromosomal abnormality . Prenat Diagn 7 : 239 , 1987
- 3- **Steele MW , Breg WR** : Chromosome analysis of human amniotic fluid cells . Lancet 1 : 383 , 1966
- 4- **Brock DJH , Sutcliffe RG** : Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida . Lancet 2 : 197 , 1972

- 5- **Milunsky A** : Maternal serum screening for neural tube and other defects . In Milunsky A (ed) : Genetic disorders and the fetus , prognosis , prevention and treatment , 3rd ed., The Johns Hopkins University Pres , Baltimore and London , 507 , 1992
- 6- **Merkatz IR , Nitowsky HM , Macri JN and Johnson WE** : An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities . Am J Obstet Gynecol 148 : 886 , 1984
- 7- **Bogart MH , Pandian MR , Jones OW** : Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities . Prenat Diagn 7 : 623 , 1987
- 8- **Canick JA , Knight 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
- 9- **Yüksel MA** : Genetik hastalıklara yaklaşım ve genetik danışma . In Aydınli K (ed) : Prenatal Tanı ve Tedavi , Prespektif Yayın ve Reklam Hizmetleri , İstanbul , 1 , 1992
- 10- **Wald NJ , Cuckle HS , Densem JW , et al** : Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy . Br Med Journal 297 : 883 , 1988
- 11- **Haddow JE** : Prenatal screening for open neural tube defects , Down's Syndrome and other major fetal disorders . Semin Perinatol 14 : 488 , 1990
- 12- **Milunsky A** : The prenatal diagnosis of neural tube and other congenital defects . In Milunsky A (ed) : Genetic disorders and the fetus , Plenum Pres , New York and London , 453 , 1986

- 13- **Bergstrand CG , Czar B** : Demonstration of a new protein fraction in serum from the human fetus . Scand J Clin Lab Invest 8 : 174 , 1956
- 14- **Milunsky A , Alpert E** : The value of alpha-fetoprotein in the prenatal diagnosis of neural tube defects . J Pediat 84 : 174 , 1956
- 15- **Gitlin D , Boesman M** : Sites of serum , alpha-fetoprotein in the synthesis in the human and in the rat . J Clin Invest 48 : 1010 , 1967
- 16- **Gitlin D , Pericelli A , Gitlin GM** : Synthesis of alpha-fetoprotein by liver , yolk sac and gastrointestinal tract of the human conceptus . Canc Res 32 : 979 , 1972
- 17- **Leek AE , Kitau MJ , Chard T** : Origin of c . Lancet 2 : 1088 , 1974
- 18- **Van Furth R , Adinolfi M** : In vitro synthesis of the fetal alpha-1-globulin in man . Nature 222 : 1296 , 1969
- 19- **Thomas RL , Blakemore KJ** : Evaluation of elevations in maternal alpha-fetoprotein : A Review . Obstet Gynaecol Survey 45 : 269 , 1990
- 20- **Wald NJ , Brock DJH , Bonnar J** : Prenatal diagnosis of spina bifida and anencephaly by maternal alpha-fetoprotein measurement . Lancet 1 : 765 , 1974
- 21- **Gitlin D , Pericelli A** : Synthesis of serum albumin , prealbumin , alpha-fetoprotein and transferrin by the human yolk sac . Nature 228 : 995 , 1970
- 22- **Gitlin D , Biasucci A** : Development of gamma G , A , M , 1c , 1a , C1 esterase inhibitor , ceruloplasmine , transferrin , hemopexin , haptoglobin , fibrinogen , plasminogen , alpha-1-antitrypsin , orosmuroid , beta-lipoprotein , alpha-2-macroglobulin and prealbumin in the human conceptus . J Clin Invest 48 : 1433 , 1969
- 23- **Gitlin D , Boesman M** : Serum alpha-fetoprotein , albumin and gamma-globulin in the human conceptus . . J Clin Invest 45 1826 , 1966

- 24- **Seppala M , Rouslahti M** : Radioimmunosay of maternal serum alpha-fetoprotein during pregnancy and delivery . Am J Obstet Gynecol 112 : 208 , 1972
- 25- **Bergstrand CG , Karlsson BW , Lindberg T , et al** : Alpha-fetoprotein , albumin and total protein in serum of preterm and term infants and small for gestational age infants . Acta Paediat Scand 61 : 128 , 1972
- 26- **Karlsson BW , Bergstrand CG , Ekelund H , et al** : Postnatal changes of alpha-fetoprotein , albumin and total protein in human serum . Acta Paediat Scand 61 : 133 , 1972
- 27- **Gitlin D** : Normal biology of alpha-fetoprotein . Ann Ny Acad Sci 259 : 7,1975
- 28- **Gitlin D , Kumate J , Urrusti J , et al** : The selectivity of the human placenta in the transfer of plasma proteins from mother to fetus . J Clin Invest 43 : 1938 , 1964
- 29- **Ainbender E , Hirschhorn K** : Routine alpha-fetoprotein studies in amniotic fluid . Lancet 1 : 597 , 1976
- 30- **Guidbaud S , Bonnet M , Thoulon JM , et al** : Alpha-fetoprotein in amniotic fluid . Lancet 1 : 1261 , 1973
- 31- **Gitlin D , Kumate J , Morales C , et al** : The turnover of amniotic fluid protein in the human conceptus . Am J Obstet Gynecol 113 : 632 , 1972
- 32- **Purves LR , Geddes EW** : A more sensitive test for alpha-fetoprotein . Lancet 1 : 375 , 1972
- 33- **Seppala M , Rouslahti M** : Alpha-fetoprotein in normal and pregnancy sera . Lancet 1 : 375 , 1972
- 34- **Leschot NJ , Treffers PE** : Elevated amniotic-fluid alpha-fetoprotein without neural tube defects . Lancet 2 : 1141 , 1975

- 35- **Swartz SK , Soloff MS , Suriano JB** : Binding of estrogens by alpha-fetoprotein in rat amniotic fluid . *Biochem Biophys Acta* 338 : 480 , 1974
- 36- **Uriel J , Nechaud B , Dupiers M** : Estron-binding properties of rat , mouse and man fetospecific serum proteins . Demonstration by immuno-autoradiographic methods . *Biochem Biophys Res Commun* 46 : 1175 , 1972
- 37- **Nicholas NS** : Human fetal allograft survival . In Studd J (ed) : *Progress in Obstetrics and Gynecology* . Churcill , Livingstone , Edinburg 7 : 12 , 1989
- 38- **Murgita RA , Goidl EA , Kotiainen S , et al** : AFP induces suppressor T cells in vitro . *Nature* 267 : 257 , 1977
- 39- **Rouslahti M , Seppala M** : Studies of carcino- fetal proteins : Physical and Chemical properties of human alpha-fetoprotein . *Int J Cancer* 7 : 218 , 1971
- 40- **Rouslahti M , Seppala M** : Studies of carcino- fetal proteins 111 . Development of a radioimmunoassay for alpha-fetoprotein . Demonstration of alpha-fetoprotein in serum of healthy human adults . *Int J Cancer* 8 : 374 , 1971
- 41- **Rouslahti M , Seppala M** : Alpha-fetoprotein in normal human serum . *Nature* 235 : 161 , 1972
- 42- **Fuhrmann W , Altland K , Köhler A , et al** : Feto-maternal transfusion after chorionic villus sampling : Evaluation by maternal serum alpha-fetoprotein measurement . *Hum Genet* 78 : 83 , 1988
- 43- **Nevin NC , Armstrong MJ** : Raised alpha-fetoprotein levels in amniotic fluid and maternal serum in a triplet pregnancy in which one fetus had omphalocele . *Br J Obstet Gynaecol* 82 : 826 , 1975
- 44- **Mann L , Ferguson-Smith MA , Desai M , et al** : Prenatal assessment of anterior abdominal wall defects and their prognosis . *Prenat Diagn* 4 : 427 , 1984

- 45- **Palomaki GE , Hill LE , Knight GJ , et al** : Second trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies associated with gastrochisis and omphalocele . *Obstet Gynecol* 71 : 906 , 1988
- 46- **Carpenter MW , Curci MR , Dibbins AW , et al** : Perinatal management of ventral wall defects . *Obstet Gynecol* 64 : 646 , 1984
- 47- **Seppala M** : Increased alpha-fetoprotein in amniotic fluid associated with a congenital esophageal atresia of the fetus . *Obstet Gynecol* 42 : 613 , 1973
- 48- **Szalay GC** : Alpha-fetoprotein in intestinal atresias . *Pediatrics* 55 : 444 , 1975
- 49- **Weinberg AG , Milunsky A , Harrod MJ** : Elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein and duodenal atresia . *Lancet* 2 : 496 , 1976
- 50- **Kjessler B , Sherman M , Johansson SGO , et al** : Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis of congenital nephrosis . *Lancet* 1 : 432 , 1975
- 51- **Ryynanen M , Seppala M , Kuusela P , et al** : Antenatal screening for congenital nephrosis in Finland by maternal serum alpha-fetoprotein . *Br J Obstet Gynaecol* 90 : 437 , 1983
- 52- **Jauniaux E , Moscoso G , Campbell S , et al** : Correlation of ultrasound and pathologic findings of placental anomalies in pregnancies with elevated maternal serum alpha-fetoprotein . *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* . 37 : 219 , 1990
- 53- **Ainbender E , Brown E** : Bilateral renal agenesis and serum alpha-fetoprotein . *Lancet* 1 : 99 , 1976
- 54- **Balfour RP , Laurence KM** : Raised serum AFP levels and fetal renal agenesis . *Lancet* 1 : 317 , 1980
- 55- **Stirrat GM , Gough JD , Bullock S , et al** : Raised maternal serum AFP , oligohydramnios and poor fetal outcome . *Br J Obstet Gynecol* 88 : 231 , 1981

- 56- **Richards DS , Seeds JW , Katz VL , et al** : Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with oligohydramnios : Ultrasound evaluation and outcom . *Obste Gynecol* 72 : 337 , 1988
- 57- **Los FJ , Beekhuis JR , Marrink J , et al** : Origin of raised maternal serum alpha-fetoprotein levels in seconds trimester oligohydramnios . *Prenat Diagn* 12 : 39 , 1992
- 58- **Seppala M , Rouslahti E** : Alpha-fetoprotein in maternal serum : A new marker for detection of fetal distress and intrauterine death . *Am J Obstet Gynecol* 115 : 48 , 1973
- 59- **Seppala M , Rouslahti E** : Alpha-fetoprotein in antenatal diagnosis . *Lancet* 1 : 155 , 1973
- 60- **Seppala M , Rouslahti E** : Alpha-fetoprotein : Physiology and pathology during pregnancy and aplication to antenatal diagnosis . *J Perinat Med* 1 : 104 , 1973
- 61- **Seppala M , Rouslahti E** : Alpha-fetoprotein in Rh-immunized pregnancies . *Obstet Gynecol* 42 : 701 , 1973
- 62- **Seppala M , Rouslahti E** : Alpha-fetoprotein in abortion . *Br Med J* 4 : 769 , 1972
- 63- **Sutherland GR , Holt D , Rogers JG** : Amniotic fluid alpha-fetoprotein in Turner Syndrome . *Lancet* 1 : 649 , 1977
- 64- **Hunter A , Hammerton JL , Basket T , et al** : Raised amniotic fluid alpha-fetoprotein in Turner Syndrome . *Lancet* 1 : 598 , 1976
- 65- **Seller MJ** : Screening for neural-tube defects . *Lancet* 2 : 1141 , 1975
- 66- **Haddow JE , Thompson DK , Kloza EM** : Maternal hepatoma detected during serum alpha-fetoprotein screening . *Lancet* 2 : 866 , 1980

- 67- **Economopoulos P , Theodoropoulos G , Sakellaropoulos N** : Alpha-fetoprotein in Greece and France . Lancet 1 : 1337 , 1970
- 68- **Kohn J , Weaver PC** : Serum alpha-fetoprotein in hepatocellular carcinoma . Lancet 2 : 334 , 1974
- 69- **Teres J , Bertran A , Mas A , et al** : Alpha-1-fetoprotein in Spain . Lancet 2 : 465 , 1970
- 70- **Sehgal S , Walie BNS** : Alpha-fetoprotein in Indian childhood cirrhosis . Lancet 2 : 1144 , 1975
- 71- **Waldmann TA , McIntire KR** : Serum alpha-fetoprotein levels in patients with ataxia-telangiectasia . Lancet 2 : 1112 , 1972
- 72- **Todorov V , Ivanova TZ , Tzingilev D , et al** : Alpha-fetoprotein in the serum of patients with neoplasma of the gastrointestinal tract . Neoplasma 23 : 179 , 1976
- 73- **Katz VL , Cefalo RC , McCune BK , et al** : Elevated second trimester maternal serum alpha-fetoprotein and cytomegalovirus infection . Obstet Gynecol 68 : 580 , 1986
- 74- **Wald NJ , Barker S , Cuckle HS , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein and spontaneous abortion . Br J Obstet Gynecol 84 : 285 , 1977
- 75- **Garoff L , Seppala M** : Prediction of fetal outcome in threatened abortion by maternal placental lactogen and alpha-fetoprotein . Am J Obstet Gynecol 121 : 257 , 1975
- 76- **Robinson L , Grau P , Crandall BF** : Pregnancy outcomes after increasing maternal serum alpha-fetoprotein levels . Obstet Gynecol 74 : 17 , 1989

- 77- **Wald NJ , Cuckle HS , Boreham J** : Maternal serum alpha-fetoprotein levels and birthweight . Br J Obstet Gynecol 87 : 860 , 1980
- 78- **Milunsky A , Jick SS , Bruell CL , et al** : Predictive values , relative risks and overall benefits of high and low maternal serum alpha-fetoprotein screening in singleton pregnancies : New epidemiologic data . Am J Obstet Gynecol 161 : 291 , 1989
- 79- **Brock DJH , Baron L , Jelen P , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein measurements as an early indicator of low birthweight . Lancet 2 : 267 , 1977
- 80- **Brock DJH , Baron L , Duncan P , et al** : Significance of elevated mid-trimester maternal plasma alpha-fetoprotein values . Lancet 1 : 1281 , 1979
- 81- **Wald NJ , Cuckle HS , Stirrat GM , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein and low birthweight : Lancet 2 : 268 , 1977
- 82- **Burton BK** : Elevated maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) : Interpretation and follow up . Clin Obstet Gynecol 31 : 293 , 1988
- 83- **Walker EM , Patel NB** : Maternal serum alpha-fetoprotein , birthweight and perinatal death in twin pregnancy . Br J Obstet Gynecol 93 : 1191 , 1986
- 84- **Wald NJ , Cuckle HS , Stirrat GM , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein and birthweight in twin pregnancies . Br J Obstet Gynecol 85 : 582 , 1978
- 85- **Brock DJH , Baron L , Watt M , et al** : The relation between plasma alpha-fetoprotein and birth weight in twin pregnancies . Br J Obstet Gynecol 86 : 710 , 1979
- 86- **Johnson JM , Harman CR , Evans JA , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein in twin pregnancy . Am J Obstet Gynecol 162 : 1020 , 1990

- 87- **Chitayat D , Kalousek DK , McGillivary BC , et al** : A co-twin fetus papyraceus as a cause of elevated AFP and acetylcholinesterase in the amniotic fluid of the normal co-twin . *Pediatr Pathol* 11 : 487 , 1991
- 88- **Simpson JL , Elias S , Morgan CD , et al** : Does unexplained second-trimester (15 to 20 weeks gestation) maternal serum alpha-fetoprotein elevation presage adverse perinatal outcome ? Pitfalls and preliminary studies with late second- and third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein . *Am J Obstet Gynecol* 164 : 829 , 1991
- 89- **O'Brien WF , Sternlight D , Torres C , et al** : The value of early third-trimester maternal serum alpha-fetoprotein determination . *Prenat Diagn* 10 : 183 , 1990
- 90- **Best RG , Meyer RE , Shipley CF** : Maternal serum placental alkalinephosphatase as a marker for low birth weight : results of a pilot study . *Soudh Med J* 84 : 740 , 1991
- 91- **Say B** : Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı . Tez , Hacettepe Üniv ., Hacettepe Matbaası , 1969
- 92- **Greenberg F , James LJ , Oakley GP** : Estimates of birth prevalence rates of spina bifida in the United States from computer-generated maps . *Am J Obstet Gynecol* 145 : 570 , 1983
- 93- **İtler Ö , Atasü T , Aksu F** : Central nervous system abnormalities in İstanbul . *Med Bul Ist.*
- 94- **Atasü T , Kösebay D , Palanöken N** : Anensefal çocuk ve doğum . *Cerrahpaşa Tıp Fak Mec* 4 : 36 , 1973

- 95- **Wald NJ , Cuckle HS , Boreham J , et al** : Effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometry on the specificity of alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects . Br J Obstet Gynecol 89 : 1050 , 1982
- 96- **Wald NJ , Cuckle HS , Boreham J , et al** : Small biparietal diameter of fetuses with spina bifida : Implications for antenatal screening . Br J Obstet Gynecol 87 : 219 , 1980
- 97- **Roberts AB , Campell S** : Small biparietal diameter of the fetuses with spina bifida : Implications for antenatal screening . Br J Obstet Gynecol 87 : 927 , 1980
- 98- **Crandall BF , Matsumoto M** : Risks associated with an elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein level . Am J Med Genet 39 : 64 , 1991
- 99- **Goldfine C , Miller WA , Haddow JE** : Amniotic fluid gel cholinesterase density ratios in fetal open defects of the neural tube and ventral wall . Br J Obstet Gynaecol 90 : 238 , 1983
- 100- **Wald NJ , Barlow RD , Cuckle HS , et al** : Ratio of the amniotic fluid acetylcholinesterase to pseudocholinesterase as an antenatal diagnostic test for exomphalos and gastrochisis . Br J Obstet Gynaecol 91 : 882 , 1984
- 101- **Wald NJ , Cuckle HS** : Recent advances in screening for neural tube defects and Down's Syndrome . Bailliere's Clin Obstet Gynaecol 1 : 649 , 1987
- 102- **Holzgreve W and Golbus MS** : Amniotic fluid acetylcholinesterase as a prenatal diagnostic marker for upper gastrointestinal atresias . Am J Obstet Gynaecol 147 : 837 , 1983
- 103- **Doran TA , Allen LC , Pirani BBK , et al** : False positive amniotic fluid alpha-fetoprotein levels resulting from contamination with fetal blood : Result of an experiment . Am J Obstet Gynaecol 127 : 759 , 1977

- 104-**Lachman E , Hingley SM , Bates G , et al** : Detection and measurement of fetomaternal haemorrhage : serum alpha-fetoprotein and the Kleihauer technique .  
Br Med J 1 : 1377 , 1977
- 105-**Burton BK , Nelson LH , Pettenati MJ** : False-positive acetylcholinesterase with early amniosentesis . Obstet Gynecol 74 : 607 , 1989
- 106-**Nelson LH , Bensen J , Burton BK** : Outcomes in patients with unusually high maternal serum alpha-fetoprotein levels . Am J Obstet Gynaecol 157 : 572 , 1987
- 107-**Evans MI , Dvorin E , O'Brien JE , Moody JL , Drugan A** : Alpha-fetoprotein and biochemical screening In Evans MI ( ed ) : Reproductive risks and prenatal diagnosis Appleton-Lange , Connecticut , 223 , 1992
- 108-**Warner AA , Pettenati MJ , Burton BK** : Risks of fetal chromosomal anomalies in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein . Obstet Gynecol 75 : 64 , 1990
- 109-**Katz VL , Chescheir NC , Cefalo RC** : Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein . Obstet Gynecol Survey 45 : 719 , 1990
- 110-**Wald NJ , Cuckle HS and Thomson SG** : Estimating 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
- 111-**Wald NJ and Cuckle HS** : Afp and age screening for Down screening . Am J Human Genetics 31 : 197 , 1988
- 112-**Cuckle HS , Wald NJ** : Cord serum alpha-fetoprotein and Down's Syndrome . Br J Obstet Gynaecol 93 : 408 , 1986
- 113-**Kronoquist KE , Dreazen E , Keener SL , et al** : Reduced fetal hepatic alpha-fetoprotein levels in Down's Syndrome . Prenat Diagn 10 : 739 , 1990

- 114-**Van Lith JMM , Beekhunis JR , Van Loon AJ , et al** : Alpha-fetoprotein in fetal serum , amniotic fluid and maternal serum . *Prenat Diagn* 11 : 625 , 1991
- 115-**Johnson MP , Greb A , Goyert G , et al** : Midtrimester diagnosis and anomalies in the dup (22q) syndrome : correlation of aneuploidy with low maternal serum alpha-fetoprotein and oligohydroamnios . *Am J Med Genet* 36 : 94 , 1990
- 116-**Knight GJ , Palomaki GE , Haddow JE** : Use of maternal serum alpha-fetoprotein measurements to screen for Down's Syndrome . *Clin Obstet Gynecol* 31 : 306 , 1988
- 117-**Bogart MH , Golbus MS , Sorg ND and Jones OW** : Human chorionic gonadotropin levels in pregnancies with aneuploid fetuses . *Prenatal Diagnosis* 9 : 379 , 1989
- 118-**Wald NJ , Cuckle HS , Densem JW , et al** : Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's Syndrome . *Br J Obstet Gynaecol* 95 : 334 , 1988
- 119-**Canick JA , Knight GJ , Palomaki GE , et al** : Second-trimester levels of maternal serum unconjugated oestriol and human chorionic gonadotropin in pregnancies affected by fetal anencephaly and open spina bifida . *Prenat Diagn* 10 : 733 , 1990
- 120-**Cuckle HS , Wald NJ** : Screening for Down's Syndrome In Lilford RJ (ed) : *Prenatal Diagnosis and Prognosis* , Butterworths , London , Boston , 67 , 1990
- 121-**Haddow JE , Palomaki GE , Knight GJ , et al** : Prenatal screening for Down's Syndrome with use of maternal serum markers . *New England J Med* 327 : 588 , 1992

- 122-**Cuckle HS , Wald NJ** : The effect of estimating gestational age by ultrasound cephalometri on the sensitivity of alpha-fetoprotein screening for Down's Syndrome . Br J Obstet Gynaecol 94 : 274 , 1987
- 123-**Macri JN , Kasturi RV , Krantz DA , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein screening , maternal weight and detection efficiency . Am J Obstet Gynaecol 155 : 758 , 1986
- 124-**Haddow JE , Kloza EM , Knight GJ , et al** : Relation between maternal weight and serum alpha-fetoprotein concentration during the second trimester . Clin Chem 27 : 133 , 1981
- 125-**Wald N , Cuckle H , Boreham J , et al** : The effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein levels . Br J Obstet Gynaecol 88 : 1094 , 1981
- 126-**Johnson AM , Lingley L** : Correction formula for maternal serum alpha-fetoprotein . Lancet 2 : 812 , 1984
- 127-**Kazazian LC , Niebyl JR , Joseph JM** : Maternal serum alpha-fetoprotein screening : Effects of weight adjustment . Am J Obstet Gynaecol 157 : 782 , 1987
- 128-**Haddow JE , Smith DE , Sever J** : Effect of maternal weight on maternal serum alpha-fetoprotein . Br J Obstet Gynaecol 89 : 93 , 1982
- 129-**Palomaki GE , Knight GJ , Kloza EM , et al** : Maternal weight adjustment and low serum alpha-fetoprotein values . Lancet 1 : 468 , 1985
- 130-**Johnson AM , Palomaki GE , Haddow JE** : The effect of adjusting maternal serum alpha-fetoprotein levels or maternal weight in pregnancies with fetal open spina bifida : A United States Collaborative Study . Am J Obstet Gynaecol 163 : 9 , 1990

- 131-**Bogart MH , Jones OW , Felder RA , et al** : Prospektive evaluation of maternal serum human chorionic gonadotropin levels in 3428 pregnancies . Am J Obstet Gynaecol 165 : 663 , 1991
- 132-**Reynolds TM , Penney MD , Hughes H , et al** : The effect of weight correction on risk calculation for Down's Syndrome screening . Ann Clin Biochem 28 : 245 , 1991
- 133-**Baumgarten A** : Racial difference and biological significance of maternal serum alpha-fetoprotein . Lancet 2 : 573 , 1986
- 134-**Shapiro JM , Skinner LG , Philips HV , et al** : Racial variations in maternal serum alpha-fetoprotein . Lancet 2 : 1142 , 1975
- 135-**Crandall BF , Lebherz TB , Schroth PC , et al** : Alpha-fetoprotein concentrations in maternal serum : Relation to race and body weight . Clin Chem 29 : 531 , 1983
- 136-**Johnson AM , Palomaki GE , Haddow JE** : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies among black and white women with fetal open spina bifida : A United States Collaborative Study . Am J Obstet Gynaecol 162 : 328 , 1990
- 137-**Cuckle HS , Wald NJ , Stevenson JD** : Maternal serum alpha-fetoprotein screening for open neural tube defects in twin pregnancies . Prenat Diagn 10 : 71 , 1990
- 138-**Wald NJ , Barker S , Peto R , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in multiple pregnancy . Br Med J 1 : 651 , 1975
- 139-**Nebiolo LM , Adams WB , Miller S , et al** : Maternal serum human chorionic gonadotropin levels in twin pregnancies . Prenat Diagn 11 : 463 , 1991

- 140-**Wald NJ , Cuckle HS , Boreham C , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein and diabetes mellitus . Br J Obstet Gynaecol 86 : 101 , 1979
- 141-**Milunsky A , Alpert E , Kitzmiller JL** : Prenatal diagnosis of neural tube defects 8 : The importance of serum alpha-fetoprotein screening in diabetic pregnant women . Am J Obstet Gynaecol 163 : 1209 , 1990
- 142-**Martin AO , Depsey LM , Minogue J** : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in pregnancies complicated by diabetes : Implications for screening programs . Am J Obstet Gynaecol 163 : 1209 , 1990
- 143-**Green MF , Haddow JE , Palomaki GE , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein levels in diabetic pregnancies . Lancet 2 : 345 , 1988
- 144-**Gren MF , Benacerraf BR** : Prenatal diagnosis in diabetic gravidas : utility of ultrasound and maternal serum alpha-fetoprotein screening . Obstet Gynecol 77 : 520 , 1991
- 145-**Thomson SG , Isager- Selly L , Lange AP , et al** : Smoking habits and maternal serum alpha-fetoprotein levels during the second trimester of pregnancy . Br J Obstet Gynaecol 90 : 716 , 1983
- 146-**Bernstein L , Pike MC , Lobo RA , et al** : Cigarette smoking in pregnancy results in marked decrease in maternal hCG and oestradiol levels . Br J Obstet Gynaecol 96 : 92 , 1989
- 147-**Cuckle HS , Wald NJ , Densem JW , et al** : The effect of smoking in pregnancy on maternal serum alpha-fetoprotein , unconjugated oestriol , human chorionic gonadotropin , progesterone and dehydroepiandrosterone sulphate levels . Br J Obstet Gynaecol 97 : 272 , 1990

- 148-**Calvas P , Bourrouillou G , Smilovici W , et al** : Maternal serum alpha-fetoprotein and fetal sex . Prenat Diagn 10 : 134 , 1990
- 149-**Greiff R , Schlosser H , Amse T** : Untersuchungen von Einflussgrossen auf die alpha-fetoprotein (AFP) Konzentration im mütterlichen serum während der schwangerschaft . Zentrabl Gynakol 113 : 253 , 1991
- 150-**Heyl PS , Miller W , Canick JA** : Maternal serum screening for aneuploid pregnancy by alpha-fetoprotein , hCG and unconjugated esriol . Obstet Gynecol 76 : 1025 , 1990
- 151-**Miller CH , O'Brien TJ , Chatelain S , et al** : Alteration in age-specific risks for chromosomal trisomy by maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin screening . Prenat Diagn 11 : 153 , 1991
- 152-**Lindenbaum RH , Ryynanen M , Holmes- Siedle M , Puhankainen E , Johanson J and Keenen J** : Trisomy 18 and maternal serum and amniotic fluid alpha-fetoprotein . Prenat Diagn 7 : 511 , 1987
- 153-**Arab H , Siegel-Bartelt J , Wong PY , Doran T** : Maternal serum beta human chorionic gonadotropin (MShCG) combined with maternal serum alpha-fetoprotein (MSAFP) appears superior for prenatal screening for Down Syndrome (DS) than either test alone . Am J Human Genetics 43 : A225 , 1988
- 154-**Bartels I , Thiele M , Bogart MH** : Maternal serum hCG and SP-I in pregnancies with fetal aneuploidi . Am J Med Genet 37 : 261 , 1990
- 155-**Canick JA , Palomaki GE , Osathanondh R** : Prenatal screening for trisomy 18 in the second trimester . Prenat Diagn 10 : 546 , 1990
- 156-**Cuckle HS , Wald NJ , Barkai G , et al** : First trimester biochemical screening for Down's Syndrome .Lancet 2 : 851 , 1988

- 157-**Mantingh A , Marrink J , de Wolf B , et al** : Low maternal serum alpha-fetoprotein at ten weeks gestation and fetal Down's Syndrome . Br J Obstet Gynaecol 96 : 499 , 1989
- 158-**Nebiolo L , Öztürk M , Brambati B , et al** : First trimester maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin screening for chromosome defects . Prenat Diagn 10 : 575 , 1990
- 159-**Brock DJH , Baron L , Holloway S , et al** : First trimester maternal serum biochemical indicators in Down Syndrome . Prenat Diagn 10 : 245 , 1990
- 160-**Johnson A , Cowchock FS , Darby M , et al** : : First trimester maternal serum alpha-fetoprotein and chorionic gonadotropin in aneuploid pregnancies . Prenat Diagn 11 : 443 , 1991
- 161-**Van Lith JMM** : First trimester maternal serum human chorionic gonadotropin as a marker for fetal chromosomal disorders . Prenat Diagn 12 : 495 , 1992
- 162-**Öztürk M , Milunsky A , Brambati B , et al** : Abnormal maternal serum levels of human chorionic gonadotropin free subunits in trisomy 18 . Am J Med Genet 36 : 480 , 1990
- 163-**Petrocik E , Wassman ER , Lee JJ , et al** : Second trimester maternal serum Pregnancy Specific Beta-1 Glicoprotein (SP-1) levels in normal and Down Syndrome pregnancies . Am J Med Genet 37 : 114 , 1990
- 164-**Portsmann T , Wietschke R , Cobet G , et al** : Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes – an efficient confirmatory test for Down's Syndrome after maternal serum screening and sonographic investigations . Prenat Diagn 11 : 295 , 1991

- 165-**Hogdall CK , Hogdall EVS , Arends J , et al** : CA-12.5 as a maternal serum marker for Down's Syndrome in the first and second trimesters . Prenat Diagn 12 : 223 , 1992
- 166-**Wald NJ , Cuckle HS** : Biochemical screening . Current Opinion in Obstet Gynecol 2 : 246 , 1990
- 167-**Wald NJ , Cuckle HS** : Biochemical screening for Down's Syndrome In Chapman M , Grudzinskas G , Chard T (ed) : The Embryo , Normal and Abnormal Development and Growth , Springer – Verlag , London , Berlin , 251 , 1991
- 168-**Aydınlı K , Oral E** : Merkezi sinir sistemi anomalileri ve nöral tüp defektleri . In Aydınlı K (ed) : Prenatal tanı ve Tedavi . Prepektf yayın ve reklam hizmetleri , İstanbul , 108 , 1992
- 169-**Şenocak M** : Korelasyon ve regresyon . In Şenocak M (ed) : Temel Biyoistatistik , Çağlayan Basımevi , birinci baskı , İstanbul , 154 , 1990
- 170-**Dawson – Saunders B , Trapp RG** : Correlation and Regretion . In Dawson-Sunders B , Trapp RG (ed) : Basic and Clinical Biostatistic , Prentice Hall International Inc , Appleton Lange , London , Sydney , Toronto , 161 , 1990