



## DOWN SENDROMU TARAMA TESTİ (2. TRİMESTER) (ÜÇLÜ VEYA DÖRTLÜ TARAMA TESTİ)

**Diğer adları:** Üçlü veya dörtlü tarama testi, üçlü test, triple test, dörtlü test.

**Kullanım amacı:** Maternal serum AFP konsantrasyonuna dayanılarak fetüste, açık nöral tüp defekti olasılığının; maternal AFP, uE3, hCG ve inhibin A konsantrasyonlarına dayanılarak Down sendromu ve trizomi 18 bulunma olasılıklarının ve bu hastalıklar için ileri inceleme yaptırmaya ihtiyacının bulunup bulunmadığının belirlenmesi amacıyla kullanılır.

### Genel bilgiler:

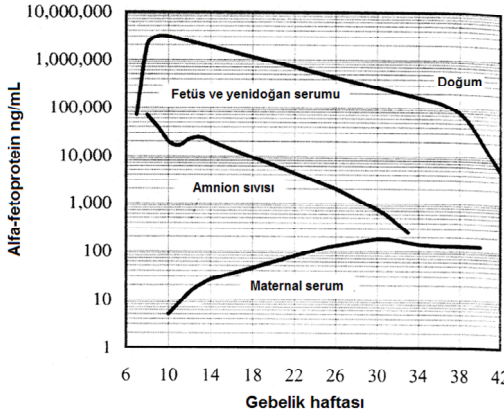
- Maternal serum analizlerine dayanılarak, nöral tüp defektleri, Down sendromu ve trizomi 18 için tarama testi uygulanması rutin gebe takibinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Gebeliğin 15-22. haftaları arasında yapılan AFP, uE3, hCG ve inhibin A analizlerinin sonuçlarına ek olarak, annenin yaşı, vücut ağırlığı, gebelik haftası, diabetik olup olmaması, gibi veriler girilip, bilgisayar programları aracılığı ile uygun hesaplama algoritmaları kullanılarak risk hesabı yapılır. Nöral tüp defektleri için performansın en iyi olduğu dönem, 16-18. haftalar arasındadır.

**İkinci trimester tarama testi kapsamında kullanılan test parametreleri hakkında genel bilgiler:**

### 1. ALFA FETOPROTEİN

Molekül ağırlığı, albümin gibi yaklaşık 70,000 dalton civarındadır. Fetal yaşamda serum proteinlerinin önemli bir komponentini oluşturması ve protein elektroforezinde alfa fraksiyonunda yer alması sebebiyle bu şekilde isimlendirilen alfa-fetoproteini kodlayan gen, 4. kromozomda albümini kodlayan genin çok yakınında bulunur.

Fetal yaşamda AFP üretimi yolk sac'te başlar, bu yapının dejenere olarak ortadan kalkmasının ardından üretim çok daha yüksek miktarda karaciğer tarafından sürdürülür. Embriyonik yaşamın ilk haftalarında çok hızlı bir artış gösteren serum AFP konsantrasyonu, maksimum seviyeye, gebeliğin 9. haftasında ulaşır. Bu dönemde yaklaşık olarak 3 g/L konsantrasyonuna ulaşıldığı halde, bu dönemden itibaren düzenli bir şekilde düşüş başlar. Doğuma yakın dönemde, fetal serumda AFP konsantrasyonu 20 mg/L'ye kadar geriler. Doğumdan sonra serum konsantrasyonunun yetişkin konsantrasyonuna gerilemesi yaklaşık 10 aylık bir dönemde gerçekleşir.



*Fetüs serumunda, amniyon sıvısında ve maternal serumda AFP konsantrasyonlarının gebelik dönemi boyunca değişimi*

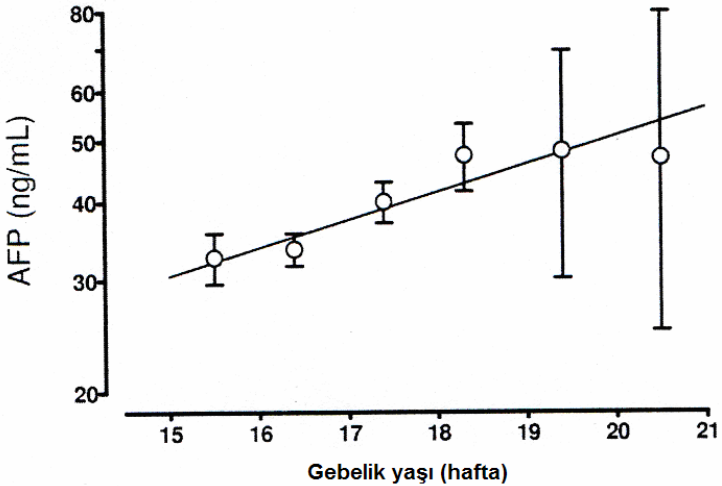
Amniyon sıvısındaki AFP konsantrasyonunun fetal serum konsantrasyonu ile paralellik göstermesine rağmen, gebelik haftasına bağlı olarak arada 100–1000 katlık bir fark bulunur. Bu nedenle fetal dolaşımından çok küçük miktardaki bir sızıntı bile amniyon sıvısındaki AFP konsantrasyonunu çok belirgin şekilde yükseltir. Gebeliğin yaklaşık olarak 8. haftasından itibaren amniyon sıvısında AFP ölçümü yapılabilir. 11. hafta civarındaki ani düşmeyi 13. hafta civarındaki yükselme izler. Bu dönemden itibaren, fetal serum konsantrasyonundaki düşüşe paralel olarak amniyon sıvısındaki konsantrasyonunda da süratli bir düşme eğilimi görülür.

Maternal serumdaki AFP konsantrasyonunun değişimi, fetal serumdaki ve amniyon sıvısındaki değişimden farklılık gösterir. Maternal serumda AFP konsantrasyonunun ölçülebilir düzeye gelişi, fetal serumda ve amniyon sıvısında düşme eğiliminin başladığı 10. haftada gerçekleşir. Gebeliğin 25. haftasına kadar AFP'nin serum konsantrasyonunda düzenli bir artış meydana gelerek 16. haftada yaklaşık 35 µg/L, 25. haftada ise yaklaşık 180 µg/L konsantrasyonuna ulaşılır. 30. haftadan doğuma kadar geçen süre içinde ise yavaş, ancak düzenli bir düşüş görülür. Doğumun gerçekleşmesinden çok kısa bir süre sonra ise serum kon-



santrasyonu gebelik öncesi konsantrasyona geriler. Molekülün serumdaki yarılanma süresi 4–6 gün civarındadır.

- Açık nöral tüp defektlerinin %85–95 kadarında maternal serum AFP konsantrasyonu belirgin derecede yüksek bulunur. Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerde ise gebelik haftasına uyan medyan değer yaklaşık %30 kadar altında bir AFP konsantrasyonu ölçülür. Maternal serumda ölçülen AFP konsantrasyonu değerlendirilirken, gebelik haftasına ek olarak, maternal vücut ağırlığı, insüline bağımlı diyabet bulunup bulunmaması da dikkate alınarak gereken düzeltmelerin yapılması gerekir. Fetüs sayısı, maternal serumdaki AFP konsantrasyonunu etkileyen çok önemli bir faktör olarak dikkate alınır. Fetüsün, proteinüriye sebep olan renal hastalıkları ve yine başta kapanma defektleri olmak üzere fetüse ait yapısal anomaliler maternal AFP konsantrasyonunu artıran çok önemli faktörler olarak sayılabilir.
- Maternal serumda AFP ölçümü yapmak amacıyla örnek alınması sırasında açlık koşuluna uyulması gerekmez. Standard venöz kan alma tekniğine uyulması yeterlidir. Stabil bir molekül olması sebebiyle standart transport koşullarından etkilenmez. Buzdolabında 1 hafta boyunca, -20°C'de yıllarca muhafaza edilebilir.





*Gebeliğin ikinci trimestirinde maternal serum AFP konsantrasyonunun (logAFP) gebelik haftalarına göre değişimi*

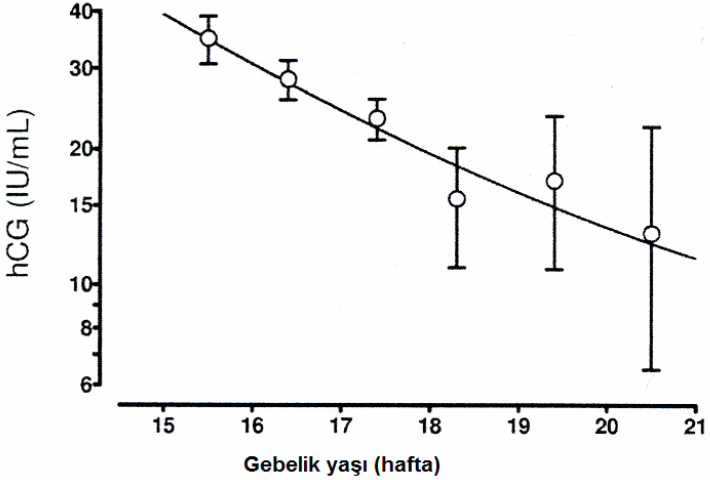
**Maternal serumda AFP konsantrasyonunda yükselmeye neden olarak nöral tüp defekti açısından yalancı pozitifliğe yol açan başlıca durumlar:**

- Gebelik haftasının yanlış olarak belirlenmesi
- Fetüs sayısının birden fazla olması
- Fetal nefroz (konjenital nefrotik sendrom)
- Ösofageal veya duodenal atrezi
- Omfalosel, gastroschisis, sakrokoksigeal teratom
- Fetal-maternal spontan transfüzyon
- Spontan abortus
- Maternal hepatosellüler karsinoma, germ hücreli tümör, hepatit, siroz

## **2. KORİYONİK GONADOTROPİN (hCG)**

Serum hCG konsantrasyonu ölçümü, çok uzun yıllardan beri, gebeliğin teşhisinde, erken dönemde gebelik haftasının belirlenmesinde, ektopik gebelik ve molar gebelik gibi olasılıkların araştırılmasında kullanılmaktadır. Ayrıca bazı malinitelerin teşhis ve takibinde de kullanılır. 1987 yılında Down sendromlu fetüs taşıyan annelerin serumlarında hCG konsantrasyonunun normal fetüs taşıyan annelere göre anlamlı derecede yüksek olduğunun gösterilmesi, bu parametre için yeni bir kullanım alanını ortaya çıkarmıştır. Birinci trimesterde Down sendromu taramasında free  $\beta$ -hCG tercih edildiği halde, ikinci trimesterde intakt hCG analizinden yararlanılmaktadır.

hCG molekülü, kimyasal olarak glikoprotein yapısında  $\alpha$  ve  $\beta$  olarak adlandırılan alt ünitelerden oluşan bir heterodimerdir. Biyolojik aktivite için bu iki monomerin bir arada bulunması gerekir. hCG'nin  **$\alpha$  alt ünitesi** 92 amino asitten oluşan protein zinciri ve buna bağlı karbohidrat yapısında iki yan zincirden meydana gelir.



*Gebeliğin ikinci trimesterinde maternal serum Hcg konsantrasyonunun (log hCG) gebelik haftalarına göre değişimi*

Toplam 14,900 dalton olan molekül ağırlığının 10,200 daltonluk kısmını protein zinciri oluşturur.  **$\beta$  alt ünitesi** ise 145 amino asitten oluşan bir protein zinciri ve buna bağlı altı karbohidrat yan zincirinden oluşur.  $\beta$  zincirinin molekül ağırlığı 23,000 dalton civarındadır.

Gebelik döneminde hCG sentezi plasentanın sinsityotrofoblast hücrelerinde gerçekleşir. Hipofiz bezinde de çok az miktarda hCG sentezi yapıldığı tespit edilmiştir. hCG'yi oluşturan  $\alpha$  ve  $\beta$  alt ünitelerinin genleri farklı kromozomlarda bulunur. Altıncı kromozomda bulunan  $\alpha$  alt ünitesi geni, yalnızca hCG'nin değil aynı zamanda TSH, FSH ve LH hormonlarının  $\alpha$  alt ünitelerinin sentezini de kontrol eder.  $\beta$  alt ünitesinin sentezi ise 19. kromozomda bulunan 7 farklı gen tarafından kontrol edilir. Bu şekilde farklı genlerin aktivitesi sonucunda üretilen  $\alpha$  ve  $\beta$  alt üniteleri sekrete edilmeden önce kaba granüllü endoplazmik retikulumda kombine edildikten sonra maternal dolaşıma sekrete edilir.

Gebelik döneminde hCG  $\beta$  alt ünitesi sentezinin maksimum seviyede olduğu dönem, 8–10. haftalar arasındır. Araştırmalar plasenta tarafından hCG  $\beta$  alt ünitesi sentezinin sitotrofoblastlar tarafından üretilen inhibin tarafından stimüle edildiğini ve sitotrofoblast sayısının da bu dönemde



en yüksek seviyede olduğunu göstermektedir. Buna karşılık  $\alpha$  alt ünitesinin sentezi ve dolayısıyla maternal serumdaki konsantrasyonu bu dönemden sonra da artmaya devam eder. hCG  $\alpha$  alt ünitesinin maternal serum konsantrasyonu plasentanın kitlesini tahmin etmede yararlı bir parametre olarak kabul edilmektedir.

hCG  $\alpha$  alt ünitesinin TSH, FSH ve LH'nın alt ünitesi ile çok büyük oranda benzerlik göstermesine karşılık,  $\beta$  alt ünitesinin yalnızca LH'nın  $\beta$  alt ünitesi ile dikkat çekici oranda benzerliği vardır. LH  $\beta$  alt ünitesi 115 amino asitten oluşurken, hCG  $\beta$  alt ünitesi 145 amino asitten oluşmaktadır. Bu iki hormonun ilk 115 amino asitten oluşan kısımları %80 oranında birbirine uyar. LH ile bu belirgin derecedeki benzerlik, plasenta tarafından yeterince progesteron üretiminin yapılamadığı erken gebelik haftalarında hCG'nin overlerdeki corpus luteum'u uyarmasını sağlar. Spesifik reseptörü bulunmayan hCG, corpus luteumdaki LH reseptörlerine bağlanarak aktive edici etkisini meydana getirir.

- hCG konsantrasyonu yüksekliği Down sendromu riskini, düşüklüğü ise trizomi 18 riskini yükseltir. hCG yüksekliğine ayrıca, **çoğul gebeliklerde, gestasyon yaşının yanlışlıkla yüksek olarak belirlenmesinde, triploidilerde, fetüs kayıplarında ve hidrops fetalis'te** rastlanabilir.
- Maternal serum hCG analizi için kan örnekleri açık koşulu aranmaksızın standart venöz kan alma prosedürü uygulanarak alınır. Ayrılan serum örneği standart transport koşullarından etkilenmeyecek derecede stabildir. Buzdolabında yani 4–8°C'de bir hafta boyunca saklanabilir. Numunenin daha uzun süre saklanması için gerekmesi halinde dondurulması gerekir.

### 3. SERBEST ESTRİOL

Geçmiş dönemlerde, idrarda ve serumda total estriol ölçümünün fetüsün genel olarak sağlıklılık halinin değerlendirilmesinde yararlı bir test olduğu düşünüldü. Ancak bu amaca yönelik kullanım günümüzde hemen hemen tamamen terk edilmiştir. Anne kanından serbest haldeki estriol seviyesinin ölçümü günümüzde yalnızca ikinci trimesterde Down sendromu ve trizomi 18 riskini belirlemeye yönelik tarama testlerinde kullanılmaktadır.

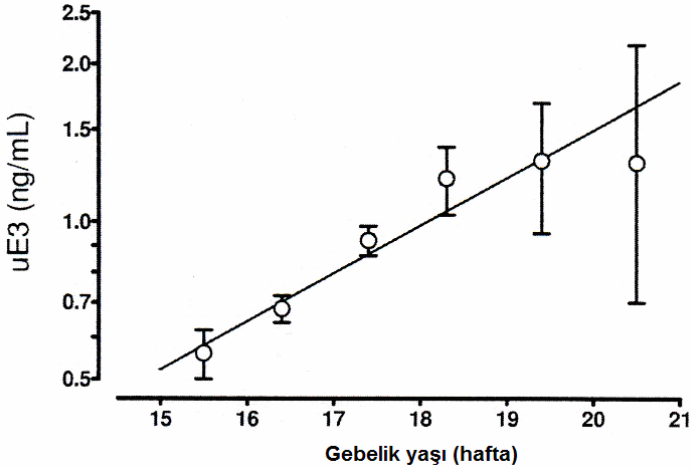
Estriol, kimyasal yapı itibarıyla 3, 16 ve 17. karbon atomlarında –OH grubu bulunan bir östrojendir. Sistematik kimyasal isimlendirme tekniğine göre molekül, 1,3,5(10)-estirene-3,16- $\alpha$ ,17- $\beta$ -triom olarak adlandırılır. Gebe olmayan kadınlarda çok düşük miktarda bulunduğu halde, gebeliğin son döneminde, anne kanında konsantrasyonu en yüksek olan öst-



rojen haline gelir. Anne kanındaki total estriol'ün çok büyük kısmı, glukuronat ve sülfat konjugatları şeklinde bulunur. Karaciğerde meydana gelen konjugasyon işlemi sonucunda molekülün suda çözünmesi ve dolayısıyla idrarla atılması mümkün hale gelir. Serbest halde bulunan estriol, total estriol'ün yalnızca %9 kadarını teşkil eder. Moleküler yapı özellikleri nedeniyle, düşük çözünürlüğe sahip olduğundan, serbest estriol kanda SHBG'e bağlı olarak dolaşır.

En büyük miktarda estriol üretimi, gebeliğin son trimestirinde gerçekleşir. Üretimin yeterince gerçekleşebilmesi için, fetüsün adrenal korteksinin, karaciğerinin ve plasentanın yeterli bir şekilde fonksiyon görmesi gerekir. Yüksek miktarda estriol üretimi ihtiyacını karşılamak üzere, yetişkinden farklı olarak fetüsün surrenal korteksinde, steroid üretimi için farklı bir tabaka bulunur. Bu tabaka, surrenal bezin ağırlığının yaklaşık olarak %80 kadarını teşkil eder. Üretimin yüksek miktarda gerçekleşebilmesi için, düşük dansiteli lipoproteinler surrenal beze yüksek avidite ile bağlanarak içerdiği kolesterolü aktarır. Surrenalde kolesterolden, steroid sentezinin iki major ara metaboliti olan pregnanolon sülfat ve dehidroepiandrosteron-sülfat üretilir ve fetal dolaşıma sekrete edilir. Sonraki aşamada, fetüs karaciğeri tarafından, 16 $\alpha$ -hidroksilaz enziminin katalizlediği reaksiyonla dehidroepiandrosteron - sülfat, 16 $\alpha$  - hidroksidehidropiandrosteron sülfata dönüştürülür ve yeniden dolaşıma verilir. Son aşamada ise 16 $\alpha$ -hidroksi-dehidropiandrosteron-sülfat plasentada estriole dönüştürülür. Maternal serumda bulunan serbest estriol'ün yaklaşık olarak %90 kadarı bu yolla elde edilir. Çok küçük bir kısmın kaynağı ise maternal overlerdir.

Üçlü tarama testinin bir bileşeni olarak ölçülen serbest estriol konsantrasyonu maternal kanda her hafta, bir önceki haftaya göre %20-25 oranında artma gösterir.



*Gebeliğin ikinci trimestirinde maternal serum uE3 konsantrasyonunun (log uE3) gebelik haftalarına göre değişimi*

Estriol biyosentezinin herhangi aşamasındaki bir defekt, maternal unkonjuge estriol konsantrasyonunda düşmeye neden olur. Kromozom anomalilerine ek olarak fetal **anensefali**, **plasental sulfataz aktivitesi düşüklüğü**, **fetüs ölümü**, **molar gebelik** ve **Smith-Lemlit Opitz sendromu** maternal uE3 konsantrasyonunda düşüklüğe yol açan en önemli sebeplerdir. **Plasental sulfataz aktivitesi düşüklüğü**, bebeklerde X kromozomuna bağlı ihtiyozise sebep olur. Bu defekt, erkeklerde yaklaşık olarak 2000'de bir sıklıkla görülür. Bu özelliğe sahip fetüs taşıyan gebelerde uE3 konsantrasyonunun düşüklüğü, doğum eyleminin başlamasında gecikmeye sebep olur. Bu nedenle çoğu zaman doğumun sezaryan sectio ile gerçekleştirilmesi gerekir. **Smith-Lemlit Opitz sendromu**, 7-dehidrosterol-7-redüktaz enzimindeki defekt sonucunda ortaya çıkan, dolayısıyla kolesterol sentezinde duraksamaya sebep olan, nadir görülen ancak ciddi sonuçlara yol açan genetik bir hastalıktır.

- uE3, diğer üçlü tarama testi parametrelerinde olduğu gibi açıklık koşulu gerektirmez. Üçlü tarama testi parametreleri arasında stabilitesi en düşük olan parametredir. Oda sıcaklığında ve hatta buzdolabında uzun süre beklemesi durumunda konjuge formların serbest hale gelmesi nedeniyle konsantrasyonunda yükselme meydana gelebilir. Bu nedenle





kan numunesinin alınmasından sonra fazla vakit geçirmeden santrifüj edilmesi, serumun ayrılması ve analize kadar buzdolabında muhafaza edilmesi önerilir. Numunenin 2-4 °C'de 7 günden, oda sıcaklığında ise 4 günden fazla bekletilmesinin uE3 konsantrasyonunda, Down sendromu riski değerlendirmesinde yanılığa sebep olacak derecede değişikliğe neden olabileceği bildirilmektedir.

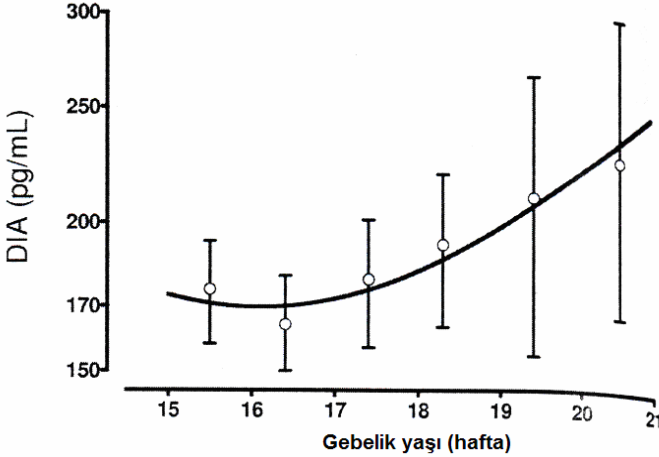
#### 4. DİMERİK İNHİBİN A

İnhibinler, inhibin A, inhibin B, aktivin A, B ve AB'nin oluşturduğu, transforme edici growth faktör  $\beta$  ailesine ait proteinlerdir. İnhibin, erkeklerde testislerin Sertoli hücrelerinden ve kadınlarda overlerin granülosa hücrelerinden salgılanır. İnhibinler, gonad-hipofiz aksında, FSH salgısının negatif feed-back düzenleyicisidir. Aynı zamanda parakrin düzenleme yoluyla, germ hücrelerinin büyüme ve olgunlaşmasını düzenlerler. Plasenta da FSH'yi suprese eden, büyük miktarda inhibin A üretir.

İnhibin molekülü, ilk kez 1932 yılında testis venlerinden hazırlanan serum ekstraktlarında ön hipofizden FSH hormonu salgısını inhibe edici bir etkinin tespit edilmesinden sonra tanımlanmıştır. Overlerde de inhibin aktivitesinin bulunduğu 1975 yılında gösterilmiştir.

Down sendromlu fetüs taşıyan gebelerden ikinci trimesterde alınan serum örneklerinde, total inhibin konsantrasyonunun normal fetüs taşıyan gebelere göre yaklaşık 2 kat yüksek olduğu ilk kez 1992 yılında Van Lith isimli araştırmacı tarafından gösterilmiştir. Daha sonra total inhibin yerine dimerik inhibin A kullanılarak yapılan çalışmalar bu parametrenin de tarama programlarına eklenmesinin performansı artırıcı bir etki meydana getirdiğini göstermiştir. Gebe kadınların serumlarında her iki tip inhibin ve aynı aileye ait diğer proteinler bulunduğu halde, günümüzde bunlardan yalnızca dimerik inhibin A (DIA) Down sendromu taramasında ilave bir parametre olarak kullanılır.

Gebeliğin başlangıç döneminden itibaren fetoplasental ünite tarafından üretilmeye başlanan dimerik inhibin A, 8-10. haftalar arasındaki dönemde en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır ve bundan sonra düşme eğilimine girerek 17. haftada en düşük seviyeye geriler. Gebeliğin ikinci trimesterinde serum konsantrasyonu 50-400 ng/L arasında değişebilmekle birlikte, 17. haftadaki ortalama konsantrasyon 175 ng/L civarındadır. Bu haftadan terme kadar geçen dönemde ise serum DIA konsantrasyonunda yeniden yükselme eğilimi görülür. Diğer tarama parametreleri ile karşılaştırıldığında DIA'nın serum konsantrasyonunun 15-20. haftalar arasında nispeten daha az değişim gösterdiği söylenebilir.



*Gebeliğin ikinci trimesterinde maternal serum DIA konsantrasyonunun (log DIA) gebelik haftalarına göre değişimi*

İkinci trimesterde Down sendromu taraması amacıyla kullanılan diğer analiz parametreleri gibi DIA analizi için de numunenin ağırlıkta alınması gerekmez. Standard venöz kan alma koşullarına uyulması yeterlidir. Bu parametre de oldukça stabildir. DIA analizi için ayrılan maternal serum numuneleri 4-8 °C'de 7 gün boyunca anlamlı bir değişikliğe uğramadan muhafaza edilebilir.

#### **Test sonucunun yorumu:**

- Üçlü ve dördü testlerin birer tarama testi olduğu unutulmamalıdır. Normal sonuçlar bebeğin herhangi bir defekt taşımadığı anlamına gelmez. Yüksek risk düşündüren test sonuçlarının doğrulanması için genetik incelemelere veya yüksek ayırım gücüne sahip ultrasonografik incelemeye ihtiyaç duyulur. Risk sınırı, Down sendromu için 1/270, trizomi 18 için 1/100 kabul edilir. Nöral tüp defekti riskinin değerlendirilmesi sırasında ise risk sınırı olarak genellikle 2,0 veya 2,5 AFP MoM değeri kabul edilir. Bu koşullarda, Down sendromu vakalarının, üç parametrelili tarama testi ile %65 kadarı, dört parametrelili test ile %75 kadarı, yaklaşık %5 yalancı pozitiflik oranı ile belirlenebilir. Trizomi 18 için vaka belirleme oranı ise %60-80 arasında değişmektedir. AFP MoM değeri için cut-off 2,5 kabul



edildiğinde açık nöral tüp defekti vakalarının yaklaşık %75-80 kadarı belirlenebilmektedir.

- Birinci ve ikinci trimesterde elde edilen ölçüm sonuçlarının entegre edilerek değerlendirmeye tabi tutulması durumunda (Entegre test), Down sendromu vakalarını belirleme oranı %90'ın üzerine çıkmakta ve aynı anda yalancı pozitiflik oranı %2'nin altına inmektedir.

	Alfa-fetoprotein	Unkonjuge E3	hCG
Down sendromu	Düşük	Düşük	Yüksek
Trizomi 18	Düşük	Düşük	Düşük
Turner sendromu (+hidrops)	Normal	Çok düşük	Yüksek
Turner sendromu (- hidrops)	Düşük	Çok düşük	Düşük
Triploidi	Değişken	Çok düşük	Çok düşük / Çok yüksek
Molar gebelik	Düşük	Düşük	Yüksek
Anensefali	Çok yüksek	Çok düşük	Düşük
Açık spina bifida	Yüksek	Normal	Normal
Gestasyon yaşının yanlış yüksekliği	Düşük	Düşük	Yüksek
Çoğul gebelik	Yüksek	Yüksek	Yüksek
Fetal ölüm (yeni)	Çok yüksek	Düşük	Düşük
Fetal ölüm (eski)	Çok düşük	Çok düşük	Çok düşük
Gastroschisis	Yüksek	Normal	Normal
X-kromozomuna bağlı ihtiyozis	Normal	Çok düşük	Normal

*Üçlü tarama testinde kullanılan markerların hastalıklarda ve bazı patolojik durumlarda oluşturduğu paternler:*

- Genel olarak üçlü tarama testinin açık nöral tüp defektleri, trizomi 21 ve trizomi 18 taramasında kullanılmasına rağmen, analizi yapılan parametrelerin normalden farklı sonuçlar vermesi, bu testin kapsamı dışındaki başka bazı hastalıklar hakkında da ipucu verebilir. Risk değerlendirme programında yapılan hesaplamalar dışında, analiz parametrelerinin oluşturduğu patern de bazı hastalıkların bulunma olasılığı hakkında fikir verebilir. Aşağıdaki tablo prenatal tarama testleri ile riski hakkında fikir



sahibi olunabilecek çeşitli hastalık tablolarını ve bu hastalık tablolarında, analiz parametrelerinin durumunu göstermektedir.

**Numune:** Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp). Minimum 500 µL. Numune 14.-24. haftalar arasında alınmalıdır. Üçlü tarama testindeki risk hesaplamalarında kullanılacak olan bilgilerin doğruluğu son derece önemlidir. Risk hesaplaması yapılması için gerekli olan bilgiler şunlardır:

- Doğum tarihi,
- Vücut ağırlığı,
- Son adet tarihi,
- Son yapılan USG'nin tarihi,
- Son yapılan USG'ye göre gestasyonel yaş (BPD'ye göre),
- Fetüs sayısı,
- İnsülin kullanımı gerektiren diyabetin olup olmadığı,
- Ailede NTD hikâyesi olup olmadığı

**Çalışma yöntemi:** CLIA

**Referans aralığı:** Genellikle trizomi 21 için 1/270 ve trizomi 18 için 1/100'ün üzerindeki değerler riskli olarak kabul edilir. NTD için risk hesabı yapılması durumunda, toplumda görülme sıklığını gösteren, 1/1000 oranı sınır kabul edilebilir. Bazı değerlendirme programları ise sınır değeri 1/721 olarak kabul eder. AFP için hesaplanan MoM değerinin 2.0 veya 2.5 üzerinde olması da tek başına risk yüksekliğinin göstergesi olarak kabul edilebilir.