



İNHİBİN A, B

Kullanım amacı: İnhibin A, trizomi taraması amacıyla kullanılan dörtlü testin bir komponenti olarak, inhibin B ise kadınlarda bazı over kanserlerinin teşhisi ve tedavisinin takibi amacıyla bir tümör belirleyicisi olarak kullanılır.

Genel bilgiler:

- İnhibinler, inhibin A, inhibin B, aktivin A, aktivin B ve aktivin AB'nin de dahil olduğu, transforme edici doku growth faktör β (TGF- β) ailesine ait proteinlerdir. Kadınlarda overlerin granuloza hücreleri tarafından, erkeklerde ise Sertoli hücreleri tarafından salgılanır. Kadınlarda hem inhibin A, hem de inhibin B üretimi yapıldığı halde, erkeklerde yalnızca inhibin B üretilir. Plasenta da büyük miktarda inhibin A üretir. İnhibinler, erkeklerde ve kadınlarda selektif olarak FSH salgısının negatif feed-back düzenleyicisidir. Yani hipofizer FSH uyarısını inhibe eder. Aynı zamanda gonadlarda lokal parakrin etkileri vardır.
- 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. Kimyasal olarak glikoprotein yapısında olan inhibinler, birbirinden farklı ve birbirine disülfid köprüleri ile bağlı α ve β alt ünitelerinden oluşur. β alt ünitesinin birbirine benzer yapıya sahip, β_A ve β_B olarak adlandırılan iki formu mevcuttur. Bu formların hangisinin yapıya dahil olduğuna bağlı olarak, dimerik inhibin A ($\alpha\beta_A$) ve dimerik inhibin B ($\alpha\beta_B$) kombinasyonları oluşur. Daha büyük molekülü ve biyolojik aktivitesi daha düşük olan prekürsör moleküllerin bölünmeye uğramasından sonra ortaya çıkan olgun formdaki inhibinlerin molekül ağırlıkları yaklaşık olarak 30,000 dalton civarındadır. Folikül sıvısında ve serumda prekürsör moleküller, olgun formlar ve farklı molekül ağırlığına sahip ara formlar bir arada bulunur. Aynı protein ailesine ait olmakla birlikte FSH salgısını uyarıcı etkiye sahip aktivinler ise yalnızca β alt ünitelerini içeren dimer yapısında proteinlerdir.
- İnhibin A başlıca dominant folikülden ve korpus luteumdan salgılanırken, inhibin B daha ağırlıklı olarak gelişmekte olan küçük foliküller tarafından salgılanır. Bu sebeple kadınlarda menstruel siklusun farklı dönemlerinde farklı inhibin A ve inhibin B profilleri bulunur. Foliküler fazın başlangıcında en düşük seviyesinde bulunan inhibin A, midfoliküler dönemde küçük bir pik yapar, ovulasyonla birlikte süratli bir artış göstererek luteal fazın ortasında maksimal seviyesine ulaşır. İnhibin B konsantrasyonu ise



foliküler fazın erken safhasında yükselmeye başlayarak midfoliküler dönemde maksimum seviyeye ulaşır. Ovulasyon sırasında rüptüre olan folikülden açığa çıkan inhibin B'nin etkisiyle meydana gelen kısa süreli ani yükselme dışında, azalma eğilimi luteal fazın sonuna kadar devam eder. Menopoz sonrası dönemde, foliküllerin tükenmesi sebebiyle her iki formdaki inhibinin de serum konsantrasyonları çok düşük bir seviyede (5 ng/L'nin altında) bulunur.

- **İnhibin B'nin tümör markeri olarak kullanımı:** İnhibin B, özellikle Ca 125'in iyi bir tümör markeri olmadığı granüloza hücreli over kanserlerinde ve müsinöz tip epitelyal kanserlerde yüksek bulunur. Bu nedenle bu iki tip over kanseri için yararlı bir marker olarak kabul edilebilir. Tüm over kanserlerinin %2-5 kadarını oluşturan granüloza hücreli kanserlerin yaklaşık %89-100 kadarında inhibin B konsantrasyonunda referans aralık üst sınırınının 60 katına varan artışlar meydana gelir. Epitelyal kanserlerin %55-60 kadarında, nonmüsinöz epitelyal kanserlerin ise yalnızca %15-35 kadarında inhibin B konsantrasyonunda artış görülür. Konu ile ilişkili araştırmaların büyük çoğunluğu fizyolojik olarak inhibin konsantrasyonunun çok düşük olduğu menopoz dönemine aittir. Normal konsantrasyonunun yüksek olması ve menstruel siklus boyunca konsantrasyonunda belirgin dalgalanmaların meydana gelmesi sebebiyle menopoz öncesi dönemde sonuçların yorumlanması zorluk arz eder. Bu bilgilere göre, inhibin B konsantrasyonunun yüksek olması, şüpheli vakalarda granüloza hücreli veya epitelyal over kanseri olasılığını destekleyen bir veri olarak kabul edilebileceği halde, sonucun referans aralık sınırları içinde bulunması malinite olasılığının ekarte edilmesi açısından fazla bir değer taşımaz.
- **İnhibin A'nın Down sendromu taramasında kullanımı:** 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 tarafında üretilmeye başlanan dimerik inhibitin A, 8-10. haftalar arasındaki dönemde birinci trimestirin en yüksek serum konsantrasyonuna ulaşır ve bundan sonra düşme eğilimine girerek 17. haftada en düşük seviyeye geriler. Bu 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 düşük derecede değişim gösterdiği söylenebilir.

İkinci trimesterde Down sendromu taraması amacıyla kullanılan diğer analiz parametreleri gibi DIA analizi için de numunenin açlıkta 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.

Numune: Serum (kırmızı veya sarı kapaklı tüp). Minimum 500 µL.

Çalışma Yöntemi: ELISA.

Referans Aralığı:

Down sendromu taraması amacıyla kullanılan inhibitin A, ölçülen değerlerin numunenin alındığı gebelik haftasının medyan değerine oranlanması sonucunda, elde edilen MoM değeri kullanılarak yorumlanır. Tek başına bir değer taşımadığından diğer analiz parametreleri ile birlikte yapılan değerlendirme sonucunda elde edilen risk oranlarına göre karar verilir.

İnhibitin B için referans aralıkları:

Yaş grubu	Erkek (pg/mL)	Kadın (pg/mL)
<1 yaş	70 – 630	<73
1-2 yaş	90 – 400	<73
3-6 yaş	40 – 270	<73
7-10 yaş	35 – 170	<130
10-11 yaş	50 – 300	<103
11-12 yaş	105 – 405	<186
12-18 yaş	75 – 475	<360



>18 yaş	16 – 225	<45 – 290
Postmenopoz		<16