

İkili Test Tarama Belirteçlerinin Bursa Bölgesine Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi

Determination of the Median Levels of Double Test Screening Parameters in Bursa Region

Yasemin Üstündağ* Kağan Huysal** Ünal Kurdoğlu***
Gülcan Satır**** Mehmet Aral Atalay*****

- * Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Bursa
** Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya, Bursa
*** Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji, Bursa
**** Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Doğum, Bursa
***** GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Kadın Doğum, İstanbul

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, gebelikte kullanılan ikili test tarama belirteçlerinin Bursa bölgesine ait medyan değerlerini belirlemek ve kullanılan medyan değerlere göre saptanan riskli gebelikleri yeni medyan değerlere göre tekrar değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Biyokimya laboratuvarımıza Ekim 2008-Ocak 2010 yılları arasında ikili tarama testi yaptırmak için başvuran toplam 1069 tekiz gebede ölçülen ikili test biyokimyasal belirteçlerin medyan değerlerini retrospektif olarak inceledik. s -hCG (serbest -hCG), PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein) ve NT (Nuchal translucency) değerleri kullanılarak laboratuvar popülasyonumuza ait medyanları hesapladık. Mevcut programda girilmiş olan haftalık medyan değerlerine göre hesaplanan multiples of medyan (MoM) değerleri ile yeni medyan değerlere göre hesaplanan MoM değerleri arasındaki farkları inceledik.

Bulgular: Tarama testi için programda kullanılan medyana göre hesaplanan MoM değerleri ile kıyaslandığında 11-13. haftalarda, yeni meydanlarla bulunan s -hCG MoM değerleri anlamlı oranda düşük tespit edildi ($p < 0.05$). PAPP-A değerleri 11. ve 12. haftada anlamlı oranda ($p < 0.05$), NT değerleri 12. ve 13. haftada anlamlı oranda olmak üzere düşük olarak saptandı ($p < 0.05$). Riskli kabul edilen gebeliklerin risk durumu yeni medyanlara göre tekrar değerlendirildi. Önceden riskli olarak belirlenen ve medyan hesaplaması sırasında analize dahil edilmeyen 70 gebenin %20'si (14 gebe) yeni medyan değerlerine göre riskli durumdan çıktığı tespit edildi.

Sonuç: Prenatal risk değerlendirmesi sırasında kullanılmakta olan programlara girilmiş veriler yerine bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması ile tarama testlerinde performansın artırılacağına, prenatal risklerin daha doğru hesaplanabileceğine ve girişimsel uygulamalara olan ihtiyacın azaltılabileceğine inanmaktayız.

Anahtar Sözcükler: ikili tarama testi, bölgesel medyan, prenatal tanı

ABSTRACT

Objective: The purpose of this study is to determine the median values of the double test screening parameters in Bursa region and to reevaluate the test results positive risky pregnancies according to previous computer programme.

Materials and Methods: In this study we evaluated the data of 1069 nullipar pregnant who admitted to our Hospitals' Biochemistry Laboratory for the prenatal double test's biochemical parameter's median values between October 2008 and January 2010 retrospectively. Using s β -hCG (free β -HCG), PAPP-A (Pregnancy-associated plasma protein) and NT (Nuchal translucency) values we calculated multiples of median (MoM) values of our laboratory. We examined the differences between MoM values calculated using both old, that is already exist in the program and new median values.

Results: The MoM values, calculated with new median values, for s β -hCG were significantly low ($p < 0.05$) compared with manufacturer companys' values during 11-13th gestational weeks. The new MoM values for PAPP-A were significantly low during 11,12 ($p < 0.05$) and NT values were significantly low during 12,13th gestational weeks ($p < 0.05$) compared with manufacturer companys' values. The screening test positive pregnancies reevaluted by analizing of obtained MoM levels. 14 (%20) out of 70 previous screening tests positive pregnant which were excluded before from the median calculation were found to be negative using the new medians.

Conclusion: As a result we conclude that using the median values of a specific region during the evaluation of prenatal risk will improve the screening performance and further unnecessary evaluations can be prevented.

Key Words: Double test screening, regional median, prenatal diagnosis

GİRİŞ

Nokal Şeffaflık (NT) ile birlikte gebe serumunda ölçülen serbest beta human koriyonik gonadotropin (s -hCG) ve pregnancy associated plazma protein A (PAPP-A) birinci trimesterde anöploidi tarama testi olarak kullanılmakta ve Down sendromunu %77 ile %90 (yalancı pozitiflik oranı %3.3-%5.2), Trizomi 13,18, Turner sendromu gibi diğer anöploidi ve triploidileri ise %90 (yalancı pozitiflik %1-%9) oranında tespit edebilmektedir (1-8).

NT, s -hCG ve PAPP-A ölçüm değerleri gestasyonel yaş ile birlikte değiştiği için, sonuçlar medyanın katları (multiples of median, MoM) olarak birimlendirilir (1-8). Bulunan MoM değerleri parametrik populasyon istatistikleri ile karşılaştırılarak anöploidi riskleri hesaplanır.

Son yıllarda rutin değerlendirmede birinci trimester tarama testi kullanım sıklığı artmıştır. Tarama testi ile risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için analizlerin güvenilir bir şekilde uygulanmasına ek olarak, hesaplamada kullanılan medyan değerlerin topluma ve testin uygu landığı labo-

ratuar koşullarına göre doğru bir şekilde belirlenmiş olması da gerekir. Diğer birçok biyokimyasal parametrelerde olduğu gibi bu testlerin analizi ve sonuçlarının yorumlanması sonrasında da; ırk, bölge, yaş, sigara kullanımı gibi faktörlerin gözönünde bulundurulması o bölgede yaşayan toplumun taşıdığı riskin daha doğru bir şekilde belirlenebilmesi için son derece önem taşır (9-11).

Bu çalışmanın amacı gebelik taramasında kullanılan ikili test tarama belirteçlerinin bölgeimize ait medyan değerlerini belirlemek ve kullanılan medyan değerlere göre saptanan riskli gebelikleri yeni medyan değerlere göre tekrar değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada Ekim 2008-Ocak 2010 tarihleri arasında rutin gebelik takibi için başvuran 11-13 gebelik haftaları arasında fetal NT ve ilk trimester serum taramaları kayıtları tam olan 1238 hasta değerlendirildi. İkili testte eşik sınırı Down Sendromu için 1/250, Trizomi 18 için 1/100 olarak kabul edildi. Medyan hesaplanmasında yüksek risk tespit edilen vakalar (n=70) değerlendirilmeye alın

madı. Tarama testleri sonucunda kromozomal anomali saptanan hastalar, sonradan takipten çıkan hastalar, diyabetikler ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmedi. Değerlendirmeye alınan 1069 gebenin hepsi tekildi ve gebelik boyunca ve doğum sırasında herhangi bir problemleri ortaya çıkmamıştı. Sigara kullanımı ve kilo MoM değerlerini etkilediği için sigara kullananlar ve BMI>30 olanlar medyan hesaplama çalışması dışı bırakıldı.

Fetal NT ölçümleri, hastanemizde radyoloji uzman doktoru tarafından yapıldı ve ölçümlerde Nicolaides'in önerdiği yöntem kullanıldı (12). Pro Transabdominal prob C 358 5 mHz ultrason cihaz (General Electric Company, Fairfield, CT, ABD) aracılığıyla ilk önce fetal CRL ölçüldü. NT ve ensenin arka duvarının, amniyondan kesin olarak ayırt edilmesinden sonra, belirteçler iç kısımlara konuldu. CRL'nin 45-84 mm arasında olduğu fetuslarda sagittal kesitte, belirtecin her hareketiyle mesafenin 0.1 mm büyütmede NT ölçümleri yapıldı.

Rutin ilk trimester taramaları serum s -hCG ve PAPP-A için Immulite One (BioDPC, Los Angeles, ABD) cihazında solid faz, kemiluminesans immunometrik sandwich yöntemi ile yapıldı. Ölçüm yönteminin güvenilirliğini sağlamak için kontrol materyalinde hedeften sapma ve tekrarlanabilirlik çalışmaları yapıldı. Gün içi ve günler arası kesinlik çalışmaları için varyasyon katsayıları (CV) yirmişişer (n=20) örnekle kontrol materyalleri

kullanılarak değerlendirildi (Immulite PAPP-A, s -hCG control modul, PILPCCM-45 ve PILFBCM-52, Siemens Medical Solutions CA, USA). MoM değerleri ve risk hesaplanması paket tarama Programı PRISCA 4.0 (Typolog Software GmBH, Almanya) kullanıldı (13).

İstatistik analizde SPSS 10.0 (SPSS Inc, Chicago, IL) paket program kullanıldı. Verilere ait medyan, minimum, maksimum değerler tanımlayıcı istatistik yöntemle hesaplandı. Haftalara göre eski medyan değerlerine göre hesaplanan MoM'ların yeni medyan değerlerine göre hesaplanan MoM değerleri ile istatistiksel karşılaştırılması yapıldı. Verilerin normal dağılımlarını incelemek için Kolmogoroff-Smirnoff testi kullanıldı. Normal dağılan veriler arasındaki farkları incelemek için parametrik, diğer veriler arasındaki farklılıkları değerlendirmek için non-parametrik testler kullanıldı. İstatistiksel analizde p<0,05 değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Cihazların kontrol örnekleri ile yapılan günler arası kesinlik çalışmalarında PAPP-A, ve s -hCG testleri belirsizliği (coefficient of variance, %) sırası ile <5.8 ve <8.3 bulundu (Tablo 1).

Rutin birinci trimester taramaları için biyokimya laboratuvarına başvuran tarama testi risksiz çıkan 1069 tekiz gebenin yaşları 17-41 arasında (27.2 ± 4.3 ; ortalama \pm SD) değişirken; kilolar 39-130 kg arasında (62.8 ± 11.4 ;

Tablo 1. s -hCG ve PAPP-A'nın gün içi ve günler arası tekrarlanabilirlik sonuçları.

	s -hCG (ng/ml)			PAPP-A (mIU/ml)	
	Kontrol 1	Kontrol 2	Kontrol 3	Kontrol 1	Kontrol 2
Hedef	4.2	23.6	81.5	0.55	2.80
2SD Range	(3.3-5.1)	(19.6-27.6)	(67.1-95.9)	(0.45-0.65)	(2.42-3.18)
Gün içi					
Mean	3.94	21.2	72.1	0.48	2.48
SD	0.16	0.76	3.50	0.02	0.07
CV* (%)	4.06	3.58	4.85	4.16	2.82
Günler arası					
Mean	4.11	22.5	75.3	0.51	2.75
SD	0.26	1.88	3.90	0.03	0.14
CV* (%)	6.32	8.35	5.17	5.88	5.09

CV* - coefficient of variation

ortalama \pm SD) (Tablo 2) olduğu belirlendi. BMI>30 olanlar (n=25), sigara kullananlar (n=98) çalışma dışı bırakıldı. İleri yaş (>35) gebelerin toplamı ise 48 idi.

Çalışmamızda kullandığımız veriler ardışık olarak laboratuara başvuran kişilerin tek bir cihazda çalışılan taze kan örneklerinden elde edildi.

Hamileler gebelik haftasına göre 3 gruba ayrıldı. Birinci trimester tarama testi sonuçları normal rapor edilen 946 gebenin s -hCG, PAPP-A ve NT sonuçları kullanılarak, laboratuvar popülasyonumuza ait medyan değerleri ayrı ayrı hesaplandı (Tablo 3). Tarama testi için programda kullanılan medyan değerler

ile kıyaslandığında, s -hCG, NT ve 13 hafta hariç olmak üzere PAPP-A değerleri daha düşük, 13. hafta PAPP-A değeri ise daha yüksek idi. Hesaplanan yeni MoM değerleri ile eski MoM değerleri karşılaştırılmasının istatistiksel olarak farklılıkları Tablo 4'de gösterildi.

Riskli kabul edilen gebeliklerin risk durumu yeni medyanlara göre tekrar değerlendirildi.

Önceden riskli olarak belirlenen ve medyan hesaplaması sırasında analize dahil edilmeyen 70 gebenin %20'si (14 gebe) yeni MoM değerlerine göre riskli durumdan çıktığı tespit edildi. Bu gebelerin ortak özelliğinin risk oranlarının cut-off değerlere yakın olması olarak gözlemlendi.

Tablo 2. Hamilelerin gebelik haftasına göre demografik özellikleri.

Gebelik Haftası	Hasta sayısı	Yaş (yıl) Mean \pm SD	Ağırlık (kg) Mean \pm SD	BMI>30 N (%)	Sigara N (%)
11-11+6	292	26.9 \pm 4.1	62.8 \pm 11.0	11 (%3.7)	18 (%6.1)
12-12+6	515	27.1 \pm 4.5	62.0 \pm 10.9	8 (%1.5)	48 (%9.3)
13-13+6	262	27.6 \pm 4.4	63.3 \pm 11.7	6 (% 2.2)	32 (%12.2)
Toplam	1069	27.2 \pm 4.3	62.9 \pm 11.4	25 (%2.3)	98 (%9.1)

Tablo 3. Haftalara göre eski medyan değerlerinin yeni medyan değerleri ile karşılaştırılması.

Parametre	Gestasyonel Hafta	Medyan	Prisca Medyan	% Fark
s -hCG (mU/ml)	11	39.4	44.2	-10.9
	12	34.1	38.2	-10.8
	13	29.7	32.9	-11.8
PAPP-A (ng/ml)	11	1.37	1.56	-12.2
	12	1.99	2.20	-9.6
	13	3.19	3.09	+3.2
NT (mm)	11	1.30	1.35	-3.8
	12	1.52	1.59	-4.5
	13	1.71	1.95	-12.4

Tablo 4. Haftalara göre eski medyan MoM değerlerinin yeni medyan MoM değerleri ile karşılaştırılması.

Parametre	Gestasyonel Hafta	MoM	Prisca MoM	p*
s -hCG	11	1.13	1.01	0.019
	12	1.15	1.03	0.001
	13	0.99	0.90	0.026
PAPP-A	11	1.08	0.95	0.039
	12	1.17	1.06	0.022
	13	1.03	1.04	0.420
NT	11	0.99	0.96	0.256
	12	0.93	1.03	0.016
	13	0.79	1.13	0.000

* Prisca programına göre.

TARTIŞMA

Son yıllarda bölgesel medyan değerlerinin düzenlenmesi ve farklı ölçüm parametreleri ile karşılaştırmalara yönelik yapılan araştırmalarda risk durumunun çok değişebildiği ileri sürülmüştür (14-17). Prenatal risk taramasında risk hesaplamaları MoM değerleri üzerinden yapıldığından testin uygulanacağı topluma ait bölgesel medyan değerlerinin tespitinin önemi daha da belirginleşmektedir (14-17). Değerlendirme sonucunda bazı hastalara invazif yöntemler (amniyosentez, koryon villus örnekleme, fetal kan örnekleme v.s) gereksiz yere önerilebileceği, bazı hastalar da gerekli olduğu halde risk grubundan çıkarılabileceği için ilk trimester tarama testlerinin analitik performansının optimumda tutulması şarttır (18,19).

Çalışmamızda s -hCG medyan değerlerini kullanılan medyan değerlerine göre 11.,12. ve 13. haftalarda daha düşük olarak tespit ettik (%9.7-10.9). PAPP-A medyan değerlerinde 11. ve 12. haftada düşüklük tespit edilirken (%9.6-12.2), 13. haftada PAPP-A medyan değerinde Prisca programı medyanına göre %3.2 artış bulduk.

Özer'in Türkiyenin 8 ayrı bölgesinden 16.750 gebe ile yaptığı çalışmada Türk toplumunda s -hCG medyan değerinin 11,12 ve 13 gestasyonel haftalarda sırası ile %+7.2, %+2.5, %-2.7 ve PAPP-A medyan değerinin ise %+16.2, %+18.5, %+21.3 oranında Prisca medyan değerlerinden farklılaştığını tespit edilmiştir (16). Buna karşın Polat ve arkadaşlarının Mersin bölgesinde 314 gebe ile yaptığı çalışmada kendi çalışma gruplarında s -hCG medyan değerinin 11,12 ve 13 gestasyonel haftalarda sırası ile %-5.3, %+5.4, %+8.4 ve PAPP-A medyan değerinin ise %-4.3, %0,0 %-5.5 oranında Prisca meydan değerlerinden farklılaştığını tespit etmişlerdir (17). Bizim gebe popülasyonumuzda elde ettiğimiz medyan değerleri bu iki çalışmaya göre farklılaşmaktadır.

Yaptığımız kalite kontrol çalışmalarında PAPP-A, ve s -hCG testleri belirsizliğini (coefficient

of variance, %) sırası ile e <%5.8, <%8.3 bulduk. s -hCG medyan değerleri için bölgemizin farklılıklarını analitik belirsizlikle açıklayabiliyorken; PAPP-A medyan değerindeki farklılıkları bununla açıklayamamaktayız.

Trizomili, 12 haftalık bebek taşıyan gebelerin serumlarında s -hCG konsantrasyonu normal bebek taşıyanlardan daha yüksektir (yaklaşık 2 MoM), buna karşın PAPP-A konsantrasyonu ise daha azdır (yaklaşık 0.5 MoM) (20). Gebeliğin büyümesi ile trizomi 21'li ve normal bebek taşıyan annelerin serumlarındaki s -hCG konsantrasyon farkı artarken, PAPP-A düzeyleri arasındaki fark ise giderek azalır (20). Hasta sonuçlarını doğru yorumlayabilmek için s -hCG ve PAPP-A medyan değerinin güvenilir tespiti bu nedenle oldukça önemlidir.

Fetal boynun hemen arkasında yer alan, ultrasonda içeriğinin sıvı olması nedeni ile translusen, yani siyah görülen bölge; ense translusensisi NT olarak tanımlanır. NT kalınlığının artması trizomi 21 ve diğer kromozomal defektlerin en yaygın fenotipik bulgusudur (21). Trizomi 21, 18 ve 13'de NT kalınlığının artma eğilimi birbirine benzer ve bu bozukluklarda ortalama NT yaklaşık olarak, CRL'e göre normal olguların median değerlerinin 2.5 mm üzerindedir. Turner sendromunda ise median NT, normal olguların median değerlerinin 8 mm üzerindedir (21). Literatürde NT ölçüm değerinin etnik gruplar arasında fark olmadığını gösteren çalışmalar olduğu gibi tam tersi sonuçlara ulaşan çalışmalar da vardır (21-26). NT değerleri için Thilaganathan (23) ve Chen (24) yaptıkları çalışmalarda etnik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmalarına rağmen %2-5 dolayındaki bu farklılıkların klinik olarak düzeltme gerektirmediğini öne sürmüşlerdir.

Çalışma grubumuzda NT medyan değerleri Prisca meydan değerleri ile karşılaştırıldığında 11,12 ve 13 gestasyonel haftalarda sırası ile %-3.8, %-4.5, %-12.4 oranında farklılaştığını tespit ettik. Biz çalışmamızda NT tek rarlanabilirlik katsayısını ölçmedik. Literatürde

NT ölçümü için tekrarlanabilirlik katsayısı (repeatability coefficient) çeşitli çalışmalarda 0.22-1.04 mm arasında değişmektedir (26). Literatürde NT ölçmek amacı ile yapılan çalışmalarda ölçüm için ayrılan zamanla orantılı olarak %58 ile %100 arasında başarılı ölçüm oranları bildirilmiştir (27). Gerek ölçümün başarı ile yapılabilme oranları, gerekse tekrar edilebilirlik katsayısı üzerine yapılan çalışmalar arasında büyük farklılıklar görülmektedir. Benzer şekilde tek başına NT ölçümü kullanılarak yapılan çalışmaların sensitivite ve yanlış pozitiflik oranları da büyük farklılıklar göstermektedir. Trizomi 21'li ya da normal fetusların NT'leri ile, anne serumundaki s -hCG veya PAPP-A düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki yoktur. Bu nedenle, tek başlarına kullanılmaları yerine, daha etkin tarama testleri oluşturabilmek için ultrason ve biyokimyasal belirteçleri ile ortak kullanılmalıdır (22).

Çalışmanın son bölümünde riskli kabul edilen gebeliklerin risk durumunu yeni medyanlara göre tekrar değerlendirdik. Önceden riskli olarak belirlenen ve medyan hesaplaması sırasında analize dahil edilmeyen 70 gebenin %20'si (14 gebe) yeni medyan değerlerine göre riskli durumdan çıktığını tespit ettik. Bu grup içinde ileri inceleme ile anomali araştırması yapılan gebeliklerin hiçbirinde kromozomal anomaliye rastlanmadı.

Sonuç olarak bölgesel medyan değerlerinden elde edilen "multiple of median" (MoM) değerlerinin her bölgenin kendi popülasyonu için ayrı olması; risklerin daha doğru hesaplanmasını sağlar ve ileri teknik yöntemlerin gereksiz kullanımını engeller. Yüksek kalitedeki ilk trimester taraması gebe kadınların kendi karar verebilme özgürlüklerini belirgin şekilde artırır.

KAYNAKLAR

1. Orlandi F, Damiani G, Hallahan TW, Krantz DA, Macri JN. First-trimester screening for fetal aneuploidy: biochemistry and nuchal translucency. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997; 10: 381-6.
2. De Biasio P, Siccardi M, Volpe G, Famularo L, Santi F, Canini S. First-trimester screening for

Down Syndrome using nuchal translucency measurement with free -hCG and PAPP-A between 10 and 13 weeks of pregnancy-the combined test. *Prenat Diagn* 1999; 19: 360-3.

3. Schuchter K, Hafner E, Stangl G, Metzenbauer M, Hofinger D, Philipp K. The first trimester 'combined test' for the detection of Down Syndrome pregnancies in 4939 unselected pregnancies. *Prenat Diagn* 2002; 22: 211-5.
4. Has R, Kalelioglu I, Ermis H, Ibrahimoglu L, Yuksel A, Yildirim A ve ark. Screening for fetal chromosomal abnormalities with nuchal translucency measurement in the first trimester. *Fetal Diagn Ther* 2006; 21: 355-9.
5. Wapner R, Thom E, Simpson JL, Pergament E, Silver R, Filkins K, et al, First Trimester Maternal Serum Biochemistry and Fetal Nuchal Translucency Screening (BUN) Study Group. First-trimester screening for trisomies 21 and 18. *N Engl J Med* 2003; 349: 1405-13.
6. Spencer K, Nicolaides KH. A first-trimester Trisomy 13/Trisomy18 risk algorithm combining fetal nuchal translucency thickness, maternal serum free -hCG and PAPP-A. *Prenat Diagn* 2002; 22: 877-9.
7. Nicolaides KH, Spencer K, Avgidou K, Faiola S, Falcon O. Multicenter study of first-trimester screening for trisomy 21 in 75821 pregnancies: results and estimation of the potential impact of individual risk-oriented two-stage first-trimester screening. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004; 25: 221-6.
8. O'Leary P, Breheny N, Dickinson JE, Bower C, Goldblatt J, Hewitt B, et al. First-trimester combined screening for Down Syndrome and other fetal anomalies. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 869-76.
9. Sahota DS, Leung TY, Fung TY, Chan W, Law LW, Lau TK. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound markers in chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. *Obstet Gynecol* 2009; 33: 387-93.
10. Miron P, Cote YP, Lambert J. Effect of maternal smoking on prenatal screening for Down syndrome and trisomy 18 in the first trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2008; 28: 180-5.
11. de Graaf IM, Cuckle HS, Pajkrt E, Leschot NJ, Bleker OP, van Lith JM. Co-variables in first trimester maternal serum screening. *Prenat Diagn* 2000; 20: 186-9.
12. Nicolaides KH, Heath V, Cicero S. Increased fetal nuchal translucency at 11-14 weeks. *Prenat Diagn* 2002; 22: 308-15.
13. PRISCA 4.0; Prenatal Risk Calculation (Prenatal Risk Hesaplama Versiyon) 4.0.13.18, Typolog Software, Esinger Str. 69b D-25436 Tornesch. Cristalina Drawing, Siegbert Nachbaur.

14. Spencer K, Heath V, El-Sheikhah A, Ong CY, Nicolaides KH. Ethnicity and the need for correction of biochemical and ultrasound markers of chromosomal anomalies in the first trimester: a study of Oriental, Asian and Afro-Caribbean populations. *Prenat Diagn* 2005; 25: 365-9.
15. Sahota DS, Leung TY, Fung, TY, Chan LW, Law LW, Lau TK. Medians and correction factors for biochemical and ultrasound in Chinese women undergoing first-trimester screening for trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; 33:387-93.
16. Ozer P, Emerk K. Establishing Median Values of Free -hCG and PAPP-A in Turkish Population using Siemens Brand Immulite 2000 Device. *Adv Mol Med* 2007; 3(3): A121.
17. Polat N, Yazıcı G, Polat Y, Ünlü A. Serbest -hCG ve PAPP-A'nın Mersin Bölgesi Medyan Değerleri ve Gebelik Komplikasyonları ile İlişkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2005; 3: 117-23.
18. Öztürk Ö, Karaşahin E, Alanbay İ, Serdar M, Öztürk M, Ercan M ve ark. Fetal Ense Kalınlığı, Serbest -hCG ve PAPP-A'nın 1. Trimester Test Sonuçlarına Etkisi. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2010; 8: 69-74.
19. Knight GJ. Quality assessment of a prenatal screening program. *Early Hum Dev* 1996; 47: 49-53.
20. Kagan KO, Wright D, Valencia C, Maiz N, Nicolaides KH. Screening for trisomies 21, 18 and 13 by maternal age, fetal nuchal translucency, fetal heart rate, free -hCG and pregnancy-associated plasma protein-A. *Hum Reprod* 2008; 23: 1968-75.
21. Nicolaides KH. First-trimester screening for chromosomal abnormalities. *Semin Perinatol* 2005; 2(4): 190-4.
22. Spencer K, Souter V, Tul N, Snijders R, Nicolaides KH. A screening program for trisomy 21 at 10-14 weeks using fetal nuchal translucency, maternal serum free beta-human chorionic gonadotropin and pregnancy-associated plasma protein-A. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999 13: 231-7.
23. Thilaganathan B, Khare M, Williams B, Wathen NC. Influence of ethnic origin on nuchal translucency screening for Down's syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12: 112-4.
24. Chen M, Lam YH, Tang MH, Lee CP, Sin SY, Tang R, Wong HS, Wong SF. The effect of ethnic origin on nuchal translucency at 10-14 weeks of gestation. *Prenat Diagn* 2002; 22: 576-8.
25. Zoppi MA, Ibba RM, Floris M, Monni G. Fetal nuchal translucency screening in 12495 pregnancies in Sardinia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001 18(6): 649-51.
26. Tanı ve Tedavi Kılavuzları 2005. Güneş Kitabevi. Ermiş H, Kalelioğlu İ. 11-14 Hafta Down Sendromu Taraması, 35-49.

Yazışma adresi:

Dr. Yasemin Üstündağ
Şevket Yılmaz Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Biyokimya, Bursa
Tel : 0 224 295 50 00
E-posta: yaseminbudak2000@yahoo.com
