

İkili ve Üçlü Tarama Testi Biyokimyasal Parametrelerinin Hastanemize Ait Medyanlarının Değerlendirilmesi

Determination of the Median Levels of Double and Triple Screening Test Parameters in our Hospital

Veysel Sucu¹, Sembol Yıldırım¹, Müberra Vardar¹, Veli Mihmanlı²

¹Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Biyokimya Laboratuvarı, İstanbul

²Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul



Özet

GİRİŞ ve AMAÇ: Bu çalışmada, laboratuvarımızda çalışılan ikili [Gebelik ile ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) ve serbest beta insan koryonik gonadotropin ($s\beta$ -hCG)] ve üçlü [Koryonik gonadotropin (hCG), alfa fetoprotein (AFP) ve unkonjuge Estriol (uE_3)] prenatal tarama testleri biyokimyasal parametrelerinin hasta popülasyonumuza ait medyan değerlerini belirlemeyi ve diğer coğrafi bölgelerde belirlenmiş medyan değerleri ile karşılaştırmayı amaçladık.

YÖNTEM ve GEREÇLER: Çalışmaya İstanbul ve çevresinde yaşayan ve 2012 Ocak - 2014 Aralık tarihleri arasında laboratuvarımızda ikili tarama testi yaptıran bin 572 ve üçlü tarama testi yaptıran iki bin 513 gebenin verileri dahil edildi. Hastanemize ait hesaplanan yeni medyan değerler ile reaktifleri ve cihazı sağlayan firmanın önerdiği medyan değerler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

BULGULAR: İkili tarama testi için hesapladığımız medyan değerlerinin, firma yazılım programındaki medyan değerlerinden 11. gebelik haftası hariç diğer haftalarda anlamlı olarak farklı olduğu saptandı. İkili test parametreleri medyan değerlerimizi İngiltere, Eskişehir ve Bursa'da yapılan çalışmalarda belirlenen medyan değerleri ile kıyasladığımızda Eskişehir için 13. hafta hariç, İngiltere için 11. hafta hariç diğer gebelik haftalarında anlamlı farklılık olduğu görüldü. Üçlü tarama testi için hesapladığımız medyanlar programdaki medyan değerleri ile kıyaslandığında hCG ve uE_3 parametreleri için 16. ve 17. hafta medyan değerleri arasındaki fark anlamlı bulundu. AFP için ise, 16. hafta hariç medyan değerleri farklı değildi. Üçlü test medyan değerlerimiz Mısır'da yapılan bir çalışmadaki medyan değerleri ile kıyaslandığında hCG için 16. hafta, AFP için 19. hafta hariç ve uE_3 değerleri için istisnasız tüm haftalarda anlamlı fark görüldü.

TARTIŞMA ve SONUÇ: Hem ikili hem de üçlü test biyokimyasal parametrelerinin medyan değerleri coğrafi bölge ve kullanılan cihazlara göre değişmektedir. Bu nedenle her laboratuvarın kendi bölgelerine ait medyan değerlerini belirlemesi ve risk hesaplamalarında bu değerlerin kullanılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İkili tarama, Üçlü tarama, Medyan Değer

Abstract

INTRODUCTION: The purpose of this study is to determine the median values of the double and triple screening test parameters in Okmeydanı Training and Research Hospital and to compare with determined the median values in other geographical areas.

METHODS: Between 2012 January - 2014 December, triple tests were performed to 2513, double tests were performed to 1572 single pregnant women in Okmeydanı Educational and Research Hospital Biochemistry Laboratory. The new calculated medians of the Okmeydanı and the existing computer program's medians were evaluated statistically.

RESULTS: The calculated double screening test median values were significantly different from the program's medians in all gestational weeks ($p<0.05$) except 11th gestational week. Our double screening test median values compared with determined median values in studies in England, Bursa and Eskişehir. There were significant differences in all gestational weeks except for 11th week for England and 13th week for Eskişehir. Our triple screening test median values compared with determined median values in programme and the medians of hCG and uE_3 were significantly different from the programmes medians ($p<0.05$) 16th and 17th gestational week. Also, the medians of AFP were significantly different from the programmes medians 16th gestational week. Our triple screening parameters median values were compared with determined median values in studies in Egypt. The medians of uE_3 were significantly different from the Egypt medians in all gestational week and There were significant differences in all gestational weeks except for 16th week for hCG, 19th week for AFP.

DISCUSSION AND CONCLUSION: Both double and triple median values vary depending on the geographical region and used device; therefore, all laboratory should determine the median values in their region.

Keywords: Double screening, Triple screening, Median Value

GİRİŞ

Kalıtısal hastalıklar, çeşitli sosyal ve ekonomik

problemlere yol açan bedensel ve zihinsel bozukluklardır. Bu hastalıkların tedavilerinin yapılamaması prenatal tanı yöntemlerinin

geliştirilmesi çabalarına yol açmıştır. Son yıllarda erken gebelik dönemlerinde yapılabilen, kalıtsal hastalıklar için geliştirilmiş çeşitli biyokimyasal tarama testleri kullanılmaktadır.

Bu testlerden ikili tarama testinde gebe serumunda sβ-hCG ve PAPP-A düzeyleri ölçülür. Nukal şeffaflık (NT) ile birlikte biyokimyasal parametrelerin risk hesaplamada kullanıldığı ikili test, birinci trimesterde anaploidi tarama testi olarak kullanılarak Down sendromunu %77 ile %90 (yalancı pozitiflik oranı %3.3-%5.2), Trizomi 13,18, Turner sendromu gibi diğer anaploidi ve triploidileri ise %90 (yalancı pozitiflik %1-%9) oranında tespit edebilir (1-8). Gebe serumu AFP, HCG ve uE3 değerleri kullanılarak yapılan üçlü tarama tarama testinin kalıtsal hastalıklar olan Trizomi 21 ve 18'i saptama oranı yaklaşık %60-65, nöral tüp defektlerini saptama oranı ise yaklaşık %75-80 dir (1-9).

Tarama testlerinin klinik aplikasyonlarının ve yayınlanmış literatürün anlaşılması için tarama testinde kullanılan analit değerlerinin normalize edilmesinde kullanılan, "Multiple of the Median" (MoM) istatistiğinin anlaşılması gereklidir. MoM değerlerinin hesaplanmasında her bir gebelik haftası için medyan değer seti oluşturulur. Daha sonra her bir test sonucu uygun gebelik haftası için belirlenen medyan değere bölünerek o test sonucuna karşılık gelen MoM değeri belirlenir (10). Tarama testi ile risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için, analizlerin doğru ve güvenilir bir şekilde yapılmasına ek olarak, hesaplamada kullanılan medyan değerlerinin topluma ve testin uygulandığı laboratuvar koşullarına göre doğru bir şekilde belirlenmiş olması da gerekir. Diğer birçok biyokimyasal parametrede olduğu gibi bu testlerin analizi ve sonuçların yorumlanması sırasında 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(11-13).

Medyan değerleri bölgeden bölgeye farklı olabileceği gibi, firmanın ölçüm yaptığı popülasyondaki medyan değerleri ile de farklılık arzedebileceğini bildiren çalışmalar vardır (14, 15).

Bu çalışmada amacımız: fetusun invazif olmayan yöntem olan prenatal tanı testleri ile en doğru şekilde değerlendirilebilmesi için hastanemizde yapılan ikili ve üçlü tarama testleri biyokimyasal parametrelerinin kendi hastanemize ait medyan ve MoM değerlerini hesaplamak, firmanın belirlediği medyanla kendi bulduğumuz medyanı kıyaslayarak fetal anomali risklerini daha doğru ve güvenilir bir şekilde raporlamak ve hastalarımıza daha faydalı olmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya İstanbul ve çevresinde yaşayan 2012 Ocak - 2014 Aralık arasında Biyokimya Laboratuvarında ikili tarama testi yaptıran bin 572 ve üçlü tarama testi yaptıran iki bin 513 gebe verileri dahil edildi. Tüm gebelerin verileri geriye dönük incelendi. Diyabetik gebeler, ikiz gebeler, sigara kullanan gebeler ve Invitro fertilizasyon (IVF) yöntemi ile gebe kalanların verileri çalışmaya dahil edilmedi.

İkili test için, 11-13. gebelik haftaları arasında bulunan ve fetal NT ölçümleri yapılmış olan bin 572 tekiz gebenin serum örneklerinde PAPP-A ve sβ-hCG düzeyleri; üçlü test için 16-19. Gebelik haftaları arasında bulunan toplam iki bin 513 tekiz gebenin serum örneklerinde AFP, uE3 ve hCG düzeyleri çalışıldı. Gebelik haftasının belirlenmesinde, serum örneğinin alındığı tarihte yapılan ultrasonografik biparietal çap (BPD) ölçümleri esas alındı.

Tüm biyokimyasal testlerin ölçümünde kemilüminesans yöntemi ile çalışan Immulite 2000 cihazı (Diagnostic Products Corporation, ABD) kullanıldı. Olgulardan elde edilen serum numunelerinde ölçülen AFP, HCG, uE3, PAPP-A ve sβ-hCG değerleri, olguların diğer demografik verileri ile birlikte (maternal yaş, kilo, sigara

içimi, diyabet, ikiz gebelik vb.) Prisca 4.0 (Prenatal Risk Hesaplama, TYPOLOG Software/GmbH, Hamburg, Germany) programı ile değerlendirildi. Prisca programının normal popülasyonuna göre belirlenmiş olan AFP, HCG, uE3, PAPP-A ve serbest beta hCG medyan değerleri ile karşılaştırılarak MoM değerleri hesaplandı.

Bölgesel medyan değerlerinin hesaplanabilmesi için Prisca programı ile değerlendirme sonucu riskli çıkan olgular, hormon düzeyleri açısından risk taşıyan olgular ve ikiz gebeliklerin biyokimyasal verileri çalışma dışında bırakıldı. Üçlü tarama testinde riskli vakaların belirlenmesinde eşik değer Down Sendromu için 1/250, Trizomi 18 için 1/100 olarak; İkili tarama testinde ise Down sendromu için 1/250 olarak kabul edildi.

İkili ve üçlü tarama için kullanılan biyokimyasal parametrelerin hastanemize ait medyan değerleri ile hem kendi hastanemizde kullandığımız prisca programının medyan değerleri hem de Immulite 2000 cihazı kullanan İngiltere (16), Mısır (17), Eskişehir (18) ve Immulite One (Diagnostic Products Corporation, ABD) cihazı kullanan Antalya (19) ve Bursa (20) bölgelerinin medyan değerlerinin araştırdığı çalışmaların verileri karşılaştırıldı.

Medyan değerleri karşılaştırılırken, Minitab 15 Paket programı kullanılarak "sign test for median" ile veriler arasındaki farklılıklar değerlendirildi. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Birinci trimester taraması için gebeler 11, 12 ve 13. gebelik haftasındakiler olmak üzere göre üç gruba ayrıldı. Birinci trimester tarama testi sonuçları eşik değer altında rapor edilen bin 572 gebenin sβ-hCG ve PAPP-A sonuçları kullanılarak, laboratuvar popülasyonumuza ait medyan değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Tarama testi için programda kullanılan medyan değerleri

ile kıyaslandığında 11. hafta hariç diğer haftalarda anlamlı farklılık olduğu saptandı (Tablo1). Laboratuvarımıza ait medyan değerlerini İngiltere, Eskişehir, ve Bursa'da yapılan medyan değerlerine göre kıyasladığımızda Eskişehir için 13. hafta hariç, İngiltere için 11.hafta hariç diğer haftalarda anlamlı farklılık olduğu (Tablo 2a, 2b) saptandı (16, 18, 20).

Tablo 1. İkili tarama testlerinin hastanemize ait haftalara göre medyan değerleri ile Prisca 4.0 programı medyan değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Gestasyonel hafta	Vaka sayısı	Yeni Medyan	Prisca medyan	p değeri
sβ-hCG (mU/ml)	11.hafta	369	44,1	45,3	0,249
	12.hafta	772	36,6	38,1	0,069
	13.hafta	431	30,1	30,5	0,0415
PAPP-A (ng/ml)	11.hafta	369	2	1,94	0,201
	12.hafta	772	2,73	2,5	0,0012
	13.hafta	431	3,94	3,68	0,0372

Tablo 2a. İkili tarama testlerinden sβ-hCG 'nin hastanemize ait haftalara göre medyan değerlerinin diğer bölgelerdeki medyan değerleri ile karşılaştırılması

sβ-hCG (mU/ml)									
Gebelik haftası	Okmeydanı Medyan	Eskişehir Medyan	P	Okmeydanı Medyan	Bursa Medyan	P	Okmeydanı Medyan	İngiltere Medyan	P
11	44,1	42,9	0,319	44,1	39,4	0,024	44,1	44,1	0,357
12	36,6	37,2	0,203	36,6	34,1	0,003	36,6	37,1	0,203
13	30,1	29,9	0,461	30,1	29,7	0,386	30,1	35,2	0,000

Tablo 2b. İkili tarama testlerinden PAPP-A' nın hastanemize ait haftalara göre medyan değerlerinin diğer bölgelerdeki medyan değerleri ile karşılaştırılması

PAPP-A (ng/ml)									
Gebelik haftası	Okmeydanı Medyan	Eskişehir Medyan	P	Okmeydanı Medyan	Bursa Medyan	P	Okmeydanı Medyan	İngiltere Medyan	P
11	2	1,64	0,000	2	1,37	0,0000	2	2,17	0,072
12	2,73	2,54	0,0058	2,73	1,99	0,0000	2,73	2,53	0,0043
13	3,94	3,72	0,0675	3,94	3,19	0,0000	3,94	3,73	0,088

İkinci trimester taraması için gebeler, gebelik haftasına göre 16., 17., 18. ve 19. haftadakiler

olmak üzere 4 gruba ayırdı. İkinci trimester tarama testi sonuçları eşik değerinin altında olan iki bin 513 gebenin serum hCG, AFP ve uE₃ sonuçları kullanılarak, laboratuvarımıza başvuran hasta popülasyonumuza ait medyan değerleri ayrı ayrı hesaplandı. Medyan sonuçlarımız firmanın programında kullanılan medyan değerleri ile kıyaslandığında hCG ve uE₃ medyan değerleri için 16. ve 17. hafta medyan değerleri anlamlı farklı iken, 18. ve 19. hafta medyan değerleri arasındaki fark anlamlı değildi. AFP medyan değerleri ise 16. hafta hariç farklı bulunmadı (Tablo3).

Tablo 3. Üçlü tarama testlerinin hastanemize ait haftalara göre medyan değerleri ile Prisca 4.0 medyan değerlerinin karşılaştırılması

Parametre	Gestasyonel hafta	Vaka sayısı	Yeni Medyan	Prisca medyan	p değeri
hCG (mIU/mL)	16.hafta	777	26772	27550	0,0494
	17.hafta	953	21466	22473	0,000
	18.hafta	572	19533	20023	0,0833
	19.hafta	211	17140	17637	0,150
AFP (IU/mL)	16.hafta	777	28,4	27,5	0,039
	17.hafta	953	33,3	32,5	0,0671
	18.hafta	572	36,5	36,1	0,5
	19.hafta	211	43,4	41,5	0,094
uE₃ (ng/mL)	16.hafta	777	0,58	0,56	0,0034
	17.hafta	953	0,76	0,74	0,007
	18.hafta	572	0,98	0,97	0,368
	19.hafta	211	1,18	1,17	0,417

Bulduğumuz medyan değerler Mısır'da yapılan çalışmadaki medyan değerleri ile kıyaslandığında: hCG için 16. hafta hariç, AFP 19. hafta hariç, uE₃ değerleri için tüm haftalarda anlamlı fark bulundu. Bulduğumuz medyan değerlerini Antalya'da yapılan çalışmadaki medyan değerleri ile kıyasladığımızda AFP için 19. hafta hariç, uE₃ için 16. ve 19 hafta hariç, hCG için ise 17. ve 19. hafta hariç kalan haftalarda medyan değerleri arasındaki fark anlamlı (Tablo 4a, 4b) bulundu (17, 19).

Tablo 4a. Üçlü tarama testlerinden hCG 'nin hastanemize ait haftalara göre medyan değerlerinin diğer bölgelerdeki medyan değerleri ile karşılaştırılması

hCG (mIU/mL)							
Gebelik haftası	Vaka Sayısı	Okmeydanı Medyan	Mısır Medyan	P	Okmeydanı Medyan	Antalya Medyan	P
16	777	26772	26900	0,359	26772	25000	0,0001
17	953	21466	23500	0,000	21466	20803	0,06
18	572	19533	21500	0,000	19533	18026	0,0001
19	211	17140	20500	0,000	17140	16340	0,167

Tablo 4b. Üçlü tarama testlerinden AFP 'nin hastanemize ait haftalara göre medyan değerlerinin diğer bölgelerdeki medyan değerleri ile karşılaştırılması

AFP (IU/mL)							
Gebelik haftası	Vaka Sayısı	Okmeydanı Medyan	Mısır Medyan	P	Okmeydanı Medyan	Antalya Medyan	P
16	777	28,4	35,5	0,000	28,4	30,1	0,0006
17	953	33,2	37,2	0,000	33,2	31,8	0,0011
18	572	36,5	43,4	0,000	36,5	38,1	0,018
19	211	43,4	43,7	0,339	43,4	44,4	0,135

Tablo 4c. Üçlü tarama testlerinden uE₃ 'nin hastanemize ait haftalara göre medyan değerlerinin diğer bölgelerdeki medyan değerleri ile karşılaştırılması

uE ₃ (ng/mL)							
Gebelik haftası	Vaka Sayısı	Okmeydanı Medyan	Mısır Medyan	P	Okmeydanı Medyan	Antalya Medyan	P
16	777	0,58	0,65	0,000	0,58	0,6	0,052
17	953	0,76	0,81	0,000	0,76	0,82	0,000
18	572	0,978	1,18	0,000	0,978	0,92	0,004
19	211	1,18	1,34	0,000	1,18	1,21	0,203

TARTIŞMA

İkili tarama için hastanemize başvuran gebelerin medyan değerleri ile Prisca 4.0 programının önerdiği medyan değerlerini kıyaslandığında, 12. ve 13. haftada sβ-hCG ve PAPP-A medyan değerleri anlamlı derecede farklıydı. Bu farklılığın, Prisca programında tanımlanan medyan değerler oluşturulurken, farklı bir ülke popülasyon değerlerinin kullanılmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

İkili tarama için İngiltere ve Eskişehir'de yapılan ve bizimle aynı cihazı kullanan çalışmadaki sβ-hCG medyan değerlerini kıyasladığımızda ise 11. ve 12. hafta arasında anlamlı fark bulunmadı. Buna göre, aynı cihazda ölçülen parametrelerin benzerlik gösterebileceği görülmüştür (16, 18).

Hastanemizden farklı cihaz kullanan Bursa'da yapılan çalışmadaki sβ-hCG medyan değerleri ile kıyasladığımızda 11. ve 12. haftada anlamlı

derecede fark bulundu. Bu sonuç da, farklı cihaz kullanımına bağlı s β -hCG medyan değerlerinin farklı olabileceğini, fakat farklı coğrafi bölgelerde aynı medyan değerleri bulunabileceğini göstermektedir (20).

Ayrıca hastanemizin PAPP-A medyan değerleri ile İngiltere, Eskişehir ve Bursa'da aynı cihazı kullanarak bulunan medyan değerleri arasında 11. ve 12. haftalarda anlamlı fark bulundu. Bu da PAPP-A'nın standardizasyonunun zor olduğunu (16, 18, 20) ve PAPP-A'nın hem coğrafi hemde cihaz farklılıklarından etkilenebilen bir parametre olduğunu göstermektedir.

Üçlü tarama için hastanemize başvuran gebelerin medyan değeri PRISCA 4.0 programının belirlediği medyan değerleri ile kıyaslandığında 18. ve 19. haftadaki hCG, AFP ve uE₃ medyan değerleri arasındaki fark anlamlı değilken, 16. haftadaki hCG, AFP ve uE₃ medyan değerleri arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. Bu farkın, programda tanımlanan medyan değerleri oluşturulurken farklı ülke populasyonun kullanılmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Hastanemizle aynı cihazı kullanan Mısır'da yapılan üçlü taramada kullanılan parametrelerin medyanlarını kıyasladığımızda hCG için 16. hafta hariç, AFP için 19. hafta hariç diğer haftalarda anlamlı fark bulundu (17). Bu da, coğrafi farklılıkların üçlü tarama parametrelerinin medyan değerlerini anlamlı düzeyde değiştirebileceğini göstermektedir. Vranken ve arkadaşlarının (21) Belçika'da yaptıkları çalışmada 862 üçlü test serum örneği çalışılarak populasyona spesifik medyan değerleri hesaplanmış ve bu değerler benzer kesinlik değerlerine sahip aynı analitik cihazı kullanarak hesaplanan farklı ülke değerleri (Kanada, Almanya, İngiltere ve ABD) ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak bu çalışmada tüm ülke değerleri arasındaki istatistiksel olarak anlamlı fark tüm preanalitik faktörlerin yanı sıra coğrafi farklılıklarla açıklanmıştır (20).

Hastanemizden farklı cihaz kullanan Antalya'da yapılan çalışmadaki medyan değerleri ile kıyasladığımızda üçlü tarama parametrelerinden AFP ve uE₃ için 16. ve 19 haftalarda anlamlı fark bulunmuştur. Bu sonuç, farklı cihaz kullanımının

medyan değerlerini değiştirebileceğini göstermektedir (19, 20).

Sonuç olarak, hem ikili hem de üçlü tarama testlerinde kullanılan parametrelerin hem coğrafi hem de yöntem farklılığından dolayı standardizasyonunun zor olduğu, bu yüzden her laboratuvarın kendi medyan değerlerini oluşturması gerektiği kanaatine varıldı. Medyan değeri oluşturulurken popülasyon ve yöntem dışında kullanılan cihazların da dikkate alınması gerektiği görüldü. Tüm bu bulgular dikkate alınarak tarama testlerinde performansın artırılabilirliği, prenatal risklerin daha doğru hesaplanabileceği ve girişimsel uygulamalara olan ihtiyacın değiştirilebileceği kanaatine varıldı.

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 b-hCG andPAPPA 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 b-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. Özgünen T. Nöral tüp defektleri ve Down Sendromunun

- Biyokimyasal Testlerle Taranması. T Klin J Obst 2002; 12: 348-54.
10. Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE. (2006) Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, s. 2168 Elsevier Saunders, Philadelphia.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. Adnan Yılmaz. Determination of the Median Values of Triple Test Screening Parameter in Erzurum Region. Türk Klinik Biyokimya Derg 2009; 7: 37-41.
 15. Palmet Gün Atak, Abdullah Arpacı, Gülşah Seydal. Determination of the median levels of double and triple prenatal screening parameters in Adiyaman region. Turk J Biochem) 2014; 39; 231–237.
 16. Spencer Kevin. First trimester maternal serum screening for Down's syndrome: an evaluation of the DPC Immulite 2000 free b-hCG and pregnancy-associated plasma protein-A assays. Ann Clin Biochem 2005; 42: 30–40.
 17. Hazem S. Abou-Youssef, Manal M. Kamal, Dina A. Mehaney. Triple Test Screening for Down Syndrome: An Egyptian-Tailored Study. Plos ONE 2014 20; 9:e110370.
 18. Beker Şanlı D., Kartkaya K. Determination of the median levels of first trimester screening test parameters in our region. Turk J Biochem 2011; 36; 50–54.
 19. Akalin N., Arıkan S. Determination of the median levels of triple test screening parameters in our region. Perinatoloji Dergisi 2007;15: 12–19.
 20. Üstündağ Y, Huysal K. , Kurdoğlu Ü, Satır G. , Aral Atalay M. Determination of the Median Levels of Double Test Screening Parameters in Bursa Region. Türk Klinik Biyokimya Derg 2010; 8: 91-97.
 21. Vranken G, Reynolds T, Nueten J Van. Medians for second- trimester maternal serum markers: geographical differences and variation caused by median multiples-of-median equations. Journal of Clinical Pathology. 2006; 59:639-644.