



Türk Popülasyonunda Üçlü Tarama Testi ile Gebelikte Fetal Down Sendromu Riskinin Değerlendirilmesi

Fatma Nur ÇAKMAK¹, Ceyda ACUN¹, Ebru PETEK¹, Sevda EKER¹, Arzu KAPUAĞASI¹, Zehra AYCAN¹, Didem ALİEFENDİOĞLU¹, Emine TOKALI²

¹SSK Ankara Çocuk Hastalıkları Eğitim Hastanesi, Ankara, Türkiye

²Düzen Laboratuvarlar Grubu, Ankara, Türkiye

Abstract

Screening for Down Syndrome of Turkish Pregnant Women by the Triple Test

Background and Objective: Aim of this study was to evaluate the diagnostic value of the triple test for Down syndrome in the Turkish pregnant population.

Methods: 7918 pregnant women between 14 to 22 gestational weeks in SSK Ankara Maternity Hospital between March 1996- March 2001 were included in the study. Maternal serum alpha-fetoprotein, human chorionic gonadotropin, free estriol levels were measured in volunteer pregnant women. Diagnosis of Down syndrome was made; by karyotype analysis of the amniotic fluid in the pregnant women who accepted amniocentesis and by karyotype analysis of the peripheral blood of the babies after birth in the pregnant women who did not accept amniocentesis.

Results: Twenty-six cases of Down syndrome were detected. Twenty-two of these cases were in the risk positive group and four were in the risk negative group. The descriptive analysis results were as follows: sensitivity 84.61%, specificity 92%, positive predictive value 3.35%, negative predictive value 99.94%, false positive rate 8%, screen positive rate 8.2%.

Conclusion: The triple test sensitivity was 84.61%, and the definitive accuracy was 92% in the population. Our results show that triple test is a good screening test for Down syndrome in the Turkish pregnant population.

Key words: Down syndrome, triple screening test, second trimester

Özet

Amaç: Türk gebe popülasyonunda üçlü tarama testinin Down sendromu açısından tanısal belirleyiciliğini saptamak.

Metot: SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde 1 Mart 1996-31 Mart 2001 tarihlerinde, 14-22. gebelik haftaları arasındaki, üçlü tarama testi yaptırmak isteyen 7918 gebede maternal serumda alfafetoprotein, human koryonik gonadotropin ve serbest estriol düzeylerine bakılmıştır. Üçlü tarama testi 1/270 ve üzerinde olan gebeler risk (+) olarak değerlendirilmiştir. Down sendromu tanısı amniosentezi kabul eden gebelerde amniyon mayinin karyotip incelemesi, amniosentezi kabul etmeyen gebelerde doğumdan sonra bebek periferik kanında karyotip incelemesi ile konulmuştur.

Sonuçlar: Toplam 26 Down sendromlu gebelik saptanmış olup 22'si risk (+) grubundan, dördü ise risk (-) grubundan çıkmıştır. Üçlü tarama testinin sensitivitesi %84.61, spesifitesi %92, (+) prediktivite değeri %3.35, (-) prediktivite değeri %99.94, yalancı pozitiflik oranı %8, test pozitiflik oranı %8.2 bulunmuştur.

Tartışma: Türk gebe popülasyonunda üçlü tarama testinin sensitivitesi %84.61 ve doğru tanımlayıcılık oranı %92 olarak saptanmıştır ki bu sonuçlarla toplumumuz için iyi bir tarama testi olduğu söylenebilir.

Anahtar sözcükler: Down sendromu, üçlü tarama testi, ikinci trimester

Giriş

Down sendromu mental retardasyon ve konjenital anomalilerin en sık rastlanılan nedenidir. Sekiz yüz elli canlı doğumda bir görülmektedir. Maternal yaş insidansı etkileyen en önemli faktör olup 20 yaşındaki canlı doğumlarda 1/1500

oranında görülürken, 45 yaşındaki canlı doğumlarda 1/28 oranında görülmektedir (1).

Üçlü tarama testi ile Down sendromu saptama oranı yaklaşık %60 iken, yalancı pozitiflik oranı %5'tir (2). Down sendromu taramasında ve saptanmasında kullanılan üçlü tarama testi dışındaki metotların geçerliliği henüz tam olarak kanıtlanmamıştır ve ilk trimester taramasında da gebeler yeterince erken dönemde başvurmamaktadırlar (3). Ayrıca ilk trimester taramasının iki dezavantajı vardır. Birincisi, Down sendromlu gebeliklerin %40'ı spontan düşükle sonuçlanmaktadır ki bunlar teste dahil edilmektedir (4). İkinci olarak

Yazışma adresi: Dr. Ceyda Acun

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD Kozlu/Zonguldak, Türkiye

Tel: +90 (372) 261 01 69 / 1578-1579, +90 (372) 257 34 76

Faks: +90 (372) 261 01 55

E-posta: ceydaacun@hotmail.com

da ilk trimesterde kullanılan belirteçler (β -hCG, PAPP-A) yüksek gestasyonel yaştan etkilenmektedirler (5). Üçlü tarama testine inhibin A eklenmesi Down sendromu tespit oranını %7-22 oranında artırmakla beraber maliyetin de iki katına çıkmasına neden olmaktadır (3,6). Birinci ve ikinci trimester testlerinin integrasyonu (7) ve idrarda beta kor fragman, hiperglikozile hCG, serbest beta subünit bakılması ile daha yüksek saptama oranları elde edilebileceğine dair çalışmalar mevcuttur (8-10). Bütün bu çalışmalara rağmen üçlü tarama iyi kurulmuş, yaygın kullanılan bir test olup 70 \$'lık maliyeti ile de oldukça cazip görülmektedir (3,11).

Down sendromlu bireyin ortalama olarak artan yaşam süresinin maliyeti ABD'de 504 000 Amerikan doları (\$) olarak tahmin edilmektedir (12). Üçlü tarama testinin maliyetinin 70 \$, amniyosentezin maliyetinin ise 1200 \$ olduğu düşünülürse (11) Down sendromlu gebelikleri erken dönemde saptayıp gerekli önlemlerin alınması ile sağlanacak maddi ve manevi avantajın çok büyük olacağı açıktır.

Çalışmamız makul duyarlılığa sahip en ucuz yöntem olan üçlü tarama testinin Türk gebe popülasyonundaki tanısal etkinliğini belirlemek amacıyla tasarlanmıştır.

Metot

SSK Ankara Doğumevi ve Kadın Hastalıkları Eğitim Hastanesi'nde 1 Mart 1996-31 Mart 2001 tarihlerinde, 14-22. gebelik haftaları arasında olan, üçlü tarama testi yaptırmak isteyen 7918 gebede maternal serumda alfafetoprotein, human koryonik gonadotropin ve serbest estriol düzeylerine bakılmıştır. Gebelerin yaşları, son âdet tarihine ve ultrasonografiye göre gestasyon haftaları, maternal sistemik hastalık, ailede genetik hastalık olup olmadığı ve daha önceki gebelik öyküleri bilgi formlarına alınmıştır. Her gebeden venöz kan örneği alınarak, "Amerlex-M₂ Trimester hCG, uE₃ ve AFP RIA" kiti kullanılarak, maternal serumda AFP, uE₃ ve hCG düzeylerine bakılmıştır. Her bir belirteç için o gebelik haftasındaki MoM (Multiples of the Median) değerleri ayrı ayrı saptanmıştır. Annenin yaşı, vücut ağırlığı, gebelik yaşı, diyabeti, sigara kullanımı gibi değişkenler bilgisayara yüklenmiş ve "Robert Macial AFP Prenatal Interpretive Software USA" programı ile değerlendirilmiştir. Down sendromu riski trivariate Gaussian dağılımı ile birlikte orta değerleri, standart derivasyonları ve korelasyon katsayılarıyla Wald ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde 1/270 olarak alınmıştır (2). Yaşa spesifik risk değerlerinde ise Cuckle ve arkadaşlarının verileri baz alınmıştır (13). Üçlü tarama testinde Down sendromu riski 1/270'in üzerinde ve/veya yaşı 35'in üzerinde olan her gebeye kadın hastalıkları ve doğum uzmanı tarafından tekrar ayrıntılı USG yapıp genetik bölümüne gönderilerek, genetik ile koordineli olarak karyotip çalışması önerilmiş ve prenatal invazif tanı yöntemlerinin riskleri ailelere açıkça anlatılmıştır. Karyotip çalışmasını kabul eden vakalara 20. gebelik haftası altında amniyosentez, 20. gebelik haftası üstünde ise kordosentez yapılmış ve materyal genetik bölümüne karyotiplendirme amacıyla gönderilmiştir. Karyotiplendirme ve/veya ultrasonografi sonucunda anomali saptanan vakalara 24. gebelik haftası öncesinde, gebeliğin sonlandırılması önerilmiştir.

Tablo 1. Üçlü tarama testi sonuçlarının Down sendromu açısından değerlendirilmesi

	Tüm vakalar	<35 yaş	≥35 yaş
Vaka sayısı	7918	6893	1025
Üçlü tarama testi $\geq 1/270$	655	356	299
Risk (+) grupta Down sendromu	22	9	13
Risk (-) grupta Down sendromu	4	3	1
Toplam Down sendromu	26	12	14

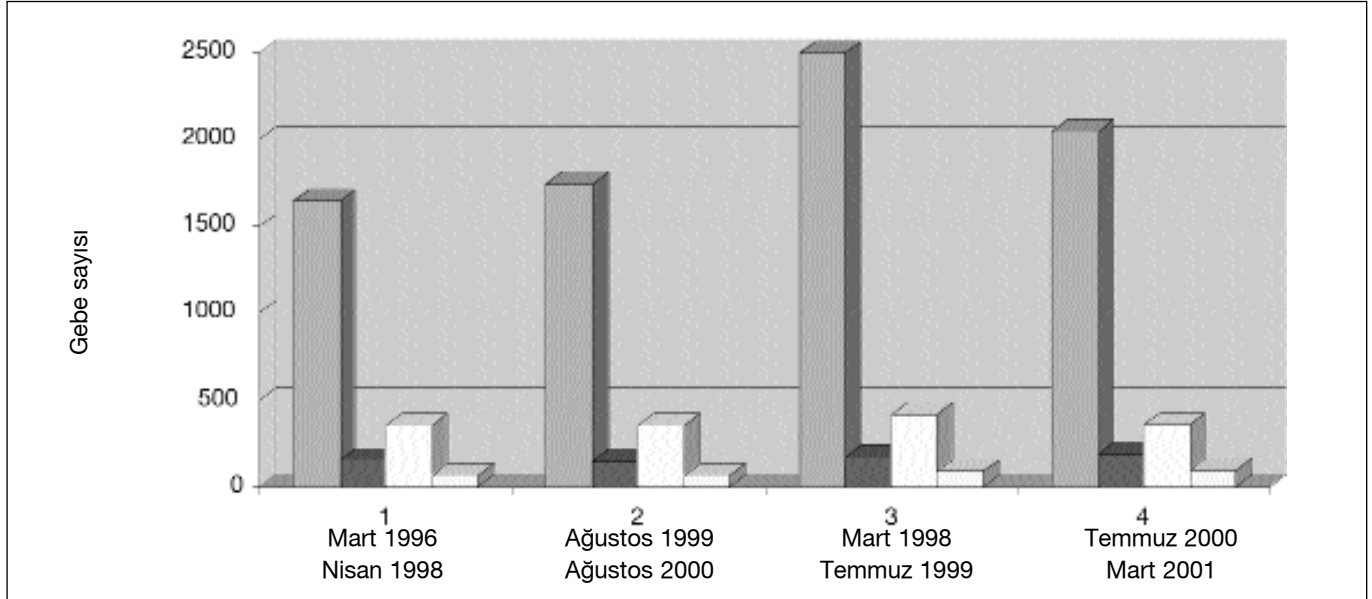
Risk grubu normal olan ve olmayan tüm gebeler doğumdan yaklaşık 2-3 ay sonra çocuk hastalıkları asistan doktorları tarafından telefonla aranarak sorular yöneltilmiştir. Anneye ulaşılamadığında aynı sorular babaya veya evdeki yakın akrabalara sorulmuştur. Bebeğin doğum öyküsü, doğum ağırlığı, boyu kaydedilmiş, ailenin fark ettiği herhangi bir anomalisinin olup olmadığı sorulmuş, Down sendromu açısından anlamlı olan şu özellikler sorulmuştur: baş ve kulak küçüklüğü, ensede fazla deri kıvrımı, yukarı çekik gözler, dilin dışarıda olması, burun kökü basıklığı, kısa geniş eller, el parmak kemiklerinde anormallik, ayak 1. ve 2. parmak arasında genişlik, hareketlerinde yavaşlık, kusma, morarma. Ayrıca aşı yaptırmak üzere doktora gittiklerinde bebeğin yapılan muayenesinin normal olup olmadığı sorularak, notlar alınmıştır. Şüpheli vakalar kontrole çağrılıp ayrıntılı muayeneleri yapılmıştır. Down sendromu olabileceği düşünülen bebekler genetik bölümüne gönderilerek periferik kanda karyotip analizi yapılmıştır.

Veriler ışığı altında testin sensitivite, spesifisite, (+) ve (-) prediktivite, yalancı pozitiflik oranları saptanmıştır.

Sonuçlar

Üçlü tarama testi yaptırmak üzere başvuran 7918 gebenin yaşları 15-45 arasında değişmekte olup yaş ortalaması 27.48 bulunmuştur. Gebelerin 6893'ü (%87) 35 yaşın altında, 1025'i (%13) 35 yaşın üzerindeydi.

Çalışmayı başlattığımız 1996 yılında, tarama testi yaptırmak üzere başvuran gebe sayısı, iki yıllık dönemde 1644, risk (+) gebe sayısı 151, amniyosentez-kordosentez yapılması teklif edilen gebe sayısı 353, amniyosentez-kordosentez yapılan gebe sayısı 65 iken, Nisan 1998-Temmuz 1999'da tarama testi yaptıran gebe sayısı 1741, risk (+) gebe sayısı 149, amniyosentez-kordosentez yapılması teklif edilen gebe sayısı 352, amniyosentez-kordosentez yapılan gebe sayısı 67, Ağustos 1999-Temmuz 2000'de tarama testi yaptıran gebe sayısı 2491, risk (+) gebe sayısı 167, amniyosentez-kordosentez yapılması teklif edilen gebe sayısı 416, amniyosentez-kordosentez yapılan gebe sayısı 90, Ağustos 2000-Mart 2001 yılında tarama testi yaptıran gebe sayısı 2042, risk (+) gebe sayısı 188, amniyosentez-kordosentez yapılması teklif edilen gebe sayısı 360, amniyosentez-kordosentez yapılan gebe sayısı 95 olmuştur. Toplam 317 gebeye amniyosentez-kordosentez yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Üçlü tarama testi yapılan, test pozitifliği saptanan, AS/KS teklif edilen AS/KS yapılan gebelerin yıllara göre dağılımları.

Tablo 2. Down sendromu saptanan vakaların üçlü tarama testine göre risk oranları

Hasta	Yaş	Risk	Hasta	Yaş	Risk
1	39	1/ 119	14	41	1/ 10
2	34	1/ 1600	15	43	>1/ 10
3	33	1/ 23	16	36	1/ 208
4	34	1/ 8.2	17	37	1/ 14
5	28	1/ 8.6	18	32	1/ 1200
6	38	1/ 243	19	44	1/ 16
7	38	1/ 110	20	32	1/ 96
8	38	1/ 375	21	26	1/ 19
9	29	1/ 52	22	42	>1/ 10
10	37	1/ 104	23	39	1/ 117
11	34	1/ 83	24	29	1/ 86
12	21	1/ 2000	25	36	>1/ 10
13	39	1/ 13	26	23	1/ 159

Çalışmanın ilk iki yılında amniosentez-kordosentezi kabul etme oranı %19.8 iken, son yıl bu oran %28'e çıkmıştır. Amniosentez-kordosenteze bağlı fetal ölüm olduğu düşünülen dört vaka olmuştur ve invazif girişime bağlı fetal kayıp oranı %1.26 olarak belirlenmiştir.

Toplam 7918 gebenin 655'inde üçlü tarama testinde risk oranı 1/270 ve üzerinde bulunmuş, Down sendromu açısından risk (+) olarak kabul edilmiştir. Risk (+) kabul edilen 655 gebeden 22'sinde Down sendromu saptanmıştır. Down sendromu riski (+) olarak bulunan 22 gebeden beşi amniosentezi reddetmiş ve Down sendromlu bebek sahibi olmuştur. Down sendromlu dört gebelik ise risk (-) gruptan çıkmıştır (Tablo 1). Down sendromu saptanan 26 vakanın üçlü tarama testindeki risk oranları Tablo 2'de görülmektedir.

Tablo 3. Üçlü tarama testi sonuçlarına göre sensitivite, spesifisite, (+) ve (-) prediktivite değerleri

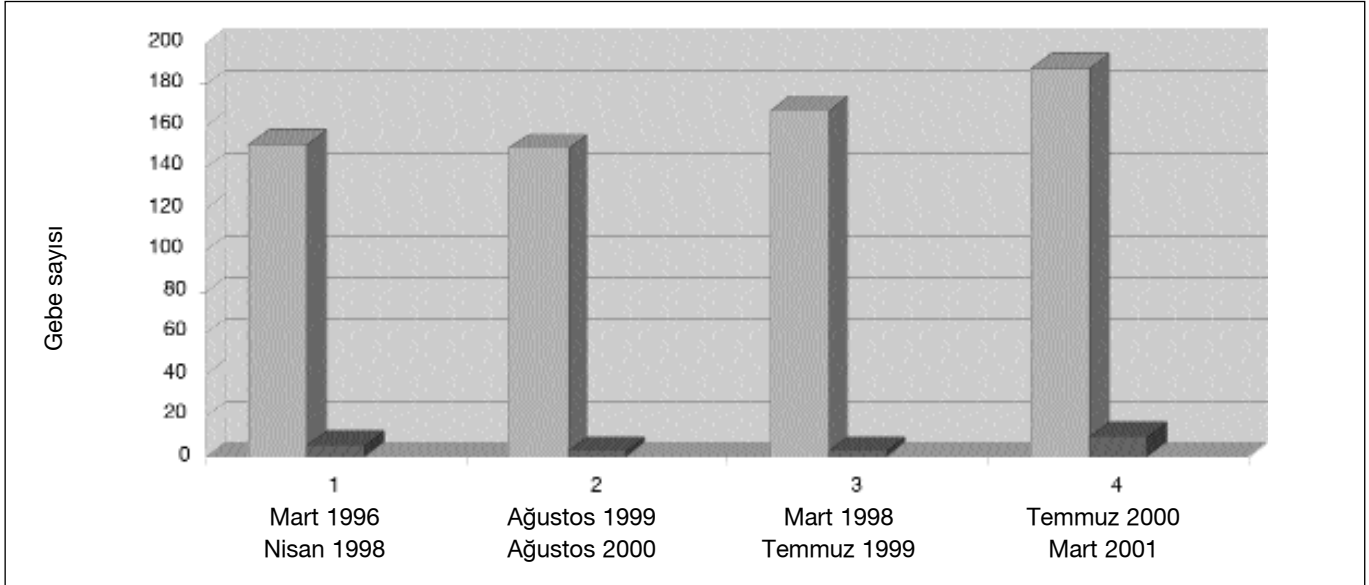
	Tüm vakalar	<35 yaş	≥35 yaş
Sensitivite	%84.61	%75	%92.85
Spesifisite	%92	%95	%72
(+) Prediktivite	%3.35	%2.52	%4.34
(-) Prediktivite	%99.94	%99.95	%99.86

Otuz gebelikte intrauterin fetüs ölümü olmuş ve bunların ancak beşine ailenin rızasıyla karyotip incelemesi yaptırılmıştır. Karyotip incelemesi yaptırılan fetuslarda kromozom anomalisine rastlanmamıştır.

Otuz beş yaşın altındaki 6893 gebenin 356'sı Down sendromu açısından riskli olarak belirlenmiş ve bunların dokuzunda Down sendromu saptanmıştır. Risk (-) olarak değerlendirilen 6537 gebeden üçü Down sendromlu bebek doğurmuştur. Otuz beş yaşın üstündeki 1025 gebeden 299'unda risk (+) olarak belirlenmiş ve bu gruptan 13 gebelikte Down sendromu saptanmıştır. Riski (-) olarak belirlenen 726 gebeden birinde Down sendromu saptanmıştır. Test pozitifliği ve gerçek pozitiflik saptanan gebelerin yıllara göre dağılımı Şekil 2'de gösterilmiştir.

Tüm grupta 655 gebelik riskli çıkmış, test pozitifliği %8.2 bulunmuştur. Otuz beş yaşın altında test pozitifliği %5.1 bulunurken 35 yaşın üzerinde %29'a ulaşmıştır.

Down sendromu açısından testin duyarlılığı tüm grupta %84.61, 35 yaş altında %75, 35 yaşın üzerinde %92.85 olarak bulunmuştur. Testimizin özgüllüğü tüm grupta %92, 35 yaşın altında %95, 35 yaşın üstünde %72 olarak saptanmıştır. Pozitif ve negatif kestirim değerleri ise sırasıyla tüm



Şekil 2. Test pozitifliği ve gerçek pozitiflik saptanan gebelerin yıllara göre dağılımı.

grupta %3.35, %99.94, 35 yaşın altında %2.52, %99.95, 35 yaşın üstünde ise %4.34, %99.86 bulunmuştur (Tablo 3).

Yalancı (+)'lik oranı tüm grupta %8, 35 yaşın altında %5, 35 yaşın üstünde ise %28 gibi yüksek bir değer olarak hesaplanmıştır.

Tartışma

Down sendromu 21. kromozomun tümünün ya da bir parçasının trizomisidir. En çok görülen kromozom anomalisi olup bu hastalarda değişen derecelerde mental retardasyon, kardiyak anomaliler ve diğer sistemlere ait birçok bozukluk görülmektedir. Sekiz yüz elli canlı doğumda bir görülmektedir Maternal yaş insidansı etkileyen en önemli faktör olup 20 yaşındaki canlı doğumlarda 1/1500 oranında görülürken, 45 yaşındaki canlı doğumlarda 1/28 oranında görülmektedir (1). ABD'de 1974 yılında Down sendromu 1/740 oranında görülürken 1997'de bu oran 1/504'e çıkmış ve 35-49 yaşlarında ki canlı doğum sayısında da %4.7'den %12.6'ya artış olmuştur (14). Otuz beş yaş üstü gebeliklerde Down sendromu riskinin arttığı bilinmesine karşın Down sendromlu bebeklerin %56.8'i, 35 yaşın altındaki annelerden doğmaktadır (12). Hem 35 yaşın altındaki riskli gebelikleri saptamak hem de 35 yaş üstü gebeliklerde yapılan amniosentez ve bununla bağlantılı fetal kayıp sayısını azaltmak için prenatal tarama testleri uygulanmaktadır. En yaygın kullanılan test ikinci trimesterde maternal serumda AFP, hCG, uE3 bakılması ile yapılan üçlü tarama testidir.

Üçlü tarama testi ile test pozitiflik oranı çalışmamızda %8.2 bulunmuştur ki, diğer çalışmalarda da bu oran %4-8.3 arasında değişmektedir. Zamanla üçlü tarama testi yaptırmak isteyen gebe sayımız arttıkça risk (+) gebe sayısında da artış olduğu gözlenmiştir. Çalışmanın ilk iki yılında amniosentezi kabul etme oranı %19.8 iken, son yıl bu oran %28'e çıkmıştır. Toplam 317 gebeye amniosentez/kordosentez (%4) ya-

pılmış ve amniosentez-kordosenteze bağlı fetal kayıp oranı %1.26 bulunmuştur ki diğer çalışmalardaki oranlarla benzerdir (14-18).

Üçlü tarama testi ile 35 yaş ve üzerinde Down sendromu saptama oranı %71-100, tüm yaş grupları için ise %48-91 arasında değişmektedir (15-17,19,20). Bu yayınlar belirtilen parametreler yönünden aralarında mukayese edilirken en önemli farkın kabul edilen risk sınırı (cut off değeri) olduğu göze çarpmaktadır. Haddow (15) ve Cheng (17) sırasıyla 1/190 ve 1/195'i kullanırken, Duric ve arkadaşları (21) çalışmalarında "cut off" değerini 1/100 aldıklarında sensitivitenin %75, "cut off" değerini 1/300 aldıklarında sensitivitenin %92 olduğunu bildirmişlerdir. Bunların dışındaki çalışmalarda ise "cut-off" değeri olarak 1/270 kullanılmıştır. Cheng ve arkadaşları "cut-off" değerinin değişik değerlerinde çalışmalarını değerlendirmişler, "cut-off" değerini 1/100 aldıklarında yalancı pozitiflik oranını %3, sensitiviteyi %82 bulurken, 1/220 aldıklarında yalancı pozitiflik oranını %7, sensitiviteyi %91 bulmuşlardır (17). Buradan da anlaşılacağı gibi sensitivite oranları artarken yalancı pozitiflik oranlarında da artış görülmektedir.

Özellikle son âdet tarihini net olarak hatırlamayan gebeler için, BPD (biparietal çap) ölçümü yapılarak hesaplanan gebelik haftaları bazı yayınlarda saptama oranını %58'den %67'ye çıkarmış ve yanlış pozitiflik oranını da %5.8'den %3.1'e düşürmüştür (22). Çalışmamızda gebelik yaşının belirlenmesinde USG incelemesi yapılmıştır.

Çalışmamızda saptanan 26 Down sendromlu gebenin 12'si 35 yaşın altında, 14'ü ise 35 yaş ve üzerindeki grupta yer almıştır. Otuz beş yaş altı risk (+) grupta 9 Down sendromlu gebe saptanırken, üç Down sendromlu gebe risk (-) gruptan çıkmıştır. Otuz beş yaş ve üstündeki risk (+) grupta 13 Down sendromlu gebelik saptanırken bir gebelik risk (-) gruptan çıkmıştır. Böylece tüm grupta %84.6, 35 yaş altında %75, 35

yaş üstünde %92.85 saptama oranı bulunmuştur ki bu değerler literatürle uyumludur. Otuz beş yaş üstünde yalancı pozitiflik oranı %28, 35 yaş altında %5, tüm grupta %8 olarak bulunmuştur. Tüm grup için bulunan %8 yalancı pozitiflik değeri literatürde belirtilen %3.2-5.8 değerine göre (19) yüksek çıkmıştır. Birçok çalışmada yalancı pozitiflik oranı 25 yaş altında %2 bulunurken, 30 yaşında %5'e, 35 yaşında %13'e ve 40 yaşında %41'e yükselmiştir (15,19,20,23). Çalışmamıza başladığımız 1996 yılında iki yıllık periyotta 1644 gebe tarama testi yaptırmak için başvururken, gebe sayısı Nisan 1998-Temmuz 1999'da 1741'e, Ağustos 1999-Temmuz 2000'de 2491'e, Ağustos 2000-Mart 2001'de 2042'ye çıkmıştır. Çalışmamızın başlangıcında, 1996-1998 yıllarında, Down sendromu saptama oranımız tüm vakalarda %75, yalancı pozitiflik oranımız %8.8, test pozitifliğimiz %9.1 bulunmuştur (24). Başlangıç çalışmamızda daha çok 35 yaşın üstündeki, diğer merkezlerden sevk edilen hastalar test yaptırmak için başvururken, hasta sayımızın daha da artmasıyla her yaştan, her kesimden gebeler taranmış ve saptama oranlarımız artmış, yalancı pozitiflik ve test pozitiflik oranlarımızda da azalma olmuştur. Hasta sayımızın daha da artmasıyla saptama oranlarımızın artacağı, yalancı pozitiflik oranlarımızda da azalma olacağı düşüncesindeyiz.

Bu veriler de göstermektedir ki halkımızı tarama testleri konusunda bilgilendirdiğimiz takdirde prenatal tarama testlerini yaygınlaştırmak ve anomalili bebekleri erken dönemde saptamak mümkün olacaktır.

Yorum

İkinci trimester maternal serum Down sendromu taraması iyi kurulmuş, yaygın kullanılan bir tarama programı olup Türk gebe popülasyonunda 1/270 risk oranında üçlü tarama testinin sensitivitesi %84.61, spesifitesi %92, (+) prediktivite değeri %3.35, (-) prediktivite değeri %99.94, yalancı pozitiflik oranı %8, test pozitiflik oranı %8.2 bulunmuştur. Bu sonuçlarla ve cazip maliyeti ile toplumumuz için iyi bir tarama testi olduğu söylenebilir.

Teşekkür

Bu çalışma 1997 yılında DPT-SSK Genel Müdürlüğü, 1998-2001 yıllarında DPT-SSK Genel Müdürlüğü tarafından 97K120010 numaralı proje ile Düzen Laboratuvarlar Grubu tarafından desteklenmiştir.

Kaynaklar

1. Mutton DE, Alderman E, Bobrow M. Analysis of national register of Down syndrome in England and Wales: trends in prenatal diagnosis. *Br Med J* 1993;306:431-432.
2. Wald NJ, Cuckle HS, Demsem JW, Nanchahal K, Royston P, Chard T, et al. Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. *BMJ* 1988;297:883-887.
3. Wenstrom KD, Owen J, Chu DC, Boots L. Prospective evaluation of free B-subunit of human chorionic gonadotropin and dimeric inhibin A for aneuploidy detection. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:887-892.
4. Wise J: Nuchal test detects 80% of Down's syndrome pregnancies. *BMJ* 1998;317:368.
5. Wald NJ, George L, Smith D, Dersem JW, Petterson K: Serum screening for Down's syndrome between 8 and 14 weeks of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:407-412.
6. Aitken DA, Wallace EM, Crossley JA, Swanston IA, Van Pareren Y, Van Maarle M, et al. Dimeric inhibin A as a marker for Down's syndrome in early pregnancy. *N Engl J Med* 1996;33:1231-1236.
7. Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome based on tests performed during the first and second trimesters. *N Engl J Med* 1999;341:461-467.
8. Hsu JJ, Spencer K, Aitken DA, Crossley J, Choi T, Ozaki M, et al. Urinary free beta hCG, beta core fragment and total estriol as a marker of Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 1999;19:146-158.
9. Cole LA, Shahabi S, Oz UA, Rinne KM, Omrani A, Bhado-Singh R, et al. Urinary screening tests for fetal Down syndrome: II Hyperglycosylated hCG. *Prenat Diagn* 1999;19:351-359.
10. Cuckle HS, Canick JA, Kellner LH. Collaborative study of maternal urine beta-core human chorionic gonadotropin screening for Down syndrome. *Prenat Diagn* 1999;19:911-917.
11. Benn PA, Rodis JF, Beazoglou T. Cost-effectiveness of estimating gestational age by ultrasonography in Down syndrome screening. *Obstet Gynecol* 1999;94:29-33.
12. Beazoglou T, Heffley D, Kyriopoulos J, Vintzileos A, Benn P. Economic evaluation of prenatal screening for Down syndrome in the USA. *Prenat Diagn* 1998;18:1241-1258.
13. Cuckle HS, Wald NJ, Thompson SG. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:387-402.
14. Egan JF, Benn P, Borgida AF, Rodis JF, Campbell WA, Vintzileos AM. Efficacy of screening for fetal Down syndrome in the United States from 1974 to 1997. *Obstet Gynecol* 2000;96:979-985.
15. Haddow JE, Palomaki GE, Knight J, Williams J, Pulkinen A, Canick JA, et al. Prenatal screening for Down's syndrome with use of maternal serum markers. *N Engl J Med* 1992;327:588-593.
16. Kellner LH, Weiss RR, Weiner Z, Neuer M, Martin GM, Schulman H et al. The advantages of using triple-marker screening for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:831-836.
17. Cheng EY, Luthy DA, Zebelmann AM, Williams MA, Lieppman RE, Hickok DE. A prospective evaluation of a second trimester screening test for fetal Down syndrome using maternal serum alpha-fetoprotein, hCG, and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 1993;81:72-77.
18. O'Connell MP, Holding S, Morgan RJ, Lindow SW. Biochemical screening for Down syndrome: patients' perception of risk. *Int J Gynecol Obst* 2000;68:215-218.
19. Burton BK, Prins PS, Verp MS. A prospective trial of prenatal screening for Down syndrome by means of maternal serum AFP, hCG, uE3. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:526-530.
20. Wald NJ, Kennard A, Densen JW, Cuckle HS, Chard T, Butler L. Antenatal maternal serum screening for Down's syndrome: results of a demonstration project. *BMJ* 1992;305:391-394.
21. Duric KH, Skrabin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E. The triple marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Repr Biol* 2000;88:49-55.
22. Cuckle HS, Wald NJ. The effect of estimating gestational age by USG cephalometry on the sensitivity of AFP screening for Down syndrome. *Br J Obst Gynaecol* 1987;94:274-276.
23. Philips OP, Elias S, Shulman LP, Andersen RN, Morgan CD, Simpson JL. Maternal serum screening for fetal Down syndrome in women less than 35 years of age using alpha-fetoprotein, hCG and unconjugated estriol: a prospective 2-year study. *Obstet Gynecol* 1992;80:353-358.
24. Çakmak FN, Kapuğası A, Aycan Z, Pata Ö, Kandemir Ö, Dölen İ, ve ark. Üçlü tarama testi ile nöral tüp defekti ve Down sendromu riskinin değerlendirilmesi. *Biyokimya Dergisi* 1999;1:18-25.