

I. ve II. Trimester Down Sendromu Doğum Öncesi Tarama Testi Karşılaştırması

FIRST AND SECOND TRIMESTER DOWN'S SYNDROME PRENATAL SCREENING: A COMPARISON

Ahmet DURSUN*, Şefik GÜRAN**

* Yrd.Doç.Dr., Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD., ZONGULDAK

** Doç.Dr., GATA Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, ANKARA

Özet

Down sendromu en sık görülen kalıtsal mental retardasyon sebebi olup her 700 canlı doğumda bir görülür. Toplumda sık rastlanması ve doğum sonrası karşılaşılan problemler nedeni ile prenatal tanı önemlidir. Kesin tanı sitogenetik olarak trizomi 21'in gösterilmesi ile konulsa da günümüzde biyokimyasal tarama testleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Down sendromu için II. trimester tarama testi bugün birçok merkez tarafından rutin olarak kullanılan bir testtir. Ancak testin başarısı, testin özgünlüğü ve hassasiyeti, tarama testinin kabulü ve teşhis testlerine razı olmaktan geçmektedir. Bu aşamada yapılan tarama testinin sakıncası ise etkilenmiş gebeliklerin geç (genellikle hamileliğin 18-20. Haftalarında) sona erdirilmesi zorunluluğudur. Anne yaşı + "intact human chorionic gonadotrophin" + "alfa-feto protein" markerları (belirteç) kullanılarak varılan sonuç, %5'lik yanlış pozitif değer için oldukça sınırlıdır. Son yıllarda I. trimester Down sendromu tarama testinin II. trimestere oranla daha başarılı olabileceği ileri sürülmektedir. I. trimester'deki fetal 'nuchal translucency' (FNNT) ölçümü ve serum belirteçlerinin testin tarayabilirliğini ciddi anlamda arttırabildiği öne sürülmüştür. Ancak I. trimester Down sendromu tarama testi bugün rutine girmemiş, çoğu rapor retrospektif hazırlanmış ve klinik pratikte geniş anlamda kullanılmamıştır. Aynı zamanda, I. trimesterde kullanılan belirteçler için zaman sınırlaması mevcuttur ve ancak hamileliğin belli bir döneminde test uygulanabilir. Yazımız, I. ve II. trimester Down sendromu tarama testlerini karşılaştırmak ve avantaj ve dezavantajlarını ortaya koymak için hazırlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, Tarama testi, hCG, Alfa-fetoprotein, FNNT

T Klin Tıp Bilimleri 2003, 23:180-184

Summary

Down's syndrome is one of the leading reason of hereditary mental and motor retardation and the frequency of trisomy 21 which represents the vast majority of affected individuals is 1 in 700 live birth. The prenatal diagnosis is important because of the frequency of this syndrome and the social problems they face after-birth. The risk of having a child with trisomy increases with maternal age. Efforts have been made to identify those at risk of carrying affected fetuses by means of karyotyping. Several biochemical measurements, such as alpha-feto protein, unconjugated estriol and human chorionic gonadotrophin found to be correlated with accuracy of trisomy. Low alpha-feto protein and estriol levels and a high human chorionic gonadotrophin level in maternal serum re associated with fetuses of Down's syndrome. In recent years, it has been suggested that first trimester screening may have a higher detection efficiency than second trimester screening. A combination of nuchal translucency measurement and maternal serum markers (pregnancy associated plasma protein A and free β - human chorionic gonadotrophin) could result in significant improvement in Down's syndrome detection. However, first trimester screening is not yet routine. Most reports are retrospective and it has not been used widely in clinical practice. The markers in first trimester screening also have time limitation that one can only perform the tests in certain time of the pregnancy. This review has been prepared to compare these two screening test and to put forward the advantages and disadvantages.

Key Words: Down's Syndrome, Screening, hCG, Alfa-fetoprotein, FNNT.

T Klin J Med Sci 2003, 23:180-184

Down sendromu en sık görülen kalıtsal mental retardasyon sebebidir ve her 700 yenidoğanda bir görülür (1). Düşük materyalinde yapılan sitogenetik çalışmalarda bu oran daha yüksek bulunmaktadır ve olguların yaklaşık %60'ı doğum öncesinde kaybedilmektedir (2). Down sendromu anne yaşı ile yakından ilgilidir. 35 yaşında 16 haftalık gebe bir kadın için 1:300 olan risk, 45 yaşında ve aynı haftalık hamile bir kadın için 1:22 ye kadar yükselmektedir (1).

Down sendromunda hemen hemen bütün organlar etkilenmekle beraber, mental retardasyon (%100 ve çoğunlukla IQ 50 nin altındadır), gelişme geriliği (%99), mongoloid surat yapısı (%90), palpebral fissür (%86), brakisefali (%75), epikantus (%67), düz kısa burun yapısı (%53), büyük dil (%41), konjenital kalp rahatsızlıkları (%40-60) en sık görülen anomalilerdir (3).

Sitogenetik olarak, trizomi 21'lerin %80'i I. mayoz bölünmedeki (non-disjunction) ve %15'i II mayoz

bölünmedeki bir hatadan meydana gelir ve bu olguların % 85'inde ekstra 21 kromozomu anneden aktarılır. Vakaların yaklaşık %4'ü anne ya da babada bulunan bir balans translokasyon sonucu ortaya çıkar. Geriye kalan %1'lik bölümü ise mitoz bölünme sırasında (non-disjunction) sonucu oluşabilir (1).

Down sendromlu bir çocuk dünyaya getirme riski istatistiksel olarak ileri anne yaşı ile ilintilidir. Ancak yine de her üç Down sendromlu çocuktan iki tanesini risk grubunda olmayan bir anne tarafından dünyaya getirildiği de unutulmamalıdır (2).

Prenatal Tanı

Doğum öncesi tanı amaçlı ilk amniosentez 1966 yılında yapılmış ve ilk kromozomal trizomi 21 ise 1969'da bulunmuştur (1). Bugün hamileliğin 14-16. haftaları arasında yapılan amniosentez materyalinden kromozom analizi Down sendromunun kesin tanı yöntemidir. Ayrıca koryonik villus örnekleme hamileliğin daha erken safhalarında yapılabilmekte olup Down sendromunun tanısının daha erken konulabilmesinde kullanılmaktadır (1).

Her iki girişim de invazif (anneye ve bebeğe zarar verebilecek girişim) tetkiklerdir. Uygulayan kişinin becerisine bağlı olarak belli bir enfeksiyon, kanama ve düşük riski vardır. Arkasından uygulanan genetik tetkikler uzun süreli ve zor tetkiklerdir. Bu nedenle günümüzde her hamileye önerilmesi olanaksızdır. Bu da özgünlüğü ve hassasiyeti yüksek, anneye ve bebeğe zarar verebilecek girişim olmayan prenatal tanı yöntemleri gerekliliğini ortaya koymaktadır. Bu yüzden anne yaşından başka risk faktörlerinin bulunması ve en yüksek hassasiyet yüzdesi ile anneye ait riskin hesaplanması gerekmektedir. Bugün birçok merkezde doğum öncesi tarama testleri II. trimesterde başarı ile uygulanmaktadır.

Yakın geçmişte, yukarıda sayılan uygulamaların ani düşük riskini azaltmak ve annenin yaşından başka risk faktörlerini tanıya ekleyebilmek için anne kanından elde edilebilen biyokimyasal belirteçler bulunarak kullanılmaya başlanmıştır. Hamileliğin 15-20 haftaları arasında tarama parametreleri olarak kullanılmaya başlanan II. trimester tarama testinin avantajları:

1. Tarama testi yaş gözetilmeksizin bütün anne adaylarına önerilebilmektedir.
2. Tarama testi ileri yaş sebebi ile risk altındaki annelerin riskini azaltabilir. Böylece, bebek sahibi olmak için son şansını kullanan bir annenin anneye ve bebeğe zarar verebilecek bir girişimden kaçınması sağlanabilir.
3. Düşük yanlış pozitif değere karşılık yüksek hassasiyet sağlanabilir.

I. ve II. Trimesterde Biyokimyasal Tarama

Alfabetoprotein (AFP), 1984 yılında Merkatz ve arkadaşları tarafından ilk bulunan doğum öncesi tarama testi belirteçidir (4). Daha sonra Bogart ve arkadaşları, insan koryonik gonadotropin (hCG) hormon konsantrasyonunun Down sendromlu bebek taşıyan anne adayları kanında normalden çok yüksek bulunduğunu ortaya koymuştur (5). 1988 yılında, bu belirteçlerin kombinasyonunun, tek tek kullanıma göre daha başarılı olduğu ortaya çıkmıştır (6).

Bugün çoğu merkez, anne yaşı+AFP+hCG kombinasyonunu II. Trimester tarama testi olarak kullanmaktadır. Bazı merkezler non-konjuge östriolü de bu kombinasyona dahil etmektedir. Bugün II. trimester üçlü tarama testi %5'lik yanlış pozitif değere karşılık %61-64 özgünlüğe sahiptir (7).

II. trimester tarama testindeki düşük özgünlük, yakın geçmişte daha yüksek özgünlüğe sahip belirteçler arama gereğini doğurmuştur. 1990'da Macri ve arkadaşları hCG hormonunun serbest beta alt ünitesinin (free β subunit), hCG'ye göre daha etkin bir belirteç olduğunu belirtmiş, aynı grup 1993'de, Down sendromlu hamilelerdeki serbest beta alt ünitenin hCG'ye oranla I. trimesterde iki kattan daha fazla arttığını göstermişlerdir (8,9).

1994'de Macintosh ve arkadaşları plesantada üretilen bir glikoprotein olan ve Down sendromunda normalden düşük düzeyde bulunan "hamilelik plazma protein A" (PAPP-A)'nın I. trimesterde yararlı bir maternal serum Down sendromu belirteci olacağını yayınlamışlardır (10). Bununla birlikte 1992 yılında, Nicolaidis ve arkadaşları fetusa ait 'nuchal translucency' ile kromozomal anormallikleri arasında ilişki olduğunu savunmuştur. Bu grup 1994'de, 10-14 haftalık ve tek fetus taşıyan gebelerde yaptıkları çalışma ile Down's sendromundan etkilenmiş bebeklerin %84 ile etkilenmemişlerin %4.5'inde 'nuchal translucency'nin 2.5-3 mm' den daha fazla olduğunu belirlemişlerdir(11,12).

Böylece, PAPP-A ölçümü+Free- β hCG ölçümü+'nuchal translucency' ölçümü ile 10-13. hamilelik haftalarında yeni bir tarama testi ortaya konmuştur. Yapılan çalışmalarda bu üçlü tarama testinin %5 yanlış pozitifliğe karşı, özgünlüğünün %80'e çıktığı gösterilmiştir (13).

I. ve II. Trimester Belirteç Performansları Karşılaştırması:

Down sendromunda II. trimester anne kanından bakılan AFP düzeyi yaklaşık 1/4 oranında azalmış bulunur. II. trimester etkilenmiş hamilelerdeki AFP düzeyi 0.72 MOM (multiples of the median)'dır (14). Halbuki düşük AFP düzeyi I. trimesterde de bulunmasına karşın daha az ayırıcıdır (15). I. trimester anne kanından bakılan AFP

düzeylerinin dağılımı hem geniş bir alanda olmakta hem de etkilenmiş ve etkilenmemiş hamileliklerdeki dağılımları birbiri ile örtüşmektedir. Bunun yanında II. trimesterde AFP, Down sendromunun yanında nöral tüp defektleri (NTD) içinde bir tarama belirteç olarak görev yaparken I. trimesterde NTD için bir test belirteci olarak kabul edilmemektedir (16).

Human chorionic gonadotrophin (hCG) glikoprotein yapısında bir hormondur II. trimesterde Down sendromlu gebelerde düzeyi etkilenmemişlere oranla yaklaşık iki kat artar (17). Etkilenmiş gebeliklerde hCG değerleri 2.03-2.18 MOM bulunurken aynı gebelerde serbest β -hCG düzeyi 2.3-2.41 MOM bulunmuş (18) ve serbest β alt ünitenin intakt hCG ye oranla daha ayırıcı bir belirteç olduğu kabul edilmiştir (18). Ne varki I. trimesterde serbest β hCG ikinci trimestere göre çok daha iyi bir belirteç iken, int hCG'nin tarama testi değeri nerede ise yok denecek kadar azdır (18).

Bir streoid hormon olan östriol (uE_3) II. trimester'de etkilenmiş gebeliklerde serbest kan düzeyi düşük olup 0.72-0.74 MOM'dur (19). uE_3 anne kan seviyesindeki düşüş AFP düşüşü ile kuvvetli bir ilişki içinde olup aynı gebeliklerde ikisinde seviyesi de aynı oranda yükselmekte ve düşmektedir. Bunun istatistiksel bir risk hesaplama olan tarama testi için hesaplamada, düzeyi değiştirici ve yanlış pozitifliği azaltıcı bir etkisi bulunmadığından, birçok araştırmacı uE_3 seviyesinin ölçümünü gereksiz görmektedir.ve uE_3 tarama testine katılmasının testin hassasiyetini arttırmadığına inanmaktadır. I. trimesterde de uE_3 seviyesi normale göre düşük olmasına rağmen, AFP düzeyi ile olan yüksek korelasyonu onu değersiz bir belirteç kılmaktadır (16).

Serbest β hCG hariç, II. trimester de kullanılan hiçbir belirteç, performansları bakımından, I. trimesterde belirteç olarak kullanılmaz.. Bu yüzden yeni belirteçler bulunması ihtiyacı doğmuştur.

Hamilelik plazma proteini A (PAPP-A) bulunan kuvvetli bir I. trimester belirteci olup glikoprotein yapısındadır. Hamileliğin yaklaşık 30 gününde anne kanında tespit edilebilir (15). Yalnız I. trimesterde kullanılabilen PAPP-A etkilenmiş hamilerde seviyesi 3 kat azalır (16). Etkilenmiş hamilerdeki 8. ile 13. haftalar arası ortalama PAPP-A düzeyi 0.23-0.50'dir (20). Hamileliğin 8. haftasından sonra anne kanında haftada yaklaşık %65 oranında yükselir ve 13. gebelik haftasından sonra belirteç olarak değerini yitirir. Bir çalışmada, PAPP-A değeri 11. gebelik haftasında 0.20 MOM iken 12. gebelik haftasında 0.35 MOM, 13. gebelik haftasında ise 0.65 MOM olmuştur (15). Bu yüzden değerlerin gebelik haftasına göre istatistiksel olarak düzeltilmesi gerekmektedir. Bununla birlikte etkilenmiş gebeliklerdeki PAPP-A değerleri %90 normalin altındadır (15).

Bir diğer I. trimester belirteci ise gebeliğe özgün β -1

Tablo 1. Trimester'lere göre marker performansları (multiples of the median, MOM) (14-22)

| MARKER | I. TRİMESTER | II. TRİMESTER |
|---------------------|---------------|---------------|
| AFP | ---- | 0.72 MOM |
| İnthCG | 0.97-1.40 MOM | 2.03-2.18 MOM |
| Serbest β hCG | 1.72-2.20 MOM | 2.30-2.41 MOM |
| UE_3 | 0.67 MOM | 0.72-0.74 MOM |
| PAPP-A | 0.23-0.50 MOM | 0.90↑ MOM |
| SP β 1 | 0.65 MOM | 0.91↑ MOM |

(SP β -1) proteini olup glikoprotein yapısındadır. I. trimesterde sinsityotrofoblastlardan salgılanan proteinin düzeyi Down sendromlu gebeliklerde yaklaşık 1/3 oranında düşüktür (21). Ne varki serum SP β 1 düzeyi PAPP-A'da olduğu gibi gebelik ilerledikçe yükselir ve normal düzeye ulaşır. Bir araştırmaya göre, SP β 1 5. ile 9. gebelik haftaları arasında (0.36 MOM), 10. ile 14. gebelik haftalarına (0.90 MOM) göre daha ayırıcı bir belirteçtir (21). I. trimesterdeki etkilenmiş gebeliklerdeki düzeyi 0.65-0.91 MOM seviyesindedir (Tablo 1).

Son dönemde I. trimesterdeki anne kanındaki FSH düzeyindeki azalmanın çok düşük seviyede de olsa tarama testinin hassasiyetini arttırmakta olduğu bildirilmiştir (22).

Etkileri ve taryabilirlilikleri tam netleşmemiş olan bir grup belirteçlerde, anne idrarında bakılan bazı belirteçlerdir. Bunlardan en başarılısı olarak kabul edilen β -hCG'nin Down sendromlu bebek taşıyan hamilelerde normale göre 3 kat artabildiği gösterilmiş (2.91 MOM) ve anne idrarındaki östriol belirteci ile birlikte olarak kullanıldığında % 80'lere varan tarama başarısına ulaştıkları savunulmuştur (23).

I. trimesterde kullanılan ve II. trimestre göre taryabilirliliğini arttıran en önemli fiziksel belirteç ise fetal 'nuchal translucency' (FNNT)(fetusun ultrason incelemesinde ense bölgesindeki seffaf yapının kalınlığı) ölçümüdür (11). Araştırmacılar bu belirtecin tek başına %5 yanlış pozitif sonuca karşılık %80'lere varan spesifitesi bulunduğunu savunmaktadır (12,20). Ancak FNNT için diğer I. trimester belirteçlerde olduğu gibi zaman kısıtlaması mevcuttur. Önerilen ölçüm haftası 11.gebelik haftası olduğu bildirilmiştir (24). Diğer önemli bir problem ise, ölçümün uygulamayı yapan kişi ile çok yakından ilgili olması, standardizasyonunun çok zor olmasıdır. Kilolu annelerde yanlış değerlerin elde edilmesi mümkün olabildiği gibi, bebeğin pozisyonu da bu ölçümü etkileyebilmektedir (24).

Etik Tartışma

Tarama testini kabul eden gebeler tarama testi süresince belli bir psikolojik travma ile karşılaşmaktadırlar. Test sonucu risk grubu içinde çıkan ancak sağlıklı bebek taşıyan gebelerin, invaziv bir yöntem olan amniosenteze ya

da koryonik villus örneklemesine maruz kalması ve komplikasyonlar ile bebeklerini kaybedebilecek duruma gelebilme tehlikesi olmalı anne adayını üzerinde psikolojik travmaya yol açabilmektedir.

Bir diğer problem ise tarama testine dahil edilen gebelerin, testin sonucu pozitif çıkması durumunda yapılabilecek girişimlerden ve bu girişim ve sonrasındaki laboratuvar işlemlerinden doğacak komplikasyonlar yüzünden aydınlatılmamaktadır. Sağlık biriminin testi önermesi sırasında, testin sonucunun pozitif olması halinde yapılacak olan ileri tetkikler ve komplikasyonları açısından da gebeyi bilgilendirmeleri gereklidir.

Bununla birlikte, yapılan tarama testi ve sonrasında doğabilecek herhangi bir girişimin her birey tarafından kabul edilemeyeceğini, bazı bireylerin inanç, bazı bireylerin ise yaş sebebi ile çocuğunu doğurmak isteyebileceği de akılda bulundurulmalıdır.

Son olarak Down sendromunun toplum içinde sayı olarak azalmasının toplumdaki yaşayan Down sendromluların değerinin azalacağı sonucunu da doğurabilmekte ve halen yaşamakta olan Down sendromluların toplumda istedikleri yeri bulamayacakları, onlara toplumdaki sayısal çokluklarından ötürü sağlanan olanakların artık sağlanmayacağı endişeleri de tartışılmaktadır (25). Bunun yanında, günümüzde sayıları çok az olan ve "nadir görülen" olarak adlandırılan hastalıklara sahip kişilerin, kendi hastalıkları için gerekli tedaviye yönelik araştırma yapılmamasının, hastalığın yeterince ticari olmadığı düşüncesine dayandığı da bilinen bir gerçektir. Bunlar göz önüne alındığında, Down sendromlu kişilerin sayılarının azalması ile kendilerinin toplumda daha değersiz kalacağı korkusunda, en az hastalık kadar evrensel bir korkudur. Kabul edilmelidir ki, 50 Down sendromlu bireye sahip bir kasabada özel bir okul açılması isteğinin karşılanması, 5 Down sendromlu hastanın bulunduğu bir kasabaya göre daha yüksektir.

İki Tarama Testinin Avantajları ve Handikapları

II. trimester Down sendromu doğum öncesi tarama

testi 2 ya da 3 belirteç kullanılarak bugün birçok merkezde başarı ile uygulanmaktadır. Ailenin 15. gebelik haftası ve sonrasında antenatal takip için kliniklere başvurarak başlattıkları bu tarama testi, I. trimester tarama testine göre %5 yanlış pozitif değere karşılık daha düşük bir özgünlüğe sahiptir. Ancak, tanısı konmuş bir Down sendromlu gebeliğin II. Trimesterde (yaklaşık 18-20. gebelik haftası) sonlandırılması anneye, hem psikolojik hem de fizyolojik olarak ağır bir travma olmaktadır.

Son yıllarda önerilen I. trimester tarama testi bu nedenle II. trimester tarama testine bir alternatif olabilir. Ayrıca I. trimester tarama testinde FNTT ölçümü bu tarama testi için başarıyı arttıran bir parametre olmuştur.

Bunun yanında, I. trimesterde uygulanan invazif tekniğin koryonik villus örneklemesi olması, direkt kromozom analizini mümkün kılmakta ve annenin maruz kalacağı stresi düşük düzeyde tutmaktadır.

Bunun ötesinde, annenin Down sendromlu bir fetus taşıyor olması olasılığında I. trimesterde, gebeliğin sonlandırılması için gerekli girişimler ve bu girişimlerin anne üzerindeki etkisi II. trimester ile karşılaştırıldığında çok daha az olmaktadır.

Ancak, I. trimesterde kullanılan belirteçlerin belirli bir zaman diliminde yapılabilmesi, kandaki değerlerinin gebelik haftası ilerledikçe yükselmesi büyük bir problem olarak I. trimester tarama testinin önünde durmaktadır. Bu testi düşünen ailelerin doktora 7-8. gebelik haftası gibi erken bir dönemde başvurması gerekmektedir. Aksi takdirde aynı merkezin I. trimester tarama testinin yanında II. trimester tarama testi yapabilir alt yapıya sahip olması gerekmektedir. Bu da bu testin maliyetini merkez için belli bir düzeyde arttırmaktadır (Tablo 2).

Ayrıca FNTT ölçümünün genelde ölçümü yapan doktora göre minimal de olsa değişiklik gösterdiği göz önüne alınmalı ve bu farklılığın risk hesaplamada ciddi farklar yarattığı da belirtilmelidir (12).

I. trimester tarama testinin bir diğer dezavantajı nöral tüp defekt taraması için herhangi bir değerinin olmamasıdır (16).

Tablo 2. Down Sendromu Tarama Testlerinin Maliyet ve Etki Karşılaştırılması (7, 11, 12, 20)

| | I. TRİMESTER | II. TRİMESTER |
|-------------------------|---|------------------------|
| Yanlış Pozitif Deger | %5 | %5 |
| Tarayabilirlik Derecesi | %75-80 | %65 |
| Labaratuvar Testi | Serbest β hCG, PAPP-A | AFP, int HCG |
| Masraf | Daha fazla | Daha az |
| Ultrasound (*) | FNTT ve gebelik haftası | Gebelik haftası ölçümü |
| Ek Program | Geç başvurmuş kadınlar için II. trimester tarama testi önerilmeli | ----- |
| NTD taraması | ----- | AFP düzeyi ölçümü |

(*) Ultrason analizinde I trimester Down sendromu tarama programında FNTT ölçümünün daha uzun süre gerektirdiği bu nedenle maliyetin daha fazla olduğu gözönüne alınmalıdır.

Bu nedenle hamile, II. trimesterde ayrıca AFP düzeyi ölçümü için çağrılmakta ve gebe çoğunlukla iki tarama testinin psikolojik ve fizyolojik yükünü taşımak zorunda kalmaktadır.

Sonuç olarak, II. trimester Down sendromu tarama her ne kadar I. trimester tarama testine göre daha düşük bir özgünlüğe sahip olsa da, genelde zamanlama, NTD tarayabilirliği ve uygulayıcılarının merkezlerde konuyla ilgili yeterli eğitime sahip olmaları nedeni ile bugün daha pratik görülmektedir. Tüm bu bulgular bize Down sendromunun yeni özgünlüğü ve hassasiyeti yüksek tarama testlerine olan ihtiyacı göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Connor J, Ferguson Smith MA. Essential Medical Genetics, Blackwell Scientific Publications. London, 1994; 7, 73, 114, 129, 222.
- Cheffins T, Chan A, Haan EA, Ranieri E, Ryall RG, Keane RJ, Byron-scott H, Scott H, Gjerde EM, Nguyen AM, Ford JH, Sykes S. The impact of maternal serum screening on the birth prevalence of Down's syndrome and the use of amniocentesis and chorionic villus sampling in South Australia. British Journal of Obstetrics and Gynaecology 2000; 107: 1453.
- Stedman's Medical Dictionary, counsaled by Murphy EA. Published by RR Donnelly & Sons Company. Baltimore, 1995; 1728.
- Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. Am J Obstet and Gynaecol. 1984; 148:7: 886.
- Bogart MH, Mitchell SG. Abnormal maternal serum chorionic gonadotrophin levels in pregnancies with Down' syndrome. Prenat Diagn. 1987; 7: 623.
- Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW, Nanchahal K, Royston P. Maternal serum screening for Down's syndrome in early pregnancy. BMJ. 1988; 297: 883.
- Cuckle HS, Wald NJ. Screening for Down's syndrome, prenatal screening and prognosis. Lilford R.J(etc.): Butterworths Publishing, London, 1990; 67.
- Macri JN, Katsuri RV, Krantz DA, Cook EJ, Moore ND, Young JA, Romero K, Larsen JW. Maternal serum Down's syndrome screening: Free β -protein is more effective marker than human chorionic gonadotrophin. Am J Obstet and Gynaecol. 1990; 163:1248.
- Macri JN, Spencer K, Aitken D, Garver K, Buchanan PD, Muller F, Boue A. First trimester free beta (hCG) screening for Down's syndrome. Prenat Diagn. 1993; 13:557.
- Macintosh MCM, Iles R, Teisner B, Sharma K, Chard T, Grudzinskas JG, Ward RHT, Muller F. Maternal serum human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plazma protein A, markers for fetal Down's syndrome at 8-14 weeks. Prenat Diagn.1994; 14:203.
- Nicolaides KH, Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in the first trimester of pregnancy. BMJ. 1992; 304:867.
- Nicolaides KH, Brizot ML, Snijders RJM. Fetal nuchal translucency thickness: ultrasound screening for fetal trisomy in first trimester of pregnancy. BJOG. 1994; 101:782.
- Pandya PP, Snijders RJM, Johnson SP, Brizot ML, Nicolaides KH. Screening for fetal trisomies by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10 to 14 weeks of gestation. BJOG. 1995; 102:957.
- Zeitune M, Aitken DR, Crossley JA, Yates JWR, Cooke A, Ferguson-Smith MA. Estimating the risk of a fetal autosomal trisomy at mid-trimester using maternal serum AFP and age: a retrospective study of 142 pregnancies. Prenat Diagn 1991; 2:847.
- Casal E, Fortuny A, Grudzinskas JG, Suzuki Y, Teisner B, Comas C, Sanllehy C, Ojuel J, Borell A, Soler A, Ballesta M. First trimester biochemical screening for Down's syndrome with the use of PAPP-A, AFP, and β -hCG. Prenat Diagn 1996; 16:405.
- Aitken DA, McCaw G, Crossley JA, Berry E, Connor JM, Spencer K, Macri JN. First trimester biochemical screening for fetal chromosomal abnormalities and neural tube defects. Prenat Diagn 1993; 13:681.
- Wald NJ, Densem JW, Smith D, Klee GG. Four marker serum screening for Down's syndrome. Prenat Diagn. 1994; 14:707.
- Spencer K, Noble P, Snijders RJM, Nicolaides KH. First trimester urine free-beta hCG, beta core and total oestriol in pregnancies affected by Down's syndrome: Implications for first trimester screening with nuchal translucency and serum free beta hCG. Prenat Diagn 1997; 17:525.
- Kellner L, Weiner Z, Weiss RR, Neuer M, Martin GM, Mueenuddin M, Bombard A. Triple marker versus AFP+free beta subunit in second trimester maternal serum screening for fetal Down's syndrome. Am J Obstet and Gynaecol 1996; 174:2:612.
- Wald NJ, Watt HC, Hackshaw AK. Integrated screening for Down's syndrome on the basis of tests performed during the first and second trimesters. New Eng J Med 1999; 341:461.
- Qin QP, Christiansen M, Nguyen TH, Sorensen S, Larsen SO, Pedersen BN. Schwangerschafts protein 1 (SP-1) as a maternal serum marker for Down's syndrome in the first and second trimesters. Prenat Diagn 1997; 17:101.
- Van Montfrans JM, Lambalk CB, Van Hooff MH, Van Vugt JM. Are elevated FSH concentrations in the pre-conceptional period a risk factor for Down's syndrome pregnancies? Hum Reprod 2001; 16: 1270.
- Spencer K, Noble P, Snijders RJ, Nicolaides KH. First trimester urine free beta hCG, beta core and total oestriol in pregnancies affected by Down's Syndrome: implications for first trimester screening with nuchal translucency and serum free beta hCG. Prenat Diagn 1997; 17:525.
- Bahado-Singh RO, Oz UA, Kovancı E, Deren O, Feather M, Hsu CD, Copel JA, Mahoney MJ. Gestational age standardised nuchal thickness values for estimating mid-trimester Down's syndrome risk. J Mat Fetal Med 2001; 8: 37.
- Tuffrey-Wijne I. The palliative care needs of people with intellectual disabilities: a case study. Int J Palliat Nurs 2002; 8(5):222-32.

Geliş Tarihi: 26.09.2002

Yazışma Adresi: Dr. Ahmet DURSUN
Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
ZONGULDAK
ahmet_dursun@hotmail.com