

## Gebelerde Down Sendromu Riskinin Tespiti

Down Sendromu (Trizomi 21 - Mongolizm) 700 canlı doğumdan 1'inde rastlanan en yaygın kromozom anomalisidir. Çocuklarda zeka ve gelişme geriliği, doğumsal anomaliler (kalp anomalileri, yemek borusunun tıkanıklığı), spesifik fiziksel özellikler ile karakterizedir. Down Sendromu (DS) ve diğer kromozomal anomalilerin riski her yaştaki gebeler için söz konusu olabilmekle birlikte, anne yaşının artması ile risk oranı da artar. Özellikle 35 yaş üzerindeki gebeler riskli grup kabul edilir.

Down Sendromu'nun doğum öncesi kesin tanısı için amniosentez ve koryon villus biyopsisi gibi invazif uygulamaların yapılması gereklidir. Bu girişimlere bağlı olarak çocuğun kaybedilme riski amniosentez için

%0.5-1.0, koryon villus biyopsisi için ise %1.5-2.5'tur. Bu nedenle bu girişimler tüm gebelere değil, ancak tarama testi sonucu riskli çıkan gruptaki gebelere önerilir.

Günümüzde bu amaçla DS riskini saptayan, gebeliğin ilk ve ikinci trimesterinde uygulanan tarama testleri kullanılmaktadır.

Unutulmamalıdır ki bu testler sadece bir **tarama testi** olarak kabul edilmelidir. Fetusun kromozom anomalili olduğunu hiçbir zaman kesin olarak göstermez. Sonuç hekim tarafından değerlendirilir ve yüksek riskli gruba giren gebelere gerekli görülür ise **kesin tanı için** amniosentez örneğinde veya koryon villus biyopsisinde kromozom analizi önerilir.

### I. Trimester Tarama Testleri

Gebelerde I. trimesterde (11-14 hafta) DS riskini tespit etmek için free beta-human chorionic gonadotropin (free  $\beta$ -hCG) ve pregnancy-associated plazma protein-A (PAPP-A) biyokimyasal parametreleri ve buna ilave olarak, fetusun ense kalınlığı (nuchal translucency (NT)) ölçümü kullanılmaktadır. Böylece DS riskini erken dönemde, yaklaşık %90 hassasiyetle tespit etmek mümkün olmaktadır.

I. trimester taraması, gebeliğin erken dönemlerinde ve çok yüksek hassasiyetle riski bildirmesi gebelerde Down tarama testlerine çok büyük avantajlar getirmiştir.

I. trimester biyokimyasal testlerinin konsantrasyonları gebelik yaşı (haftası) ile çok ilgili olduğu için, kesin gebelik yaşı ultrasonografi ile çok dikkatli saptanmalıdır.

Tarama Testleri	DR(%)	FPR(%)
Anne Yaşı	30 (veya 50)	5 (veya 15)
Anne Yaşı + free $\beta$ -hCG + PAPP-A	60	5
Anne Yaşı + fetal NT	75 (veya 70)	5 (veya 2)
Anne Yaşı + fetal NT + free $\beta$ -hCG + PAPP-A	90 (veya 80)	5 (veya 2)

**Tablo 1:** Anne yaşı ve I. trimester parametrelerinin tespit etme oranı

DR: 'Detection rate' (tespit oranı); FPR: 'False positive rate' (yanlış pozitiflik oranı) (7).

## Pregnancy-Associated Plasma Protein-A (PAPP-A)

PAPP-A, plasental trofoblastlar tarafından sentezlenir. Fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir (2). İlk kez Brambati ve arkadaşları anne serumunda PAPP-A ölçümünün ilk trimesterde fetal kromozom anomalisi taramasında yararlı olduğunu bildirmişlerdir. Normalde annenin serum PAPP-A seviyeleri ilk trimesterde hızla artar. DS'lu gebelerde ilk trimesterde PAPP-A

düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Sadece PAPP-A seviyeleri kullanılarak DS'lu gebelerin % 52'si (% 5 FPR) tespit edilebilir (2). Fakat bu değer ilk trimesterde ölçümün yapıldığı hafta ile oldukça ilgilidir. Çünkü 15. haftada bu parametrenin hassasiyeti azalır ve II. trimester gebelerde risk taramasında değeri yoktur.

## Free Beta-Human Chorionic Gonadotropin (free $\beta$ -hCG)

Free  $\beta$ -hCG seviyeleri DS'lu gebelerde, gebeliğin 8-14. haftaları arasında yükselir. Normalde maternal serum free  $\beta$ -hCG seviyeleri 8-10. haftalarda en yüksek

düzeylerine erişir. Free  $\beta$ -hCG seviyeleri anne yaşı ile birlikte kullanıldığında DS'lu gebelerin % 42'si (% 5 FPR) tespit edilebilir (2).

## Nuchal Translucency (NT)

1990'da, ilk kez Szabo ve Gelen I. trimester DS taramasında NT ölçümünün önemini bildirdi. Daha sonra Nicolaides ve arkadaşları anne yaşı ve kromozom anomalili aile hikayesi nedeni ile koryon villus biopsisi yapılan kadınlarda, fetal NT ölçümlerini tekrardan incelediler. Bunun sonucunda NT ölçümü için sabit bir cut-off değeri (3 mm) kullanıldığında, kromozom anomalilerin % 64'ünün tespit edilebildiği, normal karyotipli fetuslardan ise yalnızca % 4.1'inde benzer şekilde NT artışı olduğunu saptadılar (2,7).

NT ölçümü anne yaşı ile birlikte kullanıldığında DS'lu gebelerin % 75'i (% 5 FPR) tespit edilebilir (7).

Ultrasonografik ölçüm 10.-14. haftalar arasında yapılmalıdır. NT ölçümünün doğru yapılması riski çok büyük oranda etkilediği için ölçüm, bu konuda özel eğitim almış uzmanlar tarafından yapılmalıdır.

NT genişlemesinin veya ensel kistlerinin nedeni olan sıvı birikimi, aortik isthmus darlığı veya diğer kardiyovasküler defektler nedeniyledir. NT genişlemesindeki diğer açıklamalar ise lenfatik sistem gelişiminin gecikmesi veya anormalliyedir. Bu sıvı birikimi zamanla kendiliğinden rezorbe olacağı için II. trimesterde ortadan kalkabilir. Bu nedenle NT ölçümünün yalnızca belli gebelik haftalarında (10-14 haftalar) değeri vardır (2).

## II. Trimester Tarama Testleri

Down Sendromu tarama testi, 1980'lerin sonlarında 'üçlü test' olarak geliştirilmiştir. Test için anneden gebeliğin 15.-18. haftalar arasında alınan kan örneğinde,

maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP), unconjugate estriol (uE3) ve human chorionic gonadotropin (hCG) analiz edilir.

Parametre	DR(%)	FPR(%)
MSAFP	42.9	9.7
Total hCG	57.9	8.5
free $\beta$ -hCG	61.0	8.3
uE3	45.7	9.1
MSAFP + uE3	47.7	10.4
MSAFP + Total hCG	60.0	8.6
MSAFP + free $\beta$ -hCG	67.8	8.2
MSAFP + Total hCG + uE3	61.7	9.6
MSAFP + free $\beta$ -hCG + uE3	68.9	8.7

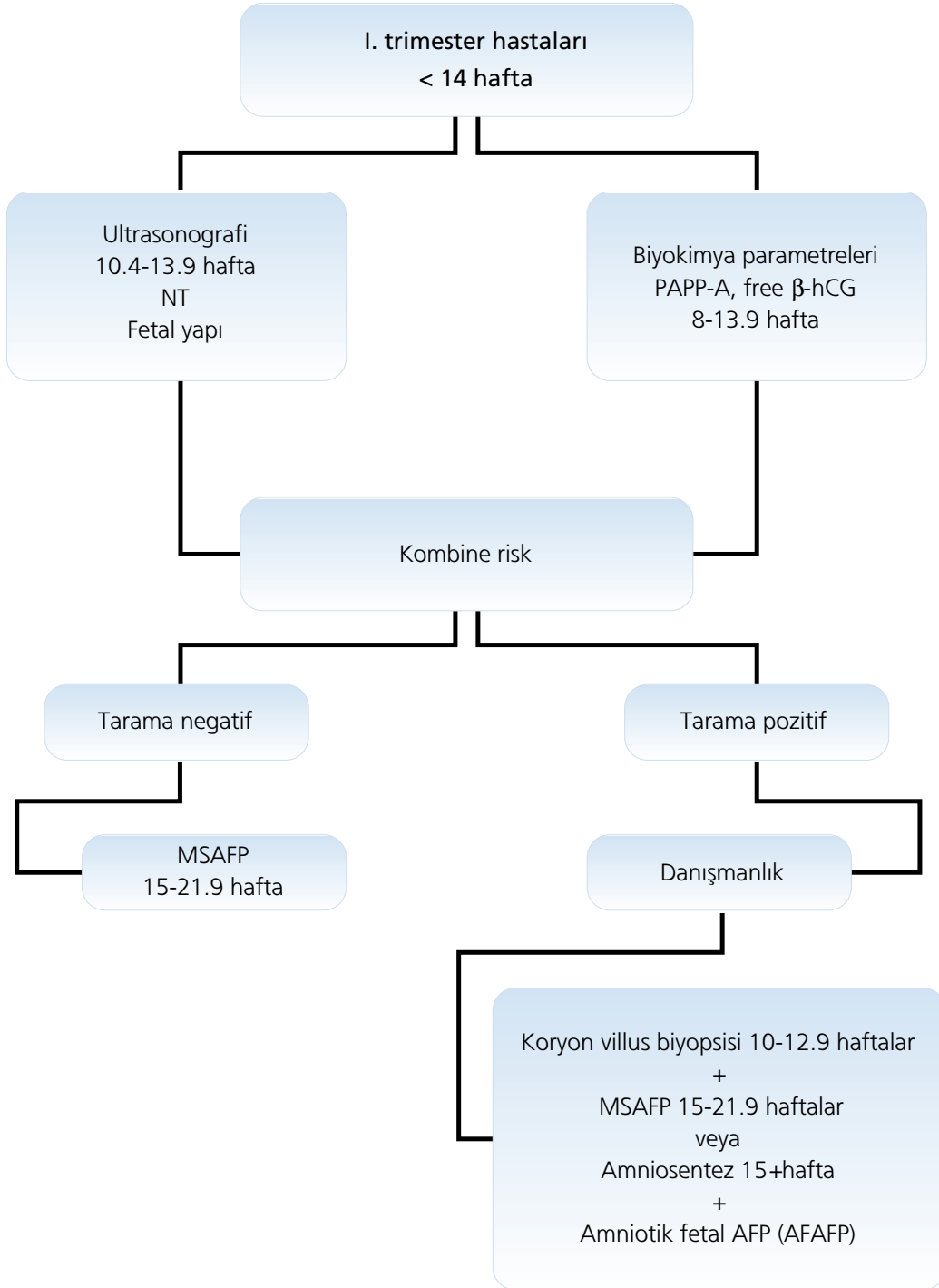
**Tablo 2:** Anne yaşı ve serum parametrelerinin çeşitli kombinasyonlarında tespit etme (detection rate (DR)) ve hatalı pozitiflik oranı (false positive rate (FPR)) (cut off:1:380) (5)

Bu biyokimyasal parametreler, anne yaşı ve gebelik haftası özel bir algoritmada değerlendirilerek DS riski yaklaşık % 60 hassasiyetle saptanabilir.

1990'ların ortalarından itibaren ise II. trimester DS tarama testi sadece iki biyokimyasal test; free  $\beta$ -hCG ve MSAFP ile **ikili test** olarak yapılmaya başlanmıştır. Total hCG yerine free  $\beta$ -hCG'nin kullanılması ile risk tespit oranı %60'lardan %70'lere çıkarılmıştır (Tablo

2). uE3'ün DS riskini tahmin etmede ek bir yararı yoktur, hatta ölçüm problemlerinden dolayı hatalı pozitiflik oranını artırmaktadır. Günümüzde II. trimester taraması için kullanılacak en etkin kombinasyon ikili (free  $\beta$ -hCG + MSAFP) protokoldür (3,4,5).

II.trimester taramasında DS riski yanı sıra nöral tüp defekti riski de AFP analizi ile saptanmaktadır (1).



Şekil 1: I. Trimester tarama protokolü

## Alfa-Fetoprotein (AFP)

Maternal serum alfa-fetoprotein (MSAFP) ölçümü, gebelerde açık nöral tüp defekti riskini tespit etmek için kullanılan bir parametredir. 1984 yılında Merkatz ve arkadaşları DS'lu ve diğer kromozomal anomalili gebeliklerde serum AFP seviyelerinin düşük olduğunu

göstermiştir (13). Fetusta AFP'nin biyolojik fonksiyonlarının ne olduğu ve anne serum AFP seviyelerinin niçin azaldığı tam olarak bilinmemektedir. Down Sendrom'u vakalarda fetus karaciğerinde AFP'nin sentezinde bir yetersizlik olduğu düşünülmektedir.

## Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

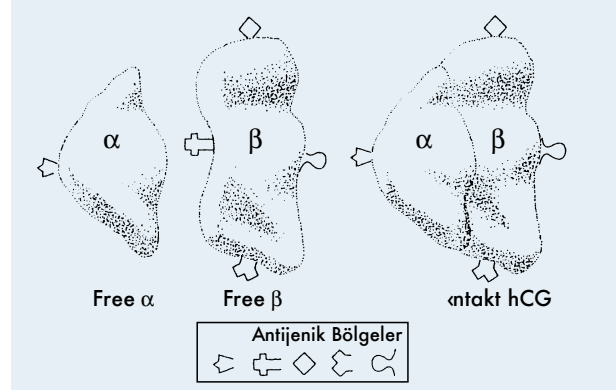
Bogart ve arkadaşları fetal DS varlığında anne serumunda hCG seviyelerinde yükseklik olduğunu bildirmişlerdir.

HCG; ovum fertilize olup uterus duvarına implante olduktan sonra plasenta tarafından üretilen bir glikoproteindir. İntakt hCG bir heterodimer olup, nonkovalent bağlanmış  $\alpha$ - ve  $\beta$ - alt ünitelerinden oluşur. Free  $\alpha$ - ve free  $\beta$ -proteinleri sinsityotrofoblastlarda üretilir. Serumda intakt hCG'ye ek olarak, free  $\alpha$ -, free  $\beta$ - ve yıkım ürünleri olan 'niced' hCG'de bulunmaktadır. İntakt hCG ve free  $\beta$ -hCG gebelerde 8-10 haftalar arasında en yüksek düzeylere ulaşır.

İntakt hCG'ye oranla free  $\beta$ -hCG ölçüm metodu daha hassastır. Ayrıca free  $\alpha$ -hCG'nin normal gebeler ile DS'lu gebeler arasındaki median değeri (intakt hCG:2.07 MOM, free  $\beta$ -hCG:2.64 MOM) dağılımı daha geniştir (4). Bu nedenlerle II. trimesterde free  $\beta$ -hCG'nin risk

tespit oranı intakt hCG'ye oranla daha yüksek, yanlış pozitiflik oranı ise daha düşüktür (Tablo 2) (4, 8).

Anne serumunda hCG konsantrasyonu fetal hidrops (ödem) ve kistik plasenta vakalarında da belirgin olarak artar.



Şekil 2: hCG molekülü ve alt ünitelerinin şematik gösterilmesi

## Unkonjuge Estriol (uE3)

Unkonjuge Estriol plasentada 16- $\alpha$ -OH-Dehidroepiandrosteron Sülfat molekülünden sentezlenir. Konsantrasyonu ikinci trimesterde hızla artar.

İlk kez Jorgansen ve Trolle fetal DS'lu annelerin idrarında estriol seviyelerinin normalden daha düşük olduğunu bildirmiştir. Daha sonraları yapılan araştırmalar DS'lu anne serumlarında uE3 seviyelerinin ikinci trimesterde düştüğü ve uE3'ün DS taramasında bir marker olarak kullanılabileceğini ortaya koymuştur.

Tarama çalışmalarında tek başına uE3'ün değeri yoktur. Ancak MSAFP ve hCG ile birlikte risk tayininde kullanılabilir.

Son yıllarda uE3'ün II. trimester DS riskini tahmin etmedeki katkısı tartışılmaktadır. Birçok araştırmacı uE3'ün DS tespit oranına etkisi olmadığını ve hatalı pozitiflik oranını arttırdığını tespit etmiştir (Tablo 3) (4, 8, 11) .

	AFP + HCG		AFP + HCG + uE3	
	Hatalı pozitiflik oranı (FPR)	Tespit etme oranı (DR)	Hatalı pozitiflik oranı (FPR)	Tespit etme oranı (DR)
Spencer'92	% 6.5	% 55	% 7.1	% 55
Crossley'93	% 5.0	% 56	% 5.0	% 53

Tablo 3: Spencer ve Crossley'in II. trimester taramasında uE3'ün etkisi ile ilgili çalışmaları.

Kellner ve arkadaşları ise, 1995'te aynı tarama protokollerini kullanan dataları analizleyerek, ikili ve üçlü tarama testlerinin karşılaştırmasını yayınlamışlardır

(Tablo 4). Bu yayında da açıkça görüldüğü gibi ikili test, üçlü taramadan %21 daha fazla tespit oranına sahiptir (3).

Protokol	Tarama yapılan hasta sayısı*	DS vaka sayısı	Hasta>35 yaş (%)		IFPR (%)	FPR (%)	DR (%)
			Etkilenmemiş	DS			
Üçlü test (AFP + uE3 + hCG)	112.466	177	6	33	6.2	4.5	62
İkili test (AFP + free $\beta$ -hCG)	120.097	149	6	20	5.9	4.4	75

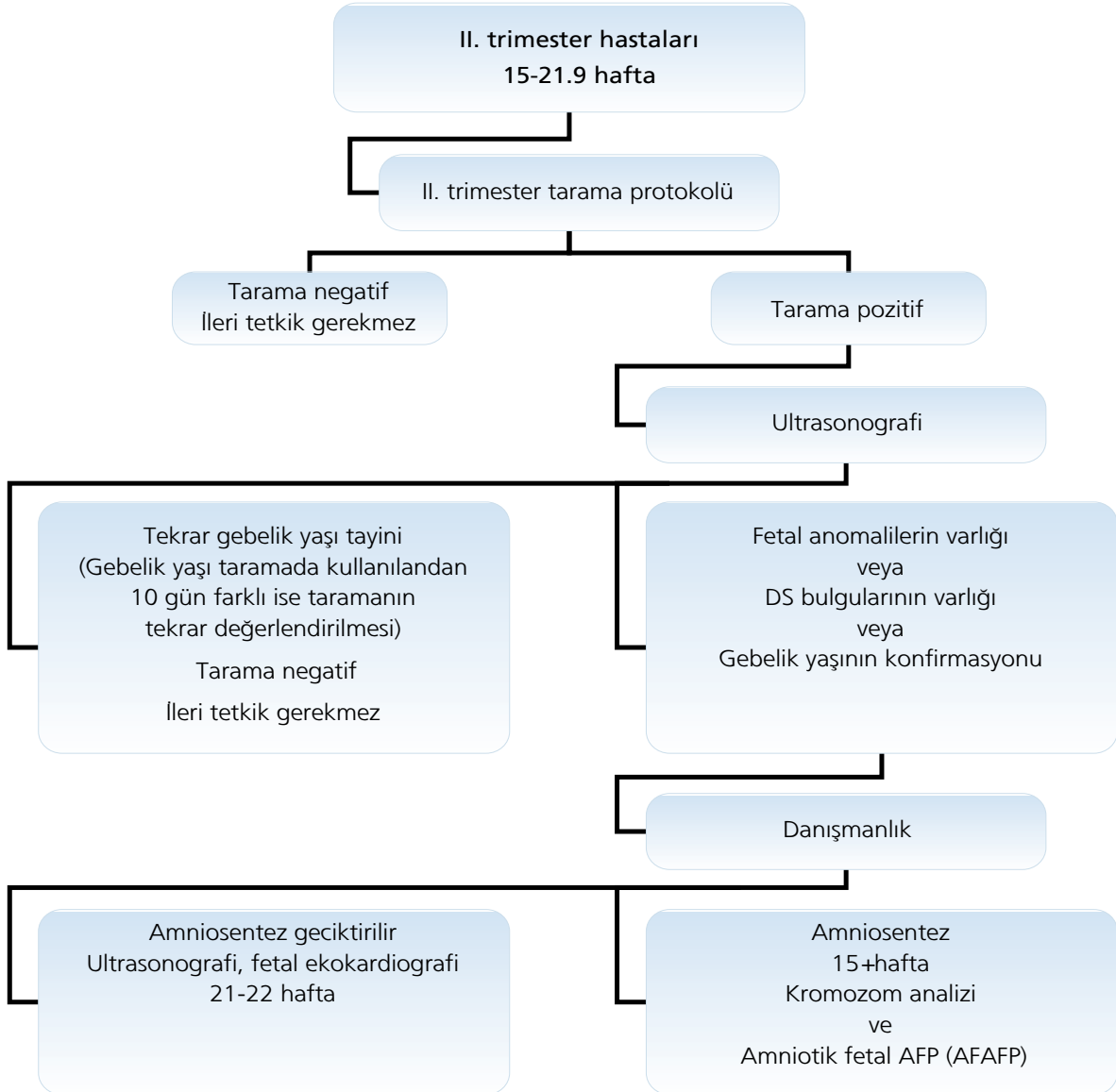
**Tablo 4:** DS tarama protokollerinin karşılaştırılması (3).

DS: Down Sendromu; IFPR: Initial false positive rate (baştaki hatalı pozitiflik oranı); FPR: False positive rate (hatalı pozitiflik oranı); DR: Detection rate (tespit etme oranı)

\*Dünyadaki 13 prospektiv çalışmanın metaanalizinden elde edilen data.

II. Trimesterde uE3'ün DS riskini tahmin etmede ek bir yararının olmaması ve hatalı pozitiflik oranını artırması nedeni ile yavaş yavaş kullanımı terk edilmektedir. Çoğu laboratuvar II. trimester DS taramasında sadece AFP ve free  $\beta$ -hCG biyokimyasal markerlerini kullanarak, ikili taramayı tercih etmektedir.

1996'da yapılan bir tespite göre İngilterede üçlü tarama protokolünü kullanan 67 tarama laboratuvarından sadece 6'sı üçlü protokole devam etmektedir. Diğer laboratuvarlar II. trimester DS taramasında ikili (AFP+ free  $\beta$ -hCG) protokolü kullanmaktadır (3).



**Şekil 3:** II.trimester tarama protokolü

# Tarama Protokollerinin Özellikleri

## Anne Yaşı ve Gebelik Yaşı

İlk defa Penrose 1933'te DS sıklığı ile anne yaşı arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır. 1970'lerde anne yaşı tek başına tarama testi olarak kullanılmış ve 35 yaş ile üzeri tüm gebelere amniosentez önerilmiştir. Böylece DS'lu vakaların yaklaşık % 20'si tespit edilebilmiştir. Son veriler DS'lu gebelerin yaklaşık yarısının 35 yaş ve üzerinde olduğunu göstermektedir (1). DS ve diğer kromozom anomalileri riski anne yaşı ile artmakta; gebelik yaşı ile azalmaktadır. Çünkü kromozomal anomalili gebeliklerin büyük bir kısmı spontan düşük ile sonuçlanmakta ve bunların hangi oranda olduğu kesin olarak belirlenmemektedir. Bu nedenle gebeliğin çeşitli dönemlerindeki DS prevalansı belirgin değildir (7).

Günümüzde maternal serum tarama testlerinde, her gebe için maternal yaş ve gebelik yaşına bağlı olarak "background" risk hesabı yapılır (Tablo 5, 6) (1,7).

Anne yaşı (yıl)	Doğumdaki risk
20	1:1527
25	1:1352
30	1:895
32	1:659
34	1:446
35	1:380
36	1:280
38	1:167
40	1:97
42	1:55
44	1:30
45	1:23

**Tablo 5:** Trizomi 21 için anne yaşı ve gebelik spesifik risk ilişkisi.

II. trimester taraması 15.-18. gebelik haftaları arasında yürütülmekle birlikte 22. gebelik haftasına kadar da değerlendirme yapmak mümkündür. Aynı parametreler kullanılarak 14. haftada da değerlendirme yapılabilir, fakat bu haftada MSAFP testinin nöral tüp defekti riskini ayırma gücü düşük olduğu için tercih edilmemelidir.

I. trimester taraması ise 11.-14. gebelik haftaları arasında uygulanır.

Optimal bir tarama için gebelik yaşının doğru tespit edilmesi çok önemlidir. Bu nedenle son adet tarihi yerine, ultrasonografik olarak tespit edilen gebelik yaşı kullanılmalıdır. 8.-11. haftalar arasında baş-popo mesafesinin (crown-rump length, CRL) ölçümü en iyi gebelik haftası tespitini sağlar. Hatta tarama testi pozitif çıkan hastalarda tekrar bir ultrasonografik araştırma yapılarak gebelik yaşı teyit edilmelidir. Taramada kullanılan gebelik yaşına göre fark saptanır ise, tarama yeni gebelik yaşına göre tekrar değerlendirilmelidir. Gebelik yaşı, taramada en büyük hata kaynaklarından biridir. Tablo 6'da DS riskinin saptanmasında gebelik yaşının doğruluğunun önemini gösteren veriler görülmektedir.

Gebelik yaşı		1. Vaka Risk 1:n	2. Vaka Risk 1:n
Hafta	Gün		
17	0	242	518
17	1	291	467
17	2	210	380
17	3	178	341
17	4	127	275
17	5	108	247
17	6	76	197
18	0	64	176

**Tablo 6:** Hastalar için 2. trimester riskinin doğruluğu üzerinde gebelik yaşının etkilerini gösteren örnekler.

**1. Vaka:** Yaş: 27.5. MSAFP: 0.72 MOM. uE3: 0.72 MOM, hCG: 2.00 MOM. Gebelik yaşı: 17 hafta 4 gün. DS riski: 1:127

**2. Vaka:** Yaş: 42.5. MSAFP: 1.00 MOM. uE3: 1.00 MOM. hCG: 1.00 MOM. Gebelik yaşı: 17 hafta 4 gün. DS riski: 1:275

## Biyokimyasal Analizleri Etkileyen Faktörler

DS taramasında, gebenin ırk ve ağırlığı biyokimyasal analiz konsantrasyonlarını etkileyen faktörlerdir ve bu faktörlere göre analitlerin konsantrasyonlarında düzeltme yapılması uygundur. Annenin sigara kullanımı, gebelik sayısı, in vitro fertilizasyon, intra-uterine inseminasyon,

fetusun cinsi, anne Rh kan grubu, diyabet, annenin Sistemik Lupus Eritamatosus hastalığı da analit konsantrasyonlarını etkiler. Fakat bu faktörlerin etkileri henüz iyi bir şekilde tanımlanmamıştır (1).

## DS'lu Çocuk Öyküsü

Önceki gebeliklerde DS'lu çocuk varlığı takip eden gebeliklerdeki riski çok büyük oranda artırmaktadır. Bu risk anne ve gebelik yaşı ile ilgili riskten % 0.75 daha yüksektir. Böylece DS'lu çocuk öyküsü olan 35 yaşındaki

12 haftalık bir gebenin riski 1:249'dan (% 0.40) 1:87'ye (% 1.15), 25 yaşındaki bir gebe için ise 1:946'dan (% 0.106) 1:117'ye (% 0.856) artar (7).

## İkiz Gebelikler

İkiz gebeliklerde DS riskinin tespiti problemlidir. DS prevalansı iyi bir şekilde tespit edilememiştir. Biyokimyasal parametrelerin (fetuslardan bir veya ikisinin de DS'lu olduğu durumlarda) beklenen konsantrasyonları bilinmemektedir. Sadece etkilenmemiş ikiz gebeliklerde maternal serum parametrelerinin konsantrasyonları

tekiz gebeliklere göre yaklaşık iki kat fazla gözlenmiştir. Buna göre ikiz gebeliklerdeki konsantrasyon tekiz gebelikte beklenen konsantrasyona göre düzeltilerek bir 'pseudo-risk' hesaplanabilir. Fakat bu kesin değildir ve tespit etme oranı tekiz gebelikler için olandan daha düşüktür (1).

## Diğer Kromozom Anomalileri

Fetal trizomi 18 (Edwards Sendromu) DS'undan sonra ikinci sıklıkta, Trizomi 13 ise üçüncü sıklıkla rastlanan kromozom anomalisidir. Bu gebelerde MSAFP, uE3, hCG, free  $\alpha$ -hCG ve PAPP-A konsantrasyonlarında düşüklük görülmektedir. Başlangıç protokolünde öncelikle bu parametrelerin seviyelerinin sabit cut-off değerlerinin altına düşmesi esasına dayanan bir yöntemle yüksek risk tespit edilir ve daha sonra Down Sendromu taramasındakine benzer bir model kullanılarak spesifik risk hesabı yapılır.

NT artışı, Trizomi 21 yanında diğer kromozom anomalilerinin de bir göstergesidir.

Seks kromozom anomalilerinden, fetal hidrops ile birlikte görülen Turner Sendromunda genellikle MSAFP, PAPP-A ve uE3'ün düşük, hCG'nin yüksek olduğu görülür. Fakat non-hidropik vakalarda bu dört parametre de normalden düşüktür.

Biyokimyasal parametrelerin çok düşük seviyeleri genellikle fetal ölümün işaretidir. Testlerin normal serum seviyeleri, plasentanın normal fonksiyonları ve gelişimi ile ilgilidir.

Düşük MSAFP seviyeleri fetal kayıplar; düşük uE3 fetal büyümede gerilik; yüksek hCG gebelik komplikasyonları; ve yüksek INH-A pre-eklempsi ile birlikte olabilir (1).

## Risk Hesabı Algoritması

Risk hesabı için ticari olarak üretilen software programları kullanılmaktadır. Bu paketler ile elde edilen riskin doğruluğu; pakette kullanılan testler, test metodları ve klinik özelliklerin kombinasyonlarına bağlıdır. DS tarama programlarında, kullanılacak cut-off ve diğer kriterlerin önceden tanımlanması gereklidir. II. trimester için risk tespitinde kullanılan cut-off değeri genellikle 1:270'tir (1). Fetal ölümler nedeni ile I. trimesterdeki 1:193 risk oranı II. trimesterdeki yaklaşık 1:270 risk oranına denk düşer.

Risk hesabının doğru belirlenmesinde, kullanılan median değerlerinin (MOM: multiple of the median) çok büyük önemi vardır:

Parametrenin konsantrasyonu gebelik yaşına göre değiştiği için, bu median değerler gebelik haftalarının herbiri için ayrı ayrı belirlenmelidir. Bu nedenle her haftada en az 100 örnek olacak şekilde örnekler toplanarak analiz edilir ve haftalık median değerleri tespit edilir. Daha sonra haftalık medianlar, regresyon analizleri ve her haftadaki örnek sayısı kullanılarak gebeliğin her günü için uygun median değerleri belirlenir. Risk hesabında serum parametrelerinin ölçümleri bu MOM değerlerinin katları şeklinde ifade edilir.

## Referans Kaynaklar

1. Benn P.A. Advances in prenatal screening for Down syndrome: I. General principles and second trimester testing. Clinica Chimica Acta. 2002; 323:1-16
2. Benn P.A. Advances in prenatal screening for Down syndrome: II. first trimester testing, integrated testing, and future directions. Clinica Chimica Acta. 2002; 324:1-11
3. Macri J.N., Spencer K. Toward the optimal protocol for Down syndrome screening. Am. J. Obstet. Gynecol. 1996; 174(5):1668-1669
4. Extermann P., Bischof P., et al. Second-trimester maternal serum screening for Down's syndrome: free  $\beta$ - human chorionic gonadotrophin (HCG) and  $\alpha$ -fetoprotein, without unconjugated oestriol, compared with total HCG,  $\alpha$ -fetoprotein and unconjugated oestriol. Human Rep. 1998; 13:220-223
5. Spencer K. Coombes E.J. et al. Free beta human choriogonadotropin in Down's syndrome screening: a multicentre study of its role compared with other biochemical marker. Ann. Clin. Biochem. 1992; 29:506-518
6. Summers A.M., Huang T., et al. The Implications of a False Positive Second- Trimester Serum Screen for Down Syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 101(6):1301-1306
7. Nicolaides K.H. Screening for chromosomal defects. Ultrasound. Obstet. Gynecol. 2003; 21:15-18
8. Macri J.N., Kasturi R.V., et al. Maternal serum Down syndrome screening: Free  $\beta$ - protein is a more effective marker than human chorionic gonadotropin. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 163:1248-1253
9. Spencer K. Second trimester prenatal screening for Down's syndrome using alpha-fetoprotein and free beta hCG: a seven year review. Br. J. Obstet. Gynecol. 1999; 106:1287-1293
10. Wald N.J., Kennard A., et al. First Trimester Serum Screening for Down's Syndrome. Prenat. Diagn. 1995; 15:1227-1240
11. Macri J.N., Kasturi R.V. et al. Maternal serum Down syndrome screening: unconjugated estriol is not useful. Am. J. Obstet. Gynecol. 1990; 162:672-673
12. Cuckle H.S. Measuring Unconjugated Estriol in Maternal Serum to Screen for Fetal Down Syndrome. Clin. Chem. 1992; 38(9):1687-1689
13. Benn P. Improved antenatal screening for Down's syndrome. The Lancet. 2003; 361:794-795

