

Üçlü Test Tarama Belirteçlerinin Bölgemize Ait Medyan Değerlerinin Belirlenmesi

Nalan Akalın, Serap Arıkan

Başkent Üniversitesi Alanya Hastanesi, Biyokimya, Antalya

Özet

Amaç: Bu çalışmadaki amacımız, gebelik taramasında kullanılan üçlü test tarama belirteçlerinin bölgemize ait medyan değerlerini belirlemek ve kullanılan medyan değerlere göre saptanan riskli gebelikleri yeni medyanlara göre tekrar değerlendirmektir.

Yöntem: Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya laboratuvarına 2003-2006 yılları arasında üçlü tarama testi yaptırmak için başvuran 16-19 gestasyonel haftalar arasındaki toplam 1360 gebede ölçülen üçlü test biyokimyasal belirteçlerin medyan değerleri retrospektif olarak incelendi. Kullanılan programda girilmiş olan medyan değerleri ile arasındaki farklar araştırıldı. Riskli kabul edilen gebeliklerin risk durumu yeni medyanlara göre tekrar değerlendirildi.

Bulgular: Her bir belirteç için 16-19 gestasyonel haftalar arasına ait medyan değerleri hesaplamayı etkileyecek veriler çıkarıldıktan sonra toplam 1130 gebe üzerinden belirlendi. Bulduğumuz alfa-fetoprotein medyan değerleri kullanılan medyan değerlerine göre 16-19. haftalarda anlamlı oranda düşük olarak tespit edildi ($p < 0.05$). Human koryonik gonodotropin medyan değerlerinde 17. haftada anlamlı oranda düşüklük tespit edilirken ($p < 0.05$), 16, 18 ve 19. haftalarda anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$). Ankonjuge östriol medyan değerleri 18. haftada anlamlı oranda olmak üzere ($p < 0.05$) 16, 17 ve 19. haftalarda düşük olarak saptandı. Önceden riskli olarak belirlenen ve medyan hesaplaması sırasında analize dahil edilmeyen 156 gebenin %17.9'u (28 gebe) yeni medyan değerlerine göre riskli durumdan çıktığı tespit edildi.

Sonuç: Prenatal risk değerlendirmesi sırasında kullanılmakta olan programlara girilmiş veriler yerine bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması ile anneye ve fetüse risk getiren gereksiz invazif girişimlerin önlenebileceği kanısındayız.

Anahtar Sözcükler: Prenatal teşhis, tarama testleri, medyan, Down sendromu.

Determination of the median levels of triple test screening parameters in our region

Objective: The purpose of this study was to determine the median values of the triple test screening parameters in pregnancy and reevaluate the risky pregnancies according to the classical cut-off values by the way of the new median values in our region

Methods: In this study we evaluated the serum hormone values of 700 pregnant women who admitted to Biochemistry Laboratory for the prenatal triple test between 2003-2006.

Results: The median values of 1130 patients were calculated for each parameters between the gestational 16-19 weeks. We found that the alpha feto protein median values were significantly low according to the values used 16th-19th weeks ($p < 0.05$).

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

Keywords: Prenatal diagnosis, screening tests, median, Down syndrome.

Giriş

Genetik bozukluklar; nesiller boyunca aktarılabilen zihinsel ve bedensel özörlere yol açabilen, sosyal ve ekonomik sorunları beraberinde getiren önemli bir hastalık grubudur. Bu hastalıkların tedavisinin mümkün olmaması ve ortaya çıkmasının önlenmesi isteği sonucu prenatal tanı çalışmaları geliştirilmiştir. Bu çalışmalardan biri de gebe kadınlara genelde 16-19 haftalar arasında yapılan ve üçlü test olarak adlandırılan tarama testidir.^{1,2}

Tarama testleri, spesifik bir anomali için yüksek risk taşıyan küçük bir grup olgunun toplumun büyük bir bölümündeki sıklığını ortaya çıkarmak amacıyla kullanılan testlerdir. Risk hesaplandıktan sonra belli bir sınır (cut-off) kullanılarak yüksek risk ya da düşük risk sınıfları tanımlanır. Tarama testi pozitif olarak belirlenen grupta gerçekten pozitif olmayan vakalar da bulunabilmektedir.² Bu yalancı pozitiflik oranının kabul edilebilir seviyede bulunması önemlidir, çünkü bu gruba giren gebelere invazif testler (Amniyosentez, Koryon villus örnekleme) önerilmekte ve bu testler %2.4'den %5.2'ye kadar fetal kayıp, spontan abortus ve intrauterin ölüm riski bulundurmaktadır.³

Üçlü Tarama Testi (Triple Test) ilk olarak 1988'de Londra'da Prof. Dr. Wald tarafından geliştirilmiştir. Maternal yaş, alfa-fetoprotein (AFP), β human koryonik gonodotropin (β -hCG) ve ankonjuge östriol (μ E3) gibi biyokimyasal göstergelerin beraber değerlendirilmesiyle yapılan bu tarama testi ile Trizomi 21 vakaları yaklaşık olarak %60-65 oranında saptanabilmektedir. Yapılan meta analizlere göre düşük teşhis oranı (%67) ve yalancı pozitiflik oranı (%5) bu testin negatif yönleri olarak saptanmıştır. Buna karşılık, ileri inceleme önerilen gebe kadınlarda Down sendromu tespit etme oranı 1/25 ile 1/77 arasında değişmektedir. Testin nöral tüp defektlerini (NTD) belirleme oranı ise çok daha yüksektir.^{3,7} Maternal serum AFP,

β -hCG ve μ E3 düzeyleri gebelik haftasına göre gebenin yaşından bağımsız olarak salgılanmakta ve risk konusunda anne yaşından çok daha yararlı bilgiler vermektedir. Gebeliğin ikinci trimesterinde, AFP ve μ E3 düzeyleri giderek artarken, β -hCG düzeyleri azalmaktadır. Bu nedenle her üç parametreye ait değerler, kolaylık ve birimlerde eşitleme sağlama açısından gebelik haftasına uyan medyan değerlere bölünerek ortalamanın katları (Multiple of median-MOM) birimine dönüştürülür.

Tarama programları gebelik haftasının belirlenmesi için çoğunlukla ultrasonografiyle (USG) ile ölçülen biparietal çap (BPD) esas alınarak hesaplanan gebelik yaşını kullanırlar. Rakamsal risk tahmini için anne yaşının getirdiği risk ve diğer bazı faktörler de dikkate alınarak istatistiksel bir değerlendirme yapılması gerekir. Bu değerlendirme paket bilgisayar programı kullanılarak yapılmakta ve rakamsal tahmini risk değerleri belirlenmektedir. Üçlü testteki teşhis oranı maternal serum AFP ölçümü ile %33 iken buna β -hCG ilave edildiğinde %53'e ve μ E3 ilave edildiğinde ise bu oranın %58'e yükseldiği gösterilmiştir. Irk, coğrafi dağılımlar gibi pek çok değişkenden etkilenebilen bu belirteçlerin düzeyleri bir çok rutin biyokimya değerleri gibi bölgelere göre belirlenmelidir.^{7,9} Down sendromunda AFP MOM düzeyinin azaldığı (0.7MOM), β -hCG serum seviyesinin ise yükseldiği (2.5 MOM), NTD'li fetüste ise AFP MOM düzeyinin yükseldiği tespit edilmiştir (3 MOM).^{5,7}

Ülkemizi göz önüne aldığımızda maternal serumda yapılan üçlü tarama testi ucuz ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğundan prenatal tanıda önemli bir yeri bulunmaktadır. Üçlü tarama testi ile risk değerlendirmesinin güvenilir bir şekilde uygulanabilmesi için, hesaplamada kullanılan medyan değerlerinin o topluma, hatta testin uygulandığı bölgeye göre belirlenmiş olması daha doğru sonuçlar alınmasını sağlayacaktır. Bu çalışmada, yöremiz popülasyonuna ait üçlü test belirteç medyan değerlerini saptama

mayı ve kullanılmakta olan programa girilmiş medyan değerleri ile tarama testi pozitif olarak saptanan grubu yeni medyan değerleri ile tekrar değerlendirmeyi amaçladık.

Yöntem

Çalışmamızda; Başkent Üniversitesi Alanya Uygulama ve Araştırma Merkezi Biyokimya laboratuvarına 2003-2006 yılları arasında üçlü test yaptırmak için başvuran ağırlıklı olarak Alanya ve çevresinde yerleşim gösteren gestasyonel yaşı 16-19. (16+0 ve 19+6) haftalar arasında olan toplam 1360 gebeden elde edilen veriler retrospektif olarak incelendi. Tüm gebelerde USG ile saptanan biparietal çap (BPD) ölçümleri esas alınarak saptanan gestasyonel yaş ile serum AFP, β -hCG ve μ E3 verileri değerlendirildi. Kemilüminesans yöntemi ile çalışan BIODPC firmasına ait IMMULITE ONE cihazı (Diagnostic Products Corporation, ABD) ile saptanan AFP, β -hCG ve μ E3 serum düzeyleri değerlendirmeye alındı. Gebelik haftasına göre elde edilen bu üç belirteç değerleri normal gestasyonel popülasyondaki hormon değerlerinin ortalaması ile karşılaştırılarak MOM değerleri hesaplandı. Tespit edilen AFP, β -hCG, μ E3 MOM değerleri ve anne yaşı ile birlikte diğer veriler (gebenin kilosu, sigara kullanma alışkanlığı, diabetes mevcudiyeti, ikiz gebelik) PRISCA 4.0 (Prenatal Risk Calculation, TYPOLOG Software / GmbH, Hamburg, Germany) programı ile istatistiksel olarak analiz edilerek tarama testi pozitif olan gebelikler belirlendi. Gebelik haftasına göre elde edilen bu üç hormon değeri normal gestasyonel popülasyondaki hormon değerlerinin ortalaması ile karşılaştırılarak MOM değerleri hesaplandı.

Medyanların hesaplanması sırasında, kullanılmakta olan program tarafından tarama pozitif olarak belirlenen gebelikler, hormonlara bağlı riskli olanlar (β -hCG 2,5 MOM ve üzeri, 0,4 MOM ve altı, AFP ve μ E3 için ise 0,4 MOM ve altı), ikiz gebelikler ve değerlendirmeyi etkileye-

cek demografik bilgileri olanlar değerlendirme dışında bırakıldı. Elde edilen yeni medyan değerlerine göre önceden belirlenen tarama testi pozitif gebelikler tekrar değerlendirilerek yeni durumları belirlendi. Üçlü testte eşik sınırı Down sendromu için 1/250, trizomi 18 için 1/100 olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS 11.0 (SPSS -11.00. Inc, Chicago, USA) programı ile yapıldı. Verilerin normal dağılımlarını incelemek için Kolmogoroff-Smirnoff testi kullanıldı. Normal dağılan veriler arasındaki farkları incelemek için Independent Student-t testi, diğer veriler arasındaki farklılıkları değerlendirmek için Mann-Whitney-U Testi kullanıldı. İstatistiksel analizde $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Tarama sonucunda 1360 gebeden 156'sı tarama testi pozitif gebelik olarak tespit edildi. Geriye kalan 1204 gebeden 60'ı ölçülen hormonlara ait MOM değerinden en az birinin belirtilen aralığın dışında olması ve 14 gebe ikiz gebelik nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Geriye kalan 1130 gebede 16-19 gestasyonel haftalara ait her bir belirteç için medyan değerleri ayrı ayrı hesaplandı ve kullanılan medyan değerleri ile karşılaştırılarak % farklılıklar ve anlamlılıkları belirlendi. Gebelerin demografik bilgileri ve serum belirteç değerlerinin dağılımları Tablo 1'de

Tablo 1. Çalışmaya dahil edilen gebelere ait demografik veriler (n:650).

	Minimum	Maksimum	Median \pm SEM*
Yaş	18	43	28 \pm 0.13
Gebelik haftası	15	21	17.2 \pm 0.30
Ağırlık (kg)	46	116	64 \pm 0.32
BPD	28	50	37 \pm 0.11
AFP (IU/ml)	14.5	95	32.50 \pm 0.35
β -hCG (mIU/ml)	2260	60775	20961 \pm 309
μ E3 (ng/ml)	0.77	9.10	2.70 \pm 0.03
AFP (MOM)	0.41	2.92	0.81 \pm 0.00
β -hCG (MOM)	0.41	2.47	1.05 \pm 0.01
μ E3 (MOM)	0.42	7.08	0.93 \pm 0.01

Tablo 2. Haftalara göre AFP medyan değerleri, % fark ve anlamlılıkları.

	Bulunan Medyan	AFP Kullanılan Medyan	Fark %	P*
16. Hafta	30.10	36.96	-18.6	0.000
17. Hafta	31.80	40.47	-21.4	0.000
18. Hafta	38.10	46.81	-18.6	0.000
19. Hafta	44.40	52.20	-14.9	0.000

Tablo 3. Haftalara göre, β -hCG medyan değerleri, % fark ve anlamlılıkları.

	Bulunan Medyan	β -hCG Kullanılan Medyan	Fark %	P*
16. Hafta	25000	23975	+4.3	0.000
17. Hafta	20803	20979	-0.8	0.000
18. Hafta	18026	16943	+6.4	0.003
19. Hafta	16340	14435	+13.2	0.000

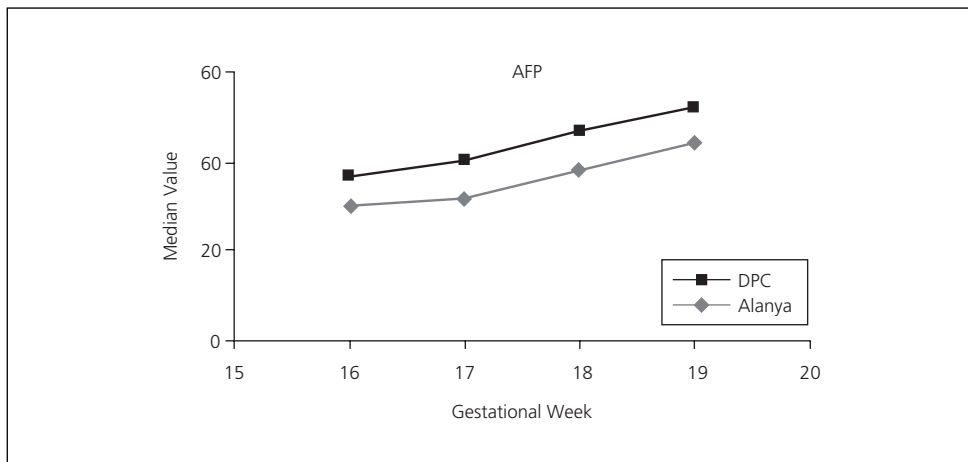
Tablo 4. Haftalara göre μ E3 medyan değerleri, % fark ve anlamlılıkları

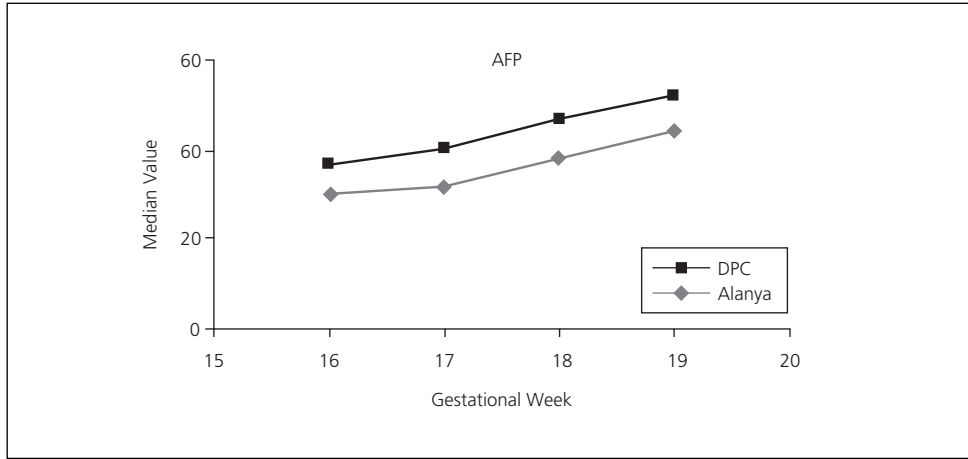
	Bulunan Medyan	E3 μ Kullanılan Medyan	Fark %	P*
16. Hafta	2.10	2.39	-12.1	0.521
17. Hafta	2.85	2.89	-1.4	0.687
18. Hafta	3.20	3.69	-13.3	0.014
19. Hafta	4.20	4.29	-2.1	0.233

özetlenmektedir. AFP medyan değerleri, kullanılan medyan değerlerine göre 16. hafta için %18.6, 17. haftada %21.4, 18. haftada %18.6 ve 19. hafta için %14.9 oranda olmak üzere anlamlı olarak daha düşük tespit edildi ($p < 0.001$).

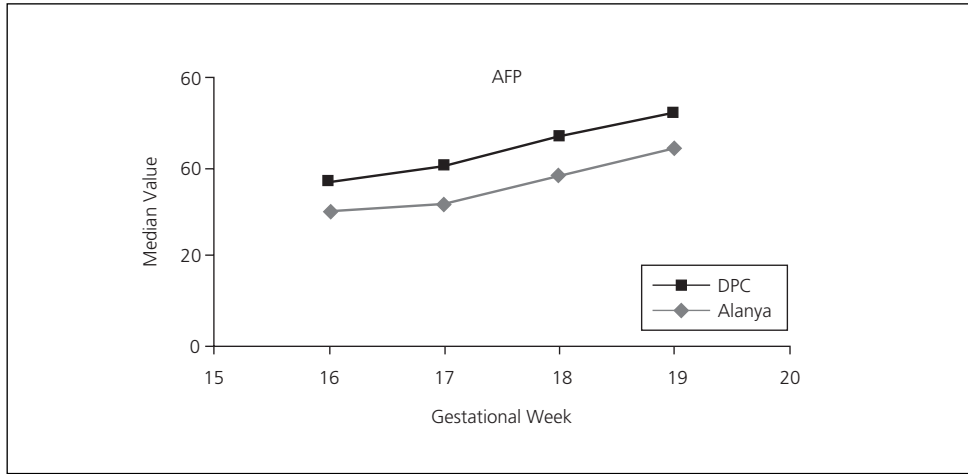
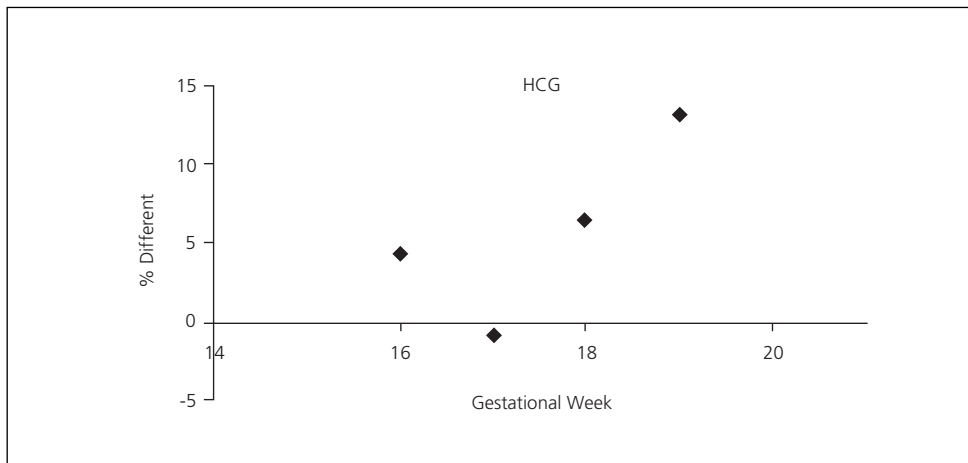
β -hCG için medyan değerleri 16. haftada %4.3 (0.000), 18. haftada %6.4 (0.003) ve 19. haftada %13.2 (0.000) oranında anlamlı olarak yüksek tespit edilirken, 17. haftada %0.8 (0.000) anlamlı olarak düşük tespit edildi.

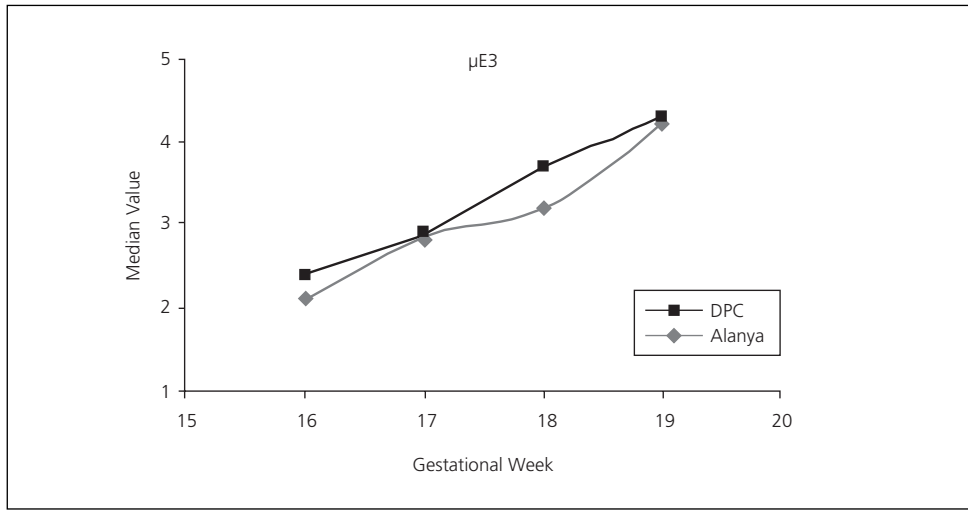
Serum μ E3 düzeyleri ise 18.haftada %13.3 (0.014) oranında anlamlı olmak üzere 16. haftada %12.1 (0.521), 17. haftada %1.4 (0.687) ve 19. haftada %2.1 (0.233) oranında azalmış olarak tespit edildi. Kullanmakta olduğumuz programda mevcut medyan değerleri ile bulduğumuz yeni medyan değerleri arasındaki % farklar ve anlamlılıkları Tablo 1, 2, 3 ve 4'de özetlenmektedir. Gebelik haftalarına ait AFP, β -hCG ve μ E3 medyan değerlerinin dağılımları ve fark grafikleri Şekil 1, 2, 3'de (A ve B) gösterilmektedir. Çalışmanın başında programa girilmiş olan medyan değerleri ile tarama testi pozitif olarak belirlenen ve medyan hesaplaması sırasında analize dahil edilmeyen 156 gebenin %17.9'u (28 gebe) yeni medyan değerlerine göre pozitiflik durumundan çıktığı tespit edildi.

**Şekil 1a.** AFP düzeylerinin gebelik haftalarına göre medyan değerlerinin dağılımları.

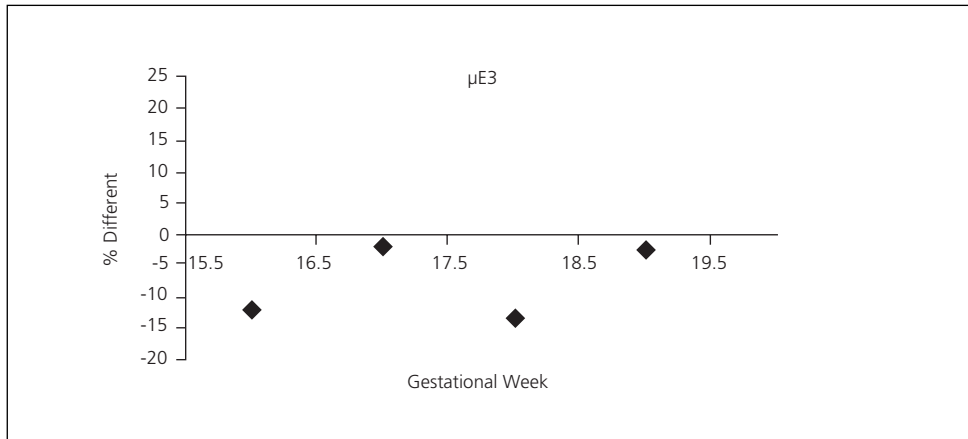


Şekil 1b. AFP fark grafiği.

Şekil 2a. β - hCG düzeylerinin gebelik haftalarına göre medyan değerlerinin dağılımlarıŞekil 2b. β - hCG fark grafiği.



Şekil 3a. μ E3 düzeylerinin gebelik haftalarına göre medyan değerlerinin dağılımları.



Şekil 3b. μ E3 düzeylerinin gebelik haftalarına göre medyan değerlerinin dağılımları.

Tartışma

Klinik laboratuvarlardaki ölçümlerin amacı tanı, takip ve sağlık durumunun değerlendirilmesidir. Yöntem ve bölgesel farklılıklar göz önüne alındığında, "Her laboratuvarın kendi referans aralıklarını hesaplaması gereklidir" kararı uluslararası platformda kabul görmesine karşın, yaygın uygulanmadığı gözlenmektedir. Prenatal risk taramasında risk hesaplamaları MOM değerleri üzerinden yapıldığından testin uygulanacağı topluma ait lokal bölge medyan değerlerinin tespitinin önemi daha da belirginleşmektedir.¹⁰

Laboratuvar test sonuçlarının özellikle kritik karar düzeyleri konusunda tereddütlere neden olmaması gerekmektedir. Hekimin kararını etkilemesi yanında bu değerler, bireyin veya hastanın yaşamında olumsuzluklara neden olabilmektedir. Bu nedenle üçlü tarama testi ile risk değerlendirmesinin sağlıklı bir şekilde yapılabilmesi için analizlerin güvenilir bir şekilde uygulanmasına ek olarak, hesaplamada kullanılan medyan değerlerinin topluma ve testin uygulandığı laboratuvar koşullarına göre doğru bir şekilde belirlenmiş olması da gerekmektedir.^{11,12} Sonuçlara göre yapılacak olan harcamaların

yüklü olması ve hayati kararların alınmasındaki etkileri, bu konunun önemini hep güncel tutmaktadır. Değerlendirme sonucunda bazı hastalara invazif yöntemler (amniyosentez, koryon villus örnekleme, fetal kan örneklenmesi vs) gereksiz yere önerilmekte iken bazı hastalara da gerekli olduğu halde risk grubundan çıkarılmaktadır. Ülkemizde riskli gebelere önerilen amniyosentez işleminin hastalar tarafından kabul oranı genel olarak düşük bulunmaktadır. Bu durum eğitim düzeyi ve ekonomik açıdan genelde düşük düzey hasta grubuna sahip olmamızla açıklanabilir. Kaya ve arkadaşları çalışmalarında, doğurganlık ve gebelik oranının yüksek olduğu ülkemizde invazif test sayısını azaltmak amacı ile tarama testlerine öncelik verilmesini ve genç yaşta gebelere dahil bu testin önerilmesi gerekliliğini savunmuşlardır.¹³

Son yıllarda bölgesel medyan değerlerinin düzenlenmesi ve farklı ölçüm parametreleri ile karşılaştırmalara yönelik yapılan araştırmalarda risk faktörlerinin çok değişebildiği ileri sürülmüştür.¹¹⁻¹⁴ Johnson ve ark. maternal ağırlık ve irki göz önüne alarak yaptıkları çalışmalar sonucunda değerlendirmelerde MOM değerlerinin kullanılması gerekliliğini belirtmişlerdir.¹⁵ Reynolds ve arkadaşları kiloya göre düzeltilmiş MOM değerlerinin kullanımı ile risk değerlendirmesinde anlamlı farklılıklar olduğunu tespit etmişlerdir ($p < 0.001$).¹⁶ Wald ve arkadaşları yaptıkları çalışmada önceki gebeliklerde tespit edilen MOM değerlerine göre tekrarlayan gebeliklerdeki MOM değerlerinin düzeltilmesi ile yalancı pozitiflik oranlarının büyük oranda azaldığını tespit etmişler ve bu düzeltmelerin rutin olarak uygulanmasının gerekliliğini savunmuşlardır.¹⁷ Knight ve arkadaşları MOM değerlerini hesaplamada kullanılan persentillerin özgül ve hassas ölçümler olmadığını ve bu konuda uygun referans bilgi bulunmaması nedeni ile MOM değerlerinin standardize edilmesi gerektiğini savunmuşlardır.¹⁸

Genel olarak tarama testi pozitif çıkan gebelerde anomali riski daha yüksek bulunmaktadır.

Xia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada üçlü tarama testi pozitif olan gebelerde kromozomal anomali görülme oranını araştırmışlar ve pozitif olanlarda anomali görülme riskinin negatif olanlara göre anlamlı olarak artmış olduğunu tespit etmişlerdir ($p < 0.05$).¹⁹ Bulduğumuz yeni medyan değerleri ile çalışmanın başında tarama testi pozitif olarak belirlenen ve medyan hesaplaması sırasında analize dahil edilmeyen 156 gebenin %17.9'unun (28 gebe) riskli durumdan çıktığı tespit edildi. Bölgesel medyan değerlerinin kullanılması ile risk grubundan çıkan 28 gebede kromozomal anomaliye rastlanmadı.

Sonuç

Bulgularımıza göre tarama testleri hesaplamalarında kullanılmakta olan programlara girilmiş veriler yerine, bölgelere ait medyan değerlerinin kullanılması ile anneye ve fetüse risk getiren gereksiz invaziv girişimlerin önlenilebileceği kanısındayız.

Kaynaklar

1. Tolmie JL. Down syndrome and other autosomal trisomies. In: Rimoin DL, Connor JM, Pyeritz RE, eds. Emery and Rimoin's Principles and practice of medical genetics. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 1996; p: 925-71.
2. Şentürk L, Hekim N. Prenatal tanıda noninvaziv yöntemler. In: Aydın K (ed). Prenatal Tanı ve Tedavi, Perspektiv: İstanbul; 1992; p:40-51
3. Ager RP, Oliver RW. In the risks of mid-tremester amniocentesis being a comparative, analytical review of the major clinical studies. Salford 1986: 197.
4. Cuckle H. Biochemical screening for Down syndrome. *Eur J Obstet Gynaecol Reprod Biol* 2000; 92(1): 97-101.
5. Bogart MH, Pandian MR, Jones OW. Abnormal maternal serum chorionic gonadotropin levels in pregnancies with fetal chromosome abnormalities. *Prenat Diagn* 1987; 7: 623-30.
6. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN, Johnson WE. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148: 883-6.
7. Wald NJ, Kennard A, Hakshaw A, McGuine A. Antenatal Screening for Down's Syndrome. *J Med Screen* 1997; 4(4): 181-246.

8. Haddow JE. Prenatal Screening for open neural tube defects Down's Syndrome and other major fetal disorders. *Semin Perinatal* 1990; 14: 488-95.
9. Ashwood ER. Maternal serum screening for total defects. In: Burtis CA, Ashwood ER, editors. *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. 3rd ed. Saunders Company Philadelphia; 1999; 1744-57
10. Cuckle, H.S., Wald, N.J, Thompson S. Estimating a woman's risk of having a pregnancy associated with Down's syndrome using her age and serum alpha-fetoprotein level. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 387-402.
- 11 Haddow JE, Palomaki GE, Knight GJ. Prenatal screening for Down's Syndrome with use of maternal serum markers. *New England J Med* 1992; 327: 588-93.
12. Heyl PS, Miller W, Canick JA. Maternal serum screening for aneuploid pregnancies by alpha-fetoprotein, hCG and unconjugated estriol. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1025-31.
13. Kaya H, Çerçi SS, Kömek H, Yayla M, Alp MN, Oral D ve ark.. Bölgemiz Gebelerinde Triple Test ile Prenatal Tarama Sonuçları ve Sitogenetik Değerlendirilmeleri. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 12(1): 38-42.
14. Miller CH, O'Brien TJ, Chatelain S, Butler BB, Quirk JG. Alteration in age-specific risks for chromosomal trisomy by maternal serum alpha-fetoprotein and human chorionic gonadotropin screening. *Prenat Diagn* 1991; 11(3): 153-8.
15. Johnson AM , Lingley L. Correction formula for maternal serum alphafetoprotein. *Lancet* 1984 6; 2(8406): 812.
16. Reynolds TM, Vranken G, Van Nueten J. Weight correction of MOM values which method? *J Clin Pathol* 2006; 59(7): 753-8.
17. Wald NJ, Barnes IM, Birger R, Huttly W. Effect on Down syndrome screening performance of adjusting for marker levels in a previous pregnancy. *Prenat Diagn* 2006; 26(6): 539-44.
18. Knight GJ. Quality assessment of a prenatal screening program. *Early Hum Dev* 1996; 30(47): 49-53.
19. Xia YP, Zhu MW, Li XT, Zhou HP, Wang J, Lv JX et.al. Chromosomal abnormalities and adverse pregnancy outcome with maternal serum second trimester triple screening test for fetal Down syndrome in 4,860 Chinese women. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2006; 18; 38(1): 49-52.