

# Üçlü Tarama Testi Sonuçları Kötü Gebelik Sonuçlarını Öngörür Mü?

Hale Göksever Çelik<sup>1</sup>, Engin Çelik<sup>1</sup>, Gökhan Yıldırım<sup>1</sup>

## ÖZET:

Üçlü tarama testi sonuçları kötü gebelik sonuçlarını öngörür mü?

**Amaç:** İkinci trimester maternal tarama testlerinden üçlü tarama testi özellikle Down Sendromu olmak üzere bazı fetal kromozomal anormalliklerinin riskini tayin etmek için kullanılır. Bunun yanında pek çok kötü gebelik sonuçları da bu testle öngörülebilmektedir. Çalışmamızda kötü gebelik sonuçları ile üçlü tarama testi sonuçları arasındaki ilişkiyi tespit etmek ve bu kötü obstetrik sonuçlar için serum belirteçlerinde kesim noktası değerleri tanımlamayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntemler:** Nisan 2014 ve 2015 tarihleri arasında bir yıllık sürede üçlü tarama testini hastanemizde yaptırmış ve doğum yapmış 1372 gebe kadın çalışmaya dahil edildi. Yaş, kilo, obstetrik öykü, komorbid durumların varlığı, yardımcı üreme tekniği kullanımı, sigara içme, üçlü tarama testi ve doğumdaki gestasyonel hafta, doğum şeklini içeren hastaların tüm demografik ve klinik özellikleri kayıtlardan elde edildi.

**Bulgular:** Populasyonun ortalama yaşı 27.9±5.6 olup ortanca yaş 28 idi. Üçlü tarama testinin yapıldığı gebelik haftası ortalama 17.3±1.0 iken doğumun gerçekleştiği hafta ortalama 38.3±2.7 idi. Çoğu hasta multipar olup vajinal yolla doğum gerçekleşmişti. Kötü gebelik sonuçlarına çoğunlukla daha ileri yaş multipar hastalarda ve sezaryen olmuş grupta rastlanıldı. Kötü gebelik sonuçlarına yönelik kesim noktaları AFP için > 0.935 MoM, E<sub>3</sub> için < 0.945 MoM, hCG için > 0.945 MoM olarak tespit edildi.

**Sonuçlar:** Düşük maliyeti ve kromozomal anormallikleri öngörmeye yüksek etkinliğe sahip olduğu için ikinci trimester tarama testi kliniğimizde tüm hastalara uygulanmaktadır. Aslında birinci trimester tarama testi ile kötü gebelik sonuçlarının öngörülmesi yatak istirahati, aspirin kullanımı gibi önleyici yaklaşımların uygulanabilirliği nedeniyle daha anlamlıdır. Yine de hastaları ikinci trimester tarama testinin kötü gebelik sonuçlarını öngörmekteki faydası konusunda bilgilendirmek ve yapılmasını önermek önemlidir.

**Anahtar kelimeler:** Gestasyonel diyabetes mellitus, intruterin gelişim kısıtlılığı, preeklampsi, üçlü tarama testi

## ABSTRACT:

Do triple test results predict the risks for adverse pregnancy outcomes?

**Objective:** Of the second trimester maternal screening tests, the triple screening test, is used to determine the risk of certain fetal chromosomal abnormalities, particularly Down's Syndrome. Besides the risk assessment for chromosomal abnormalities, many adverse pregnancy outcomes (APO) can be predicted with this test. In our study, we aimed to determine the relationship between the triple screening test results with APO and to define the cut-off values in serum markers for these APO.

**Material and Methods:** A total of 1372 pregnant women who had a triple screening test between April 2014 and 2015 and then gave birth in our hospital during the period of one year were included in the study. Complete demographic and clinical characteristics were obtained from records including age, weight, obstetric history, presence of any comorbid conditions, in vitro fertilization pregnancies, smoking, gestational weeks on triple screening test and at delivery, birth weight, type of delivery, gender of baby.

**Results:** The mean age of our study population was 27.9±5.6, whereas the median age was 28 years. The mean gestational week was 17.3±1.0 during the triple screening test, and 38.3±2.7 at the time of delivery. Most patients were multiparous and had vaginal delivery. The APO were encountered mostly in the older age multiparous patients and in cesarean group. The cut-off values for APO were determined to be > 0.935 MoM for AFP, < 0.945 MoM for E<sub>3</sub> and > 0.945 MoM for hCG.

**Conclusions:** The second trimester screening test is applied to all patients in our clinic, due to its low cost and high effectiveness in predicting the chromosomal abnormalities. In fact, determination of risk for the APO with the first trimester screening test is more meaningful, because of the feasibility of prevention strategies such as bed rest and use of aspirin. Nevertheless, it is important to inform the patients about the benefits of the second trimester screening test to be predicting APO and recommend it.

**Keywords:** Gestational diabetes mellitus, intrauterine growth restriction, preeclampsia, triple test

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2017;51(2):119-24



Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Hale Göksever Çelik,  
Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul - Türkiye

E-posta / E-mail:  
hgoksever@yahoo.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
27 Eylül 2016 / September 27, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
23 Ocak 2017 / January 23, 2017

## GİRİŞ

Antenatal tarama testleri tüm dünyada yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (1). Üçlü tarama testi, 14 ile 21. gebelik haftaları arasında uygulanan ve maternal serum  $\alpha$ -fetoprotein (AFP), total  $\beta$ -human koryonik gonadotropin (hCG) ve ankonjuge estriol (E3) değerleri ile anne yaşını kombine edip bazı kromozomal hastalıkların riskini belirlemede kullanılan bir testtir (2). Hatta Alvarez- Nava ve arkadaşları (3) ikinci trimestir serum belirteçlerinin Turner sendromu için bile endikatör olduğunu ileri sürmüşlerdir. Kromozomal anormalliklerin tespit oranını artırmak için son yıllarda pek çok gelişme kaydedilmiştir. Son kılavuzlara göre, üçlü tarama testindeki serum belirteçlerine İnhibin A belirtecinin de eklendiği dördü tarama testinin, ikinci trimestir tarama testi olarak kullanılması önerilmektedir. Ancak dördü tarama testinin üçlü tarama testine göre üstünlüğünü gösteren kanıt sınırlıdır (4).

Üçlü tarama testinin diğer bir faydası da, serum belirteçleriyle preeklampsi, gestasyonel diabetes mellitus (GDM), intrauterin gelişme kısıtlılığı (İUGK) gibi bazı kötü gebelik sonuçlarının (KGS) da anlaşılabilmesidir (5). Eğer KGS erken haftada anlaşılabilirse, yakın takip, yatak istirahati veya aspirin gibi çeşitli önleyici yaklaşımlar bu hastalara uygulanabilir (6).

Çalışmamızda KGS ile üçlü tarama testi sonuçları arasındaki ilişkiyi tespit etmek ve bu kötü obstetrik sonuçlar için serum belirteçlerinde kesim noktası değerleri tanımlamayı amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Üçlü tarama testi hastanemizde yıllardır uygulanan bir testtir. Bir olgu-kontrol çalışması olan araştırmamızda 1372 gebe kadının üçlü tarama testi sonuçları ve gebelik sonuçları incelenmiştir. Bu olgular Nisan 2014 ve 2015 tarihleri arasında Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde üçlü tarama testini ve doğumunu yapmış kadınlardan seçilmiştir. Dahil edilme kriterleri, 14 ve 21. Gebelik haftaları arasında canlı tekil fetusa sahip olup üçlü tarama testini yaptırmama ve hastanemizde doğum yapmadır. Çoğul gebeliği, bilinen anöploidisi ve nöral tüp defekti, karın duvarı veya diğer bir anatomik

defekti bulunan fetus sahibi, KGS, kromozomal veya konjenital anormallığı mevcut çocuk sahibi olan gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca üçlü tarama testini yaptırmayı sonradan takibe gelmeyen hastalar da çalışmaya dahil edilmemiştir.

Tüm maternal serum belirteçleri solid-faz kompetitif immünassay yöntemi ile değerlendirilmiştir. Tüm değerler "multiples of median (MoM)" değeri kullanılarak gebelik yaşına göre ayarlanmıştır. Açlık kan örnekleri antekübital ven yoluyla 14 ile 21. gebelik haftaları arasında hastalardan alınmıştır. Kan örnekleri 20-30 dakika pıhtılaşması için oda sıcaklığında tutulup ardından 3000 devirde 5 dakika santrifüj edilip  $-80^{\circ}\text{C}$ 'te dondurulmuştur.

Yaş, kilo, obstetrik öykü, komorbid durumlar, üremeye yardımcı teknoloji ile gebelik, sigara kullanımı, üçlü tarama testinde ve doğumda gebelik haftası, bebeğin doğum kilosu, doğum şekli ve cinsiyetini içeren tüm demografik ve klinik karakteristik özellikler kayıtlardan elde edilmiştir. Aynı zamanda KGS ile karakteristik özelliklerin arasındaki ilişki de incelenmiştir.

Retrospektif tasarlanan çalışmamız Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak düzenlenmiştir. Hastanemizde bilimsel yayınlarda kullanılmak üzere medikal bilgilerin kullanılabilmesi yönünde her hastadan bilgilendirilmiş onam alınmaktadır. Arşiv kayıtlarından ulaşılan hasta bilgilerinde herhangi bir kişisel bilgi paylaşılmamıştır.

## İstatistik Analiz

Veriler SPSS 22.0 paket programı (SPSS Inc; Chicago, IL, USA) kullanılarak analiz edilmiştir. İstatistiksel analizde anlamlılığa hesaplanan p değerinin 0.05'in altında olmasıyla karar verilmiştir. Risk oranı olarak olasılıklar oranı (OR) ve %95 güven aralığı (GA) hesaplanmış, ayrıca ölçüme dayalı değişkenler, t-testi ile; sayıma dayalı değişkenler ki-kare testi ile karşılaştırılmıştır. ROC eğrileri, yalancı pozitiflik oranına (100-spesifite) karşı gerçek pozitiflik oranının (sensitivite) işaretlenmesiyle çizilmiştir. ROC eğrisinin altında kalan alan, SPSS 22.0 paket programı ile hesaplanmıştır. Multivaryant analiz için, univaryant analizde tanımlanmış olası faktörler lojistik regresyon analizinde değerlendirilmiştir.

**Tablo-1: Hastaların demografik and klinik karakteristik özellikleri**

Karakteristik özellikler	Ortalama ± SD	Min - Maks değerler
Yaş	27.9±5.6	15 - 51
Ağırlık (kg)	65.7±12.8	36 - 132
Gravide	2.6±1.4	1 - 12
Parite	1.2±1.0	0 - 7
Üçlü tarama testindeki gestasyonel hafta (weeks±days)	17.3±1.0	15.0 - 20.6
E3 (MoM)	1.00±0.40	0.14 - 5.08
hCG (MoM)	1.17±0.72	0.01 - 15.39
AFP (MoM)	0.99±0.55	0.13 - 11.84
Doğumdaki gestasyonel hafta (weeks±days)	38.3±2.7	21.0 - 42.6
Doğum kilosu (gram)	3168.9±629.9	330 - 4700

E<sub>3</sub>: estriol, hCG: human koryonik gonadotropin, AFP: alfa-fetoprotein

## SONUÇLAR

Çalışmaya, Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümüne Nisan 2014 – 2015 tarihleri arasında başvuru üçlü tarama testi yaptırmış ve hastanemizde doğum yapmış 1372 gebe dahil edilmiştir. Hastanemizde üçlü tarama testi yaptırmış, ancak doğumunu hastanemizde gerçekleştirilmemiş gebeler çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma grubumuzun ortalama anne yaşı 27.9±5.6, ortanca anne yaşı ise 28 idi. Anne yaşı gruplandırıldığında, çoğunluğun 28-51 yaş grubunda olduğu izlenmiştir. Üçlü tarama testi zamanındaki ortalama gebelik haftası 17.3±1.0 iken doğumdaki ortalama gebelik haftası 38.3±2.7 idi (Tablo-1). Bu gebelerin çoğunluğu multipar olup doğumu vajinal yolla gerçekleştirmişlerdir. Hastaların %42.6'sı doğumu sezaryan yoluyla yapmıştır ve en sık sezaryan endikasyonu geçirilmiş sezaryan öyküsüdür (Tablo-2).

Preeklampsi, İUGK gibi KGS'na 113 hastada karşılaşılmıştır. Sezaryan doğum yapmış daha ileri yaş grubunda olan kadınlar KGS deneyimlemeye daha yatkın tespit edilmişlerdir. Anlamlı istatistiksel fark saptanmasa da, KGS daha sık multipar hasta grubunda gözlenmiştir (Tablo-3).

KGS'ni öngörmede AFP MoM kesme noktası değeri 0.935, E3 MoM kesme noktası değeri 0.945, hCG MoM kesme noktası değeri 0.945 olarak hesaplanmıştır. Bu serum belirteçleri birbiriyle kıyaslandığında en yardımcı olan değer 0.94 değer ile AFP/E3 değeri idi (Tablo-4).

**Tablo-2: Hastaların demografik and klinik karakteristik özelliklerinin dağılımı**

Karakteristik özellikler	Sayı (%)
Yaş	
≤28	676 (49.3)
>28	696 (50.7)
Parite	
0	346 (25.2)
≥1	1026 (74.8)
Sigara kullanımı	
Yok	1223 (89.1)
Var	149 (10.9)
Komorbid durumlar (DM, vs)	
Yok	1351 (98.5)
Var	21 (1.5)
Üremeye yardımcı teknoloji ile gebelik	
Yok	1360 (99.1)
Var	12 (0.9)
Kötü obstetrik öykü (abortus, preterm doğum, ölü doğum, vs)	
Yok	1363 (99.3)
Var	9 (0.7)
Doğum şekli	
Vajinal doğum	788 (57.4)
Sezaryan	584 (42.6)
Kötü gebelik sonuçları (preeklampsi, İUGK, GDM, vs)	
Yok	1259 (91.8)
Var	113 (8.2)
Sezaryan endikasyonları	
Geçirilmiş sezaryan	329 (24)
Fetal distres	99 (7.2)
İlerlemeyen travay	42 (3.1)
Malprezentasyon	39 (2.8)
Makrozomi	28 (2.0)
Sefalopelvik uyumsuzluk	22 (1.6)
Ablatio placentae	11 (0.8)
Plasenta previa	10 (0.7)
Myomektomi öyküsü	4 (0.3)

DM: diabetes mellitus, İUGK: intrauterine gelişme kısıtlılığı, GDM: gestasyonel diabetes mellitus

**Tablo-3: Kötü gebelik sonuçlarının bulunmasına göre karakteristik özelliklerin dağılımı**

Karakteristik özellikler	Kötü gebelik sonuçları		p
	Yok	Var	
Yaş			
≤28	635 (93.9)	41 (6.1)	0.004
>28	624 (89.7)	72 (10.3)	
Parite			
0	315 (91)	31 (9)	NS
≥1	944 (92)	82 (8)	
Sigara kullanımı			
Yok	1123 (91.8)	100 (8.2)	NS
Var	136 (91.3)	13 (8.7)	
Komorbid durumlar (DM, vs)			
Yok	1247 (92.3)	104 (7.7)	<0.001
Var	12 (57.1)	9 (42.9)	
Üremeye yardımcı teknoloji ile gebelik			
Yok	1247 (91.7)	113 (8.3)	NS
Var	12 (100)	0	
Kötü gebelik öyküsü			
Yok	1252 (91.9)	111 (8.1)	NS
Var	7 (77.8)	2 (22.2)	
Doğum şekli			
Vajinal doğum	775 (98.4)	13 (1.6)	<0.001
Sezaryan	484 (82.9)	100 (17.1)	

DM: diabetes mellitus

**Tablo-4: Kötü gebelik sonuçları ile MoM değerleri arasındaki ilişki**

	Kesim değeri	Eğri altındaki alan	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	Positif olasılıklar oranı
E <sub>3</sub>	0.945	0.53	55.8	48.5	1.08
hCG	0.945	0.52	59.3	42.9	1.04
AFP	0.935	0.58	56.6	56.1	1.29
AFP/E <sub>3</sub>	0.94	0.58	61.1	49.9	1.22
AFP/hCG	0.84	0.54	60.2	45	1.09
hCG/E <sub>3</sub>	0.88	0.54	69	36.9	1.09

E<sub>3</sub>: estriol, hCG: human koryonik gonadotropin, AFP: alfa-fetoprotein

**Tablo-5: Lojistik regresyon analiz sonuçları**

	RR (95% CI)	p
AFP	1.57 (1.17-2.09)	0.002
hCG	1.09 (0.87-1.38)	NS
E <sub>3</sub>	0.74 (0.44-1.23)	NS
AFP/E <sub>3</sub>	1.38 (1.17-1.64)	<0.001
AFP/hCG	0.99 (0.90-1.08)	NS
hCG/E <sub>3</sub>	1.21 (1.05-1.40)	0.009

E<sub>3</sub>: estriol, hCG: human koryonik gonadotropin, AFP: alfa-fetoprotein

Tablo-5 lojistik regresyon analiz sonuçlarını göstermektedir. AFP değeri, KGS öngörmede en güçlü parametre olarak tanımlanmaktadır.

## TARTIŞMA

İkinci trimestır tarama testi olan üçlü tarama testi, fetal kromozomal anormallikleri özellikle de 800 canlı doğumdan birini etkileyen Down sendromu riskini tayin etmede kullanılmaktadır. Bu test 14 ile 21. gebelik haftaları arasında yapılmakta olup serum AFP, hCG ve E<sub>3</sub> değerlerini anne yaşı ile combine eden bir testtir (7). Bunun yanısıra, preek-lampsi, GDM, İUGK gibi KGS bu testle anlaşılabilir. maktadır.

Çalışmamızda AFP, hCG ve E<sub>3</sub> MoM değerleriyle öngörölmek istenen gebelik komplikasyonları;

GDM, gebelik hipertansiyonu (GH), preeklampsi, HELLP sendromu, IUGK ve GDM idi. GDM tanısı, American Diabetes Association (ADA) kriterlerine göre üç saatlik oral glukoz tolerans testi (OGTT) sonucunda iki değerin yüksek olmasıyla koyulmuştur (açlık kan glukozu  $\geq 95$  mg/dl, tokluk kan glukozu 1. saat  $\geq 180$  mg/dl, 2. saat  $\geq 155$  mg/dl, 3. saat  $\geq 140$  mg/dl). GH; 20. gebelik haftasından sonra idrarda proteinüri bulunmaksızın 15 dakika arayla ölçülen sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mm Hg, diastolik kan basıncı  $\geq 90$  mm Hg olmasıyla tanımlanmıştır. Preeklampsi tanısı, GH'a idrarda proteinürinin eşlik etmesiyle koyulmuştur (24 saatlik idrarda  $\geq 300$  mg veya 6 saat aralıkla bakılan iki ayrı spot idrar örneğinde  $>+1$  protein). HELLP sendromu, hemoliz (periferik yaymada şistozitler veya LDH  $>600$  IU/L, haptoglobulin  $<0.4$  g/L, total bilirubin  $>20$  mg/dl), yüksek karaciğer fonksiyon testleri (AST  $>70$  IU/L, ALT  $>60$  IU/L) ve düşük platelet sayısının ( $<100000$  /mm<sup>3</sup>) bir arada bulunmasıyla tanımlanmıştır (8).

İkinci trimesterde kliniğimize başvuran tüm hastalara üçlü tarama testi uygulanmaktadır. Çünkü bu test, maliyet etkin ve kromozomal anomalileri saptama gücü yüksektir (9). Çalışmamıza dahil etmemekle beraber bu test çoğul gebeliklerde de kullanılabilir (10). Bu serum belirteçleriyle hastanın KGS için riski de tanımlanabilir. Aslında KGS riskinin

birinci trimesterde taranması, aspirin, yatak istirahati gibi önleyici tedavilerin önerilmesi açısından daha uygundur (11). Ancak ikinci trimester da riskli hastaların tespit edilip bilgilendirilmesi ve önerilerde bulunulması için geç bir dönem değildir. Yang ve arkadaşları da (12) bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ikinci trimester serum belirteçlerinin fetal kromozomal ve anatomik anormallikleri tanımlamada ve KGS'ni öngörmeye faydalı olabileceğini ispatlamışlardır. Diğer bir çalışmada, anormal ikinci trimester tarama testi sonuçlarının normal görümlü bir bebekte KGS ile ilişkilendirilebileceği gösterilmiştir (6). Gu ve arkadaşları (13) serum parametrelerinden gebelik ilişkili plazma proteini (PAPP-A), E3 ve AFP kombinasyonunun preeklampsi öngörüsünde parametrelerin tek başına kullanılmasına göre daha faydalı olduğunu ileri sürerken, Hume ve arkadaşları (11) erken gebelikte bakılan serum belirteçlerini tercih etmişlerdir.

Hangi testin kullanılacağı konusunda karar hekimin bilgi ve deneyimi doğrultusunda değişiklik gösterebilir. Sorumluluğumuz hastayı tarama testlerinin faydaları konusunda bilgilendirmek olmalıdır. Bizim amacımız da bu testlerin önemini vurgulamak idi. Zaman içinde gelişmeler testlerin birbirine üstünlüğünü gösterecektir. Erken haftalarda yapılan tarama testlerinin uygulanabilirliği gelecek çalışmaların konusu olmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wan X, Wen J, Song X, Guo Y, Liu X, Yang B, et al. The analysis of second-trimester triple screening for Down syndrome in Chinese normal singleton pregnancies. *Scand J of Clin Lab Invest* 2012; 72: 642-47. [CrossRef]
2. Lamlerkittikul S, Chandeying V. Experience on triple markers serum screening for Down's syndrome fetus in Hat Yai, Regional Hospital. *J Med Assoc Thai* 2007; 90: 1970-6.
3. Alvarez-Nava F, Soto M, Lanes R, Pons H, Morales-Machin A, Bracho A. Elevated second-trimester maternal serum  $\beta$ -human chorionic gonadotropin and amniotic fluid alpha-fetoprotein as indicators of adverse obstetric outcomes in fetal Turner syndrome. *J of Obstet Gynecol Res* 2015; 41: 1891-8. [CrossRef]
4. O'Leary P, Maxwell S, Sinosich M, Devoss K, Fletcher J, Ranieri E, et al. Screening for Down syndrome in the second trimester of pregnancy. *Aust N Z Obstet Gynecol* 2016; 56: 19-21. [CrossRef]
5. Lambert-Messerlian G, Eklund EE, Chien EK, Rosene-Montella K, Neveux LM, Haddow HRM, et al. Use of first or second trimester serum markers, or both, to predict preeclampsia. *Pregn Hypert* 2014; 4: 271-8. [CrossRef]
6. Yazdani S, Rouholahnejad R, Asnafi N, Sharbatdaran M, Zakershob M, Bouzari Z. Correlation of pregnancy outcome with quadruple screening test at second trimester. *Med J Islam Repub Iran* 2015; 29: 281.
7. Onderoglu L, Kabukcu A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *Int J Gynecol Obstet* 1997; 56: 245-9. [CrossRef]
8. Johnson CT, Hallock JL, Bienstock JL, Fox HE, Wallach EE. *The Johns Hopkins Manual of Gynecology and Obstetrics*. 5th edition. p. 116-208.
9. Wiwanitkit V. Cost-effectiveness analysis for triple markers serum screening for Down's syndrome in Thai setting. *Indian J Hum Genet* 2014; 20: 153-4. [CrossRef]
10. Ren F, Hu YU, Zhou H, Zhu WY, Jia LI, Xu JJ, et al. Second trimester maternal serum triple screening marker levels in normal twin and singleton pregnancies. *Biomed Rep* 2016; 4: 475-8. [CrossRef]
11. Hume H, Chasen ST. Trends in timing of prenatal diagnosis and abortion for fetal chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 213: 545.e1-4. [CrossRef]

12. Yang L, Zhao L, Jiang J, Liu J, Tao H, Wang J, et al. Serum marker screening during the second trimester for prenatal diagnosis and predicting pregnancy outcome. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2015; 35: 1059-62, 1072.
13. Gu W, Lin J, Hou Y. The value of maternal first and second trimester serum data of  $\beta$ -hCG, PAPP-A, AFP and uE3 in the prediction of preeclampsia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015; 50: 101-7.