



ARAŞTIRMA / RESEARCH

Gebeliğin ilk üç ayındaki kan TSH düzeyi ile Down sendromu tarama testleri arasındaki ilişki

Relationship between first trimester maternal TSH levels and Down syndrome screening tests

Gökçen Örgül¹, Devrim Rüzgar Doğan², Oytun Portakal², M.Sinan Beksaç¹

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, ³Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Cukurova Medical Journal 2018;43(Suppl 1):94-99

Abstract

Purpose: Down syndrome screening with first trimester combined test is recommended for all pregnancies. It is unclear, whether thyroid stimulating hormone (TSH) affects secretion of free beta subunit human chorionic gonadotropin (fβ-hcg) and pregnancy-related plasma protein (PAPP-A). We aimed to investigate the effect of serum thyroid stimulating hormone (TSH) levels on the combined test results.

Materials and Methods: First trimester TSH levels together with nuchal translucency (NT)(fβ-hcg and PAPP-A results of 297 patients were included in this study. Patients were divided into four groups according to their TSH levels; Group 1 (<0.1 µL / ml), Group 2 (0.1-2.5 µIU / ml), Group 3 (2.5-3.5 µIU / ml) and Group 4 (> 3.5 µIU / ml). Groups were compared in terms of NT, PAPP-A and fβ-hcg levels.

Results: The mean PAPP-A (MoM) value was found to be 0.99 in group 1, 1.12 in group 2, 1.03 in group 3, and 0.95 in group 4. Mean fβ-hcg (MoM) value was 1.36 in group 1, 1.29 in group 2, 1.05 in group 3, and 1.32 in group 4. The mean NT measurement was 1.27 ± 0.25, 1.33 ± 0.38, 1.34 ± 0.33 and 1.32 ± 0.37 mm, from group 1 to group 4, respectively. There was no statistically significant difference between groups in terms of PAPP-A, fβ-hcg and NT.

Conclusion: The present study have shown that first trimester TSH levels do not affect combined test parameters. Prenatal screening by using NT, fβ-hCG and PAPP-A seems to be safe for pregnant women with hypothyroidism or hyperthyroidism.

Key words: Pregnancy-associated plasma protein-A, nuchal translucency, human chorionic gonadotropin, thyroid stimulating hormone

Öz

Amaç: İlk üç ayda tüm gebelere Down Sendromu taraması amacıyla kombine test yapılması önerilmektedir. Tiroid stimulan hormonun (TSH) serbest beta subünit human koriyonik gonadotropin (fβ-hcg) ve gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A) üretimini etkileyip etkilemediği net değildir. Bu çalışmada serum TSH düzeylerinin kombine test sonuçları üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İlk trimester TSH değeri ile birlikte ense saydamlığı (NT), fβ-hcg ve PAPP-A sonuçlarına ulaşılabilen 297 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalar TSH değerlerine göre dört gruba ayrılmıştır; Grup 1 (<0.1 uIU/ml), Grup 2 (0.1-2,5 uIU/ml), Grup 3 (2.5-3.5 uIU/ml) ve Grup 4 (>3.5 uIU/ml). Gruplar NT, PAPP-A ve fβ-hcg düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Ortalama PAPP-A (MoM) değeri grup 1'de 0.99, Grup 2'de 1.12, Grup 3'de 1,03 ve Grup 4'de 0,95 olarak tespit edilmiştir. Ortalama fβ-hcg (MoM) değeri ise grup 1'de 1.36, fβ-hcg, Grup 2'de 1.29, Grup 3'de 1.05 ve Grup 4'de 1.32 idi. Ortalama NT ölçümü grup 1'den grup 4'e doğru gittikçe sırasıyla 1.27 ± 0.25, 1.33 ± 0.38, 1.34 ± 0.33 ve 1.32 ± 0.37 mm olarak saptanmıştır. Gruplar arasında PAPP-A, fβ-hcg ve NT açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Sonuç: İlk trimester TSH düzeylerinin kombine test parametrelerini etkilemediği gösterilmiştir. Hipotiroidisi veya hipertiroidisi olan kadınlarda NT, fβ-hCG and PAPP-A kullanılarak prenatal tarama testi yapılmasının güvenli olduğu düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Gebelikle ilişkili plazma protein-A, nuchal saydamlık, human koriyonik gonadotropin, tiroid stimulan hormon

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Gökçen Örgül, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı, Bölüm Ankara, Türkiye E-mail: gokcenorgul@gmail.com
Geliş tarihi/Received: 9.2.2018 Kabul tarihi/Accepted: 4.6.2018 Published online: 9.9.2018

GİRİŞ

Prenatal dönemde başta trizomi 21 (Down sendromu, DS) olmak üzere anöloiditaraması yaşa bakılmaksızın tüm gebelerde önerilmektedir. Günümüzde tarama testi olarak birçok farklı yöntem kullanılabilmektedir¹⁻³. İlk trimesterde kombine test /ikili test ile ikinci trimesterde ise üçlü/dörtlü test ile maternal kandaki biyobelirteçler aracılığıyla risk hesaplaması yapılabilmektedir. Kombine test için ultrasonografi aracılığıyla ölçülen ense saydamlığı (NT) ile birlikte maternal kanda bakılan human koriyonik gonadotropin (HCG)'nin serbest beta alt birimi (fβ-hcg) ve gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A) düzeyleri kullanılmaktadır⁴. Kombine testin trizomi 21'i saptama oranı (detection rate) oldukça yüksektir (%90), ancak %5 yanlış pozitiflik oranı da akılda tutulmalıdır⁵.

Gebeliğin ikinci üç ayında ise üçlü veya dörtlü test ile risk hesaplaması yapılabilmektedir. Üçlü test bileşenleri alfa-fetoprotein (AFP), serbest estriol (uE3) ve total hCG olup; teste inhibin A eklenmesi halinde dörtlü test olarak adlandırılmaktadır⁶. Trizomi 21 için üçlü ve dörtlü testlerin tayin oranları kombine teste göre daha düşüktür; sırasıyla %65-70 ve %70-75'dir⁵. Günümüzde invaziv olmayan prenatal tarama testi (NIPT) de klinik uygulamada yer almaya başlamıştır. Bu testte anne plazmasından serbest fetal DNA fragmanları (cff-DNA) elde edilerek özel bir takım teknikler kullanılarak dizileme işlemi yapılmaktadır; trizomi 21 ve 18 için tayin oranı %98 iken trizomi 13 için %90 olarak bildirilmiştir, yanlış pozitiflik oranı ise %0,5'in altındadır⁷. Yüksek saptama oranı ve düşük yalancı pozitiflik oranları sayesinde NIPT ile gereksiz koriyonik villus örnekleme ve amniosentez gibi girişimsel işlemlerinin önüne geçilmiş olur.. Yüksek maliyetli olması ve ulaşılabilirliğinin kısıtlı olması sebebiyle yalnızca yüksek riskli gebelere (kendisinde veya ailesinde trizomili bebek öyküsü olması, ileri anne yaşı, vb.) yapılması önerilmektedir. Ülkemizde günlük pratikte NIPT testleri yerine daha az maliyeti olması sebebiyle kombine test veya üçlü test tercih edilmektedir^{8,9}.

Anne yaşı, NT, fβ-hcg ve PAPP-A birlikte kullanıldığında DS'lu fetusların yakalanma oranı %90 kadar olup kombine testin yalancı pozitiflik oranı %5 civarındadır. Anlamlı bir sonuç elde edilmesi için testin gebeliğin 11 ile 14. haftaları arasında yapılması önem taşımaktadır⁴. Gebelikte sinsityotrofoblastlar ve desidua tarafından üretilen

glikoprotein yapıdaki PAPP-A, plasental glukoz ve aminoasit transportu ve etkili trofoblast invazyonunda önemli rol oynamaktadır. Fizyolojik etkilerini insulin like growth factor (IGF) biyoyararlanımını artırarak gerçekleştirdiği düşünülmektedir¹⁰. Gebeliğin oluşması ve devam etmesinde önemli rolü olan hCG birbirine non-kovalant olarak bağlı α and β subünite taşıyan bir glikoproteindir. Sinsityotrofoblastlar tarafından üretilen bu hormonun en önemli görevi endometriyumun mitotik büyümesi ve farklılaşması, maternal immün sistemin baskılanması ve uterus boyutunun artırılması olduğu bilinmektedir¹¹.

Tiroid hormonu üretimi açısından kritik öneme sahip tiroid stimulan hormon (TSH) ile β-hcg yapısal olarak birbirlerine benzemektedirler. Alfa subünite yapısı aynı olan bu iki hormonun beta subüniteleri farklı yapıda olup, β-hcg zayıf tiroid stimulan etkiye sahiptir. Bu sebeple ilk trimesterdeki artan β-hcg piki geçici bir sublinik hipertiroidi tablosuna yol açabilmektedir¹². Sağlıklı gebeliklerde tiroksin (T4) plasenta aracılığıyla fetusa transfer edilmekte ve fetal hücrelerde bir takım yolaklar ile triiodotiroksin (T3)'e dönüştürülmektedir. Erken gebelik haftası plasentalarında T3 ve T4'ün progesteron, estradiol 17-beta, hCG, ve human plasental laktogen sekresyonunu artırdığı in vitro çalışmalarda gösterilmiştir¹³.

Kombine test sonuçlarının yanlış pozitifliği anksiyete ve gereksiz invaziv işlemler ile ilişkilidir. . Maternal TSH ve tiroid hormon düzeylerinin β-hcg ve PAPP-A sekresyonunu etkileyip etkilemediği net değildir. Bu sebeple bu çalışmamızda birinci trimester serum TSH düzeylerinin kombine test sonuçları üzerine etkisinin olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine Ocak 2014 - Aralık 2017 tarihleri arasında başvuran toplam 1500 gebeye ait veriler retrospektif olarak taranmıştır. Ek hastalığı olan, sigara içen, bilinen diyabet gibi risk faktörleri olan anneler ve çoğul gebelikler çalışmaya dahil edilmemişlerdir. Bunun yanı sıra yapısal veya kromozomal anomali saptanan fetuslar da çalışma dışı bırakılmıştır. İlk trimester TSH değeri ile birlikte kombine test sonuçlarına ulaşılabilen 297 hasta çalışma grubunu oluşturmaktadır.

Birinci trimester kombine testte yer alan biyokimyasal parametreler,(serbest beta-HCG ve

PAPP-A), IMMULITE 2000 (Siemens Healthcare Diagnostics,UK) analizöründe kemiluminesan metotla ölçüldü. PRISCA programı ile NT ve biyokimyasal parametrelerin MoM değerleri saptandı ve Trizomi 21, 18, 13 için risk hesaplaması yapıldı. Risk kestirim değeri Trizomi 21 için 1:250 ve Trizomi 18 için 1:100 seçildi.

Kliniğimizin rutin uygulamasında ilk trimesterde gebelerden tam kan sayımı, TSH, anti-Rubella IgG, HbsAg ve anti-HIV testleri istenmektedir. Bununla birlikte tüm tekil gebeliklerde 11 ile 13 hafta 6 gün arasında kombine test ile prenatal tarama testi yapılmaktadır. Kombine test için ultrasonografi ile NT ölçümünü takiben maternal kandan fβ-hcg ve PAPP-A aynı gün içerisinde bakılarak risk değerlendirilmesi yapılmaktadır.

Anne yaşı, ağırlık ve gebelik öyküsü gibi maternal verilere hasta epikrizlerinden ulaşılmıştır. Bilgisayar sisteminden ulaşılan kombine test sonuçlarından ise kan alındığı andaki gebelik haftası, baş popo mesafesi (CRL) ölçümü, NT değeri gibi bilgiler elde edilmiştir. İkili test sonuçlarında mevcut olan PAPP-A ve fβ-hcg değerleri hem sayısal hem de MoM değerleri açısından değerlendirilmiştir.

Gebelikte TSH'nın normal kabul edildiği referans aralığı ilk trimester için 0,1-2,5 uIU/ml'dir 14. Bizim çalışmamızda bu doğrultuda hastalar TSH değerlerine göre dört gruba ayrılmıştır; Grup 1 (<0,1 uIU/ml), Grup 2 (0,1-2,5 uIU/ml), Grup 3 (2,5-3,5 uIU/ml) ve Grup 4 (>3,5 uIU/ml). Gruplar NT, PAPP-A ve fβ-hcg düzeyleri açısından karşılaştırılmıştır.

İstatistiksel analiz

Elde edilen veriler SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 23 kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmadan elde edilen verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel yöntemler (ortalama, standart sapma, ortanca) kullanılmıştır. Gruplardaki veriler ise Kruskal-Wallis testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. p<0.05 düzeyleri anlamlı olarak değerlendirilmiştir.

SONUÇ

Çalışma grubunda yer alan gebelere ait demografik veriler Tablo 1.de verilmiştir. Tüm olgular birlikte değerlendirildiğinde ortalama anne yaşı 30.49 ± 4.67 idi. Kombine test yapılma haftası 11 ile 13 hafta 6 gün arasında değişmekte olup ortalama 12 hafta olarak saptanmıştır.

Gebelerin TSH düzeyine göre sınıflandırılması sonucunda Grup 1'de 16, Grup 2'de 224, Grup 3'te 38 ve Grup 4'te 19 olgu saptanmıştır. İkili test parametreleri (PAPP-A ve fβ-hcg) açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür (Tablo 2). Ortalama PAPP-A (MoM) değeri grup 1'de 0.99, Grup 2'de 1.12, Grup 3'de 1.03 ve Grup 4'de 0.95 olarak tespit edilmiştir. Ortalama fβ-hcg (MoM) değeri ise grup 1'de 1.36, Grup 2'de 1.29, Grup 3'de 1.05 ve Grup 4'de 1.32 idi. Ortalama NT ölçümü grup 1'den grup 4'e doğru gittikçe sırasıyla 1.27 ± 0.25, 1.33 ± 0.38, 1.34 ± 0.33 ve 1.32 ± 0.37 mm olarak gösterilmiştir.

Tablo 1. Çalışma grubunda yer alan olguların klinik ve laboratuvar bulguları.

		-Ortalama (std)	-Ortanca (min-max)
Anne bilgileri	Anne Yaşı	30.49 ± 4.67	30.7 (18-41)
	Ağırlık (kg)	65.96 ± 65.96	64 (32-109)
	Gravida	2.13 ± 1.18	2 (1-6)
	Parite	0.77 ± 0.88	1 (0-5)
Fetal veriler	Abortus	0.36 ± 0.73	0 (0-5)
	Gebelik haftası	12.2 ± 0.4	12 (11-13 6/7)
	CRL (mm) *	57.63 ± 8.18	57.9 (49-80)
Laboratuvar değerleri	NT (mm) †	1.33 ± 0.37	1.3 (0.6-3.2)
	TSH (uIU/ml) ‡	1.66 ± 1.72	1.4 (0.1-20)
	PAPP-A (mIU/ml) §	2.91 ± 1.94	2.41 (0.46-15.8)
	PAPP-A (MoM)	1.09 ± 0.62	0.94 (0.22-4.48)
	fβ-hcgβ-hcg (ng/ml)	51.63 ± 43.34	38.9 (8.86-511)
	fβ-hcgβ-hcg (MoM)	1.27 ± 1.04	0.98 (0.24-11.65)

*Baş popo mesafesi (CRL); †ense saydamlığı (NT); ‡tiroid stimulan hormon (TSH); §serbest beta subünit human koriyonik gonadotropin (fβ-hcgβ-hcg); || gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A)

Tablo 2. Gruplardaki ikili test parametrelerinin karşılaştırılması.

	Grup 1 (TSH <0,1 uIU/ml)	Grup 2 (TSH 0,1-2,5 uIU/ml)	Grup 3 (TSH 2,5-3,5 uIU/ml)	Grup 4 (TSH >3,5 uIU/ml)	p
Hasta sayısı	16	224	38	19	
PAPP-A * (mIU/ml)	2.62 ± 1.75	3.01 ± 2.05	2.76 ± 1.48	2.42 ± 1.39	0.659
PAPP-A* (MoM)	0.99 ± 0.65	1.12 ± 0.66	1.03 ± 0.42	0.95 ± 0.52	0.376
fβ-hcgβ-hcg † (ng/ml)	58.05 ± 32.35	52.78 ± 46.42	41.36 ± 23.01	53.29 ± 44.29	0.219
fβ-hcg (MoM) ‡	1.36 ± 0.78	1.29 ± 1.12	1.05 ± 0.56	1.32 ± 1.10	0.480
NT (mm) ‡	1.27 ± 0.25	1.33 ± 0.38	1.34 ± 0.33	1.32 ± 0.37	0.917

* gebelik ile ilişkili plazma protein A (PAPP-A); † serbest beta subünit human koriyonik gonadotropin (fβ-hcg); ‡ nukal translusensi (NT).

TARTIŞMA

Biyokimyasal belirteçlerin kullanıldığı prenatal tarama testleri birçok ülkede rutin klinik uygulamanın bir parçası haline gelmiştir. Fetal anomalilerin erken tanısı ailelere gebeliğin devamı ya da sonlandırılması kararı açısından zaman kazandırmaktadır. Terminasyon kararı alındığında ise erken dönemde yapılacak işlemler anne açısından daha güvenilir olmaktadır. Tüm bu sebeplerden ötürü ilk trimester tarama testleri ve bu testlerin güvenilirliği önem taşımaktadır^{15,16}. Ülkemizde Sağlık Bakanlığı tarafından hazırlanan “Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi”nde kromozomal anöploidi tarama testleri ve ultrasonografi incelemeleri hakkında ailelerin bilgilendirilmesi önerilmektedir. Ayrıca, bu rehber tüm gebelere 11-14 haftalar arasında ultrasonografi ile ense saydamlığının ölçülerek kombine test uygulanmasını, eğer bu test yapılamamışsa 16-20 haftalar arasında üçlü/dörtlü test uygulanmasını önermektedir¹⁷.

Anne kanındaki PAPP-A konsantrasyonu fetal kandan yüz kat, amniyotik sıvıdan ise bin kat daha yüksektir. Sağlıklı gebeliklerde maternal dolaşımdaki PAPP-A düzeyleri gebelik haftası ile birlikte artmaktadır. İlk trimesterde 3-4 günde ikiye katlanarak artan PAPP-A seviyeleri, doğuma kadar artmaya devam etmektedir¹⁸. Erken gebelikte düşük PAPP-A düzeylerinin intrauterin gelişim geriliği, preeklampsi, gibi anormal plasenta fonksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Başta DS olmak üzere trizomi 18, trizomi 13 gibi fetal anöploidilerde ve düşük doğum ağırlığı gibi durumlarda yine maternal PAPP-A seviyeleri düşüktür^{10,19}.

Gebelikte serum β-hcg seviyeleri 8-10 haftada en yüksek seviyesine ulaşır sonrasında bir miktar düşer ve doğuma kadar çizer. Anormal β-hcg düzeylerinin gebelik komplikasyonları ile ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle 2 MoM üzerindeki değerlerde preeklampsi i, erken doğum, düşük doğum ağırlığı, fetal ölüm ve hipertansiyon riski

artmaktadır²⁰. Trizomi 21’li trofoblastlardaki artan β-hcg sekresyonu ise moleküler çalışmalar yardımıyla gösterilmiştir. Plasentanın immatürasyonu nedeniyle kontrol mekanizmasının bozulması β-hcg üretimini sürekli devam etmesi ile sonuçlanmaktadır²¹.

Sağlıklı bir gebelikte artan metabolik ihtiyacın karşılanması amacıyla tiroid fizyolojisinde bir takım değişiklikler meydana gelir. Serum tiroksin bağlayıcı globülin (TBG) seviyesinde artış ve β-hcg’nin stimülasyonu ile TSH reseptörlerinde artan uyarılar en temel değişikliklerdir²². Maternal TSH düzeylerinin sağlıklı ve DS’lu fetusa sahip gebelerde karşılaştırıldığı bir çalışmada iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Serum TSH seviyelerinin trizomi 21 belirteci olarak kullanımının faydalı olmayacağı gösterilmiştir²³. Bizim çalışmamızda DS’lu fetus taşıyan anneler çalışma dışı bırakılmıştır. Bu sayede kafa karışıklığına yol açabilecek gerçek pozitif test sonuçları analiz edilmemiştir. Çünkü bu grupta TSH düzeyinden bağımsız olarak alta yatan etiyoloji sebebiyle PAPP-A ve β-HCG düzeyleri gruplar arasında farklı olacaktır.

İlk trimester serum belirteçlerinin maternal tiroid hormonları ile ilişkisi Aytan ve arkadaşları tarafından incelenmiştir. Bu doğrultuda TSH, serbest T4, serbest T3, total T4 ve total T3 düzeylerinin fβ-hcg ve PAPP-A kan seviyelerini etkilemediği gösterilmiştir²⁴. Bizim çalışmamızda da TSH seviyelerine göre olgular sınıflandırıldığında; gruplar arasında NT, sβ-hCG and PAPP-A düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Çalışma sonuçlarımız literatür ile birlikte değerlendirildiğinde; serbest β-hCG ve PAPP-A değerlerinin TSH düzeylerinden etkilenmediği sonucuna varılmıştır.

Ashoor ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, trizomi 21, trizomi 18 ile sağlıklı fetuslardaki maternal tiroid fonksiyon testleri karşılaştırılmıştır. Serum TSH düzeyleri trizomi 21’lerde en düşük olup trizomi 18’lerde en yüksek

bulunmuştur. Fakat bu artışın NT, free β -hCG ve PAPP-A ile yapılan kombine test performansı üzerine etkisi olmadığı gösterilmiştir²⁵. Bir başka çalışmada tiroid fonksiyon testlerinin eklenmesinin kombine test sonuçları üzerine etkisi araştırılmıştır. Yüzde 85 prenatal DS tanı oranı için NT, free β -hCG ve PAPP-A'ya TSH ve serbest T4 eklenmesi ile yanlış pozitiflik oranının %5.3'ten %3.6'a düştüğü gösterilmiştir²⁶. Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki; ikili test parametreleri TSH düzeylerinden etkilenmemektedir.

Çalışmamızın geriye dönük dosya taraması yöntemiyle yapılmış olması, toplam hasta sayısının göreceli olarak az olması ve gruplardaki hasta dağılımının eşit olmaması çalışmamızın en temel kısıtlılıklarıdır. Birden fazla merkezin katılımıyla yapılacak ve tiroid hormon parametrelerinin tamamının (TSH, T3, T4, tiroid antikorlarının) analiz edileceği bir çalışma ile daha fazla bilgiye ulaşılabilir.

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlara göre, maternal TSH düzeylerinin gebeliğin ilk üç ayında yapılan DS tarama testleri üzerine bir etkisi olmadığı gösterilmiştir. Sonuç olarak, hipotiroidisi veya hipertiroidisi olan kadınlarda NT, serbest β -hCG ve PAPP-A kullanılarak prenatal tarama testi güvenle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

- Egan JF, Kaminsky LM, DeRoche ME, Barsoom MJ, Borgida AF, Benn PA. Antenatal Down syndrome screening in the United States in 2001: a survey of maternal-fetal medicine specialists. *Am J Obstet Gynecol.* 2002;187:1230-34.
- Karadeniz RS, Altay M, Karasu Y, Gelişen O, Haberal A. Comparison of triple and qadrupple test in second trimester Down syndrome screening. *Gynecol Obstet Reprod Med.* 2009;15(1).
- Graham L. ACOG releases guidelines on screening for fetal chromosomal abnormalities. *Am Fam Physician* 2007.
- Canick JA, Kellner LH. First trimester screening for aneuploidy: serum biochemical markers. *Semin Perinatol.* 1999;25:359-68.
- Ehrich M, Deciu C, Zwiefelhofer T, Tynan JA, Cagasan L, Tim R et al. Noninvasive detection of fetal trisomy 21 by sequencing of DNA in maternal blood: a study in a clinical setting. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204:201-5.
- Allred SK, Deeks JJ, Guo B, Neilson JP, Alfirevic Z. Second trimester serum tests for Down's Syndrome screening. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;13:CD009925.
- Bianchi DW, Platt LD, Goldberg JD, Abuhamad AZ, Sehnert AJ, Rava RP. Genome-wide fetal aneuploidy detection by maternal plasma DNA sequencing. *Obstet Gynecol.* 2012;119:890-901.
- Ökem ZG, Örgül G, Kasnakoglu BT, Çakar M, Beksaç MS. Economic analysis of prenatal screening strategies for Down syndrome in singleton pregnancies in Turkey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017;219:40-4.
- Bianchi DW, Parker RL, Wentworth J, Madankumar R, Saffer C, Das AF et al. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. *N Engl J Med.* 2014;370:799-808.
- Shiefa S, Amargandhi M, Bhupendra J, Moulali S, Kristine T. First trimester maternal serum screening using biochemical markers PAPP-A and free β -hCG for down syndrome, patau syndrome and edward syndrome. *Indian J Clin Biochem.* 2013;28:3-12.
- Stenman U-H, Tiitinen A, Alfthan H, Valmu L. The classification, functions and clinical use of different isoforms of HCG. *Hum Reprod Update.* 2006;12:769-84.
- Ballabio M, Poshyachinda M, Ekins RP. Pregnancy-induced changes in thyroid function: role of human chorionic gonadotropin as putative regulator of maternal thyroid. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;73:824-31.
- Maruo T, Matsuo H, Mochizuki M. Thyroid hormone as a biological amplifier of differentiated trophoblast function in early pregnancy. *Acta Endocrinol.* 1991;125:58-66.
- Seven A, Kucur SK, Polat M, Yüksel B, Işıklar Ö, Keskin N. Gebelerde birinci trimester tiroid fonksiyon testi sonuçlarının değerlendirilmesi. *Muğla Sıtkı Koçman Üniversitesi Tıp Dergisi.* 2016;3:5-8.
- Nicolaides KH. Nuchal translucency and other first-trimester sonographic markers of chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191:45-67.
- Malone FD, Canick JA, Ball RH et al. First-trimester or second-trimester screening, or both, for Down's syndrome. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2001-11.
- Doğum Öncesi Bakım Yönetim Rehberi. Ankara, T.C. Sağlık Bakanlığı, 2014.
- Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Baeriswyl JP, Weil A, Hermann WL et al. The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Arch Gynecol.* 1984;236:93-8.
- Gagnon A, Wilson RD, Audibert F et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analytes. *J Obstet Gynaecol Can.* 2008;30:918-32.
- Gravett CP, Buckmaster JG, Watson PT, Gravett MG. Elevated second trimester maternal serum β -HCG concentrations and subsequent adverse pregnancy outcome. *Am J Med Genet A.* 1992;44:485-6.

21. Eldar-Geva T, Hochberg A, DeGroot N, Weinstein D. High maternal serum chorionic gonadotropin level in Down's syndrome pregnancies is caused by elevation of both subunits messenger ribonucleic acid level in trophoblasts. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80:3528-31.
22. Yoshimura M, Hershman JM. Thyrotropic action of human chorionic gonadotropin. *Thyroid.* 1995;5:425-34.
23. Weinans MJ, Pratt JJ, de Wolf BT, Mantingh A. First-trimester maternal serum human thyroid-stimulating hormone in chromosomally normal and Down syndrome pregnancies. *Prenat Diagn.* 2001;21:723-5.
24. Aytan H, Caliskan AC, Demirturk F, Sahin S, Erdogan F, Kuzu Z. Relationship between maternal thyroid hormones and the biochemical markers of the first trimester aneuploidy screening. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;287:1125-9.
25. Ashoor G, Maiz N, Cuckle H, Jawdat F, Nicolaides KH. Maternal thyroid function at 11–13 weeks of gestation in fetal trisomies 21 and 18. *Prenat Diagn.* 2011;31:33-7.
26. Dhaifalah I, Salek T, Langova D, Cuckle H. Incorporating thyroid markers in Down syndrome screening protocols. *Prenat Diagn.* 2017;37:510-4.