

## PRENATAL TANI

Dr. Semih ÖZEREN, Dr. Aydın ÇORAKÇI, Dr. İzzet YÜCESOY, Dr. Meltem ÖZKAN  
Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD.

## ÖZET:

Laboratuvar tekniklerindeki inanılmaz gelişme sayesinde, son yıllarda bir çok hastalığın prenatal tanısı mümkün olmuştur. Tüm gebeliklerde çiftin veya ailelerinden herhangi bir bireyin kalıtsal bir hastalığa sahip olup olmadığı rutin olarak belirlenmelidir. Bu yazıda genetik danışmanın temel prensipleri ve prenatal tanıda sık kullanılan tarama testleri gözden geçirilecektir.

## PRENATAL DIAGNOSIS

## SUMMARY:

Within recent years prenatal diagnosis has become possible for increasing numbers of diseases by means of incredible advance in laboratory techniques. For all pregnancies it must be a standard practice to determine whether the couple, or anyone in their families, has a disorder that might prove heritable. In this paper we shall review the basic principles of genetic counseling and common screening tests that are used in prenatal diagnosis.

Son yıllarda kaydedilen inanılmaz teknolojik gelişme sayesinde bir çok fetal hastalık, prenatal dönemde erken ve doğru olarak teşhis edilebilmektedir. Başlangıçta amniotik sıvı hücrelerindeki basit romozom anomalileri sitogenetik teknikler ile saptanabiliyor iken, şimdi koryonik doku biyopsisi veya fetal kandan elde edilen çok az miktarlardaki fetal DNA kullanılarak mutant genler hızlı bir şekilde tespit edilebilmektedir. Prenatal tanı yöntemleri ve moleküler sitogenetik teknikleri başka bir yazı konusu olduğundan, bu yazıda genetik danışma, prenatal tanı endikasyonları ve temel tarama programları hakkında bilgi verilecektir.

## GENETİK DANIŞMA

Çağımızda çekirdek aile sayısının artması ile doğum defektleri ve kalıtsal hastalıklar hakkında bir endişe doğmuştur. Önceki gebeliklerin malforme çocukla sonlanması, ailede kalıtsal hastalıklar ve doğum defektlerinin bulunması, teratojen maruziyeti ve akraba evliliği başlıca genetik danışma nedenleridir. Günümüzde genetik danışma oldukça karmaşık, özel bir uzmanlık alanıdır.

a) Prokonsepsiyonel danışma: Genetik danışmanın ideal zamanı gebelikten önce olmalıdır. Bireyde tarama testi pozitif ise diğer bir taşıyıcı ile çiftleştiğinde etkilenmiş çocuk doğurma riski belirlenebilir. Etkilenmiş bir fetusun prenatal dönemde belirlenmesi ve akabinde gebelik terminasyonunun yaratacağı psikolojik travma ve tedavi maliyeti prokonsepsiyonel danışmanın ne kadar önemli olduğunu gösterir.

İlerlemiş yaşa bağlı riskler, Diabetes Mellitus, konvülsif hastalıklar, çeşitli renal hastalıklar ve uygulanan medikasyonlara bağlı malformasyon riski bu dönemde tartışılmalıdır. Ayrıca iyi bir aile öyküsü alınmalıdır. Prenatal tanının en sık endikasyonu ilerlemiş maternal yaştır. Canlı doğan bebeklerdeki kromozom anomali insidansı maternal yaş ile birlikte artar. Down Sendromu bu anomalilerin yarısından sorumludur ancak diğer otozomal trizomiler (trizomi 18, trizomi 13) ve sex kromozom anomalileride (Klinefelter[XXY], triplo X Sendrom [XXX]) maternal yaş ile birlikte artar. Bebeği doğduğunda 35 yaşında olacak olan bir kadının Down Sendromlu bebek doğurma şansı 1/350'dir. Bebeğe kromozomal anomali olma olasılığı ise 1/200'dür. Kromozomal anomali olan fetusların çoğu spontan abort ettiği için amniosentez yapıldığı an 35 yaşında olan bir kadının fetusunda Down Sendrom şansı 1/250, herhangi bir kromozom anomali şansı ise 1/128'dir. Amniosentez

işlemine bağlı gebelik kayıp oranı da 1/200'dür. Bu yüzden prenatal danışma sırasında uygulanacak prosedür riskleri hastaya detaylı bir şekilde anlatılmalı ve anomali riskine karşı riskler tartılmalıdır. Bir çok merkezde 35 yaş ilerlemiş maternal yaş için kriter olarak kullanılmaktadır. Fakat 33 yaşındaki bir kadında amniosentez sırasında kromozom anomali bulma şansı 1/200'dür ve bu risk işleme bağlı riskle aynıdır. Daha önce trizomik bebek doğurmuş, abortusları olan veya ölü doğum yapan kadınlarda nüks riski düşüktür (%1-2). Bu risk, 35 yaştan büyük kadınlarda bizzat yaşa bağlı riskten daha düşük olmasına rağmen ebeveynlerdeki aşırı anksiyete prenatal danışmanın ikinci sıklıktaki nedenidir.

b) Prenatal danışma: Tüm gebelerden alınan rutin anamnez yanında, spesifik sorular yardımı ile fetal genetik hastalık veya doğum defekti riski yüksek olan anneler belirlenebilir. Anneye olağan dışı riskler hakkında bilgi veya ileride yapılacak genetik danışma için randevu verilir. Genetik öykü bir çok bilgi vermesine rağmen ailenin diğer bireylerinin medikal kayıtları dikkatle incelenmeli ve hastalığın izole konjenital defekt sonucu mu yoksa kalıtım paterni ile mi geçtiği belirlenmelidir. Genetik danışma; laboratuvar prosedürlerinin kalite kontrolünün yapıldığı, deneyimli uzmanların bulunduğu özel genetik merkezlerde yapılmalıdır. Genetik çalışmalar ve akabinde yapılacak genetik danışma sadece bir çok hastalığın prenatal tanısının konmasına değil aynı zamanda ebeveynlerin rahatlamasına ve suçluluk duymamasına yardım eder. Perinatal dönemde malforme ölü fetus saptandığında ayrıntılı öykü alınmalıdır. Potansiyel teratojenlere maruziyet zamanı çok önemlidir. Yüz, vücut ve tüm anomalilerin fotoğrafı alınmalıdır. Total iskelet radyografisi değerlidir. Büyük damar, kalp veya göbek kordonundan aseptik olarak alınan 2-3 ml kanda veya fetal deri, akciğer ve amniyonda kromozom analizi yapılmalıdır. Fetal ölüm tanısı membran rüptüründen önce konmuşsa kromozom analizi için amniosentez yapılmalıdır. İç ve dış organlardaki malformasyonların saptanabilmesi için komplet otopsi yapılmalıdır.

c) Postpartum danışma: Genetik hastalığı veya konjenital anomali olan bir bebeğin doğumundan sonra anneye mevcut durum hakkında detaylı bilgi verilmelidir. Doğumun oluşturduğu fiziksel-emosyonel rahatsızlığın atlatılmasını takiben genetik danışma için randevu verilmelidir çünkü kadınların çoğu erken postnatal



dönemde verilen bilgilerin önemli bir kısmını hatırlanamamaktadır. Puerperal dönem sonunda yapılacak vizitte; anormal fetusa yol açan faktör belirlenebilir, ileriki gebeliklerdeki nüks riski ve prenatal tanı olanakları tartışılır.

#### **PRENATAL TANI**

- Prenatal tanı ve danışma endikasyonları:
- 35 yaş veya daha üstündeki gebelikler
- Önceki gebeliğin kromozomal anomalili bebek doğumu ile sonuçlanması
- Ebeveynlerden herhangi birisinde kromozom anomalisi olması (Balanced translocation ve diğer structural rearrangement'lar, aneuploidy, mosaicism)
- Yakın akrabalarından birinde Down Sendromu veya kromozom anomalisi bulunması
- Ciddi Mendelian hastalık riski taşıyan gebelikler (yüksek riskli etnik grup mensubu olma, X-Linked resesif hst, otozomal resesif daha az sıklıkta otozomal dominant geçiş gösteren hastalıklar)
- Önceki çocuk veya ebeveynlerden herhangi birinde NTD olması veya rutin tarama sırasında MSAFP değerinin çok düşük veya yüksek olması
- Ultrasonografik incelemede anomali saptanması
- Önceki çocuğun multiple major malformasyonlu olması ve sitogenetik çalışma yapılmamış olması
- Spesifik prenatal tanı konmasının mümkün olmadığı ciddi X-Linked herediter hastalık riski taşıyan gebeliklerde fetal cinsiyet saptanması için (bu Y-kromozom materyalini belirleyen yeni DNA teknikleri ile başarılabilir)
- Prenatal anket sorularından birine pozitif yanıt verilmesi

Prenatal tanıda genellikle serum marker'ları, koryon villus biyopsisi (CVS) ve amniosentez kullanılır ancak son yıllarda maternal serumda fetal hücrelerin kullanılması ile (1,2) veya ilk trimesterde servikal irrigasyon sonucu elde edilen trofoblastların kullanılması ile de (3) prenatal tanı konabilmektedir.

#### **TARAMA PROGRAMLARI**

Genetik tarama, normal görünen bireylerde belirli bir hastalık varlığının veya yokluğunun rutin izlemine denir. Tarama yeni doğanlarda tedavisi mümkün olmayan hastalıklarda yapılmamalıdır. Sıklıkla görülen bazı otozomal resesif hastalıkların (sickle cell anemi, Tay-Sachs hastalığı, kistik fibroz ve talassemiler) belirlenebilmesi için tarama programları vardır. Bu sayede prenatal danışma-tanı adayları belirlenmektedir. Ancak bu programlar sosyal, etik, ekonomik ve yasal sorunları beraberinde getirmektedir. Bireyin "kötü genler" taşıdığını bilmesi psikolojik travma yaratabilir. Bu tarama programlarının başarılı olabilmesi için bireyler çok iyi eğitilmelidir. Aksi halde yarardan çok zarar getirebilir. ABD'de tüm eyaletlerde yenidoğanlarda konjenital hipotroidizm ve fenil ketonüri taraması yasal hükme bağlanmıştır. Bazı eyaletlerde de sickle cell, galaktosemi, hemosistinüri, maple syrup ürüne disease ve erken tedavi ile düzelme sağlanabilecek bazı hastalıkların taraması yapılmaktadır. Her birimiz yaklaşık 6 resesif gen

taşıyoruz. Ancak genetik danışma endikasyonunu doğuracak bir olay olmadıkça hangi genleri taşıdığımızı bilmeyiz. Daha önce bahsedildiği gibi bir çok etnik grupta spesifik Mendelian hastalık taşıyıcılık oranı yüksektir. Yahudilerde Tay-Sachs Hastalığı 1/27, Akdenizlilerde  $\beta$ -Thalassamial/25, zencilerde Sickle Cell 1/10, Kuzey Avrupa'da kistik fibroz 1/20 oranında görülür. Asya ve Güney-Doğu toplumlarında da alfa talassemi taşıyıcılığı yüksektir. Ebeveynlerden her ikisinde bu yüksek risk grubundan ise prenatal tanı için refere edilmeden taşıyıcı testi yaptırılmamalıdır.

#### **Alfafetoprotein (AFP) Tarama Programları**

Alfafetoprotein (AFP); erken gestasyonda yolk sac daha sonra GIT ve KC tarafından sentezlenen bir glikoproteindir. Molekül ağırlığı 70.000'dir. Fonksiyonu bilinmemektedir ancak fetus ve yenidoğanın major proteinidir. 13. haftada fetal serum ve amniotik sıvıdaki konsantrasyonu maksimumdur. Fetal serumdaki konsantrasyon (mg), amniotik sıvıdan ( $\mu$ g) 150 kat daha fazladır. Amniotik sıvıdaki AFP'nin ana kaynağı fetal idrardır. Bazı proteinler fetal membranları geçerek maternal dolaşıma geçebilir fakat maternal serumdaki konsantrasyon (ng) fetal serumun 1/1000' kadardır. 13. haftadan sonra amniotik sıvı fetal serum seviyeleri hızla paralel olarak azalırken maternal serum alfafetoprotein (MSAFP) konsantrasyonları artmaya devam eder.

#### **Artmış AFP seviyeleri**

Fetal derinin intakt olmadığı ve proteinin kapillerlerden amniotik sıvıya aktığı değişik şartlarda; amniotik sıvı matenal serum veya her ikisinde birden AFP seviyeleri artar. Ayrıca fetal böbrekte göllenen idrar miktarında artma olduğunda ve plasentada ince duvarlı fetal damarların sayısında artma olduğunda AFP seviyeleri artar. AFP'nin arttığı durumlar : Karın duvarı defektleri (gastroşisis, omfalosel), kistik higroma, amniotic band sequence, teratomlar, bazı nefrotik sendrom vakalarıdır. Ancak bu hallerde AF'de asetilkolinesteraz genellikle negatiftir.

#### **Açık Nöral-Tüp Defektleri (NTD)**

1972'de 16 haftalık gestasyonda maternal serumdaki AFP artışı ile anensefali arasındaki ilişki bildirildi (4). Daha sonra 1977 yılında açık nöral tüp defektlerinin ( NTD) saptanmasında AFP tarama programlarını destekleyen iki çalışma yayınlandı (5,6). Açık NTD insidansı 1/100 doğumdur. Günümüzde gebelik ortasında MSAFP tayini yapılmasında konsensus sağlanmıştır. NTD olasılığını düşündürecek kadar yüksek seviyeler saptandığında, amniosentez yapıp amniotik sıvıda seviyelere bakılır. Ayrıca ultrasonografi ile fetal anomali ( özellikle spina bifida, anensefali) aranır. Amniosentezin yapılacağı AFP seviyesi; fetusun etkilenebileceği düşünülen istatistikî olasılıklara dayandırılır. Bu değerler MoM olarak bildirilir. Ancak hangi nokta anormal cut-off olarak seçilirse seçilsin yanlış negatiflik ve pozitiflik olasılığı akıldan tutulmalıdır. Diabetik annelerin fetuslarında açık NTD görülme olasılığı 10 kat fazladır.



### **Amniotik Sıvıda Asetilkolinesteraz Aktivitesi**

Amniotik sıvıda (AF) asetilkolinesteraz aktivitesinin artması çoğunlukla açık NTD'leri ile birlikte. Slab gel elektroforez tekniğini kullanılarak, AFAFP seviyeleri yüksek olan hastalarda asetilkolinesteraz band yokluğunu gösterilmiş ve bu hasta grubunun %89'unun normal olduğu kanıtlanmıştır (7). Bu özellikle fetal kan kontaminasyonu ile yanlış olarak yükselen AFAFP seviyelerinin değerlendirilmesinde önemlidir (8).

### **Maternal serumda alfa fetoprotein (MSAFP)**

#### **Taraması**

ABD'de rutin tarama yapılmaktadır. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); bu tip tarama programlarının kalite kontrol, counseling, takip ve yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi olanaklarının bulunduğu merkezlerde koordineli bir şekilde yapılmasını önermektedir (8). Hastanın rızası alındıktan sonra 16-18. haftalarda başlangıç serum taraması yapılır. Tüm kadınların %2.5-5'inde 2.5 MoM'dan yüksek değerler saptanır. Tekrarlanan test ile %2'lik bir hasta grubu ekarte edilir. Kalan %3'e ise U/S yapılır. Yaklaşık %1'lik grupta çoğul gebelik, hatalı gestasyonel yaş tahmini veya missed abortion saptanır. Böylece taranan tüm kadınların %1.5-2'si amniosentez adayı olur ve amniotik sıvıdaki [AFP]'nu çok az bir hasta grubunda yüksek bulunur. Ultrasonografi normal ise anormal serum tarama değeri ile birlikte NTD olma olasılığının %90 azaldığı bildirilmiştir (9). Çünkü NTD'lerinin yarısı anensefalidir ve bu anomali neredeyse ultrasonografi ile %100 oranında tanınabilmektedir. Diğer yarısı ise spina bifidadır ve U/S ile %80 oranında tanınabilmektedir. 234 NTD'li fetusu kapsayan 9 çalışma üzerinde yapılan bir meta-analizde vakaların %99'unda kranial anomali bulunmuştur (10). Bunlar; frontal notching (lemon sign), ventrikülomegali, cisterna magna daralma, BPD'de küçüklük ve cerebellar değişikliktir (banana sign). Bu yüzden aynı yazarlar yüksek MSAFP değerleri olan kadınlarda yüksek rezolüsyonlu ultrasonografi normal ise riskin %95 oranında azalacağı sonucuna varmışlardır. Ultrasonografi ile NTD'lerinin %100 oranında saptanabileceğini iddia edilmiştir (11) fakat ters olarak MSAFP değerleri yüksek olan kadınlarda ultrasonun normal bulunmasına güvenerek, amniosentez yapılmazsa NTD'lerin yaklaşık %10-25'inin atlanabileceği ileri sürülmüştür (12,13). Her şeye rağmen yüksek MSAFP değerleri olan kadınlara, yüksek rezolüsyonlu ultrason normal ise açık NTD riskinin çok az olduğu ancak bu riskin asla sıfır olmadığı söylenmelidir. Ayrıca NTD dışında pek çok durumun MSAFP değerini yükselttiği vurgulanmalıdır. Katz ve arkadaşları taranan 225.000 gebeliğin %38'inde açıklanamayan MSAFP yüksekliği olduğunu ve bunların gebelik akibetlerinin kötü olduğunu bildirmiştir (14). Waller ve arkadaşları ise açıklanamayan MSAFP yüksekliği ile birlikte fetal ölümlerde artış olduğunu bildirmişlerdir fakat bu yüksek değerlerin etyolojisi ve bu kadınlara uygulanacak protokol belirsizdir (15). Ailelerinde NTD öyküsü bulunan hastaların etkilenmiş çocuk sahibi olma riski artmıştır. Ebeveynlerden birisi etkilenmişse ve NTD'li bir çocuk daha önce doğmuşsa, sonraki çocuğun etkilenme şansı %2-3'dür. Bu kadınlara

16-18. haftalarda ultrasonografi ve amniosentez yapılmalıdır (8).

### **Çok düşük AFP Konsantrasyonları**

Kromozom anomalisi olan fetusların annelerinde MSAFP değerlerinin çok düşük olduğu bildirilmiştir bu yüzden MSAFP taraması çok önemlidir (16). Taramada serum marker'ları kullanıldığında, 35 yaş üstündeki kadınlarda amniosentez ihtiyacının azaldığı saptanmıştır (17). Simpson ve arkadaşları 1400 kadının taramasında %9 oranında 0.4 MoM'dan düşük MSAFP bulmuşlardır. (18). Test tekrarlandığında hastaların yarısında değerler hala düşük bulunmuş. Amniosentez yapılan 49 hastanın 3'ünde triploid fetus bulunmuştur. Bu yazarlar 35 yaşından büyük kadınlara rutin amniosentez uygulaması yerine %6'lık bir grubun ortaya çıkarılmasının daha önemli olduğunu söylemişlerdir. Dahası Down Sendromlu fetusların %80'ini 35 yaşından genç kadınlar doğurmaktadır. Düşük MSAFP değerleri maternal yaş ile birleştirilerek Down Sendrom riski tahmin edilebilir. Risk 35 yaşındaki bir kadında olan 1/270'lik riske yaklaştığında genellikle amniosentez önerilir (8). 35 yaş altında bulunan 77 bin kadının taramasında, Down Sendromlu fetusların %25'inin maternal yaş ile AFP değerinin kombine edilmesi sonucu yapılan amniosentez sonucu saptandığı bildirilmiştir (19). Her 89 amniosenteze karşılık 1 Down Sendromu saptanmıştır. Bu yüzden 35 yaş ve üstündekilere ve MSAFP değeri düşük olan 35 yaştan genç kadınlara amniosentez uygulandığı takdirde Down Sendromlu fetusların yaklaşık %45-50'si saptanabilecektir.

### **DİĞER MARKER'LAR**

1988 yılında Wald ve arkadaşları Down Sendromu taramasında MSAFP'nun değerini artırmak için unkonjuge estriol (u-E<sub>3</sub>) ve HCG'nin eklenmesini önermişlerdir (20). Down Sendromlu fetus taşıyan annelerde MSAFP ve u-E<sub>3</sub> düşük HCG ise yüksek bulunmaktadır. Üçlü tarama testi ile Down Sendromlu fetusların %60'nun prenatal dönemde saptanabileceği iddia edilmiştir (20,21) ancak Evans (13) ve Macri (5) bu konuda daha az iyimserdir ve üçlü tarama testinin Down Sendromunu tahmin etmede yetersiz olduğunu iddia etmişlerdir. Berkai (22), Trizomi 18 ve 13'de serum HCG'sinin belirgin şekilde düşük olduğunu bildirmiştir ancak düşük serum HCG'sinin trizomi 18 ve 13 için marker olarak kullanılması kesin değildir. Ultrasonografik inceleme sırasında nuchal kalınlaşmanın bir tarama kriteri olarak alınmasının yararlı olduğu gösterilmiştir (23). ACOG; 1991'da bu markerların araştırma düzeyinde kabul edilmesi gerektiğini önermiştir (8).

### **Mean corpuscular volume (MCV)**

Sickle cell anemi sık görülen bir hemoglobinopatidir. African-American'larda sickle cell gen 1/12 oranında heterozigot olarak bulunmaktadır. Talassemiler ise Akdeniz ve Doğu ülkelerinde siktir. Mean corpuscular volume (MCV) thalessemiler için bir tarama testi olarak kullanılabilir. MCV'in %80'den fazla olması alfa ve beta thalessemi heterozigotesini ekarte ettirir. Bowmann (24) ve Rowley (25) 18.000 hastanın



prenatal taramasında sickle pozitif hastaların %7'sini zenci,  $\beta$ -Talassemilerin ise %22'sini Akdenizli-Asyalı bulmuşlardır. Tüm populasyonun hemoglobino-pati açısından taranması ekonomik ve etkin bulunmayabilir ancak yüksek risk gruplarında tarama yapılmalıdır. Örneğin gebe bir kadın sickle trait için pozitif ise partnerine sickle tarama önerilir. Partneride pozitif ise veya tarama yapılmıyorsa amniosentez veya koryon villus biyopsisi önerilir. Diğer hemoglobino-patilerinde prenatal tanısı mümkündür.

#### Heksozaminidaz A aktivitesi

Otozomal resesif geçişli lizozomal depo hastalığıdır. Heksozaminidaz A enzim eksikliği sonucu gelişir. Ashkenazi Jews (Doğu ve Orta Avrupa) larde 1/30 oranında Yahudi olmayan populasyonlarda ise 1/150 oranında heterozigote vardır. Erişkinlerdeki taşıyıcılık kanda heksozaminidaz A aktivitesinin ölçülmesi ile belirlenebilir. Fakat gebelikte maternal seviyelerin saptanmasında özel lökosit çalışması yapılmalıdır. Ebeveynlerden her ikisinde de test pozitif ise veya paternal durum bilinmiyorsa CVS veya amniosentez ile sağlanan fetal hücrelerde enzim seviyelerinin ölçülmesi ile prenatal tanı konur. Ebeveynlerden herhangi birisi negatif ise prenatal tanı gereksizdir. Erkek partnerin negatif olduğu koşula non-paternity (uniparental dizomi) düşünülmelidir.

Sonuç olarak; yakın bir gelecekte moleküler biyoloji tekniklerindeki patlama sonucunda sık görülen genetik hastalıkların tamamında prenatal tarama ve tanı mümkün olacaktır.

#### 1. KAYNAKAR

2. Reading JP; Huffman JL; Wu JC; Palmer FT et al.: Nucleated erythrocytes in maternal blood: quantity and quality of fetal cells in enriched populations. *Hum Reprod.* 10(9). P 2510-5, 1995.
3. Bianchi DW; Zickwolf GK; Weil GJ; et al: Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum: *Proc Natl Acad Sci U S A.* Jan 23. 93(2). P 705-8., 1996.
4. Bahado-Singh R.O., Kliman H., Yeng Feng T, et al: First trimester endocervical irrigation: feasibility of obtaining trophoblast cells for prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol.* 85: 461-4, 1995.
5. Brock DJH, Sutcliffe RG: Alpha-fetoprotein in the antenatal diagnosis of anencephaly and spina bifida. *Lancet* 2:197, 1972
6. Macri JN, Kasturi RV, Krantz DA: Maternal serum Down Syndrome screening: Unconjugated estriol is not useful. *Am J Obstet Gynecol* 162:672, 1990.
7. Collaborative Study on Alpha-fetoprotein in Relation to Neural Tube Defects: Maternal serum alpha-fetoprotein measurement in antenatal screening for anencephaly and spina bifida in early pregnancy. *Lancet* 1:1323, 1977.
8. Milunsky A, Sapirostein VS: Prenatal diagnosis of open neural tube defects using the amniotic fluid acetylcholinesterase assay. *Obstet Gynecol* 59:1, 1982
9. American College of Obstetricians and Gynecologists: Alpha-fetoprotein. Technical Bulletin no. 154, April 1991a.

10. Richards DS, Seeds JW, Katz VL: Elevated maternal serum alpha-fetoprotein with normal ultrasound: Is amniocentesis always appropriate? A review of 26,069 screened patients. *Obstet Gynecol* 71: 203,1988.
11. Watson WJ, Chescher NC, Katz VL, Seeds JW: The role of ultrasound in evaluation of patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein: A review. *Obstet Gynecol* 78:123,1991.
12. Nadel AS, Green NK, Holmes LB: Absence of need for amniocentesis in patients with elevated maternal serum alpha-fetoprotein and normal ultrasonographic examinations. *N Engl J Med* 323:557, 1990.
13. Drugan A, Zador IE, Syner FN: A normal ultrasound does not obviate the need for amniocentesis with elevated levels of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol* 72:627, 1988.
14. Evans MI, Dvorin E, O'Brien JE: Alpha-fetoprotein and biochemical screening. In Evans MI (ed): *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis.* Norwalk, CT, Appleton & Lange, 1992, p 223.
15. Katz VL, Chescher NC, Cefalo RC: Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol Surv* 45:719, 1990.
16. Waller DK, Lustig LS, Cunningham GC: Second-trimester maternal serum alpha-fetoprotein levels and the risk of subsequent fetal death. *N Engl J Med* 325:6, 1991.
17. Merkatz IR, Nitowsky HM, Macri JN: An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 148:886, 1984.
18. Haddow JE, Palomaki BS, Knight GJ et al: Reducing the need for amniocentesis in women 35 years of age or older with serum markers for screening. *N Engl J Med* 330: 1114, 1994.
19. Simpson JL, Baum LD, Marder R: Maternal serum alpha-fetoprotein screening: Low and high values for detection of genetic abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 155:593, 1986.
20. New England Regional Genetics Group Prenatal Collaborative Study of Down Syndrome Screening: Combining maternal serum AFP and age to screen in pregnant women under age 35. *Am J Obstet Gynecol* 160:575, 1989.
21. Wald NJ, Cuckle HS, Densem JW: Maternal serum unconjugated oestriol as an antenatal screening test for Down's syndrome. *Br J Obstet Gynecol* 95:334, 1988.
22. MacDonald MI, Wagner RM, Slotnick RN: Sensitivity and specificity of screening for Down syndrome with alpha-fetoprotein, hCG, unconjugated estriol, and maternal age. *Obstet Gynecol* 77:63, 1991.
23. Barkai G, Chaki R, Sochat M: Human chorionic gonadotropin and trisomy 18. *Am J Med Genet* 41:52, 1991.
24. Watson WS, Miller RC, Menard MK et al: Ultrasonographic measurement of fetal nuchal skin to screen for chromosomal abnormalities. *Am J Obstet Gynecol* 170:583, 1994.
25. Bowman JE: Prenatal screening for hemoglobinopathies. *Am J Hum Genet* 48:433, 1991.
26. Rowley PT, Loader S, Sutera CJ: Prenatal screening for hemoglobinopathies. I. A prospective regional trial. *Am J Hum Genet* 48:439, 1991.