

Down Sendromu İçin Gebelere Yapılan Prenatal Tarama ve Tanı Testlerinin Sonuçları; Maliyet Analizi

Results of Prenatal Down Syndrome Screening and Diagnostic Tests for Pregnants; Cost Analysis

Könül Mürsel¹, Nezaket Kadioğlu¹, Şule Özel¹, Yaprak Engin Ustun¹

¹SBÜ Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi, Ankara

Öz

Amaç: Down Sendromu (Trizomi 21), en yaygın görülen kalıtsal sendrom olup, yaklaşık her 800 ile 1000 canlı doğumda bir karşımıza çıkmaktadır. Ölümcül olmayan trizomi olduğu için, genetik tarama ve tanı test protokollerinin çoğunun odağındadır. Çalışmamızın amacı, hastanemizde yapılan prenatal tarama ve tanı testlerinin maliyet değerlendirmesini yapmak ve bu harcamalar karşılığında canlı doğan Down Sendromu olgularının sayısını belirlemektir.

Materyal ve Metot: Çalışmada, SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Mayıs-Temmuz 2017 tarihleri arasında antenatal tarama sonuçlarına göre tanı testleri uygulanmış ve gebeliği sonuçlanmış (doğum, abort, terminasyon) 2300 gebenin arşiv dosyaları taranmıştır. Her prosedürün maliyet değeri hesaplanarak prenatal Down Sendromu tarama ve tanısı için toplam maliyet değeri elde edilmiştir.

Bulgular: Hastanemiz antenatal polikliniklerinde takip olmuş ve gebeliği sonuçlanmış 2300 gebeden prenatal Down Sendromu taraması olan 1096 gebenin sonuçları değerlendirilmiştir. Prenatal tanı için invaziv prosedür uygulama endikasyonu olanların genetik tanı için 19'una (% 1,73) CVS ve 50'sine (% 4,56) amniyosentez yapılmıştır. Test sonuçlarına göre 8 (% 0,72) gebeye Trisomi 21 tanısı konulmuştur. Bunlardan dört gebeye (1 CVS ve 3 amniyosentez sonrası) gebelik terminasyonu yapılmış, iki gebelik (CVS sonrası) spontan düşük ile, bir gebelik preterm ölü doğum ile sonuçlanmış, bir gebe ise canlı doğum yapmıştır. Aynı dönem içinde tarama testi yüksek riskli çıkmış, amniyosentez yaptırmayı kabul etmemiş bir gebe de Down Sendromlu canlı bebek dünyaya getirmiştir. Sonuç olarak tarama yapılan sadece iki bebek (% 0,18) miadında canlı doğmuştur. Maliyet değerlendirmesinde bu gebelerin sadece ikili tarama testi yaptıranlara toplamda 11.856,00 TL, sadece üçlü tarama testi yaptıranlara 14.169,30 TL, hem ikili hem üçlü tarama testi yaptıranlara 75.738,30 TL para harcanmıştır. Amniyosentez yöntemi ile genetik tanı koyulan gebelere 16.810,00 TL, CVS yöntemi ile genetik tanı koyulan hastalara 7.653,20 TL para harcanmıştır. Toplamda 126.226,80 TL harcayarak, 8 gebeye Down Sendromu tanısı koyulmuştur.

Sonuç: Down Sendromu konusunda aileleri detaylı bilgilendirerek prenatal tarama testleri daha efektif kullanılabilir. Böylece tahliye istemi olmayan bireylere yapılan harcamalar canlı doğan Down Sendromlu olguların sağlık sorunlarının çözülmesi ve onların hayat kalitesini arttırarak topluma kazandırılması yönünde kullanılabilir. Optimal tıbbi ve sosyal destek sağlanırsa, özel değerlendirmeler ve incelemeler yaparak Down Sendromlu bireylerin yaşam kaliteleri önemli ölçüde arttırılabilir ve topluma önemli katkılar sağlanabilir.

Anahtar Kelimeler: Down sendromu, gebelikte tarama testleri, maliyet analizi.

Abstract

Objectives: Down Syndrome is the most common hereditary syndrome and presents approximately one in every 800 to 1000 live births. Because Down Syndrome is the most common non-fatal trisomy, It is on the focus of the most genetic screening and diagnostic testing protocols. The aim of our study is to evaluate the cost of prenatal screening and diagnostic tests performed in our hospital and to find out the number of live -born babies with Down syndrome.

Materials and Methods: The study was conducted between May-July 2017 SBU Zekai Tahir Burak Women's Health Education and Research Hospital. The records of 2300 pregnant women were screened. The cost of down syndrome screening and diagnosis was calculated.

Results: Results of 1096 pregnant women with prenatal Down syndrome screening from 2300 pregnant women who were followed up in antenatal outpatient clinics of our hospital were evaluated. 19(1,73%) CVS and 50(4,56%) amniocentesis were performed as an invasive procedure for the genetic diagnosis of the pregnant. According to the test results, 8(%0,72) pregnant women were diagnosed as

Trisomy 21. Pregnancy outcomes were like these; pregnancy termination applied to 4 pregnancies (1 CVS and 3 Amniocentesis cases), 2 pregnancies (post-CVS) aborted spontaneously, 1 pregnancy resulted in preterm stillbirth and one pregnant live birth. During the same time period, one pregnant with high risk screening test result didn't accept amniocentesis and had a live baby with Down Syndrome. As a result, only 2 (0,18%) infants with Down syndrome were live birth. We spent a total of 11.856,00 TL for those who had only double screening test done, 14.169,30 TL for those who had only triple screening test done, 75.738,30 TL for those had both double and triple screening tests done, 16.810,00 TL for pregnant who were genetically diagnosed by amniocentesis and 7.653,20 TL for pregnant who were genetically diagnosed by CVS method. Only eight Down Syndrome cases diagnosed by spending a total of 126.226,80 TL.

Conclusion: As a result of the more effective use of prenatal tests with accurate counselling about Down Syndrome, expenses on pregnant who reject pregnancy termination can be used to solve the health problems of live born children with Down Syndrome and to bring them to community by increasing their quality of life. If optimal medical and social support is provided, the life quality of individuals with Down's syndrome can be significantly improved and significant contributions can be made to the community by making special assessments and examinations.

Key words: Down Syndrome, prenatal screening tests, cost analysis.

Yazışma Adresi / Correspondence:

Dr. Könül Mürsel

SBÜ Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı ve EAH, Kadın Hastalıkları ve Doğum Birimi, Ankara

e-posta: dr.gonul.1@hotmail.com

Geliş Tarihi: 28.11.2018

Kabul Tarihi: 19.02.2019

Giriş

Down Sendromu veya Trizomi 21, en yaygın görülen kalıtsal sendrom olup, yaklaşık her 800 ile 1000 canlı doğumda bir karşımıza çıkmaktadır. Sendrom ilk kez 1866 yılında, J.L.H. Down tarafından fenotipik olarak tanımlanmış, 1959 yılında Lejeune ve arkadaşları tarafından Down sendromu olgularının 21. otozomal kromozomun trizomisi sonucunda ortaya çıktığı gösterilmiştir.^{1,2}

Trizomi 21, sporadik olarak görülse de, artan anne yaşı ile Down Sendromu riski artmaktadır. 20 yaş bir kadında risk, 1:1925 iken, 30 yaşında bu risk 1:885, 35 yaşında 1:365, 40 yaşında 1:110 ve 45 yaş ve üzerinde > 1:50 oranındadır.¹ Down Sendromu olgularının %30'u 12-40. haftalarda ve %20'si 16-40. haftalarda fetal ölüm ile sonuçlanmaktadır.³ Bu kayıpların birçoğu ciddi yapısal anomaliler ve büyüme kısıtlamaları ile ilişkilidir. Canlı doğan fetüslerde çeşitli fenotipik özelliklerin yanı sıra major kardiyak anomaliler başta olmak üzere ciddi malformasyonlar görülmektedir. Fakat bu bulguların görülme şiddeti ve sıklığı geniş yelpazede değişmektedir, örneğin mozaisizm olanlarda tablo çok daha hafif seyredebilir. Lösemi ve tiroid hastalıklarının görülme sıklığında artış vardır. Zekâ katsayısı bazı bireylerde daha yüksek görülse de, genelde 35 ile 70 arasında olup, sosyal becerileri bundan çok daha ileridedir.¹

Son çalışmalar, Down Sendromu olan canlı doğumların yaklaşık %95'inin 1 yaşına kadar, %90'ünün 10 yaşına kadar yaşadığını, hatta major anomali yoksa, bu oranın %99'a çıktığını göstermiştir.^{4,5} Prenatal dönemde Down Sendromu tanısı ile karşılaşan anne-babalara eğitim ve destek amaçlı "March of Dimes", Milli Down Sendromu Kongresi, Milli Down Sendromu Derneği gibi kurumlar organize edilmiştir.

Down Sendromu en sık görülen ölümcül olmayan trizomi olduğu için, genetik tarama ve test protokollerinin çoğunun odağındadır. Prenatal dönemde yapılan tarama testleri ile yüksek oranda risk saptanabilse de kesin tanı konulamamaktadır.

Bunlardan, birinci trimester tarama testi, gebeliğin 11-14. haftalarında ultrasonografik olarak bakılan fetal nukal kalınlık ölçümü ile maternal serumda PAPP-A (pregnancy associated plasma protein A) ve hCG (human chorionic gonadotropin) seviyesine bakılarak yapılmaktadır. Bu test ile %67-75 oranında Down Sendromlu fetus tespit edilmektedir, fakat testin %5 oranında yalancı pozitifliği vardır.⁶ Üçlü test olarak da bilinen ikinci trimester tarama testi 16-18. gebelik haftaları arasında yapılmaktadır, MSAFP (maternal serum alpha-fetoprotein), f-hCG (free-human chorionic gonadotropin), uE₃ (unconjugated estriol) bakılarak tanı konulmaktadır. Bu test ile olguların yaklaşık %65-70'i saptanabilmektedir, yalancı pozitiflik oranı %5'tir.⁷ Bazen bu teste maternal serum inhibini de eklenerek dördümlü test yapılır ki, bu test tarama oranını %81'e kadar yükseltmektedir.⁸

Tanı için yapılan koryon villüs örnekleme (CVS) ve amniyosentez invaziv işlemlerdir. Amniyosentez, 15-20. gebelik haftalarında steril şartlarda spinal iğne ile transabdominal geçilerek elde edilen amniyotik sıvı örneğinin genetik incelenmesidir. Fetal kayıp oranı 300 ile 500 işlemde bir görülmekte olup, enfeksiyon riski %12 ve koryoamniyonit riski %0,1 den daha düşüktür.⁹ CVS, 10-13. gestasyonel haftalarda uygulanmakta olup, spesifik kateter ile transservikal veya spinal iğne ile transabdominal olarak elde edilen koryonik villüs örneklerinin genetik incelenmesidir. Avantajı daha erken haftada tanı konulmasıdır. Fetal kayıp oranları ve diğer komplikasyon risklerinin daha fazla olması ise dezavantajdır.^{10,11}

Prenatal Down Sendromu tanısı koymak için uygulanan tarama testleri, özellikle yalancı pozitif olgularda anne adaylarının gereksiz ajitasyonuna yol açmakta, tanı testleri ise invaziv oldukları için rutin uygulanamamaktadır.

Çalışmamızın amacı, hastanemizde yapılan prenatal tarama ve tanı testlerinin sonuçları ve maliyet değerlendirmesi yapmak ve bu harcamalar karşılığında saptanan Down Sendromlu canlı doğum olgularının sayısını belirlemektir. Böylece doğru bilgilendirme esas alınarak testlerin daha efektif kullanılması ile tahliye istemi olmayan bireylere yapılan harcamanın, Down sendromu olgularının sağlık sorunlarını çözmeye ve onların hayat kalitesini arttırabilecek uygulamalara yönlendirilmesi üzerine tartışmaktır.

Materyal ve Metot

Çalışma, SBÜ Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi antenatal polikliniklerinde Mayıs-Temmuz 2017 tarihleri arasında takip olmuş ve gebeliği sonuçlanmış (doğum, abortus, terminasyon) 2300 gebenin arşiv dosyaları taranmıştır. Bunlardan prenatal Down Sendromu taraması yapılmış olan 1096 gebenin sonuçları değerlendirilmiştir. Antenatal tarama sonuçlarına göre CVS veya amniyosentez uygulanmış olanlar belirlenmiştir. Her prosedürün ayrı ayrı maliyet değeri hesaplanarak prenatal Down Sendromu tarama ve tanısı için toplam harcanan para değeri elde edilmiştir. Bu çalışma için SUAM Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan 12/02/2018 tarih ve 69 sayı ile onay alınmıştır. Çalışmanın türü retrospektiftir.

Hastanemizde bir gebeye ikili test yapıldığı zaman 52,00 Türk Lirası (TL) ; üçlü test için 64,70 TL; amniyosentez ile genetik tanı için 336,20 TL; CVS ile genetik tanı için 402,80 TL para harcanmaktadır. Maliyet değerlendirilmesinde gebelere yapılan 1. ve 2. trimester tarama (ikili ve üçlü testler) ve tanı testlerinin sayılarına bakıldıktan

sonra maliyet hesaplamasında birim fiyatına göre bu gebelere harcanan tutar hesaplanmıştır.

Bulgular

Araştırılan gebelerin yaş aralığı, 16 ila 49 arasında (ortalama: $28 \pm 6,05$ SS) değişmekteydi. Toplam 228 gebeye (%20,80) sadece ikili test, 219 gebeye (%19,98) sadece üçlü test ve 656 gebeye (%59,22) ise hem ikili, hem de üçlü test yapılmıştı (Tablo 1). Riskli olgulara invaziv tanı testleri önerilmiş, genetik tanı için invaziv prosedürleri kabul eden gebelerden 19 (%1,73) gebeye CVS ve 50 (%4,56) kişiye amniyosentez ile genetik tanı yapılmıştı. Genetik olarak tanı konulmuş 8 (%0,72) gebede Trizomi 21 olan fetüs olgusu saptanmıştı (4'ü CVS ve 4'ü amniyosentez ile). Bu aileler sonuçlar hakkında bilgilendirilmiş ve bunlardan 1 gebeye CVS sonrası (%0,27) ve 3 gebeye amniyosentez sonrası (%0,09) ailenin isteği ve kurul kararı ile gebelik terminasyonu yapılmıştı. CVS sonrası 2 gebelik (%0,18) spontan düşük ile, amniyosentez sonrası 1 gebelik (%0,09) preterm ölü doğum ile sonuçlanmıştı. CVS ile tanı konmuş sadece 1 gebe (%0,09) canlı doğum yapmıştı (Tablo 2). Antenatal tarama testinde yüksek risk saptanan ve invaziv tanı testlerini kabul etmemiş bir gebe de Down Sendromlu canlı bebek dünyaya getirmişti. Sonuç olarak tarama yapılan sadece 2 (%0,18) bebek miadında canlı doğmuştu. Aynı dönem içerisinde hastanemizde antenatal takipleri olmayan bir gebe de Down Sendromlu canlı bebek doğurmuştu. Fakat prenatal tarama ve tanı testlerine para harcanmadığı için bu gebe çalışmaya alınmadı.

Maliyet değerlendirmesinde bu gebelerden sadece ikili tarama testi yaptıranlara toplamda 11.856,00 TL, sadece üçlü tarama testi yaptıranlara 14.169,30 TL, hem ikili hem üçlü tarama testi yaptıranlara 75.738,30 TL harcanmıştı (Tablo 1).

Tablo 1. Tarama İçin Uygulanan Testler ve Maliyetleri

	İkili Test	Üçlü Test	İkili Test-Üçlü Test	Tarama Testi (Toplam)
N (%)	228 (% 20,80)	219 (% 19,98)	649 (%59,22)	1096
Birim Fiyat (TL)	52,00 TL	64,70 TL	116,70 TL	-
Toplam (TL)	11.856,00 TL	14.169,30 TL	75.738,30 TL	101.763,60 TL

Amniyosentez yöntemi ile genetik tanı koyulan gebelere 16.810,00 TL, CVS yöntemi ile genetik tanı koyulan hastalara 7.653,20 TL harcanmıştı (Tablo 2). Toplamda 126.226,80 TL harcanarak, 8 gebeye Down Sendromu tanısı konabilmişti ve sadece iki bebek (%0,18) miadında canlı doğmuştu.

Tartışma

Çalışmamızdan çıkan sonuçlara göre, dosyalarını incelediğimiz 2300 gebeden Down Sendromunun prenatal tanı ve taramaları için sadece 1096 kişiye harcanan para 126.226,80 TL iken, sadece 8 (%0,35) gebeye antenatal Down Sendromu tanısı konabilmiş ve sadece 2 gebelik miadına gelebilmiştir. Literatürlerde de gösterildiği gibi, Trizomi 21 olgularının yaklaşık %30'u 12-40. haftalarda ve %20'si 16-40. haftalarda

ciddi yapısal anomaliler ve büyüme kısıtlamaları sebebiyle fetal kayıp ile sonuçlanmaktadır.³ Diğer taraftan, son yıllardaki çalışmalar, Down Sendromu olan canlı doğumların yaklaşık %95'inin 1 yaşına kadar, %90'ının ise 10 yaşına kadar yaşadığını, hatta major anomali yoksa, bu oranın %99'a çıktığını göstermiştir.^{4,5} Bütün bu sonuçlar canlı doğumlarda en sık karşılaşılan ve doğum sonrası mortalitesi düşük olan Down Sendromu olgularına bakış açımızı değiştirmemiz gerektiğini desteklemektedir. Down Sendromu olan olguların mental ve fiziksel etkilenme dereceleri bireyden bireye de değişkenlik gösterdiği için, ciddi tıbbi ve psikosozyal destek gerektiren bireylerle, özellikle mozaisizm olan fenotipik olarak sağlıklı ve bağımsız bireyler eşit değerlendirilmemelidir. Ayrıca, Down Sendromlu bireylerin sosyal becerilerinin mental becerilerinden birkaç yıl önde olduğunu da göz önünde bulundurursak, bu bireyleri topluma kazandırmak için daha geniş imkanlar sağlamamız gerektiğini düşünmekteyiz.

Tablo 2. Tarama Testleri Sonrası Genetik Tanı İçin Uygulanan İnvaziv Prosedürler, Maliyetleri ve Tanı Sonrası Gebelik Sonuçları

	CVS n: 19 (% 1,73)	Amniyosentez n: 50 (% 4,56)
Down Sendrom Tanısı	4 (% 0,36)	4 (% 0,36)
Gebelik Sonuçları		
Tahliye İstemi	3 (% 0,27)	1 (% 0,09)
Abortus	-	2 (% 0,18)
Preterm (Ölü) Doğum	-	1 (% 0,09)
Miad Canlı Doğum	1 (% 0,09)	-
Birim Fiyat (TL)	402,80 TL	336,20 TL
Toplam (TL)	7.653,20 TL	16.810,00 TL

Öncelikli olarak toplumun ve özellikle de anne adaylarının Down Sendromu konusunda yeteri kadar bilgi sahibi olmaması ailelerin prenatal ve postnatal dönemde gereksiz aşırı ajitasyon ve depresyon durumlarına yol açmaktadır. Ayrıca, tarama testleri yüksek riskli olup, hiç de az maliyetli olmayan genetik tanı testleri ile tanı koyulan gebelerin de tümü gebeliği sonlandırmamaktadır. Ülkemizden Bilgin ve arkadaşlarının 300 anne adayı ile yaptığı prenatal tarama ve tanı testlerinin anksiyete üzerine etkisini araştıran çalışmasında, bebeklerine Down Sendromu tanısı konulursa gebelerin sadece %19'unun gebeliği sonlandıracağı gösterilmiş ve antenatal Down Sendromu tanısı sonrasında gebeliği sonlandırmayacak hastaların belirlenerek gereksiz harcamaların önüne geçilebilir şeklinde sonuca varılmıştır.¹³ Maalesef, canlı doğumlarda en sık karşılaşılan trizomi olmasına rağmen ülkemizde amniyosentez sonrası Down Sendromu tanısı koyulan gebelerde gebeliği sonlandırma oranına ilişkin yapılmış kapsamlı bir çalışma yoktur.

Mooren ve arkadaşlarının çalışmasında, ortalama anne yaşının yıllar içerisinde arttığını (2000 yılında 30,2 yaştan 2013 yılında 30,5'e) ve ≥ 36 yaş anne oranının 2000 yılında %12,2'den 2013 yılında %15,2'ye yükseldiğini göstermişler. Buna rağmen Trizomi

21 canlı doğum oranları 2000-2013 yıllarında değişmeyerek 10000 canlı doğumda %13,6 olarak sabit kalmıştır.¹³ Bizim çalışmamızda da 36 yaş ve üzeri anne yaşı oranı %12,9 (296 gebe) olarak saptanmıştır.

Gupta ve arkadaşlarının çalışmasında, Down Sendromlu bireyler için henüz küratif olmasa da, bu çocukların gelişim ve genel becerilerini arttırmak için erken teşvik ve müdahalelere başlanması; iyi bir ev ortamı ve ebeveyn desteği; deneyimlerini paylaşmaları için eğitim ve ebeveyn destek gruplarının oluşturulması; her yaş için uygun, zamanında ve uzman tıbbi ekibin ulaşılabilir olması ile bu bireyler sağlıklı, mutlu ve daha bağımsız hayat yaşayabileceği gösterilmiştir.¹ Gelişmiş ülkelerde ortalama yaşam süresinin 55 yaş olduğu gösterilmiştir.¹⁴

Dünyada Down Sendromu tanısı ile karşılaşan anne-babalara eğitim ve destek amaçlı "March of Dimes", Milli Down Sendromu Kongresi, Milli Down Sendromu Derneği gibi kurumlar organize edilmiştir. Ülkemizde Türkiye Down Sendromu derneği, Dost Yaşam vakfı, ZİÇEV ve bu gibi bir sıra kurum ve kuruluş bu amaçla faaliyet göstermektedir. Dünya Down Sendromu Organizasyonu ve Birleşmiş Milletler Birliğinin Kararı ile 2009 yılından itibaren her yıl Mart ayının 21'i tüm dünyada Dünya Down Sendromu Farkındalık Günü olarak kutlanmaktadır.

Down Sendromu konusunda doğru bilgilendirme ile prenatal testlerin daha efektif kullanılması sonucunda tahliye istemi olmayan bireylere yapılan harcamalar canlı doğan Down Sendromlu olguların sağlık sorunlarını çözmeye ve onların hayat kalitesini arttırarak topluma kazandırılması yönünde kullanılabilir. Optimal tıbbi ve sosyal destek sağlanırsa, özel değerlendirmeler ve incelemeler yaparak Down Sendromlu bireylerin yaşam kaliteleri önemli ölçüde arttırılabilir ve topluma önemli katkılar sağlanabilir.

Kaynaklar

1. Gupta N. A, Kabra M. Diagnosis and Management of Down Syndrome. Indian J Pediatr. June 2014, 81(6):560-7
2. Manikandan K, Seshadri S. Down Syndrome Screening in India: Are We There Yet? The Journal Of Obstetric and Gynecology of India. 2017.
3. Snijders R.J, Sundberg K, Holzgreve W, et al. Maternal Age- and Gestation- specific Risk for Trisomy 21. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999, 13(3):167.
4. Rankin J, Tennant P.W.G, Bythell M, et al. Predictors of Survival in Children Born with Down Syndrome: A Registry- based Study. Pediatrics. 2012, 129 (6):e1373.
5. Vendola C, Canfield M, Daiger S.P, et al. Survival of Texas Infants Born with Trisomies 21, 18 and 13. Am J Med Gener A. 2010, 152A (2):360.
6. Malone F.D, Canick J.A, Ball R.H, et al. First- trimester or Second- trimester Screening, or both, for Down Syndrome. N Engl J Med. 2005, 353 (19):2001.
7. Alldred S.k, Deeks J.J, Guo B, et al. Second Trimester Serum Tests for Down's Syndrome Screening. Cochrane Database Syst Rev. 2012, 6:CD009925.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin No. 77: Screening for Fetal Chromosomal Abnormalities. Obstetrics and Gynecol. 2007, 109, 217-227.
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no.162: Prenatal Diagnostic Testing for Genetic Disorders. Obstet Gynecol. 2016;127(5): 108-22.
10. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling. Green Top Guideline No.8. RCOG Press: London, 2010.
11. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Chorionic Villus Sampling and Amniocentesis- Information for You. RCOG Press: London, September 2011.

12. Bilgin S, Bildircin F.D, Alper T, Tosun M, etinkaya M.B, elik H, Malatyalıoėlu E, Kk A. Gebelikte Uygulanan Tarama Testlerinin Anne Anksiyetesine Olan Etkisi. TJODD. 2010, 7 (3):206-11.
13. Mooren M.D.G, Tamminga S, Oepkes D, Weijerman M.E, Cornel M.C. Older Mothers and Increased Impact of Prenatal Screening: Stable Livebirth Prevalance of Trisomy 21 i the Netherlands for the Period 2000-2013. European Journal of Human Genetics, 2017.
14. Henderson A, Lynch S.A, Wilkinson S, Hunter M. Adults with Down's Syndrome: The Prevalance of Complications and Health Care in the Community. Br J Gen Pract, 2007, 57(534), 50-5.