

GENETİK HASTALIKLARIN PRENATAL TANISI: İ.Ü. PRETAM'DAKİ ÜÇ YILLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMALARIMIZIN SONUÇLARI

Memnune APAK*, Seher BAŞARAN*, Kılıç AYDINLI*, Hülya KAYSERİLİ*,
Birsen KARAMAN*, Deniz POLAT*, Zuhul AZAKLI*, G.KILIÇ*, Hacer TAŞKESER*,
Atıl YÜKSEL*, Lemi İBRAHİMOĞLU***, Hayri ERMIŞ***, T.TÜKEL*,
Betül KIRDAR**

ÖZET

Bu çalışmada 1995-1997 yılları arasındaki üç yıllık bir sürede İ.Ü. Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezimizde genetik hastalıklar için riskli ailelerde prenatal tanı amacı ile yapılan çalışmalar sunulacaktır. Çalışmanın materyalini incelemeler ve genetik danışma sonucu genetik bir bozukluğun risklerinin arttığı sapanan 3887 aile oluşturmaktadır. Bu ailelerde gebelikte uygulanan invaziv yöntemlerle elde edilen fetal örneklerde sitogenetik, moleküler genetik, enzimatik, biyokimyasal ve diğer testlerle prenatal tanı yapılmıştır. Elde ettiğimiz bulgular literatürdeki diğer serilere karşılaştırılmış ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, genetik hastalıklar

SUMMARY

Prenatal diagnosis of genetic disorders: The results of a 3 years experience in University of Istanbul, center for prenatal research and application.

We here report the results of a 3 years experience in the prenatal diagnosis of genetic disorders. Material include the 3887 families with an increased risk for genetic diseases, ascertained by genetic counseling sessions. Invasive techniques have been used to obtain fetal samples and cytogenetic, molecular genetic, enzyme, biochemical and other tests were performed for prenatal diagnosis. The results are discussed and compared with other series.

Key Words: Prenatal diagnosis, genetic diseases.

GİRİŞ

Genetik hastalıklara yol açan gen mutasyonlarını ve kromozom anomalilerinin önemli bir kısmını postnatal ve prenatal evrede tanımak ve riskli aileleri gebelikten önce belirlemek ve bunlarda prenatal tanı yapmak olanaklıdır (1,15).

Genetik hastalıkların intrauterin dönemin erken evrelerinde tanınmasına olanak veren invaziv ve noninvaziv yöntemler amaçla yıllardan beri kullanılmaktadır. Sitogenetik, moleküler genetik ve çeşitli biyokimyasal testlerle ilgili teknolojide kaydedilen gelişmeler, giderek artan sayıda tek gen ve kromozom hastalığının tanınmasını ve prenatal

tanılarının daha güvenli yapılmasını sağlamıştır.

Bu yazıda, 1989 yılında İ.Ü. ne bağlı olarak İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü bünyesinde kurulan Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezinde (PRETAM) multidisipliner bir ekip tarafından genetik hastalıkların prenatal tanısı amacı ile yürütülen üç yıllık bir araştırma ve uygulamanın sonuçları sunulmaktadır. Çalışmanın amacı genetik hastalık için riskli aileleri /gebeleri saptamak, prenatal tanı olanağı sunmak, yeni prenatal tanı yöntemleri ve testlerini geliştirmek ve prenatal tanıda en yeni teknolojiden yararlanma olanaklarını araştırmaktır.

Mecmuaya Geldiği Tarih: 11.01.1999

* İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Enstitüsü, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Çapa, İstanbul

** Boğaziçi Üniversitesi, Moleküler Biyoloji Bölümü, İstanbul.

*** İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Çapa, İstanbul.

MATERYAL ve METOD

Materyalimiz, 1 Ocak 1994-31 Aralık 1996 tarihlerini kapsayan 3 yıllık sürede genetik hastalık yönünden incelenmek amacı ile başvuran 3887 aileden oluşmaktadır. Fetusun riskli olduğu genetik hastalığın belirlenmesi ve uyfun prenatal tanı yöntem ve testlerinin seçilmesi genetik konsültasyon sürecinden sonra gerçekleştirilmiştir. Tüm riskli aileler/gebelerde başvuru nedeni olan hastalıkla ilgili ayrıntılı öykü alındıktan sonra hasta ve/veya taşıyıcılık riskli olanlar belirlenerek muayene edilmiş, tıbbi dosyalar/fotografılar incelenmiş ve laboratuvar tesleri tamamlandıktan sonra genetik bir hastalık için artmış bir risk saptananlara prenatal tanı önerilmiştir. Prenatal testlerle fetusda herhangi bir patoloji saptandığında aileye tekrar genetik danışma verilerek isteyenlere gebeliğin sonlandırılması konusunda yardımcı olunmuştur.

Transservikal-koryon-villus-örnekleme (TCCVS): Gebeliğin 9-13 haftaları arasında transvajinal yolla trofoblast eldesi için kullanılan bu yöntem yalnızca yüksek riskli gebeliklerde uygulandı.

Transabdominal koryon villus örnekleme (TACVS): Gebeliğin 14. haftasından itibaren abdominal yolla trofoblast eldesi için kullanıldı.

Amniyosentez (AS): Gebeliğin 16-22 haftaları arasında elde edilen amniyos sıvı örneği hücre kültürü ve biyokimyasal testler için kullanıldı.

Kordosentez (KS): 18-20 haftadan sonra kan örnekleri elde etmek için kullanıldı.

Karyotip analizleri: Direkt ve /veya uzun süreli hücre kültürlerinden elde edilen kromozomlar GTG, HRBT, QFA, CBR, NOR bantlaması ve interfaz/metafaz FISH yöntemleri ile sitogenetik laboratuvarımızda incelendi.

DNA, enzim ve diğer incelemeler: Fetal dokular laboratuvarımızda maternal dokulardan

ayrıldıktan sonra moleküler veya biyokimyasal incelemeler için doğrudan veya kültüre edilerek yurt içi ve yurt dışındaki çeşitli merkezlere gönderildi.

BULGULAR

Prenatal tanı amacı ile başvuran ailelerden genetik konsültasyon sonucu genetik bir hastalık için artmış risk saptanan 3887 gebeye prenatal tanı önerildi. Bu gebelikler riskli oldukları genetik hastalıkların etyolojilerine göre 3 grupta incelendi. Birinci grupta kromozom anomalisi (n=322) için riskli gebelikler bulunuyordu.

Kromozom anomalisi için riskli grupta olan gebeliklerde 2568 ve tek gen hastalığı için riskli gebelerden 157 sinde fetal karyotip yapıldı (Tablo 1 ve 2).

Konjenital anomaliler için riskli gebelikler başvurular arasında ikinci sırada bulunuyordu. Bu grup gebelikler endikasyonlarına göre 4 alt gruptan oluşuyordu (Tablo 3). başka nedenlerle fetaldoku alındığı için kromozom analizi yapılan 25 gebelik dışında tümü yalnızca fetal US ile izlendiler. Anomali bulunan fetusların oranı % 2.1 olup tümü ailede daha önce anomalili çocuk öyküsü olan grupta idi. Akraba evlilikleri, gebelikte ilaç/ışın veya enfeksiyon öyküsü gruplarında patoloji saptanmadı.

Tek gen hastalıkları için riskli olan 322 gebelik 4 grupta incelendi (Tablo 4).

Tablo 4.1 ve 4.2 de ilk iki alt grubun endikasyonları ve uygulanan testler

Fetal US ile tanınabilen malformasyonların eşlik ettiği "tek gen hastalıkları" grubunda 14 riskli gebelik bulunuyordu. Bu gebeliklerde spesifik bir tanı testi olmadığından yalnızca fetal US ile izlendi. Son gruptaki tek gen hastalıkları için riskli 60 gebelikde ise değişik nedenlerle (geç başvuru, testin güvenli olmaması, o aileye özgü mutasyonun

Tablo 1. Fetal karyotiplemede endikasyonlar ve uygulanan yöntemler

ENDİKASYON	n	CVS	AS	KS
		n(%)	n(%)	n(%)
KROMOZOM A. RİSKİ	2568	97(3.7)	1872(72.8)	599(23.3)
Anne yaşı	1327	21	1168	138
PatUS	562	48	113	401
Üçlü testte pat.	418	-	386	32
Krom. ano. çocuk	141	8	120	13
Krom. ano. ebeveyn	32	20	11	1
Konjenital ano.	25	-	9	2
ICSI gebelik*	9	-	9	-
Psikolojik	54	-	54	-
TEK GEN HAS. RİSKİ	157	123 (78.3)	27 (17.2)	7 (4.6)
TOPLAM	2725	220 (8.0)	1899 (69.6)	606 (22.2)

*Intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu ile oluşan gebelikler

Tablo 2. Çeşitli endikasyonlarda saptanan kromozom anomali oranları

ENDİKASYON	Karyotip n	Kromozom anomali	
		n	%
KROMOZOM A.RİSKİ	2568	129	2.0
Anne yaşı	1327	39	2.93
Pat US	562	59	10.0
Üçlü test	418	9	2.15
Kro. Ano. Çocuk	141	2	1.41
Taşıyıcı ebeveyn	32	19	59.3
ICSI gebelik	9	1	11.1
K.anomali riski	25	-	-
Psikolojik	54	-	-
TEK GEN HAS. RİSKİ	157	1	0.6
TOPLAM	2725	130	4.7

bilinmemesi, v.b.) spesifik tanı testi uygulanmadı.

TARTIŞMA

Prenatal Tanı Merkezlerine yapılan başvurularla saptanan major endikasyon "Kromozom Anomalisi" için riskli gebeliklerdir ve bunların da önemli bir bölümünü ileri anne yaşı grubu oluşturmaktadır (1,15). bizim seri-

mizde de tüm başvuruların %80'nini bu grup oluşturmakta idi. İkinci sırada "konjenital anomali" için artmış risk gurubu vardı (%12.5). Üçüncü sırada ise 9 8.3 ile "Tek Gen Hastalığı" için riskli gebelikler bulunuyordu.

Uygulanacak yöntemin seçiminde riskin derecesi, gebelik haftası, plasentanın yeri ve annenin isteği göz önüne alındı. Örneğin reskin daha yüksek olduğu tek gen hastalıklarında

Tablo 3. Konjenital anomalilerin riskli gebeliklerde endikasyonlar ve Fetal US de saptanan anomali oranları

ENDİKASYON	Gebelik n	Anomali	
		n	%
Konjenital anomali/mental gerilik öyküsü	358	6	2.1
Gebelikte ilaç/ışın öyküsü	34		
Gebelikte enfeksiyon öyküsü	5		
Akraba evliliği öyküsü	90		
TOPLAM	487	6	1.23

Tablo 4. Tek gen hastalıkları için riskli gebelik grupları

Sık görülenler	n=192	(%59.6)
Nadir görülenler	n=56	(% 17.4)
US ile tanınabilenler	n=14	(%4.3)
Sp. Test uygulanamayanlar	n=60	(%18.6)

ları ya da kromozom anomalisi için taşıyıcı ebeveyn durumlarında erken sonuç alınması için CVS yeğlenirken riskin daha düşük olduğu anne yaşı, üçlü testte patoloji ve non kalıtsal kromozom anomalili çocuk endikasyonlarında AS; US de patoloji gibi daha geç gebelik haftalarında ortaya çıkan durumlarda KS yeğlendi. Tüm endikasyonlar birlikte alındığında en çok kullanılan yöntem AS (%69.6), ikinci yöntem KS (%22.2) ve en az uygulanan yöntem ise CVS (%8.0) idi (Tablo 1).

Kromozom anomalisi için riskli grupta kromozom patoloji oranı %5 idi ve bu gruptaki başvuruların çoğunluğunu "ileri anne yaşı" oluşturuyordu (Tablo 2). Genel toplumda Down Sendromlu çocuk doğurma riski tüm yaş gruplarında % 0.15 iken, 35 yaşın üzerinde bu risk %0.76-8.33 arasında değişmektedir (6,7). Literatür çalışmaları ileri yaşta gebeliklerde fetal karyotip taraması ile Down sendromunun doğumdaki prevalansının %6.15 oranında azaldığını göstermiştir (3). Bizim çalışmamızda ileri anne yaşı grubunda kromozom anomalisi oranı %2.93 idi. Bu grupta yaş ile direkt bir ilişkisi olmayan yapısal anomaliler de saptanmakla birlikte

sayısal anomaliler, özellikle de Down sendromu çoğunlukta idi. "Fetal US' de patoloji saptanan gebelikler" %22 ile ikinci büyük endikasyon grubu idi. Bu grupta kromozom anomalisi oranı %10 idi. Bunların çoğunluğunu sayısal anomaliler ve en çok da Down sendromu oluşturuyordu. Literatürde bu grupta kromozom patolojisi oranı fetal US de saptanan anomalinin izole ya da multipl oluşuna ve yöntemin uygulandığı gebelik haftasına göre %18-%35.6 arasında değişmektedir (10,12,17,18). Daha önceki bir çalışmamızda US de fetal patoloji saptanan 412 gebelikten 22'sinde (%5.3) kromozom anomalisi saptanmıştı (21). Her iki olgu serimizde de kromozom patolojisi oranlarımızın literatüre göre düşük olması, anomaliye yal açan diğer nedenlerin dışlanmaksızın, izole ve hatta unilateral anomalilerin bile inceleme kapsamına alınması ile açıklanabilir. Üçüncü sırada "maternal serumda üçlü test" taramalarında kromozom anomalisi için artmış risk saptanan gebelikler bulunuyordu (%16.4). Bu tarama testinin 35 yaşın altındaki gebelerde kromozom anomalilerinin taranmasında kullanılmakta ve Down sendromunu %81.3, diğer kromozom anomalilerini ise %63 oranında yakaladığı bildirilmektedir (16,22). Çalışmamızda 35 yaşın altında olup üçlü test ile artmış risk(10250'nin üzerinde) saptanan gebeliklerde %2.15' oranında kromozom patolojisi saptandı. Bu oran ileri anne yaşı grubumuzdaki %2.93 sayısına yakın olduğundan 35 yaşın atındaki gebelerde üçlü test taramasının anlamlı olacağına karar verildi "Kromozom anomalili çocuk" öyküsü

Tablo 4.1. Sık görülen tek gen hastalıkları n=192

ENDİKASYON	Test önerilen n	Test yapılan n	Test DNA n	Enzim n	Hormon n
Duchenne kas distrofisi	40	20	20		
Talasemi	46	31	29+2*		
Kistik fibroz	24	19	16	3	
Spinal kas atrofisi	29	15	15		
K.Adrenal hiperplazisi	22	8		8	
Fenilketonuri	13	9	9		
Hemofili	12	4	4		
TOPLAM	192	106	93+2*	3	8

2* Zincir analizi

tüm başvuruların %5.5'ini oluşturuyordu. Daha önceki çocuğunda de novo kromozom anomalisi saptanan ailelerde izleyen gebeliklerde kromozom anomalisi riskinin genel topluma oranla daha yüksek olduğu ve bu ailelerin %1.24-1.42 sinde olayın yinelediği bildirilmektedir (16,20). Serimizde yineleme oranı %1.41 idi. Bu oran daha önce kromozom anomalili bir çocuğu olmayanlara göre yaklaşık 20 kat artmış olduğundan bundan sonraki uygulamamızda bu endikasyonun da yer alması gerektiğine karar verildi.

"Kromozom anomalisi taşıyan ebeveyn"lerden oluşan grup başvuruların %1.25 gibi küçük kesimini oluşturmasına karşın fetusda kromozom patolojisi oranı diğer gruplardan çok daha yüksekti. Bu endikasyonla incelenen 32 gebelikten 19 unda patolojik karyotip saptandı (959.3). Bunların 7'sinde kromozom anomalisi dengesiz idi (%21.8). Bu grupta annesi resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan bir fetusta CVS materyalinde taşıyıcılık saptanmasına karşın doğanbebekte dengesiz anomali sonucu oluşan konjenital malformasyonlar görüldü. Literatürde diğer CVS serilerinde de %0.6-%27.6 arasında değişen oranlarda bildirilen yanlış tanının maternal hücre kontaminasyonundan kaynaklandığı düşünüldü (2). "ICSI" gebelik endikasyonu ile fetal karyotip tayini,serimizde

oludkça az sayıda gebede uygulandı (%0.3) ve bunlardan birinde dengeli taşıyıcılık belirlendi. "Konjenital anomali" riski olan gebeliklerin sayısı 487 idi. Kromozom anomalileri içinbelirginbir risk artışı saptanamayan bu grup gebeler fetal US ile izlendi ancak başka nedenlerle fetal kan örneği alınan 25 gebelikte yapılan karyotip analizinde kromozom patolojisine rastlanmadı. "Psikolojik" nedenler topluma oranla kromozom anomalisi için artmış birriski olmayan ancak çeşitli nedenlerle bu konuda duyarlık gösteren gebelerde uygulandı. Batı ülkelerinde psikolojik nedenler tüm fetal kromozom analizlerinin %18.25'ini oluşturmaktadır (19). Bizde fetal karyotip için başvuruların %20.1'ini oluşturan bu grupta kromozom patolojii saptanmıdı. "Tek gen hastılığı için riskil grup" da kromozom anomalisi için spesifik bir risk artışı olmamasına karşın diğer incelemeler için elde edilen fetal dokuda karyotipde bakıldı. Bir olguda dengeli translokasyon taşıyıcılığı saptandı.

Konjenital anomali riski grubunda bilinen sendromlar veya genetik hastalıklar için spesifik bir risk artışı saptanamayan ancak öyküleri nedeniyle bazı nonspesifik anomaliler için riski olan gebelikler bulunuyordu. Bu gebelerin tümü fetal US ile izlendi. Bunlardan öykülerinde konjenital anomali/mental gerilik/kalıtısal hastalık bulunan gruptaki 358

sırasında alfa fetoprotein düzeyi normal bulunan bebekte doğumdan hemen sonra nefrotik sendrom tablosu geliştiğinden diğer merkezlerde %98 oranında güvenilir olduğu bildirilen bu testin de ülkemiz koşullarında prenatal tanı için güvenilir olmadığı anlaşıldı.

Sonuç olarak genetik hastalıklar için riskli gebeliklerde yaptığımız araştırmalarımız prenatal tanının güvenilirliği için çalışmaların tek bir merkezde ve multidisipliner bir eki tarafından yürütülmesinin gerekli olduğunu gösterdi. Genetik hastalıkların sayıca çok fazla ve çeşitli olmasınakarşın herbirinin oldukça nadir görülmesi, klinik ve genetik heterojenite göstermeleri prenatal tanıyı güçleştiren önemli nedenlerdi. Aynı hastalıkta için bile farklı ailelerde farklı yöntem ve testlerin gerekliliği prenatal tanıyı güçleştiren bir diğer faktördü. İndeks olguda klinik tablonun katkısı ile rahatça yorumlanabilen test sonuçları, fetal dokuların özelliği ve maternal kontaminasyon gibi nedenlerin de katkısı ile nadir de olsa hatalı tanıya yol açabildi. Riskli ailelerde incelemelerin yeni bir gebelikten önce tamamlanmasının hata oranını önemli oranda azalttığı görüldü.

Prenatal tanı öncesi yapılan genetik danışma dışında fetal testleri sonuçlandıktan sonra ikinci bir genetik danışma oturumu ile testlerin anlamı ve izlenecek yol ile ilgili bilgilerin aktarılması gebeliğin sürdürülmesi ya da sonlandırılması kararını ailelerin daha rahat vermelerini sağladı.

Genetik hastalıkların prenatal tanı ve tedavisi modern tıbbın önemli ve giderek güçleşen aktivite alanlarından olmasına karşın ülkemizde az sayıdaki merkezde ve yetersiz kadrolarla uygulanması verilen hizmetin gereksinimi olan toplumlara ulaşmasını engellemekte ve sağlık sigortalarının maddi yükü karşılayamadığı durumlarda ekonomik güçlükleri olan aileler hizmetten yararlanamamaktadır. Genetik hastalıklarla ilgili morbidite ve mortalitenin giderek daha ön sıralara

geçtiği günümüzde bu hastalıkların post ve prenatal tanısı ile ilgili araştırma ve uygulama yapan merkezlerin sayıca artırılması ve riskli gebeliklerin ülke genelinde belirlenmesinde görev alacak uzman ve yardımcı sağlık elemanlarının yetiştirilmesi giderek önem kazanmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Apak M.A.: Genetik hastalıkları yaklaşım ve genetik danışma "Prenatal tanı ve tedavi", Editör: K.Aydınlı . Perspektif, İstanbul, s.1-18, (1992).
2. Başaran S.: Mütterliche zellkontamination in chorionzellkulturen. Doktora tezi. Westfälischen Wilhelms-Universität Münster (1988).
3. Bouse, A. Gallano P.A.: Collaborative study of the segregation of inherited chromosome structural rearrangements in 1356 prenatal diagnosis. Pre Diag (special issue) 4:45, (1994).
4. Daniel A., Hook E.B., Wulf G.: Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carrier of chromosome rearrangements. Data from United States and Canadian laboratories. Am J Med Genet 33014, (1989).
5. Diukman, R. et al.: Prenatal diagnosis of Chediak-Higashi syndrome. Pre Diag 12:887, (1992).
6. Ferguson-Smith M.A.: Prenatal chromosome analysis and its impact on the birth incidence. Br Med Bull 39:355, (1983).
7. Maternal age specific rates for chromosome aberrations and factors influencing them: report of a collaborative European study on 52 965 amniocentesis. Pre Diag 4:5, (1984).
8. Görk B., Başaran S., Karaman B. ve ark.: Dengeli kromozom anomalisi taşıyıcılarının gebelik ürünlerinin prenatal tanısı sonuçları. Ulusal 3. Tıbbi Biyoloji Kongresi 29 ekim-1 Kasım, Antalya (1994).
9. Griselli, C. et al.: A syndrome associating partial albinism and immunodeficiency. Am J Med Genet 65:691, (1978).
10. Halliday J., et al.: Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on US before 20 weeks gestational age. Pre Diag 14:689, (1996).
11. Heinenon, S. et al.: Prenatal screening for congenital nephrosis in East Finland: Results and impact on the birth prevalence of the disease. Pre Diag 16:207, (1996).
12. Holzgreve W. et al.: Late CVS. International Registry. Compilation of data from 24 centers. Pre Diag 10:159, (1990).
13. Huges, I.A. et al.: Prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia: Reliability of amniotic fluid steroid analysis. J Med Genet 24:344, (1987).
14. Levine, L.S. and Pang S.: Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia. "Genetic Disorders and the Fetus". Editör A. Milunsky. The Johns Hopkins University Press. Baltimore. 3. Baskı. 425-441, (1992).
15. Milunsky A.: Genetic counselling: Preconception and as a prelude to prenatal diagnosis. "Genetic Disorders and

- the Fetus" Editör A. Milunsky. The Johns Hopkins University Press. Baltimore Baskı, s.1-31. (1992).
16. Milunsky, A.: The use of biochemical markers in maternal serum screening for chromosome defects. "Genetic Disorder and the Fetus". Editör A. Milunsky. The Johns Hopkins University Press. Baltimore. 3. Baskı, s.565-592, (1992).
 17. Rizzo, N. et al.: Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Pre Diag 10:17, (1990).
 18. Scheinmachers. D.M., Cross P.K., Hook E.B.: Rates of trisomes 21,18,13 and other chromosome abnormalities in about 20 000 prenatal studies compared with estimated rates in live births. Hum Genet 61:318, (1982).
 19. Sjögren B. et al.: Prenatal diagnosis for psychological reasons: Comparison with other indications advanced maternal age and known genetic risks. Pre Diag 10:111, (1990).
 20. Risk for chromosome abnormality at amniocenteses following a child with a non-inherited chromosomal aberration. Pre Diag (special issue) 4(1984).
 21. Şenkaya T., Başaran S., ve ark.: Patolojik ultrasonografi bulgularında sitogenetik inceleme sonuçları. Ulusal 3. Tıbbi Biyoloji Kongresi 29 Ekim-1 Kasım 1994, Antalya.
 22. Wald, N.J. et al.: Maternal serum screening for Down syndrome in early pregnancy. BMJ 297:283, (1988).
 23. Wadman, S.K. et al.: DHPD leading to thymine-uraciluria. An inborn error of pyrimidine metabolism. J. Int. Met. Dis. 8 (Suppl.2):113 (1985).