



ORJİNAL MAKALE / ORIGINAL ARTICLE

Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi / BAUN Sağ Bil Derg
Balıkesir Health Sciences Journal / BAUN Health Sci J
ISSN: 2146-9601- e ISSN: 2147-2238
Doi: <https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1010904>



Down Sendromlu Çocuklara ve Ailelerine Ait Sosyodemografik ve Klinik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Hilmi BOLAT ¹, Gül ÜNSEL BOLAT ²

¹ Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir

² Balıkesir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Balıkesir

Geliş Tarihi / Received: 17.10.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 18.12.2021

ÖZ

Amaç: Çalışmanın amacı Down Sendromu (DS) tanılı çocuklara ve ailelerine ait sosyo-demografik özelliklerinin belirlenmesi, gebelik döneminde tarama ve tanı olanaklarına ulaşım oranlarının ve doğum sonrası gerekli sağlık izlemi durumlarının belirlenmesidir. **Gereç-Yöntem:** Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi Tıbbi Genetik polikliniğine başvuran 0-18 yaş arası DS tanılı 35 hasta ve aileleri çalışmaya dâhil edilmiştir. Klinik değerlendirmesinde elde edilen sosyo-demografik ve klinik bulgular çalışmada kullanılmıştır. **Bulgular:** Annelerin doğumdaki yaş ortalaması 36.4±6.3 (yaş aralığı 24-48) olarak saptanmıştır. Ailelerin %14.3'ü gebelikte ultrasonografi (USG), biyokimyasal tarama veya genetik tarama testlerinden herhangi birisini yaptırmamıştır. Gebelikte tarama testlerinden anormal bulgu elde edilen olgu yüzdesi %23 olup gebelikte sadece 1 olguya genetik test uygulanmıştır ve sonraki gebeliklerinde genetik test yaptırmak isteyen ailelerin oranı %45.7 idi. **Sonuç:** Çalışmamız ülkemizde halen ileri yaş gebeliklerine bağlı DS tanılı çocuklar doğmakta olduğunu ve tarama ile tanı testlerine ulaşımın kısıtlı olduğunu göstermektedir. Koruyucu toplum sağlığı için, ailelerin riskli gebelikler hakkında bilgilendirilmesini sağlayacak genetik danışmanlık hizmetlerinin yaygınlaştırılması gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: Down Sendromu, Sosyo-demografik, Prenatal Tarama Testi, Klinik İzlem.

Sociodemographic and Clinical Characteristics of Children with Down Syndrome and Their Families

ABSTRACT

Objective: The aim of the study is to determine the sociodemographic characteristics of children with down syndrome (DS) and their families, the rates of access to screening and diagnosis opportunities during pregnancy, and the necessary postnatal health follow-up. **Materials-Methods:** Thirty-five patients with diagnosis of DS aged 0-18 years who applied to the Elazığ Fethi Sekin City Hospital Medical genetics and their families were included. Sociodemographic and clinical findings obtained in the clinical evaluation were used in the study. **Results:** The mean age of the mothers at birth was 36.4±6.3 years (age range 24-48). And 14.3% of the families did not have any of the USG, biochemical screening or genetic screening tests during pregnancy. The percentage of cases with abnormal findings from screening tests during pregnancy was 23%, and only 1 case was genetically tested during pregnancy, and the rate of families who wanted to have genetic testing in their next pregnancies was 45.7%. **Conclusion:** Our study shows that children with DS diagnosis due to advanced age pregnancies are still being born in our country and access to screening and diagnostic tests is limited. For preventive public health, genetic counseling services that will inform families about risky pregnancies should be expanded.

Keywords: Down Syndrome, Sociodemographic, Prenatal Screening Test, Clinical Follow-up.

Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hilmi BOLAT, Balıkesir Üniversitesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Balıkesir, Türkiye
E-mail: hilmi_bolat@hotmail.com

Bu makaleye atf yapmak için / Cite this article: Bolat, H., & Ünsel Bolat, G. (2022). Down sendromlu çocuklara ve ailelerine ait sosyodemografik ve klinik özelliklerin değerlendirilmesi. *Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi*, 11(1):109-113.
<https://doi.org/10.53424/balikesirsbd.1010904>

©Copyright 2022 by the Balıkesir Sağlık Bilimleri Dergisi.



BAUN Sağ Bil Derg 2022 OPEN ACCESS <https://dergipark.org.tr/tr/pub/balikesirsbd>
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License

GİRİŞ

Down Sendromu (DS), 21. kromozomun bir parçasının veya tamamının mozaisizmi, triploidisi veya translokasyonu sonucunda gelişmektedir. DS görülme sıklığı yaklaşık olarak her 700 canlı doğumda birdir. (Mégarbané ve ark., 2009; Weijerman ve de Winter, 2011). Yaklaşık olarak 150 gebelikten 1'nin trizomi 21 olduğu tahmin edilmekte ve bunların %80'ini gebeliğin erken dönemlerinde kaybedilmektedir (Boué, Boué, ve Lazar, 1975; Hassold ve Jacobs, 1984). Ayrıca canlı doğumların yaklaşık %95'inin 1 yaşına kadar, %90'ının 10 yaşına kadar yaşadığını, hatta major anomali yoksa, bu oranın %99'a çıktığını gösterilmiştir (Rankin, Tennant, Bythell, ve Pearce, 2012; Vendola ve ark., 2010). DS'li bireylerde neredeyse vücudun tüm dokuları, organları ve sistemleri etkilenmektedir. Buna bağlı olarak da farklı klinik bulgularla karşılaşmaktadır. Bir diğer nokta da bu sorunların şiddeti de bireyler arasında farklılık göstermektedir. DS'li bireylerde fenotipik özellikler prenatal dönemden itibaren farklılıklar göstermektedir. Prenatal dönemde yapılan ultrasonografilerde; brakisefali, ventrikülomegali, nasal hipoplazi, kardiyak defektler, duodenal atrezi, ekojenik mesane ve hidronefroz görülebilmekte veya gebelik takibi boyunca tamamen normal olabilmektedir. Postnatal dönemde, hemen hemen tüm DS'li bireylerde zihinsel yetersizlik ve neonatal hipotoni görülmektedir. Ayrıca DS, zihinsel yetersizliğin etiolojisinde saptanan en sık genetik neden olarak bilinmektedir (Çoğulu, 2018). İleri anne yaşı, trizomi 21'in en önemli risk faktörünü oluşturmada ve özellikle 35 yaş üstü gebeliklerde DS'li bebek doğurma riski hamilelik yaşıyla orantılı bir şekilde artmaktadır (Durmaz ve ark., 2021; Xiao ve ark., 2016). Ancak anne yaşı ileri olmasa bile aile bireylerinde DS'li çocuğu olan kişi varsa gebelik öncesi veya gebeliğin erken dönemlerinde mutlaka bir genetik danışma alması önerilmektedir. Anne yaşı, ultrasonografi bulguları ve biyokimyasal belirteçler ile tespit edilen yüksek riskli gebelere çeşitli tarama veya tanı protokolleri uygulanmaktadır. DS için yapılan genetik testler invaziv yöntemler ve non-invaziv yöntem olmak üzere iki ana başlıkta toplanabilir. Fetal kromozomal anomali açısından risk altında olan gebelere invaziv ve/veya non-invaziv yöntemlerin kullanıldığı genetik test önerilmelidir. Bunun için birinci trimesterde koryon villus örnekleme, ikinci trimesterde amniyosentez ve daha ileri haftalarda kordosentez gibi invaziv prenatal tanı yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu araştırmadaki amacımız, DS tanısı konulmuş olguların sosyodemografik özelliklerinin saptanması, klinik özelliklerinin ve yaşadığı ek sağlık sorunu sıklıklarının tespit edilmesi, tanı konulma zamanı ve şekli ile ilgili bilgilerin toplanmasıdır. Bu sayede, bölgede DS'li bireylere sahip ailelerin sosyo-demografik özelliklerinin belirlenmesi, tanı konulması ile ilgili bilgiler hakkında veri elde etmektir. Bu bilgiler ışığında eksiklerimizi tespit ederek mümkün olduğunca koruyucu sağlık politikaları geliştirmek sonraki hedeflerimiz arasındadır.

GEREÇ YÖNTEM

Araştırmanın tipi ve araştırma grubu

Elazığ Fethi Sekin Şehir Hastanesi'ne Çocuk Psikiyatri ve Tıbbi Genetik polikliniğine Ocak 2019 ve Aralık 2019 dönemleri arasında başvurmuş, 0-18 yaş aralığında ve genetik olarak DS tanısı doğrulanmış, 35 olgu ve ailesi çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya, DS tanısı konvansiyonel sitogenetik analizle doğrulanmış olgular alınmıştır. Tanı ve rutin takipleri sırasında, olgulara ve ailelere yönelik klinik değerlendirme ve sosyodemografik özellikler ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz, R yazılımı (R software, version 4.0.5, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://rproject.org>) kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler sayı ve yüzde kullanılarak değerlendirilmiştir. Çalışmada nümerik veriler için ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum değerler kullanılırken kategorik veriler için frekans ve yüzde değerleri kullanılmıştır.

Araştırmanın etik yönü

Bu çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığından etik onay alınmıştır (12/12/2019-19-09).

BULGULAR

Araştırmaya katılan kişilerin sosyodemografik özelliklerine göre dağılımları Tablo 1'de gösterilmektedir. Olguların ortalama yaşı 4.51 ± 4.24 'ü (0-14) ve 19'u (%54.3) erkekti. Annelerin doğumdaki yaş ortalaması 36.4 ± 6.3 (yaş aralığı 24-48), babaların doğumdaki yaş ortalaması 38.1 ± 7.9 (yaş aralığı 23-53) idi. Annelerin 10'u (%28.6), babaların 2'si (%5.7) okuma-yazma bilmemekte iken; annelerin 2'si (%5.7), babaların 4'ü (%11.4) üniversite mezunuydu.

Olguların 5'i (%14.3) gebelikte ultrasonografi, biyokimyasal tarama veya genetik tarama testlerinden herhangi birisini yaptırmamıştır. Tarama testlerinden olgu grubumuz için en çok kullanılan yöntem ultrasonografi olup bunu biyokimyasal tarama testleri takip etmekteydi (tablo 2).

Tarama testlerinin en az birisi için başvurmuş olan ailelerde ise %23'ünde gebelikte tarama testlerinden anormal bulgu saptanmış, gebelikte sadece 1 (%2.9) olguya genetik test yapılmıştı. Bir sonraki gebelik döneminde genetik test yaptırmak isteyen aile sayısı 16 (%45.7) idi. Ailelerin 12'si (%34.3) kendi çocuklarından önce hiç DS tanılı bir çocukla gerçek hayat ya da medyada karşılaşmamış olup ailelerin 32'si (%91.4) çocuklarının tanısını öğrendikten sonra DS hastalığı ve gerekli takipler hakkında yeterince bilgilendirilmediğini düşünmekteydi. DS tanılı çalışmaya dâhil ettiğimiz çocukların 22'si (%62.9) özel eğitim desteği almaktaydı. Çocukların klinik açıdan takiplerine bakıldığında; en fazla göz hastalıkları açısından takipli iken en az gastrointestinal sistem takiplerinin yapıldığı görülmüştür. Tüm olguların 31'inde (%88.6) tam kan sayımı takipleri yapılmıştı (Tablo 3).

Tablo 1. Aile ve çocuğa ait sosyodemografik özellikleri.

Değişkenler		Ortalama yaş	Yaş aralığı
Olguların yaşı		4.5	0-14
Doğumdaki ortalama anne yaşı (yaş aralığı)		36.4	24-48
Doğumdaki ortalama baba yaşı (yaş aralığı)		38.1	23-53
		n	%
Cinsiyet	Kız	16	45.7
	Erkek	19	54.3
Anne eğitim düzeyi	Okur- yazarlık yok	10	29.4
	İlköğretim	14	41.2
	Ortaöğretim	3	8.8
	Lise	5	14.7
	Üniversite	2	5.9
Baba eğitim düzeyi	Okur- yazarlık yok	2	5.9
	İlköğretim	17	50
	Ortaöğretim	6	17.6
	Lise	5	14.7
	Üniversite	4	11.8

Tablo 2. Ailelerin gebelik boyunca başvurduğu tarama yöntemleri.

Gebelikte tarama yöntemi	n/Toplam olgu sayısı	%
Sadece Ultrasonografi ile tarama	20/35	57.1
Ultrasonografi ve biyokimyasal tarama	9/35	25.7
Non-invaziv prenatal test	1/35	2.9
Hiçbir tarama yöntemine başvurmeyen aileler	5/35	14.3

Tablo 3. Down Sendromu tanılı olguların başvurduğu klinikler ve oranları.

Olguların sistem muayene takipleri	n/Toplam olgu sayısı	%
Göz hastalıkları başvuru	32/35	91.4
Çocuk kardiyoloji başvuru	29/35	82.9
KBB başvuru	29/35	82.9
Çocuk psikiyatrisi	26/35	74.3
Çocuk nöroloji	24/35	68.6
Çocuk endokrin ve metabolizması	22/35	62.9
Beslenme büyüme	17/35	48.6
Ağız-diş sağlığı	15/35	42.9
Çocuk immünolojisi ve alerji hastalıkları	12/35	34.3
Çocuk gastroenteroloji	3/35	8.6

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçlarına göre, annelerin doğumdaki yaş aralığı 24 ve 48, babaların doğumdaki yaş aralığı ise 23 ve 53 yaş arasındaydı. Annelerin %70.6'sının eğitim düzeyi ilköğretim ve altı düzeyde, babaların da %5.9'unun eğitim düzeyi ilköğretim ve altı düzeyindeydi. Ailelerin %14.3'ü gebelik sırasında ultrasonografi, biyokimyasal taramalar da dahil olmak üzere herhangi bir tarama testi için başvurmadığını bildirdi. Tarama testlerinin en az birisi için başvurmuş olan ailelerde ise %23'ünde gebelikte tarama testlerinde anormal bulgu saptanmış, gebelikte sadece 1 (%2.9) olguya genetik test yapılmıştı. Gebelik yaş gruplarına göre DS sıklığı literatürde incelenmiştir. Güncel bir çalışmada 35 yaş öncesi yaş gruplarına göre risk artışı incelendiğinde, 36-40 yaş grubunda risk artışının 2 kat, 41-45 yaş grubunda risk artışının 5 kat ve 46-54 yaş grubunda

risk artışının 10 kat olduğu bildirilmiştir (Durmaz ve ark., 2021). Aynı çalışmada, ileri yaş gebeliklerinin riski artırdığı ve Türkiye'de ilgili merkezde DS için halen gebelikte genetik tanı endikasyonunun en sık sebebi olarak ileri anne yaşı vurgulanmıştır. Çalışmamız sonuçlarına göre, annelerin doğumdaki 48'e varan yaşlarına bakıldığında ülkemizde halen ileri yaş gebeliklerine bağlı DS tanılı çocuklar doğmakta ve bu durumla karşılaşan ailelerin büyük kısmı ileri yaş gebeliklerin risk faktörü olduğunu ya da kendilerini hastalığın ilerleyen dönemlerinde neyin beklediğini bilmediğini bildirmiştir. Ek olarak, ailelerin, %34.3'ü kendi çocuklarından önce hiç DS hakkında bilgi sahibi olmadıklarını belirtmektedirler. Yapılan çalışmalarda, sosyodemografik özelliklerin DS sıklığı ve gebelikte tarama testlerine ulaşımı üzerine etkisi vurgulanmıştır (Pryde ve ark., 1993; Khoshnood, Wall,

Pryde, ve Lee, 2004). Ayrıca, sağlık sistemine ulaşım imkanlarındaki eşitsizlikler, farklı etnik gruplar ve farklı sosyo-ekonomik düzeylerin DS için prenatal tarama ve tanı testlerine ulaşım durumları açısından önemli olduğu vurgulanmıştır (Khoshnood, Wall, Pryde, ve Lee, 2004; Santoro ve ark., 2021). Çalışmamızda bölgeye ait özellikleri daha iyi yansıtması açısından tek bir merkeze ait veriler sunulmuştur. Ailelerin %14.3'ü gebelik sırasında ultrasonografi, biyokimyasal taramalar da dahil olmak üzere herhangi bir tarama testi için başvurmadığını bildirdi. Ultrasonografi ve biyokimyasal tarama testlerine ulaşım imkanları bu kadar ilerlemişken bile ailelerin başvurularının olması gerekenden çok düşük oranda olduğu görülmektedir. Tarama testleri ile anormal bulgu saptandığında ya da risk faktörleri varlığında bile genetik tanı testleri aşamasına geçilemediği ve genetik danışmanlık almadığı görülmektedir. Aileler, %45.7 oranında bir sonraki gebelik döneminde genetik test yaptırmak istediklerini bildirmişlerdir. Bu sonuçlar, ailelere uygun genetik danışmanlık verildiğinde genetik danışmanlığın ailenin kararları ve seçimleri üzerinde ne kadar etkili olabileceğini göstermektedir. Sonraki çalışmalarda, ülkemizdeki her bölgenin DS için prenatal tarama ve tanı testlerine ulaşım oranlarının, bölgeler arası farklılıkların ve bunların sebeplerinin araştırılmasının önemli olacağı düşünülmektedir. DS ile ilişkili genetik danışmanlık, gebelik dönemine dair danışmanlığı içerdiği gibi doğum sonrası tanı ve takip sürecini de kapsamaktadır. Çalışmamıza dahil edilen DS tanı olguların en sık başvuru yaptığı tıbbi branşlar göz hastalıkları, kardiyoloji, kulak burun ve boğaz hastalıkları ile çocuk psikiyatrisi klinikleri idi. Çalışmamızdaki bu sonuçlar literatürdeki bilgiler ile de uyumluydu (Bull, 2011; Çoğulu, 2018; Lagan ve ark., 2020). Çalışmalar incelendiğinde DS tanısına en sık eşlik eden tıbbi durumlar şu şekildeydi: Göz hastalıkları (toplam %60, katarakt %15 ve kırma kusurları %50), işitme kaybı (%75), orta kulak iltihabı (%50-%70), konjenital kalp hastalıkları (%50) (Bull, 2011; Lagan ve ark., 2020). Çalışmamızın kısıtlılıkları, çalışmaya dahil edilen örneklem sayısının düşük olması ve sadece klinik başvuruda bulunan olguların değerlendirilmesidir. Bu konu ile ilgili toplum tabanlı çalışmaların planlanmasının ve sonuçlarının toplum sağlığı ve gelecek nesiller açısından önemli faydalar sağlayacağı düşünülmektedir. Toplumun her kesiminden ailelerin, çocuklarının sağlık durumunun değerlendirilmesi için sağlık kurulu değerlendirmesine başvurması nedeniyle çalışmamızda her türlü sosyo-ekonomik düzeyde aileyi değerlendirme olanağı sağlanmıştır. Bu durumun da çalışmamız toplum tabanlı olguları kapsamayıp sadece klinik koşullarında başvuruda bulunan aileleri kapsamasının kısıtlılığını azalttığını düşündürmektedir.

SONUÇ

Genetik danışmanlık genetik kaynaklı olduğu düşünülen bir durum hakkında, bu durumun oluşma ve tekrarlama nedenleri, riskleri, önleme koşulları, tedavisi ve bu duruma karşı uygulanabilecek genetik testler ve yorumlanması gibi teknik bilgilerin verilmesi yanı sıra psikososyal destek sağlama sürecidir. Ülkemizin teknolojik şartlarının ya da

alt yapısının yeterli olmasına rağmen bu sorunların yaşanmasının sebepleri belirlenmesi ülke sağlık politikaları için önemlidir.

Çıkar Çatışması

Yazarlar, bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması ile ilgili olarak herhangi bir potansiyel çıkar çatışması beyan etmemiştir.

Yazar Katkıları

Plan, tasarım: HB, GÜB; **Gereç, yöntem ve veri toplama:** HB, GÜB; **Analiz ve yorum:** GÜB; **Yazım ve eleştirel değerlendirme:** HB, GÜB.

Finansal Destek

Bu araştırma için hiçbir kuruluştan maddi destek alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Boué, J., Boué, A., & Lazar, P. (1975). Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology*, *12*(1), 11–26. <https://doi.org/10.1002/tera.1420120103>.
- Bull, M. J. (2011). Health supervision for children with Down syndrome. *American Academy of Pediatrics*, *128*(2):393-406. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>.
- Çoğulu, Ö. (2018). Down Sendromu A'dan Z'ye, *Ankara Nobel Tıp Kitabevleri*. Ankara.
- Durmaz, M. B., Bolat, H., Cengiz, Z., Akercan, F., Türk, T. S., Pariltay, E., et al. (2021). 20-year experience on prenatal diagnosis in a reference university medical genetics center in Turkey. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *51*(4), 1775–1780. <https://doi.org/10.3906/sag-2006-103>.
- Hassold, T.J., & Jacobs, P.A. (1984). Trisomy in man. *Annual Review of Genetics*, *18*(1), 69–97. <https://doi.org/10.1146/annurev.ge.18.120184.000441>.
- Khoshnood, B., Wall, S., Pryde, P., & Lee, K. (2004). Maternal education modifies the age-related increase in the birth prevalence of Down syndrome. *Prenatal Diagnosis*, *24*(2), 79–82. <https://doi.org/10.1002/pd.749>
- Lagan, N., Huggard, D., Mc Grane, F., Leahy, T. R., Franklin, O., Roche, E., et al. (2020). Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatrica*, *109*(6), 1096–1111. <https://doi.org/10.1111/apa.15153>.
- Mégarbané, A., Ravel, A., Mircher, C., Sturtz, F., Grattau, Y., Rethoré, M.-O., et al. (2009). The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genetics in Medicine*, *11*(9), 611–616. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181b2e34c>
- Pryde, P.G., Drugan, A., Johnson, M.P., Isada, N.B., Evans, M.I. 1993. Prenatal diagnosis: choices women make about pursuing testing and acting on abnormal results. *Clin Obstet Gynecol* *36*(3): 496–509.
- Rankin, J., Tennant, P. W. G., Bythell, M., & Pearce, M. S. (2012). Predictors of survival in children born with Down syndrome: a registry-based study. *Pediatrics*, *129*(6), e1373–e1381. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3051>

- Santoro, M., Mezzasalma, L., Coi, A., Baldacci, S., Pasquini, L., & Pierini, A. (2021). Sociodemographic Differences in Prenatal Diagnosis of Chromosomal Anomalies: A Population-Based Study. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 27. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.630363>.
- Vendola, C., Canfield, M., Daiger, S. P., Gambello, M., Hashmi, S. S., King, T., et al. (2010). Survival of Texas infants born with trisomies 21, 18, and 13. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 152(2), 360–366. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33156>.
- Weijerman, M. E., & de Winter, J. P. (2011). Clinical practice. The care of children with Down syndrome. Consequences of Down Syndrome for Patient and Family. *European Journal of Pediatrics*, 169, 11. <https://doi.org/10.1007/s00431-010-1253-0>.
- Xiao, H., Yang, Y. L., Zhang, C. Y., Liao, E. J., Zhao, H. R., et al. (2016). Karyotype analysis with amniotic fluid in 12365 pregnant women with indications for genetic amniocentesis and strategies of prenatal diagnosis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 36(3), 293–296. <https://doi.org/10.3109/01443615.2015.1041889>.