

Yedi Yıllık İkinci Trimester Genetik Amniyosentez Sonuçlarımız

Oluş Api, Ayşe Gül Özyapı, Birol Cengizoglu, Orhan Ünal, Mehmet Cem Turan

Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Özet

Amaç: Kliniğimizde son yedi yılda yapılan ikinci trimester amniyosentez işlemlerini değerlendirmek.

Yöntem: 2001-2008 yılları arasında yapılan amniyosentez işlemlerinin endikasyonları, saptanan karyotip anomalileri, karyotip anomalisi saptanan olguların özellikleri, ve işleme bağlı fetal kayıp oranları retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: 594 amniyosentez işleminin endikasyonları, üçlü testte yüksek risk (%38), ileri anne yaşı (%24.9), birinci trimester taramada yüksek risk (%14.8), ileri anne yaşı ve üçlü testte yüksek risk (%10.9), major anomali (%3.7), minor anomali (%3), Down sendromlu bebek doğurma öyküsü (%2), ailede trizomi öyküsü (%0.5), maternal anksiyete (%2.2) idi. Toplam 18 hastada trizomi 21, iki hastada trizomi 13, iki hastada trizomi 18, 12 hastada diğer anöploidiler tespit edilmiş olup, major kromozom anomalisi sıklığı %3.7 olarak tespit edildi. İşlemi takip eden 15 gün içinde, toplam abortus oranı %1.18 olarak hesaplandı. Ayrıca işlemi takip eden bir ila dört hafta içinde dört olguda in utero fetal ölüm saptandı. İşlemi takip eden bir ila dört hafta içinde toplam fetal kayıp oranı %1.9 olarak bulundu. Bir anomali saptamak için en az işlemin ikili testte yüksek risk grubunda yapıldığı saptandı.

Sonuç: Amniyosentez işlemi, son yedi yılda kliniğimizde en sık üçlü testte yüksek risk endikasyonu ile yapılmış olup, major kromozom anomalisi sıklığı ve fetal kayıp oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Bir anomali saptamak için en az işlemin birinci trimester tarama testinde yüksek risk grubunda olması nedeniyle, birinci trimester tarama testinin yaygınlaşması ile kromozom anomalisi saptayabilmek için yapılan işlem sayısı azalacaktır.

Anahtar Sözcükler: Amniyosentez, kromozom anomalisi, fetal kayıp.

Analysis of seven-year second trimester genetic amniocentesis results of our clinic

Objective: To evaluate the second trimester amniocentesis procedures in last seven years performed in our clinic.

Methods: Indications of 594 amniocentesis procedures are high risk in triple test (38%), advanced maternal age (24.9%), high risk in first trimester screening test (14.8%), advanced maternal age together with high risk in triple test (10.9%), major anomaly (3.7%), minor anomaly (3%), previous fetus with Down syndrome (2%), history of trisomy in the family (0.5%), maternal anxiety (2.2%). There were trisomy 21 in 18 patients, trisomy 13 in two patients, trisomy 18 in two patients, other aneuploidies in 12 patients. The frequency of major chromosomal anomalies was 3.7%. This resulted in an abortion rate of 1.18% in the first two weeks following the procedure. Additionally, there occurred four other fetal deaths in the coming next two weeks. Totally, the fetal loss rate following the second-trimester amniocentesis in the first four weeks was calculated to be 1.9%. To obtain one chromosome anomaly, the least number of amniocentesis was performed by the indication of high risk in first trimester test.

Results: Indications of amniocentesis, karyotype anomalies, fetal loss ratios between the years of 2001-2008 have been reviewed retrospectively.

Conclusion: In last seven years, amniocentesis was performed mostly by the indication of high risk in triple test. The frequency of major chromosomal anomalies and fetal loss rate was compatible with the literature. To obtain one chromosome anomaly, the least number of amniocentesis was performed by the indication of high risk in first trimester test. As first trimester screening test is more commonly used, the number of procedures to obtain one chromosome anomaly will decrease.

Keywords: Amniocentesis, chromosomal anomaly, fetal loss.

Giriş

Amniyosentez, ilk kez 1881'de polihidramnios tedavisinde uygulanmış olup, prenatal tanı amaçlı kullanılması ise 1966 yılında Steele ve Breg tarafından amniyotik sıvıda hücre kültürü ve kromozom analizi tanımlandıktan sonra olmuştur.^{1,2} Prenatal tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde, sayısal ve yapısal kromozom anomalileri kadar, tek gen bozuklukları, hemoglobinopatiler, enzim eksiklikleri, konjenital enfeksiyonların tanısı mümkün olmuştur. Klinik olarak tanı konmuş olan erken gebelik kayıplarının %50'sinden, tüm ölü doğum ve neonatal ölümlerin %6-11'inden kromozomal anomaliler sorumludur.^{3,4} Biyokimyasal tarama testlerinin giderek daha yaygın kullanımı ve ultrasonografi teknolojisinde ortaya çıkan gelişmeler sonucunda invaziv antenatal girişimler daha fazla uygulanır olmuştur. Bu bağlamda, en fazla kullanılan invaziv prenatal tanı yöntemi amniyosentezdir.⁵ Yaptığımız bu retrospektif tanımlayıcı çalışmada, son yedi yılda kliniğimizde yapılan ikinci trimester genetik amniyosentez işlemleri ve bunların sonuçlarının bildirilmesini amaçladık.

Yöntem

Hastanemiz Riskli Gebelik polikliniğine Ocak 2001-Ocak 2008 tarihleri arasında başvuran ve endikasyonları ikili testte veya üçlü testte trizomi 21 riski yüksek olan gebeler, ultrasonografide major anomali veya anöploidi için minor belirteç (hiperekoben barsak, ekojenik intrakardiyak fokus, tek umbilikal arter, koroid pleksus kisti, pyelektazi) tespit edilen gebeler, anne yaşının 35 ve üzerinde olduğu gebeler, kromozom anomalili çocuk doğurma öyküsü olan ve maternal anksiyete nedeniyle toplam 732 gebeye amniyosentez işlemi yapılmıştır. Amniyosentez işlemi yapılacak gebe ve eşin-

den işlemi ve komplikasyonlarını anlatan onam formunu okumaları ve imzalamaları istenmiştir. İşlemden önce fetal kalp atımı ve biyometri değerlendirilmiş, 16-20. gebelik haftaları arasında olan gebelere işlem yapılmıştır. İşlemlerin tümü transabdominal yoldan, Logiq 200 Pro Series ultrasonografi eşliğinde, 20 Gauge spinal iğne kullanılarak, mümkün olduğu kadar plasentadan ve fetal yüz ve gövdeden uzak durmaya çalışılarak, ilk 1-2 ml amniyotik sıvı atıldıktan sonra gebelik haftası başına 1 ml amniyotik sıvı alınarak ve genetik laboratuara en kısa zamanda ulaştırılarak uygulanmıştır. Amniyos sıvısının sitogenetik incelemesi özel bir genetik laboratuvarında yapılmış olup, Giemsa bantlama tekniği kullanılmıştır. Hücre kültür süreleri ortalama 14-20 gün sürmüştür. Hastaların takibi daha sonra riskli gebelik polikliniğinde yapılmıştır. Kayıtları tam olan ve gebeliğin sonuna kadar takip edilen toplam 594 olgu çalışmaya dahil edilmiş olup, amniyosentez yapılma endikasyonları, kromozom analiz sonuçları, işleme bağlı komplikasyonlar ve gebelik sonuçları analiz edilmiştir.

Bulgular

Son yedi yılda, merkezimizde toplam 732 amniyosentez işlemi yapılmıştır. Ancak 138 hastanın kayıtları ve takipleri tam olmadığı için bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. 594 olgunun sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özelliklerine bakıldığında, yaş ortalamasının 32.2 (17-47) olduğu görüldü. Amniyosentez işlemi en sık üçlü testte yüksek risk (%38, n=226) endikasyonu ile uygulanmıştır. Diğer endikasyonlar ise şöyle sıralanmıştır: ileri anne yaşı (%24.9, n=147), birinci trimester taramada yüksek risk (%14.8, n=88), ileri anne yaşı ve üçlü testte yüksek risk (%10.9, n=65), major anomali (%3.7, n=22), minor ano-

mali (%3, n=18), önceden Down sendromlu bebek doğurma anamnezi (%2, n=12), ailede Down sendromlu birey bulunması (%0.5, n=3), aile anksiyetesi (%2.2, n=13) (Tablo 1). Toplam 18 hastada trizomi 21, iki hastada trizomi 13, iki hastada trizomi 18, 12 hastada diğer anöploidiler tespit edilmiş olup, major kromozom anomalisi sıklığı %3.7 olarak tespit edilmiştir (Tablo 2). Endikasyonlara göre kromozomal anomalili fetus hızı değerlendirildiğinde, birinci taramada yüksek risk (%5.6) birinci sırada, ileri anne yaşı ile birlikte üçlü testte yüksek risk (%4.6) ikinci sırada, üçlü testte yüksek risk (%3.5) üçüncü sırada izlenirken sadece ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılan olguların yalnızca %2.7'sinde kromozom anomalili fetus saptanmıştır. Olguların hiçbirinde amniyon hücre kültüründe üreme başarısızlığı saptanmamıştır. Anöploidi saptanan 24 hasta terminasyonu tercih ederken, bir hasta terminasyonu kabul etmemiştir (Tablo 3). İşlemi takip eden 15 gün içinde, dört olguda spontan abortus, üç olguda ise amniyoreksis sonucu abortus gerçekleşmiş olup toplam abortus oranı %1.18 olarak hesaplanmıştır. Ayrıca işlemi takip eden bir ila dört hafta içinde dört olguda in utero fetal ölüm saptanmış olup, üç olguda ise ilerleyen gebelik haftalarında in utero fetal ölüm saptanmıştır. İşle-

mi takip eden bir ila dört hafta içinde toplam fetal kayıp oranı % 1.9 olarak bulunmuştur. Yirmi olguda (%3.5) ise 30- 34 haftalar arasında preterm doğum gerçekleşmiştir. Bir anomali saptamak için yapılması gereken işlem sayıları da endikasyonlara göre hesaplanmıştır. Buna göre bir anomali saptamak için en az işlem ikili testte yüksek risk grubunda, en çok işlem ise yalnız ileri anne yaşı endikasyon alındığında yapılmıştır (Tablo 2).

Tartışma

Ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler ve serum biyokimyasal taramalarında giderek artan çeşitliliğe rağmen prenatal tanıda invaziv girişimlerin sayısında belirgin bir azalma gerçekleşmemiştir. Ayrıca, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve floresan in situ hibridizasyon (FISH) gibi hızlı sonuç alınan genetik değerlendirme yöntemlerinin yaygınlaşması sayesinde de amniyosentez gibi invaziv testlere daha sık başvurulmaktadır. İleri anne yaşı, yüksek riskli ikili veya üçlü test, fetal anomali varlığı, parental dengeli translokasyon, tekrarlayan düşük ve kromozom anomalili çocuk öyküsü klasik amniyosentez endikasyonlarıdır.⁶ Çalışmamızdaki amniyosentez endikasyonlarının dağılımına baktığımızda, üçlü tarama testinde yüksek risk bi-

Tablo 1. Amniyosentez endikasyonlarının dağılımı.

Endikasyon	%	n
Üçlü testte yüksek risk	38	226
İleri anne yaşı	24,7	147
Birinci trimester taramada yüksek risk	14,8	88
İleri anne yaşı+Üçlü testte yüksek risk	10,9	65
Major anomali	3,7	22
Minor anomali	3	18
Trizomili bebek öyküsü	2	12
Ailede trizomi öyküsü	2	12
Maternal anksiyete	2,2	13
Toplam	100	594

Tablo 2. Amniyosentez işlemlerinde saptanan karyotip anomalilerinin dağılımı.

Endikasyon	n (%)	Normal	Trizomi 21	Trizomi 18	Trizomi 13	Diğer Anöploidi	Anöploidi saptamak için gereken işlem sayısı
İleri anne yaşı	147 (24,7)	140	3	-	1	3	37
İleri anne yaşı+ Üçlü testte yüksek risk	65 (10,9)	61	3	-	-	1	21
Üçlü testte yüksek risk	226 (38)	215	7	-	-	4	32
Birinci trimester taramada yüksek risk	88 (14,8)	82	4	1	-	1	17

Tablo 3. Karyotip anomalisi saptanan amniyosentez sonuçları.

Karyotip	Yaş	Endikasyon	Ultrasonografi bulguları	Doğum haftası	Prognoz
46, XX, 15p	39	İleri anne yaşı	Yok	37	Normal fenotip
46, XY, inv (9) (p1q1)	43	İleri anne yaşı+ Üçlü testte yüksek risk	Yok	39	Normal fenotip
46, XX, inv dup (9)	25	Üçlü testte yüksek risk	Yok	39	Normal fenotip (anne taşıyıcı)
46, XY, t (1;3) dengeli	42	İleri anne yaşı	Yok	39	Normal fenotip (baba taşıyıcı)
46, --, t (3;12) (q12;p13)	27	Major anomali	Dandy-Walker malformasyon	-	Sonlandırıldı
46, --, t (2;7) (p11.1;q22.1)	28	İkili testte yüksek risk	Yok	38	Normal fenotip
46, --, t (11;12) (p11;q11)	34	Üçlü testte yüksek risk	Yok	38	Normal fenotip
46, --, 1qh+, 1qh+	30	Üçlü testte yüksek risk	Yok	39	Normal fenotip
45, --, der(18)(21qter- 21q11:18p11.1-18qter)	26	Üçlü testte yüksek risk	Artmış ense pilisi	39	Normal fenotip
47, --, idic(15;15) (q12;p12)	41	İleri anne yaşı+ Üçlü testte yüksek risk	Yok	39	Normal fenotip
69, --	26	Üçlü testte yüksek risk	Simetrik IUGR + Sindaktili	-	Sonlandırıldı
47, XX+9	32	Major anomali	Dandy-Walker malform+mikrognati +VSD+çift çıkışlı sağ ventrikül+ simetrik IUGR	-	Sonlandırıldı
47, XX+13	40	Major anomali	Omfalosel	-	Sonlandırıldı
47, XX+13	25	Major anomali	Dandy-Walker malf+ hipereköjen barsak+Polidaktili	-	Sonlandırıldı
47, --, +18	30	Major anomali	Omfalosel+bilat. Koroid plexus kisti+ tek umbilikal arter+hipereköjen barsak	-	Sonlandırıldı
47, --, +18	33	İkili testte yüksek risk	Erken simetrik IUGR	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	35,43	İleri anne yaşı	Yok	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	22	İkili testte yüksek risk	Duodenal atrezi	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	36	İkili testte yüksek risk	Yok	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	36	İkili testte yüksek risk	Kalınlaşmış ense pilisi+ geniş cisterna magna+hipertelorizm+ Hipereköjen kardiyojenik fokus	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	41	İleri anne yaşı+ Üçlü testte yüksek risk	Nonimmun hidrops fetalis	-	Sonlandırıldı
47, XY+21	37,40	İleri anne yaşı+ Üçlü testte yüksek risk	Yok	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	19,23, 29,29	Üçlü testte yüksek risk	Yok	-	Sonlandırıldı
47, XY+21	38	İkili testte yüksek risk	Kalınlaşmış ense pilisi+ VSD	-	Sonlandırıldı
47, XY+21	23	Minör anomali	Bilateral pyelektazi	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	24,28	Üçlü testte yüksek risk	Hipereköjen barsak	-	Sonlandırıldı
47, XX+21	38	İleri anne yaşı	Hipereköjen barsak	-	Sonlandırıldı
47, XY+21	23	Üçlü testte yüksek risk	Yok	-	Sonlandırmayı kabul etmedi

rinci sırada, ileri anne yaşı ise ikinci sırada yer almıştır. Bu endikasyonları, sırasıyla birinci trimester taramada yüksek risk, ileri anne yaşı ile birlikte üçlü tarama testinde yüksek risk, ultrasonografide patolojik bulgu ve ailede trizomi öyküsü takip etmiştir. Çalışma süresi içerisinde birinci trimester taramada yüksek riske sahip gebelere, hastanemiz bünyesinde koryon villus örnekleme'sinden (CVS) karyotip analizi yapacak genetik tanı laboratuvar olanaklarının bulunmaması nedeniyle hastalar tarafından amniyosentez tercih edilen işlem olmuştur. Literatürde amniyosentez endikasyonlarını değerlendiren çalışmalarda yıllara göre değişik oranlar mevcuttur. Özellikle geçmiş yıllardaki yayınlarda ileri anne yaşı en sık endikasyon olmuştur. Örneğin bir çalışmada amniyosentez için en sık endikasyonun ileri anne yaşı (%86.3) olduğu bulunmuştur.⁷ Bizim çalışmamızda ise, Şener ve ark.'nın yaptığı çalışmaya benzer olarak üçlü testte yüksek risk en sık endikasyon olduğu görülmüştür.⁸ Amniyosentez sonuçları değerlendirildiğinde, amniyosentez yapılan olgularımızın %3.9'unda sayısal kromozom anomalisi saptanmış olup, ayrıca %1.9'unda yapısal minor kromozom anomalileri tespit edilmiştir. Literatüre bakıldığında, amniyosentez yapılan olgularda kromozomal anomali saptama sıklığı %2.3 ile %4.5 arasında değişmektedir. Örneğin, bu oran Şener ve ark. tarafından %2.3, Yayla ve ark. tarafından %3.6, Başaran ve ark. tarafından %3.5, Cengizoglu ve ark. tarafından ise %4.5 olarak bulunmuştur.⁸⁻¹¹ Bizim saptadığımız kromozomal anomali oranının, Türkiye'deki çeşitli merkezler tarafından bildirilen serilerin oranlarıyla benzer olduğu gözlenmiştir. Özellikle ileri anne yaşının bir invaziv prenatal tanı endikasyonu olarak yeri, uygulamadaki yaygınlığa rağmen tartışma konusu olmuştur. Son 10 yılda birinci trimester Down sendromu taramanın yaygınlaşması ile ileri anne yaşı amniosentez endikasyonu olmaktan çı-

karılmıştır. Ancak, çalışmamızda, ileri anne yaşı amniyosentez endikasyonları arasında sıklık olarak ikinci sırada yer almıştır. Bunun nedenleri Down sendromu tarama testlerinden yararlanamamış ileri yaştaki gebeler, ileri anne yaşından kaynaklanan maternal anksiyete, ileri anne yaşının endikasyon olmaktan çıktığı bilgisinin yaygınlaşmamasına bağlı olarak refere edilen gebelerdir. Anne yaşı 35 ve üzerindeki 147 olgunun %2.7'sinde kromozom anomalisi saptanmıştır. Cruikshank ve ark, bu tip gebeliklerde %3, Hassold ve ark ise, %3.7 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Sjögren ve ark, 35 yaşın üzerindeki annelerde bu oranın %2.2, 40 yaş üzeri gebelerde ise %5.3 olduğunu tespit etmişlerdir.¹²⁻¹⁴ Ülkemizde yapılan çalışmalara bakıldığında, Yayla ve ark. benzer olgularda kromozom anomalisi oranını %4, Cengizoglu ve ark. %6.1 bulurken Bal ve ark. tarafından ise bu oran %13.3 gibi çok yüksek değerlerde bildirilmiştir.^{9,11,15} Dommergues ve ark. yaptıkları çalışmada, ileri anne yaşına sahip kadınlarda (>38 yaş) amniyosentezin rutin bir işlem olarak değil; noninvaziv tarama testlerinin sonuçlarına göre selektif bazda önerilmesi gereken bir işlem olması gerektiği sonucuna varmışlardır.¹⁶ Çalışmalarında, 38-47 yaşları arasında 359 hastadan, üçlü testte riski 1/250'nin altında olan, birinci trimester taramada ense saydamlığı 3 mm'nin altında olan ve normal ikinci trimester ultrasonografiye sahip hiçbir kadın kromozomal anomaliye sahip bir bebek doğurmamıştır. Böylece, birinci trimester tarama, üçlü/dörtlü tarama testleri ve detaylı ikinci trimester ultrasonografi gibi tarama testlerinin daha yüksek anomalili fetus saptama oranları olması nedeniyle yalnız ileri anne yaşına dayalı invaziv test uygulamalarından kaçınılması mantıklı gözükmemektedir. Çalışmamızda, bir kromozom anomalisi saptamak için yapılan amniyosentez işlem sayıları incelendiğinde, en az işlem birinci trimester tarama tes-

tinde yüksek riske sahip gebelerde (17 işlem), en çok işlem ise yalnızca ileri anne yaşı endikasyonu ile yapılan gebelerde (37 işlem) bulunmuştur. Güven ve ark. tarafından yapılan çalışmada, tek başına ileri anne yaşı nedeniyle yapılan 49 amniyosentez işleminin hiçbirinde karyotip anomalisi saptanmazken, Kutlu Dilek ve ark. tarafından aynı endikasyonla yapılan 341 amniyosentez işleminin 5'inde karyotip anomalisi tespit edilmiştir.^{17,18} Serimizde, bir kromozom anomalisi saptayabilmek amacıyla tüm endikasyonlar dikkate alındığında ise 27 amniyosentez işlemi yapılmıştır. Literatüre bakıldığında, Önderoğlu ve ark. 25 işlemde bir, Bal ve ark. 63 işlemde bir, Kutlu Dilek ve ark. ise 49 işlemde bir kromozom anomalisi saptadıklarını bildirmişlerdir.^{19,15,18} Amniyosentez işleminin en önemli komplikasyonu fetal kayıptır. İşleme bağlı fetal kayıp tanımlaması ve işlemden sonra ne kadar süre içindeki komplikasyonların bu tanımlamaya dahil edilebileceği literatürde tartışmalıdır. Spontan abortus ve fetal ölüm oranları birlikte değerlendirildiğinde, işlemden sonraki bir ay içerisinde toplam fetal kayıp oranı %1.9 olarak hesaplanmıştır. Amniyosentez işlemine bağlı gebelik kaybı riski, geniş serilerde %0.2-2.1 arasında verilmektedir.⁵ Bizim serimizdeki fetal kayıp oranı da literatürle uyumludur.

Sonuç

Sonuç olarak, amniosentez işlemi, son yedi yılda kliniğimizde en sık üçlü testte yüksek risk endikasyonu ile yapılmış olup, major kromozom anomali sıklığı ve fetal kayıp oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. Bir anomali saptamak için en az işlemin birinci trimester tarama testinde yüksek risk grubunda olması nedeniyle, birinci trimester tarama testinin yaygınlaşması ile kromozom anomalisi saptayabilmek için yapılan işlem sayısı azalacaktır.

Kaynaklar

1. Lambi D. Ein seltener Fall von Hydramnios. *Zentralblatt Gynaekologie* 1881; 5: 329.
2. Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1996; 383-5.
3. Gardner RJM, Sutherland GR. Pregnancy loss and infertility: In: "Chromosomal abnormalities and genetic counselling" Oxford Monographs on Medical Genetics. *New York-Oxford University Press* 1996; 311-21.
4. Alberman ED, Creasy MR. Frequency of chromosomal abnormalities in miscarriages and perinatal deaths. *J Med Genet* 1977; 14: 313-5.
5. ACOG Practice Bulletin No: 27. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities. *New York-Obstet Gynecol* 2001.
6. Fostner KB, Szymanski LM, Fox HE, Wallach EE. Çeviri Editörü Oral E. Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetri El kitabı. Ankara-Güneş Tıp Kitapevi: 2008; 73.
7. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P. Amniocentesis-related fetal loss; a cohort study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 64-7.
8. Şener KT. Kliniğimizde 7 yıllık amniosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14: 170-5.
9. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Amniyosentez ve kordosentez ile fetal karyotip tayini: 250 olguda sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 7: 255-8.
10. Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A. Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler. 527 olguluk seri sonuçları. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1992; 6: 81-9.
11. Cengizoglu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 10: 1-4.
12. Cruikshank DP, Varner MW, Grant SS, Donnely E. Midtrimester amniocentesis; An analysis of 923 cases with neonatal follow-up. *AmJ Obstet Gynecol* 1991; 146: 204-10.
13. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Matsuyama A, Wilson C. Cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980; 44: 15-64.
14. Sjögren B, Uddenberg N. Decision making during the pre natal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1989; 9: 263-73.
15. Bal F, Uğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A. 2. Trimester riskli gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1995; 5: 249-56.
16. Dommergues M, Audibert F, Benartter C, Champagne C, Gomel V, Frydman R. Is routine amniocentesis for

- advanced maternal age still indicated? *Fetal Diagn Ther* 2001; 16: 372-2.
17. Güven MA, Ceylaner S. Amniosentez ve kordosentez ile prenatal tanı: 181 olgunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2005; 13: 25-9.
18. Kutlu Dilek TU, Pata Ö, Yazıcı G. 2000-2005 yılları arasında gerçekleştirdiğimiz genetik amniyosentez işlemlerinin sonuçları, verim ve maliyet analizi. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2005; 6: 285-9.
19. Önderoğlu L, Kabukçu A, Aktaş D, Kaşifoğlu MA, Balcı S, Gökşin E. İkinci trimester anne serumunda alfa-fetoprotein, koryonik gonadotropin, ve ankonjuge östriol düzeylerinin Down sendromu taramasında etkinliği. *Perinatoloji Dergisi* 1996; 4: 117-20.