



Üniversite kliniğinde uygulanan amniyosentez sonuçları ve retrospektif analizi

Salih Serin, Deniz C. Arıkan

Kabramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

Özet

Amaç: Çalışmanın amacı kliniğimizde yapılmış olan amniyosentezlerin endikasyonlarını, komplikasyonlarını ve karyotip sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirmektir.

Yöntem: Ocak 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde; ikili testte yüksek risk (1/300 ve üzerinde), üçlü testte yüksek risk (1/270 ve üzerinde), artmış ense kalınlığı, Down sendromlu bebek öyküsü, anomalili bebek öyküsü ve anormal ultrasonografi bulguları (kistik higroma, koroid pleksus kisti, diyafragma hernisi vb.) olması nedeniyle amniyosentez uygulanan 561 hasta retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Kliniğimizde yapılan 561 amniyosentezde en sık saptanan endikasyon %65.5 ile üçlü testte yüksek risk olan hastalardı. Amniyosentez sonuçlarında 34 (%6.06) hastada anormal karyotip saptandı. Üçlü test riski yüksek olan 368 hastanın 18'inde (%4.89), ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılan grupta 32 hastadan 1'inde (%3.1), ikili testte yüksek riske sahip olan 63 hastadan 4 tanesinde (%6.34), anormal ultrasonografi bulguları saptanan 80 hastanın 9'unda (%11.25) ve hidrops fetalis saptanan 5 hastanın 2'sinde (%40) anormal karyotip saptandı.

Sonuç: Amniyosentez; fetal kayıp gibi ciddi komplikasyonları olmasına rağmen, prenatal tanı ve genetik hastalıkların tanısında oldukça sık ve kolay uygulanabilen güvenilir bir invaziv yöntemdir.

Anahtar sözcükler: Amniosentez, endikasyon, kromozom anomalisi.

Amniocentesis results and retrospective analysis performed in the university clinic

Objective: The aim of this study is to evaluate retrospectively the indications, karyotype results and complications of amniocentesis that we performed in our clinic.

Methods: Between January 2011 and January 2013 at the Department of Obstetrics and Gynecology Clinic of Kahramanmaraş Sütçü İmam University, 561 patients were analyzed retrospectively who applied amniocentesis procedure for high risk in double (1/300 and above) and triple test (1/270 and above), increased nuchal translucency (≥ 2.5 mm), history of child with Down syndrome, history of baby anomalies, abnormal ultrasound findings (cystic hygroma, choroid plexus cyst, diaphragmatic hernia etc.).

Results: Amniocentesis was performed in 561 patients in our clinic during 2011 and 2012. The most common indication was a high risk at triple test with 65.5%. As a result of amniocentesis, it was found that 34 patients (6.06%) had abnormal karyotypes. Abnormal karyotype was found in 18 of 368 patients (4.89%) with high risk at triple test, in one of 32 patients (3.1%) with advanced maternal age, in 4 of 63 patients (6.34%) with high risk at double test, in 9 of 80 patients (11.25%) with abnormal ultrasound findings, and 2 of 5 patients (40%) with hydrops fetalis.

Conclusion: Although it may lead to serious complications including fetal loss, amniocentesis is the most commonly and easily performed, and reliable invasive test for prenatal diagnosis of genetic disease.

Key words: Amniocentesis, indications, chromosomal abnormalities.

Giriş

Günümüzdeki biyokimyasal ve sitogenetik yöntemlerdeki hızlı gelişmelerle ultrasonografi teknolojisindeki ilerlemeler sonucunda, ilk trimester tarama testleri

(nokal translusensi, serbest beta-hCG, PAPP-A) ve ikinci trimester tarama testleri (üçlü ve dördü tarama testleri) gibi prenatal tanıya yönelik tarama testlerinin kullanımının artması ile daha fazla oranda fetal kromo-

Yazışma adresi: Dr. Salih Serin, Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kahramanmaraş. e-posta: salih-serin@hotmail.com

Geliş tarihi: Nisan 4, 2013; **Kabul tarihi:** Ağustos 26, 2013

Bu yazının çevrimiçi İngilizce sürümü:
www.perinataljournal.com/20130212001
doi:10.2399/prn.13.0212001
Karekod (Quick Response) Code:



zom anomalisinin tanısı mümkün hale gelmiştir.^[1] Günümüzde modern maternal ve fetal tıp biliminin temel amaçlarından biri genetik bozuklukların prenatal dönemde tanısının konulması ve patolojilerin türüne göre uygun önlemlerin alınmasını içerir.^[2] Bu amaçla amniyosentez yaygın olarak kullanılan bir tanı yöntemidir. Genetik amaçlı amniyosentez önceleri transvajinal yoldan yapılırken, takip eden 1960'lı yıllarda ise transabdominal yoldan körlemesine yapılarak devam edilmiştir. 1980'li yıllarda ise statik ultrasonografi (USG) rehberliğinde yapılmaya başlanmıştır.^[3]

Klasik amniyosentez genel olarak 16-20. gebelik haftaları arasında uygulanır. Bu dönemde amniyon sıvısında canlı hücrelerin, canlı olmayan hücrelere oranı geç gebelik haftalarına (>20. gebelik haftası) göre daha yüksektir.^[4] Bu zamana kadar yapılan çok merkezli çalışmalar, ikinci trimester amniyosentezin anne ve fetus için güvenilir olduğunu göstermiştir.^[5-7]

Amniyosentez işleminin; maternal yaşı 35 üzerinde olması, habitual abortus öyküsü, daha önce kromozomal anomalisi bulunan abortus veya doğum hikayesi, eşlerde anormal karyotip, daha önce karyotip tayini yapılmamış multipl major malformasyonlu infant doğum hikayesi, üçlü testte yüksek risk, 11-14. haftalarda yapılan ikili testte yüksek risk, USG incelemesinde anoplöidi düşündürülen bulgular ve anksiyete gibi çeşitli endikasyonları vardır.^[8]

Amniyosentez güvenilir bir tanı yöntemi olmasına rağmen bazı komplikasyonları vardır. Bu komplikasyonlar uygulayıcının tecrübesi ile ters orantılıdır.^[9] Amniyosentez komplikasyonları; amniyon sıvı sızıntısı, vajinal kanama, uterin kontraksiyonlar, koryoamniyonit, örnek alma başarısızlığı, fetal kayıp ve olası fetal yaralanmadır. Amniyosentezde fetal kayıp oranı %0.5 ya da daha azdır.^[10] Bu çalışmamızda, 2011 ve 2012 yılı içerisinde kliniğimizde yüksek riskli gebelere uygulanmış olan amniyosentez olgularının endikasyonlarını ve sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Yöntem

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde Ocak 2011 ile Ocak 2013 tarihleri arasında üçlü testte yüksek risk (>1/270), ikili testte yüksek risk (>1/300), NT kalınlığı (≥ 2.5 mm), Down sendromlu çocuk öyküsü, anomalili bebek öyküsü, ultrasonografide anomali saptanması (kistik higroma, omfalosel, diyafagma hernisi vb.) gibi endikasyonlar ile amniyosentez yapılan 561 olgu retrospek-

tif olarak incelendi. Girişim öncesi ailelere amniyosentez işlemi, amniyosentezin tanındaki yeri ve komplikasyonları hakkında detaylı bilgi verildi. İşlemi kabul eden ailelerden yazılı onam formu alındı.

Daha sonra steril bir örtü üzerine amniyosentezde kullanılacak malzemeler steril olarak hazırlandı. Tüm hastalara amniyosentez öncesi ultrasonografi yapıldı ve plasenta lokalizasyonları saptandı. Batın povidon iyot ile temizlendikten sonra Aloka 4000 Prosound model 3.5 MHz transabdominal problu renkli Doppler ultrasonografi cihazı eşliğinde fetal kısımları içermeyen, umbilikal kordun bulunmadığı ve plasentadan uzak olan amniyon cebinden serbest el tekniğiyle amniyosentez işlemi uygulandı. İlk alınan 1-2 ml amniyon sıvısı maternal kontaminasyonu önlemek amacıyla atıldı. Ardından her hastadan 15-20 ml amniyon sıvısı alındı. Alınan amniyon sıvıları açık renkli ve temizse boş bir tüpe, kanlı veya bulanıksa besiyeri olan bir tüpe konularak, 24 saat içinde ulaşacak şekilde laboratuvara gönderildi. Rh uygunsuzluğu olan hastalara işlemden sonra anti-D immün globulin yapıldı. İşlemden sonra hastalar 30 dakika kadar yatarak dinlendirildi. Ardından bir hafta ve bir ay sonra kontrole çağrıldılar.

Olgular amniyosentez endikasyonları ve sonuçları açısından retrospektif olarak incelendi.

Bulgular

2011 ve 2012 yıllarında kliniğimizde 561 hastaya amniyosentez yapılmıştı. Amniyosentez yapılan hastaların yaş ortalaması 31.5 (dağılım: 17-48) olarak saptandı. Hastaların amniyosentez endikasyonlarının dağılımı **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Hasta grupları içerisinde en sık amniyosentez endikasyonunu %65.5 ile üçlü testte yüksek risk çıkan hastalar oluşturmaktaydı.

Toplam 34 (%6.06) hastada yapılan amniyosentez sonucunda anormal karyotip saptandı. Üçlü testte yüksek risk olan hasta grubunda %4.89, USG'de anomali saptanan hastalarda %11.25, ikili testte yüksek risk olanlarda %6.34, hidrops fetalis izlenenlerde %40, yaş riski nedeni ile amniyosentez yapılan hastalarda ise %3.1 oranında anormal karyotip saptandı (**Tablo 2**).

Anormal karyotip saptanan 34 hastanın gebelik haftası, anne yaşı, amniyosentez endikasyonu ve karyotip sonuçları **Tablo 3**'de gösterilmiştir. Bu hasta grubu içerisinde en sık saptanan anormal karyotip %47 oranı ile trizomi 21 (Down sendromu) olmuştur. Trizomi 18 %8.8 oranında, Turner sendromu ise %5.8 oranında saptandı. Bir hastada Paliester-Killian sendromu ve yi-

Tablo 1. Amniyosentez endikasyonlarının dağılımı.

| Endikasyon | n | (%) |
|--|------------|------------|
| Üçlü testte yüksek risk | 368 | 65.59 |
| İkili testte yüksek risk | 63 | 11.22 |
| USG'de anomali saptanması | 80 | 14.26 |
| Anomalili veya Down sendromlu bebek öyküsü | 7 | 1.24 |
| Yaş riski | 32 | 5.70 |
| Hidrops fetalis | 5 | 0.89 |
| Şiddetli IUGR, prenatal enfeksiyon riski | 3 | 0.53 |
| Elektif | 3 | 0.53 |
| Toplam | 561 | 100 |

IUGR: İntrauterin gelime geriliği

ne bir hastada 47,XXX (triple X sendromu - trizomi X) saptandı.

Tartışma

Amniyosentez en sık uygulanan ve oldukça güvenilir bir prenatal tanı yöntemidir. Günümüzde birinci ve ikinci trimesterde yapılan fetal tarama testleri sonrasında yüksek riskli olan ailelere kaygılarının giderilmesi için amniyosentez işlemi önerilmektedir. Bilindiği gibi ileri anne yaşı, parental dengeli translokasyon, kromozom anomalili çocuk öyküsü, USG'de fetal anomali varlığı ve ikili-üçlü testte yüksek risk gibi durumlar amniyosentez endikasyonlarıdır.^[11] Sjogren ve ark., yaptıkları amniyosentezler içerisinde en sık başvuru nedeninin %57 olgu ile ileri anne yaşının olduğunu tespit etmişlerdir.^[12] Ülkemizde yayınlanan çeşitli amniyosentez serilerinde ileri anne yaşı en sık girişim nedeni olarak bildirilmektedir.^[13] Tongsong ve ark. ise yaptıkları amniyosentezlerin endikasyonlarına göre dağılımını; ileri anne yaşı (%86.3), daha önceki çocukta kromozomal anomali (%5), eş ve ailede kromozom anomalisi

(%3.1) ve ultrasonografik patoloji (%0.6) olarak bildirmişlerdir.^[14] Biz yapmış olduğumuz bu çalışmada en sık amniyosentez endikasyonu olarak üçlü test riskinin yüksek olmasını (%65.5) saptadık. Çalışmamızda değerlendirilen hastalardan 228 (%40.6) tanesinin gebelikteki yaşı 35'in üzerindeydi. Otuz beş yaştan büyük gebelere prenatal tanı amaçlı girişimsel işlem uygulandığında Down sendromlu olguların %25-40'ına tanı konulabilmektedir.^[15] Singh ve ark. ise ikinci trimesterde yapılan üçlü tarama testinin ileri anne yaşlı olgularında Down sendromu için duyarlılığını, %0.8'lik hata payı ile %92.3 olarak vermişlerdir.^[16] Yüce ve ark. kendi serilerinde üçlü testte artmış risk nedeni ile yaptıkları amniyosentezde kromozom anomalili oranını %3.7, Wenstrom ve ark. 516 olgulu serilerinde %2.9 oranında bildirmişlerdir. Bal ve ark. ise bu oranı %3.9 olarak bildirmişlerdir.^[12,17-20]

Amniyosentezde kromozom anomalisi yakalama olasılığı USG'de fetal anomali varlığında belirgin olarak artmaktadır. Ultrasonografide fetal anomali saptanması sonucunda yapılan amniyosentezlerde kromozom anomalisi oranları %4 ile %27 arasında değişmektedir.^[21-23] Rizzo ve ark. USG'de anomali saptadıkları fetuslarda %16.8 oranında,^[19] Dallaire ve ark. ise %27.1 oranında kromozomal anomalisi olduğunu saptamışlardır.^[20] Bizim çalışmamızda 80 (%14.3) anneye USG incelemesinde anomali bulgusu olmasından dolayı amniyosentez yapılmıştır. Bu hastalardan 9 (%11.25) tanesinde kromozom anomalisi saptadık.

Bazı çalışmalarda amniyosentez işlemi transplental yapıldığında, işleme bağlı komplikasyonların arttığı bildirilmiştir.^[24] Birden fazla iğne girişi yapılmasının amniyosentez sonucu oluşabilecek komplikasyonları artırdığına dair yayınlar mevcuttur.^[25] Deneyimli ellerde amniyosenteze bağlı fetal kayıp oranları %0.05 ile %1 arasında değişmektedir. Eddleman ve ark. 1605 ol-

Tablo 2. Anormal karyotip saptanan hastaların endikasyonlara göre dağılımı.

| Endikasyon | Anormal karyotip | n | (%) |
|--------------------------|------------------|------------|-------------|
| Yaş riski | 1 | 32 | 3.1 |
| Üçlü testte yüksek risk | 18 | 368 | 4.89 |
| İkili testte yüksek risk | 4 | 63 | 6.34 |
| USG'de anomali | 9 | 80 | 11.25 |
| Hidrops fetalis | 2 | 5 | 40 |
| Toplam | 34 | 561 | 6.06 |

Tablo 3. Anormal karyotip saptanan hastaların gebelik haftası, anne yaşı, amniyosentez endikasyonu ve karyotip sonuçları.

| No | Gebelik haftası | Anne yaşı | Endikasyonu | Anormal karyotip |
|----|-----------------|-----------|---|-----------------------|
| 1 | 17+6 | 18 | Üçlü testte yüksek risk | 46, inv (9) (p11q13) |
| 2 | 18+4 | 31 | Üçlü testte yüksek risk | 46, t (5:9) (q13:q24) |
| 3 | 17+6 | 32 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 4 | 20+3 | 40 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 5 | 17+0 | 35 | Kistik higroma | Trizomi 21 |
| 6 | 18+6 | 26 | Hidrops, kistik higroma | 46, inv(9)(p11q13) |
| 7 | 16+5 | 38 | Kistik higroma | Trizomi 21 |
| 8 | 17+0 | 39 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 9 | 20+0 | 23 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 10 | 18+6 | 28 | Üçlü testte yüksek risk, plevral effüzyon | Trizomi 21 |
| 11 | 17+3 | 21 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 12 | 16+4 | 29 | İkili testte yüksek risk | Trizomi 18 |
| 13 | 17+2 | 43 | İkili testte yüksek risk | 47,XXX |
| 14 | 18+0 | 35 | Bilateral pes equinovarus | Trizomi 18 |
| 15 | 17+4 | 38 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 16 | 15+0 | 43 | Non immun hidrops | Trizomi 21 |
| 17 | 18+5 | 44 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 18 | 16+6 | 38 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 19 | 19+6 | 31 | VSD, koroid pleksus kisti | Trizomi 18 |
| 20 | 16+6 | 28 | Üçlü testte yüksek risk | 46,+15 |
| 21 | 16+2 | 17 | Kistik higroma | 45,X, Turner |
| 22 | 16+4 | 21 | Üçlü testte yüksek risk | 46,13pss |
| 23 | 17+3 | 42 | İkili testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 24 | 18+3 | 27 | Üçlü testte yüksek risk | 47,+mar |
| 25 | 19+5 | 33 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |
| 26 | 21+6 | 39 | Üçlü testte yüksek risk | 47,+mar |
| 27 | 18+4 | 37 | Yaş riski | 46,21cenh+ |
| 28 | 22+4 | 36 | Diyafragmatik herni, ventriküloomegali | 47,+i(12)(P10) |
| 29 | 17+4 | 36 | Üçlü testte yüksek risk | 46,inv(9)(p11q13) |
| 30 | 22+0 | 38 | Komplet atriyoventriküler defekt | Trizomi 21 |
| 31 | 18+0 | 25 | Üçlü testte yüksek risk | 46,inv(9)(p11q13) |
| 32 | 18+4 | 35 | İkili testte yüksek risk | 46,inv(12)(p11 2q15) |
| 33 | 15+4 | 34 | Hidrops fetalis | 45,X, Turner |
| 34 | 20+3 | 41 | Üçlü testte yüksek risk | Trizomi 21 |

guluk serilerinde fetal kayıp oranını %0.15 olarak bulmuşlardır.^[23] Armstrong ve ark. 28.163 olguluk serilerinde fetal kayıp oranını %0.2 olarak bildirmişlerdir.^[26] Ülkemizde yapılan serilerde, klasik amniyosentezde fetal kayıp oranları %0.6 ile %3.3 arasında değişmektedir.^[27,28] Ülkemizde yapılan bir çalışmada Şener ve ark.

amniyosentez sonrasında %0.1 oranında amniyotit, %1-2 oranında amniyon sıvı sızıntısı olabileceğini bildirmişlerdir.^[29] Amniyosentezde anneye ait olası komplikasyonlar ise daha nadirdir. Bunlar; visseral organlarda perforasyon, amniyon sıvı embolizasyonu ve Rh sensitizasyonudur.^[30] Yapılan bazı çalışmalarda amniyo-

sentez sonrası Rh izoimmünizasyon riski oranı %1.4-3.4 olarak bildirilmektedir.^[31] Normal bir gebelikte immünizasyon oranı %1.1-2.2 olup bazı çalışmalarda böyle bir risk artışına rastlanmamıştır.^[32] Literatürde 15-20. haftalar arasında yapılan amniyosentez sonucunda kültürde üreme olmama oranı %0.6-1 olarak bildirilmektedir.^[33] Bizim çalışmamızda bu oranı %2.1 olarak saptadık.

Sonuç

Sonuç olarak; amniyosentez fetal kayıp gibi ciddi komplikasyonlara sebep olmasına rağmen, genetik hastalıkların prenatal tanısı için en sık ve en kolay uygulanabilen güvenilir invaziv bir testtir. Deneyimli ellerde 15-20. gebelik haftasında amniyosentezin yapılması halinde başarı oranı yüksektir. Doğru endikasyonların olması durumunda hastalara mutlaka önerilmelidir.

Çıkar Çakışması: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

- Beksaç MS. Fetal tıp. Prenatal tanı. Ankara: Medical Network; 1996. p. 29-38.
- Lembet A. Erken gebelik döneminde genetik bozuklukların saptanması. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, eds. Obstetrik; maternal-fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network; 2001. p. 232-41.
- Uludağ S. Prenatal tanı amacıyla yapılan girişimlerde komplikasyonlar ve zamanlama. Perinatoloji Dergisi 1999;7:281-90.
- Gerbie AB, Elias S. Technique for midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Semin Perinatol 1980;4:159-63.
- NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis. Safety and accuracy. JAMA 1976;236:1471-6.
- Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J, et al. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. Can Med Assoc J 1976;115:739-48.
- Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. Lancet 1986;1(8493):1287-93.
- Tayyar M. Amniyosentez ve çölosentez. In: Beksaç MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, eds. Obstetrik; maternal-fetal tıp ve perinatoloji. Ankara: Medikal Network; 2001. p. 242-54.
- Leschot NJ, Verjaal M, Treffers PE. Risks of midtrimester amniocentesis; assetment in 3000 pregnancies. Br J Obstet Gynaecol 1985;92:804-7.
- Holzgreve W, Evans M. Fetal diagnosis and therapy. In: Kurjak A, Chervenak FA, eds. Textbook of perinatal medicine. London: Informa; 2006. p. 755-813.
- Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Yüksek riskli gebeliklerde 2. trimester genetik amniyosentez: 165 olgunun klinik değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi 1999;7:40-6.
- Sjögren B, Uddenberg N. Decision making during prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview Study of 211 women participating in prenatal diagnosis. Prenat Diagn 1988;8:263-73.
- Bal F, Uğur G, Yıldız A, Şahin İ, Menekşe A. 2. trimester riskli gebeliklerinde amniyosentez uygulamaları. Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1995;5:249-56.
- Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Yampochai A. Amniocentesis-related fetal loss: a cohort study. Obstet Gynecol 1998;92:64-7.
- Yagel S, Anteby EY, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Ben Neriah Z. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the "triple test" and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: a retrospective study. Am J Obstet Gynecol 1998;178(1 Pt 1):40-4.
- Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: high-sensitivity Down syndrome test. Am J Obstet Gynecol 2002;186:803-8.
- Taner CE, Altınbaşoğlu FH, Özkirişçi FH, İmren A, Büyüktosun C, Özgenç Y, Derin G. İleri maternal yaş gebeliklerinde amniyosentez sonuçları. Perinatoloji Dergisi 2002;4:336-9.
- Wenstrom KD, Williamson RA, Grant SS, Hudson JD, Getchell JP. Evaluation of multiple-marker screening for Down syndrome in a statewide population. Am J Obstet Gynecol 1993;169:793-7.
- Rizzo N, Pittalis MC, Pulu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetus. Prenat Diagn 1990;10:17-23.
- Dallaire L, Michaud J, Melancon SB, Potier M, Lambert M, Mitchell G, et al. Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy: their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. Prenat Diagn 1991;11:629-35.
- Stoll C, Dott B, Alembik Y, Roth MP. Evaluation of routine prenatal ultrasound examination in detecting fetal chromosomal abnormalities in a low risk population. Hum Genet 1993;91:37-41.
- Lockwood H, Neu R. Cytogenetic analysis of 1375 amniotic fluid specimens from pregnancies with gestational age less than 14 weeks. Prenat Diagn 1993;13:801-5.
- Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis: The FASTER trial. Am J Obstet Gynecol 2006;108:1067-72.
- Crane JP, Kopta M. Genetic amniocentesis: Impact of placental position upon the risk of pregnancy loss. Am J Obstet Gynecol 1984;150:813-6.
- Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in

- amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998;92(4 Pt 1):551-6.
26. Armstrong J, Cohen AW, Bombard AT, Bondi R. Comparison of amniocentesis – related loss rates between obstetrician – gynecologists and perinatologists. *Obstet Gynecol* 2002;99:65S.
 27. Anderson RL, Goldberg JD, Golbus MS. Prenatal diagnosis in multiple gestation: 20 years' experience with amniocentesis. *Prenat Diagn* 1991;11:263-70.
 28. Müngen E, Tütüncü L, Muhcu M, Yergök YZ. Pregnancy outcome following second-trimester amniocentesis: A case-control study. *Am J Perinatol* 2006;23:25-30.
 29. Şener T. Complications of amniocentesis. *Ultrasonografi Obstetrik ve Jinekoloji* 1998;2:11.
 30. Dodgson J, Martin J, Boswell J, Goodall HB, Smith R. Probable amniotic fluid embolism precipitated by amniocentesis and treated by exchange transfusion. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;294(6583):1322-3.
 31. Turnbull AC, Fainveather DV, Hibbard M. Working party on amniocentesis: an assessment of hazards of amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 1978;85:77-8.
 32. Eiben B, Hammans W, Hansen S, Trawicki W, Osthelder B, Stelzer A, Jaspers KD, Goebel R. On the complication risk of early amniocentesis versus standard amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1997;12:140-4.
 33. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ, Halbasch G, Stephens JD, Hall BD. Prenatal genetic diagnosis in 3000 amniocenteses. *N Engl J Med* 1979;300:157-63.