

İnvazif Prenatal Tanı Yöntemleri Uygulanan 2295 Olgunun Retrospektif Analizi

Çetin Saatçi¹, Yusuf Özkul¹, Şener Taşdemir¹, Aşlıhan Kiraz¹, İpek Müderris², Nazife Taşcıoğlu¹, Okay Çağlayan¹, Münis Dünder¹

¹Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Kayseri

²Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kayseri

Özet

Amaç: Prenatal tanı amacıyla koryon villus örnekleme (CVS), amniyosentez (AS), kordosentez (KS) uygulanan 2295 olgunun retrospektif analizi.

Yöntem: 2001–2007 (ilk 6 ay) tarihleri arasında kromozom analizi amacıyla CVS yapılan 54, AS yapılan 2086 ve KS yapılan 155 gebenin endikasyon, karyotipleme başarıları ve karyotip sonuçlarının retrospektif olarak değerlendirilmesi.

Bulgular: Çalışmamızda üçlü testte yüksek risk (n=835, %36), anormal ultrasonografik bulgu (n=493, %21) ve ileri anne yaşı (n=490, %21), prenatal tanı yapılan tüm gebeler için en sık görülen endikasyonlardır. Amniyosentez yapılan vakalarda en sık endikasyon üçlü testte yüksek risk (n=816) iken KS ve CVS yapılan vakalarda anormal ultrasonografik bulgu (n=110, n=45) ilk sırayı aldı. Amniyosentez yapılan 2086 olgunun 64 (%3)'üne, kordosentez yapılan 155 olgunun 10 (%6.4)'una, CVS yapılan 54 olgunun 5 (%9.2)'ine olmak üzere prenatal tanı amacı ile gönderilen 2295 hastanın 79 (%3.4)'una sonuç verilememiştir. Tüm olgularda elde ettiğimiz kültür başarıları %96.6'dır. Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonuç verilen 2216 olgunun 98 (%4.4) inde kromozom anomalisi saptanmıştır. Bu kromozom anomalilerinin 52 (%2.3) tanesi sayısal anomali iken, 46 (%2.1) tanesi yapısal anomali. Sayısal anomaliler içinde en sık görülen karyotip Trizomi 21 iken yapısal anomaliler içinde kromozom 9'un perisentrik inversiyonudur. Endikasyonlara göre en sık kromozom anomalisi saptanan ilk üç grup sırasıyla anormal ultrasonografik bulgu (%8.8), ileri anne yaşı-ÜTYR (%5.1) ve ileri anne yaşı (%3.1)'dir. En sık prenatal tanı endikasyonunu oluşturan grupta (üçlü testte yüksek risk) kromozomal anomali görülme oranı %2.6 olarak tespit edildi.

Sonuç: Çalışmamızda üçlü testte yüksek risk (%36), anormal ultrasonografik bulgu (%21) ve ileri anne yaşı (%21), prenatal tanı yapılan tüm gebeler için en sık görülen endikasyonlardır. Tüm olgularda elde ettiğimiz kültür başarıları %96.6'dır. Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonuç verilen gebelerin %4.4'ünde kromozom anomalisi saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Koryon villus örnekleme, amniyosentez, kordosentez, kromozom anomalisi.

Retrospective analysis of 2295 cases that performed invasive prenatal diagnosis

Objective: Retrospective evaluation of the results of the chorion villus sampling, amniocentesis, and cordocentesis of 2295 cases performed for prenatal diagnosis.

Methods: Between 2001 and 2007 (first 6 months) 54 cases of genetic chorion villus sampling, 2086 cases of genetic amniocentesis and 155 cases of cordocentesis were evaluated according to indications, success of karyotyping and the results of the karyotyping.

Results: The majority of indication was high risk in triple screening test (n= 835, %36), abnormal ultrasonographic examination (n=493, %21), and advanced maternal age (n=490, %21) in all pregnant, respectively. High risk in triple screening test was the major indication in the cases that amniocentesis performed, abnormal ultrasonographic examination in the cases that cordocentesis and

chorion villus sampling were performed. Tissues cultures were not successful in 64 of 2086 cases evaluated by AS, 10 of 155 cases evaluated by KS, 5 of 54 cases evaluated by CVS. Cultures were successful 2226 of 2305 cases (%96.4). Chromosome aberration were detected in 98 of 2216 cases (%4.4). 52 (%2.3) of this chromosomal aberration were number abnormalities, 46 of were structural abnormalities. The most frequent chromosomal abnormality was trisomy 21 in the number abnormalities and pericentric inversion of chromosome 9 in structural abnormalities. Karyotype aberration rate was higher in abnormal ultrasonographic examination (%8.8), advanced maternal age- high risk in triple screening test (%5.1) and advanced maternal age (%3.1). Chromosomal abnormality rate was %2.6 in the most common prenatal diagnosis indication (high risk in triple screening test).

Conclusion: The majority of indication was high risk in triple screening test (%36), abnormal ultrasonographic examination (%21), and advanced maternal age (%21) in all pregnant, respectively. Tissues cultures were successful in %96.4 of cases. Chromosome aberration were detected in %4.4 of cases.

Keywords: Chorion villus sampling, amniocentesis, cordocentesis, and chromosome aberration.

Giriş

Doğum öncesi tanıda esas hedef mümkün olduğunca erken tanı koymak ve sonuca göre gerekli kararı verebilmektir. Esas olan kullanılan yöntemleri gebeliğin sonlandırılması için bir araç olarak görmek değil; fetüsün durumu hakkında doğru bilgi edinmek ve aileye kendi kararlarını kişisel, sosyal ve etik ilkeler çerçevesinde vermesini sağlamaktır.¹ Prenatal tanı yöntemleri girişimsel olmayan ve girişimsel yöntemler diye iki kısma ayrılır. Girişimsel olmayan yöntemlerin en önemlileri ultrason incelemeleri ve anne kanında çalışılan biyokimyasal testlerdir. Birçok Avrupa ülkesini kapsayan çok merkezli çalışmalarla USG'nin doğum öncesi tanı koymada etkinliği araştırılmış ve USG bulguları ile fetal sendromların %50'sinin başka bir yöntemle gerek kalmadan tanısının konabildiği gösterilmiştir.^{2,3} Günümüzde ikinci trimesterde (14–22. haftalarda) AFP, total HCG ve ankonjuge Estriol düzeylerinin tespitini içeren "triple test" yaygın kullanılan bir prenatal tarama testidir.⁴ Ayrıca bu parametrelere inhibin –A eklenecek oluşturulan quadriple test ve birinci trimesterde PAPP-A (pregnancy associated placental protein-A), B- HCG ve nukal kalınlığının birlikte değerlendirildiği Nukal test de kullanılmaktadır. Tarama testlerinin noninvazif ve ekonomik olması, invazif yöntemlerin kullanım gerekliliğini azaltmıştır.

Prenatal tanıda kullanılan girişimsel yöntemler sayesinde fetal karyotip hakkında bilgi sahi-

bi olabilmek mümkün olmuştur. Prenatal tanı amacıyla birinci ve ikinci trimesterde, günümüzde yapılan girişimsel klasik yöntemler olarak "Chorion Villus Sampling" (CVS), Amniosentez (AS) ve "Kordosentez" (KS) uygulanmaktadır. Her yöntemin uygulanabilme zamanı, uygulanma kolaylığı, laboratuvar neticelerinin alınma süresi ve komplikasyonlar bakımından birbirlerine göre farklı tarafları bulunmaktadır. Amniyosentez gebeliğin 16–20. haftaları arasında yapılan ve prenatal tanıda sık kullanılan invazif bir yöntemdir. Ager ve Oliver yaptıkları ara değerlendirmelerde amniyosentez grubunda kontrol grubuna göre fetal kayıp riskinin %0.2–2.1 oranında artmış olduğunu bildirmektedirler.^{5,6} Koryon Villi Örnekleme (CVS); erken uygulanabilmesi (takriben hamileliğin 8. haftasında), fetüse doğrudan müdahalenin olmaması, fetal zarlara zarar verilmemesi ve özellikle DNA çalışmaları için avantaj kabul edilecek biçimde fazla materyal elde edilmesi nedeni ile tercih edilmektedir. CVS materyalinde doğrudan metafaz veya diğer aşamalarındaki hücreler değerlendirmeye alınabileceği gibi kültür çalışmalarını takiben sitogenetik çalışma da yapılabilir.^{7,8} Smidt-Jensen ve ark. fetal kayıp riskini transservikal yaklaşımda %2.5, transabdominal yaklaşımda %2.3 olarak bulmuşlar ve aradaki farkın anlamsız olduğunu saptamışlardır.⁹ KS veya kordon kanı örnekleme (yaklaşık 21. haftadan itibaren), prenatal tanı ve perinatal takip çalışmalarının vazgeçilmez bir yöntemidir. Prenatal tanı için geç kalınan başvurularda ve AS ile başarısız olduğu

durumlarda KS gündeme gelmektedir. Problemlili gebeliklerde girişimsel prosedüre bağlı fetal mortalitenin daha yüksek olabildiği bilinmekle beraber, genel ortalamanın %1-2 olduğu kabul edilmektedir.^{10,11}

Bu çalışmada 2001-2007 (ilk 6 ay) yılları arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda prenatal tanı amaçlı yapılan sitogenetik analiz sonuçları retrospektif olarak değerlendirilmiştir.

Yöntem

2001-2007 (ilk 6 ay) yılları arasında, Gevher Nesibe Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği ve dış merkezlerde prenatal tanı amaçlı koryon villus örnekleme, amniyosentez, kordosentez yapılarak örnek alınan ve bu örneklerden Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'nda kromozom analizi yapılan 2295 gebenin kayıtları retrospektif olarak; hücre kültürü başarısı, girişim endikasyonları ve genetik sonuçları açısından değerlendirildi.

Tüm gebeler ve eşler girişim öncesi işlem hakkında ve olası komplikasyonlar hakkında bilgilendirilmiş ve girişimi kabul eden çiftlerden yazılı onay formu alınmıştır. Bütün gebeler işlem öncesi hepatit portörlüğü, Rh uyumsuzluğu yönünden değerlendirildi. Detaylı genetik sonogram yapıldı. Koryon villus örnekleme gebeliğin 11. haftasından sonra transabdominal koryon villus örnekleme tekniği ile yapıldı ve yaklaşık 10 mg kadar fetal doku transport mediyumu içine alındı.¹² Amniyosentez 16-20. gebelik haftalarında klasik amniyosentez kurallarına uyularak yapıldı. Maternal kontaminasyon riskini azaltmak için ilk 2 ml ayrı bir enjektöre aspi-re edildi. Daha sonra toplam 18-20 ml amniyotik sıvı genellikle iki ayrı enjektöre alındı. Kordosentez, gebeliğin 19-28. haftaları arasında plasentanin lokalizasyonuna bağlı olarak serbest kordondan veya kordonun plasentaya giriş noktasının 1-2 cm uzağından 0.5 cc heparinin olduğu enjektöre 2 cc fetal kan alınarak yapıldı.¹²

Tüm bu girişimler sonunda Rh uygunsuzluğu olan sensitize olmamış gebelere 300 mikrogram anti D- immunglobulin G uygulandı.

Sitogenetik çalışmalar için alınan örnekler, örneğe uygun yöntemlerle kültüre edildi ve kültür çıkarımı yapıldı. Tüm olgularda kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizliklerin değerlendirilmesi için en az 20 metafaz plağı bilgisayarı analiz sistemi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular

Prenatal tanı girişimi yapılan gebelerin endikasyonları ve girişimsel işlemlerin yapıldığı ortalama yaşları ve gebelik haftaları Tablo 1'de gösterilmiştir. Tüm prenatal tanı girişimlerinde sırasıyla üçlü testte yüksek risk (n=835), anormal ultrasonografik bulgu (n=493) ve ileri anne yaşı (n=490) önde gelen endikasyonlardır. Amniyosentez yapılan vakalarda en sık endikasyon üçlü testte yüksek risk (n=816) iken KS ve CVS yapılan vakalarda anormal ultrasonografik bulgu (n=110, n=45) ilk sırayı aldı.

Amniyosentez yapılan 2086 olgunun 64 (%3)'üne, kordosentez yapılan 155 olgunun 10 (%6.4)'una, CVS yapılan 54 olgunun 5 (%9.2)'ine olmak üzere prenatal tanı amacı ile gönderilen 2295 hastanın 79 (%3.4)'una sonuç verilememiştir. Tüm olgularda elde ettiğimiz kültür başarısı %96.6'dır.

Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonuç verilen 2216 olgunun 98 (%4.4)'inde kromozom anomalisi saptanmıştır. Bu kromozom anomalilerinin 52 (%2.3) tanesi sayısal anomalili iken, 46 (%2.1) tanesi yapısal anomalidir (Tablo 2). Sayısal anomaliler içinde en sık görülen karyotip Trizomi 21 iken yapısal anomaliler içinde kromozom 9'un perisentrik inversiyonudur.

Endikasyonlara göre en sık kromozom anomalisi saptanan ilk üç grup sırasıyla anormal ultrasonografik bulgu (%8.8), ileri anne yaşı-ÜTYR (%5.1) ve ileri anne yaşı (%3.1)'dir. En sık prenatal tanı endikasyonunu oluşturan grupta

Tablo 1. Prenatal tanı yapılan gebelerin endikasyonları, ortalama gebelik haftası ve yaşları.

Prenatal tanı endikasyonları	CVS	AS	KS	Toplam	Yüzdesi
Üçlü testte yüksek risk (ÜTYR)		816	19	835	36
Anormal ultrasonografik bulgu	45	338	110	493	21
İleri anne yaşı		481	9	490	21
İleri anne yaşı-ÜTYR		314	5	319	14
Down sendromlu çocuk doğurma öyküsü	3	61	3	67	3
Anomalili çocuk doğurma öyküsü	4	41	3	48	2
Kas hastalıklı çocuk doğurma öyküsü		12		12	0,5
Tekrarlayan gebelik kaybı		7		7	0,3
Diğerleri *	2	16	6	24	1
TOPLAM	54 (%2)	2086 (%91)	155 (%7)	2295	
Ortalama anne yaşı 27.84	31.17	27.15			
Ortalama gebelik haftası 12;57	18.95	25.61			

*Diğerleri; IUGR, yüksek riskli ikili test, anne anksiyetesi, kromozom anomalili bebek doğurma öyküsü, toxoplazmosis, ilaç kullanımı, intrauterin transfüzyon, Rh uygunsuzluğu

Tablo 2. Tüm gebelerde tespit edilen kromozom anomalileri.

Karyotip	CVS	AS	CS	Toplam
47,XY,+21 veya 47,XX,+21	4	24	3	31
46,XX,inv9(p11;q12) veya 46,XY,inv9(p11;q12)		13		13
47,XY,+18 veya 47,XX,+18		4	3	7
46,XY,16qh+ veya 46,XX,16qh+	1	4	1	6
45,X		3		3
47,XXX		1	2	3
45,XY,der(13;14)(q10;q10)		3		3
46,XY,15ps+ veya 46,XX,15ps+		3		3
47,XY,+13 veya 47,XX,+13	1	1		2
69,XXX		1	1	2
46,XX,14ps+		2		2
46,XX,21ps+ veya 46,XY,21ps+		2		2
46,XY,22ps+ veya 46,XY,22ps+		2		2
46,XX[95]/47,XX,+18[5]			1	1
47,XY,+mar		1		1
47,XXY		1		1
46,XY[84]/47,XXY[16]		1		1
46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21		1		1
46,XX,der(17)t(10;17)(q24.2;p13)mat		1		1
46,XX,der(9)t(7;9)(p15.3;p24)mat,16qh+			1	1
46,XX,t(1;3)(q23;21)		1		1
46,XX,t(1;16)(p13.3;p13)			1	1
46,XY,t(4;9)(pter;q34)		1		1
46,XX,t(12;22)(p11.2;p12)		1		1
46,XY,t(16;17)(q13;q23)		1		1
46,XY,t(7;15)(q11.2;q26.3)		1		1
46,XX[60]/46,XY[40]		1		1
46,XY[80]/46,XX[20]		1		1
46,XX,inv9(p11;q12),15ps+		1		1
46,XY,9qh+		1		1
Toplam	6	77	13	96

(üçlü testte yüksek risk) kromozomal anomali görülme oranı %2.6 olarak tespit edildi. Prenatal tanı yapılan tüm gebelerin endikasyonlarına göre kromozom anomalisi görülme sıklıkları Tablo 3'te gösterilmiştir.

Tartışma

Çalışmamızda üçlü testte yüksek risk (%36), anormal ultrasonografik bulgu (%21) ve ileri ane yaşı (%21), prenatal tanı yapılan tüm gebeler için en sık görülen endikasyonlardır. Literatürde amniyosentez endikasyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda değişik oranlar mevcuttur. Şener ve ark.'ın çalışmalarında en sık ilk üç endikasyon bizim çalışmamızla aynıdır.¹³ Köse ve ark.'nın çalışmalarında ilk üç endikasyon sırasıyla ileri ane yaşı (%42.3), ikinci tarama testinde patoloji (%28.3), patolojik ultrason bulgusu (%8.6) iken, Güven ve ark. ilk üç endikasyonu yüksek riskli üçlü test, ultrasonografide izlenen anomali ve ileri maternal yaşıdır.^{14,15} Literatürde kordosentez endikasyon sıklığına bakıldığında Güven ve ark. ileri maternal yaşı, Yayla ve ark.'ı anormal ultrasonografik bulguyu en sık endikasyon olarak göstermiştir.^{15,16} Bizim çalışmamızda da anormal ultrasonografik bulgu ilk sırada yer almıştır.

Tüm prenatal tanı yapılan olgular değerlendirildiğinde 2295 hastanın 79'una sonuç verile-

memiştir. Elde ettiğimiz kültür başarıları AS'de %97, KS'de %93.6, CVS'de %90.8 olmak üzere genelde %96.6'dır. Literatürde Cengizoglu ve ark.'ın AS kültür başarıları %99, Güven ve ark.'ın, Yüce ve ark.'ın amniyosentez kültür başarıları %98, Yayla ve ark.'ın AS kültür başarıları %92.7, kordosentez kültür başarıları ise %85 olarak belirtilmiştir.^{17,15,18,16} Kordosentez ile fetal karyotipleme başarıları %90 civarındadır.¹⁹ Literatürde Türkyılmaz ve ark.'ın CVS örneklerindeki kültür başarıları %88'dir. Kültür başarısızlığının materyal alımı esnasında amniyon sıvısı kontaminasyonu, eski kanama, yetersiz materyal alımı, kontaminasyon, örnek saklama ve transport koşullarındaki problemlerden kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Tüm prenatal girişimi yapılan gebelerimizde görülen kromozom anomali oranı %4.4'dür. Literatürdeki AS olgularında görülen kromozom anomali oranı %2-5.8 arasındadır (AS serilerinde Yayla ve ark.'ın kromozom anomali oranı %3.6, Başaran ve ark.'ın %3.5, Güven ve ark.'nın %2).^{16,20,15} Kordosentez olgularında görülen kromozom anomali oranı %8.2-15.25'dir.^{21,15,16} Türkyılmaz ve ark. koryon villus örneklemelerindeki kromozom anomali oranını %8 olarak belirtmişlerdir.

Anormal ultrasonografik bulgu nedeniyle AS yapılan gebelerde kromozom anomalisi görülme sıklığı literatürde %8.7 ve %35.6 arasında de-

Tablo 3. Endikasyonlara göre kromozom anomali oranları.

Prenatal Tanı Endikasyonu	Sonuç verilen gebe sayısı	Kromozom anomalili fetus sayısı	Kromozom anomalili fetus yüzdesi
Üçlü testte yüksek risk (ÜTYR)	805	21	2.6
Anormal ultrasonografik bulgu	475	42	8.8
İleri ane yaşı	471	15	3.1
İleri ane yaşı-ÜTYR	308	16	5.1
Down sendromlu çocuk doğurma öyküsü	67	1	1.5
Anomalili çocuk doğurma öyküsü	48	1	2
Kas hastalıklı çocuk doğurma öyküsü	11	0	0
Tekrarlayan gebelik kaybı	7	0	0
Diğerleri	24	2	8
Toplam	2216	98	4.4

ğişmektedir.^{16,22-24} Çalışmamızda tespit edilen %8.8 oranı literatür ile uyumlu görünmektedir. Bu da özellikle detaylı ultrasonografik taramanın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli üçlü test nedeniyle yapılan amniosentez ve kordosentezlerde %2.6 olguda karyotip anomalisi saptanmıştır. Literatürde bu oran %1.5-10 arasında değişmektedir.^{13,14,16} Bu geniş aralığın üçlü testte alınan eşik değer ve laboratuvarlar arasındaki standardizasyon farkından kaynaklandığı düşünülmektedir. Şener ve ark.'ın belirttiği gibi üçlü testin değeri diğer merkezlerce de sorgulanmalıdır. Yüksek riskli üçlü test endikasyonu ile kromozom analizi yapılan gebelerde kromozom anomalisi görülme sıklığı %2.6 iken, ileri anne yaşı-ÜTYR'de bu sıklığın %5.1'e çıkmasının nedeninin down sendromunun yaşla birlikte görülme sıklığının artması olduğunu düşünmekteyiz.

Tekrarlayan gebelik kayıplarının %51-60'ında sebep kromozomal anomalidir.^{25,26} Bizim çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı olan 7 gebeye direkt olarak AS yapılmıştır ve 7'sinin karyotipi de normal olarak bulunmuştur.

Sonuç

Çalışmamızda üçlü testte yüksek risk (%36), anormal ultrasonografik bulgu (%21) ve ileri anne yaşı (%21), prenatal tanı yapılan tüm gebeler için en sık görülen endikasyonlardır. Tüm olgularda elde ettiğimiz kültür başarıları %96.6'dır. Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonuç verilen gebelerin %4,4'ünde kromozom anomalisi saptanmıştır.

Kaynaklar

- Walker M, Pandya P. Cost benefit analysis of prenatal diagnosis for down syndrome using the British or the American approach. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 481.
- Levi S. Ultrasound in prenatal diagnosis: Polemics around routine ultrasound screening for second trimester fetal malformations. *Prenat Diagn* 2002; 22: 285-95.
- DeVore GR, Romero R. Genetic sonography: An option for women of advanced maternal age with negative triplemarker maternal serum screening results. *J Ultrasound Med* 2003; 22: 1191-9.
- Ashwood ER. Maternal serum screening for total defects. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*. W.B. 3rd ed. Saunders Company Philadelphia; 1999; 1744-57.
- Ager RP, Oliver RW. In the risks of mid-trimester amniocentesis, being a comparative, analytical review of the major clinical studies. Salford: Salford University; 1986; 197.
- Sebire NJ, Von Kaisenberg C, Nicolaides KH: Diagnostic techniques. In: Snijders RJM, Nicolaides KH. Eds, *Ultrasound markers for fetal chromosomal defects*. London: The Parthenon Publishing Group; 1996. p: 157-70.
- Passarge E. *Color Atlas of Genetics*, Thieme Verlag Stuttgart: Thieme Medical Publishers; 1995; 172-6.
- Atasü T. İstanbul: Gebelikte Fetüse ve Yeni Doğana Zararlı Etkenler. Nobel Tıp Kitapları; 2000. s: 19-27.
- Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary JM, Fowler SE, et al. Randomised comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; 340: 1237-44.
- Squire JA, Nauth L, Ridler MA, Sutton S, Timberlake C. Prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in 2036 women investigated by amniocentesis. *Hum Genet* 1982; 61: 215-22.
- Sangalli M, Langdana F, Thurlow C. Pregnancy loss rate following routine genetic amniocentesis at Wellington Hospital. *N Z Med J* 2004; 117: 1-5.
- Altunyurt S. Koryon villus örnekleme, amniosentez ve kordosentez. *T Klin J Gynecol Obst* 2002; 12: 303-5.
- Şener KT. Klinikimizde 7 yıllık amniosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14: 170-5.
- Köse SA. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde dört yıllık genetik amniosentez sonuçlarının retrospektif bir analizi. *SDÜ Tıp Fak Derg* 2005; 12: 14-8.
- Güven MA, Ceylaner S. Amniosentez ve kordosentez ile prenatal tanı: 181 olgunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2005; 13: 25-30.
- Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Amniosentez ve kordosentez ile fetal karyotip tayini: 250 olguda sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 7: 255-8.
- Cengizoglu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 10: 1-4.
- Yüce H, Çelik H, Güretaş B, Erol D, Hanay F, Elyas H. Karyotip amacıyla genetik amniosentez uygulanan 356

- olgunun retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2006; 14: 73-6.
19. Donner C, Avni F, Karoubi R, Simon P, Vamos E, Van Regemorter N, et al. Collection of fetal cord blood for karyotyping. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 241-5.
20. Baflaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A. Amniotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler: 527 olguluk seri sonuçları. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi* 1992; 6: 81-9.
21. Yazıcıoğlu HF, Dülger Ö, Çankaya A, Özyurt N, Aygün M, Çebi Z ve ark. Süleymaniye Doğumevindeki prenatal invazif girişimlerin komplikasyon hızı, verim ve maliyet açısından analizi. *Perinatoloji Dergisi* 2004; 3: 128-34.
22. Halliday J, Lumley J, Bankier A. Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on US before 20 weeks, gestational age. *Prenat Diagn* 1994; 14: 689-97.
23. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenat Diagn* 1990; 10: 17-9.
24. Dallaire L, Michaud J, Melankon SB, Potier M, Lambert M. 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.
25. Stern JJ, Dorfman AD, Gutierrez-Najar MD. Frequency of abnormal karyotype among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996; 65: 250-3.
26. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril* 2000; 73: 300-4.