

Missed Abortus ve Blighted Ovum Ön Tanılı Gebeliklerde Terminasyon Öncesi Koryon Villus Örneklemesi ile Sitogenetik İncelemeler

Volkan BALTACI, Bekir Sıtkı ŞAYLI, Aysun BALTACI, Ali HABERAL, Necat İMİRZALIOĞLU
Ankara SSK Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi

ÖZET

MISSED ABORTUS VE BLIGHTED OVUM ÖN TANILI GEBELİKLERDE TERMINASYON ÖNCESİ KORYON VILLUS ÖRNEKLEMESİ İLE SİTOGENETİK İNCELEMELER

Erken düşüklere kromozomal temelini belirlemek amacıyla yapılan bu araştırmada materyel, 1.2.1992 -1.9.1992 tarihleri arasında SSK Ankara Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'ne başvuran riskli gebelik vakalarından missed abortus ve blighted ovum tanısı nedeniyle gebeliklerinin tahliyesine karar verilenler arasından oluşturulmuştur. 27'si missed abortus, 8'i blighted ovum olmak üzere toplam 35 gebe izinleri alınmak suretiyle araştırmaya dahil edilmişlerdir. Vakaların 18'ine transabdominal, 17'sine transvajinal yolla koryon villus biyopsisi uygulanmış olup hiç birinde biyopsi işlemine bağlı herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. 35 vakadan 21'inde sitogenetik analiz yapılabilmiş, 14'ünde ise çalışmalar başarısız kalmıştır.

Bu çalışmada missed abortus ve blighted ovum vakalarının etiolojisine yönelik ülkemize ait sitogenetik sonuçlar sağlanmış ve bazı yabancı grupların bildirdikleri sonuçlar ile karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak vaka sayısının artmasıyla toplumumuza ilişkin daha ayrıntılı bilgilerin sağlanacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Missed abortus, Blighted ovum, CVS.

SUMMARY

In order to find out the chromosomal etiology of missed abortion and blighted ovum, this study has been done. The patient group was formed by choosing the ones who applied to SSK Ankara Maternity Hospital between the dates 1.2.1992 - 1.9.1992 and diagnosed as missed abortion and blighted ovum.

Totally 35 women were included to this research. 27 of these 35 patients were missed abortion and 8 of them were blighted ovum. The chorion villus biopsies are taken transvaginal[^] from 17 patients and transabdominal[^] from 18 patients. Cytogenetic analysis could be done only for 21 cases, the other 14 were not satisfactory.

This study has given out cytogenetic results on etiology of missed abortion and blighted ovum for our country. We have compared these results with the others, reported from foreign countries. As a results analysing of more cases will let us to have much exact results.

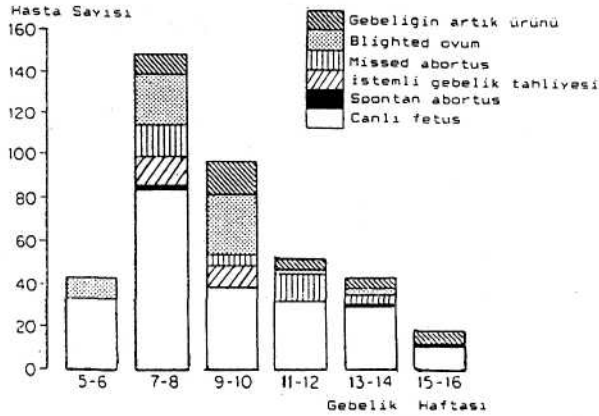
Key Words: Missed abortion, Blighted ovum, CVS

Geçmiş yıllarda sebepleri yeterince anlaşılamayan malformasyonlu birçok doğum ve terme bile ulaşamayan fetal kayıplar oldukları gibi kabul edilmiş, çoğunda etiyolojik mekanizmaları bulunamamıştır. Son yıllarda kusurlu fetal gelişimin etiyopatogenezinin aydınlatılması amacıyla birçok çalışma yapılmış, hatta bunlardan bazıları için tedavi

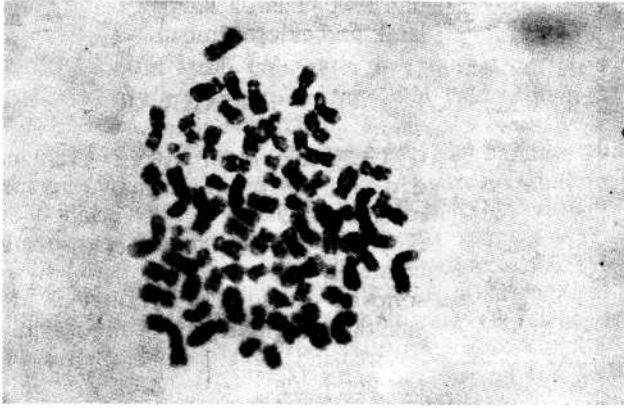
metodları gündeme gelmiştir. Yapılan incelemeler, gebeliğin ilk yarısında meydana gelen fetal kayıpların büyük bir kısmını spontan abortusların oluşturduğunu göstermiştir. Bu grup içinde ise missed abortus ve blighted ovum olguları önemli bir yer işgal etmektedir. "Missed abortus" gebeliğin 20. haftasından önce fetusun intrauterin ölümüne rağmen takip eden haftalar ya da aylar süresince gebelik kesesini terk etmediği olguları anlatmaktadır. Gebeliğin erken dönemlerinde vajinal bir kanama varken ultrasonografi ile fetus ve fetus ekleri olmaksızın boş bir gebelik kesesinin saptanması veya gebelik tarihine göre oldukça

¹1993 yılında "European Society of Human Genetics" 25. Yıllık toplantısında (Barselona-Ispanya) poster tebliğ olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Dr. Volkan Baltacı Aşağı mumcu Cad. İlasbal Ap. No: 559, Ankara



Şekil 1. Missed abortus, blighted ovum ve diğer bazı anormal gebeliklerin sık saptandıkları gebelik haftaları. (Benirske, 1989).

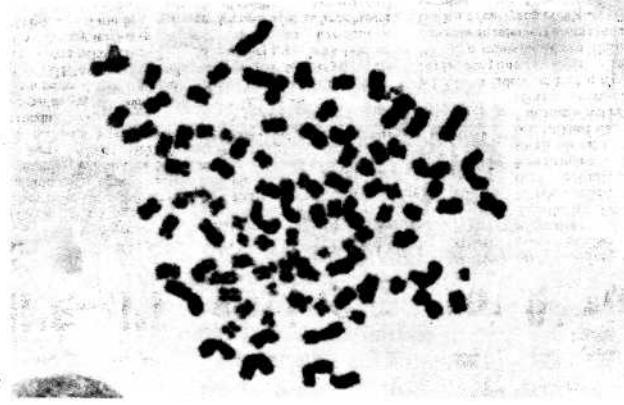


Resim 1.

küçük bir fetal eko tespit edilmesi "blighted ovum" (blind ovum) olarak değerlendirilir (1,2).

Her gebelikte ilk trimestr içinde spontan düşük oranı % 15 olup, bunların % 60 kadarında çeşitli kromozomal düzensizlikler söz konusudur (3-7). Yenidoğan bebeklerin ancak % 0.5'inde major kromozom anomalilerinin gözlenmesi intrauterin devrede bu tür düzensizlik gösteren embriyonların büyük bir kısmının düşük olarak atıldıklarını belgeler niteliktedir (2). Gebeliğin çok erken dönemlerinde meydana gelen bazı düşüklerin de tespit edilememesi gözönünde tutulursa konsepsiyon sırasındaki kromozom anomalisi ensidansının gerçekte daha yüksek olduğu anlaşılar (2).

Gebeliğin belirli dönemlerinde bazı tip fetal kayıplar farklı oranlarda gerçekleşirler. Buna göre missed abortuslar ile daha çok 7-12. gebelik haftalarında karşılaşılırken blighted ovum vakalarına ise 5-10. haftalarda daha sık rastlanmaktadır (Şekil 1), (2). Missed abortus ve blighted ovum vakaları üzerinde yapılan etiyolojik çalışmalar 18, 16, 21 ve 13. kromozomlara ait trizomiler, X monozomisi ve triploidi olgularının sıklıkla bulunduğunu ve bunları tetraploidiler ile yapısal kromozomal bozuklukların izlediğini göstermektedir (4,6,16,38).



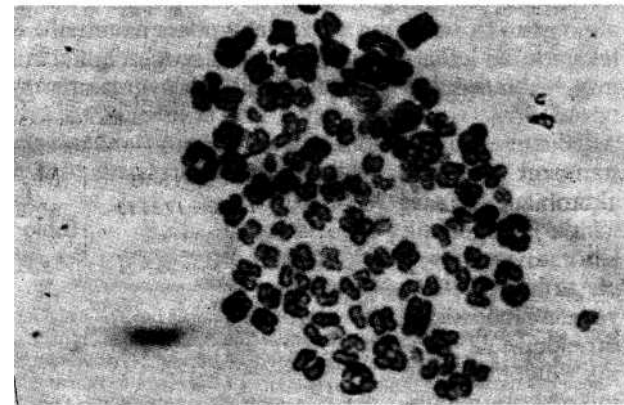
Resim 2.

Bu çalışma, missed abortus ve blighted ovum ön tanısı almış gebeliklerin etiyolojilerinin sitogenetik yönünü araştırmak ve ülkemize ait verileri yabancı ülkelere elde edilenler ile karşılaştırmak amacıyla gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın diğer bir amacını da koryon villus biyopsi tekniklerinin uygulanması ve elde edilen materyallerin sitogenetik laboratuvar yöntemleri ile değerlendirilmesi konusundaki geçmiş tecrübelerimizin artırılması teşkil etmiştir (10).

MATERYAL VE YÖNTEM

Araştırmamıza 1/2/1992 - 1/9/1992 tarihleri arasında SSK Ankara Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi'ne başvuran riskli gebelik vakalarından missed abortus ve blighted ovum tanısı nedeniyle gebeliklerinin tahliyesine karar verilen 35 gebe dahil edilmiştir. Bunlardan 27'si missed abortus ve 8'i blighted ovum olgusu olup her birinden gerekli izin alınmıştır. Elde edilen sonuçların istatistiksel değerlendirmelerinde "Fisher-Exact testi" kullanılmıştır.

Biyopsi işlemleri plasentanın uterus fundus ön duvarında lokalize olan vakalarda transabdominal, arka duvar yerleşimli olgularda ise transvajinal yolla gerçekleştirilmiştir. Buna göre 35 vakadan oluşan serimizde 17 (% 48) transvajinal, 18 (9 52) transabdominal uygulama vardır. Biyopsi sırasında veya öncesin-



Resim 3.

Tablo 1. Çalışmaya Dahil Edilen 35 Gebelik Vakasına ait Obstetrik ve Genetik Ayrıntılar

No	İsim	Yaş	Obstetrik Öykü			EA	Tanı	Gebelik Haftası	Biyopsi Yöntemi	Girişim Sayısı	Sitogenetik Sonuç
			G	H	A		BO/MA		TA/TV		
1	S.G.	27	4	3	-	+	BO	7	TV	3	46,XX
2	F.Y.	23	1	-	-	-	MA	8	TV	4	46,XY
3	N.P.	19	2	-	1	-	BO	10	TA	2	B.S.C.
4	N.Ç.	20	2	-	1	-	BO	10	TA	2	46,XX
5	D.İ.	23	3	-	2	-	BO	7	TV	3	46,XX
6	E.S.	30	3	2	-	-	MA	12	TA	3	B.S.C.
7	H.A.	28	4	2	1	-	MA	11	TA	2	46,XY
8	S.Y.	24	2	1	-	-	MA	7	TV	3	92,XXX
9	T.G.	19	1	-	-	-	MA	7	TV	4	B.S.C.
10	S.D.	23	2	-	1	-	MA	7	TV	1	Y.B.M.
11	R.B.	32	3	1	1	+	MA	8	TV	3	Y.B.M.
12	B.A.	35	3	1	1	+	MA	7	TV	4	Y.B.M.
13	D.A.	37	6	4	1	-	MA	10	TA	2	46,XX
14	A.Y.	22	2	-	1	-	MA	7	TV	4	Y.B.M.
15	M.B.	37	7	5	1	-	BO	11	TA	4	Y.B.M.
16	A.A.	30	2	-	1	-	MA	10	TV	3	46,XX
17	S.B.	36	7	3	3	-	MA	12	TA	2	92,XXX
18	Z.U.	31	4	2	1	-	MA	9	TV	2	46,XY
19	H.B.	20	2	1	-	-	MA	11	TA	1	46,XY
20	S.G.	27	5	4	-	-	MA	10	TV	4	Y.B.M.
21	S.E.	21	1	-	-	-	BO	12	TA	3	M.K.D.
22	Y.T.	33	1	-	-	-	MA	14	TA	2	69,XXY
23	D.D.	35	6	5	-	+	MA	10	TV	2	Y.B.M.
24	Z.D.	31	5	3	1	-	MA	14	TA	3	46,XY
25	E.T.	37	2	-	1	-	MA	10	TA	1	46,XY
26	G.M.	28	4	2	1	-	MA	7	TV	1	B.S.C.
27	E.A.	35	5	4	-	+	MA	11	TA	2	M.K.D.
28	T.Z.	27	2	1	-	-	BO	10	TA	2	46,XX
29	H.E.	28	4	2	1	-	MA	11	TA	4	46,XY
30	G.T.	30	3	-	2	-	MA	9	TV	4	Y.B.M.
31	D.K.	25	3	-	2	-	BO	7	TV	3	92,XXYY
32	T.D.	21	1	-	-	-	MA	11	TA	2	Y.B.M.
33	S.G.	25	2	-	1	-	MA	13	TA	1	46,XY
34	M.L.	35	4	1	2	+	MA	12	TA	2	69,XXX
35	D.T.	27	2	1	-	-	MA	7	TV	4	Y.B.M.

G: Gravid
P: Parite
A: A borus
EA: Eş Akralabliği
BO: Blighted Ovum
MA: Missed Abortus

TA: Transabdominal
TV: Transvaginal
B.S.C.: Başarısız Sitogenetik Çalışma
Y.B.M.: Yetersiz Biyopsi Materyali
M.K.D.: Multiple Kromozomal Düzensizlik

de hiçbir hastaya sedatif veya lokal anestezi uygulanmamıştır. Elde edilen materyallerin sitogenetik analizlerinde direkt yöntem ve kısa süreli kültür yöntemi kullanılmıştır. Yeterli metafaz plağı elde etmek ve emniyetli bir sitogenetik analiz yapabilmek için gerekli minimal doku miktarı 5-10 mg'dır (11). Bu miktar doku mümkün olduğunca az girişim ile yani kateter ile plasentaya tek ya da iki kez girilmesi ile alınmıştır. Üç ve daha fazla girişimden maternal enfeksiyon ve kanama riskini arttırabileceği için kaçınılmış, hiçbir vakada 4'den fazla girişim uygulanmamıştır (12).

Alınan doku örnekleri içlerinde 5 mi Hank'ın steril transport solüsyonu bulunan kapaklı plastik tüplere aktarılıp 1-2 saat içinde sitogenetik laboratuvarına ulaştırılmıştır. Koryon villus doku örnekleri ilk olarak inverted ışık mikroskopu altında ince uçlu pens-

ler ve pastör pipetleri kullanılarak maternal dokulardan ayıklanmış ve sadece fetal villöz dokular bırakılmıştır. Ayrılan bu fetal koryonik villuslar Hank solüsyonu ile 2 kez yıkanıp serumuz RPMI 1640 solüsyonuna aktarılmıştır. Bu aşamadan sonra doku örneklerine direkt yöntem uygulanmıştır (13,14). Ancak 20-30 mg kadar doku alınabilen bazı hastalarda direkt metoda simültane 48 saatlik kısa süreli inkübasyonlar yapılarak sonuçlar karşılaştırılmıştır. Elde edilen metafaz plaklarına giemsa-tripsin (G-band) tekniği uygulanmıştır. Metafaz plaklarının değerlendirmeleri ışık mikroskopu altında göz ile analiz edilerek ve kromozomların iyi dağıldığı metafazlarda karyotipleme yapılarak gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 35 olgudan 21'inde analiz yapmaya uygun metafaz plakları elde edilebilmiş olup tüm olgulara ait tanı, yaş, uygulanan biyopsi yöntemi ve sitogenetik sonuçlar Tablo 1'de verilmiştir. 14 vakada laboratuvar yöntemlerinin başarısızlığı veya biyopsi materyalinin yetersizliği nedeniyle sonuç elde edilememiştir. Bunların 12'si missed abortus, 2'si blighted ovum vakasıdır. Sitogenetik sonuç elde edilebilmiş kalan 21 vakanın 15'ini missed abortus,

6'sını blighted ovum olgusu oluşturmuştur. Bu vakalara ait sitogenetik sonuçlar değerlendirildiğinde, 10'u (% 48) missed abortus, 4'ü (% 19) blighted ovum örneği olmak üzere toplam 14 vakada normal kromozom kuruluşu saptanmış, geriye kalan 7 vakada (5'i missed abortus, 2'si blighted ovum) çeşitli kromozomal düzensizlikler gözlenmiştir (Tablo 2). Bunlar arasında triploidi ve tetraploidi olguları yanısıra "multiple kromozomal düzensizlik" olarak değerlendirdiğimiz ve tam anlamıyla sınıflandırılmayan, stabil olmayan, yapısal ve sayısal kromozomal düzensizlikler yer almıştır. Ultrasonografik inceleme ile missed abortus tanısı almış gebelerde 2 triploidi, 2 tetraploidi ve 1 adet multiple kromozom düzensizliği vakası ortaya konurken,

Tablo 2. 35 Vakaya Ait Sitogenetik Sonuçlar

	Toplam Vaka		Başarılı Vaka		Normal Sitogenetik Sonuç	Patolojik Sitogenetik Sonuç	Başarısız Vaka Sayısı					
	Sayısı	%	Sayısı	%			Biyopsi Aşamasında		Lab. Aşamasında			
Missed Abortus	27	77	15	71	10	48	5	23	7	50	5	36
Blighted Ovum	8	23	6	29	4	19	2	10	1	7	1	7

Tablo 3. Missed Abortus ve Blighted Ovum Örneklerinde Sitogenetik Sonuçlar

	Toplam	Normal Sonuç 46XX-XY	%	Triploidi Vakası	%	Tetraploidi Vakası	%	Multiple Kromozomal Düzensizlik	%
Missed Abortus	15	10	48	2	9	2	9	1	5
Blighted Ovum	6	4	19	-	-	1	5	1	5

Tablo 4. Kendi Sitogenetik Sonuçlarımız ile Boue ve Grubunun Sonuçlarının Karşılaştırılması

	Kendi vaka sonuçlarımız (%)	Boue ve Grubunun Sonuçları (%)
Sayısal düzensizlikler		
Monozomi X	0	20
Otozomal monozomi	0	Nadir
Otozomal trizomi	0	52
Triploidi	10	16
Tetraploidi	14	6
Yapısal düzensizlikler	10	4

blighted ovum tanık gebeliklerde 1 tetraploidi ve 1 adet multiple kromozom düzensizliği vakası gözlenmiştir (Tablo 3), (Resim 1,2,3).

Araştırmaya dahil edilen gebelerin yaş dağılımı 19 ile 37 arasında değişirken 35 yaş ve üzerindeki sayıları 8'dir. bunların üçünde (% 37) patolojik sitogenetik sonuç saptanmıştır (Tablo 1). Bu oranın (% 37) diğer yaş gruplarındaki vakalara ait orandan (% 15) istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemesi ileri yaş gebeliklerinin, missed abortus ve blighted ovum yönünden ek bir risk oluşturmadığını düşündürmektedir, ancak örneklerin azlığı önemli bir değişken olarak gözardı edilemez ($P<0.05$).

TARTIŞMA

Spontan abortus vakalarına yönelik etiyolojik araştırma yapmak için genellikle tercih edilen yol tahliye materyalinden sitogenetik araştırma yapılması şeklinde olup, tahliye öncesi koryonik dokulardan biyopsi yapılması da bazı gruplar tarafından tercih edilen bir yoldur (15,16). Yine biyopsi yöntemlerinin uygulanmasında tecrübe kazanmak amacıyla sonradan tahliye edilmeleri gereken bu tür vakaların seçilmesi birçok merkez tarafından en çok başvurulan yöntemdir (17,18).

Koryon villus biyopsi yöntemi ile prenatal sitogenetik tanıda önemli problemlerden biri maternal doku kontaminasyonudur. Villus dokularından elde edilen metafaz plaklarında XX cinsiyet kuruluşu saptanan hemen her olguda maternal kontaminasyon dediğimiz anneye ait villus dokularının analiz ettiğimiz fetal dokular arasına karışmış olma riski vardır, inverted ışık mikroskobu altında fetomaternal doku ayrımının iyi yapılması bu olasılığı büyük ölçüde azaltmakta fakat ortadan kaldıramamaktadır (19,20). Direkt metod ile çalışıldığı zaman maternal kontaminasyon riski minimelemektedir (19,21). Bunun sebebi direkt metod ile sadece spontan mitoz gösteren fetal dokulara ait hücrelerdeki metafaz plaklarının elde edilebilmesidir. Oysa uzun süreli kültür yöntemi kullanıldığında mezodermal koryonik dokulara ait meta-

faz plakları elde edildiğinden maternal kontaminasyona daha sık rastlanmaktadır. Maternal-fetal doku ayrımının kültür öncesi dönemde hassasiyetle yapılmasının maternal hücre kontaminasyonunu minime indirmesine rağmen yine de birçok araştırmacı uzun süreli kültür metodunun fetusu daha doğru

olarak yansıttığını savunmaktadır (14,19). Bazı araştırmacılar tarafından ise her iki yöntemin birlikte kullanımların en güvenilir yol olduğu öne sürülmektedir (22). Biz her vakada direkt metod ile çalıştığımız, sonuçları kısa süreli kültür ile kontrol ettiğimiz ve her iki metoda ilişkin sonuçlar arasında uyumsuzluk saptamadığımız için hiçbir vakamızda maternal kontaminasyon bulunmadığı ve elde edilen sonuçların fetal dokuları yansıttığı kanaatindeyiz.

Missed abortus vakalarının etiyolojisi üzerinde yapılan çoğu araştırmada en sık rastlanan kromozomal düzensizlikler arasında otozomal trizomiler, x raonozomisi ve yanısıra triploidiler bildirilmiştir. Boue ve grubunun yaptığı bir çalışmada toplam 2085 missed abortus ve erken spontan abortus vakasına ait düşük materyellerinin sitogenetik analizleri sonucunda % 50-60 oranında kromozomal düzensizlik bildirilmiştir (3). Kendi çalışmamızda hem blighted ovum hem missed abortus vakaları birlikte ele alındığında kromozomal düzensizlik bildirilmiştir (3). Kendi çalışmamızda hem blighted ovum hem missed abortus vakaları birlikte ele alındığında kromozomal düzensizlik bulunan olguların sitogenetik sonuç elde edilebilen tüm vakalar içerisindeki oranı % 33 olmuştur. Bunların içinde triploidiler (%9), tetraploidiler (%14) ve multiple kromozomal düzensizlikler (%10) oranlarında saptanmıştır. Elde ettiğimiz sonuçlar ile Boue ve grubuna ait sonuçlar Tablo 4'de karşılaştırılmıştır.

Sonuçta otozomal monozomiler ve triploidi-tetraploidi olgularının oranları her iki çalışmada nispeten uyumlu ancak otozomal trizomilerin oranlarında oldukça büyük fark dikkati çekmektedir. Bu farklılıklar iki araştırma grubuna dahil vakaların miktarından kaynaklanıyor olabilir. Ancak kullanılan metod, araştırma olanakları ve diğer faktörlerin de göz önünde tutulması gerekir. Hiç kuşku yok ki etiyopatogeneze araştırmaları, çalışmaya dahil edilen vaka sayısı arttıkça istatistiksel olarak doğruya daha yakın ve net sonuçlar verecektir. Bu çalışmanın daha geniş hasta grupları üzerinde yapılmasıyla toplumumuza ait daha kesin verilerin elde edilmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

1. Dyban AD and Baranov VS: Cytogenetics of Mammalian Embryonic Development. Clarendon Press. Oxford pp. 230, 1987.
2. Benirschke K: Normal Development, In: Creasy RK, Resnik R: Maternal Fetal Medicine: Principles and Practice; Second ed. WS Saunders Co. PA, pp 116-27, 1989.
3. Boue A, Boue J, Gropp A: Cytogenetics of Pregnancy Wastage. In: Harris H, Hirschhorn K. Advances in human genetics. Vol. 14 New

- York: Plenum Press, pp 1-57, 1985.
4. Creasy MR, Crolla JA, Aberman ED: E cytogenetic study of human spontaneous abortions using banding techniques. *Human Genet.* 31: 177-196, 1976.
 5. Kayii T, Ferrier A, Niikawa N, takahora H, Ohama K, Avirachan S: Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortions. *Human Genet.* 55: 87-98, 1980.
 6. Hassold T: A cytogenetic study of repeated spontaneous abortions. *Am. J. Hum. Genet.* 32: 623-30, 1980.
 7. Warburton D, Stein Z, Kline J, Susser M: Chromosome abnormalities in spontaneous abortions: Data from the New York City study in: *Human embryonic and fetal death* (Porter IH, Hook EB, eds.) pp. 261-287, Academic Press, New York, 1980.
 8. Goldberg JD and Golbus MS: Chorionic villus sampling Chapter 1, San Francisco, California, 1986.
 9. Vekemans MJJ, Perry TB: Cytogenetic analysis of chorionic villi: A technical assessment. *Hum. Genet.* 72: 307-310, 1986.
 10. Baltacı V, Gül D, Söğükpınar A, Şaylı BS: A t (2q;15q) translocation in a family with habitual abortion, and prenatal diagnosis of in a recent pregnancy. *Gazi Medical Journal*, 5: 91-93, 1994.
 11. Terzoli G, Simoni G: First trimester fetal karyotyping by direct method. *Contr Gynec Obstet* 15: 61-69, 1996.
 12. Elias S, Simpson JL, Martin AO, Sabbagha RE, Gerbie AB, Keith LG: Chronic villus sampling for first trimester prenatal diagnosis: Northwestern University Program. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 152 (2), 1985.
 13. Romagnano A, Featherstone T, Sun L, Crane JP, Cheung SW: Direct preparations from chorionic villi relationship between villous morphology and mitotic index. *Prenatal Diagnosis.* 9: 385-91, 1989.
 14. Simoni G, Terzoli G, Rosella F: Direct chromosome preparation and culture using chorionic villi.: An evaluation of the two techniques. *American Journal of Medical Genetics.* 35: 181-183, 1990.
 15. Appleman Z, Rosenself J, Elchclcl U, Chemke J: Chorionic villus sampling for fetal karyotyping in missed abortions. *Prenat Diagn.* Jan. 11 (1), 55-57, 1991.
 16. Leschot NJ, Kanhai HHH, Van Asperen CJ, Wolf H, Boer K: An evaluation of 75 terminations of pregnancy based on abnormal laboratory findings at first trimester CVS. *Clinical Genetics.* 38: 211-217, 1990.
 17. Aytaç R: Transservikal aspirasyon tekniği ile koryon villus biyopsisi teknik, yarar ve erken dönem komplikasyonları. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD Uzmanlık tezi. Ankara, 1991.
 18. Wapner RJ, Jackson L: Chorion villus sampling. IN: *Clinical Obstetrics and Gynecology.* 31: (2), 328-44, 1988.
 19. Schlesinger C, Raabe G, Miller K: Discordant findings in chorionic villus direct preparation and long term culture-mosaicism in the fetus. *Prenatal Diagnosis.* 10: 609-612, 1990.
 20. Cooke HMG, Penketh RJA, Delhanty JDA: An evaluation of maternal cell contamination in cultures of chorionic villi for the prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. *Clin. Genet.* 30: 485-93, 1986.
 21. Breed A, Mantingh A, Beekhuist JR, Kloosterman MD, Ten Bosch H and Anders GJPA: The predictive value of cytogenetic diagnosis after CVS: 1500 cases. *Prenatal Diagnosis.* 10: 101-110, 1990.
 22. Crane JP, Cheung SW: An embryogenic model to explain cytogenetic inconsistencies observed in chorionic villus versus fetal tissue. *Prenatal Diagnosis* 8, 119-129, 1988.