

Fetal Anomalilerde Kordosentez ile Karyotip Analizi: 50 Olgunun Değerlendirmesi

Murat YAYLA, Gökhan BAYHAN, M. Nail ALP, Aslan BİLİCİ, Ahmet GÖÇMEN, Hilmi İŞİ, Turgay BUDAK
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

ÖZET

FETAL ANOMALİLERDE KORDOSENTEZ İLE KARYOTİP ANALİZİ: 50 OLGUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Anomali olgularından kordosentez ile elde edilen fetal kan örneklerinde karyotip sonuçlarının değerlendirilmesi.

Yöntem: Gebelik haftaları 18-39 arasında değişen 50 fetal anomali olgusuna ultrasonografi eşliğinde kordosentez girişi yapıldı. Karyotip örneklemesi fetal lenfosit metafazlarında gerçekleştirildi.

Bulgular: Nöral tüp defektleri ve serebral ventrikül anomalileri (%38), non immün hidrops fatalis (%20), üriner sistem (%14), gastrointestinal sistem ve karın ön duvar anomalileri (%12), multipl anomaliler (%8) ve diğer malformasyonların (%8) oluşturduğu seride, lenfosit kültürü %88 oranında başarılı oldu. Kültür elde edilemeyenler serinin ilk olguları idi. Bulunan karyotip anomalileri iki trizomi 18, bir trizomi 13, bir 9q+, bir 9p+, bir olguda da farklı kromozomları tutan sayısal ve yapısal düzensizlik idi. Karyotip anomalilerin, serebral ventrikül anomalileri (n:3), fetal asit (n:2) ve omfalosel (n:1) ile birlikte bulunduğu gözlemlendi. Nörol tüp defektleri, üriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalilerde kromozom düzensizliğine rastlanmadı.

Sonuç: Ultrasonografi ile fetal anomali tanısı koyulan 50 olguda, yapılan kordosentez sonrasında lenfosit kültürü başarılı olan 44 olgunun 6'sında (%13.6) fetal kromozom düzensizliği saptandı.

Anahtar kelimeler: Fetal anomali, Kordosentez, Kromozom analizi

SUMMARY

KARYOTYPE RESULTS OBTAINED BY CORDOCENTESIS IN FETAL ABNORMALITIES

Objective: To evaluate the karyotype results obtained by cordocentesis in fetal abnormality cases. Methods: Fifty attempts of cordocentesis were performed in fetal abnormality cases with gestational ages ranging between 18-39 weeks. Karyotyping was performed in metaphases of fetal lymphocytes.

Results: Lymphocyte culture was successful in 88% of the sampled cases comprising cerebral ventricular abnormalities (38%), non immune hydrops fetalis (20), urinary tract abnormalities (14%), gastrointestinal tract and abdominal wall defects (12%), multiple abnormalities (8%) and the other fetal malformations (8%). Unsuccessful results were seen in the first initial attempts. Two cases of trisomy 18, one case of trisomy 13, one case of 9q+, one case of 9p+ and one case of structural and numerical chromosomal aberrations were detected. Karyotype abnormalities were common with cerebral ventricular abnormalities, fetal ascites and omphalocele, uncommon with neural tube, urinary and gastrointestinal defects.

Conclusions: In 50 cases with fetal abnormalities that were detected by ultrasonography, we performed cordocentesis and found chromosomal abnormalities in 6 of 44 cases (13.6%) in which lymphocyte culture was successful.

Key words: Fetal abnormality, Cordocentesis, Chromosomal analysis.

Yeni doğanda %0.5-0.8 oranında kromozom düzensizliğine rastlanmaktadır (1,2) Ultrasonografi ile saptanan spesifik anatomik fetal malformasyonlar anormal kromozom yapısının habercisi olabilmektedir (3,4).

Tek anatomik defektlerde %17, multipl defektlerde ise %30'un üzerine kromozom düzensizliği ile kar-

şılaşma olasılığı vardır (3-5). Bu nedenle fetal anomalilerde prenatal tanı için koriyon villus biyopsisi, amniyosentez ve kordosentez gibi invazif girişimlerin yapılması önerilmektedir. Çabuk sonuç alınması isteniyorsa veya bebeğin ikinci yarısından sonra başvuran olgularda kordosenteze daha sık başvurulmaktadır. Kordosentez endikasyonlarının çoğunluğunu fetal anomaliler oluşturmaktadır (6,7)

Bu çalışmada, prenatal dönemde saptanmış fetal anomali olgulardan kordosentez ile alınan fetal kan örneklerinde lenfosit kültürü yapılarak, birlikte bulunabilecek kromozom düzensizlikleri ve bunların sistemler içindeki dağılımları belirlenmeye çalışılmıştır.

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Murat Yayla

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Diyarbakır

Not: Bu çalışma İstanbul'da 11-15 Nisan 1998 tarihleri arasında yapılan Ultrasonografi Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

YÖNTEM

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından Mart 1993- Mart 1998 tarihleri arasında izlenen 40 fetal malformasyon ve 10 non immün hidrops (NIH) olgusuna, Toshiba SS- 270 ve SSA-140, 3.75 mHz başlığı olan renkli Doppler cihazları eşliğinde kordosentez girişimi yapıldı. İlk 32 girişim Radyoloji Anabilim Dalında, sonraki 18 girişim Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında gerçekleştirildi. İşlem öncesinde gebelere ve eşlerine yapılacak girişim ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi verildi. Girişimlerde aynı uzman hekimler yer aldı, elde edilen fetal kan örneklerinin değerlendirilmesi için iki yardımcı hekim hazır bulundu.

Girişim öncesi fetus ve eklerine ait özellikler incelendi, giriş yeri belirlendi. Elde edilecek kanda incelenecek olan laboratuvar tetkiklerine uygun tüpler ve genetik tahlili için gerekli olan haparinlenmiş streli enjektörler hazır bulunduruldu. Cilt temizliği povidone iodine ile yapıldı, girişimlerde steril eldivenler, cilt ve ciltaltı anestezi için (ilk 10 olgu) 2-4 ml adrenalin-siz propilaminopropion solüsyonu kullanıldı. Girişimlerin 21'i transamniyotik, 12'si transplental, 17'si ise transplental + transamniyotik olarak yapıldı. Olguların 46'sında 9 cm, 4'ünde 15 cm'lik 20 veya 22 numara iğneler kullanıldı. Girişimlerden *2 si kordonun serbest, 3'ü fetal insersiyon, 25'i ise plasental insersiyon bölümüne uygulandı. Genel olarak aspirasyon yapmaksızın fetal kanın spontan gelmesi beklendi, bazı olgularda girilen damarın ayırımını yapmak için 0.5-1 ml %0.9 NaCl solüsyonu verildi. Bütün girişimler "serbest el tekniği" uygulanarak yapıldı. Hiçbir olguda girişim öncesinde sedasyon, profilaktik tokoliz veya antibiyotik yapılmazken, olgulara en fazla üç ponksiyon yapıldı.

Elde edilen kan hacminin elverdiği ölçüde, hematokrit, hemoglobin, ortalama eritrosit hacim (MCV) tayinleri otomatik cihazlar ile yapıldı, kan grubu ve RH faktörü belirlendi. Umbilikal kan örneklemeğinde başarı kriteri olarak şu özelliklere dikkat edildi: 1. Elde edilen fetal kanın hematokrit, hemoglobin, MCV değerlerinin anenin aynı değerlerinden farklılık göster-

mesi, 2. Kan grubu veya RH faktörünün anneninkinden farklı olması, 3. Kleihauer Betke testinden fetal eritrositlerin saptanması.

Feto-maternal morbiditeyi saptamak için girişim sonrası izleme döneminde fetus ve annede ortaya çıkan yan etki ve komplikasyonlar incelendi.

Alınan fetal kanın sitogenetik incelemesi için Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında, Moorhead ve arkadaşlarının (8) geliştirmiş oldukları makrokültür tekniğinin değiştirilmiş şekli olan tüm kan tekniği ile çalışıldı (9-11) Hazırlanan preparatlar Giemsa bantlama tekniği ile boyanarak incelemeye alındı ve her olgu için yeterli olduğu kasul edilen 25-50 metafaz plâğı (9-11) kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizlik yönlerinden değerlendirildi.

BULGULAR

İncelenen dönem içinde kliniğimizde toplam 82 olguya kordosentez girişimi yapılmıştır. Karyotip Çalışma grubumuzu yaşları 18-41 arasında değişen (ort; 27.2±6.08] 50 gebe oluşturmıştır. Otuzbeş yaş üzerinde 6, 20 yaş altında 4 gebe mevcuttur. Olgularda ortalama gebelik sayısı ise 2.59±2.35'dir. En erken 18, en geç 39. Gebelik haftasında kordosentez yapılırken, girişimlerden 26'sı 28. Gebelik haftasından önce, 24'ü ise 28. Gebelik haftasından sonra, ortalama olarak 28.75±5.56 gebelik haftasında gerçekleştirilmiştir.

Gebelerin obstetrik verileri, pre ve postnatal fetal bulgular, takip ve karyotip sonuçları Tablo I ve II'de gösterilmiştir.

Çalışma grubundaki olguların hepsinde ultrasonografi ile bir veya birden fazla fetal anomali saptanmış olup, 23 olguda girişimden önce gebeliğin sonlandırılmasına karar verilmiştir. Fetal malformasyonlar 50 olguluk kordosentez serimizde %80'lik bir grubu oluştururken, izole asit+NIH olguları %20 oranında görülmüştür. Serebro-spinal sıvı anormallikleri ve nöral tüp defektleri serimizde en sık görülen fetal malformasyonlardır (n:20). Kromozom kültürü elde edilen olguların sistemlere göre dağılımları Tablo III'te gösterilmiştir.

Serimizin deneysel ilk 10 olgusu içinde 6 başarısız kültür sonucu ile karşılaşmıştır. Olgulardan 22'sinde

Tablo 1. Kromozom Düzensizliği Olgularında Gebelik ve Ultrasonografi Bulguları

Olgu	Yıl	Yaş	G	P	A	Y	Gebelik Haftası	Ultrasonografi Bulguları
1	1994	26	4	3	-	-	26	Asit
2	1994	22	1	-	-	-	26	Ventrikülmegali, Kısa Femur
3	1995	20	4	-	3	-	21	Asit, Hidrotoraks, Generalize Ödem, Kısa Femur, Polihidramniyoz (NIH)
4	1995	41	11	7	2	6	21	Holoprosensefali
5	1996	41	10	9	-	8	30	Omfaloşel
6	1997	37	7	6	-	6	34	Holoprosensefali, Yarı damak, Hipotelarizm, Mikrogafali, Pes Ekinovarus, IUGR, Polihidramniyoz

G: Gestasyon, P: Parite, A: Abortus, Y: Yaşayan çocuk sayısı, NIH: Non immün hidrops fetalis, IUGR: İntra uterin gelişme kısıtlılığı

Tablo 2. Kromozom Düzensizliği Olgularında Doğumların Özellikleri ile Karyotip Sonuçları

Olgu	Karyotip	KS Sonrası Takip Gün	Doğum	Apgar	Ağırlık	Morfoloji
1	Sayı-Yapı Düzensizliği	2	İndüksiyon, Vaginal	4 / 2	1400 g	Asit
2	46, XX, 9q+	2	EDT, Tokoliz Vaginal	2 / 2	650 g	Düşük Kulak, Mikragnati, Çılık Alın, Yüksek Damak, Kısa Boyun
3	46, XX, 9q+	3	İndüksiyon, Vaginal	0 / 0	1800 g	hidrops Fetalis
4	47, XX, 13+	15	IUMF, İndüksiyon, Vaginal	0 / 0	600g	Sikiopi, Probasis, Arini, Mikragnati, Düşük kulak
5	47, XY, 18+	32	Evde, Vaginal	0 / 0	1500	Omfaloşel
6	46 XX, 9p+	2	2	2	2	2

KS: Kordosentez, EDT: Erken Doğum Tehdidi, IUMF: İn Utero Mort Fetal

kordondan veya plasentadan 10 saniye ile 7 dakika arasında süren kanama gözlenirken, 5 fetusta girişim sırasında veya sonrasında 30 saniye ile 3 dakika arasında değişen bradikardi izlenmiştir. Hiçbir olgu işlem sırasında kaybedilmemiştir.

Fetal kan elde edilen olgulardan 44'ünde (%88) lenfosit hücre kültüründe başarı sağlanmıştır. Bunlardan 6'sında (%13.6) kromozomlarda sayısal veya yapısal düzensizlik saptanmıştır. Kültür pozitif olgular içinde fetal malformasyonu olanların (n:35) 4'ünde (%11.4), NIH ve izole asit olanların (n:10) ise 2'sinde (%20) kromozom düzensizliği saptandı.

Multipl anomalilerde (n:6) %50 serebro-spinal sıvı anomalilerinde (n:12) %25, karın ön duvar defektlerinde (n:5) 920, asit olgularında (n:16) %12.5 oranında kromozom düzensizliğine rastlandı. Nöral tüp defektleri, üriner sistem ve gastrointestinal sistem anomalilerinde kromozom düzensizliği belirlenmedi.

İlk olguda trizomi 18, bir olguda trizomi 13, bir olguda 9p+, bir olguda 9q+, bir olguda da tekrarlamayan sayı+yapı düzensizliği belirlenmiştir. Dokuzuncu kromozomda artış olan olguların anne ve babalarına kromozom analizi için sonradan ulaşılamamış, bu nedenle kromozom kollarında gözlenen düzensizliklerin de novo mu, yoksa ailevi mi olduğu araştırılmamıştır. Son olgumuzda 46, XX normal karyotipin yanı sıra farklı kromozomları tutan sayısal artış ve azalışlar ile yine farklı kromozomları tutan kromatid ve izokromatid gap ve kırıklar, minute ve asentrik kromozom gibi yapısal düzensizlikler saptanmıştır. Eş zamanlı ve eş koşullu benzer kültürlerle karşılaştırıldığında bu bulguların kültür şartlarından kaynaklanmadığı sonucuna varılmıştır. Bütün grupta 8 çift arasında akrabalık olmasın arağmen, kromozom düzensizliği olanlarda eşlik eşlek arasında akrabalık saptanmamıştır.

Kordosentez girişimi yapılan 44 olgu işlemiden sonra ortalama 14.59±20.12 (1-90) gün izlenmişlerdir. Olgulardan 17'sinde gebelik girişim sonrasında hemen sonlandırılmıştır. Tüm grupta işlem sonrası 4 erken doğum tehdidi gözlenmiş olup, birinde tokolize cevap alınamamış ve sonradan trizomi 18 tanısı koyu-

lan multipl anomalili bir fetus doğurmuştur. Diğer üç olguya tokoliz uygulanmamış ve doğum eylemine izin verilmiştir. Ağır oligohidramniyoslu bir olguda ise erken membran rüptürü gözlenmiş ve multipl anomalili bir fetus doğurmuştur.

Altı ile 90 gün arasında izlenen olgularda (n:18) kordosentez işlemine bağlı maternal ve fetal borbidi-te ile fetal ölüm saptanmamıştır. Fetustan 7'si doğum öncesi, 4'ü doğum sırasında, 3'ü doğumdan sonra kaydedilmiştir. Olgulardan 15'i normal vaginal doğum, 7'si abdominal doğum yapmıştır. Fetustanın doğum ağırlıkları 400-4000 gram arasında olup ortalama 1920±1158 gramdır. Altı olgunun akıbeti bilinmemektedir, 34 olguda fetal neonatal mortalite söz konusudur. Dört olgu çocuk ve beyin cerrahisi kliniklerinde opere edilmişler, halen ikisi sağlıklı olarak yaşamını sürdürmektedirler. Sekiz olgu dışındaki fetuslara ayrıntılı otopsi yapılamamıştır.

TARTIŞMA

Ultrasonografi eşliğinde iğne ile ilk transdemal kordosentez girişimleri 1980'li yıllarda Bang ve ark (12) ile Daffos ve ark (13) tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonraki yıllarda prenatal tanı ve tedavide geniş kullanım alanı bulan bu yöntem hızlı karyotip tayinin gerektiği durumlarda geç amniyosentezin yerine almıştır (14).

Fetusun doğum öncesi ölümü durumunda ortaya çıkan hemoliz genetik tanıyı güçleştirdiği için, kromozom tetkiki amaçlı kan örneğini doğumu beklemeden alınması gerekmektedir. Nitekim, fetal karyotipin gebeliğin ve doğum eyleminin takibini etkilemesi nedeni ile, kordosentezin gebelik sırasında sadece 2. Trimesterde değil gerektiğinde 3. Trimester sırasında da yapılması önerilmektedir (5).

Anne yaşı, habitüel abortus ve kötü obstetrik öykü ile karşılaştırıldığında, ultrasonografik inceleme sonucu, karyotip düzensizliğini erken tanısında daha önemli bir yol göstericidir (15). Bazı çalışmalarda kordosentez indikasyonlarından 986-91'inin anormal ultrasonografi bulgusu olduğu ve bunlarında da %60-72'sini doğrudan fetal malformasyonlar olduğu bildi-

Tablo 3: Fetal Anomalilerde Karyotip Düzensizliği Dağılımı (n : 44)

Olgu	Ultrasonografik + Morfolojik Anomali	Karyotip Düzensizliği
1	Ventrikülomegali/hidrocefalik-ventrikül (12)	3 (%25)
2	nöral tüp defekti + hidrocefali (8)	-
3	Üriner sistem (10)	-
4	Gastrointestinal sistem (5)	-
5	Karın ön duvar defekti (5)	1 (%20)
6	Kalp (4)	-
7	İskelet sistemi (3)	-
8	Astir (7)	1 (%14)
9	Non immün hidrops fetalis (9)	1 (%11)

rilmiştir (7,14,16). Ülkemizde yapılmış olan benzer ön çalışmalarda da, kordosentezin %52-67 oranında ve öncelikle fetal anomalilerde uygulanmış olduğunu saptadık (17,18,19). Fetal malformasyon ve NIH olguları bizim bütün kordosentez serimizde 96'lilik bir grubu oluşturmaktadır. Yüksek olan bu oranı, ilk girişimlerimiz için daha çok gebeliğini sonlandıracağımız olguları seçmiş olmamıza bağladık.

Kordosentez girişim gebelikle 17-40. Gebelik haftaları bildirilmiştir (7-14). Bizim serimizde bu oran %88'dir. Özellikle ilk olgularımızda karşılaştığımız lenfosit kültür başarısızlığımızın, ilk olgumuzda amniyotik sıvı kontaminasyonuna, bir olgumuzda amniyotik sıvı kontaminasyonuna, bir olguda alınan kan örneğinin pıhtılaşmış olmasına, diğerlerinde ise örnek ile birlikte bulunabilecek patojen etkenlere bağlı olduğunu düşündük.

Malformasyonu bulunan fetuslarda kordosentez ile %8-23 arasında kromozom düzensizliği saptandığı bildirilmiştir. Bu oran tek malformasyonu olanlarda %5-17, multipl malformasyonu olanlarda ise %30-50 arasındadır (3-6), (14, 16, 19,21). Nicolaides ve ark. [5], üçün üzerinde malformasyonu olan fetuslarda %64 oranında kromozom düzensizliği saptanmışlardır. En sık rastlanan kromozom düzensizlikleri sırasıyla otozomal ve gonozomal olanlardır (22). Bunlar için de trizomiler ön planda yer alır (16, 21, 23). NIH olgularında %10-33 arasında kromozom düzensizliği bildirilmiştir (4, 24). Başer ve ark. (18). Kordosentez uygulandıkları 34 fetal anomali olgusunda hiç kromozom düzensizliği saptamazken, Ermiş ve ark (19) 184 olguluk benzer serilerinde %8.2, NIH'ta da %10 oranında kromozom düzensizliği bildirmişlerdir. Biz 50 olguluk serimizde, lenfosit kültürünü gerçekleştirdiğimiz 44 kan örneğinden altısında (913.6) kromozom düzensizliği saptadık. Bunların hepsi otozomal kromozomları ilgilendirmekte idi. Fetal malformasyonlarda %11.4, NIH olgularımızda da %11.1 oranında kromozom düzensizliği olduğunu belirledik. Kromozom düzensizliği olgularının %50'sinde serebro-spinal sıvının içinde dolaştığı serebral boşluklara ait anomaliler, %17'sinde karın ön duvarı defekti ve %17'sinde NIH belirledik. Ermiş ve ark'da bu oranlar sırasıyla %53, %13 ve %7'dir (19).

Düşük riskli gruplarda kordosenteze bağlı fetal kayıp oranının 28. Gebelik haftasından önce ve sonra %1.4 olduğu ve bunun göze alınabilecek bir oran olduğu bildirilmiştir (25). Yüksek ve ark. (26) fetal anomalilerde %31 oranında ölü doğum bildirmişlerdir. Wilson ve ark (27), fetal karyotip endikasyonu ile yapılan kordosentez girişimlerinde, girişime bağlı olan veya bağlı olmayan toplam fetal kayıp oranını %47 olarak belirlemişler ve kordosentez sonrası 2 hafta içinde meydana gelen fetal kayıpların yaklaşık %90'ının fetal anomalilerde görüldüğünü bildirmişlerdir. Diğer çalışmalarda da fetal anomalili olgularda bildirilen %96-98'lik fetal kayıp oranının genellikle gebeliğin sonlandırılmasına bağlı olduğu vurgulanmıştır (3, 6, 18). Bizim serimizde de izlenen gebelikler içinde %86 oranında fetal-neonatal kayıp söz konusudur. Perinatal sağ kalım organımızın düşük olmasını, seçilmiş olan olguların büyük çoğunluğunun major anomalilerden oluşmasına ve gebeliklerin erken dönemde sonlandırılmış olmasına bağlıdır.

SONUÇ

Amniyosenteze göre daha riskli olmakla beraber, daha çabuk sonuç veren kordosentez ile fetal kan örnekleme sinin, özellikle 18-28. Haftalar arasında intrauterin anomali ve non immün hidrops fetalis saptanan bütün olgulara uygulanması gerektiğini düşünmekteyiz. Preliminer olan serimizde bu yöntem ile %13.6 oranında kromozom düzensizliği saptadık. Serebral ventrikülleri ilgilendiren anomalilerde kromozom düzensizliğine daha sık rastladık. Çalışma serimizin sayısı arttıkça oranımızın daha güvenilir olacağı kanaatindeyiz. Doğum şeklinin belirlenmesi ve prognoz tahmininin yapılmasında ayeri olan kordosentezin, özellikle geç başvuran olguların karyotip tayininde daha kolay ve yaygın olarak uygulanacak yeni doku ve hücre kültür yöntemleri geliştirilene kadar güncelliğini koruyacağına inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Hamerton JL, ray M, Abbot J. willamson C, Ducasse GC. Chromosome studies in a neonatal population. Can Med Assoc J, 106: 776-9, 1972.
2. Lubs HA, Ruddel FH. Chromosomal abnormalities in the human population: estimation of rates based on New Haven Study. Science, 169: 495-7, 1970.
3. Wilson RD, Chitayat D,Mc Gilivray BC. Fetal ultrasound anomalies: correlation with fetal karyotype, autops, findings and postnatal outcome. Five year prospective study. Am J Med Genet, 44: 586-90, 1992.
4. Shah DM, Roussis P, Ulm J, Jeanty P, Boehm FH. Cordocentesis for rapid karyotyping. Am J obstet Gynecol, 162: 1548-50, 1990.
5. Nicolaides KH, Snijders RJM, Cordocentesis. In Evans MI (Ed) Reproductive Risks and Prenatal diagnosis. Connecticut: Appleton & Lange, 1992: 201-20.
6. Nen Hollander NS, Cohen Overbeek TE, eydanus R, Stewart PA, Brandenburg H, et al. Cordocentesis for rapid karyotyping in fetuses with congenital anomalies or severe IUGR. Eur J obstet Gynecol reprod Biol, 53: 183-7, 1994.

7. Donner C, Avni F, Karoubi, R, Simon P, Vamos E, et al. Collection of fetal cord blood for karyotyping. J Gynecol obstet Biol reprod, 21: 241+5, 1992.
8. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hupertord DA. Chromosomer preparations of leukocytes cultured from human peripheral blood. Exp Cell ress, 20: 613-6, 1960.
9. Şaylı BS. Medikal Sitogenetik. Ankara: Yargıçoğlu, 1986: 168-71.
10. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser İ. Sitogenetik Uygulama Yöntemleri, Ankara: Mateksan, 1990 1-18.
11. Başaran N. Tıbbi Genetik 5. Baskı İstanbul: B. Teknoloji basımevi, 1994: 340-6.
12. Bang J, Bock JE, Trolle D. Ultrasound guided fetal intravenous transfusion for severe rehesus hemolytic disease. Br Med J, 284: 373-4, 1982.
13. Daffos F, Capella PM, Foresties F. A new procedure for fetal blood sampling in utero: preliminary results of fifty-three cases. Am J obstet Gynecol, 146: 985-7, 1983.
14. Boulot P, Courtieu C, lefort G, deschamps F, serda P, et al. Fetal blood sampling for karyotype using echoguided puncture of the cord. Study of 103 pregnancies. J Gynecol Obstet Biol Reprod, 18: 1007-15, 1989.
15. Herlicovics M. Clinical approach to prenatal diagnosis of chromosome abnormalities. Reprod Nutr dev, S10-139-45, 1990.
16. Donner C, Rypens F, Paques V, Cohen E, Delneste D, et al. Cordocentesis for rapid karyotype: 421 consecutive cases. Fetal diagn Ther, 10: 192+9, 1995.
17. Şen C, Oral E, Madazlı C, Kavuzlu C, Ocak V, ve ark. Prenatal dönemde yapılan ivazif girişimler. 3. Ulusal Perinatoloji Kongresi 1991, Kongre öte kitabı: 90
18. Başer İ, Küçük T, Ergün A, orhon E, Dilek S, ve ark. Prenatal tanıda kordosentez. Kadın Doğum Dergisi, 10: 128-32, 1994.
19. Ermiş H, Başaran S, İbrahimioğlu L, Yüksek A. Fetal karyotiplemede kordosentezin yeri. Jinekolo Obstet Dergisi, 9: 24-8, 1995.
20. Daffos F, Capella PM, fostier F. Fetal blood sampling via the umbilical cord using a needle guided by ultrasound. Report of 66 cases. Prenat diagn, 3: 271-7, 1983.
21. Gagnon S, Fraser W, Fouquette B, bastide A, Bureu M, et al. Nature and frequency of chromosomal abnormalities in pregnancies with review of the literature. Pren Diagn, 12: 9-18, 1992.
22. Kalter H, Warkanj j. Congenital amlofrations: etiologic factors and their role in prevention. N Engl J Med, 308: 424-31, 1983.
23. Ward Kenneth. Genetics and prenatal diagnosis. In Scott JR, Disaia PJ, Hammond CB, Spellacy WN (Eds) danforth's Obstetrics and Gynecology 7th Ed. Philadelphia, JB Lippincott Comp, 1994: 201-24.
24. Worsof SL, Nicoladise KH, Rodeck C. Immune and non immune hydrops. Clin Ostet Gynecol, 29: 533-41, 1986.
25. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R, Complications of fetal blood sampling. Am J Obstet Gynecol, 168: 1339, 44, 1993.
26. Yüksek A, İbrahimioğlu L, Ermiş H, Kovancı E, Mutafoğlu T, ve ark. Fetal kan örnekleme deneyimlerimiz: 608 gebelikte 658 girişim. T Klin Jinekolo obst, 6: 112-20, 1996.
27. Wilson RD, Farquharson DF, Wittmann BK, Shaw D. Cordocentesis: Overall pregnancy loss rate as important as procedure loss rate. Fetal diagn Ther, 9: 142-8, 1994.