

Derleme

Prenatal Tanı Amacıyla Yapılan Girişimlerde Komplikasyonlar ve Zamanlama

Seyfettin ULUDAĞ

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı - İSTANBUL

ÖZET**PRENATAL TANI AMACIYLA YAPILAN GİRİŞİMLERDE KOMPLİKASYONLAR VE ZAMANLAMA**

Yazımızda girişimsel prenatal tanı yöntemlerinin uygulandıkları gebelik haftasına göre avantaj ve dezavantajları literatür bilgileri ışığında incelenerek hangi gebelik haftasında hangi yöntemin daha güvenilir ve yararlı olabileceği konularına açıklık getirilmesi amaçlanmıştır.

Prenatal tanı için koriyon villus biopsisi, amniosentez ve fetal kan örnekleme günümüzde kabul edilmiş kullanılan yöntemlerdir. Bu tanı yöntemleri uygulanabildikleri gebelik haftasına göre komplikasyonlarda farklılık görülmektedir. Fetal komplikasyon riskindeki artışlar gebelik yaşının küçülmesi, uygulanan yöntemin özelliklerine ve yapan kişinin deneyimine göre değişimler göstermektedir. Olabildiğince erken tanı için erken amniosentez (EAS) ve koriyon villus biopsisi (CVS) uygulanmıştır. Erken amniosentezde CVS'ye göre fetal kayıp riskinde, talipes gibi doğumsal malformasyonlar ve RDS/pnömoni gibi neonatal komplikasyonlardaki artışın daha fazla olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan CVS'de plasental mozaikizm ve fetal ekstremité amputasyonlarının saptanması bu yöntemde temkinli yaklaşımı getirmiştir. Bu nedenler yanında ve fetal kayıp riski %1'den az olduğu için antenatal tanı amacıyla günümüzde amniosentezin ikinci trimestir yapılması üzerinde uzlaşma sağlanmıştır. Fetal kan örnekleme (FBS) uygulanabilmesi teknik olarak 18-22. gebelik haftalarında olmaktadır. Bu yüzden FBS ikinci trimestir sonunda başvuran hastalara uygulanan ve ayrıca özel bir deneyim gerektiren bir tanı yöntemi olma niteliği kazanmaktadır.

Antenatal tanıda komplikasyon oluşma sıklığındaki artış ve azalışların, yapan hekimin deneyimi, uygulanan yöntemin özellikleri ve uygulama zamanına bağlı olarak önemli ölçüde etkilendiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Prenatal tanı, İnvazif girişimler (AS, CVS, FBS), Komplikasyonlar, Zamanlama

SUMMARY**TIMING AND COMPLICATIONS OF INVASIVE PRENATAL DIAGNOSTIC PROCEDURES**

Invasive prenatal diagnostic procedures have their advantages and disadvantages. Which method can be applied safely at which stage of pregnancy is the question of major importance. In this context we reviewed recent literature and tried to reach an acceptable conclusion.

Complications of intervention such as CVS, FBS and AS includes abortion, pre-term labor, infection and fetal loss. Each procedure has its own timing, complications and special differences. Complications are mostly related with the timing. Because of limb reduction in early CVS; and fetal loss, talipes and neonatal complications in early AS, mid trimester AS has become a standart procedure for antenatal diagnosis. Randomized clinical trials have shown that fetal loss risk is about % according to the operators experience. FBS is applied during the 18 th- 22 nd weeks technically and is more proper procedure for late applying pregnant.

Key Words: Prenatal diagnosis, Invasive procedures (AS, CVS, FBS), Complications, Timing

Prenatal tanı amacıyla birinci ve ikinci trimestirde, günümüzde yapılan girişimsel klasik yöntemler olarak "Chorion Villus Sampling" (CVS),

Amniosentez (AS) ve "Fetal Blood Sampling" (FBS) uygulanmaktadır. Her yöntemin uygulanabilme zamanı, uygulanma kolaylığı, laboratuvar neticelerinin alınma süresi ve komplikasyonları bakımından birbirlerine göre farklı tarafları bulunmaktadır. Uygulanabilme olanağına göre veya bir başka anlam-

da işlemin başarılı olabilmesi açısından bakıldığında FBS'nin uygulama zamanı olarak ikinci trimestir sonu yani 18-22. gebelik haftalarından sonrası kabul edilmektedir. Çünkü fetoskopi kullanılmadan ultrasonografik izlem altında umbilikal damarlardan fetal kan örneğinin alınması ancak ikinci trimestir sonuna doğru imkan dahiline girmektedir. Bu durumda prenatal erken tanı için fetal kan örnekleme, CVS ve amniosentezden sonra gelmek zorunda kalmıştır. Doğal olarak ikinci trimestir sonuna doğru başvuran olgularda laboratuvar neticesinin 24-48 saat içinde alınması nedeniyle ilk düşünelecek girişimin FBS olması gerekmektedir.

Prenatal tanıda esas amaç endikasyon varsa, olabildiğince erken tanıya varmaktır. Böylece fetusun sağlığı hakkında karar verilmek suretiyle sağlıklı gebeliğin devamı sağlanarak annenin sıkıntı ve endişeden kurtarılması hedeflenmektedir. Ayrıca erken tanı, gebeliğin sonlandırılması durumunda hem bedensel, hem de psikolojik sorunların aza indirilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Polar cisim, blastomer ve balastokist biopsileri gibi sınırlı sayıda kromozom ve gen hastalıklarının tanısına imkan veren ve uygulama zorlukları olan pre-implantasyon tanı yöntemleri dışlandığı takdirde klasik olarak CVS ve AS olabildiğince erken tanı için uygulanan yöntemlerdir. Bu noktada, CVS veya AS en erken hangi gebelik haftasında uygulanabilir, her iki yöntemin birbirlerine göre üstünlükleri ve fetal komplikasyon oluşturma gibi sorunları bulunmaktadır. Bu problemler incelendiği takdirde hangi işlemin hangi gebelik haftasında uygulanması gerektiği ve bu girişimlerdeki komplikasyonların hangi nedenlerden dolayı oluştuğu ortaya çıkacaktır. Yazımızda CVS ve AS yöntemleri incelenerek ve kıyaslanacaktır. Fötal kan örneklemesinin uygulama zamanı yukarıda belirtildiği üzere ikinci trimestir sonu olduğundan endikasyon ve komplikasyonlarından söz edilecektir.

AMNİOSENTEZ

Amniosentez (AS) bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Tedavi amacıyla amniosentezin polihidramniosda uygulanması 100 yıl öncesine kadar uzanmaktadır. 1956 yılında Fuchs ve Riis amniosentezle elde edilen fetal hücrelerde "Barr" cismi bakarak fetal seks tayininde bulunmuşlardır (1). 1965 de metabolik hastalık olarak ilk defa adrenogenital sendromun teşhisi amniosentezle koyulmuştur (2). Steel ve Breg 1966 yılında amniotik sıvıda fetal kar-yotip tayinin mümkün olabileceğini göstermişlerdir (3). Takiben Valenti ve arkadaşları tarafından amniosentezle prenatal olarak trizomi 21 tanısı yapılmıştır (4). Genetik amaçlı amniosentez önceleri transvaginal yoldan yapılmaktaysa da, takip eden

1960'lı yıllarda transabdominal olarak körlemesine yapılmıştır. 1970'li yıllardan başlayarak 1980'li yılların başında statik ultrasonografi yardımıyla plasenta olmayan bölgelerden yapılmıştır. Artık günümüzde ultrasonografi kontrolü altında yapılmaktadır. Amniosentez yapıldığı gebelik haftasına göre isimlendirilmektedir. Gebeliğin 14. haftasından önce yapılanlara erken amniosentez (EAS), gebeliğin 15-16. haftalarında yapılanlara mid trimestir amniosentez (MAS) ismi verilmektedir.

Genetik tanı amaçlı amniosentez genellikle 15. haftadan sonra 16-18. gebelik haftalarında uygulanması genel kabul görmüştür. Deneyimli ellerde güvenilir bir tanı yöntemi olmasına rağmen anne için önemli bir risk taşımasa da fetal kayıp ve fetal komplikasyon riskleri taşımaktadır. Ager ve Oliver tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada total fetal kayıp, spontan abortus, intrauterin ölüm ve neonatal ölüm (RDS yada pnömoniye bağlı) oranları %2.4'den %5.2'ye kadarlık bir değişim görüldüğü saptanmıştır. Bu çalışmaların çok az bölümünde kontrol grubu ile kıyaslama yapılmasına rağmen Ager ve Oliver yaptıkları ara değerlendirmelerde amniosentez grubunda kontrol grubuna göre fetal kayıp riskinin %0.2-2.1 oranında artmış olduğunu bildirmektedirler (5,6).

Tabor ve arkadaşlarının 1986 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmada, 4606 düşük riskli gebelerde 14-20. haftalar arasında amniosentez uygulanmıştır. Yapılan çalışmada amniosentez grubunda fetal kayıp riskinin kontrol grubuna göre %1 oranında artmış olduğu bildirilmektedir. Fetal kayıp görülen olguların çoğunluğunda anne serumu alfa-feto protein yüksekliği, amniotik sıvıda taze yada eski kanamanın olduğu ve amniosentez iğnesinin plasentadan geçtiği gözlenmiştir. Ayrıca amniosentez yapılan grupta respiratuvar distres sendromu ve neonatal pnömoni insidensinde bir artış saptanmıştır (7, Tablo 1). Bu durumda mid-trimestir amniosentez, düşük orandaki fetal kayıp riski nedeniyle genetik tanı için kabul görmüştür. Ancak gebenin birinci trimestirde bebeği hakkında

Tablo 1. İkinci Trimestir Amniosentezde Fetal Komplikasyonlar (7)

Fetal Komplikasyonlar	Amniosentez Grubu %	Kontrol Grubu %
Spontan abortus	1.7*	1
Preterm doğum	4.1	3.5
Membran rüptürü	1.7*	0.4
Doğum Kilo <2500 gr	4.9	4.5
Perinatal mortalite	0.45	0.66
Talipes	0.8	1.2
Doğumsal kalça çıkığı	0.9	0.8
RDS/Pnömoni	1.8*	0.8

(*) İstatistiksel olarak anlamlı

kesin bilgiye sahip olmak istemesi ve ikinci trimesterde gebeliğin sonlandırılmasının hem bedensel hem de ruhsal travmaların artıracağı düşüncesiyle amniosentezin yapılma zamanı daha erken gebelik haftalarına kaydırılmıştır. Böylece erken amniosentez ile mid-trimestir amniosentez arasındaki üstünlük ya da farklılıkların neler olabileceği tartışmaları ve araştırmaları başlamıştır.

Erken Amniosentez (EAS)

Erken sitogenetik bilgiye ulaşmak için uygulama alanına girmiştir. On dördüncü gebelik haftasından önce yapılan amniosentezdir. Amnion boşluğu gebeliğin 6. haftasında 1cm, 7. haftasında 3cm çapında bir kese olarak transvaginal yoldan ultrasonografik olarak saptanabilmektedir. Gebeliğin 13. haftasına kadar amniotik kesesi etrafında ekstra-söloomik boşluk bulunmaktadır (8). Bu bilgilere göre yedinci gebelik haftasından sonra amniosentez yapmak imkan dahiline girmektedir. Kennerknecht ve arkadaşları 1992 yılında gebeliğin sonlandırılması düşünülen olgularda 7-13. gebelik haftalarında amniosentez yapmışlardır. Gebelik yaşı 7-10. haftalarda bulunan 55 olgudan 5 cc civarında amniotik sıvı alınmış bunların %40'ında hücre kültürünün başarısız kaldığı saptanmıştır. Çalışmada 10. gebelik haftasından sonra alınan 10cc'lik örneklerde kültür başarısının %100 olduğu belirlenmiştir (9). Hücre kültürü başarısızlığı nedeniyle erken amniosentezde yapılma zamanı 10. gebelik haftasından sonraya kaydırılmıştır. Çalışmalar 10 ila 14. gebelik haftalarında yapılan amniosentezin midtrimestir amniosenteze göre önemli dezavantajlarının bulunduğunu göstermektedirler. Bunlardan önemlileri işleme bağlı olarak fetal kayıp riski, talipes ekinovarus deformitesi oranı ve neonatal RDS/pnömoni insidensindeki artışlardır. Fetal kayıp oranı Elejalde ve arkadaşlarının çalışmasında %2,5 (10), Penso ve arkadaşlarının çalışmasında %2,3 (11), Hanson ve arkadaşlarının 1992 yılında yaptıkları çalışmada % 3.1 (12) ve Henry ve Miller'in bildirdilerinde ise %4 olarak verilmektedir (13). Ayrıca bu çalışmaların hepsinde farklı oranlarda olmakla birlikte erken amniosentez olgularında amniotik sıvı sızıntısı, vaginal kanama, ve kasıklarda kramp tarzı ağrıların oluşumunda artış olduğu bildirilmektedir (11-13). Farklı çalışmacılara göre erken amniosentezde fetal kayıp oranları Tablo 2'de topluca sunulmuştur.

Nicolaides ve arkadaşları tarafından 1994 yılında gebeliğin 10-13. haftalarında yapılan yapılan randomize kontrollü çalışmada, işlem öncesi vaginal kanaması olan gebelerde daha yüksek oranda olmak üzere EAS grubunda %5,3 olarak tesbit edilmiştir. Fetal kayıpların çoğunluğunun işlem sonrası iki hafta içinde olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada diğer çalışmalarla aynı doğrultuda EAS olgularında

Tablo 2. Erken Amniosentezde Fetal Kayıp Oranları

Çalışmacı ve Olgu Sayısı	Gebelik Haftası	Fetal Kayıp Total %
Elajelda ve ark 1990	11-14	2,5
Penso ve ark 1990	11-14	3.1
Henson ve ark 1992	10-12	2.9
Henry-Miller 1992	11-14	4.0
Nicolaides ve ark 1994	10-13	5.3
Kanada grubu 1998	11-14	7.6

talipes insidensi %1.63 olarak verilmektedir (14).

Kanada çalışma grubu tarafından 1998'de yapılan araştırmada erken AS'de total fetal kayıp riski %7,6, midtrimestir AS de %5,9 oranında bulunmuştur. Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada talipes ekinovarus oranının EAS'de MAS'ye göre anlamlı derecede artmış olduğu ve ayrıca işleme sonrası amniotik sızıntı yada membran yırtılması oluşumunda EAS olgularında bariz bir artış olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan amniotik membran yırtılmasının talipes oluşma riskini artırdığı belirlenmiştir. Amniosentez sonrası amniotik sıvı kaçağı görülen olguların %15'inde talipes deformitesinin geliştiği tesbit edilmiştir (15, Tablo 3-4). Bir grup araştırmacı Kanada grubunun saptadığı fetal kayıp oranını yüksek bulurken kendi çalışma gruplarında da işlem sonrası iki hafta içinde fetal kayıp riskindeki artışın EAS'de anlamlı olduğunu ve diğer komplikasyonlar bakımından EAS ve MAS arasında anlamlı bir farkın olmadığını bildirmektedirler (16, Tablo 5).

Tablo 3: Erken AS - 2. Trimestir AS Komplikasyonları Kıyaslanması(15)

Fetal Komplikasyonlar	Erken AS <14GH %	2.Trimestir AS >15 GH %
Spontan abortus <20GH	5.6*	2.9
Canlı doğum	92.1	93.1
Neonatal ölüm	3.9	2.4
Anomali Talipes	1.3*	0.1

(*) İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 4. Erken AS ve 2.Trimestir AS'de İşleme Bağlı Komplikasyonlar(15)

İşleme Bağlı Komplikasyonlar	Erken AS <14GH,n: 1916 %	2.Trimestir AS >15 GH,n: 1775 %
İlk denemede başarı	96.9*	99.6
Multiple iğne girişi	5.4*	2.1
Amniotik sıvı sızıntısı		
<22 GH	3.5*	1.7
>22 GH	1.1	0.7

(*) İstatistiksel olarak anlamlı

Tablo 5. Erken AS ve 2. Trimestir AS'de İşlem Sonrası Komplikasyonlar(16)

AS Sonrası Komplikasyonlar	Erken AS 11-14 GH n:2966	2.Trimestir AS 15-20GH n:1802
Abortus (14 gün içinde %)	2.92*	0.47
Abortus (28 haftadan önce %)	0.86	0.81
Ayak - kalça dislokasyonu %	0.46	0.61

(*) İstatistiksel olarak anlamlı

Bu çalışmaların ışığında erken amniosentezin ikinci trimestir amniosenteze göre fetusa etkileri bakımından daha riskli olduğu görülmektedir.

AMNİOSENTEZ KOMPLİKASYONLARI

Amniosenteze bağlı komplikasyonların bir bölümü işlem esnasında, diğer bir bölümü de işlem sonrası günlerde ortaya çıkmaktadırlar.

İşlem Esnasında Oluşan Komplikasyonlar

1- Membran ayrışması (Membran tenting): Amniotik zarın iğne girişi esnasında amniotik membranın iğne ucunun itmesi sonucu uterus duvarından ayrılmasıdır. Başarısız işlemlerin ve buna bağlı olarak multipl iğne girişinin en sık nedenidir.

2- Multipl iğne girişi : Erken amniosentezde daha sık görülmektedir. Girişim yapan hekimin deneyimi ile yakından ilgilidir. Amerikan amniosentez ulusal çalışma grubunun yaptığı bir çalışmada mid-trimestir amniosentezde iğne girişi ikiden fazla olduğu takdirde spontan abortus ve ölü doğum görülme sıklığının arttığı bildirilmektedir (17,18). Birden fazla iğne girişi olduğu takdirde plasenta zedelenmesi nedeniyle amniotik kese içine kanama olma olasılığı da artmaktadır. Bu komplikasyon abortus olasılığını artırmaktadır.

3-Amniotik sıvı içine kanama olması: Kanama anne, fetal ya da hem anne ve fetal kaynaklı olabilir. Girişim sırasında ultrason kullanımı sayesinde olabildiğince azalmıştır. Anneye ait kontaminasyon daha sık görülmektedir. Bu yüzden işlemin başında alınan 2cc'lik kısım atılmalıdır. Amniotik sıvı içine kanama fetal kaynaklı olduğu takdirde spontan abortus riskinin %14.3 oranında artmış olduğu bildirilmektedir(19,18).

4-Feto-Maternal transfüzyon (FMT): Komplikasyon oluşmayan amniosentez olgularında Rh faktörü izo-immunizasyonunun %11 civarında olduğu bildirilmektedir (20). Feto-maternal transfüzyon olup olmadığı anne kanında alfa-fetoprotein (AFP) tayini ya da "Kleihauer-Betke" testi ile fetal eritrositlerin belirlenmesi sonucu anlaşılabilmektedir. Amniosentezi takiben feto-maternal transfüzyon nedeniyle anne serumunda AFP'nin

yükseldiği ilk defa Zipursky ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir (21). Anne serum AFP'nin FMT tayininde Kleihauer-Betke testinden daha duyarlı olduğu bildirilmektedir. Yapılan bir çalışmada, aynı olgu grubunda AFP ile %7.02 oranında, Kleihauer-Betke testi ile %1.8 oranında FMT olduğu saptanmıştır (22). Amniosentez sonrası yüksek anne serum AFP olgularının çoğunluğunda plasenta yerleşiminin anteryor olduğu ve spontan abortus oranının arttığı saptanmıştır. Mennuti ve arkadaşları anteryor plasenta olgularında girişim sonrası anne serum AFP yükselmesi durumunda abortus oranının %14, AFP'nin yükselmemesi halinde abortus oranının %1 olduğu bildirilmektedir (23). Tabor ve arkadaşlarının çalışmasında Rh izoimmunizasyon oranının kontrol grundan farklı olmadığı belirlenmiştir (7).

Anneye Ait Komplikasyonlar

Amniosentezde anneye ait risk ve komplikasyonlar oldukça azdır. Maternal enfeksiyon, visceral organların perforasyonu, büyük damar yırtılmaları, amnios sıvısı embolisi ve Rh sensitizasyonu annede görülebilen komplikasyonlardır. Amnios sıvısı embolisi üçüncü trimestirdeki bir polihidramnios olgusunda amniosentezle yapılan direnaja sonrasında görülmüştür (24). Crane, çok sayıda çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda, amniosentez sonrası enfeksiyon görülmesi olasılığının 8000/1 olduğunu bildirmektedir (25).

Enfeksiyon dışında, girişim sonrası kasıklarda kramp tarzında ağrılar ve bazan lekelenme tarzında geçici kanamalar görülebilir.

Fetal Komplikasyonlar

1-Fetal kayıp ya da abortus

Fetal komplikasyonların başında abortus ya da erken doğum nedeniyle oluşan fetal kayıplar gelmektedir. Fetal kayıpların çoğunluğunda bir neden bulunamaz iken yapılan fetal otopsilerde de bir fetal patoloji de saptanamamaktadır. Bu idiyopatik nedenler dışında intraamniotik enfeksiyon ya da doğrudan fetus ve eklerinin zarar görmesi sonucu fetal kayıpların oluşabileceği düşünülmektedir. Gray ve arkadaşlarının kıyaslamalı çalışmasında amniosentez sonrası amniotik sıvıda mikoplazma kültürü pozitif olan olgularda spontan abortus oranının %75, kültür negatif olgularda %1.2 olduğu bildirilmektedir (26).

Erken AS ve mid AS'de görülen fetal kayıp oranları yukarıda ilgili bölümlerde açıklanmıştır. Ancak bugün için ikinci trimestir amniosentezde işleme bağlı fetal kayıp oranı %1 olarak kabul edilmektedir (7, Tablo 1).

2- Talipes ekinovarus; Neonatal dönemde ortopedik doğumsal anomali riskinin artmış olduğu

gözlenmiştir. Talipes ekinovarus deformitesinin erken amniosentez olgularında Nicolaides ve arkadaşları %1.63 (14), Danimarka grubu %1.7 (27) ve Kanada grubu %1.3 (15) oranında artmış olduğunu bildirmektedirler (Tablo 1,3).

3-RDS/Pnömoni; Tabor ve arkadaşları amniosentez grubu yenidoğanlarında respiratory distress sendromu ve pnömoni insidensinin %1.8 oranında artmış olduğu göstermişlerdir (7, Tablo 1). İngiliz Çalışma Grubunda amniosentez olgularında kontrol grubuna kıyasla RDS'nin % 1.27 oranında artmış olduğunu bildirmektedirler (28).

4-Fetal yaralanmalar; Deneyimli ellerde sık görülmeyen bir komplikasyondur. Ultrason altında kontrollü yapılmasına rağmen basit cilt, toraks, göz kapağı, göz küresi, ekstremit ve beyin yaralanmaları tek tek olgu bildirileri halinde sunulmaktadır (18).

Amniotik sıvı sızıntısı

Genetik amniosentez sonrası 48 saat içinde amniotik sıvı volümü azalmasına neden olan sıvı sızıntısı olguların %1-2'sinde görülmektedir (18). Kronik sıvı sızıntısı nadiren görülmektedir. CVS olgularına göre erken AS de daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tabor ve arkadaşları ikinci trimestir AS'de amniotik sıvı sızıntısı oranını %3, erken AS de Kanada çalışma grubu % 3.5 ve Danimarka grubu %4.4 olarak bulmuşlardır (7,15,27, Tablo 4). Amniotik sıvı kaçağı olan olgularda talipes ekinovarus olma ihtimali arttığı gibi fetal kayıp riski de artmaktadır.

Hücre kültüründe üreme yetersizliği

Gebeliğin 10. haftasından önce yapılan amniosentezlerde hücre kültürü başarısızlık oranı artmaktadır. Kennerknecht ve arkadaşları, 7-10. gebelik haftalarında alınan amnios sıvısının %40'ında hücre kültürünün başarısız kaldığı saptamışlardır (9). Nicolaides ve arkadaşları hücre kültür başarısızlığının gebelik yaşı arttıkça azaldığını göstermişlerdir. Çalışmada 10. gebelik haftasından önce başarısızlık oranı %5.26 iken, 12. haftada %1.19 ve 13. haftada %0 olarak tespit etmişlerdir (14). Diğer çalışmalar da bu bilgileri doğrular niteliktedirler.

Komplikasyon Oluşumunu

Etkileyen Faktörler

Söz konusu edilecek olan faktörler erken AS'de ve midtrimestir AS'de etkilerini farklı derecede göstererek komplikasyon oluşumunu etkilemektedirler.

1-Gebelik yaşı: Gebelik yaşı küçüldükçe fetal kayıp oranı artmaktadır. Gebeliğin 6. haftasına kadar abortus oranı %15 civarındadır. Gebeliğin 10-14. haftaları arasında abortus prevalansının %3 ol-

duğu belirlenmiştir. Abortus oranı gebelik yaşı ilerledikçe azalırken, anne yaşı ilerledikçe artmaktadır. Ayrıca düşüklerin nedenleri arasında % 50 oranında kromozom anomalileri yer almaktadır (29). Bu bilgiler doğrultusunda genetik amaçlı amniosentezi erken gebelik haftalarında yapmanın anlamı azalmaktadır. Zira kromozom anomalisi taşıyan fetuslar doğal seleksiyonla zaten atılmaktadır. Erken gebelik haftalarında amniosentez yapıldığında artmış abortus riski daha da artırılmaktadır.

2-Kullanılan iğne: Amniosentezde 19-20 numaralı iğneler kullanılmalıdır. İğne kalınlığı arttığı takdirde fetal kayıp riskinin arttığı bildirilmektedir (17,18).

3-Alınan sıvı miktarı: Günümüzde amniosentez sonrası ilk çekilen 0.5-1 cc'lik kısım atıldıktan sonra gebelik haftası başına 1cc amniotik sıvı alınması önerilmektedir. Alınan sıvı volümünün fetal kayıp riski ile ilişkili olmadığı, buna karşın neonatal komplikasyonların artışı etkilediği belirtilmektedir (7,18).

4-Ultrason kullanımı: Ultrasonografi izlemi altında yapılan amniosentezlerde çoğul iğne girişinin, amniotik sıvı içine kanamanın ve plasenta zedelenmesinin azalması sonucu komplikasyonların da azaldığı gözlenmektedir.

5-Operatif teknik: Burada işlemi yapan hekimin ultrason kullanımı ve ultrason altında iğneyi takip edebilmesi önem kazanmaktadır. Böylece çoğul iğne girişi, işlemde yetersizlik gibi komplikasyonlar aza inmektedir. Transvaginal amniosentez ultrasondan daha fazla yararlanmak için erken gebelik haftalarında yapılmıştır. Transabdominal amniosentezle, CVS ve midtrimestir amniosentez kıyaslandığında fetal kayıp riskinin transvaginal amniosentez olgularında anlamlı derecede artmış olduğu (%3.2) saptanmıştır (30).

6-Rengi bozulmuş amnios sıvısı: Kahverengi ve yeşilimsi renkte amniotik sıvı sıklıkla mid-trimestir amniosentezde rastlanılan bir durumdur. Renk bozulmasının mekonyum ya da daha önceden olmuş kanamadan kaynaklanmaktadır. Hücre kültürü üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı kabul edilmektedir (18). Böyle amniotik sıvı örneği alınan olgularda mikoplazma ve üreaplazma enfeksiyonlarının artmış olduğu ve buna bağlı olarak da fetal kayıp riskinin yükseldiği belirlenmiştir (26). Rengi koyulaşmış amniotik sıvı, fetal kayıp riskinde artışın belirtisi olarak kabul edilmektedir (7,18).

7-Alfa fetoprotein yüksekliği: İşlem öncesi AFP yüksek olan olgularda abortus ihtimali artmaktadır. Maternal AFP yüksekliğinin rengi koyulaşmış (kahverengi -yeşil) amniotik sıvı ile birlikte olması halinin kötü prognoz belirtisi olduğu bildirilmektedir (31). Yukarıda belirtildiği gibi işlem sonrası maternal AFP artışı girişim esnasında komplikasyonu göster-

mektedir. Bu yüzden işlem sonrası AFP yükselen olgularda fetal kayıp oranı artmaktadır (23).

KORİYON VİLLUS BİOPSİSİ (CVS)

İlk defa Hahneman ve Mohr tarafından 1968'de histeroskop yardımıyla uygulanarak koriyon hücrelerinden kültür yapılabileceği gösterilmiştir. Ancak olguların yarısında abortus meydana gelmiştir (32). Daha sonraki denemeler de bu doğrultuda olunca CVS yerine amniosentez uygulamasına öncelik verilmiştir. 1980'li yıllarda real-time ultrasonun kullanıma girmesiyle CVS çalışmaları yeniden ön plana çıkmaya başlamıştır. Kazy ve arkadaşları 1982'de ultrasonografi rehberliğinde transservikal CVS uygulamışlardır (33). Young ve arkadaşlarının 1991'de amniosentezle kıyaslamalı olarak geniş vaka serisi üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda CVS'nin amniosentez kadar güvenli bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (34). Önceleri daha çok CVS için transservikal yol seçilirken günümüzde transabdominal yolun uygulanması kolay olduğundan daha sık kullanılır hale gelmiştir. Brambati ve arkadaşları transservikal ve transabdominal CVS olgularını kıyaslamaları sonucunda işlem başarıları ve komplikasyon bakımından önemli farklılıkların olmadığını görmüşlerdir (35). Smidt-Jensen ve arkadaşları fetal kayıp riskini transservikal yaklaşımda %2.5, transabdominal yaklaşımda %2.3 olarak bulmuşlar ve aradaki farkın anlamsız olduğunu saptamışlardır (36). CVS yönteminin seçiminde plasenta yerleşim yeri yol gösterici olmaktadır. Tabii ki hekimin kendi deneyimi daha da önemli olmaktadır.

Korion frondosum ultrasonografik olarak 9. gebelik haftasında daha iyi görünür hale geldiğinden CVS'nin daha erken gebelik haftalarında yapılabilmesi olanağını kısıtlanmaktadır. Onuncu gebelik haftasından önce yapılan CVS olgularında oromandibular hipogenezi ve ekstremité ucu amputasyonlarının görüldüğü belirlenmiştir. Bu husus günümüzde CVS'in gebeliğin 10. haftasından sonra uygulanması konusunda kabul görmesinin nedeni olmuştur. CVS ve erken amniosentezde belirgin avantaj ve dezavantajlar Nicolaides ve arkadaşları'nın çalışmalarına göre Tablo 6'da sunulmuştur.

KOMPLİKASYONLAR

Fetal Komplikasyonlar

1- Fetal kayıp ya da abortus

CVS'de işleme bağlı fetal kayıp oranları değişik merkezlerin çalışmalarına göre %1.3-5 arasında değişim göstermektedirler (37). İşlem sonrası tamamlanamayan gebeliklerin oranına bakılarak fetal kayıplar değerlendirildiği zaman, bu oranlar daha yüksek olarak bulunmaktadır. "Medical Research

Tablo- 6: Erken Amniosentez ve CVS Girişimlerinin Kıyaslanması (14)

	Erken AS % N=731	CVS % N=570
Girişim Başarısı	10	99.3
İlk Denemede	98.2	96.3
2. Denemede	1.8	3.0
Test tekrarı ihtiyacı	2.5	2.5
Başarısız kültür	2.3	0.5
Mozaisizm	0.1	1.2
Anne doku bulaşması	0	0.7

Council" grubunun çok merkezli çalışmalarında CVS ve amniosentez sonrası tamamlanan gebeliklerin CVS'de %86, amniosentezde %91 olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre ilk trimestirde CVS'in amniosenteze göre gebeliğin devam şansını %4,6 oranında azalttığı görülmüştür (38). Tablo 7'da ilk trimestir CVS ile ikinci trimestir amniosentez olgularında total fetal kayıp (işleme bağlı + sonlandırma+intrauterin fetal ölüm) oranları topluca sunulmuştur (6). Daha sonra yapılan çalışmalarda erken amniosentez ile CVS arasındaki komplikasyon farklılıkları araştırılmıştır. Nicolaides ve arkadaşları 10-13. gebelik haftalarında yaptıkları girişimler sonrasında CVS grubunda işleme bağlı fetal kayıp oranı %2.3, EAS'de %5.3 olarak tesbit edilmiştir (14). Shulman ve arkadaşları abortus oranının CVS'de %2.1, erken amniosentezde %3.8 olduğunu, diğer komplikasyonlar bakımından önemli bir farklılığın olmadığını bildirmektedirler (39). Danimarkalı bir grup araştırmacı fetal kayıp oranlarını CVS'de %4.8, E AS de % 5.4 olarak vermektedirler (27). Erken amniosentez olguları ile CVS olgularında fetal kayıp oranları Tablo 8'de sunulmuştur.

2-Fetal Ortopedik Anomaliler

Gebeliğin 9. haftasından önce yapılan CVS olgularında fetal ortopedik anomalilerin görüldüğü 1991'de Firth ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir. 289 olguyu kapsayan CVS serilerinde 5 olguda genel popülasyonda görülmesi mutad olmayan anomalilerden oro-mandibular hipogenezi ve terminal transvers limb reduction defektleri saptanmıştır (41). Daha sonraki çalışmalarda gebelik yaşı azaldıkça CVS ile oromandibular -limb hipogenezi

Tablo 7. CVS ve Mid AS Olgularında Total Fetal Kayıp Oranları

Çalışma Grubu	CVS %	Amnio %
MRC 1991	14	9
Kanada 1992	7.6	7.1
Danimarka 1992	6.3	7
Finlandiya 1993	7.8	8.3

Tablo 8. Erken Amniosentez ve CVS Olgularında Fetal Kayıp Oranları

Çalışmacı ve Yıl	GH	CVS %	EAS %
Nicolaides (İngiltere)	1994 10-13	2.3	5.3*
Shulman (ABD)	1994 10-13	2.1	3.8
Sundberg (Danimarka)	1997 11-13	4.8	5.4

arasındaki ilişkin barizleştiğini doğrulamıştır. Gebelik yaşı 10. haftadan geriye doğru azaldıkça ekstremit amputasyonunun proksimalden distale ve hatta tüm ekstremit kaybına gittiği tespit edilmiştir (6,42). Bu tip anomalilerin normal popülasyonda görülme insidansı 10.000 gebelikte 1.8 iken CVS olgularında 200-1000 gebelikte 1 düzeyine indiği, bir başka anlamda CVS'in anomali riskini % 1 oranında artırdığı görüşüne varılmıştır. CVS esnasında ve sonrasında oluşan plasental tromboz, fetal embolizasyon ve ortaya çıkan vazoaktif maddelerin ilgili organ dolaşımını etkilemesi sonucu ekstremit anomalilerine sebep olabileceği gösterilmiştir. Ekstremit amputasyon riski nedeniyle CVS yapılma zamanının 11. gebelik haftasından sonra olması gerektiği hususunda genel uzlaşısı sağlanmıştır (6,43).

3-Yenidoğan Dönemi Komplikasyonları

Amniosentez sonrası yeni doğanlarda RDS ve pnömoni oranında artış görülmesine karşın CVS yapılan olgularda yenidoğan döneminde bir komplikasyon saptanmamıştır (43).

4-Hücre Kültüründe Mozaizm

Korion villus biopsi hücre kültürlerinde, fetus karyotipinin normal olmasına karşın %0.8-3 oranında mozaizm tespit edilmektedir. Direk preparasyonlarda uzun hücre kültürlerine göre iki kat daha fazla görülmektedir (39,43). Plasental mozaizm durumunda fetal karyotipin büyük bir olasılıkla normal olduğu görülmüştür. Ancak plasental mozaizm olgularında fetal kayıp ve intrauterin gelişme geriliği görülme oranlarında bir artış olduğu gözlenmiştir. Johnson ve arkadaşları plasental mozaizm olgularında % 16.7 oranında fetal kayıp riskinin olduğunu bildirmektedirler (44). Mozaizm ile bir başka önemli beraberlik gelişme geriliği arasında olduğu görülmüştür (45). Plasental mozaizmde fetal karyotip normal ise hasta, gebeliğin 1. trimestirinde fetal kayıp riski ve 2. trimestirinde gelişme geriliği bakımından izlenmelidir.

İşlem Esnasında Oluşan Komplikasyonlar

1-Membran Yırtılması: Ultrason altında yapılan işlemlerde bu komplikasyon oldukça az oranda görülmektedir. Doğal olarak burada opretörün deneyimi önem kazanmaktadır

2-Feto-Maternal Transfüzyon (FMT): İşlem es-

nasında fetal kanın anne kanına karışma ihtimali bulunmaktadır. Rh negatif annelere izoimmunizasyonu önlemek için Anti-D gama globulin yapılmaktadır.

3-Enfeksiyon: CVS sonrası enfeksiyon riski oldukça düşüktür. Birçok çalışmada 20. gebelik haftası öncesinde yapılan CVS'lerde enfeksiyon görülme oranının %0.3-0.08 olduğu belirlenmiştir (43).

4-Kanama: Transabdominal girişimlerden sonra vaginal kanama ihtimalinin %1'in altında olduğu belirlenmiştir. Transservikal girişimlerde kanama oranı daha yüksek olmaktadır. Ancak bu kanamalar çoğunlukla lekelenme tarzındadırlar (43). Girişimi yapan hekimin deneyimi az ise plasental yatakdaki desidual damarların zedelenmesi sonucu retroplasental hematoma oluşması görülebilmektedir. İşlem esnasında bu hususa dikkat edilmelidir.

FETAL KAN ÖRNEKLEMESİ (KORDOSENTEZ-FBS)

Kordosentez ile fetal kanın alınma zamanı yazımızın başlangıcında da belirtildiği üzere ikinci trimestir sonuna doğru 20-22. gebelik haftalarında mümkün olabilmektedir. Önceleri fetoskopi altında uygulanıyor iken 1983 de Daffos ve arkadaşları ultrasonografisi altında kordosentez yapmışlardır (46). Bang ve arkadaşları Rh'lı gebelerde transfüzyon için umbilikal venin intrahepatik kısmına ultrason altında girerek hepatosentez yolu ile fetal kanı elde etmişlerdir (47). 1986 yılında Nicolaides ve arkadaşları hastalara sedatif, tokoliz, antibiyotik uygulamadan ve fetal paralizi yapmadan poliklinik şartlarında umbilikal kordona plasental yapışma yerinden girerek fetal kan örneklemesinin daha kolay uygulanabilir bir girişim olduğunu göstermişlerdir (48). Genetik tanı için FBS, günümüzde geç bavyan ya da daha önce yapılan girişimlerde başarısızlık olan olgulara 2.trimestir sonunda yapılmaktadır.

KOMPLİKASYONLAR

Fetal Komplikasyonlar

Fetal komplikasyonların oluşmasında hekimin deneyimi çok önem taşımaktadır.

1-Fetal Kayıplar

Fetal kan örneklemesinde fetal ölüm ya da düşük riski uygulama endikasyonlarına ve önemli ölçüde hekimin deneyimine bağlı olarak değişim göstermektedir. Gelişme geriliği, hidrops fetalis ve fetal anomali bulunan olgularda fetal kayıp oranı daha yüksek olmaktadır. Maxwell ve arkadaşları 1991 yılında kromozom anomalisi nedeniyle sonlandırılan gebelikler dışında kalan gebe grubunda FBS sonrası 2 hafta içinde fetal kayıp oranının yapısal anomali saptanmayan olgularda %1, anomali

saptanan gebelerde %7, gelişme geriliği olanlarda %14 ve hidropik fetuslarda %25 olduğunu bildirmektedirler (49). Düşük risk grubundaki olgularda çeşitli çalışma sonuçlarına göre ortalama fetal kayıp oranı %2.7 olarak saptanmıştır (50). Nicolaides ve arkadaşları genetik hastalıkların tanısı amacıyla yapılan FBSI'erde girişim sonrası 2 hafta içinde minör anomalili fetuslarda ölüm oranının %1 olduğunu ve bunlara 4-20 haftalık zaman içerisinde %1 oranında fetal ölüm riskinin eklendiğini tesbit etmişlerdir (6). Herhangi bir nedenle hasta fetuslar girişimden daha fazla etkilenmekte ve bu fetus grubunda kayıplar artmaktadır. Hepatosentez ve kardiosentez sonrası fetal ölüm riski daha da artmaktadır (51).

2-Kordondan Kanama

Sık görülen bir komplikasyondur. Olguların %42-53'ünde görülebilir. Kanama kullanılan iğnenin kalınlığı ve hekimin deneyimi ile yakından ilgilidir. Kanamaların %97'si 60 dakika içinde durmaktadır. Erken gebelikte daha sık oluşmaktadır ve aynı zamanda fetal prognozu erken gebelikte daha fazla etkilemektedirler (50,51).

3-Kordon Hematomu

Kanamadan sonra ikinci sırada sıklıkla görülen, öldürücü bir komplikasyondur. Hematom girişim sonrası 1 saat ile 20 haftalık bir zaman sürecinde gelişebilmektedir. Herhangi bir ön belirtisi bulunmamaktadır. Doppler incelemesi de yetersizdir. Ancak hematom oluşuktan sonra ultrasonografik olarak hipoekojenik bir alan olarak saptanmaktadır (50,51).

4-Fetal Bradikardi

Sıklıkla gelişme geriliği ve kronik fetal hipoksi olgularında rastlanır. Umbilikal vene girilmesinden daha çok umbilikal artere girildiğinde daha sık oluşmaktadır. Geçici fetal bradikardi vazo-vagal refleks sonucu olguların %3.1-12'inde görülmektedir. Bu oran gelişme geriliği olgularında daha da artmaktadır (50,51).

5-Feto-Maternal Kanama

Anterior plasenta nedeniyle transplasenter yapılan girişimler sonrası sık görülür. Böyle olguların yaklaşık %40'ında FMT saptanmıştır. İntrauterin transfüzyon yapılan olgularda bu oranın %65.6 olduğu görülmüştür (50). Anne kanında alfa fetoprotein yükselmesi FMT'nin iyi göstergesidir.

7-Erken Doğum

Kordosentez yapılan olguların yaklaşık %7'sinde düzensiz uterin kontraksiyonlar saptanır. Ancak düşük riskli gebeliklerde erken doğum oranını artırmadığı kabul edilmektedir (51).

SONUÇ

Risk grubundaki anneyi kuşkulardan kurtarmak ve gerektiğinde gebeliğin sonlandırılması risklerini

aza indirmek için, genetik tanı girişimlerinin öncelikli amacı fetal kromozom anomalilerini olabildiğince gebeliğin erken dönemlerinde saptamaya yöneliktir.

Bu girişimlerin hangi gebelik haftalarında yapılabileceği konusunda iki önemli husus karşımıza çıkmaktadır. Bunlardan birincisi gebelikte invazif girişimlerin ne kadar erken haftada yapılabileceği ve teknik olarak yapılabilirse bile karyotipi normal fetuslar üzerinde bu girişimlerin nasıl bir etki göstereceğidir. Diğer husus, gebeliğin erken haftalarında birinci trimestirde kromozom anomalisi olan fetuslarda daha yüksek olmak üzere doğal olarak fetal kayıp riskinin artmış olmasıdır. Amacımız kromozom anomalisi olan fetusları belirleyerek gebeliği sonlandırmak olduğuna göre gebeliği kendi haline bırakırsak zaten birinci trimestirde doğa bizi yapmak istediğimizi önemli ölçüde yerine getirmektedir.

Gebeliğin birinci trimestirde teknik olarak fetal kan örnekleme dışında CVS ve amniosentez genetik tanı için yapılan girişimlerdir. Korion frondosum gebeliğin 9. haftasından itibaren ultrasonografik olarak görünür hale geldiği için CVS'in en erken 9. haftadan itibaren yapılabilmesi imkan dahilinde girmektedir. Amniotik kese gebeliğin 6. haftasından sonra görünür hale geldiğine göre erken amniosentez (EAS) 7. gebelik haftasında yapılabilir olmaktadır. Bu noktada birinci trimestir tanı yöntemi olarak CVS ve EAS arasında hangi gebelik haftasında hangi işlemin öncelikli olarak yapılması tartışması karşımıza çıkmaktadır. Girişim zamanı ve yöntem önceliğinin saptanmasında girişimlerin komplikasyonları belirleyici olmaktadır.

Gebeliğin 10. haftasından önce yapılan CVS'lerde fetal kayıp riski ve limb reduction defekt oluşma riskinde artış olması CVS girişimlerinin gebeliğin 11. haftasından sonra yapılması hususunda uzlaşma sağlamıştır. Diğer taraftan 12. gebelik haftasından önce yapılan erken AS'de fetal kayıp riski yanında hücre kültürü üremesinde yetersizlik olduğundan bu girişimin de 12. gebelik haftasından sonra yapılması kabul görmüştür. Geline bu noktada CVS ile EAS arasında hangisinin tercih edilmesi gerektiği sorusu ortaya çıkmıştır.

Gebeliğin 1. trimestirde yapılan CVS'in kendine özgü iki önemli sorunu bulunmaktadır. Bunlardan birincisi hücre kültürü üremesi sonrasında %1-3 arasında bir oranda plasental mozaizm görülmesidir. Bu sonuç tanı için ikinci bir girişim (AS ya da FBS) yapılmasını gündeme getirmektedir. Böyle bir durumda gebe için sıkıntı artmakta ve aynı zamanda girişimlere bağlı fetal kayıp riski de artmaktadır. Diğer sorun limb reduction defekt oluşma ihtimalidir. Her ne kadar bu olasılık çok yüksek değilse de düşünülmesi gereken bir husus ol-

maktadır. Bu nedenlerden dolayı gebeliğin 12. haftasından sonra CVS yerine EAS yapılmıştır. CVS ve EAS girişimlerine bağlı olarak oluşan fetal kayıp riski oranına bakıldığında çeşitli çalışmalarda farklı oranlar olmasına karşın genel olarak EAS olgularında fetal kayıp riskinin arttığı saptanmıştır. Aynı zamanda talipes ekinovarus (%1.63) ve neonatal dönemde RDS/pnömoni insidensinde de artış saptanmıştır.

Eğer yapılacak antenatal tanı için CVS ve EAS'nin özel bir yeri yok ise sadece fetal karyotip tayini yapılacaksa birinci trimesterde iki girişimin birbirine üstün tarafı bulunmaktadır. Diğer taraftan erken girişimler yerine midtrimester amniosentez tercih edildiğinde doğal seleksiyona da fırsat verilmiş olacaktır. Erken AS'de mevcut olan artmış olan fetal kayıp ve talipes oranı mid-trimester amniosentezde azalmaktadır. Fetal kayıp oranı %1 düzeyine düşmektedir. Ancak diğer oluşması muhtemel komplikasyonlar ile birlikte neonatal RDS/pnömoni riskinde değişim olmamaktadır.

Sonuç olarak, genetik tanı amaçlı girişim seçimi ve zamanlamasını etkileyen en önemli etkenin girişimin gebelik haftasına göre oluşturabileceği komplikasyonlardır. Aynı zamanda hastanın başvuru gebelik haftası da girişim seçimi konusunda yönlendirici olmaktadır. Komplikasyonsuz hiç bir işlem bulunmamaktadır. Bu husus göz önüne alındığında hastanın bulunduğu gebelik haftasına göre girişimin muhtemel sonuçları değerlendirmek suretiyle hasta için en az riski olan girişimin seçilmesi gereği ortaya çıkmaktadır. Girişim risklerinin en aza indirilmesinde hekim deneyimi de çok önemli olduğuna göre, hekim hastaya yaklaşırken kendi deneyimini göz önüne almalı ve en iyi bildiği tekniği uygulanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Fucsh F, Riis P: Antenatal sex determination. *Nature* 177: 330 1956
2. Jeffcoate TNA, Fliegner JHR, Russel SH, et al : Diagnosis of adrenogenital syndrome before birth. *Lancet* 2: 553 1965
3. Steele MW, Breg WR Jr: Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1: 383 1966
4. Valenti C, Schutta EJ, Kehaty T: Prenatal diagnosis of Down's syndrome. *Lancet* 2:220 1968 Letter
5. Ager RP, Oliver RW. In The risks of mid-trimester amniocentesis, being a comparative, analytical review of the major clinical studies. Salford 197 p 1986
6. Sebire NJ,Kaisenberg C von, Nicolaides KH: Diagnostic techniques. In Snijders RJM, Nicolaides KH .Eds, Ultrasound markers for fetal chromosomal defects. London, The Parthenon Publishing Group, 157-170 1996
7. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B: Randomised controlled trail of genetic amniocentesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1: 1287-1293 1986
8. Holzgreve W,Westendrop J, Tercanlı S: First trimester ultrasound. In Evans MI ed Reproductive risks and prenatal diagnosis. California, Appleton&lange, 122-1992
9. Kennerknecht I, Bauer-Aubele S, Grab D, et al: Fisrt trimester amniocentesis between the seventh and 13 th weeks; Evaluation of the earliest possible genetic diagnosis. *Prenat Diagn* 12:595 1992
10. Elejalde BR, Elejalde MM, Acuna JM et al: Prospective study of amniocentesis performed between 9 and 16 weeks of gestation; Its feasibility, risks, complications and use in early genetic prenatal diagnosis. *Am J Med Genet* 35: 188 1990
11. Penso CA, Sandstorm MM, Garber MF, et al: Early amniocentesis; Report of 407 cases with neonatal follow-up. *Obstet Gynecol* 76: 1032 1990
12. Hanson FW, Tennant F, Hune S et al: Early amniocentesis: Outcome, risks and technical problems at < 12.8 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 166: 1707 1992
13. Henry GP, Miller WA: Early amniocentesis. *J Reprod Med* 37:396 1992
14. Nicolaides KH, Brizot M, Patel F, Snijders RJ: Comparison of Chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet* 344: 435-439 1994
15. The Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) group: Randomise trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 351: 242-248 1998
16. Eiben B, Hammans W, Goebel R, Epplen JT: Safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. *Lancet* 351: 1435 1998
17. NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group: Mid-trimester amniocentesis for prenatal diagnosis, safety and accuracy *JAMA* 236:1471 1976
18. Romero R, Gonçaves LF, Ghezzi F, Gomez R, Cohen J, Mazor M: Amniocentesis. In Fleicher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds Sonography in Obstetrics and Gynecology, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p: 629-642 1996
19. Ron M,Cohen T, Yaffe H et al: The clinical significance of blood- contaminated midtrimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 61: 43 1982
20. Tabor A, Jerne D,Bock JE: Incidence of rhesus immunization after genetic amniocentesis. *British Med J* 293 : 533-536 1986
21. Zipursky A, Pollock J, Chown B, Israes LG: Transplacental fetal haemorrhage afetr placental injury during delivery or amniocentesis. *Lancet* II:493-498 1963
22. Lele AS, Carmody PJ, Hurd ME, et al: Feto-maternal bleeding foolowing diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 60: 60 1982
23. Mennuti MT, Brummond W, Cromleholme WR et al: Fetal-maternal bleeding associated with genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 55: 48-54 1980
24. Dodgson J, Martin J, Boswel J, et al: Probable amniotic fluid embolism precipitated by amniocentesis and treated by exchange transfusion. *Br Med J* 294: 1322 1982
25. Crane JP: Genetic amniocentesis. In : Studd J (ed) Progress in Obstetrics and Gynaecology. Churchill Livinstone, Edinburgh P 34-46 1983
26. Gray DJ Robinson H, Malone J, et al: Adverse outcome in pregnancy folowing amniotic fluid isolation of ureaplasma urealyticum. *Prenat Diagn* 12:111-117 1992
27. Sundberg K, J Bang, Smidt-Jensen S, Brocks V, et al: Randomise study of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 350: 696-703 1997
28. Chayen S: Ed An assesment of hazards of amniocentesis. Report to the Medical Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 85: 1 1978
29. Pandya PP, Snijders RJ, Psara N, Hilbert L,Nicolaides KH: The prevelance of non-viable pregnancy at 10-13 weeks gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7: 170-173 1996
30. Shalev E, Weiner E, Yanai N , et al: Comparison of first trimester transvaginal amniocentesis with chorionic villus sampling and mid trimester amniocentesis. *Prenat Diagn* 14: 279 1994

31. King CR, Prescott G, Pernol M: Significance of meconium in midtrimester diagnostic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 132: 667 1978
32. Hahnemann N, Mohr J: Genetic diagnosis in the embryo by means of biopsy from extra embryonic membranes. *Bull Eur Soc Hum Genet* 2: 23 1968
33. Kazy Z, Rozovsky I, Bakhaev V: Chorion biopsy in early pregnancy; A method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. *Prenat Diagn* 2: 39-45 1982
34. Young SR, Shipley CF, Wade RV, et al: Single-center comparison of result of 1000 prenatal diagnosis with chorionic villus sampling of diagnosis with amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 165: 255-263 1991
35. Brambati B, Oldrini A, Lanzani A: Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling; Efficiency and risk evaluation of 2411 cases. *Am J Med Genet* 35: 160-164 1990
36. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, et al: Randomize comparison of amniocentesis and transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 340: 1237 1992
37. Boehm FH, Crane JP: Sonographically guided chorionic villus sampling. In Fleicher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds *Sonography in Obstetrics and Gynecology*, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p 622-628 1996
38. MRC Working Party on the evolution of CVS: Medical research council European trial of chorion villus samplig. *Lancet* 337: 1491-1499 1991
39. Shulman LP, Sherman E, Phillip OP et al : Amniocentesis performed at 14 Weeks' gestation or earlier: Comparison with first trimester transabdominal chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 83: 543 -548 1994
40. Halliday JL, Lumley J, Sheffield LJ, Robinson HP, et al: Importance of complet follow-up of spontaneous fetal loss after amniocentesis and chorion villus sampling: *Lancet* 340: 886-890 1992
41. Firth HV, Body PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ, et al: Severe limb abnormalitiess after chorion villous sampling at 56-66 day's gestation. *Lancet* 337: 762-763 1991
42. Firth HV, Body PA, Chamberlain P, MacKenzie IZ et al: Analysis of limb reduction defects in babies exposed to chorion villus sampling. *Lancet* 343 : 1069-1071 1994
43. Silverman NS, Wapner RJ: Chorionic villus sampling. In Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA (Eds) *Prenatal Diagnosis and screening*. Churchill Livingstone, London, First ed. P : 25 -39 1992
44. Johnson A, Wapner RJ, Davis GH, et al: Mosaicism in chorionic villus sampling. An association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 75: 573-580 1990
45. Plouffe L, Donahue J: Techniques for early diagnosis of the abnormal fetus. *Clinic In Perinatol* 21:723 -742 1994
46. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F: A new procedure for blood sampling in utero; Preliminary results of fifty-three cases. *Am J Obstet Gynecol* 146: 985-986 1983
47. Bang J, Bock JE, Trolle D: Ultrasound-guided fetal intravenous transfusion for severe rhesus haemolytic disease. *Br Med J* 284: 373-374 1982
48. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S: Ultrasound guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal wellbeing. *Lancet* 1:1065-1067 1986
49. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P: Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation indication. *Br J Obstet Gynaecol* 98: 892-897 1991
50. Ghidini A, Sepulveda W, Lockwood CJ, Romero R: Complication of fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 168: 1339-1344 1993
51. Ghidini A, Munoz H, Romero R: Fetal blood sampling. In Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds *Sonography in Obstetrics and Gynecology*, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p 659-685 1996