

Amniyosentez ve Kordosentez ile Prenatal Tanı: 181 Olgunun Değerlendirilmesi

Melih Atahan Güven¹, Serdar Ceylaner²

¹ Kabramanmaraş Sütçüimam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Kabramanmaraş

² Zekai Tabir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genetik Merkezi, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı 2002 ve 2004 yılı boyunca kliniğimizde uygulanan amniyosentez ve kordosentez sonuçlarının değerlendirilmesidir.

Yöntem: 2002 ve 2004 yıllarında üçlü test yüksek risk ($\geq 1/270$), ileri maternal yaş (≥ 35), ultrasonografide anomali izlenmesi ve diğer sebeplerle uygulanan karyotip tayini amaçlı girişimsel işlemler değerlendirildi. Gebeliğin 16-21. haftaları arasında uygulanan 150 amniyosentez ve 19-28. gebelik haftaları arasında uygulanan 31 kordosentez olgusunun yer aldığı, toplam 181 hastanın verileri retrospektif olarak değerlendirildi.

Bulgular: Gerçekleştirilen 153 amniyosentez girişiminden, 150'sinde doku kültürü başarılı oldu. Amniyosentez için kültürde başarı oranımız %98 idi. 31 kordosentez girişimimizin tümünde kültürde üreme başarısı sağlandı. Girişimsel işlemin uygulandığı ve üreme sağlanan olgularımızda kromozom anomali oranı %3.8 idi (7/181). Karyotip tayini amaçlı yapılan girişimsel işlemlerde endikasyon olarak en büyük dilimi, üçlü testte yüksek risk çıkan grup oluşturdu. Üçlü testte yüksek risk tespit edilen 78 (%43) olguya, karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem uygulandı ve 3 (%3.8) olguda kromozom anomalisi izlendi. Sadece ileri maternal yaş sebebiyle değerlendirilen 49 (%27) olguya karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem uygulanmasına rağmen, hiçbir olguda kromozom anomalisi izlenmedi. Ultrasonografide anomali/ anomaliler izlenen 23 (%12) olgunun değerlendirilmesinde, 3 (%13) kromozom anomalisi tespit edildi. Girişimsel işlemin uygulandığı diğer 31 (%18) olgudan, sadece birinde (%3.2) kromozom anomalisi izlendi.

Sonuç: Geriye dönük olarak incelediğimiz ilk karyotipleme serimizde kültür üretme başarı oranımız %98 idi. Girişimsel işlemlere bağlı fetal kayıp izlenmedi. Ultrasonografide anomali izlenen tüm olgulara prenatal tanı uygulanması ve üçlü test sonucunda düşük risk saptanan hastalara, ilerleyen haftalarda detaylı ultrasonografi yapılması kromozom anomalilerinin yakalanmasına yardımcı olmaktadır.

Anahtar kelimeler: Amniyosentez, Kordosentez, Fetal karyotip, Kromozom anomalisi.

PRENATAL DIAGNOSES WITH AMNIOCENTESIS AND CORDOCENTESIS: EVALUATION OF 181 CASES

Aim: The aim of this study was to evaluate the results of invasive prenatal diagnostic procedures, amniocentesis and cordocentesis, performed in our clinic during 2002 and 2004.

Methods: Prenatal invasive diagnostic procedures were performed during 2002 and 2004 period of time due to high risk in triple screening test ($\geq 1/270$), advanced maternal age (≥ 35), anomaly detection during obstetric ultrasonography, and other indications were evaluated. Retrospectively, 150 cases (16-21 weeks), 31 cases (19-21 weeks) that were evaluated by amniocentesis and cordocentesis, respectively.

Results: Tissue cultures were successful in 150 of 153 cases (%98) evaluated by amniocentesis and %100 successful in all of 31 cordocentesis. Chromosomal abnormality rate was 3.8% (7/181) in all cases with successful cultures. The largest group of indications was high risk in triple screening test (78/ 181) in which the percentage of chromosomal abnormalities was 3.8% (3/78).

There was no chromosomal abnormality detected in 49 (%27) cases with the indication of only advanced maternal age. In the evaluation of 23 (%12) cases with ultrasound abnormalities, 3 cases (13%) were detected with chromosomal abnormalities. Pregnant women presented with other indications (%18) in whom only one of 31 cases (3.2%) was chromosomal anomaly.

Conclusion: The rate of producing a successful tissue culture was %98 in our first retrospective study on fetal karyotype. There was no fetal loss in respect to the invasive procedure. Prenatal diagnosis must be performed in all cases with ultrasound abnormalities. Cases with low risk in triple screening test should be evaluated

Keywords: Amniocentesis, Cordocentesis, Fetal karyotype, Chromosomal abnormalities.

Giriş

Prenatal tanıda kullanılan girişimsel işlemler sayesinde, fetal karyotip hakkında bilgi sahibi olabilmek mümkün olmuştur. Amniyosentez ilk olarak 1950 yılında cinsiyet belirlenmesi amacı ile uygulanmış, klinik pratiğe ise 1966 yılında fetal hücrelerden karyotip tayini yapılmasıyla girmiştir.¹ Son 30 yılda amniyosentez için en sık endikasyon, ileri yaş gebeliği olmuştur. Bu endikasyon dışında amniyosentez, DNA analizine (hemoglobinopatiler gibi) bağlı hastalıkların tanısında, enzimatik analiz tayininde (metabolik hastalıkların tanısında) ve PCR (Polymerase Chain Reaction) ile konjenital enfeksiyonların tespit edilmesinde kullanılmaktadır. Bu zamana kadar yapılan çok merkezli çalışmalar; ikinci trimester amniyosentezin anne ve fetus için güvenilirliğini göstermiştir.²⁻⁴ Son on yılda tarama testlerinin çok yaygın bir biçimde kullanılması ve kromozom anomalilerinin tanısı için ultrasonografi ile değerlendirmenin yaygınlaşması, amniyosenteze olan talebin artmasına neden olmuştur.

Kordosentez; ilk olarak 1984 yılında ultrasonografi eşliğinde uygulanmasını takiben, seksenli yılların sonuna doğru fetal kanın; asfiksi, karyotip tayini ve enfeksiyonun tespit edilmesinde kullanılması ile pratiğe girmiştir.^{5,6} Problemlerle gebeliklerde girişimsel prosedüre bağlı fetal mortalitenin daha yüksek olabildiği bilinmekle beraber, genel ortalamanın %1-2 olduğu kabul edilmektedir.^{7,8}

Bu çalışmada, 2002 ve 2004 yıllarında kliniğimizde karyotip tayini amaçlı yapılan girişimsel işlemlere ait sonuçları değerlendirilmiştir.

Yöntem

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi, Obstetri Kliniğinde, prenatal tanı amaçlı

amniyosentez, kordosentez ile karyotip tayini yapılan 183 gebe retrospektif olarak; girişim endikasyonları, fetal prognoz, hücre kültürü başarısı ve genetik sonuçlar yönünden değerlendirmeye alındı. Tüm olgulara ve eşlerine girişim öncesi, prosedürün tekniği ve olası komplikasyonları hakkında önce sözlü bilgi verildi. Girişimi kabul eden çiftlerden, uygulamaya geçmeden önce yazılı onay formu alındı. Bütün hastalar işlem öncesi genel kan biyokimyası, hepatit portörlüğü, Rh uyumsuzluğu yönünden değerlendirildi. Tüm girişimsel işlemler tek bir operatör tarafından gerçekleştirildi (M.A.G). Girişimlerde ALOKA 4000 Prosound Model (Aloka Co., Ltd., Tokyo) 3.5 MHz transabdominal prob kullanıldı. Sistemik, detaylı ultrasonografi değerlendirmesi ve plasenta lokalizasyonunu takiben, 16-21. gebelik haftalarında, 20-21 G iğneyle, plasentadan uzak alandan, klasik amniyosentez kurallarına uyularak hafta başına 1 ml amnion sıvısı alındı.^{9,10} Girişimi takip eden iki hafta içinde meydana gelen fetal kayıp, işleme ait komplikasyon olarak değerlendirildi. Kordosentez, gebeliğin 19-28. haftaları arasında plasentanın lokalizasyonuna bağlı olarak serbest kordondan veya kordonun plasentaya giriş noktasının 1-2 cm uzağından 20-21 G iğne ile 0.5 cc heparinin bulunduğu enjektöre 2 cc fetal kan alınması ile yapıldı.¹¹

Üçlü test değerlendirilmesi; 15-20. gebelik haftaları arasında maternal kanda AFP, HCG, Östriol düzeylerinin ölçülmesiyle yapıldı. Fetusün gestasyonel haftasının değerlendirilmesi için biparietal çap ölçümü yapıldı. Down sendromu bebek doğurma riski $\geq 1/270$ 'den olan gebelere, gebelik haftasına ve/veya plasenta lokalizasyonuna bağlı olarak karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem uygulandı.

Amnion sıvısının ve fetal kanın sitogenetik değerlendirilmesi için materyal, İntergen-Ankara genetik laboratuvarına gönderildi. Amniyotik sıvılar flask tekniği ile çalışılırken, kordosentezler RPMI medyum içinde klasik metodlar ile kültüre edildi. Tüm olgularda kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizliklerin değerlendirilmesi amacı ile en az 20 metafaz plağı görüntü analiz sistemi kullanılarak incelendi.

Bulgular

Amniyosentez, kordosentez olgularının endikasyonları ve girişimsel işlemin yapıldığı olguların ortalama gebelik haftası, yaşı Tablo 1'de gösterildi. Amniyosentez yapılan 153 olgunun üçünde eski kanama ve buna bağlı enfeksiyon nedeni ile sonuç alınmadı ve 150 olgu değerlendirmeye alındı. Karyotip sonucu verebilme oranı %98 (150/153) olarak bulundu. Kordosentez uygulanan tüm olgularda (n:31) hücre kültürleri başarılı oldu. Girişimsel işlemin yapıldığı hiçbir olguda girişime bağlı komplikasyon (fetal kayıp) gelişmedi. Tüm serimizde kromozom anomalisi oranı %3.8 idi (7/181). Kromozom anomalisi izlenen olguların; dördü kordosentez (4/31, %12.9), üçü amniyosentez (3/150, %2) ile tespit edildi.

Üçlü testte yüksek risk, amniyosentez olguları içinde en sık karşılaşılan endikasyondur. Test sonucuyla toplam 78 (%43) olguya karyotip tayini amaçlı girişimsel işlem uygulandı ve 3 (%3.8) olguda kromozom anomalisi izlendi. Yetmiş sekiz olgudan 10 tanesinde üçlü testte yüksek riske ek olarak yaş riski de mevcuttu. Bu 10 olgunun hiçbirinde kromozom anomalisi izlenmedi.

Sadece ileri maternal yaş (35-46) sebebiyle değerlendirilen 49 (%27) olguya girişimsel işlem uygulandı. Hiçbir olguda kromozom düzensizliği izlenmedi.

Ultrasonografide anomali/anomaliler izlenen 23 (%12) olguların değerlendirilmesinde, 3 (%13) kromozom anomalisi tespit edildi.

Girişimsel işlemin uygulandığı diğer sebepli 31 olgudan, sadece birinde (%3.2) kromozom anomalisi izlendi. Kromozom anomalisi saptanan olgunun (trisomi 21); gebeliğin 17. haftasında yapılan üçlü testte yüksek risk saptanmamakla beraber (1/540), 22. gebelik haftasında kısa femur, humerus ve artmış nukal ödem (6.1 mm) saptandı.

Diğer sebeple girişimsel işlem uygulanan hastaların dağılımı Tablo 2'de gösterildi.

Kromozom anomalisi saptanan olgular ailelerin istemi ile sonlandırıldı. Bu olguların özellikleri Tablo 3'te gösterildi.

Tartışma

Amniyosentez, pratikte en sık uygulanan ve bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Karyotip tayini amaçlı amniyosentez sıklıkla 16-20. gebelik haftaları arasında uygulanmaktadır. Bu dönemde uygulanan amniyosentez ile girişime bağlı fetal kayıp oranının, amniyosentez yapılmayan gruba göre %1 oranında artı risk getirdiği gösterilmiştir.⁴ Toplam 150 amniyosentez, 31 kordosentez olgularının tek bir operatör tarafından değerlendirildiği çalışmamızda girişime bağlı fetal kayıp izlenmedi.

Tüm amniyosentez olguları değerlendirildiğinde, 153 olgudan sadece 3'ünde kültür başarısızlığı ortaya çıktı. Fetal hücrelerde elde ettiğimiz kültür

Tablo 1. Amniyosentez ve kordosentez uygulanan olguların endikasyonları, ortalama gebelik haftası ve yaşları.

	Endikasyon	Yüksek riskli üçlü test	İleri maternal yaş	Ultrasonografide izlenen anomali/ anomaliler	Diğer sebepler
N - %	69 (%88)	48 (%98)	11 (%48)	22 (%71)	
Amniyosentez	Ortalama gebelik haftası	17.7±1.8	16.7±0.5	18.3±2.4	19.7±3.1
	Ortalama yaş	30.9±3.2	37.6±1.8	23.7±2.8	29.3±1.9
N - %	9 (%12)	1 (%2)	12 (%52)	9 (%29)	
Kordosentez	Ortalama gebelik haftası	20.7±1.1	23	24.5±1.9	24.1±2.8
	Ortalama yaş	25.7±2.2	36	25.7±3.4	25.4±2.1

Tablo 2. Diğer sebeplerle girişimsel işlem uygulanan olguların dağılımı.

Endikasyon	US'de birden fazla kromozom anomalisi belirticinin bulunması	Tr 18 riskinin 1≥270'den büyük çıkması	İzole VM	Tx Ig M yüksekliği + avidite testinin sonuç vermemesi	Tr 21 sendromlu bebek öyküsü	İkili test riskinin 1≥270'den büyük çıkması	Ciddi IUGR	İkinci trimestırda artmış nukal ödem	Toplam
AS uygulanan olgular	9	3	1	4	2	3	0	0	22
KS uygulanan olgular	2	0	4	0	0	0	2	1	9
Toplam	11	3	5	4	2	3	2	1	31

AS: Amniyosentez, KS: Kordosentez, US: Ultrasonografi, VM: Ventriküloomegali, Tx: Toksoplazma, Tr: Trisomi, İkili test: PAPP-A + HCG'nin maternal yaş ve nukal kalınlık ile kombinasyonu, IUGR: İntrauterin gelişme kısıtlanması

başarısı %98 idi. Elde ettiğimiz başarı oranı Cengizozğlu ve ark.'nın¹² elde ettiği %99'luk sonuç ile örtüşmekteydi. Yayla ve ark.'nın¹³ çalışmalarında düşük kültür başarısının sebebi olarak gösterdiği örneklerin kontaminasyonu, serimizde de üreme olmayan olgularda en önemli sebepti.

Tüm girişimsel işlemlerin değerlendirildiği 181 olgudan elde edilen %3.2'lik (n:7) kromozom anomalisi oranı, Yayla ve ark., Başaran ve ark.'nın^{12,14} elde ettiği sonuçları ile uyumluydu. Serimizde tespit edilen kromozom anomalilerinin; dördü kordosentez (4/31, %12.9), üçü amniyosentez (3/150, %2) ile elde edildi. Girişimsel işlemlerde elde ettiğimiz bu kromozom bozukluğu oranları, Yazıcıoğlu ve ark.'nın¹⁵ yakın zamanda gerçekleştirdikleri ve kromozom anomalisi oranını; amniyosentez grubunda %5.8, kordosentez grubunda ise %15.25 buldukları çalışma ile kısmi benzerlikler göstermekteydi.

İkinci trimestırda detaylı ultrasonografik inceleme ile fetal anomalilerin tanısı yapılabilmektedir. Ultrasonografi ile fetal anomalisi saptadığımız 23 olgunun üçünde kromozom anomalisi tespit edildi (%13). Elde ettiğimiz bu oran literatürde belirtilen %8.7-27.1 oranlar içinde yer almaktaydı.^{13,16}

Maternal serum biyokimyasal tarama testi (üçlü test) gebeliğin 15-20. haftaları arasında maternal serumda bulunan ve anne-fetüs ünitesi tarafından salgılanan bazı biyokimyasal belirteçlere dayanılarak yapılan testler olup, Down sendromu için %5'lik

hata payı ile %60 duyarlılıktadır.¹⁷ Otuzbeş yaştan büyük gebelere prenatal tanı amaçlı girişimsel işlem uygulandığında Down sendromlu olguların %25-40'ına tanı konulabilmektedir.¹⁸ Singh ve ark. ise ikinci trimestırda yapılan üçlü tarama testinin ileri anne yaşı olgularında Down sendromu için duyarlılığını, %0.8'lik hata payı ile %92.3 olarak vermişlerdir.¹⁹

Serimizde, sadece ileri maternal yaş sebebiyle girişimsel işlem uygulanan 49 olgunun hiçbirinde kromozom anomalisi tespit edilmedi. Ek olarak, üçlü testte Down sendromu riski yüksek çıkan ve yaş riski olan 10 olgunun da karyotipi normaldi. Taner ve ark.'nın 359 ileri yaş gebeliğinde amniyosentez sonuçlarını değerlendirdiği çalışmada, Down sendromu riskini %1.11, kromozom anomalisi riskini ise %5.84 bulmuşlardır.²⁰ Çalışmamızda, sadece ileri maternal yaş grubunda yer alan ve ileri maternal yaş + riskli üçlü test içeren olgularda da kromozom anormallğine rastlanmamış olması, vaka sayımızın azlığı ile açıklanabilir.

Diğer sebeple girişimsel işlem uyguladığımız olgulardan; gebeliğin 22. haftasında kısa femur, kısa humerus ve artmış nukal ödem (6.1 mm) tespit edilen olguda, kordosentez sonucunun Down sendromu olarak belirlenmesine rağmen olgunun gebeliğin 17. haftasında yapılan üçlü test riskinin 1/540 olması, kanımızca gebeliğin ilerleyen döneminde yapılacak olan genetik ultrasonografinin önemini göstermektedir.

Tablo 3. Amniyosentez ve kordosentez uygulanan ve kromozom anomalisi saptanan olguların özellikleri.

Karyotip	Yaş	Endikasyon	Uygulanan girişimsel işlem ve haftası	Ultrasonografik özellikler	Prognoz
47, XX, +21 (Regüler tipte Down sendromu)	35	Üçlü test riski 1/564, ultrasonografide kromozom anomalisi olasılığını arttıran belirteçler	Kordosentez - 22	Kısa femur ve humerus, artmış nukal ödem	Sonlandırıldı
47, XX, +21 (Regüler tipte Down sendromu)	30	Üçlü testte 1/20 riskinin saptanması	Amniyosentez - 18	Hafif tipte ekojenik barsak	Sonlandırıldı
47, XX, +21 (Regüler tipte Down sendromu)	28	Üçlü testte 1/140 riskinin saptanması	Amniyosentez - 17	Yok	Sonlandırıldı
46, XX, der (15) add (8qter_8q21.2:15 pter_15qter)mat (Parsiyel trizomi 8q)	23	Üçlü testte 1/160 riskinin saptanması	Kordosentez - 23	Yok	Sonlandırıldı
47, XY, +13	30	Ultrasonografide anomalilerin izlenmesi	Amniyosentez - 19	DWM, KKA, Ebstein anomalisi, hiperekojen iri böbrekler, polidaktili	Sonlandırıldı
47, XY, +13	27	Ultrasonografide anomalilerin izlenmesi	Kordosentez - 28	DWM, Hipoplastik sol kalp	Sonlandırıldı
47, XY, +18	42	Ultrasonografide anomalilerin izlenmesi	Kordosentez - 26	DWM, Hipoplastik sol kalp, ventriküler septal defekt	Sonlandırıldı

DWM: Dandy-Walker malformasyonu, **KKA:** Korpus kollozum agenezisi

Sonuç

Ultrasonografide anomali izlenen tüm olgulara prenatal tanı uygulanmalıdır. Üçlü test sonucunda düşük risk saptanan hastalara, ilerleyen haftalarda detaylı ultrasonografi yapılmalı ve kromozom anomalisi belirteç/belirteçleri aranmalıdır.

Kaynaklar

1. Steele MW, Breg WR. Chromosome analysis of human amniotic fluid cells. *Lancet* 1966; 1: 383-6.
2. NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group. Midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236: 1471-6.
3. Simpson NE, Dallaire L, Miller JR, Siminovich L, Hamerton JL, Miller J. Prenatal diagnosis of genetic disease in Canada: report of a collaborative study. *Can Med Assoc J* 1976; 115: 739-48.
4. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Petersen B. Randomized controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1:1287-93.
5. Hobbins J, Grannum PA, Romero R, Reece EA, Mahoney MJ. Percutaneous umbilical blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 1-6.
6. Nicolaides KH, Soothill PW, Rodeck CH, Campbell S. Ultrasound guided sampling of umbilical cord and placental blood to assess fetal well-being. *Lancet* 1986; 1: 1065-7.
7. Daffos F, Capella-Pavlovsky M, Forestier F. Fetal blood sampling during pregnancy with use of a needle guided by ultrasound: A study of 606 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 153: 655-60.
8. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; 98: 892-7.
9. Drugan A, Johnson MP, Evans MI. Amniocentesis. In: Evans MI (ed). Reproductive risks and prenatal diagnosis. Connecticut, Appleton Lange, 1992: 191-200.
10. Şen C. Amniyosentez ve koryon villus örnekleme. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 2: 55-8.
11. Altınyurt S. Koryon villus örnekleme. Amniyosentez ve kordosentez. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji Obstetrik* 2002; 4: 303-5.
12. Cengizoğlu B, Karageyim Y, Kars B, Altundağ M, Turan C, Ünal O. Üç yıllık dönemdeki amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 1: 14-7.
13. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, Alp N. Amniyosentez ve kordosentez ile fetal karyotip tayini: 250 olguda sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi* 1999; 7: 255-8.
14. Başaran S, Karaman B, Aydın K, Yüksel A. Amniyotik sıvı, trofoblast dokusu ve fetal kan örneğinde sitogenetik incelemeler: 527 olguluk seri sonuçları. *Jinekolojik Obstetrik Dergisi* 1992; 6: 81-9.
15. Yazıcıoğlu H.F, 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.

16. Dallaire L, Michaud J, Melankon SB, Potier M, Lambert M. Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the second trimester of pregnancy. Their characterization and delination of defects in pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 1991; 11: 629-35.
17. Ross HL, Elias S. Maternal serum screening for fetal genetic disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1997; 24: 33-47.
18. Yagel S, Anteby Ey, Hochner-Celnikier D, Ariel I, Chaap T, Neriah ZB. The role of midtrimester targeted fetal organ screening combined with the triple test and maternal age in the diagnosis of trisomy 21: A retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 40-5.
19. Bahado-Singh R, Shahabi S, Karaca M, Mahoney MJ, Cole L, Oz UA. The comprehensive midtrimester test: high-sensitivity Down syndrome test. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 186: 803-8.
20. Taner CE, Altınbaşoğlu FH, Özkirişçi FS, İmren A, Büyüktosun C, Özgenç Y, Derin G. İleri maternal yaş gebeliklerinde amniyosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi* 2002; 4: 336-9.