

T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

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

UZMANLIK TEZİ

Dr. FARIDA SHODIEVA - IBRAGIMOVA

Tez Danışmanı: Prof. Dr. SEYFETTİN ULUDAĞ

İSTANBUL 2009

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	2
ÖNSÖZ	3
GİRİŞ	4
GENEL BİLGİLER	6
I. AMNİOSENTEZ	6
A) Tanım ve tarihçe	6
B) Amniosentez endikasyonları	9
C) Amniosentez tekniği	11
D) Amniosentez komplikasyonları	12
II. KORİYON VİLLUS BİOPSİSİ (CVS)	19
A) Tanım ve tarihçe	19
B) CVS Endikasyonları	20
C) Koryon Villus Örneklemesinin Tekniği	21
D) CVS Komplikasyonları.....	22
III. FETAL KAN ÖRNEKLEMESİ (FBS)/KORDOSENTEZ	25
A) Tanım ve tarihçe	25
B) FBS Endikasyonları	25
C) Kordosentez Tekniği.....	26
D) FBS Komplikasyonları	27
GEREÇ ve YÖNTEM	30
BULGULAR	33
TARTIŞMA	42
SONUÇ	47
ÖZET	49
İNGİLİZCE ÖZET- ABSTRACT	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
KAYNAKLAR	52

ÖNSÖZ

Kadın hastalıkları ve doğum asistanlığım süresince sonsuz tecrübe ve fikirlerinden yararlandığım, yetişmemde büyük emeği olan, Tezimi yöneten ve yazımında katkılarını esirgemeyen Hocam ve Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Seyfettin Uludağ'a, teşekkür ederim.

Ayrıca eğitimime katkıda bulunan hocalarım Prof. Dr. Mehmet Halük İdil'e, Prof. Dr. İsmail Çepni'ye, Doç. Dr. Altay Gezer'e, Doç. Dr. Pelin Öcal'a, Doç. Dr. Ali Benian'a, Uzman Dr. Yavuz Aydın'a teşekkürü borç bilirim.

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum tüm Klinik Hocalarıma ve beraber çalıştığım asistan arkadaşlarıma, ayrıca Dr. Hazel Yumer'e, Dr. Serdar Açıkgöz'e, bana sevgi şevkatini esirgemeyen Semra Erten Ebe'ye (Semra Ablama) ve kliniğimizin tüm ebelerine, bu güne kadar her konuda bana destek olan aileme,

Teşekkür ederim.

Dr.Farida Shodieva - Ibragimova

GİRİŞ

Günümüzde uygulanmakta olan gebelik izleminde, öncelikli olarak fetal anatomi ve daha sonra da olabildiğince fetal genetik yapının normal olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmaktadır.

Prenatal tanıda esas amaç, endikasyon varsa, olabildiğince erken tanıya varmaktır. Böylece fetal genetik yapı, bir başka deyişle fetal karyotip hakkında erken sonuca ulaşmak sureti ile gebeliğin sağlıklı devam etmesi sağlanır. Erken tanı, gebeliğin sonlandırılması durumunda hem bedensel hem de psikolojik sorunların aza indirilmesinde önemli katkılar sağlamaktadır. Yardımla üreme teknikleri esnasında kullanılan yuvalanma öncesi (pre-implantasyon) tanı yöntemleri dışında, sürmekte olan gebeliklerde klasik olarak Koryon Villus Örneklemesi (CVS) ve Amniosentez (AS) genetik erken tanı için uygulanan klasik yöntemlerdir. Bu noktada, CVS veya AS'in en erken hangi gebelik haftasında uygulanabilirliği, her iki yöntemin birbirlerine göre farklılıkları ve fetal komplikasyon oluşturma gibi sorunların irdelenmesi gerekmektedir.

Her yöntemin uygulanabilme zamanı, uygulanma kolaylığı, laboratuvar neticelerinin alınma süresi ve komplikasyonları bakımından birbirlerine göre farklılıkları bulunmaktadır. Uygulanabilme olanağına göre veya bir başka anlamda işlemin başarılı olabilmesi için genetik tanı amaçlı amniosentezin genellikle 15. haftadan sonra 16-18. gebelik haftalarında uygulanması genel kabul görmüştür.

Koriyon frondozum ultrasonografik olarak 9. gebelik haftasında daha iyi görünür hale geldiğinden CVS'nin daha erken gebelik haftalarında yapılabilir. Ancak onuncu gebelik haftasından önce yapılan CVS olgularında oro-mandibular hipogenezi ve ekstremit ucu amputasyonlarının görüldüğü belirlenmiştir. Bu husus günümüzde CVS'in gebeliğin 10. haftasından sonra uygulanması konusunda kabul görmesinin nedeni olmuştur.

Fetal Kan Örneklemesinin (FBS) uygulama zamanı 20-22. gebelik haftalarından sonrasdır. Çünkü fetoskopi kullanılmadan ultrasonografik izlem altında umbilikal damarlardan fetal kan örneğinin alınması ancak ikinci trimester sonuna doğru mümkün olabilmektedir. Bu durumda prenatal tanı için fetal kan örnekleme, koryon villus

örnekleme ve amniosentez sıralamasından sonra gelmek zorunda kalmıştır. Doğal olarak ikinci trimester sonuna doğru başvuran olgularda laboratuvar neticesinin kısa süre içinde alınması nedeniyle ilk düşünülecek girişimin FBS olması gerekmektedir.

Çalışmamızda girişimsel tanı yöntemleri olan CVS, AS ve FBS incelenerek hangi endikasyona göre hangi haftada daha az komplikasyonla girişimsel tanı işlemlerinin yapılabileceği araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

I. AMNİOSENTEZ

A) Tanım ve tarihçe

Amniosentez (AS) bilinen en eski prenatal tanı yöntemidir. Amniotik sıvısı statik bir sıvı olmayıp sürekli yapım ve emilim halinde bulunur. Amniosentez ile genetik tanı; amnios sıvısındaki fetal deri, gastrointestinal ve solunum sistemlerinden dökülmüş olan hücrelerin kültüre edilmesinden sonra karyotiplemenin yapılması esasına dayanmaktadır. Amnios sıvısındaki hücreler fetusun hücreleri ile aynı genetik yapıya sahip olduklarından incelenmeleri fetusun genetik yapısı hakkında bilgi verir. Amniosentez ultrasonografi eşliğinde anne adayının amnios kesesi içerisine giren bir iğne yardımı ile yaklaşık 18-20 ml'lik sıvı alınması demektir. İlk kez AS 1882 yılında fazla olan amnion sıvısının miktarını azaltmak için uygulanmıştır. Daha sonraları ise kan uyuşmazlığı olan çiftlerde bebeğin etkilenme derecesini saptamak için ve erken doğum tehditi olgularında bebeğin akciğer olgunlaşmasının yeterli olup olmadığını değerlendirmek amacıyla kullanım alanı bulmuştur. Bin dokuz yuz elli altı yılında Fucs ve Riis amniosentezle elde edilen fetal hücrelerde “Barr “ cismine bakarak fetal seks tayinini yapmışlardır(1). Metabolik hastalık olarak adrenogenital sendromunun teşhisi ilk defa 1965 yılında amniosentezle konulmuştur(2). Steel ve Breg 1966 yılında amniotik sıvıda fetal karyotip tayinin mümkün olabileceğini göstermişlerdir (3). Takiben Valenti ve arkadaşları tarafından amniosentezle prenatal olarak trizomi 21 tanısı konulmuştur (4). Genetik amaçlı amniosentez önceleri transvaginal yoldan yapılmaktaysa da, takip eden 1960'lı yıllarda transabdominal olarak ‘körlemesine’ yapılmıştır. Amniosentez 1970'li yıllarında başlayarak 1980'li yılların başına kadar statik ultrasonografi yardımıyla, plasenta olmayan bölgelerden yapılmıştır. Günümüzde ise bütün amniosentez işlemleri ultrasonografi kontrolü altında yapılmaktadır. Amniosentez, yapıldığı gebelik haftasına göre isimlendirilmektedir. Gebeliğin 14.

haftasından önce yapılanlara erken amniosentez (EAS), gebeliğin 15-18. haftalarında yapılanlara ise mid-trimester amniosentez (MAS) ismi verilmektedir.

Genetik tanı amaçlı amniosentezin 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 ya da pnömoniye bağlı) % 2.4' ten %5.2'ye kadar değişen oranlarda saptanmıştır(5,6). Konu ile ilgili 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 bildirmişlerdir (5,6).

Tabor ve arkadaşlarının 1986 yılında yayınladıkları randomize kontrollü çalışmada, 4606 düşük riskli gebede 14-20. haftalar arasında amniosentez uygulanmıştır(7). Yapılan araştırmada amniosentez grubunda fetal kayıp riskinin kontrol grubuna göre %1 oranında artmış olduğu bildirilmektedir(7). Fetal kayıp görülen olguların çoğunda anne serumu alfa-feto protein değerinin yüksek olduğu, amniotik sıvıda taze ya da eski kanamanın olduğu ve amniosentez iğnesinin plasentadan geçtiği gözlenmiştir. Ayrıca amniosentez yapılan grupta, respiratuar distres sendromu ve neonatal pnömoni insidansında bir artış olduğu saptanmıştır (7)(Tablo1)

Mid-trimester amniosentez, düşük fetal kayıp riski nedeniyle genetik tanı için kabul görmüştür. Ancak gebenin, birinci trimesterde bebeği hakkında kesin bilgiye sahip olmak istemesi ve ikinci trimesterde gebeliğin sonlandırılmasının hem bedensel hem de ruhsal travmalarını artıracığı düşüncesiyle amniosentezin yapılma zamanı daha erken gebelik haftalarına kaydırılması düşünülmüştür. Böylece erken amniosentez ile mid-trimester amniosentez arasındaki üstünlük ya da farklılıkların neler olabileceği tartışmaları ve araştırmaları başlamıştır.

On dördüncü gebelik haftasından önce yapılan amniosenteze erken amniosentez denilmektedir. Erken amniosentez sitogenetik bilgiye daha önce ulaşmak için uygulamaya başlanmıştır. 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-sölomik boşluk bulunmaktadır (8). Bu bilgilere göre yedinci gebelik haftasından sonra amniosentez yapmak imkan dahiline girmektedir. Kennerknecht ve arkadaşları 1992 yılında terminasyon düşünülen olgularda 7-13. gebelik haftalarında amniosentez yapmışlardır(11-12). Gebelik yaşı 7-10. haftalarda bulunan 55 olgudan 5 cc civarında amniotik sıvı alınmış, bunların %40'ında hücre kültürünün başarısız kaldığı saptanmıştır(11-12). Çalışmada 10. gebelik haftasından sonra alınan 10 cc'lik örneklerde kültür başarısının %100 olduğu belirlenmiştir (9). Hücre kültürü başarısızlığı nedeniyle erken amniosentezde uygulama zamanı 10. gebelik haftasından sonraya kaydırılmıştır. Ancak çalışmalar 10 ile 14. gebelik haftalarında yapılan amniosentezin mid-trimestir amniosenteze göre önemli dezavantajlarının bulunduğunu göstermektedirler. Bunlardan en önemlileri işleme bağlı olarak fetal kayıp riski, talipes ekinovarus deformitesi oranı ve neonatal RDS/pnömoni insidansındaki artışlardır. Elejalde ve arkadaşlarının çalışmasında fetal kayıp oranı %2.5 (10), Penso ve arkadaşlarının çalışmasında %2.3 (11), Hanson ve arkadaşlarının çalışmada % 3.1 (12) ve Henry ve Miller'in çalışmasında 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).

1994 yılında Nicolaides ve arkadaşları tarafından, yapılan randomize kontrollü çalışmada gebeliğin 10-13. haftalarında, fetal kayıp; işlem öncesi vaginal kanaması olan gebelerde daha yüksek oranda olmak üzere EAS grubunda %5.3 olarak tesbit edilmiştir(14). Fetal kayıpların çoğunluğunun işlem sonrası iki hafta içinde olduğu bildirilmektedir. Bu çalışmada diğer çalışmalarla aynı doğrultuda EAS olgularında talipes insidansı %1.63 olarak verilmektedir(14).

Kanada çalışma grubu tarafından 1998'de yapılan araştırmada EAS'de total fetal kayıp riski %7.6, MAS'de ise %5.9 oranında bulunmuştur(15). Aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada talipes ekinovarus oranının EAS'de, MAS'ye göre anlamlı derecede artmış olduğu ve ayrıca işlem sonrası amniotik sızıntı ya da

membran yırtılması oluşumunda, EAS'deki olgularında az bir artışın 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 2)

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

B) Amniosentez endikasyonları

1. İleri anne yaşı: Yaş, AS için kesin bir endikasyon oluşturmaz. Bunun yanısıra AS uygulanması gereken anne yaşı sınırı ile ilgili çeşitli görüşler bulunmaktadır. İleri anne yaşı durumunda doğrudan AS yerine ultrasonografi bulgularıyla beraber üçlü test değerlendirmesi de bir alternatiftir.
2. Daha önce kromozom anomalisi olan bir bebek doğurmuş olmak
3. Anne ya da baba adayında dengeli translokasyon taşıyıcılığı ya da diğer yapısal kromozom kusurlarının olduğunun bilinmesi
4. Yakın akrabalarından birinde kromozom anomalisi (Down sendromu)varlığı
5. Anne ve babada kalıtsal hastalıklar: Bazı kan ya da metabolizma hastalıkları kalıtsal olarak nesilden nesile geçer. Taşıyıcı birey aynı hastalığı taşıyan biriyle evlilik yaptığında çocuklarında da yine ya hastalık ya da taşıyıcılık meydana gelir ve hastalığın nesilden nesile aktarımı bu şekilde devam eder. Özellikle akraba evliliklerinde hem anne hem de baba adayı genetik benzerlikler nedeniyle aynı hastalığı taşıma olasılıkları arttığından, bebeklerinde bu tür hastalıkların ortaya çıkma riski de artar. Ancak akraba evliliği yine de doğrudan AS uygulanması için bir neden teşkil etmez.

6. Daha önce NTD'li bebek doğurma öyküsü ya da anne veya baba adayında NTD olması
7. Biyokimyasal (ikili. üçlü. dördlü) tarama testinde risk saptanması: Biyokimyasal Down sendromu riski yüksek olduğunda bebeğin kromozom analizi için, NTD riski yüksek çıktığında ise amnios sıvısında AFP değerlendirilmesi için AS önerilir.
8. Rutin ya da ayrıntılı ultrasonografide fetusta anomali saptanması: Fetusta saptanan anomaliler sıklıkla (kabaca %30) kromozom anomalisiyle beraber olduklarından AS önerilir.
9. Anne adayında daha önce anomalili bebek doğurmuş olması: Anomalili doğan bebeğin kromozom analizi yapılmış olmasa da tekrarlama riski olduğundan AS önerilir.
10. X kromozomuna bağlı kalıtsal hastalık riski olanlarda bebeğin cinsiyetinin belirlenmesi: Bu tip kalıtsal hastalıklarda bebeğin erkek olması hastalanacağının belirtisi olduğundan, erken gebelikte bebeğin cinsiyetinin belirlenmesi ve erkek olması durumunda gebeliğin sonlandırılması yönünde karar verilebilmesi için AS önerilir. (Duchenne muskuler distrofi ve klasik hemofili gibi erkek cinsiyette ortaya çıkan hastalıkların ise özel yöntemlerle özgün tanısı mümkündür).
11. Tekrarlayan düşükler: Tekrarlayan iki ya da üç düşük sonrası doğan bebeklerde kromozom anomalilerine nispeten sık rastlanmaktadır. Kesin bir endikasyon teşkil etmemekle beraber bu durumlarda AS ile bebeğin kromozom anomalisi açısından değerlendirilmesi uygun olabilir.
12. Anksiyete: Klasik anlamda genetik hastalıklar açısından yüksek riski olmadığı halde taşıdığı bebek konusunda ciddi endişe duyan gebelerde uygulanabilir.
13. RH/RH uyumsuzluğu: Fetusun RH/RH uygunsuzluğunda etkilenme derecesinin (anemi açısından) belirlenmesi amacı ile amniotik sıvıda, delta OD 450 fotoabsorpsiyometri ile bilirubin miktarının ölçülmesi için AS önerilebilir.
14. Baba yaşı: Baba yaşı 42 veya üzerinde olması durumunda AS önerilebilmektedir.
15. Koryon villus örneklemesinde mozaizm saptanması
16. İntraamniyotik enfeksiyon tanısı: AS yaparak intraamniyotik enfeksiyonu klinik

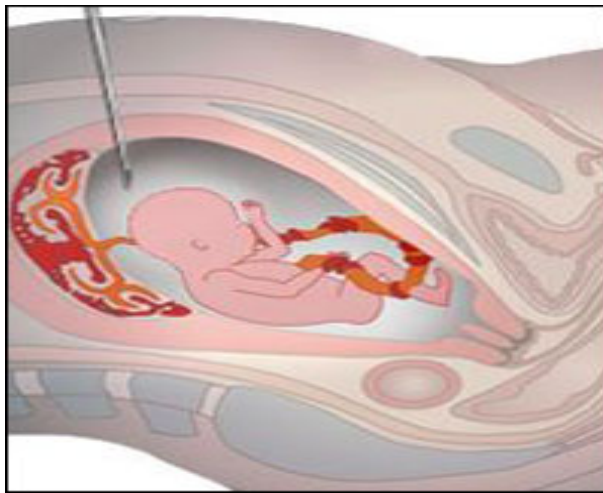
belirti vermeden saptamak ve etkili antibiyoterapisi belirlemek mümkündür. Amniyotik sıvıda gram boyama ve glukoz analizi intraamniyotik enfeksiyonun acil tanısında son yıllarda kullanılmaktadır.

17. Akciğer gelişiminin değerlendirilmesi: Erken doğum riski olan ya da gebeliğin devamının anne ya da bebek açısından risk oluşturduğu durumlarda amnion sıvısından örnek alınarak Lesitin/Sfingomiyelin ya da Fosfatidilgliserol miktarına bakılarak fetal akciğer olgunlaşmasının tamamlanıp tamamlanmadığına karar verilebilir.

C) Amniosentez tekniği

İşlem 9-15 cm uzunluğunda 18-22 “Gauge”(G) spinal iğneler ile veya özel biyopsi iğneleri ile yapılmaktadır. AS öncesi yapılan sonografik bir değerlendirme ile uygun amniotik cep tespit edilmektedir. Girişimin yapılacağı cilt üzeri bölgenin sterilizasyonunu takiben sonografik görüntüleme eşliğinde belirleyen amnion cebine girilmektedir. İğnenin belirlenen cebe girişinde, belirlenen cebe dik bir düzlemde ultrasonografi probuna doğru açık bir yönlendirme görüntülemeye avantaj sağlamaktadır.

Şekil 1. Amniosentez Tekniği



Girişimini plasentanın olmadığı, uygun bir cep konusuna maksimum özen gösterilmelidir. Plasentanın ön duvar yerleşimli olduğu durumlarda kaçınılmaz olarak amniosentez transplasental yapıldığında fetomaternal kanama riski artmaktadır. İğnenin katmanları darbeleri hareketlerle geçmesi ve bu esnada ultrasonografi görüntüsünün kaybedilmemesi önem taşımaktadır. Özellikle amnion zarının darbeleri hareketlerle geçilmesi zarın dekolle olmadan geçilmesini sağlamaktadır. Amnion sıvısına girildiğinde 0.5-1.0 cc kadar amniyotik sıvı maternal kontaminasyonu önlemek için ayrılmalı, takiben gebelik haftası başına 1 cc amniyotik sıvı alınmalıdır.

Enjektör ile sıvı çekilirken uygulanan negatif basıncın (vakumun) minimal olmasına dikkat edilmelidir. Aksi halde fetal ekstremiteler-organlar ve umbilikal kord iğne ucu tarafından zedelenebilmektedir. Elde edilecek sonuçları değiştirebileceğinden alınan materyalin kontamine olmaması konusuna maksimum dikkat gösterilmelidir. Amniosentez günümüzde 14. haftadan itibaren yapılabilmesi birlikte, düşük riskli gebelerde 16-18. haftalarda uygulanması tercih edilmektedir.

D) Amniosentez komplikasyonları

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

1. İşlem Esnasında Oluşan Komplikasyonlar

- a. **Membranın ayrışması:** Amniyotik zarın iğne girişi esnasında iğne ucu tarafından itmesi sonucu uterus duvarından ayrılmasına, membran ayrışması (*tenting*) denilir. En sık nedeni, başarısız işlemler ve buna bağlı olarak multipl iğne girişimleridir. Erken amniosentezde multipl iğne girişi daha sık görülmektedir. Bu durum girişim yapan hekimin deneyimi ile yakından ilgilidir. Amerikan Amniosentez Ulusal Çalışma Grubunun yaptığı bir çalışmada mid-trimester amniosentezde iğne girişi ikiden fazla olduğu takdirde spontan abortus ve ölü doğum görülme sıklığının arttığı bildirilmiştir(17,18). Birden fazla iğne girişi olduğu takdirde plasenta zedelenmesi nedeniyle amniyotik kese içine

kanama olma olasılığı da artmaktadır. Bu komplikasyon abortus olasılığını artırmaktadır.

- b. **Amniotik sıvı içine kanama:** Kanama anne, fetal ya da hem anne hem de fetal kaynaklı olabilir. Girişim sırasında ultrasonografi kullanımı sayesinde komplikasyonlar olabildiğince azalmıştır. Anneye ait kontaminasyon sık görülmektedir ve bu yüzden işlemin başında alınan 2 cc'lik amnios sıvısı atılmalıdır. Amniotik sıvı içine kanama fetal kaynaklı olduğu takdirde spontan abortus riskinin %14.3 oranında artmış olduğu bildirilmektedir (19, 18).
- c. **Feto-Maternal transfüzyon (FMT):** Komplikasyon oluşmayan amniosentez olgularında Rh faktörü izo-immunizasyonunun %11 civarında olduğu görülmüştür(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 anterior olduğu ve spontan abortus oranının arttığı saptanmıştır. Mennuti ve arkadaşları anterior 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 grubundan farklı olmadığı belirlenmiştir(7).

2. 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 trimesterdeki bir polihidroamnios olgusunda amniosentezle yapılan drenaj sonrasında görülmüştür(24). Crane, çok sayıda çalışmanın değerlendirilmesi sonucunda, amniosentez sonrası enfeksiyon görülmesi olasılığının 1/8000 olduğunu bildirmiştir(25).

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

3. Fetal komplikasyonlar

Fetal komplikasyonların başında abortus ya da erken doğum nedeniyle oluşan fetal kayıplar gelmektedir. Fetal kayıpların çoğunluğunda bir neden bulunamazken, yapılan fetal otopsilerde 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 sonucu negatif olgularda ise %1.2 olduğu bildirilmektedir (26).

İkinci trimesterde yapılan amniosentezde işleme bağlı fetal kayıp oranı %1 olarak kabul edilmektedir 7(Tablo 1).

Tablo 1. İkinci trimester amniosentezin fetal komplikasyonları (7)

Fetal Komplikasyonlar	As (%)	Kontrol(%)
Spontan abortus	1.7	1.0
Preterm doğum	4.1	3.5
Membran rüptürü	1.7	0.4
Doğum Kilo <2500 gr	4.9	4.5
Perinatal mortalite	0.4	0.6
Talipes	0.8	1.2
Doğumsal kalça çıkığı	0.9	0.8
RDS/Pnömoni	1.8	0.8

Bir grup araştırıcı, 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 2).

Tablo 2. Erken AS ve 2.trimester AS’da işlem sonrası komplikasyonlar (16)

AS Sonrası Komplikasyonlar	Erken AS n:2966	2.tr 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

Talipes ekinovarus deformitesinin erken amniosentez yapılan olgularda arttığı saptanmıştır(13). Bu oranları Nicolaides ve arkadaşları %1.63 (14), Danimarka grubu %1.7 (27) ve Kanada grubu ise %1.3 (15) oranında artmış olarak bildirmişlerdir (Tablo1,3).

Tablo 3. Erken AS ve 2.Trimester AS komplikasyonlarının kıyaslanması (15)

Fetal Komplikasyonlar	Erken AS (%)	2.tr AS (%)
Spontan abortus <20GH	5.6	2.9
Canlı doğum	92.1	93.1
Neonatal lm	0.2	0.05
Anomali	3.9	2.4
Talipes	1.3	0.1

Tabor ve arkadaşları amniosentez grubu yenidoğanlarında respiratuar distress sendromu ve pnömoni insidansının %1.8 oranında artmış olduğunu göstermişlerdir (7) (Tablo 1). Britanya alışma Grubu, amniosentez yapılan olgularında kontrol grubuna kıyasla RDS’nin %1.27 oranında artmış olduğunu bildirmektedir.(28)

Deneyimli ellerde fetal yaralanmalar nadir görülen bir komplikasyondur.

Ultrasonografi altında kontrollü yapılmasına rağmen cilt, toraks, göz kapağı, göz küresi, ekstremit ve beyin yaralanmaları tek tek olgu bildirileri halinde sunulmaktadır(18).

Amnios sıvı sızıntısı nedeni ile amniosentez işlem sonrası 48 saat içinde amniotik sıvı volümünün azalması %1-2'sinde görülmektedir(18). Kronik sıvı sızıntısı nadiren görülmektedir. Kronik sıvı sızıntısı CVS olgularına göre erken AS'de daha sık görüldüğü bildirilmektedir. Tabor ve arkadaşları ikinci trimester AS'de amniotik sıvı sızıntısı oranını %3 ve erken AS'de bulmuşlardır (7). Mid trimester AS'de Kanada çalışma grubu kronik sıvı sızıntısı oranı %3.5 ve Danimarka grubu %4.4 olarak bulmuşlardır (15,27) (Tablo 4).

Tablo 4. Erken AS ve 2.Trimester AS'da işleme bağlı komplikasyonlar (15)

İşleme Bağlı Komplikasyonlar	Erken AS n: 1916 %	2.tr AS 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

Amniotik sıvı kaçağı olan olgularda talipes ekinovarus olma ihtimali arttığı gibi fetal kayıp riski de artmaktadır.

4. Hücre kültüründe üreme yetersizliği

Hücre kültürü başarısızlık oranı gebeliğin 10. haftasından önce yapılan amniosentezlerde artmaktadır. Kennerknecht ve arkadaşları, 7-10. gebelik haftalarında alınan amnios sıvısının %40'ında hücre kültürünün başarısız olduğunu saptamışlardır(9). Nicolaidis ve arkadaşları hücre kültür başarısızlığının gebelik yaşı arttıkça azaldığını göstermişlerdir(14). Çalışmada 10.gebelik haftasından önce başarısızlık oranı %5.26 iken, 12. haftada %1.19, 13. haftada ise %0 olarak tespit etmişlerdir(14).

5. Komplikasyon oluşumunu arttıran faktörler

Gebelik yaşı küçüldükçe fetal kayıp oranı artmaktadır. AS yapıldığında gebeliğin 6. haftasına kadar abortus oranı %15 civarındayken, gebeliğin 10-14. haftaları arasında ise abortus %3 olduğu belirlenmiştir(29). 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 kaybedilmektedirler. Erken gebelik haftalarında amniosentez yapıldığında artmış abortus riski bu gebeliklerde daha da artırılmaktadır.

Amniosentezde 19-20 numaralı iğneler kullanılmaktadır. İğne kalınlığı arttığı takdirde fetal kayıp riskinin arttığı bildirilmektedir(17,18).

Günümüzde amniosentez sırasında ilk alınan 0.5-1 cc'lik amnios sıvı 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 bildirilmektedir(7,18).

Ultrasonografi izlemi altında yapılan amniosentezlerde amniotik sıvı içine kanama ve plasenta zedelenmesi azalması sonucu komplikasyonların da azaldığı gözlenmektedir. İşlemi yapan hekimin ultrasonografi kullanımı ve ultrasonografi altında iğneyi takip edebilmesi önemlidir. Böylece çoğul iğne girişi, işlemde yetersizlik gibi komplikasyonlar en aza inmektedir. Transvaginal amniosentez ultrasonografiden yararlanmasında erken gebelik haftalarında yapılabilir. Transabdominal amniosentezle, CVS ve mid-trimester amniosentez kıyaslandığında fetal kayıp riskinin transvaginal amniosentez olgularında anlamlı derecede artmış olduğu (%3.2) saptanmıştır(30).

Kahverengi ve yeşilimsi renkte amniotik sıvı görülmesi mid-trimester amniosentezde rastlanılan bir durumdur. Renk bozulması mekonyum ya da daha önceden geçirilmiş kanamadan kaynaklanmış olabilir. Renk değişikliğinin hücre kültürü üzerine olumsuz bir etkisinin olmadığı kabul edilmektedir(18). Böyle amniotik sıvı örneği alınan olgularda mikoplazma ve üreaplasma enfeksiyonlarının artmış olduğu ve buna bağlı olarak fetal kayıp riskinin yükseldiği belirlenmiştir(26). Rengi koyulaşmış amniotik sıvı, fetal

kayıp riskinde artışın belirtisi olarak kabul edilmektedir(7,18).

İşlem öncesi AFP yüksek olan olgularda AS sonrası abortus ihtimali artmaktadır. Maternal AFP yüksekliğinin rengi koyulaşmış (kahverengi -yeşil) amniotik sıvı ile birlikte olması halinin kötü prognoz belirtisi olduğu bildirilmektedir(31).Yukarda belirtildiği gibi işlem sonrası maternal AFP artışı girişim esnasında komplikasyonu göstermektedir. Bu yüzden işlem sonrası AFP yükselen olgularda fetal kayıp oranı artmaktadır(23).

II. KORİYON VİLLUS BİOPSİSİ (CVS)

A) Tanım ve tarihçe

CVS, bir iğne ya da kateter yardımı ile koryon frondozum veya plasental dokudan örnek alınmasıdır. İlk defa Hahneman ve Mohr tarafından 1968’de histeroskopi yardımıyla uygulanarak koriyon hücrelerden kültür yapılabileceği gösterilmiştir. Ancak olguların yarısında abortus meydana gelmiştir (32). Daha sonraki denemelerde bu doğrultuda olunca CVS yerine amniosentez uygulamasına öncelik verilmiştir. Real-time ultrasonografinin kullanıma girmesiyle 1980’li yıllarda CVS çalışmaları yeniden ön plana çıkmaya başlamıştır. Kazy ve arkadaşları 1982 de ultrasonografi rehberliğinde transservikal CVS uygulamışlardır(33). Young ve arkadaşlarının 1991 da amniosentezle kıyaslamalı olarak geniş olgu 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 başarısı 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. Tabi ki hekimin kendi deneyimi daha önemli olmaktadır.

Koriyon frondozum ultrasonografik olarak 9. gebelik haftasında daha iyi görünür hale geldiğinden CVS’nin daha erken gebelik haftalarında yapılabilme olanağını kısıtlanmaktadır. Onuncu gebelik haftasından önce yapılan CVS olgularında oro-mandibular hipogenezi ve ekstremit 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 arkadaşlarının çalışmalarına göre tablo 5’te sunulmuştur.

Tablo 5. Erken amniosentez ve CVS girişimlerinin kıyaslanması (38)

	Erken AS % N=731	CVS % N=570
Girişim başarısı	100	99.3
İlk denemede	98.2	96.3
İkinci denemede	1.8	3.0
Test tekrarı ihtiyacı	2.5	2.5
Başarısız kültür	2.3	0.5
Mozaizm	0.1	1.2
Anne dokusu bulaşması	0.0	0.7

B) CVS Endikasyonları

CVS, AS için geçerli olan hemen hemen bütün endikasyonları da uygulanabilir. Bu endikasyonlar:

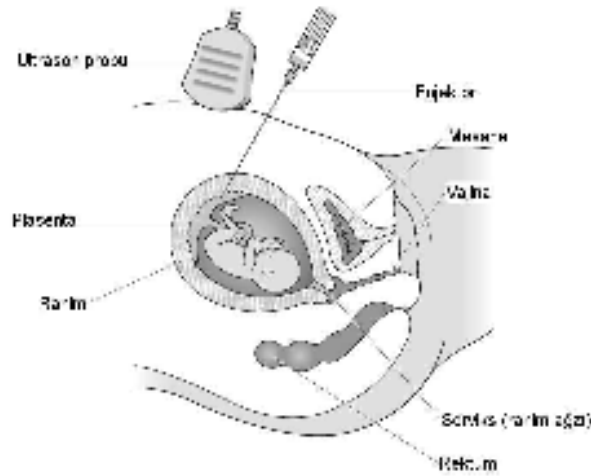
1. İleri anne yaşı
2. Daha önce kromozom anomalisi olan bir bebek doğurmuş olmak
3. Anne ya da baba adayında dengeli translokasyon taşıyıcılığı ya da diğer yapısal kromozom kusurlarının olduğunun bilinmesi
4. Yakın akrabalarından birinde kromozom anomalisi (Down sendromu)varlığı
5. Anne ve babada kalıtsal hastalıklar
6. Daha önce NTD'li bebek doğurma öyküsü ya da anne veya baba adayında NTD olması
7. Biyokimyasal (ikili, üçlü, dördü) tarama testinde risk saptanması
8. Rutin ya da ayrıntılı ultrasonografide fetusta anomali saptanması
9. Anne adayında daha önce anomalili bebek doğurmuş olması
10. X kromozomuna bağlı kalıtsal hastalık riski olanlarda bebeğin cinsiyetinin belirlenmesi
11. Tekrarlayan düşükler
12. Anksiyete

13. Baba yaşı
14. Konjenital Metabolik Hastalıklar
15. Orak Hücreli Anemi (genetik bir hastalık olduğu için kalıtım yoluyla nesilden nesile geçmektedir)
16. Kistik Fibrozis
17. Duchenne Muskular Distrofi

C) Koryon Villus Örneklemesinin Tekniği

CVS: fetus aynı genetik yapıya sahip olan plasentadan bir miktar doku alınması işlemidir. İlk olarak ultrasonografi ile fetusu ve plasentanın pozisyonu kontrol edilir. Sonrasında ince bir iğne(16G) yardımıyla myometriumdan ya da serviksten geçilerek plasentaya girilir. Ultrasonografi, iğnenin doğru yere girmesi için hekime yardımcı olmak amacıyla kullanılır. İğne yardımıyla bir miktar plasenter doku alınır. Doku özel solüsyon içerisine alınır. Daha sonra çıplak gözle,petri kapları içinde koryon villusları ayrıştırılır. Ayrılan materyal test için genetik laboratuvara gönderilir.

Şekil 2. CVS Tekniği



D) CVS Komplikasyonları

1. İşlem Esnasında Oluşan Komplikasyonlar

Ultrasonografi altında yapılan işlemlerde membran yırtılması komplikasyonu oldukça az oranda görülmektedir. Doğal olarak burada hekimin deneyimi önem kazanmaktadır

İşlem esnasında fetal kanın anne kanına karışma (feto-maternal transfüzyon) ihtimali bulunmaktadır. Rh negatif annelere izoimmunizasyonu önlemek için Anti-D gamma globulin yapılmalıdır.

CVS sonrası enfeksiyon riski oldukça düşüktür. Birçok çalışmada 20.gebelik haftası öncesinde yapılan CVS'lerde enfeksiyon görülme oranının %0.3-0.8 olduğu belirlenmiştir(43).

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

2. Fetal Komplikasyonlar

CVS'de işleme bağlı fetal kayıp oranları değişik merkezlerin çalışmalarına göre %1.3-5 arasında değişim göstermektedir(37). "Medical Research Council" grubunun çok merkezli çalışmalarında CVS ve Mid-trimester amniosentez sonrası tamamlanan gebeliklerin CVS'de %86, amniosentezde %91 oranda olduğu saptanmıştır(38). Bu çalışma sonuçlarına göre ilk trimesterde CVS'in amniosenteze göre gebeliğin devam şansını %4.6 oranında azalttığı görülmüştür(38).

Tablo 6. CVS ve Mid AS olgularında total fetal kayıp oranları (27)

<i>Çalışma Grubu /YIL</i>	<i>CVS %</i>	<i>AS %</i>
MRC 1991	14	9.0
Kanada 1992	7.6	7.1
Danimarka 1992	6.3	7.0
Finlandiya 1993	7.8	8.3

Tablo 6’da ilk trimester CVS ile ikinci trimester amniosentez olgularında toplam fetal kayıp (işleme bağlı 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 oranını %2.3, EAS de %5.3 olarak tesbit etmişlerdir(14). Shulman ve arkadaşları abortus oranının CVS’de %2.1, erken amniosentezde %3.8 olduğunu, diğer komplikasyonlar bakımından önemli bir farklılığın olmadığını bildirmişlerdir(39). Danimarkalı bir grup araştırmacı fetal kayıp oranlarını CVS ‘de %4.8, EAS de % 5.4 olarak vermektedirler(27). Bu çalışmalarındaki erken amniosentez ve CVS olgularında fetal kayıp oranları tablo 7’de topluca sunulmuştur.

Tablo 7. Erken amniosentez ve CVS olgularında fetal kayıp oranları (27)

<i>Çalışmacı ve Yıl</i>	<i>GH</i>	<i>CVS %</i>	<i>E AS %</i>
Nicolaides(İngiltere)199	10-13	2.3	5.3
Shulman (ABD)1994	10-13	2.1	3.8
Sundberg (Danimarka) 1997	11-13	4.8	5.4

Gebeliğin 9. haftasından önce yapılan CVS olgularında fetal ortopedik anomalilerin görüldüğü 1991 de Firth ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir(41). İkiyüzseksendokuz olguyu kapsayan CVS serilerinde 5 olguda genel popülasyonda sık görülmeyen anomalilerden oro-mandibular hipogenezi ve(“terminal transvers limb reduction”) defektleri saptanmıştır(41). Daha sonraki çalışmalarda gebelik yaşı azaldıkça CVS ile oromandibular hipogenezi ve ekstremitte reduksyonu arasındaki ilişkin barizleştiği doğrulanmıştır. Gebelik yaşı 10. haftadan geriye doğru azaldıkça ekstremitte amputasyonunun proksimalden distale ve hatta tüm ekstremitte 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 çıktığı; bir başka anlamda CVS’in anomali riskini % 10 oranında artırdığı görüşüne varılmıştır. CVS esnasında ve sonrasında oluşan plasental tromboz, fetal embolizasyon ve ortaya çıkan vazoaktif maddelerin, ilgili organ dolaşımını etkilemesi sonucu ekstremitte anomalilerine sebep olabileceği gösterilmiştir(43). Ekstremitte amputasyon riski nedeniyle CVS uygulanması zamanının 11. gebelik haftasından sonra olması gerektiği hususunda genel uzlaşısı sağlanmıştır (6,43).

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

Koriyon villus biopsi hücre kültürlerinde, fetus karyotipinin normal olmasına karşın %0.8-3 oranında mozaizm tespit edilmektedir. Mozaizm, 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 saptanmıştır. Johnson ve arkadaşları plasental mozaizm olgularında % 16.7 oranında fetal kayıp riskinin olduğunu bildirmektedirler(44). Mozaizm ile bir başka önemli beraberliğin gelişme geriliği arasında olduğu görülmüştür(45). Plasental mozaizmde fetal karyotip normal ise gebe, gebeliğin 1. trimesterinde fetal kayıp riski ve 2. trimesterinde gelişme geriliği bakımından izlenmelidir.

III. FETAL KAN ÖRNEKLEMESİ (FBS)/KORDOSENTEZ

A) Tanım ve tarihçe

Kordosentez ile fetal kanın alınma zamanı çalışmamızın başlangıcında da belirtildiği üzere ikinci trimester sonuna doğru 20-22. gebelik haftalarından sonra mümkün olabilmektedir. Önceleri fetoskopi altında uygulanıyorken, 1983’de Daffos ve arkadaşları ultrasonografi altında kordosentez yapmışlardır (46). Bang ve arkadaşları Rh’lı gebelerde transfüzyon için umbilikal venin intrahepatik kısmına ultrasonografi altında girerek “hepatosentez” yolu ile fetal kanı elde etmişlerdir (47). 1986 yılında Nicolaides ve arkadaşları hastalara sedatif, tokoliz, antibiotik uygulamadan ve fetal paralizi yapmadan poliklinik şartlarında umbilikal kordona plasental yapışma yerinden girerek fetal kan örneklemeşinin daha kolay uygulanabilir bir girişim olduğunu göstermişlerdir(48). Genetik tanı için FBS, günümüzde geç başvuran ya da daha önce yapılan girişimlerde başarısızlık olan olgulara 2. trimester sonunda yapılmaktadır.

B) FBS Endikasyonları

FBS, AS ve CVS için geçerli olan hemen bütün endikasyonlar da uygulanabilmektedir.

1. İleri anne yaşı
2. Daha önce kromozom anomalisi olan bir bebek doğurmuş olmak
3. Anne ya da baba adayında dengeli translokasyon taşıyıcılığı ya da diğer yapısal kromozom kusurlarının olduğunun bilinmesi
4. Yakın akrabalarından birinde kromozom anomalisi (Down sendromu)varlığı

5. Anne ve babada kalıtsal hastalıklar
6. Daha önce NTD'li bebek doğurma öyküsü ya da anne veya baba adayında NTD olması
7. Biyokimyasal (ikili. üçlü. dördlü) tarama testinde risk saptanması
8. Rutin ya da ayrıntılı ultrasonografide fetusta anomali saptanması
9. Anne adayında daha önce anomalili bebek doğurmuş olması
10. X kromozomuna bağlı kalıtsal hastalık riski olanlarda bebeğin cinsiyetinin belirlenmesi
11. Tekrarlayan düşükler
12. Anksiyete
13. Baba yaşı
14. Nukal Kalınlık Artışı (2 cm üzeri)
15. Amniosentezde fetal hücre kültürünün başarısız olması
16. İntra Uterin Gelişme Geriliği (fetal kan gazı)
17. Non İmmün Hidrops
18. Talasemili çocuk öyküsü
19. Oligohidroamnios
20. İlaç kullanımı(fetal enfeksiyon tayını)

C) Kordosentez Tekniği

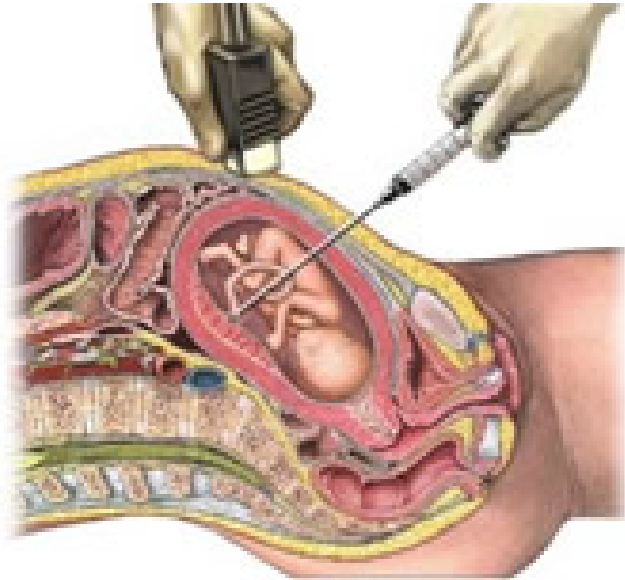
Kordosentez, ilk olarak 1984 yılında ultrasonografi eşliğinde uygulanmasını takiben, seksenli yılların sonuna doğru fetal kanın; asfiksi, karyotip tayını ve enfeksiyonun tespit edilmesinde kullanılması ile pratiğe girmiştir.

Teknik: Kordon damarlarının genişlemesinden dolayı 20. gebelik haftasından sonra kordosentezin yapılması teknik olarak daha uygundur. Ultrason kontrolü altında gebenin karın duvarından uygulama yapılır. Plasentanın bulunduğu yere göre uygun girişim yeri tesbid edilir. Cilt temizliğini takiben cilt-ciltaltına lokal anestezi uygulanır. Daha sonra uygun kordosentez iğnesi ile girişime başlanır. Plasentanın yeri uygunsa, plasentanın

içinden geçerek kordonun çıkış yerinden kordon damarlarına girilir. Böylece kordonun kese içinde sağa-sola kaçışı engellenmiş olur. Eğer plasenta arka duvarda ise bu teknikle kordona ulaşmak mümkün olamayacağından amniotik sıvı içinde serbest halde bulunan kordondan örnek alınması gerekebilir. Bu işlem teknik olarak daha zordur.

Amniosenteza göre daha güç ve riskli bir işlemdir. Tecrübe gerektirir. Alınan sonuç kesindir. Düşük riski %1-2 arasındadır. Sadece deneyimli ellerde ve merkezlerde yapılmalıdır.

Şekil 3. FBS Tekniği



D) FBS Komplikasyonları

1. Fetal komplikasyonlar

- a. 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(49). 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 bildirilmiştir(50). Nicolaides ve arkadaşları genetik hastalıkların tanısı amacıyla yapılan FBS'lerde 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).

- b. 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 durmaktadırlar. Erken gebelikte daha sık oluşturmaktadırlar ve aynı zamanda fetal prognozu erken gebelikte daha fazla etkilemektedirler (50, 51).
- c. Kanamadan sonra ikinci sırada görülen kordon hematomu**, öldürücü bir komplikasyondur. Hematom girişim sonrası 1 saat ile 20 haftalık bir zaman sürecinde gelişebilmektedir. Herhangi bir ön belirtisi bulunmamaktadır. Doppler incelemesi de yararsızdır. Ancak hematoma oluştuktan sonra ultrasonografik olarak hipoekojenik bir alan olarak saptanmaktadır(50,51).
- d. Sıklıkla gelişme geriliği ve kronik fetal hipoksi olgularında fetal bradikardi** fetal bradikardi olarak tanımlanır. Umbilikal vene girilmesinden çok umbilikal artere girildiğinde oluşmaktadır. Geçici fetal bradikardi vazo-vagal refleks sonucu olguların %3.1-12'inde görülmektedir. Bu oran gelişme geriliği olgularında daha da artmaktadır(50,51).

Anterior plasenta nedeniyle transplasenter yapılan girişimler sonrası fetomaternal kanama(FMT) sık görülür. Böyle olguların yaklaşık %40'ında FMT saptanmıştır. İntra-

uterin transfüzyon yapılan olgularda bu oranın %65.6 olduğu görülmüştür (50). Anne kanında alfafeto protein yükselmesi FMT'nin iyi bir göstergesidir.

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

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamızda İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nın Perinatoloji Bilim Dalında son on yıllık sürede yapılan ve girişim sonrasında takipleri yapılabilmüş, eksiksiz dosya bilgisi mevcut olan gebelerde yapılmış prenatal girişimler geriye dönük olarak incelenmiştir. Ancak prenatal invaziv girişim için kliniğimize gönderilmiş olan ve girişim sonrası takipten çıkmış veya bilgileri yetersiz bulunan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

Dosyasına ulaşılabilen toplam 1578 gebeye, Amniosentez (AS), Fetal Kan Örneklemesi (FBS), Koryon Villus Örneklemesi (CVS), AS ile birlikte FBS gerçekleştirilmiş ve bunların ancak 963'üne girişim sonrası takip kayıtlarına ulaşılabilmiştir. Bunların, 763'üne AS, 140'ına sadece FBS, 30'una CVS ve 30'una AS ile birlikte FBS yapılmıştır.

Tüm hastalara girişim öncesi, yapılacak girişimin tekniği ve olası komplikasyonları hakkında bilgi verilerek yazılı onam alınmıştır. Muhtemel sonuçlar hakkında bilgiler ve genetik danışma verilmiştir.

Tüm olgular, Rh uyumsuzluğu ve hepatit taşıyıcılığı yönünden araştırılmıştır.

Girişimsel tanı yöntemleri "10-37"inci gebelik haftaları arasında Perinatoloji Bilim Dalında öğretim üyeleri tarafından yapılmaktadır.

Girişim öncesi fetal ultrasonografi muayeneleri ATL Ultrasound. Inc. HDI 3000, TOSHIBA EAN-13, PHILIPS ENVISOR HD ultrasonografi cihazı kullanılarak yapılmıştır.

Çalışmaya alınan olguların yaş, obstetrik anamnezi (gebelik, parite, abortus), maternal sistemik hastalığı, gebe kalma şekilleri (doğal veya üremeye yardımcı teknikler) kromozom anomalisi biyokimyasal tarama test sonuçları, başvuru haftası, doğum

endikasyonları, doğum haftası, doğum şekli, doğum kilosu, fetal cinsiyet, perinatal tanı amacı ile yapılan girişimin haftası, girişimin endikasyonu, sonucu, gebelikte ortaya çıkan obstetrik komplikasyonlar olarak preterm doğum, erken membran rüptürü, gestasyonel hipertansiyon, preeklamsi, dekolman plasenta, gestasyonel diyabet ile ilgili bilgiler kaydedildi.

Girişim öncesinde, gebeler ultrasonografi ile detaylı olarak incelendi. Fetusun ve kordonun pozisyonu, plasenta yerleşim yeri ve amnion sıvısı miktarı belirlenerek girişimin yapılacağı yer tespit edildi. Cilt temizliği GBL Manochol EP-70 alkolik cilt dezenfektanı ile yapıldı. Girişim AS tekniğine uygun olarak fetusun başından ve plasentadan uzak, 19-22 "gauge" iğne ile serbest amnios cebine girilerek önce insülin enjektörüne daha sonra 2 ayrı enjektöre gebelik haftasına göre 1 cc amnios alındı, CVS'de, 18 "gauge" iğne ile ultrason eşliğinde uterus ön yüz ya da yan duvarda yer alan plasentaya paralel girilerek heparinden geçirilmiş mediumlu 10 cc'lik enjektöre plasental doku aspire edildi. FBS için, ultrasonografi eşliğinde uygun olgularda umbilikal kordun plasentaya yapışma yerinden, bunun mümkün olmadığı durumda serbest kordon yumağına, plasentanın ön duvarda yerleştiği olgularda transplasental geçişle, diğer olgularda plasentadan geçmeden, steril 20-22 "gauge" iğne ile venden, içinde 0.5 cc heparinin bulunan enjektöre 2 ml fetal kan alınması ile yapıldı. Girişim sonrasında tüm olgular intraamniotik kanama ve fetal kalp atım hızı yönünden on dakika izlendi. Rh uygunsuzluğu riski bulunan olgulara 300 mikrogram anti-D IgG yapıldı. Alınan örnekler genetik laboratuvarına gönderildi. Olgular, girişim endikasyonları ve komplikasyonları, fetal prognoz, gebelik seyri ve genetik sonuçlar açısından değerlendirildi. Girişime bağlı fetal bradikardi, girişim sonrasında fetal kalp atım hızının 100 atım/dakikanın altında olması olarak tanımlandı.

Tüm olgular girişim sonrası kontrole çağrıldı ve karyotip sonuçları kaydedildi. Karyotip sonucu yaşamla bağdaşmayan kromozomal anomali tespit edilen olgulara terminasyon seçeneği sunuldu. Karyotip sonucu normal bulunan ve ultrasonografide major konjenital anomalisi olmayan olguların takiplerine doğum öncesi polikliniğinde devam edildi.

Müdahaleye bağlı komplikasyon oranları iğnenin transplasental ve transamniyotik geçişine göre birbiri ile kıyaslandı.

Nükal Kalınlık artışı (NT), maternal yaş, merkezi sinir sistemi (MSS) anomalisi, tarama testi pozitifliği ve fetal anomaliler gibi endikasyonların, yapılan AS, FBS, CVS, AS ile birlikte FBS girişimlerdeki dağılımı araştırıldı.

Hastaların başvurduğu haftalara göre invaziv girişimlerin dağılımı, başvuru haftası ile komplikasyon görülme sıklığı karşılaştırıldı. Dört gruba ayrılan müdahale haftaları (10-15, 16-20, 21-28, 29-40) ile müdahalede çıkan sonuçlar komplikasyon, fetal kayıp ve immatür/erken doğum sıklığına göre kıyaslandı.

AS, FBS, CVS, AS ile birlikte FBS yapılan hastalarda iğne giriş sayıları iki gruba (birinci grup; iğne girişi bir kez, ikinci grup; iğne girişi iki ve üstü) ayrılarak kıyaslandı.

Girişimler sırasında kullanılan iğne çapları ve iğne giriş sayısı ile oluşan mort de fetüs, missed abortus, erken doğum, vaginal kanama, fetal distres gibi komplikasyon oranları karşılaştırıldı. Hangi çapta iğnenin girişimler sırasında en fazla sıklıkta kullanıldığı araştırıldı.

En sık rastlanan endikasyonları maternal yaş, üçlü tarama test pozitifliği, MSS anomalileri, USG de fetal anomali, nonimmün hidrops/immün hidrops fetalis, anne isteği, kötü obstetrik öykü ile uygulanan invaziv girişimlerin sonuçları değerlendirildi.

Üçlü tarama test sonuçları ile test sonucu pozitif olup invaziv girişim yapılan gebelerin sonuçları karşılaştırıldı.

Hastaların yaşları 35 yaş altı ve üstü iki gruba ayrılarak yapılan invaziv girişimler sonucunda elde edilen karyotip sonuçları arasındaki ilişkiler karşılaştırıldı.

Ayrıca yapılan girişimler sonucunda elde edilen sonuçlar endikasyonlara göre dağılımı incelendi.

İstatistikler, Windows için SPSS 15.0 bilgisayar programı aracılığı ile, Student t, χ^2 ve Fisher's Exact testleri kullanılarak yapıldı. Yüzde 95 güvenlik aralığında, $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışma grubumuz girişimsel işlemlere tabi tutulmuş olan 963 olgudan oluşmuştur.

Grubumuzu oluşturan 963 olgunun ortalama yaşı 32.8 ± 6.2 (16-46), gebelik sayısı 2.5 ± 1.5 (2-15), doğum sayısı 1.4 ± 0.8 (0-5), düşük sayısı 1.4 ± 0.7 (1-5) idi

Olguların 899'u (%93.7) tekiz gebelik, 58'i (%6.0) ikiz gebelik, 2'si (%0.2) üçüz gebelikti.

Girişimde bulunduğumuz 963 olgunun 859'unda (%89.2) transamniotik, 55'inde (%5.7) transplasental yol seçildi, 49 olguda (%5.1) ise hangi yolun kullanıldığı kayıtlarda saptanmadı.

İnvaziv girişimler arasında, transplasental yola göre transamniotik yolun daha sık kullanıldığı görüldü. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0.05$). .

Amniosentez (AS) yapılan 699 olguda ,%97 oranında girişim transamniotik, 22 olguda ,%3 oranında transplasental yoldan yapıldı. Kordosentez (FBS) yapılan olguların 124'ünde, %89 oranında transamniotik, 15 olguda, %11 oranında transplasental yoldan gerçekleştirildi. Koryon villus örnekleme (CVS) yapılan 15 olguda, %50 oranında transplasental, 15 olguda, %50 oranında ise transamniotik yol kullanıldı. Hem AS hem FBS yapılan 21 olguda, %70 oranında transamniotik, 4 olguda ,%13 oranında transplasental yol kullanıldı. Olguların 5 tanesinde, %17 oranında hangi yolun kullanıldığı belirtilmemiştir.

Üçlü tarama testi toplam 296 (%30.6) olguya, ikili tarama testi 60 olguya (%6.2) yapılmıştır

Dokuz yüz altmış üç (963) olguda yapılmış olan girişimlerin 763'ü (%79.3) AS, 140'ı (%14.5) FBS, 30'u (%3.1) CVS ve 30'u (%3.1) AS ile birlikte FBS idi. Girişimlerin dağılımı tablo -8'de verilmiştir.

Tablo 8. 963 olguda yapılan girişimlerin dağılımı

Girişimler	Sayı	Oran
AS	763	%79.3
FBS	140	%14.5
CVS	30	%3.1
AS + FBS	30	%3.1

Çalışmamızda girişimler bütün olarak ele alındığında; en sık invaziv girişim endikasyonunun %45.8 (439 olguda) oranında maternal yaş ve %21.6 (206 olguda) oranında tarama testi pozitifliği olduğu görülmüştür. İleri anne yaşı endikasyonu ile yapılmış olan girişimler tek tek değerlendirildiğinde; Amniosentez 412 olguya, %54.5 oranında ve CVS 9 olguya, %31.0 oranında yapılmıştır. FBS yapılan vakalarda ise en sık endikasyon 24 olguda, %17.1 oranında anormal ultrasonografi bulguları olmuştur. Hem AS hem FBS yapılan 8 olguda, %26.7 oranında ise en sık endikasyonun kötü obstetrik öykü olduğu görüldü.

Girişimlerin ve endikasyonların dağılımı tablo 9’da görülmektedir.

Tablo 9. İnvaziv girişimler ve endikasyonları

Girişim Endikasyonu	AS	FBS	CVS	AS + FBS
NT	15 %2.0	3 %2.1	5 %17.2	1 %3.3
Maternal yaş	412 %54.2	12 %8.6	9 %31.0	6 %20.0
MSS	29 %3.8	24 %17.1	1 %3.4	2 %6.7
Tarama testi pozitif	188 %24.9	13 %9.3	1 %34	4 %13.3
Kötü obstetrik öykü*	98 %13.0	33 %23.6	10 %34.5	8 %26.7
Fetal Nedenler (USG bulgular)	11 %1.5	45 %32.1	3 %10.3	7 %23.3
İmmun/Nonimmün hidrops fetalis	7 %0.4	10 %7.1	0 %0	2 %6.7

* Down sendromlu çocuk annesi

Girişim yapılan toplam 933 olguda, %97.0 oranında işlem esnasında komplikasyon görülmedi. Otuz olguda, %3.0 oranında çeşitli komplikasyonların geliştiği görüldü.

Transplasental ve transamniotik yolla yapılan girişimlerde saptanan komplikasyon oranları arasında istatistiksel bir fark bulunamadı.

İnvaziv girişimlere bağlı tüm komplikasyonları birlikte değerlendirildiğinde (abortus, immatür-erken doğum, erken membran rüptürü, dekolman plasenta, vaginal kanama); en az komplikasyon ikinci trimestir AS'de mevcuttu ve 9 olguda, %1.2 oranında saptandı. Amniyosentezin komplikasyon sıklığı diğer müdahalelerle kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde az idi ($p<0.05$). Bunu sırasıyla CVS'te 2 olgu, %6.6 oranında, AS ile birlikte FBS'te 3 olgu, %10 oranında ve sadece FBS'te 15 olgu, %10.7 oranında takip etmekte idi. Bu girişimler (CVS, FBS, AS ile birlikte FBS) kendi aralarında değerlendirildiklerinde istatistiksel anlamlı fark izlenmedi (Tablo 10).

Tablo 10. Prenatal invaziv girişimlerin komplikasyon sayıları ve oranları

Girişimler	Total Komplikasyonlar		Fetal Kayıp	
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde
AS	9 / 763	% 1.2	4	% 0.5
FBS	15 / 140	% 10.7	4	% 2.8
CVS	2 / 30	% 6.6	1	%3.3
AS ile FBS	3 / 30	% 10.0	0	% 0.0

Komplikasyonların türü ele alındığında, AS'de en sık mort de fetus 4 olgu ,%0.5 oranında, FBS'de en sık immatür-erken doğum 11 olgu ,%7.9 oranında, CVS'de mort de fetus ve vaginal kanama eşit olarak birer olgu , %3.3 oranında, AS ile birlikte FBS'de immatür-erken doğum 2 olgu, %6.7 oranında olarak tespit edildi.

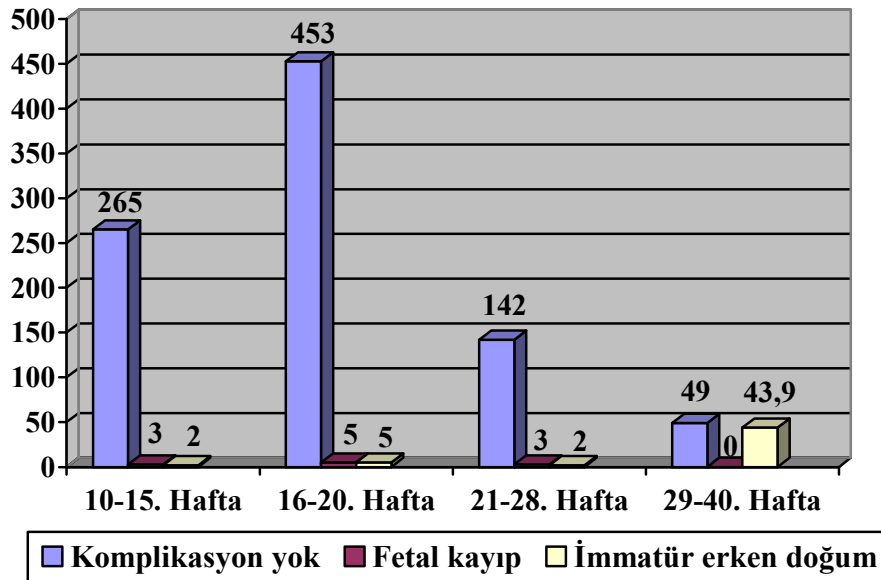
Gebelik haftalarına göre girişimlerin dağılımı, birinci grup 10-15, ikinci grup 16-20, üçüncü grup 21-28 ve dördüncü grup 29-40 haftalar arası gruplar yapıldı. Bu gruplar arası komplikasyonlar karşılaştırıldığında, gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$). AS işlemi 437 olguda, %59 oranında 16-20 haftalar arasında, CVS işlemi

27 olguda, %96.4 oranında 10-15 gebelik haftası arasında, FBS 69 olguda, %50.4 oranında 21-28 gebelik haftaları arasında, hem AS hem de FBS 11 olguda, %36.7 oranında 16-20 haftalar arasında uygulanmıştır.

En fazla komplikasyon 16-20 gebelik haftalarında AS ve AS ile birlikte FBS yapılan olgularda %33.8 oranında, 10 gebede gelişti. Diğer haftalar arasında yapılan işlemler açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

AS'de gebelik haftalarına göre komplikasyon oranları 10-15 hafta arasında 2 olguda, %0.9 oranında ve 16-20 hafta arasında 6 olguda, %1.4 oranında olup, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Komplikasyon oranının, 21-28 gebelik haftaları arası 69 vakada, %0 oranında olması dikkat çekici idi. Amniyosentezin uygulandığı 29-40 gebelik haftaları arasında 1 olguda, %25 oranında komplikasyon saptandı. Ancak olgu sayısı az olduğu için sağlıklı istatistiksel karşılaştırmaya elverişli değildi (Şekil 4).

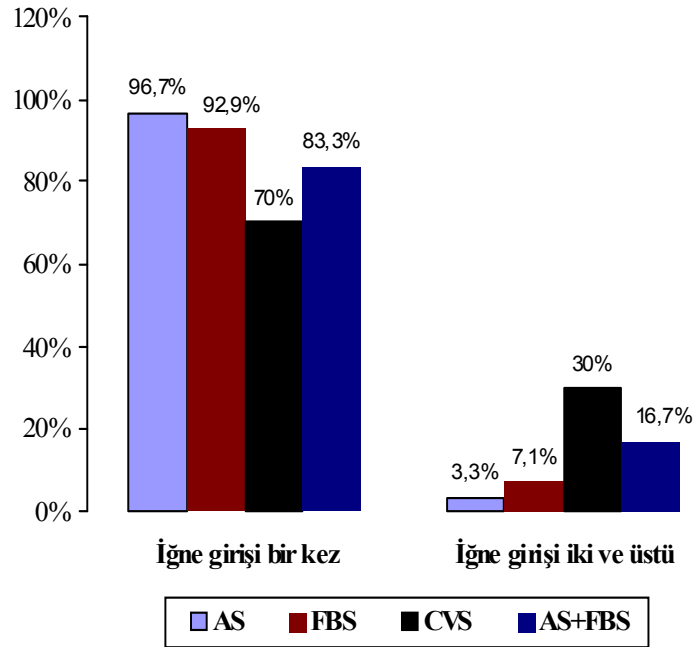
Şekil 4. Dört farklı hafta aralığı grubunda, müdahaleye bağlı komplikasyon sıklığı dağılımı



Yapılan invaziv girişim ve girişim sırasındaki iğne giriş sayısı 1 ve ≥ 2 olarak gruplandırıldığında, amniosentezde ikiden fazla deneme sıklığı (%3.3 oranında) diğer girişimlerden istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü ($p<0.05$). İkiden fazla iğne giriş sıklığı en fazla CVS'te ve %30 oranında görüldü.

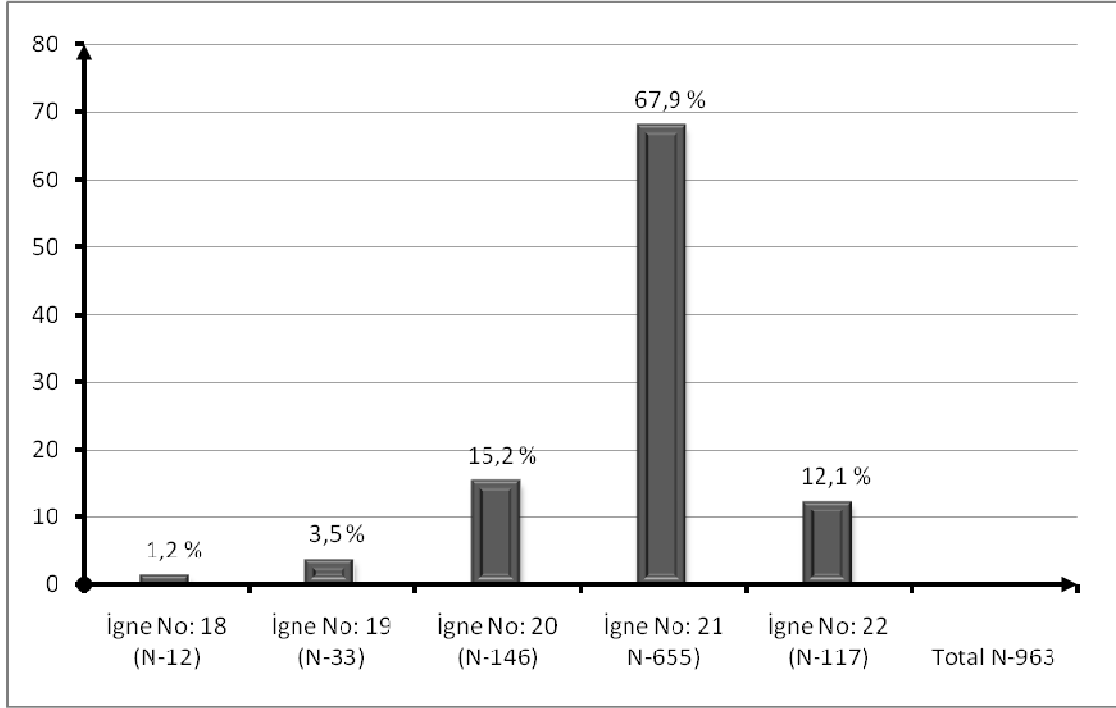
Girişimlere göre iğne giriş deneme dağılımı şekil 5'te görülmektedir.

Şekil 5. Girişimlerde iğne giriş sayısı dağılımı



Tüm müdahaleler ele alındığında %67.9 (655 olgu) oranıyla en sık 21 no'lu iğne kullanılmıştır. Farklı çapta iğnelerin kullanım dağılımı şekil 6'da gösterilmiştir. İğne çaplarına göre komplikasyon oranları karşılaştırıldığında 20, 21, 22 nolu iğneler ile yapılan girişimlerin sonucunda komplikasyon sıklıkları arasında anlamlı fark bulunmamıştır.

Şekil 6. İğne çaplarına göre dağılım.



Tablo 11. İnvaziv girişim komplikasyonlarının iğne kalınlıklarına göre dağılımı

Müdahale komplikasyonu	İğne no				
	18	19	20	21	22
Komplikasyon yok	12	26	14	63	115
Mort de fetus, missed abortus,	0	1	1	8	1
Erken doğum (fetal distres, vajinal kanama, dekolman plasenta, EMR)	0	7	2	8	1

Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonucu bilinen 851 olgunun 782'sinde (%92.4) sonuç normal iken, 68'inde (%7.6) kromozom anomalisi saptanmıştır.

NT kalınlığı endikasyonu ile girişim yapılan 1 olguda, maternal yaş nedeniyle yapılan 19 olguda, merkezi sinir sistemi ve kranial anomali endikasyonu ile yapılan 2 olguda, pozitif tarama testi nedeniyle yapılan 10 olguda girişim sonucu anormal karyotip tespit edilmiştir. Ancak yukarda sayılan endikasyonlar ve bu girişimlere ait patoloji sonuçları göz önüne alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Kötü obstetrik öykü (Down sendromlu çocuk annesi vs.) nedeni ile 22 olguda, ultrasonografide fetal organ anomalisi (MSS hariç) izlenen 8 olguda ve immün hidrops fetalis görülen 4 olguda girişim sonucu anormal karyotip saptanmıştır. Bu üç gebe grubunda endikasyona göre anormal patoloji sonuçları istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Endikasyonlara göre saptanan anormal karyotip oranları Tablo 12'da sunulmuştur

Tablo 12: İnvaziv girişim endikasyonları ve sonuçları

Girişim Sonucu Girişim Endikasyonu	Normal	Patoloji
NT	22 %95.7	1 %4.3
Maternal yaş	374 %95.2	19 %4.8
MMS	41 %95.3	2 %4.7
Tarama testi pozitif	177 %94.7	10 %5.3
Kötü obstetrik öykü*	115 %83.9	22 %16.1
Ultrasonografi bulguları	43 %84.3	8 %15.7
İmmün hidrops fetalis	10 %71.4	4 %28.6

* Down sendromlu çocuk annesi

Müdahalelerin sonuçlarına topluca bakıldığında 790 olguda, % 92.8 oranında normal karyotip bulundu. AS'de bu oran 655 olguda, %95.9 oranında, FBS'de 97 olguda, %85.8 oranında, CVS'de 21 olguda, %75 oranında ve AS ile birlikte FBS'de 17 olguda, %63 oranında bulunmuştur. En çok rastlanılan kromozom anomalileri, sırasıyla trizomi 21, 29 olguda %3.4 oranında, trizomi 13 ve 18, 10 olguda %1.2 oranında, Turner sendromu; 8 olguda %0.9 oranında görülmüştür (Tablo13).

Tablo 13. Girişimlerin endikasyonlarına göre patoloji sonuçlarının dağılımı

Girişim endikasyonu Girişim sonucu	Maternal yaş	Üçlü tarama test pozitif	Merkezi sinir sistemi patolojisi	Usg'de fetal anomali	İmmun/Non immün hydrops fetalis	Elektif	Kötü obstetrik öyküsü
Trizomi 13	1			1			2
Trizomi 18	3		1	2			
Trizomi 21	13	7	1	4	1		3
Trizomi 22	1					1	
Turner sendromu	1			3	2	2	
Kistik fibrozis							2
mukolipidozis							3
SMA							5
Robertson tipi translokasyon							1
Huntington hastalığı							1
Parsiyel mol				1			
Talasemi taşıyıcısı							6

Gebelik haftalarına göre oluşturulmuş dört grupta (10-15, 16-20, 21-28 ve 29-40) yapılmış olan girişimlerin sonuçları endikasyona bakılmaksızın karşılaştırıldığında, bütün gebelik haftalarında elde edilen patolojik sonuçların benzerdi

Üçlü tarama test sonuçları pozitif olup invaziv girişimde bulunulan 215 gebenin, 13'ünde, %6 oranında anormal karyotip sonucu saptanmıştır.

Hastaların yaşı ile anomali ilişkisi birlikte değerlendirildiğinde 34 yaş ve üzerindeki sonuçlar arasında istatistiksel anlamlı fark tespit edildi ($p<0.05$). Birinci grup (16-34 yaş) girişim sonucu normal 379 olguda, %90.0 oranında, patolojik sonuç 42 olguda, %10.0 oranında saptandı. İkinci grup (35-47 yaş) girişim sonucu normal olan 400 olguda, %94.6 oranında, patolojik sonuç 23 olguda, %5.4 oranında saptandı.

Üçlü tarama testi pozitif olan 215 olguda prenatal tanı amacıyla yapılan girişimlerin 202'sinde, %94 oranında sonuç normal idi, 13 olguda ise, %6 oranında sonuç anöplöidi ile uyumluydu.

Üçlü tarama testi negatif olan 81 olgunun tamamında çeşitli nedenlerle yapılan girişimlerin 77'sinde, %95.1 oranında sonuç normal, 4 olguda ise, %4.9 oranında anöplöidi bulundu.

TARTIŞMA

Günümüz gebelik izleminde amaç, olabildiğince sağlıklı bebekleri doğurtmaktır. Bu çerçevede, uygulanmakta olan gebelik izleminde, öncelikli olarak fetal anatomi ve daha sonra da fetal genetik yapının normal olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır. Yapılan ultrasonografik fetal muayenelerde saptanmış olan anormal bulgular ve pozitif tarama testleri fetusta kromozom anomalilerinin araştırılmasını gerekli kılmaktadır. Çeşitli endikasyonlar nedeni ile fetal kromozom anomalilerini saptamak için kullanılan girişimsel yöntemlere prenatal tanı yöntemleri denilmektedir. Bu yöntemler gebelik haftasına göre sırası ile 12-14 gebelik haftasında Koriyon Villus Biyopsisi, 15-18 Amniosentez ve 20 gebelik haftasından sonra Fetal Kan Örneklemesi adı altında sıralanmıştır.

Prenatal tanıda esas amaç, endikasyon varsa, olabildiğince erken tanıya varmaktır. Böylece fetal genetik yapı, bir başka deyişle fetal karyotip hakkında erken sonuca ulaşmak sureti ile gebeliğin sağlıklı devam etmesi sağlanır.

Bu girişimsel işlemlerin yapılmasında endikasyon önceliği çalışmalara göre farklılıklar göstermektedir. Türkiye'den bildirilen üç çalışma sırasıyla göz önüne alınırsa; Şener ve ark.'nın çalışmasında en sık ilk üç endikasyon: üçlü tarama testinde yüksek risk saptanması, anormal ultrasonografik bulgular ve ileri anne yaşı olarak bulunmuştur (52). Köse ve ark.'nın çalışmasında ise ilk üç endikasyon sırasıyla ileri anne yaşı %42.3, ikili tarama testinde yüksek risk %28.3, patolojik ultrasonografi bulgusu %8.6 iken, Güven ve ark.'ın ilk üç endikasyonu yüksek riskli üçlü tarama testi, ultrasonografide izlenen anomali ve ileri maternal yaş olarak belirlenmiştir(53,54). Bizim çalışmamızda da ileri anne yaşı, invaziv prenatal girişimlerde % 45.8 oranla ilk sırayı almıştır ve bunu sırasıyla üçlü tarama testinde yüksek risk % 21.6, kötü obstetrik öykü % 15.7 (Down sendromlu çocuk annesi vs.), anormal ultrasonografik bulgu % 7.0, merkezi sinir sistemi % 5.7, artmış NT kalınlığı % 2.5 ve hydrops/non hydrops fetalisi % 1.5 takip etmiştir. İleri anne yaşının birçok çalışmada, invaziv girişim endikasyonları arasında ilk sırayı aldığı görülmektedir. Yurtdışı çalışmalarında endikasyonlar; Hesieh ve ark.'nın çalışmasında da maternal yaş endikasyonu

%54 ile ilk sırayı almıştır (73). Bu sonuçların nedeni annelik planlarının ileri yaşlara ertelenmesi ve bilim dalımızın bir referans merkezi olmasıdır.

Prenatal tanı uygulamalarında genellikle transamniyotik geçiş, bunun mümkün olmadığı durumlarda ise transplasental geçiş uygulanır(62-65). Çalışma grubumuzda, benzer şekilde tüm girişimlerin %89.2'inde transamniyotik yol, %5.7'sinde ise transplasental yol kullanılmıştır. Çalışmamızda, kordosentez girişimi yapılan olguların %89'unda transamniotik, geri kalan %11 olguda ise transplasental yoldan gerçekleştirilmiştir. Amniosentezde ise transamniotik yoldan girişim gerçekleştirilme oranı % 97 iken, CVS'de bu oran % 50 seviyelerinde kalmıştır.

Dündar ve ark.'ları yaptıkları çalışmada, olguların %19.5'inde transplasental yol, %80.5'inde ise transamniotik yolun kullanıldığı görülmüştür (67). Transamniotik girişim sonrası daha fazla transamniotik kanamanın olabileceğini bildirilmiştir(68). Ancak çalışmamızda, transamniotik girişim ile transplasental geçilerek yapılan girişim arasında intraamniotik kanama görülme oranı açısından fark bulunamamıştır. Ayrıca tüm girişimlerdeki transamniotik ve transplasental geçişler topluca karşılaştırıldığında, “mort de fetus”, erken doğum, abortus, dekolman plasenta, vaginal kanama gibi tüm komplikasyonlar topluca değerlendirildiğinde, transamniotik yolda %2.8, transplasental girişte %1.8 oranında komplikasyon görülmüş olup oranlar arası fark istatistiksel anlamlı bulunamadı. Transplasental yolla girişlerde sanki komplikasyon oranının daha düşükmüş gibi görünmesi, bu gruptaki olgu sayısının 55, diğer gruba göre 859 oldukça az olmasına bağlandı. Bu komplikasyon oranlarının yurtiçi ve yurtdışı literatür sonuçları ile uyumlu olduğu görülmektedir(69-72). Yine çalışmamızda, transplasental geçiş oranı kordosentez ve koryonik villüs örneklemelerinde, amniosenteze göre belirgin biçimde fazlaydı. Bu sonuç girişimlerin yapıldığı gebelik haftasından ve teknik özelliğinden kaynaklandığı düşünüldü.

Çalışmamızda amniosentez sonrası toplam komplikasyon oranı %1.2 olarak bulunmuş olup, literatürde bu oranlar oldukça değişkendir. Yayınların bir çoğunda amniosenteze bağlı ilk 14 günde görülen gebelik kayıpları %0.9 ile %2 arasında değişmektedir(79-81). Birçok yayında kordosentez ve koryonik villüs örneklemelerinde girişime bağlı gebelik kayıpları amniosenteze göre artmış olarak bulunmuştur(82,83).

Bizim çalışmamızda da koryonik villüs örnekleme ve kordosentez komplikasyonları amniosentezle kıyaslandığında belirgin olarak yüksek olduğu görüldü.

Tüm invaziv girişimlerde, deneme sayısı ikiden fazla olduğunda gebelik kayıpları da dahil, tüm komplikasyonların arttığını bildiren yayınlar mevcuttur(84-86). Bu kaynaklara dayanarak çalışmamızda da girişim sayıları, her bir müdahale tipi için, 'bir veya 2' ve 'ikiden fazla' şeklinde gruplandırılmış ve amniosentezde diğer müdahalelere göre girişim sayısının bariz şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu bulgunun girişimsel yöntemlerde iğne giriş sayısının komplikasyon oluşumunda önemli etken olduğunu göstermektedir. İğne girişi sayısı arttıkça komplikasyon oranı da artmaktadır.

Literatürde invaziv girişimlerde kullanılan iğne çaplarının, komplikasyon oranlarını etkileyip etkilemediğine yönelik çelişkili yayınlar mevcuttur. Son yıllarda yapılan yayınlar iğne çaplarının özellikle amniosentezde komplikasyon oranlarını, en önemlisi gebelik kayıp oranını değiştirmede yönündedir(80,84,85). Çalışmamızda, kliniğimizdeki invaziv girişimlerde, özellikle amniosentezlerde; 20, 21 ve 22 numaralı iğnelerin sıklıkla kullanıldığı ve bunlardan 21 numaralı iğnenin en sık kullanıldığı tespit edilmiş olup (%67.9), komplikasyonlar karşılaştırıldığında, kullanılan iğne çaplarının komplikasyon oranları üzerine etkili olmadığı görülmüştür.

Çalışmamızda, tüm prenatal tanı yapılan olgular değerlendirildiğinde 963 hastanın 962'sine sonuç verilmiştir. Elde ettiğimiz kültür başarıları toplamda %99.9 dur. Kültür sonuçları her bir invaziv girişime göre ayırdığımızda, her bir giriş için kültür başarıları benzer olarak bulunmuş ve %99 -%100 aralığındadır. Literatürde, Cengizoglu ve ark.'nın AS kültür başarıları %99, Güven ve ark. ile Yüce ve ark.'ın amniosentez kültür başarıları %98, Yayla ve ark.'ın AS kültür başarıları %92.7, kordosentez kültür başarıları ise %85 olarak bildirilmiştir (54-55-56-57). Kordosentez ile fetal karyotipleme başarısının %90 civarında olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur(58). Literatürde Türkyılmaz ve ark.'ın CVS örneklerindeki kültür başarıları %88 dir. Van der Berg ve ark. çalışmalarında CVS kültür başarılarını %99.5 olarak rapor etmişler ve teşhis doğruluk oranını ise %99.8 olarak bildirmişlerdir(74). Hanprasertpong ve ark. ise AS kültür başarı oranını %100 olarak deklare etmişlerdir(75) . Kanada'dan diğer bir çalışmada ise mid-trimester AS de kültür

başarı oranı %97.7 ve tanıda doğruluk oranı %99.8 olarak bildirilmiştir(76). Bu literatürleri karşılaştırdığımızda, kliniğimizdeki invaziv girişimlerin kültür başarıları yukarıda belirtilen diğer ülkelerde bildirilen sonuçlar ile benzerdir. Kültür başarısında girişimde uygulanan tekniğin uygunluğu kadar laboratuvar koşulları ve deneyimi de büyük önem arz etmektedir.

Genel olarak, kültür başarısızlığının materyal alımı esnasında amnion sıvısı kontaminasyonu, eski kanama, yetersiz materyal alımı, çevresel kontaminasyon, örnek saklama ve transport koşullarındaki problemlerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tanıda doğruluk oranını belirleyen en önemli faktör maternal kontaminasyondur. Alınan AS materyalının kanlı olması maternal hücre kontaminasyonunu artırmakla beraber, berrak AS sıvısında da maternal kontaminasyon olabilmektedir. Kültür başarısını etkileyen diğer bir faktör de AS'in zamanlamasıdır. Winsor E.J. ve ark. erken AS'de %2.2 olan kültür başarısızlığı sonucunun AS tekrarı gerektirdiğini ve mid-trimester AS'de bu oranın %0.3'te kaldığını bildirmişlerdir(76). Çalışmamızda amniosentez uygulanan olgularda ortalama gebelik haftası 18 idi.

Tüm prenatal girişimi yapılan gebelerimizde görülen kromozom anomali oranı amniosentez için 4.1 %, FBS için %14.2, CVS için %25.1, AS ile birlikte FBS için %37.0 dir. Literatürdeki AS olgularında görülen kromozom anomali oranı %2-5.8 arasındadır, AS serilerinde Yayla ve ark.'nın kromozom anomali oranı %3.6, Başaran ve ark.'nın %3.5, Güven ve ark.'nın %2(54-55). Hesieh ve ark.'ı AS'de kromozomal anomali oranını %2.03, Yang ve ark. ise yaptıkları kolloboratif çalışmada kromozomal anomali oranını %2.5 olarak bulmuşlardır(73,77). Kordosentez olgularında görülen kromozom anomali oranı %8.2-15.25'dir(54-55). Türkyılmaz ve arkadaşları koryon villus örneklemelerindeki kromozom anomali oranını %8 olarak belirtmişlerdir. Soler ve ark.'nın retrospektif olarak inceledikleri 3867 CVS girişimi sonuçlarına dayanarak, fetal kromozomal anomali oranını %6.8 olarak bildirmişlerdir(78).

Anormal ultrasonografik bulgu nedeniyle AS yapılan gebelerde kromozom anomalisi görülme sıklığı literatürde %8.7 ve %35.6 arasında değişmektedir(55, 59-61). Çalışmamızda tespit edilen %14.5 oran literatür ile uyumludur. Bu da özellikle detaylı ultrasonografik taramanın ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. Yüksek riskli üçlü

tarama test nedeniyle yapılan amniosentez ve kordosentezlerde %6.0 olguda karyotip anomalisi saptanmıştır. Literatürde bu oran %1.5-10 arasında değişmektedir(52,53,55). Bu geniş aralığın üçlü tarama testinde alınan eşik değer ve laboratuvarlar arasındaki standartizasyon farkından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda yüksek riskli üçlü tarama testi endikasyonu ile kromozom analizi yapılan gebelerde kromozom anomalisi görülme sıklığı 13 olguda, %6.0 oranında izlenmiştir. İleri anne yaşı nedeniyle (>35 yaş) uygulanan girişimlerde bu sıklığın 23 vakada, %5.4 oranında görülmüştür. Bulgularımıza göre ileri anne yaşının üçlü tarama testi kadar, kromozom anomalisi bakımından önem taşıdığı görülmüştür. Dolayısıyla 35 yaş üzerinde olan gebelere fetal karyotip yapılmasının uygun olacağını vurgulamak isteriz. Her ne kadar kromozomal anomalilerinden otozomal trizomiler dışında kalanların çoğunluğu anne yaşından bağımsız, her yaş grubunda meydana gelebileceği kabul edilse de, çalışmamızda ve literatür verilerine göre anne yaşı kromozomal anomali açısından en önemli risk faktörü olarak gözükmektedir (52,73). Otuz beş yaş altı gebe grubunda % 4.15 otozomla trizomi ve % 8.3 oranında diğer kromozom anomalileri saptanmıştır.

Çalışmamızda, en sık prenatal tanı amacı ile amniosentez %79.3 oranında uygulanmıştır. Girişim endikasyonları arasında en sık endikasyonu ileri anne yaşı % 45.8 oranındadır. En fazla komplikasyon oranı FBS'de %10.7 izlenmiştir. Tüm girişimler dikkate alındığında toplam fetal kayıp oran %6.6 idi. Fetal kayıp oranı amniosentezde %0.5, CVS'de %3.3 ve FBS 'de % 2.8 olarak bulundu. En sık kromozomal anomali 35 yaş üstü hasta grubunda %5.4 oranında görülmüştür. Üçlü tarama testi pozitif olan 215 olguda prenatal tanı amacıyla yapılan girişimlerin 202 olguda fetal karyotip (%94) normal bulundu, 13 olguda (%6)olguda ise anöploidide saptandı. Bu bulgular ileri anne yaşının fetal kromozom anomali riskini artıran yada öngören önemli bir etken olduğunu göstermektedir. Burada üçlü tarama testinin farklı yaş gruplarında yapıldığını unutmamak gereklidir.

Sonuç olarak, bulgularımız, en güvenli prenatal tanı yönteminin, 15-18. gebelik haftaları arasında yapılan amniosentezin olduğunu göstermiştir.

SONUÇ

1. Çalışma grubumuzu oluşturan 963 olgunun ortalama yaşı 32.8 ± 6.2 (16-46), gebelik sayısı 2.5 ± 1.5 (2-15), doğum sayısı 1.4 ± 0.8 (0-5), düşük sayısı 1.4 ± 0.7 (1-5) idi.
2. Dokuz yuz otuz üç olguda girişim %97.0 oarainında başarılı olmuştur. Amnisentez ve CVS'te başarısızlık yok iken, 2000 yılı öncesinde FBS'de %3 oranında başarısızlık saptanmıştır..
3. Tüm girişimlerde 859 olguda (%89.2) transamniotik yol, 55 olguda (%5.7) ise transplasental yol kullanıldı, 49 olguda (%5.1) ise hangi yolun kullanıldığı kayıtlarına ulaşamadı.
4. Çalışmamızda tüm girişimler bütün olarak ele alındığında, en sık iki invaziv girişim endikasyonunun; maternal yaş %45.8 ve anormal tarama test sonucu %21.6 olduğu bulundu. İnvaziv girişimler tek tek değerlendirildiğinde; amniosentez %54.5 ve CVS %31.0 yapılan olgularda en sık endikasyon maternal yaşken, FBS yapılan vakalarda anormal ultrasonografi bulguları %32.1 oarnında ilk sırayı almıştır.
5. Girişimlere bağlı komplikasyon oranları topluca değerlendirildiğinde iğne girişinin transplasental ve transamniotik oluşunun değişmediği görülmüştür.
6. İnvaziv girişimlere bağlı tüm komplikasyonlar birlikte değerlendirildiğinde, abortus, erken doğum, erken membran rüptürü, dekolman plasenta ve vaginal kanama riskinin en az komplikasyon ikinci trimester AS'de mevcut olduğu (%1.2) saptanmıştır. Bu sonuca göre CVS ve FBS ye göre amniosentezin daha güvenli olduğu istatistiksel olarak doğrulanmıştır ($p < 0.05$).
7. Komplikasyon oluşma riskinin diğer girişimler olan CVS'de %6.7, AS ile birlikte FBS'de %10 ve sadece FBS'de %10.7 olduğu görüldü. Bu girişimlerde komplikasyon oluşma riski bakımından kendi aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktu ($p < 0.05$).
8. Girişimlerde en çok komplikasyon oranı 16-20. gebelik haftalarında görüldü.

9. Girişimler yapılırken iğne giriş sayısı amniosentezde iki ve ikiden fazla deneme sıklığı %3.3, oranında bulundu. Bu oran diğeri girişimlere göre istatistiksel olarak anlamlı biçimde düşüktü($p<0.05$).
10. İki deniden fazla iğne giriş deneme sıklığı en fazla CVS’te görüldü %30. Bunun, yeterli örnek almak amacına yönelik olduğu görüldü.
11. Tüm müdahaleler ele alındığında, en sık 655 olguda 21no’lu iğne kullanıldı. İğne çaplarına göre komplikasyon oranları araştırıldığında; 20, 21, 22 nolu iğne girişimleri sonucu komplikasyon sıklıkları arasında anlamlı fark olmayıp, 19 nolu iğnede %23.5 oranında komplikasyon bulunmakla ve bu oran, diğeri iğnelerden yüksek gibi görünmekle beraber, olgu sayısının diğeri girişimlere kıyasla çok az oluşu sağlıklı istatistiksel sonuca ulaşmayı engellemektedir
12. Üçlü tarama testi pozitif olan 215 olguda prenatal tanı amacıyla yapılan girişimlerin 202 olguda fetal karyotip (%94) normal idi, 13 olguda (%6) ise anöploidi saptandı.
13. Üçlü tarama testi negatif olan 81 olguda başka nedenlere dayanarak yapılan girişimlerin 77’sinde fetal karyotip (%95) normal, 4’ünde ise (%5) anöploidi ile uyumlu idi. Ancak burada saptanan minör ve/veya majör anomalilerin ve ileri anne yaşının anöploidi riskini artırıcı etkileri mutlaka göz önüne alınmalıdır.
14. Müdahalelerin sonuçlarına topluca bakıldığında % 92.1’inde normal karyotip bulundu. AS’de bu oran %95.9, FBS’de %85.8, CVS’de % 57.1 ve AS ile birlikte FBS’de %59.3 olarak bulundu. Sonuçlarda en çok rastlanılan fetal karyotip anomalileri sıklık sırasına göre trizomi 21 %3.4, trizomi 18 %1.2, Turner sendromu %0.9 olmuştur.
15. Otuz dört yaş ve altı hasta grubunda normal karyotip 379 olguda(%90.0) , patolojik sonuç 42 olguda (%10.0) saptandı. Otuz beş yaş ve üzeri olgularda normal karyotip 400 olguda(%94.6), anormal karyotip sonucu 23 olguda (%5.4) saptandı. İki gebe grubu kıyaslandığında aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).

ÖZET

Amaç: Prenatal girişimsel tanı yöntemlerinde, uygulama zamanı ve buna bağlı komplikasyonların irdelenmesi.

Yöntem ve Gereç: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Anabilim Dalı, Perinatoloji Bilim Dalı'nda son on yılda takip edilen hastaların tıbbi kayıtları incelendi. Bu sürede toplam 1578 tanı amaçlı prenatal girişim (Amniosentez-(AS), Fetal kan örnekleme (FBS), Koryon villüs örnekleme (CVS)) yapıldığı tespit edildi. Bu olgulardan 963 olgunun doğum kayıtlarına ulaşıldı. Kayıtlar incelenerek demografik veriler, komplikasyonlar ve neonatal sonuçlar kaydedildi ve yorumlandı.

Bulgular: Olguların, ortalama maternal yaşı 32.7 ± 6.4 , ortalama gebelik sayısı 2.5 ± 1.5 , ortalama doğum sayısı 1.4 ± 0.8 olarak belirlendi. Girişimlerde en sık endikasyonu ileri anne yaşıydı %45.8, ikili veya üçlü tarama testi pozitifliği %21.6 ve ultrasonografide saptanan fetal anomaliler idi %6.9. Tüm girişimler öğretim üyeleri tarafından yapılmış olup, 859'u (%89.2) plasenta dışı alandan ve 55'inde (%5.7) ise plasentadan geçilerek yapılmıştı. Amniosentezde, ikiden fazla iğne girişi sıklığı %3.3 idi ve bu oran diğer girişimlerdeki iğne giriş sayısından istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($p < 0.05$). İkiden fazla iğne giriş sıklığı en fazla %30 oranında CVS'te görülmüştür.

Prenatal girişimsel işlemler arasında en düşük komplikasyon oranı amniosentezde (%1.2) saptandı. Amniosentezde fetal kayıp oranı %0.5 idi. Diğer girişimlerde sırasıyla komplikasyon ve fetal kayıp oranı sırasıyla CVS'te %6.7 ve %3.3, AS ile birlikte FBS'de %10.0 ve %0, FBS'de %10.7 ve %2.8 idi. Girişimlerin %92.1'inde fetal karyotip normal bulunmuştur. AS'de normal karyotip oranı %95.9, FBS'de %85.8, CVS'te %57.1 ve AS ile birlikte FBS'de %59.3 olarak belirlenmiştir.

Sonuç: Olguların irdelenmesi sonucunda, girişimsel prenatal işlemler arasında en düşük komplikasyon oranına sahip işlemin 15-18. gebelik haftalarında yapılan amniosentez olduğu görülmüştür.

ABSTRACT

TIMING AND COMPLICATIONS OF INVASIVE PRENATAL DIAGNOSTIC PROCEDURES

Aim: To investigate timing and complications of invasive prenatal diagnostic procedures.

Material methods: Medical records of patients followed up in our maternal-fetal medicine clinic for last decade were investigated retrospectively. Totally 1578 prenatal invasive procedures including amniocentesis (AS), chorionic villus sampling (CVS) and fetal blood sampling (FBS) were performed. Records of 963 patients were available. Demographic data, complications and neonatal outcomes were evaluated and interpreted.

Results Mean age, gravidity and parity were 32.7 ± 6.4 , 2.5 ± 1.5 , 1.4 ± 0.8 respectively. The most common intervention indications were: advanced maternal age (45.8%) and positive 1st/2nd trimester screening (21,6%). All interventions were performed by professors and transamniotic and transplacental routes were used in 89,2% (859/963) and 5,7% (55/963) of all cases respectively. In AS group, rate of trying more than twice was 3,3% and this rate was significantly lower than other interventions. ($p < 0,05$) Rate of trying more than twice was most frequently seen in CVS (30%). Rate of trials were once in 913 (94,8%) cases, twice in 41 (4,3%) cases and three times or more in 9 (0,9%) cases.

Rate of complication was the lowest in AS (1,2%) among all prenatal invasive interventions. Fetal loss rate was 0.5% in AS. Complication and fetal loss rates were 6,7% and 3.3% in CVS, 10,0% and 0% in AS and FBS and 10,7% and 2.8% in FBS, respectively. Karyotype was normal in 92,1% of all interventions, this rate was 95,9% in AS 85,8% in FBS, 57,1% in CVS and 59,3% in AS and FBS.

In conclusion our findings suggest that the most reliable prenatal diagnostic procedure is amniocentesis performed in 15-18. gestational weeks.

KISALTMALAR

- 1. AFP- Alfa-Feto-Protein**
- 2. AS- Amniosentez**
- 3. ABD-Amerika Birleşik Devletleri**
- 4. CVS-Choryon Villus Örnekleme**
- 5. EAS-Erken Amniosentez**
- 6. FBS-Fetal Kan Örnekleme**
- 7. FMT-Feto Maternal Transfüzyon**
- 8. GH-Gebelik Haftası**
- 9. G-'Gouge' spinal iğne**
- 10. MAS-Mid Trimester Amniosentez**
- 11. MSS-Merkezi Sinir Sistem**
- 12. NTD-Nöral Tüp Defekti**
- 13. NT-Nükal Kalınlık**
- 14. RDS- Respiratuar**
- 15. 15.SMA-Smooth Muscle Antigen**

KAYNAKLAR

1. Fucsh F, Riis P: Antenatal sex determination. Nature 177: 330, 1956
2. Jeff coate TNA, Fliegner JHR, Russel SH, et al: Diagnosis of adrenogenital syndrome bfore 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 Letter ,1968
- 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: First 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 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: Randomised 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, Gonçalves 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, Israels LG: Transplacental fetal haemorrhage after placental injury during delivery or amniocentesis. *Lancet* II:493-498, 1963
22. Lele AS, Carmody PJ, Hurd ME, et al: Feto-maternal bleeding following 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, Boswell 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 Livingstone, Edinburgh P 34-46, 1983
26. Gray DJ, Robinson H, Malone J, et al: Adverse outcome in pregnancy following amniotic fluid isolation of ureaplasma urealyticum. *Prenat Diag* 12:111-117, 1992

27. Sundberg K, J Bang, Smidt-Jensen S, Brocks V, ve ark: Randomise study of fetal loss related to early amnicentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 350: 696-703,1997

28. Chayen S: Ed An assesment of hazards of amnicentesis. Report to the Medcal Research Council by their Working Party on Amniocentesis. *Br J Obstet Gynaecol* 85(supl 2):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 midtrimestir 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, Bakhaeve V: Chorion biobsy 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: Randomized 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 evaluation of CVS: Medical research council european trial of chorion villus sampling. *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 complete 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 abnormalities 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. Johson A, Wapner RJ, Davis GH, et al: Mozaicism 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 Obste 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 Gynecol* 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 Fleicher AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R eds Sonography in Obstetrics and Gynecology, Fifth edition, Prentice -Hall International Inc p 659-685,1996
52. Şener KT. Kliniğimizde 7 yıllık AS sonuçları. Perinatoloji Dergisi ;14:170-5, 2006
53. Köse SA. Suleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde dört yıllık genetik AS sonuçlarının retrospektif bir analizi SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi ;12:14-8, 2005
54. Güven MA. Ceylaner S.AS ve FBS ile prenatal tanı;181 olgunun değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi ;13:25-30, 2005
55. Yayla M.Bayhan G.Yalım Kaya A,Alp N.AS ve FBS ile fetal karyotip tayını:250 olguda sonuçlar. Perinatoloji Dergisi;7:255-8, 1999
56. Cengizoglu B.Karageyim Y.Kars B.Altundağ M.Turan C.Ünal O.Üç yıllık dönemdeki AS sonuçları. Perinatoloji Dergisi ;10:1-4 , 2002
57. Yüce H.Çelik H.Güretaş B.Erol D.Hanay F.Elyas H. Karyotip amacıyla genetik AS uygulanan 356 olgunun retrospektif analizi. Perinatoloji Dergisi ;14:73-6, 2006
58. Donner C.Avni F.Karoubi R.Simon P.Vamos E.Van Regemorter N.et al. Collection of fetal cord blood for karyotyping. S.Gynecol Obstet Biol Reprod.;21:241-5, 1992

59. Halliday J.Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on US before 20 weeks gestational age.
60. Rizzo N.Prenatal karyotyping in malformed fetuses. Pre Diag ;10:17-9, 1990
61. Dallaire L,Michaud J,Melankon SB, Potier M,Lambert M.Prenatal diagnosis of fetal anomalies during the sec of defects in pregnancies at risk. Prenat Diagn; 11:629-35, 1991
62. Stern JJ, Dorfman AD, Gutierrez-Najar MD. Frequency of abnormal karyotype among abortuses from women wi Steril ;65:250-3, 1996
63. Ogasawara M,Aoki K,Okada S,Suzumori K.Embryonik karyotype of abortuses in relation to the number of pre
64. Erdemoğlu M,Kale A,Akdeniz N.Prenatal tanı amacıyla kordosentez uygulanan 172 olgunun değerlendirilmesi. Dicle Tıp Dergisi;1:7-13, 2007
65. Tongsong T,Wanapirak C,Kunavikatikul C ey al. Cordosentesis at 16-24 weeks of gestation: experience of 1320 cases. Prenat Diagn; 20:224-8, 2000
66. Tongsong T,Wanapirak C,Kunavikatikul C et al. Fetal lıss rate associated with cordocentesis at midgestation. Am J Obstet Gynecol; 184:719-23, 2001
67. Dünder Ö,Müngen E, Muhcu M ve ark. Kliniğimizde kordosentez uygulaması ve sonuçlarımız. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst; 16:234-8, 2006

68. Van Kamp IL, Klumper FJ, Oepkes D et al. Complications of intrauterine intravascular transfusion for fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* 192(1):171-7, 2005
69. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A ve ark. Amniosentez ve kordosentez ile fetal karyotip tayını: 250 olguda sonuçlar. *Perinatoloji Dergisi*; 7:255-8, 1999
70. Hickok DE, Mills M. Percutaneous umbilical blood sampling: results from a multicenter collaborative registry. *Am J Obstet Gynecol* 166:1614-8, 1992;
71. Liao C, Wei J, Li Q et al. Efficacy and safety of cordosentesis for prenatal diagnosis. *Int J Gynaecol Obstet* 93(1):13-7, 2006
72. Acar A, Balcı O, Gezgin K et al. Evaluation of the results of cordocentesis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 46(4):405-9, 2007
73. Prenatal cytogenetic diagnosis in amniocentesis. Hsieh FJ, Ko TM, Tseng LH, Chang LS, Pan MF, Chuang SM, Lee TY, Chen HY. *J Formos Med Assoc.* 91(3):276-82, 1992
74. Van den Berg C, Van Opstal D, Brandenburg H, Wildschut HI, den Hollander NS, Pijpers L, Jan H Galjaard R, Los FJ. Accuracy of anormal karyotypes after analysis of both short and long term culture of chorionic vill. *Prenatal Diag* ;19(6):514-18, 2001
75. Outcome of second trimester amniocentesis in twin pregnancies at Songklanagarind Hospital. Hanprasertpong T, Kor-anantakul O, Prasartwanakit V, Leetanaporn R, Suntharasaj T, Suwanrath C. *J Med Assoc Thai.* 91(11):1639-43, 2008

76. Winsor EJ, Tomkins DJ, Kalousek D, Farrell S, Wyatt P. Cytogenetic aspects of the Canadian early and mid-trimester amniotic fluid trial (CEMAT). *Prenat Diagn.* 19(7):620-7, 1999

77. Yang YH, Ju KS, Kim SB, Cho YH, Lee JH, Lee SH, Choi OH, Chun JH, Kim JI, Kim HJ, Sohn YS. The Koean collaborative study on 11,000 prenatal genetic amniocentesis. *Yonsei Med J.* 40(5):460-6, 1999

78. Soler A, Morales C, Badenas C, Rodríguez-Revenga L, Carrió A, Margarit E, Costa D, Borrell A, Goncé A, Milà M, Sánchez A. Fetal Diag Ther. A retrospective and theoretical evaluation of rapid methods for detecting chromosome abnormalities and their implications on genetic counseling based on series of 3868 CVS diagnosis. *Prenatal Diag* ;23(2):126-31, 2008

79. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y, et al. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynecol*;108:1067–72, 2006

80. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* ;1:1287–93, 1986

81. Mungen E, Tutuncu L, Muhcu M, Yergok YZ. Pregnancy outcome following second-trimester amniocentesis: a case– control study. *Am J Perinatol*; 23:25–30, 2006

82. Tongsong T, Wanapirak C, Sirivatanapa P, Piyamongkol W, Sirichotiyakul S, Yampochai A. Amniocentesis-related fetal loss: a cohort study. *Obstet Gynecol* ;92:64–7, 1998

- 83.** Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, Mesogitis S, Tzortzis E, Michalas S. Genetic amniocentesis in women 20–34 years old: associated risks. *Prenat Diagn*; 20:247–50, 2000
- 84.** Papantoniou NE, Daskalakis GJ, Tziotis JG, Kitmirides SJ, Mesogitis SA, Antsaklis AJ. Risk factors predisposing to fetal loss following a second trimester amniocentesis. *BJOG*; 108:1053–6, 2001
- 85.** Borrelli AL, Cobellis L, Di Domenico A, Felicetti M, Labocchetta A, Ferrara C, et al. Fetal and maternal amniocentesis complications [in Italian]. *Minerva Ginecol*; 58:423–7, 2006
- 86.** Bettelheim D, Kolinek B, Schaller A, Bernaschek G. Complication rates of invasive intrauterine procedures in a centre for prenatal diagnosis and therapy [in German]. *Ultra Schall Med*; 23:119–22, 2002