

T.C.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

CERRAHI TIP BİLİMLERİ BÖLÜMÜ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM

ANABİLİM DALI

TRANSSERVİKAL ASPIRASYON TEKNİĞİ İLE KORYON VİLLUS BIOPSİSİ -  
TEKNİK, YARAR VE ERKEN DÖNEM KOMPLİKASYONLARI

Uzmanlık Tezi

Dr.Ruşen AYTAÇ

Ankara - 1991

17468.

## İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	24
4. BULGULAR .....	31
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ .....	46
7. ÖZET .....	47
8. KAYNAKLAR .....	48

**Y. G.**  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi

## GİRİŞ VE AMAÇ

Doğuştan anomalileri bulunan bebekler, her zaman, hem ilgili aileye, hem de buldukları topluma, muhtelif problemleri beraberinde getirmişlerdir. Eski çağlarda, nedenleri anlaşılamayan bir çok anomali doğa üstü kötü güçlerin etkisi olarak yorumlanmış, tedavisi düşünülememiştir. Oysa günümüzde, doğumdan önce tanı ve hatta tedavi görüşü hakimdir.

Son yıllardaki bilimsel birikim artışının beraberinde gelen teknik ilerlemeler fetusun büyüklük ve yapısı hakkında ayrıntılı bilgi alabilmeyi mümkün kılmıştır. Bu bilgi, sadece büyüklük ve anatomik yapıya ilişkin sınırlı olmayıp, fetal kromozomal, metabolik ve genetik özellikleri de kapsayabilmektedir.

Antenatal tanı amacını güden çok sayıda yöntem ve girişim geliştirilmiştir. Bunlardan birkaçını şöyle sıralamak mümkündür:

1. Direkt radyolojik inceleme
2. Anne idrar ve kan tetkikleri
3. Ultrasonografi
4. Amniyosentez
5. Amniyoskopi
6. Fetoskopi ve fetal deri biopsisi
7. Kordosentez

Her bir inceleme yönteminin kendine özgü üstünlük/eksikliği bulunmakla birlikte, büyük çoğunluğu gebeliğin ikinci ve üçüncü trimesterinde inceleme ve tanı olanağı vermektedir.

Son yıllarda ise, koryon villus biopsi tekniklerinin geliştirilmesi, ile ilk trimesterdeki gebelikler incelenebilmekte ve ilgili patolojiler saptanabilmektedir.

Bu çalışmada, yeni gelişmekte olan yöntemlerden biri - transservikal aspirasyon ile koryon villus biopsisi - kullanılmış, tekniği ve yararları, ve erken dönem komplikasyonları incelenmiştir.



## GENEL BİLGİLER

Erken gebelik dönemlerindeki gelişmenin özellikleri ve ayrıntılarının bilinmesi sayesinde koryon villus biopsisi işlemi anlaşılmış ve gerçekleştirilmiştir. Bu nedenle erken embriyolojik gelişimle ilgili bilgi verilmesi uygun olacaktır.

### Intrauterin anatomi ve ilk trimesterde embriyolojik gelişim

Döllenmiş olan yumurta (fertilize ovum), fertilizasyon işleminden sonraki yaklaşık 4. günde uterus kavitesine girmektedir. Gelecekteki embriyo ve plasentayı oluşturacak olan hücrelerin ayırımı ilk kez Hertig tarafından 1968 yılında, 58 hücreli morula aşamasında tariflenmiştir. Bunlardan 5'i içteki hücre kitlesini oluşturur; Diğer 53'ü ise dış örtü duvarını meydana getirir. Polar cisimler ve zona pellucida'yı hala görebilmek mümkündür, ancak bu oluşumlar implantasyonun hemen öncesinde kaybolacaktır. Tarif edilen gelişim 6 günlüktür (1).

Dış duvarı oluşturan trofoblastik hücreler hızlı bir şekilde proliferasyon olurken, embriyonik hücreler daha yavaş olarak çoğalmakta - bu sayede, meydana gelen segmentasyon boşluğunun bir kenarında, polar konumda, yer alırlar. Trofoblastik hücreler, fertilizasyondan tahminen 6 gün sonra, implantasyonu sağlarlar. Endometrial hücreler değişik mekanizmalar sayesinde ayrılarak ve tahrip edilerek, blastokistin tamamı interstisyel yerleşim kazanır. Diğer bir ifade ile, bütünüyle endometriuma gömülür. Bu dönemde

blastokist boşluğunda çökme meydana gelir (1).

Son adet tarihinden itibaren 6. haftada, implantasyon alanının dışındaki villuslarda dejenerasyon başlar; Buna karşın implantasyon bölgesindeki villuslar hızla proliferer olurlar ve uterus duvarının iç katmanlarına doğru gelişirler.

Gebeliğin 9. haftasında, villuslar 1 - 1.5 cm kalınlığında bir tabaka oluştururlar. Aslında bu tabaka, daha sonraki gelişme dönemlerinde plasentayı meydana getirecek olan ve koryon villus biopsisi esnasında doku örneğinin alındığı chorion frondosum'dur. Orta kısmındaki villuslar bol miktarda ve sağlıklı olup, gebelik kesesinin nispeten uzağında yer alırlar.

Koryon villuslarının mikroskopik yapısında, ortada yer almış mezenseimal (çekirdek) bölge ve bunu örten trofoblastik epitel dikkati çekmektedir. Mezenseimal iç bölgede gevşek stromal hücreler ve bağ dokusuna ait matriks yer almaktadır.

Trofoblastik epitelin iki ayrı tabakası mevcuttur - içteki sitotrofoblast, dıştaki ise sinsitiotrofoblasttır. Sitotrofoblast hücrelerinde mitozis görünmesine rağmen, sinsitiotrofoblastların nukleuslarında buna rastlanmamaktadır.

Villusların ortasında fetal kan elemanlarını taşıyan, kapiller damarlar görülebilir.

Gebeliğin erken döneminde, amniyon ve koryon membranları birbirinden ekzoçölömik boşluk (aralık) ile ayrılmış durumdadır. Bu ekzoçölömik boşlukta "yolk sac" yer almaktadır. Rezolüsyon yeteneği yüksek olan ultrasonografi cihazlarında bu yapıları ayırtmak mümkün olabilir.



Şekil 1-2: İmplantasyon aşamasında insan embriyosu. Gebelik yaşı: 14 gün

CL - Chorion laeve

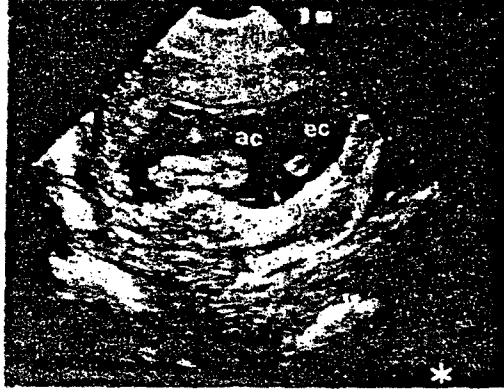
E - Embriyo

DB - Decidua basalis

A - Amnion

Y - Yolk sac (Endoderm)

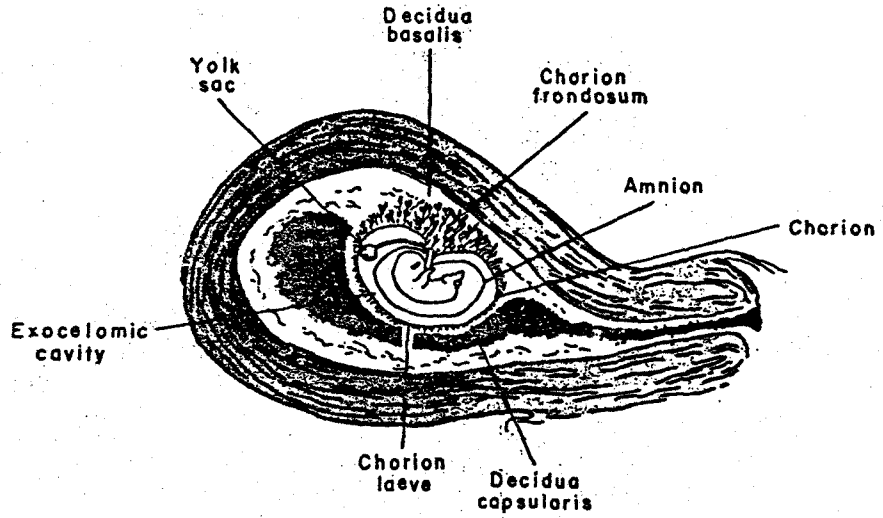
M - Mezoderm (Kordon)



Şekil 3: Birinci trimester gebeliğin ultrasonografik görünümü

ac -amniyotik kese (kavite)

ec -ekzoçölömik boşluk



Şekil 4: Intrauterin anatomi. Gebelik yaşı: 8 hafta.



Şekil 5: Koryon villusunun histolojik yapısı

S - Sinsitiotrofoblast

C - Sitotrofoblast

MC - Mezankim dokusu

#### Koryon villus biopsisinin tarihsel gelişimi

Koryon villus biopsisi tekniğinin gelişiminde öncülük edenler İskandinav araştırmacılarıdır. 1968 yılında Mohr, ilk kez olmak üzere, kanalis servikalisten girilerek koryonik doku örneği alınabileceğini ve bu şekilde prenatal tanıya gidilebileceğini önermiştir (2).

Birkaç yıllık aradan sonra, Hahnemann kendi olgu serisini yayınlamıştır. Uygulama Mohr'unkine benzer şekilde olup, özel endoskop ile (5-6 mm çapında) servikal kanaldan girilerek koryonik doku örneği

alınabilmiştir (3).

Yapılan bu ilk çalışmalarda komplikasyonların oranı çok yüksek olmuştur - spontan düşükler, membranların rüptürü, N.gonorrhoeae'ye bağlı intrauterin enfeksiyonlar hastaların yaklaşık %50'de gelişmiştir. Ayrıca, kullanılan endoskoplar yeterli görüntü verememiş ve nullipar kadınlarda uygulanamamıştır. Bütün bu problemlere rağmen, %35 - 50 olguda doku kültürleri ve karyotip belirlemesi başarılı olmuştur.

1970 yılında, Çinli bir araştırma grubu, fetal cinsiyet tayininde kolay bir yöntemi uygulamaya başlamışlardır. Herhangi bir optik alet kullanmadan alınan koryonik dokudan, seks kromatine bakılarak, cinsiyet belirlenmeye çalışılmıştır (4).

Kazy ve arkadaşları, ilk kez, ultrasonografi eşliğinde, fleksibl biopsi forsepsi kullanarak, koryon villus biopsisini gerçekleştirmişlerdir (5).

Bu dönemde Ward ve grubu kendilerine ait kateter ve yöntemi geliştirmişlerdir (6).

Brambati ve grubu, farklı koryon villus biopsisi tekniklerini karşılaştırmalı olarak ele almış ve sitogenetik incelemeler konusunda önemli katkılarda bulunmuştur - bu grupta yer alan Simoni "direkt yöntemi" geliştirmiştir (7).

Transabdominal yolla da koryon villus biopsisi fikri, ilk kez, Smidt-Jensen ve Hahnemann tarafından, 1984 yılında, ortaya atılmıştır (8).

1980'li yılların başından günümüze kadar olan dönem içerisinde koryon villus biopsisi tekniği, hem yapılan işlemlerin toplam sayısı, hem de koryon dokusu kullanılarak tanısı konabilen patolojilerin sayısı olarak, büyük bir

gelişme kaydetmiştir.

Aşağıdaki tabloda, koryon villus biopsisi tekniklerinin tarihsel gelişiminde önemli katkılarda bulunmuş araştırmacı ve merkezler derlenerek gösterilmiştir.

Yazar, merkez Yıl	Teknik	Doku miktarı (mg)	Olgu sayısı
Anshan, Çin 1975	Metel kanül,USG kullanımı yok	?	100
Kazy ve ark. SSCB, 1982	Biopsi forsepsi, USG kullanımı var	10 - 25	26
Old ve ark. İngiltere 1982	Portex kateter, USG kullanımı var	30 - 60	3
Brambati ve Simoni,İtalya 1983	Portex kateter, USG kullanımı var	30 - 60	1
Goossens ve ark. Fransa 1983	Biopsi forsepsi, USG kullanımı var	10 - 20	5

Tablo 1 : İlk koryon villus biopsisi girişimleri.

## Koryon villus biopsisi teknikleri

Herhangi bir antenatal tanı girişiminden önce, ilgili çifte etraflı bilgi verilmesi önerilmektedir. Bu aşamada, ideal olarak, genetik uzmanları ve özel amaçlı erken danışma kliniklerinin yer alması öngörülmektedir (9).

## Koryon villus biopsisinde ultrasonografi

Koryon villus biopsisi esnasında yüksek kalitede ultrasonografik görüntü sağlamak gerekmektedir - bu amaçla sektör veya lineer probun kullanımı arasında bir fark yoktur; işlemi yapan ekibin tercihinine bağlıdır. Aşırı obez hastalarda vajinal prob ile ultrasonografi yapılması önerilmektedir (10).

Ultrasonografik incelemenin iki ana hedefi vardır:

1. Fetal canlılık saptanmalıdır; bunun yanında çoğul gebelik olup olmadığı araştırılmalıdır.
2. Plasentanın veya koryon frondozumun yerleşimi tam olarak ortaya çıkarılmalıdır - gebelik kesesinin etrafındaki en geniş ve en kuvvetli ekojenik alan olarak dikkati çekmektedir. Plasental lokalizasyon açısından umbilikal kordun görülmesi kesin bilgi sağlar. "Yolk sac" plasentanın konumunu göstermez.

Transservikal biopsi alımı esnasında, operatör ve ultrasonografik yardımcı sağlayan kişi arasında tam bir uyum ve anlaşma olmalıdır. Transvers kesit de alınarak, kateter ucunun plasenta dokusunun içine girdiği gözlenmelidir.

Koryon villus biopsisi işlemi bitince, fetal kalp aktivitesinin varlığı

ve plasentanın normal olup olmadığı mutlaka değerlendirilmelidir.

Çoğu obstetrisyen, 16 - 18. gebelik haftalarında ultrasonografik incelemenin tekrarını önermektedir.

Tüm koryon villus biopsisi işlemleri "ayaktan" gelen hastalara, herhangi bir premedikasyon veya lokal anestezi kullanılmadan gerçekleştirilebilir.

Aşağıdaki tablo günümüzde uygulanan koryon villus biopsisi işlemlerini göstermektedir:

Transservikal	"Körleme" veya USG eşliğinde	Biopsi Aspirasyon
Direkt görüntü altında biopsi		Fetoskop Koryonskop
Transabdominal	USG eşliğinde	Tek iğneli Çift iğneli

Tablo 2: Koryon villus biopsisi işlemleri

## Transservikal işlemler:

### 1. Aspirasyon:

Günümüzdeki yöntemler arasında en popüler olanı transservikal aspirasyondur. Çok sayıda ve farklı özelliklere sahip kateterler tanımlanmıştır. Yöntem Çin'li araştırmacılar grubunun uygulamış olduğu "körleme biopsi işlemi" ve Loeffler ve Horwell'in tarif ettiği benzer bir uygulamaya dayanmaktadır (4,11).

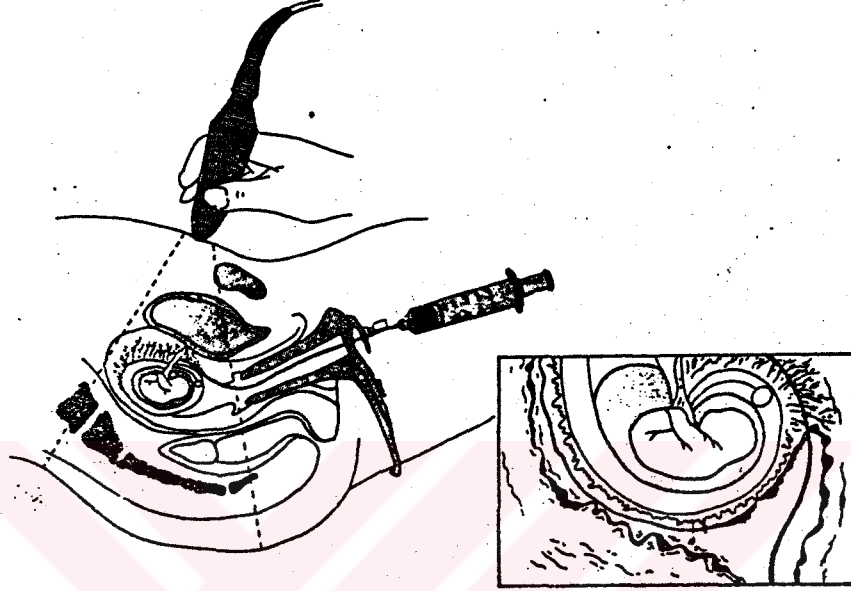
Çoğu obstetrisyen girişim sayısını iki ile sınırlandırmaktadır -fetal kayıp oranları girişim sayısı arttıkça orantılı olarak artmaktadır.(9)

Transservikal aspirasyon işlemi plastik veya özel dizayn edilmiş metal kateterlerle gerçekleştirilmektedir. Portex -Trophocan tip kateter en yaygın olarak kullanılmaktadır.

Rodeck ve Liu tarafından geliştirilmiş metal kanüllerin kullanımı daha sınırlıdır (9).

### 2. Biopsi forseps:

Transservikal biopsi işlemlerinde forseps, ilk olarak, Kazy ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır (5). Daha sonra Dumez bu tekniği Batı tıp dünyasına tanıtarak tavsiye etmiştir (12). Desidual kontaminasyon ve müdahale sonrasında görülen vajinal kanama oranlarının düşük olduğu bir yöntemdir.



Şekil 6: Transservikal aspirasyonun şematik görünümü

### 3. Fırça tekniği:

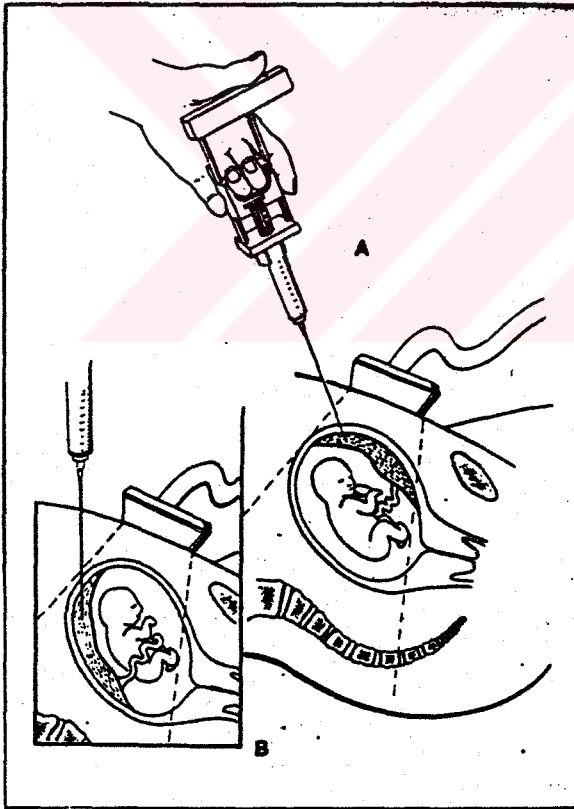
Liu ve arkadaşlarının savunduğu bir yöntemdir. Özel olarak hazırlanmış bir fırça ile koryon villus biopsisi almayı denemişlerdir, ancak kontaminasyon oranının yüksek olduğu anlaşılmıştır (13).

### 4. Endoskopi:

Rodeck, Brambati, Gustavii gibi araştırmacılar villus biopsisi alabilmek amacı ile fetoskop ve forseps kullanmışlardır. Görerek biopsi alabilme olanağı sağlaması ile ilginç görülmektedir, ancak günümüzde nadiren uygulanan bir yöntemdir (9).

### Transabdominal teknik - aspirasyon:

İlk olarak Hahnemann ve Smidt-Jensen tarafından kullanılan bir yöntemdir. Amniyosentez ve plasentasentez işlemlerinin tabii bir uzantısı şeklinde ortaya çıkmaktadır. 9. gebelik haftası tekniğin uygulanabileceği en erken dönemdir. İkinci ve üçüncü trimesterlerde de kullanılabilir (8,9,14).



Şekil 7: Transabdominal koryon villus aspirasyon tekniğinin şematik görünümü

A - Ön yerleşimli plasenta

B - Arka yerleşimli plasenta

## Koryon villus biopsi tekniklerinde başarının değerlendirilmesi

Koryon villus biopsisinde "başarı" derken iki yönlü değerlendirilmesi gerekmektedir:

1. Doku örneğinin alınmasındaki başarı
2. Laboratuvar tetkiklerindeki başarı

Biopsi işleminin amacı ve endikasyonuna bağlı olarak değişmekle birlikte, farklı miktarlarda alınan doku yeterli sayılabilir: karyotip tayini ve biyokimyasal incelemeler için 10 mg genellikle yeterlidir; ancak DNA analizleri için 20 - 50 mg arasında doku hacmine ihtiyaç vardır.

### Koryon villus biopsisinin kısmi ve kesin kontrendikasyonları:

Koryon villus biopsisi için seçilen hastaların anamnezinde jinekolojik ve obstetrikal yönden önemli olan tüm ayrıntılar bilinmelidir. Örneğin, daha önce vajinal doğumun olup olmadığı, servikal operasyon geçirilip geçirilmediği önem taşımaktadır.

Hastada ayrıca myomların varlığı müdahalenin şeklini belirler ve potansiyel risk oranını etkiler.

Vajinit veya endoservisit gibi durumların biopsi işleminden önce tedavi edilmesi gerekir. Herpes simplex aktif enfeksiyonu söz konusu ise müdahalenin ertelenmesi zorunludur. Bazı araştırmacılar, N. gonorrhoeae kültürü sonucu negatif geldikten sonra biopsi almayı tercih etmektedir (15).

Rahim içi aracın varlığı koryon villus biopsisi açısından kesin kontrendikasyondur - bu hastalarda enfeksiyon riski oldukça yüksektir (15).

Biopsi işlemi esnasında aktif vajinal kanaması olan hastalarda, müdahalenin ertelenerek kanamanın durmasını beklemek uygundur.

İlk yapılan ultrasonografik inceleme esnasında saptanacak anormal bulgular da koryon villus biopsisi işleminin ertelenmesini gerektirmektedir (15).

Annedeki pıhtılaşma bozuklukları biopsi işlemi sonrasındaki kanama riskini arttırabilirler (15).

Rh(-) olan kadınlarda, koryon villus biopsisinden sonra immünglobulin uygulanması çoğu araştırmacının ortak görüşüdür (15).

Koryon villus biopsisinin kesin ve kısmi kontrendikasyonları aşağıdaki tabloda özet olarak gösterilmiştir:

Kesin kontrendikasyonlar
Rahim içi aracın varlığı Aktif kanama Servikal stenoz Tedavi edilmemiş endoservisit veya pelvik iltihabi hast. Servikal kültürde N. gonorrhoeae üremesi Aktif genital Herpes simplex
Kısmi kontrendikasyonlar
Normal olmayan ultrasonografik inceleme bulguları Myoma uteri (yerleşimine bağlı) Geçirilmiş servikal operasyon Annede pıhtılaşma bozukluğu Rh sensitizasyonu

Tablo 3: Koryon villus biopsisinin kesin ve kısmi kontrendikasyonları

## Koryon villus biopsisi ve ikiz gebelik

Çoğul gebeliklerde koryon villus biopsisinin anlamı, ayrı-ayrı gebelik keselerine ait olan koryon dokusunun alınabilmesidir. Her bir fetusun chorion frondosum'u ayrı olarak belirlenebilir ise, girişim transservikal olarak yapılabileceği gibi, kombine transservikal - transabdominal yaklaşım da mümkündür. Koryon frondozum'lar bitişik ise, umbilikal kord giriş yerlerinin net olarak saptanması önemlidir.

İkiz gebeliklerde uygulanan koryon villus biopsisine ait başarılı sonuç örneği Mulcahy ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmadır (16).

Koryon villus biopsisi planlanan çoğul gebelikli hasta ve eşine, bu durumun yetersiz kalabileceği ihtimali, tek gebeliklere oranla, komplikasyon riskinin daha yüksek olabileceğini açıklamak ve çifti etraflıca bilgilendirmek gerekir.

### Koryon villus biopsisinin riskleri

Tüm diğer cerrahi müdahaleler gibi, koryon villus biopsisi de potansiyel bazı riskleri beraberinde getirmektedir. Bunların bir kısmı, öncelikle, anneyi ilgilendirmektedir - örneğin, kanama ve enfeksiyon. Bir kısmı da, birinci derecede fetusa yöneliktir - düşükler ve fetal bazı malformasyonlar gibi. Maternal enfeksiyon ve kanamanın, sonuçta, fetusa zararlı etki yaratacağı şüphesizdir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün bu konuya ilişkin yayınladığı özel raporda, fetal kayıpların birinci dereceden potansiyel risk oluşturdukları, maternal kanama ve enfeksiyonun da olabilecek düşüklerin habercileri sayılmaları

gerektiği vurgulanmıştır (17).

### Maternal komplikasyonlar

#### 1. Kanama:

Koryon villus biopsisi sonrasında olan vajinal kanama oldukça sık görölen bir durumdur. Minimal olabildiği gibi (lekelenme şeklinde), adet kanaması miktarında da olabilir. Abdominal krampların kanamaya eşlik ediyor olması muhtemeldir. Kanama, genellikle, 10 - 14 gün içinde durmakta ve daha sonraki gebelik haftalarında tekrarlanmamaktadır.

Hastaların küçük bir kısmında kanama adet dönemindekinden daha fazla olabilir ve fetal kayıp ile sonuçlanabilir.

Annenin hayatını tehdit edecek oranda kanama komplikasyonu son derecedendir (18).

#### 2. Rh - izoimmünizasyon:

Rh sensitizasyonu herhangi bir feto - maternal kanamanın sonrasında gelişebilmektedir. Koryon villus biopsilerinin yapıldığı hemen - hemen tüm merkezler profilaksi uygulamaktadır - kesin bir standardizasyonun bulunmaması ile birlikte, biopsi işleminin hemen sonrasında 300 mikrogram dozunda anti-D hiperimmün serum yapılmaktadır. Daha sonra, gebeliğin 28. haftasında ve doğumda aynı dozların tekrarlanması ile profilaksi programı tamamlanmaktadır.

Rh - sensitizasyonunun bulunduğu hastalarda koryon villus biopsisi yapılmamalıdır (18).

### 3. Enfeksiyon:

Koryon villus biopsisi işleminin oluşturabileceği en önemli maternal komplikasyon enfeksiyondur. Tekniğin kullanılmaya başlandığı ilk yıllarda N. gonorrhoeae etkenli ciddi enfeksiyonlar rapor edilmiştir. Bu nedenle servikal smear / kültür incelemeleri, her koryon villus biopsisi işleminden önce, rutin olarak uygulanmaya başlanmıştır. Daha sonraki yıllarda ise bu yaklaşımdan vazgeçilmiştir.

Literatürde, anne hayatını tehlikeye sokacak dereceden sadece iki enfeksiyon olgusu bildirilmiştir (19,20).

## Fetal komplikasyonlar

### 1. Perinatal komplikasyonlar:

Gebeliğin 28. haftasından itibaren 30. postpartum güne kadar olan dönemdeki problemleri / komplikasyonları bu başlık altında ele almak gereklidir. Bunların arasında ölü doğum, prematürite, intrauterin gelişme geriliği ve buna bağlı olarak gebelik yaşına göre düşük doğum ağırlıklı doğumlar, neonatal dönemde ölüm gibi olaylar sayılabilir.

Koryon villus biopsisinden sonra görülen yapısal bozukluklar % 1'in altında olup, herhangi bir sistem veya organla ilgili bağlantılı gibi görülmemektedir. Bu nedenle, ortaya çıkmaları rastlantısal olarak değerlendirilmiştir (18).

Koryon villus biopsisinin amniyotik membranı zedeleyerek daha sonraki gebelik haftalarında amniyotik bantların oluşmasına yol açabileceği endişesi klinik olarak doğrulanmamıştır (18).

## 2. Fetal kayıp:

Koryon villus biopsisine bağlı olarak gelişen düşük oranı değerlendirilmesi zor ve en önemli risk faktörüdür. Farklı araştırmacıların bildirdikleri oranlar farklıdır. Seçilen hasta grubu, gebelik yaşı, biopsi tekniği, kullanılan aletin tipi, işlemi gerçekleştiren cerrahın ve çalıştığı merkezin deneyim derecesi gibi faktörler fetal kayıp oranlarını etkilemektedir. Doku alma işlemi sırasındaki deneme sayısı da fetal kayıp yüzdesini etkilemektedir - eskiden, en fazla 4 kez deneme yapılabileceği düşünülür iken, günümüzde 3'ten fazla deneme önerilmemektedir (18).

### Koryon villusları ile yapılan laboratuvar incelemeleri

Koryon villus biopsisi ile elde edilen dokularda sitogenetik, biyokimyasal, histolojik ve DNA analizleri yapılabilmektedir. Bu amaçla, direkt preparatların yanında kültür ile elde edilen hücre kolonileri de kullanılabilir. Klinik uygulamada sıklıkla başvuru olan yöntem gereği, direkt inceleme ile alınan erken sonuçlar, daha sonra, kültürle sağlanan villus hücrelerinin sonuçları ile karşılaştırılmaktadır.

Direkt olarak ve kültürle sağlanan koryonik doku analizlerinin karşılaştırılması Tablo 4'te özet olarak sunulmuştur:

ÖZELLİK	DİREKT	KÜLTÜR
Maternal kontaminasyon	Daha az	Daha fazla
Bakteriyel kontaminasyon	Daha az	Daha fazla
Sonuçlar	Daha erken	Daha geç
Fetal karyotipi yansıtma	Az	Uygun
Kromozomlar	Daha kısa	Daha uzun
Laboratuvar tetkikleri	Yeni	Yerleşmiş
Teşhis gücü	Daha az	Daha fazla
Histolojik inceleme	Yapılabilir	Sınırlıdır
Fetal eritrositler	Bulunabilir	Yoktur
Doku miktarı	Sınırlı	Daha fazla

Tablo 4: Direkt ve kültüre dayalı koryon villus incelemelerinin karşılaştırması

#### Sitogenetik analizler

Sitotrofoblastik hücrelerin arasında bulunan spontan bölünme aşamalarındaki hücrelerden direkt preparatlar hazırlanarak kromozomların morfolojisi incelenebilir. Günümüzde bu amaçla Simoni yöntemi veya onun modifikasyonları kullanılmaktadır (7).

Direkt preparatlardaki kromozomal morfoloji kültürden elde edilen kromozomlarınkinden biraz farklıdır - "direkt" kromozomlar daha kısa ve boyanma özelliği daha zayıftır. Buna rağmen, sayısal bozukluklar (örneğin, trizomi 21) ve büyük yapı anomalilerini direkt preparatlarda saptamak

mümkündür. Kromozomların ince yapısındaki bozukluklar kültürlerden sağlanan preparatlarda araştırılmaktadır - familial translokasyon, Fanconi anemisi, fragil X kromozomu sendromu gibi ince strüktürel anomaliler bunlara örnek olarak gösterilebilir.

### Biyokimyasal analizler

Metabolik bozuklukların ender rastlanması nedeni ile bu grup hastalıklara ilişkin deneyimlerin kısıtlı olması doğaldır. Bu nedendir ki, sonucun normal olarak değerlendirildiği olgularda, daha sonra amniyosentez yapılarak durum doğrulanmalıdır. Ayrıca, gebeliğin sonlandırıldığı olgularda da, fetal dokuların analizleri gerekli görülmelidir.

Metabolik hastalıkların az bir kısmı (örneğin, homosistinüri ve tip IV glikojen depo hastalığı) kültürden elde edilen villuslarda teşhis edilebilmektedir. Büyük çoğunluğunda ise, direkt olarak hazırlanmış villus fragmanları tanı için yeterlidir (15).

Yalancı negatif sonuçlara rastlanmasının çeşitli nedenleri olabilmektedir. Bunların arasında maternal desidua kontaminasyonu en önemlisidir - karışım oranının % 2 gibi çok düşük olması halinde bile, ilgili enzimatik aktivite sonucu değişmektedir (15).

Biyokimyasal incelemelerin çoğunda geçerli olan bir prensip, daima kontrollü örnekler ve diğer deneyimli laboratuvarlar ile işbirliği içinde çalışmaktır. Bu da, biopsi materyelinin, sıklıkla başka laboratuvarlara gönderilmesini gerekli kılmaktadır (15).

### Histolojik incelemeler

Bazı konjenital metabolik hastalıklarda, fetal dokuların etkilenmesinin yanında, plasental değişiklikler de ortaya çıkmaktadır. Menke hastalığında, bakırın depolandığı yerlerden biri de sitotrofoblastik hücrelerdir. Ağır metallerin boyanmasında kullanılan histokimyasal yöntemler ve elektromikrografiler ile, birinci ve ikinci trimesterde elde edilen koryon villuslarında, bakırın depolandığı gösterilmiştir (21).

### DNA analizleri

Moleküler genetiğin hızlı gelişimi sayesinde, birçok hastalığın moleküler seviyede tanınması mümkün olmuştur. Hemoglobino patiler koryon villus biopsisi ile sağlanan dokudan elde edilen DNA analizi ile tanı konan ilk hastalıklar grubunu oluşturmuşlardır (12,22,23).

Moleküler genetiğin teknikleri ilerledikçe tanı konabilen hastalıkların sayısı da artmaktadır - Duchenne tipi müköler distrofi, hemofili, kistik fibrozis bunlar arasında sayılabilir (15).

### Fetal eritrositlerin kullanımı ve analizleri

Koryon dokusundaki villöz dalların içinde kapiller damarlar seyretmektedir. Bunlar fetal eritrositlerin potansiyel kaynağıdır. Fetal Rh tip tayini bu eritrositler kullanılarak yapılmıştır (24).

Yazarların hemen hemen tümü, sensitize olmuş kadınlarda koryon villus biopsisinin kontrendike olduğunu vurgulamaktadır. Ancak biopsinin amacı Rh (+) olan fetusu belirlemek olunca, müdahaleye izin verilmektedir (15).

## GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma, 15.12.1990 - 15.07.1991 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğinde, toplam 100 hasta üzerinde yapıldı.

Polikliniğe "adet gecikmesi" yakınması ile başvuran, rutin pelvik muayene ve laboratuvar tetkiklerinden sonra "gebelik" tanısı alan hastalar arasından, gebeliğin sonlandırılmasını isteyenler seçildi. Planlanan çalışma hakkında bilgi verildikten sonra, katılmayı kendi rızası ile kabul edenler, Toshiba, Sonolayer - L, SAL 35 A ultrasonografi cihazının 3.5 MHz 'lik lineer transabdominal probu ile değerlendirildi.

Gebelik yaşı tayin edilerek, hastalar üç ayrı grupta toplandı:

- 1.Grup: Gebelik yaşı 6 - 7 hafta olan 25 hasta
- 2.Grup: Gebelik yaşı 8 - 9 hafta olan 45 hasta
- 3.Grup: Gebelik yaşı 10 - 11 hafta olan 30 hasta

Pelvik sonografik inceleme esnasında iki önemli özellik dikkatle araştırıldı:

1. Gebeliğin intakt, canlı olup olmadığı
2. Koryon frondozum kalınlığı ve yerleşimi

Bulguları şüpheli olanlar 7 - 10 günlük aradan sonra ikinci bir ultrasonografik değerlendirmeye alınarak, uygun bulunanlar çalışmaya dahil edildi.

Daha önceki pelvik muayenede vajinal / servikal enfeksiyonu olanlar tespit edilerek, 7 - 10 günlük uygun tedaviden sonra yeniden değerlendirildi

ve durumu uygun bulunanlar çalışma programına alındı.

Sonuçta, 6 - 11 haftalık arasında, normal intrauterin gebeliği olan, vajinal / servikal enfeksiyon belirtisi taşımayan ve anamnezinde önemli hastalık tarif etmeyen, toplam 100 istenmeyen gebelik olgusu çalışma grubunu meydana getirdi.

Tüm hastalarda orta derecede mesane doluluk hissi sağlandıktan sonra, düz muayene masasında litotomi pozisyonunda, ikinci bir kişinin yardımı ile, sonografik görüntü temin edildi. Spekulum tatbik edilerek serviks ortaya çıkarıldı ve povidon - iyodin (Betadine) solüsyonu ile lokal mekanik temizlik sağlandı. Tenaculum sadece, canalıs cervicalisten geçiş zorluğu olan hastalarda kullanıldı.

Hiçbir hastaya lokal anestezik veya sedatif ilaç uygulanmadı.

Tüm hastalarda aynı tip transservikal koryon villus biopsisi kateteri kullanıldı - Trophocan, Portex, ID 1.13 mm, OD 1.45 mm, 210 mm.

Sonografik olarak c. cervicalis ve gebelik kesesi görüntülendikten sonra, kateter ve mandreni koryon frondosum bölgesine kadar ilerletildi. İçine daha önceden steril özel solüsyonun çekildiği 20 ml'lik enjektör, kateter arka ucuna takılarak, 5 ml'lik sabit negatif basınçla aspirasyon yapıldı. Koryon dokusunun alınıp alınmadığı ve alınan miktar değerlendirildikten sonra işleme son verildi.

Aspire edilen doku materyeli transport medyumunun bulunduğu özel konik tüpe aktarılarak, sitogenetik laboratuvarında incelemeye alındı. Invert mikroskop altında villus materyeli seçilerek, Simoni' nin tarif ettiği direkt yöntem uygun olarak, çalışıldı. Elde edilen metafaz plaklarından

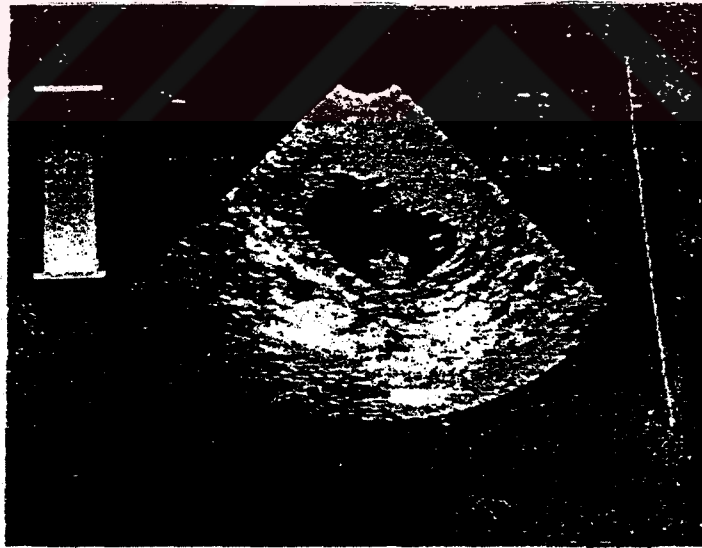
karyotiplerin hazırlanması ile sitogenetik analiz gerçekleştirildi.

Hastaların özellikleri kaydedilerek ve gerekli uyarılarda bulunduktan sonra, 4 - 8 gün (ortalama 6 gün) ileriye ait bir tarihte gebelik tahliyesi için randevu verildi.

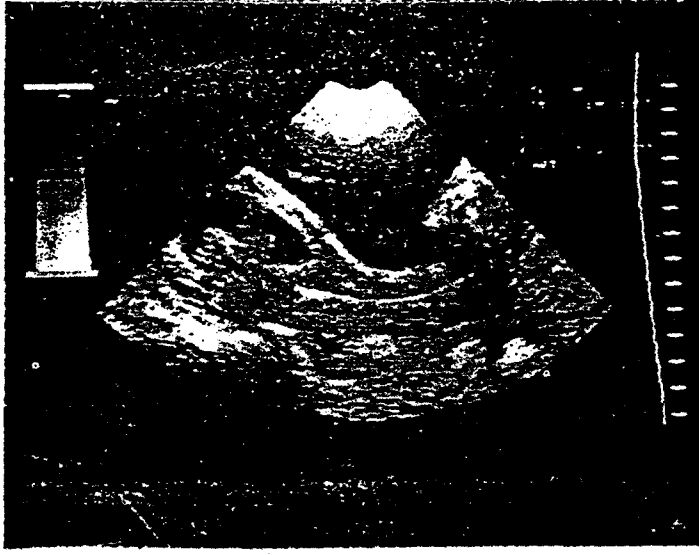
Gebeliğinin sonlandırılması için gelen hastalara biopsi işleminden sonra kanama veya başka bir şikayetin olup olmadığı soruldu; enfeksiyon belirtileri açısından değerlendirildikten sonra USG inceleme tekrarlandı.

Tüm hastaların gebeliği Karman aspirasyon yöntemi ile sonlandırıldı ve rutin medikal tedavi (antibiyotik dahil) önerildi.

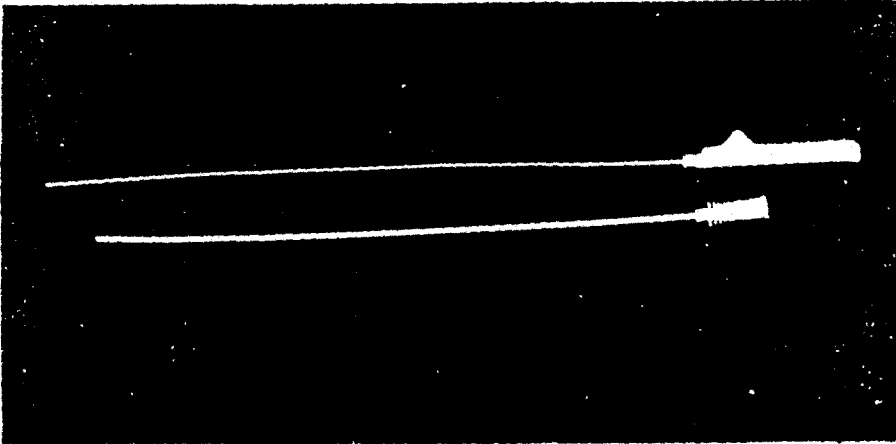
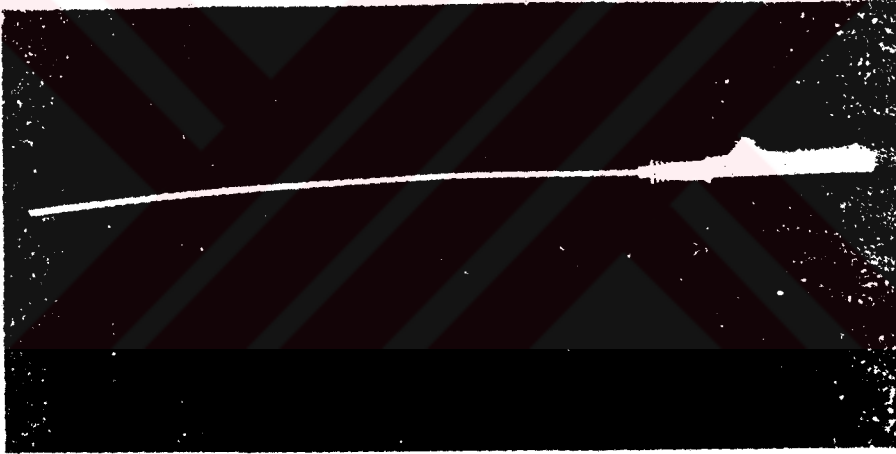
Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların gruplar halinde dağılımı, yaşı, obstetrikal anamnezi ve gebelik haftaları, sırası ile Tablo 5, Tablo 6 ve Tablo 7'de gösterilmiştir.



Şekil 8: 9 haftalık intakt gebeliğin longitudinal kesitte USG görüntüsü



Şekil 9: 9 haftalık gebelikte transservikal  
yerleştirilen biopsi kateterinin USG görüntüsü



Şekil 10: Trophocan - Portex transservikal biopsi kateteri

Sıra No	Hasta adı	Yaş	Obsetrikal anamnez			Gebelik yaşı	
			G	P	A	SAT	USG
1.	A.Ç.	24	4	2	2	6	6
2.	K.Ç.	19	2	1	1	7	7
3.	D.L.	21	3	2	1	7	7
4.	S.D.	25	4	3	1	6	6
5.	K.G.	20	3	2	1	6	6
6.	F.Ç.	27	2	2	-	6	6
7.	A.G.	24	3	3	-	7	7
8.	Z.Y.	28	4	2	2	7	7
9.	H.K.	26	3	2	1	6	6
10.	M.Y.	22	2	2	-	7	7
11.	F.Ç.	23	2	2	-	6	6
12.	V.S.	25	4	2	2	6	6
13.	S.G.	26	4	3	1	7	7
14.	N.B.	27	4	2	2	6	6
15.	F.D.	28	2	1	1	6	6
16.	F.D.	21	3	2	1	7	7
17.	N.K.	24	1	1	-	7	7
18.	K.Ç.	26	2	2	-	6	6
19.	R.Y.	21	3	2	1	6	6
20.	Y.Y.	24	4	2	2	6	6
21.	H.T.	23	3	2	1	6	6
22.	A.U.	29	2	1	1	7	7
23.	T.E.	28	4	2	2	7	7
24.	Ş.K.	20	2	2	-	7	7
25.	A.D.	26	3	1	2	6	6

Tablo 5: Birinci grup hastaların özellikleri

G - Gravidite  
P - Parite  
A - Abortion  
SAT - Son Adet Tarihi

Sıra No	Hasta adı	Yaş	Obstetrik anamnez			Gebelik yaşı	
			G	P	A	SAT	USG
1.	S.K.	18	2	1	1	8	8
2.	S.C.	21	3	2	1	9	9
3.	Ş.D.	20	2	1	1	8	8
4.	M.K.	24	3	3	-	8	8
5.	F.T.	29	4	2	2	8	8
6.	D.P.	27	3	3	-	8	8
7.	D.B.	19	2	1	1	9	9
8.	F.K.	21	2	1	1	6	8
9.	A.G.	23	2	2	-	9	9
10.	A.B.	26	2	2	-	6	8
11.	T.K.	29	3	2	1	6	9
12.	K.D.	30	4	2	2	8	8
13.	S.O.	30	6	3	3	8	8
14.	H.V.	20	3	2	1	9	9
15.	T.Y.	21	2	2	-	9	9
16.	B.S.	24	3	2	1	8	8
17.	S.E.	29	5	3	2	8	8
18.	A.E.	21	2	2	-	9	9
19.	H.T.	26	5	3	2	9	9
20.	K.D.	20	2	1	1	6	8
21.	A.A.	24	4	2	2	8	8
22.	S.T.	25	5	3	2	8	8
23.	A.Y.	20	2	1	1	8	8
24.	E.K.	27	5	3	2	9	9
25.	F.Ç.	25	3	2	1	6	9
26.	N.Ö.	30	5	4	1	8	8
27.	Z.T.	20	2	1	1	9	9
28.	A.T.	22	3	2	1	9	9
29.	S.Ö.	30	6	4	2	9	9
30.	L.S.	24	3	2	1	9	9
31.	G.K.	21	2	1	1	6	8
32.	E.S.	27	4	3	1	6	8
33.	N.C.	23	2	1	1	8	8
34.	N.E.	20	3	3	-	8	8
35.	A.D.	32	6	4	2	9	9
36.	E.A.	30	5	3	2	8	9
37.	M.G.	27	2	2	-	6	9
38.	S.K.	27	4	3	1	8	8
39.	F.S.	21	2	2	-	8	8
40.	İ.S.	27	3	3	-	6	9
41.	A.E.	30	6	4	2	6	9
42.	B.S.	21	3	2	1	6	8
43.	N.T.	26	3	3	-	9	9
44.	O.A.	24	2	1	1	9	9
45.	Ş.K.	27	4	2	2	8	8

Tablo 6: İkinci grup hastaların özellikleri

Sıra No	Hasta adı	Yaş	Obstetrik anamnez			Gebelik yaşı	
			G	P	A	SAT	USG
1.	M.K.	22	2	2	-	6	10
2.	K.A.	26	3	2	1	10	10
3.	F.A.	20	1	1	-	10	10
4.	A.K.	28	4	3	1	11	11
5.	H.K.	21	2	1	1	10	10
6.	Y.D.	29	4	2	2	10	10
7.	S.B.	27	4	3	1	10	10
8.	A.F.	21	2	2	-	11	11
9.	R.Y.	24	3	3	-	10	10
10.	A.B.	34	4	4	-	11	11
11.	N.G.	21	2	1	1	10	10
12.	N.A.	26	3	3	-	10	10
13.	F.A.	27	3	2	1	11	11
14.	E.K.	29	4	2	2	6	10
15.	S.Ç.	33	3	2	1	6	11
16.	M.P.	22	2	2	-	10	10
17.	M.Ç.	27	4	3	1	10	10
18.	D.A.	21	2	2	-	6	10
19.	A.U.	29	3	3	-	10	10
20.	R.Y.	34	5	3	2	11	11
21.	E.T.	22	3	2	1	10	10
22.	Z.B.	27	4	2	2	10	10
23.	S.G.	21	2	1	1	6	11
24.	F.S.	35	4	3	1	6	10
25.	G.K.	30	3	3	-	10	10
26.	S.T.	21	2	1	1	10	10
27.	K.A.	19	1	1	-	10	10
28.	M.Ç.	27	3	3	-	11	11
29.	N.D.	23	2	2	-	10	10
30.	A.İ.	20	2	1	1	6	11

Tablo 7: Üçüncü grup hastaların özellikleri

## BULGULAR

1. grupta yer alan hastaların gebelik yaşı 6 - 7 hafta olup, ortalama takvim yaşı 24.1 olarak saptandı.

2. grubu oluşturan hastaların gebelik yaşı 8 - 9 hafta olup, ortalama takvim yaşı 22.3 olarak saptandı.

3. gruptaki hastaların gebelik yaşı 10 - 11 hafta olup, ortalama takvim yaşı 23.8 olarak hesaplandı.

1. gruptan iki hastada, 2. gruptan bir hastada biopsi alma işlemi esnasında, kanın gelmesi üzerine, müdahaleden vazgeçilerek, bir hafta süre ile beklenmesi ve daha sonra işlemin tekrarlanması kararlaştırıldı. Bu üç hastanın biopsi işlemleri daha sonra normal seyretti.

1. gruptan 5 hastada, 2. gruptan 4 hastada ve 3. gruptan 2 hastada, canalis cervicalisten kateter geçiş zorluğu olması nedeni ile, tenaculum kullanıldı.

Collum uteri'nin aşağı - öne doğru çekilmesi ile kavite - servikal kanal arasındaki açının düzleşmesi sağlanır ve böylece kateter daha rahat olarak geçmektedir.

1. grupta yer alan hastaların 14'den tek denemede, 11'den iki kez deneme ile materyel alınabilmiştir. Bu hastaların hiç birinde 3. deneme yapılmamıştır. Sonuç olarak, bu gruptaki ortalama deneme sayısı (ortalama biopsi alma girişimi sayısı) 1.4 olarak ortaya çıkmıştır.

2. guruptaki hastalardan 34'den tek denemede, 8'den iki kez denemeye 3'den ise üç kez denemeye koryonik doku örneği alınabilmiştir. Bu gurubun ortalama girişim sayısı 1.3 olarak hesaplanmıştır.

3. gurubun hastalarının 26' dan ilk denemede, 4'den ise 2.denemede biopsi alınabilmiştir; Hiç bir hastada 3. denemeye gerek kalmamıştır. Ortalama girişim sayısı 1.1 olarak ortaya çıkmaktadır.

Guruplar arasındaki ilk denemede koryonik doku elde etme başarıları farklılıklar göstermektedir:

1. Gurup: % 56

2. Gurup: % 75

3. Gurup: % 86

Görüldüğü üzere, gebelik yaşının artması ile biopsi işleminin başarıları da yükselmiştir.

1. guruptaki hastaların 10'dan alınan materyel 5 mg' dan az ve yetersiz olarak değerlendirilmiştir. Oran olarak ifade edilince % 40 lık bir bölümü kapsamaktadır.

2. guruptaki hastaların 7'den alınan koryonik doku materyeli yetersiz sayılmıştır. Gurubun toplam hasta sayısı içinde % 15.3' lük bir bölümünü oluşturmaktadır.

3. gurubun 2 hastasından alınan doku yetersiz bulunmuştur - % 6.6 lık bir oran teşkil etmektedir.

Her 3 guruptaki " yetersiz doku " alınan hastaların toplamı 19 dur. Böylece % 19 luk genel başarısızlık oranı ortaya çıkmaktadır.

Olgu sıralamasına göre yapılan değerlendirmede ise, ilk 40 biopsi işleminin 1/4 ü, ikinci 30 biopsi işleminin 1/5 i, son 30 biopsi müdahalesinin de 1/10' u başarısız olmuştur. Bu da göstermektedir ki, cerrahın performansı olgu sayısının artması ile yükselmektedir.

Hazırlanan metafaz plaklarının incelenmesi sırasında anormal sitogenetik bulguya rastlanmamıştır.

1. guruptaki hastaların birinde biopsi işleminden 6 gün sonra ateş, terleme, şiddetli kasık ağrısı ve vajinal kanama şikayetleri başladığından, tahliye günü olarak önerilen tarihten bir gün evvel kliniğe yeniden başvurmıştır. Muayenede aktif vajinal kanama ve abortus insipiens bulguları yanında, koltuk altı vücut ısısı 38.6 derece; kan basıncı 110/80 mm Hg, nabız 100 / dakika, lökosit sayısı 12500 / mm<sup>3</sup> olarak saptandı. Hastanın gebeliği tahliye edilerek klindamisin + gentamisin antibiyotik kombinasyonu ile tıbbi tedaviye başlandı. 72 saat sonra yapılan kontrolünde vital bulguları ve laboratuvar sonuçları normal sınırlardaydı.

Yine 1. gurubun 2 hastasında müdahale sonrasındaki kanamanın fazıalaşması üzerine kliniğe baş vurduklarında, abortus incompletus olarak değerlendirildiler ve revizyon küretajla birlikte antibiyotik tedavisine başlandı.

1. gurubun bu üç hastası dışında olan 2 hastada, adet kanaması ölçülerinde kanamanın olduğu anlaşıldı.

Benzer ölçülerde kanama şikayeti olan 2. guruptaki hasta sayısı 4, 3. gurupta da 4 olarak belirlendi. 2. ve 3. guruptaki hastalarda enfeksiyon ve spontan düşük komplikasyonlarına rastlanmadı.

Vajinal kanama, enfeksiyon ve spontan düşük dışında kalan diğer komplikasyonları şöyle sıralamak mümkündür:

1. gruptaki 1 hastada biopsi işlemi sonrasında yapılan kontrol USG'de kenarları düzensiz ve bozulmuş gebelik kesesi görünümünde bulgular saptandı.

2. gruptaki 1 hastanın daha önce pozitif olarak değerlendirilen fetal kalp atımları kontrol USG incelemesinde izlenemedi.

3. gruptaki 2 hastada kontrol USG'de hematomla uyumlu görünüm saptandı.

Gebelik haftası \ Girişim sayısı	1	2	3	Toplam	Ortalama girişim sayısı
6 - 7	14	11	-	36	1.4
8 - 9	34	8	3	59	1.3
10 - 11	26	4	-	34	1.1
Toplam	74	23	3	129	1.2

Tablo 8: Biopsi girişimi sayısı

1. grup : İlk denemede başarı oranı % 56

2. grup : İlk denemede başarı oranı % 75

3. grup : İlk denemede başarı oranı % 86

Gebelik haftası \ mg doku	5 - 10	10 - 15	15 - 30	Yetersiz
6 - 7	12	3	-	10
8 - 9	3	15	20	7
10 - 11	-	8	21	2
Toplam	15	26	41	19

Tablo 9 : Alınan koryonik doku miktarı

1. Grupta yetersiz materyel oranı : % 40
2. Grupta yetersiz materyel oranı : % 15.3
3. Grupta yetersiz materyel oranı : % 6.6

Doku miktarı \ Olguların dağılımı	< 5 mg	> 5 mg
İlk 40 olgu	10	30
İkinci 30 olgu	6	24
Son 30 olgu	3	27
Toplam	19	81

Tablo 10: Olgu sıralamasına göre alınan doku miktarı:

- İlk 40 olguda yetersizlik oranı : % 25  
İkinci 30 olguda yetersizlik oranı : % 20  
Son 30 olguda yetersizlik oranı : % 10

Komplikasyon Gebelik hf.	Kanama	Enfeksiyon	Spontan düşük	Diğer
6 - 7	2	1	2	1 hst. kontrol USG'de "düzensiz kese"
8 - 9	4	-	-	1 hst. kontrol USG'de fetal kalp atımı (-)
10 - 11	4	-	-	2 hst. hematomla uyumlu görüntü
Toplam	10	1	2	4

Tablo 11: Biopsi sonrasında görülen komplikasyonlar

## TARTIŞMA

Antenatal tanı yöntemleri son 25 - 30 yılın içinde ortaya çıkmış ve büyük ilerlemeler kaydederek günümüzdeki düzeye ulaşmıştır. 1970 li yılların başında ultrasonografik incelemeler sayesinde anensefali, spina bifida, hidrosefali gibi büyük yapı anomalilerinin tanısı konabilirken, son yıllardaki gelişmiş tekniklerin yardımı ile talasemi veya metabolik hastalıklar gibi moleküler düzeyde etkin patolojiler gebeliğin erken dönemlerinde tanınabilmektedir.

Koryon villus biopsisi, klinik pratiğine kazandırılan en yeni yöntemlerden biridir. Bir çok merkezde, bu işlemin tekniğine, zamanlama ve sonuçlarına, erken dönemde ve uzun vadeli komplikasyonlarını, güvenilirliği ve diğer yöntemlere göre üstünlük / eksiklik gibi bir çok özelliklerine ilişkin çalışma ve araştırmalar devam etmektedir.

Bizim incelememiz, istenmeyen 100 gebelik olgusunda uygulanan transservikal aspirasyon ile koryon villus biopsisi tekniğinin klinik uygulamasını başlatmak, genetik tetkikler yönünden yeterliliğini ortaya koymak ve bir cerrahi müdahale olarak, erken dönem komplikasyonlarını belirlemek, amacını gütmektedir.

Hasta popülasyonunun istenmeyen gebeliklerden oluşturulması, bu çalışmanın ilk deneyim olması nedeniyledir. Tekniğin geliştirildiği ilk yıllarda ve daha sonraları uygulamaya yeni başlayan birçok merkezde izlenen yol da böyle olmuştur (25).

Transservikal aspirasyon şeklindeki tekniğin seçimi, uygulanmasındaki kolaylık, hastaya verdiği minimal rahatsızlık ve halen kullanılan en yaygın teknik olmasına dayanmaktadır (9,15).

Trophocan transservikal kateterinin tercih edilmesi ise, diğer tiplere oranla biraz daha sert olması, ileri - geri hareketlere olanak tanınması nedeni ile manipülasyon kolaylığı getirmesindedir. Birçok yazarın tercih ettiği tip kateter olması da bir diğer tercih faktörüdür (9,27,28,29).

Biopsi işlemi esnasında ultrasonografik görüntüyü, genellikle aynı yardımcı kişinin sağlamasına dikkat edilmiştir. Böylece müdahalenin, bir bütün olarak, tam bir uyum içinde olan elemanların gerçekleştirmesi gerektiği ilkesine uyulmuştur (9, 15).

Girişimin yapılmasındaki tüm aşamalar metodolojiye tam olarak uysa bile doku alabilme oranı tam olmayabilir. Transservikal tekniğin ilk uygulayıcıları arasında yer alan Brambati, özel "öğrenme eğrisinin" tüm operatörler için geçerli olabileceğini vurgulamıştır. Buna göre, ilk çalışılan 100 olguda ilk denemede koryonik doku elde edebilme oranı % 59 iken, ikinci 100 hastada bu oran % 80' e kadar çıkmaktadır (9).

Gebeliğin 9. haftasına gelindiğinde koryon frondozum yaklaşık 1 - 1.5 cm kalınlığa ulaşmaktadır. Orta bölgesinde yer alan villus sayısı en fazladır ve doku örneği alabilmek daha kolaydır (15).

Brambati'ye göre ise, gebeliğin 6 - 7. haftalarında, primer, sekonder ve tersiyer villusların çapı daha dar olduğundan, iç diametri daha küçük olan (örneğin 22 G) iğnelerle bile, bu dönemde yeterli miktarda doku elde edilebilir.(30)

Jakson ve Wapner'e ait ilginç bir gözlem, kateterin yerinin doğru olmasına rağmen yeterli dokunun alınamaması ile ilgilidir: ilk denemede doku alınabilen hastalar arasındaki trizomi yüzdesi 0.96 iken, ikinci denemede bu yüzde 2.6'ya, üçüncüde ise % 11.4'e kadar yükselmektedir (18).

İlk çalışmaların yapıldığı dönemlerde biopsi başarı oranı % 89 - 96 arasında rapor edilmiştir (31,32).

Daha sonraki yıllarda bu oranların arttığı gözlenmektedir (% 90 ile % 99.8 arasında değişmektedir) (27, 29, 33).

Servikal kanaldan geçişi engelleyen miyomlar, geçirilmiş servikal müdahaleler veya aşırı retroversiyonda bulunan uterus muhtemel engellerden bazılarıdır. Aşırı retroverti uterusu olan hastalarda perkütan transvezikal biopsi işlemi yapılabileceği rapor edilmiştir (34).

Bizim çalışmamızda biopsi deneme sayısı 3 ile sınırlandırılmıştır. Gebelik yaşı 6 - 7 hafta olan hastalarda ilk denemede doku elde edebilme oranı % 56 ; gebelik yaşı 8 -9 hafta olan grupta % 75, gebelik yaşı 10 - 11 hafta olan üçüncü grup hastalarda aynı oran % 86 'dır. Görüldüğü üzere, gebelik haftasındaki artış başarının da artmasına paralellik göstermektedir.

Tüm hasta popülasyonu için ilk denemede başarı oranı % 74 olarak saptanmıştır.

Bu bulgularımız literatür bilgilerinin bir bölümü ile uyum göstermektedir; diğer bildirilen oranların ise altındadır (9, 15, 26, 27, 29, 32, 33).

Koryon villus biopsisi ile alınan doku miktarı, 5 mg'ın üzerinde ise, genellikle yeterli kabul edilmektedir. Ancak bu miktar planlanan özel incelemeye göre değişir - fetal karyotip ve biyokimyasal tetkikler için 10 mg doku yeterlidir; polimeraz zincir reaksiyon tekniğinin gelişmesi ile daha az miktarda dokunun, hatta tek tek hücre örneklerinin bile yeterli olabileceği vurgulanmaktadır (9, 33, 35).

Yazarların çoğu, çalışmalarında alınan doku miktarını "5 mg üzerinde ve yeterli" olarak belirtmektedir. Bir kısım yazılarda verilen ortalama değerler 10 - 30 mg arasında olup, bizim elde ettiğimiz doku miktarı ile uyumludur (27, 28, 29, 33, 36, 37).

Her biopsi işlemi sırasında, çoğunlukla, ilk denemede yeterli oranda doku alınabilmektedir. Hastaların az bir bölümünde ikinci veya üçüncü denemeye başvurulmaktadır. İşlem başına düşen deneme sayısı bizim çalışmamızda, ortalama 1.2 olup, literatür bilgileri ile uyum göstermektedir (37).

Az bir hasta popülasyonunda, uterusun pozisyonu, plasental lokalizasyon veya miyom nüvelerinin varlığı gibi nedenlerden dolayı transservikal ve hatta transabdominal girişimlerden sonuç alınamamaktadır. Bu hastalarda, uygulanacak yeni yöntemlerden biri de özel vajinal ultrasonografi probu eşliğinde vajinal yoldan biopsi işlemidir (38).

Bizim çalışmamıza dahil edilen 100 olgudan sadece 81'den yeterli oranda doku alınabilmıştır. % 19 olan yetersizlik oranı, Brambati'nin "öğrenme eğrisindeki" 2. 100 olgu için geçerli oran ile uyumlu olup, literatürdeki başarısızlık oranlarının üzerindedir (9,27,29).

Yapılan sitogenetik analiz sonucunda anormal bulguya rastlanmamıştır. Bu durumu iki nedene bağlamak mümkündür:

1. Çalışmamıza katılan hastaların hiç birinin belirli bir biopsi endikasyonunun olmaması.

2. Olgu sayısının nispeten sınırlı olması.

Literatürde tanımlanan % 3 - 4 oranındaki sitogenetik anomali insidansı daha geniş serilere ilişkindir (9,15,25).

Biopsi işleminden sonra 10 hastada adet kanamasından daha az ölçülerde, çoğunda da " lekelenme " tarzında kanama şikayetleri olmuştur. Buna ek olarak, karın alt bölgesinde kramp hissi veya kasık ağrıları da bildirilen yakınmalar arasındadır. Genellikle 3 - 5 gün içinde kendiliğinden gerileyen bu şikayetler önemsiz olarak yorumlanmıştır.

Literatürde, transservikal biopsi işlemlerinden sonra, çoğunlukla az miktarda olan vajinal kanamanın sık rastlanan bir bulgu olduğu belirtilmektedir. % 30 - 40 gibi çok yüksek oranlardan söz eden kaynakların yanında, daha düşük yüzdeler veren yayınlar da mevcuttur - %10 -%25 (18,25).

Son bir yıllık süre içinde yapılan iki çalışmada, Brambati - % 6, Williams - % 12.4, oranında biopsi sonrası vajinal kanama rapor etmişlerdir (29,37).

Bizim olgularımızda saptanan % 10 luk vajinal kanama oranı literatürle uyum içindedir.

Kateter ucunun damardan zengin decidua basalis'e girerek daha ciddi anlamda kanamaya yol açabileceği ve hematom oluşumu ile sonuçlanabileceği bilinmektedir (25). Çalışmamızdaki 10 - 11. haftalık gebeliklerin ikisinde

izlenen hematoma görünümlerinin muhtemel nedeni bu literatür bilgisi ışığında açıklanmıştır. Subkoryonik hematoma bulguları ve fetal ölüm bildiren başka yayınlar da vardır (27).

Enfeksiyon, koryon villus biopsisinin oluşturabileceği en önemli maternal komplikasyondur. Transservikal veya transvajinal tekniklerde bu komplikasyon riskinin daha yüksek olması tabii bir beklentidir. Tekniğin ilk gelişim yıllarında özellikle N. gonorrhoeae etkenli enfeksiyonlar sorun yaratmış ve bu nedenle her biopsi işleminden önce kültür alınarak sonucun (-) gelmesi koşulu getirilmiştir. Ancak, daha sonra bundan vazgeçilmiştir. Kullanılan biopsi kateterlerinin uçlarından yapılan mikroorganizma izolasyonları farklı sonuçlar verdiği için belirli bir etkene yönelik antibakteriyel profilaksi düşünülmemiştir (18).

Literatürde anne hayatını tehdit eden iki biopsi sonrası ağır enfeksiyon olgusu bildirilmiştir. Barela ve ark.'ın deneyimi olan hastada total abdominal histerektomi ve bilateral salpingooforektomi yapılmıştır; Blakemore ve ark.'ın olgusunda ise septik şoka rağmen gebeliğin tahliyesi ve yoğun antibiyotik tedavisi yeterli olmuştur (19,20).

Enfeksiyon riskine ilişkin çok sayıda çalışma yapılmıştır. Farklı yazarların verdikleri oranlar % 0.2 - % 0.3 dolayında seyretmektedir (27, 39,40).

Bunun yanında % 0.04 gibi çok düşük oranı ( 2484 olgudan sadece birinde ) rapor eden çalışmalar da vardır (37).

Bizim çalışmamızdaki olguların sadece birinde enfeksiyon bulgularına rastlanmıştır. Uterus kavitesinin tahliyesi ile birlikte ikili antibiyotik

tedavisi yeterli olmuştur.

Biopsi işlemine bağlı enfeksiyonların engellenmesi açısından mutlak uyulması gereken üç temel kural vardır:

1. Her denemede ayrı kateter kullanılmalı
2. Vajen / Serviks enfeksiyonları biopsi müdahalesinden önce tedavi edilmelidir; işlemin yapıldığı sırada ise, povidon-iyodin gibi bakterisid solüsyonla dikkatli mekanik temizlik yapılmalıdır.
3. Hasta enfeksiyon belirtileri açısından uyarılmalıdır.

Koryon villus biopsisi esnasında membranların akut rüptürü son derece ender olan bir komplikasyondur. Hatta, sonlandırılması planlanan gebeliklerde, transservikal yerleştirilen kateterle membranların zorlanmasına rağmen rüptür gözlenmemiştir (25).

Bununla birlikte, biopsi sonrasında, midtrimesterde nedeni açıklanamayan oligohidramnios olguları bildirilmiştir (19,20,41).

Bizim hastalarımızdan birinde, biopsi işleminden bir hafta sonra yapılan kontrol USG' de gebelik kesesinde küçülme ve düzensizlik saptandı. Doku alımı ikinci girişimde sağlanan bu hastanın gebeliğinin bozulmasına biopsi kateterinin neden olduğu düşünüldü.

Hastalardan birinde, biopsi alınmasından bir hafta sonraki kontrol USG'de, daha önce (+) olarak değerlendirilen fetal kalp atımları izlenemedi. Müdahalesinde bir özelliği bulunmayan bu hastanın ilk USG değerlendirilmesinin hatalı olabileceği düşünüldü. Green ve ark'ın çalışmasında benzer olaya rastlanılan üç olgudan bahsedilmektedir (27).

Koryon villus biopsisi işlemi ile ilgili fetal kayıplar çok sayıda araştırmaya konu olmuştur. Tanım olarak, gebeliğin 28. haftasından önce gerçekleşen tüm fetal kayıpların dikkate alınmasıdır (18,25).

Bazı yazarlar ise, perinatal ölümleri de fetal kayıp oranı içinde ele almaktadır (29).

Muhtelif yazarlar ve merkezlerin verdikleri oranlar % 1.9 - % 7.6 arasında değişmektedir (15,18,25,27,33,37,42,43,44).

Bunlar arasında Upadhyaya ve gurubunun en düşük (%1.9), Kanada çalışma gurubununki ise en yüksek - %7.6 dır.

Fetal kayıp oranının hesaplanmasına perinatal ölümleri de katan Brambati ise, transabdominal koryon villus biopsisinden sonra % 16.5, transvajinal biopsi işleminden sonra ise % 15.5 gibi yüksek kayıp oranları rapor etmiştir (29).

Fetal kayıp oranını etkileyen çok sayıda faktör tanımlanmıştır:

1. Biopsi tekniği
2. Kullanılan biopsi ekipmanı
3. Cerrahın deneyim derecesi
4. Deneme sayısı
5. Gebelik yaşı

Kanama ve enfeksiyonun fetal kayıp mekanizmasının temelinde yatan iki nedeni oluşturdukları öne sürülmüştür (18).

Bizim çalışmamızda yer alan olgulardan 7'de muhtelif şekillerde fetal kayıp gelişmiştir - 1'de enfeksiyon, 2'de ağır vajinal kanama, 1'de gebelik kesesinin travma sonucu zedelenmesi, 1'de fetal kalp aktivitesinin

izlenememesi, 2' de ise subkoryonik hematom görünümü hakim olan klinik/ultrasonografik tabloyu oluşturmuştur. Ancak takip süresinin 8 gün gibi kısa olması nedeniyle, sadece erken dönem komplikasyonlar gurubunu oluşturmaktadırlar. Ayrı ayrı özellikleri ve sıklıkları göz önüne alınırsa ise literatürdeki bulgularla yakınlık gösterirler.

Yukarıda sayılan faktörlerin etkisi göreceli olarak değiştirilebilir ise, transservikal biopsi girişimlerinden sonra ortaya çıkabilecek erken dönem komplikasyon oranının azaltılacağı şüphesizdir. Bunun yanında, prenatal tanı yöntemleri arasındaki etkin rolünün ortaya çıkması ve sağlayabileceği sonuçların yararlı ve mükemmel olması da bu faktörlerin uygun yönetimine bağlıdır.

## SONUÇ

İstenmeyen gebelik olgularının dahil edildiği, transservikal aspirasyon yöntemi ile koryon villus biopsisine ilişkin bu çalışmada, yöntemin genetik tetkik için materyel sağlaması ve cerrahi bir girişim olarak, erken dönemde yarattığı maternal ve fetal komplikasyonlar açısından değerlendirilmesi yapılmıştır.

Tüm hasta popülasyonu için ifade edilir ise, ilk denemede başarı oranı % 74 olarak belirlenmiştir.

İşlem başına düşen deneme sayısı, 1.2 olarak ortaya çıkmıştır.

Başarısız girişim oranı % 19 düzeyinde saptanarak, sadece % 81 hastadan sitogenetik inceleme için yeterli sayılan 5 mg' ın üzerinde miktarda doku alınabilmiştir. Sitogenetik analizlerde anormal bulgulara rastlanmamıştır.

Biopsi işleminden sonra:

- % 10 hastada vajinal kanama
- % 1 hastada enfeksiyon
- % 7 hastada fetal kayıp

şeklinde erken dönem komplikasyonları saptanmıştır. Bu oranların gelişiminde katkısı olan çeşitli faktörler arasında, biopsi işlemini gerçekleştiren ekibin deneyim derecesinin önemi vurgulanmış ve literatürde tarif edilen " öğrenme eğrisinin " dikkate alınması gerektiği yargısına varılmıştır.

## ÖZET

Aralık 1990 - Temmuz 1991 tarihleri arasında, A.Ü.T.F. - Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Kliniğinde gebeliğinin sonlandırılmasını isteyen 100 hastaya transservikal aspirasyon yöntemi ile koryon villus biopsisi yapılmıştır. Alınan materyel sitogenetik analize tabi tutulmuş, hastalar ise girişime bağlı olabilecek komplikasyonlar yönünden erken dönemde izlenmiştir.

Tüm hastaların gebeliği, müdahaleden, ortalama bir hafta sonra sonlandırılmıştır.

% 81 hastadan yeterli miktarda doku alınabilmektedir. İlk biopsi denemesinde başarı oranı % 74 olarak saptanmıştır.

Çalışmada yer alan hastaların 10'da vajinal kanama, 1'de enfeksiyon tablosu, toplam olarak 7'de fetal kayıptan oluşan erken dönem komplikasyonları gelişmiştir. Nisbeten yüksek sayılabilecek komplikasyon oranının, bilinen öğrenme eğrisi doğrultusunda azalacağı düşünülmüştür. İlk trimesterdeki gebeliklerde transservikal aspirasyon ile koryon villus biopsisinin sitogenetik incelemeler yanında metabolik ve diğer tetkiklere olanak sağlayarak, erken dönem antenatal tanı yöntemi olarak değerini arttıracak ve günlük pratiğe girmesi ile komplikasyon oranlarının gittikçe azalacağı yargısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Benirschke K : Normal development, In: Creasy RK, Resnik R: Maternal - Fetal medicine : principles and practice ; Second ed. WS Saunder Co.PA , p. 116 - 27, 1989
2. Mohr J : Foetal genetic diagnosis: development of techniques for early sampling of foetal cells. Acta Pathol Microbiol Scand, 73:73,1968
3. Hahnemann N : Early prenatal diagnosis: a study of biopsy techniques and cell culturing from extraembryonic membranes. Clin Genet, 6:294,1974
4. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital of Anshan. Iron and Steel Co. Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic villi cells during early pregnancy. Chin Med J, 1:117,1975
5. Kazy Z, Rozovsky IS, Bakharev VA : Chorion biopsy in early pregnancy : A method of early prenatal diagnosis for inherited disorders. Prenat Diagn, 2:39,1982
6. Ward RHT, Modell B, Petrou M et al : A method of chorionic villus sampling in the first trimester of pregnancy under real - time ultrasonic guidance. Br Med J, 286:1542,1983
7. Simoni G, Brambati B, Danesino C et al : Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. Hum Genet, 63:349,1983
8. Smidt - Jensen S, Hahnemann N, Jensen PKA, Therkelsen AJ : Experience with transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester - an alternative to amniocentesis. Clin Genet, 26:272,1984
9. Ward RHT: Techniques of chorionic villus sampling. In : Baillier's Clinical Obstetrics and Gynaecology, vol.1, No.3, p.489 - 511,1987
10. Schaaps JP, Lambotte R : Ultrasonic observation of pregnancy during the first trimester using a vaginal approach. In: Fraccaro M et al : First trimester fetal diagnosis, Berlin, Springer - Verlag, p.78 - 91, 1985
11. Horwell DH, Loeffler FE, Coleman DV : Assesment of a transcervical aspiration technique for chorionic villus biopsy in the first trimester of pregnancy. Br J Obstet Gynaecol, 90:196 - 98, 1983

12. Goossens M, Dumez Y, Kaplan L et al : Prenatal diagnosis of sickle - cell anemia in the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med*, 309:531 - 33,1983
13. Liu DTY, Symonds M, Jearons B, Norman S : Transcervical chorionic villus biopsy with a brush. *Prenat Diagn*, 5:349 - 55,1985
14. Smidt - Jensen S, Hahnemann N : Transabdominal fine needle biopsy from chorionic villi in the first trimester. *Prenat Diagn*, 4: 163 - 9,1984
15. Blakemore KJ : Prenatal diagnosis by chorionic villus sampling. In: *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 15: 179 - 213, 1988
16. Mulcahy M, Roberman B, Reid SE : Chorionic biopsy, cytogenetic diagnosis, and selective termination in a twin pregnancy at risk of haemophilia. *Lancet*, 2: 866, 1984
17. Report of a WHO Consultation on First Trimester Fetal Diagnosis. 1 June 1985, Risk evaluation in chorion villus sampling. *Prenat Diagn*, 6: 451 - 56, 1986
18. Jackson LG, Wapner RJ : Risks of chorion villus sampling. In: *Baillier's Clinical Obstetrics and Gynaecology*, vol. 1, No. 3, p. 513 - 31, 1987
19. Barela AI, Kleinman GE, Golditch IM et al : Septic shock with renal failure after chorionic villus sampling. *Am J Obstet Gynecol*, 154: 1100,1986
20. Blakemore KJ, Mahoney MJ, Hobbins JC : Infection and chorionic villus sampling. *Lancet*, 2: 339, 1985
21. Tannesen T, Horn N, Sondergaard F et al : Experience with first - trimester prenatal diagnosis of Menke's disease. *Prenat Diagn*, 7: 497, 1987
22. Williamson R, Eskdale J, Coleman DV et al : Direct gene analysis of chorionic villi : A possible technique for first - trimester antenatal diagnosis of haemoglobinopathies. *Lancet*, 2: 1125, 1981
23. Old JM, Ward RHT, Karagözlü F et al : First trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three cases. *Lancet*, 2: 1414, 1982
24. Fuhrman HC, Klink F, Grzeiszczyk G et al : First - trimester diagnosis of Rh 0 (D) with an immunofluorescence technique after chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*, 7: 17, 1987
25. Wapner RJ, Jackson L : Chorion villus sampling. In: *Clinical Obstetrics and Gynecology*, vol. 31, No.2, p. 328 - 44, 1988
26. Shulman LP, Black SH, Soenksen D et al : Transvaginal chorionic sampling during the first trimester of pregnancy. *N Engl J Med*, 319: 1612, 1988
27. Green EJ, Dorfman A, Jones SL et al : Chorionic villus sampling:

- Experience with an initial 940 cases. *Obstet Gynecol*, 71:208, 1988
28. Shulman LP, Elias S : Chorionic villus sampling. *Pediatric annals*, 18: 11 November, 1989
  29. Brambati B, Terzian E, Tognoni G : Randomized clinical trial of transabdominal versus transcervical chorionic villus sampling methods. *Prenat Diagn*, vol.11: 285 - 93, 1991
  30. Brambati B, Tului L, Simoni G et al : Genetic diagnosis before the eight gestational week. *Obstet Gynecol*, 77: 318, 1991
  31. Simoni G, Brambati B, Danesino C et al : Efficient direct chromosome analyses and enzyme determinations from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Gen*, 63:349, 1983
  32. Ward RHT, Modell B, Petrou M et al : Method of sampling chorionic villi in the first trimester of pregnancy under guidance of real - time ultrasound. *Br Med J*, 286: 1542, 1983
  33. Upadhyaya M, Fryer A, Foat G et al : Chorionic villus sampling for prenatal diagnosis in Wales using DNA probes - 5 years experience. *Prenat Diagn*, 10:593 - 603, 1990
  34. Silver RK, Mac Gregor SN, Waldee JK : Percutaneous transvesical chorionic villus sampling : an alternative approach to the retroverted uterus. *Obstet Gynecol*, 77 : 798, 1991
  35. Handyside AH, Pattison JK, Peuketh RJA et al : Biopsy of human periimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet*, I, 347 - 49, 1989
  36. Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment (DATTA). Chorionic villus sampling : a reassessment. *JAMA*, 263:2, 305 - 6, 1990
  37. Williams J III, Wang BT, Rhbin CH et al : Chorionic villus sampling : experience of 2484 cases performed by a single operator. *Am J Obstet Gynecol*, 164, SPO Abstracts, 352, 1991
  38. Sidransky E, Black SH, Scenken DM et al : Transvaginal chorionic villus sampling. *Prenat Diagn*, 10 : 583 - 6, 1990
  39. Hogge WA, Shonberg SA, Golbus MS : Chorionic villus sampling : Experience of the first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol*, 154:1249, 1986
  40. Brambati B, Oldrini A, Ferrazzi E et al : Chorionic villus sampling : analysis of the obstetric experince of 1000 cases. *Prenat Diagn*, 7:157, 1987
  41. Cheng EY, Luthy DA, Hickok DE et al : Transvaginal chorionic villus sampling and midtrimester oligohydramios. *Am J Obstet Gynecol*, 164, SPO Abstracts, 351, 1991
  42. Rhoads GG, Jackson LG, Schiesselman SE et al : The safety and efficacy

of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. N Engl J Med, 320:609, 1989

43. Canadian Collaborative CVS - Amniocentesis clinical trial group. Multicentre randomised clinical trial of chorionic villus sampling and amniocentesis. First report. Lancet, 1:1, 1989
44. Brandenburg H, Jahoda MGJ, Pijpers L et al : Fetal loss rate after chorionic villus sampling subsequent amniocentesis. Am J Med Genet, 35:178 -80, 1990



**Y. G.**  
**Yükseköğretim Kurulu**  
**Dokümantasyon Merkezi**