

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ'NİN İLK KORYONİK VİLLUS BİYOPSİSİ SONUÇLARI: BİR YILLIK ANALİZ

Ebru DİKENSÖY¹, Fatma Bahar CEBESÖY¹, Ebru ÖZTÜRK¹, Mete Gürol UĞUR¹, Özcan BALAT¹,
Ali İrfan KUTLAR¹, Volkan BALTACI²

¹ Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep

² Gen-art Kadın Sağlığı ve Reprodüktif Bioteknoloji Merkezi, Ankara

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı Gaziantep Üniversitesi'nde ilk kez yapılmaya başlanan transabdominal koryonik villus biyopsilerini (TA-KVB) endikasyon, sonuç ve komplikasyonlar açısından analiz etmektir.

Gereç ve yöntemler: Mart 2007-Ağustos 2009 tarihleri arasında deneysel TA-KVB sonrası diagnostik serilere geçildi ve bu hastaların kayıtları retrospektif olarak incelendi. Hastaların sayısı, maternal ve gestasyonel yaş, KVB endikasyonları, plasenta lokalizasyonu, iğne giriş sayısı, işlemin tekrarlanma sayısı, sitogenetik analiz sonuçları ve komplikasyon oranları incelendi.

Sonuç: Deneysel ve diagnostik olmak üzere toplam 92 hastaya transabdominal yolla koryonik villus biyopsisi uygulandı. Sitogenetik inceleme sonucunda 4 hastada trizomi 21, bir hastada trizomi 18 tespit edilmişti. Hastaların hiçbirinde vaginal kanama, barsak veya mesane laserasyonu, fetal kayıp, ekstremitte redüksiyon defekti gibi olası komplikasyonlara rastlanmadı.

Tartışma: Kliniğimizde öncelikle ilk trimesterde deneysel olarak intrauterin fetal kayıp vaklarında yapımına başlanılan transabdominal koryonik villus biyopsisi işlemi daha sonra diagnostik amaçla yapılmaya başlanmıştır. Bu tecrübe kazanılmasında önemli bir yaklaşım olmuştur. Canlı gebeliklerden hiçbirinde organ yaralanması veya fetal kayıp izlenmemiştir. TA-KVB artık kliniğimizde de diagnostik amaçla güvenle uygulanabilecek bir yöntem olarak yerini almıştır.

Anahtar kelimeler: prenatal tanı, TA- KVB deneyimlerimiz

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Cilt: 7, Sayı: 4, Sayfa: 267- 72

SUMMARY

INITIAL CHORIONIC VILLUS SAMPLING RESULTS OF GAZİANTEP UNIVERSITY: ONE YEAR ANALYSIS

Objective: To analyse the indications, results and complications of the initial transabdominal (TA) CVS experiences of Gaziantep University.

Material and methods: Following experimental TA-CVS cases we performed diagnostic TA-CVS between March 2007-August 2009 and the data was analysed retrospectively. The number of patients, maternal and gestational age, CVS indications, placental localisation, number of needle insertions, number of the repeated procedures, results of the cytogenetic analyses and complication ratios were evaluated.

Results: A total of 92 TA-CVS procedures were performed including the experimental and diagnostic cases. After

Yazışma adresi: Yard. Doç. Dr. Ebru Dikensoy, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Gaziantep
Tel.: (0533) 496 20 77

e-posta: dikensoy@yahoo.com

Alındığı tarih: 06.09.2009, revizyon sonrası alınma: 22.02.2010, kabul tarihi: 25.03.2010

cytogenetic analysis we determinated trisomy 21 in 4 patients, trisomy 18 in 1 patient. None of the possible complications were observed in the patients, such as vaginal bleeding, intestinal or bladder laceration, abortion, limb reduction defects.

Conclusion: *TA-CVS, initially performed as an experimental procedure in cases with intrauterine ex fetuses, was later on started to be performed as a diagnostic procedure in our clinic. This approach was quite useful to gain experience. There were no organ lacerations observed in the live fetuses nor fetal demise. Thus, TA-CVS may be continued to be applied as a safe and reliable procedure for diagnostic purposes in our clinic as well.*

Key words: *CVS experiences, prenatal diagnosis*

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7, Issue: 4, Pages: 267- 72

GİRİŞ

İnvazif prenatal tanı yöntemleri tanı kromozomal anomalilerin tanısında oldukça yaygın uygulanmaktadır. Amniotik sıvıdaki fetal hücrelerin veya koryonik villus dokularının incelenmesi prenatal tanıda kesin sonuç sağlayan iki yöntemdir. Koryonik villus biyopsi örnekleme tekniklerinin; gebeliğin 9-12. haftalarında uygulanması önerilmektedir. Henüz amniotik kesenin kavum uteriye tam doldurmamıştır. Dolayısıyla plasental örnekleme için servikal enstrumasyona müsait bir ortam bulunduğu için bulunmaktadır. Bu invazif işlemi 9-12 haftalarda yapılması önerilmektedir⁽¹⁾. Koryon frondosum aktif mitotik villus hücreleri içerdiğinden alınacak biyopsinin hedefidir. Proliferatif sitotroblastlar mitotik olarak aktiftirler ve gerektiğinde 24 saat gibi bir zamanda direkt, hızlı karyotipleme olanağı verirler. Mezenkimal öz ise doku kültürü için değerlendirilip yine kromozomal tanı için kaynak olabilmektedir⁽²⁾. Nöral tüp defektleri araştırması dışındaki prenatal tanı amaçlı amniyosentez endikasyonlarının tamamı KVB için geçerliliğini korumaktadır. Birinci trimesterde kromozomal anomali şüphesi olanlar, Tay-Sachs, Krabbe hastalığı, mukopolisakkaridoz gibi hastalıklara yol açan biyokimyasal enzim bozuklukları tanı alabilmektedir. Ayrıca amniotik sıvı hücrelerinden tanısı mümkün olmayan nonketotik hiperglisinemi gibi hastalıklarda koryonik villus biyopsisi tanıya olanak sağlamaktadır⁽³⁾.

Transservikal (TS) ve transabdominal (TA) KVB teknikleri günümüzde pekçok merkezde prenatal tanı amacıyla uygulanan güvenilir yöntemlerdir. Biz kliniğimizde ilk kez yapılmaya başlanılan transabdominal KVB'lerinin önce deneysel sonra diyagnostik serilerinin sonuçlarını sunmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

TA-KVB yöntemi için önce deneysel sonra diyagnostik seriler oluşturuldu. Tüm girişimlerde Toshiba Applio real- time ultrasonografi cihazları ve 3.5-5 MHz transduserler kullanıldı. Tüm vakalarda yapılacak girişim ve amacı açıklanarak ailelerin onayı alındı. TA-KVB işlemi önce deneysel olarak birinci trimesterdeki intrauterin fetal kaybı olan 25 gebeye uygulandı. Deneysel girişimlerin tümünde 'tek iğne tekniği' kullanıldı, uterusu giriş ve aspirasyon sayısı bir kez ile sınırlı tutuldu. Girişimler aşağıda tanımlandığı şekilde yapıldı. Aspirasyon sonrası elde edilen villus miktarı belirlendi. Girişimden sonra uygun yöntemlerle tahliye işlemleri yapıldı. Daha sonra diyagnostik TA-KVB serilerine geçildi; ikili teste artmış kromozomal anomali riski, artmış ense saydamlığı ölçümü (2.5mm) ve intrauterin fetal kayıp nedeniyle işlem yapıldı. İlk ultrasonografi incelemesinde fetal kardiak aktivitenin (FKA) varlığı saptandı ve baş-popo mesafesi (CRL) ölçülerek gebelik haftası ve biyopsi zamanı belirlendi. Girişim günü CRL ve FKA ölçümleri tekrarlandı. Placenta lokalizasyonu belirlendi. Lokalize kontraksiyonların varlığında 15 dakika beklenildi ve kontraksiyon geçtiğinde işleme karar verildi. Mesanenin boş olmasına özen gösterildi. Batın duvarı povidon-iodin ile temizlendi. "Tek iğne" tekniğinde 20 Ga'luk 15 cm'lik spinal iğneler (Egemen, disposable spinal needle) kullanıldı. İğne yönlendirici kullanılmaksızın konveks transduserin lateralinden girilerek koryon frondosuma boylu boyunca yerleştirildi. Arka duvar plasentalarında plasentanın yana doğru uzanan bir bölümünden girildi. İçerisinde 5 ml heparinli medium olan 20 ml'lik enjektör aplike edildi. Enjektör 20 cc sınırına kadar çekilerek tespitlendi ve negatif basınç oluşturularak aspirasyon işlemi gerçekleştirildi. Yetersiz materyal elde edildiğinde işlem ikinci kez tekrarlandı; ama hiçbir hastada aynı

seansta işlem üçüncü kez denenmedi. Girişimden hemen sonra fetal kardiyak aktivite ve olası hematoma varlığı için ultrasonografik olarak inceleme yapıldı. Materyalin yeterliliği işlemi yapan kişi tarafından değerlendirildi; çünkü Üniversitemizde klinik genetik uzmanı bulunmamaktaydı. Materyalin hızlı bir şekilde genetik laboratuvarı'na transferi sağlandı. İşlem tamamlandıktan sonra anne adayları aşırı kanama, vaginal akıntı ve ateş durumları için uyarıldı. Rh uygunsuzluğunda 300 µg anti-D gamma globulin ile Rh immunoprolifaksisi yapıldı. Gebeler bir hafta sonra ultrasonografik inceleme ve genel değerlendirme amacıyla kontrole çağrıldı.

GENETİK İNCELEMELER

Primer endikasyondan bağımsız olarak tüm girişimlerde sitogenetik inceleme yapılmasına özen gösterildi. Genetik işlemlerin tamamı hastanemizin hizmet alımı olduğu için Gen-Art Kadın Sağlığı ve Reprodüktif Biyoteknoloji Merkezi'nde gerçekleştirildi.

İstatistiksel analizde: tüm demografik veriler student-t testi kullanılarak karşılaştırıldı ve p0.05 olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

DeneySEL TA-KVB: Yirmi beş girişim yapıldı. Bu girişimlerin tamamı tek bir uzman doktor tarafından gerçekleştirildi. Tüm hastalar 10-15 hafta arası intrauterin fetal kaybı olan gebeliklerdi. Ortalama gebelik haftası bu grupta 11.2±1.9 olarak belirlendi (en küçük 11, en büyük 15 hafta). Ortalama maternal yaş 29±1.6, gravidite 3.1±0.3, 12 hastada plasenta anterior yerleşimli (%48), 13 hastada plasenta posterolateral yerleşimliydi (%52). Girişimlerin %76'da (19/25) bir, %24'de (6/25) iki kez aspirasyon işlemi yapıldı. 2 vakada yetersiz materyal elde edildi. Başarılı olunan 23 vakada elde edilen villus miktarları; 5-10 mg (n=5), 10-20 mg (n=15), 20-30 mg (n=3) idi. Bir hastada sitogenetik analiz sonucunda trizomi 21 tespit edildi.

Diyagnostik TA-KVB: Toplam 67 gebede 70 kez diyagnostik TA-KVB yapıldı. 70 girişimin tamamı tek bir uzman doktor tarafından gerçekleştirildi. Girişimlerin tamamında tek iğne tekniği kullanıldı. Ortalama gebelik haftası 12.4±0.7, ortalama maternal yaş 31.3±1.9, gravidite 2.9±0.9 olarak belirlendi. 37 hastada plasenta

anterior yerleşimli (%55.8), 30 hastada plasenta posterolateral yerleşimliydi (%44.2). Girişimlerin %89.5'inde (60/67) bir, %10.5'inde (6/67) iki kez aspirasyon işlemi yapıldı. İki hastada yetersiz materyal nedeniyle bir hafta sonra işlem tekrarlandı ve yeterli materyal alınabildi. Bir hastada ise kültürde üreme olmaması nedeniyle işlem bir hafta sonra tekrarlandı. Başarılı olunan 67 vakada elde edilen villus miktarları; 5-10 mg (n=30), 10-20 mg (n=25), 20-30 mg (n=12) idi.

İşlemlerin %57'si ikili testte trizomi 21 riskinin yüksekliği, %7'si ikili testte trizomi 18 riskinin yüksekliği, %13'ü kistik higroma varlığı, %6'sı ileri maternal yaş ve anksiyete, %17'si birinci trimesterde intrauterin ölüm nedeniyle yapılmıştı. Bir hastada monokoryonik monoamniyotik ikiz gebelik mevcuttu ve fetuslardan birinde megasistis diğerinde omfalosel mevcuttu. Sitogenetik analiz sonucunda 46,XX/ 47, XXY mozaik (%25 oranında) yapı tespit edildi. Bir hafta sonra omfaloseli olan fetusun intrauterin eks olduğu görüldü. Ortalama iğne giriş sayısının işlem başına 1.5±0.4 olduğu görüldü. Sitogenetik inceleme sonucunda 4 hastada trizomi 21, bir hastada trizomi 18 tespit edildi. Parsiyel mol gebelik nedeniyle TA-KVB yapılan bir hastada da 69 XXY triploidi tespit edildi. Hastaların hiçbirinde vaginal kanama, subkoryonik hematoma, barsak veya mesane laserasyonu, fetal kayıp gibi olası komplikasyonlara rastlanmadı (Tablo I).

Tablo I: Diyagnostik TA-KVB yapılan hastalar ve sonuçları.

TA-KVB Endikasyonu	%	Sitogenetik sonuç	Akibet
İkili testte trizomi 21 riski yüksekliği	57	1 hastada 47,XY (+21)	Terminasyon
İkili testte trizomi 18 riski yüksekliği	7	1 hastada 47, XX (+18)	Terminasyon
Kistik higroma	13	2 hastada 47, XY (+21)	Terminasyon
İleri maternal yaş	6	1 hastada 47,XX (+21)	Terminasyon
İntrauterin ölüm	16		Terminasyon
Monokoryonik monoamniyotik ikiz gebelik (omfalosel ve megasistis)		46, XX/ 47 XXY mozaik %45 oranında	Terminasyon
Parsiyel mol hidatiform		69, XXY	Terminasyon

TARTIŞMA

Koryonik villus biyopsisi gebeliğin ilk üç ayında prenatal tanıya imkan veren bir invaziv yöntemdir. Gebelik sonlandırılması anne için daha güvenli olan erken gebelik döneminde gerçekleştirilebilmektedir. Anne ölüm hızının gebeliğin orta dönemlerindeki terminasyonlara göre 7/100.000 oranında azalmasına neden olmaktadır⁽⁴⁾. Erken tanı aynı zamanda çoğul gebeliklerde ilk üç ayda, ikinci üç aya göre nisbeten güvenli olan seçilmiş fetal indirgeme (selektif fetal redüksiyon) girişimine olanak sağlamaktadır⁽⁵⁾. Koryonik villus biyopsisi ve amniyotik hücre analizlerinin her ikisi de kromozomal yapı, enzim düzeyleri ve DNA yapısı hakkında aynı bilgiyi vermektedir. Tek önemli fark nöral tüp defektleri için bakılan alfa feta protein (AFP) gibi amniyosentez gerektiren birkaç tetkiktir⁽⁵⁾.

KVB öncesinde detaylı bir ultrasonografi ile gebelik haftası, uterin anatomi, koryon morfolojisi ve pozisyonu, fetus sayısı, fetal durum ve anatomi, olası anöploidi belirteçleri belirlenmelidir⁽⁷⁾.

KVB transservikal veya transabdominal yaklaşımla yapılabilmektedir. Transservikal yaklaşım için en uygun hafta 10-12. gebelik haftalarıdır. TA-KVB tekniği ise her üç trimesterde de uygulanabilme avantajını taşıyan tek invaziv girişimdir⁽⁸⁾. 10-12. haftalarda transservikal-KVB' (TS-KVB) ne alternatif oluşturan bu yöntem özellikle retrovert uterus, servikal polip, herpes enfeksiyonu, korpus-serviks açısının fazla olması ve servikal kanalın darlığı gibi durumlarda avantajlı olabilmektedir. Buna karşın; obesitede, bazı myom lokalizasyonlarında, batın duvarında skar dokusu varlığında ve posterior lokalizasyonlu plasentalarda TA-KVB yöntemini uygulamak güçleşmektedir⁽⁹⁾. Bizim kliniğimizde tüm hastalara TA-KVB eğitimi alan kişiler tarafından TA-KVB işlemi uygulandı; çünkü bu işlem etkin, ucuz ve kateter gerektirmeyen bir yöntemdi.

TA-KVB ve TS-KVB güvenlik açısından karşılaştırıldığında özellikle tecrübeli ellerde amniyosentezden daha fazla fetal kayıp riski taşımamaktadır. Randomize bir çalışmada TS-KVB'de geleneksel amniyosenteze göre %0.8'lik bir risk artışı belirlenmiş ve bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır^(9,10). Brun ve ark., kromozomal anomali ve gen hastalıkları nedeniyle 11. haftadan sonra TA-KVB yaptıkları 10.471 olguda 28. haftadan önce fetal kayıp oranını araştırmış ve tüm gebeliklerde bu oranın %1.64

olduğunu, 13 haftadan önce yapılanlarda ise %1.92'ye yükseldiğini vurgulamışlardır⁽¹⁰⁾. Fetal kayıp hızını artıran değişkenler fundal yerleşimli plasenta, kateter geçiş sayısı, örnek miktarının az olması ve bu gebelikte önceden geçirilmiş kanama olmasıdır. İntrauterin gelişme geriliği, plasental ayrılma ve prematür doğum KVB yapılanlarda genel toplumda beklenenden daha yüksek değildir⁽¹¹⁾. TA-KVB ve TC-KVB güvenlik açısından karşılaştırıldığında ikinci-üç ay amniyosentezin TS-KVB ve erken amniyosentezden daha güvenli olduğu literatürde vurgulanmaktadır⁽¹¹⁻¹³⁾. Yine aynı literatürde TA-KVB, erken amniyosentez ve TS-KVB'ye tercih edilebilmektedir. Onbeşinci haftadan önce yapılan amniyosentezde KVB'den çok daha fazla bir düşük ve talipes ekinovarus riski olduğu vurgulanmıştır. Bu nedenle KVB'nin ekstremitte redüksiyon defektini engellemek için 10. haftadan sonra, amniyosentezin ise 15. haftadan sonra yapılması gerekmektedir⁽¹³⁾. Güvenliğin değerlendirilmesinde önemli bir faktör KVB endikasyonudur. KVB eğer artmış ense saydamlığı, kistik higroma veya bir diğer anomali nedeniyle yapılıyorsa düşük riski artmıştır. Bu nedenle amniyosentezle basit bir karşılaştırma yapılmaması gerektiği vurgulanmaktadır⁽¹⁴⁾. TS-KVB 'de ilk 100 girişimin kişi başına öğrenme sürecini oluşturduğu ve bu dönemde fetal kayıp oranının yüksek olduğu belirtilmektedir⁽¹⁵⁾. Çeşitli merkezlerden gelen verilerin incelendiği bir araştırmada; fetal kayıp oranları 100-200 girişimlik serilerde %4.6, 200-300 girişimlik serilerde %3.4 ve 300'den büyük serilerde ise %2.7 olarak verilmektedir⁽¹⁶⁾. Sonuçlar tanısal amaçlı girişimlere başlamadan önce deneysel seri oluşturulmasının gerekliliği genel görüşünü desteklemektedir. 28 hafta altındaki fetal kayıp oranının %2.8 gibi kabul edilebilir düzeyde olması deneysel seri oluşturmanın önemini göstermektedir⁽¹⁷⁾. Bizim 92 olgumuzda deneysel olan 25 hasta intrauterin eks fetus nedeniyle yapıldı ve işlem sonrası terminasyon sağlandı. Yapılan 67 diyagnostik TA-KVB işlemi sonrası hiçbir hastada işlemden sonraki ilk bir haftada subkoryonik hematoma veya abortusa rastlanmadı. Trizomi 21 tespit edilen 1 hasta, trizomi 18 tespit edilen 1 hasta, kistik higroması olan 13 hasta, ileri maternal yaş nedeniyle KVB yapılan ve trizomi 21 tespit edilen 1 hasta, intrauterin ölüm nedeniyle 16 hasta, mozaikizm tespit edilen monokoryonik ikiz gebe ve parsiyel mol gebelik olmak üzere 34 hastaya terminasyon uygulandı. Diyagnostik gruptan kalan 27 hastada abortusa rastlanmadı ve

sağlıklı term gebeliklere ulaşıldı.

Bugünkü kaniya göre, ekstremite defekti riski KVB 10. haftada veya daha sonra yapılırsa, uygulama yapılmamış popülasyonla eşit görülmektedir. KVB erken gebelik haftalarında uygulanırsa (6.-7. haftalar) ciddi ekstremite defektleri riski artmaktadır. Brambati ve ark. ile Wapner ve ark. serilerinde yaklaşık 7. haftada KVB uygulanırsa risk %1'den fazla olarak raporlanmıştır^(15,17). Bizim tüm diyagnostik olgularımıza 11. haftadan itibaren TA-KVB uyguladığımız için terme ulaşan 27 gebede ekstremite anomalisi gözlenmedi.

Literatürde 100 vakalık KVB tecrübesi sonrası diyagnostik serilere geçilebileceği vurgulanmaktadır. Ülkemizde Yüksel ve arkadaşları 1995'te öncelikle 93 TS-KVB'den oluşan deneysel serilere başlamış, sonra 6 tane TS-KVB ve 151 tane TA-KVB işlemini diyagnostik amaçla gerçekleştirmişlerdir. Fetal kayıp oranının ve sitogenetik sonuçların literatür bilgisiyle uyumlu olması nedeniyle, kliniklerinde KVB işleminin bu deneyimlerden sonra güvenle uygulanabileceğini bildirmişlerdir⁽¹⁸⁾. 1994'te Özgünen T ve arkadaşları heterozigot talasemi ve orak hücre anemisi olduğu saptanan 36 gebede diagnostik amaçlı koryon villus örnekleme yaparak olguların tümünde yeterli koryon dokusu aspire etmişlerdir. 4 olgunun hasta, 30 olgunun sağlam/taşıyıcı ve 2 olgunun da mutasyon taşımadığını belirlediler. İşlem sırasında yeterli doku alabilmek için ikiden fazla deneme yapmadıkları ve bu nedenle girişim esnasında, erken veya geç dönemde herhangi bir komplikasyonla karşılaşmadıklarını bildirdiler⁽¹⁹⁾. Bizim olgularımızda işlem başına ortalama iğne giriş sayısı 1.5 ± 0.4 olarak tespit edildi ve komplikasyon bulgularımız bu nedenle Özgünen ve ark. ile uyumlu idi.

KVB ile sitogenetik tanının başarısı %99.7'dir ve %1.1 oranında ileri bir test gerektirebilmektedir⁽²⁰⁾. Koryonik villus biyopsisinde yanlış negatiflik oranını azaltmak için ultrasonografide fetal anomali saptanan olgularda kısa süreli kültür sonuçlarının yanı sıra uzun dönemli kültür sonuçlarına da bakılmasının uygun olacağı vurgulanmaktadır. Türkyılmaz A ve ark. KVB, amniosentez ve kordosentezden oluşan 481 örnek materyali incelemiş ve kromozomal anomali oranının %5 olduğunu tespit etmişlerdir⁽²¹⁾. Ermiş H ve ark. ise trizomi tarama testinin rutine oturtulması çalışmalarında 1882 hamile kadını incelemişler ve bunlardan 12 tanesinde (%6) kromozomal anomaliye rastlamışlardır⁽²²⁾. Bizim olgularımızda ise 6 hastada

(%6.5) kromozomal anomali tespit edilerek yanlış negatif veya yanlış pozitif bir sonuca rastlanılmadı. Bizler de bu nedenle artık kliniğimizde bu 92 hastadan oluşan tecrübeler sonrası TA-KVB işleminin güvenle uygulanabileceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Rhoads GG, Jackson LG, Schlesselman SE, et al. The safety and efficacy of chorionic villus sampling for early prenatal diagnosis of cytogenetic abnormalities. *N Eng J Med* 1989; 23: 320- 629.
2. Simpson JL, Elias S: Techniques for prenatal diagnosis. In Simpson JL, Elias S: Genetics in Obstetrics and Gynecology. Philadelphia, W.B. Saunders, 2003, p 345.
3. Nicolaides K, Brizot M, Patel F, et al. Comparison of chorionic villus sampling and amniocentesis for fetal karyotyping at 10-13 weeks' gestation. *Lancet*: 1994; 344- 435.
4. Lawson HW, Frye A, Arrash HK, et al. Abortion mortality, United States, 1972 through 1987. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1365.
5. Pergament E, Schulman JD, Copeland K et al. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diag* 1992; 12: 377.
6. Royal Collage of Obstetricians and Gynecologists: Amniocentesis and chorionic villus sampling. London, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, 2005, Guidelines No.8.
7. Sundberg K, Bang J, Smidt-Jensen S et al. Randomised study of risk of fetal loss related to early amniocentesis versus chorionic villus sampling. *Lancet* 1997; 350: 697.
8. Hahnemann N, Smidt-Jensen S. Transabdominal choionic villous sampling. In: *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Chervenak FA, Issacson GC, Campbell S (eds). Little, Brown and Company. Boston/London/Toronto. 1993; pp: 1237- 44.
9. Jackson LG, Wapner R. Chorionic villus sampling. In Simpson JL, Elias S (eds): *Essentials of Prenatal Diagnosis*. New York, Churchill Livingstone, 1993, p 45.
10. Brun JL, Mangione R, Gangbo F, et al. Feasibility, accuracy and safety of chorionic villus sampling: a report of 10741 cases. *Prenatal Diagn* 2003; 23: 295- 301.
11. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, et al. A randomised comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villous sampling. The US National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Eng J Med* 1992; 327: 594.
12. Golbus MS, Simpson JL, Fowler SE, et al. Risk factors associated with transcervical CVS losses. *Prenat Diagn* 1992; 12: 373.

13. Tabor A, Alfievic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2009; December 24.
14. Pajkrt E, Mol BW, Bleker OP, et al. Pregnancy outcome and nuchal translucency measurements in fetuses with a normal karyotype. *Prenat Diagn* 1999; 19: 1104.
15. Wapner RJ, Jackson LG. Transservical chorionic villous sampling. In: Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S, eds. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Boston, London, Toronto: Little, Brown and Company 1993; 1225- 35.
16. Jackson LG, Wapner RJ. Authors' reply. *Prenat Diagn* 1985; 5: 167.
17. Brambati B, Oldrini A, Lanzani A. Transabdominal chorionic villus sampling: A freehand ultrasound guided technique. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157: 134.
18. Yüksel A, Başaran S, Ermiş H ve ark. Koryon villus biyopsisi deneyimlerimiz; Sitogenetik sonuçlar ve fetal akibetler. *T Klin Jinekolo Obst* 1996; 6: 8- 17.
19. Özgünen T, Evrüke C, Kadayıfçı O ve ark. Hemoglobinopatilerde koryon villus örnekleme. *Perinatoloji Dergisi* 1994; 2: 225- 7.
20. Ledbetter DH, Martin AO, Verlinsky Y, et al. Cytogenetic results of chorionic villus sampling high success rate and diagnostic accuracy in the United states collaborative study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162: 495- 501.
21. Türkyılmaz A, Alp MN, Budak T. Amniyosentez, koryon villus biyopsisi ve kordosentez örneğinin prenatal genetik tanısı. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 3: 187- 90.
22. Ermiş H. 11.-14. gebelik haftası trizomi tarama testinin klinik rutine oturtulması. *İst. Jin. Ve Obst. Derg.* 2000; 4: 52- 8.