

Genetik Amaçlı Amniyosentez Uygulanan 183 Olgunun Prospektif Analizi

Mahmut Erdemoğlu, Ahmet Kale

ÖZET

Yüksek riskli gebeliklerde fetal kromozom analizi sonuçlarının incelenmesi amacıyla, Dicle Üniversitesinde Ocak 2004-Aralık 2005 tarihleri arasında amniosentez yapılan 183 olgu değerlendirildi. Amniosentez serisinde endikasyonların büyük çoğunluğunu pozitif üçlü test ve ileri yaş olguları oluşturdu. Bu endikasyonlarda % 4.91 oranında fetal kromozom anomalisine rastlandı. Tek girişimlerdeki başarı oranı %97.2 olarak saptandı. Girişimlere bağlı olarak herhangi bir komplikasyon izlenmedi. Sonuç olarak amniosentez modern perinatolojide emniyetli ve uygulanması kolay bir prenatal tanı ve tedavi yöntemidir.

Anahtar Kelimeler: Amniosentez, Üçlü Test, Down Sendromu

Prospective Analysis of 183 Cases Who Under Go For Amniocentesis of Genetic Karyotyping

SUMMARY

The aim of this study was to evaluate the results of 183 amniocentesis cases for chromosomal analysis in high risk pregnant patients which were performed in our clinic during 2004 and 2005. Amniocentesis procedure was performed mainly for, positive triple screening test and advanced maternal age . Fetal chromosomal anomaly ratio was 4.91%. The invasive procedure success rate was %97.2 for the first time. The complication was not seen to the procedure. Amniocentesis is a safe and easily performed prenatal diagnosis and treatment method in modern perinatology.

Key Words: Amniocentesis, Triple Test, Down Syndrome

GİRİŞ

Konjenital hastalıklar halen tüm dünyada tıbbi, sosyal, ve ekonomik yönden önemli bir problemdir. Günümüzdeki biyokimyasal ve sitogenetik yöntemdeki hızlı gelişmeler, ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler sonucunda, ilk trimester tarama testleri (nokal translusensi, free B-hCG, PAPP-A) ve ikinci trimester tarama testleri (üçlü ve dördü tarama testleri) gibi prenatal tanıya yönelik tarama testlerinin kullanımının artımı ile daha fazla oranda fetal kromozomal anomalinin tanısı mümkün hale gelmiştir (1).

Fetal kromozomal anomali açısından risk altında olan gebelerde kesin tanı konulabilmesi için ilk trimesterde CVS (koryon villus örnekleme) ve erken amniyosentez (11-14. haftalarda), ikinci trimesterde amniyosentez veya daha ileri haftalarda kordosentez gibi invazif prenatal tanı yöntemleri uygulanabilmektedir. Bu yöntemlerden CVS, yapılması

için daha fazla deneyim gerektirmesi, işleme bağlı fetal kayıp oranının %1-1.5 olması ve ekstremitelerde deforme olmaları (2), erken amniyosentez de yüksek fetal kayıp oranı ve fetuslarda bazı postural deformitelerin oluşabilmesi, kordosentezin ise yine daha fazla deneyim gerektirmesi ve fetal kayıp oranlarının yüksek olabilmesi nedenleriyle klasik amniyosentez (15-20. haftalarda yapılan amniyosentez) halen en sık kullanılan invazif prenatal tanı yöntemi olma özelliğini sürdürmektedir (3).

Genetik amaçlı yapılan amniyosentezin gebelik üzerine olan etkileri ile ilgili olarak yapılan çeşitli araştırmalarda işleme bağlı fetal kayıp, erken membran rüptürü, yenidoğanda postural ortopedik deformite gelişimi ve Rh immunizasyon riskinin artışı ile ilgili değişik oranlar bildirilmiştir (4,5).

Amniyosentez işleminin değişik endikasyonları mevcuttur bunlar, kromozom analizi (maternal yaşı 35'in üzerinde olması, habitüel abortus, daha önceden kromozomal anomalili doğum öyküsü, eşlerde ya da ailede kromozom anomalisi, ultrasonografide aneuploidi düşündürülen bulgular, pozitif üçlü test, nukal translusenside artış ve maternal anksiyete). DNA analizi, biyokimyasal testler, fetal enfeksiyonlar, AFP ve asetilkolin esteraz düzeyi tayini, fetal durum tayini (Rh izoimmünizasyonu, koryoamniyonit ve akciğer matürasyonu tayini) fetal tedavi amaçlı (amniyoreduksiyon, amniyoinfüzyon, fetal hipertrodide tiroksin tedavisi, ikiz-ikiz transfüzyon sendromunda) şeklinde özetlenebilir (1).

Amniosentez için teknik olarak barsakların uterus üzerinde lokalize olduğu durum haricinde kesin bir kontrendikasyon yoktur. Bununla birlikte annenin HIV, HBV, HCV gibi viral ajanlarla enfekte olması, maternal koagülopati rölatif kontrendikasyon oluşturmaktadır (3). Standart amniyosentez genel olarak, işlemin kolay olması, yeterince mayi aspire edilebilmesi ve güvenilirliği nedeniyle 15-20. haftalar arasında yapılmaktadır.

Bu çalışmamızın amacı, kromozomal anomalisi yönünden yüksek riskli gebeliklere kliniğimizde uygulanan midtrimester genetik amniyosentez olgularında; işlemin başarı oranını, komplikasyonlarını, gebelik ve doğum üzerine olan etkisini ve alınan amniyon sıvısında karyotipleme sonrası elde edilen sonuçları değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Ocak 2004-Aralık 2004 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın hastalıkları ve Doğum servisine prenatal tanı nedeniyle başvuran 183 olgu amniyosentez programına alındı. Aileden detaylı obstetrik anemnez alındı. Girişim hakkında detaylı bilgi verilerek onayları hazırlanmış olduğumuz formlara kaydedildi.

Amniyosentez uygulanan gebelerin yaşı, gravidası, paritesi, abortus sayısı, yaşayan çocuk sayısı, eşiyle akrabalık derecesi ve gebelik haftası kaydedildi. Tüm fetuslar anomali yönünden değerlendirilerek bulgular kaydedildi.

Olguların girişim endikasyonları sırasıyla pozitif üçlü test (Down sendromu riski >1/270), ileri anne yaşı, maternal aksiyete, pozitif ikili test, kromozomal anomalili bebek doğurma öyküsü, yapılan ultrasonografide major fetal anomali saptanması veya kromozomal anomali düşündürülen (nukal fold artışı, nukal translusenside artış, hiperekojen barsak, kısa femur, kalpte hiperekojen odak, koroid pleksus kisti, hidronefroz) bulguların bir ya da birkaçının saptanması olarak belirlendi.

Amniyosentez işlemine başlanmadan önce kullanılacak olan steril gazlı bez, iki adet 10 ml ve bir adet 2.5 ml'lik steril dispozible enjektör ve 20-22 gauge spinal iğne steril bir örtü üzerinde hazırlandı. Toshiba SSH-140A, 3.5mhz problu renkli Doppler ultrasonografi eşliğinde batın ve prob povidone-iodine ile temizlendikten sonra fetal kısımları içermeyen en uygun amniyotik cep saptanarak transabdominal işlem uygulandı. 2.5 ml'lik enjektörle alınan ilk 0.5-2 ml amniyon sıvısı dışarı atıldıktan sonra sitogenetik analiz için her gebelik haftası için 1 ml olmak üzere amniyon sıvısı alındı. Rh uyumsuzluğu olan olgulara girişim sonrası Anti-D immün globulin yapıldı. Genetik Anabilim Dalında amniyon sıvı örnekleri standart 14 günlük kültür işlemine tabi tutuldu. Kültürde hücre bölünmesi kolşişin ile metafaz safhasında durduruldu ve hipotonik solüsyonlar ile hücre şişmesi sağlanarak kromozomlar ayrıldı asit fiksatifler kullanılarak hücre membranı lize edildi. Hücre proteinleri sonra fiksasyon işlemine tabi tutuldu. Kromozomlar boyanarak standart Giemsa-Trypsin bantlama işlemi yapıldı her renk için yaklaşık 20 metafaz plağı sayılıp değerlendirildi.

Karyotip sonuçları genetik raporlarından öğrenildi. Gebeler telefonla aranarak işlemin komplikasyonları, işlemden sonra gebeliğin seyri ve fetus doğmuşsa; prognozu sorgulanarak kaydedildi.

BULGULAR

Kliniğimizde amniyosentez planlanan 183 gebeye gebeliklerinin 14-24 haftaları arasında 192 amniyosentez yapıldı. İki olguda ikiz gebelik nedeni ile, iki olguda amniyon sıvısı teknik nedenlerden dolayı gelmediği için ikinci

kez ve bir olguda üç kez, üç olguda da ilk amniyosentezde üreme olmadığı için işlem tekrarlandı.

Gebeliğin ortalama yaşı 32.55 ± 6.45 (17-43), gebelik sayısı 3.81 ± 2.56 , ortalama doğum sayısı 2.07 ± 2.13 , ortalama abortus sayısı 0.74 ± 1.00 , ortalama yaşayan çocuk sayısı 1.85 ± 1.85 , ortalama gebelik haftası 17.87 ± 1.62 olarak bulundu. Üç olgu (%1.63) 16. Gebelik haftasının altında, 121 olgu (%66.1) 16-18. Gebelik haftaları arasında, 52 olgu (%28.41) 19-21. Gebelik haftaları arasında, 7 olgu (%3.82) 21. gebelik haftası ve üzerinde idi. Gebelerden amniyosentez ile ortalama 18.04 ± 1.56 ml (15-24 ml) amniyon sıvısı alındığı belirlendi. Olguların iğne giriş sayıları incelendiğinde, 178 olguda (%97.2) tek iğne girişi, 4 olguda (%2.1) iki kez iğne girişi, 1 olguda (%0.54) üç kez iğne girişi görülmüştür. Olguların 8'inde (%4.37) hücre kültürü elde edilemedi. Bu olguların üç tanesine ikinci kez amniyosentez ve bir olguya da kordosentez yapıldı.

Hastaların 37'sinde (%20.21) birinci dereceden akraba evliliği vardı. 9 tanesinde (%4.91) ikinci dereceden akrabalık mevcuttu. Amniyosentez endikasyonları içinde, üçlü testte Down sendromu risk yüksekliği (1/270 ve üstü) %54.09 ile ilk sırayı almaktadır. İkinci sırayı %10.92 ile ileri yaş gebeliği oluşturmaktadır (Tablo 1).

Tablo 1. Amniyosentez uygulanan olguların endikasyonlarına göre dağılımı

Endikasyon	N:183	Oran (%)
Pozitif üçlü test	99	%54.09
İleri yaş gebeliği	20	%10.92
Pozitif usg bulguları	16	%8.74
Maternal anksiyete	14	%7.65
Pozitif ikili test	11	%6.01
Previous down sendromu	9	%4.91
Anomalili çocuk öyküsü	8	%4.37
Kalın nukal translusensi	2	%1.09
Kalın nukal fold	1	%0.54
Kötü obstetrik anemnez	1	%0.54
Hipoplazik nazal kemik	1	%0.54
Polihidramniyos	1	%0.54

Amniyosentez yapılan olgulardan toplam 9 olguda (%4.91) kromozomal anomali tespit edildi. Dört olguda (%2.18) trizomi 21, bir

olguda trizomi 18 (%0.54), bir olguda klinefelter (%0.54), bir olguda triploidi (%0.54) ve iki olguda da polimorfizm (%1.09) saptandı. Down sendromu rastlanan olguların amniyosentez endikasyonları; üçünde pozitif triple test ve birinde ultrasonografide fetal anomali saptanması idi (Tablo 2).

Tablo 2. Kromozom anomalisi saptanan olguların yaş, amniyosentez endikasyonları, ultrasonografi bulguları ve fetal karyotip sonuçları.

Yaş	Amniyosentez endikasyonu	Ultrasonografi bulguları	Fetal karyotip
40	Pozitif üçlü test	Hipoplazik nazal kemik, bilateral koroid pleksus kisti, hiperekojen barsak, ekojen kardiyak odak	Down sendromu
22	Pozitif üçlü test	Anomali saptanmadı	Down sendromu
42	Pozitif üçlü test	Anomali saptanmadı	Down sendromu
34	Fetal anomali	Omfolosel, kalın NT	Down sendromu
34	Pozitif üçlü test	Anomali saptanmadı	Klinefelter sendromu
23	Pozitif üçlü test	Mide çıkımında hiperekojen odak	Triploidi
37	Pozitif üçlü test	VSD, tek umbilikal arter	Edwards sendromu
36	Pozitif üçlü test	Anomali saptanmadı	46,....,21ps+
31	Pozitif üçlü test	Anomali saptanmadı	46,....,22ps+

Kromozomal anomali saptanan 9 olgudan 4'ünde ultrasonografide anomali saptanırken 5 olguda anomali saptanmadı. Kromozomal anomali saptanan olguların yaş ortalaması 33.2 ± 6.9 , Down sendromu saptanan olguları 2'si (%50) 35 yaşın üzerinde idi.

Girişim yapılan olguların %40.98'inde plasenta anteriyorda, %56.28'inde posteriyorda, %1.09'unda fundal ve %1.09'unda sağ lateral yerleşimli idi. Olguların %78.68'ine transamniyotik, %20.76'sına tansplasental ve bir ikiz olguya hem tansamniyotik hemde tansplasental girişimle amniyosentez yapıldı. Amniyosentez girişimine bağlı olarak fetal kayıp görülmedi. Olguların dördünde (%2.18)



10-12 saniye süren intra-amniyotik kanama izlendi.

Olguların 12'sinin (%6.55) gebelikleri fetal yada kromozomal anomali nedeniyle tahliye edildi. Olguların ikiside (1.09) girişimden sonra 4 ve 6 hafta sonra intrauterin kayıp saptandı ve tahliye edildi.

Olguların 7'si (%3.82) amniyoseteze bağlı olmayan preterm eylem nedeniyle erken doğum yapmışlardır. Bu bebeklerden 3'ü yenidoğan dönemde ex oldu, bunlardan birinde omfalosel, birinde pelviyektazi ve megasisti mevcuttu. Olguların 113'ü (%61.74) miadında doğum yapmışlardır. Bunların %38.93'ü normal vajinal doğum, %61.07'si sezaryen ile doğum yapmışlardır. Bebeklerden üçü yeni doğan döneminde kaybedilmiştir.

Çalışmamız sona erdiğinde olgularımızın 134'ünün gebelikleri sonuçlanmış, 47'sinin gebelikleri sağlıklı devam etmekte, 2 olguya ise ulaşılamadı (Tablo 3).

Tablo 3. Amniyosentez yapılan olgularda gebeliğin seyri.

Toplam Gebelik	N=183	%
Termde normal doğum	44	24.04
Termde sezaryen ile doğum	69	37.70
Sezaryen ile erken doğum	3	1.63
Preterm vajinal doğum	4	2.18
Vajinal doğum ile tahliye	12	6.55
İntrauterin fetal kayıp	2	1.09
Gebeliği devam eden	47	25.68
Ulaşılamayan	2	1.09

TARTIŞMA

Çalışmamızda çeşitli endikasyonlarla amniyosentez uygulanan 183 olgunun 9'unda (%4.91) kromozomal anomali tespit edildi. Bu oran normal populasyondaki kromozomal anomali insidansı olan %1.2 ve yüksek risk grubu olarak tanımlanan ileri anne yaşı veya daha önceden kromozomal anomalili bebek doğurma öyküsü bulunan olgulardaki kromozomal anomali insidansı olan %2.4 ile karşılaştırıldığında daha yüksek olarak saptandı (6). Yayla ve ark. yaptıkları çalışmada kromozomal anomali riskini %3,68 olarak saptamışlardır (7). Bu oran çalışmamızdaki orana yakındır.

Tongsong ve ark (8) yaptıkları amniyosentezlerin endikasyonlarına göre dağılımını; ileri anne yaşı (%86,3), daha önceki çocukta kromozomal anomali (%5), eş ve ailede kromozomal anomalisi (%3.1), ultrasonografik patoloji (%0.6) olarak bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise en sık pozitif üçlü test (%54.09), ikinci sıklıkta ileri yaş endikasyonu (%10.92), pozitif ultrasonografik bulguları (%8.74) endikasyonu ile amniosentez uygulanmıştır.

Bizim çalışmamızda amniosentez endikasyonları diğer çalışmalarla karşılaştırıldığında sıklık sırası farklılık göstermektedir. Bunu periferdeki laboratuvar tekniklerine ve hastanemizin geniş bir bölgeye hitap eden referans merkezi olmasına bağlayabiliriz.

Çalışmamızda, Down sendromu saptanan dört olgudan ikisinde pozitif triple test ve ikiside de ultrasonda fetal anomali (birinde omfalosel, artmış nukal translusensi, diğerinde hipoplazik nazal kemik, bilateral koroid pleksus kisti, hiperekojen kardiyak odak) iki Down sendromu olgusunda ultrasonografide anomali kaydedilmemiştir. Yapılan çalışmalarda omfalosel ve artmış nukal translusensi varlığında trizomi 13,18,21, 45 XO ve triploidilerin sık olduğu saptanmıştır (9).

Edward sendromunda, spina bifida, meningo-myelosele, omfalosel ve kardiyak anomaliler %25 oranında görülür. Bunların %70-80'i intrauterin dönemde kaybedilir. Canlı doğanların bir yıl yaşama oranı %10'dur (10). Edward sendromu saptanan olgumuzun amniyosentez endikasyonu pozitif triple testti. Ultrasonografide ventriküler septal defekt ve tek umbilikal arter mevcuttu. Olgumuz medikal abortus ile termine edildi.

Tabor ve ark (11). çalışmasında, kromozom analizlerinde önemli bir sorun olan mosaizmi %0.1 olarak bulmuşlardır. Bu durumda yeni bir amniyosentez yerine kordosentez önerilmektedir. Bizim çalışmamızda mosaizme rastlanmadı.

Çalışmamızda, olguların %97.2'sinde tek bir giriş ile yeterli miktarda amniyon sıvısı alınmıştır. %2.64 olguda aynı esnada birden fazla spinal iğne girişi yapılmıştır. Birden fazla iğne girişi yapılmasının amniyosentez sonucu oluşabilecek komplikasyon oranını artırdığına

dair yayınlar mevcuttur (12). Çalışmamızda ise birden fazla girişim uygulanan olgularda komplikasyon izlenmemiştir. Girişimlere bağlı komplikasyonların, deneyimli kişilerce ve kuralına göre yapılması ile azaltılabileceği kanısındayız.

Alınan amniyon sıvısı görünüm olarak değerlendirildiğinde; olguların %97.8'inde alınan amniyon sıvısı saman sarısı olarak nitelendirilen normal görünümde, %2.12'sinde discolored (berrak ya da saman sarısı değil) görünümdeydi. Discolored olarak nitelendirilen amniyon sıvısına rastlanma sıklığı çeşitli yayınlarda %1-7 oranında bildirilmektedir(13). Bizim oranımız literatürdeki oran ile uyumludur. Bazı çalışmalarda discolored amniyon mayi saptanan olgularda fetal kayıp oranının daha yüksek olduğu ve bunun muhtemelen daha önceden olan kanama anamnezi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda böyle bir ilişki saptanmamıştır.

Amniyosentez uygulanan olgularımızın % 4.37'sinde kültürde üreme olmamıştır. Bu olguların üçüne tekrar amniyosentez bir olguya da kordosentez yapılmıştır. Literatürde 15-20. haftalar arasında yapılan amniyosentez sonucunda kültürde üreme olmama oranı %0.6-1 olarak bildirilmektedir (15). Bizim çalışmamızda bu oran literatüre göre yüksektir. Bunu kültür ortamının optimum koşullarda yapılamadığına bağlamaktayız.

Çeşitli çalışmalarda yapılan amniyosentez işlemine bağlı olarak gebelik süresince doğumda ve yenidoğanda bazı komplikasyon (armış abortus oranı, erken membran rüptürü, şiddetli antepartum kanama, yenidoğanda açıklanamayan solunum zorluğu, ortopedik deformite ve Rh sensitizasyonu) riskinin arttığı bulunmuştur (15). Bazı çalışmalarda ise bu artışa rastlanmamıştır (11,16). Bizim çalışmamızda antepartum kanama olguların %1.08'inde tespit edildi ancak bu oran normal popülasyondan yüksek değildi. Amniyosentez yapılan olgularımızın %1.09'unda işlemden 4-6 hafta sonra fetal kayıp izlendi. Bunların direkt amniyosentezin etkisine bağlı olmadığı düşünülmüştür. Bu olguların birinde hidrotoraks anomalisi mevcuttu. Olgularımızda amniyosenteze bağlı fetal kayıpların olmayışını olgu sayımızın sınırlı olmasına bağlamaktayız. Yapılan bazı çalışma-

larda amniyosentez sonrası Rh izoimmünizasyon riski oranı %1.4-3.4 olarak bildirilmektedir (14). Normal bir gebelikte immünizasyon oranı %1.1-2.2 olup bazı çalışmalarda böyle bir risk artışına rastlanmamıştır (17). Bizim çalışmamızda immünizasyon oranı %1.5 olarak saptandı buda normal bir gebelik immünizasyon oranı ile uyumludur. Bizim çalışmamızda amniyosentez sonucu oluşabilecek başka bir komplikasyona rastlanmadı.

Sonuç olarak genetik amniyosentez tecrübeli hekimler tarafından 15-20 haftalar arasında ve uterus fundusundan yapıldığında başarı oranı yüksek işlemidir. Genetik amniyosentez doğru, güvenilir ve komplikasyon gelişme açısından minimal riske sahip bir invazif girişim olup, doğru endikasyon konulduğunda mutlaka uygulanması gereken önemli bir prenatal tanı yöntemidir.

KAYNAKLAR

1. Beksaç MS. Fetal Tıp; Prenatal Tanı. Ankara, Medical Network, 1996: 29 -38.
2. Crane JP, Beaver HA, Cheung SW. First Trimester Chorionic Villus Sampling versus Midtrimester Genetic Amniocentesis. Preliminary Results of a Controlled Prospective Trial. Prenat Diagn 1988;8: 355-359
3. Lynch L, Berkowitz RL. Amniocentesis, Skin Biopsy, Umbilical Cord Blood Sampling in the Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders. In Reece EA, Hobbins JC, Mahoney MJ.(eds): Medicine of the Fetus and Mother. Philadelphia JB. Lippincott, 1992: 641-652.
4. Antsaklis A, Papantoniou N, Xygakis A, et all. S: Genetic Amniocentesis in Women 20-34 Year old Associated Risks. Prenat Diagn 2000; 20: 247-250.
5. Crandall BF, Howard J, Lebherz T, et all. Follow-up 2000 Second Trimester Amniocenteses. Obstet Gynecol 1980; 59: 625-628.
6. Evans MI, O'Brien JE, Dvorin E. Biochemical Screening. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6: 453-458.
7. Yayla M, Bayhan G, Yalınkaya A, et all. Yüksek Riskli Gebelerde II. Trimester Genetik Amniyosentez: 165 olgunun klinik değerlendirilmesi Perinatoloji Dergisi. 1999; 7: 140-146.



8. Tongsong T, Wanapirak C, et all. Amniocentesis-related fetal loss; a cohort study. *Obstet Gynecol* 1998; 92: 64-67.

9. Donnenfeld AE, Carison DE, Palomaki GE, et all. Prospective multicenter study of second-trimester nuchal skin fold thickness in unaffected and Down syndrome pregnancies. *Obstet Gynecol.* 1994; 84: 844-847.

10. Akbař SH, Özben T, Alper O, ve ark. Maternal serum screning for Down syndrome, open neural tube defects and trisomi 18. *Clin Chem Lab Med* 2001; 39: 487-490.

11. Tabor A, Madsen M, Philip J. Randomised Controlled Trial of Genetic Amniocentesis in 4606 low risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287-1293.

12. Hockstein S, Chen PX. Factors associated with maternal cell contaminations in amniocentesis samples. *Obstet Gynecol* 1988; 92: 551-556.

13. Allen R. The Significance of Meconium in Midtrimester Genetic Amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1985; 152: 413-417.

14. Working Party on Amniocentesis: An Assessment of Hazards of Amniocentesis. Turnbull AC, Fainveather DV, Hibbard M. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 1-7.

15. Golbus MS, Loughman WD, Epstein CJ. Prenatal Genetic Diagnosis in 3000 Amniocentesis. *N. Engl J Med* 1979; 157: 300-309.

16. Johnson JM, Wilson RD, Singer J, et all. Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus midtrimester (MA) Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn* 1999; 19:732-738.

17. Eiben B, Hammans W, Hansen S, et al. On the complication risk of early amniocentesis versus standart amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1997; 12: 140-144.

Yazıřma Adresi

Mahmut ERDEMOĞLU

Dicle Üniv. Tıp Fak. Kadın Hast. ve Doğum A.D.

E-mail: merdemoglu@dicle.edu.tr

