

# Genetik Amniyosentez Sonuçlarımız: 3721 Vakanın Analizi

Ali Acar<sup>1</sup>, Fedi Ercan<sup>1</sup>, Selman Yıldırım<sup>2</sup>, Hüseyin Görkemli<sup>1</sup>, Kazım Gezginç<sup>1</sup>, Osman Balcı<sup>1</sup>, Harun Toy<sup>1</sup>,  
Ayşegül Zamani<sup>2</sup>, Sevcan Sarıkaya<sup>1</sup>, Berkan Sayal<sup>1</sup>, Metin Çapar<sup>3</sup>, Mehmet Cengiz Çolakoğlu<sup>1</sup>

## ÖZET:

Genetik amniyosentez sonuçlarımız: 3721 vakanın analizi

**Amaç:** İkinci trimester genetik amniyosentez ile fetal kromozomal anomalileri saptamada 7 yıllık prenatal tanı verilerinin retrospektif olarak analizi.

**Gereç ve Yöntem:** Veriler Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Ocak 2007 ile Ocak 2014 tarihleri arasında yapılan ikinci trimester genetik amniyosentezlerin amniyosit kültürü sitogenetik analizi verilerinden oluşturulmuştur. Amniyosentez için ana endikasyonlar ileri anne yaşı, anormal maternal serum taraması sonuçları ve anormal ultrason bulgularından oluşmaktadır. Kromozomal anomaliler; otozomal anöploidiler, seks kromozomu anöploidileri, poliploidiler ve yeniden düzenlenmeleri kapsamaktadır.

**Bulgular:** Kromozomal anomalilerin teşhisi için toplam 3721 amniyosentez yapıldı. Bunların 1677'si (%45.1) anormal maternal serum taraması sonuçları, 1332'si (%35.8) ileri anne yaşı, 586'sı (%15.8) anormal ultrason bulguları ve 126'sı da (%3.3) diğer nedenlerle yapıldı. Kromozomal anomali toplam 131 (%3.6) vakada tespit edildi. Bunların 53'ü ileri anne yaşı, 37'si anormal serum tarama testi sonucu, 34'ü anormal ultrason bulguları ve 7'si diğer nedenlerle amniyosentez yapılan vakalardı. Kromozomal anomali teşhis edilen hastaların 106'sında (%80.9) sayısal kromozomal anomali vardı. Diğer 25 (%19.1) hastada ise yapısal kromozomal anomali tespit edildi.

**Sonuçlar:** Verilerimiz terminasyon konuları ve sonraki gebelikler ile ilgili olarak günlük pratikte uygun genetik danışmanlık sağlanabilmesi için bir veritabanı sağlayabilir.

**Anahtar kelimeler:** Amniyosentez, kromozom aberasyon, prenatal tanı

## ABSTRACT:

Genetic amniocentesis results: analysis of the 3721 cases

**Objective:** To retrospectively investigate the 7-year experience of prenatal diagnosis of fetal chromosome aberrations by second-trimester genetic amniocentesis.

**Material and Method:** Data were collected at Meram Medical Faculty Obstetric and Gynecology Department between January 2007 and January 2014 from cytogenetic analyses of cultured amniocytes from second-trimester amniocentesis. The main indications for amniocentesis included advanced maternal age, abnormal maternal serum screening results, and abnormal ultrasound findings. Chromosome aberrations included autosomal aneuploidies, sex chromosome aneuploidies, polyploidies, and rearrangements.

**Results:** A total of 3702 amniocenteses were performed and analyzed for chromosome aberrations. Among these, 1677 (45.1%) were for abnormal maternal serum screening results, 1332 (35.8%) for advanced maternal age, 586 (15.8%) for abnormal ultrasound findings, and 126 (3.3%) for other reasons. Chromosome aberrations were detected in 131 (3.6%) cases, including fetuses of 53 older mothers, 37 mothers with abnormal serum screening results, 34 mothers with abnormal ultrasound findings, and 7 mothers with other reasons for amniocentesis. Of fetuses with chromosome aberrations, 106 (80.9%) had numerical chromosomal disorder. The other 25 (19.1%) cases included structural chromosomal disorder.

**Conclusions:** For daily practice, our data could offer a database for proper genetic counseling, such as termination issues and future pregnancies.

**Keywords:** Amniocentesis, chromosome aberration, prenatal diagnosis

Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni 2016;50(1):33-8



<sup>1</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya - Türkiye

<sup>2</sup>Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Konya - Türkiye

<sup>3</sup>Özel Medica Konya Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Konya - Türkiye

Yazışma Adresi / Address reprint requests to:  
Fedi Ercan,  
Necmettin Erbakan Üniversitesi, Meram Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Konya - Türkiye

E-posta / E-mail:  
fediercan@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:  
26 Kasım 2015 / November 26, 2015

Kabul tarihi / Date of acceptance:  
3 Ocak 2016 / January 3, 2016

## GİRİŞ

Genetik amniyosentez işlemi kromozom anomalisi olan fetusları saptamada en sık kullanılan invazif tanısal testtir. Tıbbi sitogenetik vasıtası ile tespit edilen fetal karyotip bu uygulamanın en geniş kullanıldığı alanlardandır. Bir karyotip anomalisi tespit edildiğinde bu, gebelik terminasyonu ya da sonraki gebelikler için daha uygun bir obstetrik bakım sağlanmasına imkan verir (1,2). Amniyosentez ilk kez 1956 yılında elde edilen fetal hücrelerde "Barr" cisminin varlığı ile fetal cinsiyet tayini için yapılmıştır (3). Daha sonra 1966'da amniyon sıvısında fetal karyotip tayini mümkün olmuştur (4).

Doğum öncesi dönemde rastlanılan kromozom anomalilerinin %90'ı 21, 18 ve 13'üncü kromozomlar ile cinsiyet kromozomlarının (X ve Y kromozomları) sayısal anomalileridir (anöploidiler). Trizomi 21, trizomi 18 ve trizomi 13 en sık görülen otozomal trizomilerdir. Turner sendromu ve Klinefelter sendromu ise sayısal cinsiyet kromozomu anomalilerinin en sık görülenleridir (5).

Bu çalışmada Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda kromozomal anomalilerin prenatal tanısı ile ilgili olarak yapılan genetik amniyosentezleri kapsayan 7 yıllık verilerin (Ocak 2007 - Ocak 2014) sonuçları aktarılmaktadır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran ve Ocak 2007 ile Ocak 2014 tarihleri arasında çeşitli endikasyonlarla genetik amniyosentez yapılan 3721 gebenin verileri retrospektif olarak incelendi. Veriler endikasyon, komplikasyon, hücre kültürü başarısı ve genetik sonuçlar açısından değerlendirildi.

Çalışmada genetik amniyosentez işlemi için ana endikasyonlar, ileri anne yaşı, anormal maternal serum taraması sonuçları ve anormal ultrason bulguları ile diğer başlığı altında incelenen bazı nedenlerden oluşmaktadır (konjenital anomalili çocuk hikayesi, kromozom anomalileri ile ilgili aile hikayesi, anormal yüksek serum alfa-fetoprotein düzeyleri, mater-

nal anksiyete). İleri anne yaşı annenin doğumda 35 yaşın üzerinde olması olarak alınmıştır. Anormal maternal serum tarama testi trizomi 18 ve 21 için yüksek risk taşıyan gebeleri (hesaplanan kombine risk trizomi 21 için  $\geq 1/270$ , trizomi 18 için  $\geq 1/100$ ) kapsamaktadır. Anormal ultrason bulguları; fetal anomaliler ve kromozom anomalisi riskinde artış gösteren yumuşak belirteçlerin (artmış nukal fold kalınlığı, koroid pleksus kisti, piyelektazi, tek umbilikal arter, erken hafta oligohidroamnios, erken hafta intrauterin gelişme geriliği, erken hafta polihidroamnios, hiperekojen barsak, ventrikülomegali, hiperekojen kardiyak odak) herhangi birisinin ya da birkaçının varlığı olarak tanımlanmıştır. Kromozom anomalileri ile ilgili aile hikayesi ise anöploidi, translokasyon, inversiyon ve marker kromozomlarına ilişkin aile hikayesini kapsamaktadır. Maternal anksiyetesi olan ancak maternal serum tarama sonuçları belirlenen eşik değerinin altında (düşük riskli grupta) olan hastalar ailenin isteğine bağlı amniyosentez olarak adlandırılmış ve diğer nedenler başlığı altında tutulmuştur.

Kliniğimizde girişim öncesi genetik amniyosentez girişimini kabul eden tüm hastalardan bilgilendirilmiş onam alınmaktadır. Girişim öncesi tüm gebeler rh uyumsuzluğu ve viral hepatitlerden hepatit B ve C için serolojik tarama yapıldı. Amniyosentez işlemi için Voluson 730 Pro ultrason cihazı ve 3.5 MHz transabdominal prob kullanılmıştır. Cilt temizliği polividon iyot ile yapılarak ponksiyon ve aspirasyon amacı ile tek kullanımlık 2 ve 20 ml'lik enjektörlerden ve 20 veya 22 G spinal iğnelere yararlanılmıştır. Girişimler ultrason eşliğinde "serbest el tekniği" ile yapılmıştır. İlk aspire edilen 2 ml'lik amniyon sıvısı maternal kontaminasyon açısından ayrılmıştır. Daha sonra gelen sıvı hafif negatif basınç uygulanıp aspire edilerek, gebelik haftası başına 1 ml olacak şekilde 20 ml'lik enjektöre toplanmıştır. Amniyon sıvısı elde edebilmek için en fazla üç deneme yapılmıştır. Toplam 3721 hastanın 112'sinde üç kez iğne girişine gerek olmuştur. İşlem sonrası hastalar 1 saat klinikte gözlenmiştir. Tüm gebelere işlem sonrası kullanılmak üzere oral antibiyotik (Amoksisilin 875 mg, 3 gün) ve parasetamol reçete edilmiştir.

Alınan örnek genetik laboratuvarına gönderilmiş, 15-20 günlük hücre kültürünü takiben en az 20 meta-

faz görüntüsü elde edilebilen örnekler incelenmiştir. Kromozomal anomaliler (sayısal ya da yapısal) anöploid, poliploid, mosaisizm, delesyon, duplikasyon, inversiyon, dengeli translokasyon, dengesiz translokasyon, halka kromozom ve marker kromozomları kapsamaktadır.

## BULGULAR

Ocak 2007 ile Ocak 2014 tarihleri arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda toplam 3721 genetik amniyosentez yapıldı. Genetik amniyosentez yapılan gebelerin ortalama gebelik

haftası  $17.62 \pm 1.85$  ve yaşları  $32.11 \pm 6.67$ 'dir. İşlem, hastaların 1677'sine (%45.1) anormal maternal serum taraması, 1332'sine (%35.8) ileri anne yaşı ve 586'sına (%15.8) anormal ultrason bulguları nedeniyle, 126'sınaysa (%3.3) diğer nedenlerle yapılmıştır (Tablo-1).

Kromozomal anomaliler toplam 131 (%3.6) gebede tespit edildi. Bunların 53'ü ileri anne yaşı, 37'si anormal maternal serum taraması, 34'ü anormal ultrason bulguları ve 7'si ise diğer nedenlerle yapılan amniyosentezler sonucunda tanı almıştır. Kromozom anomalisi saptanan gebelerin yaş ortalaması  $32.05 \pm 5.95$  (en küçük 17, en büyük 46 yaş) idi.

**Tablo-1: Genetik amniyosentez uygulanan 3721 hastanın kromozom anomalilerinin ve hücre kültürü başarısızlıklarının işlem endikasyonlarına göre dağılımı.**

Sonuçlar	n	Amniyosentez Endikasyonları			
		Anormal maternal serum taraması	İleri anne yaşı	Anormal ultrason bulguları	Diğer
Sayısal Anomaliler	106 (%80.9)	28	40	32	6
Yapısal Anomaliler	25 (%19.1)	9	13	2	1
Toplam Kromozomal anomali	131 (%3.6)	37	53	34	7
Üreme olmayan	26 (%0.7)	4	6	12	4
Normal karyotip	3564 (%95.7)	1636	1273	540	115
Toplam	3721 (%100)	1677 (%45.1)	1332 (%35.8)	586 (%15.8)	126 (%3.3)

**Tablo-2: Sayısal anomalilerin tipleri ve tüm anomaliler içindeki görülme sıklıkları**

Sonuçlar	n
47,XY+21 (Regüler Tip Down Sendromu)	35
47,XX+21 (Regüler Tip Down Sendromu)	28
47,XX+18 (Edwards Sendromu)	8
47,XY+18 (Edwards Sendromu)	4
45,X (Turner Sendromu)	6
69,XXX (Triploidi)	4
47,XY+13 (Patau Sendromu)	4
47,XX+13 (Patau Sendromu)	1
47,XXY (Klinefelter Sendromu)	2
47,YYY	1
47,XXX	1
47,XX+mar	3
46,XY[18]/47,XY+mar[1]/48,XY+mar+mar[1]	1
47,XXY[5]/46,XY[26]	1
46,XX[6]/47,XX+mar[2]	1
45,X[30]/46,XY[9]	1
47,XXY[7]/46,XY[90] (%7)	1
47,XX+21[26]/46,XX[17] (Mozaik Down Sendromu)	1
47,XY+mar[1],46,XY(24)	1
46,XX[12]/47,XX+mar[38]	1
XY (%72), XXY (%28)	1
Toplam Sayısal Anomaliler	106 (%80.9)

**Tablo-3: Yapısal anomalilerin tipleri ve tüm anomaliler içindeki görülme sıklıkları**

Sonuçlar	n
46,XY,inv(6)	2
46,XY,inv(9)	2
46,XX,inv(9)	2
46,XY,t(2;12)(q23;q22)	1
46,XX,t(10q;18p)	1
46,XX,t(7q;15q)	1
46,XY,t(19q;22q)	1
46,XX[27]/47,XXX[23]	1
46,XY,t(6p23;13q12)	1
46,XX,t(10;13)(q11.2;q12)	1
46,XY,inv(6)(p23q21)	1
46,XX inv9(pat)	1
46,XY, t(12;16)(q24.1;q24)	1
46,XY,der(13,14)+13 (trizomi 13)	1
46,XX,t(2;10)(p25;q24)	1
46,XX, t(4q;11q)(q35;q21)	1
46,XY,t(3p14;6q25)	1
45,XX,t(13q;14q)	1
46,XY,del(9)(pter->p21)	1
46,XY,inv(8)(p23.1q11.22)	1
46,XX,t(1;12)(q32p13)pat	1
45,XX,rob(14;21)	1
Toplam	25 (%19.1)

Kromozom anomalisi saptanan vakaların 106'sında (%80.9) sayısal kromozom anomalisi mevcuttu (Tablo-2). Bunların 63'ü trizomi 21, 12'si trizomi 18, 5'i trizomi 13 ve 10'u seks kromozomu anomalileriydi. Diğer 25 (%19.1) vakada ise yapısal kromozom anomalisi mevcuttu (Tablo-3).

Amniyon sıvısı %82 (3051/3721) vakada ilk denemede, %15 (558/3721) vakada ikinci denemede, %3 (112/3721) vakada ise üçüncü denemede elde edilebilmiştir. Girişimsel işlem uygulanan 3721 olgunun 26'sında (%0.7) karyotipleme, eski kanama ve kontaminasyona bağlı olarak yapılamadı. Başarı %99.3 olarak izlendi.

Amniyosentez yapılan 16 (%0.42) hastada işlemden sonra 24-48 saat süren amniyon sıvı sızıntısı tespit edildi. Bu hastaların tamamında gebelik sorunsuz devam etmiştir. Ayrıca amniyosentez sonrasında 16 hastada gebelik kaybı gelişti. Gebelik kaybı oranı da %0.42 (16/3721) olarak izlenmiştir. Gebelik kaybı yaşanan hastaların tümü tek iğne girişi ile amniyon sıvısı elde edilen hastalardır. Hastaların 5'i amniyosentezden 2 gün sonra karın ağrısı ve bulantı şikayeti ile başvurdu ve abortus insipiens tanısı ile yatış yapıldıktan sonra klinikte yatarken spontan düşük ile sonuçlandı. Diğer 11 hasta amniyosentezden sonra 10 gün içinde ateş, titreme, kötü kokulu vajinal akıntı ve bulantı semptomları ile kliniğe yatışı yapıp koriyoamniyonit tanısı ile gebelikleri termine edilmiştir.

## TARTIŞMA

Genetik amniyosentez prenatal sitogenetik tanı amacıyla en sık başvuru olan invazif işlemdir. Bu işlem için birçok çalışmada en sık endikasyon ileri anne yaşı olarak tanımlanmış olsa da (6,7) son zamanlarda yapılan çalışmalarla en sık endikasyonun anormal maternal serum taraması şeklinde değişime uğradığı görülmektedir (8,9). Bizim serimizde de gebelerin çoğuna anormal maternal serum tarama testi nedeniyle genetik amniyosentez yapılmıştır (1677/3721, %45.1). Bu durum son yıllarda artan ikili tarama testi kullanımına karşın koryon villus örnekleme sinin her merkezde yapılamıyor olmasına ve bu grubun amniyosenteze yönlendirilmesine bağlanabilir.

Genetik amniyosentez yapılan gebelerde kromozomal anomali tanı sıklığı için %1.9 ile 5.8 arasında değişen rakamlar bildirilmiştir (10-13). Bizim çalışmamızda kromozomal anomali tanı sıklığı %3.6'dır. Trizomi 21 en sık tanı alan kromozomal anomalidir (63/131, %48), bunu trizomi 18 izlemektedir (12/131, %9.1).

İleri anne yaşının karyotip anomalisi riskinin arttığı bilinmektedir. Bu çalışmada da en fazla kromozomal anomali saptanan grup ileri anne yaşı nedeniyle amniyosentez yapılan hasta grubudur. Çalışmamızda saptanan 131 kromozom anomalisi içinde en sık endikasyonun ileri anne yaşı olduğu görülmüştür (53/131, %40.45). Kromozom anomalisi saptanan gebelerin yaş ortalaması  $32.05 \pm 5.95$ 'dir. Yapılan bir çalışmada 35 yaş üstü gebelerde trizomi 21 riski %2.2, 40 yaş üstü gebelerde ise %5.3 olarak bulunmuştur (14). Bizim serimizde Trizomi 21 riski 35 yaş üzerindeki gebelerde %3.1, 40 yaşın üzerindeki gebelerde ise %6.3 olarak hesaplandı.

Amniyosentez 15. gebelik haftasından sonra yapılmaktadır. Amniyosentez 15. gebelik haftasından önce artmış kültür başarısızlığı, gebelik kaybı oranları ve amniyotik sıvı sızıntısı riski taşır (15). Çalışmamızda genetik amniyosentez bütün gebelere 15. gebelik haftasından sonra yapılmıştır.

Amniyosentez esnasında iğne ile tek ya da iki giriş denemesinde fetal kayıp oranları arasında anlamlı istatistiksel fark olmasa da, iğneyi 3 yada daha fazla girmenin fetal kayıp oranlarını artırdığı gözlenmiştir (16). Ayrıca yapılan çalışmalarda transplental girişle plansentasız bölgeden giriş arasındaki fetal kayıp oranları incelenmiş olup anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (17,18). Kayıtlarımız incelendiğinde transplental giriş hakkında bilgiye rastlanmadı. Çalışmamızda gebelik kaybı 16 hastada izlendi (%0.42). Yapılan bir çalışmada ikinci trimester gebelik kaybı oranı %1 olarak bulunmuştur (19).

Amniyosentez sonrası 48 saat içinde E.coli sepsisine bağlı maternal mortalite bildirilmiştir (20). Bizim serimizde maternal mortalite izlenmemiştir. Amniyosentez ile annede gelişen diğer çok nadir komplikasyonlar ise viseral organlarda perforasyon, amniyon sıvı embolisi ve Rh izoimmünizasyonudur (21).

Ultrasonografide anomali saptanan fetuslarda kromozom anomalisi sıklığı ile ilgili %6.8 ile %27.1

arasında rakamlar veren yayınlar vardır (22,23). Bizim serimizde anormal ultrason bulgusu saptanan gebelerin %6.08'inde karyotip anomalisi saptanmıştır. Bu farklılık tespit edilen yumuşak belirteçlerin bazı çalışmalarda anormal ultrason bulguları içerisinde yer almaması nedeniyle olabilir.

Prenatal invazif testler genellikle spesifik kromozomal anomalliklerini araştırılmak için kullanılır ve en sık araştırılan trizomi 21'dir. Günümüzde çabalar kromozomal anomalilerin amniyosentez kullanılarak prenatal tanısından çok amniyosentez sayısını azaltacak etkili prenatal tarama programları kullanımına yönelmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda kromozom anomalisi oranını %3.54 ve fetal kayıp oranını %0.42 olarak bulduk. Ayrıca anormal maternal serum taraması sonuçları (%45.1) ve ileri anne yaşı (%35.8) en sık

amniyosentez endikasyonlarımızdır. Çalışmanın limitasyonları arasında, kullanılan veriler içinde transplental iğne geçişi ile amniyon sıvı sızıntısı ve abortuslar dışındaki amniyosentez morbiditelerini içeren verilere yeterli olmaması sayılabilir. Verilerimiz terminasyon konuları ve sonraki gebelikler ile ilgili olarak günlük pratikte uygun genetik danışmanlık sağlanabilmesi için bir veritabanı sağlayabilir.

**Teşekkür:** Makalenin verilerinin hazırlanması ve kayıtların eksiksiz bir şekilde tutulmasında titiz ve özverili davranan Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Perinatoloji Ünitesi sorumlu hemşiresi Sayın Nurcan Sağlam ve Sayın Naciye Öney hanımefendilere içten teşekkürlerimizi sunarız.

## KAYNAKLAR

1. Platt LD, DeVore GR, Lopez E, Herbert W, Falk R, Alfi O. Role of amniocentesis in ultrasound-detected fetal malformations. *Obstet Gynecol* 1986; 68: 153-5.
2. Rochelson BL, Trunca C, Monheit AG, Baker DA. The use of a rapid in situ technique for third-trimester diagnosis of trisomy 18. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155: 835-6. [CrossRef]
3. Fuchs F, Rus P. Antenatal sex determination. *Nature* 1956; 177: 330. [CrossRef]
4. Steele MW, Breg WR Jr. Chromosome analysis of human amniotic-fluid cells. *Lancet* 1966; 19: 383-5. [CrossRef]
5. Summers AM, Langlois S, Wyatt P, Wilson RD. Prenatal screening for fetal aneuploidy. *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 146-79. [CrossRef]
6. Blackwell SC, Abundis MG, Nehra PC. Five-year experience with midtrimester amniocentesis performed by a single group of obstetricians-gynecologists at a community hospital. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 18: 1130-2. [CrossRef]
7. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 728-32. [CrossRef]
8. Turhan-Öztürk N, Eren Ü, Seçkin NC. Second trimester genetic amniocentesis: 5 year experience. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271: 19-21.
9. Türkyılmaz A, Budak T. Laboratuvarımıza prenatal tanı için sevk edilen ailelerde endikasyon ve sonuç uygunluklarının değerlendirilmesi. *Dicle Tıp Dergisi* 2007; 34: 258-63.
10. Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F, M'Rad R, Jemaa LB, Smaoui N, et al. Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. *Ann Genet* 2001; 44: 99-104. [CrossRef]
11. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, et al. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006; 26: 925-30. [CrossRef]
12. Timur A, Uyar İ, Gülhan İ, Tan Saz N, İleri A, Özeren M. Genetik amniyosentez yapılan 16-22 haftalık gebelerin amniyosentez sonuçlarının değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi* 2013; 21: 101-6.
13. Pazarbaşı A, Demirhan O, Taşdemir D, Tunç E, Özgünen FT, Alptekin D, et al. Amniyosentez ile tanı konulan 4707 olgunun sitogenetik bulgularının değerlendirilmesi. *Cukurova Medical Journal* 2011; 36: 8-14.
14. Sjögren B, Uddenberg N. Decision making during the prenatal diagnostic procedure. A questionnaire and interview study of 211 women participating in prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1989; 263-73.
15. Johnson JM, Wilson RD, Singer J, Winsor E, Harman C, Amson BA, et al. Technical factors in early amniocentesis predict adverse outcome. Results of the Canadian Early (EA) versus Mid-trimester (MA) Amniocentesis Trial. *Prenat Diagn* 1999; 19: 732-8. [CrossRef]
16. Bubb JA, Matthews AL. What is new in prenatal screening and diagnosis? *Prim Care* 2004; 31: 561-82. [CrossRef]
17. Tabor A, Madsen M, Obel E, Philip J, Bang J, Norgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; 1: 1287-93. [CrossRef]
18. National Registry for amniocentesis study group: midtrimester amniocentesis for prenatal diagnosis: safety and accuracy. *JAMA* 1976; 236: 1471-6. [CrossRef]
19. Eddleman KA, Malone FD, Sullivan L, Dukes K, Berkowitz RL, Kharbutli Y. Pregnancy loss rates after midtrimester amniocentesis. *Obstet Gynaecol* 2006; 108: 1067-72. [CrossRef]
20. Thorp JA, Helgott AW, King EA, King AA, Minyard AN. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; 105: 1213-5. [CrossRef]
21. Dodgson J, Martin J, Boswell J, Goodall HB, Smith R. Probable amniotic fluid embolism precipitated by amniocentesis and treated by exchange transfusion. *Br Med J* 1987; 23; 294: 1322-3. [CrossRef]

22. Rizzo N, Pittalis MC, Pilu G, Orsini LF, Perolo A, Bovicelli L. Prenatal karyotyping in malformed fetuses. *Prenat Diagn* 1990; 10: 17-23. [CrossRef]
23. Dallaire L, Michaud J, Melancon SB, Potier M, Lambert M, Mitchell G, et al. Prenatal diagnosis of fetal anomalies during

the second trimester of pregnancy: their characterization and delineation of defects in pregnancies at risk. *Prenat Diagn* 1991; 11: 629-35. [CrossRef]