

# Koryon Villus Biyopsisi Deneyimlerimiz: İnvazif Girişimler, Sitogenetik Sonuçlar ve Fetal Akıbetler

OUR EXPERIENCE WITH CHORIONIC VILLUS SAMPLING:  
INVASIVE PROCEDURES, CYTOGENETIC ANALYSES AND FETAL OUTCOMES

Atıl YÜKSEL\*, Seher BAŞARAN", Hayri ERMiŞ\*, Lem'i İBRAHİMOĞLU\*,  
Birsen KARAMAN\*\*, Ertuğ KOVANCI\*, Memnune YÜKSEL A PAK".

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Perinatoloji B.D.,  
"İ.Ü.Çocuk Sağlığı Enstitüsü, Tıbbi Genetik BD. Çapa, İSTANBUL

## ÖZET

**Amaç:** Koryon villus dokusu 1981'den beri genetik hastalıkların tanısında yaygın olarak kullanılmaktadır. Gebeliğin dokuzuncu haftasından terme kadar uygulanabilirlik ve hızlı sonuç verme gibi özellikleri olan bu yöntemin kliniğimiz rutinine koyulması ile ilgili deneyimlerimiz bu çalışmada sunulmaktadır.

**Materyal ve Metod:** Deneysel TS-KVB ve TA-KVB serilerinden sonra diyagnostik serilere geçildi. Deneysel TS-KVB serisindeki 21 girişimde DP ile diyagnostik serilerde ikisi hariç tüm girişimlerde DP ve/veya HK ile sitogenetik analiz yapıldı.

**Bulgular:** Öncelikle 93 TS-KVB'den oluşan deneysel seriye başlandı. Ardından altı TS-KVB, dört "çift iğne" ve 151 "tek iğne" TA-KVB girişiminden oluşan diyagnostik seri tamamlandı. "Tek iğne" TA-KVB'lerden dokuzu ölü fetuslarda uygulandı. Yüzkırk gebelikteki 142 "tek iğne" TA-KVB'de en büyük indikasyon grubunu "ileri anne yaşı" oluşturdu. Girişimlerdeki ortalama gebelik haftası  $16.54 \pm 5.38$  hafta (en küçük 10, en büyük 39 hf.), girişimlerde başarı oranı % 97.88 (139/142) idi. Bu grupta girişim sonrası toplam fetal kayıp oranı % 5 (7/140) olarak belirlendi. Fetal kayıp açısından "düşük riskli" grupta ortaya çıkan "girişim sonrası fetal kayıp" oranı ise % 2.9 (2/68) idi. 135 gebelikte uygulanan 137 "tek iğne" TA-KVB ile elde edilen villuslardan 18'inde DP, 13'ünde HK ve diğerlerinde her iki teknik ile sitogenetik incelemeler yapıldı. Sitogenetik başarı oranları: DP de % 94.5. HK'nde % 92.3 ve DP/HK da ise % 96.2 idi. Tüm serideki sitogenetik başarı oranı ise % 95.5 idi. Kromozoma! anomali oranı tüm seride % 8.15 (11/135), "ileri anne yaşı" grubunda % 7.31 (3/41), "patolojik ultrason" grubunda % 14.7 (5/34) olarak saptandı. Yanlış pozitif plasenta ile sınırlı mozaizm oranı % 1.4 idi. Maternal hücre kontaminasyonuna rastlanmadı.

Geliş Tarihi: 26.7.1995

Yazışma Adresi: Atıl YÜKSEL

İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi  
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD,  
Perinatoloji BD, Çapa, İSTANBUL

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir. Proja no: 413/100889

## SUMMARY

**Introduction:** Chorionic villus sampling procedures have been widely used since 1981 for the prenatal diagnosis of genetic diseases. Our experiences in establishing in our clinic this safe and effective procedure are presented.

**Material and Methods:** Our diagnostic series began after experimental transcervical and transabdominal chorionic villus sampling (TC-CVS and TA-CVS) series. In 21 experimental TC-CVS, the cytogenetic results were obtained by direct method only, however, in diagnostic series, all except two cases were analyzed cytogenetically both by direct and/or culture methods.

**Results:** The experimental series included 93 TC-CVS and nine "single needle" TA-CVS procedures. The diagnostic series has been completed following six TC-CVS, and four "double needle" and 151 "single needle" TA-CVS procedures. Of the TA-CVS, nine were performed to patients with dead fetuses. The main indication group was "advanced maternal age" in 142 "single needle" TA-CVS procedures performed to 140 patients. The mean gestational week in TA-CVS interventions was  $16.54 \pm 5.38$  (min:10, max: 36). The success rate of the procedure was 97.88 % (139/142). The fetal loss rate was determined as 5% (7/140). In the group of "low risk" pregnancies for the fetal loss, this rate was 2.9 % (2/68). In 18 of the 137 "single needle" TA-CVS performed to 135 patients, the cytogenetic analyses were done by direct method only, in 13 by culture method and in the remaining 104 cases by both methods. The success rate of cytogenetic analysis was 94.5% in the direct method, 92.3% in culture method and 96.2% in the combination of both methods. The overall success rate of cytogenetic diagnosis in our series was 95.5%. The overall rate of chromosomal abnormalities was determined as 8.15% (11/135). This rate was 7.31% (3/41) in the "advanced maternal age" and 14.7% (5/34) in the "pathological ultrasound" groups. The rate of false positive results due to "confined placental mosaicism" was 1.4%. Maternal cell contamination was not observed.

**Conclusion:** Our findings were compared with those in the literature and it was decided that CVS procedures were successfully established in our clinic when both the suc-

YÜKSEL ve Ark.

## KORYON VİLLUS BİYOPSİSİ DENEYİMLERİMİZ

*Tartışma ve Sonuç: Bulgular literatür ile tartışıldı ve KVB'nin gerek invazif girişim tekniği olarak gerekse sitogenetik değerlendirme açısından kliniğimize transferinin tamamlandığı kararına varıldı.*

**Anahtar Kelimeler:** Prenatal tanı, Koryon villus biyopsisi, sitogenetik analiz

T Klin Jinekolo Obst 1996, 6:6-17

Bazı genetik hastalıkların tanısı invazif girişimlerle elde edilen fetal hücre ve dokularda kromozom, DNA ve enzim analizleri ile koyulabilmektedir. Fetal hücrelerin elde edilmesinde en sık kullanılan yöntem amniyosentez (AS) dir. Güvenilirliği kanıtlanmış bu yöntemin genellikle 15-20. gebelik haftalarında uygulanması ve uzun süreli hücre kültürü (HK) gerektirmesi, sonucun fetal hareketlerin başladığı dönemde alınmasına yol açmaktadır. Bu durum ailede gerginlik yaratabilmekte, ayrıca ikinci trimester terminasyon yöntemlerini gerektirmektedir. Yukarıdaki nedenler daha erken prenatal tanı yöntemlerinin araştırılmasına neden olmuştur ve böylece Koryon Villus Biyopsisi (KVB) alternatifi gündeme gelmiştir.

Endoskopik biyopsi, forseps ile biyopsi gibi yöntemleri takiben Ward grubu günümüzde kullanılan transservikal KVB tekniğini tanımlamışlardır (1, 2). Ardından, Simoni ve arkadaşları (3) Direkt Preperasyon (DP) ile sitogenetik analizi başarmışlar ve ilk kez 11. gebelik haftasında biyopsiden beş saat sonra trizomi-21 sonucunu vermişlerdir. 1984 yılında ise transabdominal (TA) KVB tekniği geliştirilmiştir (4).

ikinci ve üçüncü trimesterde KVB ile elde edilen villuslarla hızlı karyotipleme yapılabiliyor olması, yöntemin fetal kan örneklemesine alternatif olarak kullanılabilirliğini gündeme getirmiştir(S). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalar yöntemin etkinliğini göstermiştir (6, 7, 8).

TS ve TA-KVB teknikleri günümüzde pek çok merkezde prenatal tanı amacıyla uygulanagelen güvenilir bir yöntem olarak kabul görmüştür. Her iki tekniğin kliniğimiz rutinine sokulması ve ülkemiz tıbbına transferinin önemi ortadadır. Bu amaçla 1989 yılında başlatılan ve her iki tekniğin öncelikle deneysel, ardından diyagnostik serilerinin sonuçlarını kapsayan çalışmalarımızı sunmak istiyoruz.

## MATERYEL VE METOD

Gerek TS ve gerekse TA-KVB yöntemlerinde "deneysel serileri" takiben "diyagnostik seriler" oluşturuldu.

Tüm girişimlerde Aloka SSD-630 ya da Acuson-XP / 10 128 real-time ultrasonografi cihazları ve 3,5-5 MHz transduserler kullanıldı.

**Deneysel Seriler:** Tüm vakalarda gebelere yapılacak girişim ve amacı açıklanarak ailelerin onayı alındı.

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

*cess rates of the technique and cytogenetic diagnosis are taken into consideration.*

**Key Words:** Prenatal diagnosis, Chrionic villus sampling. Cytogenetic analysis

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:6-17

TS-KVB: Kliniğimize sosyal ya da tıbbi endikasyonlarla tahliye için başvuran 7-12 haftalık 93 gebelikte aşağıda tanımlanacak şekilde ve tahliye işleminden hemen önce yapıldı. En fazla üç aspirasyon uygulandı. Aspirasyon sonrası elde edilen villus miktarı belirlendi. 21 vakada sitogenetik analiz yapıldı.

TA-KVB: Maternal ve fetal endikasyonlarla terminasyon kararı alınan 24. haftanın altındaki gebeliklerle, 24 haftanın üzerinde olmasına rağmen fetal yaşam şansı olmayan gebeliklerden oluşan toplam dokuz vakada uygulandı. Deneysel girişimlerin tümünde "tek iğne" tekniği uygulandı ve uterusu giriş ve aspirasyon sayısı bir kez ile sınırlı tutuldu. Girişimler aşağıda tanımlanacak şekilde yapıldı. Aspirasyon sonrası elde edilen villus miktarı belirlendi. Girişimden sonra uygun yöntemlerle tahliye ya da preterm travay indüksiyonu uygulandı. Bu grupta villuslarda sitogenetik analiz yapılmadı. "Çift iğne" TA-KVB tekniğinde deneysel seri oluşturulmadan diyagnostik girişimlere başlandı.

**Diyagnostik seriler:** Konjenital fetal anomali, intrauterin gelişme geriliği ve inkomplet mol gebeliği dışındaki tüm endikasyonlarda girişim öncesi ailelere genetik uzmanlarınca genetik danışma verilmesine özen gösterildi. Girişimlerde elde edilen materyal sitogenetik uzmanlarınca değerlendirilerek, kazanılan villus miktarı belirlendi ve gerekli genetik incelemeler (kromozom, enzim ve DNA) yapıldı.

## Girişimler

TS-KVB: İlk ultrason incelemesinde fetal kardiyak aktivitenin (FKA) varlığı saptandı ve BPM (Baş-Popo Mesafesi) ölçümü alınarak gebelik haftası ve biopsi günü belirlendi. Girişim günü işlemden hemen önce ultrasonografik inceleme ile FKA varlığı kontrol edildi ve BPM ölçümü tekrarlandı. Plasenta lokalizasyonu belirlendi. Lokalize kontraksiyonların varlığında girişim zorlaşabileceğinden 10-20 dakika kadar beklenildi. Uteru sun pozisyonu da dikkate alınarak mesanenin doluluk derecesinden de yararlanıp girişime hazırlandı. Uygun konum yakalandığında hasta litotomi pozisyonuna alındı. Vajina ve serviks povidon-iodin solüsyonu ile yıkandı. Kollum ön dudağı tekdişli ile tutuldu. Biyopsilerde Holzgreve tipi Angiomed kateteri (iç çap: 1.7 mm, uzunluk: 24-26 cm) kullanıldı. Kateterin distal 3-5 cm'lik kısmı hafifçe bükülerek, ultrason görüntülemesi altında vajina duvarlarına değdirilmeden serviksten sokuldu. Katetere ufak ileri-geri hareketler yaptırarak ucunun os

intern hizasında görüntülenebilmesi sağlandı, Os intern geçildikten sonra kateterin ucu ultrason kontrolü altında spekulum manüplasyonu, tekdişli yardımı ve kateterin rotasyonu ile koryon frondozoma yönlendirildi. Kateter koryon frondozoma boyulu boyunca yerleştirildikten sonra, obturator çıkartılıp, içinde 5 ml heparinli medium olan 20 ml'lik enjektör kateter apliance edildi. Enjektöre negatif basınç uygulanarak kateter dura-çekile dışarı alındı. İlk aspirasyonda yeterli materyal alınamamışsa ikincisi denendi. Ancak aynı seansta üçüncü aspirasyon uygulanmadı. Materyalin miktarı ve yeterliliği biyopsi odasında bulunan sitogenetikçi tarafından belirlendi. İşlem tamamlandıktan sonra anne adayları aşırı kanama, vajinal akıntı ve ateş durumları için uyarıldı. Gereken durumlarda 300 ug anti-D gamma globulin ile Rh immunprofilaksisi yapıldı. Gebeler bir hafta sonra ultrasonografik inceleme ve genel değerlendirme amacıyla kontrola çağırıldı.

TA-KVB: TS-KVB de olduğu gibi ön ultrasonografik değerlendirme yapıldı. Biyopsi günü fetal BPM sinin 40 mm ve üzerinde olmasına özen gösterildi.

Batın duvarı povidon-iodin ile temizlendi ve lokal anestezi uygulandı. "Tek İğne" tekniğinde 20 Ga'luk 15 cm'lik spinal iğneler (Becton-Dickinson) kullanıldı. "Çift iğne" tekniğinde ise öncelikle 18 Ga'luk 12 cm'lik iğne ile plasentaya girildi. Ardından, birincinin içinden 19.5'lik 15 cm'lik ikinci iğne (Angiomed, Chorionic villi sampling set) sokuldu. İğne yönlendirici kullanılmaksızın konveks transduserin lateralinden girilerek koryon frondozuma boyulu boyunca yerleştirildi. Arka duvar plasentalarında plasentanın yana doğru uzanan bir bölümünden girildi. Böyle bir seçeneğin bulunmadığı nadir durumlarda ise transamniyotik yoldan plasentaya ulaşıldı ve içinde 5 ml heparinli medium olan 20 ml'lik enjektör apliance edildi. Pompa yardımı ile negatif basınç oluşturuldu ve aspirasyon yapıldı. Materyalin yetersiz olduğu saptanırsa aspirasyon ikinci kez tekrarlandı. Hiçbir girişimde üçüncü aspirasyon denenmedi. Girişimden hemen sonra fetusun canlılığı ve hematom gelişimi ultrasonografik olarak incelendi. Hastaya transservikal yaklaşımdaki tavsiyeler önerildi.

## Genetik İncelemeler

Primer endikasyondan bağımsız olarak tüm girişimlerde sitogenetik inceleme yapılmasına özen gösterildi (Tablo 3).

Sitogenetik incelemeler: Diyagnostik TS-KVB girişimden dördünün sitogenetik analizleri İ.T.F., İç Hastalıkları ABD Genetik Bilim Dalı'nda DP ile yapıldı. Diğer sitogenetik analizler İ.Ü., Çocuk Sağlığı Enstitüsü Tıbbi Genetik Bilim Dalı/ Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi'nde DP ve uzun süreli hücre kültürü (HK) teknikleri uygulanarak yapıldı. 5 mg'dan az materyal elde edildiğinde yalnızca HK, acil sonuç ve cinsiyet belirleme (X'e bağlı hastalıklarda) gibi özel durumlarda yalnız DP uygulandı. Bu durumlar dışında tüm vakalarda her iki teknikle sonuca gidilmesi amaçlandı.

Direkt Preparasyon: Villusların sitotrofoblast hücrelerinin spontan mitotik aktivitesinden faydalanılan bu yöntemde, temizlenmiş villuslar petri kutusunda RPMI 1640 ya da Chang medyumunda 3-48 saat inkube edildiler. Son iki saat için ortama kolşisin ilave edildi (final konsantrasyon 0.08 ug/ml). Sürenin bitiminde medyum uzaklaştırıldı ve ortama hipotonik solüsyon 20 dakika için konuldu. Hipotonik şokun bitiminde 10 ve 20 dakika olmak üzere iki kez Carnoy fiksatif (metanol 3: asetik asit 1) konuldu. Sürenin bitiminde fiksatif atıldı ve villuslar havada hafif kurutuldu. 5 mg villus materyali için 0.5 ml olacak şekilde % 60'lık asetik asit ilave edilerek hücrelerin dissosiyasyonu sağlandı. Dissosiyasyon olan hücreler bükülmüş pasteur pipeti yardımı ile lam üzerine yayıldı.

Uzun Süreli Hücre Kültürü: Temizlenmiş villuslar önce % 0.05'lik tripsin-EDTA çözeltisinde bir saat daha sonra kollegenaz çözeltisinde 3 saat bekletilerek hücrelerin dissosiyasyonu sağlandı. Bu hücreler santrifüj edilerek süpernatant uzaklaştırıldı ve Chang medyumuna ilave edildi. Villus miktarına bağlı olarak bir ya da iki kültür kabı hazırlandı. **CO2** etüvde bir hafta inkübe edilen villusların üremesi kontrol edildi. Daha sonra gün aşırı medyum yenilenerek yeterli üreme ve mitoz elde edilene kadar izlendi. Uygun zamanda ortama kolşisin ilave edilerek bir saat beklendi. İn-situ tekniği ile metafazlar elde edildi.

Tablo 1. "Çift iğne" TA-KVB tekniği uygulanan vakalarda sitogenetik sonuç ve akıbetler  
Table 1. Cytogetic results in double needle TA-KVP used patients

No	İndikasyon	Sitogenetik inceleme yöntemi	Sitogenetik sonuç	Akıbet
1	İUGG	DP+ HK	46, XY	Fetal ölüm (26. hf.)
2	inkomplet mol	DP	46, XX	Abdominal gebelik- Lap.
3	Konjenital anomali (BMDB)	DP	46, XX	Tıbbi tahliye
4	Anomalili ölü fetus (KH)	DP	Başarısız	Ölü doğum

İUGG: İntrauterin gelişme geriliği, BMDB: Bilateral Multikistik Displastik Böbrek, KH: Kistik Higroma; DP: Direkt Preparasyon, HK: Hücre Kültürü, Lap: Laparotomi.

Tablo 2. TA-KVB uygulanan ölü fetuslarda indikasyonlar ve sitogenetik sonuçlar

Table 2. Indications and cytogenetic results in TA-KVS used ex fetus

İNDİKASYON	SİTOGENETİK SONUÇ
Amniyosentez için başvuruda FKA saptanmaması	47, XX, +18.
Amniyosentez için başvuruda FKA saptanmaması	47, XY, +13
Konjenital anomali (NİHF)	46, XX
Konjenital anomali (KH)	45, X
Konjenital anomali (KH)	Başarısız (BK)
Inkomplet mol	69.XXY
Tekrarlayan fetal kayıp	47, XX, +18
Tekrarlayan fetal kayıp	46, XX
Tekrarlayan fetal kayıp	46, XX

FKA: Fetal Kardiyak Aktivite, BK: Bakteri Kontaminasyonu, NİHF: Non-immün Hidrops Fetalis, KH: Kistik Higrroma

Tablo 3. "Tek iğne" TA-KVB uygulanan 140 canlı gebelikte indikasyonların dağılımı

Table 3. Distribution of indications in single needle TA-KVS used 140 alive pregnancies

İNDİKASYON	n	(%)
ileri anne yaşı	41	(%29.3)
Konjenital fetal anomali	26	(%18.6)
Hemoglobinopati	20	(%14.3)
Metabolik hastalık	10	(%7.1)
Kromozom anomalili doğum öyküsü	9	(%6.3)
Kistik fibroz	6	(%4.3)
X'e bağlı resesif hastalıklar	6	(%4.3)
IUGG, Oligohidramniyos	5	(%3.6)
Inkomplet molgebeliği	3	(%2.1)
Parental translokasyon taşıyıcılığı	2	(%1.4)
Diğer	12	(%8.6)
TOPLAM	140	(%100)

IUGG: intrauterin gelişme geriliği

**Kromozom Analizleri:** Rutin analizler Giemsa-Tripsin-Giemsa (GTG) bantlaması ile yapıldı ve her iki yöntemle toplam 15 metafaz değerlendirildi. Beş metafazdan az değerlendirmeler "yetersiz" kabul edildi. Bir veya iki hücrede saptanan anomaliler (mosalsizim ?) "şüpheli" olarak değerlendirildi. Gerekli durumlarda diğer bantlama tekniklerinden faydalanıldı.

## BULGULAR

**Deneyisel TS-KVB serisi:** Doksanüç girişim yapıldı. Bu girişimlerden 59'u (%63.44) bir (HE), 34'ü (%36.56) ise diğer bir operatör (AY) tarafından gerçekleştirildi. Doksanüç girişimde gebelik haftalarının dağılımı;

yedi hafta: %2.1 (2/93), sekiz hafta: % 13.9 (13/93), dokuz hafta: % 51.6 (48/93), on hafta: % 29 (27/93) ve oniki hafta % 3.2 (3/93) idi. Uterusun pozisyonu girişimlerin 65'inde (%69.8) AvF, 17'sinde (%18.2) Rv ve 11'inde ise (%11.8) orta durumda idi. Plasenta lokalizasyonu 41 girişimde (% 44) ön duvar, 45 girişimde (%48.3) arka duvar ve yedi girişimde (% 7.5) ise fundal idi. Girişimlerin % 48.3'ünde (45/93) bir, % 38.7'sinde (36/93) iki ve % 12.9'unda (12/93) üç aspirasyon yapıldı. Altı vakada (%6.4) yetersiz, 37 vakada (%39.7) 5-10 mg, 42 vakada (%45.1) 11-20 mg ve sekiz vakada (%8.6) 21-30 mg villus aspire edildi. Yeterli villus elde edilen ilk 21 vakada DP ile sitogenetik analiz yapıldı ve 20'sinde sonuç verildi.

**Deneyisel TA-KVB serisi:** Dokuz girişimden oluştu. Bu girişimlerin tümü operatörlerden biri (A.Y) tarafından yapıldı. Bu vakalarda ortalama gebelik haftası 16±6.57 hafta (en ufak 12, en büyük 32), plasenta lokalizasyonu altı vakada arka duvar, üç vakada ise ön duvar idi. Bir girişimde plasentaya girilemedi. Başarılı olunan sekiz girişimde elde edilen villus miktarları; 5-10 mg (n=1), 10-20 mg (n=6) ve 20-30 mg (n=1) idi.

**Diyagnostik TS-KVB serisi:** Beş gebelikte altı kez TS-KVB uygulandı. Girişimlerin tümü operatörlerden biri tarafından (HE) gerçekleştirildi. Bu girişimlerdeki indikasyonlardan üçü ileri anne yaşı, ikisi ise multipl konjenital anomalili (MKA) doğum öyküsü idi. İki gebelikte girişim başarısızlıkla sonuçlandı ve materyal elde edilemedi, "ileri anne yaşı" indikasyonlu bu vakalarda daha sonra amniyosentez uygulandı ve hücre kültürlerinde kromozom analizleri normal olarak sonuçlandı (PRETAM). Bir gebede iki girişimde ve iki gebede birer girişimle villus elde edildiği halde (bir girişimden mg). DP ile sitogenetik sonuç verilemedi (İTF, İç Hast. ABD, Genetik BD). Uygulama sırasındaki gebelik haftası üç girişimde 10, iki girişimde 11 ve bir girişimde 12 İdi. Beş girişimde bir aspirasyon, bir girişimde ise iki aspirasyon yapıldı. Girişimlerden birinde <5 mg, ikisinde 5-10 mg ve birinde ise 11-20 mg villus kazanıldı. Villus elde edilemediğinden amniyosentez yapılan iki vakada gebelikler komplikasyonsuz seyretti ve termde sağlıklı yenidoğanlar elde edildi. Diğer üç gebelikte ise girişimden iki hafta sonra yapılan kontroller sırasında herhangi bir komplikasyon gözlenmedi. Bu gebeliklerin uzun süreli takipleri yapılamadığından fetal akıbetler hakkında bilgi edinilemedi.

**Diyagnostik TA-KVB serisi:** Toplam 153 gebede 155 kez diyagnostik TA-KVB yapıldı. 155 girişimi uygulayan operatörler ve operatör başına uygulama sayısı sırasıyla A.Y: % 88.38 (137/155), L. İ: % 8.38 (13/155) ve H.E: % 3.24 (5/155) idi. Bu girişimlerden dördünde "çift iğne" tekniği, 151'inde İse "tek iğne" tekniği kullanıldı. "Çift iğne" tekniği kullanılan dört gebelikteki indikasyonlar; "konjenital fetal anomali" (n=2), "IUGG" (n=1) ve "inkomplet mol gebeliği" (n=1), girişim sırasındaki gebelik haftaları ise; 19, 22, 23 ve 24 İdi. Girişim-

Tablo 4. "Tek iğne" TA-KVB'lerde gebelik haftalarının dağılımı

Table 4. Distribution of pregnancy weeks in single needle TA-KVB

GH	n	%
10-12	39	27.46
13-15	41	28.87
16-28	55	38.73
>28	7	4.92
TOPLAM	142	100

GH: Gebelik haftası

Tablo 5. Başarılı girişimlerde aspire edilen villus miktarları

Table 5. The amount of aspirated villi in succesful operations

VİLLUS MİKTARI	(n)	%
< 5 mg	5	%3.6
5-10 mg	18	%12.9
11-20 mg	50	%35.9
21-30 mg	38	%27.3
>30mg	28	%20.2
	139	%100

Tablo 6. DP ve HK sonuçları

Table 6. The results of DP and HK

DP	HK	(n)	(%)
Başarılı	Başarılı	84	61.31
Başarılı	Yapılmadı	17	12.41
Yapılmadı	Başarılı	12	8.76
Başarılı	Başarısız	7	5.11
Başarısız	Başarılı	7	5.11
Başarılı	Şüpheli	1	0.73
Yetersiz	Başarısız	2	1.46
Yetersiz	Şüpheli	1	0.73
Şüpheli	Şüpheli	1	0.73
Yapılmadı	Başarısız	2	1.46
Başarısız	Başarısız	3	2.19
		137	

DP: Direkt preparasyon, HK: Hücre kültürü

lerin hepsinde uterusu giriş sayısı bir, aspirasyon sayısı ise iki idi. Bir girişimde >30 mg, iki girişimde 20-30 mg ve bir girişimde 10-20 mg villus elde edildi. Ağır IUGG nedeniyle 24. haftada TA-KVB uygulanan bir vakada 26. haftada fetal ölüm gelişti, ilk klinik tanısı inkomplet

mol gebeliği olan bir vakada ise, TA-KVB sonrası abdominal gebelik tanısı konuldu ve laparotomi sırasında ikinci tanı doğrulandı. Bilateral multikistik displastik böbrek ve oligohidramniyos tanısı alan bir vakada terminasyon kararı verildi. Son olarak, kistik higroma saptanan ancak başvuru sırasında FKA'si olmayan bir fetusta ise girişimi takiben gebelik sonlandırıldı (Tablo 1).

"Tek iğne" tekniği uygulanan 151 gebelikten dokuzunda (% 5.96) girişim öncesi FKA saptanmadı. Bu girişimlerdeki indikasyonlar Tablo 2'de gösterildi. Bu prosedürler sırasındaki ortalama gebelik haftası 18.22 hafta  $\pm$ 5.42 hafta (en küçük 11, en büyük 28 hafta) idi. Altı vakada birer, üç vakada ikişer aspirasyon yapıldı. Elde edilen villus miktarları ise; >30 mg (n-1), 11-20 mg (n-5) ve 5-10 mg (n-3) idi. Vakaların tümünde sitogenetik inceleme yöntemi olarak sadece DP uygulandı ve sitogenetik başarı % 88.8 (8/9) oranında gerçekleşti. Tablo 2'de sitogenetik sonuçlar gösterilmektedir. Vakaların tümünde invazif girişim sonrası gebelikler sonlandırıldı.

Yukarıdakiler dışında kalan 140 gebelikte 142 kez "tek iğne" TA-KVB uygulandı. Yüzkırk vakanın indikasyonlarına göre dağılımı tablo 3'de gösterildi. En büyük indikasyon grubunu % 29.3 oranı ile "ileri anne yaşı" oluşturdu. Bunu % 18.6 ile "konjenital fetal anomali" ve % 14.3 ile "hemoglobinopati" grupları izledi.

Birinci girişim ile sitogenetik sonuç alınamayan ve primer indikasyonu "ileri anne yaşı" olan iki vakada girişim tekrarlandı. Vakalardan birinde ilk girişimde tek aspirasyonla <5 mg ve ikinci vakada 5-10 mg villus materyali elde edilmişti. Birinci vakada HK de ikinci vakada HK ve DP'da mikrobial kontaminasyon nedeniyle sonuç alınamadı. «VB tekrarı yeterli villus materyali elde edildi ve HK ve DP sonucu normal fetal kromozom yapısı saptandı.

140 canlı fetustaki 142 "tek iğne" TA-KVB uygulamasında ortalama gebelik haftası 16.54  $\pm$ 5.38 hafta (en küçük 10, en büyük 39 hafta) idi. Tablo 4'de invazif girişimlerin gebelik haftalarına göre dağılımını gösterildi.

Plasenta lokalizasyonu girişimlerin 77'sinde (% 54.23) ön duvar, 54'ünde (% 38.03) arka duvar, sekizinde fundal (% 5.63) ve üçünde (% 2.11) plasenta previa idi.

Yüzkırkiki girişimin 139'unda villus elde edildi (%97.88), üçünde ise (%2.12) girişim başarısızlıkla sonuçlandı. Villus elde edilemeyen vakaların ikisinde ikişer, birinde ise tek aspirasyon denendi. Bu gebeliklerden birincisinde "tek iğne" tekniği ile materyal elde edilemedi, ardından ikinci girişimde "çift iğne" tekniği kullanılarak yeterli villus kazanıldı, ikinci vakada aynı girişimde iki aspirasyon denendi, başarılı olunamaması üzerine hastaya bir haftasonrası için invazif girişim randevusu verildi ancak gebelik bu sürede spontan abortusla sonlandı. Son vakada ise, daha önceden fetal kan örneğinde saptanan trizomi-22 tanısının doğrulanması amacıyla aynı girişimde iki aspirasyon denendi

ve materyal elde edilemedi. Başarısız üç girişimde plasenta lokalizasyonları iki vakada ön, bir vakada (abdominal gebelik) arka duvardı. Bu vakalardaki gebelik haftaları ise; 13, 23 ve 31 idi. Başarılı girişimlerde kazanılan villus miktarlarının dağılımı tablo 5'de gösterildi. Yüzkırkiki girişimin 130'unda (% 91.55) bir kez, 12'sinde (% 8.45) ise iki kez aspirasyon yapıldı. Hiç bir girişimde üçüncü kez aspirasyon denenmedi.

Girişimlerin 138'inde plasentaya direkt olarak plasentanın tümüyle arka duvarda olduğu dört vakada (% 2.82) ise plasentaya transamniyotik yoldan ulaşıldı.

Girişimlerde elde edilen villus miktarı ile plasenta lokalizasyonları arasındaki ilişki araştırıldığında; fundal plasentalarda 7/7 (%100), ön duvar plasentalarda 58/77 (%75.32), arka duvar plasentalarında 47/54 (%87.03) ve plasenta previalarda ise 3/3 (% 100) oranında 10 mg'ın üzerinde villus kazanıldığı belirlendi. Gebelik haftalarının villus miktarı üzerine etkisi irdelendiğinde ise; 10-12 hafta grubunda 33/39 (%84.61), 13-15 hafta grubunda 34/41 (%82.92), 16-28 hafta grubunda 45/55 (%81.81) ve >28 hafta grubunda 4/7 (%57.14) oranında 10 mg'ın üzerinde villus kazanıldığı tespit edildi.

Yüzkırkiki girişimde, prosedür sırasında ve ilk iki haftada gelişen fetal kayıp dışındaki komplikasyonlar (n:6 %4.22); üç gebelikte vajinal kanama, iki vakada amniyotik kese ponsiyonu ve bir vakada ise koryal kanama idi. Vajinal kanama gelişen üç gebelikten ikisinde fetal indikasyonla tıbbi tahliye kararı verildi. KVB indikasyonu İUGG + oligohidramniyos olan diğer vakada ise prosedürden dört hafta sonra fetal ölüm saptandı. Amniyotik kese ponsiyonu yapılan iki girişimden birinde kistik higroma nedeniyle tıbbi tahliye uygulandı. Diğer vakada gebelik normal olarak seyretti. Koryal kanama gelişen son gebelikte ise kanama spontan durdu.

Materyal elde edilen 139 biyopsiden ikisinde kazanılan villuslar, önceden fetal kan örneğindeki lenfosit kültüründe "triploidi" saptanan fetuslarda parental orijin araştırılmasında kullanıldı ve bu vakalarda kromozom analizi tekrarlanmadı. Geri kalan 135 gebede uygulanan 137 girişimin ikisi birinci biopsi materyalinden sitogenetik sonuç alınmadığından tekrarlanan girişimler idi. Tüm girişimlerde, primer indikasyon enzim ve DNA analizleri olsa da sitogenetik inceleme yapıldı. Yüzaltı girişim materyali (104 vakada) DP ve HK ile, 18 girişim materyali DP ile ve 13 girişim materyali yalnızca HK yöntemi ile çalışıldı. Beş metafazdan daha az hücrenin değerlendirildiği vakalar "yetersiz" ve normal kromozom yapışandaki metafazlarla birlikte en az iki metafazda kromozom anomalisi saptanan mozaik vakalar "şüpheli" olarak değerlendirildi. Tablo 6'da 137 vakanın sitogenetik analiz sonuçlarının "başarılı", "başarısız", "şüpheli" ve "yetersiz" olarak değerlendirilmelerinin DP ve/veya HK tekniklerine göre dağılımları gösterildi.

Sitogenetik başarı oranı, yöntemlere göre incelendiğinde; Yalnız HK yapılan 13 girişimden birinde sonuç alınmadı, 12'sinde yeterli sayıda metafaz incelendi (12/13, %92.3). Başarısız vakanın primer endikasyonu talasemi idi ve 6-7 mg'lık biopsi materyalinin 5 mg'ı DNA incelemesine ayrıldı. Sitogenetik için ayrılan 1-2 mg'lık materyalin uzun süren kültürü, mikrobial kontaminasyon nedeniyle başarısızlıkla sonlandı. Primer indikasyon fetal kromozom anomalisi riski olmadığından biopsi tekrarlanmadı. DP ile incelenen 18 girişimin birinde, dört metafazda 45,X karyotipi saptandı ve "yetersiz" olarak değerlendirildi. Aynı girişimde alman kistik higroma sıvısı HK ile incelendi ve KVB sonucu doğrulandı. DP ile incelenenlerden oluşan seride 17 vakada sonuç ilk girişimle alındı (17/18, %94.5). DP ve HK ile çalışılan 106 girişimin (104 gebede) 100'ünde ilk girişim ile (%94.3) sonuç verildi. İki vakadaki ikinci girişim ile başarı oranı gebelik bazında %96.2 idi. "Yetersiz" olarak değerlendirilen iki vakanın HK'leri başarısız ve DP'unda da analiz edilen metafaz sayısı beşin altında idi. Hem DP hem de HK ile metafaz elde edilemeyen dört vaka vardı. "Başarısız" veya "yetersiz" oluşan altı vakadan dördünde indikasyon "ileri anne yaşı" olduğundan yeni bir girişim önerildi. Bunlardan ikisi TA-KVB, biri AS ile tekrarlanırken biri önerilen amniosentezi red etti ve gebeliği sonlandırttı. "Başarısız"/ "yetersiz" olunan olgulardan birinin indikasyonu Duchenne Muscular Dystrophy (DMD), diğerini ise talasemi idi. Fetusun kız olduğu belirlenen DMD vakasında ve fetusun talasemi açısından sağlıklı olduğu anlaşılan vakalarda primer indikasyon kromozom anomalisi olmadığından tekrar önerilmedi. Altı vakadaki başarısızlık nedenleri; dört vakada mikroorganizma kontaminasyonu, iki vakada hücre kültüründe yetersiz üreme idi. Sonuç olarak 135 gebelikten 129'unda sonuç verildi (%95.5).

Üç vakada koryon dukusunda yapılan incelemede "şüpheli" sonuç alındığından AS ile fetal dokular incelendi. Vakalardan birinde DP ve HK'de 46,XY/96,XXYY. diğerinde ise HK'de 46,XX/46,XX,12p+ saptandı ve bu iki vaka postpartum plasenta incelemesiyle "confined plasental mosaicism" (CPM) olarak değerlendirildi. Bu iki vaka ile serideki yanlış pozitif CPM oranı %1.4 idi. İndikasyonu "ileri anne yaşı" olan ve incelenen 30 hücreden birinde trizomi 21 saptanan vakada ise amniyotik sıvıda normal kromozom yapısı bulundu ve bu sonuç "kültür efekt" olarak değerlendirildi. Koryon villus HK'lerinde önemli bir sorun olan maternal hücre kontaminasyonuna bu seride rastlanmadı.

Kromozom analizi yapılan 135 vakadan 11'inde (%8.15) anormal. 124'ünde (%91.85) ise normal kromozom yapısı saptandı. Sitogenetik analizleri anormal olarak sonuçlanan 11 vakadaki TA-KVB indikasyonları ve sitogenetik sonuçlar tablo 7'de gösterildi. Onbir patolojik kromozom sonucundan dokuzu gerçek fetal anomalisi iken, ikisi "confined plasental mosaicism" idi. "İleri anne yaşı" indikasyon grubunun %7.31'inde (3/41), "konjenital fetal anomalisi", "İUGG" ve "inkomplet moi-

Tablo 7. Sitogenetik analizleri anormal olarak sonuçlanan 11 vakadaki TA-KVB İndikasyonları ve sitogenetik sonuçlar

Table 7. The indications of TA-KVB in 11 patients whose cytogenetic results were abnormal

TA-KVB İNDİKASYONU	SİTOGENETİK SONUÇ
Amniyosentezde 47, XX, +21	47, XX, +21
Amniyosentezde 47, XX, +21	47, XX, +21
Dengeli translokasyon taşıyıcılığı	46, XY, rob(14q;21q)
ileri anne yaşı <sup>1</sup>	46, XY/92 XXYY
ileri anne yaşı <sup>1</sup>	46, XX/46.XX, 12p+
ileri anne yaşı	47, XY, +21
İUGG + oligohidramniyos	69, XXX
Konjenital fetal anomali (Kistik higroma)	45, X
Konjenital fetal anomali (Kistik higroma) <sup>2</sup>	45, X
Konjenital fetal anomali (Kistik higroma)	45, X
Oligohidramniyos	45, X

<sup>1</sup>"Confined placental mosaicism", AS ile normal karyotip bulundu.

<sup>2</sup>Direkt preparasyonda sadece 4 hücrede 45, X saptandığından, sonuç kist sıvısının sitogenetik incelemesiyle desteklenmiştir.

Tablo 8. Gebeliklerin akıbetleri

Table 8. The results of pregnancies

AKİBET	SAYI (%)
Sağ-sağlıklı	63 (% 45)
Sağ-hastalıklı	4 (% 2.86)
Konj. anomali	2
Löködistrofi	1
FKÜ	1
Neonatal ölüm	4 (% 2.86)
Konj. anomali	3
RDS	1
Tıbbi tahliye	41 (% 29.29)
Fetal kayıp	7 (% 5)
İlk iki haftada	3
Üç ve dördüncü haftada	2
37. haftada	1
Sefalosentez ile ölüm	1
Takipsiz	10 (% 7.14)
Gebeliği süregelen	11 (% 7.86)
<b>TOPLAM</b>	<b>140 (% 100)</b>

FKÜ: Fenil ketonüri,

RDS: Ftesp. Distress Syndrome

Tablo 9. Fetal kayıpların "düşük riskli" ve "yüksek riskli" indikasyon gruplarında dağılımı

Table 9. Distribution of fetal loss in low risk and high risk groups

	FETAL KAYIP		
	VAKA SAYISI	(n)	(%)
"Yüksek riskli" grup <sup>1</sup>	10	4	%40
"Düşük riskli" grup <sup>2</sup>	68	3	%4.4

<sup>1</sup>Bir fetusta travayda sefalosentez sonrası ölü doğum gerçekleşmiştir.

<sup>2</sup>Bir fetusta 11. haftadaki KVB'den 26 hafta sonra bilinmeyen etyolojili fetal ölüm gelişmiştir.

gebeliği" indikasyonlarını kapsayan "patolojik ultrason" grubunun %14.7'sinde (5/34) ve "parental translokasyon taşıyıcılığı" indikasyonlu iki vakadan birinde kromozom anomalisi saptandı.

Gebeliklerin akıbetleriyle ilgili genel bilgiler tablo 8'de gösterildi. Doğuma kadar ki izlem sürecinde yedi vakada (% 5) fetal kayıp saptandı. Birinci vakada izole hidrocefali nedeniyle 32. gebelik haftasında TA-KVB uygulandı ve fetus termde vajinal doğum sırasında uygulanan sefalosentez sonrası kaybedildi. İkinci vakada 11. haftadaki KVB'yi takiben kliniğimiz dışında izlenen gebelikte 37. haftada açıklanamayan fetal ölüm olduğu öğrenildi. Simetrik İUGG ve oligohidramniyos nedeniyle TA-KVB yapılan iki gebelikte ise girişimden üç ve dört hafta sonra fetuslar kaybedildi. Fetal kanda kromozom analizi trizomi-22 olarak sonuçlanan diğer bir vakada ise bu sonucun doğrulanması amacıyla yönelik olarak yapılan KVB'den bir hafta sonra fetal ölüm gelişti, "ileri anne yaşı" indikasyonlarıyla 11 ve 24. haftalarda birincisinde tek aspirasyonla yeterli materyal elde edilebilen, ikincisinde çift aspirasyonla villus kazanılamayan iki gebelikte ise, girişimden sonraki ilk haftada fetal kayıp tespit edildi.

Takibi yapılamayan 10, gebeliği devam eden 11 ve tıbbi tahliye kararı verilen ve tahliye öncesi FKA'leri süregelen 41 vaka dışında kalan 78 gebelikten fetal kayıp saptanan yedi vakanın, fetal kayıp açısından "düşük riskli" ve "yüksek riskli" KVB indikasyon gruplarındaki dağılımı Tablo 9'da gösterildi. Yetmişsekiz gebelikten ultrasonografik patoloji (anomali, İUGG) saptanan 10 gebelik "yüksek riskli" grubu, diğer 68 vaka ise "düşük riskli" grubu oluşturdu.

## TARTIŞMA

TS-KVB'de ilk 100 girişimin kişi başına öğrenme sürecini oluşturduğu ve bu dönemde fetal kayıp oranının yüksek olduğu belirtilmektedir (9). 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 (10). Bu sonuçlar, tanısal amaçlı girişimlere başlamadan önce deneysel seri oluşturulmasının gerekliliği genel görüşünü desteklemektedir. Clark ve arkadaşları (11), 8-12 haftalar arasındaki 80 vakalılık deneysel seriden sonra diyagnostik TS-KVB uygulamalarına geçmişler ve 9-12 haftalar arasında 209'u TS, ikisi TA toplam 211 girişim yapmışlardır. 28 hafta altındaki fetal kayıp oranının % 2.8 gibi kabul edilebilir düzeyde olması deneysel seri oluşturmanın önemini göstermektedir.

Yukardaki nedenlerle KVB tekniğinin uygulanmasına yönelik çalışmamıza deneysel seriyle başladık. Öncelikle 93 vakalılık deneysel TS-KVB serimizi oluşturduk. İki operatöre ait bu serinin tamamlanmasıyla birlikte beş hastadaki altı diyagnostik girişimin ikisinde hiç materyal elde edilemezken, biri 5 mg'ın altında villus elde edilen dört girişimde ise DP ile sitogenetik sonuç verilemedi. TS-KVB deneyimlerimiz bu şekilde biraz da olumsuz yönde gelişirken dokuz vakalılık deneysel TA-KVB'nin sekizinde yeterli materyal elde edildi. Deneysel TA-KVB serisindeki dokuz girişim yetersiz gözükse de, prenatal tanı ünitemizde aynı dönemde diyagnostik AS ve deneysel fetal kan örnekleme (FKÖ) gibi diğer transabdominal tekniklerin de uygulanıyor olması nedeniyle grubumuzda diyagnostik TA-KVB'ne doğru bir eğilim belirdi. Bu eğilim diyagnostik TA-KVB ve FKÖ serilerindeki girişim sayısının ve başarı oranlarının da artması ile daha da belirginleşti.

Diyagnostik "çift iğne" tekniği serinin başında dört gebede uygulandı. Diğer girişimlerin tümünde aspirasyonlar "tek iğne" tekniği ile yapıldı. "Çift iğne" tekniğinde gereğinde uterusu giriş sayısını arttırmadan yeni aspirasyonlar yapmak mümkün olabilmektedir. Gerçekten serimizdeki dört girişimde de ikişer aspirasyonla >10 mg materyal elde edilmiştir. Ancak "çift iğne" tekniğinin hasta için daha rahatsızlık verici olduğunu gözledik. Diğer taraftan 18 Ga'luk iğnenin "tek iğne" tekniğindeki 20 Ga'luk iğneye oranla gebelik için daha travmatik olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır (12). Bu teknik üç vakada primer olarak, bir vakada ise "tek iğne" tekniği ile villus elde edilemediği için uygulandı. "Tek iğne" tekniğinde toplam başarı oranının % 97.88 ve iki kez aspirasyon oranının ise % 8.45 olması nedeniyle daha travmatik olan "çift iğne" tekniğinden uzaklaşıldı. Literatür incelendiğinde de aynı eğilimi gözlemek mümkündür. Gerçekten, ilk olarak "çift iğne" tekniği (4) ardından "tek iğne" tekniği (12) tanımlanmıştır. Daha hızlı olan "tek iğne" tekniği, hasta ve hekim için daha kolaydır ve dünyada daha yaygın olarak kullanılmaktadır (13). Brambati ve arkadaşlarının (12) serbest el "tek iğne" tekniğiyle ilgili deneyimlerini sundukları 100 vakalılık serilerinde; girişimde başarı oranı olarak % 100 ve çift aspirasyon oranı olarak ise % 6 verilmektedir. Ancak ikinci aspirasyonun gerektiği altı vaka-dan beşinin serinin ilk 30 girişiminde yoğunlaşmasına dikkat çekilmektedir. Ayrıca, son 40 vakanın % 95'inde

tek aspirasyonla >10 mg villus aspire edilmiştir. Bu bulgular "tek iğne" tekniğinin artan deneyimle birlikte "çift iğne" tekniğine gerek bırakmadığı görüşünü desteklemektedir.

TA-KVB uygulanan gebeliklerden 10'unda (dokuzu "tek iğne", biri "çift iğne") girişim öncesi FKA yoktu. Tüm girişimlerde 10 mg'ın üstünde villus elde edildi. Bu grupta sitogenetik analiz % 80 (8/10) oranında başarılı olarak sonuçlandı ve sekiz analizden beşinde ise anormal karyotip bulundu (Tablo 1 ve 2). Bu gruptaki sitogenetik sonuçlar gerek fetal kayıp etyolojisinin belirlenmesinde gerekse prekonsepsiyonel genetik danışmada son derece önemlidir. Ölü fetusta kromozom analizi için en uygun doku koryon villuslarıdır. Zira, ölü fetustan doğum öncesi kan elde etmek teknik olarak mümkün değildir. Fetal ölümü takiben trofoblastik aktivitenin devam ettiği eskiden beri bilinen bir gerçektir ve bu nedenle trofoblast dokusu DP ve HK ile çalışabilmektedir. Ölü doğum sonrası plasenta ve diğer fetal dokularda sitogenetik inceleme yapılabilirse de bakteriyel kontaminasyon nedeniyle başarı oranı azalmaktadır.

TA-KVB tekniği her üç trimesterde de uygulanabilme avantajını taşıyan tek invazif girişimdir. 10-12. haftalarda, TS-KVB ne bir 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 nedbe varlığında ve arka duvar lokalizasyonlu plasentalarda tekniğin uygulanması zorlaşabilmektedir.

Transabdominal yaklaşımda hasta yakınlarının girişim sırasında müdahale odasında bulunabilmesi gibi ek bir avantaj da söz konusudur. Bazı merkezler her iki yöntemin alternatif olarak kullanılabileceğini (12, 14, Münster-kişisel gözlem) , diğerleri ise TA-KVB'nin yeterli olacağı görüşündedirler (15, King's Collage-kişisel gözlem) . Tartışılabilir tek dezavantaj TA-KVB'yi 10. haftadan itibaren uyguluyor olmamız nedeniyle, özellikle yüksek oranda pozitif prenatal tanı beklenen hastalarda dokuzuncu haftada uygulanabilen TS-KVB'ye göre bir hafta geç sonuç alınabilmesidir.

Transabdominal KVB ile hızlı karyotipleme yapılabilir olması, yöntemin II. ve III. trimesterde kullanılabilirliğini de gündeme getirmiştir (5, 6, 7). Holzgreve ve arkadaşları (8) II. ve III. trimesterde transabdominal KVB uyguladıkları 301 vakalılık serilerinde yöntemin etkinliğini göstermişlerdir. Erken ikinci trimester (13-15. haftalar) TA-KVB uygulaması için önemli bir dönemdir. Bu haftalar, klasik amniyosentez ve fetal kan örnekleme için erken, TS-KVB için ise geçtir. Bu dönem için tek alternatif olan erken amniyosentezle ise uzun süreli HK gerektiğinden sonuç daha geç alınmaktadır. TA-KVB, 16-22. haftalar arasında AS'ye, 18. haftadan terme kadar ise FKÖ'ye önemli bir alternatiftir. Özellikle oligohidromniyos varlığında TA-KVB teknik avantaj



oluşturmaktadır (8). Ayrıca, üçüncü trimester vakalarındaki bazı fetal distress durumlarında ve tıbbi tahliye TA-KVB'dir. Üçüncü trimesterde sitotrofoblastların oranının ve mitotik aktivitenin azalmasına rağmen, DP ile sitogenetik sonucun verilebildiği bildirilmektedir (8, 8), Serimizde 28 haftanın üzerindeki yedi girişimden altısında >5 mg villus kazanıldı. Bu vakalardan beşinde DP ve HK ile, birinde ise sadece DP ile sitogenetik sonuç verildi. Bu sonuçlar laboratuvarımızın üçüncü trimester vakalarında DP ile acil sitogenetik sonuç vermedeki yeterliliğini göstermektedir. Koryon villus DP uygulamalarında göz önünde bulundurulması gereken önemli bir nokta, dokunun ekstraembrional doku olması nedeniyle yanlış negatif veya pozitif sonuçlarının olabileceği gerçeğidir.

Serimizde, "tek iğne" TA-KVB uygulanan 142 girişimin gebelik haftalarına göre dağılımı incelendiğinde; 80 girişimin (% 56.34) 10-16 haftalar arasındaki altı haftalık dönemde yoğunlaştığı gözlenmektedir. Buna karşın, klasik AS ve FKÖ alternatiflerinin bulunduğu 16 haftadan terme uzanan 24 haftalık dönemde ise 67 vaka TA-KVB serisinin % 43.67'sini oluşturmuştur (Tablo 4). Serimizin TA-KVB uygulaması ile ilgili tüm gebelik haftalarını ve indikasyonları kapsamaması, bu tekniğin transferinin bir bütün olarak yapılabildiğini göstermektedir.

Brambati ve arkadaşlarının (12) birinci trimesterdeki 100 vakalık serilerinde tüm girişimlerde villus elde edilmiş, altı girişimde (% 6) iki aspirasyon gerekmiştir. İkinci girişimin gerekliliği ile plasenta lokalizasyonu ve gebelik haftası arasında ilişki bulunmamıştır. Aspirasyon başına elde edilen villus miktarı transservikal yaklaşım ile karşılaştırıldığında; transabdominal yaklaşımda <5 mg villus elde etme oranı daha fazla bulunmuştur. Pijpers ve arkadaşları (7) ise 106'sı kromozomal anomali açısından riskli gebeliklerden (Grup I), 21'i ise patolojik ultrason bulgusu saptanan gebeliklerden (Grup II) oluşan 127 vakalık ikinci ve üçüncü trimester TA-KVB serisinde Grup I'i oluşturan 106 gebenin 90'ında (% 84.9) birinci aspirasyonda, 15'inde (% 14.2) ise aynı seanstaki ikinci aspirasyonda başarılı olduğunu bildirmektedirler. Bir vakada ise (% 0.9) materyal elde edilememiştir. Grup II'deki 21 gebenin 19 'unda (% 90.5) birinci, ikisinde ise (% 9.5) ikinci aspirasyonda başarılı olunmuştur. Hahnemann ve Smidt-Jensen (15) 520 vakalık birinci trimester TA-KVB serilerinde % 98.7 başarı oranı vermektedirler. Elde edilen villus miktarı ise % 2.5 oranında <10 mg ve % 96 oranında >10 mg olarak bildirilmektedir. Serimizdeki 142 girişimin 139'unda (% 97.88) villus aspire edildi. Başarılı olunan 139 girişimden beşinde (% 3.6) elde edilen villus miktarının < 5 mg idi. Yüzkırkiki girişimdeki çift aspirasyon oranı % 8.45 idi.

Brambati grubunun (12) birinci trimester TA-KVB serisinde; <5 mg materyal aspirasyonunun ön duvar plasentalarında % 21.2 (14/66), arka duvar plasentalarında ise %5.9 (2/34) oranında olduğu belirtilmektedir. Pijpers grubu (7) ise ikinci ve üçüncü trimester serisinde plasentanın lokalizasyonu ile aspirasyon sayısı ve elde edilen villus miktarı arasında ilişki saptanmamışlardır. Bizim serimizde ise fundal plasentalarda 7/7 (%100), ön duvar plasentalarda 58/77 (%75.32), arka duvar plasentalarında 47/54 (%87.03) ve plasenta previalarda ise 3/3 (%100) oranında 10 mg'ın üzerinde villus kazanıldı. Ön duvar lokalizasyonunda >10 mg villus kazanım oranı daha düşüktür. Plasentanın tümüyle ön duvarda yerleştiği vakalarda özellikle ciltaltı yağ dokusu kalınsa, transduserden ne kadar uzaklaşırsa uzaklaşılsın iğnenin plasenta boyunca yerleştirilmesi güçleşmekte ve aspirasyon alanı kısalmaktadır. Bu durumlarda ön duvardaki plasentanın yana doğru uzanan bir bölümü aspirasyon için tercih edilmelidir. Benzeri bir sorun arka duvar plasentalarında da vardır. Bu lokalizasyonda arka duvardaki plasentanın yana doğru uzanan bölümü aspirasyon için daha uygundur ve vakaların çoğunda böyle bir alan bulunabilmektedir. Bunun mümkün olmadığı durumlarda transamniyotik yoldan plasentaya ulaşılabilir. Transamniyotik yaklaşımı sadece dört girişimde (%2.82) kullanmak zorunda kalmış olmamız, plasentanın konumu iyi değerlendirildiğinde amniyotik keseye girilmeden de plasentaya ulaşılacağını göstermektedir. Bu noktada teknikle ilgili bazı deneyimlerimizi de aktarmak istiyoruz. Kısa süreli beklemler sayesinde var olan lokalize uterus kontraksiyonları kaybolabilmekte, ya da tam tersine yeni oluşan bir kontraksiyon plasentanın konumunu çok da uygun hale getirebilmektedir. Diğer taraftan konveks transduserin lateralinden serbest el tekniğini kullanıyor olmak girişim sahasını karmaşıklıktan kurtarmakta, iğne yönlendirici kullanmamak ise kanımızca uzun dönemde teknik hakimiyeti arttırmaktadır. Teknikle ilgili bir diğer önerimiz ise TA-KVB yapacak kişilerin prenatal tanı amaçlı tüm invazif girişimleri optimum sıklıkla uygulamalarıdır.

Gebelik haftalarının villus miktarı üzerine etkisi irdelendiğinde; 10-12 hafta grubunda 33/39 (%84.61), 13-15 hafta grubunda 34/41 (%82.92), 16-28 hafta grubunda 45/55 (%81.81) ve >28 hafta grubunda 4/7 (%57.14) oranında 10 mg'ın üzerinde villus kazanıldığı tespit edildi. Son gruptaki daha düşük oran, bu gruptaki girişim sayısının azlığı ve plasenta yaşlanması ile açıklanabilir.

Silverman ve VVapner (13) transabdominal girişimlerden sonra vajinal kanama oranını % 1 den az olarak belirtmektedirler. Hahnemann ve Smidt-Jensen (15) vajinal kanama oranını % 2.6 olarak bildirmişlerdir. Buna karşın hiç bir vakada enfeksiyon ve amniyoreksis gözlememişlerdir. Serimizde, prosedür sırasında ve erken dönemde gelişen komplikasyonlar; üç vakada vajinal kanama, iki vakada istemsiz amniyotik kese ponksiyonu ve bir vakada ise koryal kanama idi. Plasentanın

erken ayrılması, amniyoreksis, koryoamniyonitis ve maternal komplikasyon gelişmedi.

Hahnemann ve Smidt-Jensen (15) ile Jackson (16) TA-KVB sonrası ilk iki haftada gelişen fetal kayıpların girişime bağlı olarak kabul edilmesi gerektiğini savunmaktadırlar. Birinci ve erken ikinci trimester girişimlerinde "girişime bağlı fetal kayıp" tanımlaması olarak istatistiksel amaçlarla; 28. gebelik haftasının bitimine kadar gelişen spontan abortuslar ve fetal ölümler alınmaktadır. Prosedüre bağlı fetal kaybı hesaplamak kolay değildir. Bunun ana nedeni ise ilerleyen anne yaşıyla birlikte artış gösteren spontan fetal kayıp oranının varlığıdır. Araştırmalar 7-12. haftadaki canlı fetustan % 2-5'inde 18-20. haftalardaki AS öncesi fetal kayıp gözlemlendiğini, ya da 28. haftadan önce spontan abortus geliştiğini göstermektedir (17, 18, 19, 20). Ayrıca ilerleyen anne yaşıyla birlikte spontan fetal kayıp riski artmaktadır. Konuyla ilgili araştırmalarda, sonografik olarak normal birinci trimester gebeliklerinde % 2.1 spontan abortus oranı verilmekte, anne yaşının 35 ve üzerinde olması durumunda bu oranın % 4'e yükseldiği vurgulanmaktadır (19, 20). Spontan fetal kayıplar 9-16. haftalar arasında yoğunlaşmakta ve 16. haftadan sonra daha azalmaktadır (21).

Geç ikinci trimester ve üçüncü trimester girişimlerinde "girişime bağlı fetal kayıp" tanımlaması daha da karmaşıklaşmaktadır. Zira bu dönemdeki girişimler genellikle konjenital anomaliler, intrauterin gelişme geriliği ve oligohidromniyos gibi fetal ölüme kadar gidebilecek indikasyonlarla yapılmaktadır. Bu durumda ise fetal ölüm-invazif girişim ilişkisini kurmak ya da reddetmek daha da zorlaşmaktadır.

1988 yılına kadar "CVS fetal loss registry" de toplanan 3564 birinci trimester TA-KVB'nde girişim sonrası fetal kayıp oranı %2.18 ve total fetal kayıp oranı ise %3.54 olarak belirlenmiştir (22). Hahnemann ve Smidt-Jensen'in (15), 520 vakalık birinci trimester serilerinde, abortus oranı olarak %3.4 olarak verilmektedir. Girişim sonrası düşük gelişen 17 vakanın tümünde fetal karyotipin normal olduğu, bir girişimde iki, diğerlerinde birer aspirasyon yapıldığı vurgulanmaktadır. Serideki tüm vakaların % 50'sinde anne yaşı 35 ve üzerindeyken, bu duruma düşük yapan 17 vakanın 14'ünde (%82.4) rastlanmıştır. Araştırmacılar birinci trimester TA-KVB'nden sonra fetal kayıp oranının %3 olarak kabul etmektedirler. Ancak bu oran fetal kayıp olasılığının yüksek olduğu ultrasonografik incelemede patoloji saptanan termine edildiği ve fetal kayıp grubunda yer almadığı da dikkate alınmalıdır. Zira kromozom anomalili fetustalarda prenatal tanı ve terminasyonun uygulanmaması durumunda bu gebeliklerin de bir kısmının spontan abortusla sonlanacağı da göz önünde bulundurulmalıdır. Pijpers ve arkadaşlarının (7) 106'sı kromozomal anomali açısından riskli gebeliklerden (Grup II), 21'i ise patolojik ultrason bulgusu saptanan gebeliklerden (Grup II) oluşan 127 vakalık ikinci ve üçüncü trimester TA-KVB serisinde

Grup I'de beş gebelik pozitif prenatal tanı nedeniyle sonlandırılmıştır. Kalan 101 gebelikten birinde amniyoreksisi takiben 18. haftada fetal ölüm saptanmıştır. Kalan 100 gebeliğin dört hafta sonraki kontrollerinde özellik tespit edilmemiştir. Grup II'de sadece bir anormal karyotip saptanmış ve gebelik sonlandırılmıştır. Kalan 20 gebelikten beşinde terminasyon uygulanmıştır. Kalan 15 gebeliğin ise üçünde fetal ölüm, dördünde neonatal ölüm gelişmiştir. Holzgreve ve arkadaşları (8) ise 301 vakalık serilerini üç grupta değerlendirmişlerdir. Birinci grup: pozitif prenatal tanı confirmasyonu (n=28), ikinci grup: geç başvuru ve amniyotik sıvı HK'nde başarısızlık (n=48) ve üçüncü grup: patolojik US bulgusu (n=225) idi. İkinci gruptaki US bulguları ve fetal kromozom analizleri normal ya da dengeli translokasyon taşıyıcısı olan 45 gebelikte hiçbir vakada spontan abortus gelişmemiştir. Grup III'deki vakalardan 45'inde (%20) sitogenetik analizler patolojik olarak sonuçlanmıştır. Karyotipi normal olan 180 vakada ise 16 fetal ölüm gelişmiştir. Bu gebeliklerin 13'ünde oligohidramniyos veya IUGG, üçünde ise NIHF söz konusu idi. Serimizde; takibi yapılamayan 10, gebeliği devam eden 11 ve tıbbi tahliye kararı verilen ve tahliye öncesi FKA'leri süregelen 41 vaka dışında kalan 78 gebelikte fetal kayıp yedi vakada saptandı. TA-KVB indikasyonu açısından "düşük riskli" gruptaki 68 gebelikten üçünde fetal kayıp gelişti. Klinik dışında takip edilen ve KVB'den 26 hafta sonra bilinmeyen sebeple fetal ölüm gelişen vaka değerlendirme dışı bırakıldığında "düşük riskli" grupta beliren "girişime bağlı fetal kayıp" oranı % 2.9 (2/68)'dir.

Başarısız karyotipleme oranı literatürde korion villus serilerinde %0.3 ila %22 arasında bildirilmektedir (23, 24, 25, 26, 27). Başarı oranı ile hasta sayısı arasında doğru oranlı bir ilişki vardır. Metaxotou ve arkadaşlarının (28) ilk 50 vakadaki başarı oranları %84 ikerf dördüncü 50 vakalık gruplarında bu oran %97.3'e ulaşmıştır. Bin vakalık serilerde bu oran %98.6 ila 99.7 arasında değişmektedir. Artan deneyim ile birlikte etkin olan diğer faktörler; yöntem farklılıkları ve kullanılan medyumdur. Her iki yöntemi (DP ve HK) paralel olarak uygulayan merkezlerdeki başarısızlık oranı daha düşüktür (24,26), Serimizdeki %4.5 sitogenetik başarısızlık oranı daha çok mikrobiyal kontaminasyon, yeni kurulan laboratuvardaki ekipman sorunları ve ülkemizde gerekli kalitede medyumun zaman zaman temin edilememesi ile 5 mg'ın altındaki dokuların da incelemeye alınması ile açıklanabilir.

Miny ve arkadaşları (26) "ileri anne yaşı" grubunda kromozom anomali sıklığı olarak % 2.4 oranını vermektedirler. Bu oran, Mikkelsen ve Ayme'nin (29) 5823 vakalık kolaboratif serilerinde % 4.4'dür ve yazarlar bu oranın amniosentez serilerine oranla KVB serilerinde daha yüksek bulunduğuna dikkat çekmektedirler. İlerleyen anne yaşı ile de oran artmaktadır. 35-39 yaşları arasında %2.2 olan oran, 45 yaşın üzerinde % 11'dir. Serimizde ise "ileri anne yaşı" grubunda bu oran

%7.31 (3/41) olarak saptanmıştır. Kromozom anomalilerinden ikisinin plasenta ile sınırlı mozaik bulgular olduğu göz önünde bulundurulursa bu grupta fetusta gösterilen tek bir kromozom anomalisi (trizomi 21) yer almaktadır (%2.4). İki vakada saptanan mozaisizmin (46/92 ve 46/46, 12pH amniotik sıvıda görülmemesi ve doğum sonrası incelenen plasentada tekrar gösterilmesi ile bu vakalar "yanlış pozitif plasenta ile sınırlı mozaisizm" olarak değerlendirildi. Genellikle mozaik olarak görülen yanlış pozitif bulguların DP'da HK ne oranla iki kez daha fazla görüldüğü ve sıklığının yaklaşık % 1-2 olduğu bildirilmektedir (30, 31). Bizim serimizde de bu oran % 1,4'tür.

Holzgreve ve arkadaşlarının (8) serisinde "patolojik ultrason" grubunda kromozom anomalisi oranı % 20 olarak bildirilmektedir. Halliday ve arkadaşları (32) izole malformasyonda; 20 haftanın altındaki grupta %17.8, üzerindeki grupta %20.2 ve multiple malformasyonda; 20 haftanın altındaki grupta %28.1, üzerindeki grupta % 33.3 oranında fetal kromozom anomalisi saptamışlardır. Bu serideki tüm anomalilerde kromozom anomalisi oranı; 20 haftanın altında %18.3, 20 haftanın üzerinde ise %20.7'dir. Serimizde ise bu oran %14.7'dir.

### KAYNAKLAR

1. Old JM, Ward RHT, Karagözlü F, Peirou M, Modeli B, Weatherall DJ. First-trimester fetal diagnosis for haemoglobinopathies: three cases. *Lancet* 1982; 1413.
2. Ward RHT, Modeli B, Petrou M, Karagözlü F, Doutratos E. Method of sampling chorionic villi in first trimester of pregnancy under guidance of real time ultrasound. *Br Med J* 1983; 288:1542.
3. Simoni G, Brambati B, Danesino G. Efficient direct chromosomal analysis and enzyme determination from chorionic villi samples in the first trimester of pregnancy. *Hum Genet* 1983; 63:349.
4. Smidt-Jensen S, Hahnemann N, Jensen PKA, Therkelsen AJ. Experience with fine needle biopsy in the first trimester. An alternative to amniocentesis. *Clin Genet* 1984; 26:272.
5. Nicolaidis KH, Rodeck CH, Soothill PW, Warren PC. Why confine chorionic villus (placental) biopsy to the first trimester? *Lancet* 1988; 543.
6. Başaran 3, Miny P, Pawlowitzki İH, Horst J, Holzgreve W. Rapid karyotyping for prenatal diagnosis in the second and third trimesters of pregnancy. *Prenat Diagn* 1988; 8:315.
7. Pijpers L, Jahoda MGJ, Reuss A, Wladimiroff JW, Sachs ES. Transabdominal chorionic villus sampling in second and third trimester of pregnancy to determine fetal karyotype. *Br Med J* 1938; 297:822.
8. Holzgreve W, Miny P, Gerlach B, Westendrop A, Ahlert D, Horst J. Benefits of placental biopsies for rapid karyotyping in the second and third trimesters (late chorionic villus sampling) in high risk pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162:1188.
9. Wapner RJ, Jackson LG. Transservikal 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.
10. Jackson LG, Wapner RJ. Authors' reply. *Prenat Diagn* 1985; 5:167.
11. Clark BA, Bissonnette JM, Olson SB, Magenis RE. Pregnancy loss in a small chorionic villus sample series. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:301.
12. Brambati B, Oldrini A, Lanzani A. Transabdominal chorionic villus sampling: A freehand ultrasound guided technique. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:134.
13. Silverman NS, Wapner RJ. Chorionic villus sampling. In: Brock DJH, Rodeck CH, Ferguson-Smith MA, eds. *Prenatal diagnosis and screening*. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1992: 25-38.
14. Copeland KL, Carpenter RJ, Fenolio KR, Led better DH. Integration of the transabdominal technique into an ongoing chorionic villus sampling program. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:301.
15. Hahnemann N, Smidt-Jensen S. Transabdominal Chorionic Villus Sampling. In: *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. Chervenak FA, Isaacson GC, Campbell S. (eds). Little, Brown and Company. Boston/London/Toronto. 1993; pp: 1237-1244.
16. Jackson L. Pregnancy outcome and the need for centralized data collection in chorionic villus sampling. In: *Chorion Villus Sampling*. Lieu DTY, Symonds EM, Golbus MS. (eds). Chapman & Hall, 1987; pp: 175-185,
17. Casner KA, Christopher CR, Dysert GA. Spontaneous fetal loss after demonstration of a live fetus in the first trimester. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 827.
18. Christiaens GCML, Stoutenbeek PH. Spontaneous abortion in proven intact pregnancies. *Lancet* 1984; 571.
19. Gilmore DH, McNay MB. Spontaneous fetal loss rate in early pregnancy. *Lancet* 1985; 107.
20. Wilson RD, Kendrick V, Wittmann BK, McGillvray C. Risks of spontaneous abortion in ultrasonographically normal pregnancies. *Lancet* 1984; 920.
21. Simpson JL, Bombard AT. Chromosomal abnormalities in spontaneous abortion, frequency, pathology, and genetic counseling, in: *Spontaneous abortion*. Edmons K, Bennet MJ (eds). Blackwell, London 1987; 51-76.
22. Jackson L. The chorionic villus sampling newsletter. Philadelphia: Jefferson Medical Collage, 1988; no: 24.
23. Simoni G, Gimelli G ve ark. First trimester fetal karyotyping: one thousand diagnoses. *Hum Genet* 1986; 72: 203.
24. Hogge WA, Schonberg SA, Golbus MS. Chorionic villus sampling: Experience of the first 1000 cases. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 154:1249.

25. Sachs E, Jahoda MGJ, Kleijer WJ, Pijpers L, Galjaard H. Impact of first-trimester chromosome, ONA, and metabolic studies on pregnancies at high genetic risk: Experience with 1000 cases. *Am J Med Genet* 1988; 29: 293.
26. Mlyn P, Başaran S, Pawlowitzki IH, Horst J, Westendorp A, Niedher W, Holzgreve W. Validity of cytogenetic analyses from trophoblast tissue throughout gestation. *Am J Med Genet* 1989; 33:136,
27. Heaton DE, Czepulkowski BH, Horwell DH, Coleman DV. Chromosome analysis of first trimester chorionic villus biopsies prepared by a maceration technique. *Prenat Diagn* 1984; 4: 279.
28. Metaxotou C, Antsaklis A, Panagiotopoulou P, Benetou P, Benetou M, Mavrou A, Matsaniotis N. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities from chorionic biopsy samples: Improved success rate using a modified direct method. *Prenat Diagn* 1987; 7:461.
29. Mikkelsen M, Ayme S. Chromosomal findings in chorionic villi: A collaborative study, in: *Human Genetics*. Vogel F, Sperling K (eds). Springer, Berlin/Heidelberg 1987; pp: 597-606.
30. Jackson L. The chorionic villus sampling newsletter. Philadelphia: Jefferson Medical Collage 1987; no: 23.
31. Simonl G, Sirchia SM. Confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 1994; 14:1185.
32. Halliday J, Lumley J, Bankier A. Karyotype abnormalities in fetuses diagnosed as abnormal on ultrasound before 20 weeks gestational age. *Prenat Diagn* 1994; 14: 689.