

ISUOG Uygulama Rehberi: Doğum öncesi tanı için girişimsel işlemler

Çeviri: Dr Selim BÜYÜKKURT, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi. Adana / Türkiye

Makalenin orijinal adı ve künyesi: ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; 48: 256–268. DOI: 10.1002/uog.15945

Klinik Standartlar Komitesi

Uluslararası Obstetrik ve Jinekolojik Ultrasonografi Derneği (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology [ISUOG]), kadın sağlığında görüntüleme alanında en iyi uygulamalar, eğitim ve araştırmaların yapılmasını destekleyen bir organizasyondur. ISUOG Klinik Standartlar Komitesi (KSK)'nin görevleri arasında sağlık çalışanlarına tanısız görüntüleme alanında üzerinde uzlaşa sağlanmış, Uygulama Rehberleri ve Fikir Birliği Görüşleri hazırlanması bulunur. Bu yayınlar ilan edildikleri tarihte ISUOG tarafından en iyi uygulamayı yansıtmak üzere tasarlanmıştır. ISUOG bu rehberler yayınlandığında doğru bilgilerden oluştuğuna dair azami gayreti göstermiş olsa da, dernek, çalışanları, üyeleri KSK tarafından yayınlanan doğru olmayan veri, fikir ya da görüşlerin sonuçları hakkında hiçbir sorumluluk kabul etmemektedirler. ISUOG'un KSK belgeleri yasal bir zemin oluşturmak üzere tasarlanmamıştır. Zira rehberlere dayandırılan bulgular bireysel durumlardan, yerel protokollerden ve imkanlardan etkilenebilir. Onaylanmış rehberler ISUOG'un izniyle serbest olarak dağıtılabilir (info@isuog.org).

GİRİŞ

Bu belgenin amacı doğum öncesi tanı için fetusa yapılan girişimsel işlemlerin ana

hatlarını tanımlamaktır. Mevcut kaynakların ışığında teknik konular, klinik indikasyonlar, tanı koyabilme yetenekleri ve olası komplikasyonlar değerlendirilmiştir. Çağımızın yoğun bir şekilde hücre dışı serbest DNA (cffDNA) testlerinin etkisine girmesiyle fetusa yapılan girişimsel işlemlerin sayısı belirgin derecede azalmıştır ve bu durumun da klinik uygulama üzerine önemli bir etkisi olmaktadır. Bu rehber uygulayıcıların ne zaman, nasıl ve neden doğum öncesi tanı için girişimsel işlemleri yapacaklarını güncel bilgiler ışığında özetlemektedir. Önerilen derecesi ve yararlanılan kanıtların düzeyi hakkındaki detaylar Ek 1'de verilmiştir.

1. AMNİYOSENTEZ

- Amniyosentez 15+0 haftanın tamamlanmasından sonra yapılmalıdır (**ÖNERİ DERECEİ: A**).
- 20-22 G kalınlığında bir iğne, sürekli olarak ultrasonografi izlemi altında, transabdominal olarak batırılmalıdır (**ÖNERİ DERECEİ: B**).
- İğne girişi sırasında kordonun plasentaya girdiği yerden kaçınılmalıdır. Eğer teknik olarak mümkünse plasentadan da geçilmeden işlem tamamlanmalıdır. Son öneri özellikle Rhesus-negative

kadınlarda dikkate alınması gereken bir konudur (**ÖNERİ DERECE: C**).

- Kanlı amniyos sıvısı örneği ve işlemin az deneyimli kişi tarafından yapılması anneye ait hücrelerin bulaşması tehlikesini artırmaktadır. Bu riskin azaltılması için alınan ilk 2 mL'lik sıvı örneği atılmalıdır (**ÖNERİ DERECE: C**).

Amniyosentez, uterus içindeki amniyos sıvısının transabdominal yolla aspire edilmesi işlemidir. İşlem 1970'ten beri yapılmaktadır¹.

Teknik

20-22 G kalınlığında bir iğne sürekli olarak ultrasonografi izlemi altında, transabdominal yolla batırılır²⁻⁵. İğneyi uterusu sert bir şekilde sokarak amniyos zarında çadırlaşmanın önüne geçilmeye çalışılması önerilir³ (**KANIT DÜZEYİ: 1-**). Küçük hacimli ($n=200$) rastgele seçim yapılmış, kontrollü (randomized controlled trial [RCT]) bir çalışmada 20 G ve 22 G iğne ile yapılan amniyosentezde uterus içine kanama oranları benzer bulunmuştur (4/100 vs 8/100). Ancak geniş iğnede (20 G) örnek alma daha hızlı bitirilmiştir⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Kayıtların geriye dönük incelendiği (retrospektif) bir çalışmada ($n=793$) fetal kayıp oranları benzer bulunmuştur: 20 G (% 1,57); 21 G (% 1,47) ve 22 G (% 1,61)⁷.

Transplasental geçişin etkileri geriye dönük çalışmalarda incelenmiştir. Gerek transplasental, gerekse transamniyotik geçişlerde fetal kayıp oranları benzerdir. Ancak transplasental geçişlerde kan bulaşmış örnek oranı artmıştır⁸⁻¹¹. Konuyla ilgili güncel öneri ise iğne girişinin kordonun plasentaya bağlandığı yerden olmaması gerektiği ve eğer teknik olarak mümkünse plasentadan geçişten kaçınılması şeklindedir (özellikle Rh-negatif kadında)^{2-7,12} (**KANIT DÜZEYİ: 1+**).

İğne amniyos sıvısına ulaştığında içindeki sitile alınıp, indikasyona bağlı olarak 15-30 mL sıvı aspire edilir. İşlemi yapan kişi sıvıyı kendisi aspire edebileceği gibi, yardımcıya ya da bir vakum aleti aracılığıyla da sıvı aspire edilebilir^{3,13}.

Amniyos sıvı örneğinde anneye ait hücre saptanabilir. Eski zamanlara ait bir kaynaktan her iki örnekten birinde % 20'den fazla anneye ait hücre bulunduğu belirtilmektedir. Kanlı

örneklerde bu oran % 50 ve üzeri olarak bulunmuştur¹⁴. Verilerin geriye dönük olarak toplandığı, 150 olgulu bir çalışmada yüksek kontaminasyon ile ilişkili faktörler arasında plasentadan geçiş (% 6 vs % 1), iki kez iğne batırma (% 27,5 vs % 2) ve uygulayıcı deneyimi bulunmuştur¹⁵. Daha yakın zamanda yapılmış, 6332 olgulu bir yayında anneye ait hücre bulaşması çok daha az (% 0,35) bulunmuştur¹⁶. Anneye ait bulaşmanın en aza indirgenmesi için alınan örneğin ilk 2 mL'sinin atılması önerilir¹⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**).

Zamanlama

Erken amniyosentez (< 14+0 hafta) vs gebeliğin orta döneminde amniyosentez (> 15+0 hafta), 1990'larda güvenlik ve tanısal güvenilirlik açısından RCT'lerde ele alınmıştır. Küçük örnekleme ($n=695$) sahip bir çalışmada benzer fetal kayıp (% 7,8 vs % 7,4) ve konjenital anomali (% 2,4 vs % 2,6) oranları bulunmuştur^{18,19}. Daha geniş, çok merkezli RCT'de ($n=4374$) erken amniyosentezin (11+0 ile 12+6 hafta), gebeliğin orta döneminde yapılan amniyosentezle (15+0 ile 16+6 hafta arasında) karşılaştırıldığında belirgin derecede daha fazla fetal kayıpla (% 7,6 vs % 5,9), fetal talipesle (% 1,3 vs % 0,1) ve işlem sonrası amniyos sıvısı kaçağı ile (% 3,5 vs % 1,7) ilişkili olduğu bulunmuştur^{20,21}. Bu durum ilk üçayda ekstraembriyonik çölemin varlığı ya da amniyotik boşlukta az miktarda amniyos sıvısının olmasıyla ilişkili olabilir. Bu bulguların ışığında, bilimsel ve mesleki kurumlar amniyosentezin 15+0 hafta ya da daha ileri bir zamanda yapılmasını önermektedirler^{2,17,22} (**KANIT DÜZEYİ: 1+**).

Laboratuvar

Amniyosit kültüründe üreme elde edilememesi % 0,1 olarak bildirilir. Kanlı amniyos örneği ve ileri gebelik haftasında örnek alınması kültür kaybı tehlikesini artırır¹⁷. Amniyos hücrelerinde mozaizm % 0,25 oranında görülür¹⁷. Bu hastalara genetik danışmanlık verilmesi önerilir. Eldeki sonuca göre fetustan kan örneği (FKÖ) alınarak gerçek fetal mozaizm varlığı araştırılır¹⁷. Gebelik haftası ilerledikçe kültür kaybı tehlikesi de artar. Olguların geriye dönük olarak incelendiği bir çalışmada 28 haftanın ötesinde

kültür kaybı oranı % 9,7 olarak bulunmuştur²³ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

Komplikasyonlar

- Amniyosenteze bağlı fetal kayıp oranı, kontrol gruplarına göre % 0,1 ile % 1 arasında değişmektedir. Son yayınlarda daha çok alt sınıra yakın oranlar saptanmaktadır (**ÖNERİ DERECESİ: B**).
- Amniyosentez sonrası zarların yırtılması % 1-2 oranında görülür. Ancak bunların prognozu zarların kendiliğinden erken yırtılmasına (preterm prelabor rupture of the membranes [PPROM]) göre daha iyidir (**ÖNERİ DERECESİ: B**).
- Fetusun yaralanması ve anneye ait ağır komplikasyonlar nadiren görülür (**ÖNERİ DERECESİ: D**).
- Deneyim ve işleme yatkınlık amniyosenteze bağlı fetal kayıp oranlarını azaltabilir. İğnenin çok batırılması, kanlı örnek ve fetusta anomali olması kayıp riskini artırabilir. Diğer risklerin etkisi daha az öneme sahiptir (**ÖNERİ DERECESİ: C**).

Fetal kayıp

Amniyosentez sonrası fetal kayıpla ilgili verilerin büyük kısmı gözlemsel çalışmalara dayanır. Yapılmış tek RCT çalışma, 1986 yılında Danimarka'dan çıkmıştır. 4606, düşük riskli gebe amniyosentez ya da gözlem grubuna rastgele alınmıştır. Fetal kayıp oranı amniyosentez grubunda % 1,7; kontrol grubunda % 0,7 olarak bulunmuş ve işleme bağlı net risk % 1 olarak bildirilmiştir¹² (**KANIT DÜZEYİ: 1+**). Düşük ya da yüksek risk grubundan hastalarla yapılan birçok gözlemsel çalışmada ve meta-analizlerde amniyosenteze bağlı düşük riski % 0,11 (% 95 CI, % -0,04-0,26) olarak bildirilmiştir²⁴ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). 2016 yılında Danimarka'dan çıkmış bir derlemede 147.987 invazif işleme ait veri incelenmiştir. İlk 28 günde düşük riski % 0,56 ve ilk 42 günde ölü doğum riski % 0,09 olarak bulunmuştur²⁵ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

Amnios sıvı kaçağı

Amniyosenteze bağlı amnios sıvı kaçağı riski 24. haftaya kadar artar. Bu riskin gerçekleşme olasılığı % 1-2 arasında belirtilmektedir^{17,19,26}. Diğer taraftan amniyosentez sonrası zarlardaki kaçağın kendiliğinden durması sık görülen bir durumdur. Aynı haftada kendiliğinden zarların yırtılması ile karşılaştırıldığında, perinatal kayıp oranı oldukça derecede azdır²⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

Koriyoamniyonit

Genetik amniyosentez sonrası koriyoamniyonit ve uterus infeksiyonu düşüktür (% 0,1)¹⁷.

İğne ile yaralanma

Fetusa iğnenin temasıyla yaralanma meydana gelmesi oldukça nadir bir durumdur¹⁷. Eski zamanlarda, özellikle işlem ultrasonografi eşliğinde yapılmadığında yaralanma olguları bildirilmiştir. Bunlara arasında göz yaralanması²⁸, cilt yaralanması (ciltte çöküntü ya da yara izi)^{29,30}, tendon yaralanması²⁹, fetusun damarlarında travma³¹ ve beyin hasarı (pensefali dahil)^{32,33} bulunmaktadır (**KANIT DÜZEYİ: 3**).

Anneye ait komplikasyonlar

Amniyosentez ile ilişkili ağır komplikasyonlar arasında sepsis, hatta ölüm bile bildirilmiş olsa da bunlar oldukça nadir durumlardır³⁴⁻³⁸. Bu olayların altında yatan neden bağırsağa iğne batması olabilir. Dahası ultrasonografi jeline ve probda mikroorganizma kolonizasyonu olabilir ve bu durum da anne açısından infeksiyon riski doğurabilir² (**KANIT DÜZEYİ: 3**).

Komplikasyonlar için risk faktörleri

Yılda 100'den fazla işlem yapanlarda daha düşük fetal kayıp oranı bilirlmiştir² (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Çoklu iğne batırılması (3 ya da daha fazla) fetal kayıp riskini artırmaktadır. Eğer ikiden daha fazla iğne batırılması gerekecekse işleme 24 saat ara verdikten sonra devam edilmesi önerilir^{3,22}.

Fetusta yapısal anomali olması düşük açısından riski artıran bir durumdur ve bunlara amniyosentez yapılmasıyla risk daha da artmaktadır²². Kanlı ya da bozuk renkli (Ör: Kahverengi) sıvı gelmesi, amnios sıvısı içine olmuş kanamayı gösterebilir ve işlem sonrası

kayıp açısından daha yüksek riskin habercisi olarak kabul edilir. Bu durum altta yatan plasenta hastalığı nedeniyle amniyos içine kanamayla ilişkili olabilir^{22,39} (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Uzmanlara göre fetal kayıp oranı 100 ardışık amniyosentezde dörtten fazla olursa durum değerlendirmesi yapılmasında yarar vardır^{2,40} (**KANIT DÜZEYİ: 2+**).

Amniyosentez sonrası fetal kayıpla ilişkilendirilen birçok risk faktörü öne sürülmüş olsa da, aralarındaki ilişki tam olarak kanıtlanamamıştır. Bu grup içindeki olası risk faktörleri arasında^{22,41,42} myomlar, Müller kanal anomalileri, koriyoamniyotik ayrışma, retrokoriyal hematoma, işlem sırasında ya da öncesinde kanama olması, annenin vücut kütle indeksinin > 40 kg/m² olması, multiparite (> 3 doğum), bariz vajinal infeksiyon ve üç ya da daha fazla düşük öyküsü bulunur (**KANIT DÜZEYİ: 2+/2-**).

2. KORİYONİK VİLLUS ÖRNEKLEMESİ (CVS)

- CVS 10+0 haftadan sonra yapılmalıdır (**ÖNERİ DERECESİ: A**).
- Uygulayıcının deneyimi, tercihi ve plasentanın yerleşimine göre transabdominal ya da transservikal CVS olarak yapılabilir.
- CVS sonrası fetal kayıp oranını irdeleyen hiçbir RCT bulunmamaktadır. Ancak gözlemsel çalışmalarda bunun % 0,2 ile 2 gibi düşük bir oran olduğu belirtilmektedir (**ÖNERİ DERECESİ: B**).
- CVS sonrası düşük riskinin deneyimle ters ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tekrarlayan iğne girişleri ve işlemin 10. haftadan önce yapılması fetal kayıp riskini artırmaktadır (**ÖNERİ DERECESİ: B**).

CVS plasentadan trofoblastik hücrelerin toplanması işlemidir. İlk olarak 1970'lerin ortasında Çin'de yapılmıştır⁴³ ve 1980'lerin başında klinik uygulamaya girmiştir⁴⁴.

Teknik

Sürekli ultrasonografi izlemi altında iğne plasentaya batırılır. İşlem sıklıkla ya serbest el

teknigi ya da biyopsi adaptörüyle yapılır. Bu konuda güvenlik ve etkinlik verisi eksik olduğundan, tercih uygulayıcının deneyim ve seçimine bırakılmalıdır^{2,45}.

Plasentaya transabdominal ya da transservikal yolla erişilebilir. 3873 tekil gebelikten oluşan bir RCT'de (gebelik haftası 7-12 arasındadır, ancak çoğu > 10 haftadadır) her iki yöntemde de fetal kayıp oranı (% 2,3 vs % 2,5) ve başarılı örnekleme oranı (% 95 vs % 94) benzer bulunmuştur⁴⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 1+**).

Transabdominal yol. Transabdominal CVS için lokal anestezi uygulanabilir² (**KANIT DÜZEYİ: 4**). 17-20 G kalınlığında bir iğne ya da dıştaki 17/19 G, içteki 19/20 G kalınlığında iki iğne kullanılabilir⁴⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 1-**). İğne plasentanın içinde hedeflenen yere ulaştığında bir ile 10 arasında ileri geri hareketi yapılır. Vakum sayesinde doku örnekleri ya bir asistan tarafından ya da bir vakum adaptörü ile aspire edilir^{3,45,48}.

Transservikal yol. Biyopsi forsepsi transvajinal olarak serviksten içeri sokulur ve trofoblastik dokuya ulaşılır. Bir diğer yol da plastik veya metal sitile ile birlikte bağlı olduğu injektörün negatif basınç ürettiği kateterdir³. 200 hastalık bir RCT'de 10+0 ile 12+6 hafta arasında biyopsi forsepsi veya kateter tekniği ile CVS yapılmış ve plasentada travma ile biyopsinin etkinliği açısından belirgin derecede fark bulunmuştur (**KANIT DÜZEYİ: 1-**). Ancak ilk yöntem hem hastalar, hem de uygulayıcılar tarafından tercih edilmiştir⁴⁹.

Geçerli sonuç elde edebilmek için her örnekte en az 5 mg villus olmalıdır³. Yeteri miktarda villus elde edilip edilmediğine ise göz değerlendirmesiyle karar verilir. İşlemlerin % 2,5-4,8'inde eksik örnekleme bildirilmektedir.

Zamanlama

Fetal kayıp ve komplikasyon riski yüksek olduğundan, CVS 10+0'dan önce yapılmamalıdır^{2,17}. 1990'ların başında yapılmış bir yayında 10. haftadan önce CVS yapılanlarda, toplumun geneliyle karşılaştırıldığında daha fazla bacak redüksiyonu ve oromandibular hipoplazi saptanmıştır. Bu birlikteliğin nedensellik ilişkisini açıklayabilecek, yeterli güçte kanıt bulunamamıştır. Ancak hem mandibula, hem

de bacaklar 10 haftanın öncesinde meydana gelecek damar hasarına en duyarlı gibi görünmektedir^{3,50,51} (**KANIT DÜZEYİ: 3**).

Laboratuvar

En az 5 mg doku elde edilmişse sitotrofoblast kültürünün başarısız olması % 0,5'ten az olarak bildirilmiştir⁴⁹. Bunların bazılarında annenin desidua hücreleri bulaşmış olabilir. Bu olumsuzluğun etkisini azaltmak için annenin desidua hücreleri ve kan, mikroskop altında uzaklaştırılabilir⁵² (**KANIT DÜZEYİ: 2-**). İşlemlerin % 1'inde plasenta hücre mozaisizmi görülebilir¹⁷. Bu olgularda genetik danışmanlık önerilmelidir. Gerçek fetal mozaisizm ile plasentaya sınırlı mozaisizmin ayırımını yapmak için amniyosentez gerekebilir¹⁷.

Komplikasyonlar

Fetal kayıp

CVS yapılmasıyla testin yapılmaması arasında işleme bağlı riski değerlendiren RCT yoktur. Bu nedenle işleme bağlı kayıpla ilgili veri retrospektif kohort çalışmalarına dayanmaktadır.

CVS olan kadınlarda kontrol ile karşılaştırıldığında fetal kayıp oranında ilave olarak % 0,2 ile % 2 arasında artış beklenmektedir^{2,24}. Bu risk deneyimli merkezlerde daha azdır ve deneyim arttıkça daha da azalarak 1/150 ile 1/500'e iner^{2,53}. Danimarka'ya ait hasta kayıtlarında 31355 hastanın verisi incelenmiştir. CVS sonrası fetal kayıp oranı % 1,9 olarak bildirilmiştir (vs amniyosentezde % 1,4). Merkezin yıllık işlem sayısı ile düşük oranı arasında ters ilişki bulunmuştur. Yılda 1500'den az işlem yapılan birimlerdeki düşük oranı, 1500'den fazla işlem yapılanlardakine oranla % 40 daha fazla bulunmuştur⁴⁰ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). Aynı veritabanının 2016 yılında yeniden ele alınmasıyla CVS'in fetal kayıp üzerine bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (CVS'ten sonraki 21 gün içinde düşük tehlikesi % 0,21)²⁵ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Bu sonuç, CVS yapılan 5243 hasta ile 4917 kontrolün düşük oranları açısından karşılaştırıldığı (% 2,7 vs % 3,3), verilerin geriye dönük olarak toplandığı, geniş sayılı çalışmalarıyla da uyum içindedir⁵⁴. Yakın zamanda yapılan bir meta-analizde de, CVS yapılanlarla yapılmayanlar arasında fetal kayıp oranları açısından fark olmadığı

gösterilmiştir (< 24 haftada toplam risk % 0,22'dir (% 95 CI, % -0,71-1,16))²⁴. Bu sonuç Danimarka verisiyle uyumludur²⁵ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

Verilerin geriye dönük olarak toplandığı, 1251 işlemi içeren bir çalışmada, transservikal CVS sonrası fetal kayıp oranı % 2,5 olarak bildirilmiştir⁵⁵. Transservikal ve transabdominal CVS'in karşılaştırıldığı geniş bir RCT'de de benzer düşük oranları bulunmuştur (% 2,5 vs % 2,3)⁴⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 1+**). Transabdominal CVS ile ikinci üçay amniyosentezinin karşılaştırıldığı, hasta seçiminin rastgele yapıldığı bir çalışmada toplam gebelik kaybı oranları arasında fark bulunmamıştır (% 6,3 vs % 7; göreceli risk (RR), 0,90 (% 95 CI, % 0,66-1,23))⁵⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 1-**). Transservikal CVS ile ikinci üçayda yapılan amniyosentezi karşılaştıran, hasta seçiminin rastgele yapıldığı, 4 çalışmanın meta-analizi ise transservikal CVS'in daha fazla gebelik kaybı (göreceli risk (RR), 1,40 (% 95 CI, % 1,09-1,81)) ve düşük (göreceli risk (RR), 1,50 (% 95 CI, % 1,07-2,11)) ile ilişkili olduğunu göstermektedir⁵⁷.

Vajinal kanama

Olguların % 10'unda vajinal kanama olduğu bildirilmektedir^{52,53}. Transservikal işlem sonrası daha fazla (olguların yaklaşık % 30'u) görülmektedir⁵² (**KANIT DÜZEYİ: 2-**).

Beklenmedik komplikasyonlar

CVS sonrası amniyos sıvı kaçağı beklenmedik derecede azdır ve < % 0,5 olarak bildirilir⁵² (**KANIT DÜZEYİ: 2-**). Bu durumda gebelik kayıp oranı ise belirsizdir. CVS sonrası koriyoamniyonit ve uterus infeksiyonu ise oldukça nadirdir (1-2/3000)⁵² (**KANIT DÜZEYİ: 2-**). CVS sonrası septik şok ya da anne ölümü bildirilmemiştir.

Preeklampsi ve gelişme geriliği ile ilişkisi

Bazı yayınlara göre CVS ile gebeliğin ilerleyen haftalarında preeklampsi gelişimi arasında bağlantı vardır. Olasılıkla plasentanın hasar görmesiyle ilişkilendirilen bu durum, diğer çalışmalarda ve meta-analizlerde gösterilememiştir⁵⁸ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Benzer şekilde bir olgu-kontrol çalışmasında da CVS ile fetusta gelişme geriliği arasında bağlantı bulunamamıştır. Regresyon analizine

göre CVS yapılanlarda daha fazla preeklampsi görülmesi ise anne ve fetusa ait nedenlerle ilişkilendirilmiştir (Ör: Gebelikle ilişkili plazma protein-A (PAPP-A) düzeyinin düşük olması ve A. uterina'da direnç artışı)⁵⁹ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**).

Komplikasyonlar için risk faktörleri

Yılda 100 hastadan daha fazla girişim yapılırsa daha az fetal kayıp oranları bildirilmiştir². Uzmanlara göre fetal kayıp oranı 100 ardışık CVS'te sekizden fazla olursa ve örnek almada başarısızlık beşten fazla olursa durum değerlendirmesi yapılmasında yarar vardır².

Verilerin geriye dönük olarak toplandığı, geniş bir seride gebenin Afrikalı-Amerikalı kökene sahip olması, en az 2 kez aspirasyon yapılması ya da iğne batırılması, işlem sırasında aşırı kanama olması, anne yaşının 25'ten küçük olması ve gebelik yaşının < 10 hafta olması CVS sonrası düşük ile ilişkili olarak bulunmuştur⁵⁴ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Fetusta yapısal anomali olması ve ense saydamlığının (NT) artması halinde zaten düşük riski artırmış olarak beklenir². CVS sonrası bu risk daha da artmaktadır. Anne serumunda PAPP-A değerlerinin azalmış olmasının da CVS sonrası fetal kayba neden olması beklenir. Bu durum düşük PAPP-A ile plasenta hastalıkları arasındaki ilişkiyle de bağlantılı olabilir⁶⁰ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

CVS sonrası fetal kayıpla ilişkili olabileceği düşünülen birçok faktör olsa da, bunların arasındaki ilişki kesin olarak kanıtlanmamıştır^{3,22}. Bu grupta myomlar, ileri anne yaşı, uterus anomalileri, koriyoamniyotik ayrışma, retrokoriyal kanama, daha önceden ya da işlem sırasında kanama olması, retrovert uterus ve işlem sonrası inatçı bradikadi bulunur (**KANIT DÜZEYİ: 2-**).

3. FETUSTAN KAN ÖRNEĞİ (FKÖ) ALINMASI

- FKÖ transabdominal yolla, 18+0 haftadan sonra, 20-22 G kalınlığında iğneyle ve ultrasonografi rehberliğinde yapılır.
- FKÖ alınmasının en sık yapılma nedenleri amniyosentez sonrası kromozomlarda mozaizm olması ve

fetusun kan hastalıkları açısından değerlendirilmesidir.

- FKÖ sonrası fetal kayıpla ilişkili faktörler arasında yapısal bozukluklar (hidrops dahil), fetusta gelişme geriliği ve olasılıkla gebelik yaşının < 24 hafta olması bulunur (**ÖNERİ DERECE: B**).

Umbilikal venden FKÖ alınması için çeşitli yollar tanımlanmıştır. Bunlar arasında kordosentez (kordonun plasentaya giriş yeri ya da serbest halkadan) ve damarın fetusun karaciğerinin içindeki kısımdan örnek alınması bulunur. Kordosentez terimi, ultrasonografi rehberliğinde göbek kordonuna (umbilikal vene) ulaşılmasıdır. Bu kan örneği alınması ve tedavi amacıyla kan veya ilaç verilmesini içerir. FKÖ alınmasıyla ilgili ilk seri 1987 yılında yayınlanmıştır⁶¹. FKÖ, 18+0 gebelik haftası tamamlandıktan sonra yapılmalıdır, zira daha önce yapıldığında fetal kayıp oranları artar⁶².

Teknik

20-22 G kalınlığındaki iğneyle ultrasonografi rehberliğinde batına girilir ve umbilikal vene ulaşılır. Sıklıkla serbest el tekniği kullanılır, ancak bazıları iğne yönlendirici aletleri de seçmektedir. Eğer plasenta ön duvardaysa, kordonun plasentaya giriş yerine ulaşılması önerilir. Eğer plasenta arka duvardaysa kordonun serbest halkasına ya da umbilikal venin batın içindeki kısmına ulaşarak örnekleme yapılır⁶² (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

İğnenin ucunun hedeflenen yere ulaşmasının ardından iğneden izotonik verilerek konum doğrulanır. Bu sırada umbilikal arterlerde sakınılmaya dikkat edilmelidir. İnjektörün içine kan gelene kadar bir yardımcı ya da işlemi yapan kişi tarafından negatif basınç uygulanır. Elde edilen kanın anne ya da fetus kaynaklı olup olmadığının anlaşılması için ya otomatik kan sayımı cihazıyla ya da mikroskopla ortalama hücre hacmi (MCV: Mean corpuscular volume) veya hızlı asitleştirme testi (Ör: Kleihauer Betke ya da Apt) yapılabilir⁶².

Kordona ulaşmakta zorluk varsa veya kordonun plasentaya girdiği yerden örnek alınamıyorsa alternatif olarak umbilikal venin karaciğer içindeki kısmı kullanılabilir⁶³. FKÖ'nin damarın karaciğer içindeki kısmından yapılmasının ilave yararları da vardır. Bunlar

kordon komplikasyonlarının, fetusun kan kaybının ve feto-maternal kanamanın daha az olması ile kanın anne kaynaklı olmadığından emin olunmasıdır.

Fetal kayıp

FKÖ sonrasında fetal kayıp oranı % 1-2 arasındadır.⁶⁴⁻⁶⁶. Verilerin geriye dönük olarak toplandığı bir çalışmada 1821 kadına başarıyla FKÖ uygulanmıştır. İşlem sonrası kayıp % 3,2 vs eşleştirilmiş kontrol grubundaysa % 1,8 bulunmuştur. Buna göre net kayıp oranı % 1,4'tür⁶⁴ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

FKÖ sonrası fetal kayıpla ilişkili faktörler arasında fetusta anomali varlığı, gelişme geriliği ve gebelik haftasının < 24 olması bulunur. Az sayıda hastayla yapılmış, verilerin geriye dönük olarak toplandığı bir çalışmada fetusta yapısal anomali varlığında kayıp oranı % 14 (4/29), hidrops varlığında % 25 (9/36) iken; normal görünümlü fetuslarda % 1'dir (1/76)⁶⁵ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). Yine verilerin geriye dönük olarak toplandığı, benzer ama daha geniş (n=1878) bir seride fetal kayıp oranı gelişme geriliklerinde % 8,9; yapısal anomalisi olanlarda % 13,1 ve normal ultrasonografi bulguları olanlarda % 1 olarak bulunmuştur⁶⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). Dahası verilerin geriye dönük olarak toplandığı yine geniş bir seride, FKÖ'nin 24. haftadan önce yapılması halinde fetal kaybın daha fazla olduğu bulunmuştur (% 2,7 vs % 1,9)⁶⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

İşlem sadece deneyimli kişiler tarafından yapılmalıdır. Konuyla ilgili özgün veri olmamasına rağmen komplikasyon ve örnek alamama durumunun deneyimle ters orantılı olması beklenir.

4. DOĞUM ÖNCESİ TANI İÇİN GİRİŞİMSSEL İŞLEMLERE UYGUNLUK

- Her girişimsel işlemin öncesinde detaylı bilgilendirme yapılmalıdır. Bu sırada işlemde beklenen yararlar, riskler ve testin teknik özellikleri hakkında bilgi verilmelidir.
- Günümüzde doğum öncesi girişimsel testlerin yapılması için geçerli olan durumlar kromozom bozukluğu, katılsal metabolik ya da genetik

hastalıklar ve bazı perinatal enfeksiyonlar açısından artmış risktir.

Doğum öncesi girişimsel işlem yapılmadan çiftin bilgilendirilmesi gerekir. Bilgilendirme kadın hastalıkları ve doğum uzmanı, perinatoloji uzmanı, tıbbi genetik uzmanı ya da bu konuda eğitimli bir ebe tarafından yapılabilir (**KANIT DÜZEYİ: 4**). Aşağıdaki konular hastayla paylaşılmalı ve üzerine konuşulmalıdır²: Tarama ve doğum öncesi girişimsel tanının yarar ve riskleri^{17,22}; amniyosentez ve CVS'in sonuç elde etme, komplikasyonlar ve zamanlama açısından farkları ile anormal sonuç halinde gebeliğin sonlandırılma yöntemi²²; işleme bağlı ulusal ve bölgesel düzeyde tahmini gebelik kaybı oranları; yapılan laboratuvar testiyle ilişkili elde edilecek sonucun uygunluk ve kısıtlılıkları, testin belirsiz çıkma olasılığı ve testin raporlanma zamanı; sonucu bildirme yöntemi; test sonrası dikkat edilmesi istenecek tıbbi öneriler; Rhesus negatif (-) ve immünize olmayan kadınlarda işlem sonrası anti-D ile pasif bağışıklama gereksinimi^{2,22}. Ayrıntılı bilgilendirmenin ardından hastadan yazılı onam alınmalıdır².

Amniyosentez ve CVS için indikasyonlar

Aşağıdakiler doğum öncesi girişimsel tanı yöntemlerinden hem amniyosentez, hem de CVS için geçerli nedenler olarak kabul edilmektedirler: artmış fetal anöploidi riski, fetusta bilinen bir genetik ya da biyokimyasal hastalık açısından risk varlığı, anneden fetusa geçebilecek bir enfeksiyon hastalığı ve bazı nadir durumlarda anne isteğidir.

Artmış fetal anöploidi riski (KANIT DÜZEYİ: 4)

Artmış risk algısının kaynağı tarama testi (ilk üçay kombine testi, cffDNA test/girişimsel olmayan doğum öncesi test (non-invazive prenatal test [NIPT]), ikinci üçay biyokimya testi (üçlü ya da dördü test)); anormal ultrasonografi bulguları (kromozom anormallikleriyle sıklıkla ilişkili yapısal bozukluklar); geçmiş gebeliklere ait öykü (daha önceki gebeliklerde anöploidi varlığı) veya aile öyküsüdür (ailede dengeli kromozom translokasyonu ya da inversiyonu taşıyıcılığı, anöploidi ya da mozaik anöploidi)¹⁷.

Tek başına ileri anne yaşı (> 35 yaş) girişimsel test nedeni olarak kabul edilmemelidir. Ancak yine bazı ülkelerde hâlâ girişimsel test nedeni olarak görülmektedir^{4,17}.

Tek başına üremeye yardımcı tekniklerle gebelik edilmesi de girişimsel test nedeni olarak kabul edilmemelidir. Ancak oligospermi nedeniyle sitoplazma içine sperm injeksiyonu (intrasisitoplazmik sperm injeksiyonu [ICSI]) ile elde edilen gebeliklerde sperm kaynaklı infertilite varlığının erkek çocuğa aktarılacak kromozom anomalisi hakkında aileye bilgi verilmelidir.

*Fetusta bilinen bir genetik ya da biyokimyasal hastalık açısından risk varlığı*¹⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 4**)

Artmış riskin kaynağı ailede mutasyonu bilinen bir genetik hastalık varlığı veya biyokimyasal bozukluk, X kromozomu ile aktarılan bir hastalığı taşıyan annenin erkek bebeği ve hem anne, hem de babanın otozomal çekinik aktarılan hastalık taşıyıcılığı olabilir.

*Anneden fetusa geçebilecek bir enfeksiyon hastalığı*¹⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 4**)

Annede toksoplazma, sitomegalovirüs ya da rubella açısından birincil enfeksiyon veya serokonversiyon durumunda doğum öncesi girişimsel test ile enfeksiyonun fetusa geçişi ya da bu durumun dışlanması gerekebilir.

Anne isteği (KANIT DÜZEYİ: 4)

Tek başına annenin isteği, doğum öncesi girişimsel tanı işlemi için bir neden değildir. Ancak ailenin ani gelişen kaygısının geniş kapsamlı bilgilendirilmeye rağmen giderilememesi gibi bazı özel durumlarda perinatoloji uzmanı işlemin yapılmasına izin verebilir.

FKÖ için indikasyonlar (KANIT DÜZEYİ: 4)

FKÖ için en sık indikasyonlar amniyosentez sonrası kromozom mozaizmi ve fetusun kan tablosunun değerlendirilmesidir (fetusun anemi açısından incelenmesi veya trombosit/lökosit sayımının yapılması)^{17,62}.

Günlük uygulama içinde aşağıda sayılan nedenler ise oldukça nadirdir ve bu hallerde yöntem sıklıkla CVS ya da amniyosentez yapılmasına kaymıştır^{17,62}: tam karyotipleme, kan grubu, trombosit antijeninin belirlenmesi,

genetik test, enfeksiyon, plazma ya da serum çalışmaları (Ör: Metabolitler, hormonlar).

5. İŞLEM ÖNCESİ VE SONRASI KONTROL LİSTESİ

- Doğum öncesi girişimsel işlem öncesinde annenin Rhesus durumu ve alloantikör varlığı kontrol edilmelidir. Duyarlanmamış kadınlara işlemden sonraki ilk 72 saat içinde profilaktik anti-D immunoglobulin yapılmalıdır. Eğer bebeğin babası olarak bilinen kişi Rhesus negatifse anti-D uygulamasına gerek yoktur.
- Kan yoluyla bulaşabilecek HBV, HCV ve HIV gibi enfeksiyonların taranması önerilmez.
- Girişimsel işlem öncesi antibiyotik profilaksisi önerilmez.
- Girişimsel işlem sırasında asepsisin ana kurallarına uyulmalıdır.
- Hastanın takibini yapan sağlık çalışanına detaylı bir rapor hazırlanmalıdır.

Anne kan grubu ve Rhesus profilaksisi (KANIT DÜZEYİ: 2+)

Tüm güncel rehberler, girişimsel işlem öncesinde annenin Rhesus durumunun ve alloantikör varlığının araştırılmasını önermektedir⁶⁸. Duyarlanmamış ve eşi Rhesus-pozitif olan tüm kadınlara, girişimsel işlem sonrası Rhesus profilaksisi önerilir. Bu durumun istisnası, anne serumundan yapılacak cffDNA ile fetusun Rhesus negatif olduğunun gösterilmiş olmasıdır. Sıklıkla hazır injektördeki, sabit miktardaki anti-D antikorunun kas içine yapılması yeterlidir⁶⁸. Verilerin ileriye dönük olarak toplandığı 361 hastalık bir çalışmada Rhesus negatif kadınlara amniyosentez sonrası anti-D profilaksisi yapılmamıştır. Hastaların beşinde (% 1,4) anti-D antikor pozitifleşmiştir ve bu durumun bebekler üzerine etkisi görülmemiştir⁶⁹. Bir başka çalışmada 115 kadının % 3,4'ünde antikor geliştiği görülmüştür. Söz konusu dört bebekten birine iki kez değişim şeklinde transfüzyon gerekmiştir. Ancak bu çocuğun da 2 yaşının sonunda gelişimsel olarak normal olduğu bildirilmiştir⁷⁰. Sonuç olarak

amniyosentez sonrası anti-Rhesus profilaksisi 1970'lerin sonundan beri önerilmektedir⁷¹. Anti-D immünooglobulin alan 944 Rhesus negatif kadının incelendiği bir çalışmada, hastaların hiçbirinde duyarlanmanın olmadığı saptanmıştır⁷².

Kan yoluyla bulaşan virüsler açısından annenin taranması

Girişimsel test sırasında fetusa virüs bulaşması ihmal edilebilecek bir durumdur. Büyük olasılıkla bu tehlike yüksek virüs yükünün olduğu gebelere sınırlıdır⁷³.

Antibiyotik profilaksisi

Amniyosentez öncesi profilaktik antibiyotik (azitromisin) kullanımını ele alan sadece bir RCT vardır ($n=34923$). Azitromisin grubunda ($n=21219$) işleme bağlı kayıp (% 0,03) ve PPRM (% 0,06) açısından daha düşük oranlar bildirilmiştir. Hiçbir tedavinin uygulanmadığı grupta ($n=12529$) ise kayıp (% 0,28) ve PPRM (% 1,12) olarak bildirilmiştir⁷⁴ (**KANIT DÜZEYİ: 1-**). Bu çalışmanın yayınlanması bazı bilimsel ve hukuki⁷⁵⁻⁷⁷ ayrışmaları tetiklemiş olsa da sonuçlar dikkatle incelenmelidir. Daha küçük hacimli ve verilerin geriye dönük olarak toplandığı bir çalışmada ($n=1744$) antibiyotik profilaksisi alan (amoksisilin/klavulanik asit veya azitromisin) (% 1,3) ya da almayan (% 1,2) kadınlar arasında gebelik kaybı açısından fark bulunmamıştır⁷⁸ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). Girişimsel işlem öncesinde antibiyotik profilaksisinin etkisini değerlendiren, yüksek kaliteli veri eksikliği vardır⁷⁹. Bu nedenle bilimsel kuruluşlar tarafından kullanımı teşvik edilmemektedir.

İşlem öncesi ve sonrasında ultrasonografi (KANIT DÜZEYİ: 4)

Hastayı girişimsel işleme almadan önce ultrasonografi ile kontrol edilmesi gerekenler şunlardır: Fetus sayısı ve canlılığı, plasentanın yeri, amniyos sıvısı hacmi, gebelik yaşı³. Girişimsel işlem sonrası sıklıkla ultrasonografi yardımıyla kontrol edilenler ise şunlardır: Fetusun kalp atımı, plasentada hematoma varlığı ve amniyos sıvı hacmi. İşlem sonrası kontrol zamanı uygulama farklılıkları içerebilir. Bazı kliniklerde hemen, bazılarında ise birkaç gün sonra yapılır²².

Asepsis (KANIT DÜZEYİ: 4)

Fetomaternal infeksiyon riskini azaltmak için girişimsel işlem sırasında asepsisin ana ilkeleri sağlanmalıdır. İşlem sırasında üzerine steril eldivenin, gazlı bezlerin, forseps ve iğnelerin konulacağı bir masa kullanılması önerilir³. Transabdominal CVS, amniyosentez ya da FKÖ öncesinde bir antiseptik solüsyonla (klorheksidin ya da iodin) batin cildi temizlenir, ardından da steril örtü ile örtülür. Probun steril kılıf içine alınması da sıklıkla kabul gören bir uygulamadır. Bunun alternatifi ise proba dezenfeksiyon işlemi uygulanmasıdır. Bakteriyel kontaminasyondan kaçınmak için ayrı bir steril jel kullanımı kuvvetle önerilmektedir. Transservikal CVS öncesinde ise steril spekulum takılır ve hem serviks, hem de vajina duvarları antiseptik solüsyonla temizlenir^{2,3,4}.

Bölgesel anestezi

Yakın zamanda yayınlanan bir Cochrane meta-analizinde amniyosentez sırasında analjezi için farklı yöntemlerin kullanıldığı 5 RCT değerlendirilmiştir. CVS için ise RCT bulunmamaktadır. Sonuçta amniyosentez sırasındaki ağrının hafif olduğu ve analjezi kullanılmasını destekleyecek kanıt olmadığı belirtilmiştir⁸⁰ (**KANIT DÜZEYİ: 1+**). Transabdominal CVS öncesinde bölgesel anestezi kullanılarak, kalın iğnenin getireceği rahatsızlık hissi azaltılabilir^{2,3,80}. Birleşik Krallık'ta yakın zamanda yapılan bir ankette, doktorların % 89'unun CVS sırasında bölgesel anestezi yaptığı bulunmuştur⁴⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 3**). FKÖ öncesinde bölgesel anestezi yaparak, annenin işlem sırasında hareket etme tehlikesi azaltılabilir⁶². Transservikal CVS öncesinde bölgesel anestezi yapılması hakkında ise bir veri bulunmamaktadır.

Raporlama (KANIT DÜZEYİ: 4)

İşlemi ayrıntılarıyla anlatan bir rapor hastaya ve doktoruna verilmek üzere hazırlanmalıdır. Bu raporda bulunması gerekenler şunlardır: Girişimsel tanı işleminin neden yapıldığı², işlem öncesi ultrasonografi bulguları², işlemin anlatımı, kullanılan alet, iğne giriş yeri, iğne giriş sayısı, alınan örnek miktarı, amniyosentez olgularında alınan sıvının niteliği, fetusun canlılığı, işlem sonrası plasentanın görünümü ve amniyos sıvı hacmi², Rhesus durumu ve

proflaksisi², istenen laboratuvar testleri (konvansiyonel G bantlama karyotip analizi ve/veya kantitatif fluoeresans polimeraz zincir reaksiyonu [QF-PCR]/mikrodizi (microarray) ile birlikte ya da tek başına fluoeresans *in situ* hibridizasyonu [FISH])².

İşlem sonrası öneriler (KANIT DÜZEYİ: 4)

Klinik yararı olduğuna dair kanıt olmadığından, bedensel hareketliliğin 12-24 saatliğine kısıtlanması tercihe bağlıdır. Her hastaya rutin kullanılmak üzere bir ilaç tedavisi önerilmemektedir. Ancak karın rahatsızlığı yakınması belirgin olanlarda, işlemin hemen ardından parasetamol (asetaminofen) kullanımı düşünülebilir³. Amniyosentez ya da CVS sonrasında progesteron ya da terbutalin gibi tokolitik ilaçların belirli bir klinik sonuç açısından kesin yararı olduğu gösterilememiştir⁷⁹. Sadece anormal sonuçlar sonrasında genetik konsültasyonu önerilir¹⁷ (KANIT DÜZEYİ: 4).

6. GENETİK TEST TİPLERİ: NEYE BAKILMALI?

Girişimsel işlem sonrası fetustan elde edilen örnekten yapılabilecek laboratuvar testleri şunlardır: Tam karyotipleme, hızlı testler, kromozom dengesizlikleri için moleküler tanı ve tek gen hastalıklarının tanısı

Tam karyotipleme (KANIT DÜZEYİ: 4)

Karyotip analizinin konvansiyel yolu amniyosentez için kültürdeki amniyositlerin, CVS için plasentadaki mezenkim hücrelerinin metafaz aşamasında incelenmesidir. Sonuç 2 haftada elde edilir. Kordosentezde elde edilen metafaz aşamasındaki lenfositlerin incelenmesi ise 2-5 günde sonuç verir. CVS sonrası metafaz aşamasındaki sitotrofoblastların doğrudan incelenmesi de uygun bir yoldur ve yaklaşık 5 günde sonuç elde edilir¹⁷.

Hızlı testler (KANIT DÜZEYİ: 4)

QF-PCR ya da daha nadiren FISH gibi hızlı testler, villuslar ya da amniyotik sıvıyı kullanarak belirli kromozomları (13, 18, 21, X ve Y) inceler. Bu testlerin sonucu 1-2 günde elde edilir ve sıklıkla tarama testi pozitif ya da sık görülen anöplidiler için ultrasonografide

belirteci olanlarda kullanılır¹⁷. Bazı kliniklerde QF-PCR'ın, tam karyotiplemenin yerini aldığı görülmektedir. Ancak nadiren de olsa hızlı testlerin yalancı pozitiflik ve yalancı negatiflik gibi hatalara neden olabildiği bildirilmektedir. Bu nedenle anormal hızlı test sonucunda gebeliğin devamı hakkında klinik yargıya varmadan önce ya metafaz kültürüyle doğrulama yapılmalıdır ya da anormal ultrasonografi bulguları olmalıdır⁸¹. Sadece anormal hızlı test sonucuna bakarak gebeliğin sonlandırılmasına izin verilmesi, sağlık sistemleri arasında farklılık gösterir. Bu nedenle konu yerel uygulamalara dayandırılarak çözümlenmelidir.

Kromozom dengesizliklerinin moleküler tanısı

Yakınlarda, doğum öncesi tanı alanında moleküler teknikler de (Ör: Array comparative genomic hybridization [aCGH]) kullanıma girmiştir. Bu yöntemler submikroskopik kromozom delesyonlarını ve duplikasyonları (copy number variants [CNV]) saptayabilir¹⁷. Genom çapında inceleme (genome-wide) (10-400 Kb hassasiyetinde), hedeflenmiş (Ör: Doğum öncesi “yapay bakteriyel kromozom [BACS]-dizisi [BoBs] (prenatal “bacterial artificial chromosome [BACS]-on-beads” [BoBs])) ve birleşik dizi (array) testleri gibi farklı araçlar vardır. Doğum öncesi tanı alanında mikroarray ve karyotip analizini karşılaştıran ilk geniş çalışmada yapısal anomalisi olan ve normal karyotip analizi sonucu olanlarda mikroarray ile % 6 klinik olarak anlamlı bozukluk saptanmıştır. Aynı çalışmada ileri anne yaşı ya da pozitif tarama testi nedeniyle yapılan işlemlerde karyotip analizi sonucu normalken mikroarray ile ilave % 1,7 bozukluk saptanmıştır⁸². Bunu birçok çalışma izlemiştir ve giderek artan tanısız yarar bildirilmiştir. aCGH kullanımıyla doğumsal kalp anomalisi olanlarda % 7, artmış NT kullanılanlarda % 5 tanısız yarar gösterilmiştir^{83,84} (KANIT DÜZEYİ: 2++).

Günümüzde fetusta yapısal anomali⁸² ya da ilk üçayda NT'nin > 3,5 mm^{83,84} olması durumunda bu teknikler önerilir. Bu gruplardaki gebelerde konvansiyonel inceleme yerine mikroarray incelemesi yapılırsa artmış oranda patolojik CNV saptanır. Ancak mikroarrayin seçilmemiş hastalarda kullanımı tartışmalı bir konudur, zira anlamı bilinmeyen

farklılıkların (variants of unknown significance [VOUS]) değerlendirilmesi ve danışmanlığın ne şekilde yapılacağı tartışmalı bir konudur. Bebek bekleyen aile bireylerini bilgilendirirken anlamı belli olmayan ve olasılıkla da önemsiz olan bu sonuçların yarattığı sorunun üstesinden gelebilmek için, bazıları VOUS'un bildirilmemesi önermektedir⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 4**).

Tek gen hastalıklarının tanısı

Moleküldeki kusurlu bölge biliniyorsa veya daha önceden tanımlandıysa girişimsel işlemler, her tek gen hastalığının doğum öncesi tanısında kullanılabilir (**KANIT DÜZEYİ: 4**).

7. ANNEDE İNFEKSİYON VARLIĞI

- HBe Ag negatif kadınlarda, amniyosentez sonrası dikey HBV geçişi için risk artmış görünmemektedir.
- Aşırı aktif antiretroviral tedavi (highly active antiretroviral therapy [HAART]) alan kadınlarda dikey HIV geçişi artmış görünmemektedir.
- Annede HBV, HCV ya da HIV olanlara invazif olmayan test önerirken dikkatli olunmalıdır. Ancak amniyosentez yapılacaksa plasentadan sakınmak için azami özen gösterilmelidir

Kronik infeksiyonu olan kadınlarda amniyosentez sırasında iğnenin plasentadan geçmesinden sakınılmalıdır. Fetusa geçişi belirleyen, genellikle annedeki virus yüküdür⁸⁵.

Hepatit B virüsü (HBV)

HBs Ag pozitif, amniyosentez yapılan veya yapılmayan kadınların bebeklerine dikey geçişi değerlendiren bir çalışmada amniyosentez grubunda daha fazla geçiş olduğu bulunmuş (% 6,35 vs % 2,53). Virüs yükünün az olduğu hastalarda amniyosentez ile kontrol grubu arasında fark görülmezken, amniyosentez grubunda virüs yükü $\geq 7 \log_{10}$ kopya/mL olduğunda geçiş oldukça fazla olur (% 50)⁸⁵ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

HBs Ag pozitif, ancak HBe Ag negatif kadınların bebekleri ile kontroller arasında dikey geçiş açısından fark görünmemektedir (% 1,5-3). Ancak HBe Ag pozitif annelerin bebekleri için

risk artmış görünmektedir. Bu olgularda işlem öncesinde immünoproflaksi ya da antiviral tedavinin koruyuculuğu ele alınmamış bir konudur^{86,87} (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

HBe Ag pozitif kadınlardaki potansiyel risk artışı dikkate alındığında Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği, eldeki veri kısıtlı olsa da, iğnenin plasentaya uzak bir noktaya batırılmasına özen gösterilmesini önerir⁷³.

Hepatit C virüsü (HCV)

HCV'nin amniyosentez sırasında dikey geçişi hakkında çok az sayıda veri bulunmaktadır. Eldeki veriler, HCV pozitif annelerden bebeklerine geçişin amniyosentez yapılanlarla, yapılmayanlar arasında benzer olduğunu göstermektedir¹⁷.

İnsan bağışıklık yetmezliği virüsü (HIV)

Amniyosentez, antiretroviral ilaçlardan önce HIV'in dikey geçişi için önemli bir riskti. Amniyosentez yapılmış 553 HIV-1 pozitif kadının çocuğuna ait verilerin geriye dönük olarak toplandığı bir çalışmada, amniyosentez dikey geçiş için bağımsız risk faktörü olarak belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre risk yaklaşık olarak 4 kat artmaktadır (Odds oranı 4,1 (% 95 CI, % 2,1-9,5))⁸⁸ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**).

Kombine antiretroviral tedaviden (c-ART) sonra bu durum keskin bir şekilde değişti. İspanya'da 366 HIV pozitif annenin 1997 öncesi ve sonrası sonuçlarını irdeleyen bir çalışma yapıldı (1997'den sonra antiretroviral tedavi yaygın olarak kullanıma girmiştir). 1997 öncesinde dikey geçiş amniyosentez olanlarda % 30 (3/10) iken, olmayanlarda % 16,2 (40/247) oranında bulunmuştur. 1997 sonrasında ise bu rakamlar sırasıyla % 0 (0/18) ve % 3,7'ye (3/81) düşmüştür⁸⁹ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Benzer şekilde İtalyan (% 3,3)⁹⁰ ve Fransız (% 0)⁹¹ çalışmalarında da düşük oranlar bulunmuştur. Dahası, çok merkezli bir başka Fransız çalışmasında HAART'ın amniyosentez yapılan HIV pozitif kadınlardaki üstünlüğü ortaya konulmuştur. HAART grubunda geçiş hızı % 0, sadece zidovudin alanlarda % 6,1 ve hiç tedavi almayanlarda % 25 olarak bildirilmiştir⁹² (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). HIV ile infekte gebelerde eğer virüs yükü düşükse, gebe kalmadan önce c-ART tedavisi alıyorsa ya da virüs yükü fazla olsa bile

amniyosentezden en az 2 hafta önce c-ART başlanmışsa fetusa geçiş açısından amniyosentez yapılanlarla, kontrol grubu arasında fark yoktur^{90,93}.

Kanada Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanları Derneği'ne göre c-ART almayan kadınların çocuklarında, amniyosentez sonrası dikey geçiş riski artmıştır. Eğer mümkünse c-ART başlanmalı ve virüs yükü saptanamayacak kadar azalana kadar işlem ertelenmelidir⁷³. HBV ve HCV'dekine benzer şekilde, HIV pozitiflerde iğneyi plasentadan uzak bir noktaya batırmaya gayret edilmelidir⁷³.

CVS ve kordosentez yapılan HBV, HCV ve HIV hastalarındaki dikey geçiş riski tam olarak ele alınmamıştır⁷³.

8. ÇOĞUL GEBELİK

- İkiz gebeliklerde CVS ya da amniyosentez sonrası fetal kayıp oranları benzerdir (**ÖNERİ DERECESİ: C**).

Çoğul gebeliklerdeki girişimsel işlemleri, gerektiğinde selektif terminasyon yapabilecek bir uzmanın yapması önerilir¹⁷. İşleme bağlı düşük hakkındaki veriler geriye dönük kohort çalışmalarına aittir ve RCT yoktur.

İkizlerde amniyosentez

İkizlerde amniyosentez sonrası düşük oranı verilerin geriye dönük olarak toplandığı birçok çalışmada ele alınmıştır. Bunların en eskisi Kanada'da yapılmış bir olgu-kontrol çalışmasıdır. Kontrol grubunda düşük oranı % 0,8; amniyosentez grubunda ise % 3 olarak bildirilmiştir⁹⁴. İspanya'dan yayınlanan bir seride kayıp oranları sırasıyla % 2,7 ve % 2,6'dır⁹⁵. Bir Amerikan çalışmasında ise kayıp oranları % 3,2'ye karşılık % 1,4'tür⁹⁶ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). Yayınlanmış verilerin toparlandığı bir meta-analizde toplam gebelik kayıp oranı % 3,07 ve 24. haftadan önce kayıp oranı % 2,54'tür. Olgu kontrol çalışmalarında, amniyosentez olan ve olmayan ikiz gebeliklerdeki toplam kayıp oranını sırasıyla % 2,59 vs % 1,53 olarak bildirilmiştir (RR 1,81 (% 95 CI, % 1,02-3,19))⁹⁷. Uterusa bir ya da iki iğne girişi arasında fark bulunmamıştır⁹⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**).

İkizlerde CVS

İkizlerde CVS hakkındaki veriler daha da kısıtlıdır. Yukarıda bahsi geçen meta-analize göre ikizlerde CVS sonrası toplam kayıp oranı % 3,84'tür⁹⁷. Transabdominal vs transservikal yol, tek iğne sistemi vs çift iğne sistemi ve uterusa bir kez vs iki kez iğne batırılması açılarından anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir⁹⁷ (**KANIT DÜZEYİ: 2++**). Verilerin geriye dönük olarak toplandığı çalışmalarda CVS ve amniyosentez yapılan hastaların kayıp oranları benzer bulunmuştur. 1984-1990 arasındaki verilerin toplandığı bir çalışmada CVS sonrası kayıp oranı % 3,2 vs amniyosentez sonrası kayıp oranı % 2,9 olarak bildirilmiştir⁹⁸. Daha yakın zamanda yapılmış bir başka çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmıştır: CSV sonrası kayıp oranı % 3,85 ve amniyosentez sonrası kayıp oranı % 4 olarak bildirilmiştir⁹⁹ (**KANIT DÜZEYİ: 2+**). İkizlikten kaynaklanan kayıp oranlarıyla CVS'e bağlı kayıp oranlarını karşılaştırabilecek yeterince veri ise bulunmamaktadır.

İkizden daha ötesi çoğul gebelikler

İkizden daha ötesi çoğul gebeliklerin girişimsel işlemlerle ilişkili düşük riski hakkında veri yoktur.

Koriyonisite ve haritalama

Çoğul gebeliklerde girişimsel işlem yapmadan önce koriyonisitenin ve plasentanın yerleşiminin doğru bir şekilde belirlenmesi çok önemlidir. Veriler bir şekil üzerinde gösterilip, bebeklerin varsa cinsiyet farkı gibi ayırt edici özellikleri de belirtilmelidir^{3,100,101}.

İkizlerde amniyosentez tekniği

İkizlerde amniyosentez tekniği koriyonisiteye göre değişir^{98,101}.

Dikoriyonik ikizlerde amniyosentez

Dikoriyonik ikizlerde her iki amniyos kesesinden de örnek alınması önerilir. Her keseye ayrı ayrı girilirse, aynı keseden iki kez örnek alınması ihtimali oldukça azalır (% 1,8)¹⁰¹. Bu sorunu çözmek için kuşku olgularda ya da ikizden daha ötesi çoğul gebeliklerde ilk keseye boya (indigo karmin) verilebilir. Fetusta jejunum atrezisi gibi anomalilerin riskini artırdığı için, boya olarak artık metilen mavisi kullanılmamaktadır^{102,103}

(KANIT DÜZEYİ: 2+). Tek iğne girişiyle ikizler arasındaki zardan diğer keseğe ulaşılması da bir diğer seçenektir. Bu durumda ikizler arasındaki zar geçildikten sonra, ilk ikizden olabilecek kontaminasyon olasılığını gidermek için ilk 1-2 mL imha edilir¹⁰¹. Her iki keseğe de ayrı ayrı girilmesiyle, tek iğne girişinin ardından ikizler arası zarın delinmesi karşılaştırıldığında fetal kayıp riski açısından fark gösterilememiştir⁹⁹ **(KANIT DÜZEYİ: 2+)**.

Monokorionik diamnionik ikizlerde amniyosentez

Eğer 14. gebelik haftasından önce ultrasonografide koriyonisite açıkça belirlenebilmişse, fetusların büyüme ve anatomik özellikleri de birbirleriyle uyumluysa amniyos keselerinin birinden örnek alınması yeterlidir. Eğer durum bunlara uymuyorsa o zaman iki amniyos kesesinden de ayrı ayrı örnek alınması gerekebilir¹⁰¹ **(KANIT DÜZEYİ: 4)**. *In vitro* fertilizasyon (IVF) gebeliklerinde ya da fetuslar anomali veya büyüme açısından birbirleriyle uyumlu değilse iki keseden de örnek alınması düşünülebilir. Bu sayede ufak da olsa var olan heterokaryotiplik riski giderilebilir. Eğer iki keseden de örnek alınacaksa, iatrojenik monoamniyositeden kaçınmak için her keseğe ayrı ayrı girilmesi önerilir¹⁰¹ **(KANIT DÜZEYİ: 4)**.

İkizlerde CVS tekniği

Çoğul gebelikte CVS yapılacaksa, örnek toplama tekniği koriyonisiteye göre belirlenmelidir⁹⁷.

Dikorionik ikizlerde CVS

İkizlere transabdominal CVS yapılacağında her bir trofoblast bölgesine ayrı ayrı girilebileceği gibi, tek iğne ile her iki plasentadan ardışık olarak örnek alınabilir. Son bahsedilen yapılırken dışta 18-19 G kalınlığındaki iğne uterusu kadar ilerletilir ve bunun içinden geçirilen 20 G'lık her bir iğne, her bir plasenta alanına yönlendirilir. Transservikal CVS'te her plasenta alanından ayrı ayrı biyopsi alınır¹⁰¹ **(KANIT DÜZEYİ: 4)**. Örneklemeye hatası ya da hatalı örneklemeye % 3-4 olguda görülür¹⁰¹. İkizlere CVS yapıldığında aynı örneğin içinde iki farklı plasentaya ait hücrelerin olması (cross-contamination) % 1 sıklıkta görülen bir durumdur¹⁰⁴. Güvenilmeyecek ya da uygun

olmayan sonuçların önüne geçilmesi için örneklerin kordon girişine yakın yerlerden alınması ya da fetuslar arasındaki zarların birleşme bölgesinin uzağından alınmasına dikkat edilmesi önerilir. Bir diğer yol da örneklerden birinin transabdominal, diğerinin de transservikal yolla alınmasıdır **(KANIT DÜZEYİ: 4)**.

Monokorionik ikizlerde CVS (KANIT DÜZEYİ: 4)

Monokorionik ikizlerde amniyos zarının yapışma yerinin çevresinden tek örnek alınması yeterlidir. Ancak IVF gebeliklerinde ya da fetusların büyüme ve anatomik özellikleri birbirlerinden farklı olduğu gebeliklerde amniyosentez ile her keseden ayrı ayrı örnek alınması akla getirilmelidir. Bu sayede ufak da olsa var olan heterokaryotiplik riski giderilebilir¹⁰¹.

9. GİRİŞİMSEL İŞLEM ÖNCESİ TROMBOPROFLAKSİ

Fetusa girişimsel işlem öncesinde tromboproflaksin kesilmesi hakkında elde uygun veri bulunmamaktadır. Öneriler, karaciğer biyopsisi gibi benzer perkutan girişimsel işlemlerdeki veriler kullanılarak oluşturulabilir. Proflaksi düzeyinde aspirin ve düşük molekül ağırlıklı heparin kullanılırken işlem öncesinde ilaçların kesilmesinin klinik olarak kanıtlanmış bir yanı bulunmamaktadır. Ancak yine de işlem öncesindeki heparin dozunun kesilmesi uygun bir öneri gibi görünmektedir^{105,106}.

10. İÇ DENETİM

Girişimsel işlem yapan herkesin kendi kalite kontrolünü yapması gerekir. Bu sırada dikkat edilecekler yıllık işlem sayısı, alınan örneğin yetersiz kaldığı işlem sayısı, amniyos sıvısının kanlı geldiği örnek sayısı, birden fazla iğne girişi olan işlem sayısı ve bunlardaki iğne batma sayısı, gebelik sonucu (düşük sayısı; düşüklerin işlemde ne kadar sonra meydana geldiği; sıvı kaçağı, erken doğum, zarların erken yırtılması olan hasta sayısı) ve diğer gebelik komplikasyonlarıdır²².

11. EĞİTİM

Girişimsel işlemler için eğitim model/simülatör üzerinde başlamalıdır. İşlemin güvenli bir şekilde yapılabilmesi için ultrasonografinin görüntü alanı içinde iğnenin gidiş yolunun izlenmesi ve iğnenin tamamının işlem süresince görüntüde tutulması konusunda el alışkanlığı kazanılması gerekir. Hasta üzerinde deneyim kazanmaya başlarken basit amniyosentez (plasentanın arkada ve amniyos sıvısının yeterli olduğu), basit CVS (plasentanın kolayca erişilebilir olduğu) ya da yasalar izin veriyorsa gebeliğin sonlandırılacağı hastalar seçilmelidir. Eğitim aşamasında en az kaç işlem sonrasında güvenli bir şekilde müdahale yapılabileceği konusundaki sayı, literatürde oldukça değişkendir (45 ile 300 arası). Ancak çoğu kişiye göre bağımsız bir şekilde yapılan 100 işlemden sonra daha fazla ilerleme beklenmemektedir².

REHBERİN YAZARLARI

Bu rehberi ISUOG adına hazırlayanlar:

T. Ghi, Department of Obstetrics and Gynecology, University of Parma, Parma, İtalya

A. Sotiriadis, Department of Obstetrics and Gynecology, Aristotle University of Thessaloniki, Selanik, Yunanistan

P. Calda, Department of Obstetrics and Gynecology, Charles University in Prague, First Faculty of Medicine and General Teaching Hospital, Prag, Çekya

F. Da Silva Costa, Monash Ultrasound for Women and Perinatal Services, Monash Medical Centre, Melbourne, Victoria, Avustralya

N. Raine-Fenning, Division of Child Health, Obstetrics and Gynaecology, School of Medicine, University of Nottingham, Nottingham, Birleşik Krallık – Nurture Fertility, The Fertility Partnership

Z. Alfirevic, Department of Women's and Children's Health, University of Liverpool, Liverpool, Birleşik Krallık

G. McGillivray, Victorian Clinical Genetics Services, Mercy Hospital for Women, Murdoch Children's Research Institute, Melbourne, Avustralya

Açık konsültasyon değerlendirilmesi yapanlar:

R. Fareeduddin, F. Prefumo, A. Borrell, A. Khalil, M. Bebbington ve M. Vica Calomfirescu.

Rehber KSK tarafından üst değerlendirmeye alınmıştır.

Rehberin dış değerlendirilmesi yapılmıştır:

M. D. Kilby, Centre for Women's and Children's Health, University of Birmingham and Fetal Medicine Centre, Birmingham Women's Foundation Trust, Birmingham, Birleşik Krallık

S. Suresh, Mediscan, Mylapore, Chennai, Hindistan

Rehberin son hali ISUOG'un KSK sorumluluğundadır. Daha erken değerlendirilme yapılmasını gerektirecek bir kanıt ortaya çıkmadıkça yeniden değerlendirme 4 yıl sonra başlayacaktır.

ATIFTA BULUNMA

Ghi T, Sotiriadis A, Calda P, Da Silva Costa F, Raine-Fenning N, Alfirevic Z, McGillivray G, on behalf of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. ISUOG Practice Guidelines: invasive procedures for prenatal diagnosis in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **48**: 256–268.

KAYNAKLAR

1. Sarto GE. Prenatal diagnosis of genetic disorders by amniocentesis. *Wis Med J* 1970; **69**: 255–260.
2. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. *Amniocentesis and Chorionic Villus Sampling*. Green-top Guideline No. 8, June 2010.
3. Wilson RD, Davies G, Gagnon A, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P, Allen VM, Langlois S; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Amended Canadian guideline for prenatal diagnosis (2005) change to 2005–techniques for prenatal diagnosis. *J Obstet Gynaecol Can* 2005; **27**: 1048–1062.
4. Tabor A, Alfirevic Z. Update on procedure-related risks for prenatal diagnosis techniques. *Fetal Diagn Ther* 2010; **27**: 1–7.
5. Cruz-Lemini M, Parra-Saavedra M, Borobio V, Bannasar M, Goncé A, Martinez JM, Borrell A. How to perform an amniocentesis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; **44**: 727–731.

6. Athanasiadis AP, Pantazis K, Goulis DG, Chatzigeorgiou K, Vaitis V, Assimakopoulos E, Tzeveleki F, Tsalikis T, Bontis JN. Comparison between 20G and 22G needle for second trimester amniocentesis in terms of technical aspects and short-term complications. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 761–765.
7. Uludag S, Aydin Y, Ibrahimova F, Madazli R, Sen C. Comparison of complications in second trimester amniocentesis performed with 20G, 21G and 22G needles. *J Perinat Med* 2010; **38**: 597–600.
8. Giorlandino C, Mobili L, Bilancioni E, D'Alessio P, Carcioppolo O, Gentili P, Vizzone A. Transplacental amniocentesis: is it really a higher-risk procedure? *Prenat Diagn* 1994; **14**: 803–806.
9. Bombard AT, Powers JF, Carter S, Schwartz A, Nitowsky HM. Procedure-related fetal losses in transplacental versus nontransplacental genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; **172**: 868–872.
10. Marthin T, Liedgren S, Hammar M. Transplacental needle passage and other risk-factors associated with second trimester amniocentesis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; **76**: 728–732.
11. Seeds JW. Diagnostic mid trimester amniocentesis: how safe? *Am J Obstet Gynecol* 2004; **191**: 607–615.
12. Tabor A, Philip J, Madsen M, Bang J, Obel EB, Nørgaard-Pedersen B. Randomised controlled trial of genetic amniocentesis in 4606 low-risk women. *Lancet* 1986; **1**: 1287–1293.
13. Calda P, Brestak M. Amniocentesis vs standard syringe technique for amniocentesis: experience with 1219 cases. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **201**: 593.
14. Nuss S, Brebaum D, Grond-Ginsbach C. Maternal cell contamination in amniotic fluid samples as a consequence of the sampling technique. *Hum Genet* 1994; **93**: 121–124.
15. Hockstein S, Chen PX, Thangavelu M, Pergament E. Factors associated with maternal cell contamination in amniocentesis samples as evaluated by fluorescent in situ hybridization. *Obstet Gynecol* 1998; **92**: 551–556.
16. Welch RA, Salem-Elgharib S, Wiktor AE, Van Dyke DL, Blessed WB. Operator experience and sample quality in genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; **194**: 189–191.
17. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 88, December 2007. Invasive prenatal testing for aneuploidy. *Obstet Gynecol* 2007; **110**: 1459–1467.
18. Johnson JM, Wilson RD, Winsor EJ, Singer J, Dansereau J, Kalousek DK. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis versus midtrimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 1996; **11**: 85–93.
19. Wilson RD, Johnson J, Windrim R, Dansereau J, Singer J, Winsor EJ, Kalousek D. The early amniocentesis study: a randomized clinical trial of early amniocentesis and midtrimester amniocentesis. II. Evaluation of procedure details and neonatal congenital anomalies. *Fetal Diagn Ther* 1997; **12**: 97–101.
20. Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis. The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial (CEMAT) Group. *Lancet* 1998; **351**: 242–247.
21. Farrell SA, Summers AM, Dallaire L, Singer J, Johnson JA, Wilson RD. Club foot, an adverse outcome of early amniocentesis: disruption or deformation? CEMAT. Canadian Early and Mid-Trimester Amniocentesis Trial. *J Med Genet* 1999; **36**: 843–846.
22. Kähler C, Gembruch U, Heling KS, Henrich W, Schramm T; DEGUM. [DEGUM guidelines for amniocentesis and chorionic villus sampling]. *Ultraschall Med* 2013; **34**: 435–440.
23. O'Donoghue K, Giorgi L, Pontello V, Pasquini L, Kumar S. Amniocentesis in the third trimester of pregnancy. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 1000–1004.
24. Akolekar R, Beta J, Picciarelli G, Ogilvie C, D'Antonio F. Procedure-related risk of miscarriage following amniocentesis and chorionic villus sampling: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 16–26.
25. Wulff CB, Gerds TA, Rode L, Ekelund CK, Petersen OB, Tabor A; Danish Fetal Medicine Study Group. The risk of fetal loss associated with invasive testing following combined first trimester risk screening for Down syndrome – a national cohort of 147 987 singleton pregnancies. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2016; **47**: 38–44.
26. Philip J, Silver RK, Wilson RD, Thom EA, Zachary JM, Mohide P, Mahoney MJ, Simpson JL, Platt LD, Pergament E, Hershey D, Filkins K, Johnson A, Shulman LP, Bang J, MacGregor S, Smith JR, Shaw D, Wapner RJ, Jackson LG. Late first-trimester invasive prenatal diagnosis: results of an international randomized trial; NICHD EATA Trial Group. *Obstet Gynecol* 2004; **103**: 1164–1173.
27. Borgida AF, Mills AA, Feldman DM, Rodis JF, Egan JF. Outcome of pregnancies complicated by ruptured membranes after genetic amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; **183**: 937–939.
28. Cross HE, Maumenee AE. Ocular trauma during amniocentesis. *Arch Ophthalmol* 1973; **90**: 303–304.
29. Epley SL, Hanson JW, Cruikshank DP. Fetal injury with midtrimester diagnostic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1979; **53**: 77–80.
30. Cambiagli S, Restano L, Cavalli R, Gelmetti C. Skin dimpling as a consequence of

- amniocentesis. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 888–890.
31. Sepúlveda W, Quiroz V, Fernández R. [Trauma of the fetal vessels during amniocentesis]. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1984; **49**: 99–103.
 32. Eller KM, Kuller JA. Porencephaly secondary to fetal trauma during amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1995; **85**: 865–867.
 33. Squier M, Chamberlain P, Zaiwalla Z, Anslow P, Oxbury J, Gould S, McShane MA. Five cases of brain injury following amniocentesis in mid-term pregnancy. *Dev Med Child Neurol* 2000; **42**: 554–560.
 34. Okyay RE, Gode F, Saatli B, Guclu S. Late-onset maternal mortality after amniocentesis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; **158**: 367–368.
 35. Bodner K, Wierrani F, Bodner-Adler B. Maternal sepsis due to *Clostridium perfringens* after 2nd-trimester genetic amniocentesis. *J Obstet Gynaecol* 2011; **31**: 339–340.
 36. Pinette MG. Maternal death after second-trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 2005; **106**: 409.
 37. Elchalal U, Shachar IB, Peleg D, Schenker JG. Maternal mortality following diagnostic 2nd-trimester amniocentesis. *Fetal Diagn Ther* 2004; **19**: 195–198.
 38. Plachouras N, Sotiriadis A, Dalkalitsis N, Kontostolis E, Xiropotamos N, Paraskevaidis E. Fulminant sepsis after invasive prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 2004; **104**: 1244–1247.
 39. Hess LW, Anderson RL, Golbus MS. Significance of opaque discolored amniotic fluid at second-trimester amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1986; **67**: 44–46.
 40. Tabor A, Vestergaard CH, Lidegaard Ø. Fetal loss rate after chorionic villus sampling and amniocentesis: an 11-year national registry study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **34**: 19–24.
 41. Towner D, Currier RJ, Lorey FW, Cunningham GC, Greve LC. Miscarriage risk from amniocentesis performed for abnormal maternal serum screening. *Am J Obstet Gynecol* 2007; **196**: 608.e1–5.
 42. Harper LM, Cahill AG, Smith K, Macones GA, Odibo AO. Effect of maternal obesity on the risk of fetal loss after amniocentesis and chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2012; **119**: 745–751.
 43. Department of Obstetrics and Gynecology, Tietung Hospital, Anshan, China. Fetal sex prediction by sex chromatin of chorionic cells during early pregnancy. *Chin Med J (Engl)* 1975; **1**: 117–126.
 44. Niazi M, Coleman DV, Loeffler FE. Trophoblast sampling in early pregnancy. Culture of rapidly dividing cells from immature placental villi. *Br J Obstet Gynaecol* 1981; **88**: 1081–1085.
 45. Young C, von Dadelszen P, Alfirevic Z. Instruments for chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; **1**: CD000114.
 46. Jackson LG, Zachary JM, Fowler SE, Desnick RJ, Golbus MS, Ledbetter DH, Mahoney MJ, Pergament E, Simpson JL, Black S, et al. A randomized comparison of transcervical and transabdominal chorionic-villus sampling. The U.S. National Institute of Child Health and Human Development Chorionic-Villus Sampling and Amniocentesis Study Group. *N Engl J Med* 1992; **327**: 594–598.
 47. Carlin AJ, Alfirevic Z. Techniques for chorionic villus sampling and amniocentesis: a survey of practice in specialist UK centres. *Prenat Diagn* 2008; **28**: 914–919.
 48. Battagliarin G, Lanna M, Coviello D, Tassis B, Quarenghi A, Nicolini U. A randomized study to assess two different techniques of aspiration while performing transabdominal chorionic villus sampling. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2009; **33**: 169–172.
 49. von Dadelszen P, Sermer M, Hillier J, Allen LC, Fernandes BJ, Johnson JA, Shime J, Winsor EJ, Ryan G. A randomised controlled trial of biopsy forceps and cannula aspiration for transcervical chorionic villus sampling. *BJOG* 2005; **112**: 559–566.
 50. Mastroiacovo P, Botto LD, Cavalcanti DP, Lalatta F, Selicorni A, Tozzi AE, Baronciani D, Cigolotti AC, Giordano S, Petroni F, et al. Limb anomalies following chorionic villus sampling: a registry based case-control study. *Am J Med Genet* 1992; **44**: 856–864.
 51. Botto LD, Olney RS, Mastroiacovo P, Khoury MJ, Moore CA, Alo CJ, Costa P, Edmonds LD, Flood TJ, Harris JA, Howe HL, Olsen CL, Panny SR, Shaw GM. Chorionic villus sampling and transverse digital deficiencies: evidence for anatomic and gestational-age specificity of the digital deficiencies in two studies. *Am J Med Genet* 1996; **62**: 173–178.
 52. Brambati B, Lanzani A, Tului L. Transabdominal and transcervical chorionic villus sampling: efficiency and risk evaluation of 2,411 cases. *Am J Med Genet* 1990; **35**: 160–164.
 53. Papp C, Beke A, Mezei G, Tóth-Pál E, Papp Z. Chorionic villus sampling: a 15-year experience. *Fetal Diagn Ther* 2002; **17**: 218–227.
 54. Odibo AO, Dicke JM, Gray DL, Oberle B, Stamilio DM, Macones GA, Crane JP. Evaluating the rate and risk factors for fetal loss after chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 2008; **112**: 813–819.
 55. Donner C, Simon P, Karioun A, Delneste D, Abramowicz M, Cochaux P, Rodesch F. Experience with 1251 transcervical chorionic villus samplings performed in the first trimester by a single team of operators. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995; **60**: 45–51.
 56. Smidt-Jensen S, Permin M, Philip J, Lundsteen C, Zachary J, Fowler S, Grüning K. Randomized comparison of amniocentesis and

- transabdominal and transcervical chorionic villus sampling. *Lancet* 1992; **340**: 1237–1244.
57. Alfirevic Z, Sundberg K, Brigham S. Amniocentesis and chorionic villus sampling for prenatal diagnosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; **3**: CD003252.
 58. Basaran A, Basaran M, Topatan B. Chorionic villus sampling and the risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011; **283**: 1175–1181.
 59. Sotiriadis A, Eleftheriades M, Chatzinikolaou F, Chatzistamatiou K, Assimakopoulos E, Chasiakos D. Fetal growth impairment after first-trimester chorionic villus sampling: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2015 **29**: 1–5.
 60. Akolekar R1, Bower S, Flack N, Bilardo CM, Nicolaides KH. Prediction of miscarriage and stillbirth at 11–13 weeks and the contribution of chorionic villus sampling. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 38–45.
 61. Orlandi F, Damiani G, Jakil C, Rossi C, Maggio A, Scola B, Cittadini E, Quartararo P. Clinical results and fetal biochemical data in 140 early second trimester diagnostic cordocenteses. *Acta Eur Fertil* 1987; **18**: 329–333.
 62. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Berry SM, Stone J, Norton ME, Johnson D, Berghella V. Fetal blood sampling. *Am J Obstet Gynecol* 2013 Sep; **209**: 170–180.
 63. Nicolaidis P, Nicolini U, Fisk NM, Tannirandorn Y, Nasrat H, Rodeck CH. Fetal blood sampling from the intrahepatic vein for rapid karyotyping in the second and third trimesters. *Br J Radiol* 1991; **64**: 505–509.
 64. Tongsong T, Wanapirak C, Kunavikantikul C, Sirirchotiyakul S, Piyamongkol W, Chanprapaph P. Fetal loss rate associated with cordocentesis at midgestation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; **184**: 719–723.
 65. Maxwell DJ, Johnson P, Hurley P, Neales K, Allan L, Knott P. Fetal blood sampling and pregnancy loss in relation to indication. *Br J Obstet Gynaecol* 1991; **98**: 892–897.
 66. Antsaklis A, Daskalakis G, Papantoniou N, Michalakis S. Fetal blood sampling--indication-related losses. *Prenat Diagn* 1998; **18**: 934–940.
 67. Liao C, Wei J, Li Q, Li J, Li D. Efficacy and safety of cordocentesis for prenatal diagnosis. *Int Gynecol Obstet* 2006; **93**: 13–17.
 68. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The use of Anti-D Immunoglobulin for Rhesus D Prophylaxis. Green-top Guideline No. 22. London: RCOG Press, March 2011. <http://obgyn2015.org/wp-content/uploads/2015/11/Rh-negative-and-AntiD.pdf>.
 69. Tabor A, Jerne D, Bock JE. Incidence of rhesus immunisation after genetic amniocentesis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; **293**: 533–536.
 70. Murray JC, Karp LE, Williamson RA, Cheng EY, Luthy DA. Rh isoimmunization related to amniocentesis. *Am J Med Genet* 1983; **16**: 527–534.
 71. Henrion R, Papa F, Rouvillois JL, Henrion-Géant E. [Early amniocentesis, 1061 punctures and 1000 pregnancies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1979; **8**: 603–611.
 72. Brandenburg H, Jahoda MG, Pijpers L, Wladimiroff JW. Rhesus sensitization after midtrimester genetic amniocentesis. *Am J Med Genet* 1989; **32**: 225–226.
 73. Gagnon A, Davies G, Wilson RD; Genetics Committee, Wilson RD, Audibert F, Brock JA, Campagnolo C, Carroll J, Chitaya DT, Gagnon A, Johnson JA, Mac Donald W, Murphy-Kaulbeck L, Okun N, Pastuck M; Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynecologists of Canada. Prenatal invasive procedures in women with hepatitis B, hepatitis C, and/or human immunodeficiency virus infections. *J Obstet Gynaecol Can* 2014; **36**: 648–655.
 74. Giorlandino C, Cignini P, Cini M, Brizzi C, Carcioppolo O, Milite V, Coco C, Gentili P, Mangiafico L, Mesoraca A, Bizzoco D, Gabrielli I, Mobili L. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis (APGA): a single-centre open randomised controlled trial. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 606–612.
 75. Alfirevic Z, Pihu G. Antibiotic prophylaxis for amniocentesis. *Prenat Diagn* 2009; **29**: 1094.
 76. Ferrazzi E. Antibiotic prophylaxis before second-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2010; **30**: 188.
 77. Hobbins JC, Pihu G, Abuhumad A, Alfirevic Z, Bahado-Singh RO, Benacerraf BR, Berkowitz RL, Cetin I, Copel JA, Eik-Nes S, Frusca T, Galan HL, Guaschino S, Mahoney MJ, Marsal K, Malinger G, Marconi AM, Martinelli P, Moore TR, Papageorghiou AT, Platt LD, Rizzo N, Tabor A, Thilaganathan B, Timor-Tritsch IE, Todros T, Yagel S. Antibiotic prophylaxis before amniocentesis. *Prenat Diagn* 2011; **31**: 1213–1214.
 78. Gramellini D, Fieni S, Casilla G, Raboni S, Nardelli GB. Mid-trimester amniocentesis and antibiotic prophylaxis. *Prenat Diagn* 2007; **27**: 956–959.
 79. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Technique modifications for reducing the risks from amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **8**: CD008678.
 80. Mujezinovic F, Alfirevic Z. Analgesia for amniocentesis or chorionic villus sampling. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **11**: CD008580.
 81. Technical and clinical assessment of fluorescence in situ hybridization: an ACMG/ASHG position statement. Technical considerations. American College of Medical Genetics. *Genet Med* 2000; **2**: 356–361.

82. Wapner RJ, Martin CL, Levy B, Ballif BC, Eng CM, Zachary JM, Savage M, Platt LD, Saltzman D, Grobman WA, Klugman S, Scholl T, Simpson JL, McCall K, Aggarwal VS, Bunke B, Nahum O, Patel A, Lamb AN, Thom EA, Beaudet al, Ledbetter DH, Shaffer LG, Jackson L. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med* 2012; **367**: 2175–2184.
83. Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Cobben JM, Odibo AO, Borrell A, Haak MC. Array comparative genomic hybridization and fetal congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **45**: 27–35.
84. Grande M, Jansen FA, Blumenfeld YJ, Fisher A, Odibo AO, Haak MC, Borrell A. Genomic microarray in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype: a systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; **46**: 650–658.
85. Yi W, Pan CQ, Hao J, Hu Y, Liu M, Li L, Liang D. Risk of vertical transmission of hepatitis B after amniocentesis in HBs antigen-positive mothers. *J Hepatol* 2014; **60**: 523–529.
86. Towers CV, Asra T, Rumney P. The presence of hepatitis B surface antigen and deoxyribonucleic acid in amniotic fluid and cord blood. *Am J Obstet Gynecol* 1999; **184**: 1514–1518.
87. Grosheide PM, Quartero HW, Schalm SW, Heijntink RA, Christiaens GC. Early invasive prenatal diagnosis in HBsAg-positive women. *Prenat Diagn* 1994; **14**: 553–558.
88. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998; **12**: 513–520.
89. Maiques V, García-Tejedor A, Perales A, Córdoba J, Esteban RJ. HIV detection in amniotic fluid samples. Amniocentesis can be performed in HIV pregnant women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; **108**: 137–141.
90. Somigliana E, Bucci AM, Tibaldi C, Alberico S, Ravizza M, Savasi V, Marini S, Matrone R, Pardi G; Italian Collaborative Study on HIV Infection in Pregnancy. Early invasive diagnostic techniques in pregnant women who are infected with the HIV: a multicenter case series. *Am J Obstet Gynecol* 2005; **193**: 437–442.
91. Ekoukou D, Khuong-Josses MA, Ghibaudo N, Mechali D, Rotten D. Amniocentesis in pregnant HIV-infected patients. Absence of mother-to-child viral transmission in a series of selected patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; **140**: 212–217.
92. Mandelbrot L, Jasseron C, Ekoukou D, Batallan A, Bongain A, Pannier E, Blanche S, Tubiana R, Rouzioux C, Warszawski J; ANRS French Perinatal Cohort (EPF). Amniocentesis and mother-to-child human immunodeficiency virus transmission in the Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales French Perinatal Cohort. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 160.e1–9.
93. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. *Obstet Gynecol* 1999; **94**: 897–908.
94. Millaire M, Bujold E, Morency AM, Gauthier RJ. Mid-trimester genetic amniocentesis in twin pregnancy and the risk of fetal loss. *J Obstet Gynaecol Can* 2006; **28**: 512–518.
95. Lenis-Cordoba N, Sánchez MÁ, Bello-Munõz JC, Sagalá-Martinez J, Campos N, Carreras-Moratonas E, Cabero-Roura L. Amniocentesis and the risk of second trimester fetal loss in twin pregnancies: results from a prospective observational study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; **26**: 1537–1541.
96. Cahill AG, Macones GA, Stamilio DM, Dicke JM, Crane JP, Odibo AO. Pregnancy loss rate after mid-trimester amniocentesis in twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2009; **200**: 257.e1–6.
97. Agarwal K, Alfirevic Z. Pregnancy loss after chorionic villus sampling and genetic amniocentesis in twin pregnancies: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012; **40**: 128–134.
98. Wapner RJ, Johnson A, Davis G, Urban A, Morgan P, Jackson L. Prenatal diagnosis in twin gestations: a comparison between second-trimester amniocentesis and first-trimester chorionic villus sampling. *Obstet Gynecol* 1993; **82**: 49–56.
99. Simonazzi G, Curti A, Farina A, Pilu G, Bovicelli L, Rizzo N. Amniocentesis and chorionic villus sampling in twin gestations: which is the best sampling technique? *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202**: 365.e1–5.
100. Pergament E, Schulman JD, Copeland K, Fine B, Black SH, Ginsberg NA, Frederiksen MC, Carpenter RJ. The risk and efficacy of chorionic villus sampling in multiple gestations. *Prenat Diagn* 1992; **12**: 377–384.
101. Audibert F, Gagnon A; Genetics Committee of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; Prenatal Diagnosis Committee of the Canadian College of Medical Geneticists. Prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can* 2011; **33**: 754–767.
102. Kidd SA, Lancaster PA, Anderson JC, Boogert A, Fisher CC, Robertson R, Wass DM. A cohort study of pregnancy outcome after amniocentesis in twin pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1997; **11**: 200–213.

103. McFadyen I. The dangers of intra-amniotic methylene blue. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; **99**: 89–90.
104. Weisz B, Rodeck C. Invasive diagnostic procedures in twin pregnancies. *Prenat Diagn* 2005; **25**: 751–758.
105. Butwick AJ, Carvalho B. Anticoagulant and antithrombotic drugs in pregnancy: what are the anesthetic implications for labor and cesarean delivery? *J Perinatol* 2011; **31**: 73–84.

106. Patel IJ, Davidson JC, Nikolic B, Salazar GM, Schwartzberg MS, Walker TG, Saad WA; Standards of Practice Committee, with Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe (CIRSE) Endorsement. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2012; **23**: 727–736.

EK 1: Bu rehberde kullanılan öneri dereceleri ve kanıt düzeyleri	
Kanıt düzeylerinin sınıflaması	
1++	Yüksek kaliteli meta-analizler, RCT'lerin sistemik derlemesi veya çok düşük bias riski içeren RCT
1+	İyi yapılandırılmış meta-analizler, RCT'lerin sistemik derlemesi veya düşük bias riski içeren RCT
1-	Meta-analizler, RCT'lerin sistemik derlemesi veya yüksek bias riski içeren RCT
2++	Olgu-kontrol ya da kohort çalışmalarının yüksek kaliteli sistemik derlemesi veya karışma (confounding), bias ya da şansın çok düşük riskli olduğu ve ilişkinin yüksek olasılıkla nedensel olduğu yüksek kaliteli olgu-kontrol ya da kohort çalışmaları
2+	Karışma (confounding), bias ya da şansın düşük riskli olduğu ve ilişkinin olasılıkla nedensel olduğu iyi yapılandırılmış olgu-kontrol ya da kohort çalışmaları
2-	Karışma (confounding), bias ya da şansın yüksek riskli olduğu ve ilişkinin nedensel olmaması yönünde belirgin risk taşıyan olgu-kontrol ya da kohort çalışmaları
3	Olgu sunumu ve olgu serisi gibi analitik olmayan çalışmalar
4	Uzman görüşü
Öneri dereceleri	
A	Hedef topluma doğrudan uygulanabilir en az bir meta-analiz, sistemik derleme ya da 1 ++ seviyesinde RCT; ya da hedef topluma doğrudan uygulanabilir ve genelde uyumlu sonuçların olduğu 1+ seviyesindeki çalışmalardan elde edilen kanıt
B	Kanıt, hedef topluma doğrudan uygulanabilir ve genelde uyumlu sonuçların olduğu 2++ seviyesindeki çalışmalardan elde edilmiştir; ya da 1++ veya 1+ düzeyindeki çalışmalardan elde edilmiş kanıt
C	Kanıt, hedef topluma doğrudan uygulanabilir ve genelde uyumlu sonuçların olduğu 2+ seviyesindeki çalışmalardan elde edilmiştir; ya da 2++ düzeyindeki çalışmalardan elde edilmiş kanıt
D	Kanıt düzeyi 3 veya 4; ya da 2+ düzeyindeki çalışmalardan elde edilmiş kanıt
İyi uygulama rehberi	Rehberi hazırlayan grubun klinik deneyimleri doğrultusunda önerilen iyi uygulama rehberi