

Genetik Amaçlı Uygulanan Bir Yıllık Amniosentez Olgularının Değerlendirilmesi

The Evaluation of Amniocentesis Cases Made for Genetic Examination in One-Year Period

Osman Balcı¹, Murat Büyükdoğan², Suna Özdemir¹, Alaa S. Mahmoud¹, Ali Acar¹, Ayşegül Zamani²

Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı¹, Genetik Anabilim Dalı², KONYA

Özet

Bu çalışmada kliniğimizde uygulanan amniosentez olgularının endikasyonlarını, sonuçlarını ve komplikasyonlarını değerlendirmeyi amaçladık. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 2008 ve Ocak 2009 tarihleri arasında 617 anne adayına değişik endikasyonlarla gebeliklerinin 16-22. haftaları arasında amniosentez işlemi yapılarak sonuçlar incelenmiştir. Çalışmamızda ortalama anne yaşı 32.43±6.66 (18-44), ortalama baba yaşı 35.79±7.42 (19-61) idi. Olguların ortalama gebelik haftası 17.68±2.82, ortalama gebelik sayısı 3.03±3.76 (1-12) idi. Çalışmamızda en büyük amniosentez endikasyonunu 272 (%44.1) olgu ile prenatal tarama testinde yüksek risk saptanan olgular oluşturmaktadır. İleri anne yaşı 203 (%32.9) olgu ile ikinci sırada yer alıyordu. Sitogenetik inceleme sonuçlarına göre 30 olguda (%4.94) kromozom anomalisi saptanmıştır, bu anomalilerin 18'i (%60) ileri yaş grubundaydı. 15 olguda Trizomi-21, 3 olguda Trizomi-18, 2 olguda Turner, 1 olguda Mozaik (46XX/XY), 4 olguda Translokasyon, 5 olguda İnversiyon tipi kromozom anomalisi saptanmıştır. 617 amniosentez sonucunda 3 (%0.48) olguda fetal kayıp gelişmiştir. İki olgu erken membran rüptürü, 1 olgu kramp ve vajinal kanama sonucu abort olmuştur. Amniosentez prenatal tanıda en çok tercih edilen, güvenilirliği yüksek ve komplikasyonların az olduğu bir invaziv prenatal tanı yöntemidir. Doğru endikasyon konulduğunda mutlaka uygulanması gereken önemli bir prenatal tanı yöntemidir.

Anahtar kelimeler: Yüksek-riskli gebelik, Amniyosentez, Kromozomal anomali bozuklukları

Abstract

The aim of this study is to evaluate the indications, results and complications of amniocentesis that we performed in our clinic. Between January 2008 and January 2009 at the Department of Obstetrics and Gynecology Clinic of Selçuk University Meram Medicine Faculty, 617 amniocentesis procedure were performed for many indications in their 16-22nd weeks of gestations. The outcomes were analyzed. The mean age of mother was 32.43±6.66 (18-44) and the mean age of father was 35.79±7.42 (19-61). The mean gestational week was 17.68±2.82 and mean gravidity was 3.03±3.76 (1-12). The biggest amniocentesis indication group was high risk at prenatal screening test with 272 (44.1%) cases. Followed by the advanced maternal age with 203 (32.9%). Chromosomal abnormality was found in 30 (4.94%) cases after the result of karyotype analyses, 18 (60%) of these abnormalities were found in the group of >35 years old. In 15 patients Trisomy-21, in 3 cases Trisomy-18, in 2 cases Turner, in one case mosaicism (46XX/XY), in 4 cases translocation and in 5 cases inversion type chromosomal abnormality was detected. Of the 617 amniocenteses, 3 (0.48%) had fetal losses. The cause of abortion was early membrane rupture in two cases and cramps and vaginal bleeding in one case. Amniocentesis is the most commonly preferred and reliable invasive prenatal test for prenatal diagnosis of genetic disease with minimal complications. Amniocentesis is an important prenatal diagnostic method which must be used when there is accurate indication.

Key words: High-Risk Pregnancy, Chromosome Abnormality Disorders, Amniocentesis

GİRİŞ

Prenatal tanı amacı ile amniosentez 14-22 gebelik haftaları arasında yapılabilmesine rağmen daha çok 16-17 haftalar arasında yapılmaktadır, çünkü bu haftalarda başarılı kültür için yeterli fetal hücre elde edilebilmektedir (1). Amniosentez endikasyonları; anne yaşının ileri olması (>35), habitual abortus öyküsü, daha önceden kromozomal anomalili bebeğe sahip olma, ebeveynlerde anormal karyotip olması, multiple malformasyonlu bebek doğurma öyküsü, ikili veya üçlü tarama testlerinde yüksek risk olması, anormal ultrasonografi (USG) bulgusu ve maternal anksiyete olmasıdır (2).

Amniosentezin riskleri amniotik sıvı sızıntısı, vajinal kanama, uterin kontraksiyonlar, korioamnionit, yeterli amnion sıvısı alamama, abortus ve mühtemel fetal injürüdür (3). Anne olma yaşının ileri yaşlara kayması sonucu kromozomal bozuklukların sıklığı artmış, bu olgulara tanı konulması amacıyla prenatal tanı yöntemleri daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Genetik alanındaki gelişmelere bağlı olarak DNA teknolojisi ve moleküler genetik yardımıyla çok sayıda kromozomal anomalili fetusun erken dönemde saptanabilmesi mümkün olmakta ve ailelere gebelikleri ile ilgili bilgi verilebilmektedir.

Son yıllarda gelişmiş ultrasonografi teknolojisinin ve üçlü

tarama testinin kullanımının artmasına bağlı olarak, genetik amaçlı amniosentez yapıma oranlarında belirgin bir artış gözlenmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya, Ocak 2008 ile Ocak 2009 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran ve çeşitli endikasyonlar nedeniyle amniosentez işlemi yapılan 617 olgu dahil edilmiştir. Amniosentez endikasyonu olarak anne yaşının 35 ve üzerinde olması, ultrasonografide fetal anomali tespit edilmesi, prenatal tarama testlerine (birinci ve/veya ikinci trimester), önceki gebeliklerinde kromozom anomalisi ve/veya açıklanamayan ölü doğum, fetal anomali öyküsünün olması ile ileri derecede maternal anksiyetenin olması kabul edilmiştir. Amniosentez yapılmadan önce aile ile detaylı bir görüşme yapıldı. Gebelerin meslek durumu, eğitim seviyeleri, sosyo-ekonomik düzeyleri belirlenerek ayrıntılı bir anamnez alındı. Aileye işlemin neden gerekli olduğu, işlem ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar ve işlemin riskleri ayrıntılı olarak anlatıldı. Gebelere işleme bağlı olarak oluşabilen %0.5–1 oranında abortus riskinin olduğu belirtildi ve iki eşin işleme izin verdiğine dair imzaları alındı.

Amniosentezi kabul eden 617 olguya gebeliklerinin 16 ile 22. haftaları arasında amniosentez uygulandı. Girişim öncesi her fetus ultrasonografide detaylı olarak incelendi ve varsa saptanan anomali tipleri değerlendirildi. Plasentanın yeri, amnion sıvısı miktarı, girişimin yapılacağı nokta, fetusun girişim noktasına uzaklığı ve pozisyonu önceden değerlendirildi. Amniosentez işlemine başlamadan önce steril setler hazırlandı. Bu setler içinde steril gazlı bez, iki adet 10 ml'lik steril enjektör, 20-22 Gauge spinal iğne ve steril örtü bulunmaktaydı. İşlemin yapılacağı karın bölgesi povidon iyot ile yıkandıktan sonra ultrasonografi eşliğinde serbest el tekniği ile steril şartlarda spinal iğne kullanılarak mümkün olduğunca plasentadan geçilmemeye dikkat edilerek transabdominal olarak amniosentez yapıldı. İlk alınan 1-2 ml amnion dışarı boşaltılarak iki adet 10 ml'lik enjektör ile sitogenetik analiz için gebelik haftasına 1 ml olacak miktarda amnion sıvısı alındı. Alınan sıvı Genetik Laboratuvarına gönderildi. İşlem sonrasında ultrasonografi ile fetal kalp hareketi kontrol edildi. Rh uygunsuzluğu riski bulunan gebelere 300 mikrogram anti-Rh IgG yapıldı.

Genetik sonuçları normal olanlar doğuma kadar rutin kontrollere çağırıldı. Patolojik karyotip sonucu olan, yaşama bağdaşmayacak kromozom anomalisi ve ultrasonografide

multiple anomali saptanan gebelikler ailenin isteği üzerine sonlandırıldı. Sonuçların istatistiksel değerlendirmesi için SPSS 16.0 programından yararlanıldı. Verilerin özeti ortalama ve standart sapma olarak ifade edildi.

BULGULAR

Amniosentez yapılan gebelerde ortalama anne yaşı 32.43 ± 6.66 (18-44) idi, ortalama baba yaşı 35.79 ± 7.42 (19-61) idi. Olguların ortalama gebelik haftası 17.68 ± 2.82 , ortalama gebelik sayısı 3.03 ± 3.76 (1-12) idi. Olgularımızın 203'ü (%32.9) 35 yaş ve üstünde idi. 35 yaşının altında ise toplam 414 (%67.1) olgu bulunmaktaydı. Amniosentez endikasyonlarında en büyük grubu 272 (%44.1) olgu ile prenatal tarama testinde artmış risk oluşturmaktaydı. İkinci sırada ise 203 (%32.9) olgu ile ileri anne yaşı bulunmaktaydı. Diğer endikasyonlar ise sırası ile anormal ultrasonografi bulgusu, fetal anomali ve tekrarlayan abort öyküsü, kalın nukal translusensi ve maternal anksiyete idi (Tablo 1).

Amniosentez yapılan 617 olgudan 13'ünde (%2.1) amnion kültüründe üreme elde edilememiştir. Bu olgulara yeni amniosentez veya kordosentez önerilmiş, 3 olgu kordosentezi kabul etmiş, 10 olgu ise yeni girişimi kabul etmemiştir. Amniosentez sonucu mozaik (46XX/XY) gelen bir olguda yine kordosentezi kabul etmemiştir. Kordosentez yapılan 3 olgunun karyotip sonuçları normal olarak saptanmıştır. Böylece 617 olgunun prenatal dönemde 607'sinde (%98.3) karyotip sonucu belirlenmiştir. Karyotip sonucu bilinen olgularda prenatal dönemde toplam 30 (%4.94) kromozom anomalisi tespit edilmiştir. 15 (%2.47) olguda Trizomi-21, 3 (%0.5) olguda Trizomi-18, 2 (%0.3) olguda Turner, 1 olguda Mozaik (46XX/XY), 4 (%0.65) olguda Translokasyon, 5 (%0.82) olguda İnversiyon tipi kromozom anomalisi saptanmıştır. Kromozom anomalisi tespit edilen 30 olgudan 18'i (%60) 35 yaş ve üzerinde idi. Amniosentezle elde edilen kromozom anomali sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Maternal anksiyete nedeniyle amniosentez yapılan 14 (%2.3) olgunun tamamında karyotip belirlendi ve kromozom anomalisi saptanmadı. Bu olguların hiç birinde kromozom anomalisi açısından risk faktörü yoktu. Amniosentez yapılan olgular gelişebilecek komplikasyonlar açısından en az 21 gün boyunca takibe alındı. Toplam 3 (%0.48) olguda fetal kayıp gelişmiştir. İki olgu erken membran rüptürü, 1 olgu kramp ve vajinal kanama sonucu abort olmuştur. Amniosentez sonrası ağrı tarifleyen toplam 12 olgumuzda herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Amniosentez sonrası gelişen komplikasyonlar Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Amniosentez endikasyonları.

Endikasyon	Örnek sayısı	(%)
Tarama testinde yüksek risk	272	44.1
İleri anne yaşı (≥ 35)	203	32.9
Anormal ultrasonografi bulgusu	83	13.4
Fetal anomali ve tekrarlayan abort öyküsü	65	10.5
Maternal anksiyete	14	2.3
Kalın nukal translusensi	8	1.3

Tablo 2. Amniosentez yapılan olgularda saptanan kromozom anomali sonuçları.

Anne yaşı	Hafta	AS endikasyonu	Karyotip sonucu
38	18	İleri anne yaşı	47,XX+21
35	17	İleri anne yaşı	47,XY+21
40	18	İleri anne yaşı	47,XY+21
46	16	İleri anne yaşı	47,XY+21
37	16	İleri anne yaşı	47,XY+21
38	19	İleri anne yaşı	47,XY+21
43	18	İleri anne yaşı+Anormal USG	47,XY+21
36	20	İleri anne yaşı	47,XX+21
40	18	İleri anne yaşı	47,XX+21
41	17	İleri anne yaşı	47,XX+21
37	16	İleri anne yaşı	47,XX+21
25	19	Kötü obstetrik öykü	47,XX+21
32	18	TT'de Down sendromu riski	47,XY+21
23	19	TT'de Down sendromu riski	47,XX+21
31	20	Kötü obstetrik öykü	47,XX+21
39	19	İleri anne yaşı+Anormal USG	47,XX+18
20	17	Anormal USG	47,XY+18
28	20	Anormal USG	47,XX+18
36	18	İleri anne yaşı	45,X Turner
36	19	İleri anne yaşı	45,X Turner
26	17	TT'de Trizomi-18 riski	46,XX/XY Mozaik
25	19	TT'de Down sendromu riski	46,XY t (2-12)
36	19	İleri anne yaşı	46,XX t (14-21)
32	21	TT'de Down sendromu riski	46,XX t (7-15)
22	17	Kötü obstetrik öykü	46,XX t (3;5)
19	18	TT'de Down sendromu riski	46,XX inv(9qh)
35	18	İleri anne yaşı	46,XY inv(9qh)
41	19	İleri anne yaşı	46,XY inv(9qh)
37	18	İleri anne yaşı	46,XX inv(9qh)
27	20	TT'de Down sendromu riski	46,XX per inv18

AS: Amniosentez TT: Triple test (üçlü tarama testi) USG: Ultrasonografi NTD: Nöral tüp defekti t: Translokasyon inv: inversiyon

Tablo 3. Amniosentez yapılan olgularda gelişen komplikasyonlar.

Komplikasyon	Olgu sayısı (n:43)	% (n:617)
Kramp	14	2.26
Ağrı	12	1.94
Vajinal kanama	6	0.97
Amnion sıvı sızıntısı	5	0.81
Erken membran rüptürü	1	0.16
Abor	3	0.48

TARTIŞMA

Amniosentez en yaygın kullanılan invaziv prenatal yöntemlerinden biridir ve diğer tanı yöntemleri gibi olumlu ve olumsuz yönleri vardır. En önemli olumsuz etkisi işleme bağlı fetal kayıptır, fakat fetal kaybın en az olduğu invaziv prenatal tanı yöntemidir (4). Bizim de amacımız merkezimizdeki genetik amaçlı yapılan bir yıllık amniosentezlerin değerlendirilmesidir.

Bu çalışmada kliğimizde bir yılda 617 olguya amniosentez yapılmıştır. Kliğimizde daha önce yaptığımız bir çalışmada 2 yılda yapılan amniosentez sayısı 447 dir (5). Yıllık amniosentez yapılan olgu sayısında 2.8 kat bir artış olduğunu saptadık. Bu artışın nedeni olarak tarama testlerinin daha yaygın kullanılması ve başka merkezlerden riskli olan hastaların kliniğimize sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda amniosentez endikasyonları arasında en sık nedeni, 272 (%44.1) olgu ile prenatal tarama testinde artmış risk oluşturmaktaydı. İkinci sırada ise 203 (%32.9) olgu ile ileri anne yaşı bulunmaktaydı. Taner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sadece ileri maternal yaşı nedeniyle yapılan amniosentezde kromozomal anomali yakalama oranı %5.8 bulunmuştur (6). Dilek ve arkadaşlarının amniosentezin verim ve maliyeti ile ilgili yaptığı çalışmada tek basına ileri maternal yaş nedeni ile yapılan amniosentezin maliyetine kıyasla etkin olmadığı, USG ve tarama testlerinin birlikte kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir (7). Chaabouni ve arkadaşlarının Tunus popülasyonunda 3110 olgu ile yaptığı çalışmada kromozom anomalisi saptanan olgularının %65.05'inin 35 yaşının üstünde olduğunu belirtmişlerdir (8). Duric ve arkadaşlarının yaptığı 2833 olguluk çalışmalarında olgularının %73.10'unun ileri yaş grubunda olduğunu, kromozom anomalisi saptanan 24 olgunun %16.66'sının genç yaş grubunda, %83.33 ise ileri yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir (9). Bizim çalışmamızda ise ileri anne yaşı nedeniyle amniosentez yapılan olguların %8.9'unda kromozom anomalisi saptandı bu da tüm kromozom anomalili olguların %60'ını oluşturmaktaydı. Prenatal tarama testinde risk ve anormal USG nedeni ile amniosentez yapılanlarda ise kromozom anomalisi oranları sırası ile %2.8 ve %4.8 idi. Dolayısı ile kromozom anomalisini en çok ileri maternal yaş grubunda saptadık.

Çalışmamızda, karyotip sonucu belirlenen 607 olguda toplam 30 kromozom anomalisi tespit edilmiştir (%4.94). 15 (%2.47) olguda Trizomi-21, 3 (%0.5) olguda Trizomi-18, 2 (%0.3) olguda Turner, 1 olguda Mozaik (46XX/XY), 4 (%0.65) olguda Translokasyon, 5 (%0.82) olguda inversiyon tipi kromozom anomalisi saptanmıştır. Chaabouni ve arkadaşlarının 3110 olgu ile yaptığı çalışmada bu oran %4.18 olarak verilmiştir (8). Kong ve arkadaşları kromozom anomalisi oranını %1.9 bulmuşlardır (10). Karaoguz ve arkadaşlarının çok merkezli olarak 6041 olguda yaptığı çalışmada kromozom anomalisi oranını %3 olarak bulmuşlardır (11). Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz %4.94 değeri bu çalışmalardan yüksek bir değerdir. Bu yüksekliğin nedeninin; çalışma grubumuzda fazla sayıda ileri yaş ve başka merkezlerden riskli olan hastaların kliniğimize sevk edilmesi olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda 617 amniosentezde toplam 3 (%0.48) olguda fetal kayıp gelişmiştir. İki olgu erken membran rüptürü,

1 olgu kramp ve vajinal kanama sonucu abort olmuştur. Antsaklis ve arkadaşları 1406 olguda yaptıkları çalışmada fetal kayıp oranını %1.77 olarak bildirmişlerdir (12). Daha önce kliniğimizde 447 hastada yaptığımız çalışmada abortus oranı %1.11 bulunmuştu (5). Coskun ve arkadaşlarının 340 olgu ile yaptığı çalışmada fetal kayıp oranı %0.9 olarak verilmiştir (13). Borelli ve arkadaşlarının çalışmasında amniosentez sonrası abortus oranı %0.78, Kong ve arkadaşlarının çalışmasında ise %0.86 olarak bulunmuştur (10,14). Daniilidis ve ark. 73 hasta ile yaptıkları çalışmada fetal kayıp oranını %1 olarak vermişlerdir (15). Bizim çalışmamızda fetal kayıp oranı daha düşük bulunmuştur.

Yapılan 617 amniosentezde kültürde üreme olmayan olgu sayısı 13 (%2.1) olarak tespit edilmiştir. Bunların 4'ünde yetersiz amnion sıvısı 5'inde renkli amnion sıvısı ve 4'ünde kontaminasyon olduğu saptanmıştır. Daha önce kliniğimizde yaptığımız çalışmada bu oran %2.68 idi (5). Chaabouni ve arkadaşlarının yaptığı 3110 olguluk çalışmada 64 (%2.05) olguda kültürde ürememe bildirilmiş ve bunların da %78'inde kontaminasyon olduğu bildirilmiştir (8).

Olgularımızdan 14'üne (%2.3) maternal anksiyete nedeniyle amniosentez yapılmıştır. Wertz ve Fletcher'e göre uzmanların %75'i böyle bir endikasyonla amniosentez yapılmasını olumlu karşılamakta ve gerekçe olarak da maternal anksiyetenin ortadan kaldırılmasını göstermektedirler (16). Çalışmamızda, maternal anksiyete sebebiyle amniosentez yaptığımız olgularda herhangi bir komplikasyon gelişmedi ve karyotip sonuçları normal idi.

Sonuç olarak, amniosentez günümüzde prenatal tanı en çok tercih edilen, kolay uygulanan, güvenilirliği yüksek ve komplikasyonlarının az olduğu bir invaziv prenatal tanı yöntemidir. Amniosentez doğru endikasyon konulduğunda mutlaka uygulanması gereken bir prenatal tanı yöntemidir. Tecrübeli hekimler tarafından yapıldığında başarı oranı yüksektir ancak yinede 1/200 civarında fetal kayıp olabileceği akıld tutulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Bektaş MS. Fetal Tıp; Prenatal Tanı. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, eds. Obstetrik: Maternal-Fetal Tıp ve Prenatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001:64-89.
2. Tayyar M. Amniosentez ve Çölosentez. In: Bektaş MS, Demir N, Koç A, Yüksel A, eds. Obstetrik: Maternal-Fetal Tıp ve Prenatoloji. Ankara: Medikal Network, 2001:242-54.
3. Holzgreve W, Evans M. Fetal Diagnosis and Therapy. In Kurjak A, Chervenak FA, eds. Textbook of Perinatal Medicine. United Kingdom: Informa, 2006:755-813.
4. Lippman A, Tomkins DJ, Shime J, Hamerton JL. Canadian multicentre randomized clinical trial of chorion villus sampling and amniocentesis. Final report. Prenat Diagn 1992;12(5):385-408.
5. Balci O, Acar A, Çapar M, Akyürek C, Durakbaşı HG, Zamani A, Acar A. Management of amniocentesis in high risk pregnancies in our clinic and the evaluation of the results. Gynecol Obstet Reprod Med 2006;12(2):85-91.
6. Taner CE, Altınbaşoğlu FH, Özkirisçi FS, İmren A, Büyüksun C, Özgenç Y, Derin G. İleri maternal yaş gebeliklerinde amniosentez sonuçları. Perinatoloji Dergisi 2002;10(4):336-39.
7. Dilek TUK, Pata Ö, Yazıcı FG, Arslan M, Tok CE, Çayan F, Dilek S. Results and Cost-Effectiveness Analysis of Genetic Amniocentesis" Between the 2000-2005. J Turkish German

- Gynecol Assoc 2005;6(4):285-9.
8. Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F, M'Rad R, Jemaa LB, Smaoui N, Terras K, Kammoun H, Belghith N, Ridene H, Oueslati B, Zouari F. Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. *Ann Genet* 2001;44(2):99-104.
 9. Hurderer-Duric K, Skrablin S, Kuvacic I, Sonicki Z, Rubala D, Suchanek E. The triple-marker test in predicting fetal aneuploidy: a compromise between sensitivity and specificity. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2000;88(1):49-55.
 10. Kong CW, Leung TN, Leung TY, Chan LW, Sahota DS, Fung TY, Lau TK. Risk factors for procedure-related fetal losses after mid-trimester genetic amniocentesis. *Prenat Diagn* 2006;26(10):925-30.
 11. Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, Ercelen NO, Ergun MA, Gokcen AB, Biri AA, Kimya Y, Urman B, Gultomruk M, Egeli U, Menevse S. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Couns.* 2006;17(2):219-30.
 12. Antsaklis A, Papantoniou N, Mesogitis S, Michalas S, Aravantinos D. Pregnant women of 35 years of age or more: maternal serum markers or amniocentesis? *J Obstet Gynecol* 1999;19(3):253-6.
 13. Coskun A, Arıkan DC, Kıran G, Güven MA, Köstü B, Ceylaner S. Retrospective evaluation of amniocentesis cases. *Gynecol Obstet Reprod Med* 2009;15(1):12-6.
 14. Borrelli AL, Cobellis L, Di Domenico A, Felicetti M, Labocetta A, Ferrara C, Raffio R, Torella M. Fetal and maternal amniocentesis complications. *Minerva Ginecol* 2006;58(5):423-7.
 15. Daniilidis A, Karydas H, Zournatzi V, Tantanasis T, Giannoulis C, Tzafettas J. A four - year retrospective study of amniocentesis: one centre experience. *Hippokratia* 2008;12(2):113-5.
 16. Wertz DC, Fletcher JC. Ethical problems in prenatal diagnosis: a cross-cultural survey of medical geneticists in 18 nations. *Prenat Diagn* 1989;9(3):145-57.