

T.C.  
KONYA NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**LABORATUVARIMIZDA DÜŞÜK MATERYALLERİNDEN QF-PZR VE  
AİLE KROMOZOM ANALİZİ SONUÇLARININ RETROSPEKTİF  
OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

DİLEK ÇELEBİ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN  
Prof. Dr. M SELMAN YILDIRIM

KONYA 2019

TEZ ONAY SAYFASI

Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans Öğrencisi **DİLEK ÇELEBİ'** nin "**Laboratuvarımızda Düşük Materyallerinden QF-PZR ve Aile Kromozom Analizi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi**" başlıklı tezi tarafımızdan incelenmiş; amaç, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.  
Konya, Türkiye/ 22 Mayıs 2019

Tez Danışmanı  
Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı  
İmzası

Jüri Üyesi  
Doç. Dr. Ayşegül ZAMANI  
N.E.Ü. Meram Tıp Fak. Tıbbi Genetik AD  
İmzası

Jüri Üyesi  
Doç. Dr. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU  
S.Ü. Tıp Fak. Kadın Hastalıkları ve Doğum AD  
İmzası

Yukarıdaki tez, Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunun 27.05/2019 tarih ve .10/19 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Enstitü Müdürü  
İmzası

## APPROVAL

We certify that we have read this dissertation entitled “**Retrospective evaluation of QF-PCR and Parental chromosome analysis results from abortus materials in our laboratory**” by “**DİLEK ÇELEBİ**” that in our opinion it is fully adequate, in scope and quality, as dissertation for the degree of *Master of Science* in the Department of “**Medical Genetics**”, Institute of Health Sciences, University of Necmettin Erbakan Konya, Turkey / 22 May 2019

Principal Advisor  
Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM  
Department of Medical Genetics  
Signature

Examination Committee Member  
Assoc Prof. Ayşegül ZAMANİ  
N.E.U. Meram Medicine Faculty  
Department of Medical Genetics

Signature

Examination Committee Member  
Assoc. Prof. Özlem SEÇİLMİŞ KERİMOĞLU  
S.U. Medicine Faculty  
Department of Obstetrics and Gynecology

Signature

This thesis has approved for the University of Necmettin Erbakan Institute of Health Sciences.

Prof. Dr. Kısmet Esra NURULLAHOĞLU ATALIK  
Director of Institute of Health Sciences

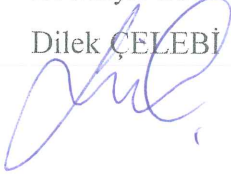
Date and Signature

## BEYANAT

Bu tezin tamamının kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

22 Mayıs 2019

Dilek ÇELEBİ



[Gözetim](#)[Öğrenciler](#)[Not Defteri](#)[Kütüphaneler](#)[Takvim](#)[Tartışma](#)[Tercihler](#)

Bu sayfa hakkında

Bu sizin ödev kutunuzdur. Bir yazılı ödevi görüntülemek için yazılı ödevin başlığını seçin. Bir Benzerlik Raporunu görüntülemek için yazılı ödevin benzerlik sütunundaki Benzerlik Raporu ikonunu seçin. Tıklanabilir durumda olmayan bir ikon Benzerlik Raporunun henüz oluşturulmadığını gösterir.

## Laboratuvarımızda Düşük Materyallerinden QF-PZR ve...

### Gelen Kutusu | Görüntüleniyor: yeni ödevler ▼

Dosyayı Gönder Çevrimiçi Derecelendirme Raporu | Ödev ayarlarını düzenle | E-posta bildirmeyenler

[Sil](#) [İndir](#) [Şuraya taşı...](#)

<input type="checkbox"/>	Yazar	Başlık	Benzerlik	web	yayın	student papers	Puanla	cevap	Dosya	Ödev Numarası	Tarih
<input type="checkbox"/>	Dilek Çelebi	Laboratuvarımızda Düşük Materyallerinden...	%9 %9	6%	5%	2%	--	--	ödev indir	1126366029	07-May-2019

Prof. Dr. H. S. Çelebi  
KÜLTÜR, İÇİŞİLERİ VE  
Öğretim Üyesi  
Şişli, İstanbul, Türkiye

## TEŞEKKÜR

Yüksek Lisans eğitimin ve tez çalışmam boyunca engin bilgi ve deneyimleri ile bana yol gösteren, akademik hedeflerimi gerçekleştirmemde bana vizyon ve bakış açısı katan, insani ve ahlaki değerleri ile örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabırdan dolayı danışman hocam Prof.Dr. M. SELMAN YILDIRIM' a;

Eğitimim süresince büyük emeği geçen bilgi ve tecrübelerini her zaman paylaşan, görüşleriyle beni yönlendiren ve her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Doç. Dr. AYŞEGÜL ZAMANİ'ye ayrıca çalışmalarım da yardımlarını esirgemeyen Tıbbi Genetik Laboratuvarı tüm asistan ve çalışanlarına;

Bana olan sonsuz güveni ve desteğiyle her zaman yanımda olan sevgili AİLEM'e,

TEŞEKKÜR EDERİM.

## İÇİNDEKİLER

<i>İç Kapak</i> .....	<i>i</i>
<i>Tez Onay</i> .....	<i>ii</i>
<i>Tez Beyanatı</i> .....	<i>iv</i>
<i>Teşekkür</i> .....	<i>vi</i>
<i>İçindekiler</i> .....	<i>vi</i>
<i>Kısaltmalar ve Simgeler Listesi</i> .....	<i>ix</i>
<i>Şekiller Listesi</i> .....	<i>x</i>
<i>Tablolar Listesi</i> .....	<i>xi</i>
<i>Özet</i> .....	<i>xii</i>
<i>Abstract</i> .....	<i>xiii</i>
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b> .....	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b> .....	<b>2</b>
2.1. <i>Düşük Tanımı ve Sınıflandırılması</i> .....	2
2.1.1. <i>Oluş Zamanlarına Göre Düşükler</i> .....	3
2.1.2. <i>Oluş Şekillerine Göre Düşükler</i> .....	3
2.1.3. <i>Tamamlanma Şekillerine Göre Düşükler</i> .....	4
2.1.4. <i>Klinik Seyrine Göre Düşükler</i> .....	4
<b>3. ABORTUS ETİYOLOJİSİ</b> .....	<b>4</b>
3.1. <i>Anatomik Faktörler</i> .....	4
3.2. <i>Endokrin Faktörler</i> .....	6
3.3. <i>Koagülasyon Sistemine ait Patolojiler</i> .....	6
3.4. <i>İmmünolojik Faktörler</i> .....	8
3.5. <i>Enfeksiyöz Faktörler</i> .....	9
3.6. <i>Epidemyolojik ve Çevresel Faktörler</i> .....	10

3.7. Genetik Faktörler.....	11
<b>4. KROMOZOMAL DÜZENLENMELER .....</b>	<b>12</b>
4.1. Sayısal Kromozom Anomalileri.....	13
4.2. Yapısal Kromozom Anomalileri .....	15
4.2.1. Dengeli Yapısal Kromozom Analizleri.....	16
4.2.2. Dengesiz Yapısal Kromozom Analizleri.....	19
<b>5. AİLE KROMOZOM ANALİZİ VE QF PZR YÖNTEMLERİ.....</b>	<b>22</b>
<b>6. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>26</b>
6.1. Araştırmanın Tipi.....	26
6.2. Araştırma Bölgesi ve Zamanı.....	26
6.3. Araştırma Evreni ve Yeri.....	26
6.4. Örneklem Seçme Kriterleri.....	26
6.5. Araştırmanın İzni ve Etik Durum.....	26
6.6. Moleküler ve Sitogenetik Analiz Metodları.....	26
6.7. Gereçler.....	27
6.8. Periferik Kan Lenfosit Kültüründen Kromozom Eldesi.....	28
6.8.1. Solüsyonlar.....	28
6.8.1.1. Kültür Vasatı.....	28
6.8.1.2. Colsemid.....	28
6.8.1.3. Hipotonik.....	28
6.8.1.4. Fiksatif.....	28
6.8.1.5. Tripsin.....	28
6.8.1.6. Giemsa Boya.....	28
6.8.2. Uygulama.....	28
6.8.2.1. Kültür Tekniği.....	28



6.8.2.2. Kromozom Eldesi.....	29
6.9. QF PZR (Kantitatif Fluoresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu).....	31
6.9.1. Düşük Materyallerinden QF-PZR Analizi.....	31
6.9.1.1. DNA İzolasyonu.....	31
6.9.1.2. PZR Hazırlığı.....	33
<b>7. BULGULAR.....</b>	<b>36</b>
<b>8. TARTIŞMA VE SONUÇLAR.....</b>	<b>42</b>
<b>9. KAYNAKLAR.....</b>	<b>45</b>



## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

QF PZR: Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu

WHO: Dünya Sağlık Örgütü

APC: Aktive Protein C

APCR: Aktive Protein C Direnci

AFS: Antifosfolipit Sendromu

SLE: Sistemik Lupus Eritamatozus

IgG: İmmünoglobülin G

CMV: Sitomegalovirüs

HSV: Herpes simpleks virüsleri

HIV: İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü

IgM: İmmünoglobülin M

HLA: İnsan Lökosit Antijeni

PGT: Preimplantasyon Genetik Tanı

ISCN: Uluslararası İnsan Sitogenetik Adlandırma Sistemi

STR: Kısa Tekrar Dizileri

GTG: Giemsa Bantlama Tekniği

PZR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu

İnv: İnversiyon

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Konjenital uterin anomalilerin sınıflandırılması

Şekil 2: Trombinin koagulan / antikoagulan fonksiyonu ve APC yolu

Şekil 3: : Cinsiyet kromozomlarının birinci mayoz, ikinci mayoz ve erken bölünme evrelerinde ayrılmaması

Şekil 4: Yapısal Kromozom Düzenlenmeleri

Şekil 5: Homolog olmayan iki kromozom arasında oluşan resiprokal translokasyon

Şekil 6: Dengeli Robertsonian Translokasyonu

Şekil 7: Dengesiz Translokasyon Taşıyıcılığı

Şekil 8: Sentromerin her iki tarafında da aynı kolun bulunması ile oluşan izokromozom

Şekil 9: Normal Karyotipe sahip kromozom kuruluşu

Şekil 10: Kromozoma ait trizomik üç belirteç

Şekil 11: Laboratuvarımızda kullanılan kültür için gerekli kimyasallar

Şekil 12: NF 800 R Santrifüj Cihazı

Şekil 13: VELP Scientific Vortex Cihazı

Şekil 14: Cytovision, version 2000 Cihazı

Şekil 15: Laboratuvarımızda Cytovision Cihazı ile incelenen karyotip analizi

Şekil 16: Roche High Pure PCR template Prepatation Kit

Şekil 17: Roche High Pure Spin filter tüp

Şekil 18: Roche High Pure toplama tüpü

Şekil 19: Chromoquant Optima Reaction mix

Şekil 20: Thermal Cyclers ABI 9700

Şekil 21: ABI 3130 Kapiller Elektroforez

## **TABLolar LİSTESİ**

Tablo 1: Düşük olgularında görülen kromozomal değişikliklerin sıklığı

Tablo 2: : 10.000 gebelikte beklenen kromozomal bozukların genel sıklığı

Tablo 3: QF-PZR yöntemi ile belirlenen kromozom genotiplendirmesinde rutin kullanılan STR markerları ve kromozomal lokalizasyonları

Tablo 4: 624 Düşük materyaline ait QF-PZR analizi ile saptanan moleküler bulguların tipi ve sıklığı

Tablo 5: Düşük Olgularında belirlenen kromozomal düzensizliklerin maternal yaşa göre dağılımı

Tablo 6: Düşük olgularında saptanan kromozomal düzensizliklerin gestasyonel yaşa göre dağılımı

Tablo 7: Düşük öyküsüne sahip bireylerde kromozomal düzensizliklerin oranı.

Tablo 8: Düşük materyallerine ait kromozomların STR markerlarının QF-PZR analizi verileri

Tablo 9: Düşük öyküsüne sahip ebeveynlere ait kromozomların sitogenetik bulgular

## ÖZET

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Laboratuvarımızda Düşük Materyallerinden QF-PZR ve Aile Kromozom Analizi  
Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Dilek Çelebi

Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

YÜKSEK LİSANS TEZİ / KONYA-2019

**Amaç:** Çalışmamız, düşük materyalleri alınan hastalarda QF PZR analizi ile düşük öyküsüne sahip aile kromozom analizi yapılan ebeveynlerin Karyotip Analizi dosyalarının retrospektif olarak taranmasını ve elde edilen bulguların değerlendirilmesini hedeflemektedir.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmada 2014-2018 yılları arasında Konya Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na gelen 624 düşük materyallerinin QF PZR analizi ve aile kromozom analizi yapılan 1237 ebeveynin sitogenetik verileri karyotip analizi yöntemi ile incelenmiştir. Taranan dosyalar SPSS veri analizi programında değerlendirildi.

**Bulgular:** Çalışmamızda yapılan SPSS veri programı sonuçlarına göre; QF-PZR analizi yapılan düşük materyallerinin %11,8'inde anomali saptandı. Bu anomalilerin, %58,1 Trizomi, %22,9 Poliploidi, %18,9 Monozomi X olarak bulundu. Aile kromozom analizi bulgularında ise ebeveynlerin %97,1'i normal kromozom kuruluşuna sahipken, %2,9'u anormal olarak değerlendirildi ve bu anormal olguların %1,7'sinde varyant, %0,6'sında Translokasyon taşıyıcısı, %0,2'sinde Turner Sendromu, %0,2'sinde Klinefelter Sendromu, %0,1'inde mosaisizm ve %0,1'inde inv(Y) tespit edildi.

**Sonuç:** Düşük etiyojisinde genetik anomaliler önemli bir yer tutmaktadır ve Trizomiler literatür çalışmaları ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da en sık görülen anomalilerdir. Elde edilen verilerin özellikle Konya ili ve çevresi popülasyonunda önleyici hekimlik uygulamaları ve genetik danışma için yapılacak olan çalışmalar göz önüne alındığında önemli katkılar sağlayacağını düşünmekteyiz.

**Anahtar Sözcükler:** Düşük; QF PZR; Karyotip Analizi; Trizomi

## ABSTRACT

REPUBLIC OF TURKEY

NECMETTIN ERBAKAN UNIVERSITY

HEALTH SCIENCES INSTITUTE

Retrospective evaluation of QF-PCR and Parental chromosome analysis results  
from abortus materials in our laboratory

Dilek Çelebi

Department of Medical Genetics

MASTER'S THESIS / KONYA-2019

**Objective:** The aim of this study aims to determine as retrospectively analyze the results of the family chromosomal analysis of the couples who pregnancy loss with QF PZR analysis in patients who received abortion materials.

**Material and Method:** In this study, 1237 parents who karyotyping analyzed and QF PCR analysis of 624 abortus materials at the department Meram Medical Faculty Medical Genetics Laboratory of Necmettin Erbakan University were evaluated between 2014-2018 retrospectively. Data were analyzed by SPSS program.

**Results:** According to the results of SPSS data program conducted in our study; chromosomes anomaly was found in 11.8% of the QF-PCR analyzes. In these anomalies were 58.1% Trisomy, 22.9% Polyploidy, and 18.9% Monozomy X. In family chromosome analysis findings, 97.1% of the parents have normal chromosomal organization, while 2.9% of them were abnormal. In the Couples with chromosomal abnormalities; 0.6% Variant, Translocation carriers, 0.2% Turner Syndrome, 0.2% Klinefelter Syndrome, 0.1% mosaicism and 0.1% (Y) were detected.

**Conclusion:** Genetic anomalies are important in the etiology of abortion and the trisomies are the most common anomalies in our study as compatible with the literature studies. We believe that the results obtained make a significant contribution to current information will help to especially in the population of Konya considering preventive medicine applications and studies to be done for genetic counseling.

**Key words:** Abortion; Karyotyped Analysis; QF PCR; Trisomy

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik kayıpları nedenlerinin belirlenmesi, uzun ve maliyetli çalışmalar gerektirmektedir ve özellikle düşük öyküsüne sebep olan faktörün saptanması sürecinde, fetal materyalin bulunmaması nedeniyle araştırmalar anne, babaya ait analizlerle sınırlı kalmaktadır. Tanı konulamayan bu durumlar hem hasta hem hekim açısından sorun yaratmaktadır. Günümüzde spontan tekrarlayan düşükler için genellikle en az 3 kez düşük gerçekleşmesi şartı aranmaktadır. Oysa anne olma yaşının ertelenmesi, fertilitate potansiyelinin azalması ve bu konudaki sosyal alışkanlıklar bu tanımın gözden geçirilmesi ihtiyacını doğurmuştur.

Parental kromozom yeniden düzenlenmelerinin, tekrarlayan düşük, ölü doğum ve konjenital malformasyonlu çocukların oluşmasında önemli bir etken oluşu; daha sonraki gebelikler için de önemli risk anlamı taşıdığı dikkate alındığında düşük öyküsüne sahip olan çiftlerde düşüğe neden olan temel kromozom düzensizliklerinin tipi ve sıklığının belirlenmesi ile genetik yatkınlığın erken belirteçlerini keşfetmek, bu yaygın probleme karşı etkili bir genetik danışma yaklaşımı sunmaktadır. Son zamanlarda anomalilerin tespitinde prenatal tanıya yaygın olarak QF-PZR yöntemi kullanılmaktadır. Yöntemin hızlı, düşük maliyetli ve hücre kültürü kontaminasyonunun olmaması avantajlarıdır. Böylelikle hastaların QF-PZR analizi ile en sık karşılaşılan kromozomal düzensizlikleri (13, 15, 16, 18, 21, 22, X, Y ait kromozomlar) ve aile kromozom analizi ile de ailesel geçişe sahip olup olmadıklarının tespiti belirlenebilmektedir. Genetik tanının konması ile hem gebelik kaybının nedeni belirlenecek ve böylece ailenin sonraki gebeliklerde ağır prenatal stres yaşamayı engellenebilecek, hem de sonraki gebelikler için kromozomal anomali riski taşıyan çiftler tespit edilip prenatal tanıya yönlendirilmesi sağlanabilecektir.

Bu kapsamda yapılan tez çalışmasının amacı; Konya ili ve çevresi düşünüldüğünde geniş bir popülasyona hizmet vermesi bakımından materyal çeşitliliğine sahip Genetik Tanı Merkezimizdeki bu analizlerin fonksiyonel verilerle kombine edilerek saptanması, düşük etiopatogenezinin daha iyi aydınlatılabilmesinde önemi ortaya konmaya çalışılacaktır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Düşük Tanımı ve Sınıflandırılması

Düşük, her kadında gebelik boyunca ortaya çıkabilecek en sık karşılaşılan sorunlardan biridir. Literatürde en çok kabul gören tanım 1977’ de Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO 1977) tarafından belirtilmiştir. Bu tanıma göre düşük; ağırlığı 500 gram veya daha az olan embriyo veya fetüsün, tamamının ya da bir kısmının uterus kavitesi dışına atılması durumudur (WHO). Bu durum klinik olarak gebeliğin 20. haftasından önce belirlenebilmektedir.

Tüm gebeliklerin yaklaşık %15’i düşükle sonuçlanmaktadır ve bunların yaklaşık %30-60’ı ise gebeliğin ilk haftalarında kaybedilmektedir (Saito 2009). Birçok risk faktörleri düşük nedenleri arasında görülmektedir. Risk faktörleri arasında; parental yaş, parite sayısı, önceki gebelik öyküsü, canlı doğum sayısı, gebelik kaybının olduğu gestasyonel yaş (gebelik haftası) sayılmaktadır (Garcia ve ark. 2002). Etiyolojisinde ise; anatomik, immünolojik, endokrin faktörler yer almaktadır ve bunların en başında genetik faktörler gelmektedir. Bunların dışında en önemli etken genetik nedenler özellikle gebeliğin ilk haftalarında meydana gelen düşüklerin temel sebebi olarak kabul edilmektedir. Ancak tüm düşük olguları ele alındığında yaklaşık %50’inde bir sebep bulunamamaktadır (Gardo 1993; Rolnik ve ark. 2010). Aslında, insan türünün devamlılığı için gerekli olan bu patolojik durum doğal seleksiyon sonucu ortaya çıkmaktadır ve popülasyonda görülen genetik anomaliye sahip bireylerin sıklığının azalmasını sağladığından evrimsel süreçte korunarak sağlıklı gebelik ürünlerini engellemektedir.

Oluş zamanları, oluş şekilleri, tamamlanma şekline ve klinik seyrine göre düşük tipleri aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir:

#### *Oluş zamanlarına göre düşükler*

- Subklinik (Belirlenemeyen) düşük
- Erken/geç düşük

#### *Oluş şekillerine göre düşükler*

- Spontan düşük
- Provoke düşük



### *Tamamlanma şekline göre düşükler*

- İnkomplet düşük
- Komplet düşük

### *Klinik seyrine göre düşükler*

- Abortus imminens
- Abortus incipiens
- Missed düşükler
- Habituel düşükler
- Septik düşükler

#### *2.1.1. Oluş Zamanlarına Göre:*

*Subklinik (Belirlenemeyen) düşükler:* Klinik olarak tespit edilmeyen ve sadece biyokimyasal parametreler ile gebeliğin varlığı bilinen olgularda, anormal menstrüel döngü sonucu oluşan düşüklerdir (Atasü 2001).

*Erken düşük:* 12. haftanın sonuna kadar oluşan düşüklerdir. Tanı konan düşük olguların yaklaşık %80 kadarı bu dönemde meydana gelmektedir ve bunların en az %50'si kromozomal anormallikler sonucu ortaya çıkmaktadır (Li ve ark. 2002).

*Geç düşük:* 13. gebelik haftası ve 20 gebelik haftasının sonuna kadar olan düşüklerdir.

#### *2.1.2. Oluş Şekillerine Göre:*

*Spontan düşükler:* Gebeliğin 20. haftadan önce herhangi bir müdahale olmadan kendiliğinden sonlanmasıdır ve en sık görülen komplikasyondur. Klinik tanı alan gebeliklerde ise 20. gebelik haftasından önce spontan düşük oranı yaklaşık %8-20 arasındadır. Fakat iki kez ardarda spontan gebelik kaybı oluşma riski %2-3, üç kez ardarda spontan gebelik kaybı oluşma riski ise % 0,4-1 sıklığındadır (Wilcox ve ark.1988; Jenderny 2014). Spontan düşüklerin görülme sıklığı önceki obstetrik öykü ile ilişkili olabilir.

*Provake düşükler:* 20. gebelik haftasından önce, annenin sağlığını korumak amacıyla gebeliğin sonlandırılmasıdır. Provake düşükler için tıbbi endikasyonlar temel etkindir.

### 2.1.3. Tamamlanma Şekline Göre:

*Komplet düşükler:* Fetüs veya embriyo parçalarının tamamının uterus kavitesi dışına atılmasıdır.

*İncomplet düşükler:* Fetüs veya embriyo parçalarının bir kısmının uterus kavitesi içinde kalıp, diğer kısmında kavite dışına atılmasıdır.

### 2.1.4. Klinik Seyrine Göre:

*Abortus imminens (Düşük tehdidi veya Durdurulabilir düşük):* Vajinal kanamanın, gebeliğin 20. haftasından önce olması şeklinde tanımlanır. Abortus imminens olgularının yaklaşık yarısı düşük ile sonuçlanmaktadır (Hensen 1986).

*Abortus incipiens (Önlenemeyen düşük):* Servikal yetmezlik olmayan kadında serviks 1.5 cm veya daha fazla genişlemiştir ve şiddetli kanamalar eşlik etmektedir.

*Missed düşükler:* Bir hafta arayla yapılan ultrasonografi bulgularında düzensiz gebelik kesesi ve düzensiz embriyonal görüntünün birkaç haftada gelişmediği durumda görülür. Genellikle durdurulabilir düşüklerden sonra ortaya çıkar. Kanama durmuştur fakat fetüs uterin kavite içerisinde yaşam belirtilerini göstermez.

*Habituel düşükler:* Ard arda en az üç ya da daha fazla gebeliğin 20. gebelik haftasından önce spontan olarak sonlanmasıdır.

*Septik düşükler:* Genellikle steril ve uygun olmayan şartlarda kontamine bir materyal ile düşük yaptırma girişimi neticesinde meydana gelir ve yaygın olarak enfeksiyon ile komplike olabilir.

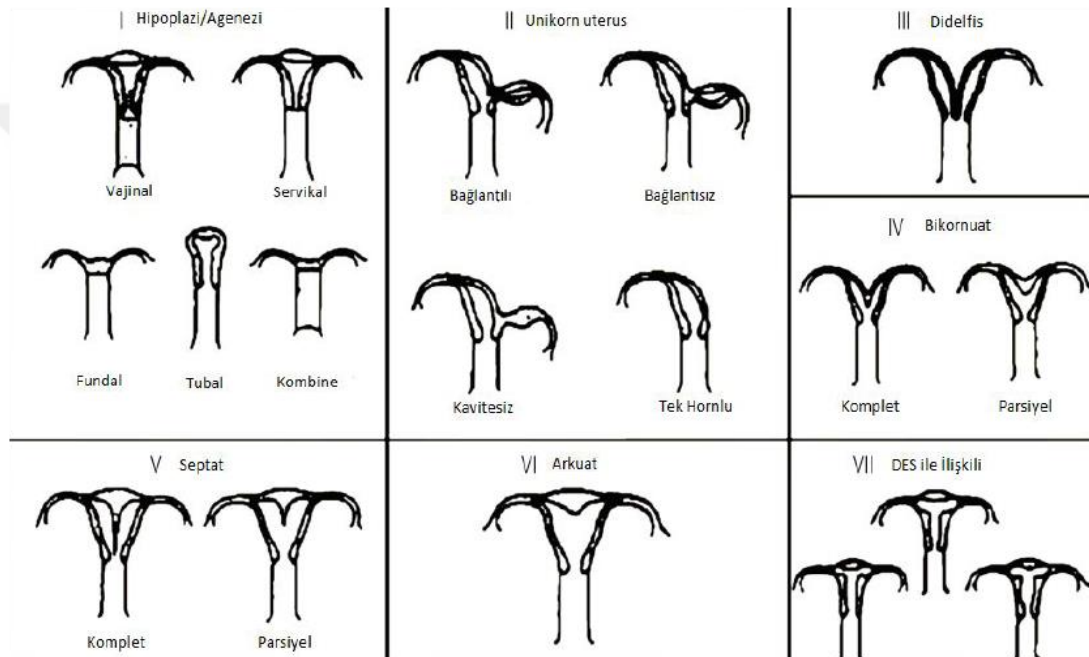
## 3. ABORTUS ETİYOLOJİSİ

### 3.1. Anatomik Faktörler

Gebelik kayıplarının yaklaşık %5' i konjenital uterin bozukluklardır ve bunların yaklaşık yarısını septat ve bikornuat uterus oluşturur. Uterus septus, normal olarak birleşmesi gereken iki hemiterusu ayıran orta hat septumun yetersiz kaybı sonucu oluşmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı olan kadınlarda %3.5 sıklık ve genel popülasyonda tüm major malformasyonların %80-90'ını oluşturmaktadır. Birçok çalışmada uterin septum bozukluğu kadınlarda gebelik kayıp oranının yaklaşık %65

olduğu bildirilmiştir (Abdalla ve ark. 1993; Hatasaka 1994; Yousefi ve Azargon 2011). Bikornuat uterus, fundus seviyesinde müller kanallarının yetersiz birleşmesi sonucu oluşur (Şekil 1). Birleşik alt segmenti olan iki ayrı uterin kavite ve tek serviks vardır. Bikornuat uterusu olan kadınlardan elde edilen verilerde erken gebelik kayıp oranı %30, tüm gebeliklerde fetal kayıp oranı ise yaklaşık %40 olarak bildirilmektedir (Kassie ve ark. 2015).

Şekil 1: Konjenital uterin anomalilerin sınıflandırılması (The American Fertility Society,1998)



Gebelik kaybına yol açan uterin bozukluklar arasında daha nadir olarak; unikornuat uterus, uterus didelfis, inutero ortamda dietilstilbesterol (DES) maruziyetine bağlı olarak şekil bozuklukları ve Ascherman sendromu görülmektedir. İntrauterin adezyonlardaki gebelik kayıplarında, azalmış fonksiyonel uterin hacim ve endometrial fibrozis ile plasental yetersizliğe neden olabilecek inflamasyondan kaynaklanmaktadır. Genellikle, %40-80 oranında gebelik kaybı veya %25 oranında preterm doğum ile sonlanmaktadır (Abdalla ve ark. 1993). Ayrıca serviksin fonksiyonel veya yapısal bozukluğuna bağlı olarak gebeliği doğum zamanına kadar

taşıyamaması servikal yetmezlik ile sonuçlanır. İkinci trimester düşüklerinin %10'u servikal yetmezlik ile ilişkilidir (Jurkovic ve ark. 2013).

### 3.2. *Endokrin Faktörler*

Luteal faz defekti, hiperprolaktinemi, polikistikover sendromu gibi hiperandrojenik durumlar, tiroid fonksiyon bozuklukları ve diabetes mellitus gibi endokrinopatiler düşük ile ilişkili endokrin nedenlerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır (Rossen ve ark. 1991).

Progesteron, korpus luteum tarafından üretilir ve başarılı bir implantasyon ve özellikle gebeliğin ilk sekiz haftası için gereklidir. Kadınlarda yetersiz progesteron üretimi ile ortaya çıkan luteal faz defekti sonucu fetüs, desidual reaksiyona neden olarak annenin gebeliğe olan immün yanıtını negatif etkilemektedir.

Hiperprolaktinemili olguların, spontan düşük riskini arttırdığı ve ayrıca açıklanamayan infertilite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Balasch ve ark. 1989).

Polikistik over sendromlu kadınlarda düşük oranı %20-40 olarak saptanmıştır ve bu oran genel obstetrik popülasyondan (%10-20) yüksektir (Koivunen ve ark. 1999). Ayrıca cinsiyet hormon bozukluklarına, erken veya gecikmiş ovulasyona, kötü endometriyal reseptiviteye veya ovaryen büyüme faktör ve sitokinlerin anormal sentez, sekresyon ve hareketlerine neden olduğu düşünülmektedir (Hull 1987).

Kontrolsüz Diabetes Mellitus, erken ve geç gebelik kaybıyla ilişkilidir. Erken gebelikteki yüksek hemoglobin A1c değerleri, düşük ve konjenital malformasyon sıklığını arttırmaktır. Normal veya normale yakın glisemik kontrol sağlandığı takdirde ise, düşük sıklığında artış gözlenmemiştir (Rossen ve ark. 1991).

Tedavi edilmemiş gizli veya subklinik hipotiroidizm de gebelik kaybı riski artmaktadır. Gebelik kaybı sıklığı, normal tiroid fonksiyonları olan tedavi edilmiş hipotiroidik kadınlarda çok düşük, tedavi edilmemiş subklinik hastalığı olan ve yetersiz tiroid hormon replasmanı yapılan olgularda ise TSH (Tiroid uyarıcı hormon) düzeyiyle birlikte yüksek olarak bildirilmektedir (Sarkar 2012).

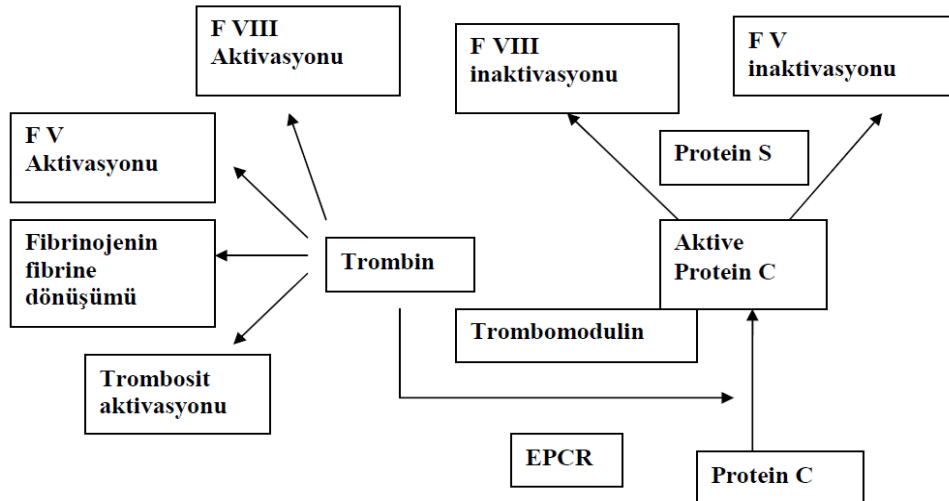
### 3.3. *Koagülasyon Sistemine Ait Patolojiler*

Normal bir gebelikte pıhtılaşma eğilimi bir miktar artmaktadır. Trombofili; trombozlara eğilimi arttıran edinsel ya da kalıtsal olabilen koagülasyon sistemi

bozukluklarındandır. Kalıtsal trombofili sebepleri içinde Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülendir. Faktör V Leiden; genetik bir bozukluk olup, aktive protein C (APC)' ye bozulmuş antikoagülan cevabın olduğu durumdur. APC tarafından aktive faktör V' in inaktivasyonu bozulmuştur. Faktör V genindeki nokta mutasyonu ile APC için klivaj bölgesi hasar görür, böylece oluşan mutant faktör V Leiden proteini normale göre 10 kat daha yavaş inaktive olup dolaşımında fazla süre kalır, trombin oluşumunu arttırarak protrombotik durum yaratır (Şekil 2). Hem homozigot hem de heterozigot mutasyonlar erken ve geç ilk trimester kaybını arttırmaktadır (Hammerova ve ark. 2011). Faktör V Leiden mutasyonu olmadan olan kazanılmış aktive protein C direnci (APCR); gebelikteki trombotik komplikasyonlar açısından bağımsız risk faktörüdür. Bu durumda APC'nin antikoagülan aktivitesi bozulmuştur. Açıklanamayan düşük olgularının %9–38' inde APCR pozitif olarak bildirilmiştir (Rai ve ark.2001). Normal gebelikte fizyolojik olarak APCR'de artış görülür ve düşük nedeni Faktör V Leiden mutasyonu veya APCR olan olgularda bu fizyolojik değişiklik fetal kayıp için bir risk oluşturabilir (Grandone ve ark. 1997).

Kalıtsal trombofiliye yol açtığı bilinen diğer sebepler Protein S eksikliği, Antitrombin III eksikliği, protrombin gen mutasyonudur. Tromboz ve gebelik kaybına neden olan diğer bir patoloji ise Faktör 12 eksikliğidir. Daha az sıklıkta görülen diğer bir mutasyonda da tromboz için bilinen bağımsız bir risk faktörü olan hiperhomosisteinemiye eğilim olmaktadır. Hiperhomosisteineminin defektif koryon villus vaskülarizasyonuna, endotel hasarına ve prokoagülan etkilere neden olup erken fetal kayba neden olabileceği literatürde ifade edilmektedir (Nelen ve ark. 2000).

Şekil 2: Trombinin koagülan / antikoagülan fonksiyonu ve APC yolu.



Kalıtsal trombofililer ve gebelik kaybı arasındaki meta-analiz verilerine göre; protein S eksikliğinde tekrarlayan gebelik kaybı riskinde 15 kat, 22. hafta sonrası geç fetal kayıp riskinde ise 7 kat artış saptanırken, protein C ve antitrombin III eksikliği ile fetal kayıp riski arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir (Kupferminc ve ark. 1999). Trombofililer ile gebelik kayıpları arası ilişki gebelik kaybı zamanı (erken, geç) ve trombofili tipi ile değişmektedir. Yapılan diğer bir meta analiz sonucuna göre ise trombofililerin hem erken ve hem de geç gebelik kayıplarına neden olduğu halde ikinci trimester ve daha sonraki dönem gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkili olduğu bildirilmiştir (Rey ve ark. 2003). Ayrıca tekrarlayan düşük olgularında Faktör V Leiden mutasyonu, protrombin gen mutasyonu için DNA analizi, protein S eksikliği ve Antikardiolipin antikor ve Lupus antikoagulanı taraması yapılması önerilmektedir (Huchon ve ark.2016).

#### 3.4. İmmünolojik Faktörler

Otoimmün ve alloimmün bozukluklar olmak üzere ikiye ayrılır:

Otoimmün bozukluklar; kişinin kendi dokularına karşı oluşan bağışık yanıttır. Antifosfolipit Sendrom (AFS) ve Sistemik Lupus Eritamatozus (SLE) gebelik kayıplarıyla bağlantılı olan otoimmün hastalıklardır. SLE’de izlenen gebelik kayıpları antifosfolipit antikorlarla bağlantılı bulunmuştur (Quenby ve Farquharson 2006). Klinik tanı kriterleri; tromboembolik olayları (arteriyel, venöz, küçük damarlar) ve gebelik kaybını (10. haftadan küçük 3 veya daha fazla kayıplar, 10. haftadan sonraki fetal ölüm, preeklampsi veya plasental yetersizlik nedeni ile prematür dogum) içerir. Ayrıca gebelik varlığında ya da yokluğunda yapılan iki laboratuvar tanı kriteri vardır. Birincisi lupus antikoagulan, ikincisi ise orta veya yüksek seviyelerdeki antikardiyolipin antikorların (IgG veya IgM) gösterilmesidir (Regan ve Rai 2002).

Alloimmün bozukluklarda ise; fetal veya plasental antijenlere karşı anormal maternal immün yanıt oluşmaktadır. Baba ve annenin paylaştığı Human Leukocyte Antigen (HLA) antijenlerinin fetal allografta karşı ortaya çıkan maternal immün yanıtı bozarak gebelik kaybına neden olmaktadır (Mohapeloa ve ark. 1998; Yovel ve ark. 2001).

Normal gebelik sürecinde plasentada, sitotoksik adaptif immün yanıt azalmaktayken veya tamamen kaybolurken, düzenleyici adaptif immün yanıt

artmaktadır (Mohapelo ve ark. 1998). Doğal bağışık yanıt ise enfeksiyona karşı konak savunmasını sağlamaya devam eder ve başarılı plasentasyon ve fetal dokularla iletişim için bozulmadan kalmaktadır.

### 3.5. *Enfeksiyöz Faktörler*

Enfeksiyonun düşük nedeni olduğu olgularda düşüğe gidiş nedeni fetüsün enfeksiyondan etkilenmesinden ziyade enfeksiyonun uterus duvarını penetre etmesidir. Transplental yolla korion ve amnion sıvısına geçen enfeksiyöz ajanlar, korioamnionit oluşturmaktadır. Açığa çıkan prostaglandinler uterin kontraksiyonlar sonucunda düşük meydana gelmektedir (Nigro ve ark. 2011).

Etiyolojide, enfeksiyon sonucu düşüğe sebebiyet veren mikroorganizma grupları şunlardır:

- Bakteriler:
  - *Listeria monositogenez*,
  - *Chlamidya Trachomatis*,
  - *Ureoplasma urealiticum*,
  - *M.hominins*, *G.vajinalis*,
  - Brusella
- Viruslar;
  - Sitomegalovirüs (CMV),
  - Herpes simpleks virüsleri (HSV),
  - İnsan Bağışıklık Yetmezlik Virüsü (HIV),
  - Parvovirus Rubella
- Parazitler:
  - *Toxoplasma gondii*,
  - *Plasmodium falciparum*
- Spiroketler;
  - *Trepanema pallidum*

### 3.6. *Epidemiyolojik ve Çevresel Faktörler*

Anne yaşı, önceki gebelik kaybı hikayesi ve gestasyonel yaş (gebelik haftası) düşük için başlı başına birer risk faktörüdür. Düşük prevalansı ilerleyen anne yaşı ve mevcut gebeliğin çok erken haftada olması (6 haftadan küçük) ile artmaktadır (Nybo ve ark. 2000). Özellikle 35 yaşından sonra düşük prevalansı belirgin bir artış göstermektedir. Paternal yaş için de durum benzerdir; 40 yaş ve üstü erkeklerde fetal kaybın daha sık olduğu belirtilmiştir (Li ve ark. 2002; Hauser ve ark. 2010). Ayrıca düşük sayısı arttıkça bir sonraki gebeliğin canlı doğum ile sonuçlanma olasılığı azalmaktadır. Dolayısıyla canlı doğum ile biten bir gebelik varlığında, sonraki gebelikte düşük riski de azalmaktadır (Abdalla 1993). Benzer şekilde gestasyonel yaş ilerledikçe spontan gebelik kaybı riski azalmaktadır ancak; bir veya daha fazla 2. trimester gebelik kaybı varlığı sonraki gebelik için güçlü bir negatif prognostik faktördür (Hauser ve ark. 2010).

Çevresel faktörlerin en başında sigara, alkol, kafein gibi ajanlar gelmektedir. Sigara tüketimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde düşük riskini arttırdığı belirtilmiştir (Hughes ve Brennan 1996). Ayrıca sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür gibi bazı maddelerin vazokonstriktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabilmektedir (Rasch 2003).

Orta ve yüksek düzeyde alkol tüketimi ölü doğum riskini ve embriyotoksik olduğu için düşük riskini artırmaktadır. Özellikle gebeliğin ilk sekiz haftasında alkol kullanımı hem spontan düşük hem de fetal anomalilere neden olabilmektedir (Floyd ve ark. 1999).

Maternal kafein tüketimi ile düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çoğu çalışmada ise ağır kafein tüketiminin, düşük riskinde 2 kat artışa neden olduğu gösterilmiştir (Rasch 2003).



### 3.7. Genetik Faktörler

Kromozomal bozukluklar, erken dönem gebelik kayıplarının en sık rastlanan nedenidir. Birçok düşüğün altında yatan neden embriyonun anormal karyotipe sahip olmasıdır (Hassold ve Chiu 1985; Daniel ve ark. 1989). Erken gebelik kayıplarının %50'sinde, ikinci trimester kayıplarının %30'unda kromozomal anomali tespit edilmektedir (Tablo 1). Düşük olgularında tespit edilen kromozom anormalliklerinin çoğu sayısaldır (anöploidi, poliploidi), diğer bozukluklar ise yapısal anormallikler (translokasyon, inversiyon) ve mosaizmdir (Philipp ve ark. 2003). En sık görülen anormallik otozomal trizomilerdir. Daha sonra monozomi X (45X) ve poliploidler gelmektedir (Hassold ve Chiu 1985).

Tablo 1: Düşük olgularında görülen kromozomal değişikliklerin sıklığı (Miskovic ve ark. 2012).

Kromozomal Değişiklik	Sıklık(%)
Monozomi X (45X,Turner Sendromu)	% 10
Triploidi ve Tetraploidi	% 20
Dengesiz Yapısal Değişimler	% 4
Diğer Bozukluklar	% 16

Düşüklerde görülen trizomilerin çoğu maternal mayotik hatalara ve oosit anöploidisine bağlıdır (Nybo ve ark. 2000). Maternal yaşın artmasıyla, mayotik iğ formasyonu ve işlevini oluşturan hücrel mekanizmalardaki bozukluklar mayotik bölünmedeki hata oranını arttırmakta ve daha sonraki yıllarda anöploid oosit sayısında artışa neden olmaktadır. Otuzbeş yaşından önce anöploid oosit sıklığı düşükken, otuzbeş yaşından sonra anöploid sıklığı artmaktadır (Pellestor ve ark. 2003). Kadınlarda oosit anöploidisi gibi erkeklerde de paternal yaşa bağlı olarak sperm anöploidileri gebelik kaybına neden olabilir.

Spontan düşüğe sahip olguların %4–8'inde çiftlerden biri veya diğerinde fetüste kromozomal dengesizliğe neden olabilecek parental kromozomal anormallikleri mevcuttur. Parental kromozom anomalilerinden en sık görüleni dengeli kromozom translokasyonlarıdır. Tekrarlayan düşük öyküsü bulunan çiftlerde,

dengeli kromozomal yeniden düzenlenmeler mayozda dengesiz kromozom düzenlenmelerine sahip gamet oluşmasına sebep olmaktadır. Bunun sonucunda fetüs kromozomal olarak anormal olmaktadır ve genellikle düşük ile sonuçlanmaktadır. Kromozomal olarak dengesiz fetüsler de canlı doğabilir fakat bu embriyolarda malformasyon ve mental retardasyon riski artmaktadır (Kassie ve ark. 2015). Ayrıca; gebelik kayıpları olan çiftlerin %10'undan fazlasında diğer çocuklarında veya akrabalarında nöral tüp defektleri, diyafragma hernisi, omfalosel, yarık damak ve yarık dudak gibi multifaktöryel patolojilerde gözlenmiştir ancak bu oran mevcut kromozom bozukluklarının tipi ile yakından ilişkili olduğundan bu olgularda çiftlerin aile hikayesi ile birlikte soy ağacı çıkarılarak hem çiftlerin hem de düşük materyalinin genetik analizlerinin araştırılması önerilmektedir (Atasü ve Şahmay 2001; Porter ve Scott 2005).

#### **4. KROMOZOMAL DÜZENLENMELER**

Normalde 46 olan ( $2n = 46$ ) insan kromozomları kimi zaman hem sayı, hem şekil ve hem de yapı bakımından değişiklik gösterebilir ki bu durum kromozom anomalilerine dolayısıyla kromozomal hastalıkların ortaya çıkmasına neden olur. Kromozomal hastalıkları oluşturan kusurlar ana hatlarıyla sınıflara ayrılarak incelenmektedir. Kromozom anomalileri genellikle anormal sayıda kromozom içerdiklerinde sayısal anomaliler; bir ya da daha fazla sayıda anormal yapısal kromozom içerdiklerinde ise yapısal anomaliler olarak sınıflandırılmaktadır. Düşüklerde tespit edilen kromozomal anomalilerin çoğu sayısaldir (anöploidi, poliploidi gibi), geri kalanlar yapısal anomalilerden (translokasyon, inversiyon gibi) kaynaklanmaktadır. Kromozom anomalisi, bir kromozom ile ilişkili ya da 2 veya daha fazla kromozomun katılımı ile oluşabilir ve kromozom anomalilerinin sıklığı, incelenen populasyonun klinik özelliklerine göre değişebilir.

Gebelik kaybı yaşayan kadınların % 5'i ard arda iki; % 1'i üç ya da daha fazla düşük öyküsü yaşamaktadır. İki ardışık düşük öyküsü geçirmiş olan çiftlerin, üçüncü bir düşük olasılığı % 17-35' tir. Üç veya daha fazla düşük öyküsüne sahip çiftlerde ise; dördüncü düşük görülme olasılığı % 25-46'dır (Rai ve Regan 2006). Genel olarak spontan düşük hızı %15' dir. Hem düşüklerde hem de canlı doğumlarda spesifik kromozom bozukluklarının genel görülme sıklığı bilindiği için spontan düşüklerde kaybedilen kısmını tahmin etmek mümkündür (Tablo 2).

Tablo 2: 10.000 gebelikte beklenen kromozomal bozukların genel sıklığı (Nussbaum ve ark. 2016).

Sonuçlar	Gebelik	Sayı	Sıklık (%)	Canlı Doğum
Normal Kromozomlar	9200	750	8	8450
Anormal kromozomlar	800	750	94	50
Poliploidi	170	170	100	-
45 X	140	139	99	1
Trizomi 16	112	112	100	-
Trizomi 18	20	19	95	1
Trizomi 21	45	35	78	10
Diğer Trizomiler	209	208	99.5	1
Seks Kromozom Trizomileri	19	4	21	15
Dengesiz Yeniden Düzenlenmeler	27	23	85	4
Dengeli Yeniden Düzenlenmeler	19	3	16	16
Diğer	39	37	95	2
Toplam	10000	1500	15	8500

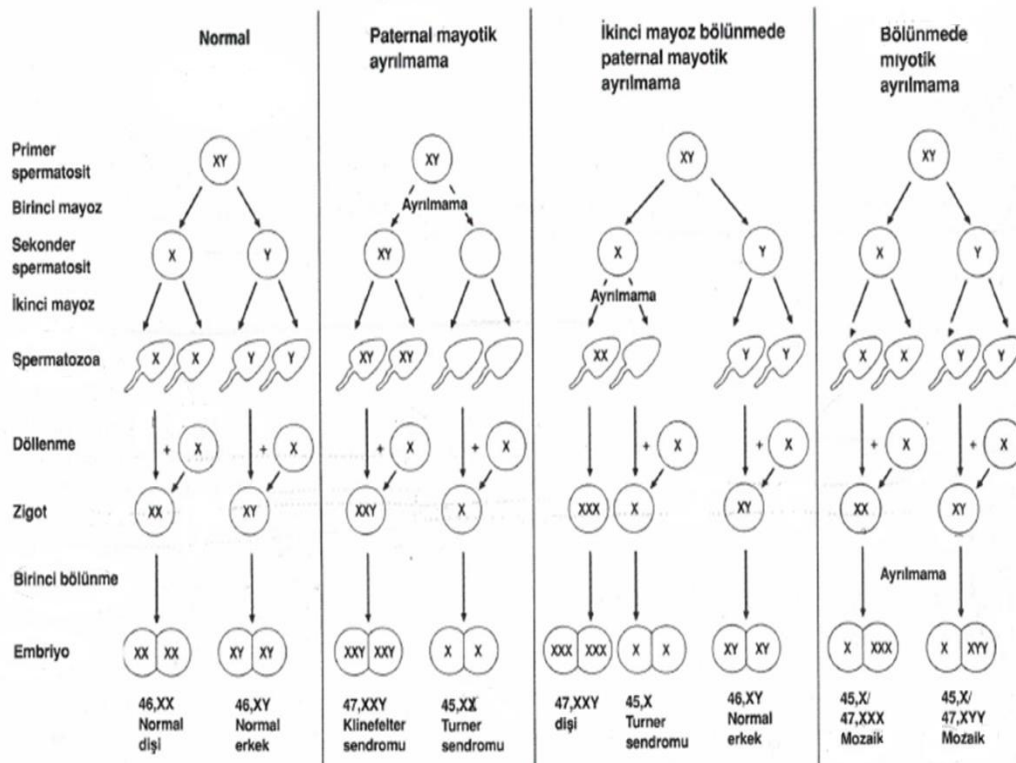
#### 4.1. Sayısal Kromozom Anomalileri

Haploid sayının tam katı olan ve diploid sayıyı aşan kromozom sayısı poliploidi, tam katı sayıda olmayan sayısal değişimler ise anöploidi olarak adlandırılır. Sitogenetik olarak anormal yapıda olan embriyolar çoğunlukla mayotik eşleşme hatasına bağlı anöploid ve ya dölleme anomalisine bağlı poliploididir. Anöploidiler, mayoz veya mitoz bölünmede meydana gelen ayrılma hatalarının yol açtığı, diploid bir hücrede tek bir kromozomun artması (trizomi) ya da eksilmesi (monozomi) ile oluşur. Moleküler genetik çalışmalarda, trizomilerin mayoz I ve II de meydana gelen ayrılmama (nondisjunction), monozomilerin ise anafazda geri kalma ile oluştuğu gösterilmiştir (Nicolaidis ve Petersen 1998). Ayrılmama birinci mayotik bölünme sırasında oluşursa fazladan kromozomu olan gamet o kromozomun aynı olmayan her iki homologunu da taşıyacaktır, eğer ikinci mayoz bölünme sırasında ortaya çıkarsa normal ve fazladan kromozomlar aynı olacaktır (Şekil 3). Bir mitotik

hücre bölünmesi sırasında ortaya çıkan anöploidi bir mozaikle yani tek bir zigottan iki ya da daha fazla farklı kromozom yapısı olan hücre soyları taşıyan bir birey ile sonuçlanabilir. Canlı doğumlarda görülen tek monozomi, Turner Sendromu' na yol açan X kromozomu monozomisidir (Tobias ve ark. 2014).

Anöploidi, klinik olarak gösterilmiş gebeliklerin en az %3-4'ünde görülmektedir ve tüm kromozomal bozukluklar arasında en sık rastlanan anomalilerdir. Anöploidilerin oluşma sıklığı, maternal yaş arttıkça artmaktadır. Yaşın artmasıyla, mayotik iğ formasyonu ve işlevini oluşturan hücresel mekanizmalardaki bozukluklar mayotik bölünmedeki hata oranını arttırmakta ve daha sonraki yıllarda anöploid oosit sayısında artışa neden olmaktadır. Anöploidili oosit oranı 35 yaşından önce %10'un altında iken, 40 yaşında bu oran %30, 43 yaşında %50 ve 45 yaşından sonra yaklaşık %100'dür (Pellestor ve ark. 2003).

Şekil 3: Cinsiyet kromozomlarının birinci mayoz, ikinci mayoz ve erken bölünme evrelerinde ayrılmaması (Tobias ve ark. 2011)



Birinci trimesterde olan sitogenetik anomalilerden kaynaklanan düşüklerin yarısı otozomal trizomilerden oluşmaktadır. Otozomal trizomiler görülse bile seyreklerdir. Buna rağmen monozomi X (45X, Turner Sendromu) sıklıkla görülür ve

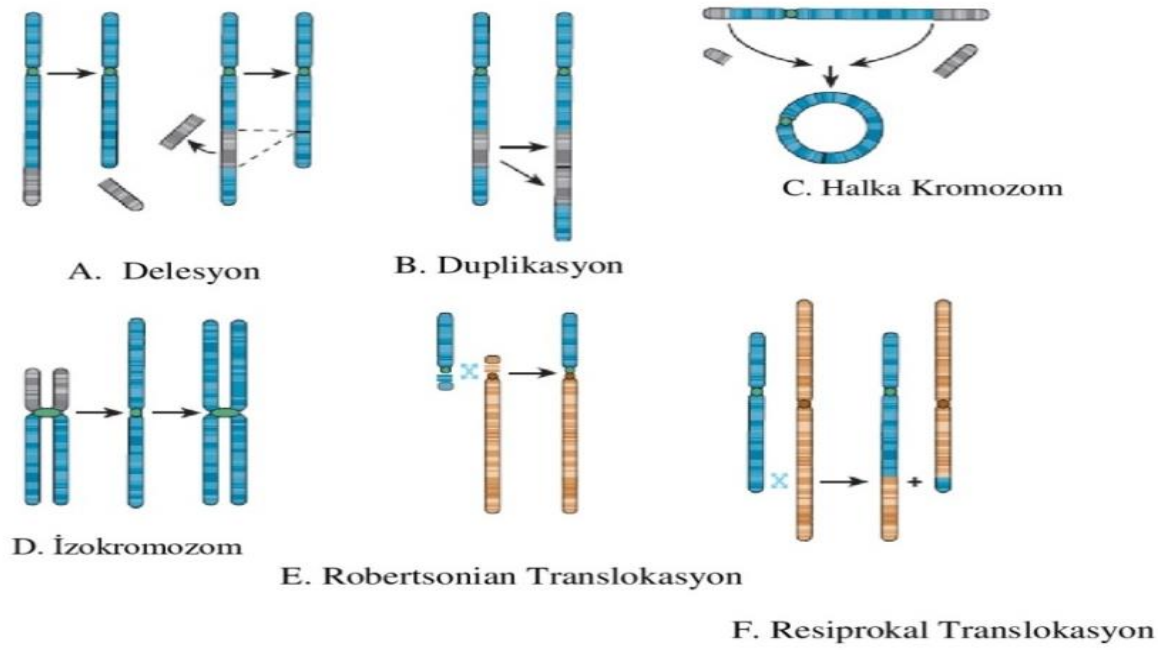
spontan düşüklerde en çok karşılaşılan kromozomal anomalidir. Turner sendromu sitogenetik olarak anormal olan düşüklerin %20-25'ini oluşturur. Trizomi 16 bütün trizomilerin %30'unu oluşturur ve en çok rastlanandır. Trizomi 21'li fetusların yaklaşık üçte biri ise gebelik sonuna kadar yaşar. Geriye kalan genetik bozukluklar arasında fertilizasyondaki anormalliklere bağlı olanlardır (tetraploidi, triploidi) fakat bunlar yaşama bağdaşmazlar. Triploidi düşüklerin yaklaşık %16'sında görülür. Tetraploidi kromozom anomalisi olan düşüklerin yaklaşık %8'inde izlenir ve farklı bir bozukluğu bulunan diploid zigotla çok erken dönemde bölünme bozukluğuna bağlıdır (Alvarez ve ark. 2006).

Poliploidiler kromozomların bir tam set daha fazla olduğu durumda toplam kromozom sayısı 69 olur ve triploidiye neden olur. Kromozom haploid set sayısının (23) katları halinde artışı ile ortaya çıkmaktadır. Bir ovumun iki spermle döllenmesinden (dispermi) ya da spermin olgunlaşma bölünmelerinden birindeki başarısızlıktan kaynaklanır. Bu durumda triploid fetüs genellikle düşük ile sonuçlanır. Kromozomal kombinasyonu ise; fazladan gelen kromozomun setine bağlı olarak 69 XXY, en çok 69 XXX veya 69 XYY olabilmektedir. Tetraploidi ya da haploid sayının dört katı sayı genellikle birinci zigot bölünmenin gerçekleşmemesine bağlıdır. Poliploidiler, daha çok spontan düşük materyallerinde görülürler (Zhang ve ark. 2017).

#### **4.2. Yapısal Kromozom Anomalileri**

Yapısal kromozom anomalileri, kromozomlarda oluşan kırılmalar sonucunda kaybolma, artma ya da yeniden düzenlenmelerle ortaya çıkarlar. Yapısal anomaliler ailesel veya yeni (de novo) oluşabilir. Yeni oluşumlar etiyolojik faktörlerden kaynaklanacağı gibi kendiliğindende meydana gelebilir. Tüm kromozomal anomalilerin %21'ini yapısal anomaliler oluşturmaktadır (Pandiyen ve Jequier 1996).

Şekil 4: Yapısal Kromozom Düzenlenmeleri (Nussbaumve ark. 2016).



Yapısal kromozom anomalilerinde, bir kromozom seti kromozom materyalinde kayıp olmaksızın normal sayısını korumuşsa dengeli, kromozom materyalinde eksiklik veya fazlalık varsa dengesiz olarak tanımlanır. Dengesiz yeniden düzenlenmeler; duplikasyonlar, delesyonlar, marker ve halka kromozomlar, izokromozomlar ve disentrik kromozomlardır (Şekil 4). Dengeli yeniden düzenlenmeler ise genetik materyal kaybı olmayan inversiyonlar (perisentrik ve parasentrik inversiyonlar) ve translokasyonlardır (Robertsonian, resiprokal ve insersiyonal translokasyonlar) (Şekil 5). Dengeli translokasyonlar erkeklere nazaran kadınlarda daha sık görülmektedir ve translokasyon maternal orjinliyse gebelik kaybıyla sonuçlanması daha olasıdır (Gersen ve Keagle 2013). Fakat birçok otozomal trizomi maternal orjinli iken, cinsiyet kromozomlarına bağlı anomalilerin çoğunun kaynağı paternaldir (Martin 2006).

#### 4.1.3. Dengeli Yapısal Kromozom Anomalileri

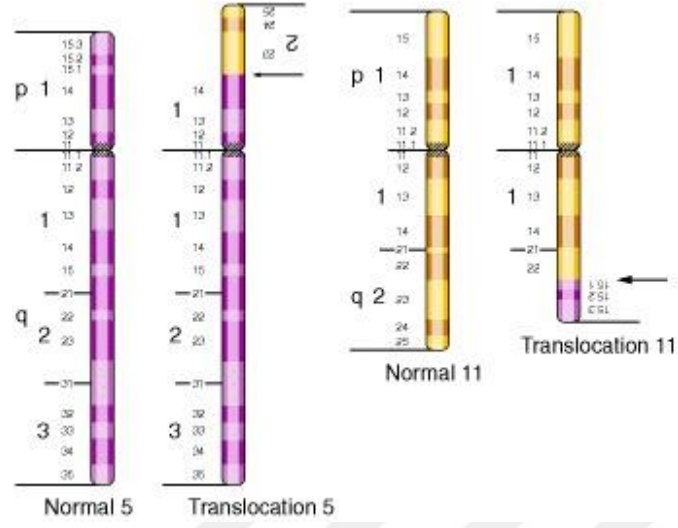
Dengeli yapısal anomalilerde, kromozom setindeki genetik bilgide herhangi bir eksiklik veya fazlalık oluşmadığından fenotipin etkilenmesi beklenmemektedir. Tekrarlayan gebelik kaybı olan çiftlerin %2-5'inde ebeveynlerden birinde yapısal dengeli kromozom anomalisi saptanır. Normal popülasyonda ise bu oran %0.2' dir (Celep ve ark. 2006). Çiftlerde saptanan kromozom anomalileri çoğunlukla translokasyon ve inversiyondur ve daha yüksek oranda maternal kaynaklıdır.

Paternal kromozom anomalisi saptanan çiftlerin canlı çocuk sahibi olma olasılıkları genel anlamda %50-70 dolayındadır ancak bu oran mevcut kromozom bozukluklarının tipi ile yakından ilişkilidir (Stephenson ve Kutteh 2007; Tatiana ve ark. 2016).

İnversiyonlar, bir kromozomda 2 kırık ile oluşan segmentinin ters dönerek, aynı bölgeye girip birleşmesiyle meydana gelen kromozom içi yapısal anomalilerdir. Anomali, segment sentromer içeriyorsa perisentrik inversiyon, sentromer içermiyorsa parasentrik inversiyon olarak adlandırılır. Perisentrik inversiyonlarda kromozomun p/q kol oranında değişim olduğundan sitogenetik tanıda belirlemek kolaydır. Parasentrik inversiyonlar ise kol oranında değişim olmadığından ancak bant yapısındaki değişim ile tanınabilirler. İnversiyonlar genellikle taşıyıcılarda anormal bir fenotipe neden olmazlar, ancak taşıyıcıların dengesiz gamet oluşturma riski yüksektir. En sık görülen inversiyon, 9 numaralı kromozomun p11q12 heterokromatin bölgesini içeren perisentrik inversiyondur. Bu inversiyon fenotipi etkilemediğinden ve ayrıca fetal kayıplar veya dengesiz karyotipli çocukların doğmasına ilişkin önemli bir risk oluşturmadığından normal varyant olarak kabul edilmektedir (Tural ve ark. 2007; Güngör ve ark. 2016).

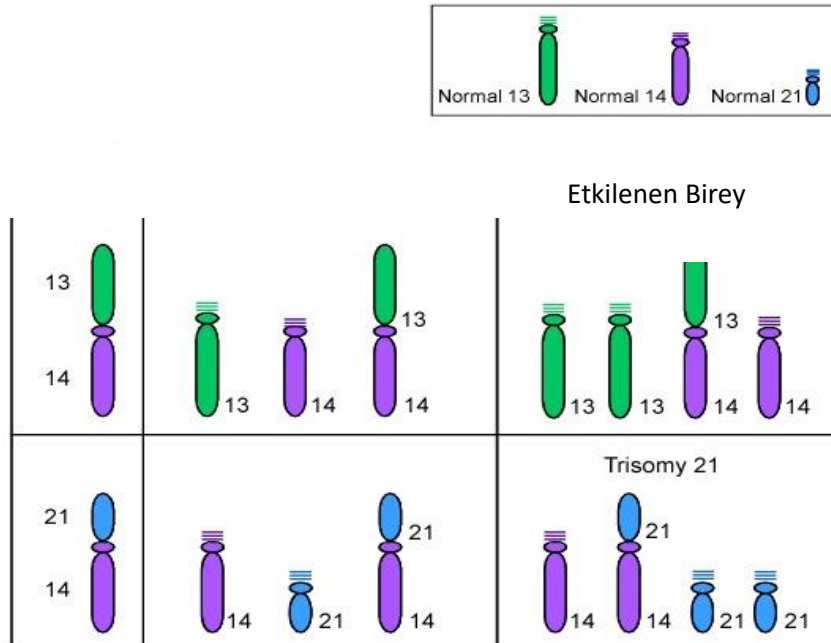
Translokasyonlar; bir kromozomun veya kromozom segmentinin aynı karyotip içinde başka bir kromozom üzerinde bulunması olarak tanımlanır. İki veya daha fazla spontan düşüğü bulunan çiftlerde ve infertil erkeklerde normal popülasyona göre daha fazladır (Teles ve ark. 2017). Genel popülasyonda % 0,7 spontan gebelik olgularında ise %3-5' inde bulunur (Krupa ve ark. 2018). Translokasyon taşıyıcılarında oluşan gebeliklerin geneli %88,5 sıklıkla düşükle sonuçlanmaktadır (Otani 2006). Ayrıca, segmental anozomi sebebiyle mental ve fiziksel yönden anormal çocuklara sahip olma riskine sahiptirler. Resiprokal, Robertsonian ve insersiyonal olmak üzere üç ana grupta incelenirler.

Şekil 5: Homolog olmayan iki kromozom arasında oluşan resiprokal translokasyon (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21947/>).



Resiprokal Translokasyonlar, homolog olmayan iki kromozom arasında karşılıklı parça değişimi resiprokal translokasyon olarak adlandırılır. Genellikle en az iki kromozom arasında, iki kırık oluşumu ile meydana gelir ve toplam kromozom sayısı değişmez (Şekil 6). Üç veya daha fazla kromozomu ilgilendiren kompleks translokasyonlar nadirdir. Resiprokal translokasyonlar, popülasyonda yaklaşık olarak %0,1 oranında görülür (Yılmaz ve ark. 2005).

Şekil 6: Dengeli Robertsonian Translokasyonu (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5191/>)





Robertsonian Translokasyonlar, iki akrosentrik kromozomun kısa kollarını kaybederek sentromer ya da sentromere yakın bölgeden birleşmesiyle oluşur. Robertsonian translokasyonlar, 13, 14 ve 15 nolu kromozomlar ile 21 ve 22 nolu kromozomlar arasında meydana gelir. Oluşan dengeli karyotipte sadece 45 kromozom bulunur. Tüm akrosentrik kromozomlar arasında Robertson tipi translokasyon kombinasyonları saptanmakla birlikte en sık görülen iki tip 13q14q ve 14q21q translokasyonlarıdır (Şekil 6). Bunlar tüm Robertsonian translokasyonların yaklaşık %85'ini oluşturmaktadır (Oral ve ark.2006; Abadi 2014). Genel popülasyonda görülme sıklıkları % 0,1'dir. Ayrıca fenotipik olarak normal olmalarına karşın dengesiz gamet verme olasılıkları yüksektir. Dolayısıyla, trizomik ve monozomik zigotlar ortaya çıkar. Homolog kromozomların Robertson tipi translokasyonları için taşıyıcı olan çiftlerin sağlıklı embriyo şansı yoktur ve dengesiz karyotipli bir çocuk olma olasılığı ise %5-10 arasındadır (Carp ve ark. 2004).

İnversiyonel translokasyonlar, iki kırık noktası ile serbest kalan intersisyel bir kromozom parçasının, oluşan üçüncü bir kırık noktasına girerek birleşmesi ile oluşur. Bu olay aynı bir kromozom üzerinde ya da farklı kromozomlar arasında oluşabilir (Rubio ve ark. 2003).

#### 4.1.4. Dengesiz Yapısal Kromozom Anomalileri

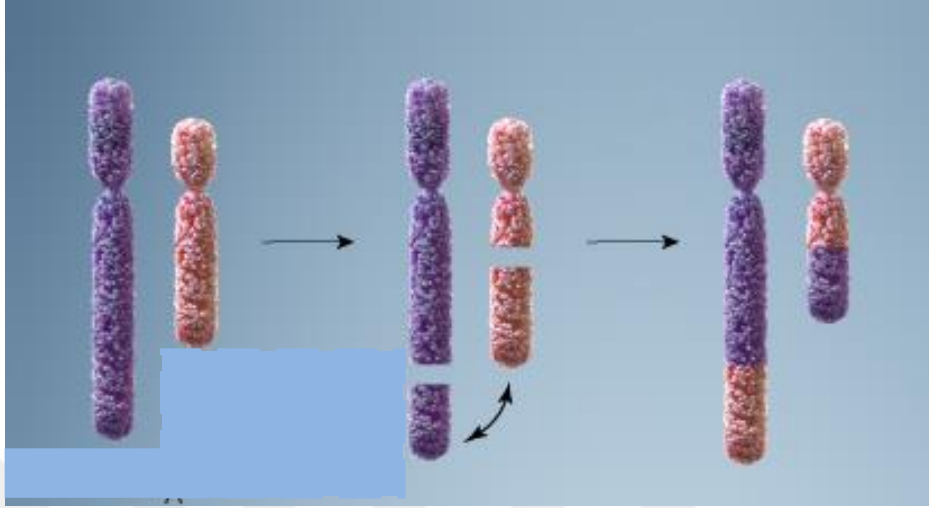
Genomda parsiyel fazlalık veya eksiklik bulunur. Başlıca dengesiz yapısal kromozom anomalileri; delesyonlar, duplikasyonlar, marker ve ring kromozomlar, izokromozomlar ve disentrik kromozomlardır.

Delesyonlar, basit olarak kromozom kırılması ve asentrik kısmın kaybolması ile ya da homolog kromozomlar veya kardeş kromatidler arasında eşit olmayan krosing over sonucu oluşabilirler. Klinik etkileri genellikle, delesyona uğrayan parçanın büyüklüğü ve bu parçadaki genlerin sayısı ve işlevine bağlıdır. Çok büyük delesyonlar, özellikle total genomun %2'sinden fazlasının kayba uğradığı kromozom anomalileri genellikle yaşamla bağdaşmazlar (Gersen ve Keagle 2013). Dengeli translokasyon veya inversiyon taşıyıcılarının verdiği dengesiz gametlerde de delesyonlar ortaya çıkabilir.

Duplikasyon, bir kromozom segmentinin genomda 3 kez bulunması ve parsiyel trizomiye yol açmasıdır. Duplikasyonda delesyonlarda olduğu gibi, eşit olmayan krosing over sonucunda oluşabilir ya da translokasyon veya inversiyon taşıyıcılarının

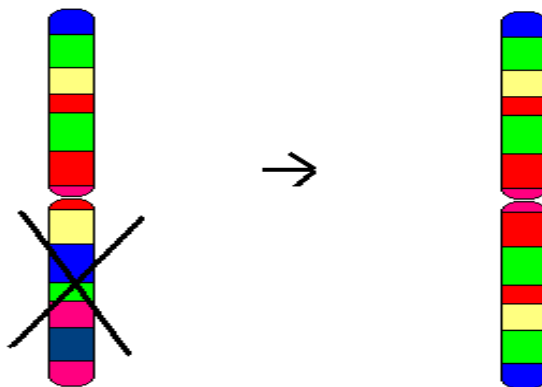
gebelik ürünlerinde görülebilir (Şekil 7). Duplikasyondan etkilenmiş fenotipler delesyondan etkilenmiş fenotiplere oranla daha hafiftir (Martin 2006).

Şekil 7: Dengesiz Translokasyon Taşıyıcılığı (<https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutation>)



Halka Kromozomlar, aynı bir kromozomun iki kolunda oluşan 2 kırık noktasının birleşmesiyle oluşan halka şeklinde kromozomlardır. Sonuç olarak her iki kolunda terminal uçlarının delesyonu söz konusudur. Nadir görülmelerine karşın insandaki her kromozomun halka kromozomu bildirilmiştir (Guilherme ve ark. 2011). Eğer halka kromozom bir otozom kromozomdan oluşursa klinik tablo ağır, fakat cinsiyet kromozomları ile ilgili ise daha hafif bulgu verir. Halka kromozomu en sık X kromozomunda görülür.

Şekil 8: Sentromerin her iki tarafında da aynı kolun bulunması ile oluşan izokromozom (<https://www.wikidata.org/wiki/Q900950>).



İzokromozom, sentromerin her iki tarafında aynı kromozom kolunun bulunduğu kromozomlardır (Şekil 8). Genomda, kromozomun bir kolu için monozomi, diğer kol için trizomi söz konusudur. Kromozom analizinde, homolog kromozom çiftine ek olarak bir izokromozom bulunuyorsa, bu kromozom kolu için tetraploididir.

Disentrik kromozomlar, sentromer içeren iki kromozom parçasının (farklı kromozomlardan veya bir kromozomun iki kromatidinden) sentromeri bulunmayan parçalarını kaybederek uç uca eklenmeleriyle oluşan nadir görülen bir kromozom anomalisidir. Bu kromozomlar, parasentrik inversiyon taşıyıcılarının dengesiz ürünlerinde de görülebilirler. Disentrik kromozomlar, çift sentromer taşımalarına rağmen, sentromerlerden biri inaktiftir ve mitotik olarak stabildir (Pandiyan ve Jequier 1996).

Marker kromozomlar, normal kromozom setine ek ve çoğunlukla mozaik olarak bulunan, klasik sitogenetik yöntemlerle tanınamayan kromozomlardır. Genel popülasyonda görülme sıklıkları yaklaşık olarak %0,05'tir (Van Bon ve ark 2009). Marker kromozomlar etkilenmiş bireylerde saptandığı gibi normal fenotipli bireylerde de görülmektedir. Bunun nedeni sentrik heterokromatinden oluşan marker kromozomların fenotipi etkilememesidir. Ökromatin materyali taşıyanlar ise prognoz kötüdür. Bu nedenle marker kromozomların kökenlerinin belirlenmesi ve ökromatin materyal taşıyıp taşımadıklarının belirlenmesi son derece önemlidir. Marker kromozomlar, X/Y ya da otozom kromozomlarından köken alabilir. Otozomal kökenli markerlar içinde en sıklıkla yaklaşık %40 oranında görülen 15'inci kromozom kökenli olan disentrik kromozomlardır (Martin 2006). Genellikle inv dup(15) olarak belirtilen bu markerlar, 15'inci kromozomun kısa kolunu iki kopya olarak ters biçimde taşıyan çift satellitli markerlardır. Ayrıca ökromatin materyali içerip içermediğine bağlı olarak fetal anomali riski artmaktadır (Daniel ve ark. 2010).

Mozaisizm, bir organizmada aynı zigottan kaynaklanan ancak genetik yapıları farklı birden fazla hücre dizisinin birlikte bulunmasıdır. Bu durum, zigotun geçirdiği mitoz bölünmelerde yeni bir mutasyon oluşmasından kaynaklanır. Bu mutasyon sayısal yada yapısal olabilir. Ayrıca zigotta ve potansiyel olarak gelişmekte olan fetüsün tüm hücrelerinde kalıtsal olabilir. Mutasyon sadece germ hücrelerinde meydana geldiğinde, bu hücreleri taşıyan bireyde mutasyon belirtileri olmayacaktır.

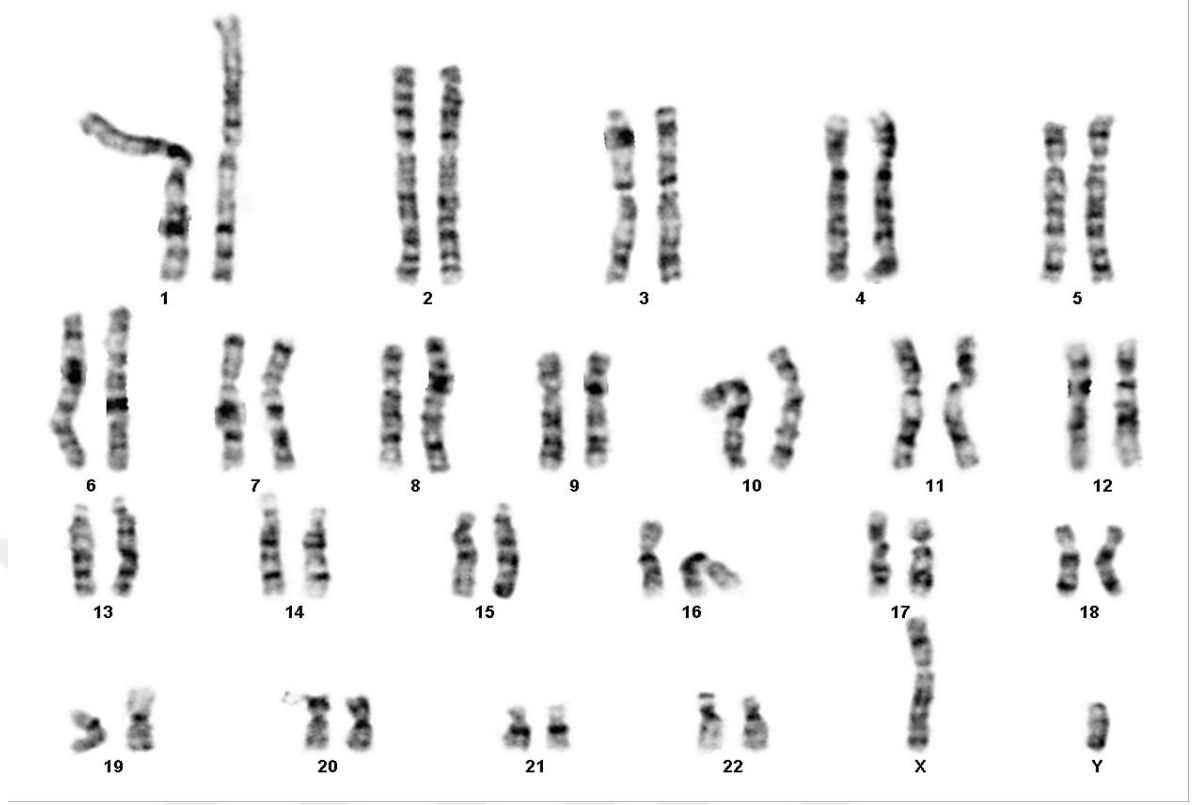
Mozaisizmin bireyin gelişmesine olan etkilerini değerlendirmek, özellikle prenatal tanıda saptandığında çok güçtür. Bu etkiler, kromozom anomalisinin türü, nondisjunction olayının zamanı, anomalili hücrelerin oranları ve etkilenen dokulara bağlı olarak değişir. Bazı düşüklerde sınırlı plesental mozaisizm görülmektedir. Bu durum mitoz veya mayozda ayrılma sırasında oluşan hatalar sonrası ortaya çıkmaktadır ve plesantada ne kadar uzun süreli ve yüksek düzeyde anöploid hücre oranı ya da uniparentaldizomi varsa gebelik kaybı ihtimali o kadar artmaktadır (Godijn ve Leschot 2000). Bununla birlikte, herhangi bir mutasyon riskini kontrol etmek için laboratuvar testleri yapılsa bile, sadece üreme dokuları dışındaki doku örnekleri kullanılıyorsa, sonuç mutasyon için negatif olacaktır. En sık görülen mozaisizm ise 45X/46XX mozaik yapısıdır (Kiwi 2006).

## **5. Aile Kromozom Analizi ve QF PZR Yöntemleri**

İnsan genomunda bulunan 24 tip kromozom, spesifik boyama prosedürleri ile sitogenetik olarak kolayca tespit edilebilir. Bunlardan en yaygın olanı, 1970'lerin başında geliştirilen Giemsa bantlama (G bantlama); hem yapısal hem de prenatal ve postnatal bozukluklar için klinik genetik tanıda, yapısal ve sayısal genomik bozuklukların tespiti ve karakterizasyonu için altın standart olmuştur. G-bantlama ve diğer boyama prosedürleri (R,C,NOR), uluslararası kabul görmüş bir kromozom nomenklatürü; Uluslararası İnsan Sitogenetik Adlandırma Sistemi (ISCN) kullanılarak bireysel kromozomları ve bunların değişkenlerini veya anormalliklerini tanımlamak için kullanılabilir.

Düşük materyallerinden elde edilen hücreler, metafazda çeşitli kimyasal maddeler ile durdurulur ve kromozom pozisyonları G bantlama ile analiz edildikten sonra sonuç verilmektedir (14 gün). Normal bir karyotipe sahip bireylerdeki metafaz pozisyonları (ISCN)' de tanımlanan kromozom kuruluşu ile aynıdır (Şekil 9). Fakat kromozomal değişkenlik veya anormallik taşıyan bireylerde bu ideogram farklılık göstermektedir.

Şekil 9: Normal Karyotipe sahip kromozom kuruluşu

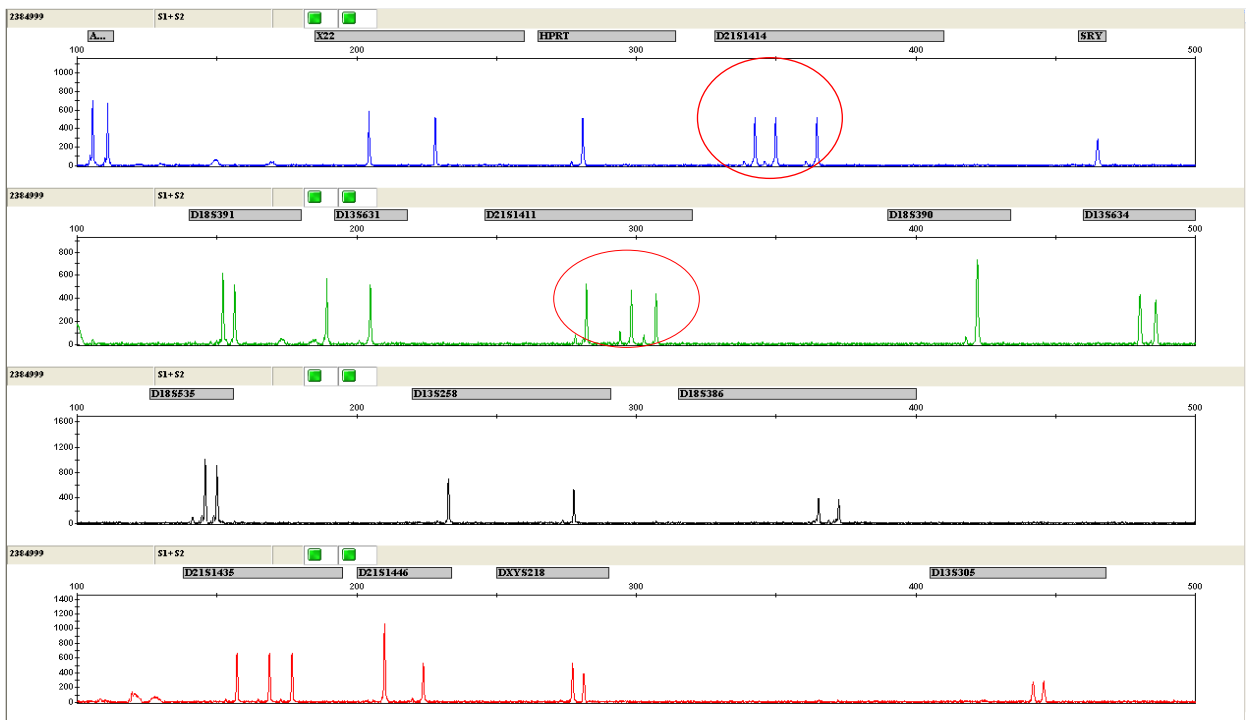


Kromozomal bozuklukların tespiti için düşük materyalinden elde edilen hücrelerinin karyotip tayini; gebelik kayıplarının nedenlerinin belirlenmesinde ve ailelerin tedaviye yönlendirilmesinde, oldukça önem taşımaktadır. Çünkü, düşük materyalinde tespit edilen kromozomal bozukluğa sahip olmayan çiftler başka bir patoloji yok ise PGT (Preimplantasyon Genetik Tanı) uygulamasına yönlendirilmemelidir, kromozomal anomalili çiftler ise aile kromozom analizleri yapıldıktan sonra PGT'ye yönlendirilebilirler. Ayrıca tekrarlayan düşük öyküsüne sahip çiftlerin % 6' sında translokasyon taşıyıcılığı belirlenmiştir bu da düşük öyküsüne sahip çiftlerde sitogenetik incelemenin önemini göstermektedir. Translokasyon taşıyıcılığı tespit edilen bireylerde oluşan gebeliklerin ise % 88,5'i düşük ile sonuçlanmaktadır (Otani 2006 ). Bu nedenle aile kromozom analizi sonucunda dengesiz translokasyon tespit edilen çiftlerde ilk olarak dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcılığı araştırılmalı, normal ise düşüğe neden olabilecek başka endikasyonlar düşünülmelidir. Ancak karyotip analizinin normal çıkması genetik faktörlerden köken almadığı anlamına gelmez. Normal karyotipe sahip nedeni açıklanamayan mental retardasyonlu olguların yaklaşık %7' sinde subtelomerik bölge gösterilmiştir. Normal bireylerde görülen varyantların

veritabanları ile karşılaştırılması gerekmektedir. Çünkü çiftlerde sitogenetik bazı mikrodelyasyonların anlamlı olabileceği bildirilmiştir (Warren ve Silver 2008).

Düşük materyali karyotip analizi bulgularında normal bir dişi (46,XX) saptanması doku kültüründeki maternal hücrelerin kontaminasyonundan da kaynaklanabilmektedir. Bu nedenle; maternal kontaminasyondan kaçınmak, daha kolay ve hızlı sonuç almak için düşük materyallerinde kromozomal bozukların tespiti için QF PZR (Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu) önerilmektedir. Ayrıca düşük materyallerinden yapılan hücre kültürü elde edilemeyen ve diğer etmenlerden de kaynaklanabilmektedir. Bunun yanı sıra hücre kültürü uzun ve zahmetli bir süreç gerektirmektedir. QF PZR, sitogenetik yöntemlere göre birçok avantajlara sahiptir. Anöploidi tayininde fazladan kromozomun hangi ebeveyne ait olduğu tespit edilebilmektedir. QF PZR' da anöploidi tayini hızlıdır dolayısıyla 24-48 saatlik bir sürede sonuç verilmektedir. Temel prensibi, düşüklerin büyük bir nedeni olan 13, 15, 16, 18, 21, 22, X ve Y kromozomlarına ait sayısal bozukluklar saptanabilmektedir ve diğer yapısal bozukluklarda translokasyon, inversiyon gibi durumlarda ise aile kromozom analizi ile saptanıp hastanın olabilecek kromozomal bozukluklarının neredeyse tamamına yakını belirlenebilmektedir. Dolayısıyla bir sonraki çocuk için olabilecek ihtimaller ortaya konabilmektedir.

Şekil 10: 21. Kromozoma ait trizomik üç belirteç (1:1:1, triallelik)



QF-PZR, kromozomlar üzerindeki kısa tekrar dizilerinin (STR; Short Tandem Repeats) PZR ile çoğaltılıp kantitatif olarak ölçülmesine dayanmaktadır. Düşük materyallerinde, kullanılan STR' lar dört nükleotidlik tekrarlardan oluşur ve sadece belirtilen kromozom dizisine özgüdür. Bu STR' ların en önemli özelliği kişiler arasında farklı uzunlukta olduğu gibi aynı kişiye ait iki kromozomda da farklı olabilmesidir. Bu sayede homolog kromozomların ayırımı yapılabilmekte ve kişideki kromozom sayısı STR belirteçleri sayesinde belirlenebilmektedir (Şekil 10).

Trizomik kromozomların parental orjini ve prezigotik ya da postzigotik orjinli olup olmadığı geleneksel sitogenetik veya diğer analitik tekniklerle belirlenemez. Kromozomal STR markerları parental örneklerle eş zamanlı olarak analiz edildiğinde, trizomik kromozomların parental orjinini belirlemek için kullanılabilir. Bazı ailesel olgularda anöploidinin mayotik ya da post zigotik mitotik kökeni tespit edilmiştir (Saadi ve ark. 2010). Ancak mozaisizmlerin (özellikle anormal hücreler %15-20'nin altında ise) ve delesyonların belirlenmesi için uygun bir yöntem değildir. Nadir görülen durumlarda ise kromozom için test edilen tüm STR markerları bilgi verici olmayabilir. Bu durumlarda karyotiplendirme yöntemleri veya daha ileri yöntemler düşünülebilir.

Biz bu çalışmada, bölümümüze düşük nedeni ile gelen hastaların düşük materyallerinin QF-PZR analizi ile Aile Kromozom analizi sonuçlarını retrospektif olarak değerlendirdik ve elde ettiğimiz verileri literatür eşliğinde sunmayı planladık.

## **6. GEREÇ VE YÖNTEM**

### **6.1. Araştırmanın Tipi**

Araştırma retrospektif bir çalışmadır.

### **6.2. Araştırma Bölgesi ve Zamanı**

Olgu grubunu 2014-2018 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na gelen düşük materyallerinin moleküler analizi ile aile kromozom analizi yapılan ebeveynlerin sitogenetik bulguları oluşturmaktadır.

### **6.3. Araştırma Evreni ve Yeri**

Konya ili ve çevresinden Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Laboratuvarı'na düşük tanısı ile gelen 624 düşük materyali ve düşük öyküsüne sahip 1237 ebeveynin sitogenetik bulguları araştırmanın evrenini oluşturmaktadır.

### **6.4. Örneklem Seçme Kriterleri**

Olgu grubunda;

- Klinik incelemeler sonucu düşük tanısı ile gelen olguların dosyaları,
- Düşük öyküsüne sahip ebeveynlerin sitogenetik verileri seçilmiştir.

### **6.5. Araştırmanın İzni ve Etik Durum**

Araştırmaya başlamadan önce Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü'ne bağlı Etik Kurul Komisyonu'na yapılacak tüm işlemleri bildiren detaylı bir çalışma protokolü sunulmuştur. Etik Kurul onayı 05.10.2018 tarih ve 2018/1506 sayılı karar ile alınmıştır.

### **6.6. Moleküler ve Sitogenetik Analiz Metodları**

Düşük materyalleri ve aile kromozom analizleri düşük patolojisinin belirlenmesi amacıyla moleküler ve sitogenetik birçok yöntem kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden en yaygın kullanılanları ve bizim de laboratuvarımızda rutin olarak çalıştığımız method Karyotip Analizi ve QF-PZR yöntemleridir. Düşük materyallerinin moleküler incelemeleri için, QF-PZR ile özellikle 13, 15, 16, 18, 21, 22, X ve Y kromozom anormallikleri tespiti sağlanmaktadır ve bu anormalliklerin



ailesel geçiş gösterip göstermediklerini belirlemek için de sitogenetik analizler ile çiftlerin karyotip tayini belirlenmektedir.

### 6.7. Gereer

- Laminar Air Flow
- Etiv
- Zaman ayarlı santrifüj
- Işık-Floresan Mikroskobu ve 365/480 ve 540/550 dalga boyunda floresan filtreleri (Nikon, Olympus)
- Hassas terazi
- Derin dondurucu
- Mikropipet (Eppendorf)
- Su banyosu
- Vortex
- Çalkalayıcı
- Image Analyser (Cytovysion 3.93)
- Pipet uçları
- Hot plate
- Steril enjektör
- Roche High Pure toplama tüpü
- Roche High Pure Spin filter tüp
- Roche High Pure PCR template Preparation Kit
- Qhromoquant Optima Reaction mix
- Thermal Cycler Cihazı, ABI 9700
- Kapiller Elektroforez, ABI 3130

## **6.8. Periferik Kan Lenfosit Kültüründen Kromozom Eldesi**

### *6.8.3. Solüsyonlar*

#### *6.8.3.1. Kültür Vasatı*

- RPM 1640 100ml
- Fetal Calf Serum 20ml
- Penisilin Streptomisin Sol 1ml
- Fitohemaglutin 2ml
- L Glutamine 1ml

Steril olarak karıştırılır ve 5 ml'lik steril kültür tüplerine bölünür.

#### *6.8.3.2. Colsemid*

#### *6.8.3.3.Hipotonik*

- 0,56 gr KCl
- 100 ml distile su

#### *6.8.3.4.Fiksatif*

- 3 birim metanol
- 1 birim glacial asetik asit

#### *6.8.3.5.Tripsin*

- 1 adet PBS tablet
- 100 ml distile suda eritilir.
- 0,005 gr toz Tripsin eklenir.

#### *6.8.3.6.Giemsma Boya*

- 5 ml giemsa

### *6.8.4. Uygulama*

#### *6.8.4.1.Kültür Tekniği*

- Steril koşullarda enjektöre alınan periferik kan örneğinden, içinde 5 ml kültür vasatı bulunan 37 C deki tüplere 10-12 damla damlatılarak ekim yapıldı.
- Ekim yapılan kültür tüpleri 72 saat sürecek inkübasyon için 37 °C' lik etüve 45C'lik eğimle konuldu.

Şekil 11: Laboratuvarımızda kullanılan kültür için gerekli kimyasallar



#### 6.8.4.2. Kromozom Eldesi

- İnkübasyon sonunda steril iğne ucuyla 5-6 damla colsemid eklendi. İyice alt üst edilip tekrar etüve konuldu ve 30 dakika etüvde bekletildi.
- İnkübasyon sonunda kültürler etüvden alınarak 6 dakika 12000 rpm' de santrifüj edildi. Süpernatant pastör pipeti ile atıldı. Dipte kalan kısım vortekslendi.

Şekil 12: NF 800 R Santrifüj Cihazı



Şekil 13: VELP Scientific Vortex Cihazı



- Üzerine önceden hazırlanan ve sıcaklığı 37 C ye getirilmiş olan hipotonikten 10ml basınçlı bir şekilde eklendi. Kültürler 25-30 dakika inkübasyon için tekrar etüve alındı.

- İnkübasyon sonunda kültürler etüvden alınarak 6 dakika 12000 rpm de santrifüj edildi.
- Süpernatant atıldıktan sonra alan kısma vorteks üzerinde 20 damla soğuk fiksatiften (damla damla) eklendi. Üzerine 8 ml fiksatif eklendi.
- Kültürler tekrar 6 dakika 12000 rpm de santrifüj edildi.
- Süpernatant atıldıktan sonra kalan kısım vortekslenerek üzerine 5 ml fiksatif eklendi.
- Kültürler tekrar 6 dakika 12000 rpm de santrifüj edildi.
- Süpernatant atıldıktan sonra kalan kısım vortekslenerek üzerine 3 ml fiksatif eklendi.
- Süpernatant atıldıktan sonra dipte kalan kısım pipetaj yapıldı.
- Hücreler temiz ıslak ve soğuk lamlar üzerine 45 C lik eğimle damlatıldı ve oda ısısında 1 gece kurumaya bırakıldı.
- Kuruyan preparatlar tripsinle muamele edilip sonra giemsa boya ile bantlama yapıldı.

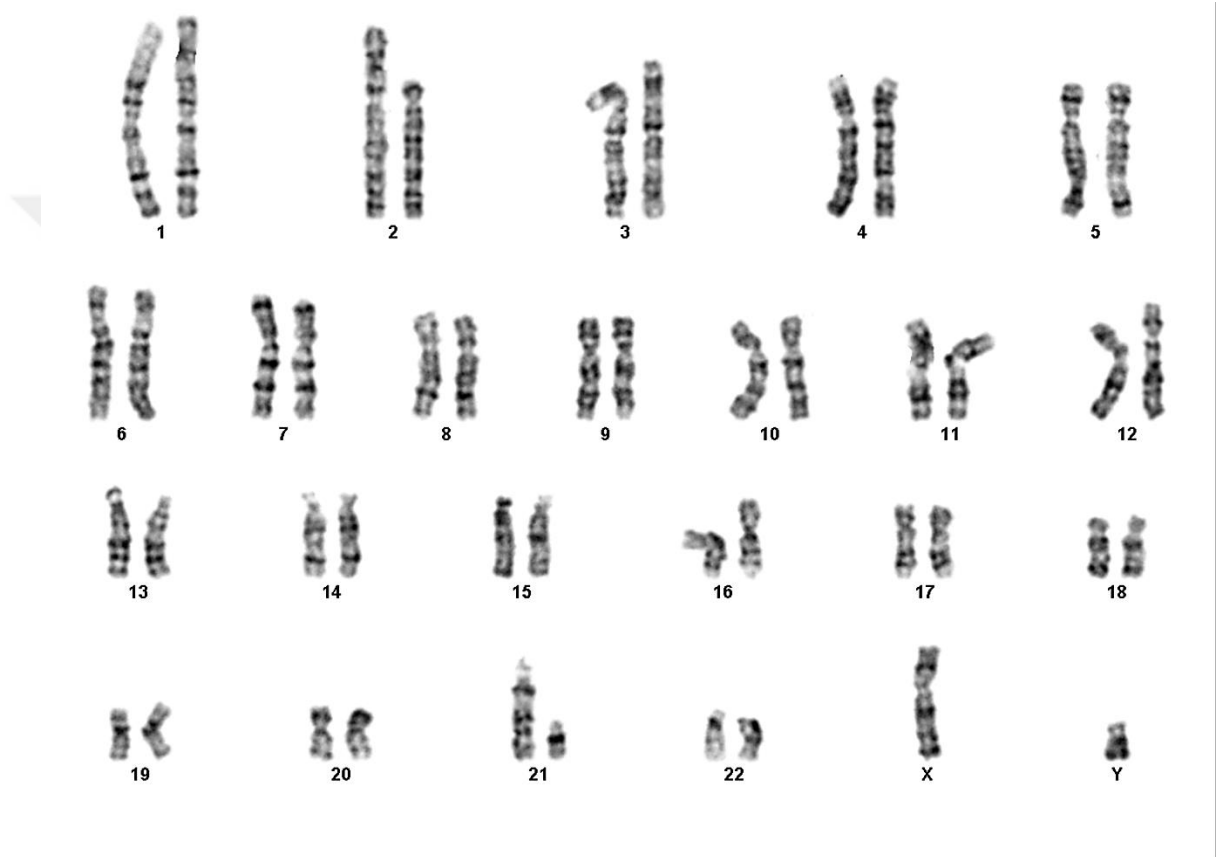
Şekil 14: Cytovision, version 2000 Cihazı



Tüm olgulara standart periferik kan kültürü ve Giemsa bantlama tekniği (GTG) uygulanarak en az 20 metafaz sayıldı ve sitogenetik inceleme yapılarak olguların kromozom kuruluşu saptandı. Sitogenetik inceleme GTG bantlama için 300- 400 bant düzeyinde yapıldı. Kuşku olgularda yüksek çözünürlüklü bantlama yöntemleri uygulandı.

G bantlaması elde edilen kromozomlar mikroskop ve analiz programı (Cytovision, version 2000, Applied Imaging) kullanılarak analiz edildi. Her olgu için kromozom incelenen metafazlar, uluslararası insan sitogenetik nomenklatürüne (ISCN) göre sınıflandırıldı.

Şekil 15: Laboratuvarımızda Cytovision Cihazı ile incelenen karyotip analizi



## 6.9. QF PZR (Kantitatif Floresan Polimeraz Zincir Reaksiyonu)

### 6.9.3. Düşük Materyalinden QF-PZR Analizi

#### 6.9.3.1. DNA İzolasyonu

Total genomik DNA düşük materyalinden Roche High Pure Template Kit kullanılarak elde edilmiştir. DNA izolasyonu prosedürü şu şekildedir:

- En fazla 25 mg doku kullanılmıştır.
- Doku mekanik olarak çok küçük parçalara bölünmüştür.
- 1.5 ml'lik mikrosantrifüj tüpüne alınmıştır ve 200 µl Tissue Buffer eklenmiştir.

- 20 µl Proteinaz K eklenmiştir, vortekslenmiştir ve doku tamamen sıvılaşana kadar 56 C’de karıştırılarak inkübe edilmiştir.
- 1.5 ml’lik mikrosantrifüj tüpü kısa santrifüj edilmiştir.
- Materyale 200 µl Binding buffer eklenmiştir, 15 saniye vortekslenmiştir ve 70 OC’de 10 dakika inkübe edilmiştir. Kısa santrifüj edilmiştir.

Şekil 16: Roche High Pure PCR template Preparation Kit



- Materyale % 96-100’lük 100 µl izopropanol eklenmiştir, 15 saniye vortekslenmiştir. Kısa santrifüj edilmiştir.
- Karışım Roche Mini spin kolona alınmıştır, 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Spin kolon, temiz bir 2 ml’lik toplama tüpüne alınmıştır, filtratı içeren toplama tüpü atılmıştır.

Şekil 17: Roche High Pure Spin filter tüp



Şekil 18: Roche High Pure toplama tüpü



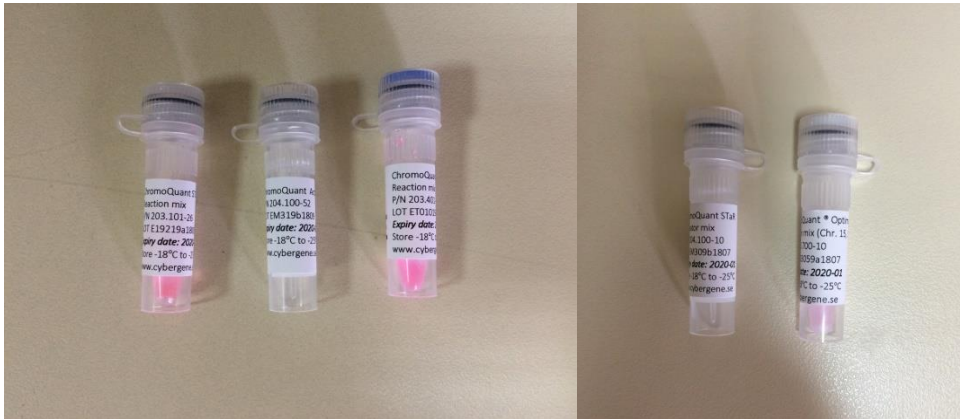
- Spin kolona 500 µl inhibitör remover buffer eklenmiştir, 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Spin kolon, temiz bir 2 ml’lik toplama tüpüne alınmıştır, filtratı içeren toplama tüpü atılmıştır.

- Spin kolona 500 µl washing buffer eklenmiştir, 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Bu işlem 2 kez tekrarlanmıştır.
- Spin kolon, temiz bir 2 ml’lik toplama tüpüne alınmıştır, filtratı içeren toplama tüpü atılmıştır. 13000 rpm’ de 1 dakika santrifüj edilmiştir.
- Spin kolon 1.5 ml’lik temiz bir mikrosantrifüj tüpüne alınmıştır, filtratı içeren toplama tüpü atılmıştır. Spin kolona 150 µl Elition buffer eklenmiştir. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilmiştir ve 8000 rpm’de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Bu basamak tekrar edilerek DNA elde edilmiştir.

### 6.9.3.2.PZR Hazırlığı

ChromoQuant® PLUS QF PCR kit içerisindeki 13, 15, 16, 18, 21, 22 ve XY bölgeleri için 2 adet master mix kullanılmıştır. Bunlardan 13, 15, 16, 18, 21, 22, X ve Y kromozomlarına ait 36 adet STR markeri içermektedir ve her hastaya rutin olarak kullanılmıştır (Tablo 3). Analiz sonrası herhangi bir kromozom için karar verilemediyse ilgili kromozomun STR markerlarını içeren mix kullanılmıştır. PZR karışım oranları şu şekildedir: 6 µl multiplex PZR miksi ve 50 ng/µl DNA distile su ile 10 µl’ ye tamamlanır.

Şekil 19: Chromoquant Optima Reaction mix



Tablo 3: QF-PZR yöntemi ile belirlenen kromozom genotiplendirmesinde rutin kullanılan STR markerları ve kromozomal lokalizasyonları.

Marker	Lokasyon	Boyut(bp)
D13S325	13q14.11	145-183
D13S742	13q12.13	230-326
D13S634	13q21.33	380-445
D13S628	13q31.1	420-475
D13S305	13q13.3	425-470
D18S391	18p11.31	135-185
D18S976	18p11.31	166-201
D18S386	18q22.1	330-405
D18S819	18q11.2	416-461
D18S535	18q12.3	450-505
D21S1435	21q21.1	150-210
D21S11	21q21.1	224-273
D21S1444	21q22.13	226-267
D21S1442	21q21.1	232-277
D21S1246	21q22.2	282-336
D21S1409	21q21.2	294-324
DXS6854	Xq26.1	91-119
AMEL	Xp22.31-Xp22.1 Yp11.2	104 (kro X) 112 (kro Y)
SRY	Yp11.31	202-207
TAF9B	3p24.2 Xq13.2-q13.3	198 (kro 3) 212 (kro X)
XHPRT	Xq26.1	358-401
DXYS218	Xp22.32 Yp11.3	310-350
D15S195	15q21	100-160
D15S652	15q26	279-321
D15S659	15q15	167-215
D15S822	15q12	301-369
D16S539	16q24.1	266-314
D16S748	16p12.2	181-214
D16S2616	16p13.2	109-142
D16S2621	16q23	227-271
D22S532	22q13.31	389-417
D22S686	22q11.2	344-390
D22S689	22q12.1	194-234



D22S1045	22q13.1	137-164
----------	---------	---------

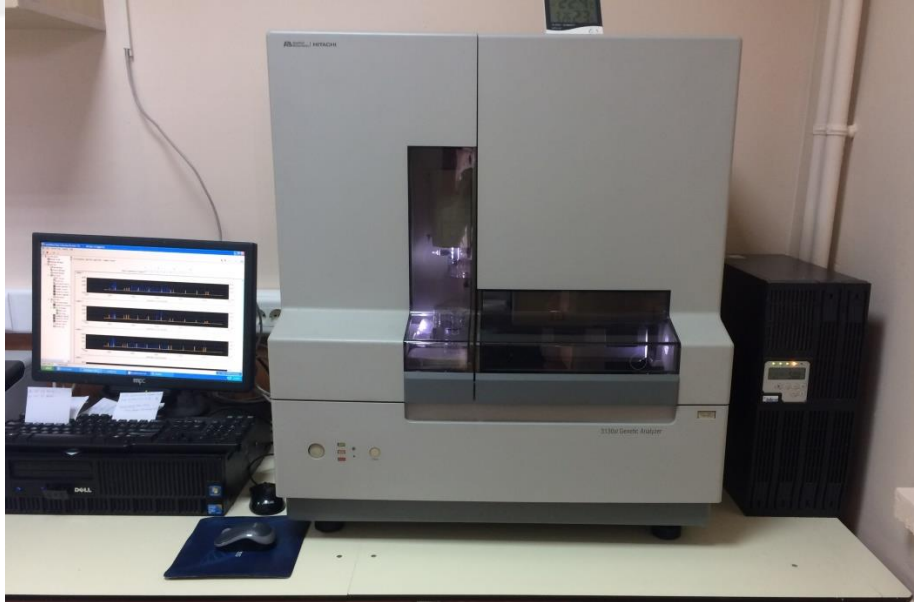
PZR Protokolü, denatürasyon 95°C’de 15 dakika, amplifikasyon 28 döngü 95°C’de 40 saniye, 60°C’de 1.5 dakika ve 72°C’de 40 saniye, 600°C’de 30 dakika ve son saklama sıcaklığı 4°C olarak uygulanmıştır. Thermal Cycler cihazı olarak ABI 9700 kullanılmıştır.

Şekil 20: Thermal Cycler ABI 9700



- PZR ürünleri kapiller elektroforezde (ABI 3130) şu karışım yapılarak incelenmiştir: Hidi formamid 10 µl, PZR ürünü 1 µl, 250 liz size standart 0.5 µl. Karışım kapiller elektroforez cihazında yürütülmüştür ve analiz edilmiştir.

Şekil 21: ABI 3130 Kapiller Elektroforez



## 7. BULGULAR

Çalışmamıza 2014- 2018 yılları arasında Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilimdalı, Genetik Tanı Merkezine gönderilen 624 adet düşük materyali ve düşük öyküsüne sahip 1237 çiftin karyotip analizi olmak üzere toplam 1861 olgu dahil edilmiştir. Olguların dosyaları taranarak elde edilen verilerin sıklığı SPSS version 25.0 veri analizi programında belirlenmiştir.

QF PZR ile belirlenen toplam 624 düşük materyalinin Tablo 4' te gösterildiği gibi %81,1' i normal, %11,8' i anöploidi ile ilişkilendirildi. Tespit edilen anöploidiler arasında en fazla sıklık sırasına göre sınıflandırıldığında, Trizomi % 6,8, Triploidi %2,6, daha sonra Monozomi X %2,3 ve Tetraploidi oranı % 0,1 olarak bulundu. Trizomilerin tip ve sıklığı ise Trizomi 16 (%1,6), Trizomi 21 (%1,5), Trizomi 22 (%1,2), Trizomi 18 (%0,9), Trizomi 13 (%0,8), Trizomi 15 (%0,8) oranında değerlendirildi. Ayrıca maternal kontaminasyon ve DNA elde edilemeyen olguların % 7,1' i değerlendirilemedi. Normal kromozom sahip 506 olgunun ise cinsiyet oranları %73,3' ü 46 XX, %26,7'si ise 46 XY olarak tespit edildi.

Tablo 4: 624 Düşük materyaline ait QF-PZR analizi ile saptanan moleküler bulguların tipi ve sıklığı.

Moleküler Bulgular	Düşük Sayısı	Oran %
<b>Normal</b>	<b>506</b>	<b>81,1</b>
46XX	371	59,4
46XY	135	21,7
<b>Anormal</b>	<b>74</b>	<b>11,8</b>
Triploidi	16	2,6
Tetraploidi	1	0,1
Trizomi 13	5	0,8
Trizomi 15	5	0,8
Trizomi 16	10	1,6
Trizomi 18	6	0,9

Trizomi 21	9	1,5
Trizomi 22	8	1,2
Monozomi X	14	2,3
<b>Değerlendirilemeyen</b>	<b>44</b>	<b>7,1</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>624</b>	<b>100%</b>

Gözlenen kromozomal düzensizlikleri ve maternal yaş arasındaki ilişkiyi ortaya koymak amacıyla anneler altı yaş grubuna ayrıldı ve her bir grupta gözlenen kromozomal düzensizlik oranı ile bu düzensizliklerin dağılımı belirlendi. Çalışmamıza göre düşük olgularının en sık görüldüğü yaş aralığı  $40 \geq$  % 27,1, takip eden yaş aralığı 35-39 yaş aralığında ise %21,5 olarak bulundu ve bu yaş gruplarında en fazla görülen kromozomal düzensizlik trizomilerdi. 30-34 yaş grubunda %10,8 oranında kromozomal düzensizlik belirlendi ve bunların %43,7 si Monozomi X idi. 25-29 yaş grubunda ise anöploidi oranı %6,9 ve bunların %66,6'sını poliploidiler oluşturdu.

*Tablo 5: Düşük Olgularında belirlenen kromozomal düzensizliklerin maternal yaşa göre dağılımı*

Maternal Yaş (Yıl)	Düşük Sayısı	Kromozomal düzensizliğe sahip düşük sayısı (%)	Kromozomal düzensizliğe sahip düşüklerin dağılımı (%)		
			POLİPLOİDİ	TRİZOMİ	MONOZOMİ X
$\leq 19$	18	5,5	-	1 (100)	-
(20-24)	123	9,7	4 (33,3)	4 (33,3)	4 (33,3)
(25-29)	172	6,9	8 (66,6)	3 (25)	1 (8,3)
(30-34)	148	10,8	3 (18,75)	6 (37,5)	7 (43,7)
(35-39)	102	21,5	-	20 (90,9)	2 (9,1)
$40 \geq$	37	27,1	2 (20)	8 (80)	-
Belirtilmeyen	24	4,1	-	1 (100)	-
Toplam	624	11,8	17 (22,9)	43 (58,1)	14 (18,9)

Çalışmamızda gestasyonel yaşlar beş farklı haftada gruplandırılmıştır. Her bir gestasyonel yaş grubunda gözlenen kromozomal düzensizliklerin oranları ve tipleri belirlenmiştir. Buna göre kromozomal anormallik sıklığı gebeliğin 9-8 haftalarında %18,4 ve 4-8 haftalarda %10,9, 13-16 haftalarda % 14,4, 17-20 haftalarda %2,9, 21 ve üstü haftalarda ise %8,3 olarak gözlemlendi. Verilerimizde en fazla düşük sayısına (228 olgu) sahip gestasyonel yaş 4-8 haftalık grupta idi. Kromozomal anormalliğe sahip düşük oranları ilk trimesterde daha fazla ve bunların çoğunu trizomi olguları oluşturdu.

*Tablo 6: Düşük olgularında saptanan kromozomal düzensizliklerin gestasyonel yaşa göre dağılımı.*

Gestasyonel Yaş (Hafta)	Düşük Sayısı	Kromozomal düzensizliğe sahip düşük sayısı (%)	Kromozomal düzensizliğe sahip düşüklerin dağılımı (%)		
			POLİPLOİDİ	TRİZOMİ	MONOZOMİ X
(4-8)	228	10,9	7 (28)	15 (60)	3 (12)
(9-12)	153	18,4	4 (14,3)	15 (53,6)	9 (32,1)
(13-16)	83	14,4	2 (16,6)	8 (66,6)	2 (16,6)
(17-20)	68	2,9	2 (100)	-	-
21>	48	8,3	2 (50)	2 (50)	-
Belirtilmeyen	44	6,8	-	2 (100)	-
Toplam	624	11,8	17 (22,9)	43 (58,1)	14 (18,9)

Olguların ebeveynlerinin düşük öyküsüne baktığımızda kromozomal düzensizliğe sahip olanların %10,1 i ailenin ilk düşüğü,% 8,7 si ikinci düşüğü ve %13,1 i ise üçüncü ve üzeri düşüklerdi. Geri kalan 100 olguda ise düşük öyküsü ailelerin dosyalarında belirtilmemiştir.

*Tablo 7: Düşük öyküsüne sahip bireylerde kromozomal düzensizliklerin oranı.*

Düşük Öyküsü	Düşük sayısı	Kromozomal Düzensizliğe sahip olan düşük sayısı (%)
1	289	29 (10,1)
2	148	13 (8,7)
3 <sub>=</sub>	137	18 (13,1)
Belirtilmeyen	100	14 (14)
Toplam	624	74 (11,8)

Çalışmamızda düşük materyallerinin moleküler analizi için seçilen ve QF-PCR yönteminde kullanılan markerların heterozigotlukları Tablo 'de gösterilmektedir. D21S1435, D21S1246 ve D15S652 markerleri daha yaygın triallelik (1:1:1) bir patern gösterilmişken, D13S628, D21S1435 ve D21S1442 ve D16S2621 markerleri daha yaygın diallelik (2:1) bir patern göstermişlerdir. En yüksek heterozigotluk sıklığına sahip olan marker ise D18S386 idi. Çalışmamıza dahil olan tüm olguların popülasyondaki heterozigot sıklığı 21, 18 ve 13. kromozomlarda çalışılan diğer kromozomal bölgelere göre daha yüksek bir orana sahipti.

Tablo 8: Düşük materyallerine ait kromozomların STR markerlerinin QF-PZR analizi verileri

Marker	Monoallelik	Diallelik (2:1 /1:2)	Triallelik (1:1:1)
D13S325	15 (62,5)	4 (16,6)	5 (20,8)
D13S742	9 (34,6)	9 (34,6)	8 (30,7)
D13S634	4 (20)	7 (35)	9 (45)
D13S628	50 (70,4)	14 (19,7)	7 (9,8)
D13S305	4 (25)	6 (37,5)	6 (37,5)
D18S391	3 (16,6)	13 (72,2)	2 (11,1)
D18S976	-	8 (50)	8 (50)
D18S386	64 (74,4)	13 (15,2)	9 (10,6)
D18S819	13 (59,1)	6 (27,2)	3 (13,6)
D18S535	5 (27,8)	5 (27,8)	8 (44,6)
D21S1435	6 (14,3)	25 (59,6)	11 (26,2)
D21S11	10 (32,3)	13 (42,1)	8 (25,8)
D21S1444	7 (26,2)	12 (44,6)	8 (29,7)
D21S1442	4 (14,9)	17 (63,1)	6 (22,2)
D21S1246	11 (39,3)	6 (21,5)	11 (39,3)
D21S1409	6 (27,3)	13 (59,1)	3 (13,7)
DXS6854	4 (50)	3 (37,5)	1 (12,5)
TAF9B	4 (0,01)	201 (99,1)	-
XHPRT	4 (36,4)	5 (45,8)	2 (18,7)
DXYS218	-	5 (62,5)	3 (37,5)
D15S195	8 (42,2)	7 (36,8)	4 (21,1)
D15S652	3 (15,8)	5 (26,4)	11 (57,8)
D15S659	2 (11,1)	7 (38,9)	9 (50)
D15S822	1 (4,8)	10 (47,6)	10 (47,6)
D16S539	3 (16,6)	10 (55,6)	5 (27,8)
D16S748	13 (43,4)	11 (36,6)	6 (20)
D16S2616	6 (22,2)	13 (48,2)	8 (29,6)
D16S2621	1 (5,8)	14 (82,6)	2 (11,7)
D22S532	3 (17,6)	11 (64,7)	3 (17,6)
D22S686	6 (28,6)	5 (23,8)	10 (47,8)
D22S689	3 (20)	7 (46,6)	5 (33,4)
D22S1045	2 (13,3)	11 (73,4)	2 (13,3)

Düşük öyküsüne sahip çiftlerin sitogenetik incelemeleri sonucunda 1237 olgunun % 2,9' u kromozomal olarak düzensizdi. Kromozomal olarak anormal olgular en fazla sıklık sırasına göre sınıflandırıldığında; %1,7'si varyant, %0,6'sı Translokasyon taşıyıcısı, %0,2'si Turner Sendromu, %0,2'si Klinefelter Sendromu, %0,1'i mosaisizm ve %0,1'i inv(Y) olarak saptandı.

Anormal kromozom yapısına sahip bireylerin %1,4'ü paternal ve %1,5'i maternal kökenli olarak bulundu. Paternal kökenli kromozomal düzensizliklerin %0,2'si Klinefelter Sendromu,% 0,5'i translokasyon taşıyıcısı,%0,1'i inv(Y) ve %0,6'sı ise varyant olarak değerlendirildi. Maternal kökenli olguların %0,2'si Turner

Sendromu, %0,1'i mosaisizm, %0,1'i translokasyon taşıyıcısı ve %1,1' i varyant olarak ilişkilendirildi. Aile karyotip analizinde normal kromozom kuruluşuna sahip çiftlerin ise % 45,7si kadın ve %51,4'ü erkekti .

Tablo 9: Düşük öyküsüne sahip ebeveynlere ait kromozomların sitogenetik bulgular

Karyotip	Parental Sitogenetik Olgu Sayısı	Oran (%)
<b>Normal</b>	<b>1200</b>	<b>97,1</b>
46 XX	635	45,7
46 XY	565	51,4
<b>ANORMAL</b>	<b>37</b>	<b>2,9</b>
<b>PATERNAL</b>	<b>18</b>	<b>1,4</b>
47 XXY	3	0,2
46XY,t(13;14)	4	0,3
46 XY t(4;7)	1	0,1
46 XY, t(7;18)	1	0,1
46; Xinv(Y)	1	0,1
Varyant	8	0,6
<b>Maternal</b>	<b>19</b>	<b>1,5</b>
45X	2	0,2
46 XX[9]/45, X[15]	1	0,1
46XX, t(2;16)	1	0,1
Varyant	15	1,1
<b>TOPLAM</b>	<b>1237</b>	<b>% 100</b>

## 8. TARTIŞMA VE SONUÇLAR

Düşük gebelik döneminin en yaygın endikasyonudur ve hem patolojik hem psikolojik sonuçları vardır. Düşük nedenlerinin aydınlatılması, gebelik kayıplarının tekrarlama olasılığının öngörülmesi, bir sonraki gebelikte ortaya çıkabilecek problemlerin tespit edilmesi, gebelik planlaması için gerekli önlemlerin alınabilmesi açısından önemlidir. Düşük etiolojisinde pek çok etken sorumlu neden olmakla birlikte olguların %60'ında genetik sebeplerin etkili olduğu düşünülmektedir (Franssen ve ark. 2005).

Araştırmamız mevcut literatür bilgisine göre; Konya ili ve çevresi düşük verilerinin retrospektif olarak tarandığı bir çalışmadır. Çalışmamızda toplam 1861 olgu taranmış ve düşük materyallerinde kromozomal düzensizliklerin tipi ve sıklığı belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamıza düşük öyküsüne sahip çiftlerin sitogenetik incelemeleri sonucu belirlenen aile karyotip analizi dosyaları dahil edilmiştir.

Moleküler incelemelerde kromozomal olarak normal olan düşük olgularının cinsiyet oranları %59,4'ü 46 XX, % 21,7'si 46 XY olarak tespit edildi. Düşük materyalleri ile daha önceden yapılan çalışmalarla 46 XX oranlarının daha yüksek bulunması bakımından uyumludur (Kano ve ark. 2004; Coelho ve ark. 2016). QF PZR ile tespit edilen toplamda %11,8 olarak belirlenen anormal düşük olgularının % 6,8'i Trizomi, %2,6'sı Triploidi, %2,3'ü Monozomi X, %0,1'i tetraploidi olarak tespit edilmiştir. Çalışmamızda en yaygın görülen Trizomi olgularının tipi ve sıklığı; %1,6 Trizomi 16, %1,5 Trizomi 21, %1,2 Trizomi 22 olarak bulunmuştumr. Coelho ve ark. çalışmalarında da bizim bulgularımız gibi en yaygın Trizomi 16 görülmesine rağmen bizim çalışmamızda daha az görülen Trizomi 15, üçüncü sıklıkta görüldüğü ifade edilmiştir. Yakut ve ark çalışmalarında bizim çalışmamızla benzer şekilde en yaygın görülen Trizomi olguları; Trizomi 16, Trizomi 21, Trizomi 22 olarak belirtilmiştir.

Progesteron üretiminin azalması, yaşlanma sürecinde meydana gelen hormonal değişiklikler, 35 yaş üstü kadınlarda düşük oranlarının artmasına sebep olabilmektedir. Nitekim birçok çalışmada özellikle artan maternal yaş ile en yaygın görülen düzensizliğin Trizomiler olduğu, Monozomi X ve Poliploidilerin ise maternal yaştan bağımsız olduğu bildirilmiştir (Battaglia ve ark. 1996; Sahoo ve ark.



2016; Teles ve ark. 2017). Çalışmamızda  $35 \geq$  maternal yaş grubunda trizomi sıklığında artış gözlemlendi. Bununla birlikte 30-34 yaş aralığında en yaygın Monozomi X ve 25-29 yaş aralığında ise en yaygın gözlenen kromozomal düzensizlik poliploidilerdi. Ayrıca çalışmamızda, Yamini ve ark çalışmalarına benzer şekilde, kromozomal düzensizlik oranından bağımsız olarak en fazla düşük sayısı 25-29 yaş aralığında gözlemlendi (Yamini ve ark 2016). Houmaid ve ark. çalışmalarında ise, maternal yaş ile gözlenen düşük oranlarının anlamlı bir korelasyonu olmadığı, kromozomal anormalliklerin ileri yaştaki gebelik dışındaki nedenlerden dolayı ortaya çıkabileceğini belirten bir ilişki bulunamamıştır.

Kromozomal düzensizlikler kalıtsal ya da embriyo gelişimi esnasında de novo spontan mutasyonlar sonucu oluşmaktadır. Çalışmamızda en yüksek kromozom düzensizliği oranı %18,4 ile 9-12 gestasyonel yaş aralığında belirlenmiştir. Kromozom düzensizliği sıklığı; 4-8. haftada %10,9, 13-16. haftada % 14,4, 17-20. haftada %2,9,  $21 \geq$  haftalarda ise %8,3 olarak bulundu. Kromozomal düzensizlik oranları 1. Trimesterde daha yüksek bulundu. Bu veriler gestasyonel yaş arttıkça kromozom anomalisi saptama oranının azaldığını bildiren çalışmalar ile uyumludur (Yeong ve ark 2014; Choi, 2009; Pazol ve ark.2009 ). Ayrıca QF-PZR analizi ile belirlenen STR markerlarının heterozigotluk oranları Moraes ve ark. Brezilya popülasyonunda yaptıkları retrospektif çalışmada; Rostami ve ark İran popülasyonunda yaptıkları çalışmaya benzer şekilde STR markerlarının heterozigotesinin 21, 18 ve 13. kromozomlarda daha yüksek bir sıklığa sahip olduğunu bildirmişlerdir. Bizim verilerimizde de 21, 18 ve 13. kromozomlarda heterozigot frekansı diğer kromozomal bölgelere göre daha yüksek bir orana sahipti.

Çalışmamızda tek düşük öyküsüne sahip bireyler kromozomal düzensizlik oranı %10,9, 2 düşük öyküsü bulunanları % 8,7,  $3 \geq$  düşük öyküsüne sahip olanların sıklığı %13,1 olarak bulundu. Ökten ve ark çalışmalarında 2 düşük öyküsüne sahip bireylerin kromozomal anormallik oranları,  $3 \geq$  düşük öyküsüne sahip bireylerin kromozomal anormallik oranlarından daha yüksek bulunmuştur (ÖKTEN ve ark 2007).

Literatürde en az 2 düşük öyküsüne sahip olan çiftlerin% 4,7 ila 12,5'inde, çiftlerin en az birinde kromozomal değişiklik içerdiğini göstermiştir. Birçok çalışma, bu değişkenliği örneklem büyüklüğündeki farklılıklara ve bireylerin seçim

kriterlerinde, düşüklerin sayısı ve tanımlanmış etiyolojilerin dışlanması gibi değişikliklere bağlamaktadır (Moniz ve ark 2014; Lebedev v ark 2006; Çırakoğlu ve ark 2010). Bizim çalışmamızda 1237 çiftin aile kromozom analizi verilerine göre; kromozomal düzensizlik oranı %2,9'dur. Dutta ve ark çalışmalarında kromozomal düzensizlik oranı 1162 olguda %3,3, Demirhan ve ark. 895 olguda % 3,7, Flynn ve ark ise 795 olguda kromozomal anormallik oranı %3,5 olarak bildirmişlerdir. Ebeveynlere ait kromozomal düzensizliklerin; %0,6'sı Translokasyon taşıyıcısı, %0,2'si Turner Sendromu (45X), %0,2'si Klinefelter Sendromu (47XXY), %1,7'si varyant,%0,1'i Mosaisizm ve %0,1'i inv(Y) olarak tespit edildi. Çalışmamızda kromozomal anormallik oranlarının %1,5'i maternal, %1,4'ü paternal kökenlidir. Maternal kökenli olguların % 0,2 Turner Sendromu, %0,1'i translokasyon taşıyıcısı, % 0,1'i Mosaisizm ve %1,1'i ise varyant olarak değerlendirildi. Paternal kökenli olguların %0,3 robertsonian tipi translokasyon taşıyıcısı ve %0,2 Klinefelter Sendromlu, %0,1'i, inv(Y) ve %0,6'sı varyant olarak değerlendirildi. Pal ve ark. çalışmalarında transokasyon oranını %1,7 olarak bildirmişler, robertsonian tipi translokasyon taşıyıcılığı oranı diğer translokasyon tiplerinden daha az sıklıkta ve maternal kökenli olduğunu belirtmişlerdir (Pal ve ark. 2018). Birçok çalışmada Resiprocal translokasyon taşıyıcılığı birçok çalışmada daha yüksek bulunmuştur (Alp ve Oral 2006; Marqui 2018). Bizim çalışmamızda ise en sık görülen translokasyon robertsonian tipi translokasyon taşıyıcılık oranı idi.

Sonuç olarak; ebeveynlerin kromozomal düzenlenmeleri, düşük öyküsünün artışı, cansız doğum ve konjenital malformasyonlu çocukların oluşmasında önemli bir etken olmasından dolayı; daha sonraki gebelikler içinde önemli bir risk faktörü olduğu düşünüldüğünde, düşük öyküsüne sahip olan çiftlerde temel kromozom düzensizliklerinin tipi ve sıklığının belirlenmesi ile genetik yatkınlığın erken belirteçlerini keşfetmek, bu yaygın probleme karşı etkili bir genetik danışma yaklaşımı sağlamaktadır. Bu nedenle ortaya konabilen kromozomal değişimler, genetik danışmanın odak noktasını oluşturarak ailelerin sonraki gebelik planlamalarında yol gösterici olacaktır. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlar literatürle uyumlu bulunmuş olup, Konya bölgesi ve çevre popülasyonda önleyici hekimlik uygulamalarına katkı sunacağımızı umut ediyoruz.

## 9. KAYNAKLAR

- Abadi MN, Baghbani F, Namazi I, Mirzaee S. Robertsonian translocation between chromosomes (no.21/14) in relation to the history of spontaneous abortion in a family Iran J Reprod Med. Vol. 12. No. 8. 581-585.2014.
- Abdalla HI, Burton G, Kirkland A, Johnson MR, Leonard T, Brooks AA, Studd JW. Age, pregnancy and miscarriage: uterine versus ovarian factors Hum Reprod. 8:1512–7.1993.
- Alvarez D, Corrales CR, Hoyos MG, Aragonés AB, Cantalapiedra D, Recasens JD, Garcia EV, Ayuso C, Sanchez I. Double trisomy in spontaneous miscarriages: cytogenetic and molecular approach Human Reproduction. Vol.21.No.4. 958–966, 2006.
- Atasü T, Şahmay S. Jinekoloji 2. Baskı. (37) : 533- 45.200.
- Balash J, Coll O, Martorell J, Jove IC, Gaya A, Vanrell JA. Further data against HLA sharing in couples with recurrent spontaneous abortion. Gynecol Endocrinol. 3:63–9.1989.
- Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. Human Reprod. 11:2217-22. 1996.
- Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. Fertility and Sterility vol. 75.No. 4. 2001.
- Carp H, Feldman B, Oelsner G, Schiff E. Parental karyotype and subsequent livebirths in recurrent miscarriage. Fertil. Steril.81: 1296-1301.2004.
- Celep F, Ahmet Karagüzel A, Ozeren M, Bozkaya H. The frequency of chromosomal abnormalities in patients with reproductive failure. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.127.106–109.2006.
- Choi T, Lee HM, Park WK, Jeong Y, Pazol K, Gamble SB, Parker WY, Cook DA, Zane SB, Hamdam S. Spontaneous abortion and recurrent miscarriage: A comparison of cytogenetic diagnosis in 250 cases Obstet Gynecol Sci. 57(6):518-525. 2014.
- Coelho FF, Marques FK, Gonçalves MS, Almeida VC, Mateo EC, Ferreira AC. Detection of aneuploidies in spontaneous abortions by quantitative fluorescent PCR with short tandem repeat markers: a retrospective study. Genetics and Molecular Research 15 (3): gmr. 15038617. 2016.

- Çırakoğlu A, Yılmaz Ş, Kuru D, Argüden Y, Güven GS, Deviren A, Uludağ S, Hacıhanefioğlu S. Structural Chromosomal Abnormalities in Couples with Recurrent Pregnancy Loss. *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 30(4).2010.
- Daniel A, Hook EB, Wulf G. Risks of unbalanced progeny at amniocentesis to carriers of chromosome rearrangements: Data from United States and Canadian laboratories. *Am J Med Genet.*33:14–53.1989.
- Demirhan O, Tanrıverdi N, Süleymanova D. Chromosomal Analysis of Couples with Bad Obstetric History *Journal of Clinical Developmental Biology* Vol. 1 No. 3: 16. 2016.
- Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, Dalal AB. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: report and review. *J Assist Reprod Genet.* 28 (2): 145-9. 2011.
- Edward S Tobias, Michael Connor, Malcolm Ferguson-Smith *Essential Medical Genetics* first Edition Inc.2011.
- Floyd RL, Decoufle P, Hungerford DW. Alcohol used prior to pregnancy recognition. *Am J Prev Med.* 17:101–7.1999.
- Flynn H., Yan J., Saravelos S. H. and Li T. C. 2014 Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 40, 109–116.
- Franssen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Knegt AC, Gerssen KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K, Veen F, Goddijn M. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ.* 16; 331 (7509): 137-141.2005.
- Garcia A, M.E. Calleb ME, Valeroc J, Lunaa S, Dominguez-Rojasb V. Risk factors in miscarriage: a review *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 111–119.2002.
- Gardo S. Spontaneous abortion and genetic natural selection. *Orv Hetil.*134:1459-64.1993.
- Gersen SL, Keagle MB. Structural Chromosome Rearrangements chapter 9 From: *The Principles of Clinical Cytogenetics*, Second Edition Edited by: Humana Press Inc. Totowa, NJ.2013.
- Goddijn M, Leschot NJ. Genetic aspects of miscarriage. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.*14: 855–865.2000.

- Guilherme RS, Meloni VF, Kim CA, Pellegrino R, Takeno SS, Spinner NB. Mechanisms of ring chromosome formation, ring instability and clinical consequences. *BMC Med Genet.*12:171.2011.
- Güngör AN, Fatma Silan F, Nihal Kılınç N, Meryem Gencer M, Uludağ A, Cosar E, Koç E, Özdemir Ö. 9qh+'liği Molar Gebelik İçin Bir Risk Faktörü mü? Is 9qh Positivity A Risk Factor For Molar Pregnancy? *Jinekoloji - Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi.*14:15.2016.
- Guzel Aİ, Demirhan O, Pazarbasi A, Ozgunen FT, Kocaturk S, Tastemir D. Detection of Parental Origin and Cell Stage Errors of a Double Nondisjunction in a Fetus by QF-PCR Genetic Testing and Molecular Biomarkers. Volume 13, Number 1.2009.
- Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, Addetta M, Cappucci G, Vecchione G, Sciannone N, Pavone G, Di Minno G. Factor V Leiden is associated with repeated and recurrent unexplained fetal losses. *Thromb Haemost.* 77:822–4.1997.
- Graduação P, Moniz CP, Cruz FO. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 36(3):113-7.2014.
- Hammerova, L, Chabada J, Drobny J, Batarova A. Factor V Leiden mutation and its impact on pregnancy complications. *Acta Medica (Hradec Kralove).* 54 (3): 117-121.2011.
- Hansen JP. Older maternal age and pregnancy outcome: a review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 41:726–42.1986.
- Hatasaka HH. Recurrent miscarriage: epidemiologic factors, definitions, and incidence. *Clin Obstet Gynecol.*37(39):625.1994.
- Hassold T, Chiu D. Maternal age-specific rates of numerical chromosome abnormalities with special reference to trisomy, *Hum Genet.*70:11–7.1985.
- Heuser C, Dalton J, Macpherson C, Branch DW, Porter TF, Silver RM. Idiopathic recurrent pregnancy loss recurs at similar gestational ages. *Am J Obstet Gynecol.* 203(4):343.2010.
- Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat N, Delabaere A, Gallot V, Iraola E, Lavoue V, Legendre G, Lejeune-Saada V, Leveque J, Nedellec S, Nizard J, Quibel T, Subtil D, Vialard F, Lemery D. Collège National des Gynécologues Obstétriciens Français. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 201:18–26. 2016.

- Hull MG. Epidemiology of infertility and polycystic ovarian disease: Endocrinological and demographic studies. *Gynecol Endocrinol.*1:235-45.1987.
- Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity. *Fertil Steril.* 66:679-89.1996.
- Houmaid H, Bekkay CE, Nassereddine S, Talbi H, Amehdare L, Hilali A. Chromosomal Abnormalities in 238 Couples with Recurrent Miscarriages in Morocco. *Open Journal of Genetics.* 8, 15-22.2018.
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK21947/> (8 Mart 2019).
- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK5191> (26 Nisan 2019).
- <https://ghr.nlm.nih.gov/primer/mutation> (30 Nisan 2019).
- Jenderny J. Chromosome aberrations in a large series of spontaneous miscarriages in the German population and review of the literature. *Molecular Cytogenetics.* 7:38. 2014.
- Jurkovic D, Overton C, Atik R. Diagnosis and management of first trimester miscarriage. *BMJ.* vol. 346:f3676.2013.
- Kano T, Mori T, Furudono M, Kanda T, Maeda Y, Tsubokura S, Ushiroyama T, Ueki M. Sex differences of abortuses and neonates in women with allo-immune recurrent abortions. *Reprod Biomed Online* 9(3): 306-11,2009.
- Kassie J, Danny J. Genetic Considerations in Recurrent Pregnancy Loss *Cold Spring Harb Perspect Med.* 5:a023119. 2015.
- Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: Evaluation and discussio of the causes and their management Published in *Cleveland Clinic journal of medicine* 73(10):913-21.2006.
- Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Hubtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women, *Acta Obstet Gyiieol Scand.* 78:137. 1999.
- Kupferminc NJ, Eldor A, Steinman N, Many A, Bar A, Jaffa A. Increased frequency of genetic Thrombophilia in women with complications of pregnancy. *N Engl J Med.* 340:9-13. 1999.
- Lebedev I. Molecular cytogenetics of recurrent missed abortions. *Indian J. Med. Res.* 124, 9-10.2006.

- Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*. 8(5):463-81.2002.
- Martin RH. Meiotic chromosome abnormalities in human spermatogenesis. *Reprod Toxicol*. 22:142-7.2006.
- Marqui AB. Chromosomal abnormalities in recurrent miscarriages by conventional karyotyping analysis *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant., Recife*, 18 (2): 265-276 abr. / jun.2018.
- Massalska D, Zimowski JG, Bijok J, Pawelec M, Barlik M, Jakiel G, Roszkowski T. First trimester pregnancy loss: Clinical implications of genetic testing *J. Obstet. Gynaecol. Res.* Vol. 43, No. 1: 23–29.2017.
- Moraes RW, Carvalho MH, Filho AG, Francisco RP, Roma RM, Levi JE, Zugaib M. Validation of QF-PCR for prenatal diagnoses in a Brazilian population. *Clinics*.72(7):400-404.2017.
- Miskovic S, Culic V, Konjevoda P, Pavelic J. Positive reproductive family history for spontaneous abortion: predictor for recurrent miscarriage in young couples. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*161: 182-186.2012.
- Nelen WL, Bulten J, Steegers EA, Blom HJ, Hanselaar AG, Eskes TK. Maternal homocysteine and chorionic vascularization in recurrent early pregnancy loss. *Hum Reprod*. 15:954–60. 2000.
- Nigro G, Mazzocco M, Mattia M. Role of the infections in recurrent spontaneous abortion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* August. 24(8):983–989.2011.
- Mohapeloa H, Christiansen OB, Grunnet N. HLA-DR typing of women with recurrent late spontaneous abortion and unsuccessful cervical cerclage. *Hum Reprod*. 13:1079–82.1998.
- Nikitina TV, Elena A, Ekaterina N. Comparative Cytogenetic Analysis of Spontaneous Abortions in Recurrent and Sporadic Pregnancy Losses. *eBiomed Hub*.1:446099.2016.
- Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ*.24;320(7251):1708-12.2000.
- Northern AL, Rutter SM, Peterson CM. Cyclic changes in the concentrations of peripheral blood immune cells during the normal menstrual cycle. *Prop Soc Exp Biol Med*. 207:81-88. 1994.
- Nicolaidis P, Petersen MB. Origin and mechanisms of nondisjunction in human autosomal trisomies. *Hum Reprod* 13:313–319.1998.

- Otani T. Preimplantation genetic diagnosis significantly improves the pregnancy outcome of translocation carriers with a history of recurrent miscarriage and unsuccessful pregnancies. *Reproductive BioMedicine Online*.Vol.13.No6.869-874.2006.
- Oral D, Alp MN, Budak T. *Dicle Tıp Dergisi*, Ailesel Resiprokal Translokasyon Olgusu ve Tekrarlayan Düşükler 33-3:(182-184).2006.
- Ökten G, Güneş S, Kara N, Tural Ş, Yiğit Ş, Taşkın E. Tekrarlayan Düşükleri Olan Çiftlerde Kromozom Anomalileri. *O.M.Ü. Tıp Dergisi* 24(3): 90–94, 2007.
- Pandiyan N, Jequier AM. Mitotic chromosomal anomalies among 1210 infertile men. *Hum Reprod*.11:2604-8.1996.
- Pal AK, Ambulkar PS, Waghmare JE, Wankhede V, Moreshwar R, Shende A, Aaditya M. Chromosomal Aberrations in Couples with Pregnancy Loss: A Retrospective Study. *Tarnekar J Hum Reprod Sci*.11:247-53.2018.
- Pazol K, Gamble SB, Parker WY, Cook DA, Zane SB, Hamdam S. Abortion surveillance- United States 2006 *MMWR Surveill Summ*.58(8):1 -35.2009.
- Pellestor F, Andreo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet*.112: 195.2003.
- Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of development defects of early failed pregnancies. *Hum Reprod*.18:1724–32.2003.
- Porter T, Scott J. Evidence-based care of recurrent miscarriage. *Best Prac Res Clin Obstet Gynaecol*. 19: 85-101.2005.
- Quenby S, Farquharson R. Uterin natural killer cells, implantation failure and recurrent miscarriage. *Reprod Biomed Online*.13(1):24-8. 2006.
- Rai R, Shlebak A, Cohen H, Backos M, Holmes Z, Marriot K, Regan L. Factor V Leiden and acquired activated protein C resistance among 1000 women with recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 16:961–5.2001.
- Rai R, Regan L. Recurrent miscarriage. *Lancet*.368: 601-611.2006.



- Rey E, Kahn SR, David M, Shrier I. Thrombophilic disorders and fetal loss: A meta-analysis. *Lancet*. 361:901–8. 2003.
- Regan L, Rai R. Thrombophilia and pregnancy loss. *J Reprod Immunol*. 55:163.2002.
- Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 82:182–8.2003.
- Rolnik DL, Carvalho MHB, Catelani ALPM, Pinto APAR, Lira JBG, Kusagari NK, Belline P, Chauffaille ML. Cytogenetic analysis of material from spontaneous abortion. *Rev Assoc Med Bras*. 56(06):681–683. 2010.
- Rossen B, Miodovnick M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Preconception management of insulin-dependent diabetes: improvement of pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 77: 846–9.1991.
- Rubio C, Simoan C, Vidal F, Rodrigo L, Pehlivan T, Remohoa J, Pellicer A. Chromosomal abnormalities and embryo development in recurrent miscarriage couples. *Human Reproduction*. Vol.18, No.1 pp. 182:188.2003.
- Robert L. Nussbaum, Roderick R. McInnes, Huntington F. Willard, Ada Hamosh, Thompson&Thompson Genetics in Medicine. Inc. 2016. Eight edition. 978-1-4377-0696-3.
- Rostami P, Valizadegan S, Ghalandary M, Mehrjouy MM, Esmail-Nia G, Khalili S, Shahmoradi S, Imanian H, Hadavi V, Ghaderi-Sohi S. Prenatal Screening for Aneuploidies Using QF-PCR and Karyotyping: A Comprehensive Study in Iranian Population *Archives of Iranian Medicine*, Volume 18. No.5. 2015.
- Saadi AV, Kushtagi P, Gopinath PM, Satyamoorthy K. Quantitative Fluorescence Polymerase Chain Reaction (QF-PCR) for Prenatal Diagnosis of Chromosomal Aneuploidies *Int J Hum Genet*.10(1-3): 121-129.2010.
- Sahoo T, Dzidic N, Michelle N, Strecker MS, Commander S, Mary K, Doherty C, Tyson W, Mendoza AE, Stephenson M, Dise C, Benito CW, Ziadie MS, Hovanes K. Comprehensive genetic analysis of pregnancy loss by chromosomal microarrays: outcomes, benefits, and challenges *Genet Med advance online publication*. *Genetics in medicine*.2016.
- Saito S. The Causes and Treatment of Recurrent Pregnancy Loss. *JMAJ*. 52(2): 97–102, 2009.
- Sarkar D. Recurrent pregnancy loss in patients with thyroid dysfunction. *Indian J Endocr Metab*.

16:S350-1.2012.

Shah K, Bhat P, Bhat R, Sultana R. An Update on Recurrent Early Pregnancy Loss: Causes, Controversies and Cure. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. Vol-12(10):QE01-QE05.2018.

Stephenson MD. Frequency of factors associated with habituel abortion in 197 couples. *Fertil Steril*. 66:24-9. 1996.

Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and Management of Recurrent Early Pregnancy Loss. *Clin Obstet Gynecol*. 50: 132-145.2007.

Teles A, Paula CM, Ramos MG, Costa HB, Andrade CR, Coxir SA, Penna ML. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 39:110-114.2017.

Tural S, Güneş S, Kara N, Koçak İ, Ökten G. A case of Habituel abortus karyotyped 46, XX, inv(9)(p11q13) with inv9(p11q13) in both of homolog chromosome pairs. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst*.17:331-333.2007.

Van Bon BW, Mefford HC, Menten B, Koolen DA, Sharp AJ, Nillesen WM. Further delineation of the 15q13 microdeletion and duplication syndromes: a clinical spectrum varying from non-pathogenic to a severe outcome. *J Med Genet*.46 (8), 511-523.2009.

Yamini SP, Khade P. Evaluation and Contribution of Major Chromosomal Abnormalities in Couples with Recurrent Miscarriage *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS)* 2279-0853, 2279-0861. Volume 15, Issue 1 Ver. III. PP 84-88.2016.

Yakut S, Toru HS, Çetin Z, Özel D, Şimşek M, Mendilcioğlu İ, Lüleci G. Chromosome Abnormalities Identified in 457 Spontaneous Abortions and Their Histopathological Findings *Turk Patoloji Derg*.31:111-118. 2015.

Yousefi B, Azargon A. Predictive factors of intrauterine insemination success of women with infertility over 10 years *Journal of the Pakistan Medical Association* 61(2):165-8. 2011.

Yovel G, Shakhur K, Ben-Eliyaou S. The effects of sex, menstrual cycle, and oral contraceptives on the number and activity of natural killer cells. *Gynecol Oncol*. 81:254-262.2001.

Yılmaz A, Yakut T, Gülten T, Karahasan A, Avcı Spontan Abortuslardaki Genetik anomalilerin sıklığı ve tipleri. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2005, 15:63 65.

Zhang Y, Sun Z, Chen T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.2017.

Warren JE, Silver RM. Genetics of pregnancy loss. Clin Obstet Gynecol. 51(1): 84-95.2008.

Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, Armstrong EG. Incidence of early loss of pregnancy. N Engl J Med. 319(4):189.1998.

WHO recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period. Acta Obstet Gynecol Scand 1977;56: 247–53.



T.C.  
NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ  
İLAÇ VE TIBBİ CİHAZ DIŞI ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Sayısı:74

Toplantı Tarihi: 05.10.2018

**Karar Sayısı:2018/1506;**Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM' ın "Laboratuvarımızda Düşük Materyallerinden QF-PCR ve Aile Kromozom Analizi Sonuçlarının Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" başlıklı yüksek lisans tez çalışması ile ilgili 27.09.2018 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü, Dilek ÇELEBİ' nin retrospektif yüksek lisans tez çalışmasının Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Tıbbi Genetik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM' ın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verilmiştir.

Not: Çalışma ile ilgili gerekli izin ve yasal sorumluluk araştırmacılara aittir.

Sorumlu Araştırmacı: Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM

Yardımcı Araştırmacılar: Doç. Dr. Ayşe Gül ZAMANI, Dilek ÇELEBİ

ASLI GİBİDİR

05.10.2018

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU  
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Saim AÇIKGÖZOĞLU  
İlaç ve Tıbbi Cihaz Dışı Araştırmalar  
Etik Kurul Başkanı

Ek: Etik Kurul Kararı

T.C.

NECMETTİN ERBAKAN ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ

ÖZGEÇMİŞ

<b>Adı Soyadı:</b>	Dilek Çelebi	<b>İMZA</b>	
<b>Doğum Yeri:</b>	Aksaray		
<b>Doğum Tarihi:</b>	17.10.1989		
<b>Medeni Durumu:</b>	Bekar		

**Öğrenim Durumu**

<b>Derece</b>	<b>Okul Adı</b>	<b>Program</b>	<b>Yıl</b>
İlköğretim	Emlak Kredi İlköğretim Okulu	İlköğretim	2000
Ortaöğretim	Hacı Cevriye İlköğretim Okulu	Ortaöğretim	2003
Lise	Somucubaba Lisesi	Fen Bilimleri	2006
Lisans	Erciyes Üniversitesi	Biyoloji	2014
Yüksek Lisans	N.E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü	Tıbbi Genetik	2019
Becerileri	Enstrümantal müzik		
İlgi Alanları	Kuantum Genetiği, Yüzme		
İş Deneyimi	Neü Tıbbi Genetik Laboratuvarı/ Teknisyen		
Aldığı Ödüller	-		
Hakkında bilgi almak için önerebileğim	Prof. Dr. M. Selman YILDIRIM 0505-353 59 70		

řahıslar ve Tel:	
Tel:	0506-368 66 36
Adres	Büyük Bölcek Mah. 18. Sokak Güneş Apt. Kat: 5/14 Merkez/ AKSARAY
E-mail:	dilekcelebidc.17@gmail.com

