



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN  
ÇİFTLERDE SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER  
SİTOGENETİK ANALİZLER**

**TEZ TİPİ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SABRİ AYNACI**

**DANIŞMAN  
PROF.DR. SEVİLHAN ARTAN**

**2018**



**T.C.  
ESKİŞEHİR OSMANGAZI ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI**

**TEKRARLAYAN GEBELİK KAYBI ÖYKÜSÜ OLAN  
ÇİFTLERDE SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER  
SİTOGENETİK ANALİZLER**

**TEZ TİPİ  
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**SABRİ AYNACI**

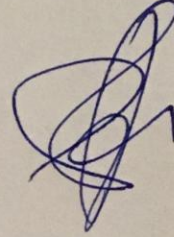
**DANIŞMAN  
PROF.DR. SEVİLHAN ARTAN**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

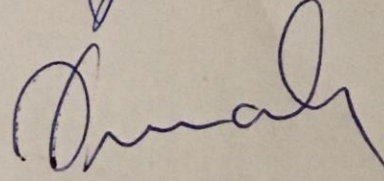
Sabri AYNACI 'nın Yüksek Lisans olarak hazırladığı “Tekrarlayan Gebelik Kaybı Öyküsü Olan Çiftlerde Sitogenetik Ve Moleküler Sitogenetik Analizler” başlıklı bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili maddesi uyarınca değerlendirilerek “KABUL” edilmiştir.

08.01.2018

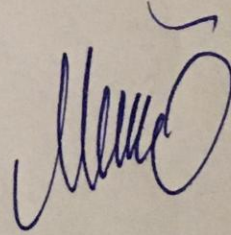
Üye : Prof. Dr. Sevilhan ARTAN



Üye : Doç. Dr. Beyhan DURAK ARAS



Üye : Doç. Dr. Müjgan ÖZDEMİR ERDOĞAN



Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 11.01.2018 tarih ve 1155/15662 sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Hasan Neysi GÜNEŞ  
Enstitü Müdürü

## Özet

Gebeliğin 20. haftasından önce embriyonun komplet ya da inkomplet olarak, uterustan spontan atılması yoluyla gebeliğin sonlanmasına abortus adı verilmektedir. Habituel abortus ya da tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) art arda iki ya da daha fazla gebeliğin abortus ile sonuçlanmasıdır. Genel popülasyonda ilk trimester gebeliklerin yaklaşık %10-%15'i spontan abortus ile sonlanırken %1-2'si TGK olarak gözlenmektedir. Genel olarak TGK'nın etiyolojisinde %2-5 arasında genetik nedenler sorumludur. İlk trimester TGK'nın %60'ı, 2. Trimester TGK'nın %10-15'i, 3. trimester ölü doğumların %5'inden kromozom anomalileri sorumlu tutulmaktadır.

Retrospektif olarak planladığımız bu çalışmamızda; Ocak 2008 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, tekrarlayan gebelik kayıpları nedeniyle Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran veya yönlendirilen çiftlerde gerçekleştirilen konvansiyonel sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz verilerinin aile ve obstetrik öyküleri ile birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İki ya da daha fazla tekrarlayan düşük hikayesi olan 969 çift, toplam 1938 olgu klinik, sitogenetik ve moleküler sitogenetik verileriyle birlikte değerlendirilmiştir.

Sitogenetik analiz sonucunda örneklerin 1779'unda (%91,7) normal kromozom kuruluşu, 46'sında (%2,3) anormal kromozom kuruluşu ve 113'ünde (%5,8) kromozom polimorfizmi saptanmıştır.

Anormal kromozom kuruluşu saptanan olguların 44'ünde yapısal anomali, 2 olguda sayısal anomali saptanmıştır. Yapısal anomaliler içinde 34 olguda resiprokal translokasyon, 6 olguda robertsonian translokasyon, 2 olguda marker kromozom ve birer olguda kromozom 12'nin inversiyonu ile kromozom 15'in uzun kolunda yeniden düzenlenme saptanmıştır.

Çalışmamız bölgemizdeki tekrarlayan gebelik kayıplarının insidansının saptanması açısından önemli olup, ebeveynlere yapılan analizler sonucu genetik etiyolojinin belirlenmesinin çiftlerin sonraki gebeliklerinin prognozu açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan Gebelik Kayıpları, Kromozom Anomalileri, Sitogenetik, Moleküler Sitogenetik.

## Summary

Before the 20th week, spontaneous termination of pregnancy, either complete or incomplete evacuation of embryo from the uterus, is named as abortion. Habitual abortion or recurrent pregnancy loss is termination of, at least two or more consecutive pregnancies with abortion. In general population, 10-15% of pregnancies in first trimester results with abortion and 1-2% of those are habitual abortion. Genetic factors are responsible for 2-5% of the aetiology in habitual abortions. Chromosomal abnormalities are responsible for the 60% of the habitual abortions in the first trimester, 10-15% of the habitual abortions in second trimester and 5% of the prenatal deaths in third trimester.

This retrospective study is performed between January 2008 and December 2016 in Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Genetics to evaluate cytogenetic and molecular cytogenetic analyzes in couples with repetitive pregnancy loss. A total of 1938 cases, 969 couples with two or more recurrent pregnancy losses that applied to the Eskişehir Osmangazi University Health Practice and Research Hospital, Clinic of Medical Genetics, were evaluated clinically and cytogenetic and molecular cytogenetic methods were performed.

Cytogenetics analyses revealed that 1777 cases have normal chromosome constitutions whereas 46 cases have abnormal karyotypes and 113 cases have chromosomal polymorphisms.

Among the patients with abnormal chromosomal organisations; 44 cases have structural abnormalities and 2 cases had numerical abnormalities. In the structural abnormalities, there were 34 patients with reciprocal translocations, 6 with robertsonian translocations, 2 patients with marker chromosomes, 1 patient with inversion of the chromosome 12 and 1 patient with rearrangement of the long arm of the chromosome 15.

Our study has an important role in detecting the incidence of the recurrent pregnancy losses in our area and the significance of cytogenetic analysis in the explanation of recurrent fetal losses is revealed once again.

Key Words: Recurrent Pregnancy Loss, Chromosome Abnormalities, Cytogenetic, Molecular Cytogenetic.

# İçindekiler

KABUL VE ONAY SAYFASI	II
Özet	III
Summary	IV
Tablo Dizini	X
Şekil Dizini	XII
Simge ve Kısaltmalar Dizini	XIV
1 GİRİŞ VE AMAÇ	1
2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 Gebelik Kaybı	3
2.2 Gebelik Kaybı Sınıflandırılması	3
2.2.1 Gebelik haftasına göre gebelik kaybı	3
2.2.1.1 Erken gebelik kaybı	3
2.2.1.2 Geç gebelik kaybı	4
2.2.2 Gestasyonel kesenin içeriğine göre gebelik kaybı	4
2.2.2.1 Anembriyonik gebelik kaybı	4
2.2.2.2 Yolk kesesi gebelik kaybı	4
2.2.2.3 Embriyonik gebelik kaybı	4
2.2.3 Tamamlanma şekline göre gebelik kaybı	4
2.2.3.1 Komplet abortuslar	4
2.2.3.2 İnkomplet abortuslar	4
2.2.4 Abortus sayısına göre gebelik kaybı	5

2.2.4.1 Tekli gebelik kaybı	5
2.2.4.2 Tekrarlayan gebelik kayıpları	5
2.3 Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedenleri	6
2.3.1 Anatomik nedenler	6
2.3.2 Endokrin nedenler	7
2.3.3 Enfeksiyona bağlı nedenler	7
2.3.4 İmmünolojik nedenler	7
2.3.5 Trombotik (pıhtılaşma) nedenler	7
2.3.6 Çevresel nedenler	8
2.3.7 Genetik nedenler	8
2.3.7.1 Sporadik ve tekrarlayan gebelik kayıplarında genetik nedenler	9
2.4 Kromozom Anomalileri	12
2.4.1 Sayısal anomaliler	12
2.4.1.1 Sayısal anomali oluşumu ve çeşitleri	12
2.4.2. Yapısal anomaliler	14
2.4.2.1 Yapısal anomali oluşumu ve çeşitleri	15
2.4.2.1.1 Delesyon	15
2.4.2.1.2 Duplikasyon	16
2.4.2.1.3 İnversiyon	16
2.4.2.1.4 İnsersiyon	18
2.4.2.1.5 Ring (halk) kromozom	18
2.4.2.1.6 Marker kromozom	19

2.4.2.1.7 Translokasyon	20
2.4.2.1.7.1 Resiprokal translokasyon	20
2.4.2.1.7.2 Robertsonian tipi translokasyon	23
2.5 Normal Kromozom Varyantları	25
2.6 Kromozom Analizi	25
2.7 Floresan In Situ Hibridizasyon	26
3 GEREÇ VE YÖNTEMLER	27
3.1 Gereç	27
3.1.1 Araştırma grubu bireyleri	27
3.1.2 Kullanılan gereçler	27
3.1.3 Cam malzemeleri	28
3.1.4 Kimyasal maddeler	28
3.1.5 Periferik kan lenfosit kültür solüsyonları	28
3.1.6 FISH problemleri	29
3.2 Yöntem	29
3.2.1 Periferik kan lenfosit kültürü	29
3.2.2 Moleküler sitogenetik analiz	30
3.2.2.1 Preparatların ön yıkaması	30
3.2.2.2 Prob denatürasyonu	30
3.2.2.3 Hibridizasyon	30
3.2.2.4 Hibridizasyon sonrası yıkamalar	31
3.2.2.5 Hibridize olan bölgelerin görüntülenmesi	31



3.2.2.6 Preparatların Mikroskopta incelenmesi	31
3.2.2.7 Değerlendirme	31
3.2.3 Kullanılan stok solüsyonlar	32
3.3 İstatistiksel Analiz	33
4 BULGULAR	34
4.1 Hastaların Sitogenetik Bulguları	35
4.1.1 Sitogenetik bulguların değerlendirilmesi	35
4.2 Hastaların Moleküler Sitogenetik (FISH) Bulguları	42
4.2.1 Moleküler sitogenetik analiz bulgularının değerlendirilmesi	42
5 TARTIŞMA	45
5.1 Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Yöntemlerle Saptanan Anomalilerin Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması	45
5.1.1 Yapısal anomalilerin literatür bilgileri ile karşılaştırılması	47
5.1.1.1 Resiprokal translokasyon taşıyıcılığı tespit edilen olguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması	49
5.1.1.2 Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı tespit edilen olguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması	52
5.1.1.3 Polimorfik varyant tespit edilen olguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması	52
5.1.1.4 Diğer kromozomal anomalilerin literatür bilgileri ile karşılaştırılması	53

6 SONUÇ ve ÖNERİLER	56
7 KAYNAKLAR DİZİNİ	58
8 ÖZGEÇMİŞ	64



## Tablo Dizini

3.1. Sitogenetik Analiz İçin Kullanılan Solüsyonlar	32
3.2. FISH analizlerinde Kullanılan Solüsyonlar	33
4.1 2008 -2016 Yılları Arasında Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Sayıları	34
4.2 Akraba Evliliği Olan Olgularda Gebelik Kaybı Sayıları	35
4.3 Gebelik Kaybı Sayılarının Çiftlerdeki Dağılımı	35
4.4 Karyotip Sonuçlarının Olgular Arasındaki Dağılımı	36
4.5 Yapısal Anomalili Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	36
4.6 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	37
4.7 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcı Olguların Karyotip Sonuçları	37
4.8 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olan Olgularda Cinsiyetlere Göre Yaş Dağılımı	38
4.9 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olan Olgularda Gebelik Kaybı Sayısı	38
4.10 Robertsonian Translokasyon Saptanan Olguların Karyotipi	38
4.11 Robertsonian Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	39
4.12 Robertsonian Translokasyon Saptanan Olgularda Gebelik Kaybı	39

## **Tablo Dizini (Devam Ediyor)**

4.13 Polimorfik Varyant Tespit Edilen Olgular	41
5.1 Karyotip Sonuçlarının Olgular Arasındaki Dağılımı	45
5.2 TGK Olgularında Saptanan Anomali Oranının Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılması	46
5.3. Saptanan Yapısal Anomali Oranlarının Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılması	48
5.4.Yapısal Anomali Tespit Edilen Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	49
5.5 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımının Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması	51
5.6 Resiprokal Tranlokasyon Taşıyıcısı Olan Olguların Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalaması	51
5.7 Robertsonian Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımının Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması	52
5.8 Polimorfik Varyantların Cinsiyete Göre Dağılımının Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması	53
5.9. Marker Kromozomlu Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı	55

## Şekil Dizini

2.1 Tekrarlayan gebelik kayıplarına etki eden faktörler	6
2.2 Mayoz 1 ve 2 de meydana gelen nondisjuntion	14
2.3 İntersitial ve terminal delesyon	16
2.4 Duplikasyon oluşum mekanizması	16
2.5 Parasentrik inversiyon sonucu gametlerde delete ve inversiyonlu kromatidler	17
2.6 Perisentrik inversiyon sonucu gametlerde delete, duplike ve inversiyonlu kromatidler	18
2.7 Ring kromozomu oluşumu	19
2.8 Marker kromozomların sınıflandırılması	19
2.9 İnverted duplikasyon oluşum mekanizması	20
2.10 Respirokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde mayoz bölünme sırasında oluşan quadrivalent yapı	21
2.11 2:2 segragasyonu	22
2.12 3:1 ve 4:0 segragasyonları	23
2.13 Robertsonian translokasyon oluşum mekanizması	24
2.14 Robertsonian tipte translokasyon taşıyıcısı bireyde segragasyon	24
2.15 1.,9.,16. ve Y kromozomlarının uzun kollarındaki Heterokromatin artışı	25
4.1 46,XY,t(3;13)(p22;q31) Karyotipi	40
4.2 45,XX,rob(14;21)(q10q10) Karyotip	40
4.3 46,XX,t(9;21)(p24.1;q21.1)Karyotipi	42

## Şekil Dizini(Devam Ediyor)

4.4 46,XY,t(12;16)(q21.3;q24) Karyotipi	42
4.5 46,XY,t(3;13)(p22;q31) FISH görüntüsü	43
4.6 46,XX,t(9;21)(p24;q21) FISH görüntüsü	44
4.7 46,XX,t(9;21)(p24;q21) FISH görüntüsü	44



## Simge ve Kısaltmalar Dizini

TGK	Tekrarlayan Gebelik Kaybı
b-hCG	beta-Human Koryonik Gonadotropin
HLA	Histocompatibility Locus Antigen
APC	Aktive Protein C
APS	Antifosfolipid Antikor Sendromu
ISCN	International System for Human Cytogenetic Nomenclature
EY	Entellektüel Yetersizlik
MKA	Multiple Konjenital Anomali
FISH	Floresan In situ Hibridizasyon
KCL	Potasyum klorür
NaCl	Sodyum Klorür
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	Potasyum dihidrojen Fosfat
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	Di-Sodyum Hidrojen Fosfat
PBS	Phosphate buffered saline
SSC	Saline-Sodium Citrate
DAPI	4',6'-diamino-2-fenilindol
µl	Mikrolitre
ml	Mililitre
RPM	Round Per Minut

## 1-GİRİŞ VE AMAÇ

Gebeliğin 20. haftasından önce embriyonun komplet ya da inkomplet olarak, uterustan spontan atılması yoluyla gebeliğin sonlanmasına abortus adı verilmektedir. Habituel abortus ya da tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) ise art arda iki ya da daha fazla gebeliğin abortus ile sonuçlanmasıdır. Genel popülasyonda ilk trimester gebeliklerin yaklaşık %10 - %15'i spontan abortus ile sonlanırken %1-2'si TGK olarak gözlenmektedir (Dejmek, Vojtašák, & Malova, 1992). Genel olarak TGK'nın etiolojisinde genetik nedenler %2-5 oranlarında sorumludur. İlk trimester TGK'nın %60'ı, 2. Trimester TGK'nın %10-15'i ile 3. trimester ölü doğumların %5'inden kromozom anomalileri sorumlu tutulmaktadır (Sierra & Stephenson, 2006).

Genetik etyolojide, anomaliler parental kaynaklı (%5) veya çoğunlukla fetüs kaynaklı (%50-80) olabilmektedir. Parental karyotipin normal olduğu TGK öyküsü olan bireylerde gonadal mozaisizm ihtimali gözönünde bulundurulmalıdır. Gonadal mozaisizm sonucu fetüste kromozom anomalileri ve dolayısıyla TGK öyküsü gözlenmektedir. Bu nedenle TGK olgularında abort materyalinden de sitogenetik çalışma yapılması gerekmektedir.

Abortus materyalinden yapılan sitogenetik analizler sonrası, fetal kromozom anomalilerinin %75'inin otozomal anöploidi, %13'ünün poliploidi, %8'inin monozomi, %4'ünün ise yapısal anomaliler olduğu gözlenmiştir. Bu durum parental gonadal mozaisizm kaynaklı olabileceği gibi *de novo* olarak da gelişebilmektedir (Benzacken et al., 2002; Bruno et al., 2006; Zarina et al., 2006)

Önceki düşük materyalinde anöploidi olması olumlu prognostik faktörlerden birisidir. Anöploidi saptanması düşük nedeninin fetal bir sebebe bağlı olduğunu düşündürür ve bir sonraki gebelikteki yeni embriyonun öploidi olma olasılığının yüksek olması nedeniyle daha iyi prognoz beklenebilir. Takip eden gebeliğin canlı doğumla sonuçlanma olasılığı öploidi bir abortus sonrası %41, anöploidi abortus sonrası ise %68 olarak bildirilmiştir (Carp et al., 2000).

Dengeli translokasyon veya inversiyon gibi yapısal kromozom anomalisi taşıyıcısı olan ebeveynler, fenotipik olarak normaldirler. Ancak dengeli anomali taşıyan ebeveynin gametlerindeki mayotik süreçlere bağlı olarak dengesiz gametlerin oluşma olasılığı genel popülasyona göre çok yüksektir. Dengesiz gametlere bağlı olarak ailede tekrarlayan abortus ve/veya ağır konjenital anomalili çocuk öyküsü bulunabilir (Tekcan, Elbistan, Nurten, & Koçak, 2012). Mental retardasyon ve ağır konjenital anomaliler;subtelomerik bölge yeniden düzenlenmeleri sonucunda oluşabileceği gibi genetik bilginin



yoğun olduğu bölgeleri içeren yeniden düzenlenmeler kaynaklı da olabilmektedir (Monfort et al., 2006). TKG'nın yaklaşık %2-4'ü parental kaynaklı dengeli resiprokal translokasyonlar ve robertsonian translokasyonlar ile ilişkilendirilmiştir (Benzacken et al., 2002; Bruno et al., 2006). TKG olgularının %6-7'sinde dengeli translokasyon taşıyıcılığı görülür. Bunların 1/3'ü robertsonian, 2/3 'ü resiprokaldır. Bu kromozom anomalileri dengesiz gamet oluşumuna ve TKG'na neden olur. İnversiyon, insersiyon, mozaizm gibi diğere yapısal anomaliler ve nadiren tek gen defektleri de TKG'nın parental nedenleri arasındadır.

İlk abortusu izleyen bir gebeliğın canlı doğumla sonuçlanma olasılığı ortalama %80 iken, abortus sayısı arttıkça bu oran oldukça azalmaktadır. Resiprokal translokasyon taşıyıcılarında bu oran %63, robertsonian translokasyon taşıyıcılarında %60, inversiyon taşıyıcılarında %71,4, düşük mozaizm taşıyıcılarında %52,9, normal çiftlerde ise %78,7 olarak bildirilmiştir. İki gebelik kaybı sonrası takip eden gebeliği kaybetme riski %25 iken, üç gebelik kaybı olan çiftlerde bu risk %35'lere yükselmektedir (Sugiura-Ogasawara, Ozaki, Katano, & Kitaori, 2016).

Genel popülasyonda kromozom aberasyon oranı %1'den düşük iken kötü reproduktif öyküye sahip çiftlerdeki oran anlamlı oranda artmaktadır. Dengeli yapısal kromozom anomali taşıyıcılığı genel popülasyonda %0.55 den daha düşük sıklıkta gözlenirken bu oran kötü obstetrik öyküsü olan çiftlerde % 5.5'den fazladır. Bu nedenle kötü obstetrik öyküsü bulunan çiftlerde kromozom analizi ile var olan yapısal düzensizliklerin belirlenmesi takip edecek gebelikler için büyük önem taşımaktadır (Bruno et al., 2006).

Bu çalışmada, Anabilim Dalımız polikliniğine yönlendirilen ve sitogenetik seksiyonunda analizlerinin gerçekleştirildiği TKG öyküsüne sahip çiftlerde saptanan kromozom kuruluşlarının gözden geçirilerek kromozom anomali prevalansının ve anomali tiplerinin belirlenmesi, bulguların daha önce rapor edilmiş literatür verileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

## **2- GENEL BİLGİLER**

### **2.1 –Gebelik Kaybı**

Reprodüktif dönemin sık karşılaşılan problemlerinden biri gebelik kayıplarıdır. Abortus, gebeliğin en sık rastlanan komplikasyonudur. Abortus, maternal serum ya da idrarda en az iki pozitif b-hCG ile tespit edilmiş bir gebeliğin spontan ölüm ile kaybedilmesidir (Dündar, M. (Ed.). (2016). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ise gebelik ürününün ağırlığı ve gebelik süreci kriter alınarak, 20. gebelik haftasından önce, 500 gramın altındaki embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının ya da bir kısmının uterustan atılması durumunu abortus olarak tanımlamıştır. Klinik bulguları arasında en sık vajinal kanama, kasık ağrısı, suprapubik ağrı izlenir (Deniz, Baykuş, & Kavak).

### **2.2-Gebelik Kaybı Sınıflandırılması**

Gebelik kayıplarının sınıflandırılması kaybın olduğu gestasyonel yaş, kayıp içeriği ve sayısına göre değişkenlik göstermektedir.

Gebelik kayıpları gebelik haftasına göre erken dönem ve geç dönem gebelik kaybı olmak üzere ikiye ayrılırken gestasyonel kesenin içeriğine göre anembriyonik gebelik kaybı, yolk kesesi gebelik kaybı ve embriyonik gebelik kaybı olmak üzere üç gruba ayrılmaktadır.

Gebelik kaybının tamamlanma şekline göre komplet ve inkomplet olmak üzere iki gruba, gebelik kaybı sayısına göre de tekli ve tekrarlayan gebelik kaybı alt gruplarına ayrılmaktadır (Dündar, M. (Ed.) (2016).

#### **2.2.1. Gebelik haftasına göre gebelik kaybı**

##### *2.2.1.1 Erken gebelik kaybı*

Erken gebelik kayıpları 12. gebelik haftasından önce meydana gelen abortusları kapsamaktadır (Robberecht et al., 2012).

İlk trimesterde, boş kese veya canlı olmayan (kalp atımı olmayan) bir embriyonun/fetüsü içeren gestasyonel kesenin bulunduğu intrauterin gebelikler veya ultrasonografik (USG) değerlendirmede 10. gestasyonel haftadan küçük intrauterin kayıplar "erken gebelik kaybı" olarak tanımlanmaktadır (Dündar, M. (Ed.) (2016).

Klinik olarak tanısı konmuş gebeliklerin % 15'inde erken gebelik kaybı görülürken, gebelik kayıplarının % 80 kadarı ilk 12 hafta içerisinde gerçekleşmektedir.

Erken gebelik kayıplarının % 60- 70 kadarında embriyo/fetüsta yaşamla bağdaşmayan anormal kromozom kuruluşları (sayısal ve/veya yapısal kromozom anomalileri) gözlenmektedir. Anne yaşının artmasına paralel olarak artan anormal karyotipli embriyo/fetüs riskine bağlı olarak erken dönem düşük oranı da artmaktadır (Robberecht et al., 2012).

#### *2.2.1.2 Geç gebelik kaybı*

Gestasyonun 12.-20. haftaları arasında gerçekleşen gebelik kayıplarıdır (Deniz et al.).

### **2.2.2 Gestasyonel kesenin içeriğine göre gebelik kaybı**

#### *2.2.2.1 Anembriyonik gebelik kaybı*

Gebeliğin USG değerlendirmesinde gestasyonel kesenin görülmesine rağmen yolk kesesi veya embriyonun gözlenemediği gebelik kaybıdır.

#### *2.2.2.2 Yolk kesesi gebelik kaybı*

Gebeliğin USG değerlendirmesinde gestasyonel kese ile yolk kesesinin görülmesine rağmen embriyonun gözlenemediği gebelik kaybıdır.

#### *2.2.2.3 Embriyonik gebelik kaybı*

Gebeliğin USG değerlendirmesinde embriyonel/fetal kardiyak aktivitesinin saptanamadığı gebelik kayıplarıdır.

### **2.2.3 Tamamlanma şekline göre gebelik kaybı**

#### *2.2.3.1 Komplet abortuslar (Tam düşükler)*

Embriyo veya fetüs ve eklerinin tamamının uterus kontraksiyonları ile uterin kavite dışına atılmasıdır.

#### *2.2.3.2. İnkomplet abortuslar (Tam olmayan düşükler)*

Embriyo/fetusun da dahil olduğu gebelik dokularının bir bölümünün uterus kavitesi dışına atılırken, geri kalan kısmının kavitede kaldığı kayıplardır. Genellikle gestasyonel dönemin 6. haftasından önce embriyo ve plasenta birlikte atılırken daha sonraki dönemlerde gerçekleşen atımlarda embriyo/fetüsün bazı kısımları, gestasyonel zarlar veya plasenta parçaları uterus kavitesinde kalabilmekte, vaginal kanama ve ağrılı uterus kramplarına neden olabilmektedir (Dündar, M. (Ed.). (2016).

## **2.2.4 Abortus sayısına göre gebelik kaybı**

### **2.2.4.1 Tekli gebelik kaybı**

Genellikle spontan abortus, yani herhangi bir müdahale olmaksızın doğrudan gebeliğin uterus dışına kendiliğinden atılması ile gerçekleşen gebelik kayıplarıdır.

### **2.2.4.2 Tekrarlayan gebelik kayıpları (habituel abortus)**

20.gebelik haftasından önce meydana gelen birbirini izleyen iki ve daha fazla gebelik kaybı olarak tanımlanır. Bazı klinisyenler 3 ve daha fazla gebelik kaybını tekrarlayan abortus olarak değerlendirmektedirler. Ultrasonografik ya da histopatolojik olarak tanımlanmış intrauterin gebelik olması gerekliliği bulunmaktadır.

Spontan abortus insidansı %15-40 dolaylarındadır. Genel olarak habituel abortus insidansı açısından değerlendirildiği zaman ise abortus, çocuk sahibi olmak isteyen çiftlerin %5'ini etkileyen bir durumdur.

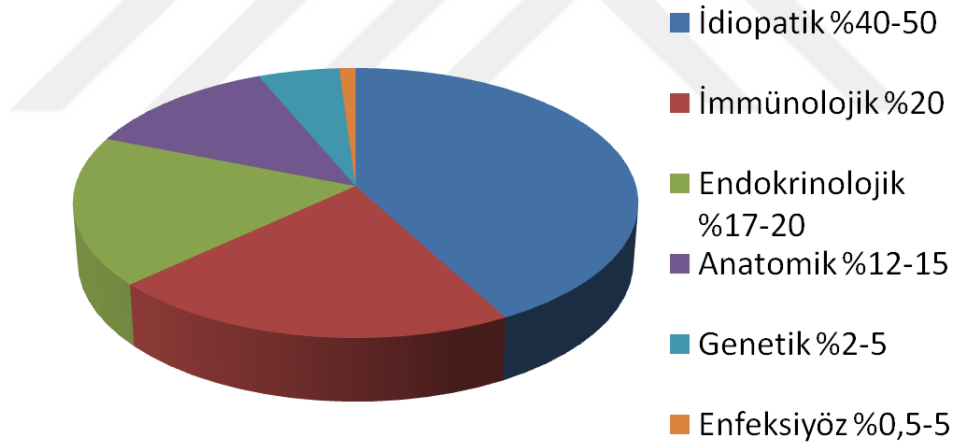
Abortus etyolojisi değerlendirildiğinde multifaktöriyel nitelik gösterdiği gözlenmektedir. Abortus insidansı; anne yaşı, kötü obstetrik öykü ile gen ve kromozom düzensizliklerinden etkilenmektedir. Anne yaşının 18'den küçük veya 35 yaşından fazla olması, obstetrik öykü açısından önceki gebelik kayıplarının sayısı ve artmış parite abortus riskini arttırmaktadır. Yaygın obstetrik bir problem olan TKG'ların takip eden gebeliklerde tekrarlama riskinin kaybedilen her gebelikte birlikte arttığı bilinmektedir. Tekrarlayan düşük öyküsü olan olgularda takip eden gebeliklerde de kayıp riski %30-45 arasındadır. Reprodüktif öyküsünde hiç canlı doğumu olmayan, TKG hikayesi bulunan kadınların canlı bebeğe sahip olma şansı %55-60, en az bir canlı doğumu olan ancak TKG öyküsü de bulunan olgularda ise bu olasılık %70 dolaylarındadır. Kuşkusuz, ileri anne yaşıyla birlikte sağlıklı çocuk doğurma şansı azalmaktadır (Duz, 2016).

Tekrarlayan erken gebelik kayıplarında detaylı bir tarama sonrasında bile olguların yaklaşık yarısında açıklayıcı bir neden bulunamamaktadır (Shahine&Lathi,2015).

## 2.3 – Tekrarlayan Gebelik Kayıpları Nedenleri

Gebelik kayıplarının çoğunluğu sporadiktir. Tüm konsepsiyonların %30 ve klinik olarak tanısı konan gebeliklerin ise %10 kadarı abortusla sonuçlanmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıpları, kadınların %5 kadarında gözlenmektedir (Ford & Schust, 2009).

Tekrarlayan gebelik kayıpları, gerek aileler gerekse klinisyenler açısından moral bozucu bir durumdur. Çünkü TKG öyküsü olan olguların yaklaşık %50 kadarında abortusa neden olan etken saptanamamakta ve varsa tedavi aşamasına geçilebilmektedir. Ancak Şekil 2.1'de de görüldüğü gibi gebelik kayıplarının %50'den fazlasında etken bulunamadığı için "idiopatik gebelik kaybı" olarak tanımlanmaktadır. Tekrarlayan gebelik kayıplarının bilinen nedenleri arasında özellikle anatomik, endokrin, enfeksiyöz, immunolojik, trombofilik ve genetik nedenler sayılabilir (Şekil 2.1.) (Dündar, M. (Ed.). (2016).



Şekil 2.1. Tekrarlayan gebelik kayıplarına etki eden faktörler (Dündar, M. (Ed.). (2016)

### 2.3.1. Anatomik nedenler

Anatomik nedenler TKG'ların %15'inden sorumludur. Abortuslara yol açan anatomik nedenler; müllerian kanal defektleri gibi konjenital nedenler, uterus miyomları, küretaj ya da enfeksiyonlar sonrası gelişen intrauterin adezyonlar, endometrial polipler gibi edinsel nedenlerdir.

Konjenital nedenlerin edinsel faktörlere göre TKG etyolojisinde daha fazla rol oynadığı düşünülmektedir. Erken gebelik kayıplarından ziyade 2.-3. trimester gebelik kayıplarıyla daha fazla ilişkilidir (Arredondo & Noble, 2006).

### **2.3.2. Endokrin nedenler**

Gebelik kayıplarının yaklaşık %10'u endokrinolojik faktörlerle ilişkilidir. Tiroid disfonksiyonu, luteal faz defekti, diabetes mellitus, polikistik over sendromu, hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik problemler abortus etyolojisinde yer alır (Huchon et al., 2016).

### **2.3.3. Enfeksiyona bağlı nedenler**

Herhangi bir bakteriyel veya viral enfeksiyon uterusu yayılarak sporadik abortusa neden olabilir. Ancak ileri sürülen periyodik raporlarda enfeksiyon ajanlarının TKG'ya neden olduğu konusunda kesin kanıtlar bulunmamaktadır (Deniz et al.).

### **2.3.4. İmmünolojik nedenler**

Antifosfolipid antikör sendromu (APS), venöz veya arteriyel tromboz ile karakterizedir ve tekrarlayan pre-embriyonik veya embriyonik gebelik kayıplarının önemli nedenlerinden biridir. Gebelik kaybı öyküsü olmayan kadınlarda APS sıklığı %2-5 arasında iken TKG öyküsü olan kadınların % 5-15 kadarında APS pozitifliği izlenmektedir. Buna ilave olarak Beta-2-Glikoprotein I antikörünün de değerlendirilmesi önerilmektedir. APS nin fetal ölümlerle de ilişkisi rapor edilmiştir. 500 ölü doğum yapan kadının % 15'inde APS etkisi bildirilmiştir (Cervera, 2017; Kaiser & Branch, 2016).

### **2.3.5. Trombotik (pıhtılaşma ) nedenler**

Normal gebelikte pıhtılaşma eğilimi bir miktar artmaktadır. Trombofili; trombozlara eğilimi arttıran edinsel ya da kalıtsal olabilen koagülasyon sistemi bozukluklarından. Kalıtsal trombofililer tedavi edilebilir tekrarlayan gebelik kaybı nedenlerindedir.

Son yıllarda saptanan kalıtsal trombofili sayısı artmıştır ve TKG ile ilişkileri arasında farklı sonuçları olan raporlar bildirilmektedir. Kalıtsal trombofili sebepleri içinde Faktör V Leiden mutasyonu en sık görülenidir. Faktör V Leiden; genetik bir bozukluk olup, aktive protein C 'ye bozulmuş antikoagülan cevabın olduğu durum olarak tanımlanır. Kısaca 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. Hem homozigot hem de heterozigot mutasyonlar erken ve geç ilk trimester kaybını arttırmaktadır (Pritchard, Hendrix, & Paidas, 2016; Rey, Kahn, David, & Shrier, 2003).

Yapılan son meta analizde faktör V Leiden taşıyıcılığının erken dönem gebelik kayıplarına yatkınlığın artmasında önemli olabileceği, açıklanamayan erken dönem gebelik kaybı öyküsü olan kadınlarda bu belirtecin mutasyonlar açısından değerlendirilmesinin gerektiği öne sürülmüştür (Sergi, Al Jishi, & Walker, 2015).

### **2.3.6. Çevresel nedenler**

Güncel verilere göre çevresel ajanların tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olduğu konusunda kesin kanıtlar yoktur. Diyetteki herhangi bir besin eksikliğinin ya da tüm besinlerin orta derecedeki eksikliğinin abortusta rolü olduğuna dair kesin bir veri bulunmamaktadır. Sigara içimi ve düşük riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, genel olarak sigara içmenin doza bağımlı bir şekilde spontan düşük riskini attırdığı belirtilmiştir. Sorumlu mekanizmalar net değildir fakat sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür dahil bazı maddelerin vazokonstrüktif ve antimetabolik etkileri plasental yetmezliğe yol açabilir. Gebeliğin ilk 8 haftasında alkol kullanımı hem spontan abortus hem de fetal anomalilere neden olabilmektedir (Rasch, 2003).

### **2.3.7. Genetik nedenler**

Yukarıda da belirtildiği gibi TGK'lar reproduktif yaşta olan kadınların %5 kadarını etkileyen sık gözlenen obstetrik sağlık problemidir. TGK'nın iki gebelik kaybı sonrası mı 3 gebelik kaybı sonrası mı değerlendirilmesi gerektiği hala tartışmalı bir konu olsa dahi, klinisyenlerin çoğunluğu, TGK'ya hassasiyette belirteç olarak yararlanma açısından aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılığın olmaması nedeniyle ikinci gebelik kaybindan sonra incelemelerin başlatılmasını tercih etmektedir(Duz, 2016).

Erken gebelik döneminde gelişen bu sporadik komplikasyona ilişkin dünyadaki kadın-doğum klinikleri ile IVF (in vitro fertilizasyon) merkezlerindeki yaygın çalışmalara rağmen, TGK etiyolojisi hakkındaki bilgilerimiz, etkin tedavi ve önleme/tedavi etme yaklaşımları açısından hala sınırlıdır. Normal ve canlı embriyonun miyadında doğumla sonuçlanmasını engelleyen nedenler arasında özellikle 3 tanesi major faktör olarak kabul edilmektedir:

1. Yapısal ve sayısal kromozom anomalileri,
2. İnflamatuvar ve otoimmün düzensizlikler
3. Bazı pro-trombofili genlerindeki allelik polimorfizmler.

Aslında, TKG'nda genetik nedenleri değerlendirirken sporadik kayıplardaki genetik nedenlerle birlikte değerlendirilmesi daha gerçekçi olacaktır. Çünkü sporadik kayıpların pek çok genetik nedeni aynı zamanda TKG öyküsü olan çiftlerde de karşımıza çıkmaktadır (Ford & Schust, 2009).

Diğer taraftan, genetik nedenlerden bahsederken tüm kayıpları birlikte ele almak yerine gestasyonel yaş ve embriyonel/fetal gelişim dönemine göre değerlendirme yapılması gerekir. Kayıplar: preimplantasyon, pre-embriyonik, embriyonik, erken fetal ve geç fetal veya ölü doğum olarak gruplandırılabilir. Aynı şekilde, tanı zamanı veya klinik semptomlardaki gestasyonel yaştan ziyade kaybın gelişim aşaması dikkate alınmalıdır. Çoğunlukla gebelik kaybı zamanı ile düşen gebelikteki klinik semptomların oluşma zamanı arasında büyük bir gecikme vardır. Standart karyotip yöntemleri ile elde edilen deneyimler doğrultusunda; "gestasyonel kayıp gestasyonun/gelişimin ne kadar erken döneminde olursa genetik anomali olasılığı o kadar fazladır" yorumu yapılabilir. Teknolojik gelişmelere bağlı olarak kullanıma sokulan mikrodizin, dizileme vb. yöntemler aracılığıyla gebelik kaybı zamanı ve genetik etyolojiler arasındaki ilişkiye yönelik bilgilerimiz artmaktadır (Page & Silver, 2016).

Gebelik kayıplarında, konsepsiyon ürünlerinden genetik analizlerin yapılıp yapılmaması tartışmalı bir konu olmaya devam etmektedir. Konvansiyonel sitogenetik analizler, ucuz olmakla birlikte zaman ve emek gerektiren testlerdir. Yeni uygulama alanı bulan mikrodizin ve dizileme testleri ise maliyetleri çok yüksek olan yöntemlerdir. Dolayısıyla, sporadik abortuslarda genetik analizlerin yapılması genel olarak çok tercih edilmemektedir. Ancak, TKG öyküsü olan olguların abortus örneklerinin konvansiyonel ve/veya yeni teknolojilerle değerlendirilmesi; dengesiz anomalilerin belirlenmesi ve çiftin takip eden gebeliklerinde önleme/tedavi yaklaşımlarının gerçekleştirilmesinde çok önemlidir. İleride belirtilecek olan anne veya babada dengeli yapısal anomali taşıyıcılığını düşündürecek verilere abort materyalinin analizi ile mümkün olabilmektedir (Robberecht et al., 2012).



### 2.3.7.1.Sporadik ve tekrarlayan gebelik kayıplarında genetik nedenler

1.Sitogenetik anomaliler: Kromozom anöploidisi, sporadik gebelik kayıplarının en sık gözlenen nedenidir, ilk trimester abortusların % 70 kadarındaki etkendir. Özellikle %60'lık grubu otozomal kromozom anöploidileri oluşturmaktadır. Maternal veya paternal gametogenez sırasında, mayotik bölünme hatalarından kaynaklanmaktadır. Erken dönem kayıplar arasında en sık gözlenen yaşamla asla bağdaşmayan trizomi 16'dır, sıklığı %20-30 arasında değişmektedir. Diğer otozomal kromozom trizomileri de preimplantasyon ve pre embriyonik dönemlerdeki abortuslarda rapor edilmiştir. Ancak nispeten yaşamla daha çok bağdaşabilen, canlı anomalili doğum olarak da kendini gösterebilen kromozom 13, 18 ve 21 trizomileri gestasyonun daha ileri dönemlerinde gerçekleşen abortuslarda gözlenmektedir. Abortusların %20 kadarında monosomi X, % 20 kadarında da poliploidiler bulunmaktadır (Romero et al., 2015).

İleri anne yaşı, fetal malformasyonlar, fetal gelişme geriliği ve gestasyonel yaş, kromozom anomalilerinin gözlenme riskini arttıran nedenlerdir. İleri anne yaşı, gametlerin yaşlanmasına bağlı olarak trizomi sendromları ve özellikle trizomi 21, 18 ve 13 için bir risk oluşturmaktadır. Anormal embriyoların 2/3'ünde, anormal fetusların ise 1/3'ünde kromozom anomalisi rapor edilmiştir. Pre embriyonik kayıpların %90, gebeliğin 8-11. haftaları arasında gerçekleşen kayıpların %50 ve 16-19. haftalar arasındaki abortusların ise %30'unda kromozom anomalileri saptanmıştır (Page & Silver, 2016).

Tekrarlayan gebelik kayıplarında sitogenetik anomali oranı, sporadik abortuslardaki orana göre daha düşük olup %30-50 arasındadır. Tekrarlayan fetal kayıplarda regüler tip kromozom anöploidileri daha nadir gözlenir. Önceki gebeliğinde regüler tip anöploidi nedeniyle düşük yapan olguların büyük bölümü takip eden gebeliklerinde sağlıklı çocuklara sahip olmaktadır. Ancak TKG öyküsü olan bazı bireylerde anormal karyotipli tekrarlayan gebelik kayıpları gözlenmektedir. Bir sonraki paragrafta detaylı açıklanacak olan anne veya babada dengeli yapısal anomali taşıyıcılığının olmadığı durumlarda aynı anomalinin tekrarlayan gebelik kayıplarında görülmesi durumunda anne veya babanın sadece germ hücrelerini tutan germinal mozaizm düşünülmelidir. Paternal germinal mozaizm olasılığını dışlamak için spermlerde ilgili anomali açısından analizlerin yapılması gerekir (Vozdova et al., 2013). TKG öyküsü olan ve normal karyotipli abort materyalinin saptandığı olguların takip eden kayıplarının da normal, buna karşılık anöploid kayıpları olanların sonraki abortuslarının da anöploid kaynaklı olma eğilimi gösterdiği yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.

Ancak bu durumun nedeni henüz açıklanamamıştır (Reddy et al., 2012; Sullivan, Silver, LaCoursiere, Porter, & Branch, 2004). Bu olguların tedavi olasılıkları sınırlıdır. Ancak yardımcı üreme teknikleri ve preimplantasyon genetik tanı ile sağlıklı çocuklara sahip olma şansları bulunmaktadır.

2. Dengeli parental kromozom anomalileri: Dengeli parental kromozom yeniden düzenlenmeleri TGK saptanan çiftlerin %3-5 kadarında gözlenmektedir. Bu oran, genel popülasyonun 5-10 kat daha fazlasıdır ki bu TGK riskini arttıran bir durumdur (Sugiura-Ogasawara et al., 2012). Parental kromozom düzenlenmeleri özellikle maternal orjinlidirler. Aberan parental kromozom kuruluşları arasında resiprokal translokasyonların en sık gözlenmekte, bunu robertsonian translokasyonlar, seks kromozom mozaizmi, kromozom inversiyonları ve diğer nadir gözlenen yapısal anomaliler takip etmektedir.

Dengeli parental kromozom anomalileri, anomalinin gözlendiği bireyde herhangi bir fenotipik etkisi bulunmazken, mayotik bölünmedeki homolog kromozomlarının eşlenmesine bağlı olarak gametlerinde parsiyel dizomilerin oluşma riski bulunmaktadır. Dengesiz genetik materyal içeren bir gametin fertilizasyonu sonucu oluşan zigotta parsiyel trizomi ve parsiyel monozomiye bağlı olarak bu gebelik; erken embriyonik kayıp veya anomalili canlı doğum ile sonuçlanmaktadır. Bununla beraber, parental kromozom anomali taşıyıcılığı saptanan gebelikler hep birlikte değerlendirildiğinde parsiyel anöploidili embriyo/fetüs riski teorik olarak çok yüksek olmasına rağmen bu çiftlerin canlı doğumlarında dengeli yeniden düzenlenmenin beklenilenden daha sık olduğu bildirilmektedir (Sugiura-Ogasawara et al., 2016; Sugiura-Ogasawara et al., 2012).

3. Rastgele olmayan X inaktivasyonu: Kızlarda, X kromozomlarından biri embriyonik dönemde inaktif hale gelmektedir. Bu inaktivasyon aşamasında, normal koşullarda tamamıyla rastgele olarak maternal X veya paternal X inaktif hale gelmektedir. Dolayısıyla XX karyotipine sahip tüm bireylerin bazı hücrelerinde maternal X, bazılarında da paternal X inaktif olmaktadır, bayanlar bu açıdan mozaiktirler. Ancak bazı kadınlarda, X inaktivasyonu özellikle belirli bir X kromozomunun inaktif hale gelmesi ile sonuçlanır ki bu duruma "skewed X inaktivasyonu" adı verilir. Bu bireylerde hep aktif olan X kromozomundaki anormal genlerin ekspresyonu hastalık kliniğinin oluşmasına neden olmaktadır.

Tekrarlayan fetal kayıplar ile rastgele olmayan X kromozom inaktivasyonu ilişkisini ortaya koyan çalışmaların yanısıra ilişkisi olmadığını bildiren literatürler de bulunmaktadır. Toplam hücrelerin %90'ından fazlasında aynı X kromozomunun inaktive olduğu olgular arasında TGK pozitif olanlarda %18, sağlıklı, canlı çocuk doğuranlarda ise %6 sıklıkta görüldüğü

bildirilmiştir. Ancak bu mekanizmanın TGK üzerindeki etkisi yorumlanamamıştır (Robinson, Beever, Brown, & Stephenson, 2001; Sullivan et al., 2004).

4. Tek gen düzensizlikleri: Tekrarlayan fetal kayıplarla sonuçlanan tek gen düzensizlikleri bilinmektedir. Bunlar arasında özellikle metabolik düzensizlikler ile hemoglobinopatiler sık gözlenmektedir. Diğer taraftan, ileri teknoloji yöntemlerinin kullanılmaya başlanması ile gerek embriyo/fetüs gelişimi gerekse plasenta gelişiminde rol oynadığı düşünülen yeni varyantlar raporlanmaktadır. Önümüzdeki süreç içerisinde bu yöntemlerin kullanımı ile nedeni açıklanamayan TGK'nın etyolojisine ilişkin bilgilerimizin artacağına inanılmaktadır (Page & Silver, 2016).

## **2.4 Kromozom Anomalileri**

Kromozom anomalileri sayısal ve yapısal olmak üzere ikiye ayrılır. Bir veya daha fazla otozom veya cinsiyet kromozomunu ya da aynı anda ikisini birden ilgilendirebilir. Kromozom bozukluklarının klinik etkileri vardır. Spontan düşüklere 35 yaşın üzerindeki annelerde amniyosentez yapılanlarda ve canlı doğumlarda sayısal ve yapısal bozukluk görülme sıklığı artmıştır (Nussbaum, McInnes, & Willard, 2015). Kromozomal anomaliler arasında dengeli yeniden düzenlenmeler diğer anomali çeşitlerine göre TGK öyüsü olan çiftlerde daha fazla sıklıkta gözlenmektedir (Sheth et al., 2013).

### **2.4.1. Sayısal anomaliler**

Kromozom sayısının artması veya azalmasına bağlı olarak anormal fenotipin ortaya çıktığı durumdur. İnsan kromozom sayısının 46 dışında herhangi bir sayıda olmasına heteroploidi denir. Haploid kromozom sayısının (n) tam katlarına öploidi denir. Haploid kromozom sayısının katları şeklinde olmayan kromozom sayısındaki artış veya azalışa da anöploidi denir.

#### **2.4.1.1. Sayısal anomali oluşumu ve çeşitleri**

Hücre bölünmesi sırasında hücre çekirdeğinin bölünmesi ama sitoplazma bölünmesinin meydana gelmemesi, kromozomlarda ayrılmama veya anafazda kromozomların gecikmesinden kaynaklanan sayısal anomaliler öploidi ve anöploidi olmak üzere iki ana grupta incelenirler.

1. Öploidi: Bu durumda, kromozom sayısı haploid sayısının tam katları biçiminde artmaktadır. Örneğin insanda haploid sayı 23'tür, diploid sayı ise 46'dır. Haploid sayının 3 kat artması ile triploidi oluşmaktadır (bu durumda total kromozom sayısı 69 dur). 4 katı artması halinde tetraploidi oluşurken

kromozom sayısı 92 olmaktadır. Genelde bu katlar şeklindeki artışa poliploidi denmektedir.

Öploidi oluş nedenleri; klasik olarak poliploidinin nedeni hücre çekirdeği bölündüğü halde sitoplazma bölünmesinin meydana gelmemesi, yani sitokinez olamamaktadır. Buna en iyi örnek endoreduplikasyon olayıdır.

Endoreduplikasyon olayında kromatidler bölündüğü halde hücrede bölünme olmadığından, sentromerlerden bitişik 4-8 kromatid bir arada aynı hücrede görülmektedir. Poliploidiye en iyi örnek insan kötü huylu tümör dokusunda ve spontan düşük materyalinde gösterilmiştir. Haploid sayısını "n" olarak gösterirsek, triploidi 3n, tetraploidi 4n'dir.

Yardımcı üreme tekniklerinin kullanılmasıyla birlikte, poliploidi oluşumunda bir oositin iki sperm tarafından fertiklizasyonu, mayotik hataya bağlı olarak maternal ve/ veya paternal gametin 2n olması gibi mekanizmalar triploidi ve tetraploidik kromozom kuruluşuna neden olduğu anlaşılmıştır. Yaşama bağdaşmayan kromozom anomalileridir ve abortus materyallerinde gözlenmektedir. Ancak post-mayotik bölünme hatalarına bağlı olarak normal kromozom kuruluşu ile birlikte mozaik olarak yaşayabilen olgular literatürde bildirilmiştir.

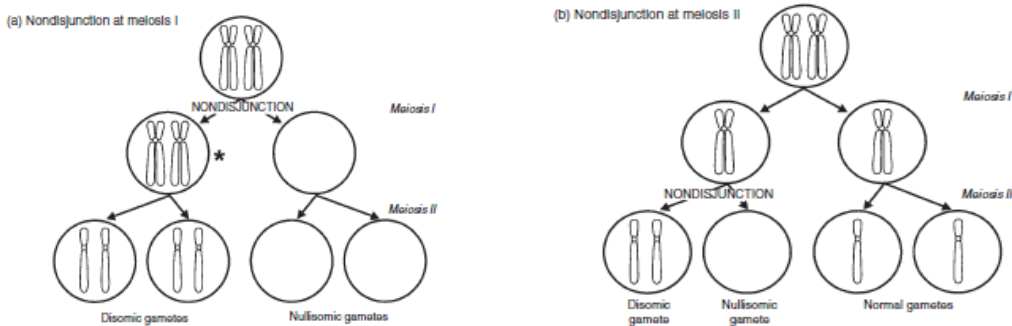
2. Anöpolidi: İnsan kromozom bozuklukları arasında en sık görülen ve klinik olarak en önemli anomali tipi olup klinik olarak teşhis edilen tüm gebeliklerin en az %3-4'ünde bulunur. Bu tip anomalide kromozom sayısı normal diploid sayıdan (46), bir ya da birkaç adet daha fazladır veya eksiktir. Öploiden farkı, buradaki değişimin kromozomun haploid katları şeklinde olmayışıdır. Bir ya da birkaç kromozom azlığına hipoploidi, hipoploidiye en iyi örnek monozomidir. Örneğin; 45,X Turner Sendromu. Bir ya da birkaç kromozom fazlalığına ise hiperploidi denmektedir. Hiperploidiye en iyi örnek trizomidir (Gardner, Sutherland, & Shaffer, 2011).

Anöploidi oluş nedenleri; Kromozom ayrılamaması (Nondisjunction)ve kromozomların anafazda geri kalması (anaphase lagging) olmak üzere iki grupta incelenir.

Bölünmeye hazırlıkta kendini iki katına çıkaran kromozomlar metafaz evresinde ekvatorial plakta toplanırlar. Sentromerlerinden uzunlamasına ikiye bölünerek her kromozom bir kutba gider ve bölünmeyi tamamlarlar. Bazen kromozomlar uzunlamasına bölünmez ve bir kutba iki kromozom birden giderken diğer kutba kromozom gitmez. Bu olaya kromozom ayrılamaması (nondisjunction) denir.

Hem mitoz hem mayozda görülür, ancak sonuçlar farklı olur. Mayoz bölünme sırasında ortaya çıkan kromozom ayrılamaaması çok önemlidir. Kusurlu gametler normal gametle birleşince trizomik ve monozomik fetüsler oluşacaktır. Mitoz bölünmede döllenmeden sonra olursa, kusurun ortaya çıktığı zamana bağlı olarak farklı hücre dizileri görülür. Mozaik yapı şeklinde kendini gösterir. Mozaik olan kişide, monozomik ve trizomik hücreler görülür. Gözlemlenen anormal hücre dizisi ne kadar fazlaysa embriyonel dönemin o kadar erken olduğu söylenebilir. Bu sebepten embriyonel dönemin ileri safhalarında olursa mozaik oranı daha düşüktür (Gardner et al., 2011) (Şekil 2.2).

Kromozomların anafazda geri kalması (anaphase lagging), uzunlamasına bölünerek kutuplara çekilmekte olan kromozomlardan biri anafazda geri kalır. Hareket etmekte geç kalan bu kromozom ya özdeşinin bulunduğu kromozom grubuna katılır ya da bölünme sırasında kaybolur. Eğer özdeşinin bulunduğu hücrede kalacak olursa, aynı kromozomdan iki tane bulunurken diğer hücrede hiç bulunmayacaktır. Sitoplazma bölünmesi sırasında kaybolacak olursa hücrelerden biri normal kromozom sayısına sahipken diğerinde bir kromozom eksik olacaktır (Gardner et al., 2011).



Şekil 2.2. Mayoz 1 ve 2 de meydana gelen nondisjunction (Gardner et al., 2011)

### 2.4.2 Yapısal anomaliler

Kromozom kırıkları yapısal yeniden düzenlenmelere ve anormal kombinasyonlarla yeni oluşumlara yol açar. Kromozomda yeniden düzenlenme daha nadir olarak kendiliğinden oluşabilir ve iyonize radyasyon, bazı viral enfeksiyonlar ve bazı kimyasallar gibi kırığa neden olan ajanlarla indüklenebilir. Sayısal anomaliler gibi yapısal yeniden düzenlenmeler de bir kişinin tüm hücrelerinde olabilir veya mozaik formda olabilir.

Yapısal yeniden düzenlenmeler, kromozom materyalinin normal sayısını değiştirmiyorsa dengeli, eksik veya fazla materyal varsa dengesiz olarak tanımlanır. Bazı yeniden düzenlenmeler stabildir, mitoz ve mayoz

bölünmelerden değişmeksizin geçer. Stabil olması için, yeniden düzenlenmiş bir kromozomun işlevsel bir sentromer ve telomer de dahil olmak üzere normal yapısal kısımları bulunmalıdır (Yunis, 2016).

#### *2.4.2.1 Yapısal anomali oluşumu ve çeşitleri*

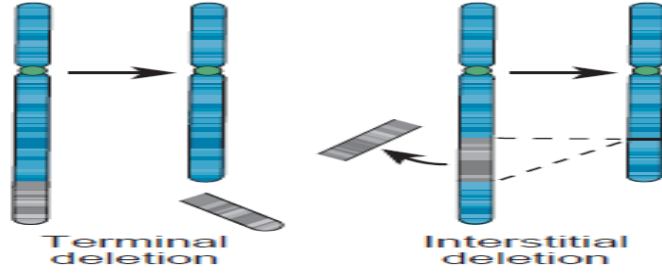
Kromozomal yeniden düzenlenmeler dengeliyseler, fenotipik etkileri yoktur; farklı paketlenmiş olsa da tüm kromozomal materyal vardır. Yapısal düzenlenmeler dengeli olduklarında bile takip eden nesil için tehlike arz ederler, çünkü taşıyıcılar sıklıkla dengesiz gamet oluştururlar ve dengesiz bir karyotipe sahip anormal bir çocuk sahibi olma riski artmıştır.

Dengesiz yeniden düzenlenmelerde delesyon, duplikasyon veya (bazı durumlarda) her ikisi nedeniyle fenotipin anormal olması beklenir. Kromozomun bir kısmının duplikasyonu parsiyel trizomi ile karşılaştırılabilir; delesyon ise parsiyel monozomiye yol açar. İşlevsel genlerin normal dengesini bozan herhangi bir değişiklik anormal gelişimle sonuçlanabilir (Gardner et al., 2011; Yunis, 2016).

##### *2.4.2.1.1 Delesyon*

Delesyonlarda bir kromozom kısmının kaybı dolayısıyla genomik materyal dengesizliği görülür. Bir kromozom delesyonu taşıyıcısı (bir normal homolog bir delesyonlu homolog) normal homologdaki karşılık gelen bölgede taşınan genetik bilgi için monozomiktir.

Bir delesyon terminal veya interstisyel olabilir. Ya tek bir kırılma sonucunda terminal parça kaybolur (terminal delesyon) ya da iki kırılma nedeniyle kopan parça aradan çıktıktan (interstisyel delesyon) sonra iki parça tekrar kaynaşır (Şekil 2.3). Bununla birlikte daha çok iki darbe ile aradaki kopan parça sentromersiz olduğu için kaybolur. Delesyonlar basit olarak kromozomun kırılmasından ve asentrik kısmın kaybolmasından dolayı oluşabilir. Bundan başka, bazı vakalarda yanlış yerleşmiş homolog kromozomlar veya kardeş kromatidler arasında eşit olmayan crossing over delesyonlara neden olabilir. Delesyonlar ayrıca, dengeli bir translokasyon veya inversiyondan anormal segregasyonla oluşabilir (Yunis, 2016).



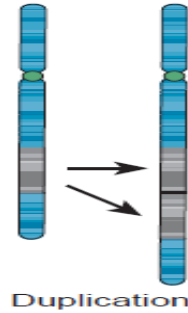
Şekil 2.3. İnterstiye ve terminal delesyon (Nussbaum et al., 2015)

#### 2.4.2.1.2 Duplikasyon

Duplikasyonlarda delesyonlar gibi eşit olmayan crossing over ile veya translokasyon veya inversiyon taşıyıcısında mayoz bölünme ile anormal segregasyonla oluşur. Genel olarak duplikasyonlar, delesyonlardan daha az zararlıdır. Duplikasyonlar iki şekilde görülebilir bunlar;

1-Tandem duplikasyon; Duplike olan genler ard arda dizilmiştir (Şekil 2.4).

2-Ters tandem duplikasyon; Artan parça ters dönerek yerine eklenmiştir.



Şekil 2.4. Duplikasyon oluşum mekanizması (Nussbaum et al., 2015)

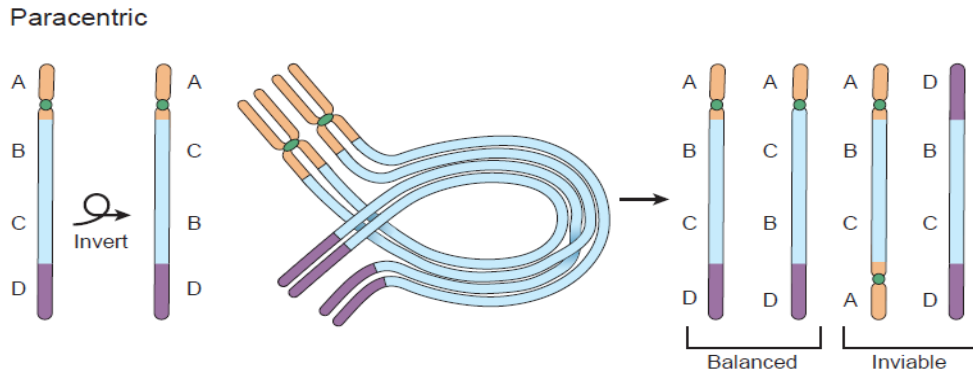
Gamette duplikasyon olması kromozomal dengesizlikle sonuçlanacağından ve buna neden olan kromozom kırıkları genleri bozabildiği için genellikle fenotipte kendini göstermektedir (Gardner et al., 2011).

#### 2.4.2.1.3 İnvrsiyon

Bir kromozomda iki farklı noktada kırık olması ve sonrasında bu arada kalan parçanın kendi etrafında ters dönerek eski yerine yapışması olayıdır.

Bir inversiyon genellikle taşıyıcılarda anormal bir fenotipe neden olmaz. Çünkü dengeli bir yeniden düzenlenme örneğidir. İki tür inversiyon vardır. Bunlar, parasentrik inversiyon ve perisentrik inversiyon olmak üzere ikiye ayrılır.

1. Parasentrik inversiyon: Sentromeri içine almayan ve kısa veya uzun kollardan birinde olan kırılma sonucunda kırılan parçanın ters dönüp aynı yere yapışmasıdır. Kromozom boyu değişmediği için yalnızca bantlama yöntemi ile tanımlanabilirler. Kromozomun boyu değişmemesine karşın gen sırası değişir ve genellikle fenotipe yansımazlar. Bununla birlikte, bu tür inversiyonlara sahip bireylerin gamet dağılımlarında genellikle oluşan dengesiz gametlerdeki rekombinant kromozomlar asentrik ya da disentrik yapıdadır ve nadir olgular bildirilmiş olsada genellikle canlı doğuma imkan tanımazlar. Bu nedenle bir taşıyıcının canlı doğan bir çocuğa sahip olma riski çok düşüktür (Capalbo, Hoffmann, Cimadomo, Maria Ubaldi, & Rienzi, 2017; Nussbaum et al., 2015)(Şekil 2.5).

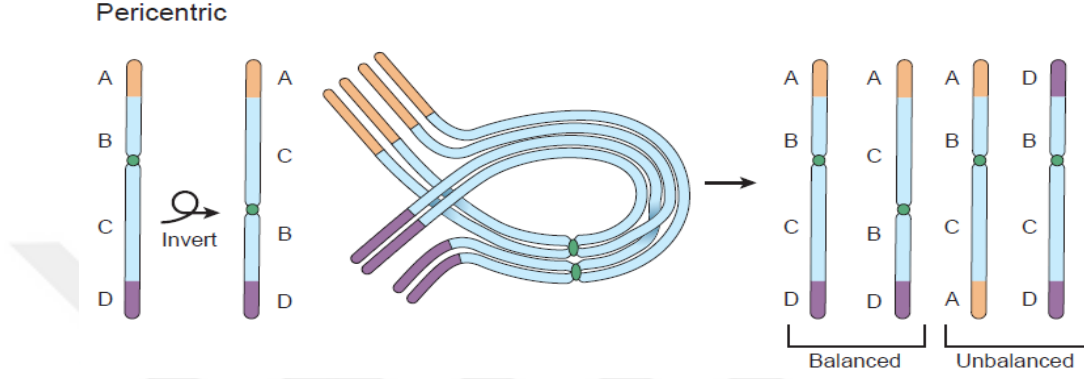


Şekil 2.5. Parasentrik inversiyon sonucu gametlerde delete ve inversiyonlu kromatidler (Nussbaum et al., 2015)

2. Perisentrik inversiyon: Sentromeri içine alan, kısa ve uzun kollarındaki iki kırılma sonucunda kırılan parçanın ters dönüp aynı yere yapışmasıdır. Kromozomun boyu ve gen sırası değişir. Bu tür inversiyona sahip bir birey kromozom segmentlerinin duplikasyonun veya eksikliği bulunan gametler üretir. Bu segmentler inversiyonun distalinde kalan parçalardır. Yaklaşık olarak bir taşıyıcının dengesiz karyotipli bir çocuk meydana getirme riski %1-10 arasındadır ve her perisentrik inversiyon kendine özel bir riske sahiptir. Geniş parasentrik inversiyonlu taşıyıcı bireylerde distalde kalan parçalar, küçük perisentrik inversiyonlu taşıyıcılara göre daha küçük olduğu ve distalde kalan parçaların eksikliği ya da fazlalığı gözlemlendiği için bu kişilerin yaşayabilen rekombinant çocuklara sahip olması daha olasıdır. 9 numaralı kromozomda gözlenen inversiyon insan kromozomlarında görülen en yaygın



perisentrik inversiyondur. Yapılan çalışmalarda anomalili doğumlara neden olmadığını saptanması nedeniyle polimorfizm olarak değerlendirilmiştir (Nussbaum et al., 2015) (Şekil2.6).



Şekil 2.6. Perisentrik inversiyon sonucu gametlerde delete, duplike ve inversiyonlu kromatidler (Nussbaum et al., 2015)

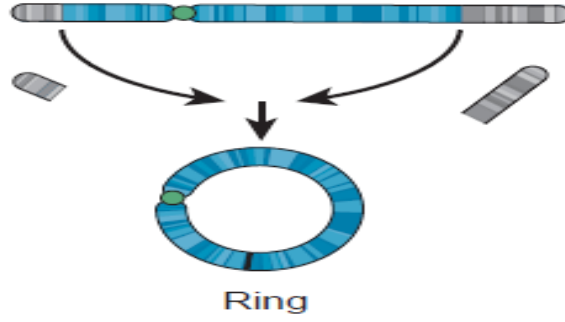
#### 2.4.2.1.4 İnsersiyon

Homolog olmayan iki kromozomdan birinde iki noktada diğesinde ise tek noktada kırılma olur. İki kırılma olan kromozomdaki parça tek kırılma olan kromozoma gider ve kaynaşır. Bu tip yeniden düzenlenmeye insersiyon denir. Bu tür dengeli kromozom taşıyıcıları sağlıklı olurlar fakat çocuklarına delesyonlu ya da duplikasyonlu kromozomlarından birini aktarabilirler (Nussbaum et al., 2015).

#### 2.4.2.1.5 Ring (halka) kromozom

Birçok marker kromozomun belirlenebilen telomerik dizileri yoktur ve dolayısıyla küçük halkalar gibidirler. Bir kromozomda iki kırık oluştuktan sonra iki kırık bölgesinden birleşmesi sonucu halka(ring) kromozomlar oluşur (Şekil 2.7).

Ring kromozom en çok büyük akrosentrik kromozomlarda meydana gelmektedir. Halka kromozomlar çok nadirdir fakat insan kromozomlarının her birinde tanımlanmışlardır. Halka kromozomlar mitozda dengesiz oldukları için diğere anomalili hücre dizilerinin oluşumuna neden olabilir. Sonuçta ya halka kromozom tamamıyla kaybolur ya da delesyonlu kromozom, asentrik veya sentrik fragmentler oluşur (Thomas Liehr, 2012; Nussbaum et al., 2015).

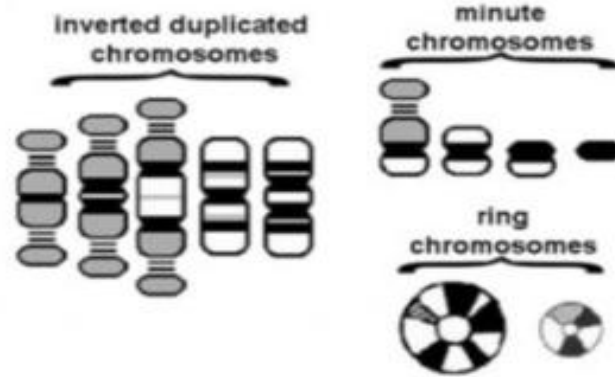


Şekil 2.7. Ring kromozomu oluşumu (Nussbaum et al., 2015)

#### 2.4.2.1.6 Marker kromozom

Normal kromozom setine ek olarak görülen klasik sitogenetik tetkiklerle kaynağı belirlenemeyen kromozom veya kromozom parçasına denir. Bir veya birkaç kromozomun yeniden düzenlemesiyle oluşabilirler. Marker kromozomlar; %70 de novo olarak oluşmakta, %30'u ailesel kalıtım göstermekte, %68 akrosentrik kromozomlardan, %32'si ise diğer kromozomlardan kaynaklanmaktadır.

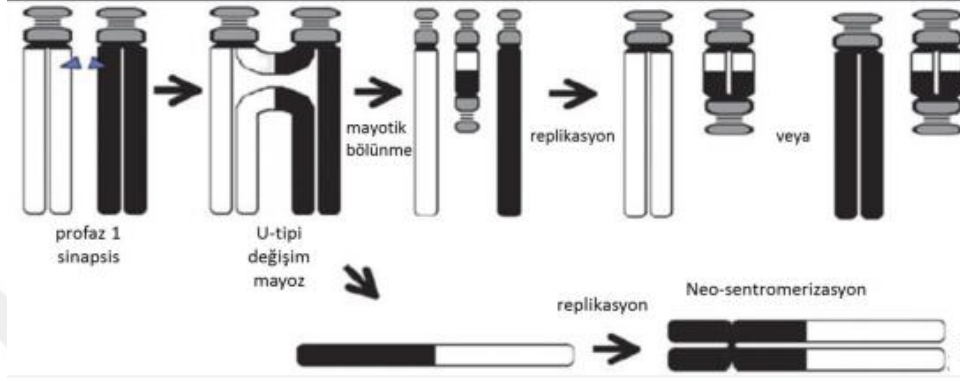
Marker kromozomlar; inverted duplike, ufak (minute), ring kromozom olmak üç farklı yapıda gözükabilirler (Şekil 2.8).



Şekil 2.8. Marker kromozomların sınıflandırılması (T Liehr, Claussen, & Starke, 2004)

Marker kromozomları arasında en sık rastlanan mekanizma ise U tipi inverted duplike marker kromozom oluşumudur. Akrosentrik kromozomlardan (en sık kromozom 15) orjinlenen U tipi değişimde; mayoz

esnasında iki homolog kromozomun kromatidleri arasındaki gösterilen hatalı eşleşmeden dolayı inverted duplike marker kromozomu oluşmaktadır (Şekil 2.9).



Şekil 2.9. İverted duplikasyon oluşum mekanizması (T Liehr et al., 2004)

Fenotipe etkileri normal fenotipten ağır klinik bulgulara kadar değişkenlik göstermektedir. Marker kromozomların boyutu ve ökromatin materyal içeriği, mozaik formda olması, marker kromozomların farklı oluşum şekilleri, bir hastada farklı kromozomlardan köken alan birden fazla marker kromozom bulunması farklı fenotipe yol açmasının nedenleri arasındadır. TGK olgularının % 8 'inde marker kromozom tespit edilmiştir (Thomas Liehr, 2012; T Liehr et al., 2004).

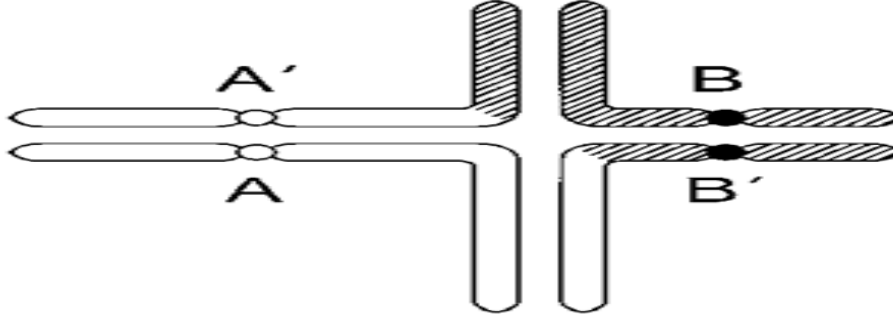
#### 2.4.2.1.7 Translokasyon

Translokasyon, genellikle homolog olmayan iki kromozom arasında kromozom parçalarının değişimi olarak tanımlanır. Resiprokal ve Robertsonian tip translokasyon olmak üzere iki gruba ayrılır.

##### 2.4.2.1.7.1 Resiprokal Translokasyon

Yeniden düzenlenmelerin bu tipi homolog olmayan kromozomlardaki kırılma ve kırılan parçaların resiprokal değişimiyle oluşur. Genellikle sadece iki kromozomla ilgilidir, değişim resiprokal olduğu için toplam kromozom sayısı değişmez. Resiprokal translokasyonlar nispeten siktir ve yaklaşık 600 yenidoğanda bir görülür. Dengeli translokasyonlar iki veya daha fazla spontan düşüğü bulunan çiftlerde ve infertil erkeklerde topluma göre daha sık görülürler.

Dengeli bir resiprokal translokasyon taşıyıcısının kromozomları mayoz bölünme sırasında homolog kromozomların veya homolog kromozom parçalarının karşı karşıya gelerek bir quadrivalent yapı oluşturmaları gerekmektedir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10 . Resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde mayoz bölünme sırasında oluşan quadrivalent yapı (Gardner et al., 2011)

Takip eden süreç içerisinde kromozomların birbirlerinden ayrılıp kutuplara yerleşmeleri durumunda 3 ana tipte segregasyon olasılığı ortaya çıkmaktadır:

1-2:2 Segregasyonu

2-3:1 Segregasyonu

3-4:0 Segregasyonu

### *2:2 Segregasyonu*

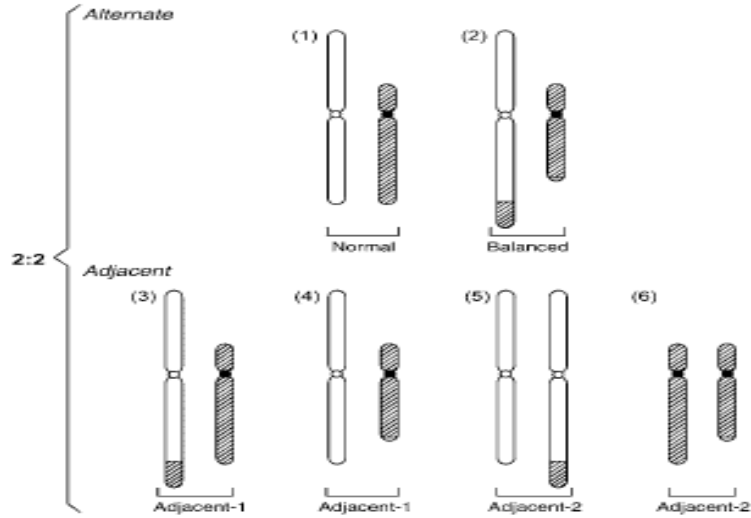
2:2 segregasyonunda her kutba 2 kromozom veya kromatid (mayoz II'de) kutuplara ayrılır. Bu segregasyon en sık gözlenen segregasyon çeşididir. Kromozomlar karşılıklı, komşu 1 ve komşu 2 segregasyon yolundan birini seçerek kutuplara ayrılır.

Mayoz bölünmedeki olağan segregasyon tipi olan karşılıklı segregasyon ya normal bir kromozom seti olan ya da iki resiprokal translokasyonlu kromozomu olan gametler üretir, her iki gamet tipinde dengelidir (Şekil 2.11).

Komşu 1 segregasyonda, homolog sentromerler ayrı yavru hücrelere giderken, nadir görülen komşu-2 segregasyonda, homolog sentromerler aynı yavru hücreye geçerler. Dolayısıyla her iki segregasyon tipinde de

translokasyona dahil olan kromozomlardan birinin parsiyel trizomisi, diğersinin ise parsiyel monozomisi ile sonuçlanır. Komşu-1 segregasyonda, transloke segmentlerin trizomi veya monozomisi, komşu-2 segregasyonda ise sentrik segmentlerin anormal kopya sayıları oluşmaktadır (Şekil 2.11). Dolayısıyla dengeli yapısal anomali taşıyıcısında fenotipik bir etki yok iken bu taşıyıcının gametleri arasında dengesiz genomik kopya değişimleri ortaya çıkmaktadır. Tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan çiftler arasında yüksek sıklıkta gözlenen anomali tipidir. Bu nedenle TGK öyküsü olan çiftlerin kromozom kuruluşlarının değerlendirilmesi endikedir.

Dengeli anomali taşıyıcısı ebeveynin doğacak çocuklarında aynı kendileri gibi taşıyıcı olmaları durumunda fenotipik etki gözlenmemektedir. Ancak ileri teknolojik yöntemlerle yapılan analizlerde, kromozom kırık bölgelerinde submikroskopik delesyon, duplikasyon gözlenmektedir. Mikrodizin teknolojisi ile yapısal anomalinin kırık noktalarında, sitogenetik yöntemlerle saptanamayan mikroduplikasyon/delesyonların, gen mutasyonlarının ve yeniden düzenlenen genetik materyalde yer durumu etkisinin (gen ekspresyonunun veya imprinting mekanizmasının bozulması) olması gibi etkenlere bağlı olarak olgularda EY/MKA gelişmektedir (Vermeesch, 2015).



Şekil 2.11. 2:2 alternate ve adjacent 1-2 segregasyon (Gardner et al., 2011)

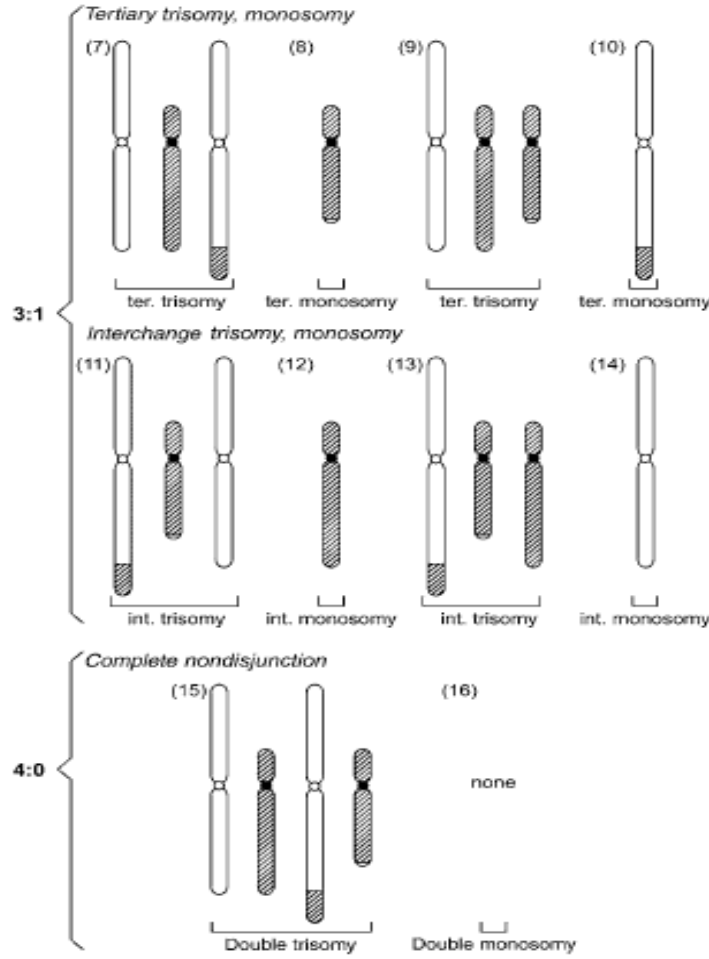
### 3:1 Segregasyonu

Genellikle morfolojik olarak büyüklük farkı olan kromozomlar arasında görülen segregasyon çeşididir. Quadivalent görünümdeki kromozomlardan 3

tanisi bir kutba, geri kalan bir kromozom diğer kutba segregasyon olacağından dolayı monozomik veya trizomik gametler oluşur. Sonuçta bir sonraki kuşakta artmış risk nedeniyle prenatal tanı endikasyonu vardır (Şekil 2.12).

#### 4:0 segregasyonu

Kuadrivalent yapıya katılmış dört kromozomun dördü de aynı kutba segregasyon olurken diğer kutupta hiçbir kromozomun bulunmadığı durumdur. Ağır fenotipli gamet oluşacağından abortla sonuçlanır, yaşamla bağdaşmaz. (Şekil 2.12).

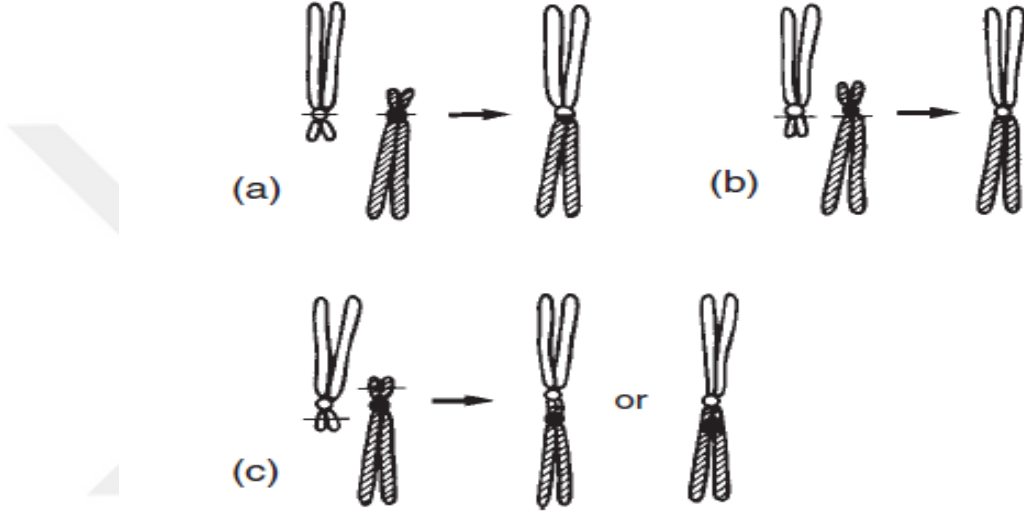


Şekil 2.12. 3:1 ve 4:0 segregasyon (Gardner, 2012)

#### 2.4.2.1.7.2 Robertsonian tipi translokasyon

Homolog veya nonhomolog 2 akrosentrik kromozom arasında görülen translokasyon tipidir. Bu yeni düzenlenmede iki farklı kromozoma ait uzun kollar ve kısa kollar kendi aralarında kaynaşırlar. Birleşen kısa kollar

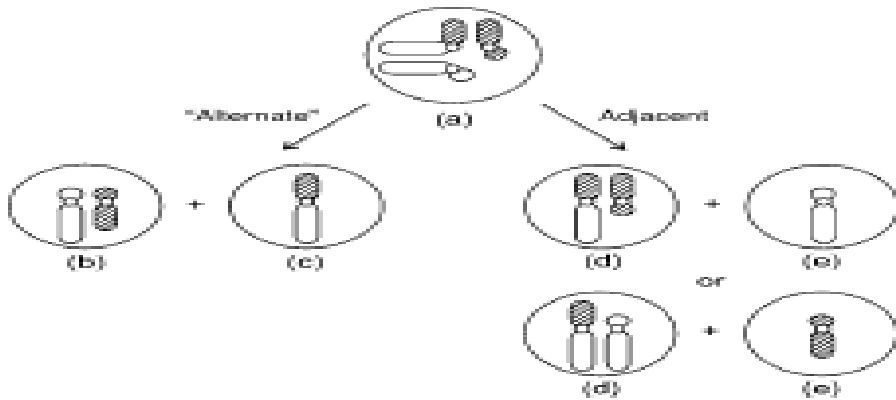
genellikle kaybolur ve sadece sentromer bölgelerinden birleşen iki uzun kol gözlenir. Kaybolan kısa kollara ait satelit içeren parçalar, diğer akrosentrik kromozomlarda olduğu gibi rRNA genlerinin multipl kopyalarını içerdiği için fenotipik olarak bir etki yapmamaktadır. Bu hastalarda 45 kromozom saptanır. Sayısal olarak bir eksiklik var gibi görünse de genetik materyalde önemli bir eksilme veya artış söz konusu değildir (Şekil 2.13).



Şekil 2.13. Robertsonian translokasyon oluşum mekanizması (Gardner,2012)

- a) Sentromerlerinden yapışma, sentrik füzyon
- b) Monosentrik, bir kromozom p kolundan kırılmış
- c) İkiside p kolundan kırılmış, disentrik

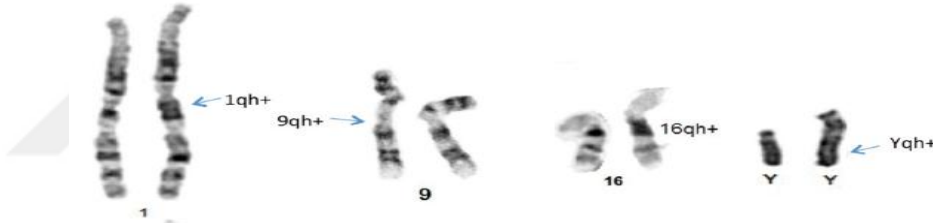
Robertsonian tipte translokasyonları bulunan kişilerde, resiprokal translokasyona göre daha düşük olmakla birlikte dengesiz genetik yapıya sahip gamet hücrelerinin görülme oranı yüksektir (%66) (Capalbo et al., 2017; Gardner et al., 2011) (Şekil 2.14).



Şekil 2.14. Robertsonian tipte translokasyon taşıyıcısı bireyde segregasyon (Gardner, 2012)

## 2.5-Normal Kromozom Varyantları

Normal kromozom varyantları arasında en sık gözlenen kromozomların heterokromatin bölgesindeki varyasyonlardır. Heterokromatik bölge, aktif gen kodlamayan, yüksek oranda tekrar dizileri içeren yapılar oldukları için normal karyotipik varyasyonlar olarak düşünülmektedir (Wyandt & Tonk, 2011). Bu bölgelerin kromozomal lokalizasyonu bazı metodlarla tanınabilmektedir. Her bir metod heterokromatindeki yapısal farklılıklar anlamına gelen tipik boyanma paternlerini açığa çıkarmaktadır (Wilson, Watt, & Ma, 2017). Akrosentrik olmayan kromozomlardaki polimorfik varyantlar genellikle 1, 9 ve 16 numaralı kromozomların uzun kollarındaki parasentrik heterokromatinde, Y kromozomunda distal heterokromatinde gözlenmektedir (Şekil 2.24). Bu kromozomların uzun kollarında D ve G grubu kromozomların (Akrosentrik) satellit ve kısa kollarında polimorfik varyantların fenotipe etkisi olduğu düşünülmemektedir (Guo et al., 2012).



Şekil 2.15. 1.,9.,16. ve Y kromozomlarının uzun kollarındaki heterokromatin artışı (Wilson et al., 2017)

## 2.6-Kromozom Analizi

Sitogenetik, fenotipik özelliklerin kromozomlarla olan ilişkisini incelemeyi konu edinen bilim dalıdır. Sitoloji ve genetik bilimlerinin birleşmesiyle ortaya çıkmıştır. Genetik materyalin hüresel düzeyde incelenmesi esas alınır (Rooney, 2001).

İnsan kromozomları ilk kez 1857 yılında Virchow tarafından görülmüş ancak kromozom sözcüğü 1888 yılında Waldeyer tarafından kullanılmıştır. Tjio ve Levan 1956'da insan fetal akciğer fibroblastları ile yaptıkları kültürde kolşisin kullanarak insan kromozomlarının sayısının 46 olduğunu bulmuşlardır. Bu buluş 1958'de Down, 1959'da Klinefelter ve Turner sendromlu hastalarda sayısal anomallilerin tanımlanması ve kromozom elde etme çalışmaları için kullanılabilir ve güvenilebilir bir metot olabileceğini sağlamıştır (Harper, 2006).



Giemsa bantlama ile boyanmış kromozomların incelendiği rutin karyotip analizi uzun yıllar kromozom analizinde altın standart yöntem olmuştur. Ancak G-bantlama yöntemiyle karyotip analizinin çözünürlüğü en iyi koşullarda yaklaşık 5 Mb düzeyindedir. Bu nedenle rutin karyotip analizinde saptanan veya kuşku duyulan segmental delesyon, segmental duplikasyon, translokasyon gibi anomalilerin daha yüksek çözünürlüklü incelemesi ve rutin sitogenetik inceleme ile gösterilebilmesi zaten beklenmeyecek kadar küçük kriptik değişikliklerin araştırılması için CGH (karşılaştırmal genomik hibridizasyon) tabanlı mikrodizin veya mikrodizin yöntemleri geliştirilmiştir (Battaglia & Guerrini, 2005; Zuberi, 2012). Bu yöntemlerle hem klasik sitogenetik analizlerle saptanabilen dengesiz anomalilerin hem de 100kb'ye kadar olan submikroskopik anomalilerin tanısı olanaklı hale gelmiştir.

## **2.7- Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH)**

Sitogenetik ve moleküler genetik tekniklerini biraraya getiren bir tetkiktir. FISH, nükleik asit problemleri aracılığı ile preparat üzerinde bulunan hücresel ya da kromozomal DNA veya RNA'nın incelenmesi temeline dayanan bir tekniktir. Spesifik DNA sekanslarını hedefleyen floresan işaretli problemler aracılığıyla kromozomal anomaliler tanımlanır. Moleküler sitogenetik metodları (ISH, FISH, CGH) klasik sitogenetik yöntemlerle tanımlanamayan kromozomal mikrodelsiyonlar ve yeniden düzenlenmeleri ortaya koyma olanağı sağlar. Bu yöntem aracılığıyla 1-3 Mb arasında olan yapısal düzensizlikler saptanabilmektedir. FISH tekniğinin kolay uygulanabilir olması, duyarlılığı ve güvenilirliğinin yüksek olması, diğer moleküler DNA hibridizasyon yöntemlerine göre rezolüsyon gücü, mozaikizm tanısı gibi avantajlarının olmasıdır (Durak, 2005).

Bu teknik kromozomal anomalilerin tanımlanmasında sadece kromozomların metafaz aşamasında değil interfaz aşamasında da kullanılmaktadır. Günümüzde FISH tekniği yaygın olarak gerek araştırma amaçlı gerekse tanı amaçlı kullanılmaktadır. Ayrıca bazı vakalarda hastalığın seyri ile ilgili önemli bilgiler sunabilmektedir.

## **3- GEREÇ VE YÖNTEMLER**

### **3.1 -Gereç**

#### **3.1.1. Araştırma Grubu Bireyleri**

Çalışmamızda tekrarlayan gebelik kaybı (TGK) tanısı veya şikayeti ile 2008-2016 yılları arasında kliniğimize başvuran 969 çiftin (toplam 1938 olgu) konvansiyonel sitogenetik analiz, FISH analiz verileri değerlendirilmiştir. Olgular öykü, fizik muayene, aktive protein C rezistans oranı, antitrombin III, Protein C ve S ölçümü, açlık kan şekeri, TSH (tiroid stimulant hormon), HSG (histerosalpingografi)/ histeroskopi, luteal fazda endometriyal biopsi, trombofili taraması, lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikör testleri açısından değerlendirilmiştir.İlgili analizler için normal saptanan, rutin uygulamalarda analiz öncesi verilen genetik danışmada hasta onam formunu imzalayan ve verilerinin bilimsel amaçlı kullanımına izin veren çiftlerin verileri çalışmamıza dahil edilmiştir.

Kliniğimize yönlendirilen en az 2 ve üzeri gebelik kaybı olan çiftlerden alınan periferik kan örneklerinde konvansiyonel sitogenetik analizler gerçekleştirilmiştir. Yapısal/sayısal anomali saptanan çiftlerde, ileri moleküler sitogenetik analizler gerçekleştirilmiş ve sonuçlar raporlandırılmıştır.

Anomali saptanan olgulara ilgili genetik danışma verilmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar hasta klinik özellikleri ve pedigri verileri ile birlikte değerlendirilmiştir.

#### **3.1.2. Kullanılan gereçler**

Lamin Air kabini (Heraeus)	Deep-Freeze (Heraeus)
Etüv (Friocell MMM Med Center)	Zaman Ayarlı Santrifüj (Heraeus)
Elektronik terazi (Ainsworth, Seuter)	Vortex (Heidolph)
Su banyosu (Nüve)	Mikrosantrifuj (Eppendorf Centrifuge)
Işık mikroskop (Olympus CX31, BX-40,BX-50, BH-2, CH-2)	
Floresan mikroskop (Olympus BX-61)	Mikropipet (Eppendorf)
Image Analyser (Cytovysion 3.93)	Hot plate ( Elektro-mag)

### **3.1.3. Cam malzemeleri**

Beher (500 ml, 1000 ml) Mezür

Erlenmayer (500 ml, 1000 ml) Yatay ve dikey şale

Lam ve Lamel

### **3.1.4. Kimyasal maddeler**

NaCl (Merck)	HCl (Merck)	Leishman Stain (Sigma)
KCl	NaOH (Merck)	DAPI (Merck)
Timidin	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> (Merck)	Tween 20 (Sigma)
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	Methanol (Merck)	Ethonol (Merck)
Na <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O <sub>7</sub> .2H <sub>2</sub> O (Carlo Erba)		Immersion yağı (Merck)
Rubber Cement (Marabu Fixo gum)		Glacial Acetic Acid (Merck)
Tripsin Medium (Vector Labs)		VECTASHIELD Mounting

### **3.1.5. Periferik kan lenfosit kültür solüsyonları**

Peripheral blood karyotiping medium	Kolşisin (Kolsemid)
RPMI 1640 bazal medyum	Hipotonik Solüsyon (KCL)
Fetal Bovine Serum (FBS)	Sol A ve Sol B Synchronet
Penisilin Streptomisin	CRA
Phytohemagglutinin (PHA)	
Carnoy Fiksativ: Methanol: Acetic Acid (3:1)	

### **3.1.6. FISH problemleri**

Çalışmamızda kullandığımız FISH problemleri; resiprokal translokasyon tespit edilen olgularda kırık noktalarını belirlemek, mozaik olgularda mozaisizm oranını saptamak, marker kromozom tespit edilen olgularda marker orjinini belirlemek, kromozomlarda meydana gelen yeniden düzenlenme olan olgularda delesyon veya duplikasyon bölgelerini belirlemeye yönelik; lokus spesifik problemleri, sentromer problemleri, satellit problemleri, tüm kromozom boyama problemleri(WCP), subtelomer bölgeye spesifik problemlerdir.

## **3.2 –Yöntem**

### **3.2.1. Periferik kan lenfosit kültürü**

1. Her olgu için 2' şer falkon tüp çıkarılmış ve tüplere 5' er ml periferik kan kültür besiyerleri eklenmiştir.
2. Steril ortamda tüpler alevden geçirilerek, olguların heparinli tüplere alınmış periferik kan numunelerinde 8-13 damla tüplere damlatılmıştır.
3. Ekim yapıldıktan sonra tüpler birkaç kez ters çevrilerek karıştırılmış ve 45° eğik pozisyonunda 37°C'de etüvde 72 saatlik inkübasyona bırakılmıştır.
4. Kültürün 48. saatinde her olgunun tüplerine Sol A Synchronet solüsyonundan 100 µl eklenmiştir. Sol A Synchronet solüsyonu eklendikten 18 saat sonra Sol B Synchronet solüsyonundan 100 µl eklenip tekrar 37°C etüve inkübasyona bırakılmıştır.
5. Kültürün 71. saatinde tüm kültür tüplerine 0.1 µl kolsemid solüsyonu eklenmiştir.
6. 72 saatlik kültür sonunda tüpler 1300 RPM' de 8 dakika santrifüj edilmiştir.
7. Süpernatant atıldıktan sonra 37°C 'de bekleyen KCl'den (0.075 mol/l) (Tablo 3.1) tüplere vorteksleyerek 5-6 ml ekleme yapılmış ve 30 dakika 37°C etüvde bekletilmiştir.
8. Süre sonunda, tüplere taze hazırlanmış Carnoy's Fiksatifinden (Tablo 3.1) 6-9 damlatılarak prefiksasyon aşaması gerçekleştirilmiş ve tüpler 1300 RPM' de 8 dakika santrifüj edilmiştir.
9. Süpernatant uzaklaştırılıp, pellet üzerine fiksatif solüsyonu vortekslenerek eklenmiş ve tekrar santrifüje bırakılmıştır. Bu işlem temiz bir pellet elde edene kadar uygulanmıştır.

10. Lamların üzerine elde ettiğimiz pelletten damlatılarak yayma işlemi yapılmış ve preparatlar 18 saat sıcak tabaka üzerinde yaşlandırılmıştır.

11. Hazırlanan preparatlara Giemsa-Tripsin/Leishman-Tripsin bantlama (Tablo 3.1) yöntemi uygulanmıştır.

12. Mikroskopta bulunan metafaz plakları değerlendirilmiş ve analiz sonuçları ISCN' e göre rapor edilmiştir.

13. Her olgu için kromozom analizinde 20 metafaz incelenmiştir. Mozaisizm veya kromozomal yeniden düzenlenme saptanan olgularımıza FISH analizi uygulanmıştır.

### **3.2.2. Moleküler sitogenetik analiz**

Floresan in situ hibridizasyon tekniğinde, preparat ön yıkama, denatürasyon, hibridizasyon ve hibridizasyon sonrası yıkamalar uygulanmıştır. Bu aşamalarda kullanılan solusyonlar Tablo 3.2'de listelenmiştir.

#### **3.2.2.1. Preparatların Ön Yıkaması**

Preparatlar 2'şer dakika olmak üzere sırasıyla 2XSSC, %70, %85, %100 alkol solüsyonundan geçirilerek dehidre edilmiştir.

#### **3.2.2.2. Prob Denatürasyonu**

Çalışmamızda kullanılan probların üretici firmanın öngörülen denatürasyon prosedürleri uygulanmıştır.

#### **3.2.2.3. Hibridizasyon**

Probun bulunduğu ependorf tüpü santrifüj edilerek tüm probun dibe çökmesi sağlanmıştır. Denatüre edilen preparatlarda belirlenen alana prob eklenip üzerlerine 24 mm'lik lamel kapatılmıştır. Lamel çevresi rubber cement ile yalıtılmıştır. Preparatlar 37°C' de bir gece ısı ve nemi sabit tutan alet (thermobride) içerisinde hibridizasyona bırakılmıştır

#### 3.2.2.4. Hibridizasyon sonrası yıkamalar

Bu yıkamalarda spesifik olarak bağlanmayan prob DNA'sının ortamdan uzaklaştırılması ve olgu DNA'sına tam komplementer olan (%80-100) dizilerin hedef bölgede sabit hale getirilmesi amaçlanmaktadır. Bu aşamalar:

-Hibridizasyonu tamamlanan preparatlar etüvden çıkartılarak lamellerin çevresindeki yalıtım maddesi dikkatlice temizlenmiştir.

- Preparatlar, oda ısısındaki 2XSSC solüsyonda hafifçe karıştırılarak lameller preparatlardan uzaklaştırılmıştır.

- Preparatlar 0.4XSSC solüsyonunda 72°C' de 2 dakika bekletilmiştir.

- Takiben preparatlar 2XSSC/T-20 solüsyonunda yıkanmışlardır.

#### 3.2.2.5. Hibridize Olan Bölgelerin Görüntülenmesi

Bu aşamada prob ve nükleus DNA'sının hibridize olduğu bölgelerin görünür hale getirilmesi amaçlanmaktadır.

Hibridizasyon sonrası yıkamaları yapılan preparatlara DAPI/Antifade damlatılıp lamelle kapatılmıştır. İnceleme aşamasına kadar preparatlar -20°C' de ve karanlıkta bekletilmiştir.

#### 3.2.2.6. Preparatların Mikroskopta İncelenmesi

Preparatlar Olympus BX-61 Floresan mikroskobunda uygun filtrelerde incelenmiştir. Floresan mikroskoba bağlı soğutmalı kamera ve görüntü analiz sistemi (Applied Imaging) aracılığı ile her olguya ilişkin FISH analiz verileri incelenmiş, fotoğraflanmış ve arşivlenmiştir.

#### 3.2.2.7. Değerlendirme

Hazırlanan preparatlara FISH analizi uygulanıp her olgu için ortalama 10 metafaz/100 hücre değerlendirilmiştir. Sinyal değerlendirmeleri yapılırken birbirine çok yakın sinyaller ve sinyal çap büyüklüğü birbirlerinden farklı olan (iki katı ya da daha fazla) değerlendirmeye alınmamıştır.

### 3.2.3. Kullanılan stok solüsyonlar

Tablo 3.1. Sitogenetik Analiz İçin Kullanılan Stok Solüsyonlar

Sitogenetik Analiz İçin Kullanılan Stok Solüsyonlar	Carnoy's Fiksatif Solüsyonu	
	Metanol	3 birim
	Asetik asit	1 birim
	KCl (0.075 M) Solüsyonu	
	KCl	1,398 gr
	Distile su	250 cc
	Boyamada kullanılan Solüsyonlar	
	Fosfat Tampon Solusyonu (PBS)	
	NaCl	4 gr
	KCl	0,1 gr
	Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> .2H <sub>2</sub> O	0,57 gr
	KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0,1 gr
	Distile su	500 cc
	TRİPSİN SOLUSYONU	
	Tripsin	0,05 gr
	PBS	100 cc
LEISHMAN BOYA		
Leishman	0,2 gr	
Metanol	100 cc	

Tablo 3.2. Floresan In Situ Hibridizasyon (FISH) Analizlerinde Kullanılan Solüsyonlar

FISH Analizlerinde Kullanılan Stok Solüsyonlar	<b>Preparatların Ön Yıkama Solüsyonu</b>	
	<b>20XSSC Solüsyonu (Stok solüsyon)</b>	
	NaCl (3M)	175,3 gr
	TriSodyum Sitrat (0,3 M)	88,24 gr
	Distile su	1000 ml
	<b>Preparatların Denatürasyon Solüsyonu</b>	
	1M NaOH	14 ml
	Distile su	200 ml
	<b>Hibridizasyon Sonrası Yıkama Solüsyonları</b>	
	<b>0.4XSSC Solüsyonu</b>	
	20XSSC	4 ml
	Distile su 4 ml	196 ml
	<b>2XSSC Solüsyonu</b>	
	20XSSC	20 ml
	Distile su I	180 ml
	<b>2XSSC/Tween-20 Solüsyonu</b>	
	20XSSC	20 ml
	Tween 20	100 µl
	Distile su	180 ml

### 3.3 – İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucunda hasta gruplarında tespit ettiğimiz anomali oranı literatür verileri ile SPSS 21 istatistik programı kullanılarak,  $\chi^2$  testi ile karşılaştırıldı. Fisher's Exact, Continuity Correction ve Pearson testlerine göre P değerleri hesaplanmış olup,  $P < 0.05$  düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.



## 4- BULGULAR

Retrospektif çalışmamızda, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü nedeniyle Ocak 2008 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalına başvuran/yönlendirilen çiftlerde gerçekleştirilen sitogenetik ve moleküler sitogenetik analiz verileri değerlendirilmiştir.

Bu değerlendirmeye alınan çiftlerin dahil edilme kriterleri; reproduktif öykülerinde hiç canlı doğumun olmaması, aile öyküsünde tek gen düzensizliğinin olmaması, kadında uterus anomalilerinin bulunmaması, biyokimyasal ve immünolojik testler (aktive protein C rezistans oranı, antitrombin III, Protein C ve S, açlık kan şekeri, TSH (tiroid stimulant hormon), HSG (histerosalpingografi)/histeroskopi, luteal fazda endometriyal biopsi, trombofili taraması, lupus antikoagulan ve antikardiyolipin antikor testleri) normal olarak değerlendirilmiş olmasıdır. Değerlendirmeye alınan olguların yıllara göre dağılımları Tablo 4.1'de özetlenmiştir.

Tablo 4.1 2008 -2016 Yılları Arasında Çalışmaya Dahil Edilen Hasta Sayıları

Yıl	Çiftler	Toplam Olgu
2008	51	102
2009	55	110
2010	71	142
2011	88	176
2012	101	202
2013	82	164
2014	144	288
2015	183	366
2016	194	388
<b>Toplam</b>	<b>969</b>	<b>1938</b>

Çiftlerin yaş aralığı 21-45 yaş arasında olup ortalaması 29.6 yıldır. Toplam 969 çiftin 65'inde (%6.71) akraba evliliğinin olduğu ve bunlardan 17'sinin (%26,1) birinci kuzen evliliği, diğerlerinin 2. Derece ve daha uzak evlilik olduğu gözlenmiştir. Akraba evliliği olan olgularda gebelik kaybı sayıları Tablo 4.2 'de gösterilmiştir.

Toplam 969 çiftin gebelik kaybı sayılarına göre dağılımları Tablo 4.3 'te verilmiştir. Beş ve üstü fetal kayba sahip aile sayısının sınırlı olması nedeniyle bu olgular birlikte değerlendirilmişlerdir. Ancak bu grup içerisinde 5-11 düşüğü olan olgular yer almaktadır.

Tablo 4.2 Akraba Evliliği Olan Olgularda Gebelik Kaybı Sayıları

Gebelik kaybı sayısı	Çift sayısı
2	40
3	8
4	4
5 ve üstü	5
<b>Toplam</b>	<b>65</b>

Tablo 4.3. Gebelik Kaybı Sayılarının Çiftlerdeki Dağılımı

Gebelik kaybı sayısı	Çift sayısı	%
2	576	59,44
3	283	29,21
4	71	7,33
5 ve üstü	39	4,02
<b>Toplam</b>	<b>969</b>	<b>100,0</b>

## 4.1 - Hastaların Sitogenetik Bulguları

Çalışmada konvansiyonel Giemsa bantlama-Leishman (GTL banding) tekniği kullanılarak tüm olgular için (1938 olgu) sitogenetik analiz uygulanmıştır. Hastaların sitogenetik analizleri ISCN (2005,2009, 2013 ve 2016) protokollerine uygun olarak sonuçlandırılmış ve raporlanmıştır. Tablo 4.1'de Ocak 2008 ve Aralık 2016 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilmiş hasta sayıları gösterilmiştir.

### 4.1.1. Sitogenetik bulguların değerlendirilmesi

Sitogenetik analiz sonucunda örneklerin 1779'unda (%91,7) normal kromozom kuruluşu, 46'sında (%2,3) anormal kromozom kuruluşu ve 113'ünde (%5,8) kromozom varyantları saptanmıştır.

Anormal kromozom kuruluşu saptanan olguların 44'ünde (%2,2) yapısal anomali, 2 olguda sayısal (%0,1) anomali saptanmıştır. Tablo 4.4'te karyotip sonuçlarının olgu sayılarına göre dağılımı gösterilmiştir.

Yapısal anomaliler içinde; 34 olguda (%77,3) resiprokal translokasyon, 6 olguda (%13,6) robertsonian translokasyon, 2 olguda (%4,5) marker kromozom, birer olguda kromozom 12 inversiyonu ve kromozom 15q yeniden düzenlenmesi saptanmıştır. Tablo 4.5'te yapısal anomali saptanan olguların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo 4.4 Karyotip Sonuçlarının Olgular Arasındaki Dağılımı

Parental Karyotip	Olgu Sayısı	%
Normal karyotip	1779	91,7
Resiprokal translokasyon	34	1,75
Robertsonian translokasyon	6	0,3
İnversiyon	1	0,05
Kromozom varyantı	113	5,8
Sayısal anomali	2	0,1
Marker kromozom	2	0,1
Derivative kromozom	1	0,05
Toplam	1938	100,0

Tablo 4.5 Yapısal Anomalili Olguların Cinsiyete göre Dağılımı

Anomali	Kadın	Erkek	Toplam	p
<b>Resiprokal Translokasyon</b>	19 %79,2	15 %75,0	34 %77,3	0,270
<b>Robertsonian Translokasyon</b>	2 %8,3	4 %20,0	6 %13,6	
<b>Marker</b>	2 %8,3	0 %0,0	2 %4,5	
<b>Derivatif</b>	1 %4,2	0 %0,0	1 %2,3	
<b>İnversiyon</b>	0 %0,0	1 %5,0	1 %2,3	
<b>Toplam</b>	24 %100,0	20 %100,0	44 %100,0	

Çalışmamızda saptanan yapısal anomalilerin cinsiyetler arasında dağılımında anlamlı bir fark görülmemiştir ( $P>0.05$ ).

Çalışmamızda 19 kadın ve 15 erkek toplam 34 olguda (%1,75) resiprokal translokasyon taşıyıcılığı saptanmıştır (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

	Kadın	Erkek	Toplam	p
<b>Resiprokal</b>	19 %1,9	15 %1,6	34 %1,8	0,638
<b>Normal</b>	950 %98,1	954 %98,4	1904 %98,2	
<b>Toplam</b>	969 %100,0	969 %100,0	1938 %100,0	

Çalışmamızda resiprokal translokasyon taşıyıcılığı olan olgularda cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ( $P>0.05$ ).

Dengeli anomali taşıyıcısı olan 34 olguda saptanan resiprokal translokasyonlar Tablo 4.7'de özetlenmiştir.

Tablo 4.7 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcı Olguların Karyotip Sonuçları

Kadın	Erkek
46,XX,t(1;14)(q25;q24)	
46,XX,t(8;21)(q24;p11)	46,XY,t(9;15)(p22.1;q23)
46,XX,t(10;14)(p12.3;q13)	46,XY,t(1;3)(q31;q22)
46,XX,t(11;22)(q22.2;q21.3)	46,XY,t(6;13)(q23;q32)
46,XX,t(4;15)(q35;q22)	46,XY,t(17;19)(q12;p13.1)
46,XX,t(5;18)(p13;p11.2)	46,XY,t(4;11)(p16;q23)
46,XX,t(3;12)(p21.3;q24.3)	46,XY,t(3;13)(p22;q31)
46,XX,t(9;15)(q11;q11), inv(9)(p11.1q12)	46,XY,t(12;16)(q21;q24)
46,XX,t(10;11)(p112;q25)	46,XY,t(6;10)(q24;q23)
46,XX,t(3;21)(p13;q11)	46,XY,t(1;12)(p36.2;q24.2)
46,XX,t(9;15)(p22;q23)	46,XY,t(1;3)(q31.1;q25.3)
46,XX,t(9;15)(p22;q23)	46,XY,t(3;10)(p26;p12)
46,XX,t(4;9)(q31;p24)	46,XY,t(6;19)(q27;p11)
46,XX,t(1;15)(p22;q25)	46,XY,t(13;15)(q22;p13)
46,XX,t(1;5)(p36;q23)	46,XY,t(10;17)(q26;q21)
46,XX,t(9;21)(p24;q21)	46,XY,t(9;15)(p22.1;q23)
46,XX,t(3;6)(q21;q25)	
46,XX,t(5;7;13)	

Resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan olguların cinsiyetlere göre yaş dağılımı Tablo 4.8'de gösterilmiştir. Bu olgularda ortalama yaş 29,7; kadınlarda 27,8; erkeklerde 32,2 olarak tespit edilmiştir.

Çalışmamızda resiprokal translokasyon taşıyıcı kadınlar ve erkeklerin yaşları arasında anlamlı bir fark tespit edilmiştir ( $P<0.05$ ).

Tablo 4.8 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olan Olgularda Cinsiyetlere Göre Yaş Dağılımı

Cinsiyet	Olgu sayısı	Yaş ort	Min yaş	Max yaş	p
<b>Kadın</b>	19	27,8	20	37	0,043
<b>Erkek</b>	15	32,2	26	43	
<b>Toplam</b>	34	29,7	20	43	

Çalışmamızda resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan olgularda 2 gebelik kaybı olan 8 çift, 3 gebelik kaybı olan 4 çift, 4 gebelik kaybı olan 3 çift, 5 ve üzeri gebelik kaybı olan ise 2 çift bulunmaktadır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olan Olgularda Gebelik Kaybı Sayısı

Gebelik kaybı sayısı	Çift sayısı	%
<b>2</b>	8	47,05
<b>3</b>	4	23,5
<b>4</b>	3	17,6
<b>5 ve üstü</b>	2	11,76
<b>Toplam</b>	17	100,0

Çalışmamızda 2'si kadın 4'ü erkek toplam 6 (%0,3) olguda Robertsonian tipi translokasyon tespit edilmiştir. Tablo 4.10'da olguların karyotip sonuçları verilmiştir. Çalışmamızda Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı olan olgularda cinsiyetler arasında anlamlı bir fark tespit edilememiştir ( $P>0.05$ ) (Tablo 4.11). Robertsonian translokasyon tespit edilen olgularda 2 gebelik kaybı olan 2 çift, 3 gebelik kaybı olan ise 1 çift bulunmaktadır (Tablo 4.12).

Tablo 4.10 Robertsonian Translokasyon Saptanan Olguların Karyotipi

<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>
45,XX,rob(14;21)(q10;q10)	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)
45,XX,rob(14;21)(q10;q10)	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)
	45,XY,rob(13;14)(q10;q10)
	45,XY,rob(13;13)(q10;q10)

Tablo 4.11 Robertsonian Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam</b>	<b>p</b>
<b>Robertsonian</b>	2 %0,2	4 %0,4	6 %0,3	0,449
<b>Normal</b>	967 %99,8	965 %99,6	1932 %99,7	
<b>Toplam</b>	969 %100,0	969 %100,0	1938 %100,0	

Tablo 4.12 Robertsonian Translokasyon Saptanan Olgularda Gebelik Kaybı

<b>Gebelik kaybı sayısı</b>	<b>Çift sayısı</b>
<b>2</b>	2
<b>3</b>	1
<b>4</b>	-
<b>5 ve üstü</b>	-
<b>Toplam</b>	3

Çalışmamızda 2 kadın olguda marker kromozom tespit edilmiştir. Her iki olguya ait karyotip sonucu 47,XX,mar+ olarak tespit edilmiştir. Marker kromozomların ökromatin/heterokromatin içerikleri ile satelit değerlendirmesi için C bantlama ve NOR bantlama gerçekleştirilmiştir. Her iki olguda da heterokromatin içerikli oldukları ve satelit içerdikleri gözlenmiştir. En sık gözlenen kromozom 15 olması nedeniyle kromozom 15 sentromere spesifik FISH analizi yapılmış ancak hibridizasyon sinyali gözlenmemiştir. Diğer akrosentrik kromozomlara yönelik FISH problemleri ile de analiz edilmelerine rağmen marker kromozomların orijin tayini gerçekleştirilememiş, bu nedenle kromozom kuruluşları 47,XX,mar+ olarak belirlenerek olgulara genetik danışmaları verilmiştir.

Çalışmamızdaki diğer yapısal anomalilerden biri 12.kromozomda tespit edilen perisentrik inversiyon, diğeri ise 15. kromozomun uzun kolunda tespit edilen duplikasyon olarak tanımlanmıştır.

Olgulara ait karyotip sonuçları; İversiyon tespit edilen olgu için; 46,XY,inv(12)(p12;q15), derivatif 15.kromozom tespit edilen olgu için; 46,XX,der(15)(q12) olarak raporlandırılmıştır.

Çalışmamızda 54'ü kadın 59'u erkek toplamda 113 hastada polimorfik varyant tespit ettik. Polimorfik varyantlar arasında 9. kromozomun uzun

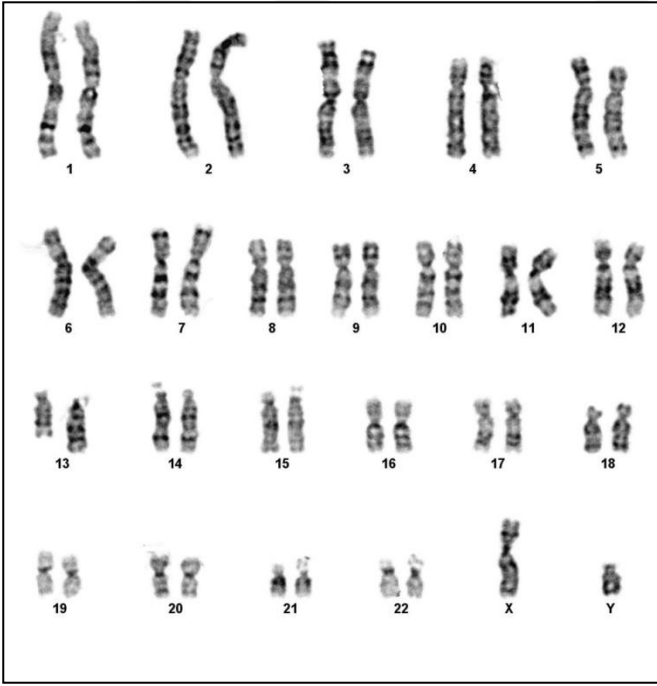
koluna ait heterokromatin artışı en sık olarak tespit edilmiştir. Tablo 4.13'te polimorfik varyantların cinsiyete göre sayıları verilmiştir.

Çalışmamızda 1'i kadın 1'i erkek iki hastada sayısal anomali saptanmıştır. Çalışmamızda tespit edilen hastalara ait karyotip sonuçlarını;

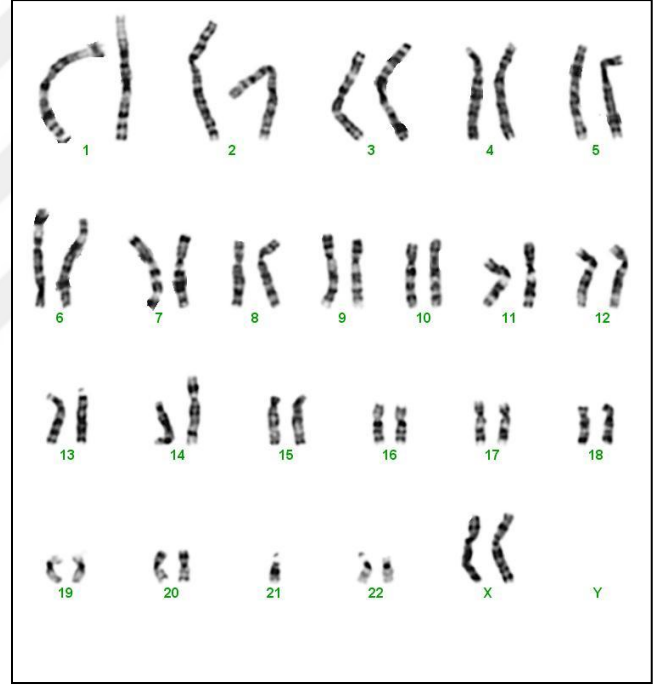
1. olgu için  $45,X[23]/46,X,del(X)(p22.1 \rightarrow pter)[27]$

2. olgu için  $47,XXY$  olarak raporlanmıştır.

Çalışmamızda tespit edilen bazı kromozomal anomalileri saptanan olguların karyotip görüntüleri Şekil 4.1, 4.2, 4.3 ve 4.4' te gösterilmiştir.



Şekil 4.1.  $46,XY,t(3;13)(p22;q31)$

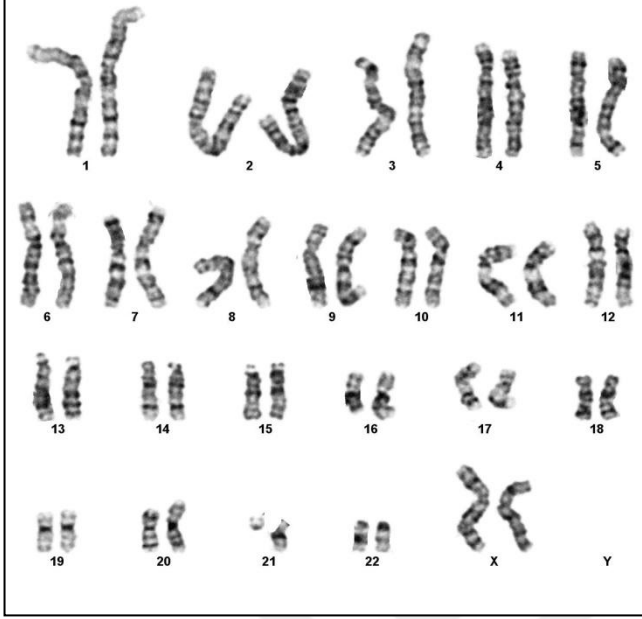


Şekil 4.2.  $45,XX,rob(14;21)(q10q10)$

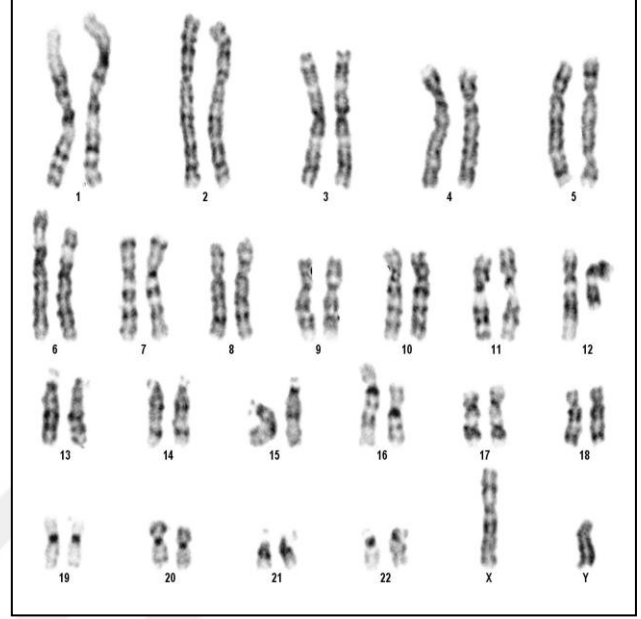
Tablo 4.13 Polimorfik Varyant Tespit Edilen Olgular

<b>Polimorfizm</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam</b>
<b>9qh+</b>	12	10	22
<b>İnv(9)</b>	7	8	15
<b>16qh+</b>	7	7	14
<b>13ps+</b>	3	3	6
<b>1qh+,16qh+</b>	0	1	1
<b>9qh+,13ps+</b>	1	0	1
<b>9qh+,9qh+,16qh+</b>	1	0	1
<b>13ps+,21ps+</b>	0	1	1
<b>14ps+</b>	4	1	5
<b>14pss</b>	0	2	2
<b>15ps+</b>	4	7	11
<b>21ps+</b>	3	3	6
<b>15ps+,21ps+</b>	1	0	1
<b>22ps+</b>	3	2	5
<b>Yqh+</b>	0	2	2
<b>21ps+,22ps+</b>	2	2	4
<b>1qh+</b>	2	3	5
<b>13ps-</b>	0	1	1
<b>9qh+,16qh+</b>	0	2	2
<b>1qh+,22ps+</b>	0	1	1
<b>İnv(9),21ps+</b>	0	1	1
<b>14ps+,15ps+</b>	0	1	1
<b>1qh+,9qh+</b>	2	0	2
<b>9qh+,21ps+</b>	0	1	1
<b>9qh+,14ps+</b>	1	0	1
<b>1qh+,9qh+,15ps+</b>	1	0	1
<b>Toplam</b>	<b>54</b>	<b>59</b>	<b>113</b>





Şekil 4.3. 46,XX,t(9;21)(p24.1;q21.1)



Şekil 4.4. 46,XY,t(12;16)(q21.3;q24)

## 4.2- Hastaların Moleküler Sitogenetik (FISH) Bulguları

Çalışmamızda periferik kandan tüm hastalar için kromozom analizi, bazı olgularda kromozomlar arasında gerçekleşen translokasyon bölgelerini ve mozaizm oranını belirlemek, inversiyon veya kromozomlarda saptanan yeniden düzenlemeler sonucu oluşabilecek delesyon veya duplikasyonları saptamak amacı ile moleküler sitogenetik analizler uygulanmıştır.

### 4.2.1. Moleküler sitogenetik analiz bulgularının değerlendirilmesi

TGK öyküsü olan 969 çifte sitogenetik ve bazı olgulara moleküler sitogenetik analizler yapılmış 1' i kadın 1' i erkek olmak üzere iki hastada sayısal kromozomal anomali saptanmıştır.

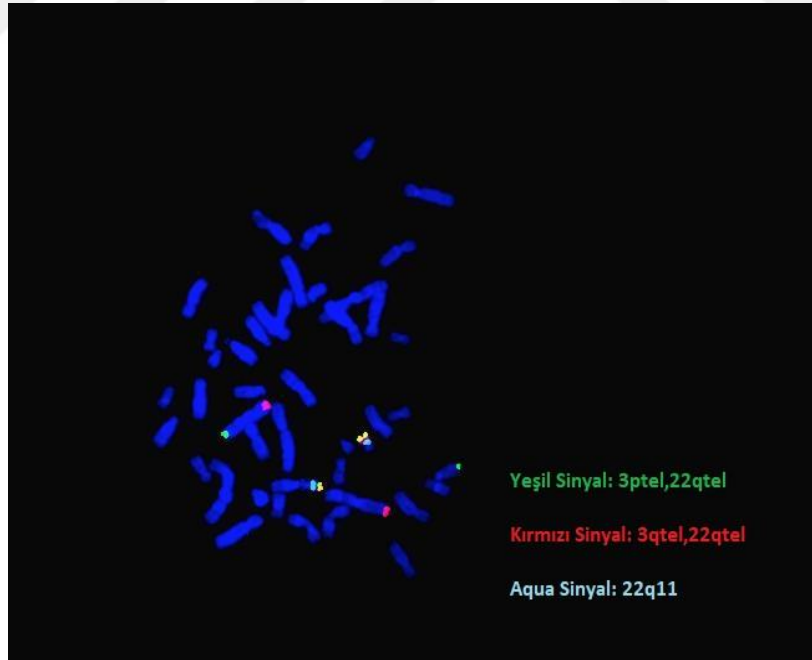
Sayısal anomali tespit edilen kadın olguda sitogenetik analiz sonucunda karyotipi  $mos45,X[23]/46,X,del(X)(p22.1 \rightarrow pter)[27]$  şeklinde raporlandırılmıştır. Olguya ait mozaizm oranını ve X kromozomundaki belirtilen bölgeye ait delesyonu doğrulamak için moleküler sitogenetik(FISH) analiz planlanmış olup lokus spesifik prob ve cepX probuyla (LSI STS (Xp22.3)/CEPX) yaptığımız analiz sonucunda hastada % 46 oranında monozomi X ve sayısal olarak normal gözlenen hücrelerinde ise X kromozomunun kısa kolunda p22.3 bölgesinde STS geni delesyonu saptanmıştır.

Resiprokal translokasyon taşıyıcılığı saptanan ve kırık bölgelerini klasik sitogenetikte belirleyemediğimiz olgulara uygun problarla moleküler sitogenetik analiz (FISH) uygulanmış ve kırık bölgesine uygun problarla resiprokal translokasyonu doğrulanmıştır.

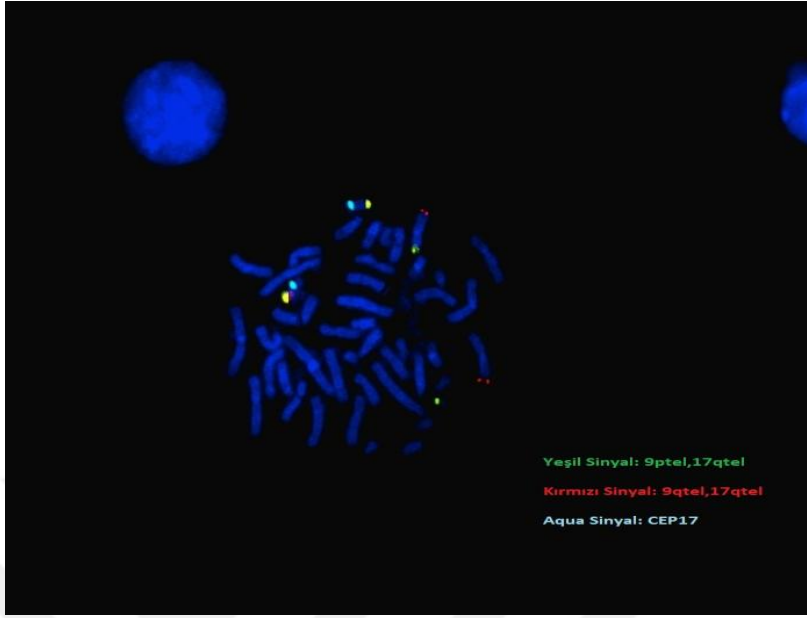
Delesyon, duplikasyon ve yeniden düzenlenme gibi diğer kromozomal anomalilerin tespit edildiği olgularda uygun problar kullanarak (lokus spesifik prob, sentromer prob, subtel probu, WCP, satellit probu vs.) ilgili bölgeler tanımlanmıştır.

Kromozomal anomali tespit ettiğimiz TGK öyküsü olan hastalarımıza bir sonraki gebelikler için prenatal tanı endikasyonu olduğunu ve abortusla sonuçlanan gebeliklerde abort materyalinden sitogenetik, moleküler sitogenetik ve/veya moleküler genetik analizler yapılması gerektiği bilgisi verilmiştir.

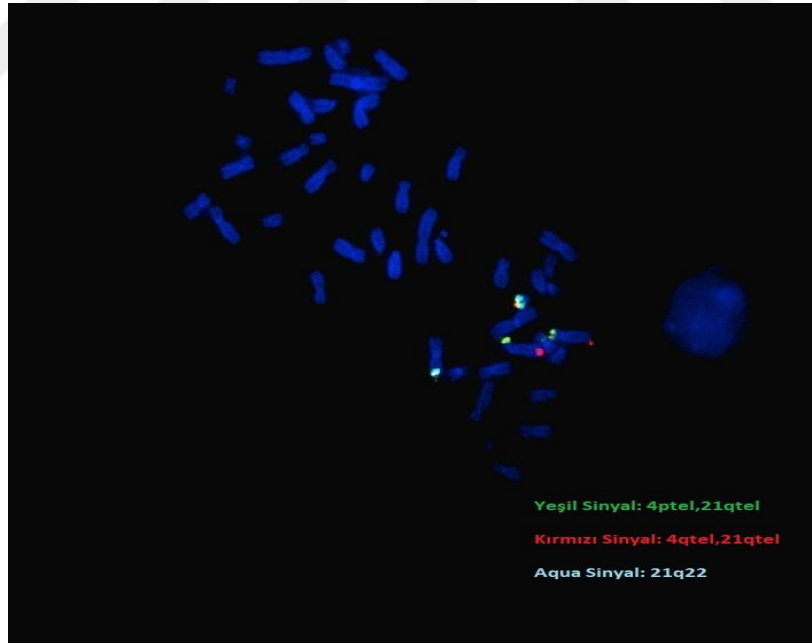
Çalışmamızda bazı anomalili hastalara ait FISH görüntüleri Şekil 4.5, Şekil 4.6 ve Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.5: 46,XY,t(3;13)(p22;q31)



Şekil 4.6:46,XX,t(9;21)(p24;q21)



Şekil 4.7: 46,XX,t(9;21)(p24;q21)

## 5- TARTIŞMA

### 5.1 Sitogenetik ve Moleküler Sitogenetik Yöntem ile Saptanan Anomalilerin Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması

Tekrarlayan gebelik kaybı, gebe kalmaya çalışan kadınların yaklaşık % 5'ini etkileyen yıkıcı bir üreme problemidir. Genetik faktörler, reproduktif kayıp ile yüksek oranda ilişkilidir (Sierra & Stephenson, 2006). Parental kromozom anomalileri TGK patogenezinde rol oynayan ana genetik nedenlerden biridir (Flynn, Yan, Saravelos, & Li, 2014; Pourjafari, Pour-Jafari, Farimani, Ghahramani, & Saleh, 2012; Sudhir, Kaur, Beri, & Kaur, 2016). Sitogenetik temelli araştırmalarda TGK'ında kromozom anomali prevalansı %2-8 arasında bildirilmiştir. Her ne kadar populasyonlar arasında TGK öyküsü olan çiftlerde gözlenen kromozom anomali frekansı değişkenlik gösterse de her toplumda genel populasyon frekansından (%0,3-0,4) daha yüksek olarak saptanmaktadır (Ghazaey et al., 2015). Çalışmamızda TGK öyküsü olan çiftlerde aberran karyotip sıklığı %2,4 olarak saptanmıştır ki bu oran literatür ile uyumludur. Tablo 5.1.'de çalışmamızda tespit ettiğimiz karyotip sonuçları, Tablo 5.2'de ise çalışma verilerinin literatür verileriyle karşılaştırılması gösterilmiştir.

Tablo 5.1 Karyotip Sonuçlarının Olgular Arasındaki Dağılımı

Parental Karyotip	Olgu Sayısı	%
<b>Normal karyotip</b>	1779	91,7
<b>Resiprokal translokasyon</b>	34	1,75
<b>Robertsonian translokasyon</b>	6	0,3
<b>İnversiyon</b>	1	0,05
<b>Kromozom varyantı</b>	113	5,8
<b>Sayısal anomali</b>	2	0,1
<b>Marker kromozom</b>	2	0,1
<b>Derivative kromozom</b>	1	0,05
<b>Toplam</b>	1938	100,0

Sheth ve arkadaşları tarafından Ocak 1994- Aralık 2012 yılları arasında TGK öyküsü olan çiftler; klinik, sitogenetik, moleküler sitogenetik, aCGH yöntemleri kullanılarak incelenmişlerdir. Yaptıkları analizler sonucunda 4859

olgu incelemişler ve % 1,9 oranında anormal kromozom kuruluşu saptamışlardır. Çalışmamızda tespit ettiğimiz TKG öyküsü olan çiftlerdeki kromozomal anomali oranı ile uyumlu bulunmuştur (Sheth et al., 2013).

Aynı şekilde Fan ve ark.nın 1948 hastadan oluşan çalışmalarında %3 oranında, Stephenson ve Sierra'nın 1893 olguluk çalışmalarında da %2,7 oranında anomali bildirilmiştir. Çalışmamızda saptanan oran ile uyumludur. (Fan et al., 2016)( Sierra & Stephenson, 2006).

Buna karşılık Zastavana vd, toplam 732 olguluk çalışmalarında %4.1 anormal karyotipli olgu rapor etmişlerdir. Bu araştırmada polimorfik varyantların da dahil edilmesi farklılığı açıklamaktadır (Zastavna et al., 2014).

Diğer taraftan Mierla ve Stonian, 1809 olgunun karyotip analizleri sonucunda 21 olguda %1,2 oranında kromozomal anomali tespit etmişlerdir (Mierla & Stonian,2012). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz yapısal anomali oranı ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Popülasyon farklılıkları ile birlikte metodolojik farklılıklar, analiz edilen kromozomların rezolüsyon ve bant özellikleri anomalilerin saptanmasında rol oynamaktadır.

Tablo 5.2. TKG Olgularında Saptanan Anomali Oranının Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılması

Araştırmacı	Toplam olgu	Kromozom anomali		p
		N	%	
<b>Sheth vd.</b>	4859	92	1,9	0,205
<b>Zastavana vd</b>	732	30	4,1	0,017
<b>Fan vd</b>	1948	58	3,0	0,244
<b>Stephenson &amp; S.Sierra</b>	1893	51	2,7	0,528
<b>Mierla &amp; Stonian</b>	1809	21	1,2	0,005
<b>Bizim çalışmamız</b>	1938	46	2,4	

### **5.1.1 Yapısal anomalilerin literatür bilgileri ile karşılaştırılması**

Çalışmamızda 1938 olgudan 44 hastada yapısal kromozom anomalisi tespit edilmiş olup 34 hastada resiprokal translokasyon, 6 hastada robertsonian translokasyon, 2 hastada marker kromozom ve 1 hastada 12.kromozomun perisentrik inversiyonu ile 1 hastada derivatif 15. Kromozom tespit edilmiştir. Literatür değerlendirmesinde ise benzer anomaliler rapor edilmiştir. Sheth ve ark. 84 yapısal anomalili kromozom kuruluşuna sahip hastaların 42 tanesinde resiprokal translokasyon, 30 olguda robertsonian translokasyon, 8 olguda marker kromozom, 3 olguda inversiyon, 1 olguda mikrolezyon tespit etmişlerdir (Sheth et al., 2013).

Zastavna ve ark, yapısal kromozom anomalisi saptanan toplam 26 olgunun 15'inde resiprokal translokasyon, 6'sında Robertsonian translokasyon, 2 olguda inversiyon, 2 olguda marker kromozom, 1 olguda insersiyon tespit etmişlerdir (Zastavna et al., 2014).

Fan ve ark.'nın inceledikleri 1948 hasta arasında toplam 58 olguda yapısal anomali saptamışlardır. Bunlardan 42'si resiprokal translokasyon, 11 tanesi robertsonian translokasyon ve 5 tanesi de inversiyon olarak bildirilmiştir (Fan et al., 2016).

Stephenson ve Sierra 28 olguda resiprokal translokasyon, 12 olguda Robertsonian tip translokasyon, 7 olguda inversiyon 2 olguda insersiyon, 1 olguda derivatif 15. kromozom ve 1 olguda ring kromozom tespit etmişlerdir. Yaptıkları analizler sonucunda kadın hastada tespit edilen ring kromozomunun akrosentrik kromozom 13 'ten köken aldığını tespit etmişler (Sierra & Stephenson, 2006).

Mierla ve Stonian 1809 olguda; 9 resiprokal ve 2 robertsonian tip translokasyon, 6 inversiyon olmak üzere toplam 17 olguda yapısal kromozom anomalisi bildirmişlerdir (Mierla & Stonian, 2013). Bizim çalışmamızda tespit ettiğimiz yapısal anomaliler ile Mierla ve Stonian 'nın yaptıkları çalışmada tespit edilen anomaliler anlamlı derecede farklı bulunmuştur. Çalışmamızda tespit ettiğimiz yapısal kromozom anomalisi oranı daha fazla çıkmıştır. Toplam çalışılan hasta sayıları birbirine yakın olmasına rağmen bizim çalışmamızda daha fazla oranda yapısal anomali tespit edilmiştir (Mierla & Stoian, 2012). Literatürler ve çalışma verilerimiz değerlendirildiğinde yapısal anomaliler arasında sıklıklarına göre sıralamanın resiprokal ve Robertsonian translokasyonlar, inversiyon olarak gözleendiği, bazı gruplarda marker kromozom saptandığı gözlenmiştir. TGK'nda yapısal kromozom anomalilerine ait diğer çalışma verileri ile çalışmamız verileri Tablo 5.3' te özetlenmiştir.

Tablo 5.3. Saptanan Yapısal Anomali Oranlarının Diğer Çalışmalarla Karşılaştırılması

Çalışma	Resip. Translok	Roberts. Translok.	Marker Krom.	Der. Krom.	İnv.	İns.	Ring krom.	Toplam
Sheth vd (N=4859)	42	30	8	1 der(20)	3	-	-	84
Genel toplamda %	%50,0	%35,71	%9,52	%1,19	%3,57			%100,0
	0.86	0.62	0.17	0.02	0.06			1.73
Zastavna vd (N=732)	15	6	2	-	2	1	-	26
Genel toplamda %	%57,66	%23,07	%7,69		%7,69	%3,84		%100,0
	2.05	0.82	0.27		0.27	0.14		3.55
Fan vd (N=1948)	42	11	-	-	5	-	-	58
Genel toplamda %	%72,4	%18,99			%8,62			%100,0
	2.16	0.57			0.26			2.98
Stephenson & Sierra (N=1893)	28	12	-	1(der15)	7	2	1 r(13)	51
Genel toplamda %	%54,9	%23,52		%1,69	%13,72	%3,92	%1,96	%100,0
	1.48	0.64		0.05	0.37	0.11	0.05	2.69
Mierla & Stonian (N=1809)	9	2	-	-	6	-	-	17
Genel toplamda %	%52,9	%11,76			%35,29			%100,0
	0.50	0.11			0.33			0.94
Çalışmamız (N=1938)	34	6	2	1 (der15)	1(inv 12)	-	-	44
Genel toplamda %	%77,27	%13,63	%4,54	%2,27	%2,27			%100,0
	1.75	0.31	0.10	0.05	0.05			2.27
<b>Toplam</b>	<b>170</b>	<b>67</b>	<b>12</b>	<b>3</b>	<b>24</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>280</b>

Çoğu çalışmada, TGK öyküsü olan çiftlerde dengeli kromozom aberasyonu taşıyan kadınların erkeklere göre anlamlı düzeyde fazla olduğu bildirilmiştir (Fan et al., 2016; Ghazaey et al., 2015; Kochhar & Ghosh, 2013). Kromozom anomali frekansı TGK olan kadınlarda %7.3, erkeklerde ise %2.1 olarak bildirilmiştir (Gonçalves et al., 2014). Bilindiği üzere kadınlarda her ay bir ovum matur hale gelirken erkeklerde her ejakulatta milyonlarca sperm serbest kalmaktadır. Bu, dengesiz gametlere karşı bir pre-zigotik seleksiyonla sonuçlanabilir (Kochhar & Ghosh, 2013). Ayrıca otozomal resiprokal translokasyonlar gibi kromozom aberasyonlarını taşıyan erkeklerde çok şiddetli mayotik düzensizlikler ve buna bağlı olarak spermatogenik arrest oluşabilmekte, buna karşılık oogenez genellikle korunmakta ve dengesiz kromozom anomaliler daha yüksek sıklıkta oluşabilmektedir. Ayrıca, erkek taşıyıcılarda yapısal anomaliler oligozoospermi veya azospermi nedenli infertiliteye de neden olmaktadır.

Çalışmamızda yapısal anomali taşıyıcısı kadın/erkek oranı 1.1/1 olarak saptanmıştır ki bu oran pek çok çalışma verisi ile de uyumludur (Tablo 5.4) (Elghezal, Hidar, Mougou, Khairi, & Saâd, 2007; Ghazaey et al., 2015). Diğer taraftan kromozom yeniden düzenlenmesi önemli bir genin yer durumu etkisine bağlı olarak işlevinin bozulmasına veya kırık noktalarında lokalize olan genlerin işlevlerinin değişmesine, bu genlerin de spermatogenezde görevlerini yerine getirememelerine, spermatogenezin bozulmasına neden

olabilir (Harton & Tempest, 2012). Sonuçta TKG'lerinde bu özellikteki erkek taşıyıcılar yer almamaktadırlar.

Tablo 5.4.Yapısal Anomali Tespit Edilen Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

Anomali	Kadın	Erkek	Toplam	p
<b>Resiprokal translokasyon</b>	19 %79,2	15 %75,0	34 %77,3	0,270
<b>Robertsonian</b>	2 %8,3	4 %20,0	6 %13,6	
<b>Marker</b>	2 %8,3	0 %0,0	2 %4,5	
<b>Derivatif</b>	1 %4,2	0 %0,0	1 %2,3	
<b>İnversiyon</b>	0 %0,0	1 %5,0	1 %2,3	
<b>Toplam</b>	24 %100,0	20 %100,0	44 %100,0	

#### 5.1.1.1 Resiprokal translokasyon taşıyıcılığı tespit edilen olguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması

Resiprokal translokasyonlar en sık gözlenen kromozom aberasyonlarından biridir ve genel popülasyonda görülme sıklığı 1/600 dolaylarında iken TKG olgularında %5 dolaylarında gözlenir ki maternal veya paternal aberasyon taşıyıcılığının özellikle ilk trimester fetal kayıpların önemli bir nedeni olduğu bilinmektedir (Alaraji, 2014; Sheth et al., 2013) .

Resiprokal translokasyon taşıyıcılığı TKG öyküsü olan çiftlerde diğer kromozomal anomalilere göre daha sık gözlenmektedir. Dengeli resiprokal translokasyonlarda parça kayıp veya kazanımı olmadığı için taşıyıcı bireyin fenotipi normal olmaktadır. Fakat bu bireyin bir sonraki kuşaklarında delesyonlu ve ya duplikasyonlu kromozomlar olabileceği için yüksek risk artışı vardır (Kaiser & Branch, 2016). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı olgular için her zaman mayotik bölünme hatası riski söz konusudur. Birinci mayotik bölünme sırasında transloke kromozomların yanlış eşleşmesi veya 2:2 (komşu-1 veya komşu-2 segregasyonu) ya da 3:1 segregasyona bağlı olarak dengesiz gamet oluşturma riski söz konusudur ve transloke kromozomların parsiyel anöploidileri ile sonuçlanmaktadır (Pourjafari et al., 2012). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyan çiftlerin TKG olasılığı %50 ve anormal genetik yapıya sahip çocuğa sahip olma riski de %20 dolaylarındadır



(De Krom et al., 2014). Dengeli, dengesiz ve normal gamet oluşumu kırık noktalarına ve translokasyon kromozomlarına bağlıdır.

Çalışmamızda, resiprokal translokasyon en sık gözlenen anomalidir ve prevalansı tüm olgular arasında %1.75 (Tablo5.1), yapısal anomaliler arasında ise %77.3 (Tablo 5.3) olarak saptanmıştır. Genel TKG öyküsü olan olgular arasında saptadığımız prevalans (%1.75) literatür ile uyumludur. Ancak anomali saptanan olgular arasında değerlendirdiğimiz zaman bu oran literatürde bildirilen çalışmalara göre daha yüksektir. Kuşkusuz popülasyonlar arasındaki farklılıkların yanısıra çalışmaya dahil edilen olguların seçilme kriterleri, sitogenetik analizlerdeki bant seviyesi gibi metodolojik farklılıklar belirlenen oranları etkileyen etkenlerden bazılarıdır. Tablo 5.5'de çalışmamızda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerin cinsiyetlerine göre dağılımları diğer çalışma verileri ile birlikte karşılaştırılmıştır.

Sheth ve ark; yapısal anomali saptanan bireylerden, 28'inin resiprokal translokasyon taşıyıcısı kadın olduğunu, 14'ünün de resiprokal translokasyon taşıyıcısı erkek birey olduğunu göstermişlerdir (Sheth et al., 2013). Çalışmamız sonucunda gözlenen sıklıklar, Sheth ve ark.'nın yaptıkları çalışmayla uyumlu bulunmuştur. Aynı şekilde, Zastavna ve ark.'nın çalışmasında yapısal anomaliler arasında %57,66, genel olgu sayısı içerisinde ise %2.05 oranında resiprokal translokasyon rapor etmişlerdir. Bunların 8 tanesi kadın, 7 tanesi de erkekte gözlenmiştir (Zastavna et al., 2014). Çalışmamızda tespit edilen resiprokal translokasyon taşıyıcısı olguların oranı Zastavna ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumlu bulunmuştur (Tablo5.5). Son yıllarda bildirilen bir diğer raporda da çalışma oranlarımızla uyumlu olarak anomaliler arasında %72,4, genel olgular içerisinde ise % 2.16 orında resiprokal translokasyon taşıyıcısı bildirilirken bunlardan 27'si kadın, 15'i erkek taşıyıcıdır (Fan et al., 2016). Bölgemiz sıklıkları ile Fan ve ark.'nın bildirdikleri sıklıklar anlamlı derecede uyumlu bulunmuştur (Tablo5.5). Mierla ve Stoian; 2013 yılında yaptıkları çalışmada yapısal anomali saptanan bireylerden, 7 resiprokal translokasyon taşıyıcısı kadın olduğunu, 2 resiprokal translokasyon taşıyıcısı erkek birey olduğunu bildirmişlerdir (Mierla & Stoian, 2013). Genel anomali oranı ile resiprokal translokasyon oranının en düşük gözlendiği çalışmadır. Anomali sıklığı açısından çalışmamız oranları ile farklılık göstermekle birlikte anomalilerin cinsiyetlere göre dağılımında farklılık bulunmamaktadır.

Çalışmamızda aileler; TKG sayıları, 2,3,4 ile 5 ve üstü abortusa sahip çiftler olarak gruplandırılmıştır. Düşük sayısına göre toplam çiftler arasındaki anomalili karyotipe sahip olanları oranladığımız zaman, artan düşük sayısı ile anomali saptama sıklığının da arttığı belirlenmiştir ki bu literatür ile uyumlu olan bir veridir (Duz, 2016; Fan, 2016).

Tablo 5.5 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımının Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması

Araştırmacı	Kadın	Erkek	p
Sheth ve ark	28 %66,7	14 %33,3	0,336
Zastavna ve ark	8 %53,3	7 %46,7	0,869
Fan ve ark	27 %64,3	15 %35,7	0,456
Stephenson & Sierra	15 %53,6	13 %46,4	0,856
Mierla & Stonian	7 %77,8	2 %22,2	0,281
Bizim çalışmamız	19 %55,8	15 %44,2	

TGK'nın tüm gebelikler arasındaki insidansı % 0.05-1.0 kadarıdır. Bu değer farklılıkları sadece popülasyona, olgu seçim kriterlerine değil aynı zamanda olgunun yaşına ve paritesine de bağlıdır. 20 yaşında % 4 iken 35 yaş sonrası risk % 16'lara çıkmaktadır. Çalışmamızda genel olarak kadın ve erkek taşıyıcılarının yaşları karşılaştırıldığında resiprokal translokasyon taşıyıcılarının yaşları arasında istatistiksel fark dikkati çekmemektedir, ancak bu farkın etkisi değerlendirilememiştir. Resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan olguların cinsiyetlere göre yaş dağılımı Tablo 5.6 'da gösterilmiştir. Bu olgularda ortalama yaş 29,7; kadınlarda 27,8; erkeklerde 32,2 olarak tespit edilmiştir.

Tablo 5.6 Resiprokal Translokasyon Taşıyıcısı Olan Olguların Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalaması

Cinsiyet	Olgu sayısı	Yaş ort	Min yaş	Max yaş	p
Kadın	19	27,8	20	37	0,043
Erkek	15	32,2	26	43	
Toplam	34	29,7	20	43	

### 5.1.1.2 Robertsonian translokasyon taşıyıcılığı tespit edilen olguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması

Robertsonian translokasyonlar akrosentrik kromozomlar arasında olan translokasyon çeşididir. Genel popülasyondaki sıklığı %0,1 iken TKG bireyleri arasındaki görülme oranı %1,1 dolaylarındadır. Robertsonian translokasyonlar arasında en sık %75 sıklık ile rob(13;14) translokasyonudur (Keymolen et al., 2009) . Çalışmamızda 2'si kadın ve 4'ü erkek toplam 6 olguda Robertsonian translokasyonu saptanmıştır. Bu anomalinin tüm olgular arasında prevalansı %0,3 (Tablo 5.1), anomaliler içerisindeki oranı ise %13.04 (Tablo 5.3) olarak saptanmıştır ki bu oranlar TKG olgularındaki görülme oranına göre daha düşüktür. Her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkeklerde robertsonian translokasyonu daha sık olarak saptanmıştır ki bu literatür verileri ile uyumludur (Tablo 5.7).

Tekrarlayan gebelik kayıplarındaki kromozom anomalilerinin son yıllarda yapılan çalışmalarla karşılaştırıldığında, Tablo 5.7'de görüldüğü gibi Robertsonian translokasyonun hem anomaliler içerisindeki hem de genel olgular arasındaki görülme sıklıkları açısından uyumludur.

Tablo 5.7 Robertsonian Translokasyon Taşıyıcısı Olguların Cinsiyete Göre Dağılımının Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması

Araştırmacı	Kadın	Erkek	p
Sheth ve ark	16 %53,3	14 %46,7	0,658
Zastavna ve ark	3 %50,0	3 %50,0	1,000
Fan ve ark	8 %72,7	3 %27,3	0,162
Stephenson & Sierre	9 %75,0	3 %25,0	0.141
Bizim çalışmamız	2 %33,3	4 %66,7	0,281

### 5.1.1.3 Polimorfik varyant tespit edilen olguların literatür bilgileri ile karşılaştırılması

Tablo 5.8 `da polimorfik varyantların cinsiyete göre dağılımının literatür bilgileri ile karşılaştırılması gösterilmiştir. Sheth ve ark; 4859 olgunun 59'u kadın, 19'u erkek olmak üzere toplamda 78 olguda polimorfik varyant tespit etmişlerdir (Sheth et al., 2013). Mierla ve Stoian; yaptıkları çalışmada 969 erkek olgunun 72'sinde, 840 kadın olgunun ise 50'sinde polimorfik varyant tespit etmişlerdir (Mierla & Stoian, 2012).

Çalışmamızda 1938 olgudan 54 'ü kadın, 59' u erkek toplam 113 hastada polimorfik varyant tespit edilmiştir. Çalışmamızda tespit edilen polimorfik varyantlar, Mierla ve Stoian 'ın polimorfik varyant verileri ile benzerlik gösterirken Sheth ve ark.'nın yaptıkları çalışmayla uyumlu bulunmamıştır. Ayrıca, Sheth ve ark.'nın erkeklerde kadınlara göre anlamlı oranda düşük polimorfik varyant bildirmeleri de ilginçtir. Tespit edilen polimorfik varyantların cinsiyetlere göre sayıları arasındaki farklılıktan dolayı uyumlu olmadığını düşünmekteyiz.

Tablo 5.8 Polimorfik Varyantların Cinsiyete Göre Dağılımının Literatür Bilgileri ile Karşılaştırılması

Araştırmacı	Kadın	Erkek	p
<b>Sheth ve ark</b>	59 %75,6	19 %24,4	0,000
<b>Mierla ve Stoian</b>	50 %41,0	72 %59,0	0,294
<b>Bizim çalışmamız</b>	54 %47,7	59 %52,3	

#### 5.1.1.4 Diğer kromozomal anomalilerin literatür bilgileri ile karşılaştırılması

Sayısal kromozom anomalilerinin, TGK öyküsü olan çiftlerde nadir gözleendiği bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır. Çalışmamızda 2 sayısal anomali saptanmıştır ki bir olguda beraberinde Xp'ye ait yapısal bir anomali de mevcuttur. Bu anomaliler daha çok seks kromozom anomalileri şeklindedirler ve düşük sıklıkta (% 0,15) gözlenirler. Çalışmamızda da sadece iki olguda gözlenmiştir. Çalışmamızda tespit edilen hastalara ait karyotip sonuçları;

1. olgu mos45,X[23]/46,X,del(X)(p22.1 → pter)[27]
2. olgu 47,XY olarak raporlanmıştır.

Birinci olguya ait mozaisizm oranını ve X kromozomundaki belirtilen bölgeye ait delesyonu doğrulamak için moleküler sitogenetik(FISH) analiz planlanmış ve (LSI STS (Xp22.3)/CEPX) probu kullanarak yapılan çalışma sonucunda hastada % 58 oranında monozomi X ve normal olarak gözlenen

hücrelerinde X kromozomunun kısa kolunda p22.3 bölgesinde STS geni delesyonu saptanmıştır. İkinci olgumuzdan alınan periferik kandan elde edilen tüm metafaz plaklarında 47,XY ile uyumlu karyotip tespit edilmiştir.

Zastavna ve ark 'nın yaptığı çalışmada 3'ü kadın 1'i erkek toplamda 4 hastada sayısal anomali tespit etmişlerdir. Yaptıkları analizler sonucunda bir erkek olguda 45,X[3]/46,XY[30] uyumlu kromozom kuruluşu bildirilirken 1 kadın olguda 47,XXX;1 kadın olguda 47,XXX[3]/46,XX[27], 1 kadın olguda 47,XXX[1]/46,del(X)[2]/46,XX[27] uyumlu kromozom kuruluşu tespit etmişlerdir. Sayısal anomalilerin yapısal anomaliye göre TGK öyküsü olan çiftlerde görülme sıklığının daha az görüldüğü sonucuna ulaşmışlardır (Zastavna et al., 2014)(Shahine & Lathi, 2015).

Perisentrik inversiyonlar da TGK ile ilişkili anomalilerdir. Perisentrik inversiyon taşıyıcısı bireylerde mayoz bölünme sırasında meydana gelen crossing over sonucunda delesyonlu ve duplikasyonlu gametler oluşabileceğinden dolayı söz konusu gebelikler düşük ile sonuçlanabilir (Fan et al., 2016). Parasentrik inversiyon taşıyıcısı bireylerde mayoz bölünme sırasında meydana gelen crossing over sonucu asentrik ve disentrik fragmentler oluşabilir ve bunun sonucunda delesyonlu gametler üretilmesiyle taşıyıcı bireyde TGK gözlenme olasılığı artmaktadır (Kohn, Kohn, Darilek, Ramasamy, & Lipshultz, 2016). Çalışmamızda üç fetal kayıp öyküsü olan bir olguda 12. kromozom perisentrik inversiyonu (46,XY,inv(12)(p12;q15)) saptanmıştır.

Fan ve ark'nın yaptıkları çalışmada 3'ü kadın 2'si erkek toplam 5 olguda inversiyon tespit etmişlerdir. Bu inversiyonlar 3. 6. 7. 10. ve 11. kromozomlarda görülen inversiyonlardır (Fan, 2016).

Yaptığımız çalışmada 2 kadın olguda orjini bilinmeyen marker kromozomu tespit edilmiştir. Olgularımızın incelenen tüm metafazlarında marker kromozom bulunmuştur. Yaptığımız C bant ve NOR bantlamada marker kromozomlarına ait sentromer bölgesinde ve satellit bölgelerinde pozitif sonuç almamıza rağmen FISH analizlerinde bu olgulara ait marker kromozomlarının orjini belirlenememiştir. Sheth ve ark'nın yaptıkları çalışmada 6 kadın ve 2 erkekte marker kromozomu tespit etmişlerdir (Tablo 5.9). Bir kadın olguda marker kromozomunun 3.kromozomdan; 1 kadın olguda 14.kromozomdan ve 1 kadın olguda da 5.kromozomdan orijinlendiğini tespit etmişlerdir. İki kadın olguda marker kromozomu mozaik olarak gözlemişlerdir. Bir kadın olguda marker kromozomun orijini tespit edilememiştir. Bir erkek olguda mozaik olarak görülmüş diğer olguda ise marker kromozomunun 15.kromozomundan orijinlendiğini tespit etmişlerdir (Sheth et al., 2013).

Marker kromozomların genellikle akrosentrik kromozomlardan köken aldığı bilinmektedir. Disentrik veya asentrik marker kromozom yapıları bazı TKG vakalarında bildirilmiştir. Marker kromozomun sentromer sayısı, satellit yapısı veya daha da önemlisi ökromatin, heterokromatin içeriği marker kromozomu taşıyıcı bireyin sonraki kuşakları için yüksek riskler oluşturabilmektedir (Thomas Liehr, 2012; T Liehr et al., 2004).

Tablo 5.9. Marker Kromozomlu Olguların Cinsiyete Göre Dağılımı

<b>Araştırmacı</b>	<b>Kadın</b>	<b>Erkek</b>	<b>Toplam</b>
<b>Sheth vd.</b>	6	2	8
<b>Zastavna vd.</b>	0	2	2
<b>Bizim çalışmamız</b>	2	0	2

Sonuç olarak, Anabilim dalımızda değerlendirdiğimiz TKG öyküsü pozitif olan çiftlerde saptadığımız anomali prevalansı ve tipleri genel olarak literatür ile uyumlu bulunmuştur.

## 6- SONUÇ VE ÖNERİLER

Retrospektif olarak planladığımız çalışmamız tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü olan çiftlerde sitogenetik ve moleküler sitogenetik analizlerin değerlendirilmesi amacıyla Ocak 2008 ve Aralık 2016 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalında gerçekleştirilmiştir. İki ya da daha fazla tekrarlayan düşük hikayesi ile çift olarak Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Tıbbi Genetik kliniğine başvuran ve/veya yönlendirilen 969 çift (toplam 1938 olgu) klinik, sitogenetik ve moleküler sitogenetik olarak değerlendirilmiştir.

Rutin uygulamalarda analiz öncesi verilen genetik danışmada hasta onam formunu imzalayan ve verilerinin bilimsel amaçlı kullanımına izin veren çiftlerin verileri değerlendirilmiştir. Kliniğimize yönlendirilen hastalardan alınan periferik kan örneklerinde konvansiyonel sitogenetik analizler gerçekleştirilmiştir. Yapısal/sayısal anomali saptanan çiftlerde gerektiğinde moleküler sitogenetik analizler gerçekleştirilmiş ve anomali tipleri belirlenerek sonuçlar raporlandırılmıştır.

Sitogenetik analiz sonucunda örneklerin 1779 'unda (%91,7) normal kromozom kuruluşu, 46'sında (%2,3) anormal kromozom kuruluşu ve 113'ünde (%5,8) polimorfizm saptanmıştır.

Anomali saptanan olgulara ilgili genetik danışma verilmiştir. Elde edilen tüm sonuçlar hasta klinik özellikleri ve pedigri verileri ile birlikte değerlendirilmiştir.

Tekrarlayan gebelik kayıpları olan olguların değerlendirme sürecine öncelikle ayrıntılı hikaye, fizik muayene ile başlanmalıdır. Tüm gebelik kayıplarının hangi dönemde (pre-embriyonik, embriyonik) olduğu, düşük öncesi fetal kalp atımının görülüp görülmediği ve abortus şekli ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir.

Erken dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında; yapılan geniş serili çalışmalarda en sık nedenin genetik anormallikler olduğu ve bu olguların taranmasında öncelikle hem parental kromozom analizi hem de fetal ürünlerden direkt kromozom analizi yapılması önerilmektedir.

Geç dönem tekrarlayan gebelik kayıplarında ise özellikle anatomik sebepler, immünolojik nedenler daha olasıdır. Bu olgularda immünolojik patolojilerin taranmasında tarama endikasyonları net olarak belirtilmemişse de secilmiş olgularda (özellikle 8 haftanın üzerinde veya tespit edilmiş fetal kalp aktivitesi sonrası nedeni açıklanamayan TGK'lı olgular ve tromboz veya

plasental yetmezliğe bağılı olabilecek gebelik komplikasyon öyküsü olanlarda) otoimmünitenin değerlendirilmesi için antikardiyolipin antikor, lupus antikoagölünü, trombofili değerlendirilmesi için faktor V Leiden mutasyonu, aktive protein C rezistansı, protein S düzeyi ve protrombin gen mutasyonu taraması yapılması önerilmektedir.

Pedigri analizlerinde özellikle 5 ve üzeri abortusları, anomalili fetus öyküsü olan olgulara parental kromozom analizi önerilmektedir. Bu olgularda yapılan parental kromozom analizleri sonucunda herhangi bir anomali saptanmaması durumunda ise ileri moleküler sitogenetik yöntemler (FISH/aCGH) kullanılarak olgularda ek incelemeler yapılması TGK için risk faktörlerinin belirlenmesinde etkili olacaktır. Bunun yanı sıra molar gebelik için risk faktörü olarak tanımlanan nükleotid değişimler için maternal analizler planlanabilir.

Çalışmamız bölgemizdeki tekrarlayan gebelik kayıplarının insidansının saptanması açısından önemli olup, ebeveynlere yapılan analizler sonucu genetik etiyolojinin belirlenmesinin çiftlerin sonraki gebeliklerinin prognozu açısından yol gösterici olacağı düşünülmektedir.



## KAYNAKLAR DİZİNİ

- Alaraji, S. M. H. (2014). Chromosomal abnormalities associated with recurrent spontaneous abortions in Iraqi women. *Med. J. Babylon*, 7(2).
- Arredondo, F., & Noble, L. S. (2006). *Endocrinology of recurrent pregnancy loss*. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
- Battaglia, A., & Guerrini, R. (2005). Chromosomal disorders associated with epilepsy. *Epileptic Disorders*, 7(3), 181-192.
- Benzacken, B., Carbillon, L., Dupont, C., Siffroi, J., Monier-Gavelle, F., Bucourt, M., . . . Wolf, J. (2002). Lack of submicroscopic rearrangements involving telomeres in reproductive failures. *Human Reproduction*, 17(5), 1154-1157.
- Bruno, D. L., Burgess, T., Ren, H., Nouri, S., Pertile, M. D., Francis, D. I., . . . Andy Choo, K. (2006). High-throughput analysis of chromosome abnormality in spontaneous miscarriage using an MLPA subtelomere assay with an ancillary FISH test for polyploidy. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 140(24), 2786-2793.
- Capalbo, A., Hoffmann, E. R., Cimadomo, D., Maria Ubaldi, F., & Rienzi, L. (2017). Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Human reproduction update*, 23(6), 706-722.
- Carp, H., Toder, V., Orgad, S., Aviram, A., Mashiach, S., & Barkai, G. (2000). Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 70, D44.
- Cervera, R. (2017). Antiphospholipid syndrome. *Thrombosis Research*, 151, S43-S47.
- De Krom, G., Arens, Y., Coonen, E., Van Ravenswaaij-Arts, C., Meijer-Hoogeveen, M., Evers, J., . . . De Die-Smulders, C. (2014). Recurrent miscarriage in translocation carriers: no differences in clinical characteristics between couples who accept and couples who decline PGD. *Human Reproduction*, 30(2), 484-489.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Dejmek, J., Vojtaššák, J., & Malova, J. (1992). Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from south Slovakia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 46(2-3), 129-136.
- Deniz, R., Baykuş, Y., & Kavak, E. Ç. Tekrarlayan Erken Gebelik Kayıplarına Yaklaşım.
- Durak, B. (2005). Hematolojide FISH. *Moleküler Hematoloji ve Sitogenetik Alt Komitesi Temel Moleküler Hematoloji Kurs Kitapçığı. Taksim International Otel*, 12-13.
- Duz, S. A. (2016). Recurrent Pregnancy Loss [Tekrarlayan Gebelik Kayıpları]. *Medicine Science| International Medical Journal*, 5(2), 606-622.
- Elghezal, H., Hidar, S., Mougou, S., Khairi, H., & Saâd, A. (2007). Prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent miscarriage. *Fertility and sterility*, 88(3), 721-723.
- Fan, H., Zhang, M., Zhan, P., Yang, X., Tian, W., & Li, R. (2016). Structural chromosomal abnormalities in couples in cases of recurrent spontaneous abortions in Jilin Province, China. *Genet Mol Res*, 22, 15.
- Flynn, H., Yan, J., Saravelos, S. H., & Li, T. C. (2014). Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 40(1), 109-116.
- Ford, H. B., & Schust, D. J. (2009). Recurrent pregnancy loss: etiology, diagnosis, and therapy. *Reviews in obstetrics and gynecology*, 2(2), 76.
- Gardner, R. M., Sutherland, G. R., & Shaffer, L. G. (2011). *Chromosome abnormalities and genetic counseling*: OUP USA.
- Ghazaey, S., Keify, F., Mirzaei, F., Maleki, M., Tootian, S., Ahadian, M., & Abbaszadegan, M. R. (2015). Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern iran. *International journal of fertility & sterility*, 9(1), 47.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Gonçalves, R. O., Santos, W. V. B., Sarno, M., Cerqueira, B. A. V., Gonçalves, M. S., & Costa, O. L. N. (2014). Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 36(3), 113-117.
- Guo, T., Qin, Y., Gao, X., Chen, H., Li, G., Ma, J., & Chen, Z. J. (2012). The role of male chromosomal polymorphism played in spermatogenesis and the outcome of IVF/ICSI-ET treatment. *International journal of andrology*, 35(6), 802-809.
- Harper, P. S. (2006). The discovery of the human chromosome number in Lund, 1955–1956. *Human genetics*, 119(1-2), 226-232.
- Harton, G. L., & Tempest, H. G. (2012). Chromosomal disorders and male infertility. *Asian journal of andrology*, 14(1), 32.
- Huchon, C., Deffieux, X., Beucher, G., Capmas, P., Carcopino, X., Costedoat-Chalumeau, N., . . . Lavoue, V. (2016). Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. In: Elsevier.
- Kaiser, J., & Branch, D. W. (2016). Recurrent pregnancy loss: Generally accepted causes and their management. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(3), 464-473.
- Keymolen, K., Staessen, C., Verpoest, W., Michiels, A., Bonduelle, M., Haentjens, P., . . . Liebaers, I. (2009). A proposal for reproductive counselling in carriers of Robertsonian translocations: 10 years of experience with preimplantation genetic diagnosis. *Human Reproduction*, 24(9), 2365-2371.
- Kochhar, P. K., & Ghosh, P. (2013). Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 39(1), 113-120.
- Kohn, T. P., Kohn, J. R., Darilek, S., Ramasamy, R., & Lipshultz, L. (2016). Genetic counseling for men with recurrent pregnancy loss or recurrent implantation failure due to abnormal sperm chromosomal aneuploidy. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 33(5), 571-576.
- Liehr, T. (2012). Introduction. In *Small Supernumerary Marker Chromosomes (sSMC)* (pp. 1-15): Springer.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Liehr, T., Claussen, U., & Starke, H. (2004). Small supernumerary marker chromosomes (sSMC) in humans. *Cytogenetic and genome research*, 107(1-2), 55-67.
- Mierla, D., & Stoian, V. (2012). Chromosomal polymorphisms involved in reproductive failure in the romanian population. *Balkan Journal of Medical Genetics*, 15(2), 23-28.
- Monfort, S., Orellana, C., Oltra, S., RosellÓ, M., Guitart, M., & Martínez, F. (2006). Evaluation of MLPA for the detection of cryptic subtelomeric rearrangements. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 147(6), 295-300.
- Nussbaum, R. L., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2015). *Thompson & Thompson Genetics in Medicine E-Book*: Elsevier Health Sciences.
- Page, J. M., & Silver, R. M. (2016). Genetic Causes of Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(3), 498-508.
- Pourjafari, B., Pour-Jafari, H., Farimani, M., Ghahramani, S., & Saleh, E. K. (2012). Genetic counseling in carriers of reciprocal translocations involving two autosomes. *Indian journal of human genetics*, 18(2), 250.
- Pritchard, A. M., Hendrix, P. W., & Paidas, M. J. (2016). Hereditary Thrombophilia and Recurrent Pregnancy Loss. *Clinical obstetrics and gynecology*, 59(3), 487-497.
- Rasch, V. (2003). Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 82(2), 182-188.
- Reddy, U. M., Page, G. P., Saade, G. R., Silver, R. M., Thorsten, V. R., Parker, C. B., . . . Heim-Hall, J. (2012). Karyotype versus microarray testing for genetic abnormalities after stillbirth. *New England Journal of Medicine*, 367(23), 2185-2193.
- Rey, E., Kahn, S. R., David, M., & Shrier, I. (2003). Thrombophilic disorders and fetal loss: a meta-analysis. *The Lancet*, 361(9361), 901-908.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Robberecht, C., Pexsters, A., Deprest, J., Fryns, J. P., D'hooghe, T., & Vermeesch, J. R. (2012). Cytogenetic and morphological analysis of early products of conception following hystero-embryoscopy from couples with recurrent pregnancy loss. *Prenatal diagnosis, 32*(10), 933-942.
- Robinson, W., Beever, C., Brown, C., & Stephenson, M. (2001). *Skewed X inactivation and recurrent spontaneous abortion*. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
- Romero, S., Geiersbach, K., Paxton, C., Rose, N., Schisterman, E., Branch, D., & Silver, R. (2015). Differentiation of genetic abnormalities in early pregnancy loss. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 45*(1), 89-94.
- Rooney, D. E. (2001). *Human cytogenetics: constitutional analysis: a practical approach* (Vol. 1): Oxford University Press, USA.
- Sergi, C., Al Jishi, T., & Walker, M. (2015). Factor V Leiden mutation in women with early recurrent pregnancy loss: a meta-analysis and systematic review of the causal association. *Archives of gynecology and obstetrics, 291*(3), 671-679.
- Shahine, L., & Lathi, R. (2015). Recurrent pregnancy loss. *Obstetrics and Gynecology Clinics, 42*(1), 117-134.
- Sheth, F. J., Liehr, T., Kumari, P., Akinde, R., Sheth, H. J., & Sheth, J. J. (2013). Chromosomal abnormalities in couples with repeated fetal loss: An Indian retrospective study. *Indian journal of human genetics, 19*(4), 415.
- Sierra, S., & Stephenson, M. (2006). *Genetics of recurrent pregnancy loss*. Paper presented at the Seminars in reproductive medicine.
- Sudhir, N., Kaur, T., Beri, A., & Kaur, A. (2016). Cytogenetic analysis in couples with recurrent miscarriages: a retrospective study from Punjab, north India. *Journal of genetics, 95*(4), 887-894.
- Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Katano, K., & Kitaori, T. (2016). Contemporary prevention and treatment of recurrent pregnancy loss. In *Recurrent Pregnancy Loss* (pp. 155-163): Springer.

## KAYNAKLAR DİZİNİ (Devam Ediyor)

- Sugiura-Ogasawara, M., Ozaki, Y., Katano, K., Suzumori, N., Kitaori, T., & Mizutani, E. (2012). Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Human reproduction*, 27(8), 2297-2303.
- Sullivan, A. E., Silver, R. M., LaCoursiere, D. Y., Porter, T. F., & Branch, D. W. (2004). Recurrent fetal aneuploidy and recurrent miscarriage. *Obstetrics & Gynecology*, 104(4), 784-788.
- TEKCAN, A., ELBİSTAN, M., Nurten, K., & KOÇAK, İ. (2012). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bir olgu ve habitüel düşük. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29(4).
- Vozdova, M., Oracova, E., Kasikova, K., Prinosilova, P., Rybar, R., Horinova, V., . . . Rubes, J. (2013). Balanced chromosomal translocations in men: relationships among semen parameters, chromatin integrity, sperm meiotic segregation and aneuploidy. *Journal of assisted reproduction and genetics*, 30(3), 391-405.
- Wilson, A., Watt, K., & Ma, S. (2017). The incidence of long heterochromatic polymorphism variants in infants conceived through assisted reproductive technologies. *Reproductive BioMedicine Online*.
- Wyandt, H. E., & Tonk, V. S. (2011). *Human chromosome variation: heteromorphism and polymorphism*: Springer Science & Business Media.
- Yunis, J. J. (2016). *Human chromosome methodology*: Academic press.
- Zarina, A. L., Jamil, M., Ng, S., Rohana, J., Yong, S., Salwati, S., & Boo, N. (2006). Unbalanced chromosomal translocation: a cause of recurrent spontaneous abortion. *The Medical journal of Malaysia*, 61(2), 260-262.
- Zastavna, D., Sosnina, K., Terpylyak, O., Huleyuk, N., Bezkorovayna, H., Mikula, M., & Helner, N. (2014). Cytogenetic and immunogenetic analysis of recurrent pregnancy loss in women. *Cytology and genetics*, 48(4), 238-243.
- Zuberi, S. M. (2012). Chromosome disorders associated with epilepsy. *Handbook of clinical neurology*, 111, 543-548.

## Özgeçmiş

### Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : SABRİ AYNACI  
Doğum tarihi ve yeri : 31.01.1986  
Uyruđu : T.C.  
Medeni durumu : Bekar  
İletişim adresleri : Büyükdere Mah.Kaplanlar Sok 4/25  
Odunpazarı /ESKİŞEHİR

### Eğitim Durumu

(Tarih sırasına göre eskiden yeniye doğru ilköğretim, lise, üniversite, yabancı dil / diller) :

**Yabancı dil:** İngilizce -İyi

### Öğrenim Durumu:

1993-2000: İlköğretim, Gümüşgöze İlköğretim Okulu  
2000-2004: Lise, Antakya Y.D.A Lisesi  
2006-2011:Lisans, KTÜ Fen Fak. Biyoloji Bölümü  
2012-2018:Y.Lisans, ESOGÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Tıbbi GenetikA. D.

### Mesleki Deneyim:

2016...Biyolog, ESOGÜ Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

### Uzmanlık Alanları:

Sitogenetik

### Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar:

**Yayınlar :****(Makale, Sözlü Bildiri, Poster Bildiri, Kitap, Kitap Bölümü vd.)**

Artan, S., Cilingir, O., Erzurumluoglu, E., Bas, H., Aras, B. D., Aynaci, S., & Ozdemir, M. (2017, June). An interstitial deletion at 8q22. 3 q24. 11 associated with the Tricho Rhino Phalangeal Syndrome (TRPS) type I. In MOLECULAR CYTOGENETICS (Vol. 10). 236 GRAYS INN RD, FLOOR 6, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND: BIOMED CENTRAL LTD.

Cilingir, O., Aras, B. D., Ansari, S. K., Aynaci, S., Haziyeve, K., Arslan, S., ... & Ozdemir, M. (2017, June). Correlation between cytogenetic and molecular genetic analysis in infertile males with azoospermia. In MOLECULAR CYTOGENETICS (Vol. 10). 236 GRAYS INN RD, FLOOR 6, LONDON WC1X 8HL, ENGLAND: BIOMED CENTRAL LTD.

**Bilimsel Etkinlikler****Burslar :****Ödüller :****Projeler :****Sözlü Konferans veya Seminerler:****Kurslar ve Eğitim Programları :**