

**T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FETAL PATOLOJİK ULTRASOUND BULGUSU OLAN
HAMİLELİKLERDE GENETİK ARAŞTIRMALAR**

(DOKTORA TEZİ)

Araş. Gör. Selda ŞİMŞEK

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK**

ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Turgay BUDAK

DIYARBAKIR

2009

TEŞEKKÜR

Tezimin planlanması ve hazırlanmasında büyük emekleri olan, tenkitleri ve tavsiyeleri ile bana rehberlik yapan danışman hocam, D.Ü. Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Başkanı sayın Prof. Dr. Turgay BUDAK'a

Çalışmalarım süresince ilgi ve yardımlarını gördüğüm hocam sayın Prof. Dr. Ali KELLE'ye,

Doktora öğrenimim süresince bilgi ve tecrübelerini paylaşan hocalarım sayın Yrd. Doç. Dr. M. Nail ALP'e, Yrd. Doç. Dr. Selahattin Tekeş'e, Yrd. Doç. Dr. Diclehan Oral'e ve Yrd. Doç. Dr. Hilmi İsi'ye,

Birlikte yaptığımız çalışmalarda kurduğumuz ahenkli işbirliğinden ötürü uzman Mehmet FİDANBOY'a ve Tıbbi Biyoloji Laboratuvarı çalışanlarına,

Yaşamın tüm zorluklarına rağmen aile olmanın ve huzurun değerini öğreten aileme minnettarlığımı sunuyorum.

Diyarbakır-2009

Arş.Gör. Selda ŞİMŞEK

İÇİNDEKİLER

1. Ön sayfalar

1.1.Kapak	
1.2.İç Kapak	
1.3.Onay Sayfası.....	1
1.4.Teşekkür Sayfası	11
1.5.İçindekiler Dizini	111
1.6.Şekiller Dizini	v
1.7.Tablolar Dizini	vi
1.8.Kısaltmalar Dizini	vii

2. Özet sayfaları

2.1.Türkçe Özet	viii
2.2.İngilizce Özet	x

3.Tez metni

3.1.Giriş ve Amaç	1
3.2.Genel Bilgiler	2
3.2.1. Prenatal Genetik Tanı.....	2
3.2.2. Prenatal Tanı Endikasyonları.....	3
3.2.3. Prenatal Tanıda Yapısal Bozuklukların Nedenleri.....	4
3.2.4. Prenatal Tanıda Fetal Çevre (Teratoloji).....	4
3.2.5. Prenatal Tanıda Patolojik Ultrasonografi.....	5
3.2.5.1. Prenatal Ultrasonografi Bulgusu Olan Hasta Geldiğinde.....	6
3.2.6. Prenatal Tanıda Genetik Danışma.....	6
3.2.7. Prenatal Tanı Teknikleri.....	9
3.2.7.1. Amniyosentez.....	11
3.2.7.1.1. Klasik Amniyosentez.....	12
3.2.7.1.2. Erken Amniyosentez	12
3.2.7.1.3. Geç Amniyosentez.....	13
3.2.7.1.4. Çölosentez.....	13
3.2.7.2. Koryon Villus Örneklemesi (CVS).....	13
3.2.7.3. Kordosentez (KS).....	14
3.2.8. Prenatal Tanıda Tarama Testleri.....	14

3.2.8.1. Tarama testlerinde risk hesaplanmasına etki eden faktörler...	14
3.2.8.2. Serum belirteçleri.....	15
3.2.8.3. 11-14. haftalarda yapılan fetal nukal translusensi (NT) testi..	16
3.2.8.4. Birinci Trimester Taraması.....	16
3.2.8.5. İkinci Trimester Taraması.....	17
3.2.8.6. Entegre Tarama.....	17
3.2.9. Prenatal Tanı Laboratuvarı İçin Standart Kurallar.....	17
3.2.10. Kromozomların Morfolojik Özellikleri.....	18
3.2.11. Kromozom Terminolojisi.....	20
3.2.12. Kromozom Anomalileri.....	21
3.2.12.1. Sayısal Anomaliler.....	21
3.2.12.2. Yapısal Anomaliler.....	22
3.3. Gereç ve Yöntem	25
3.3.1. Gereç.....	25
3.3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	25
3.3.1.2. Kullanılan Solüsyonlar.....	26
3.3.1.3. Kültür Ortamları.....	27
3.3.1.4. Aygıtlar ve Gereçler.....	27
3.3.2. Yöntem.....	28
3.3.2.1. Prenatal Tanıda Kromozom Elde Etme Yöntemleri.....	28
3.3.2.2. Boyama Yöntemleri.....	31
3.3.2.3. Değerlendirme.....	32
3.4. Bulgular	34
3.5. Tartışma.....	64
3.6. Sonuç.....	76

3.4. Kaynaklar

3.6. Özgeçmiş

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1. Dişi bireye ait normal metafaz ve karyotip (46,XX).....	44
Şekil 2. Erkek bireye ait normal metafaz ve karyotip (46,XY).....	45
Şekil 3. 46,XY,del(18p) kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz, karyotip ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu octochrome (WCP-OctoChrome) kullanılmış ve 18 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür. 18p'nin bir başka kromozoma transloke olmadığı octochrome FISH ile saptanmıştır (monosomi 18p)	46
Şekil 4. 47,XY,+13,14ps+ kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz ve karyotip.....	47
Şekil 5. 47,XY,+13,14ps+ kromozom kuruluşuna sahip olguya ait NOR boya ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu octochrome (WCP-OctoChrome) kullanılmış ve 13 numaralı kromozom mavi renkte görülmüştür. 14p'deki artışın satellit olduğu bu tekniklerle doğrulanmıştır.48	48
Şekil 6. 47,XY,+21 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz, karyotip ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve 21 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür.....	49
Şekil 7. 47,XY,+18 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz ve karyotip....	50
Şekil 8. 47,XY,+18 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait FISH görüntüleri. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve 18 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür.....	51
Şekil 9. 47,XY,+22 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz, karyotip ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve 22 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür.....	52
Şekil 10. 47,XX,+marker kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz ve karyotip görüntüsü.....	53
Şekil 11. Triploidi olgusuna ait metafaz ve karyotip (69,XXX).....	54
Şekil 12. Turner Sendromu'na ait metafaz ve karyotip (45,X).....	55
Şekil 13. Klinefelter Sendromu'na ait metafaz ve karyotip(47,XXY).....	56
Şekil 14. 46,XX,inv(9)(p13q13) karyotipine ait metafaz ve karyotip.....	57
Şekil 15. 46,XY,15ps+ karyotipine ait metafaz ve karyotip görüntüsü.....	58

Şekil 16. 46,XY,15ps+ karyotipine ait NOR boya görüntüsü.....	59
Şekil 17. 46,XY,21ps+ karyotipine ait metafaz ve karyotip görüntüsü.....	60
Şekil 18. 46,XY,21ps+ karyotipine ait NOR boya görüntüsü.....	61
Şekil 19. 46,XY,22ps+ karyotipine ait metafaz ve karyotip görüntüsü.....	62
Şekil 20. 46,XY,22ps+ karyotipine ait NOR boya görüntüsü.....	63

TABLOLAR

	Sayfa
Tablo-1. Prenatal Tanı Yöntemleri.....	9
Tablo-2. Endikasyon ve olgu sayısı ilişkisine göre sıralama.....	34
Tablo-3. Fetal patolojik ultrasound bulgusu ile Amniyosentez ve Kordosentez de saptanan kromozom düzensizliği ilişkisi.....	36
Tablo-4. Fetal patolojik ultrasound bulgusu dışındaki endikasyonlarla gelen olgularda endikasyon sonuç ilişkisi (Kontrol Grubu).....	37
Tablo-5. Fetal patolojik ultrasound bulgusu olan grubun ve kontrol grubunun karşılaştırılması.....	38
Tablo-6. Fetal patolojik ultrasound bulgusu nedeniyle Amniyosentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri.....	39
Tablo-7. Fetal patolojik ultrasound bulgusu nedeniyle Kordo Sentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri.....	41
Tablo-8. Fetal patolojik ultrasound bulgusu dışındaki endikasyonlarla Amniyo Sentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri (Kontrol Grubu).....	42
Tablo-9. Fetal patolojik ultrasound bulgusu dışındaki endikasyonlarla Kordo Sentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri (Kontrol Grubu).....	43

KISALTMALAR

AFP	Alpha Feto Protein (Alfa Feto Protein)
AS	Amniosynthesis (Amniyosentez)
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CVS	Chorionic Villus Samples (Koryon Villus Örneklemesi)
DNA	Deoxyribonucleic acids (Deoksiribonükleik asit)
FISH	Flourescence In Situ Hybridiation (Floresan In Situ Hibridizasyon)
GTG	Giemsas Banding Technic (Giemsas Bantlama Tekniği)
hCG	Human Chorionic Gonadotropin (İnsan Koryonik Gonadotropini)
KS	Chordosynthesis (Kordosentez)
M-FISH	multicolor veya multiplex FISH
MLPA	Multiple Ligation-dependent Probe Amplification
MRI	Magnetic resonance imaging (Magnetik Rezonans Görüntüleme)
NT	Nukkal Translüsensi (Ense Kalınlığı)
INH-A	İnhibin A
PAPP-A	Pregnancy Associated Plasma Protein-A (Hamilelikle İlişkili Plasma Protein A)
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
QF PCR	Kantitatif Flöresans PCR
STR	Short Tandem Repeat
uE3	Unkonjuge estriol (Serbest Estriol)
USG	Ultrasonografi

ÖZET

Fetal Patolojik Ultrasound Bulgusu Olan hamileliklerde Genetik Araştırmalar

Arş.Gör.Selda ŞİMŞEK

Bu araştırma da; Ocak 2007 - Ağustos 2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Genetik Tanı Laboratuvarına, prenatal tanı amacıyla yönlendirilen, toplam 487 olgudan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan 79 olgunun amniyon sıvısı ve 67 olgunun kordon kanı olmak üzere toplam 146 (%30) olguya ait materyal araştırma grubu olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise fetal patolojik ultrason bulgusu olmayan 330 olgunun amniyon sıvısı ve 11 olgunun kordon kanı olmak üzere toplam 341 (%70) olguya ait materyal değerlendirilmiştir.

Toplam 487 örnekten sitogenetik çalışma yapılarak, kromozom elde edilmiş ve analizleri yapılmıştır. Her örnek için, iki kültür yapılarak ortalama 10 preparat hazırlanmıştır. Bu preparatlardan bir tanesi direkt Giemsa ile, geri kalan preparatlar ise Giemsa Bantlama Tekniği (GTG - Banding) ile hazırlanmış ve $10 \times 487 = 4870$ adet preparat değerlendirmeye alınmıştır.

Toplam 146 olgudan oluşan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan araştırma grubunun 52 (%35.6) olgusunda 46,XX, 51 (%34.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptanmış, 24'ü A.S. ve 15'i K.S olmak üzere toplam 39 (%26.8) olguya ait materyalde kromozom düzensizliği saptanmıştır. 1'i A.S. ve 3'ü K.S. toplam 4 (%2.7) olguya ait materyalde yeterli üreme olmadığından sonuç elde edilememiştir.

Patolojik ultrasound bulgusu-kromozom düzensizliği olasılığı oranı; non immün hidrops fetalis için %28.5, immün hidrops fetalis için %10, ensefalosel için %33, hiperekojen bağırsak için %8.33, bilateral multistik böbrek için %33, kardiyak hiperekojen odak için %33, ventrikülomegali için %31.25, koroid plexus kisti için %10, kistik higroma için %38.4, short limbs için %50, gastroşizis için %33, nazal kemik yokluğu için %50, spina bifida için %16.6, kardiyak anomali için %40 ve mikrosefali için %100 olarak hesaplanmıştır.

Toplam 341 olguya sahip kontrol grubunun ise 147 (%43.1) olgusunda 46,XX, 136 (%39.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptanmış. 24'ü yüksek triple test riski, 14'ü yüksek double test riski, 5'i ileri maternal yaş, 3'ü ailede özürlü çocuk öyküsü olan 46 A.S. olgusu ile 2'si ileri maternal yaş ve 1'i yüksek triple test riski olan 3 K.S. olgusu olmak üzere toplam 49 (%14.4) olguda düzensizlik tespit edilmiştir. 8'i A.S. ve 1'i K.S. toplam 9 (%2.6) olguda yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilememiştir.

Yukarıda da belirtildiği gibi; kromozom düzensizliği oranı araştırma grubunda (%26.8) kontrol grubundan (14.4) yüksek bulunmuştur. İki bağımsız grubun oranını karşılaştıran Student's t testi uygulanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.5$).

Değerlendirdiğimiz toplam 487 olgu dikkate alındığında endikasyon sıralaması; %36.8 yüksek triple test riski, %30 patolojik ultrasound bulgusu, %13.4 yüksek double test riski, %12.5 ileri maternal yaş, %5.1 ailede özürlü çocuk öyküsü, %1.4 parental anksiyete ve %0.8 kötü obstetrik anemnez şeklinde olmuştur. Toplam 88 olguda kromozom düzensizliği (%18) tespit edilmiştir. Laboratuvarımıza uygun koşullarda ulaştırılmamış olan 9 A.S. ve 4 K.S. olmak üzere toplam 13 materyalden yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilememiştir. Kültürde başarı oranımız %97.4 olmuştur. Fals pozitif ve fals negatif sonucumuz yoktur.

Bu çalışmadan amacımız; yüksek rezolüsyonlu ultrasound görüntüleme ile sağlanan fetusa ait detaylı patolojik bulgulara ne tip kromozom düzensizliklerinin, ne derecede eşlik ettiğini ortaya koymaktır. Ayrıca diğer prenatal tanı endikasyonlarına oranla bu bulguların kromozom düzensizliklerinin sıklık ve spesifiklikleri açısından sahip olabilecekleri özel anlam ve önemi mevcut bilgilerin ışığında değerlendirmektir. Bu çerçevede elde edilen bulgular kontrol grubu bulguları ile ve benzer çalışmaların bulguları ile karşılaştırılmış, benzerlikler ve farklılıklar yeterince tartışılmıştır.

Bu bulgular sınırlı sayıdaki olguyu kapsayan çalışmamızla ilgilidir. Genelleştirilebilmesi için daha geniş serilerin çalışılması ve değerlendirilmesi gereği açıktır.

ANAHTAR KELİMELER: Prenatal Tanı, Kromozom Analizi, Kromozomal Anomali, Fetal Anomali.

SUMMARY

Genetic Analysis in Pregnancy with Fetal Pathologic Ultrasound Findings

Arş.Gör.Selda ŞİMŞEK

In this study, we evaluated a total of 146 samples (79 Amniocentesis and 67 Chordocentesis) out of 487 cases which were obtained from pregnant women with fetal pathological ultrasound findings. The samples were collected from patients who were referred to the Genetic Diagnostic Laboratory of the Department of Medical Biology, Medical Faculty, Dicle University, for prenatal diagnosis during January 2007 to August 2008. A total of 341 samples (330 Amniocentesis and 11 Chordocentesis) were included in this study as controls. Control group samples were taken from mothers without any pathological ultrasound findings.

A total of 487 samples were analysed cytogenetically. Lymphocyte culture prepared in duplicate and totally ten slides were prepared for each sample. One of the ten slides was stained with direct Giemsa staining and the others were stained with Giemsa Banding Technique (GTG Banding). A total of 4870 (487x10) slides were evaluated for diagnosis.

A total of 146 samples were analysed in study group which has fetal pathologic ultrasound findings. Of the samples, 52 (35.6 %) had normal karyotype of (46, XX), 51 (34.9 %) had normal karyotype of (46, XY) and 39 (26.8 %) were found to have chromosomal abnormality. No result was obtained from 4 (2.7%) cases due to culture failure.

Possible detection of chromosomal abnormality rate was calculated as 28.5 % for non immune hydrops fetalis, 10% for immune hydrops fetalis, 33 % for encephalocele, and 8.33 % for hyperechogenic intestine, 33 % for bilateral multicystic kidney, 33 % for cardiac hyperechogenic focus, 31.25 % for ventriculomegaly, 10 % for choroid plexus cyst, 38.44 % for cystic hygroma, 50 % short limbs, 33 % for gastroschisis, 50 % for nasal bone appearance, 16.6 % for spina bifida, 40 % for cardiac anomaly and 100 % for microcephaly.

A total of 341 samples were analyzed in control group, and 147 (43.1 %) cases had 46 XX, 136 (39.9 %) cases had 46, XY normal karyotype. Of the cases, 49

(14.4%) were detected to have abnormality, of which 24 cases were with high triple test risk, 14 with high double test risk, 5 with advanced maternal age risk, 3 with familial disease history (46 Amniocentesis cases), and 2 with advanced maternal age and 1 with triple test risk (totally 3 Chordocentesis cases) were detected to have abnormality. No results were obtained from 9 (2.6%) cases, 8 Amniocentesis and 1 Chordocentesis due to culture failure.

As indicated above the chromosomal aberration rate were found to be higher in study group (26.8%) when compared with control group (14.4%). Results were evaluated with Student's t test which compared to independent groups rates for statistical analysis. The result found significant ($p < 0.5$)

After evaluation of all 487 cases, indication rate were as follows; 36.8 % with high triple test risk, 30 % with pathologic ultrasound finding, 13.4 % with high double test risk, 12.5 % with advanced maternal age, 5.1 % with familial disease history, 1.4 % with parental anxiety and 0.8 % with bad obstetric anamnesis. Chromosome aberrations were detected in 88 cases (18 %) No results was obtained from totally 13 samples (9 Amniocentesis and 4 Chordocentesis) due to inconvenient transportation condition of the samples, to our laboratory. Culture success rate of our study has been calculated as 97.4 %. We have no false positive and false negative results in our study.

The purpose of this study was to provide information on the degree and specificity of association between prenatally diagnosed chromosome aberrations and pathological findings of detailed high resolution ultrasound imaging in fetuses. Also we evaluated whether or not these pathological ultrasound findings make any sense about the sort and frequency of chromosomal aberration and taken as criteria.

The information that provided compared with the control group and discussed in the light of recent scientific knowledge.

These findings are the results of our study involving limited number of cases. It is obvious that more extensive studies are required for generalization.

KEY WORDS: Prenatal Diagnosis, Chromosome Analysis, Chromosomal Abnormality, Fetal Anomaly.

3.1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kalıtsal Genetik hastalıkların doğum öncesi tanı olasılığı, genetik alanında yüzyılımızda yaşanan en önemli gelişmelerden biridir. Teknolojik gelişmeler; tanının güvenilirliğinin artmasına, daha fazla hastalığa tanı konulabilmesine, hastalığın daha erken dönemde ve daha hızlı tanınabilmesine olanak sağlamıştır. Kalıtsal hastalıkların önemli bir grubunu oluşturan kromozom hastalıkları gebeliğin erken dönemlerinde tanınabilmektedir.

Günümüzde çok gelişmiş ultrasonografi cihazlarının yüksek rezolüsyon gücü yardımıyla konjenital anomalilerin doğumdan önce saptanması mümkün olmaktadır. Bu yapısal anomalilere gerek prenatal, gerekse postnatal dönemde çok sık rastlanmaktadır (1). Bu anomalilerin birçoğunda prenatal dönemde ultrasonografi ile öntanı konulabilmektedir. Daha sonra prenatal tanıda kullanılan invaziv yöntemlerle elde edilen materyalden (Amniyon sıvısı, kordon kanı vb.) yapılan karyotip analizi ile fetal karyotip hakkında kesin bilgi sahibi olabilmek ve öntanıyı doğrulamak mümkün olmaktadır (2). Alınan materyaller sadece sitogenetik olarak değerlendirilmemekte gereksinime uygun olarak; biyokimyasal, moleküler sitogenetik ve moleküler düzeydeki teknikler kullanılarak (Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR), Flouresan in Situ Hihridizasyon (FISH) ve benzeri) prenatal tanı çalışmalarının farklı aşamalarında kullanılmaktadır. DNA çalışmaları, gen amplifikasyon teknolojisi ve anne kanında fetal hücre tarama çalışmaları prenatal tanıyı farklı boyutlara taşımaktadır. Bu sayede prenatal tanı her geçen gün yeni tekniklere gebedir (3,4,5,6).

Prenatal tanı, genetik hastalıklı bir çocuğa sahip olma açısından risk altında olan ailelere normal ve sağlıklı çocuklara sahip olma şansının verilmesi felsefesine dayanır. Dünyada 1970'lerde ülkemizde ise 1980'li yıllarda başlayan rutin uygulamalar hızla gelişmiş ve bugün pek çok merkezde normal gebelik takibinin bir parçası haline gelmiştir (7).

Bu araştırmanın amacı; Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim dalı Prenatal tanı laboratuvarına gönderilen, fetal patolojik ultrasound bulgusu olan hamileliklerde sitogenetik analiz ve moleküler sitogenetik analiz çalışmaları yaparak; fetal patolojik ultrasound bulgularının kromozom anormallikleri ile olan ilişkisini ve bu konudaki ön tanı kesin tanı korelasyonunu araştırmaktır.

3.2. GENEL BİLGİLER

3.2.1. Prenatal Genetik Tanı

Prenatal tanı başlangıcını 1966'da Steele ve Breg'in bir fetusun kromozom yapısının amniyotik sıvıdan alınan kültüre edilmiş hücrelerin analizi ile belirlenebileceğini gösterdiği zamandan almıştır (3). Prenatal tanı, ailede bir genetik kusurun varlığı veya bulunabilme riskine ilişkin yapılan işlemler bütünüdür. Dünya Sağlık Örgütü'nün 1992 yılında 14 milyona yakın doğum üzerinden elde ettiği verilere göre konjenital ve genetik bozuklukların görülme sıklığı bin canlı doğumda 42'dir. Bu veri içerisinde kromozom anomalilerinin görülme sıklığı ise bin canlı doğumda 3,2'dir (8).

Kendiliğinden olan düşüklerin sıklığı ve bunların genetik alt yapısı net bilinmediğinden dolayı da gerçek insidansı hesaplamak zordur ve halen genetik hastalıkların pek çoğunda kesin tedavi söz konusu değildir (9,10). Bu nedenle genetik hastalıklarda tedaviden çok, korunma modelleri (prevantif yaklaşımlar) ön plana çıkmıştır.

Prenatal tanı; genetik danışma, laboratuvar hizmetleri, obstetrik, USG, klinik genetik gibi pek çok servisin birlikte ve koordineli çalışmasıyla başarılı olabilir. Prenatal tanının amacı, fetal yaşamdaki anormalitenin veya defektin bulunması ve hamileliğin sonlandırılması demek değildir, Prenatal tanının amacı, gebeliğin etik açıdan terminasyona uygun olduğu dönem içinde, risk altındaki fetusda, söz konusu genetik hastalığın bulunup bulunmadığını ortaya koymaktır. Bunun sonucu olarak da, genetik hastalıkların ve doğumsal defektlerin perinatal mortalite oranlarını azaltmak ve ciddi klinik sorunlar olarak ön planda yer almalarını engellemektir (8,11).

Prenatal tanının diğer getirileri arasında, anomalili bebek sahibi olma riski taşıyan eşlere bilinçli bir şekilde tercih yapabilmeye olanağı sağlamak, özellikle yüksek risk grupları arasında güveni sağlayarak anksiyeteyi azaltmak, spesifik defektif bir çocuk sahibi olma riski bulunan eşlere fetusta hastalığın bulunup bulunmadığının belirlenebileceğini söyleyerek hamileliğe bilinçli olarak başlama olanağı sunmaktır.

3.2.2. Prenatal Tanı Endikasyonları

1. İlerlemiş anne olma yaşı test yapılmasını gerektiren en önemli sebebi oluşturmaktadır. Bazı ülkelerde bu gruptaki anne adaylarının 2/3'ü bu testlerin yaptırılması için ilgili genetik merkezlerine referans edilmekteyken ülkemizde bu oran henüz oldukça düşüktür. Testlerin uygulanması için kural olarak anne yaşının minimal 35 olması gerekir, bunun için genellikle gebeliğin başlangıcındaki anne yaşı temel alınır. Her şeye rağmen minimum yaş sınırı yine de esnek tutulması gereken bir konudur. 35 yaşın getirdiği riskten daha az olmakla beraber 34 yaşın getirdiği riskin tolere edilebilirliği de elbetteki kişiden kişiye değişiklik gösterir.

2. Kromozom anormalliği saptanmış bebek doğurma öyküsü olan çiftler,

3. Eşlerin birinde veya ikisinde kromozomal bir anormallik (dengeli translokasyon taşıyıcılığı) bulunması,

4. Annenin önceki üç veya daha fazla gebeliğinin kendiliğinden düşük ile sonlanmış olması,

5. Bebekte bir takım kromozomal bozuklukların bulunabileceği olasılığını gündeme getiren bazı ultrasonografik bulguların saptanması,

6. Diğer ultrasonografik bulgular. Bu bulgulardan özellikle bebeğe ait yapısal anormalliklerin yanı sıra, gelişmesinin geri olması ve amniyotik sıvı miktarında şiddetli artma ve azalmaların bulunması,

7. Anne kanından yapılan bazı biyokimyasal testlerin (AFP, HCG ve E3 düzeylerinin ölçümüne dayalı double, triple ya da quadruple test vb.) yüksek risk göstermesi,

8. Çiftin bebeklerinin sağlığı konusunda aşırı derecede endişe içinde olmaları (parental anksiyete). Bu durumda eşlerin herhangi bir risk taşımamalarına rağmen

sadece kendi istekleri doğrultusunda doğum öncesi tanı yöntemlerinden birinin uygulanması,

9. Nöral tüp kusurlu bebek doğurma riski yüksek olan (özellikle önceki gebeliklerine ait Anensefali ya da Spina Bifidalı bebek doğurma öyküsü bulunan) ve anne serumunda AFP seviyesi yüksek saptanan hamileler. (Gerektiğinde amniyotik sıvıdan AFP ölçümü de yapılabilir.)

10. Ailelerinde Müsküler Distrofi, Hemofili, Talesimi gibi tek gen bozuklukları bulunan ve DNA çalışması planlanan çiftlere prenatal tanı yapılabilir (3,12).

3.2.3. Prenatal Tanıda Yapısal Bozuklukların Nedenleri

Prenatal tanıda yapısal bozuklukların farklı nedenleri vardır ancak fetal görüntüleme teknikleri ile tespit edilebilirler. Genelde majör ve minör anomaliler şeklinde sınıflandırılırlar. Konjenital anomali, yapısal bozukluklar ya da malformasyonlar adı ne olursa olsun “majör bozukluklarda” prenatal tanı gerekmektedir. Minör problemler ise genelde doğum sonrasında değerlendirilirler ve gerekli durumlarda cerrahi işlemler uygulanır (3,13).

Yapısal bozukluklar, gelişimsel açıdan farklılıklar gösterebilir. Baştan beri var olabilirler veya zaman içinde oluşup gelişme gösterebilirler. Yapısal bozuklukların çeşitli nedenleri vardır; herediter olabilir, annenin sağlık sorunlarına ikinci olabilir, teratojenik nedenlerle (fiziksel, kimyasal, biyolojik) olabilir, gametogenezis aşamalarında sporadik veya dış etkenlerle olumsuz etkilenme olabilir yada plasentasyon bozukluklarında olayın bir parçası olarak gelişebilir. Fetüsün yapısal bozukluklarında üzerinde dikkatle durulması gereken husus fetüsün bazı malformasyonlarının kromozom anomalileri gibi ciddi genetik problemlerle birlikte bulunabileceğidir. Yapısal bozukluğun cinsine göre, beraberindeki kromozom anomalilerin görülme sıklıkları da farklılık gösterebilir (3).

3.2.4. Prenatal Tanıda Fetal Çevre (Teratoloji)

Prenatal tanıda fetal çevre çok önemlidir. Dış etkenler fetal malformasyonlara, gen problemlerine (başta mutasyonlar) ve kromozom anomalilerine neden olabilir.

Fiziksel (radyasyon, ısı, gürültü vb.), kimyasal (ilaçlar, sanayi atıkları vb.) ve biyolojik (enfeksiyonlar) faktörler daima dikkate alınmalıdır. Ancak fetusun çevresi iç içe geçmiş halkalar gibidir. En içteki halka utero-plasental çevredir. Plasentasyon bozuklukları uterusun şekil anomalileri (Müller kanalı anomalileri, myomlar vb.) fetusun sağlık problemlerine neden olabilir. Plasentanın genetik problemleri, üzerinde durulması gereken bir husustur. Plasental mosaisizm ve benzeri patolojik durumlar kötü obstetrik öyküsü olanlarda ilgi odağı olacak gibidir. Ayrıca plasentasyon bozukluklarında (preeklampsi, fetal kayıplar, ablatio placentae, preterm eylem/erken membran rüptürü vb.) değişik hücre adezyon moleküllerinin veya ekstrasellüler matrix proteinlerinin genetik nedenlerle problemli olma olasılığı konuyu dahada ilginç kılmaktadır. Bu alanda moleküler genetik teknolojileri yakın zamanda boy gösterecektir.

Fetusun ikinci halka çevresi maternal çevredir. Annenin metabolizmasını ve uterus perfüzyonunu etkileyebilecek her türlü sağlık sorunu fetusu etkileyebilir. Örneğin; annede B 12 vitamini veya folik asit eksikliği fetusda nöral tüp defektlerinin oluşmasına neden olabilir. Annenin hiperglisemisi veya annedeki hiperhomosistinemi fetusu olumsuz etkileyebilir. Annedeki şeker hastalığı, tiroid bezi problemi, anemi, kalp hastalığı, üriner sistem problemleri son derece önemlidir. Ayrıca annenin kullandığı ilaçlarında çok büyük bir önemi vardır. Annedeki enfeksiyonlar da göz önünde tutulmalıdır.

Fetusun üçüncü çevresi dış çevredir. Fiziksel, kimyasal ve biyolojik çevre olarak da tanımlayabileceğimiz bu çevre teratojenik olayların asıl kaynağıdır. Ağırlıklı olarak malformasyonlarda çevresel faktörler göz önünde tutulmalıdır (3,14).

3.2.5. Prenatal Tanıda Patolojik Ultrasonografi

Ultrasonografinin, prenatal tanı ve izlemde, çığır açan bir teknoloji olma özelliği, gerek ultrasonografi teknolojisindeki gelişmeler, gerekse değerlendirmede deneyim ve bilgi birikiminin artması sayesinde artarak devam etmektedir. Anomali tespit oranlarının artışı 1990'ların ortalarında "genetik sonogram" terminolojisinin kullanılmaya başlanmasını sağlamıştır. Bu yöntem ile hem fetus, hem plasenta

hemde amniyon mayii hakkında bilgi edinilebilmektedir. Pek çok majör anomali ilk trimesterde saptanabilmekle birlikte, ikinci trimester ortalarında fetusun büyüklüğü ve gelişim düzeyi ile orantılı olarak doğru tespit oranı da artmaktadır (1). Fötal anöploidiler için ideal tarama zamanı ilk trimester olup (11-13+6. haftalar), en çok kullanılan ultrasonografik belirteç nukkal kalınlık değerlendirmesidir (1,15,16). Bunun yanı sıra diğer ultrasonografik belirteçler ve biyokimyasal parametrelerin kombine edilmesi fötal anöploidi tanısında oldukça değerlidir. İkinci trimesterde fetusun anatomik ve plasentanın fonksiyonel değerlendirmesi ile (15-20. haftalar) major malformasyonların ve bazı plasental sorunların tespitini sağlamaktadır (1,13).

3.2.5.1. Prenatal Ultrasonografi Bulgusu Olan Hasta Geldiğinde;

1. Hastanın bulgusu anomali mi yoksa ikinci trimesterde tespit edilen barsak hiperekojenitesi gibi “anomali olmayan belirteç” mi (soft marker)? tespit edilmelidir.

2. Anomali var ise ek anomalilerin varlığının araştırılması önemlidir. Tek anomali tespit halinde anomalinin izole olması olasılığı yüksek iken, birden fazla anomali olduğunda hem kromozom düzensizliği olasılığı artar, hem de multipl malformasyon sendromu ve mental retardasyon olasılığı yüksektir.

3. Çoklu anomalilerde hangi organın etkilendiği spesifik tanıda önemlidir.

4. Bu organ dağılımının hangi sendromları işaret ettiği araştırılmalıdır.

5. Fetüste gözlenen en spesifik (genellikle toplumda en nadir görülen) anomali sıklıkla tanıda en yardımcı anomalidir.

6. Tespit edilen anomalilere en sık eşlik eden anomali ya da anomaliler klasik obstetrik USG ile tespit edilebilir mi, yoksa fötal MRI gibi ek yöntemler gerekir mi, değerlendirilmelidir.

7. Anomali olmayan belirteçlerin (soft marker) tespit edildiği olgularda genellikle ciddi bir hastalık olma olasılığı zayıf olmakla birlikte hemen hepsi kromozom analizi endikasyonu oluşturur (1,17)

3.2.6. Prenatal Tanıda Genetik Danışma

Genetik danışma; hastanın ve ailesinin tıbbi gerçekleri anlamasında, kalıtımın söz konusu hastalıkta etkin rolünü, varsa yineleme riski oranlarını öğrenmesini ve bu

risklere göre izlenecek en doğru yolun belirlenmesini, hastaya ve ailesine yardımcı olunmasını sağlayan bir iletişim olayıdır.

Genetik danışma sürecinde başlıca dört önemli işlev bulunur.

I. Yineleme risklerinin doğru belirlenmesi;

a-) Doğru tanı: Genetik danışma merkezlerine gönderilen hastalarda % 90'ın üzerinde tanı sorunu vardır. Öyle ise genetik danışma sürecinin en önemli bölümü ve ana işlevi doğru bir tanının teşhis edilebilmesidir.

b-) Ayrıntılı aile öyküsü: Ana-baba yaşı, akrabalık derecesi, üreme geçmişi, düşük, ölü doğum, ölü kardeş, hayattaki çocukların yaşı, cinsiyet ve sağlık durumları dikkatle kaydedilir. Ailedeki benzer olgular saptanır. Kalıtım örneği, fenotipik olarak benzerlik gösteren durumların birbirinden ayrılmasını sağlar. Aile öyküsü, çok zaman alır ama bazen tanı kuşkulu olsa bile risklerin hesaplanmasına olanak verebilir.

c-) Literatür: Hastalığın doğal gidişi ve özellikleri ile ilgili bilgi sağlanması gerekebilir.

II-) Tanı ve risklerin aileye anlaşılır biçimde aktarılması: Bu basamak, genetik danışmada son derece önemlidir. Danışma için gelen kişinin, kültür ve eğitim düzeyi önemli rol oynar. Bazı aileler, durumu tamamen yanlış anlayabildiği gibi doğru anlayanlar bile pratik önemini kavramayabilirler. Risk, bazen düşük (%5'in altında) bazen de yüksektir (% 25-50). Genel toplum riskini de hesaba katarak durumun, her aileye anlayacağı biçimde aktarılması oldukça pratiklik isteyen bir görevdir.

III-) Riskleri değerlendirmede ve riske uygun önlemleri almada aileye yardımcı olmak: Bu konuda her ailenin tutumu kişisel olmakta, bazıları % 5'lik riski yüksek kabul ederken bazıları % 25-50 riski makul karşılamaktadır.

IV-) İzleme: Genetik danışmada son basamak hastanın izlenmesidir. İzleme son derece önemlidir. Çünkü geçen zaman içinde ailenin sorun karşısındaki tutumu değişebilir veya hastalıkla ilgili gerçekler değişebilir. Sonraki görüşmeler; ailenin, gerçekleri daha iyi anlamasına yardımcı olduğu gibi bizlerin de yanlışlarımızı öğrenmemize yardımcı olur.

Prenatal tanı yapılmasını düşünen ebeveyn, bilgi ihtiyacı içerisindedir. Prenatal tanının profesyonel ekibi (hekim, hemşire ve genetik danışman) durumu

değerlendirmeli, genetik riski belirlemeli ve diğer genetik problemleri de düşünmelidir. Özellikle ebeveynlere uygulanacak taşıyıcılık testleri etnik kökene veya aile hikayesine göre değişir. Örneğin Tay-Sachs hastalığının, Yahudi kökene bağlı olması gibi.

Bunlara ek olarak aileye sonraki aşamalar için bilgi verilmeli, ekstra testlerin de yapılabileceği söylenmelidir. Sonuçların hiçbir zaman tam olarak kesin olmayacağı belirtilmelidir (18,19,20, 21).

Prenatal tanı, elde edilecek sonucun doğruluk derecesinden sorumludur. Aynı zamanda çıkabilecek anormal bir sonuç halinde, hamileliğin devam ettirilip ettirilmemesi sorumluluğu aileye aittir. Bu, genetik danışma sırasında aileye anlatılmalıdır. Prenatal tanının amacı, elde edilen sonucun, fetüsü etkileyip etkilemediğini ortaya çıkarmaktır. Genetik danışma, etkilenmiş fetüsün teşhisiyle, aileye hem medikal hem de duygusal yönden ne yapması gerektiği konusunda bilgi verir (12).

Her 13 gebelikten birinde kromozom anomalili fetüs olduğu, ilk trimester spontan düşüklerinin % 50'sinde kromozom anomalisi saptandığı, canlı doğan bebeklerin % 0.4'ünde kromozom defekti ve buna ek olarak % 0.2'sinde dengeli kromozom defektleri bulunduğu ve tüm doğumların % 3-5'inde majör konjenital malformasyon, mental retardasyon veya genetik anomali bulunduğu göz önüne alındığında genetik danışma özellikle ülkemiz gibi akraba evliliklerinin çok olduğu toplumlarda değer kazanmaktadır. Ülkemizde akraba evlilikleri Trakya bölgesinde % 1 iken, Doğu Anadolu'da bu oran % 40'lara kadar yükselmektedir. Nüfus ve sağlık araştırmalarında akraba evliliği oranı genel olarak % 21 düzeyinde verilmektedir. Akraba evliliklerinin % 83'ünün birinci ve ikinci derece akrabalar arasında yapıldığı göz önüne alınırsa, bu tür evlilikler genetik olarak riskli kabul edilmektedir. Genetik danışmanlık hizmeti, çok ileri bir anlayış içinde, gebeliğin planlama evresinde yapıldığı gibi, gebelik sırasında da bazı ülkelerde rutine bağlanmış bir prosedürdür (11).

3.2.7. Prenatal Tanı Teknikleri

İnvazif prenatal tanı ile ilgili ilk raporlar, tarihsel perspektif içinde 1950'lerden sonra ortaya çıkmıştır. Ancak prenatal tanı alanındaki en belirgin ilerlemeler, özellikle 1980'lerden sonra, ultrasonografi teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak artmıştır. Bu dönemden sonra yapılan çalışmalar, katlanarak ilerlemiş, çok daha cesur, doğru ve yeterli girişimler yapılmış ve komplikasyon oranları belirgin olarak azalmıştır. (1)

Risk unsuru taşıyan gebeliklerde, fetüsün değerlendirilmesine yönelik direkt veya indirekt tetkik yöntemleri mevcuttur. Direkt incelemede, invazif teknikler kullanılmaktadır. İndirekt incelemede ise non-invazif yöntemler kullanılır (Tablo-1.)

Tablo-1. Prenatal Tanı Yöntemleri

<p>İnvazif Yöntemler:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Amniyosentez (AS) -Erken amniyosentez (eAS) -Koryon villus örnekleme (KVÖ) -Fetal kan örnekleme (FKÖ) -Fetoskopi / Embriyoskopi -Fetal Doku örnekleme -Konvansiyonel olmayan örnekleme (KOÖ) <p>Noninvazif Yöntemler:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Preimplantasyon genetiği -Maternal dolaşımda fetal hücreler -Biyokimyasal belirteç taramaları -Ultrasonografi -Fetal ekokardiyografi -Vajinal ya da servikal lavaj

İnvazif ve non-invazif metodların her ikisi de prenatal tanı alanında kullanılmaktadır (12). Maternal serum tarama, üçlü tarama kombinasyonları ve ultrasonografi, geçmişinde düşükleri olmayan hamilelerde bile hiçbir risk taşımadan kullanılabilir. Maternal serum tarama, fetüste Nöral Tüp Defekti, Down Sendromu gibi kromozomal anomalilerin arttığı durumlarda defektin tanımlanmasına yardımcı olur. Ultrasonografideki hamilelik haftası, fetal gelişimin değerlendirilmesine ve fetüsteki morfolojik anormalliklerin teşhisine yardımcı olur. AS ve CVS, fetal kayıp riskinin çok az olduğu invazif tekniklerdir. Son zamanlarda 200'den fazla genetik defekt AS ve CVS ile teşhis edilebilmektedir. Bu tekniklerin bazısında komplikasyon çok azdır ve başarıyla sonuçlanan gebelik mümkün olmaktadır. Bazısında ise komplikasyon fazladır ve bu yüzden başarılı gebelik mümkün olamamaktadır. Koryon Villüs biyopsisi ilk trimesterde kullanılırken, amniyosentez ve kordosentez gibi yöntemler ise ikinci trimesterde uygulanan klasikleşmiş yöntemlerdir (1,3).

Prenatal Tanı amacıyla dönemlere göre sitogenetik incelemelerle birlikte moleküler sitogenetik ve/veya moleküler incelemelerde kullanılabilir. Moleküler sitogenetik yöntemler Floresan In Situ Hibridizasyon tekniği, multicolor veya multiplex FISH (M-FISH) tekniği, Comparative Genomic Hybridization (CGH) tekniği gibi tekniklerdir. FISH (Floresan In Situ Hibridizasyon) tekniğinde DNA sekanslarının kromozom lokalizasyonunu göstermede kullanılan doğrudan yöntemdir. Moleküler genetik tekniklerde hücreler veya dokular parçalanarak nükleik asitler izole edilirken, in situ hibridizasyon tekniğinde ilgilenilen gen; kromozomların, hücrelerin veya dokuların doğal ortamı içinde görüntülenebilir. Belirli genleri taşıyan belirli bantlar bu yöntemle gösterilebilir. (Bir kromozomun tümü veya çok küçük bir bölgesine ait görüntüler mono-dual renk veya çoklu renklerle analiz edilebilir. M-FISH (multicolor FISH, multiplex FISH) tekniği ise G-bantlama ile karıştırılabilen marker kromozomlar veya yapısal anomalilerin tanınmasına yardımcı olur (4,22,23,24,25). CGH (Comparative Genomic Hybridization) tekniği ise DNA parça kayıp ve/veya kazanımlarının sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak görüntülenmesidir. Yeni teknikler ile 1Mb kadar ayrıntıya inilebilmektedir (25,26).

Prenatal moleküler genetik tanı için genellikle DNA analizi kullanılır. Hastalıkla ilişkili olan gen biliniyor ve bu gendeki değişik mutasyonlar aynı hastalığa neden oluyorsa, doğrudan mutasyon tarama (direkt) yöntemleri kullanılır. Hastalığa neden olan mutasyonların bilinmediği durumlarda ise ilgili genin içinde veya yakınında bulunan polimorfik bölgeler analiz edilir. İndirekt yöntem olarak adlandırılan bu yöntemde tüm aile bireylerinin incelenmesiyle hastalık taşıyan kromozomlar saptanabilir (3).

Günümüzde sık gözlenen trizomilerin erken prenatal tanısı ise interfaz FISH, Kantitatif Flöresans PCR (QF PCR), Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) gibi yöntemlerle yapılabilmektedir. Short Tandem Repeat (STR) dizilerinin Kantitatif Flöresans PCR – QF PCR) yöntemi ile saptanması sık gözlenen trizomilerin ve cinsiyet kromozom anöploidilerinin hızlı prenatal tanısında kullanılan yeni bir yöntem olarak son yıllarda kullanılmaktadır. Bu yöntem 13, 18, 21, X ve Y kromozomları üzerindeki mikrosatellit belirteçlerin amplifikasyonu sayesinde fetüsün genetik yapısını ortaya çıkartan ucuz, hızlı ve çok sayıda örneğin aynı anda analizine imkan veren bir yöntemdir. QF-PCR yöntemi ile maternal hücre kontaminasyonu da tanınabilmektedir. QF-PCR yöntemi ile sonuçlar 24 saat içinde elde edilebilmektedir. QF-PCR kullanıma girmeden önce en önemli hızlı prenatal tanı yöntemi interfaz FISH yöntemi idi. Multiple Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) yöntemi de hızlı prenatal tanıda kullanılmaya başlamıştır. Aynı anda 50'ye yakın bölgenin kopya tekrar sayısı değişikliklerini tek seferde değerlendirebilmektedir. Yöntem STR belirteçlerini kullanmadığı için bu yöntem ile triploidilerin tanınması mümkün olmamaktadır (1,4).

3.2.7.1. Amniyosentez:

Fertilizasyon sonrası 12. günden itibaren embriyonal yapıya bitişik primitif amniyon ile çevreli bir yarık gelişmeye başlar. Amniyon kesesi hızlı bir gelişim gösterir. 12. gebelik haftasında 50 ml'lik bir amniyon sıvısı söz konusudur. Amniyon sıvısı 16 - 20 gebelik haftaları arasında 300 ± 100 ml'lik bir miktara ulaşır. Fetüsün tüm salgıları, amniyon sıvısı içine olmaktadır (Kümülatif bir salgı olan idrar, mukoza

salgıları, derinin fizyolojik ürünleri gibi). Tüm bu bilgiler ışığında kan biyokimyası gibi, amniyon sıvısı biyokimyası kavramı da karşımıza çıkmaktadır. Alınmasındaki kolaylık, yansıttığı metabolik olayların önemi, amniyon sıvısını “fetal tıbbın” vazgeçilmez unsurlarından biri yapmaktadır. Amniyon sıvısındaki yaşamsal canlılık ve içerik; onu biyokimyasal, endokrinolojik, hematolojik, sitolojik, morfolojik, sitogenetik, moleküler genetik ve biyokimyasal genetik çalışmaları bakımından cazip kılmaktadır. Günümüzde prenatal tanı amacıyla yapılan amniyosentezlerin büyük bölümü sitogenetik çalışmalar içindir.(1,3)

Çoğul gebeliklerde Amniyosentez değişik şekillerde uygulanmaktadır. İkiz gebeliklerde bir ara, en sık kullanılan yöntem ilk girilen keseye indigo karmin (1,5 ml) verilmekte ve ikinci kesede bu boyanın yokluğu ile iki keseden ayrı ayrı örnekleme yapmak kolaylaşmaktadır. Bu yöntem son yıllarda real-time ultrasonların iyi gözlem sağlayarak ayrı ayrı keselere giriş imkanı vermesi nedeniyle geriye itilmiştir. Günümüzde tek iğne girişi ile ikizlerde amniyosentez yapımı daha ön plana çıkmıştır. Fakat bu yöntemin psödomonoamniyotik ikiz gebelik oluşturmak, amniyotik band sendromuna yol açmak ve sitogenetik problemlere sebep olmak gibi sakıncaları tartışılmaktadır. (3)

3.2.7.1.1. Klasik Amniyosentez: Amniyosentez; 12. gebelik haftasından itibaren değişik yaklaşım biçimleriyle amniyon sıvısı elde etmektir. Prenatal tanıda; klasik amniyosentez, gebeliğin 16 - 20. haftaları (tercihen 16 - 18) arasında ultrason altında trans - abdominal yaklaşımla ortalama 20 ml amniyon sıvısının elde edilmesidir. Amniyosentez, 1950’li yıllardan beri yapılmaktadır. Önceleri, fetal cinsiyet tayininde kullanılan bu yöntem, teknolojik alandaki son gelişmeler nedeniyle değişik kademeli boyutlara sahip olmuştur. Fetal tıp multidisiplinerdir. Endikasyon, tanıda kullanılacak laboratuvar testi ve gerekli fetal doku üçgeni her merkez için ayrı ayrı değerlendirilmelidir(3).

3.2.7.1.2. Erken Amniyosentez: Belli bir kısıtlama doğru olmamakla beraber 10. - 14. gebelik haftaları arasında yapılan amniyosenteze “erken amniyosentez” diyebiliriz. Bu gebelik haftaları arasında amniyon sıvısının miktarı tam olarak

bilinmemektedir. İdeali, tam aydınlanmamakla birlikte 12. gebelik haftaları arasında amniyon sıvısının miktarı 1 - 2 cc, 14. gebelik haftasında ise 5 cc amniyon sıvısı problem olmadan alınabilmektedir. Birçok çalışma henüz sonuçlanmadığından ve epidemiyolojik sonuçlar için zaman gerekeceğinden tedbirli olmakta fayda vardır (3).

3.2.7.1.3. Geç Amniyosentez: 24. gebelik haftasından sonra yapılan amniyon sıvısı örneklenmesi geç amniyosentezdir. Geç amniyosentez bugünkü kullanım biçimi ile geçersizdir. Ancak fetal tıp geliştikçe yeni boyutlarla yeniden gündeme geleceği kesindir (3).

3.2.7.1.4. Çölosentez: Gebeliğin 12. haftasında ekstra embriyonik mezodermden gelişen ekstra embriyonik çöломik kavite, amniyon kesesini çevrelemekte ve çöломik sıvı adını verdiğimiz oluşumu içermektedir. Çöломik sıvı, özellikle 6. haftadan 10. haftaya kadar hızlı bir artış göstererek 12. gebelik haftasına kadar artar, sonra azalır ve alınması mümkün olmayabilir. Sıvıdan elde edilen hücrelerin yapısı günümüz teknikleri ile sitogenetik çalışma amaçlı kültürlerde iyi sonuç elde edilmesine imkan vermemektedir. Ancak polimeraz zincir reaksiyonu gibi DNA analizleri ve insitu hibridizasyon gibi immün - histokimyasal teknikler, ile prenatal tanı çalışmaları yapmak mümkündür (3).

3.2.7.2. Koryon Villus Örnekleme (CVS):

CVS, prenatal tanıda sık kullanılan invazif bir yöntemdir. Fetal cinsiyet tayini amacıyla 1970'li yıllarda transservikal yoldan denenmiştir. Barr Body belirlemeye dayanan bu tetkikler Çin ve o zamanki Sovyetler Birliği'nde kullanılmış ve bu teknik, 1981'de Brambati ve Simoni'nin katkılarıyla gerçek yerini bulmuştur. Daha erken gebelik haftalarında uygulanabildiği için 1980'li yıllarda avantajlı bir yöntem olarak kabul edilmiş ve bugünkü konumuna gelene kadar çok yaygın biçimde kullanılmıştır (11).

CVS; erken uygulanabilmesi, fetüse doğrudan müdahalenin olmaması, fetal zarlara tahribat verilmemesi ve özellikle DNA çalışmaları için avantaj kabul edilecek biçimde fazla materyal elde edilmesi nedeni ile tercih edilmektedir. Koryon villus örneklemesinin dezavantajları ise klasik amniyosenteze göre göreceli olarak zor

olması, alınan hücrelerin doğrudan fetal hücreler olmaması, elde edilen materyalin klasik sitogenetik tetkikler için ideal olmaması ve fetüs üzerinde muhtelif olumsuz etkiler göstermesidir. CVS, bir doku örnekleme tekniği olup prenatal tanıdaki yerini endikasyonlar ve kullanılan laboratuvar teknikleri belirlemektedir. CVS materyalinde doğrudan metafaz veya diğer aşamalardaki hücreler değerlendirmeye alınabileceği gibi kültür çalışmalarını takiben sitogenetik çalışma da yapılabilir (3).

3.2.7.3. Kordosentez (KS):

Fetal kan örnekleme veya kordosentez fetal kanın, çeşitli yöntemlerde elde edilmesidir. Kordosentez, prenatal tanı ve perinatal takip çalışmalarının vazgeçilmez bir yöntemidir. Maternal ve fetal risk açısından klasik/erken amniyosentez ve CVS'e göre dezavantajlı tarafları vardır. Kordosentez, riskli olmasına rağmen prenatal tanıda halen uygulanmaktadır. CVS, erken gebelik haftalarında uygulanabilmesi nedeni ile prenatal tanıda önemlidir. Prenatal tanı için geç kalınan başvurularda ve amniyosentez ile başarısız olduğu durumlarda kordosentez gündeme gelmektedir. Kordosentez, hızlı sonuç alınabilmesi ve birçok rutin laboratuvarda uygulanabilmesi açısından tercih edilmektedir. Heparinize edilmiş enjektör yardımıyla, USG eşliğinde umbilikal kordondan fetal kan örneğinin alınması ile yapılır (3).

3.2.8. Prenatal Tanıda Tarama Testleri

Tarama programı, erken tanı ve tedaviyle iyileştirilebilecek bir hastalıktan etkilenebilecek durumda olan; ancak, hastalığa ait semptom ya da bulguları olmayan bir popülasyonda test veya testlerin uygulanmasıdır. Tarama testi ise tedavi ya da girişimden yararlanma potansiyeli olan bireyleri saptamak amacıyla kullanılan semptom, bulgu, laboratuvar testi, risk skorlaması gibi herhangi bir ölçümdür. İdeal bir tarama testi ucuz olmalı, basit olmalı, güvenli olmalı, hızlı olmalı, hasta tarafından kabul edilebilir olmalı, araştırılan niteliği tam ölçmeli, tekrarlanabilirliği yüksek olmalı, etkin olmalı ve doğrulayıcı bir tanı testi olmalıdır (7).

3.2.8.1. Tarama testlerinde risk hesaplanmasına etki eden faktörler;

Biyokimyasal veya sonografik belirteçler, maternal yaş, vücut ağırlığı, gebelik süresi, diabet, çoğul gebelikler, etnik orijin, previous Down, marker tekrarı, parite, sigara,

tarama yöntemleri, ultrasonografik belirteçler (Nokal Translusensi, nazal kemik, kısa femur, 5. parmakta kısalık, hiperekojen barsaklar, hafif hidronefroz, nukal ödem) (7,14,15).

3.2.8.2. Serum belirteçleri;

Alfa-feto Protein (AFP); 1956 yılında Bergstrand ve Czar tarafından protein elektroforezi metodu ile fetal serumdan elde edilmiştir. AFP, albümine benzer bir glikoprotein olup molekül ağırlığı 70 kilodaltondur. Bu proteini kodlayan genin 4. kromozomun uzun kolunda lokalize olduğu belirlenmiştir. Fetusta erken dönemde yolk salkta sentezlenir. Birinci trimester sonlarına doğru yolk salk dejenerasyona ve atreziye uğradığından fetal karaciğer en önemli sentez yeri haline gelir. AFP fetusta dominant serum proteinidir ve normal insandan çok daha yüksek konsantrasyondadır (7).

İnsan Koryonik Gonadotropin (Human Chorionic Gonadotropin-hCG); hCG gebelik sırasında yapılan glikoprotein yapısında bir hormon olup, esas olarak plasentanın sinsityotrofoblastlarından sentezlenmektedir. Bir alfa (α) ve bir beta (β) alt ünitesinden oluşmuştur. Gebeliğin ilk haftasından itibaren hCG üretimi hızla artmakta ve gebeliğin 10. haftasında en üst düzeyine ulaşmaktadır (100.000 IU/ml). Daha sonraki dönemlerde yavaşça azalarak 120. günde en düşük değerine ulaşır. Bundan sonra annede plazma düzeyleri 20.000 IU/ml civarında kalır. Prenatal tanı için yapılan çalışmalarda daha küçük molekül olan β hCG'nin duyarlılığı α hCG'ye göre daha yüksek bulunmuştur. Bu nedenle tarama testlerinde β alt ünitesi kullanılmaktadır (7).

Serbest Estriol (Unkonjuge estriol-uE3); E3 sentezi ilk kez dokuzuncu haftada fetusun adrenal bezinden prekürsörlerin salınımı ile başlar, 31. haftaya kadar yükselerek bir plato çizer daha sonra doğuma kadar artmaya devam eder. Östriol değerinin hamileliğin ilerlemesi ile arttığı, bu özeliğin ikinci trimesterde AFP ile bir korelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Taramaya uE3'ün eklenmesinin yanlış pozitiflik oranlarını düşürdüğü ve böylece amniosenteze gidecek hasta sayısının azalmasına neden olduğu belirlenmiştir (7).

İnhibin A; İnhibin A, overler ve testisin yanı sıra plasentada da yapılan bir glikoproteindir. Plasenta inhibini FSH sekresyonunu baskılayarak gebelik esnasında ovülasyonu engeller. İnhibin A ve B olmak üzere iki formu mevcuttur. Her ikisinde α alt üniteleri aynı, β alt üniteleri birbiriyle ilişkili olmakla beraber farklıdır. İnhibin üçlü testte β hCG ile korelasyon gösteren bir glikoproteindir (7).

Gebeliğe Özgü Plazma Proteini A (Pregnancy Associated Plasma Protein A-PAPP-A); plasentanın sinsityotrofoblastları tarafından sentezlenen bir proteindir. Bu proteini kodlayan genin kromozom 9'un uzun kolunda lokalize olduğu tespit edilmiştir fakat mRNA'sının hangi hücrelerde sentezlendiği hala bilinmemektedir (7).

3.2.8.3. 11-14. haftalarda yapılan fetal nukal translusensi (NT) testi:

Ense kalınlığı, fetal ensede subkutan bağ dokusunun ödematöz kalınlığı ile oluşur. 10-14 gebelik haftaları arasında ölçülen sub cutan bağ dokusunun kalınlığının 3mm ve daha fazla olması yaşa bağlı kromozom anomali riskini 10 kat arttırmaktadır. Kromozomal defekt, fetal kayıp ve major fetal anomali prevalansı nukal translusensi kalınlığındaki artışa paralel olarak artar (15,16).

3.2.8.4. Birinci Trimester Taraması:

1. trimesterde %5'lik yalancı pozitif oranıyla belirteçlerin Down Sendromu saptama oranları şu şekildedir (7);

	%
NT	60
PAPP-A	67
PAPP-A + f β -hCG	74
PAPP-A + f β -hCG + MSAFP + uE3 + INH-A	78
NT + PAPP-A	79
NT + PAPP-A + f β -hCG	83
NT + PAPP-A + f β -hCG + MSAFP + uE3 + INH-A	86

3.2.8.5. İkinci Trimester Taraması:

2. trimesterde Down Sendromunu % 85 saptama oranıyla belirteçlerin yalancı pozitif oranları şu şekildedir;

		%
Double	AFP,thCG/fbhCG, maternal yaş	13
Triple	Double + uE3	9.3
Quadruple	Triple + DIA	6.2

2.8.6. Entegre Tarama:

Birinci ve ikinci trimester tarama testlerinin birlikte değerlendirilerek sonunda hastaya riskin söylenmesidir. Entegre testte Down Sendromunu %85 saptama oranıyla belirteçlerin yalancı pozitif oranları şu şekildedir;

		%
PAPP-A +	Double	5.1
	Triple	4.2
	Quadruple	2.7
NT +	Double	4.1
	Triple	2.4
	Quadruple	1.6
PPAP-A + NT +	Double	4.1
	Triple	2.4
	Quadruple	1.6

3.2.9. Prenatal Tanı Laboratuvarı İçin Standart Kurallar

1. Tanı örneğinin, geçerli ve güvenilir bir şekilde tanımlanamaması: Kültür sıvısının değiştirilmesi sırasındaki hata, ekim esnasında kontamine olmuş plastik veya cam laboratuvar malzemenin kullanılması, teknik hatalar ve dikkatsizlik gibi

etkenler hamileliğin yanlışlıkla sonlandırılmasına neden olabilir. Doku kültürü, her olgu için titiz ve uzun sabır gerektiren işlemdir.

2. Doku kültürü yöntemlerinin başarısında, teknik araç ve gereçlerin kalitesi, kullanım kolaylığı ve sterilizasyonu çok önemli bir etkindir.

3. Sonuçların en uygun süre içinde elde edilebilmesi çok önemlidir. Amniyosentez, gebeliğin 16. – 18. haftalarında uygulanır, sitogenetik sonuçlar 10 - 21 gün içerisinde verilmelidir. CVS 8.haftadan sonra uygulanmalı, sonuçlar 48 saat ile 16 gün arasında, fetal kordosentez ise 19. haftadan itibaren uygulanır ve sonuçlar 48 - 72 saatte alınabilmelidir.

Eğer, fetal karyotipi oluşturmak 4 hafta veya daha fazla sürüyorsa; klinisyen ve araştırmacı nedenini araştırmalıdır.

4. Sonuçların değerlendirilmesi, sitogenetik bilgisi olan deneyimli, uzman kişilerce sağlanmalıdır.

5. İleri genetik çalışmalar için, gerektiğinde, eldeki tüm olanaklar kullanılmalıdır.

6. Genetiksel nedenlerle sonlandırılacak gebeliklerde, tanının doğrulanması ve takip çalışmaları yapılmalıdır.

7. Kayıtların gizliliği esas, etik ve yasal kurallar, araştırmacıya doğum öncesi tanıda büyük yükümlülükler getirmektedir. Araştırmacı, prenatal tanıdaki bilgilerin tıbbi amaç dışında kullanılmasına engel olmalıdır. Elde edilen sonuçları çok iyi değerlendirmelidir. Normal bir hamileliğin sonlandırılmasına neden olunmamalıdır (3).

3.2.10. Kromozomların Morfolojik Özellikleri

Kromozomlar, ışık mikroskopu kullanılarak mitoz bölünmenin metafaz evresinde incelenirler. İnsan somatik hücrelerinde bulunan 46 kromozom 23 çiftten oluşur. Bu 23 çiftin 22'si erkeklerde de kadınlarda da benzerdir ve bu kromozomlar, otozomal kromozom olarak isimlendirilirler. Kalan diğer çift ise sex kromozomlarıdır. Bu kromozomlar, kadınlarda XX, erkeklerde ise XY olup gonozomal kromozom olarak adlandırılırlar. Her bir kromozom çiftinin üyeleri, homolog olarak adlandırılır ve birbirlerine uyan genetik şifre taşırlar. Diğer bir

deyişle aynı sırada aynı gen loküsünü taşırlar. Her kromozom çiftinin bir üyesi babadan, diğeri ise anneden gelir. Bilinen bir insan hücresinin kromozomları en iyi, mitozun metafaz ve prometafaz evresinde analiz edilirler. Bu dönemlerde mikroskop altındaki kromozomlar, sentromerde birleşmiş 2 kromatidden oluşmuş olarak görülürler. Her kromatid çift sarmallı bir DNA içermektedir. Normal kromozomlarda görülen bazı morfolojik özellikler şunlardır (27).

a) Sentromer: Kromozomların en soluk boya alan kesimidir. Her kromozomda yalnızca bir tane olan sentromerler, hücre bölünmesi sırasında kromozomların iç ipliklerine tutunmasını sağlarlar. Kromozomlar sentromerlerin lokalizasyonuna göre üç gruba ayrılırlar ve bunların dışındaki örnekler genellikle normal sayılmazlar.

1) Median (Metasentrik) Kromozom: Sentromeri ortada ve iki kolu birbirine eşit olan kromozomlar.

2) Submedian (Submetasentrik) Kromozom: Sentromerleri merkezden uzak ve iki kolu birbirine eşit olmayan kromozomlar.

3) Akrosentrik Kromozom: Sentromeri kromozomun bir ucuna çok yakın olan kromozomlar.

İnsan kromozomları 34 metasentrik ve submetasentrik, 10 akrosentrik otozom ile 1 submetasentrik (X) ve 1 akrosentrik (Y) gonozomdan oluşurlar.

b) Satellit (Uydu): Belirli kimi kromozomların kısa kollarına ince bir sap ile bağlanan yuvarlak düğme biçimindeki kromatin materyalidir. D (13 - 15) ve G (21 - 22) grubu kromozomlarının tümünün kısa kollarında bir satellit bulunur.

c) Sekonder Darlık: Tüm kromozomlarda, sentromer olmasına rağmen bu oluşum ancak belirli kimi kromozomlarda (özellikle 1, 3, 9 ve 16 numaralı kromozomlar) görülür ve ayrıca sentromerden daha açık boyanırlar. Kromozomların uzun kolunda olup sentromere bitişiktirler ve uzunlukları farklılıklar göstermektedirler. Akrosentrik kromozomlarda görülen sekonder darlık, yani satelliti gövdeye bağlayan sap ise çekirdekcik oluşumu ile ilgilidir.

3.2.11. Kromozom Terminolojisi

Kromozomların homolog çiftlerinin bir araya getirilerek düzenlenmesine karyotip denir. Kromozomlar belirli bir sıraya göre dizilirler. Karyotip, her tür için özgündür. Bununla birlikte karyotip terimi tek bir hücre için bile karakteristiklik gösterir .

İlk olarak 1956 yılında Tjio ve Levan tarafından insanda var olan kromozom sayısı, ortaya çıkarıldıktan sonra ($2n = 46$) karyotip yerleştirilmesinde pek çok değişiklik yapılmıştır. Bundan dolayı bulguları standartlaştırmak ve belli ilkeleri saptamak için 1960 yılında Denver'de (A.B.D) genetikçilerin ilk uluslararası toplantısı yapılmıştır. Bu toplantıda kabul edilen sisteme Denver sistemi ya da Denver klasifikasyonu denmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan toplantılarla bu klasifikasyon geliştirilmiştir.

Buna göre insanda 22 çift otozomal kromozom; dışında iki tane X kromozom erkekte ise bir X ve bir de Y kromozomu bulunur. Karyotip yazılırken virgülden önce kromozom sayısı, virgülden sonra cinsiyet ve yapısal değişiklikler belirtilir (46,XX veya 46,XY gibi). Karyotipte cinsiyet kromozomlarının yeri, 22 çift otozomal kromozomdan sonradır. 22 çift otozom kromozomları yedi gruba ayrılmaktadır (A, B, C, D, E, F, G). Cinsiyet kromozomları dışındaki kromozomlar en büyükten başlamak üzere 1 - 22 arasında numaralandırılmaktadır. Grup A'da sentromerleri ortaya yakın en büyük üç metasentrik kromozom çifti, Grup B'de sentromer uca hafif yaklaşmış en büyük iki submetasentrik, grup C'de daha küçük yedi çift submetasentrik kromozom, Grup D'de sentromeri uca iyice yaklaşmış üç çift akrosentrik kromozom, Grup E'de biri küçük metasentrik, diğer iki çifti küçük submetasentrik üç çift kromozom, Grup F'de iki çift küçük metasentrik kromozom ve Grup G'de ise çok küçük iki çift akrosentrik kromozom bulunur. X kromozomu C grubu kromozomlarına benzer, Y ise G grubu kromozomlarına benzer (18,27).

3.2.12. Kromozom Anomalileri

3.2.12.1. Sayısal Anomaliler

Somatik hücreler diploid sayıda ($2n = 46$) olgun gamet hücreleri ise haploid sayıda ($n = 23$) kromozom içermektedir. Gametlerdeki haploid (n) ve normal somatik hücrelerin diploid ($2n$) kromozom sayısı öploidi örnekleridir. İki grubu vardır:

1) Öploidi (Euploidy): Hücrelerdeki kromozom sayısının ($n = 23$) tam katı kadar artış veya azalmalardır.

a) Triploidi: Temel kromozom sayısının üç kat oranında artmasıdır ($3n = 69$).

b) Tetraploidi: Temel kromozom sayısının dört kat oranında artmasıdır.

c) Endoredüplikasyon: Sitoplazma bölünmesinin gerçekleşmemesi nedeniyle kendi katı kadar artmış kromozomların ikişer kromatidli kromozom çiftleri halinde olmasıdır.

d) Yüksek Poliploidiler: Karyotipte $4n$ 'den daha fazla kromozom bulunmasıdır.

2) Anöploidi: Temel kromozom sayısının katları kadar olmayan artma ya da eksilmelerdir. Anöploidi, poliploidiye göre daha sık ortaya çıkar ve kromozomal sendromların büyük bir bölümünde gözlenen düzensizliktir.

a) Hiperploidi: $2n + 1$ ve $2n + 2$ gibi kromozom sayısındaki artmalardır.

b) Hipoploidi: $2n - 1$ ve $2n - 2$ şeklindeki kromozom sayısındaki azalmalardır.

c) Miksoploidi ya da Mozaisizm: Aynı zigottan kaynaklanan organizma ya da herhangi bir dokunun değişik hücrelerinde, değişik kromozom kuruluşuna rastlanması durumudur.

Anöploidi, insanlarda rastlanan kromozomal hastalıkların en yaygını ve en çok klinik önemi olan tipidir. Spontan düşük olgularında, anöploidi oranı % 70 - 75 olarak bildirilmektedir. Somatik hücre ve gametlerde hücre bölünmesi sırasındaki hatalar sonucu ortaya çıkan anöploidin oluşumu başlıca iki mekanizma ile açıklanmaktadır.

a) Nondisjunction (Ayrılamama)

b) Anafaz lagging (Anafazda geri kalma)

a) Nondisjunction: Birinci veya ikinci mayotik bölünme sırasında iki ayrı hücreye gitmesi gereken bir kromozom çiftinin her iki üyesinin birbirinden ayrılmayıp birlikte bir tek hücreye gitmesi olayıdır. Böylece söz konusu kromozomdan, gametlerin birinde hiç bulunmazken diğer gamette normalde bir tane bulunması gereken kromozomdan iki tane bulunmaktadır. Bu hatalı gamet, söz konusu kromozomdan bir tane içeren karşı cinsteki normal gametle birleşince, oluşan zigotta bu kromozomdan iki yerine üç tane bulunmakta ve böyle bir hücreye de trizomik hücre adı verilmektedir. Bu kromozomu taşımayan diğer hatalı gamet ise normal olarak bu kromozomdan bir tane taşıyan karşı cinsten gamet ile birleşince oluşan zigotta iki yerine bir kromozom bulunmakta ve böyle bir hücreye ise monozomik hücre adı verilmektedir.

b) Anafaz lagging: Anafazda, kutuplara göç sırasında ortaya çıkan hata sonucu, kromozomlardan bir tanesi yeni oluşan yavru hücrenin dışında kalmakta veya öteki grup ile birlikte diğer hücrelere gitmektedir. Geride kalan kromozom hiçbir hücreye gidemeden ortadan kaybolmuş ise, yeni oluşan iki hücreden biri normal, diğeri ise monozomik olmaktadır. Geride kalan kromozom diğer hücreye katılmış ise hücre trizomik olmaktadır.

3.2.12.2. Yapısal Anomaliler

Yapısal anomalilerin esas mekanizması kromozomda oluşan kırılmalardır. In vitro çalışmalar, iyonize radyasyonun, viral enfeksiyonların ve mutajenik kimyasal ajanların kromozom kırıklarına neden olduklarını göstermiştir. Kırıklar, ender olarak kendiliğinden meydana gelmektedir. Kırıklar sonucu oluşan kromozomal yeni yapılarda, genetik bilgi ve materyalin normal içeriği korunmuş ise yapısal anomali dengeli olarak, genetik bilgide eksilme veya artma söz konusu ise dengesiz olarak tanımlanmaktadır.

1) Yer Değiştirme (Translokasyon): Kromozom materyalinin, kromozomlar arasındaki değişimidir. Her iki kromozomda kırıkların oluşması ve normalin dışında bir yeniden düzenleme ile tamir edilmesi ya da mayoz sırasında homolog olmayan kromozomlar arasındaki rekombinasyondan kaynaklanmaktadır. Bu değişimde genellikle DNA kaybı olmaz ve kişi klinik olarak normaldir (Dengeli Translokasyon).

2) Artma (Duplikasyon): Homolog olan ya da olmayan iki kromozomdan birinden kopan bir parçanın diğer kromozoma eklenmesidir.

3) Eksilme (Delesyon): Bir kırılma sonucu kromozomun küçük bir parçasının kopmasıdır.

4) Gap (Aralık): Kromozomun herhangi bir bölgesinde, kromatidin enini geçmeyen ve kromozom ekseninden sapmış, boya almayan bir bölgenin görülmesidir.

a) Kromatid gap: Gap'in kromozomun bir kromatidinde görülmesidir.

b) İzokromatid gap: Gap'in kromozomun her iki kromatidinde görülmesidir.

5) Kırık: Kromozomun herhangi bir bölgesinde, bir kromatid enini aşan ve kromozom ekseninden sapan boyanmamış bölgelere denir.

a) Kromatid kırığı: Kırık olarak değerlendirilen düzensizliğin kromozomun bir kromatidinde görülmesidir.

b) İzokromatid kırık: Kırık olarak belirtilen bozukluğun, kromozomun her iki kromatidinde ve eş kesimlerinde görülmesidir.

6) İki sentromerli kromozom (disentrik): Kromozomda bir yerine iki sentromerin bulunmasıdır.

7) Sentromersiz kromozom: (asentrik kromozom, asentrik fragment) Birbirine paralel duran, sentromerleri görünmeyen ya da bulunmayan kromozomlardır.

8) Minik kromozom (minute): Sentromersiz kromozomlardan daha küçük kromatid çiftleridir. Görünüşlerinden dolayı kromozom ya da kromatin damlacığı olarak tanımlanırlar.

9) Halka kromozom (yüzük, ring): Kromozomun iki ucunun birleşerek yüzük görünümü oluşturmasıdır.

10) Yapışkanlık: Kromozomların yığın haline gelmesidir.

11) Satelit assosiasyonu: Büyük ve küçük akrosentrik kromozomların metafaz plaklarında beklenenden daha sık olmak üzere kısa kollarındaki uyduları birbirine çevirmiş biçimde bir araya gelerek rozet biçimi toplanmalarıdır.

12) İri satellitler: D ve G. Grubu kromozomlardaki satellitlerin normalden büyük görülmeleridir.

13) Sentromer bölünmesinde asenkroni: Sentromerlerin aynı zamanda bölünmemesidir (18,27).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.3.1. GEREÇ

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilimdalı Prenatal Tanı Laboratuvarına Ocak 2007 - Ağustos 2008 yılları arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinden gönderilen olgular değerlendirilmiştir.

Bu süre içerisinde çalışma materyali olarak laboratuvarımıza prenatal tanı amacıyla başvuran fetal patolojik ultrasound bulgusu olan 79 Amniyosentez ve 67 Kordosentez ve kontrol grubu olarak ise patolojik ultrason bulgusu olmayan 330 Amniyosentez ve 11 Kordosentez yöntemiyle olmak üzere elde edilen toplam 487 fetal örnekten, kromozom analizi yapılmıştır.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp fakültesi etik kurul onayı (B.30.2.Dic.0.01.00.00/57) alınmıştır.

3.3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

- a. BIO - AMF – 2 (Biological Industries 812589)
(Contains L-Glutamine &Antibiotics)
- b. Amniomax II (GIBCO 377921)
(Contains L-Glutamine &Antibiotics)
- c. F 10 (HAM) Nutrient Mixture (Biological Industries 752348)
(With L-Glutamine)
- d. Fetal Bovin Serum (Gibco 41G957P)
- e. PHA-M (Phytohaemagglutinin M) (Biological Industries 816646)
- f. Colcemide Solution (Biological Industries 810568)
- g. KCI (Potassium chloride)(Merck)
- h. Acetic Acid 100%,puriss (Glacial)(Riedel-de Haën)
- i. Methanol (free from acetone, puriss)(Riedel-de Haën)
- i. Xylol (Merck)

- j. Giemsa Stain, modified (Sigma-Aldrich GS500)
- k. Nevparin (Enjektabl Heparin, Mustafa Nevzat)
- l. Etil Alkol (% 96, Tekel)
- m. Ethanol absolut (Riedel-de Haën)
- n. İzotonik (Eczacıbaşı)
- o. Pancreatin (SERVA 07595)
(from pig pancreas 3xNF)
- ö. Trypsin - EDTA Solution C (Biological Industries 814619)
- p. Sodium Phosphate dibasic anhydrous (Na_2HPO_4) (Fluka 455974/1)
- r. Potassium Phosphate monobasic (KH_2PO_4) (Sigma P-5655)
- s. Distile Water (Sigma W - 3500)
- ş. L – Glutamin Solution (Biological Industries 746245)
- t. Penicillin – Streptomycin Solution (Biological Industries 722867)
- u. Gümüş Nitrat (AgNO_3)

3.3.1.2. Kullanılan Solüsyonlar

a. Hipotonik Solüsyonu (0.075 M KCl)

1000ml Distile su + 5.6gr KCl

b. Stok Tespit Solüsyonu (Carnoy Fiksatif Solüsyonu)

3 Kısım Methanol : 1 Kısım Glacial Acetic Acid

c. Fitohemaglutinin Solüsyonu

PHA-M - L 5 mg + 5 ml Distile Water

d. Söransan Tampon Stok Solüsyonu

11.88 g Na_2HPO_4 + 1000 ml Distile Su

9.08 g KH_2PO_4 + 1000 ml Distile Su (pH 6.8)

e. Boya Solüsyonu (Giemsa Bantlama için)

95 ml söransan tampon stok solüsyon + 5 ml Giemsa Stock Solution

f. Pancreatin Solüsyonu (Giemsa Bantlama için)

50 mg Pancreatin + 100 ml izotonik solüsyonu

g. Giemsa (Direkt Boyama için)

5 ml Giemsa Stain Stock Solution + 95 ml Distile Su

h. %50'lik Gümüş Nitrat (AgNO₃) Solüsyonu (NOR Boyama için)

5 gr AgNO₃ + 10 ml bidistile su

Koyu renk şişede veya şişe alimünyum foile ile sarılarak +4°C' de saklanır.

i. %2'lik Giemsa Boya Solüsyonu (NOR Boyama için)

2 ml Giemsa Stain Stock Solution + 98 ml Söransan Tampon

3.3.1.3. Kültür Ortamları

a. AS için

100 ml BIO - AMF – 2 (Contains L-Glutamine&Antibiotics)

100 ml Amniomax II (Contains L-Glutamine&Antibiotics)

b. Kordosentez İçin

100 ml Nutrient Mixture F 10 Ham's + 22.5 ml Fetal Bovin Serum + 2 ml Penicilin – Streptomycin +2 ml L-Glutamine

3.3.1.4. Aygıtlar ve Gereçler

a. Cytovision Ultra (Karyotyping and FISH Workstation Applied Imaging)

b. Mikroskop [Light (Nikon) ve Invert Phase Contrast (Olympus)]

c. Zaman ayarlı santrifüj (Centrifuge 5702 - eppendorf)

d. Kuru Hava Sterilizatörü (Köttermann)

e. Değişik çapta enjektörler

f. Dikey Şaleler (100 ml)

g. Sterile Pasteur Pipettes (Manufactured by: LP ITALIANA SPA)

h. 15 ml Steril Plastik Santrifüj Tüpü (CORNING)

i. Kültür Flaskı (CORNING)

(25 cm² Cell Culture Flask, Sterile, Nonpyrogenic, Polystyrene)

i. Petri kapı (60 X 15 mm)(OrangeScientific)

j. Mezürler

k. Microscope Slides (Menzel-Glaser)

l. 0.20 µm Sterile Syringe Fitler (Corning)

- m. CO₂'li Etüv (Heraeus)
- n. CO₂'li Etüv Hera-CELL (Heraeus)
- o. UV lamba
- ö. UV'li Laminar Air Flow (Clan Laf VFS 1806)
- p. pH Metre (Consort P - 107)
- r. Hot Plate (Fisher Scientific)
- s. Vortex (Jencons)
- ş. Hassas terazi (Sartorius)
- t. Plastik eldiven
- u. Timer (Laboratuvar saati)
- ü) Buzdolabı

3.3.2. YÖNTEM

3.3.2.1. Prenatal Tanıda Kromozom Elde Etme Yöntemleri

İlk olarak çalışma kapsamındaki her hastanın aile bilgisini içeren pedigriler oluşturuldu. Pedigri analizinde bireylerin yaş, cinsiyet, sigara, alkol ve ilaç kullanımı, kan grupları ve aile geçmişinde herhangi bir genetik hastalık olup olmadığı gibi nitelikler dikkate alındı. Daha sonra hastalardan alınan materyalin Amniyon sıvısı yada kordon kanı olma durumuna göre kromozom elde edildi.

a. Amniyosentez için;

1. D.Ü.Tıp Fak. Kadın Doğum Anabilim dalı tarafından ortalama 15 - 20 ml amniyon sıvısı (AS); gebeliğin 15 - 18. haftalarında steril koşullarda, ultrason kontrolünde 21 gau'luk steril spinal iğne ile alınmış ve laboratuvarımıza yönlendirilmiştir.

2. Alınan amniyotik mayi 15 ml'lik iki tane steril plastik santrifüj tüpüne boşaltıldı.

3. Tüpler 1000 - 1200 rpm'de 10 dak santrifüj edildi.

4. Süpernatant gerektiğinde α - fetoprotein veya diğer tayinler için ayrıldı.

5. Pelet üzerine 37 °C de ısıtılmış 1 ml kültür mediumu ilave edildi.(İki tüp olduğu için her tüpe farklı marka kültür mediumu konuldu.) Steril plastik pastör pipeti ile köpürtülmeden hafifçe karışımı sağlandı.

6. Daha önceden hazırlanmış olan kültür flasklarına; isim, protokol no, tarih ve materyalin adı yazıldı. Her hasta için iki kültür flaskı kullanıldı, oluşabilecek herhangi bir kültür artefaktına karşı iki farklı marka kültür mediumu kullanıldı. Her bir kültür flaskına 4 ml kültür mediumu kültür flaskın tabanına steril plastik pastör pipet ile yayıldı daha sonra tüpteki hücreler pipet ile aktarıldı. Flaskların kapakları bir tur açık bırakılarak 37 °C’de CO₂’li etüve konuldu, bir hafta süresince müdahale edilmeden bekletildi.

7. Süre sonunda kültür ortamının ½ si kültür mediumu ile tazelenildi, doku kültürü mikroskobunda gerekli bilgiler kaydedildi, yeterli üreme durumuna göre 2-3 günde bir kültür ortamının tamamı yenilendi.

8. Doku kültürü mikroskobunda hücre üremesi kontrol edildi, kültür flaskının 1/3’ü hücre ile dolduğunda ve 10 X büyütme alanda 4 -5 mitoz gözlemlendiğinde bir damla Colcemide damlatılıp 30 dakika 37 °C’ lik etüvde bekletildi.

9. Kültür flaskı, tekrar doku kültürü mikroskobunda incelenip, 2 - 3 hafif çırpma işlemi yapılmıştı. Besi ortamı temiz bir santrifüj tüpüne aktarıldı, flaska 1.5 ml tripsin – EDTA ve kültür mediumu birlikte ilave edildi. 20 dakika bekletildikten sonra mikroskop altında hücrelerin birbirinden ayrıldığı gözlemlendiğinde hafifçe yıkandı, bir önceki tüpe boşaltıldı.

10. Bir sonraki çalışmalar için kültür mediumu ile kültür yenilendi ve CO₂’li etüvde bekletildi. Bu işlem her gün (toplam 4-5 defa) yapıldı.

11. Santrifüj tüpündeki hücreler hafifçe vortekslenip 1200 rpm de 10 dk. santrifüj edildi.

12. Süpernatant atıldıktan sonra pelet vortekslenirken üzerine 37 °C’de daha önceden ısıtılmış olan 8 ml hipotonik solüsyonu yavaş yavaş damlatıldı, 15 - 20 dk. 37 °C’deki etüv de bekletilip süre sonunda tekrar 10 dk. santrifüj edildi.

13. Süpernatant atıldıktan sonra, vorteks yardımıyla karıştırılarak pastör pipetiyle 5 ml fiksatif damla damla damlatılarak hücrelerin birbirine yapışmaması sağlandı.

14. 10 dk. santrifüj edildi, aynı işlem fiksatif ile iki kere daha tekrarlandı (Gerektiğinde ilk fiksatifte bir gün + 4 °C'de bekletilebilir).

15. Süpernatant pastör pipetiyle atılıp tüpün dip kısmında kalan pelete iyice pipetaj yapıldıktan sonra, daha önceden temizlenmiş ve üzerlerine protokol ve sıra numarası, olgu adı ve tarih yazılan lamlara nemli ortamda yayma yapıldı. Yayma esnasında odanın nem oranı, sıcaklığı son derece önemli olduğu için optimal şartlar sağlandı (En uygun oda sıcaklığı 20 - 25 °C dir).

16. Preparatlar uygun boyama ve bant tekniği için oda ısısında, preparat kutularında saklandı.

b. Kordosentez için;

1. D.Ü.Tıp Fak. Kadın Doğum Anabilim dalı tarafından gestasyonun 18. haftasından sonra steril koşullarda, ultrason kontrolü altında heparinize enjektöre 1 - 2 ml fetal kan alınmış ve laboratuvarımıza yönlendirilmiştir..

2. Her olguya ait iki kültür tüpü kullanıldı. Kapaklı steril plastik santrifüj tüplere aseptik koşullarda ve steril malzeme kullanılarak hazırlanmış olan besi ortamından (Nutrient Mixture F 10 Ham's) 5 ml bırakıldı. Üzerine iğnesi çıkarılmış 2ml'lik enjektör ile 5 - 6 damla kordon kanı ve 1 damla Phytohaemagglutinin M damlatıldı, 72 saat 37 °C'lik etüvde bekletildi.

3. Kültürün 71'inci saatinde Colcemide solüsyonundan iki damla damlatılıp bir saat, 37 °C'de bekletildi.

4. Süre sonunda vortekslenip 10 dakika süre ile 1000 - 1200 rpm'de santrifüj edildi ve daha sonra süpernatant atıldı.

5. Süpernatant atıldıktan sonra vorteksle karıştırılırken, 37 °C'de daha önceden ısıtılmış olan hipotonik solüsyonundan 8 ml solüsyon yavaş yavaş damlatıldı. 10 - 15 dakika 37 °C'de bekletilip tekrar 10 dk. santrifüj edildikten sonra süpernatant atıldı ve vorteks yardımıyla karıştırılarak pastör pipetiyle 5 ml fiksatif eklendi.

6. 3 defa 5 ml fiksatif ile yıkama işlemi tekrarlandı (gerektiğinde ilk fiksatifte 1 gün + 4 °C'de saklanabilir).

7. Süpernatant pastör pipetiyle atılıp dipte kalan pelete iyice pipetaj yapıldıktan sonra, daha önce temizlenmiş ve üzerlerine protokol ve sıra numarası,

olgu adı ve tarih yazılan lamlara nemli ortamda yayma yapıldı. Yayma esnasında odanın nem oranı, sıcaklığı son derece önemli olduğu için optimal şartlar sağlandı.

8. 37 °C’de etüvde boyama ve bantlama tekniği için saklandı(28,29).

3.3.2.2. Boyama Yöntemleri

a. Direk Boyama (Solid Staining)

1970’li yıllara kadar rutin olarak kullanılan bir yöntemdir (29,30,31). Bu tip boyama ile kromozomların büyük bir kısmını tanımlamak mümkün değildir. Günümüzde sadece sayısal analizler ile kromozom kırık noktaları, gap ve frajil bölgelerin varlığını saptamada kullanılır.

Kurumuş preparatlar, Giemsa ile (5 ml Giemsa stain stock solüsyon + .95 ml Distile su) 5 dak boyandı, iki ayrı distile su şalesinden geçirilip yıkandı, kurutulup incelemeye alındı.

b. Giemsa Bantlama (G - Banding : GTG)

Sitogenetik laboratuvarlarında sıkça başvurulmuş ve tanımlamada kullanılan en yaygın yöntemdir. Her kromozom, kendine özgü açık ve koyu bant bölgeleri içerir. Bu bölgeler premetafaz ve metafaz kromozomlarında sayıca farklıdır. İlk defa Paris kongresinde (1971) idiogramlar belirlenmiş ve en son şekli 1995 ISCN’de yayınlanmıştır (32).

Preparatları bantlamak için pankreatin solüsyonu hazırlandı, 37 °C etüvde iki saat bekletilerek ısınması sağlandı. Önce bir preparat 5 - 10 saniye pankreatin solüsyonundan geçirildi daha sonra distile su ile yıkandı (Gerektiğinde bu süreler azaltılıp artırılabilir). Daha sonra preparat boya solüsyonunda 5 - 6 dk. bekletildikten sonra iki ayrı şaledaki distile su serisinden geçirilip yıkandı ve kurutuldu. 10 X’lik mikroskop objektifinde, kromozomların bant seviyesi tespit edilmiştir. Kromozomların tanımlanması Paris kongresinde ve en son ISCN idiogramlarına göre gerçekleştirildi.

c. NOR Boyama (Nuclear Organiser Region)

İnsan kromozomlarında bulunan nukleolar organiser bölgeler gümüş nitrat ile özgül olarak boyanmaktadır. Bu bölgeler akrosentrik kromozomların kısa kollarında ve satellitlerinde bulunmakta ve koyu kahverengi veya siyah tonunda boya almaktadır. Her zaman tüm akrosentrikler eşit boyanmaz çünkü farklı bireylerin akrosentrik kromozomlarında boyanma farklı derecede olur. Kalıtsal özelliklere bağlı ortaya çıkan polimorfizmde ve bu bölgelerde normal olmayan durumları tanımlamada kullanılan bir yöntemdir.

Plastik petri kabının alt kısmına tüm tabanı kaplayacak şekilde kurutma kağıdı yerleştirilir ve distile su ile nemlendirilir. Daha önceden yayma yapılan preparat petri kutusuna yerleştirilir, üzerine Gümüş Nitrat (AgNO_3) solüsyonu damlatılır ve lamel ile kapatılır. Petri kutusunun kapağı kapatılır, parafilmle ve alimünyum foile sarılır. 36 saat 37°C lik etüvde bekletilir. Süre sonunda preparat distile su ile yıkanarak lamel uzaklaştırılır, %2'lik Giemsa boya solüsyonunda 10 sn. boyanır, yıkanır ve kurutulur (29).

3.3.2.3. Değerlendirme

a. Karyotipleme ve Analiz

Üzerinde ait olduğu kişinin protokol ve preparat numarası yazılmış olan preparatlar, mikroskopta incelenmeye alınmıştır. Önce küçük büyütme objektifiyle taranarak iyi nitelikli hücreler (metafaz plakları) önceden hazırlanmış bilgi işlem formuna yazılmıştır. Hücreler daha sonra immersiyon objektifi ile incelenerek şunlar yapılmıştır.

1. Her olgu için en az 15 hücredeki kromozomlar sayılarak (varsa yapısal düzensizlikleriyle birlikte) bilgi işlem formundaki özel bölümlere yazılmıştır.

2. Mikroskop incelemesiyle ortaya çıkan bilgi işlem formundaki tablo değerlendirilmiş, sorunlu hücrelerin ve kromozom kusurlarının sayısına, tipine ve oranına bakılmıştır.

3. Karyotip yapılacak metafaz plakları kromozom analiz cihazında kameralı mikroskop aracılığı ile bilgisayar ortamına aktarılmış ve metafaz kromozomları tek tek ayrıştırılarak karyotip yapılmıştır.

4. Karyotip, bir kez daha sayısal ve yapısal kromozom düzensizliği açısından değerlendirilmiş ve düzensizlik var ise hangi kromozomu tuttuğu saptanmaya çalışılmıştır.

Morfolojik olarak normalden iri görümlü ancak, bant düzeyinde normal olan kromozomlar ile qh+ sergileyen kromozomlar mevcut bilgilerin ışığında patoloji ifade etmemekle birlikte, bütün çalışmalarda morfolojik bir kromozom düzensizliği olarak değerlendirmeye alınmış olduklarından değerlendirmelerimizde de aynı kriterlere uyulmuştur.

5. Karyotipte normal büyüklüklerinden farklı olarak görülen satellit görüntüsüne rastlanıldığında **NOR (Nuclear Organiser Region)** boyama yapılarak kalıtsal özelliklere bağlı ortaya çıkan polimorfizmde ve bu bölgelerdeki normal olmayan durumlar tanımlanmaya çalışılmıştır.

6. Eğer karyotipte düzensizlik var ise tanıyı desteklemek veya tanı koymak amacı ile gerektiğinde **Fluoresan In situ Hibridizasyon (FISH)** tekniği kullanılmıştır.

Gereksinime göre; değişik firmalara ait (VYSIS, CYTOCELL Chromoprobe Multiprobe – System OctoChrome) farklı nitelikteki problemleri (13,18,21,22 tüm kromozom boyama problemleri (WCP), Chromoprobe Multiprobe OctoChrome, telomerik prob) kullanılmıştır.

b. İstatistiksel Değerlendirme

Araştırma grubu sonuçları ile kontrol grubu sonuçlarının karşılaştırılmasında; iki bağımsız grubun oranını karşılaştıran Student's t testi uygulanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.5$).

3.4. BULGULAR

Bu araştırma da; Ocak 2007 - Ağustos 2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Genetik Tanı Laboratuvarına, prenatal tanı amacıyla yönlendirilen, toplam 487 olgudan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan 79 Amniyon sıvısı ve 67 Kordon kanı olmak üzere toplam 146 (%30) olgu araştırma grubu olarak değerlendirilmeye alınmıştır. Kontrol grubu olarak ise patolojik ultrason bulgusu olmayan 330 Amniyon sıvısı ve 11 Kordon kanı olmak üzere toplam 341 (%70) olgu değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olgularının; 176'sı A.S. ve 3'ü K.S. olmak üzere toplam 179 (%36.8) olgu yüksek triple test riski ile, toplam 65 A.S. (%13.4) olgu yüksek double test riski nedeniyle, 54'ü A.S. ve 7'si K.S. olmak üzere toplam 61 (%12.5) olgu ileri maternal yaş nedeniyle, toplam 25 A.S. (%5.1) olgu ailede özürlü çocuk öyküsü nedeniyle, 6'sı A.S. ve 1'i K.S. olmak üzere toplam 7 (%1.4) olgu parental anksiyete nedeniyle ve toplam 4 A.S. (%0.8) olgu kötü obstetrik öykü nedeniyle laboratuvarımıza yönlendirilmişlerdir (Tablo-2.).

Tablo-2. Endikasyon ve olgu sayısı ilişkisine göre sıralama.

Endikasyon	A.S.	K.S.	n	%
Araştırma Grubu;				
Patolojik Ultrasound Bulgusu	79	67	146	30.0
Kontrol Grubu;				
Yüksek triple test riski	176	3	179	36.8
Yüksek double test riski	65	-	65	13.4
Maternal yaş (≥ 35)	54	7	61	12.5
Ailede özürlü çocuk öyküsü	25	-	25	5.1
Parental anksiyete	6	1	7	1.4
Kötü obstetrik anemnez	4	-	4	0.8
TOPLAM	409	78	487	100

Laboratuvarımıza fetal patolojik ultrasound bulgusu ile yönlendirilen olguların bazılarında ön tanı olarak bir tek patolojik ultrasound bulgusu var iken, bazılarında ise birden fazla (multiple) patolojik ultrasound bulgusunun olduğu görülmüştür (Tablo-3.). Birden fazla patolojik ultrason bulgusu olan olguların tümünde (%100) sitogenetik düzensizlik tespit edilmiştir. Patolojik ultrasound bulgusu olan grub için bu oran %26.8 olarak tespit edilmiştir.

Toplam 487 örnekten sitogenetik çalışma yapılarak, kromozom elde edildi ve analizleri yapıldı. Her örnek için, iki kültür yapılarak ortalama 10 preparat hazırlandı. Bu preparatlardan bir tanesi direkt Giemsa ile, geri kalan preparatlar ise Giemsa Bantlama Tekniği (GTG - Banding) ile hazırlandı ve $10 \times 487 = 4870$ adet preparat değerlendirmeye alındı. Elde edilen genel bulgular şöyledir:

Değerlendirilen 487 örnek materyalin fetal patolojik ultrasound bulgusu olan grubunda 146 olgu, kontrol grubunda ise 341 olgu değerlendirilmiştir.

Toplam 146 olgudan oluşan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan grubun 52 (%35.6) olgusunda 46,XX, 51 (%34.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptandı, 24'ü A.S. ve 15'i K.S olmak üzere toplam 39 (%26.8) olgusunda kromozomal düzensizlik saptandı, 1'i A.S. ve 3'ü K.S. toplam 4 (%2.7) olgusunda yeterli üreme olmadığından sonuç elde edilemedi. Fetal patolojik ultrasound bulgusu olan grubun kromozom düzensizliği içeren olguların kendi alt grubu içerisindeki oranları tablo-3'te belirtilmiştir.

Tablo-3. Fetal patolojik ultrasound bulgusu ile Amniyosentez ve Kordosentez de saptanan kromozom düzensizliği ilişkisi.

Çalışma grubu; Patolojik Ultrasound Bulgusu Olan Grup	Sitogenetik		Sitogenetik		Toplam Olgu Sayısı	Sitogenetik Düzensizlik Görülen Toplam Olgu	Kendi Alt Grubu İçerisindeki Oranı %
	A.S.	Düzensizlik Görülen Olgu	K.S.	Düzensizlik Görülen Olgu			
Non immün hidrops fetalis	4	1	3	1	7	2	28.5
İmmün hidrops fetalis	1	1	9	-	10	1	10
Hidrocefali	1	-	2	-	3	-	-
Anensefali	1	-	-	-	1	-	-
İskelet displazisi	1	-	2	-	3	-	-
Ensefalosel	5	2	1	-	6	2	33
Omfalosel	4	-	2	-	6	-	-
Hiperekojen bağırsak	8	1	4	-	12	1	8.33
Bilateral multistik böbrek	1	-	2	1	3	1	33
Kardiak hiperekojen odak	3	1	-	-	3	1	33
Ventrikülomegali	4	1	12	4	16	5	31.25
Koroid plexus kisti	8	1	2	-	10	1	10
Kistik higroma	12	4	1	1	13	5	38.4
Megasistis	1	-	2	-	3	-	-
Short limbs	5	1	3	3	8	4	50
Gastroşizis	3	1	-	-	3	1	33
Sakrokoksigeal teratom	1	-	1	-	2	-	-
Mikrognati	1	-	-	-	1	-	-
Nazal kemiğin olmaması	2	1	-	-	2	1	50
Diafragma hernisi	1	-	1	-	2	-	-
Spina bifida	3	1	3	-	6	1	16.6
Dandy Walker Sendromu	1	-	2	-	3	-	-
Kardiak anomali	-	-	5	2	5	2	40
Batında asit	-	-	5	-	5	-	-
Anhidroamnios	-	-	2	-	2	-	-
Mikrosefali	-	-	1	1	1	1	100
Birden fazla patolojik USG bulgusu	8	8	2	2	10	10	100
TOPLAM	79	24	67	15	146	39	%26.8

Tablo-4. Fetal patolojik ultrasound bulgusu dışındaki endikasyonlarla gelen olgularda endikasyon sonuç ilişkisi (Kontrol Grubu).

Kontrol Grubu;		Sitogenetik		Sitogenetik		Sitogenetik		Kendi Alt Grubu
Patolojik Ultrasound Bulgusu	Olmayan Grup	A.S.	Düzensizlik Görülen Olgu	K.S.	Düzensizlik Görülen Olgu	Toplam Olgu Sayısı	Düzensizlik Görülen Toplam Olgu	İçerisindeki Oran %
Maternal yaş (≥ 35)	54	5	7	2	61	7	11.48	
Yüksek triple test riski	176	24	3	1	179	25	14.00	
Yüksek double test riski	65	14	-	-	65	14	21.5	
Ailede özürlü çocuk öyküsü	25	3	-	-	25	3	12.00	
Kötü obstetrik anemnez	4	-	-	-	4	-		
Parental anksiyete	6	-	1	-	7	-		
TOPLAM	330	46	11	3	341	49	%14.4	

Toplam 341 olguya sahip kontrol grubunun ise 147 (%43.1) olgusunda 46,XX, 136 (%39.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptandı. 24'ü yüksek triple test riski, 14'ü yüksek double test riski, 5'i ileri maternal yaş, 3'ü ailede özürlü çocuk öyküsü olan 46 A.S. olgusu ile 1'i yüksek triple test riski ve 2'si ileri maternal yaş olan 3 K.S. olgusu olmak üzere toplam 49 (%14.4) olguda kromozomal düzensizlik tespit edildi. 8'i A.S. ve 1'i K.S. toplam 9 (%2.6) olguda yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilemedi (Tablo-3,4,5). Düzensizlik tespit edilen olguların özellikleri Tablo-6,7,8,9' de anlatıldı.

Yukarıda da belirtildiği gibi; kromozom düzensizliği oranı araştırma grubunda (%26.8) kontrol grubundan (%14.4) yüksek bulunmuştur. İki bağımsız grubun oranını karşılaştıran Student's t testi uygulanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.5$).

Tablo-5. Fetal patolojik ultrasound bulgusu olan grubun ve kontrol grubunun karşılaştırılması.

I-

Fetal Patolojik USG Grubu	A.S.	K.S.	n	%
46,XX (Normal karyotip)	24	28	52	35.6
46,XY (Normal karyotip)	30	21	51	34.9
Kromozomal Düzensizlik	24	15	39	26.8
Kültür Başarısızlığı	1	3	4	2.7
Toplam	79	67	146	100.0

II-

Kontrol Grubu	A.S.	K.S.	n	%
46,XX (Normal karyotip)	144	3	147	43.1
46,XY (Normal karyotip)	132	4	136	39.9
Kromozomal Düzensizlik	46	3	49	14.4
Kültür Başarısızlığı	8	1	9	2.6
Toplam	330	11	341	100.0

Karyotipte normal büyüklüklerinden farklı olarak görülen satellit görüntüsü tespit edildiğinde bu olguların anne ve babalarının kromozom anlizleri yapıldı ve satellit görülen kromozomu taşıyıp taşımadıkları araştırıldı, ayrıca satellit artışı tespit edilen her olguya NOR (Nuclear Organiser Region) boyama yapılarak düzensizlik tam olarak netleştirildi. 1, 9 ve 16 numaralı kromozomlarda görülen polimorfik özellikler yine anne ve babalarının kromozom anlizleri yapılarak benzer özellikleri gösterip göstermedikleri araştırıldı. Morfolojik olarak normalden iri görümlü ancak, bant düzeyinde normal olan kromozomlar ile qh+ sergileyen kromozomlar mevcut bilgilerin ışığında patoloji ifade etmemekle birlikte, bütün çalışmalarda morfolojik bir kromozom düzensizliği olarak değerlendirmeye alınmış olduklarından değerlendirmelerimizde aynı kriterlere uyduk.

Trizomi rastlanan olgular ise gerektiğinde FISH (Fluoresan In situ Hibridizasyon) yöntemi ile de teyit edildikten sonra hastalara rapor yazıldı.

Laboratuvarımıza uygun koşullarda ulaştırılmamış olan 9 A.S. ve 4 K.S. olmak üzere toplam 13 materyalden yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilemedi. Bu materyallerin bir kısmı alınmaları sırasında yeterli aseptik koşulların sağlanmamış olması nedeniyle kontamine oldukları, bir kısmının ise uygulama becerisi ya da hatası nedeni ile (çok kanlı amnion sıvısı, heparinize edilmesi unutulmuş enjektörle çekilmiş aglutine olmuş kordon kanı, başkaca vücut sıvısının karıştığı amniyotik mayi gibi) hücre kültürüne uygun alınamadıkları sonucuna varıldı.

Buna rağmen kültürde başarı oranımız % 97.4 olmuştur. Toplam 88 olguda kromozom düzensizliği (%18) tespit edilmiştir. Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonucumuz yoktur.

Tablo-6. Fetal patolojik ultrasound bulgusu nedeniyle Amniyosentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri.

Patolojik Ultrasound Bulgusu	Karyotip	Prognoz
Pektus ekskavatus, Kalpte hiperekojenik fokus, Servikal ventrikül dilate, Serebellum seçilememiş	46,XY,del(18p)	27w. lık erken doğum eğilimi ve ölü doğum
Kistik Higroma	45,X	Fenotip normal
Kistik higroma	45,X	Ölü doğum
Kistik higroma	45,X	Ölü doğum
Short limbs, Kistik higroma	45,X	Ölü doğum

Non immün hidrops fetalis	47,XY,+21	Ölü doğum
Nazal kemik izlenememiş	47,XY,+21	Terminasyon
Kistik higroma, Nazal kemik izlenememiş, Batında serbest asit	47,XY,+21	Terminasyon
Hidrops Fetalis	47,XY,+21	Terminasyon
Kalpte hiperekojenik fokus	47,XY,+21	Terminasyon
Nan-immün hidrops fetalis, Batında asit	47,XY,+21	Terminasyon
Hiperekojen barsak, Böbreklerde bilateral pyelektazi, Koroid plexus kisti, Short limbs	47,XY,+21	Terminasyon
Bilateral koroid plexus kisti	47,XY,+18	Terminasyon
Kalpte hiperekojenik fokus, Sağ kalp dilatasyonu, Cerebeller agenezi, Hiperekojenik barsak, Yarık damak-dudak, Spina bifida, Omfalosele, Hidrocefali	47,XY,+13,14ps+	Ölü doğum
Ventrikülomegali	69,XXX	Terminasyon
El ve ayaklarda sindaktili Tibia-ulna kısa Sandalet yapısı	mos 47,XY,+18[1]/46,XY,22ps+[26]	Ölü doğum
Hiperekojenik barsak	47,XXY	Ölü doğum
Ense kalınlığı, Kistik higroma	46,XY,inv(9)(p13q13)	Fenotip normal
Ensefalosele	46,XY,inv(9)(p13q13)	Ölü doğum

Short limbs	46,XY,16qh+	Fenotip normal
Gastroşizis	46,XX,9qh+	Fenotip normal
Ensefalosel	46,XY,9qh+	Terminasyon
Spina bifida	46,XY,9qh+	Ölü doğum
Kistik higroma	46,XX,15ps+	Terminasyon

Tablo-7. Fetal patolojik ultrasound bulgusu nedeniyle Kordo Sentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri.

Patolojik Ultrasound Bulgusu	Karyotip	Prognoz
Kardiak hiperekojenik fokus, Hiperekojenik barsak, Bilateral koroid plexus kisti	47,XY,+18	Ölü doğum
Short limbs, Omfalosel	47,XX,+18	Terminasyon
Kardiak anomali	47,XX,+18	Terminasyon
Mikrosefali	47,XX,+22	Terminasyon
Short limbs	47,XY,+21	Terminasyon
Kistik higroma	46,XX,21ps+	Ölü doğum
Short limbs	46,XX,21ps+	Ölü doğum
Short limbs	46,XY,21ps+	Ölü doğum
Ventrikülomegali	46,XY,21ps+	Ölü doğum
Non immün hidrops	46,XX,13ps+	Ölü doğum
Ventrikülomegali	46,XX,14ps+	Ölü doğum
Bilateral multikistik böbrek	46,XY,9qh+	Fenotip normal
Kardiak anomali	46,XX,9qh+	Ölü doğum
Ventrikülomegali	46,XY,9qh+	Fenotip normal
Ventrikülomegali	47,XX, +marker	Ölü doğum

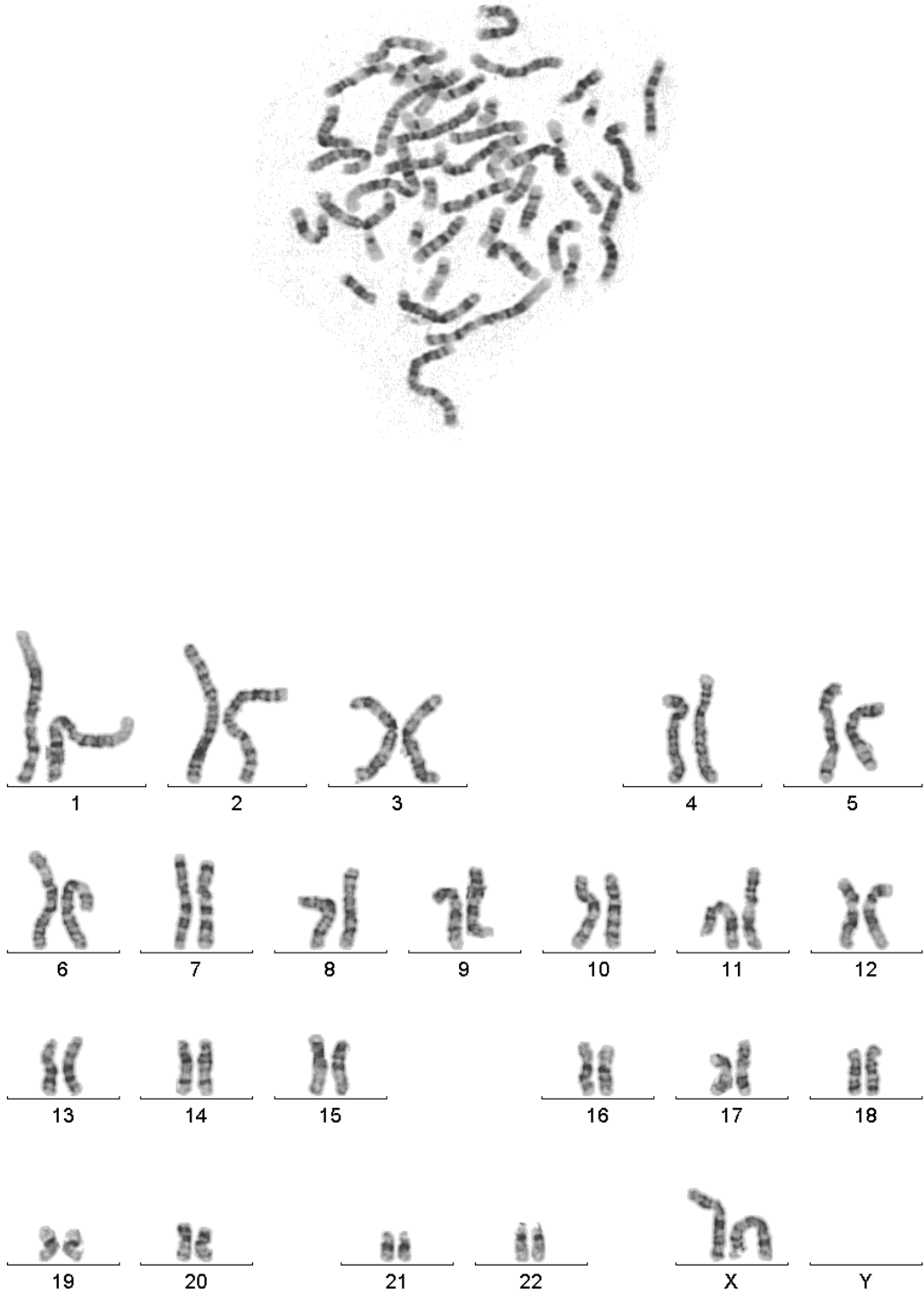
Tablo-8. Fetal patolojik ultrasound bulgusu dışındaki endikasyonlarla Amniyo Sentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri (Kontrol Grubu).

Amniyo Sentez Endikasyonu	Karyotip	Prognoz
Yüksek triple test riski	47,XY,+21	Ölü doğum
Yüksek triple test riski	47,XX,+21	Terminasyon
Yüksek triple test riski	46,XX,inv(9)(p13q13)	Ölü doğum
Yüksek triple test riski	46,XY,inv(9)(p13q13)	Ölü doğum
Yüksek triple test riski	46,XY,inv(9)(p13q13)	Ölü doğum
Yüksek triple test riski	46,XX,13ps+,15ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,15ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY,21ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY,21ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY,21ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY,21ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,1q+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,1q+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,1q+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,1q+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,1q+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY,9qh+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,9qh+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,22ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY,21ps+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	mos 46,XX,t(1;17)[9]/46,XX[9]	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY (iri Y)	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY (iri Y)	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XY (küçük Y)	Fenotip normal
Yüksek double test riski	47,XX,+21	Terminasyon
Yüksek double test riski	47,XY,+21	Terminasyon

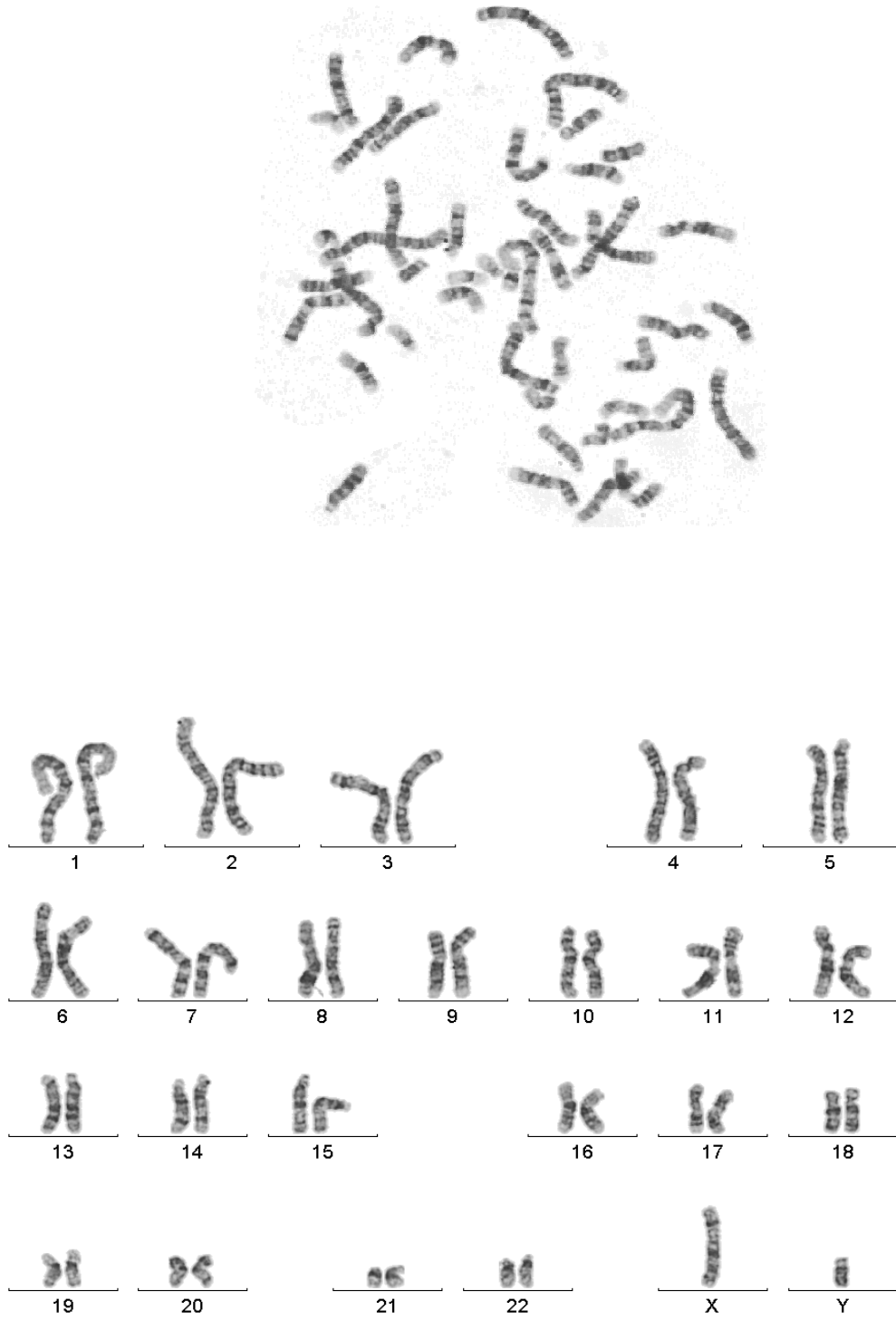
Yüksek double test riski	47,XY,+18	Terminasyon
Yüksek double test riski	46,XX,inv(9)(p13q13)	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XX,inv(9)(p13q13)	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XX,9qh+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XY,9qh+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XX,22ps+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XY,15ps+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XY,15ps+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XY,15ps+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XX,22ps+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XX,1q+	Fenotip normal
Yüksek double test riski	46,XY (iri Y)	Fenotip normal
Maternal yaş	47,XXX	Fenotip normal
Maternal yaş	47,XY,+18	Terminasyon
Maternal yaş	47,XY,+21	Terminasyon
Maternal yaş	46,XX,22ps+	Fenotip normal
Maternal yaş	46,XY,22ps+	Fenotip normal
Ailede özürlü çocuk öyküsü	46,XY,15ps+	Fenotip normal
Ailede özürlü çocuk öyküsü	46,XX,22ps+	Fenotip normal
Ailede özürlü çocuk öyküsü	46,XY,1q+	Fenotip normal

Tablo-9. Fetal patolojik ultrasound bulgusu dışındaki endikasyonlarla Kordo Sentez uygulanan ve kromozomal düzensizlik saptanan olguların özellikleri (Kontrol Grubu).

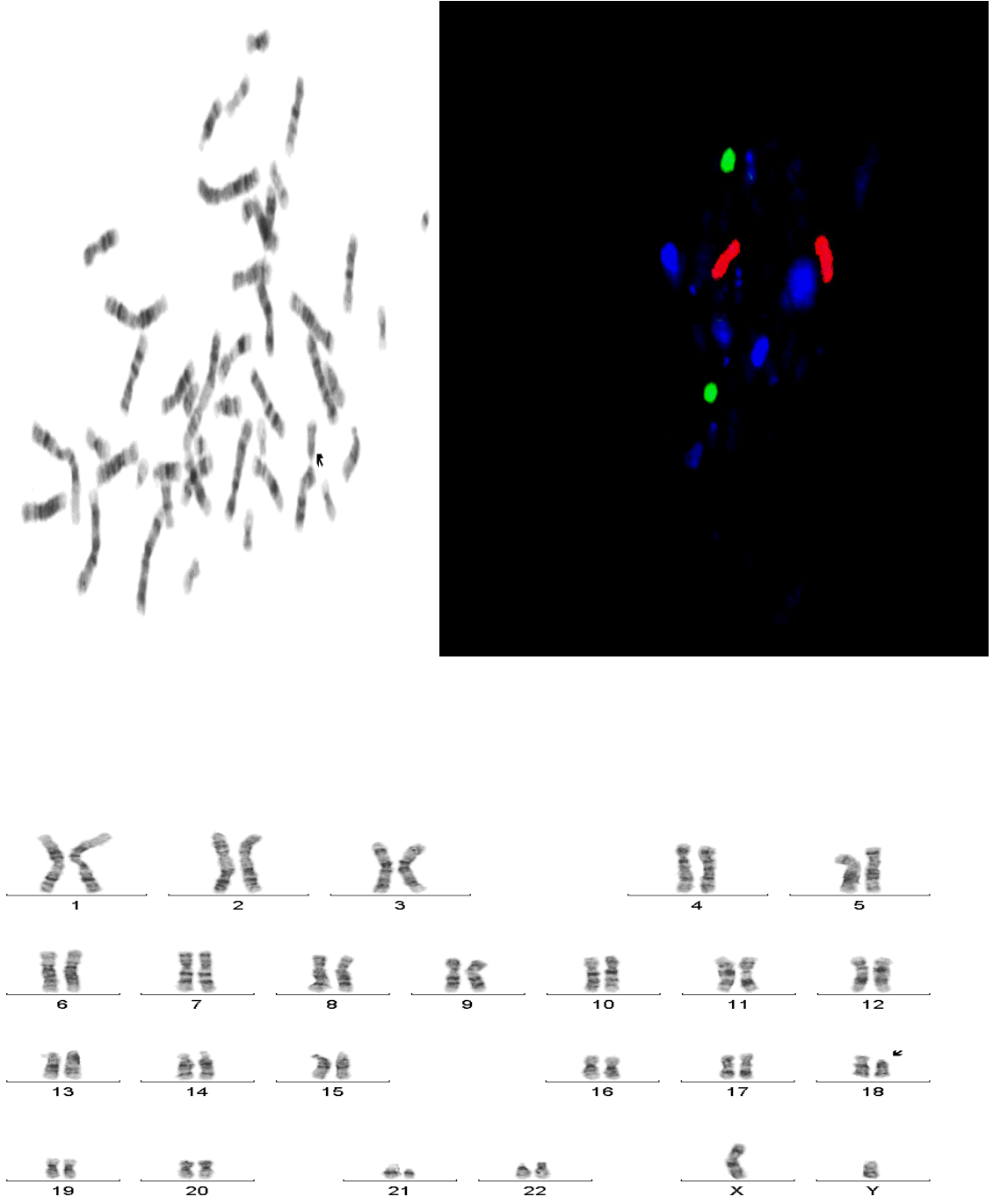
Kordo Sentez Endikasyonu	Karyotip	Prognoz
Maternal yaş	46,XX,9qh+	Fenotip normal
Maternal yaş	46,XY,16qh+	Fenotip normal
Yüksek triple test riski	46,XX,9qh+	Fenotip normal



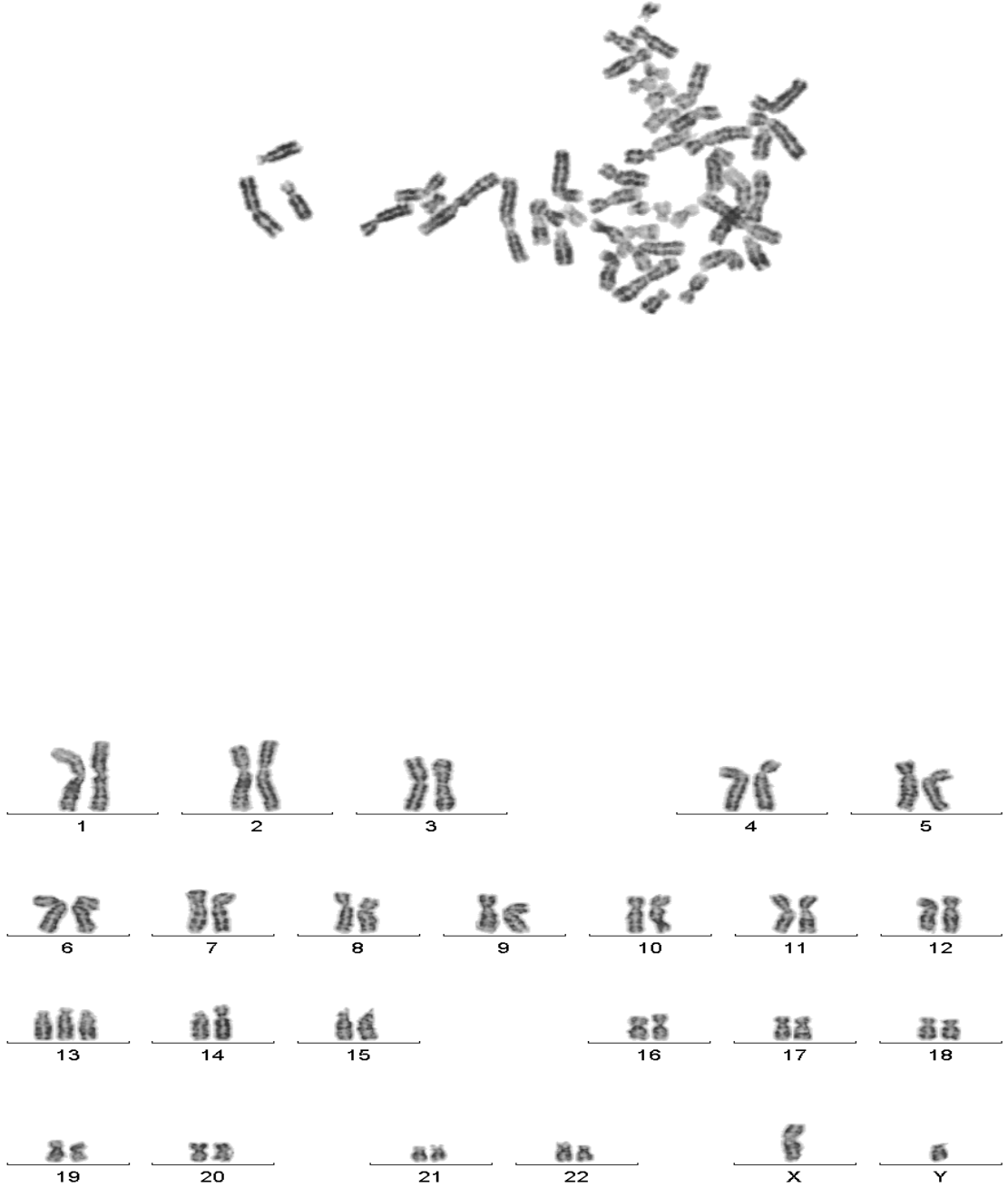
Şekil 1. Dişi bireye ait normal metafaz ve karyotip (46,XX).



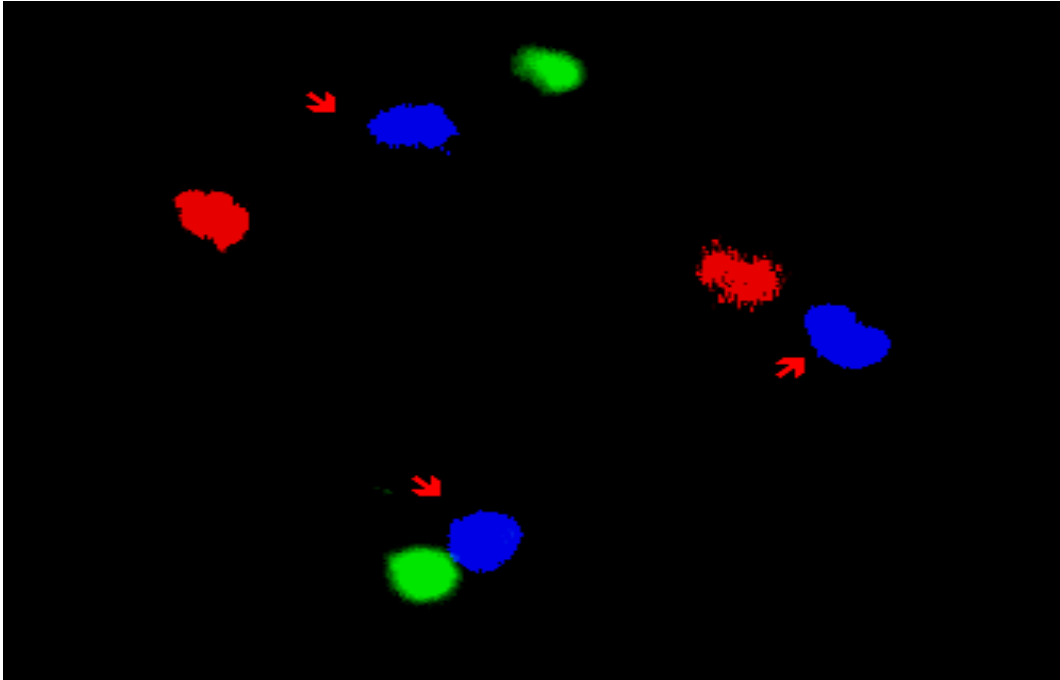
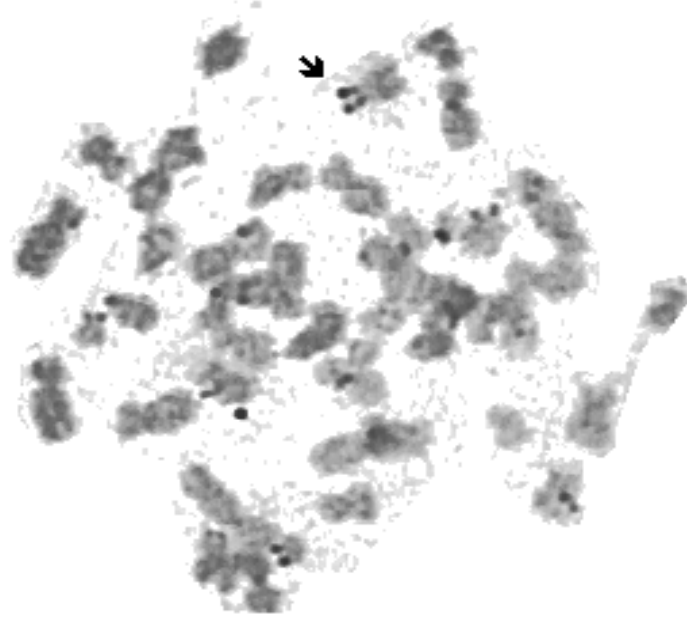
Şekil 2. Erkek bireye ait normal metafaz ve karyotip (46,XY).



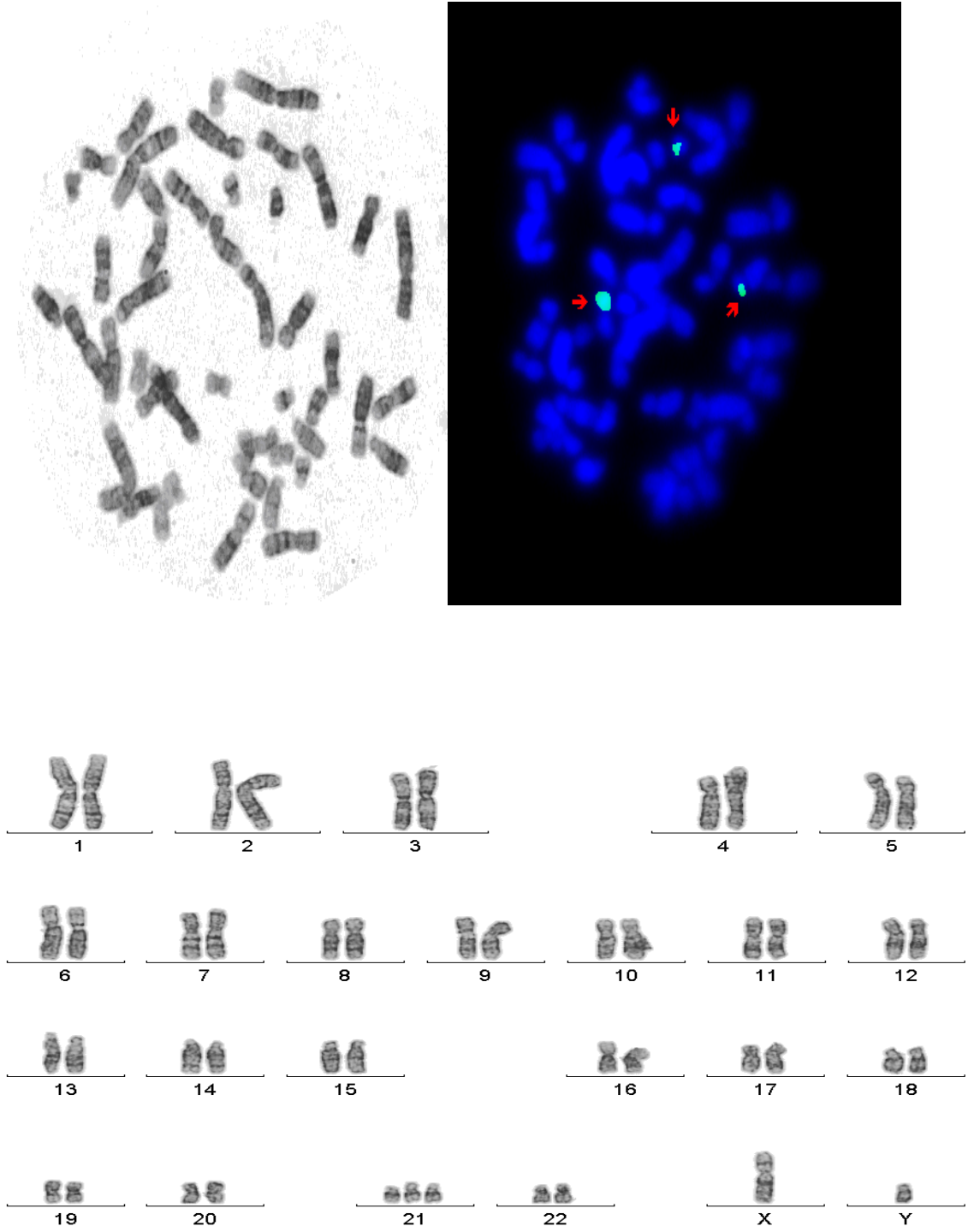
Şekil 3. 46,XY,del(18p) kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz, karyotip ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu octochrome (WCP-OctoChrome) kullanılmış ve 18 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür. 18p'nin bir başka kromozoma transloke olmadığı octochrome FISH ile saptanmıştır (monosomi 18p).



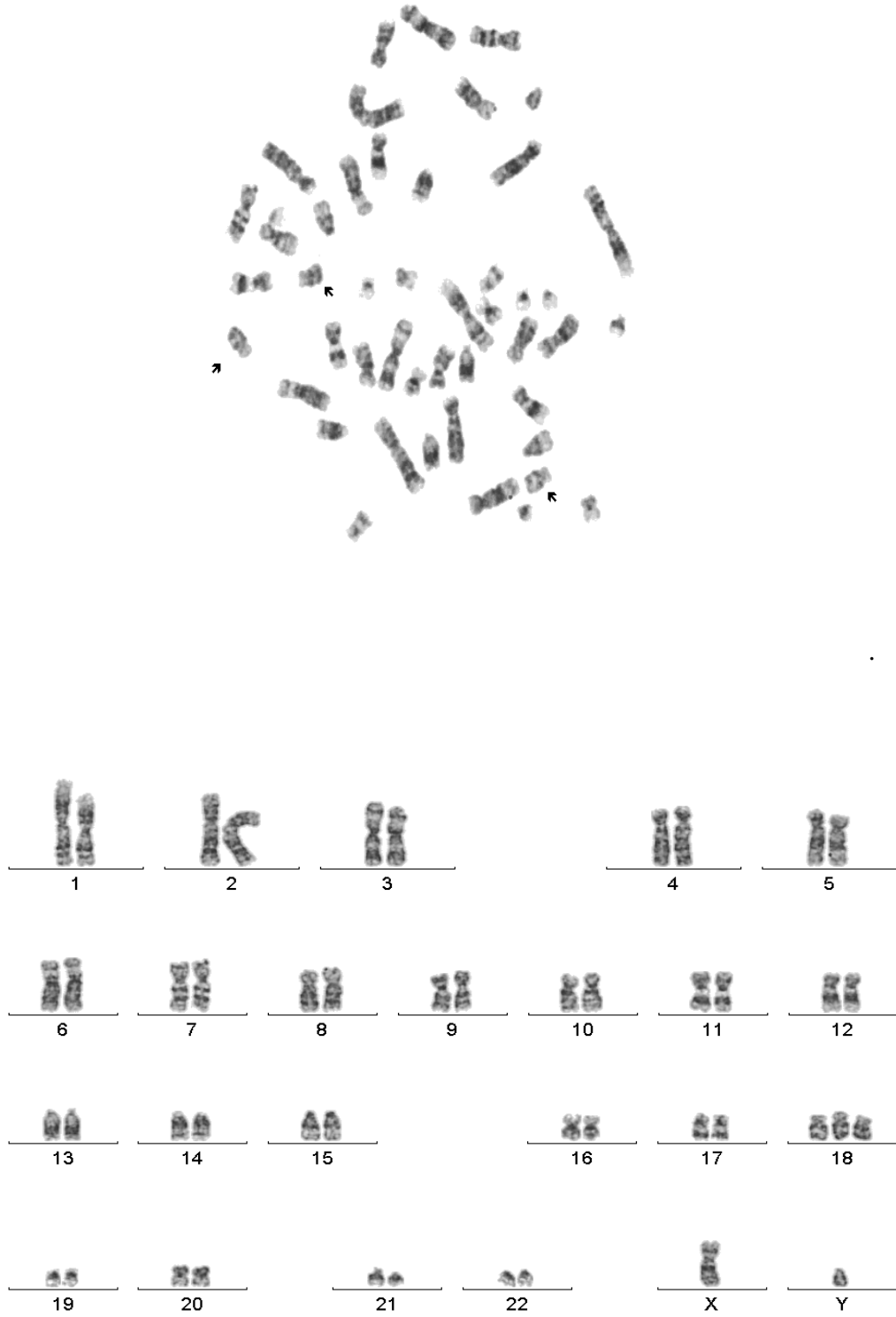
Şekil 4. 47,XY,+13,14ps+ kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz ve karyotip.



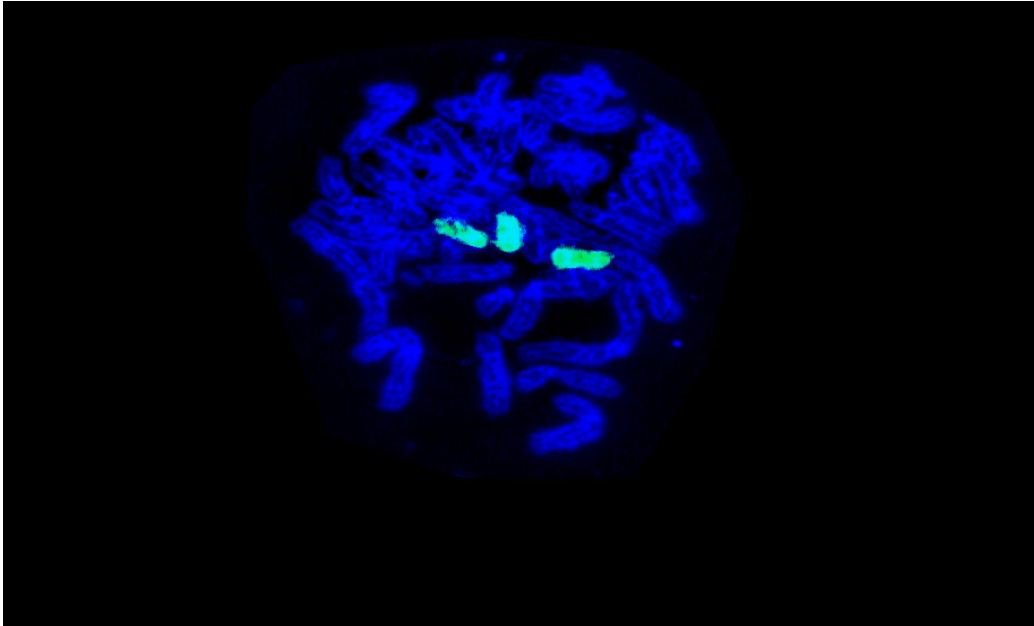
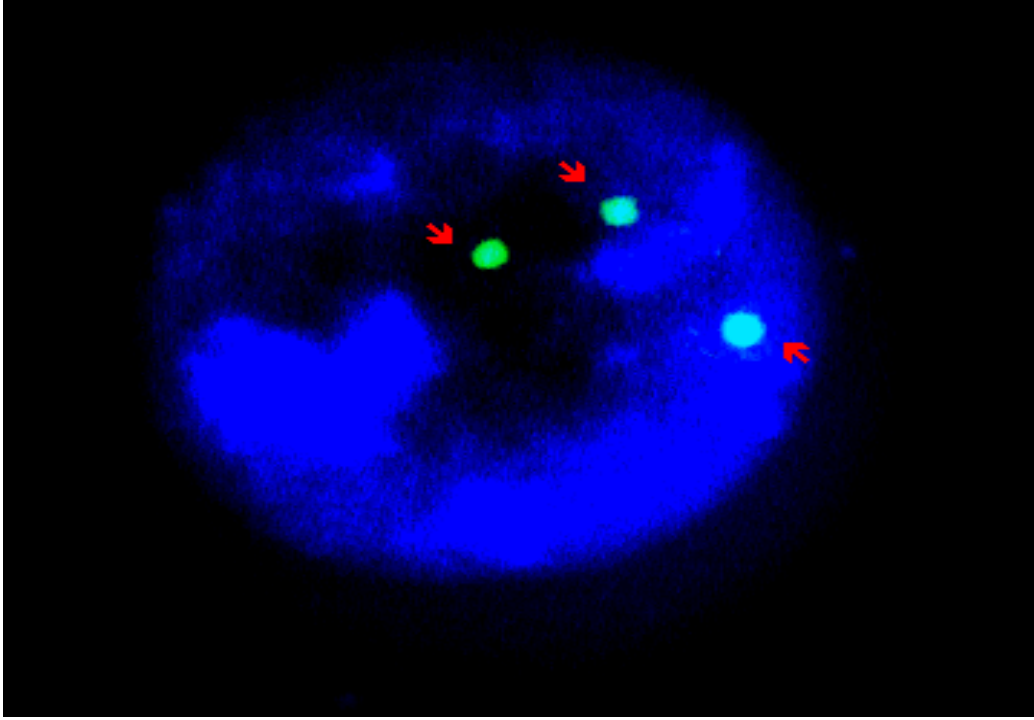
Şekil 5. 47,XY,+13,14ps+ kromozom kuruluşuna sahip olguya ait NOR boya ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu octochrome (WCP-OctoChrome) kullanılmış ve 13 numaralı kromozom mavi renkte görülmüştür. 14p'deki artışın satellit olduğu bu tekniklerle doğrulanmıştır.



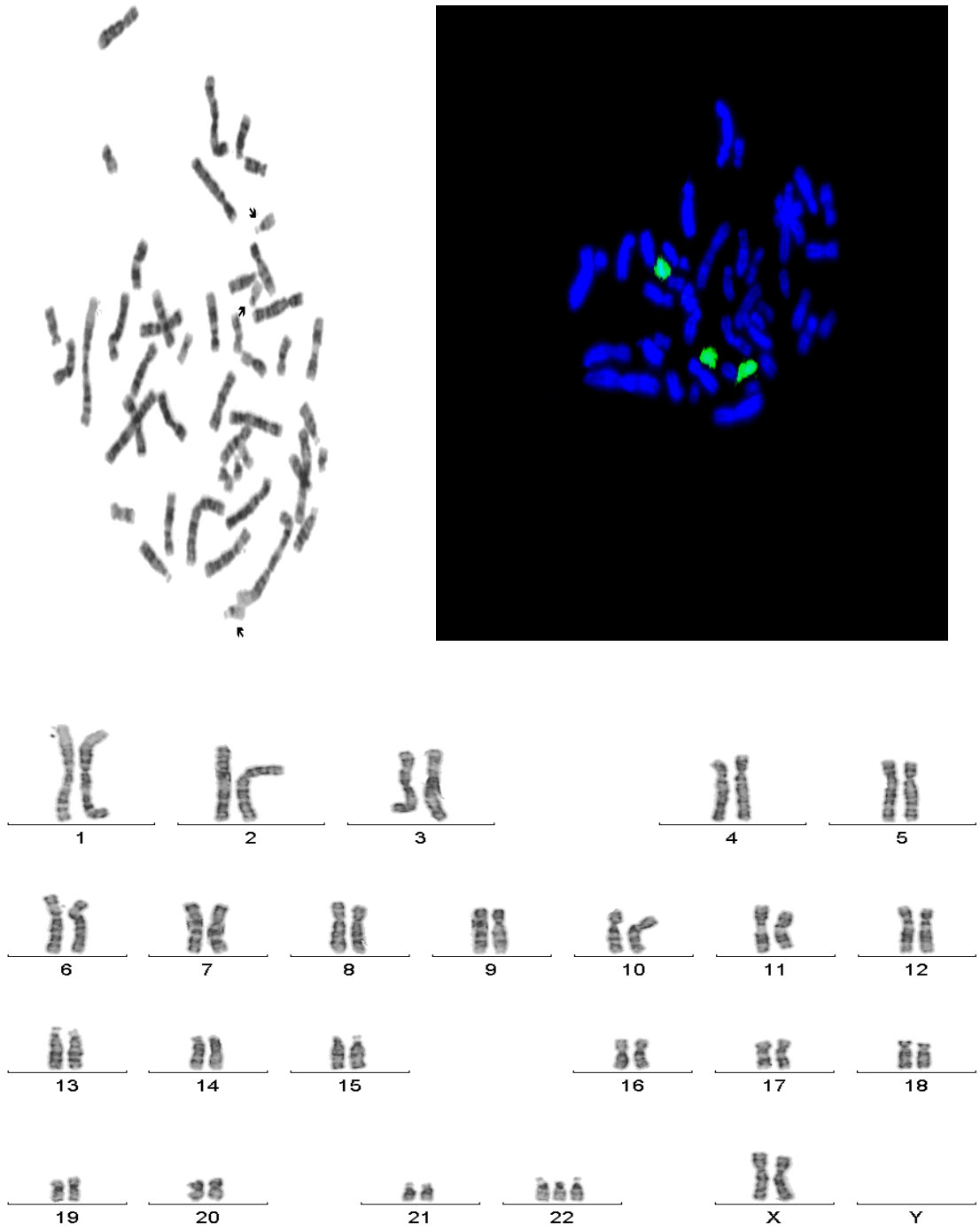
Şekil 6. 47,XY,+21 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz, karyotip ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve 21 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür.



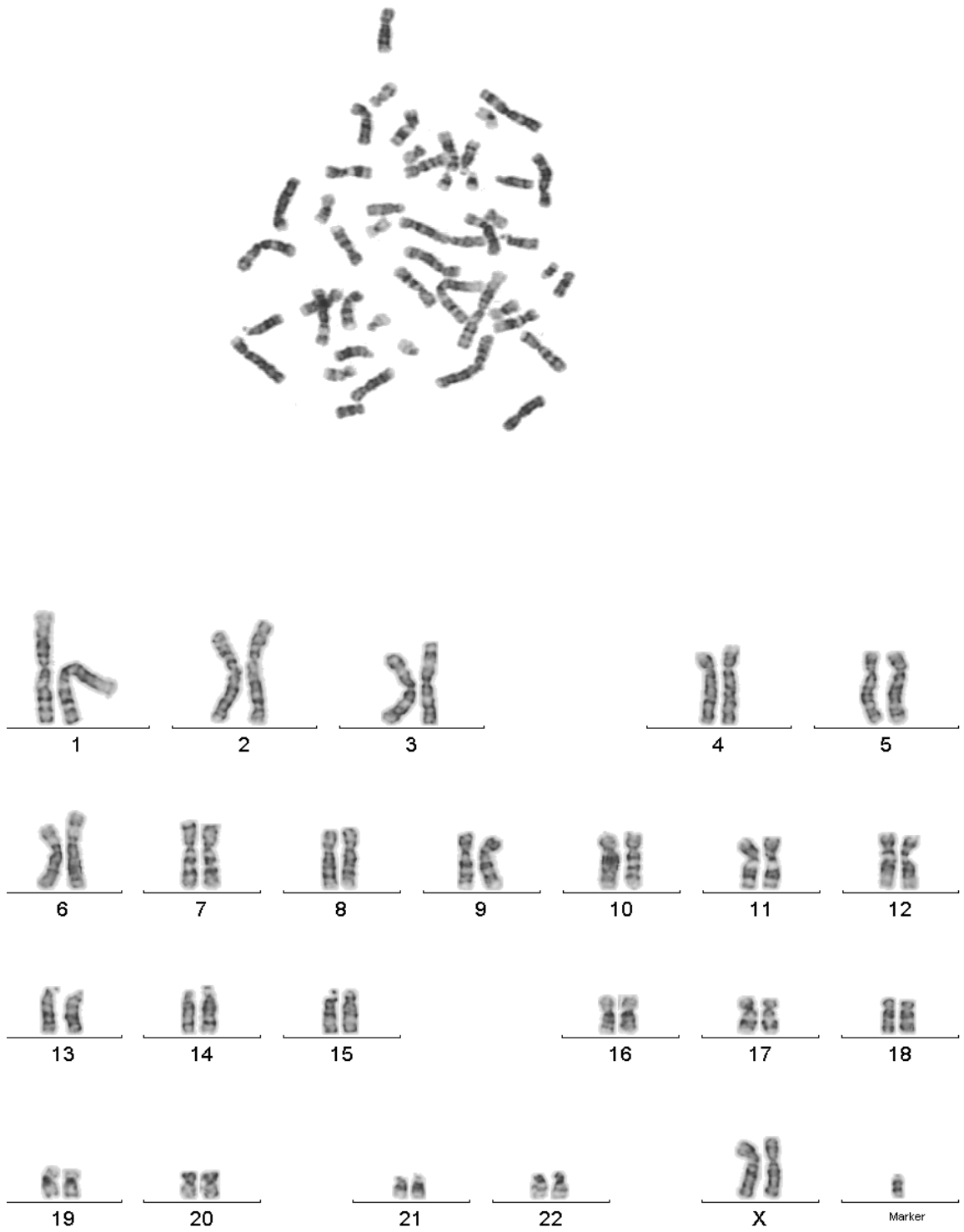
Şekil 7. 47,XY,+18 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz ve karyotip.



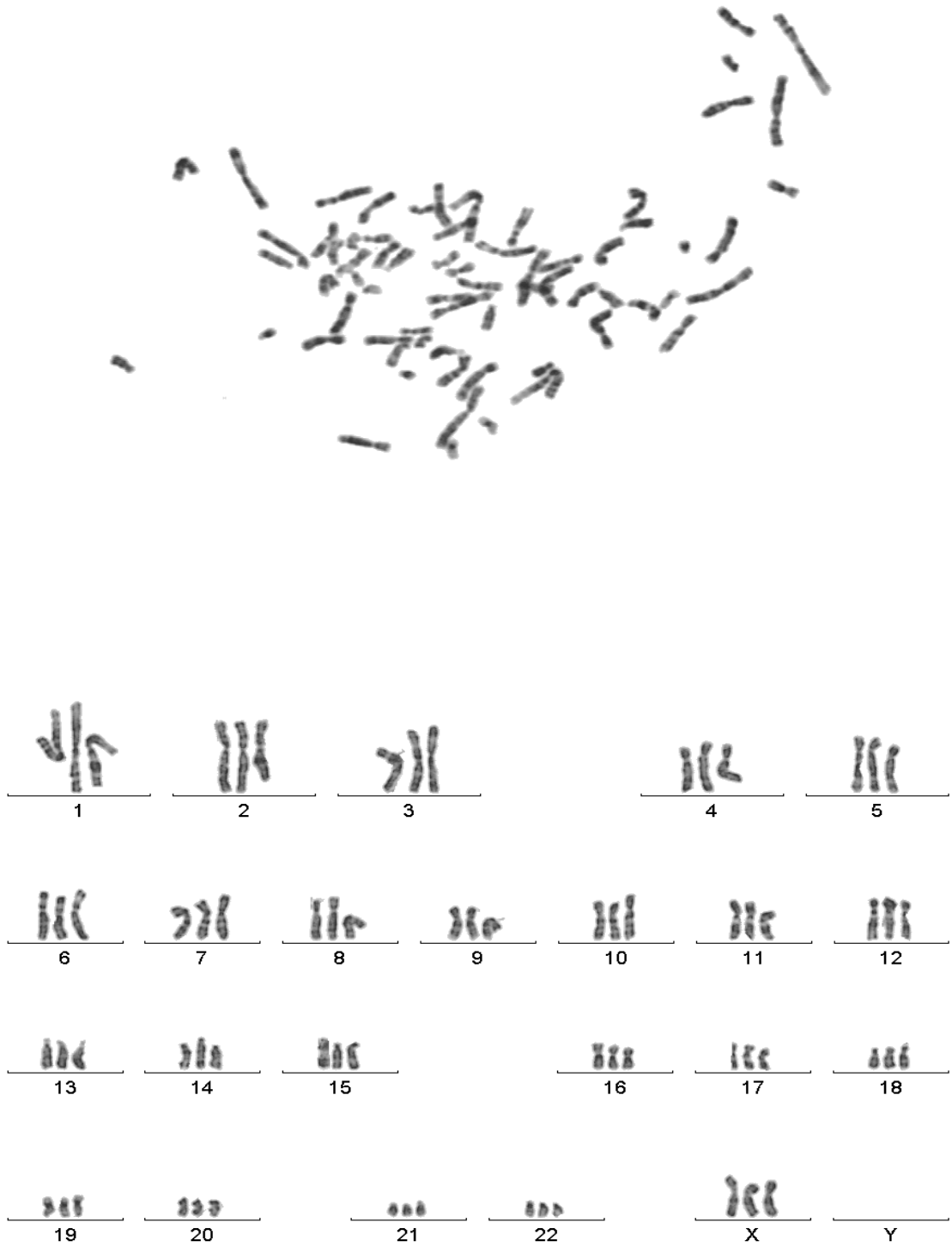
Şekil 8. 47,XY,+18 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait FISH görüntüleri. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve 18 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür.



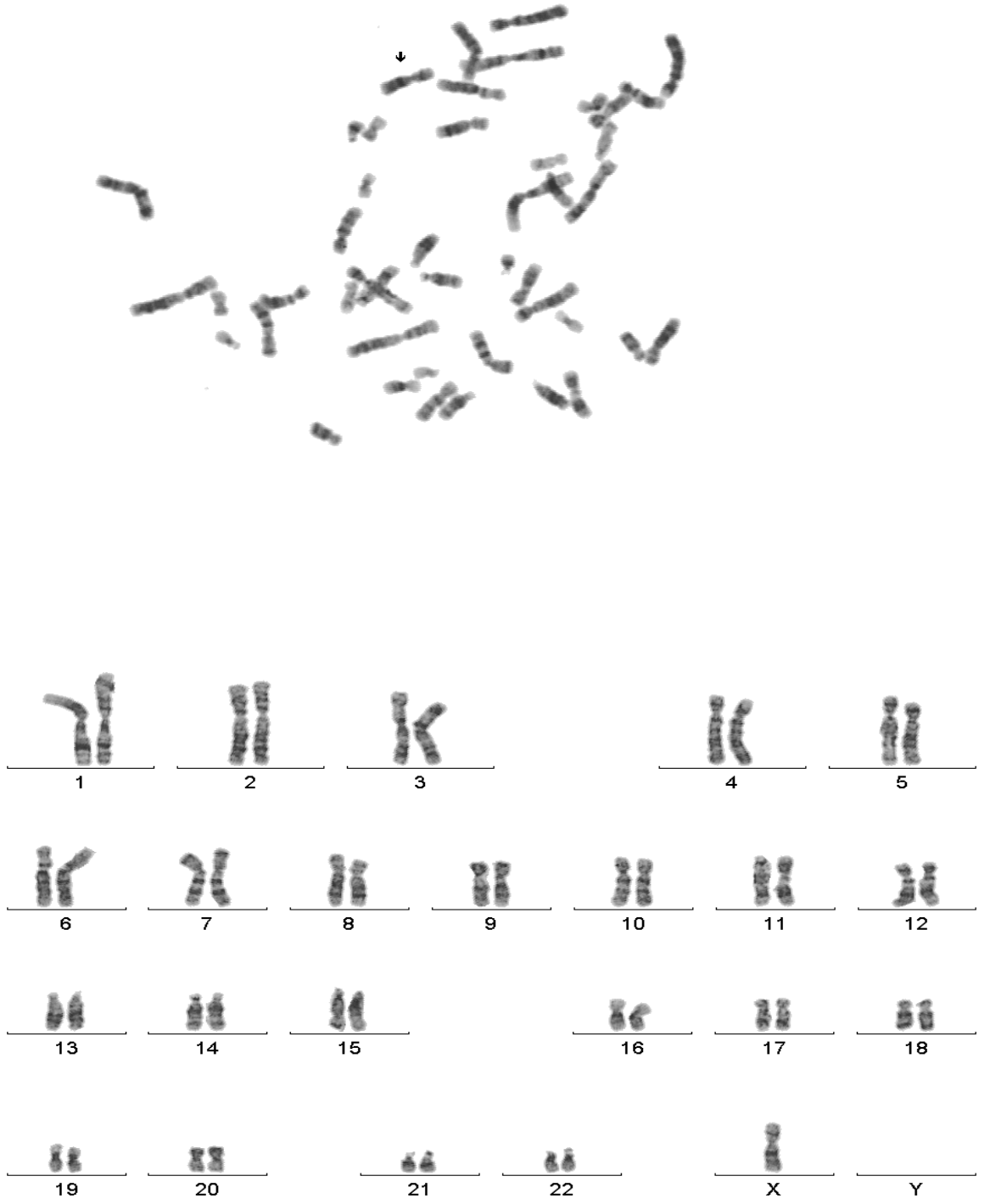
Şekil 9. 47,XY,+22 kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz, karyotip ve FISH görüntüsü. FISH tekniğinde tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmış ve 22 numaralı kromozom yeşil renkte görülmüştür.



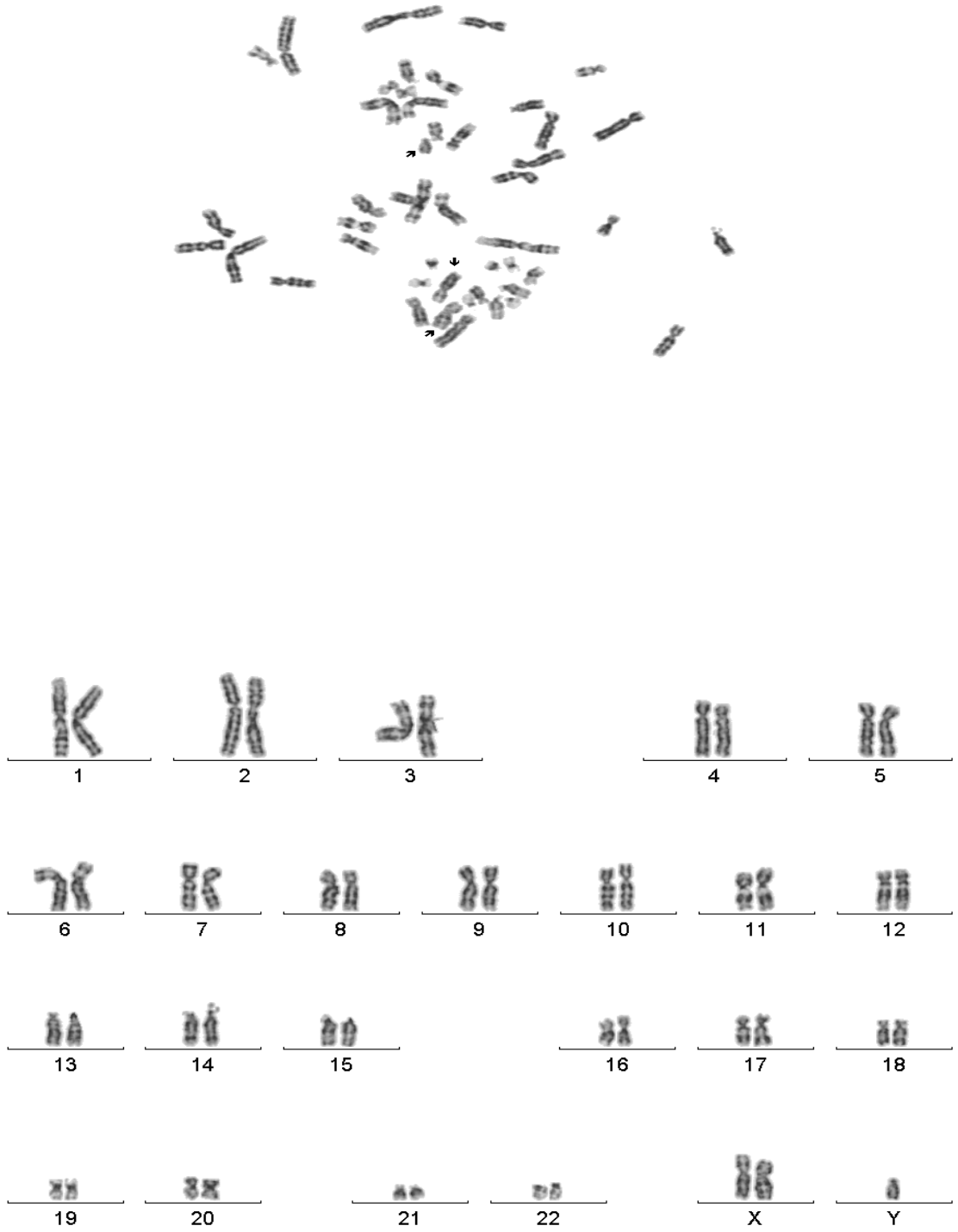
Şekil 10. 47,XX,+marker kromozom kuruluşuna sahip olguya ait metafaz ve karyotip görüntüsü.



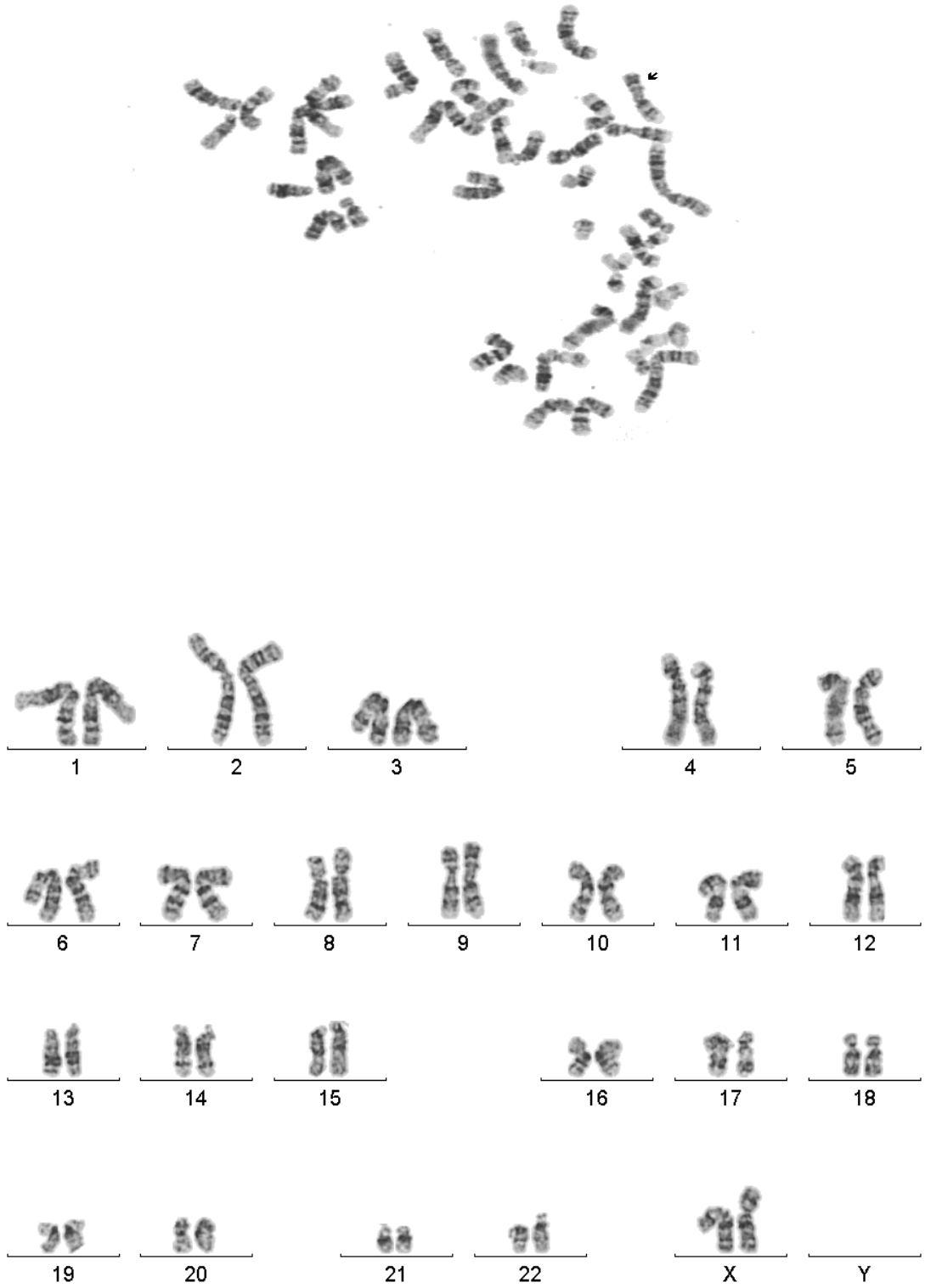
Şekil 11. Triploidi olgusuna ait metafaz ve karyotip (69,XXX).



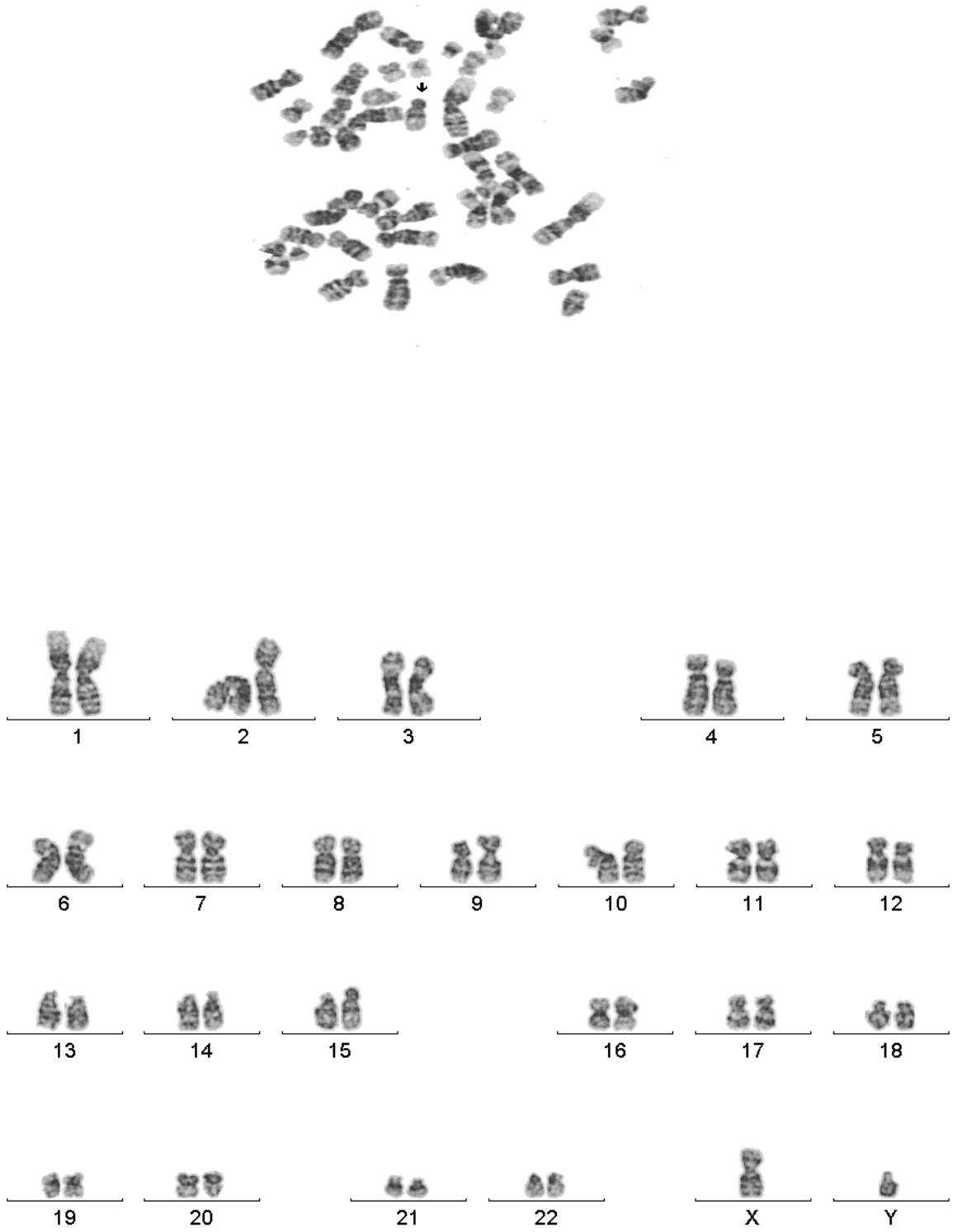
Şekil 12. Turner Sendromu'na ait metafaz ve karyotip (45,X).



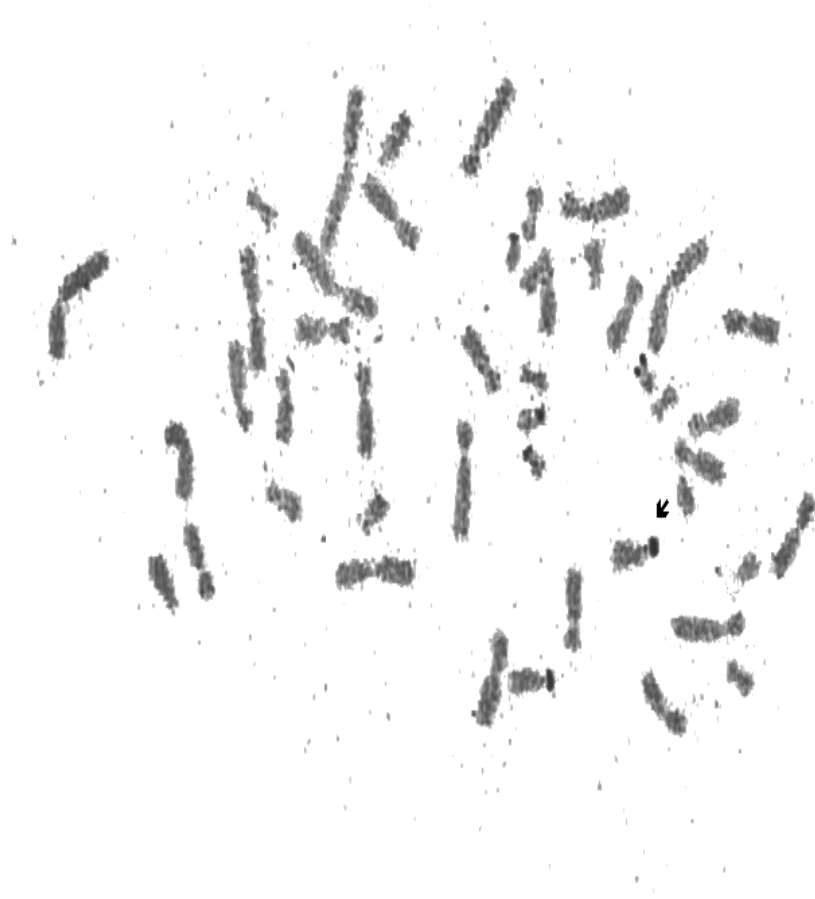
Şekil 13. Klinefelter Sendromu'na ait metafaz ve karyotip(47,XXY).



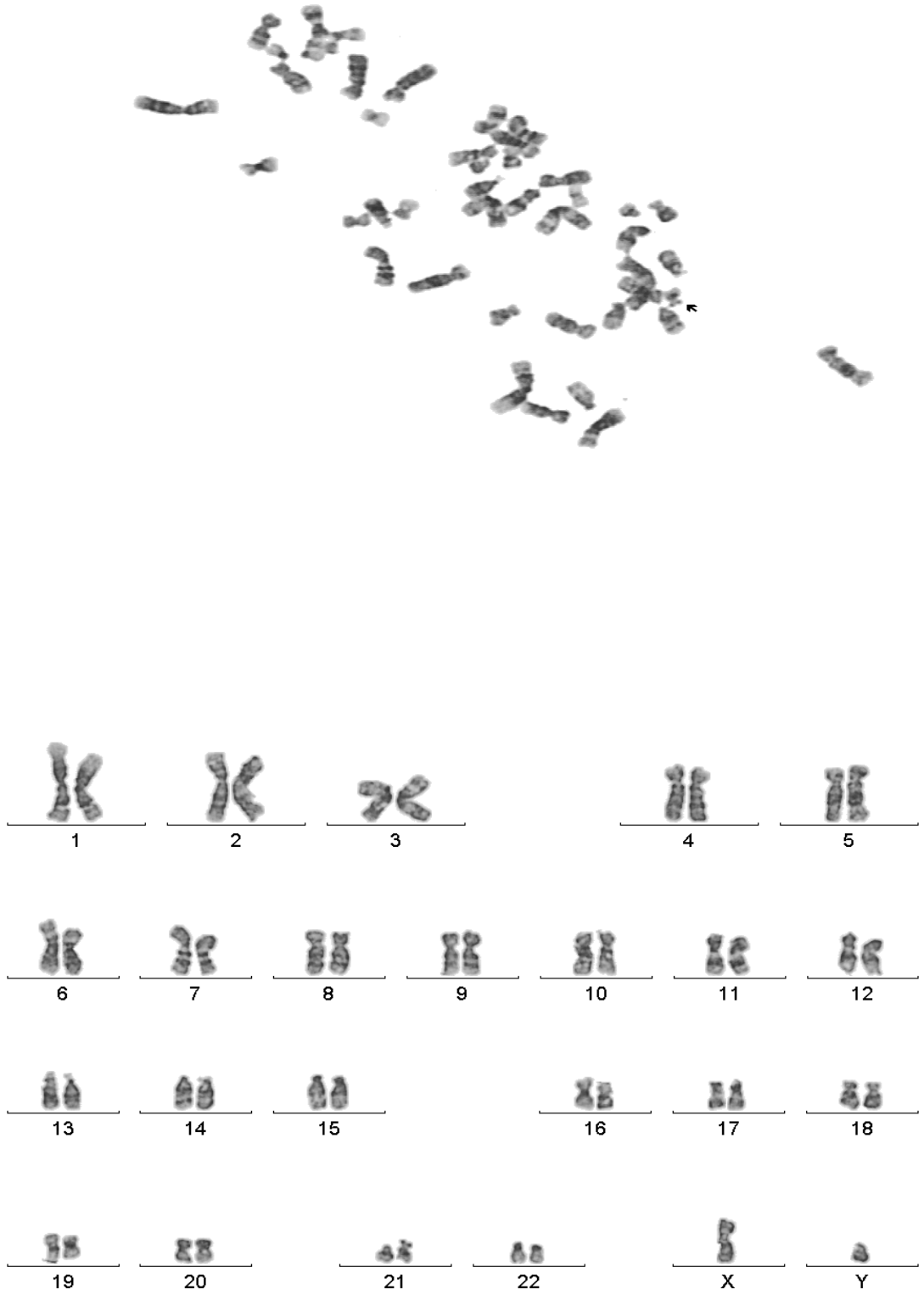
Şekil 14. 46,XX,inv(9)(p13q13) karyotipine ait metafaz ve karyotip.



Şekil 15. 46,XY,15ps+ karyotipine ait metafaz ve karyotip görüntüsü.



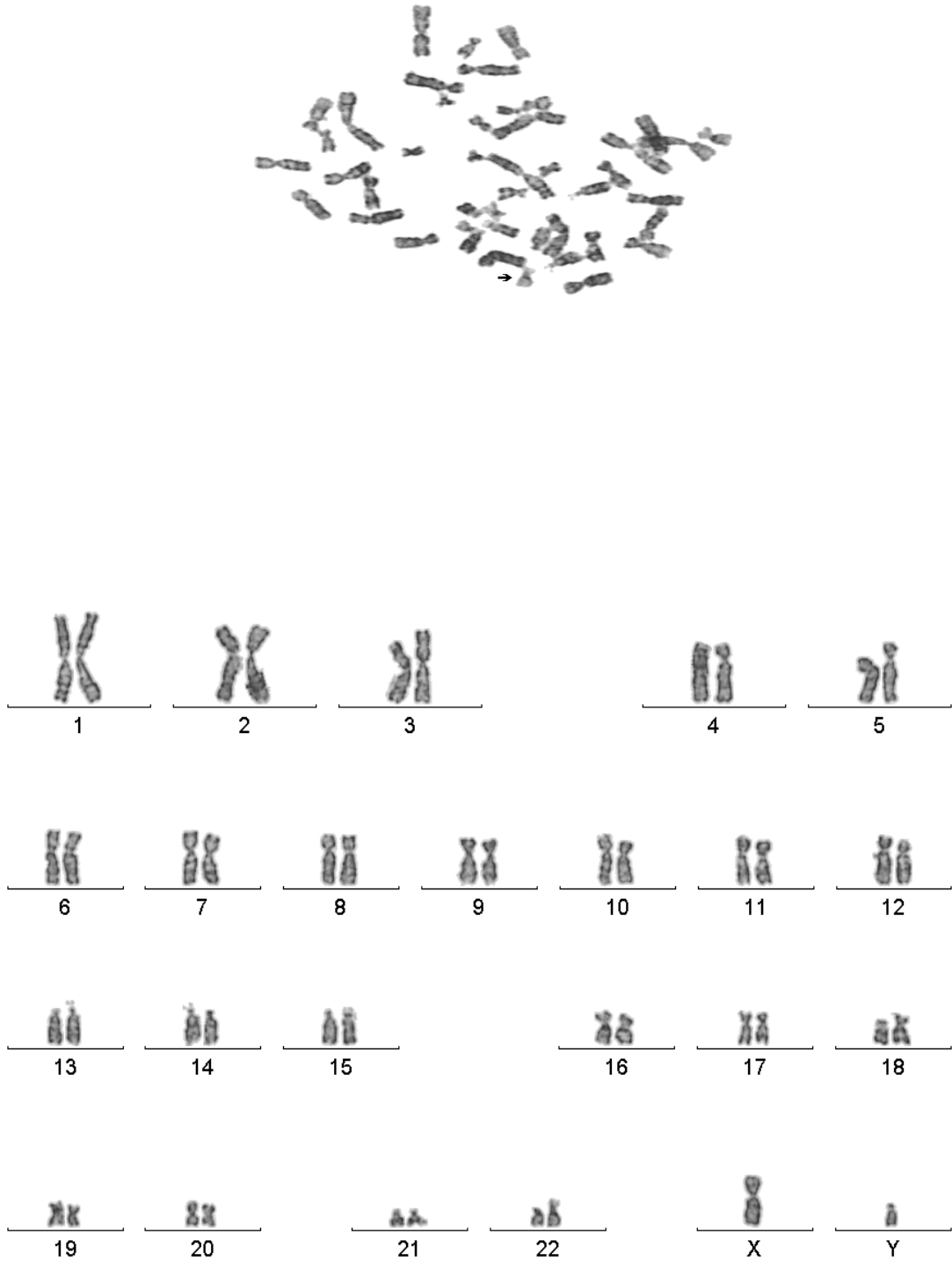
Şekil 16. 46,XY,15ps+ karyotipine ait NOR boya görüntüsü.



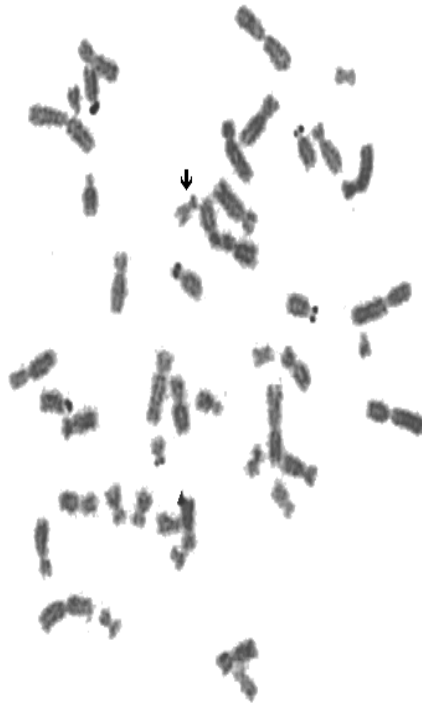
Şekil 17. 46,XY,21ps+ karyotipine ait metafaz ve karyotip görüntüsü.



Şekil 18. 46,XY,21ps+ karyotipine ait NOR boya görüntüsü.



Şekil 19. 46,XY,22ps+ karyotipine ait metafaz ve karyotip görüntüsü.



Şekil 20. 46,XY,22ps+ karyotipine ait NOR boya görüntüsü.

3.5. TARTIŞMA

Genetik bir hastalık için prenatal tanı, tüm gebeliklerin %8'inde endikedir. Endikasyon, bazı olgularda gebelik öncesi dönemde bulunurken, bazı olgularda gebelik sırasında ortaya çıkar. Doğumsal anomalilerin %10'una çevresel faktörler, %10-20'sine genetik faktörler neden olur, %60-80'i ise bilinmeyen faktörlerin sonucunda meydana gelmektedir. Doğum öncesi dönemde rastlanılan kromozom anomalilerinin %90'ını 13, 18, 21'inci kromozomların ve cinsiyet kromozomlarının (X ve Y) sayı anomalileri (anöplidiler) oluşturmaktadır. Trizomi 13 (Patau sendromu), trizomi 18 (Edward sendromu) ve trizomi 21 (Down sendromu) en sık görülen trizomilerdir (12). Sayısal cinsiyet kromozom anomalileri (Turner ve Klinefelter sendromu) doğum öncesi dönemde sıkça karşılaşılan anomalilerdir (33,34). Bunun yanında genelde ailesel olarak kalıtılan bir çok yapısal anomali ile de karşılaşılmaktadır (12).

Prenatal Tanı için kullanılan testler içinde, doğruluk değeri en yüksek olan testler genetik testlerdir. Önceden belirlenmiş genetik bir riskin olduğu tüm gebeliklerde, Prenatal Tanı protokolünün mutlaka uygulanması gereklidir. Bu bağlamda Prenatal Tanı programı, genetik bir hastalık riskinin olması durumunda anne karnındaki bebeğe, gebelik dönemi içinde yapılan girişimler ve testleri içeren bir uygulamadır. Prenatal Tanı kapsamında uygulanan yöntemler, belli gebelik dönemlerinde uygulanan yöntemlere ve endikasyonlara göre belirlenir. Bebeğe bir takım kromozomal bozuklukların bulunabileceği olasılığını gündeme getiren bazı **ultrasonografik bulguların saptanması**, ileri anne yaşı, tarama testlerinde (İkili, üçlü, dördü vb.) risk belirlenen olgular, parental anksiyete, kötü obstetrik anemnez, özürlü çocuk öyküsü olan çiftler için Prenatal Tanı endikedir(12).

Sopko ve ark. yaptıkları çalışmada 288 olgu sitogenetik ve moleküler sitogenetik yöntemler ile değerlendirilmiştir. Anomalili karyotiplerin büyük bölümünde fetüste konjenital malformasyonların olduğu görülmüş, soft marker olarak adlandırılan diğer gruba da invaziv prosedürle uygulanması gerektiği belirtilmiştir (17).

Ott ve Taysi ise bazı major ultrasonografik malformasyonların veya belli minör anomalilerin varlığının, normal ultrasonografik bulgusu olan hastalara göre fetal kromozomal anomali riskini arttırdığını göstermiştir (13).

Laboratuvarımıza fetal patolojik ultrasound bulgusu ile yönlendirilen olgularda; major malformasyonların yanı sıra, anomali olmayan belirteçler (soft marker) patolojik bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Gedikbaşı ve ark. yaptıkları çalışmada hamileliklerinin ikinci ve üçüncü trimesterinde ultrasound bulgusu olarak **kistik higroma** tespit edilen 57 olgunun 23'ünde kromozom anomalisi tespit etmişlerdir. En sık rastlanan kromozom anomalileri ise 8 olguda trizomi 21 ve 4 olguda Turner Sendromu karyotipi olmuştur (35).

Yang YH ve ark. ise 3'ü kistik higroma olan 5 olgunun amniyotik sıvısından elde edilen anormal fetal hücreleri modifiye edilmiş lenfosit kültürü yöntemi ile incelemiş ve biri **45,X** ve diğeri **46,XX/45,X** karyotipine sahip 2 olguda kromozom anomalisi tespit etmişlerdir (36).

Çalışmamızda ise fetal patolojik ultrasound bulgusu kistik higroma olan 13 olgunun 5'inde kromozomal düzensizlik tespit edilmiştir. Bu düzensizlik tespit edilen 5 olgunun 3'ünün **45,X karyotipine (Turner Sendromu)** sahip olduğu ve bu yönüyle literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Goetzing ve arkadaşları ultrasound bulgusu yaygın santral sinir sistemi malformasyonları olan fetüslerde kromozomal anomali insidansını araştırmışlar ve **62.111 olgudan 587 sinde major santral sinir sistemi** anomalilerin bulunduğunu tespit etmişlerdir. **Ventrikülomegali** ve **koroid pleksus kistlerinin** sadece **trizomi 21** ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir. **Spina bifida, holoprosensefali** ve **korpus kallozum agenezisinin trizomi 13** ile, **anensefalinin ise trizomi 18** ile ilişkili olduğunu tespit etmişlerdir (37).

Çalışmamızda ise fetal patolojik ultrasound bulgusu ventrikülomegali olan 16 olgunun 5'inde kromozomal düzensizlik bulunmuştur. Bu olgulardan birinde triploidi (69,XXX), diğerinde 47,XX,+marker, diğerlerinde ise 46,XY,9qh+, 46,XX,14ps+, 46,XY21ps+ kromozom kuruluşları tespit edilmiştir. Tespit ettiğimiz kromozomal düzensizlikler Goetzing ve arkadaşlarının belirttiği gibi **sadece trizomi 21 ile sınırlı olması şöyle dursun, bu bölümde trizomi 21 olgusuna da rastlanmamıştır.**

Danışman ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada değişik endikasyonlar ile gebeliğin 15-25. haftaları arasında ultrasonografi yapılan toplam 6000 hastanın 15'inde koroid plexus kisti tespit etmişler ve koroid plexus kisti insidansını %0.25 olarak hesaplamışlardır. Genetik danışma verildikten sonra 14 hasta invaziv girişimi kabul etmemiş, bunlardan sadece bir tanaesine invaziv girişim yapılabilmiş ve bunun sonucunda hastanın karyotipini trizomi 18 olarak tespit etmişlerdir (38).

Beke ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise 10.875 hastanın ultrasonografik değerlendirilmesi yapılmış 435 hastada koroid pleksus kisti tespit edilmiştir. Genetik danışma verildikten sonra 45 hasta invaziv girişimi kabul etmemiş, 390 hastaya invaziv girişim yapabilmişlerdir. **Bunun sonucunda ise 6 hastada trizomi 18, 1 hastada trizomi 21, 1 hastada trizomi 9, 3 hastada 45,X karyotipi, 1 hastada 47,XXY karyotipi ve 2 hastada da diğer kromozom düzensizliklerini tespit etmişlerdir (39).**

Çalışmamızda ise fetal patolojik ultrasound bulgusu koroid plexus kisti olan 10 olgu tespit edilmiştir. **Koroid plexus kisti insidansımız (2/487) %0.41 olarak hesaplanmıştır. 10 hastadan sadece 1'inin 47,XY,+18 kromozom kuruluşuna sahip olduğu görülmüştür.** Bu sonucun literatür ile **oransal olarak uyumsuz, bulgu tipi olarak uyumlu olduğu görülmüştür.**

Karakuş ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 22.027 olgudan kardiyak anomali ön tanısı almış olan 121 fetüsü değerlendirmişlerdir. Bunlardan 65 olguya invaziv girişim uygulanmış ve 28 tanesinde kromozomal düzensizlik tespit etmişlerdir. Bu kromozomal düzensizlikler içinde en çok rastlanan düzensizliğin trizomi 18 olduğunu belirtmişlerdir (40).

Yazıcıoğlu ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada izole intrakardiyak hiperekojenik odağın trisomi 21 için anlamlı risk artışı ifade etmeyeceği, ancak ek belirteçlerle birlikte riski anlamlı biçimde arttırdığından ayrıntılı ultrasonografik muayene için bir endikasyon oluşturduğunu belirtmişlerdir (41).

Çalışmamızda fetal patolojik ultrasound bulgusu kardiyak anomali olan 5 olgunun, 2'sinde kromozomal düzensizlik tespit edilmiştir. Bu olgulardan birinde 47,XX,+18, diğesinde 46,XX,9qh+ karyotipi tespit edilmiştir.

Çalışmamızda fetal ultrasonografik bulgusu kardiyak hiperekojenik odak olan 3 olgunun 1'inde 47,XY,+21 karyotipi tespit edilmiştir. Her iki grubunda literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Bezircioğlu ve arkadaşlarının immün hidrops fetalis ile birlikte multiple anomali bulunan vaka sunumunda; hastaya amniyosentez yapmaya ve terminasyona karar vermişlerdir. Amniyosentez sonrası ise normal karyotip saptamışlardır (42).

Dida tarafından Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Patoloji Ünitesi'nde post-mortem incelemesi yapılmış 62 non-immün hidrops fetalis vakasının retrospektif değerlendirmesi yapılmıştır. Toplam 18 vakada karyotip analizi yapılmış, bunlardan sadece birinde trizomi 18 tespit edilmiştir (43).

Çalışmamızda ise fetal patolojik ultrasound bulgusu İmmün hidrops fetalis olan 10 olgunun, 1'inde 47,XY,+21 karyotipi tespit edilmiştir, non immün hidrops

fetalis olan 7 olgunun **1'inde 47,XY,+21** karyotipi, diğeri 1'inde ise 46,XX,13ps+ karyotipi tespit edilmiştir. Bulgular bu şekilde değerlendirildiğinde **immün/non immün hidrops fetalis** bulgusunun trizomi için önemli bir olasılık oluşturduğu sonucuna varılmıştır.

Chin-Ping Cheng yaptığı çalışmada Nöral tüp defektleri ile kromozom anormalliklerinin ilişkisini araştırmış ve hem anoploidiler (44) ile hem de parsiyel anöploidiler (45) ile birlikte bulunabileceklerini belirtmiştir. Nöral tüp defektlerinin perinatal araştırılmasında, hastaları kromozomal bir anomali ihtimali için uyarmanın ve doğru zamanda sitogenetik incelemelerin ve genetik danışmanın yapılmasının önemini vurgulamıştır (44,45).

Çalışmamızda fetal patolojik ultrasound bulgusu nöral tüp defektleri olan olgulardan 6 sı **ensefalosel** ön tanısı ile gelmiş; **1 olguda 46,XY,inv(9)(p13q13)** diğeri bir olguda da **46,XY,9qh+** karyotipi tespit edilmiştir. **Spina bifida** ön tanısı ile gelmiş olan 6 olgudan birinde **46,XY,9qh+** karyotipi tespit edilmiştir. **Mikrosefali** ön tanısı ile gelen 1 olguda **47,XX,+22** karyotipi tespit edilmiştir. **Hidrocefali** ön tanısı ile gelen 3 olgu, **anensefali** ön tanısı ile gelen 1 olgu, **omfalosel** ön tanısı ile gelen 6 olgu ve **Dandy-Walker Sendromu** ön tanısı ile gelen 3 olgu da **kromozomal düzensizlik tespit edilmemiştir**. Bu sonuçlarımız literatür ile uyumludur.

Yapılan bir çok çalışma **11 ila 14. haftalar arasında izlenen nazal kemik yokluğuyla, trizomi 21** ve diğeri kromozom anomalileri arasında güçlü bir korelasyon olduğunu ortaya koymaktadır (46,47,48).

Çalışmamızda fetal patolojik ultrasound ile nazal kemik izlenmeyen 2 olgunun 1'inde 47,XY,+21 karyotipi tespit edilmiştir. Sonuç literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Araheri ve arkadaşları ultrasonografik değerlendirmede 30 micromelia'lı olgudan 3 ünde kromozom anomalisi bulmuşlardır (49).

Papageorghiou ve arkadaşları ultrasonografi ile rutin anomali taramasında **kısa femur** ön tanısına sahip fetüslerin sonuçlarını değerlendirmişlerdir. 5 yıl süresince kısa femur ön tanısı almış 129 olgu değerlendirmişler ve detaylı ultrasonografik incelemelerinde 46 (%36) olgu da fetal anomali tespit etmişlerdir. Bunlardan **10 olguda kromozomal anomali** ve **4 olguda genetik sendrom** bulmuşlardır.

Fetal ultrasound bulgusu **iskelet displazisi** olan 16 olguda ise hiç bir kromozomal düzensizlik saptamamışlardır (50).

Çalışmamızda fetal patolojik ultrasound bulgusu iskelet displazisi olan 3 hastanın hiç birinde kromozomal bir düzensizlik tespit edilmemiştir. Ancak; fetal patolojik ultrasound bulgusu **short limbs olan 8** olgunun 4'ünde kromozomal düzensizlik saptanmıştır. Bunlardan biri **46,XY,16qh+**, **diğeri 47,XY,+21**, **diğerleri ise 46,XY,21ps+** ve **46,XX,21ps+** kromozom kuruluşlarıdır. Bu sonuçlar literatür ile uyumlu görülmektedir

Hamada ve arkadaşları ikinci ve üçüncü trimesterde **artan bağırsak ekojenitesinin fetal karyotiple ilişkili** olabileceğini belirtmişlerdir (51).

Aubertin ve arkadaşları ultrasound ile **izole unilateral multikistik böbrek** görülen 73 olguyu incelemişlerdir **32'olguya kromozom analizi yapmış ve 1'inde trizomi 21 saptamışlardır** (52).

Madazlı ve arkadaşları ise ultrasonografik değerlendirmede **11 gastroşizis ve 13 omfalosel** gözlenen toplam 24 vakanın değerlendirilmesinde kromozomal anomalisi tespit etmişlerdir (53).

Çalışmamızda ise; fetal patolojik ultrasound bulgusu; **hiperekojenik bağırsak** olan **12 hastanın 1'inde 47,XXY karyotipi, bilateral multikistik böbrek** olan 3

hastanın 1'inde **46,XY,9qh+** karyotipi, ve **gastroşizis** olan 3 hastanın 1'inde **46,XX,9qh+** karyotipi saptanmıştır.

Keskin ve arkadaşları fetal megasistis saptanan 1 olguda **69,XXX** karyotipi tespit etmişlerdir fakat bunun literatürde oldukça nadir görüldüğünü belirtmişlerdir (54).

Batukan ve arkadaşları tarafından sakrokoksigeal teratom görülen bir fetüste parsiyel trizomi **10q (10q24.3-->qter)** ve parsiyel monozomi **17p (p13.3-->ppter)** karyotipi tespit etmişlerdir (55).

Çalışmamızda ise fetal patolojik ultrasound bulgusu; megasistis olan 3 olgudan, sakrokoksigeal teratom olan 2 olgudan, mikrognati olan 1 olgudan, diafragma hernisi olan 2 olgudan, batında asit olan 5 olgudan, anhidroamnios olan 2 olgudan hiç birinde kromozom düzensizliği görülmemiştir.

Değerlendirdiğimiz toplam 487 olgudan (Kontrol + Patolojik ultrasound bulgusu olan grup) oluşan gruba benzer gruplarda yapılan çalışmalara baktığımızda;

Melih Atahan Güven ve Serdar Ceylaner 150 A.S. ve 31 K.S. toplam 181 hastayı retrospektif olarak değerlendirmiş ve **yüksek triple test riski** tespit edilen 78 olgudan 3'ünde kromozomal düzensizlik tespit etmişlerdir. **Maternal yaş** nedeniyle girişimsel işlem uygulanan 49 olgunun hiç birinde kromozomal düzensizlik görmemişlerdir. **Ultrasonografide anomali izlenen 23 olgunun 3'ünde** ve girişimsel işlem uygulanan diğer **31 olgunun 1'inde** kromozomal düzensizlik tespit etmişlerdir. Amniyosentez için % 98 oranında kültürde başarı elde etmişlerdir. Girişimsel işlemlerde endikasyon olarak ilk sırayı üçlü testte yüksek risk çıkan grup (%43) almıştır, daha sonra ileri maternal yaş (%27), ultrasonografide anomali izlenen grup (%12) ve diğer gruplar (%18) izlemiştir (2).

Şener ve arkadaşları ise 894 olgunun 854 (%95.5)'ünde normal kromozomal yapı, 21 (%2.3) olguda kromozomal anomali ve 19 (%2.1) olguda kültür başarısızlığı tespit etmişlerdir. En yüksek karyotip anomalisi oranını **kötü obstetrik öykü olan (%6.6)**, ultrasonografide fetal anomali saptanmış olan (%6.2) ve kromozomal anomalili çocuk doğurma öyküsü olan (%3.2) gebelerde görmüşlerdir (56).

Yıldırım ve arkadaşları ise 1070 olguyu retrospektif olarak değerlendirmişler kromozom anomali oranını %3.9 olarak bulmuşlardır. İleri anne yaşı ve üçlü testte artmış riski en sık görülen endikasyon olarak tespit etmişlerdir (57).

Saatçi ve arkadaşları ise invaziv prenatal tanı yöntemleri uygulanan 2295 olgunun retrospektif analizini yapmışlar ve tüm olgulardan %96.6 kültür başarı oranı elde etmişlerdir. Çalışmalarında üçlü testte yüksek risk (%36), anormal ultrasonografik bulgu (%21) ve ileri anne yaşı (%21) prenatal tanı yapılan tüm gebeler için en sık görülen endikasyon olmuştur. Prenatal tanı için sitogenetik çalışma yapılan ve sonuç verilen **gebelerin %4.4'ünde kromozomal anomali saptamışlardır** (58).

Savaşçı ve arkadaşları ise 328 prenatal tanı olgusunu değerlendirmişlerdir. Üçlü tarama testinde artmış risk, ileri anne yaşı ve ailede anomalili bebek öyküsü en sık gördükleri endikasyonlar olmuştur. A.S. grubu en çok kromozomal anomali saptadıkları grup olmuştur. Bunlardan **5 (%1.60) olguda sayısal kromozom anomalisi ve 2 (%0.64) olguda yapısal kromozom anomalisi** saptamışlardır (12).

Chaabouni ve arkadaşları ise A.S uygulanan 3110 olguya ait fetal örneğe karyotip analizi yapmış ve anormal karyotip oranını %4.18 olarak bulmuşlardır. **En sık görülen A.S. endiasyonunu maternal yaş olarak değerlendirmişlerdir** (59).

Milewczyk ve arkadaşları ise 358 prenatal tanı olgusunu değerlendirmiş ve **en sık görülen amniyosentez endikasyonunu ileri maternal yaş olarak değerlendirmişlerdir.** 21 (%5.8) olguda kromozomal anomali ve bu kromozomal anomaliler içinde en çok kromozomal inversiyonları tespit etmişlerdir. **Amniyotik hücre kültürü 6 (%1.6) olguda başarısız olmuştur** (60).Yine **Milewczyk ve arkadaşları 420 prenatal tanı olgusunu** değerlendirmiş ve en sık görülen amniyosentez endikasyonunu ileri maternal yaş olarak değerlendirmişlerdir. 23 (%5.5) olguda kromozomal anomali tespit etmişlerdir. 6 (%1.4) olguda ise amniyotik hücre kültürü başarısız olmuştur (61).

Tseng ve arkadaşları ise kromozom analizi için 7.028 amniyosentez yapmışlar ve bunların içinde **en sık görülen endikasyonlar 4.026 (%57.29) maternal yaş riski, 1.500 (%21.34) anormal maternal serum tarama sonuçları, 553(%7.87) anormal ultrasound bulgusu,** 949 (%13.50) diğer nedenler olmuştur. 207 (%2.90) olguda kromozomal anomali tespit etmişlerdir (62).

Değerlendirdiğimiz toplam 487 olgu dikkate alındığında endikasyon sıralaması; %36.8 yüksek triple test riski, %30 patolojik ultrasound bulgusu, %13.4 yüksek double test riski, %12.5 ileri maternal yaş, %5.1 ailede özürlü çocuk öyküsü, %1.4 parental anksiyete ve %0.8 kötü obstetrik anemnez şeklinde olmuştur.

Toplam 88 olguda ise kromozom düzensizliği (%18) tespit edilmiştir.

Yanlış pozitif ve yanlış negatif sonucumuz olmamıştır. Başarı **oranımız %97.4** olmuştur. Kültürde başarılı olma oranımız da görüldüğü gibi bir çok çalışma ile uyumlu bulunmuştur.

Laboratuvarımıza uygun koşullarda ulaştırılmamış olan 9 A.S. ve 4 K.S. olmak üzere toplam **13 materyalden (%2.6)** yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilememiştir. Bu materyallerin bir kısmı alınmaları sırasında yeterli aseptik koşulların sağlanmamış olması nedeniyle kontamine oldukları, bir kısmının ise uygulama becerisi ya da hatası nedeni ile (çok kanlı amnion sıvısı, heparinize

edilmesi unutulmuş enjektörle çekilmiş aglutine olmuş kordon kanı, başkaca vücut sıvısının karıştığı amniyotik mayi gibi) hücre kültürüne uygun alınamadıkları sonucuna varılmıştır.

Kontrol grubu olarak patolojik ultrasound bulgusu dışında çeşitli endikasyonlarla gelen 330 Amniyon sıvısı ve 11 Kordon kanı olmak üzere toplam 341 olgu değerlendirilmiştir. 147 (%43.1) olgusunda 46,XX, 136 (%39.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptanmıştır. 24'ü yüksek triple test riski, 14'ü yüksek double test riski, 5'i ileri maternal yaş, 3'ü ailede özürlü çocuk öyküsü olan 46 A.S. olgusu ile 1'i yüksek triple test riski, 2'si ileri maternal yaş olan 3 K.S. olgusu olmak üzere toplam 49 (%14.4) olguda düzensizlik tespit edilmiştir. 8'i A.S. ve 1'i K.S. toplam 9 (%2.6) olguda yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilmemiştir (Tablo-4).

487 olgunun 79'u Amniyon sıvısı ve 67'si kordon kanı olmak üzere toplam 146 olgusundan oluşan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan çalışma grubumuzun 52 (%35.6) olgusunda 46,XX, 51 (%34.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptanmış, **24'ü A.S. ve 15'i K.S olmak üzere toplam 39 (%26.8) olgusunda kromozomal düzensizlik saptanmış**, 1'i A.S. ve 3'ü K.S. toplam 4 (%2.7) olgusunda yeterli üreme olmadığından sonuç elde edilememiştir.

Fetal patolojik ultrasound bulgusu olan çalışma grubumuz (%26.8) ile kontrol grubumuz (%14.4) tespit edilen kromozomal düzensizlikler bakımından karşılaştırıldıklarında; çalışma grubumuzda kromozomal düzensizliklerin daha sık olduğu, diğer bir deyimle patolojik ultrasound bulgusunun diğer prenatal tanı endikasyonlarına oranla kromozomal düzensizliklere eşlik etme olasılığının daha yüksek olduğu dikkati çekmektedir.

İki bağımsız grubun oranını karşılaştıran Student's t testi uygulanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.5$).

Çalışmamızda tespit edilen değişik patolojik ultrasound bulgularındaki kromozom düzensizlikleri oranları incelendiğinde; non immün hidrops fetalis için %28.5, immün hidrops fetalis için %10, ensefalosel için %33, hiperekojen bağırsak için %8.33, bilateral multikistik böbrek için %33, kardiak hiperekojen odak için %33, ventrikülomegali için %31.25, koroid plexus kisti için %10, kistik higroma için %38.4, short limbs için %50, gastroşizis için %33, nazal kemik yokluğu için %50, spina bifida için %16.6, kardiak anomali için %40 ve mikrosefali için %100 olarak hesaplanmıştır. Birden fazla patolojik ultrasound bulgusu olan olguların tümünde (%100) sitogenetik düzensizlik tespit edilmiştir (Tablo-3).

Bu bulgular sınırlı sayıdaki olguyu kapsayan çalışmamızla ilgilidir. Genelleştirilebilmesi için daha geniş serilerin çalışması ve değerlendirilmesi gereği açıktır.

Endikasyon sıralamasına baktığımızda literatürde daha çok çalışma için (57,59,60,61,62) maternal yaş ilk sırada, bir kısım çalışmada (2,13,58) triple test ilk sırada, birinde (56) kötü obstetrik öykü ilk sırada yer almıştır. Değerlendirdiğimiz 487 olgu dikkate alındığında yüksek triple test riski endikasyon sıralamasında ilk sırada yer almıştır. Bu çerçevede çalışmamız 2,13,58 nolu çalışmalar ile benzer bir sonuç sergilemiştir.

Kromozomal düzensizlik sıklığı literatürde (56,57,58,59,60,62) sırasıyla %2.1, %3.9, %4.4, %4.18, %5.5, %2.9 şeklinde ifade edilmiştir. Biz ise değerlendirdiğimiz toplam 487 olgu için %18 olarak belirledik. Belirlediğimiz bu oran literatür bulgularına (56,57,58,59,60,62) oranla oldukça yüksektir. Bu durum olguları bize yönlendirenlerin bu konudaki isabet ve başarısı olarak algılanabilir.

Kültür başarısı literatürde (2,56,58,60,61) sırasıyla %98, %97.9, %96.6, %98.4, %98.6 şeklinde ifade edilmiştir. Dikkat edilirse değerlendirdiğimiz toplam 487 olgu için saptadığımız %97.4'lük oranla benzerdir.

Çalışmamızda asıl amaç; çok hızlı gelişen ultrasound teknolojisinin desteğinde belirlenen patolojik ultrasound bulgularına, kromozom düzensizliklerinin ne derece eşlik ettiğinin ve diğer endikasyonlara oranla patolojik ultrasound bulgularının kromozom düzensizliklerinin sıklık ve spesifiklikleri açısından özel bir anlam ve öneme sahip olup olmadıklarının mevcut literatür bilgisi ışığında güncel değerlendirmesiydi. Bu çerçevede yapılan değerlendirmede yukarıda detaylarıyla açıklandığı gibi anlamlı sonuçlara varılmıştır.

3.6. SONUÇ

Bu araştırmada; Ocak 2007 - Ağustos 2008 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakóltesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Genetik Tanı Laboratuvarına, prenatal tanı amacıyla yönlendirilen, toplam 487 olgudan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan toplam 146 olgu araştırma grubu olarak değerlendirmeye alınmıştır. Kontrol grubu ise; patolojik ultrason bulgusu olmayan toplam 341 olgudan oluşturulmuştur.

146 olgudan oluşan fetal patolojik ultrasound bulgusu olan araştırma grubunun 52 (%35.6) olgusunda 46,XX, 51 (%34.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptanmıştır, 24'ü A.S. ve 15'i K.S olmak üzere toplam 39 (%26.8) olgusunda kromozomal düzensizlik saptanmıştır, 1'i A.S. ve 3'ü K.S. toplam 4 (%2.7) olgusunda yeterli üreme olmadığından sonuç elde edilememiştir.

Toplam 341 olgudan oluşan kontrol grubunun ise 147 (%43.1) olgusunda 46,XX, 136 (%39.9) olgusunda 46,XY normal karyotipi saptanmıştır. 24'ü yüksek triple test riski, 14'ü yüksek double test riski, 5'i ileri maternal yaş, 3'ü ailede özürlü çocuk öyküsü olan 46 A.S. olgusu ile 1'i yüksek triple test riski ve 2'si ileri maternal yaş olan 3 K.S. olgusu olmak üzere toplam 49 (%14.4) olguda düzensizlik tespit edilmiştir. 8'i A.S. ve 1'i K.S. toplam 9 (%2.6) olguda yeterli üreme olmadığı için sonuç elde edilememiştir.

Yukarıda da belirtildiği gibi; kromozom düzensizliği oranı araştırma grubunda (%26.8) kontrol grubundan (%14.4) yüksek bulunmuştur.

İki bağımsız grubun oranını karşılaştıran Student's t testi uygulanmış ve sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.5$).

Patolojik ultrasound bulgusu-kromozom düzensizliği olasılığı oranı ilişkisi; non immün hidrops fetalis için %28.5, immün hidrops fetalis için %10, ensefalosel için %33, hiperekojen bağırsak için %8.33, bilateral multikistik böbrek için %33, kardiyak hiperekojen odak için %33, ventrikülomegali için %31.25, koroid plexus

kisti için %10, kistik higroma için %38.4, short limbs için %50, gastroşizis için %33, nazal kemik yokluğu için %50, spina bifida için %16.6, kardiak anomali için %40 ve mikrosefali için %100 olarak hesaplanmıştır.

Çalışmadan amacımız çok hızlı gelişen ultrasound teknolojisinin desteğinde belirlenen patolojik ultrasound bulgularına, kromozom düzensizliklerinin ne derece eşlik ettiğinin ve diğer endikasyonlara oranla patolojik ultrasound bulgularının kromozom düzensizliklerinin sıklık ve spesifiklikleri açısından özel bir anlam ve öneme sahip olup olmadıklarının mevcut literatür bilgisi ışığında güncel değerlendirmesiydi. Bu çerçevede yapılan değerlendirmede yukarıda detaylarıyla açıklandığı gibi anlamlı bazı sonuçlara varılmıştır.

Bu bulgular sınırlı sayıdaki olguyu kapsayan çalışmamızla ilgilidir. Genelleştirilebilmeleri için daha geniş serilerin çalışılması ve değerlendirilmesi gereği açıktır.

KAYNAKLAR

- 1.Perçin F, Cetlaner S, Patolojik ultrasonografi ve ftal patolojide genetik danışma. VIII.Ulusal tıbbi genetik kongresi zet kitabı, Çanakkale, 2008.
- 2.Güven MA, Ceylaner S, Amniyosentez ve kordosentez ile prenatal tanı:181 olgunun değerlendirilmesi. Perinatoloji Dergisi. 2005;13(1):25-30.
- 3.Beksaç MS, Fetal tıp; Prenatal tanı. Maternal-fetal tıp ve perinatoloji, Ankara: Medical network,2001:64-89.
- 4.Ogilvie CM, Prenatal diagnosis for chromosome abnormalities: past, present and future. Pathologie Biologie. 2003;51(3):156-160.
- 5.Zhong X.Y, Hahn S, Prenatal identification of fetal genetics traits. Lancet. 2001;357(27):310.
- 6.Lo YMD, Lun FMF, Chan KCA et al. Digital PCR for the molecular detection of fetal chromosomal aneuploidy. PNAS. 2007;104(32):13116-13121.
- 7.Güngör S, Prenatal tanda maternal serum biyokimyası ve ultrason. VI. Ulusal pre tanı kongresi zet kitabı, Antalya, 2004.
- 8.Srmeliler E, Prenatal tanı amaçlı, kromozom analizi gerektiren Amniyo sentez endikasyonları ve sonuçlarının değerlendirilmesi. Uzmanlık tezi, Adana, 2005.
- 9.Baena N, Guitart M, Ferreres JC, Fetal and placenta chromosome constitution in 237 pregnancy losses. Annales de Gntique. 2001;44:83-88.
- 10.Morris JK, Sava GM, The risk of fetal loss following a prenatal diagnosis of trisomy 13 or trisomy 18. Am J Med Genet A.2008;146(7):827-832.
- 11.Türkyılmaz A, Laboratuvarımıza prenatal tanı için sevk edilen ailelerde sonuç-ön tanı endikasyon uygunluklarının değerlendirilmesi. Doktora tezi, Diyarbakır, 2002.
12. Savaşı S, Yüksel ř, Yeşilada E ve ark. İnönü niversitesi tıp fakültesi tıbbi biyoloji ve genetik anabilim dalı laboratuvarı'nda doğum öncesi tanı çalışmalarının iki yıllık değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2008;15(1):19-24.

- 13.Ott WJ and Taysi K, Obstetric ultrasonographic findings and fetal chromosomal abnormalities: Refining the association. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(7):1414-1421.
- 14.Desdicioğlu K, Malas MA, Fetal büyümeye etki eden maternal faktörler. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fak.Derg. 2006;13(2):47-54.
- 15.Tamsel S, Özbek S, Demirpolat G, Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders. *Diagn Interv Radiol.* 2007;13:97-100.
- 16.Eroğlu D, Beyhan HK, Öktem M ve ark. İlk trimester kromozomal anomali taramasında nukal translusensi artışı saptanan fetuslara ait sonuçlar:olgu sunumları. *Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi.* 2005;2(4):337-341.
- 17.Sopko NI, Tavokina LV, Buinova VA et al. The role of ultrasonic and cytogenetics markers in prenatal diagnostics. *Tsitol Genet.* 2006;40(6):33-9.
- 18.Nussbaum RL. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. Six edition, WB.Saunders Company, 2001.
19. Apak MY, Genetik Danışma El Kitapçığı. İ. Ü. Çocuk Sağlığı Enst. Genetik ABD, İstanbul, 1990.
- 20.Apak MY, Genetik Danışma ve Doğum Öncesi Tanı El Kitabı. PRETAM İst. Ün. Prenatal Tanı Uygulama ve Araştırma Merkezi, İstanbul, 1990.
21. Erçal D, Gebelik Öncesi ve Gebelikte Genetik Danışma. IV. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi Özet Kitabı, İzmir, 2000
- 22.Lim HJ, Kim YJ, Yang JH et al. Amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) for detection of aneuploidy; Experiences in 130 prenatal cases. *J Korean Med Sci.*2002;17:589-592.
- 23.Cheong LW, Chitayat D,SeawardG et al. Role of amniotic fluid interphase fluorescence in situ hybridization (FISH) analysis in patient management. *Prenatal Diagn.* 2001;21(4):327-332.
- 24.Moatter T, Khilji Z, Murad F et al. Analysis of amniotic fluid specimens for common chromosome disorders using interphase fluorescence in situ hybridization. *J Pak Med Assoc.* 2007;57(4):189-192.

- 25.Kowalczyk M, Srebniak M, Tomaszewska A, Chromosome abnormalities without phenotypic consequences. *J Appl Genet.* 2007; 48(2):157-166.
- 26.Rickman L, Fiegler H, Shaw SC et al. Prenatal detection of unbalanced chromosomal rearrangements by array CGH. *J Med Genet.* 2006;43(4):353-361.
- 27.Başaran N, Tıbbi Genetik Kitabı. Genişletilmiş 6. Baskı, Bilim Teknik Yayınevi, Eskişehir, 1996.
- 28.Fidanboy M, Güncel prenatal tanı teknikleri ve uygulamaları. Yük. Lis. Tezi, Diyarbakır, 1999.
- 29.Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser İ, Sitogenetik Uygulama Yöntemleri. Meteksan, Ankara, 1990.
- 30.Şaylı BS, Medikal Sitogenetik. Yargıçoğlu Yayınevi, Ankara, 1986.
- 31.Budak T, Güneydoğu Anadolu Bölgesinde sıklıkla kullanılan insektisidlerden Malathion ve Lindane'nin fare kromozomları üzerine in vivo etkilerinin araştırılması (Doçentlik tezi). Dicle Üniv. Tıp Fak. Diyarbakır, 1981.
- 32.Mitelman F, An international system for human cytogenetic nomenclature. Karger, Basel, 1995.
- 33.Biesecker B, Prenatal diagnosis of sex chromosome conditions. *BMJ.* 2001;322:441-442.
- 34.Biesecker B, Prenatal diagnosis of sex chromosome conditions. *BMJ.* 2001;322:463-466.
- 35.Gedikbaşı A, Gul A, Sargin A et al. Cystic hygroma and lymphangioma: associated findings, perinatal outcome and prognostic factors in live-born infants. *Arch Gynecol Obstet.* 2007;276(5):491-498.
- 36.Yang YH, Cho JS, Min HW et al. Rapid chromosome analysis and prenatal diagnosis using fluid from the cystic hygroma, hydrothorax and isolated ascites: new source for chromosome analysis. *J Obstet Gynaecol.* 1995;21(5):443-450.
- 37.Goetzing KR, Stamilio DM Dicke JM et al. Evaluating the incidence and likelihood ratios for chromosomal abnormalities in fetuses with common central nervous system malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(3):285-286.
- 38.Danışman N, Ekici E, Vicdan K ve ark. Choroid plexus kistleri. *Perinatoloji Dergisi.* 1995;3(1):8-12.

39. Beke A, Barakonyi E, Belics Z et al. Risk of chromosome abnormalities in the presence of bilateral or unilateral choroid plexus cysts. *Fetal Diagn Ther*. 2008;23(3):185-191.
40. Karakuş N, Ermiş H, Has R ve ark. Fetal kardiyak anomaliler: Prenatal tanısı, eşlik eden kromozomal ve yapısal anomaliler ve fetal diagnoz. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi*. 2001;15:77-87.
41. Yazıcıoğlu HF, Özyurt ON, Dülger Ö ve ark. İntrakardiyak hiperekojenik odağın Türk popülasyonunda Down sendromu belirteci olarak kullanımı. *Perinatoloji Dergisi*. 2004;12(4):163-167.
42. Bezircioğlu İ, Tunakan M, Baloğlu A ve ark. Hidrops fetalis'libir sol isomerizm olgusu. *Perinatoloji Dergisi*. 2007;15(1):42-46.
43. Dida AJ, Son 25 yılda Hacettepe üniversitesi tıp fakültesi çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalı patoloji ünitesi'nde post-mortem incelemesi yapılmış 62 non-immün hidrops fetalis vakasının retrospektif değerlendirmesi. Uzmanlık tezi, Ankara, 2005.
44. Chen CP, Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (I): full aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol* .2007;46(4):325-335.
45. Chen CP, Chromosomal abnormalities associated with neural tube defects (II): partial aneuploidy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2007;46(4):336-351.
46. Cicero S, Curcio P, Papageorghios A et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: anobservational study. *Lancet*. 2001;358(9294):1665-1667.
47. Cicero S, Longo D, Rembouskos G et al. Absent nasal bone at 11-14 weeks of gestation and, chromosomal defects. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22:31-35.
48. Cicero S, Rembouskos G, vandecruys H et al. Likelihood ratio for trisomy 21 in fetuses with absent nasal bone at the 11-14 week scan. *Ultrasound in Obstetric and Gynecology*. 2004;24(3):218-223.
49. Arahori H, Tamura A, Wasada K et al. Sonographic femur length to trunk cross area ratio: prediction of fetal outcome in 30 cases in which micromelia was suspected. *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(3):248-253.

50. Papageorgiou AT, Fratelli N, Leslie K et al. Outcome of fetuses with antenatally diagnosed short femur. [Ultrasound Obstet Gynecol](#). 2008;31(5):507-511.
51. Hamada H, Okuno S, Fujiki Y et al. Euchogenic fetal bowel in the third trimester associated with trisomy 18. [Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol](#). 1996;67(1):65-67.
52. Aubertin G, Cripps S, Coleman G et al. Prenat Diagnosis of apparently isolated unilateral multicystic kidney: implications for counselling and management. [Prenat Diagn](#). 2002;22(5):388-394.
53. Madazlı R, Şal V, Bulut B et al. Evaluation of 24 cases of prenatally diagnosed abdominal wall defects. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst*. 2008;18:34-40.
54. Keskin U, Güngör S, Göktolga Ü ve ark. Fetal megasistis ve triploidi: 14. gebelik haftasında saptanan bir olgu. *Perinatoloji Dergisi*. 2007;14(4):205-207.
55. Batukan C, Ozgun MT, Basbug M et al. Sacrococcygeal teratoma in a fetus with prenatally diagnosed partial trisomy 10q(10q24.3-->qter) and partial monosomy 17p(p13.3-->pter). [Prenat Diagn](#). 2007;27(4):365-368.
56. Şener K.T, Durak B, Tanır H.M ve ark. Kliniğimizde 7 yıllık amniosentez sonuçları. *Perinatoloji Dergisi*. 2006;14(4):170-175.
57. Yıldırım G, Aslan H, Gül A ve ark. İkinci trimester genetik amniyosentez sonrası gebelik sonuçları: 1070 olgunun değerlendirilmesi. *Perinatoloji Dergisi*. 2006;14(3):129-134.
58. Saatçi Ç, Özkul Y, Taşdemir Ş ve ark. İnvazif prenatal tanı yöntemleri uygulanan 2295 olgunun retrospektif analizi. *Perinatoloji Dergisi*. 2007;15(3):120-126.
59. Chaabouni H, Chaabouni M, Maazoul F et al. Prenatal diagnosis of chromosome disorders in Tunisian population. *Aneles de Genetique*. 2001;44(2):99-104.
60. Milewczyk P, Lipiński T, Hamela-Olkowska A et al. Genetic amniocentesis--characteristic of patients, indications, outcomes, complications. *Med Wieku Rozwoj*. 2003;3:321-327.
61. Milewczyk P, Lipiński T, Hamela-Olkowska A et al. Genetic amniocentesis in the II department of obstetrics and gynecology of the medical university of Warsaw. *Ginekol Pol*. 2004;75(8):603-608.

62. Tseng JJ, Chou MM, Lo FC et al. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: experience during 1995-2004. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2006;45(1):39-41.