



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2003-2018 YILLARI ARASINDA KORYON VİLLUS,
KORDOSENTEZ VE ABORTUS YAPILAN 317 OLGUNUN
SİTOGENETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Gülsüm TUNEĞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. Mahmut BALKAN

DİYARBAKIR

2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**2003-2018 YILLARI ARASINDA KORYON VİLLUS,
KORDOSENTEZ VE ABORTUS YAPILAN 317 OLGUNUN
SİTOGENETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Gülsüm TUNEĞ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. Mahmut BALKAN

DİYARBAKIR
2021



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Gülsüm TUNEĞ'in hazırladığı "2003-2018 yılları arasında koryon villus, kordosentez ve abortus yapılan 317 olgunun sitogenetik açıdan değerlendirilmesi" başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim - Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:/.../20..

Danışman Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı

Üye

Üye

Üye

Üye

Bu tez Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/.../20..

tarikh ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

...../...../.....

Prof. Dr. Hakkı Murat BİLGİN

Dicle Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve tezimi Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kılavuzu standartlarına uygun bir şekilde hazırladığımı beyan ederim.

Tarih:01/07/2021

Gülsüm TUNEĞ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim ve tez çalışmalarında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, her konuda bana yol gösteren danışman hocam Sayın Prof.Dr.Mahmut BALKAN'a,

Yüksek lisans eğitimimde verdikleri dersler ile eğitimime katkı sunan, tez çalışmalarında bilgi ve tecrübeleriyle bana destek olan Doç. Dr. Selahattin Tekeş, Dr. Öğr. Üyesi Diclehan ORAL, Dr. İlyas Yücel, Dr. Mahir BİNİCİ hocalarıma;

Yüksek lisans eğitimim boyunca ve tez çalışmalarında her konuda desteklerini esirgemeyen hocalarım Doç.Dr. Mehmet BOĞA ve Dr.Öğr.Üyesi Selim KARAHAN'a

Laboratuvar çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen Fatma AYATA, Ferda TEKİN, Berivan ATEŞ , Emel ESEN, Asiye BAYRAK,Gül KILIÇ, Serap BİNİCİ, Hakan KAPLAN, Hasan GÖYA, , Muhammed AKDEMİR , Genetik Tanı Laboratuvarı çalışanlarına;

Biyoistatistik analiz çalışmalarında yardımlarıyla tezime katkı sunan Dr.Öğr. Üyesi İsmail YILDIZ'a;

Yüksek lisans eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım Sevcan İZGİ ve Huda KASSEM'e

Tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen kıymetli babam Sulhaddin TUNEĞ , kıymetli annem Gülsevin TUNEĞ ve kardeşlerim Muhammed TUNEĞ, Makbule TUNEĞ, Enes TUNEĞ'e;

Teşekkür Ederim.

Gülsüm TUNEĞ

İÇİNDEKİLER

ONAY	i
BEYAN	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	vii
RESİMLER LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ	x
1. ÖZET	1
1.1 TÜRKÇE ÖZET	1
1.2. ABSTRACT	2
2. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3. GENEL BİLGİLER	5
3.1. Prenatal Tanı	5
3.1.1. Prenatal Tanı Endikasyonları	5
3.1.1.1. İleri Anne Yaşı	5
3.1.1.2. Daha önceden kromozom anomalisine sahip çocuk öyküsü.....	6
3.1.1.3. Ebeveynlerden birinde yapısal kromozom anomalinin varlığı	6
3.1.1.4. Aile hikayesinde biyokimyasal veya DNA analizi ile tanı konulabilen genetik hastalık varlığı	6
3.1.1.5. Ailede X'e bağlı hastalık varlığı	6
3.1.1.6. Nöral tüp defekti (NTD) riski	6
3.2. Prenatal Tanı Yöntemleri	6
3.2.1. Non-İnvaziv Yöntemler	7
3.2.1.1. Ultrasonografi	7
3.2.1.2. Anne serumunda yapılan tarama testleri	7
3.2.1.3. Anne kanındaki fetal hücrelerin izolasyonu.....	8
3.2.2.İnvaziv Yöntemler	8
3.2.2.1. Koryon Villus Örneklenmesi	8

3.2.2.2. Amniyosentez.....	8
3.2.2.3. Kordosentez	9
3.3. Abortus.....	9
3.3.1. Abortusların Sınıflandırılması.....	9
3.3.1.1. Spontan Abortus((Kendiliğinden Düşük)	9
3.3.1.1.1. İnevitabel Abortus (Kaçınılmaz Düşük)	9
3.3.1.1.2. Komplet Abortus (Tam Düşük)	10
3.3.1.1.3. İnkomplet Abortus (Tam Olmayan Düşük)	10
3.3.1.1.4. Missed Abortus (Kaçırılmış düşük)	10
3.3.1.2. Habitual Abortus(Tekrarlayan Düşükler)	10
3.3.1.3. Septik Abortus.....	10
3.3.1.4. İndükleyici Abortus.....	10
3.3.1.4.1. Elektif Abortus (İstemli Düşük).....	11
3.3.1.4.2. İstemli Abortus (Kriminal, Elektif).....	11
3.4. Kromozomların Düzenlenmesi	11
3.4.1. Sayısal Kromozom Anomalileri.....	11
3.4.2.Yapısal Kromozom Anomalileri	12
3.4.2.1. Dengeli Yapısal Kromozom Anomalileri	12
3.4.2.1.1.İnversiyonlar	12
3.4.2.1.2. Translokasyonlar	13
3.4.2.2. Dengesiz Yapısal Kromozom Anomalileri	13
3.4.2.2.1. Delesyonlar	13
3.4.2.2.2. Duplikasyonlar	14
3.4.2.2.3. Halka kromozom.....	14
3.4.2.2.4. İzokromozom	15
3.4.2.2.5. Marker kromozom.....	15
4. GEREÇ VE YÖNTEM	16
4.1.Çalışmanın şekli.....	16
4.2. Kullanılan Madde ve Gereçler	16
4.2.1. Kimyasal Maddeler	16
4.2.2. Kullanılan Solüsyonlar	17
4.2.3. Diğer Gereçler	17
4.3. Kromozom Elde Etme Yöntemleri	18

4.3.1. Koryon Villus ve Abortus Materyalinden Kromozom Elde Etme Yöntemi	18
4.3.2. Kordosentez Materyalinden Kromozom Elde Yöntemi.....	19
4.3.3. Preperatların Boyanması	20
4.3.4. Preperatların Değerlendirilmesi.....	20
4.3.5. İstatiksel Analiz	20
5. BULGULAR	22
6. TARTIŞMA.....	30
7. SONUÇ	33
8. KAYNAKLAR.....	34
9. ÖZGEÇMİŞ	39
10.ETİK KURUL ONAYI	40
11.ORJİNALLİK RAPORU	41

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

CVS	: Koryon Villus Örneklemesi
AS	: Amniyosentez
KS	: Kordosentez
NTD	: Nöral Tüp Defekti
AFP	: Alfa-Fetoprotein
uE3	: Serbest Östriol
HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropin
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ml	: Mililitre
rpm	: Dakikadaki Devir Sayısı
dk	: Dakika

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Sitogenetik analiz sonucunun dağılımı	22
Resim 2. Yaş olgusunun kromozom sonucuna göre dağılımı	24
Resim 3. Sigara kullanımının kromozom sonucuna göre dağılımı	25
Resim 4. İlaç kullanımının kromozom sonucuna göre dağılımı	26
Resim 5. Akrabalık durumunun kromozom sonucuna göre dağılımı	27
Resim 6. Düşük sayısının kromozom sonucuna göre dağılımı	28
Resim 7. Ölü doğum sayısının kromozom sonucuna göre dağılımı	29



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İnversiyon oluşumu.....	12
Şekil 2. Translokasyon çeşitleri	13
Şekil 3. Delesyon oluşumu.....	14
Şekil 4. Duplikasyon oluşumu	14
Şekil 5. Halka kromozom oluşumu.....	14
Şekil 6. İzokromozom oluşumu	15
Şekil 7. İncelediğimiz normal kromozoma sahip metafaz görüntüsü	21
Şekil 8. İncelediğimiz anormal kromozoma sahip metafaz görüntüsü (Trizomi 21). 21	



TABLÖLER LİSTESİ

Tablo 1: Yapısal kromozom anomalilerin materyallere göre dağılımı	23
Tablo 2: Sayısal kromozom anomalilerinin materyallere göre dağılımı	23
Tablo 3: Yaş olgusunun sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı	24
Tablo 4: Sigara kullanımının genetik analiz sonucuna göre dağılımı	25
Tablo 5: İlaç kullanımının sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı	26
Tablo 6: Akrabalık durumunun sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı	27
Tablo 7: Düşük sayısının sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı	28
Tablo 8: Ölü doğum sayısının sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı	28



1. ÖZET

2003-2018 Yılları Arasında Koryon Villus, Kordosentez ve Abortus Yapılan 317 Olgunun Sitogenetik Açısından Değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Gülsüm TUNEĞ

Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı

1.1. TÜRKÇE ÖZET

Amaç: Çalışmamız koryon villus, kordosentez ve abortus materyallerinin retrospektif olarak sitogenetik analizleri değerlendirilip, ortaya kapsamlı bir veri çalışması koymayı ve elde edilen verileri istatistiklerle desteklemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmada 2003-2018 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik Tanı Laboratuvarına gelen 317 koryon villus, kordosentez ve abortus materyalleri kromozom analiz yöntemi ile incelenmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda yapılan sitogenetik analiz sonuçlarına göre 317 hastanın örnek materyallerinin 264 (%83)'sinde normal kromozom, 53 (% 13)'ünde kromozomal anomali saptandı. Bu analiz değerlendirmelerinde trizomik anomalilerin sayıca fazla olduğu tespit edildi. İncelediğimiz 317 hastanın yaş, sigara kullanımı, akrabalık, ilaç kullanımı, tekrarlayan düşük sayısı ve ölü doğum sayısı parametreleri ile kromozomal analiz sonuçları arasında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlılık olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Sonuç: Analiz sonuçlarına göre, trizomik anomalileri literatür ile uyumlu olarak bizim çalışmamızda da sık görülen anomalilerdir. İncelediğimiz parametreler ve kromozomal analiz sonuçları arasında herhangi bir ilişki saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Koryon villus, kordosentez, abortus, sitogenetik analiz, kromozomal anomali.

Cytogenetic Evaluation of 317 cases which were made koryon villus, cordocentesis and abortus between 2003-2018

1.2. ABSTRACT

Student's Surname and Name: TUNEĞ Gülsüm

Adviser of Thesis: Assoc. Prof. Dr. Mahmut BALKAN

Department: Medical Biology

Aim: In our study, we aimed to retrospectively evaluate the cytogenetic analyzes of chorionic villus, cordocentesis and abortus materials, to present a comprehensive data study and to support the obtained data with statistics.

Material and Method: In this study, 317 chorionic villus, cordocentesis and abortion materials coming to Dicle University Faculty of Medicine Genetic Diagnosis Laboratory between 2003-2018 were examined by chromosome analysis method.

Results: According to the results of the cytogenetic analysis performed in our study, 262 (83%) of the sample materials of 317 patients were found to have normal chromosomes and 53 (13%) chromosomal anomalies. In these analysis evaluations, it was determined that the number of trisomic anomalies was high. It was found that there was no statistically significant difference between the parameters of age, smoking, consanguinity, drug use, number of recurrent miscarriages and stillbirths and chromosomal analysis results of the 317 patients we examined. ($p > 0.005$).

Conclusion: According to the cytogenetic analysis results, trisomic anomalies are among the common anomalies in our study in accordance with the literature. No relationship was found between the parameters we examined and the chromosomal analysis results.

Keywords: Chorionic villus, cordocentesis, abortus, cytogenetic analysis, chromosomal abnormality.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Gebelik, fiziksel, psikolojik ve sosyal farklılıkların yaşandığı önemli hayati olaylarından biridir. Çoğu gebeliklerde riskli durum gözlenmezken, bazı gebeliklerde ise genetik hastalıklar ve çeşitli komplikasyonlar gözlenmektedir. Son yıllarda artan teknolojik gelişmeler sonucunda, gebelikte gözlenen genetik hastalıkların teşhisi kromozom anomalilerin tespit edildiği sitogenetik analiz ve gen düzeyinde mutasyonların tespit edildiği moleküler genetik analiz ile yapılabilmektedir. Fetüste gözlenen anomaliler ve genetik hastalıklar gibi riskli durumları prenatal tanı yöntemleri ile belirlenebilmektedir.(1-2)

Prenatal genetik tanı, fetüste sitogenetik veya moleküler genetik hastalıkların belirlenmesi amacıyla yapılan yöntemlerdir. Anormal ultrasonografi tetkik sonuçları; anormal üçlü ve ikili test sonuçları; genetik hastalıkları olan ebeveynlerde, kromozom anomali ve doğumsal kusurlu çocuklara sahip olan bireylerde, tekrarlayan gebelik kayıpları gibi durumlarda prenatal tanı yöntemleri yapılmaktadır.

Prenatal tanı, non-invazif ve invazif yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır. Non-invazif yöntemler, ultrasonografi tetkikler, üçlü ve ikili testler gibi biyokimyasal testler ile yapılan prenatal tanı yöntemidir. İnvazif yöntemlerde, gebeliğin ilk trimesterinde Koryon villus (CVS), gebeliğin ikinci trimesterinde Amniyosentez (AS) ve daha ileri gebeliklerde Kordosentez (KS) yöntemleri uygulanmaktadır.İnvazif yöntemler gebeliğin ilk veya ikinci trimesterinde görülen fetal kromozom risk durumları sonucunda yapılmaktadır. Koryon villus, gebeliğin 10-14. haftaları arasında plasentadan bir iğne yardımı ile biyopsi alma yöntemidir Kordosentez, gebeliğin 19-20. haftalar arasında göbek kordonundan fetal kan örneği alma işlemidir (3-4).

Gebelik, boyunca çeşitli komplikasyonlar ve risk durumlar gözlenebilmektedir. Abortus (Düşük), gebelikte sık gözlenen riskli bir durum olup, gebeliğin 20. haftasından önce gerçekleşen gebelik kayıplarıdır. Gebeliğin %15-20' sinde abortus riski gözlenmektedir. Abortus riski gebeliğin ilk trimesterinde yaygın olarak görülmektedir. Gebelik kayıpların olmasında çeşitli faktörler sebep olmaktadır. Kromozomal anomalileri, yaş riski, genetik hastalıklar, fiziksel ve çevresel faktörler gibi durumlar gebelik kayıplarına neden olmaktadır (5).

Bu çalışmada, koryon villus, kordosentez ve abortus olgularının retrospektif olarak sitogenetik analizlerini değerlendirmeyi ve elde edilen verileri istatistiklerle desteklemeyi ve bu alanda literatürde yapılan çalışmalara katkı sunmayı amaçladık.



3. GENEL BİLGİLER

3.1. Prenatal Tanı

Gebeliklerin %3-5' inde doğum kusurları veya genetik bozukluklar gibi komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Yapılan 150 canlı doğumun 1' inde kromozomal anormallikleri görülmekte olup, bebek ölümlerinin yaşanmasında neden olmaktadır. Gebelikte, gözlenen komplikasyonlar ve bebek ölümlerin önlenmesi amacıyla genetik tanı ve tedavi yöntemleri gelişmiştir.

Prenatal tanı, ilk olarak 1966' da Steele ve Breg bilim adamlarının fetüse ait kromozom analizi için fetal kromozomları amniyotik sıvıdan ayırmasıyla başlamıştır. Gebelikte, gözlenen anomaliler ile ilişkili risk faktörlerin bilinmesi sonucunda, tanı yöntemlerinin uygulanması yaygınlaşmıştır.

Prenatal tanı yöntemleri ile ebeveynler doğum öncesi fetüs hakkında bilgi sahibi olabilmektedir. Fetüs hakkında doğru bilgilerin elde edilmesi, ebeveynlerin kişisel, sosyal ve etik ilkeler konusunda kendi kararlarını vermesine yardımcı olacaktır.

Yapılan prenatal tanı yöntemleri sonucunda, fetüsde gözlenen kromozomal anomalikler veya konjenital malformasyonların, ebeveynlerin doğum öncesi tedavisine ve doğum sonrası tedavi yöntemlerine ve gerekli önlemlerin alınmasına olanak sağlamaktadır.

Tanı yöntemleri, ebeveynlere gebelikte oluşan risk durumları hakkında bilgi sunmakta ve ilerleyen zamanlarda çocuk sahibi olurken, gerekli önlemlerin alınmasına yardımcı olmaktadır.

3.1.1. Prenatal Tanı Endikasyonları

3.1.1.1. İleri Anne Yaşı

İleri anne yaşı değişken bir durum olsada, genellikle 35 yaş üstü olarak tanımlanmaktadır. İleri anne yaşı riskinde mayoz bölünmede nondisjunction (ayrılmama) olasılığı artmakta ve buna bağlı olarak trizomik anomalilere neden olmaktadır.

3.1.1.2. Daha önceden kromozom anomalisine sahip çocuk öyküsü

Kromozom anomaliye sahip çocuğu olan ebeveynlerin normal kromozomları olmasına karşın, sonraki çocuklarında da kromozom anormali görülme olasılığı artmaktadır.

3.1.1.3. Ebeveynlerden birinde yapısal kromozom anomalinin varlığı

Bu durumda, çocukta kromozomal anormali görülme riski %20' den az olabilir. Ancak, anomalinin tipine ve taşıyıcı ebeveynin kim olduğuna göre bu oran daha fazla olabilmektedir. Ebeveynlerden birinde 21q21q Robertsonian translokasyonu veya izo-kromozomu anormali varsa Down sendromu riski yüzde 100'dür.

3.1.1.4. Aile hikayesinde biyokimyasal veya DNA analizi ile tanı konulabilen genetik hastalık varlığı

Bu gruptaki hastaların çoğu tek gen hastalıkları olup, hastaların çocuklarında % 25 veya % 50 tekrarlama olasılığı vardır. Taşıyıcı olan ebeveynlerde de bu risk olasılığı görülebilmektedir.

3.1.1.5. Ailede X'e bağlı hastalık varlığı

Daha önceden X'e bağlı hastalığı olan erkek çocuk sahibi çiftler, gebeliği devam ettirme veya sonlandırma konusunda karar vermelerine yardımcı olmak için fetal cinsiyet belirlemeyi kullanabilirler. Duchenne musküler distrofi ve hemofili A ve B gibi X'e bağlı hastalıkların, ilk olarak prenatal tanı ile fetal cinsiyeti belirlenir, ardından fetüs erkek ise DNA analizi yapılır.

3.1.1.6. Nöral tüp defekti (NTD) riski

NTD hastalığı olan kişilerin, birinci ve ikinci derece akrabalarında nöral tüp defekti çocuk sahibi olma riski artmaktadır.

3.2. Prenatal Tanı Yöntemleri

Prenatal tanı, non-invazif ve invazif yöntemler olarak ikiye ayrılmaktadır.

Non-İnvaziv Yöntemler

-Ultrasonografi

-Anne serumun yapılan tarama testleri

-Anne kanındaki fetal hücrelerin izolasyonu

İnvaziv Yöntemler

-Koryon villus

-Amniyosentez

-Kordosentez

3.2.1. Non-İnvaziv Yöntemler

Non-invaziv testler, doğum öncesi tarama amaçlı yapılmaktadır. Bu testlerin amacı, kromozom anormallikleri veya doğum kusurları riski taşıyan gebelikleri belirlemektir.

3.2.1.1. Ultrasonografi

Ultrasonografi, gebelikte yaygın kullanılan bir yöntemdir. Ultrasonografi, gebelik haftasını, fetus sayısını, plasental yerleşimi, fetusun canlı olup olmadığını değerlendirir. Ultrasonografi, genellikle fetüsün ense kalınlığı, burun kemiği gelişimi, fetal konjenital sakatlığı veya anormal gelişimi gibi riskli durumları incelemek içinde kullanılmaktadır.

3.2.1.2. Anne serumunda yapılan tarama testleri

Tarama testleri, yüksek risk taşıyan gebeliklerde ve ultrasonografi görüntülerinde anormal bir durum gözlemlenmesi, sonucunda yapılmaktadır. Gebeliğin, ikinci trimesterinde üçlü tarama testleri yapılmaktadır. Üçlü tarama testlerinde, maternal serumda, alfa-fetoprotein (AFP), serbest östriol (uE3) ve insan koryonik gonadotropin (hCG) ölçümleri yapılmaktadır. Down sendromunda, AFP ve uE3 düzeylerinde azalma olduğu, hCG serum seviyelerinde yükselme gözlemlendiği tespit edilmiştir. Trizomi 18 anomalisinde, AFP, uE3 ve hCG serum seviyelerinde azalma olmakta, nöral tüp defektinde ise AFP serum seviyesinde azalma gözlenmektedir. Son zamanlarda, gebeliğin 15 ile 22. haftaları arasında dördü tarama testleri yapılmaktadır. Üçlü tarama testlerine ek olarak inhibin A serum ölçümleri yapılmakta ve down sendromunda inhibin A serum düzeylerinde azalma olduğu gözlenmiştir. Bu protein ölçümleri, hastanın yaşı, gebelik geçmişi, mevcut gebelikteki fetüs sayısı, ağırlığı, ırkı gibi değişken belirteçlerde farklılık göstermektedir.

3.2.1.3. Anne kanındaki fetal hücrelerin izolasyonu

Anne kanındaki fetal hücrelerin ilk izolasyonu, 1893' te Christian Georg Schmorl tarafından yapılmıştır. Bu izolasyon yöntemi, fetal cinsiyetin belirlenmesi ve bazı tek gen hastalıkların tespiti için anne kanında bulunan fetal hücre türlerinin kullanılmasıyla yapılmaktadır. Anne kanındaki fetal hücre türleri, trofoblastlar, lenfositler, eritrositler ve hematopoetik kök hücreler olarak sınıflandırılmaktadır. Her hücre türü farklı özelliklere sahip olduğundan dolayı, izolasyon yöntemi farklılık göstermekte ve analiz doğruluğunu etkilemektedir.

3.2.2.İnvaziv Yöntemler

3.2.2.1. Koryon Villus Örneklenmesi

Koryon villus örnekleme (CVS) plasentada bir iğne yardımı ile, transservikal veya transabdominal olarak koryon villusdan biyopsi alma yöntemidir. CVS, gebeliğin erken döneminde yapılması, fetüse doğrudan müdahale olmaması ve çok fazla materyal elde edilebilmesi nedeniyle tercih edilmektedir. CVS gebeliğin 10-14 haftaları arasında uygulanmaktadır. Bazı tanı merkezlerinde özel durumlarda gebeliğin 8. haftasında yapılmaktadır. CVS uygulanan gebeliklerin %1-2' sinde düşük riski görülebilmektedir. CVS'in dezavantajı, elde edilen hücrelerin doğrudan fetal hücreler olmamasından dolayı, yapılan sitogenetik analizlerin %2'sinde yalancı mozaizizm gibi durumlar görülebilmektedir. Bu nedenle, kromozom analizlerin doğruluğu için diğer invaziv yöntemler önerilmektedir.

3.2.2.2. Amniyosentez

Amniyosentez (AS) gebeliğin 16-20. haftalar arasında yapılan prenatal tanıda yaygın kullanılan invaziv bir yöntemdir. AS ultrason eşliğinde amniyotik keseye steril bir iğne yardımı ile amniyon sıvısı alma işlemidir. Bu yöntem ile elde edilen 10-20 ml amniyon sıvısında fetal kökenli hücreler bulunmaktadır. Fetal kökenli hücreler 2-3 hafta kültüre edildikten sonra, kromozom analizi veya biyokimyasal testler yapılabilmektedir. AS uygulanan gebeliklerde düşük riski % 0.5 olarak tahmin edilmektedir. AS yöntemi ile, down sendromu, talasemi, adrenolökodistrofi ve huntington hastalığı gibi birçok tek gen hastalığının ve konjenital kusurların teşhisi için yapılabilmektedir.

3.2.2.3. Kordosentez

Kordosentez (KS), göbek kordonundan fetal kan örneği alma işlemidir. Fetal kan örneğinde, hücreler 2-3 gün kültüre edildikten sonra, kromozom analizi veya hematolojik çalışmalar yapılmaktadır. KS gebeliğin 19-20 haftaları arasında uygulanan tanı yöntemidir. KS, ultrasonografik incelemede bazı fetal anormallikler gözlemlendiğinde, amniyotik sıvı hücrelerinin kültürü başarısız olduğunda ve kan hücrelerinin biyokimyasal testleriyle tespit edilebilen bir bozukluk için DNA teşhisi mümkün olmadığında yapılan bir yöntemdir (6-14).

3.3. Abortus

Abortus, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından gebeliğin 20. haftasından önce sonlanan gebelikler veya fetüsün 500 gramdan az olmasıyla, gerçekleşen fetüs kayıpları olarak tanımlanmaktadır. Abortus gerçekleşmesinde, kromozom anomaliler, anne ve baba yaşı, endokrin disfonksiyonları, otoimmün bozukluklar, bulaşıcı hastalıklar, çevresel toksinler ve konjenital veya yapısal uterin anomaliler gibi faktörler sebep olmaktadır (15).

3.3.1. Abortusların Sınıflandırılması

3.3.1.1. Spontan Abortus((Kendiliğinden Düşük)

Spontan abortus, gebeliğin ilk 12 haftasında yaygın olarak gerçekleşen gebelik kayıplarıdır. Yapılan çalışmada, gebeliklerin %12-15' inde görülmektedir. Bu oran kromozom anomaliler, yaş riski gibi faktörler ile birlikte artmaktadır (16-17).

Spontan abortus türleri;

- İnevitabel Abortus (Kaçınılmaz Düşük)
- Komplet Abortus (Tam Düşük)
- İnkomplet Abortus (Tam Olmayan Düşük)
- Missed Abortus (Kaçırılmış düşük)

3.3.1.1.1. İnevitabel Abortus (Kaçınılmaz Düşük)

Gebelikte ilk trimesterde servikal açılma ve membranların yırtılmasıyla kanama ve belirtileri varsa düşük kaçınılmazdır. Enfeksiyon, ateş, daha fazla kanamayı gibi endikasyonları önlemek için gebelik sonlandırılır (18-20).

3.3.1.1.2. Komplet Abortus (Tam Düşük)

Fetüse ait tüm gebelik ürünlerinin uterusun ve desidual astardan tamamen atılmasıdır. Komplet abortus, gebeliğin ilk 6 haftasında veya on dördüncü haftasından sonra görülen bir durumdur.

3.3.1.1.3. İnkomplet Abortus (Tam Olmayan Düşük)

Fetüs ürünlerinin kısmen ve tamamen atılması sonucunda, kanama ve serviks kanalı açılmasında gibi durumlarda gözlenmektedir. Fetüs ürünleri uterus içinde kalabilir veya açılan serviks kanalıyla atılabilir. Gebeliğin 10. haftasından önce fetüs ve plasenta ürünleri birlikte atılırken, 10. haftasından sonra ayrı atılmaktadır. Tam olmayan düşükte, kanama durumu devam ederse ciddi anemi ve ölüme neden olabilir. Bu nedenle, kanama riskini durdurmak için doku parçalarının ring forseps yardımıyla servikal kanaldan çıkarılması gerekmektedir.

3.3.1.1.4. Missed Abortus (Kaçırılmış düşük)

Missed abortus, fetüs ölümü gerçekleşmiş olmasına rağmen, serviks kanalının kapalı olması sonucunda uterus kaviteinde kalmıştır. Gebelikte görülen semptomlar kaybolur. Hastalara missed abortus tanısı, ultrasonografinin kullanımı ve serum β -hCG'nin yükselmediğinin saptanmasıyla kolayca konulabilmektedir (21-22).

3.3.1.2. Habitual Abortus(Tekrarlayan Düşükler)

Gebeliğin 20. haftasından önce üç veya daha fazla sayıda tekrarlayan gebelik kayıplarıdır. Tekrarlayan düşüklerde yaygın olarak, ebeveynlerde kaynaklı kromozom anomaliler, endokrin dengesizlikleri, uterus anormallikleri, otoimmün faktörler, trombofilik bozukluklar gibi durumlar neden olmaktadır (23).

3.3.1.3. Septik Abortus

İnkomplet abortus veya isteğe bağlı olarak gerçekleşen düşük olgusunda pelvik enfeksiyon ile komplike olma durumuna septik abortus denir. Yaygın enfeksiyon bulgusu ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir (24-25).

3.3.1.4. İndükleyici Abortus

Fetal viabilite zamanına ulaşmadan gebeliğin tıbbi veya cerrahi yöntemlerle sonlandırılmasına indükleyici abortus denilmektedir. İndükleyici abortus ikiye ayrılır.

3.3.1.4.1. Elektif Abortus (İstemli Düşük)

Gebeliği tehdit eden endikasyon bulguları varsa, tıbbi nedenlere bağlı olarak gebeliğin sonlandırılmasıdır.

3.3.1.4.2. İstemli Abortus (Kriminal, Elektif)

Fetal viabilite zamanına ulaşmadan gebeliğin ebeveynler tarafından tıbbi neden olmaksızın sonlandırılmasıdır (26-27).

3.4. Kromozomların Düzenlenmesi

İnsan 46 kromozom sayısına sahiptir. Farklı faktörlerden kaynaklı kromozom sayısı ve yapısı değişkenlik gösterebilmekte ve buna bağlı olarak da kromozomal anomalilerine neden olmaktadır. Kromozom anomalilerine, kimyasal maddeler, ultraviyole ışınları ve mayoz ayrılmama gibi durumlar neden olabilmektedir. Bu anomaliler, trizomik ve konjenital malformasyona neden olan hastalıklara neden olur. Kromozom sayısal ve yapısal kromozom anomaliler olarak ikiye ayrılmaktadır (28).

3.4.1. Sayısal Kromozom Anomalileri

Kromozomların haploid (n) tam katı sayısına euploidi, haploid sayının tam katı olan ve diploid sayıyı aşan kromozom sayısı poliploidi, tam katı sayıda olmayan sayısal değişimler ise anöploidi olarak adlandırılır. Kromozomların tam katı olarak artma gözlenmesine poliploidi, kromozom sayısında azalma veya artma gösteren değişiklikler anöploidi olarak adlandırılmaktadır. Normal kromozom sayısı $2n$ diploid iken, poliploid kromozom tam katı olarak artmakta ve kromozom sayısı $3n$ ise triploidi, $4n$ ise tetraploidi olarak adlandırılır. Triploidi kromozom sayısı, döllenme zamanında yumurta veya sperm olgunlaşmasının başarısızlığından kaynaklı görülen anomalidir. Bu anomali genel olarak yaşam ile bağdaşmaz veya bazı durumlarda doğum gerçekleşir, ama hayatta kalmaları süreleri kısa olmaktadır. Tetraploidi, zigot bölünmesinin gerçekleşmemesine bağlı olarak gözlenen anomalidir. Anöploidi, gebeliklerde yaygın görülen anomalilerdir. Anöploidi anomalileri, mayoz bölünmede ayrılmama ve anafazda geri kalma gibi durumların gözlenmesi sonucu oluşur.

Diploidi kromozom sayısının bir eksilmesi sonucunda monozomi ve kromozom sayısında bir artma gözlenmesiyle trizomi anomalileri oluşmaktadır. Monozomi anomalileri genellikle yaşam ile bağdaşmaz ancak X kromozomu monozomisi sonucu görülen turner sendromu yaşam ile bağdaşır. Trizomiler yaşam ile bağdaşır ve yaygın olarak Trizomi 21 anomalisi görülmektedir (29-30).

3.4.2.Yapısal Kromozom Anomalileri

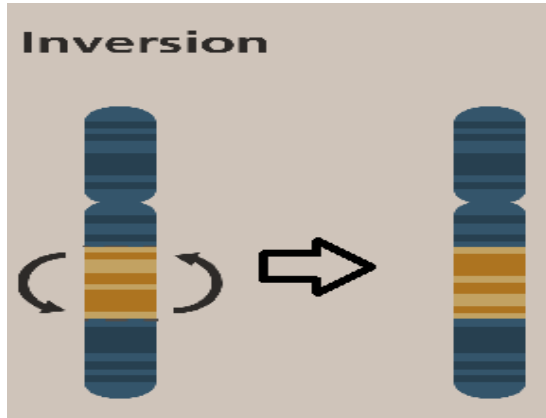
Kromozomlarda oluşan kırılmalar nedeniyle, kromozom yapısında artma, yer değişikliği, parça kaybı ve yeniden düzenleme sonucunda yapısal anomaliler oluşmaktadır.Yapısal kromozomal anomalileri, kendiliğinden oluşabilir veya iyonize radyasyon, kimyasal maddeler ve bazı viral enfeksiyonlar gibi faktörlerde neden olabilmektedir. Yapısal kromozomal anomali, dengeli ve dengesiz anomaliler olarak ikiye ayrılmaktadır.

3.4.2.1. Dengeli Yapısal Kromozom Anomalileri

Dengeli yapısal kromozom anomalilerinde, kromozom yapısında herhangi bir değişiklik olmamakta ve böylece fenotipik olarak etkilenme beklenmemektedir. Dengeli yapısal kromozom anomalileri, inversiyon ve translokasyon kromozomları iki grupta incelenmektedir.

3.4.2.1.1.İnversiyonlar

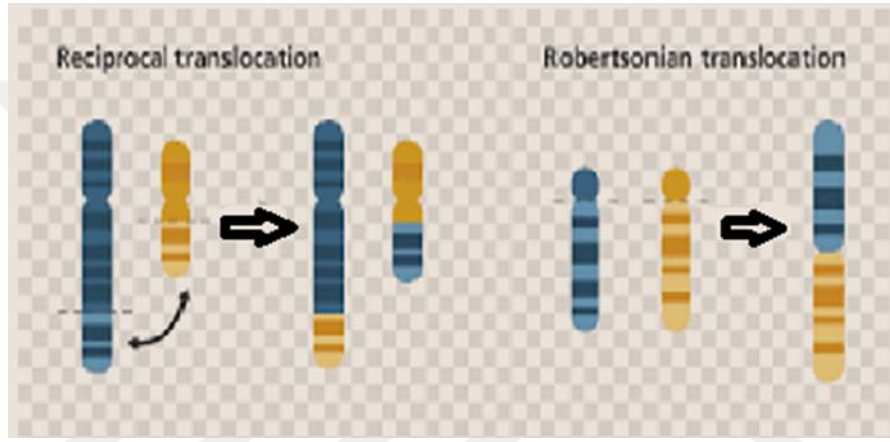
Kromozomda gerçekleşen iki kırık sonucunda, kırık olan parçanın ters dönerek tekrar birleşmesine inversiyon denilmektedir (Şekil 1). Bu kırık parçası sentromeri içine alıyorsa perisentrik inversiyon, sentromeri içine almıyorsa parasentrik inversiyon denir (31).



Şekil 1. İnversiyon oluşumu(56)

3.4.2.1.2. Translokasyonlar

Homolog olmayan kromozomların parça değişimine translokasyon denir. Translokasyonlar, resiprokal ve robertsonian olarak iki gruba ayrılır. Resiprokal translokasyonlar, homolog olmayan kromozomların karşılıklı olarak parça değişimi sonucunda oluşmaktadır. Homolog olmayan iki akrosentrik kromozomun (13,14,15,21,22) kısa kollarını kaybetmesi sonucunda, sentromere yakın bölgeden birleşmesiyle yeni bir kromozom oluşmasına robertsonian translokasyon denir (Şekil 2). Ailesel down sendromu 14/21 kromozomlarda görülen robertsonian translokasyon sonucunda oluşan anomalidir (32).



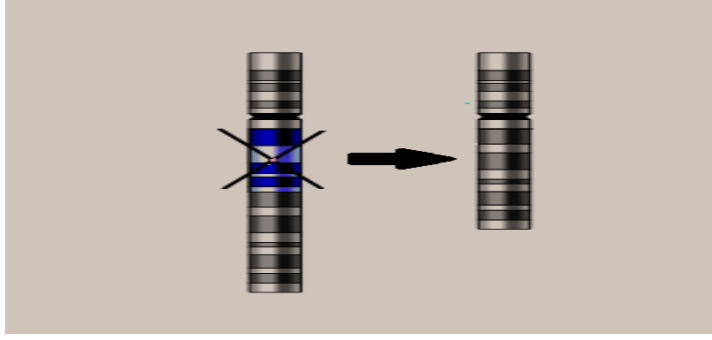
Şekil 2. Translokasyon çeşitleri (56)

3.4.2.2. Dengesiz Yapısal Kromozom Anomalileri

Kromozom yapısında artma ve parça kaybı gibi değişikliklerden dolayı fenotipik olarak etkilenmeye neden olabilir. Dengesiz yapısal kromozom anomalileri; delesyonlar, duplikasyonlar, marker, ring ve izokromozomlar olarak beş grupta incelenmektedir.

3.4.2.2.1. Delesyonlar

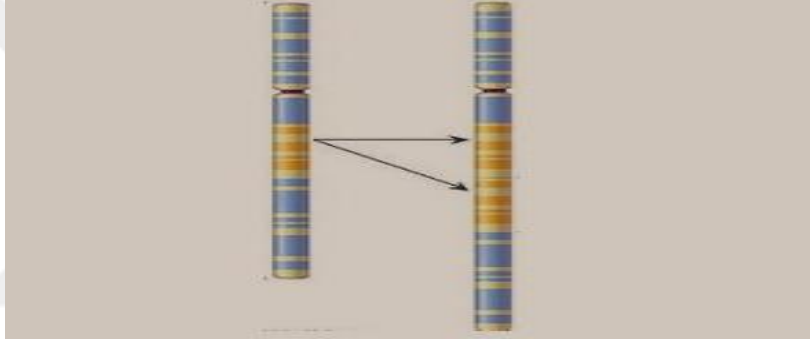
Kromozomun bir veya birden fazla yerde kırık oluşması sonucunda, kırık olan parçanın kaybedilmesine delesyon denilmektedir (Şekil 3). Kaybedilen parça kromozomun uç kısmında ise terminal delesyon veya kaybedilen parça kromozomun içinde ise interkalar delesyon olarak adlandırılır. Cri-du-chat sendromu 5. kromozomun p kolunun bir kısmında delesyon görülmesi sonucunda oluşan anomalidir (33).



Şekil 3. Delesyon oluşumu (57)

3.4.2.2.2. Duplikasyonlar

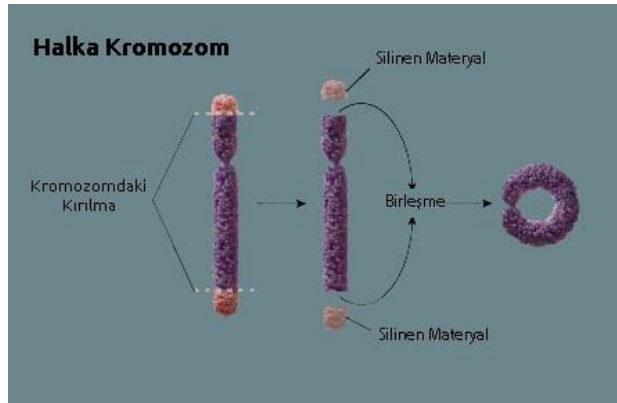
Kromozomun bir kısmının genomda birden fazla bulunmasına duplikasyon denir (Şekil 4). Duplikasyonlar, eşit olmayan krosing over veya replikasyon aşamasında meydana gelen bir hata nedeniyle oluşabilir.



Şekil 4. Duplikasyon oluşumu (58)

3.4.2.2.3. Halka kromozom

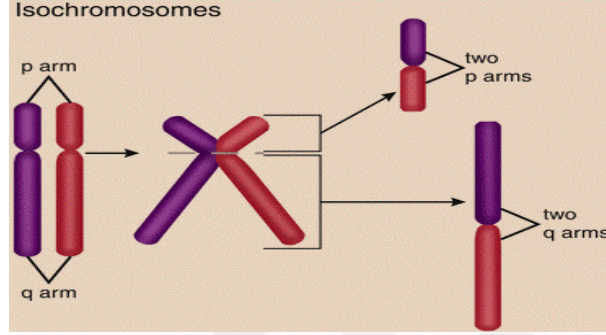
Bir kromozomda iki kırık oluşması sonucunda, kırık uçların bir halka yapısında yeniden birleşmesiyle oluşan kromozomlardır (Şekil 5). Sentromer halka kromozomun içinde ise sentromere sahip olmayan iki distal fragman kaybolur.



Şekil 5. Halka kromozom oluşumu (59)

3.4.2.2.4. İzokromozom

Bir kromozomun, bir kolunun eksik olduğu ve diğer kolunun duplike olduğu kromozomlara denir (Şekil 6). İzokromozomun bir kolunda monozomi ve diğer kolunda trizomik durum vardır (34).



Şekil 6. İzokromozom oluşumu (60).

3.4.2.2.5. Marker kromozom

Yapısal olarak küçük olan ve kromozom analiz yöntemi ile tanınamayan kromozomlardır. Marker kromozomlar, normal kromozom kuruluşuna eklendikleri için supernumerary kromozomlar olarak da adlandırılır (32).

4. GEREÇ VE YÖNTEM

4.1. Çalışmanın şekli

2003-2018 yılları arasında Dicle Üniversitesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına başvuran 317 hastanın koryon villus, kordosentez, abortus materyallerinin retrospektif olarak sitogenetik analizleri çalışmaya dahil edildi.

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji bölümü, Genetik Tanı laboratuvarında, çalışma kapsamındaki her olgunun aile bilgilerini içeren pedigriler oluşturulmuştur. Pedigri analizinde bireylerin yaş, cinsiyet, akraba evliliği, sigara ve ilaç kullanımı, ölü doğum ve düşük sayısı gibi kriterler ele alınmıştır.

4.2. Kullanılan Madde ve Gereçler

4.2.1. Kimyasal Maddeler

A-F10 (HAM)Nutrient Mixture (Biological Industries 752348)(With L-Glutamine)

B-Fetal Bovine Serum (Gibco 41G957P)

C-PHA-M Pytohemagglutinin M

D-Colcemide Solution(Biological Industries 816646)

E-Acetic Acid (Glacial) (Riedel-de Haen)

F-Methanol(Riedel-de Haen)

H-Xylol (Merck)

İ-Giemsa Stain (Sigma)

J-Heparin (Mustafa Nevzat)

K-Etil Alkol

L-Penicilllin-Streptomycine Solution (Biological Industries 722867)

M-Ethanol Absolut(Riedel-de Haen)

N-İzotonik (Eczacıbaşı)

O-Trypsin-EDTA Solution C (Biological Industries 814619)

P- BIO-AMF

Q-Sodium Phosphate diabasic anyhyrous ($\text{Na}_2\text{HPO}_4, \text{H}_2\text{O}$)

R-Potassium Phospate monobasic (KH_2PO_4)

S-L-Glutamin Solution (Biological Industries 746245)

T-KCl

U-Distile Su

4.2.2. Kullanılan Solüsyonlar

A-Kolşisin (colchicine) Solüsyonu :40 mg colchicine+100 ml triple distile su

B-Hipotonik Solüyonu:0,075 M KCl (1000 ml Distile Su+5.6 gr KCl)

C-Tespit Solüsyonu (Fiksatif):3 kısım methanol+1 kısım acetic acid glacial

D-Penicilline Solüsyonu:1.000.000 U Penicilline-G Potassium+10 ml steril distile su

E-Streptomycine Solüsyonu:1 gr streptomycine sülfate+10 ml sterl triple distile su

F-Fitohemaglutinine Solüsyonu:5mg Pytohemagglutinine M.Bacto(Difco)+5ml steril distile su

G-Serum Solüsyonu:TC.Fetal Calf Serum dessicated +30 ml sterile distile su

H-Söransan Tamponu:

a-11.88 g Na_2HPO_4 +1000ml distile su

b-9.08 g KH_2PO_4 +1000 ml distile su

a ve b solüsyonları karıştırılarak pH=6.8 'e ayarlanır.

I-Giemsa Boya Tamponu

5ml Giemsa Stain Stock Solution+95 ml Distile Su

4.2.3. Diğer Gereçler

1-Zaman ayarlı santrifüj

2-Etöv

3-Kuru Hava Sterilizasyonu

4-Distile Su Cihazı

5-Mikrofotografi Aygıtı

6-Elektronik duyarlı terazi

7-Mikroskop

8-Değişik çaptaki enjektörler ve pipetler

9-Değişik Ebatlarda Steril Plastik Santrifüj Tüpleri

10-Dikey Şaleler

11-Mezürler

12-Lam

13-pH Metre

14-Vortex

15-Mikropipetler

16-Plastik Eldiven

17-Laboratuvar saati

19-Buzdolabı

20-Laminar kabin

Bunların dışında laboratuvar ortamında mevcut olan değişik malzeme ve gereçlerden yararlanılacak ve gerekli ortam koşulları sağlanacaktır.

4.3. Kromozom Elde Etme Yöntemleri

4.3.1. Koryon Villus ve Abortus Materyalinden Kromozom Elde Etme Yöntemi

Gebeliğin 10-14 haftaları arasında plasentadan alınan koryon villus materyalinin ve gebeliğin düşük ile sonuçlanmasıyla alınan abortus materyalinden kromozom analizi yapıldı.

1- CVS ve abortus materyalleri alındıktan sonra 15 ml' lik falcon tüp içinde bulunan BIO-AMF besiyeri içerisine alındı.

2- Materyallerden kromozom elde etme işleminde steril koşulları sağlamak için laminar kabinde yürütüldü.

3- Petri kabın içinde bulunan 2 ml tripsin içerisinde materyal 2 dk bekletildikten sonra kanlı olmayan materyal alındı.

4- Alınan materyal petri kabında BIO-AMF besiyeri içerisinde bisturi ile küçük parçalara ayrıldı.

5- Materyal parçalama işleminden sonra iki tane 15 ml' lik falkon tüpler içinde bulunan 5 ml BIO-AMF besiyeri içerisine eklenildi.

6- Tüpler 1400 rpm' de 10 dk santrifüj edilip süpernatant kısmı atıldıktan sonra pelet üzerine 1 ml BIO-AMF besiyeri eklenip pipet yardımıyla karıştırıldı.

7- İki flaska 4 ml' lik BIO-AMF besiyeri eklendikten sonra pelet flaska içersine eklenip 7 gün boyunca etüvde bekletildi.

8- Flaska mikroskop ile bakıldıktan sonra hücre üremesi gözlendikten sonra hücre pasajlaması ile 2 ml besiyeri çıkarılıp, 2 ml besiyeri flaska içine eklenildi.

9- Hücre üremesi yeterli gözlendikten sonra flask içersine 1 damla kolsemid eklenip 10-20 dk etüvde bekletildi.

10- Flasklar etüvden çıkarıldıktan sonra 2 ml tripsin eklenip, 1- 2 dk bekletildikten sonra 4 ml BIO-AMF besiyeri eklenildi.

11- 15 ml' lik falkon tüpler içersine eklendikten sonra 1400 rpm'de 10 dk santrifüj yapıldı.

12- Supernatant atıldıktan sonra pelet, vorteksle karıştırılarak üzerine 10 ml hipotonik solusyon eklenecek ve 14 dakika etüvde bekletildi.

13- Tüpler 1400 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant atıldıktan sonra pelet vorteks yardımıyla karıştırılarak üzerine pastör pipetiyle 10 ml fiksatif eklenildi.

14- Fiksatif ile yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı.

15- Son santrifüj işleminden sonra tüplerde yaklaşık 0.5 cc pelet bırakıldı.

16- Pelet pipetle iyice karıştırıldıktan sonra alkol ile temizlenmiş lamlara 45 derecelik açıyla yaklaşık 30 cm yükseklikten 2-3 damla damlatılarak yayılma işlemi yapıldı.

17- Lamalar 3 gün boyunca etüvde 37°C'de kurumaya bırakıldı.

4.3.2. Kordosentez Materyallinden Kromozom Elde Yöntemi

1- Gebeliğin 19. haftasında sonra heparinlenmiş, steril enjektör ile 1-2 ml fetal kan alındı.

2- Steril koşullarda hazırlanmış ve buzdolabında muhafaza edilmiş olan F10 HAM stok kültür solüsyonu kullanılacağı zaman buzdolabından çıkarıldı ve her bir kültür tüpüne steril ortamda 6 ml aktarıldıktan sonra 2 damla fitohemaglutinin eklenildi.

3- Fetal kandan kültür tüplerine 6 damla kan eklendikten sonra tüpün ağzı alevden geçirilerek kapatıldı ve 72 saatlik inkübasyon için etüve bırakıldı.

4- 72 saatlik inkübasyondan sonra kültür tüplerine 2 damla (0,1 ml) colcemid eklendikten sonra 45 dk etüvde bekletildi.

5- Etüvden çıkarılan kültür tüpleri vortekslelendikten sonra 1400 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi.

6- Süpernatant atıldıktan sonra pelet, vorteksle karıştırılarak üzerine 10 ml hipotonik solusyon eklendi ve 14 dakika etüvde bekletildi.

7- Tüpler 1400 rpm’de 10 dakika santrifüj edilip süpernatant atıldıktan sonra pelet vorteks yardımıyla karıştırılarak üzerine pastör pipetiyle 10 ml fiksatif eklenildi.

8- Fiksatif ile yıkama işlemi 3 defa tekrarlandı.

9- Son santrifüj işleminden sonra tüplerde yaklaşık 0.5 cc pelet bırakıldı.

10- Pelet pipetle iyice karıştırıldıktan sonra alkol ile temizlenmiş lamlara 45 derecelik açıyla yaklaşık 30 cm yükseklikten 2-3 damla damlatılarak yayılma işlemi yapıldı.

11- Lamlar 3 gün boyunca etüvde 37°C’de kurumaya bırakıldı.

4.3.3. Preparatların Boyanması

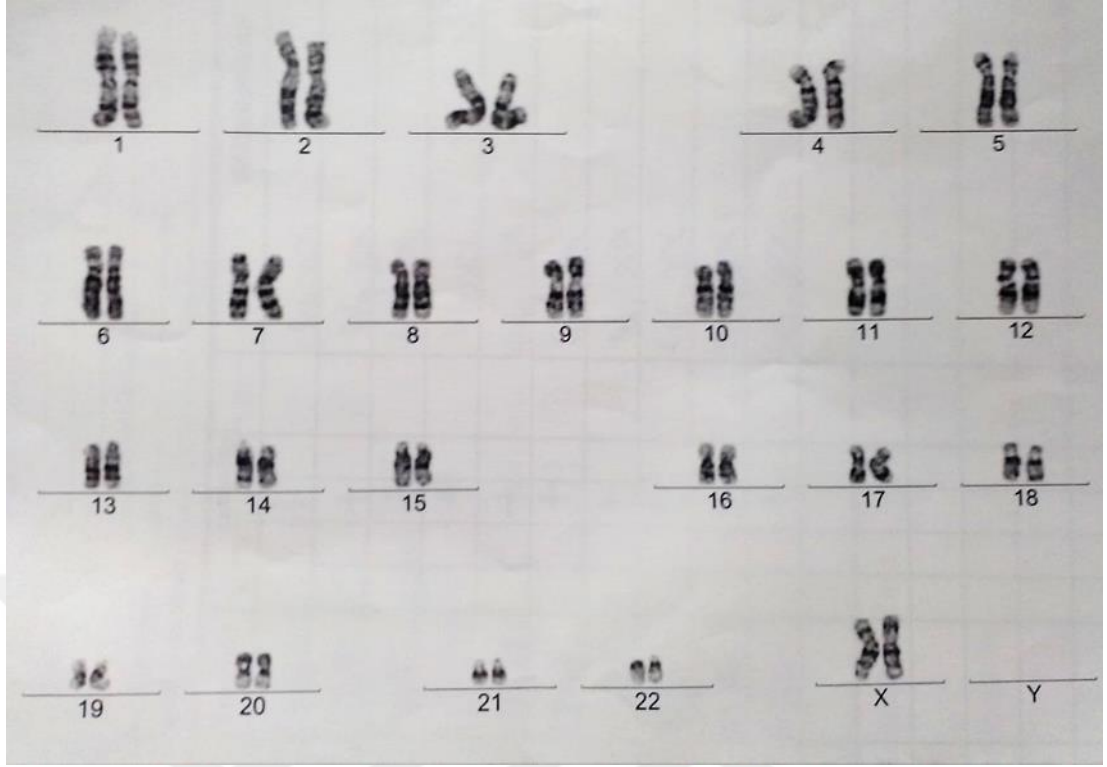
Preparatların boyanması aşamasında %5’ lik giemsa çözeltisi kullanıldı. Preparatlar giemsa çözeltisi içinde 4 dakika bekletildikten sonra distile suda geçirilerek kurumaya bırakıldı.

4.3.4. Preparatların Değerlendirilmesi

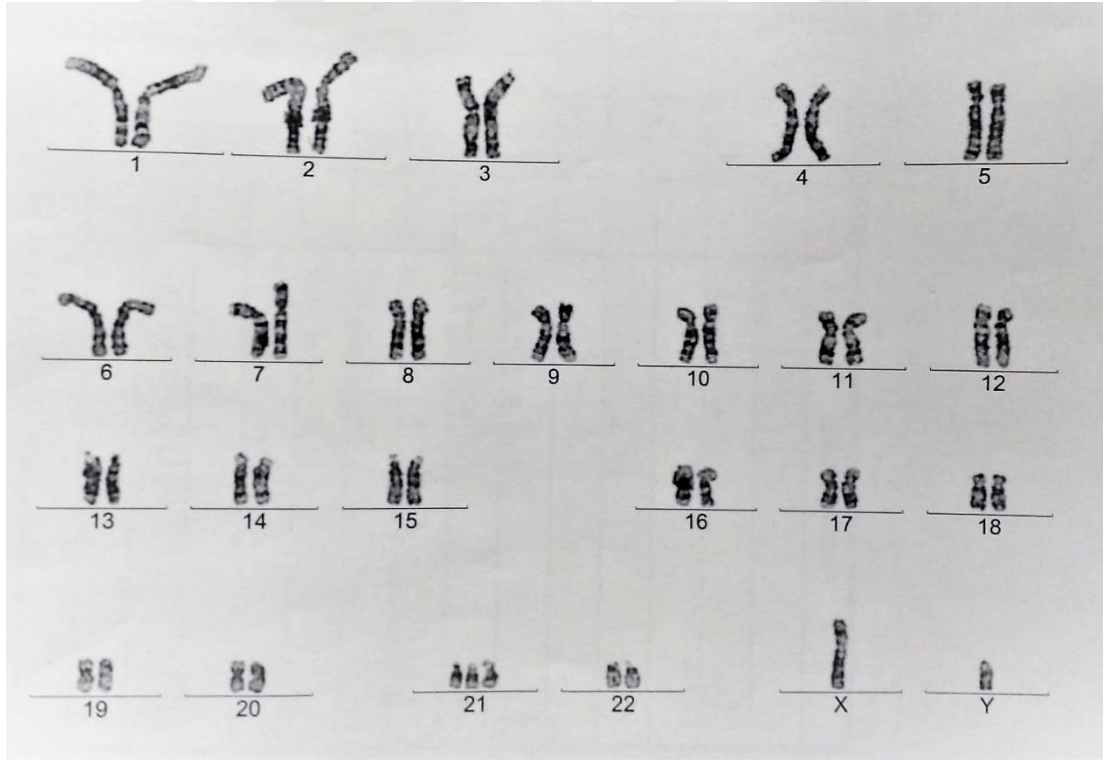
Preparatlar değerlendirme işleminden önce değerlendirme formuna gerekli bilgiler kaydedildikten sonra mikroskop altında incelemeleri yapıldı. İlk olarak (10X) büyütmeli objektif ile metafazlar tespit edildikten sonra immersiyon objektifi (100X) ile inceleme yapıldı. Metafazların değerlendirme formuna analiz işlemleri yapıldı (Şekil 7- 8).

4.3.5. İstatiksel Analiz

Çalışmamızda elde edilen verileri SSPS analiz programı ile değerlendirme yapıldı. Tekrarlayan ölü doğum sayısı ve tekrarlayan düşük sayısı parametrelerinde karşılaştırılacak grup sayısı birbirinden bağımsız olduğundan, istatistiksel olarak parametrik olmayan Kruswall testine göre değerlendirildi. Yaş, akrabalık durumu, sigara ve ilaç kullanımı parametrelerinde istatistiksel verileri Ki-kare testine göre değerlendirildi.



Şekil 7. İncelediğimiz normal kromozoma sahip metafaz görüntüsü

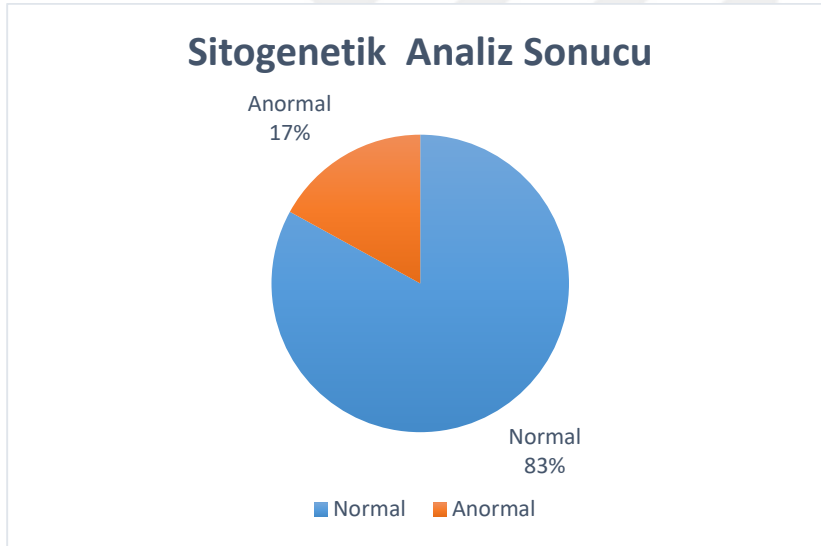


Şekil 8. İncelediğimiz anormal kromozoma sahip metafaz görüntüsü (Trizomi 21)

5. BULGULAR

Çalışmamızda Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü, Genetik Tanı laboratuvarına, 2003-2018 yılları arasında başvuran 317 hastanın koryon villus, kordosentez ve abortus materyallerinde sitogenetik analiz sonuçları değerlendirildi. Çalışmamızda 317 materyalin 264 (%83)'ünde normal kromozom, 53 (% 17) 'ünde anormal kromozom sonucu bulundu (Resim 1). Anomali kromozom saptanan 53 materyalin 28'inde sayısal anomali, 25'inde yapısal anomali saptandı. Sitogenetik analiz sonucunda 24 koryon villus materyalinin 7' sinde, 77 abortus materyalinin 3'ünde ve 216 kordosentez materyalinin 43'ünde kromozom anomalileri saptandı. Analiz sonucunda trizomi 18 ve trizomi 21 sayısal anomalileri ve 46,XX,9qh+ ve 46,XY,9qh+ yapısal anomalilerin fazla olduğu sonucu saptandı.

Çalışmamız sonucunda saptanan yapısal ve sayısal kromozom anomalileri aşağıdaki tablo1 ve tablo2' de özetlenmiştir.



Resim 1. Sitogenetik analiz sonucunun dağılımı

Tablo 1: Yapısal kromozom anomalilerin materyallere göre dağılımı

Karyotip	CVS	KS	Abortus	Total
46,XX,inv(9)(p12q13)	1			1
46,XX,9qh+ ve 46,XY,9qh+	2	5	1	8
46,XX, inv(9)(p13q13)		1		1
46,XY, inv(9)(p13q13)		2		2
46,XX, 21 ps+ ve 46,XY, 21 ps+		3		3
46,XY, 22 ps+		1		1
46,XX, 15 ps+		1		1
46,XY, 2 ps+		1		1
46,XX, 13 ps+		1		1
46,XY, 14 ps+		1		1
46,XX, 16 qh+		1		1
46,XX, 1 qh+		2		2
46,XX, inv(1)(p36p31.1)		1		1
46,XX, 9 qh+ 15 ps+		1		1
Toplam				25

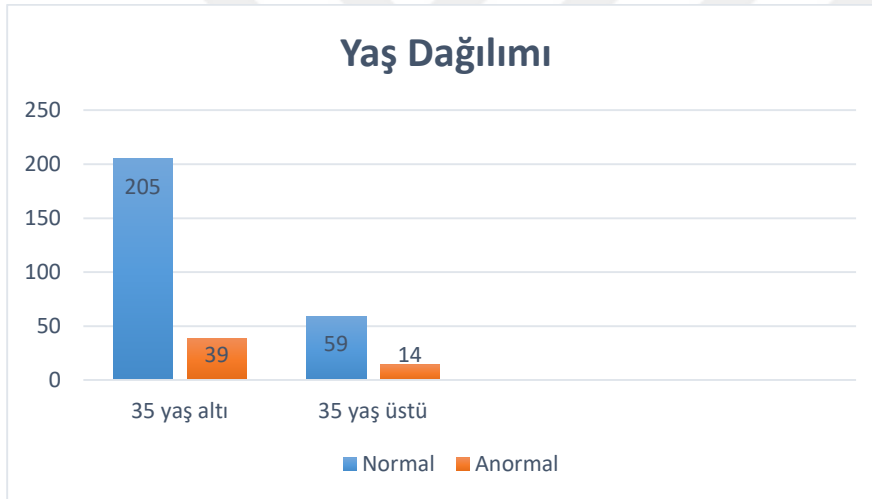
Tablo 2: Sayısal kromozom anomalilerinin materyallere göre dağılımı

Karyotip	CVS	KS	Abortus	Total
47, XX, +21 ve 47, XY, +21	2	9		11
47, XX, +18 ve 47, XY, +18	2	6		8
47, XX, +13 ve 47, XY, +13		2		2
46, XX, [28]/47, XX, +21[4]			1	1
47, XY, +15			1	1
47, XX, +22		1		1
47, XX, marker		1		1
47, XXX		1		1
47, XYY		1		1
3n, 69, XXX		1		1
Toplam				28

Yaş olgusunda çalışmamızda 317 hastanın 35 yaş üstü ve 35 yaş altı olarak iki grupta değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda 35 yaş altı 224 hastanın örnek materyallerinin 137'sinde 46,XX 68'inde 46,XY ve 39'unda anormal kromozom sonucu bulundu. Değerlendirilen 35 yaş üstü 73 hastanın örnek materyallerinin 40'ında 46,XX 19'unda 46,XY ve 14'ünde anormal kromozom sonucu bulundu (Tablo 3). Bu veriler sonucunda 35 yaş altı hastaların örnek materyallerinde anormal kromozom sayısının daha fazla olduğu saptandı (Resim 2). Yaş olgusu ve sitogenetik analiz sonucu arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Tablo 3: Yaş olgusunun sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı

			Genetik Analiz Sonucu			Total
			46,XX	46,XY	Anormal	
Yaş	35 yaş ve üstü	N(sayı)	40	19	14	73
		% (yüzde)	54,8	26	19,2	100
	35 yaş altı	N(sayı)	137	68	39	244
		% (yüzde)	56,1	27,9	16	100
Total		N(sayı)	177	87	53	317
		% (yüzde)	55,8	27,4	16,7	100

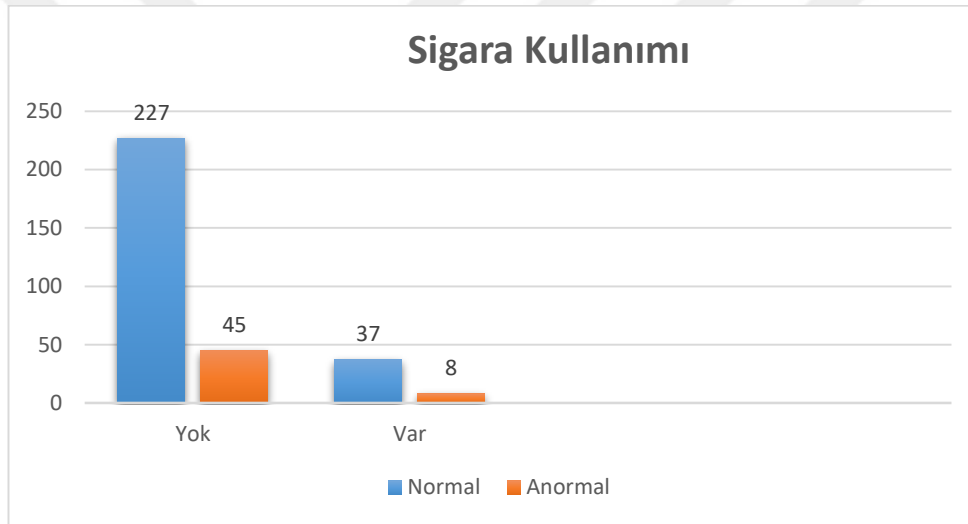


Resim 2. Yaş olgusunun kromozom sonucuna göre dağılımı

Sigara parametresinde sigara kullanan ve kullanmayan olarak iki grupta değerlendirildi. Bu değerlendirme sonucunda sigara kullanmayan 272 hastanın örnek materyalinin 151' inde 46,XX 76' sında 46,XY ve 45' inde anormal kromozom sonucu bulundu. Sigara kullanan 45 hastanın örnek materyalinin 26' sında 46,XX 11' inde 46,XY ve 8' inde anormal kromozom sonucu bulundu.(Tablo 4). Bu veriler sonucunda sigara kullanmayan hastaların örnek materyallerinde anormal kromozom sayısının fazla olduğu saptandı (Resim 3). Sigara kullanımı ve sitogenetik analiz sonucu arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Tablo 4: Sigara kullanımının genetik analiz sonucuna göre dağılımı

			Sitogenetik Analiz Sonucu			Total
			46,XX	46,XY	Anormal	
Sigara Kullanımı	Yok	N (sayı)	151	76	45	272
		% (yüzde)	55,5	27,9	16,5	100
	Var	N (sayı)	26	11	8	45
		% (yüzde)	57,8	24,4	17,8	100
Total		N (sayı)	177	87	53	317
		% (yüzde)	55,8	27,4	16,7	100



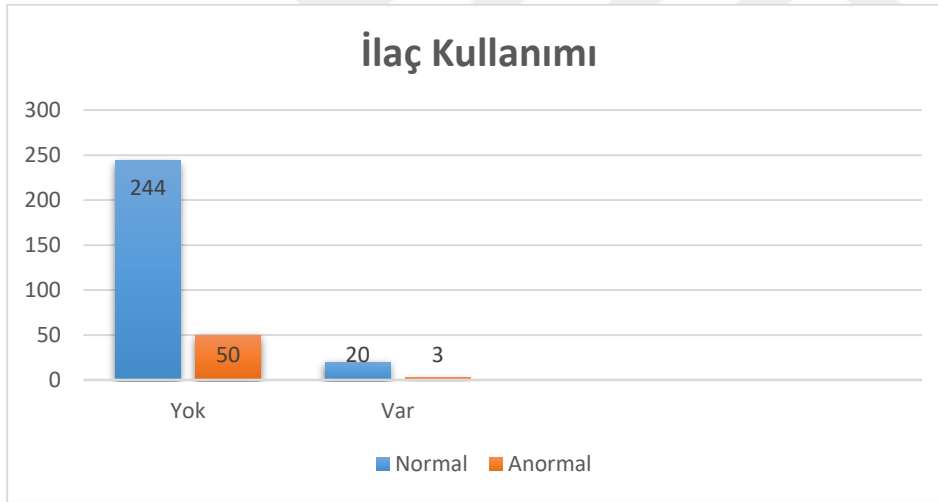
Resim 3. Sigara kullanımının kromozom sonucuna göre dağılımı

İlaç parametresinde ilaç kullanan ve kullanmayan olarak iki grupta değerlendirildi. İlaç kullanmayan 294 hastanın örnek materyalinin 163'ünde 46,XX 81' inde 46,XY ve 50' sinde anormal kromozom sonucu bulundu (Tablo 5). Çalışmamızda elde edilen verilere göre ilaç kullanan 23 hasta astım, guatr, tiroid, diabetes, ağrı kesici, parodel, migren, kleksin, andazol, sara, romatizma, hipertansiyon, kan uyuşmazlığı ve tüberküloz ilaçlarını kullandığı saptandı. İlaç kullanan 23 hastanın örnek materyalinin 14' ünde 46,XX 6' sında 46,XY ve 3' ünde anormal kromozom sonucu bulundu (Tablo 5).

Bu veriler sonucunda ilaç kullanmayan hastaların örnek materyallerinde anormal kromozom sayısının fazla olduğu saptandı (Resim 4). İlaç kullanımı ve sitogenetik analiz sonucu arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Tablo 5: İlaç kullanımının sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı

İlaç Kullanımı		Sitogenetik Analiz Sonucu			Total
		46, XX	46, XY	Anormal	
Yok	N (sayı)	163	81	50	294
	% (yüzde)	55,4	27,6	17	100
Var	N (sayı)	14	6	3	23
	% (yüzde)	60,8	26,08	13,04	100
Total	N (sayı)	177	87	53	317
	% (yüzde)	55,8	27,4	16,7	100



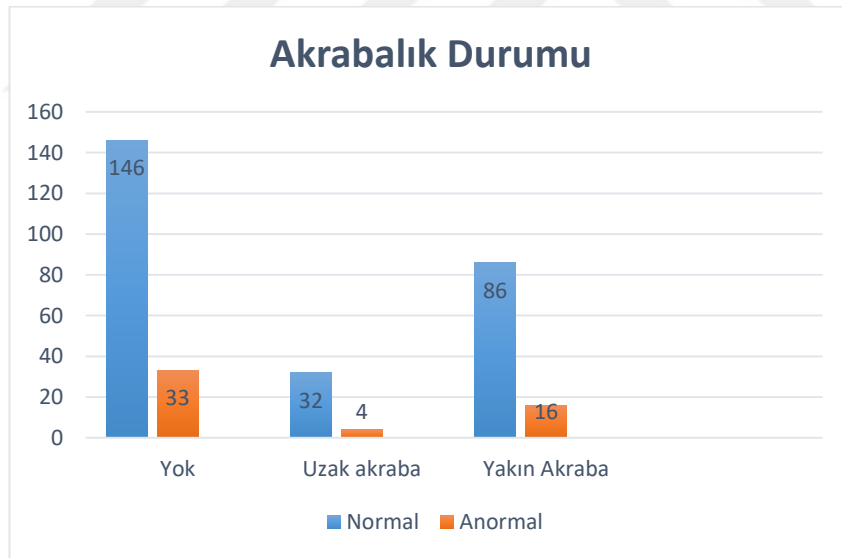
Resim 4. İlaç kullanımının kromozom sonucuna göre dağılımı

Akrabalık parametresi akraba olmayan, uzak akraba ve yakın akraba olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Akraba olmayan 179 hastanın örnek materyalinin 98'inde 46, XX 48' inde 46,XY ve 33' ünde anormal kromozom sonucu bulundu. Uzak akraba olan 36 hastanın örnek materyalinin 24' ünde 46,XX 8' inde 46,XY ve 4'ünde anormal kromozom sonucu bulundu.Yakın akraba olan 102 hastanın örnek materyalinin 55' inde 46,XX, 31' inde 46,XY ve 16' sında anormal kromozom sonucu bulundu (Tablo 6).

Bu veriler sonucunda akraba olmayan hastaların örnek materyallerinde anormal kromozom sayısının fazla olduğu saptandı. Akrabalık durumu ve sitogenetik analiz sonucu arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Tablo 6: Akrabalık durumunun sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı

			Sitogenetik Analiz Sonucu			Total
			46,XX	46,XY	Anormal	
Akrabalık	Yok	N (sayı)	98	48	33	179
		% (yüzde)	54,7	26,8	18,4	100
	Uzak	N (sayı)	24	8	4	36
		% (yüzde)	66,7	22,2	11,1	100
	Yakın	N (sayı)	55	31	16	102
		% (yüzde)	53,9	30,4	15,7	100
Total		N (sayı)	177	87	53	317
		% (yüzde)	55,8	27,4	16,7	100



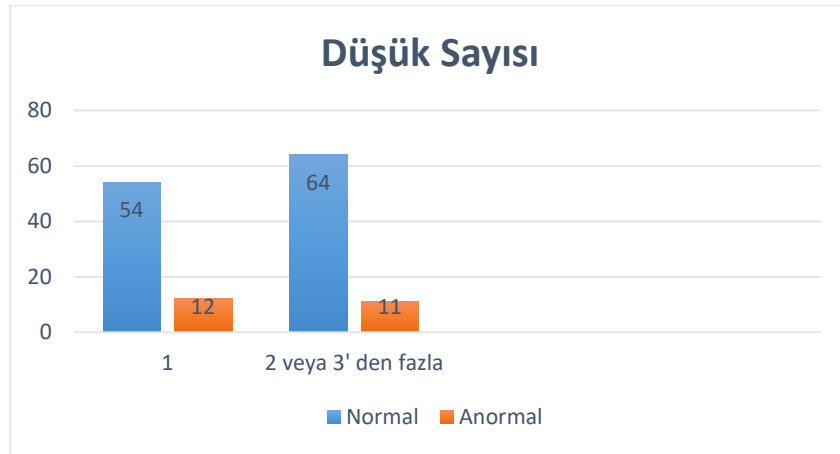
Resim 5. Akrabalık durumunun kromozom sonucuna göre dağılımı

Düşük parametresi tekrarlayan düşük sayısına göre iki grupta değerlendirildi. Düşük durumu gözlenen 141 hastanın 66' sında bir düşük durumu, 75' inde ise iki veya üç den fazla olduğu düşük sayısı görüldü (Tablo 7). Düşük sayısında örnek materyalinin 23'ünde anormal kromozom sonucu bulundu. Bu sonuçlara göre, incelenen materyallerde normal kromozom sayısının daha fazla olduğu bulundu (Resim 6).

Düşük sayısı ve sitogenetik analiz sonucu arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Tablo 7: Düşük sayısının sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı

Düşük Sayısı	Sitogenetik Analiz Sonucu			Total
	46,XX	46,XY	Anormal	
1	36	18	12	66
2 veya 3'den fazla	48	16	11	75
Total	84	34	23	141

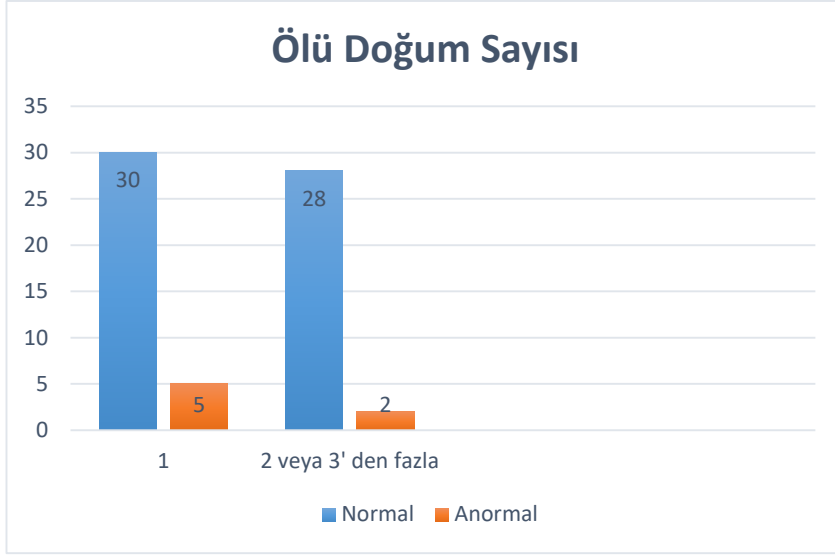


Resim 6. Düşük sayısının kromozom sonucuna göre dağılımı

Ölü doğum parametresi tekrarlayan ölü doğum sayısına göre iki grupta değerlendirildi. Ölü doğum yapan 65 hastanın 35' inde bir ölü doğum sayısı, 30' unda ise iki veya üç den fazla ölü doğum sayısı sonucu bulundu. Ölü doğum sayısında 65 hastanın örnek materyalinin 7' sinde anormal kromozom sonucu bulundu (Tablo 8). Bu sonuçlara göre, incelenen materyallerde normal kromozom sayısının daha fazla olduğu bulundu (Resim 7). Ölü doğum sayısı ve sitogenetik analiz sonucu arasında herhangi bir anlamlı fark olmadığı sonucu tespit edildi ($p>0,005$).

Tablo 8: Ölü doğum sayısının sitogenetik analiz sonucuna göre dağılımı

Ölü Doğum Sayısı	Sitogenetik Analiz Sonucu			Total
	46,XX	46,XY	Anormal	
1	22	8	5	35
2 veya 3'den fazla	12	16	2	30
Total	34	24	7	65



Resim 7. Ölü doğum sayısının kromozom sonucuna göre dağılımı

6. TARTIŞMA

Kromozom yapısındaki değişiklikler, anomalilere ve genetik hastalıklara neden olmaktadır. Anomalileri tespit etmek amacıyla günümüzde yaygın olarak prenatal tanı yöntemleri uygulanmaktadır. Bu tanı yöntemleri, gebeliğin farklı haftalarında uygulanabilmektedir. Böylece ebeveynler hamileliğin erken dönemlerinde fetüsün kromozomu hakkında bilgi sahibi olabilmektedir. Prenatal tanı yöntemlerinde, koryon villus, amniyosentez ve kordosentez invazif yöntemleri yaygın uygulanmaktadır. Çalışmamızda 317 hastanın koryon villus, kordosentez ve abortus materyallerinde sitogenetik analiz sonuçları değerlendirildi. Bu hastaların yaş, sigara ve ilaç kullanımı, akrabalık durumu, tekrarlayan düşük sayısı ve tekrarlayan ölü doğum sayısı parametleri ele alınarak sitogenetik analiz sonuçları değerlendirildi. Bulduğumuz sonuçlarda 317 hastanın 264'ünde normal kromozom, 53'ünde ise anormal kromozom saptandı. Bizim çalışmamızda kromozomal anomalilerden trizomi sendromların sayıca fazla olduğu saptandı. Saatçi ve arkadaşlarının yapmış oldukları benzer çalışmada 584 koryon villus ve kordosentez materyalinin 54'ünde kromozomal anomali saptanmıştır. Bu çalışmada bizim çalışmamız ile uyumlu olarak trizomi anomali sayısının daha fazla olduğu bulunmuştur (3).

Abortus gebelikte sık gözlenen riskli durumlardan biridir. Abortus gerçekleşmesine çeşitli faktörler neden olmaktadır. Bu etkenler çevresel faktörler, kronik hastalıklar, fiziksel etkiler ve anomaliler gibi durumlar abortusa neden olmaktadır. Ayrıca, maternal yaş < 35 yaş üstü olan kadınlarda progesteron üretiminin azalmasına bağlı olarak hormonal değişikliklerin gözlenmesi abortus oranlarının artmasına sebep olabilmektedir (35). Abortus gerçekleşmesine neden olan en önemli etkenin kromozomal anomalilerin olduğu düşünülmektedir. Gerçekleşen gebelik kayıplarının % 60'ının trizomi anomalileri neden olmaktadır (35-37). Rolnik ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 428 abortus materyalinin 46'sında kültür başarısızlığı, 145 inde normal kromozom, 237'inde ise kromozomal anomali saptanmıştır (38). Gug ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 330 abortus materyalinin 31'inde kültür başarısızlığı, 143'ünde normal kromozom, 156'sında kromozomal anomali saptanmıştır (55).

Çalışmamızda 77 abortus materyalinin 3'ünde kromozomal anomali saptandı. Yapılan başka bir çalışmada ise enflamatuvar sürecin abortusa neden olduğu bulunmuştur (39). Bu nedenle ilaç, sigara, akrabalık ve maternal yaş gibi parametrelerin abortusa neden olabileceği yapılan çalışmalarda belirtilmiştir (52).

Maternal yaş gebelikte etkili olan riskli bir durumdur. Maternal yaş artıkça gebelikte kromozomal anomali ve düşük görülme riskide artmaktadır (40). Maternal yaş < 35 üstü olan gebeliklerde oositlerin bölünme hızı etkilemekte ve kromatitlerde ayrılmama gerçekleşmekte, bu sebeple yapısal ve sayısal anomalilere neden olmaktadır (41). Pellestor ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada ileri anne yaşı artıkça kromatitlerde ayrılmama olmakta ve buna bağlı olarakta kromozomal anomalileri oluşmaktadır (42). Bizim çalışmamızda maternal yaş 35 altı olan hastaların koryon villus, kordosentez ve abortus materyallerinde yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozom anomali sayısının 35 yaş üstü hastalardan fazla olduğu saptandı.

Çalışmamızda incelediğimiz parametrelerden biri olan sigara kullanımı, bireyleri sağlık açısından olumsuz etkilemektedir. Sigara kullanımı kadınların, ovaryum, uterus ve üreme yetkinlikleri üzerinde olumsuz etkileri bulunmaktadır. Sigara kullanımı gebeliklerde, düşük, erken doğum, ölü doğum ve konjenital malfomasyon gibi olumsuz durumlara neden olabilmektedir (43-45). Sigara dumanındaki nikotin, karbondioksit, siyanür gibi maddelerin antimetabolik etkileri plasenta yetmezliğine sebep olabilmektedir (46). Sigara kullanımı mayoz bölünmede hatalara neden olabilmektedir. Bu sebeple gebelikte sigara kullanımı sonucunda trizomi 21 anomali riskini artırmaktadır (47). Çalışmamızda ise sigara kullanmayan hastaların örnek materyallerinde yapılan sitogenetik analiz sonucunda kromozom anomalinin sayıca daha fazla olduğu saptandı.

Akraba evlilikleri ülkemizde yaygın olarak görülmektedir. Akraba evlilikleri yapan ebeveynlerde gebeliklerde tekrarlayan düşük, ölü doğum ve kromozomal anomaliler gibi riskli komplikasyonlar gözlenebilmektedir. Akraba evliliklerinde, ailede ve ebeveynlerde görülen genetik hastalık veya anomalilerin ya da ebeveynlerin genetik olarak taşıyıcı olması durumunda, gebeliklerde anomaliler ve genetik hastalıkların görülme oranında artış olabilmektedir (48-49).

Ray ve arkadaşlarının yapmış olduğu diğer bir çalışmada akraba evliliği yapan ebeveynlerde mayoz bölünmede ayrılmama kaynaklı oluşan hataların trizomi 21 anomali riskinde artışa neden olabileceği gösterilmiştir (50). Çalışmamızda ise akraba olmayan ebeveynlerin örnek materyallerinin sitogenetik analiz sonucunda kromozomal anomalinin sayıca fazla olduğu saptandı.

Gebelikte ilaç kullanımı fetüs ve anne üzerinde teratojenik etkiye neden olabilmektedir. Bu etki fetüsde büyüme ve gelişmesinde geriliğine, konjenital anomalilere, metabolik hastalıklara, düşük ve ölü doğum gibi riskli durumlara sebep olabilmektedir (51).Yaptığımız analiz sonucunda gebelikte ilaç kullanmayan hastaların örnek materyallerinde kromozomal anomalinin sayıca daha fazla olduğu saptandı.

Gebelikte doğumların %0.5'i ölü doğumla sonlanmaktadır. Gerçekleşen ölü doğumların %50' sinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. Ölü doğuma neden olan faktörler genel olarak, maternal yaş, konjenital malformasyonlar, annenin çeşitli kronik hastalıklara sahip olması, sosyo ve ekonomik durum ve kromozomal anomaliler gibi riskli durumlar sebep olabilmektedir (53). Okyay ve arkadaşlarının yapmış olduğu retrospektif bir çalışmada inceledikleri 107 ölü doğumun % 21 inde konjenital malformasyon ve kromozomal anomalinin neden olduğunu saptamışlardır (54). Çalışmamızda 317 hastanın daha önceden yapmış olduğu ölü doğum sayısı ve örnek materyallerinin sitogenetik analiz sonuçlarının karşılaştırılmasında 65 hastanın 7' sinde kromozomal anomali saptandı. Çalışmamızda sitogenetik analiz yapılan hasta sayısının az olmasından kaynaklı elde ettiğimiz verilerimiz literatür ile uyumlu değildi.

7. SONUÇ

Çalışmamızda 317 hastanın koryon villus, kordosentez ve abortus materyallerinin 53' ünde kromozomal anomali saptandı. Bu veriler sonucunda sayısal anomalilerden trizomik sendromların sayıca daha fazla olduğu tespit edildi. Bu sonuçlar kapsamında yaş, akrabalık durumu, sigara kullanımı, ilaç kullanımı, düşük sayısı ve ölü doğum sayısı parametreleri ile kromozomal anomali arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunmadı.

Çalışmamızda analiz sonuçlarına göre, abortus gerçekleşmesinde kromozomal anomalilerin neden olmadığı, etki eden farklı faktörlerin olduğu bulundu. Çalışmamızda elde edilen veriler literatürde yapılan çalışmalar ile uyumlu bulunmadı. Yapılacak olan benzer çalışmalarda incelemek hasta sayısının artırılmasının istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulunabilir.

8. KAYNAKLAR

1. Aksoy Derya Y, Timur Tařhan S, Duman M, Durgun Ozan Y. “Turkish adaptation of the pregnancy-related anxiety questionnaire-revised 2: Validity and reliability study in multiparous and primiparous pregnancy”, Midwifery, 2018: 61-68.
- 2.Özalp Yüreğir Ö, Büyükkurt S, Koç F, Pazarbaşı A. “Prenatal (doğum öncesi) tanısı”, Arşiv Kaynak Tarama Dergisi, 2012, 21(1): 80-94.
- 3.Saatçi Ç., Bayramov R., Basbuğ M., Cerrah Güneş M., Dünder M. Retrospective evaluation of results of 3617 invasive prenatal diagnosis cases applied between 1997-2015 years.Journal of Health Sciences.2016; 25: 120-125.
4. Türkyılmaz A., Nail Alp M., Budak T. Amniyosentez, Koryon Villus Biyopsisi ve Kordosentez Örneğinin Prenatal Genetik Tanısı. Dicle Tıp Dergisi. 2007; 34 (3): 187-190.
5. Pa A.K, Ambulkar P.S., Waghmare J.E., Wankhede V., Shende M.R., Tarnekar A.M.Chromosomal Aberrations in Couples with Pregnancy Loss:A Retrospective Study. Hum Reprod Sci. 2018;11:247-253.
6. Carlson L.M., Vora N.L. Prenatal Diagnosis. Obstet Gynecol Clin North Am. 2017; 44 (2): 245–256.
7. Cheng W.L., Hsiao C.H., Tseng H.W., Lee T.P. Noninvasive prenatal diagnosis. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology.2015; 54:343-349.
8. Çetin S., Yusuf Ö., Şener T., Aslıhan K., İpek M., Nazife T., Okay Ç., Münis D.Retrospective Analysis of 2295 Cases with Invasive Prenatal Diagnosis. Perinatal Journal.2007;15(3): 120-126.
9. Evans M.I., Wapner R.J.Invasive Prenatal Diagnostic Procedures. Semin Perinatol. 2005; 29:215-218.
10. Boehm CS. Prenatal diagnosis and carrier detection by DNA analysis. Prog Med Genet. 1988; 7:143-149.
11. Goldberg JD, Golbus MS. Chorionic villus sampling. Adv Hum Genet. 1988; 17:1-25.
12. Milunsky A(ed).1986.Genetic disorders and the fetus:Diagnosis, prevention and treatment, 2nd ed. Plenum Press, New York.
13. Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Prenatal Diagnosis. Genetics in medicine. 5 th end. W.B. Saunders Company, United States of America. 1991, p. 411-425.
14. Young ID. Medical Genetics. Prenatal Diagnosis. Oxford Core Texts, New York. 2005, p. 271-276.

15. Moore S, Ide M, Coward PY. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J.* 197; 251, 2004.
16. Teles T.M.A., Paula C.M.M., Ramos M.G., Costa H.B.B.L.M., Andrade C.R.A., Sarah Abreu Coxir S.A., Penna M.L.F. Frequency of Chromosomal Abnormalities in Products of Conception. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2017;39:110–114.
17. Ghazaey S., Keify F., Mirzaei F., Maleki M., Tootian S., Ahadian M., Mohammad Reza Abbaszadegan M. Chromosomal Analysis of Couples with Repeated Spontaneous Abortions in Northeastern Iran. *Int J Fertil Steril.* 2015; 9(1): 47-54.
18. Gracia CR, Sammel MD, Chittams J. Risk factors for spontaneous abortion in early symptomatic first-trimester pregnancies. *Obstet Gynecol.* 106:993, 2005.
19. Kleinhaus K, Perrin M, Friedlander Y. Paternal age and spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 108:369, 2006.
20. Connolly A, Ryan DH, Stuebe AM. Reevaluation of discriminatory and threshold levels for serum β -hCG in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 121(1):65, 2013
21. Silver RM, Branch DW, Golderberg R. Nomenclature for pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol.* 118 (6):1402, 2011.
22. Wilson JR, Beecham CT, Carrington ER. Spontaneous and induced abortion. *Obstetrics and Gynecology.* 4 th end. The C.V. Mosby Company, Saint Louis. 1971, p. 162-179.
23. Brighan SA, Conlon C, Farquason RG. A longitudinal study of pregnancy outcome following idiopathic recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 14 (11): 2868, 1999.
24. Barret JP, Whiteside JL, Boardman LA. Fetal clostridial sepsis after spontaneous abortion. *Obstet Gynecol.* 99:899, 2002.
25. Ho CS, Bhatnagar J, Cohen AI. Undiagnosed cases of fetal clostridium associated toxic shock in Californian women of childbearing age. *AM J Obstet Gynecol.* 201:459 e1-7, 2009.
26. Pazol K, Creanga AA, Burley KD. Abortion surveillance-United States, 2010. *MMWR* 62(ss08):1, 2013.
27. Harris LH. Stigma and abortion complications in the-United States. *Obstet Gynecol.* 120(6):1472, 2012.
28. Tinga Z, Yuna S, Zi-jianga C, LI T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.* 2018; 125(4):414-420.

29. Akutsu SN, Fujita K, Tomioka K, Miyamoto T, Matsuura S. Applications of Genome Editing Technology in Research on Chromosome Aneuploidy Disorders. *Cells*. 2020; 9(239):2-15.
30. Ledbetter DH, Cavennee WK. 1989. Molecular cytogenetics: Interface of cytogenetics and monogenic disorders. In Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Walle D, eds. *The metabolic basis of inherited disease*, 6th ed. Mc Graw-Hill, New York, pp. 343-371.
31. Gardner RJM, Sutherland GR. 1989. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford University Press, New York.
32. Hook EB, Porter IH, eds. 1977. *Population cytogenetics: Studies in humans*. Academic Press, New York.
33. Klug WS, Cummings MR, Spencer CA. 2011. Kromozom Mutasyonları: Kromozom Sayısı ve Düzenindeki Değişiklikler. Öner C, Sümer S, Öner R, Ögüş A, Açık L, eds. *Genetik Kavramlar*, 8th end. Palme Yayıncılık, Ankara, pp.187-213.
34. Therman E. 1988. *Human chromosomes: Structure, behavior, effects*, 2nd ed. Springer-Verlag, New York.
35. Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reprod*. 1996. 11(10) :2217-22.
36. Cunningham FG, Leveno KL, Bloom SL, Hauth JC, Rouse D, Spong, CY. 2010. *Williams Obstetrics*. 23 th edition. New York, NY: McGraw-Hill, Chapter 9.
37. Fransen MT, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PM, Kneeght AC, Gerssen-Schoorl KB, Wouters CH, Hansson KB, Hochstenbach R, Madan K, Van Der Veen F, Goddijn M. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2005; 331 (7509): 137-141.
38. Rolnik, DL, Carvalho MH, Catelani AL, Pinto AP, Lira JB, Kusagari NK, Belline P., Chauffaille MDE L. Cytogenetic analysis of material from spontaneous abortion. *Rev Assoc Med Bras*. 2010, 56 (6): 681-683.
39. Karlı P. Abortus Sonuçlarının Retrospektif Değerlendirilmesi, İki Yıllık Deneyim. *Adıyaman Üni. Sağlık Bilimleri Derg*. 2017;3 (3):565-570.
40. Tinga Z, Yuna S, Zi-jiang C, Li T. Traditional and molecular chromosomal abnormality analysis of products of conception in spontaneous and recurrent miscarriage. *Bjog*. 2018, 125(4):414-420.
41. Bektaş MS. Prenatal tanı. In: Bektaş MS (ed). *Fetal Tıp; Prenatal Tanı*. Ankara: Medical Network, 1996: 29-38.

42. Pellestor F, Andréo B, Arnal F, Humeau C, Demaille J. Maternal aging and chromosomal abnormalities: new data drawn from in vitro unfertilized human oocytes. *Hum Genet.* 2003; 112 :195–203.
43. Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? *Fertility and Sterility.* 1996; 66(5): 679-89.
44. Köse S, Tosun G, Basok BI, Altunyurt S. Sigara kullanan gebelerde obstetrik sonuçlara ilk üçay tarama döneminden bakış. *Kocaeli Med J.* 2019; 8(1): 51-59.
45. Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Human Reproduction Update.* 2011; 17(5): 589–604.
46. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003; 82:182–188.
47. Terzioğlu F, Yücel Ç, Karatay G. Sigaranın Fetal Anomaliye Etkisi. *Sigara ve İnfertilite.* 1 Basım. Klasmat Matbaacılık. Ankara; 2008, s: 17.
48. Kaplan S, Pınar G, Kaplan B, Aslantekin F, Karabulut E, Ayar B, Dılmen U. The Prevalence of Consanguineous Marriages and Affecting Factors in Turkey: A National Survey. *J. Biosoc. Sci.* 2016; 48(5): 1-15.
49. Becker R, Keller T, Wegner RD, Neitzel H, Stumm M, Knoll U, Stärk M, Fangerau H, Bittles A. Consanguinity and pregnancy outcomes in a multi-ethnic, metropolitan European population. *Prenat Diagn.* 2015; 35(1):81-89.
50. Ray A, Oliver TR, Halder P, Pal U, Sarkar S, Dutta S, Ghosh S. Risk of Down syndrome birth: Consanguineous marriage is associated with maternal meiosis-II nondisjunction at younger age and without any detectable recombination error. *Am J Med Genet.* 2018; 176(11): 1–8.
51. Demir R, Taşpınar A. Gebelikte Akılcı İlaç Kullanımı. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi.* 2019; 28(3) 193-200.
52. Bulut H, Güngördük K, Büyükkınacı M, Ark HC. Abortusun Öngörüsünde Ultrasonografik ve Demografik Belirteçler. *Journalagent.* 2007; 4(1): 20-27.

53. Durfee RB, Pernoll ML. Early pregnancy risks. Martin MC. Infertility. In: Pernoll, ML. Ed. Current. Obstetrics and Gynecologic Diagnosis and Treatment. 7th ed. Norwalk: Appleton and Lange, 1991: 300-325, 1025-1036.
54. Okyay P, Atasoylu G, Meteoglu D, Demiröz H, Çobanoğlu M, Beşer E. Aydın İlinde 2004 Yılı Bebek Ölüm ve Ölü Doğumlar: Bildirim Sorunları, Tanımlayıcı Özellikleri ve Nedenleri. ADÜ Tıp Fakültesi Dergisi. 2006; 7(2) : 3-12.
55. Gug C, Rațiu A, Navolan D, Drăgan I, Groza IM, Păpurică M, Vaida MA, Ioana Mozoș I, Jurcă MC. Incidence and Spectrum of Chromosome Abnormalities in Miscarriage Samples: A Retrospective Study of 330 Cases. Cytogenet Genome Res. 2019; 158:171-183.
56. Kromozom Bozukluğu Nedir? 31 Mart 2018; <https://bilimfili.com/kromozom-bozuklugu-nedir>.
57. Delesyon. 3 Aralık 2020; <https://tr.wikipedia.org/wiki/Delesyon>.
58. Duplikasyon. 31 Ağustos 2012; https://tr.wikipedia.org/wiki/Gen_duplikasyonu.
59. Halka Kromozom 20 Sendromu. <https://epilepsivehayat.com/epilepsi/epilepsi-sendromlari/halka-kromozom-20-sendromu/>.
60. Bhansali A., Aggarwal A., Parthan G., Gogate Y. Turner Syndrome. In: Clinical Rounds in Endocrinology. Springer. 2016; 261-290.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı	Gülsüm TUNEĞ
Doğum Yeri	Çınar
E-posta	

EĞİTİM DÜZEYİ

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji	2019-halen
Lisans	Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	2018
Lise	Namık Kemal Lisesi	2013

Yayınlar

Matriks Metalloproteinaz (Mmp) Enzimlerinin Kanserdeki Rolü. M Tuneğ, S İzgi, G Tuneğ, M Boğa, S Akocak. Sağlık Bilimlerinde Multidisipliner araştırmalar 22, 21-40

10. ETİK KURUL ONAYI

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR NONINTERVENTIONAL STUDIES					
180					
KARAR					
Prof. Dr. Mahmut BALKAN, Gülsüm TUNEĞ isimli araştırmacılar tarafından planlanan "2003-2018 yılları arasında koryon villus, kordosentez ve abortus yapılan 317 olgunun sitogenetik açıdan değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya <i>Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u</i> tarafından toplantıda hazır bulunan üyeler tarafından oy birliği ile onay verilmiştir. Klinik araştırma tamamlanıp yayın aşamasına geldiğinde, yayına sunulan bildiri veya makalenin bir örneğinin Etik Kurul'a verilmesi zorunludur.					
DECISION					
The project titled as "Cytogenetic evaluation of 317 cases which were made koryon villus, cordocentesis and abortus between 2003-2018" planned by Mahmut BALKAN, Gülsüm TUNEĞ has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number):		Tarih (Date): 25.03.2021		Saat (Hour): 14:00-17:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Meral ERDİNÇ			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÜNVANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
2	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
3	Prof. Dr.	Zulfükar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
4	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
5	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
6	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
7	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	
8	Dr. Öğretim Üyesi	Gülşay AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	Muhammed Akif DENİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
10	Avukat	Ronay TEKALP	Dicle Üniversitesi Hastaneleri	Hukuk İşleri Birimi	

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası Zemin Kat 21280 Kampüs/DIYARBAKIR
Telefon:+90.412. 248 80 01-16/4631 Faks:+90.412. 248 84 40 kuruletikdiyar@gmail.com

11. ORJİNALLİK RAPORU

2003-2018 YILLARI ARASINDA KORYON VİLLUS, KORDOSENTEZ VE ABORTUS YAPILAN 317 OLGUNUN SİTOGENETİK AÇIDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%5	%4	%1	%1
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	dspace.kocaeli.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	%2
2	hdl.handle.net İnternet Kaynağı	%1
3	www.trendkadin.net İnternet Kaynağı	%1
4	Submitted to Konya Necmettin Erbakan University Öğrenci Ödevi	<%1
5	TÜRKYILMAZ, Ayşegül, ALP, M.Nail and BUDAK, Turgay. "481 amniyosentez, koryon villus biyopsisi ve kordosentez örneğinin prenatal genetik tanısı", Dicle Üniversitesi, 2007. Yayın	<%1
6	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<%1