



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TEKRARLAYAN GEBELİK KAYIPLARI (TGK) OLAN HASTALARIN
GENETİK ANALİZ SONUÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Huda KASSEM

YÜKSEK LİSANS TEZİ

TIBBİ BİYOLOJİ ve GENETİK ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Dr.Öğr. Üyesi Diclehan ORAL

DİYARBAKIR- 2021



DİCLE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ONAY

Dicle Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Yüksek Lisans öğrencisi Huda KASSEM' nın hazırladığı **“Tekrarlayan Gebelik kayıpları (TGK) olan hastaların genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi”** başlıklı tez Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim- Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca kapsam ve bilimsel kalite yönünden değerlendirilerek Yüksek Lisans / Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Danışman Dr.Öğr. Üyesi Diclehan ORAL _____

Jüri Üyeleri

İmza

Jüri Başkanı		_____
Üye		_____
Üye		_____
Üye		_____
Üye		_____

Tarih: /.../2021

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

22/06/2021

Huda KASSEM

İmza

TEŞEKKÜR

Çalışmamı tamamlamam için her zaman destek olan ve kendilerine ne zaman bir konu hakkında danışsam kıymetli zamanlarını ayırıp sabırla ve ilgiyle bana yardımcı olmaya çalışan değerli danışman hocam Dr.Öğr. Üyesi Diclehan ORAL' a çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım esnasında bilgi ve birikimlerini benimle paylaşan verdikleri dersler ile aynı zamanda eğitimime katkı sunan, üzerimde büyük emekleri olan birbirinden değerli Prof. Dr. Mahmut BALKAN, Doç.Dr. Selahattin Tekeş, Dr. İlyas Yücel, Dr. Mahir BİNİCİ hocalarım.

Biyoistatistik analiz çalışmalarımda yardımlarıyla tezime katkı sunan Biyoistatistik Dr.Öğr.Üyesi İsmail YILDIZ' ya.

Çalışmalarımda her türlü katkıyı esirgemeyen çok değerli anabilim dalı çalışanlarımız Fatma AYATA, Gül KILIÇ, Asiye BAYRAK, Ferda TEKİN, Emel ESEN, Berivan ATEŞ, Serap BİNİCİ, Hasan GÖYA ve Muhammet AKDEMİR' e.

Bana yardım eden ve destekleyen arkadaşlarım Gülbahar GÜZEL ERDAL ve Fekriye Fulya KOVAK' a.

Tüm hayatım boyunca desteklerini esirgemeyen kıymetli babam, annem ve eşim Wardan ALNANEA' ya.

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	I
TEŞEKKÜR	II
İÇİNDEKİLER	III
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ.....	VII
1.1. ÖZET	1
1.2. ABSTRACT.....	2
2. GİRİŞ VE AMAÇ	3
3. GENEL BİLGİLER.....	5
3.1. Genetiğin Tarihçesi	5
3.2. DNA Yapısı	6
3.3. Kromozom Yapısı	7
3.4. Kromozom Morfolojisi.....	8
3.4.1. Sentromer	9
3.4.1.1. Metasentrik kromozomlar.....	9
3.4.1.2. Submetasentrik kromozomlar	9
3.4.1.3. Akrosentrik kromozomlar.....	9
3.4.1.4. Telosentrik kromozomlar.....	9
3.4.2. Heterokromatin ve Ökromatin	10
3.4.3. Telomer	10
3.4.4. Satelit (Uydu).....	11
3.5. Kromozomların Adlandırma Sistemi	11
3.6. Kromozom Anormallikleri	12
3.6.1. Kromozomal anormallik tipleri.....	15
3.6.1.1. Sayısal anormallik.....	15
3.6.1.1.1. Anöploidi	15
3.6.1.1.2. Poliploidi.....	16
3.6.1.2. Yapısal anormallikler.....	17
3.6.1.2.1. Delesyon ve Dublikasyon	17

3.6.1.2.2.	Translokasyon.....	19
3.6.1.2.4.	İnsersiyon.....	20
3.6.1.2.5.	Marker kromozom	21
3.6.1.2.6.	Halka kromozom.....	21
3.6.1.2.7.	İzokromozom	22
3.6.1.3.	Mozaisizm.....	22
3.6.2.	Kromozom anomalilerinin sıklığı	23
3.7.	Tekrarlayan Gebelik Kaybı (TGK)	23
3.8.	TGK' nın Etiyolojisi ve Risk Faktörleri.....	24
3.8.1.	Risk faktörleri.....	24
3.8.2.	Etiyoloji.....	24
3.8.2.1.	Anatomik faktörler.....	24
3.8.2.2.	Endokrin faktörler.....	25
3.8.2.3.	İmmünolojik faktörler.....	25
3.8.2.4.	Genetik faktörleri	25
3.8.2.4.1.	Mendelian ve poligenik faktörler.....	26
3.8.2.4.2.	TGK' nda anöploidi	26
3.8.2.4.3.	TGK' nda yapısal kromozomal anormallikler	27
3.8.2.4.4.	TGK öyküsü olan ailelerde eşlerde görülen sitogenetik anormallikler	28
4.	MATERYAL VE METOD	29
4.1.	Materyal.....	29
4.1.1.	Kullanılan kimyasal maddeler ve deney ekipmanları	29
4.1.2.	Kullanılan solüsyonlar	30
4.1.3.	Kültür ortamı	30
4.1.4.	Diğer malzemeler	30
4.2.	Metod.....	31
4.2.1.	Pedigri metod	31
4.2.1	Periferik kan kültürü yöntemi	32
4.2.3.	Giemsa boyama	33
4.2.4	Değerlendirme.....	33

5. BULGULAR.....	35
5.1. Sitogentik Analizi Sonuçları	47
5.1.1. Yapısal anormallikleri:.....	47
5.1.1.1. İnversiyon	47
5.1.1.2. Translokasyon.....	49
5.1.1.3. Marker.....	51
5.1.2. Sayısal anormallikleri	53
5.1.3. Mozaik	53
5.1.4. Polimorfik varyantların	53
5.1.4.1. Heterokromatin polimorfik	54
5.1.4.2. Sattelit polimorfik.....	55
6. TARTIŞMA.....	57
7. SONUÇ	61
8. KAYNAKLAR	62
9. ÖZGEÇMİŞ	75
10. ETİK KURUL RAPORU	76
11. İNTİHAL RAPORU	77

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

A: Adenin

ASRM: Amerikan Üreme Tıbbi Derneği

DNA: Deoksiribonükleik asit

ESHRE: Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği

G: Guanin

HbA1c: Glikozile hemoglobin A1c düzeyleri

ISCN: Uluslararası İnsan Sitogenetik Adlandırma Sistemi

LPD: Luteal faz defekti

PCOS: Polikistik over sendromu

POC: Gebelik metaryalinde

PGD: prenatal genetik tanı

RCOG: Kadın Doğum ve Jinekoloji Kraliyet Koleji

S: Siozin

TGK: Tekrarlayan Gebelik kayıpları

T: Timin

ŞEKİL, RESİM VE TABLOLAR LİSTESİ

RESİM LİSTESİ

Resim 1. DNA yapısı.	6
Resim 2. DNA yapısı	7
Resim 3. Histon yapısı.	8
Resim 4. Kromozom tipleri.	10
Resim 5. Normal bir kadına ait karyotip (46,XX).	12
Resim 6. Normal bir erkeğe ait karyotip (46,XY).	13
Resim 7. Kromozomların normal disjunction.	14
Resim 8. Delesyon.	18
Resim 9. Duplikasyon.	18
Resim 10. Translokasyon türleri.	19
Resim 11. İnversiyon türleri	20
Resim 12. İnsersiyon.	21
Resim 13. İzokromozom.	22
Resim 14. inv (9)(p13q13).	47
Resim 15. inv(9)(p12q13)	48
Resim 16. inv9(p12q12).	48
Resim 17. 45,XX,t(22,22).	49
Resim 18. der(13;14)(q10;q10).	49
Resim 19. 46,XY,del(8)(8pter→8q22:),der(9)(8qter→8q22::9pter→9qter).	50
Resim 20. 46,XY,der(18)(18qter→p11.3::3p23→pter),del(3)(p23→qter).	51
Resim 21. 47,XX,+mar.	52
Resim 22. 47,XYY.	53
Resim 23. 1qh+.	54
Resim 24. 9qh+.	54
Resim 25. 16qh+.	55
Resim 26. 13ps+.	56
Resim 27. 15ps+.	56

Resim 28. 21ps+.	56
Resim 29. 22ps+.	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mayoz bölünmede non-disjunction (kromozom ayrılmaması).....	16
Şekil 2. Pedigri sembolleri	32
Şekil 3. TKG olan çiftlerde maternal yaş oranı.....	35
Şekil 4. TKG olan çiftlerde paternal yaş oranı.....	36
Şekil 5. TKG olan çiftlerde düşük oranı.	37
Şekil 6. Kromozomal anormallikleri taşıyan TKG olan çiftlerin oranı.	38
Şekil 7. Kromozomal anormallikleri taşıyan kadınların oranı.	39
Şekil 8. Kromozomal anormallikleri taşıyan erkeklerin oranı	39
Şekil 9. Polimorfik varyantlar taşıyan çiftlerin oranı.....	40
Şekil 10. TKG olan 1390 çiftte tespit edilen kromozomal anormalliklerin oranı.....	41
Şekil 11. TKG olan 1390 çiftte saptanan yapısal anormallik türlerinin oranı.	42
Şekil 12. Kadınlarda yapısal anormallik türlerinin oranı.	43
Şekil 13. Kadınlarda polimorfik varyant türlerinin oranı.....	44
Şekil 14. Erkeklerde kromozomal anormallik türlerinin oranı.	45
Şekil 15. Erkeklerde polimorfik varyantlar türlerinin oranı.....	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. TKG olan kromozomala anormallik taşıyan çiftlerin sitogentik analizi sonuçları.	46
Tablo 2. Farklı popülasyonlarda kromozomal anormalliklerin uluslararası sıklığı.	58

Tekrarlayan Gebelik kayıpları (TGK) olan hastaların genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi

Öğrencinin Adı ve Soyadı: Huda KASSEM

Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Diclehan ORAL

Anabilim Dalı: Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı

1.1. ÖZET

Amaç: Bu çalışma, tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK) olan çiftlerde kromozom anormalliklerinin sıklıklarını araştırmayı ve sonuçlarımızı literatür ile karşılaştırmayı amaçlamaktadır.

Gereç ve Yöntem: Bu retrospektif çalışmada, 2007-2019 yılları arasında Diyarbakır Dicle Üniversitesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik anabilim dalına gelen TGK olan çiftler için kromozomal anormallik paterni değerlendirilmiştir.

Bulgular: TGK olan 1390 çift arasında, çiftlerin %5,32' sinde (74 çift) kromozomal anormallikler tespit edilmiştir. kromozomal inversiyonlar %4.17 (58 çift), translokasyonlar %0.71 (10 çift), marker %0.14 (2 çift), %0.14 (2 çift), polimorfik varyantlar %40 (555 çift) ve sayısal anormallikleri %0.14 (2 çift) olarak bulunmuştur.

Sonuç: Bu bulgular kromozomal anormalliklerin TGK' nın önemli nedenlerinden biri olabileceğini göstermektedir. Bu çalışma, Diyarbakır şehrinde ve çevresinde TGK olan çiftler arasındaki kromozomal anormalliklerin sıklığının ve dağılımının uluslararası sıklık oranına yakın olduğunu göstermektedir.

Anahtar Sözcükler: Kromozomal anormallikler, tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), Translokasyon, inversiyon, kromozomal polimorfik.

Evaluation of genetic analysis results of patients with Recurrent Pregnancy Loss (RPL)

Student's Surname and Name: Huda KASSEM

Adviser of Thesis: Dr. Diclehan ORAL

Department: Department of Medical Biology and Genetics

1.2. ABSTRACT

Aim: This study aims to investigate the frequencies of chromosome abnormalities in pairs with recurrent pregnancy loss (RSM). In addition, the results were compared with the previous literature in order to give a global assessment of the frequencies of chromosomal abnormalities.

Methods: In this retrospective study, the pattern of chromosomal abnormalities was evaluated for all couples with RSM who were referred to the Medical Biology department, Diyarbakir, Turkey, between 2007 and 2019. Cytogenetic analysis was performed according to the standard method.

Results: Among 1390 couples with RSM, the chromosomal abnormalities were identified in 5,32% of couples (74 couples), with chromosomal inversions in 4,17% (58 couples), translocations in 0.71% (10 couples), marker in 0.14% (2 couples) The mosaic karyotypes were identified in 0.14% (2 couples), polymorphic variants were observed in 40% (555 couples), and numerical aneuploidy was observed in 0.14% (2 couples).

Conclusion: These findings show that chromosomal abnormalities may be one of the important reasons of RSA. This study shows that the frequency and distribution of chromosomal abnormalities between couples with RSA in Diyarbakir city and around it is close to the global frequency rate.

Keywords: Chromosomal abnormalities, Recurrent pregnancy loss (RSM), Translocations, Inversion, Chromosomal polymorphic.

2. GİRİŞ VE AMAÇ

Üreme çağındaki kadınlarda sık karşılaşılan sorunlardan biri tekrarlayan gebelik kayıpları (TGK)' dır. Klinik olarak iki veya daha fazla düşük TGK olarak tanımlanmaktadır, fakat bunlar ardışık olmak zorunda değildir (1). TGK, üreme çağındaki kadının %1' ini etkileyen önemli bir sorundur (2). TGK' na neden olabilecek çok sayıda faktör vardır, ancak TGK olan kadınların yalnızca %50' sinde olası bir neden tespit edilebilmektedir (3). TGK' nın yaygın nedenleri arasında kromozomal ve metabolik anormallikler, uterus anormallikleri, immün faktörleri olup, çevresel faktörler arasında ise sigara kullanımı, alkol kullanımı ve toksinler yer almaktadır (4). Kromozom anormallikleri, özellikle erken TGK vakalarında önemli role sahiptir. Ebeveynlerdeki kromozom anormalliği TGK' nın %2-8' ini etkilediği için üreme sağlığı açısından oldukça önemlidir (2). Bu anormalliklerin çoğu, ebeveyn gametogenezi sırasında anormal kromozomal segregasyon, translokasyon veya başka bir mutasyondan kaynaklanabilmektedir (5). Bazı araştırmacılar tarafından, 1, 9, 16 ve Y kromozomunun heteromorfizmleri TGK ile ilişkilendirilmiştir, ancak bunun TGK ile anlamlı şekilde ilişkilendirilmesi tek başına yeterli değildir (6). Bununla birlikte, bazı kromozomal inversiyonların TGK ile bir ilişkisi olabileceği bulunmuştur (7,8). Ebeveynlerden biri kromozomal anormali taşıyıcısı ise, TGK malformasyonlu gebelik veya infertilite riskini artıran dengesiz gamet üretme olasılığı yüksektir (9). Gebeliğin ilk 13 haftasındaki düşük ile kaybedilen fetüslerin yarısından fazlasında kromozomal anormallikler saptanmıştır (10). Yapılan araştırmada; kromozomal olarak anormal fetüsün prenatal kaybının yüzdesi anormalliklerin türüne göre farklılık gösterdiği, otozomal monozomi ve tetraploid için kayıp oranının %100, otozomal trizomi için %96,5, yapısal anormallikler için ise %53,4 olarak tahmin edilmiştir (11). Kromozomal anormallikler, TGK' ın güçlü nedenlerinden biri olduğundan, TGK' nın genetik nedenini değerlendirmek için ebeveyn karyotiplemesi önerilmektedir (12). Bazı araştırmacılar, prenatal genetik tanının (PGD) çok yararlı olduğunu ve testlerin TGK öyküsü olan çiftler için bazı ipuçlarına ışık tutabileceğini önermektedir (13).

Bu retrospektif çalışma, Dicle Üniversitesi Hastanesi'ne gelen TKG çiftlerdeki kromozomal anormallikleri değerlendirmesi ve kromozomal anormalliklerin türü ve sıklığı hakkındaki farkındalıkları saptamak için hekimlere yol gösterecek bir veri tabanı oluşturmayı amaçlamaktadır.

3. GENEL BİLGİLER

3.1. Genetiğin Tarihçesi

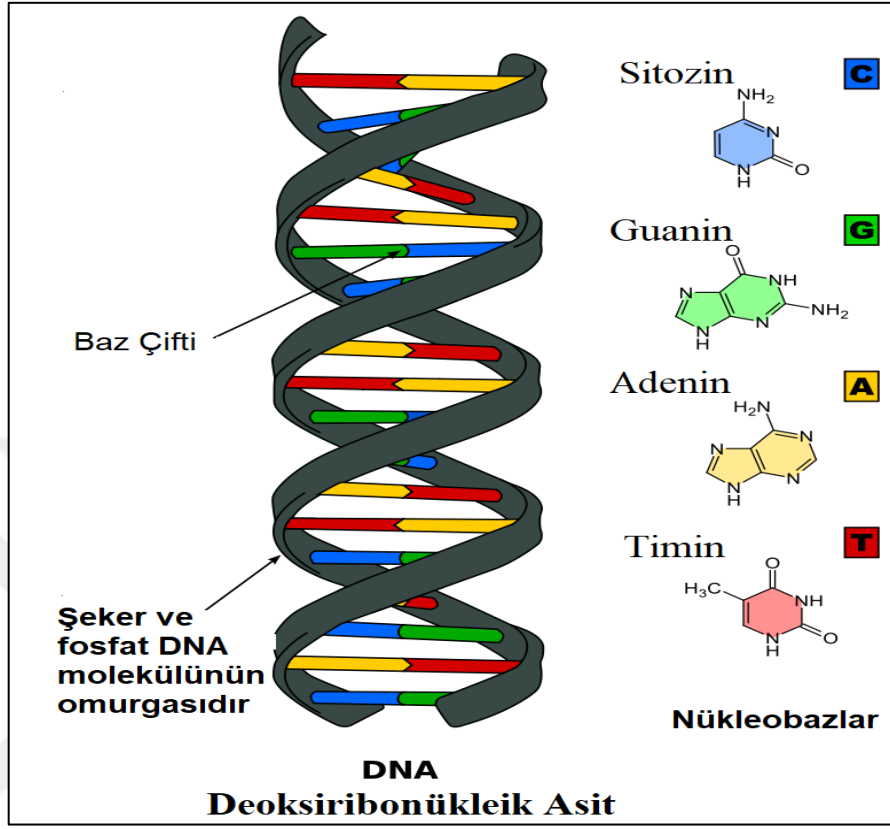
Genetik 1857’ de, keşifleri modern genetiğin ortaya çıkmasıyla damgasını vuran ve "genetiğin babası" olarak bilinen Gregor Mendel ile başlamıştır. DNA’ nın tanımı ise 150 yıl önce 1869’ da kalıtsal materyali izole eden Friedrich Miescher tarafından keşfedildiğinde başlamıştır (14). Miescher, bu maddenin özelliklerini ve bileşimini inceleyip proteinlerden temel olarak farklı olduğunu göstermiştir. Hücrelerin çekirdeklerinde bulunan bu yeni maddeye, bugün deoksiribonükleik asit olarak korunan bir terim olan "nüklein" adı vermiştir (15). Walter Flemming, 1882’ de hayvan hücre bölünmesi sırasında kromozom davranışını tanımlamıştır. Kromozomları net bir şekilde gözlemlemek için boyayıp mitoz bölünmenin tüm sürecini anlatmıştır (16). 1888’ de Waldeyer, hücrede ortaya çıkan renkli cisimlere kromozomların adını vermiştir. 1911’ de Thomas Hunt Morgan ve öğrencileri meyve sineği kromozomlarını inceleyip kromozomların gen taşıdığını göstermiştir (17). Geçtiğimiz 70 yıl içinde, DNA, belirsiz bir molekül olmaktan modern biyolojinin bir sembolü haline gelmiştir. DNA’ nın tarihi aslında 1944’ te Avery, MacLeod, ve McCarty’ nin DNA’ nın genetik materyal olduğunu göstermesiyle başlamıştır (18). On yıl sonra, Watson ve Crick DNA’ nın yapısını deşifre etmeyi başarmışlardır (19). Aynı dönemde, doğru diploid insan kromozom sayısı, 48 olduğu düşünülürken, JH Tjio ve A Levan tarafından 46 olarak belirlenmiştir (20). İlk kromozom anormalliği, Ağustos 1958’ de Jerome Lejeune nin Uluslararası Genetik Kongresi’ nde Down sendromunda ek bir kromozom bulunduğunun duyurmasıyla keşfedilmiştir (21). 1959’ da, Turner ve Klinefelter sendromlarındaki sayısal kromozomal anormallikleri tanımlayan raporlar ortaya çıkmıştır (22,23). XXX dişileri ve XYY erkeklerin raporlarının yayınlanmasıyla tıbbi sitogenetik adı verilen yeni bir alanın doğmasına yol açmıştır (24,25). Daha sonraki çalışmalarda, genetik materyalin gebelik kaybı, konjenital malformasyonlar, mental retardasyon ve kanser patogeneğinde önemli rolü tespit edilmiştir (26,27). 1970 yılında Kaspersen ve arkadaşları, insan karyotipini analiz etmek için floresan mikroskobu kullanmış ve kromozomların farklı uzunluklarda

farklı floresan bantlardan oluştuğunu keşfetmiştir. Bu bantların incelenmesi, tüm insan kromozomlarının tanımlanmasına katkıda bulunmuştur. Bu keşfi, flüoresan boyaları veya Giemsa boyasını kullanan farklı bantlama tekniklerinin akışı izlemiştir. Profaz kromozomlarının bantlanması kromozom segmentlerinin ve kırılma noktalarını daha doğru bir şekilde belirlemeyi mümkün kılmaktadır (28).

3.2. DNA Yapısı

Deoksiribonükleik asit (DNA), insanlarda ve nerdeyse tüm diğer canlılardaki genetik materyaldir. İnsanın vücudundaki hemen hemen her hücre aynı DNA' ya sahiptir. Çoğu DNA, hücre çekirdeğinde bulunur (nükleer DNA), ancak mitokondride az miktarda DNA da (mitokondriyal DNA veya mt DNA) bulunabilmektedir. DNA' da bulunan bilgiler, dört kimyasaldan oluşan bir kod olarak saklanır: adenin (A) ve guanin (G), sitozin (C) ve timin (T). İnsan DNA' sı yaklaşık 3 milyar bazdan oluşur ve bu bazların yüzde 99' undan fazlası tüm insanlarda aynıdır.

DNA bazları, baz çifti adı verilen birimler oluşturmak için birbirleriyle, A ile T ve C ile G ile eşleşmektedir. Her baz ayrıca bir şeker ve bir fosfat molekülüne bağlıdır. Baz, 5 karbonlu şeker ve fosfat birlikte nükleotidi oluşturur. Nükleotidler, çift sarmal olarak adlandırılan iki uzun iplik halinde dizilmektedir (Resim 1 (<https://www.dna.gen.tr/images/Dna-Yapisi-51.jpg>, Erişim tarihi: 5 Haziran 2021)).

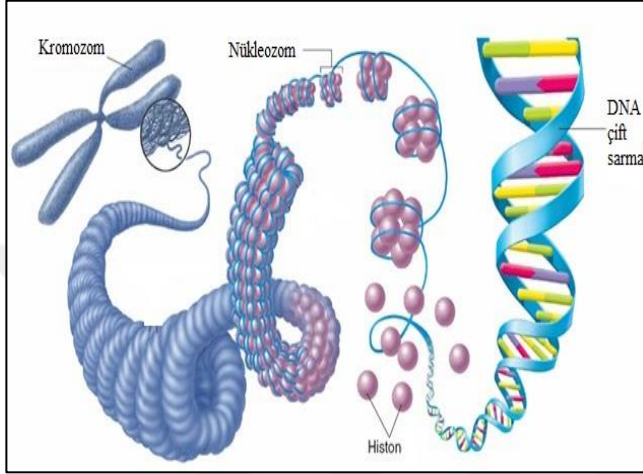


Resim 2. DNA yapısı.

3.3. Kromozom Yapısı

Ökaryotik kromozom, kromatin adı verilen kompakt bir kompleks oluşturan proteinlerle (Histonlar) ilişkili uzun lineer DNA molekülünden oluşmaktadır. Kromatin, heterokromatin (yoğunlaştırılmış) ve ökromatin (genişletilmiş) formlarına ayrılmaktadır. Kromatinin işlevleri, DNA' yı çekirdeğe sığacak şekilde daha küçük bir hacimde paketlemek, mitoz ve mayoz bölünmesine izin vermek için DNA' yı sağlamlaştırmak, gen ekspresyonunu ve DNA replikasyonunu kontrol etmektir. Kromatin yapısındaki değişiklikler, histon proteinlerinin metilasyon ve asetilasyon gibi kimyasal modifikasyonlarından ve diğer DNA bağlayıcı proteinlerden etkilenmektedir (Resim 2).

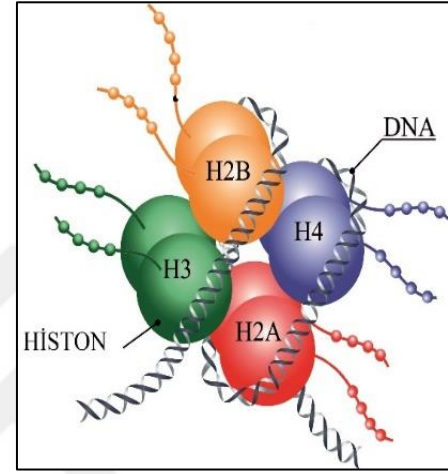
Kromatinin temel tekrar elemanı, histon çekirdeğinin etrafına sarılmış bir DNA segmentinden oluşan nükleozom olarak adlandırılmaktadır. Nükleozom çekirdeği, H2A, H2B, H3 ve H4 temel histonlarının her birinin 2 kopyasından oluşan bir histon



Resim 2. Kromozom yapısı

([http://1.bp.blogspot.com/-yT-](http://1.bp.blogspot.com/-yT-GOWc08wU/UKcFwrgYHLI/AAAAAAAAAcw/AnVw9yqHo)

[GOWc08wU/UKcFwrgYHLI/AAAAAAAAAcw/AnVw9yqHo](http://1.bp.blogspot.com/-yT-GOWc08wU/UKcFwrgYHLI/AAAAAAAAAcw/AnVw9yqHo)
[do/s1600/chromosome.png](http://1.bp.blogspot.com/-yT-GOWc08wU/UKcFwrgYHLI/AAAAAAAAAcw/AnVw9yqHo), Erişim tarihi: 5 Haziran 2021).



Resim 3. Histon yapısı

([https://www.scielo.br/j/bjft/a/SZ9JLXnK6](https://www.scielo.br/j/bjft/a/SZ9JLXnK6pzycxgC9Qz33dQ/?lang=en)

[pzycxgC9Qz33dQ/?lang=en](https://www.scielo.br/j/bjft/a/SZ9JLXnK6pzycxgC9Qz33dQ/?lang=en), Erişim tarihi:
6 Haziran 2021).

oktamerinin etrafına sarılmış yaklaşık 147 baz DNA çiftinden oluşmaktadır (Resim 3). Temel çekirdek parçacıkları, nükleus üzerindeki DNA ipliğinin çıkışı / girişi ile temas eden H1 proteini gibi "DNA bağlayıcı" uzantıları ile birbirine bağlanmaktadır.

3.4. Kromozom Morfolojisi

İnsanların hücrelerinde 23 çift kromozom vardır, bunların 22 çifti otozomlar ve bir çifti ise cinsiyet kromozomudur (dişiler iki X kromozomu (XX) erkeklerde ise bir X ve bir Y kromozomu (XY)). Her hücrede toplam 46 kromozom bulunur. 23 kromozom anneden (yumurtadan), 23 kromozom ise babadan (spermden) gelmektedir. Her kromozomu, iki bölüme veya "kollara" ayıran sentromer adı verilen bir daralma noktası vardır. Kromozomun kısa kolu "p (**petit**) kolu" olarak adlandırılırken, kromozomun uzun kolu "q (**queue**) kolu" olarak adlandırılmaktadır (29).

3.4.1. Sentromer

Sentromerin kromozom üzerindeki pozisyonu, kromozoma karakteristik şeklini verir ve spesifik genlerin yerini tanımlamaya yardımcı olmaktadır. Sentromer, proteinlerin ve DNA' nın karmaşık bir kombinasyonundan oluşmaktadır. Sentromer, hücre bölünmesi için gereklidir ve kromozomların doğru ayrılmasını sağlamaktadır. Dört ana kromozom tipi vardır: metasentrik, submetasentrik, akrosentrik ve telosentrik (Resim 4).

3.4.1.1. Metasentrik kromozomlar

Sentromer, kromozomun merkezinde bulunmaktadır. Böylece kromozomun her iki kolu da eşit uzunluktadır. A grubu (1-3) ve F grubu (19-20) kromozomlar bu gruptadır.

3.4.1.2. Submetasentrik kromozomlar

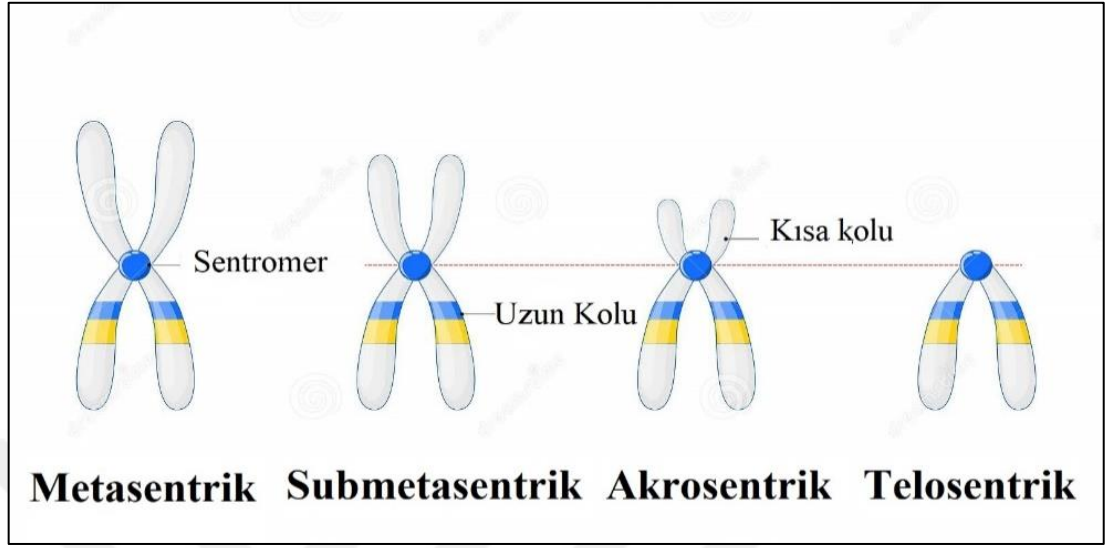
Merkezden hafifçe yer değiştiren sentromere sahiptir ve bu da kromozomun iki kol uzunluğunda hafif bir asimetriye yol açmaktadır. B-C-E grubu kromozomları bu gruptadır.

3.4.1.3. Akrosentrik kromozomlar

Merkezden çok uzak bir sentromere sahiptir, bu da çok uzun ve çok kısa bir kola yol açmaktadır. D ve G grubu kromozomlar bu gruptadır.

3.4.1.4. Telosentrik kromozomlar

Sentromer kromozomun en ucundadır. İnsanlar telosentrik kromozomlara sahip değildir, ancak fareler gibi diğer türlerde telosentrik kromozomlar bulunmaktadır (29).



Resim 4. Kromozom tipleri

(https://as1.ftcdn.net/jpg/03/98/08/76/500_F_398087644_IObNqUrdQJGbTBtCknB4mxQBe6NNQfwY.jpg, Erişim tarihi: 6 Haziran 2021).

3.4.2. Heterokromatin ve Ökromatin

Heterokromatin, nükleer boyalarla boyandığında yoğun bir boya ile karakterize edilen ve transkripsiyonel olarak inaktif diziler içeren sıkı bir şekilde paketlenmiş DNA'dır. Genomun yapısal bütünlüğünü koruyarak gen ekspresyonunun düzenlenmesine olanak sağlamaktadır. Heterokromatin, konstitütif ve fakültatif heterokromatin olmak üzere iki şekilde bulunur. Ökromatin, nükleer boyayla boyandığında heterokromatine göre daha az yoğun görünüm ile karakterize edilir. Transkripsiyonel olarak aktif olan veya büyüme sırasında bir noktada transkripsiyonel olarak aktif hale gelebilecek DNA dizileri ile karakterize edilen daha hafif paketlenmiş bir DNA'dır.

3.4.3. Telomer

Hücre bölünmesi sırasında kromozomlara stabilite sağlayan ve uçların "birbirine yapışmasını" olmasını önleyen, kromozom kollarının uçlarındaki TTAGGG dizisinin heksamerik tekrarlarıdır (30).

3.4.4. Satellit (Uydu)

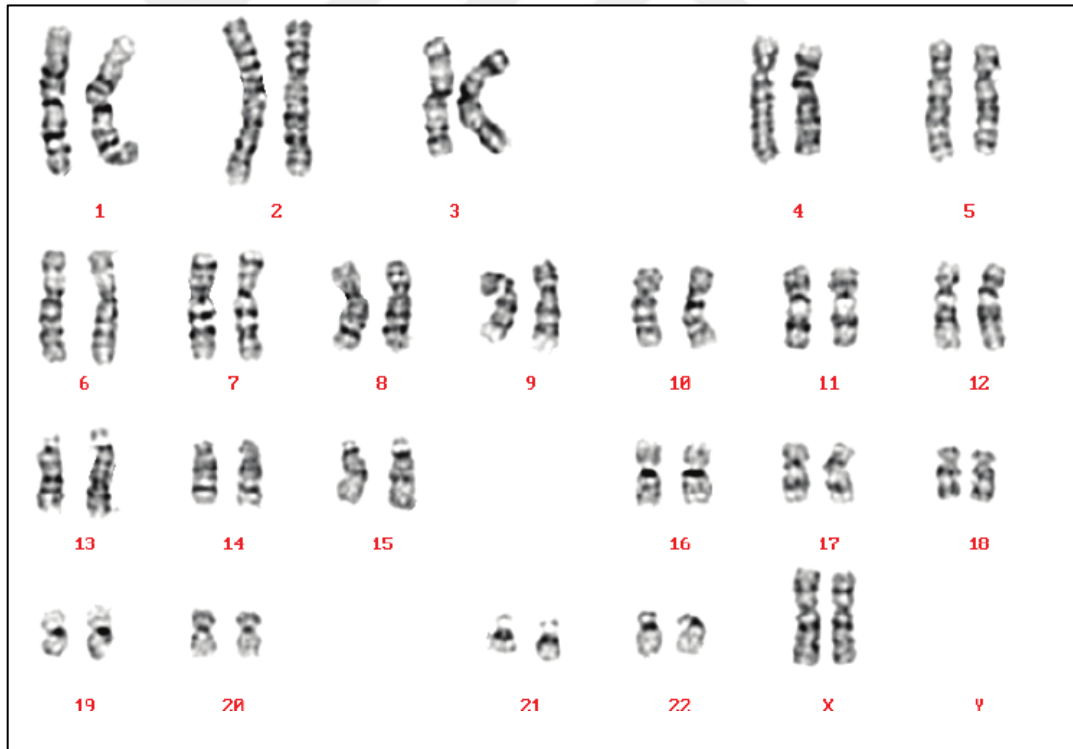
Sekonder bir daralma ile kromozomun ana gövdesinden ayrılan küçük bir kromozomal segmenttir. İnsanlarda genellikle 13, 14, 15, 21, 22 ve Y kromozomları akrosentrik kromozomların kısa kolu ile ilişkilidir (31,32).

3.5. Kromozomların Adlandırma Sistemi

1959 yılında, insan kromozomları üzerinde çalışan birçok laboratuvar çeşitli sınıflandırma ve adlandırma sistemleri önerilmiştir. Bu durum, literatürde karışıklığa sebep olduğundan bu alandaki çalışanlar arasındaki iletişimi sağlayacak ortak bir adlandırma sistemi kullanma ihtiyacına yol açmıştır. Bu nedenle, 1960 yılında Denver' de (ABD), bulguları standartlaştırmak ve belirli ilkeleri belirlemek için bir toplantı yapılmıştır (33). Önerilen sistemin eksikliklerini tamamlamak için daha sonra bir dizi toplantı düzenlenmiştir (1966 Chicago ve 1971 Paris konferansı) (34,35). Paris' teki dördüncü Uluslararası İnsan Genetiği Konferansı' nın belgesi, her bir kromozom için tipik bir bant morfolojisini, bantlama paternini diyagramatik bir gösterimi ile açıklamıştır (35). Buna ek olarak, kromozom anormalliklerini daha net bir şekilde açıklamaya yardımcı olmak için yeni terminoloji ve kısaltmalar tanıtılmıştır. Daha sonra sonuncusu 1994 yılında Memphis' te olmak üzere birçok konferans yapılmıştır. Şu anda kullanılmakta olan belge, 1995 yılında Memphis' teki konferans tarafından kabul edilen Uluslararası İnsan Sitogenetik Adlandırma Sistemi (ISCN 1995) (36). İnsan kromozomlarının ve anormalliklerinin tanımlarında bir dizi sembol ve kısaltma kullanılmıştır. Azalan nispi boyuta ve sentromer pozisyonuna bağlı olarak, A' dan G' ye kadar yedi gruptan oluşan bir karyotip geliştirilmiştir. X kromozomu üçüncü veya "C" grubuna ait iken, genellikle Y kromozomu ayrı olarak yerleştirilmiştir (37). Her bir kromozomun kolları bölgelere, bantlara alt bantlara ve alt alt bantlara bölünebilmektedir. Ek olarak, bir koldaki lokasyonlar anatomik terimlerle ifade edilebilir: proksimal, sentromere daha yakındır ve distal, sentromere daha uzaktır.

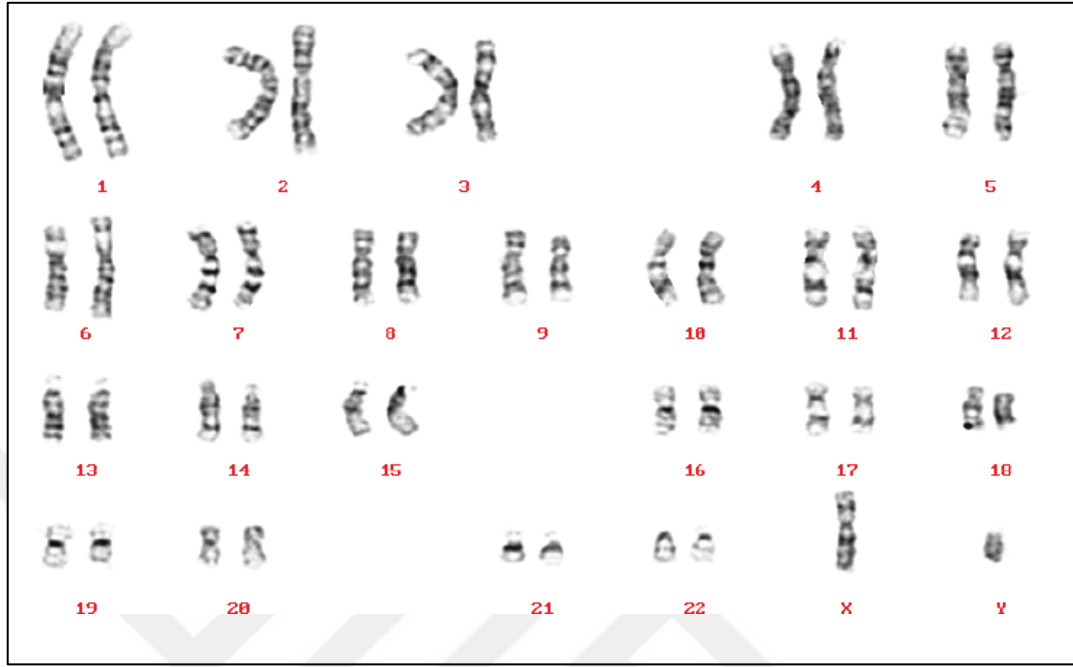
3.6. Kromozom Anormallikleri

Kromozom anormallikleri dengeli veya dengesiz olabilmektedir. Dengeli tip, translokasyonlar ve inversiyonlar gibi anormal bir şekilde düzenlenmiş olmasına rağmen, normal miktarda genetik materyale sahiptir. Dengesiz kromozom anormalliklerinde, genetik materyalin kazanımı veya kaybı vardır. Bu anormallikler, kromozomların küçük kısımlarını, tüm kromozomları (trizomiler veya monozomiler) veya bütün bir kromozom setini (triploidler) içerebilmektedir. Dengesiz karyotipler genellikle bir kişinin fiziksel veya zihinsel sağlığını etkileyebilmektedir. Genel olarak, dengesiz cinsiyet kromozomları fiziksel sağlığı otozomal kromozomal anormalliklerinden daha az etkiler, ancak fertilité bozulabilmektedir.



Resim 5. Normal bir kadına ait karyotip (46,XX)

(<https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/9dd17758562829f2f4a8495ab59e3640424a3921/5-Figure2-1.png>, Erişim tarihi: 6 Haziran 2021) .



Resim 6. Normal bir erkeğe ait karyotip (46,XY)(

<https://d3i71xaburhd42.cloudfront.net/9dd17758562829f2f4a8495ab59e3640424a3921/4-Figure1-1.png>,

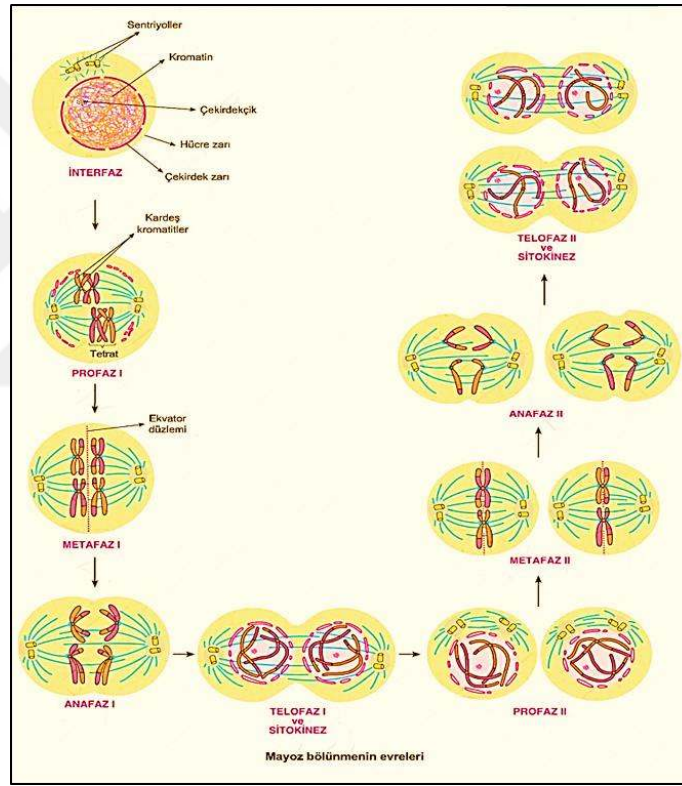
Erişim tarihi: 6 Haziran 2021)

Mitoz ve Mayoz bölünmesi

Kromozom anormallikleri genellikle hücre bölünmesinde bir hata olduğunda ortaya çıkmaktadır. Mitoz ve mayoz olmak üzere iki tür hücre bölünmesi vardır. Mitoz bölünme, orijinal hücrenin kopyası olan iki hücre ile sonuçlanmaktadır. 46 kromozomlu hücre bölünmesi ile 46 kromozomlu iki hücre oluşmaktadır. Bu tip hücre bölünmesi, üreme organları hariç, tüm vücutta meydana gelmektedir. Karyotip analizi, kemik iliği, koryonik villus, periferik kan hücreleri, deri fibroblastları ve amniyositler gibi mitoz maruz kalan hücrelerde yapılmaktadır. Mitozun fazlarından biri olan metafazda, kromozomlar hücrenin ekvator düzlemi boyunca hizalanırlar. Bu aşamada, kromozomlar maksimum düzeyde kasılır ve bu nedenle mikroskop ile en kolay şekilde görülebilmektedir (Resim7). Metafazdaki hücreler üzerinde farklı boyama teknikleri kullanılarak, kromozomların farklı kısımları farklı renklerde (bantlar) gösterilmektedir. Tüm kromozomların görüldüğü karyogram, kromozomların sayı ve yapı açısından

incelenmesini sağlamaktadır. Bantlama tekniklerinin yüksek doğruluğu, küçük kromozom anormalliklerinin izlenmesine olanak sağlamaktadır (38).

Mayoz bölünme, normal kromozom sayısı olan 46 yerine yarı kromozom sayısı 23 olan hücrelerle sonuçlanmaktadır. Üreme organlarında meydana bu tip hücre bölünmesi sonucunda yumurta ve sperm oluşmaktadır. Her iki süreçte de, hücre bölünmesindeki hatalar, bir kromozomun çok az veya çok fazla kopyasına sahip hücrelere neden olabilmektedir. Kromozomlar kopyalanırken de hatalar meydana gelebilmektedir.



Resim 7. Kromozomların normal disjunction

(https://www.google.com.tr/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Fwww.eokultv.com%2Fmayoz-bolunme-ve-mayozun-evreleri-10-sinif%2F23013&psig=AOvVaw0dT4F_738xbx_TOeMY4Lqg&ust=1623045694953000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCliUi8iqgvECFQAAAAAdAAAAABAD, Erişim tarihi: 6 Haziran 2021).

3.6.1. Kromozomal anormallik tipleri

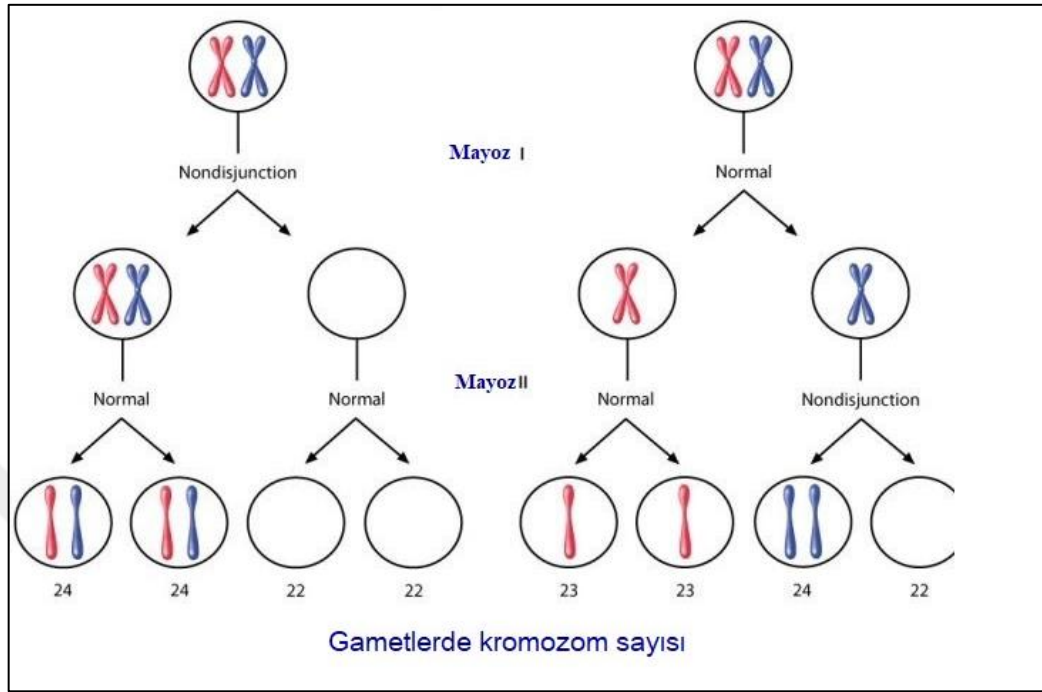
Birçok kromozom anormalliği türü vardır. Bununla birlikte, kromozom anormalliği, sayısal anormallikler ve yapısal anormallikler olmak üzere iki gruba ayrılır.

3.6.1.1. Sayısal anormallik

3.6.1.1.1. Anöploidi

Kromozomal anormalliklerin en belirgin olanı kromozom sayısındaki değişikliklerdir. 46 kromozomun normal diploid tamamlayıcısından sapma Anöploidi olarak adlandırılır. Anöploidi, non-disjunction adı verilen hücre bölünmesindeki bir hatadan kaynaklanır (Şekil 1). Anöploidi mayoz I' de homolog kromozomlar zıt kutuplara ayrıldığında veya mayoz II' de iki kardeş kromatid sentromerde bölündüğünde ve karşıt kutuplara ayrıldığında ortaya çıkabilir. Bu durum hücrelerin ekstra bir kromozom veya eksik bir kromozom içermesine neden olmaktadır. Kromozom çiftinden biri eksik olduğunda buna monozomi denilmektedir. Bir çift yerine ikiden fazla kromozom olduğunda ise bu duruma trizomi denilmektedir.

İnsanlarda anöploidinin büyük çoğunluğu oositte bulunan bir hata nedeniyle maternal kaynaklıdır ve sıklığı maternal yaşla birlikte dramatik bir şekilde artmaktadır (39). Bu kuralın istisnaları ise esas olarak paternal veya döllenme sonrası olaylardan kaynaklanan 47, XYY ve 45, X' tir (40).



Şekil 1. Mayoz bölünmede non-disjunction (kromozom ayrılmaması)

(<https://i.pinimg.com/originals/c9/55/43/c95543f031267c354dd02d1cdc0ec208.jpg>, Erişim tarihi: 1 Haziran 2021).

3.6.1.1.2. Poliploidi

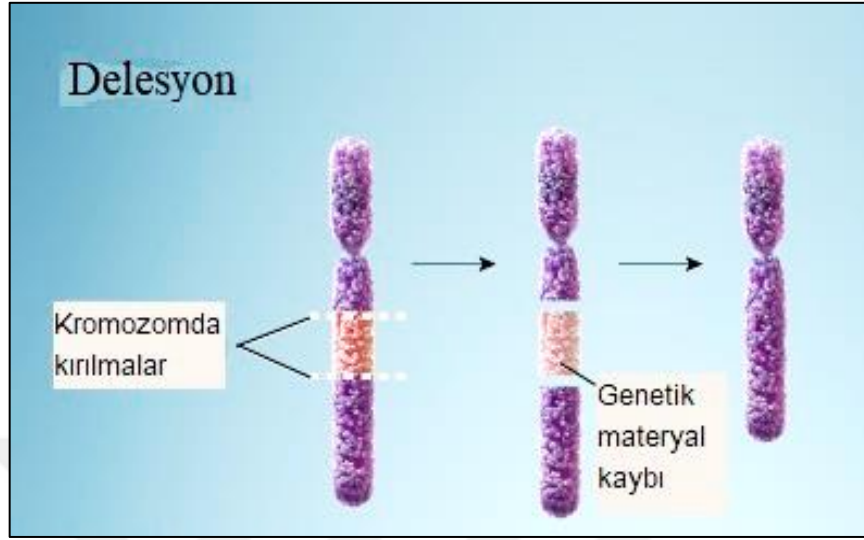
Bir veya daha fazla ekstra tam haploid kromozom setinin varlığını ifade eder. İnsanlarda, triploidi ($3n=69$) tetraploididen ($4n=92$) daha yaygındır. Triploidideki ekstra haploid kromozom seti, anneden (digynic) veya babadan (diandrik) gelebilmektedir. Genellikle yumurtanın 2 sperm ile döllenmesi veya diploid bir gametin normal bir haploid gamet ile birleşmesi sonucu oluşmaktadır. Tetraploidi, döllenme sonrası bölünme hatasının bir sonucu olarak (XXXX veya XXYX cinsiyet kromozomu tamamlayıcıları) veya bir yumurtanın trispermik döllenmesinin bir sonucu olarak (XXXX, XXYX, XXXY veya XYYY cinsiyet kromozomu tamamlayıcıları) ile oluşur (40).

3.6.1.2. Yapısal anormallikler

Yapısal kromozom anormallikleri, kromozom kırılması ve daha sonra farklı bir yapılandırma rekombinasyondan kaynaklanmaktadır. Dengeli veya dengesiz olabilir. Dengeli kromozomal anormallikler, genetik materyal kaybı veya edinimi olmaksızın meydana gelmektedir. Dolayısıyla bu tür anormallikler genellikle zararlı değildir. Dengeli anormallik taşıyıcıları, genellikle dengesiz bir kromozomu olan çocuk sahibi olma riski altındadır. Dengesiz kromozomal anormallikler ise dengesiz miktarda genetik materyal içerir ve genellikle ciddi klinik etkilere sahiptir.

3.6.1.2.1. Delesyon ve Dublikasyon

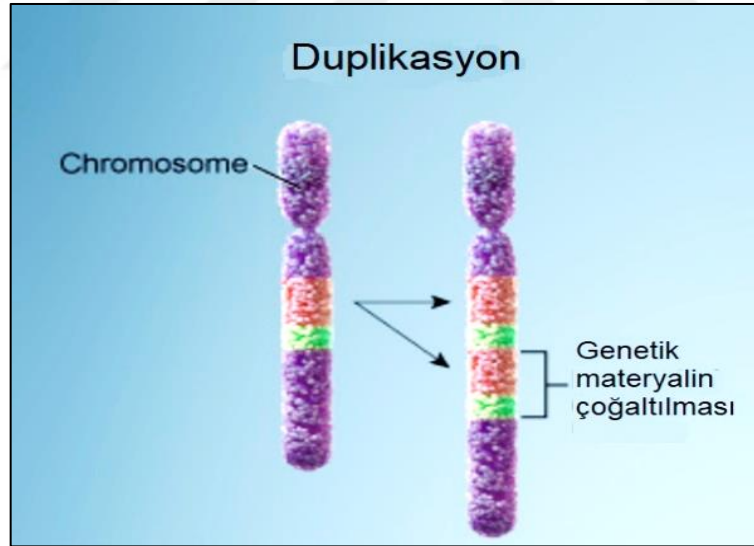
Delesyon, kromozomun bir segmentinin kaybını içerirken, duplikasyon ise kromozomun bir segmentinin çoğaltılmasını temsil eder (Resim 8, 9). Böylece genin dozunda bir azalma veya artış oluşmaktadır. Genel olarak duplikasyon, delesyondan daha az zararlıdır. Çok büyük delesyonlar genellikle yaşam ile bağdaşmamaktadır. Yaklaşık 5 Mb boyutundan daha büyük delesyon veya dublikasyon, G-bantlı kromozom analizi kullanılarak mikroskop altında görülebilirken, 5 MB' ten daha az olanlar moleküler sitogenetik teknolojiler ile tanımlanmaktadır.



Resim 8. Delesyon

(<https://img.tineye.com/result/040c421be99cd99d8c5b0700683661f984e879f54f0a1fecae3c9e5975ba4314?size=160,>

Erişim tarihi: 1 Haziran 2021).



Resim 9. Duplikasyon

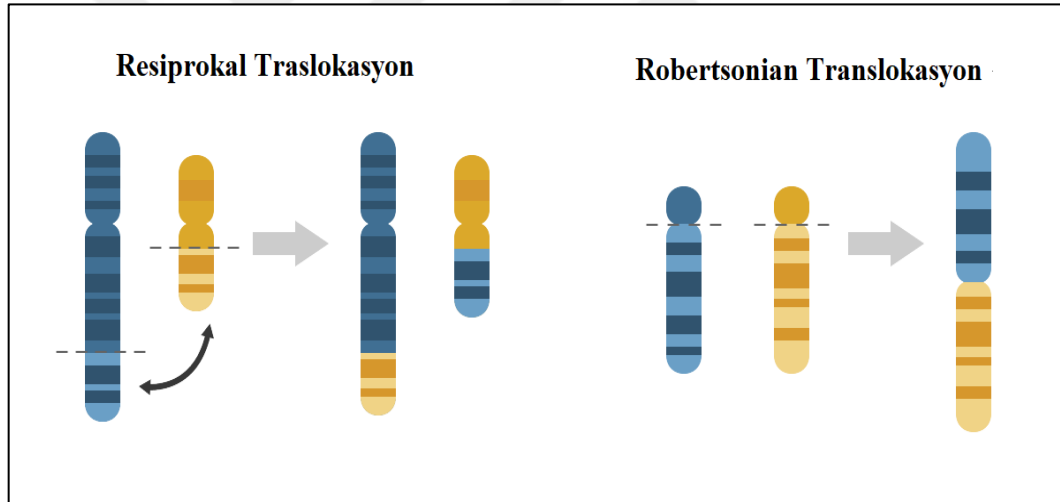
([https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQ-](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQ-DRXGCPUdlvKG6UpytT19T0tkp56E7QOiNWwzX8aAIYt8f0VLw0RLU1_b4WucgJkE7fY&usqp=CAU,)

[DRXGCPUdlvKG6UpytT19T0tkp56E7QOiNWwzX8aAIYt8f0VLw0RLU1_b4WucgJkE7fY&usqp=CAU,](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQ-DRXGCPUdlvKG6UpytT19T0tkp56E7QOiNWwzX8aAIYt8f0VLw0RLU1_b4WucgJkE7fY&usqp=CAU,)

Erişimtarihi: 1 Haziran 2021).

3.6.1.2.2. Translokasyon

Translokasyonlar, kromozomlar arasındaki genetik materyal değişimi olarak ifade edilmektedir. Resiprokal ve Robertsonian olmak üzere iki ana translokasyon türü vardır (Resim 10). Resiprokal translokasyonda, iki farklı kromozomda segmentler yer değiştirilmekte iken Robertsonian translokasyonları sentromerdeki iki akrosentrik kromozomun (kromozomlar 13, 14, 15, 21 veya 22) füzyonundan kaynaklanmaktadır. Dengeli bir translokasyon taşıyıcısının genellikle herhangi bir klinik belirti veya semptomu yoktur. Ancak dengesiz kromozomları olan embriyolara sahip olma riskleri mevcuttur. Dengeli bir translokasyon taşıyıcısı; dengesiz gamet üretimi, düşük veya konjenital anomalileri olan canlı çocuğun doğumu gibi risklere yol açmaktadır.



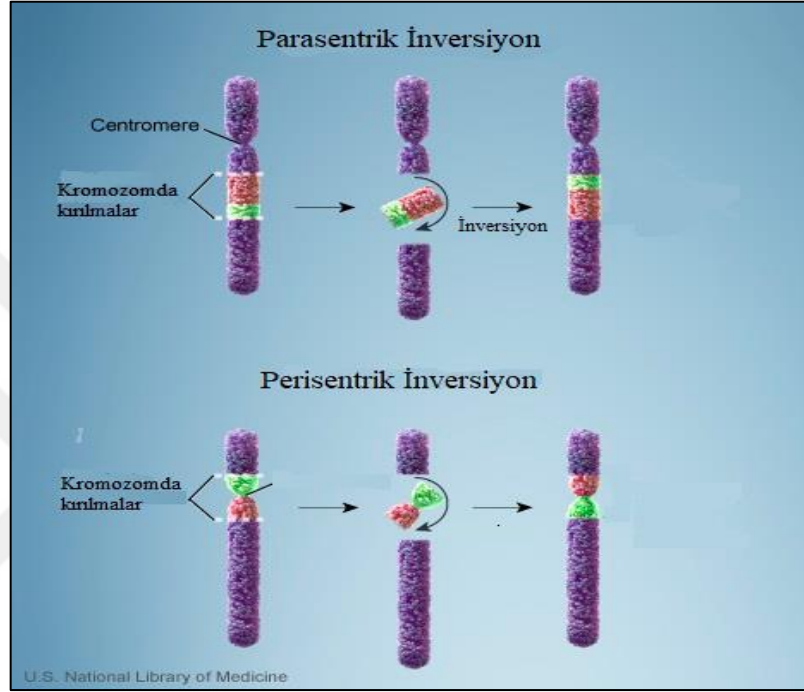
Resim 10. Translokasyon türleri

(https://www.yourgenome.org/sites/default/files/illustrations/diagram/chromosome_abnormalities_translocation_your_genome.png, Erişim tarihi: 1 Haziran 2021).

3.6.1.2.3. İnversiyon

Aynı kromozom içinde iki kırığın oluşması ve kırılmalar arasındaki genetik materyalin tersine çevrilmesi ile meydana gelmektedir (Resim 11). Perisentrik inversiyon ve parasentrik inversiyon olmak üzere iki tür vardır. Sentromere içeren inversiyonlar perisentrik, sentromer içermeyenler ise parasentrik olarak adlandırılır. İnversiyonlar genellikle genetik materyalin eklenmesine veya kaybına yol açmadığından nötral

değişiklikler olarak görülmektedir. Bazı durumlarda kromozom kopmalarından biri temel fonksiyonel genin içinde bulunabilir ve daha sonra bu kırılma noktası, inversiyona bağlı ölümcül bir gen mutasyonu olarak görev yapabilir.

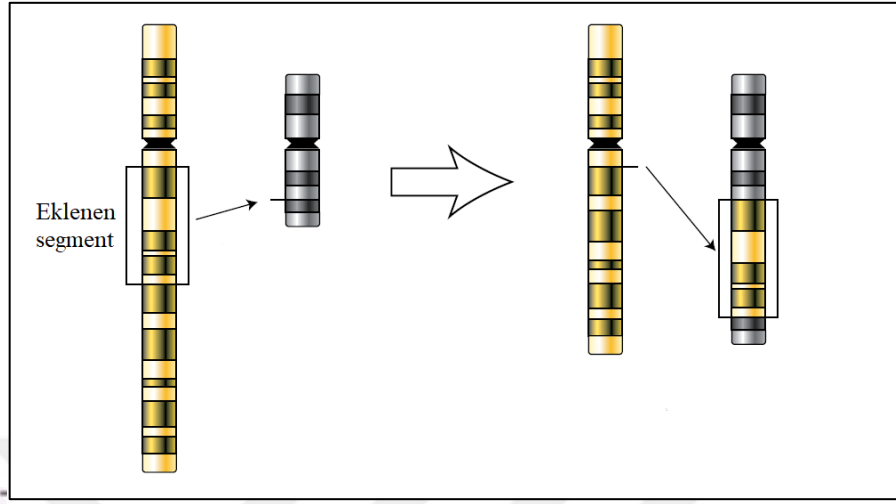


Resim 11. İnversiyon türleri ([https://encrypted-](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRI9vQ_wwgucu14B7N3QepBOKBi78qYAAuO4Z4jojRL_b440bW6mOYDwf96dQG4Jsb6-I&usqp=CAU)

[tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRI9vQ_wwgucu14B7N3QepBOKBi78qYAAuO4Z4jojRL_b440bW6mOY](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRI9vQ_wwgucu14B7N3QepBOKBi78qYAAuO4Z4jojRL_b440bW6mOYDwf96dQG4Jsb6-I&usqp=CAU)
[Dwf96dQG4Jsb6-I&usqp=CAU](https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRI9vQ_wwgucu14B7N3QepBOKBi78qYAAuO4Z4jojRL_b440bW6mOYDwf96dQG4Jsb6-I&usqp=CAU), Erişim tarihi: 1 Haziran 2021).

3.6.1.2.4. İnsersiyon

İnsersiyon, kromozomun bir segmenti başka bir kromozoma yerleştirilmesiyle meydana gelmektedir (Resim 12). Bu tür anormallikler kromozomda üç kırılma noktası gerektirdiğinden nispeten nadirdir.



Resim 12. İnseriyon

(<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/0/06/Insertion-genetics.png/450px-Insertion-genetics.png>,

Erişim tarihi: 1 Haziran 2021).

3.6.1.2.5. Marker kromozom

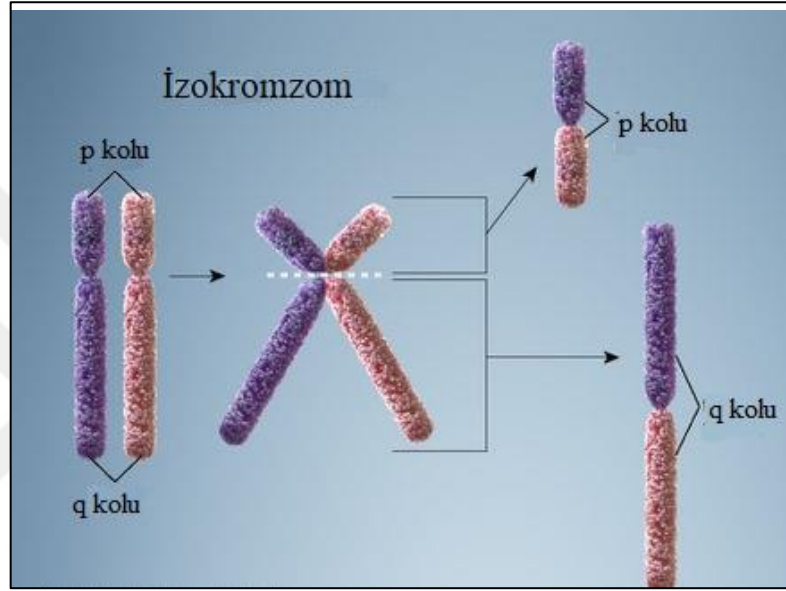
ISCN 2013 tarafından (mar) olarak kısaltılan, konvansiyonel bantlama sitogenetiği ile tanımlanan, yapısal olarak anormal bir kromozomdur (41). Ek bir kromozom olarak kabul edilir ve genellikle aynı metafaz yayılımının 20. kromozomuna eşit veya daha küçük boyuttadırlar (42). 7 milyarlık bir popülasyonda yaklaşık 3 milyon insan Marker kromozom taşıyıcısıdır ve herhangi bir insan kromozomundan (22 somatik kromozom çifti ve 2 cinsiyet kromozomu) kaynaklanabilmektedir (43).

3.6.1.2.6. Halka kromozom

Kromozom iki kopmaya maruz kalarak, iki kırık uç bir halka yapısında yeniden kaynaşarak halka kromozomu oluşturmaktadır. İnsan embriyolarında halka kromozom görülme sıklığı yaklaşık 1:50,000' dir. Halka kromozom taşıyıcıları, sağlıklı fenotipten fiziksel ve zihinsel gelişimdeki ciddi patolojilere kadar değişen derecelerde semptomlara sahip olabilmektedir (44).

3.6.1.2.7. İzokromozom

Bir izokromozom, kısa bir kolun veya uzun kolun iki kopyasından oluşan ayna görüntüsünde anormal bir kromozomdur (Resim 13) ve genellikle X ve akrosantrik kromozomlarda görülür (13, 14, 15, 21 ve 22) (45).



Resim 13. İzokromozom

(<https://encrypted-tbn0.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcRW7FRN-R5v7ko6Mo3oQ44-glW4qN9tpdFPPawju6pqSAf50usii8oR2XelsWSol76yoqs&usqp=CAU>, Erişim tarihi: 1 Haziran 2021).

3.6.1.3. Mozaisizm

Çoğu kromozom anormalliği, yumurta veya spermde bir hata olarak ortaya çıkar iken anormallik vücudun her hücresinde mevcuttur. Ancak bazı anormallikler gebelikten sonra meydana gelebilir. Aynı zigottan kaynaklanan bir organizmada, kromozomal olarak iki veya daha fazla farklı doku veya hücrenin varlığı olarak tanımlanan mozaikliğe yol açmaktadır. Buna karşılık, farklı zigotlardan türetilen farklı hücre hatları varsa, bu terim kimerizm olarak adlandırılmaktadır (46).

3.6.2. Kromozom anomalilerinin sıklığı

İnsanlarda kromozom anomalilerinin sıklığı, çalışılan popülasyona bağlı olarak değişmektedir. Kromozom anormallikleri, tüm spermilerin en az %10' unda ve olgun oositlerin %25' inde mevcuttur (47). Embriyoların %50' sinden fazlası anormal kromozomlardır ve döllenmeden sonraki ilk birkaç gün veya haftadan sonra düşükle sonuçlanmaktadır. Bilinen tüm gebeliklerin %15-20' si spontan düşükle sonuçlanmaktadır (48,49). Tüm spontan düşüklerin yaklaşık %50' si anöploidiye bağlıdır ve morfolojik olarak normal embriyolarda kromozomal anormalliklerin insidansı yaklaşık olarak %20' dir (50). Gebelik yaşı ilerledikçe, kromozom anormalliklerin sıklığı hızla düşmektedir. 3000 amniyosentez üzerinde yapılan bir çalışmada, kromozom anormalliği sıklığı %0,94 oranında saptanmıştır (51). Canlı doğan bebeklerde görülme sıklığı %0,5-1 iken, ölü doğan bebeklerde çok daha yüksektir (%5)(50).

3.7. Tekrarlayan Gebelik Kaybı (TGK)

Gebelik Kaybı, genel popülasyondaki tüm klinik olarak tanınan gebeliklerin yaklaşık %15-25' ini etkileyen gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur (1). Tekrarlayan gebelik kaybı (TGK), fetusun ekstra-uterus sağkalım yeteneğine sahip olmadan önce bir gebeliğin spontan ve plansız kaybı olarak tanımlanabilmektedir. Gebelik kaybı, 10. gebelik haftasından önce meydana geldiğinde embriyonik kayıp (veya erken gebelik kaybı) ve 10 gebelik haftasından sonra meydana geldiğinde fetüs kaybı (veya fetal gebelik kaybı) olarak sınıflandırılabilir, çünkü her biri ile ilişkili faktörler farklı olabilmektedir (52,53). İlk trimester gebelik kaybı, gebeliğin ilk 12 haftasında ortaya çıkan bir düşük olarak tanımlanmaktadır. Ayrıca, gebelik kaybının %80' i ilk trimesterde görülmektedir (54). İkinci trimester gebelik kaybı, 12-24. gebelik haftası arasında gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır. Ancak, yaygın değildir, çünkü düşük riski gebeliğin 12. Haftasından itibaren azalmaktadır (55).

TGK sıklığı, kullanılan tanım ve kriterlerin yanı sıra popülasyonların özelliklerindeki farklılıklar nedeniyle raporlar arasında büyük farklılıklar göstermektedir. TGK olan çiftler üreme öykülerine göre alt gruplara ayrılabilir: Primer TGK, daha önce

canlı bebekleri olmayan bir kadında birden fazla kaybı ifade ederken, sekonder TKG, 20. haftasını aşan bir gebeliği olan bir kadında çoklu kayıpları ifade eder. Tersiyer TKG, normal gebelikler arasındaki çoklu gebelik kayıplarını ifade etmektedir (52,53).

TKG' nın tanımı uzun süredir tartışılmaktadır ve tanımları uluslararası toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Avrupa İnsan Üreme ve Embriyoloji Derneği (ESHRE) (52,56) ve Kadın Doğum ve Jinekoloji Kraliyet Koleji' ne (RCOG) göre (57), TKG, üç ardışık gebelik kaybını ifade etmektedir. Bu tanıma göre, 20. haftadan önce üç ardışık gebeliğin kaybedilmesi durumunda, TKG sıklığı 300 kadında bir olacaktır (2). Ancak, Amerikan Üreme Tıbbi Derneği' ne (ASRM) göre, iki veya daha fazla klinik gebelik kaybı olarak tanımlanmaktadır, ama ardışık olmak zorunda değildir (1). Bu tanıma göre TKG sıklığı 100 kadında birdir (2).

3.8. TKG' nın Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

TKG' nın nedeni çiftlerin yaklaşık %50-70' inde tanımlanamamaktadır (58). TKG' na odaklanan çalışmalar genetik, yaş, antifosfolipid sendromu, uterus anomalileri, trombofililer, hormonal veya metabolik bozukluklar, enfeksiyon, otoimmünite, sperm kalitesi ve yaşam tarzı sorunu ile ilgili faktörleri incelemiştir (1).

3.8.1. Risk faktörleri

Birçok çalışma, maternal yaşının artmasıyla birlikte fetal ölüm riskinin, özellikle de TKG riskinin arttığını kanıtlamıştır (59). Önceki gebeliklerin sonuçları, gebelik kaybı riskinde bir başka belirleyici faktördür. Daha önce hiç kayıp yaşamamış genç kadınlar için, klinik olarak düşük oranı %5' e kadar düşerken, başarısız gebelik öyküsü olan kadınların düşük riski daha yüksektir (%24) (60).

3.8.2. Etiyoloji

3.8.2.1. Anatomik faktörler

Anatomik anormallikler, RPL vakalarının %10 ila %15' ini oluşturur ve genellikle anormal plasentasyona yol açan endometriyumun vaskülatürünü keserek düşüklere neden olduğu düşünülmektedir. Konjenital uterin anomalileri, intrauterin

adezyonları ve uterin fibroidleri veya polipleri içermektedir. TKG ile yakından ilişkili olan uterin septum, konjenital uterin anomalisidir ve etkilenen hastalar arasında %76 oranında TKG riski vardır (61). Ancak unicornuate, didelphic ve bicornuate uteri dahil olmak üzere müllerian anomalileri, TKG riskinde daha küçük artışlarla ilişkilendirilmiştir (61).

3.8.2.2. Endokrin faktörler

TKG' nin yaklaşık %17 ila %20' sinde, luteal faz defekti (LPD), polikistik over sendromu (PCOS), diabetes mellitus, tiroid hastalığı ve hiperprolaktinemi gibi endokrinolojik bozukluklar görülebilmektedir (62,63). Glikozile hemoglobin A1c düzeyleri (HbA1c) (kontROLSÜZ diabetes mellitusun bir göstergesi) yüksek olan kadınlarda düşük oranı artmıştır (64,65). Rai ve arkadaşları, tekrarlayan düşükleri olan kadınlarda polikistik over sendromu (PCOS) prevalansının %40,7 kadar yüksek olduğunu bildirmiştir (66). Luteal faz eksikliği tek gebelik kayıplarına neden olmuştur ve çeşitli raporlara göre TKG' nin %20-40' ını oluşturabilir (67,68).

3.8.2.3. İmmünolojik faktörler

Tekrarlayan gebelik kaybının önemli bir kısmı immün etiyolojilerle ilişkilidir (69). Normal gebelik, gebelik olmayan durumla karşılaştırıldığında düşük sırasında bozulabilen inflamatuvar bir reaksiyon görülebilir (70). Tekrarlayan gebelik kayıpları olan kadınlardan plasentanın immünopatolojik değerlendirmesi genellikle implantasyon bölgesinde inflamatuvar hücre infiltrasyonu ile beraber desidual ve / veya perivillous plasental membranda fibrin birikiminin arttığını göstermektedir (71). Ek olarak, bu kadınlardan plasentanın desidual damarlarının %33,9' unda tromboembolizm fark edilmiştir (71). Bu ve diğer bulgular inflamasyon ve pıhtılaşmanın tekrarlayan gebelik kaybında rol oynadığını göstermektedir.

3.8.2.4. Genetik faktörleri

Ebeveyn (baba ve anne) genetik materyalindeki değişikliklerden kaynaklanan tekrarlayan düşüklerin karyotip anormallikleri arasında resesif ve dominant hastalık taşıyıcı durumu ile folatların pıhtılaşmasından ve metabolizmasından sorumlu genlerdeki mutasyonlar yer almaktadır (72).

Erken gebelik kaybı vakalarının çoğu (%50-%60), ebeveyn kaynaklı iken, normal kromozomlu ebeveynlerde gözlemlenen durum ise embriyoda de novo ortaya çıkan kromozomal anormalliklerin sonucudur (73,74). Gebe kadınlarda döllenmiş yumurtaların yaklaşık %2 ila %5' i kromozomal anormallikler içerir iken bu sayı fetüslerde %1' den daha azına düşmektedir (75,76).

3.8.2.4.1. Mendelian ve poligenik faktörler

Temel hücrel ve üreme süreçlerinde yer alan tek gen veya poligenik faktörler nadiren saptanır, ancak tekrarlayan gebelik kayıplarına neden olabilmektedir. Spesifik paternal allelinin %90 inaktivasyonu olarak tanımlanan Eğik X-inaktivasyonu, TKG olan kadınlarda da daha sık bulunmuştur (77).

3.8.2.4.2. TKG' nda anöploidi

Embriyonik anöploidi, erken gebelik kaybının (<10 hafta) en yaygın nedenidir. Aslında, kromozomal anormal embriyoların %90' nına yakın doğal seçilimin mekanizmasıdır ve kendiliğinden düşükle sonuçlanmaktadır. En sık görülen anormallikler, trizomi, poliploidi ve Monozomi X gibi sayısal kromozom hatalarıdır. Anöploidi riski maternal yaşı ile belirgin şekilde artmaktadır (73). Trizomi, kromozom anomalilerinin neden olduğu tüm gebelik kayıplarının %52' sini temsil etmektedir. Kromozomal anormalliklere bağlı kayıpların yaklaşık %16' sı trizomi 16' dan kaynaklanır iken yaklaşık 9' unu trizomi 13, 18 ve 21 oluşturur ve canlı doğumların %0,1' inde bulunan trizomi 21 en yaygın olanıdır (78).

Kromozomal anormal olan TKG' nin %30' unu triploidi ve tetraploidi oluşturmaktadır. Triploid fetüsler genellikle dispermik döllenmeden kaynaklanan 69, XXY veya 69, XXX' tir. İnsidansı 7/10.000 olan Monozomi X, tüm gebelik kayıpların %15 ila %20' sini oluşturan gebelik kayıpları arasında en yaygın kromozomal anormalliktir. Bu kayıpların %98' i ilk trimesterdedir (79). Çoğu vakada de novo hataları olduğu için, sonraki gebelikte anöploidi embriyoların ortaya çıkma riski düşüktür ve gebelik kayıpların sayısı ne kadar yüksek olursa, kromozomal anormalliklerle ilişkili olma

olasılığı o kadar az olmaktadır (80). Bu nedenle, TKG olan kadınlarda, sporadik gebelik kaybı olanlara göre embriyo kromozom anomalilerinin sıklığı daha düşüktür (81).

3.8.2.4.3. TKG’ nda yapısal kromozomal anormallikler

TKG’ de en yaygın olarak görülen kromozom anomalisi taşıyıcılarda klinik semptomlara neden olmayan ancak muhtemelen anormal miktarlarda genetik eş içeren anormal üreme hücrelerinin üretimini tetikleyen, dengeli kromozom anormallikleridir. Tekrarlayan düşükleri olan çiftler arasında, eşlerin en az birinde, vakaların yaklaşık %3 ila %5’ inde dengeli translokasyonlar doğrulanmıştır (82).

TKG olan çiftlerin sitogenetik taramasında, her iki ebeveynde translokasyon prevalansının %3 ila %5 arasında olduğu ve kadınlarda eşlerine göre etkisinin iki kat daha görüldüğü bilinmektedir (83). TKG’ da resiprokal translokasyon oranı ~%60 iken Robertsonian translokasyon oranı ~%40 olarak görülmektedir (84,85). Parasentrik ve perisentrik inversiyonlar çok daha nadirdir, ancak aynı zamanda artmış TKG riski ile ilişkilidir (84,85). Tüm dengeli translokasyonlar, periferik karyotip ile tespit edilebilmektedir. Dengeli translokasyon taşıyan ebeveynler genellikle asemptomatiktir. Gebelik meteryalinde (POC) karyotipi tamamen normal olabilirken, dengeli veya dengesiz bir translokasyona da sahip olabilmektedir. Dengesiz translokasyonları olan gebelikler genellikle doğal bir seleksiyon mekanizması olarak görülen düşükle sonuçlanırken ölü doğum ya da büyük konjenital defektleri olan canlı doğumlar ile de sonuçlanabilir (73,85). Her olasılığın yüzdesini tahmin etmek zordur çünkü düşük materyali üzerindeki karyotip analizi rutin olarak istenmemekle beraber yapılan çalışmalar, düşük materyalinin yaklaşık %25-39’ unun dengesiz translokasyonlara sahip olduğunu göstermektedir (72,86). Ayrıca embriyo biyopsilerinden elde edilen veriler olguların ~%25’ inin normal karyotiplere sahip olduğunu bildirmektedir ve bu da embriyolarda yüksek düzeyde kromozomal anormallikleri doğrulamaktadır (87). Dengeli translokasyonları olan çoğu çift gebelik kaybı riskinin artmasına rağmen, genellikle sağlıklı canlı doğumlarla sonuçlanmaktadır (72).

3.8.2.4.4. TGK öyküsü olan ailelerde eşlerde görülen sitogenetik anormallikler

Bir partnerdeki kromozomal anormalliğin, genel popülasyondan on kat daha yüksek olan TGK çiftlerinin %3-%6' sını etkilediği tahmin edilmektedir (88). Bazı çalışmalarda, TGK olan çiftler arasında kromozomal anormalliklerin sıklığının %2 ila %8 arasında değiştiği bildirilmiştir (89–91). En sık görülen sitogenetik anormallikler, taşıyıcının fenotipi üzerinde herhangi bir etkisi olmayan dengeli translokasyonlar ve inversiyonlar içerir iken fetusun dengesiz kromozomlara sahip olma riski %50' dir (92). Mayoz bölünme sırasında, anormal kromozom kurulumu, genetik olarak dengesiz gametlere yatkınlık oluşturur ve gebelik kaybı, intrauterin fetal ölüm veya malformasyonlara ile sonuçlanır (93). Kromozomlar üzerindeki heterokromatin bölgesi, proteinleri kodlamayan tekrarlayan DNA dizilerinden oluşur ve bu nedenle normal varyasyonlar olarak kabul edilmektedir (94). Bununla birlikte, bazı çalışmalar, infertilite dahil olmak üzere çeşitli klinik durumlarda hücresel rollerini önermektedir (95). Kromozomal anomalilerin yanı sıra, TGK vakalarında kromozomlarda heteromorfizm de görülebilmektedir. 1, 9 ve 16. kromozomların polimorfik heterokromatin varyantları infertilite ile ilişkilidir. Ek olarak, heterokromatin bölgeleri genellikle akrosentrik kromozomların kısa kollarında ve Y kromozomunun bölgelerinde görülmektedir (96–98). Fischer ve ark (2010), PGD' nin (prenatal genetik tanı) TGK öyküsü olan hamile taşıyıcı çiftlerin yararına olacağını ve başarılı gebelik oranını artıracığını önermiştir (99). Yapısal anormallik olasılığını dışlamak için ikiden fazla gebelik kaybı olan çiftlerin sitogenetik analizini yapmak ve çiftlere genetik danışmanlık hizmeti gereklidir.

4. MATERİYAL VE METOD

Bu araştırmada, 2007- 2019 yılları arasında iki ya da daha fazla gebelik kaybı öyküsü olan toplam 1390 çiftin kromozom analizi yapılmıştır. Bu çiftler TKG ön tanısıyla Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Laboratuvarı' na sitogenetik analiz için gönderilen bireylerdir. Tek gebelik kaybı öyküsü olan çiftler araştırma kapsamına alınmamıştır.

4.1. Materyal

4.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler ve deney ekipmanları

- A. Besi Medyum (F10 (HAM) (Biological Industries 752348) (With LGlutamine)
- B. Fetal Bovine Serum (Gibco 41G957P)
- C. PHA-M (Phytohemagglutinin M)
- D. Colcemid solüsyonu (Biological Industries 816646)
- E. Acetic Acid Glacial (Glacial) (Riedel-de Haen)
- F. Methanol (Riedel-de Haen)
- G. Xylol (Merck)
- H. Giemsa Stain (Sigma)
- I. Heparin (Mustafa Nevzat)
- J. Ethyl Alkol (Sigma)
- K. Penicillin /Streptomisin Solüsyonu (Biological Industries 722867)
- L. Etanol (Riedel-de Haen)
- M. İzotonik (Eczacıbaşı)
- N. Trypsin -EDTA Solüsyonu C (Biological Industries 814619)
- O. Sodium Phosphate (Na_2HPO_4)
- P. Potassium Phosphate (KH_2PO_4)
- Q. L-Glutamin Solüsyonu (Biological Industries 746245)
- R. KCL (Potassium chloride)
- S. Steril Distile Su

4.1.2. Kullanılan solüsyonlar

1. Colchicine Solüsyonu: 40 mg colchicine+100 ml triple distile su.
2. Hypotonic Solüyonu: 0,075 M KCL (1000 ml distile Su+5,6 gr KCL).
3. Tespit Solüsyonu (Fixative): 3 kısım metanol+1 kısım asetik asit glacial.
4. Penicillin Solüsyonu:1,000,000 U Penicilline–G Potassium+10 ml steril distile su.
5. Streptomisin Solüsyonu:1 gr Streptomisin sülfate+10 ml sterl triple distile su.
6. Phytohemagglutinin Solüsyonu: 5mg Pytohemagglutinine M.Bacto(Difco)+5ml steril distile su.
7. Serum Solüsyonu: TC.Fetal Calf Serum dessicated +30 ml sterile distile su.
8. 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 ayarlanmıştır.
9. Boya solüsyonları:

Bant boyası GTG: 95 ml Söransan tamponu + 5 ml Giemsa Lösung.
10. Tripsin solüsyonu: 50-100 mg Trypsin + 100 ml izotonik serum fizyolojik (37 derece).

4.1.3. Kültür ortamı

Periferal kan kültürüne uygun solüsyonlar aşağıdaki gibidir.

1. Besi Ortamı (F10 (HAM))
2. Fetal Calf serumu
3. PHA (phytohemagglutinin)
4. Penicillin solüsyonu
5. Streptomisin solüsyonu

4.1.4. Diğer malzemeler

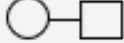
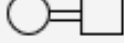
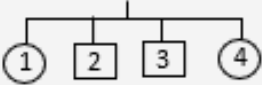
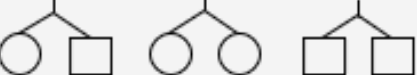
1. Santrifüj
2. Etüv

3. Kuru Hava Sterilizasyonu
4. Mikrofotografi Cihazı
5. Elektronik hassas terazi
6. Mikroskop (Olympus)
7. Enjektörler ve pipetler
8. Konik santrifüj tüpler 15 ml
9. Slaytlar
10. pH ölçeđi
11. Plastik Eldiven
12. Laboratuvar saati
13. Buzdolabı

4.2. **Metod**

4.2.1. **Pedigri metod**

Pedigri, birkaç nesilde kalıtsal bir özelliği veya hastalığı taşıyan aile üyelerini gösteren aile ağacının genetik olarak sembollerle temsil edilmesidir. Aile üyeleri arasındaki genetik yatkınlığı ve hangi bireylerin söz konusu özelliği ifade ettiğini veya sessizce taşıdığını gösterir (Şekil 1).

				
Normal Dişi	Normal Erkek	Bilinmeyen cinsiyet	Etkilenen erkek birey	Etkilenen dişi birey
				
Ebeveynler (Akrabalık yok)		Ebeveynler (Akrabalık var)		Taşıyıcı erkek
				
Doğum sırasına göre çocuklar				Taşıyıcı dişi
				
Çift yumurta ikizi çocuklar (Yalancı ikizler)				
				
Tek yumurta ikizi çocuklar (Özdeş ikizler)				

Şekil 2. Pedigri sembolleri

(https://www.google.com.tr/url?sa=i&url=http%3A%2F%2Fwww.biyolojiportali.com%2Fkonu-anlatimi%2F6%2F21%2FSoy-Agaci-ve-Uygulama-Ornekleri&psig=AOvVaw0eCtXI6YHq0l69aEL0_Ndm&ust=1623047282246000&source=images&cd=vfe&ved=0CAIQjRxqFwoTCLCo7LewgvECFQAAAAAdAAAAABAU, Erişim tarihi: 5

Haziran 2021).

4.2.1. Periferik kan kültürü yöntemi

Periferik kan lenfosit kültürü, kromozom analizi için rutin olarak kullanılan yöntemlerden biridir. Periferik Kan Lenfosit kültürü için kanın T-lenfosit elementleri kullanıldı.

1. Hastadan alınan periferik kan, venipunktür yoluyla bir sodyum heparin vacutainer veya mililitre kan başına 25 U koruyucusuz sodyum heparin içeren bir şırıngaya alındı.
2. 0,25 ml tam kan, 5 ml tam Besi ortamı ve 0,05 ml PHA solüsyon steril olan 15 ml santrifüj tüpüne ilave edildi.
3. 45 ° eğimli tüplerle 37° C' de 72 saat inkübatörde inkübe edildi.

4. 70,45 saat sonra, tüplere iki damla (0,1 ml) Colcemid ilave edilip 45 dk inkübe edildi.
5. 45 dakika sonra oda sıcaklığında 10 dakika (1400 rpm) santrifüj yapıldı.
6. Süpernatantlar atıldıktan sonra 10 ml hipotonik solüsyon eklenip vorteks ile karıştırılır ve 12 dakika inkübatörde bırakıldı.
7. Oda sıcaklığında 10 dakika (1400 rpm) santrifüjlendi.
1. Süpernatant atılıp, 5 ml fiksatif eklendi ve vorteks ile yavaşça karıştırıldı. Oda sıcaklığında 10 dakika (1400 rpm) santrifüj edildi.
2. Fiksatif ile yıkama işlemi iki kez daha tekrarlandı. Buzdolabında gece boyunca 4 ° C' de bırakıldı
3. Son santrifüjden sonra tüplerde yaklaşık 0,5 cc süpernatant bırakıldı ve süpernatandaki pelet pastör pipeti ile iyice pipetaj yapıp, slaytların üzerine yaklaşık 30 cm yükseklikten 2-3 damla damlatılarak yayıldı.
4. Yaşlanma ve kurunması için 37 ° C' de 2-4 gün inkübatörde bırakıldı.

4.2.3. Giemsa boyama

Yaşlanan preparatlar 15-30 saniye arasında tripsin solüsyonunda tutuldu, preparat distile su ile 2 defa yıkayıp %5' lik giemsa solüsyonunda 4 dakika boyandı. İki kez distile suda durulanıp kurutuldu.

4.2.4. Değerlendirme

Preparat numarası yazılmış preparatlar, ışık mikroskobu altında incelendi. İlk olarak, (10X) büyütme objektif ile taranarak iyi nitelikli metafaz plakları seçildi, daha sonra hücreler immersiyon objektifi (100X) ile incelenip aşağıdaki işlemler sırayla yapıldı:

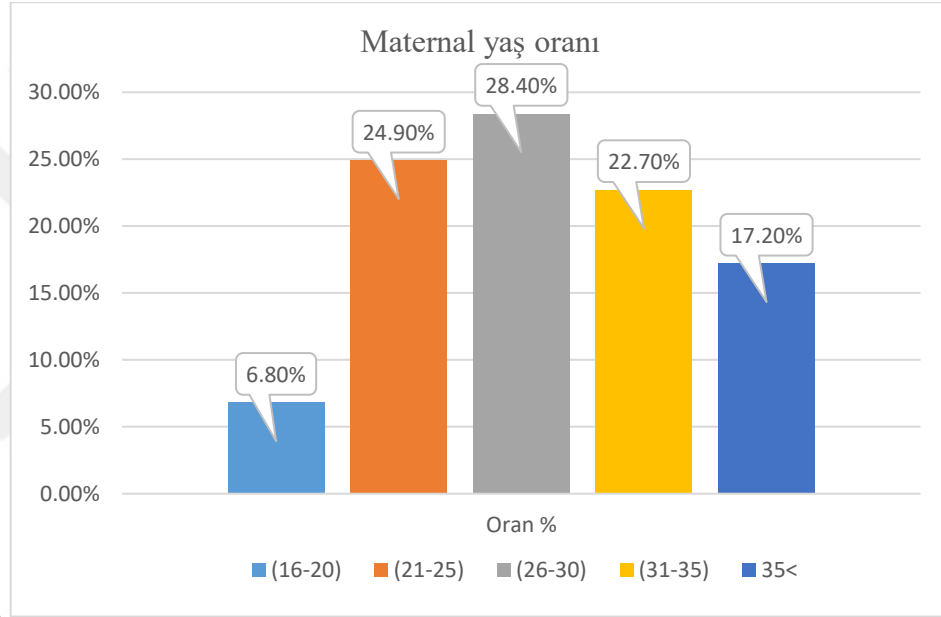
1. Her vaka için 20-30 metafaz plakları alınıp, yapısal veya sayısal düzensizlikler varsa bilgi işlem formundaki özel bölümlere yazıldı.
2. Kromozom analizöründe (Cytovision Ultra), metafaz plakları bir kamera mikroskobu vasıtasıyla bilgisayar ortamına aktarıldı.
3. Metafaz kromozomları tek tek ayrılıp karyotip yapıldı.

4. Karyotip, kromozomların sayısal ve yapısal anormalliğı açısından yeniden değerlendirildi ve anormalliğı içeren kromozom, kromozom terminolojisine göre belirlenip yazıldı.

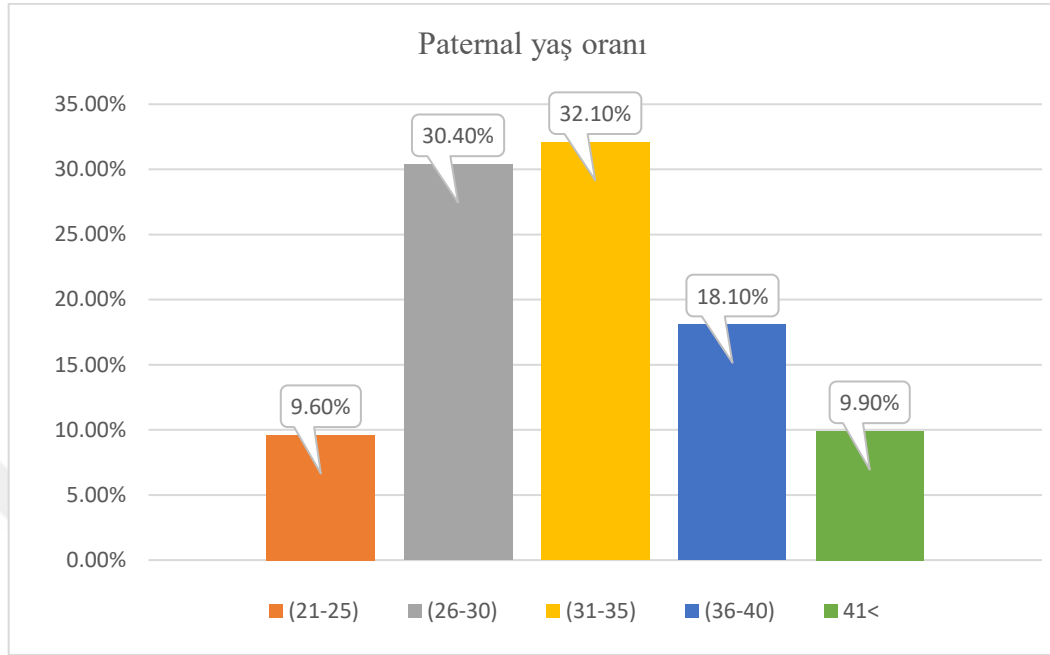


5. BULGULAR

Bu retrospektif çalışma, Ocak 2007-Aralık 2019 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Bölümü' ne gelen iki veya daha fazla TGK öyküsü olan 1390 çifti içermektedir. Bu grupta yer alan vakaların yaşları ile ilgili bilgiler sunulmuştur. (Şekil 3 ve 4).



Şekil 3. TGK olan çiftlerde maternal yaş oranı.



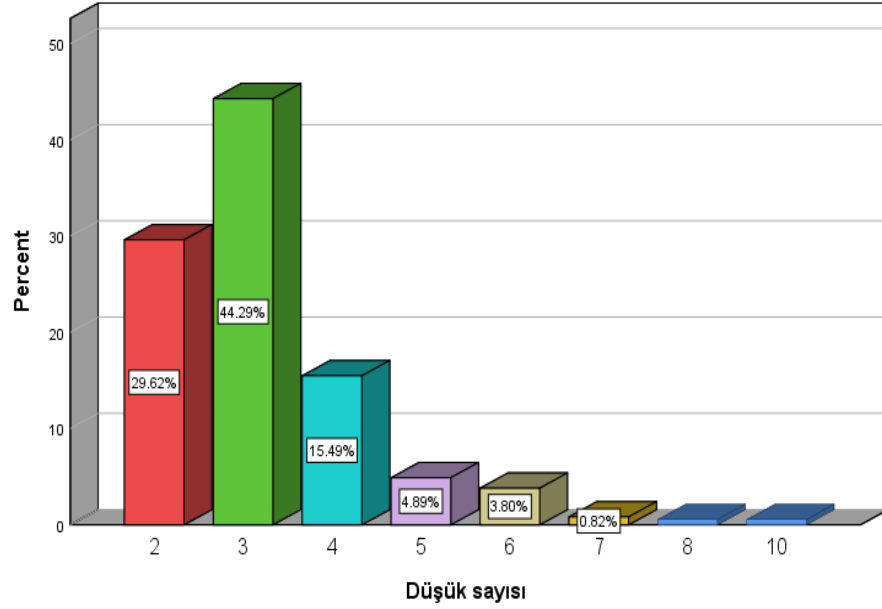
Şekil 4. TGC olan çiftlerde paternal yaş oranı.

TGC olan çiftlerde maternal yaş 16 ile 46 yaş arasında değişmekte olup yaş ortalaması $29,18 \pm 6,1$ olarak saptanmıştır. 16-20 yaş arasındaki vakaların oranı %6,8 olarak bulunmuştur. 21-25 yaş arası vakaların oranı %24,9 iken 26-30 yaş arası vakaların oranı %28,4, 31-35 yaş arasında vakaların oranı ise %22,7 olarak bulunmuştur. 35 yaş ve üzeri 7 vakaların oranı %17,2 olarak saptanmıştır (Şekil 3).

Paternal yaşları ise (Şekil 4), 21 ile 63 yaşları arasında değişmekte olup yaş ortalaması $32,80 \pm 6,3$ olarak bulunmuştur. 21-25 yaşları arasında oranı %9,6 iken 26-30 yaşında oranı %30,4, 31-35 yaş arası %32,1, 36-40 yaş arası oranı %18,1, 41 ve üzeri ise %9,9 olarak saptanmıştır.

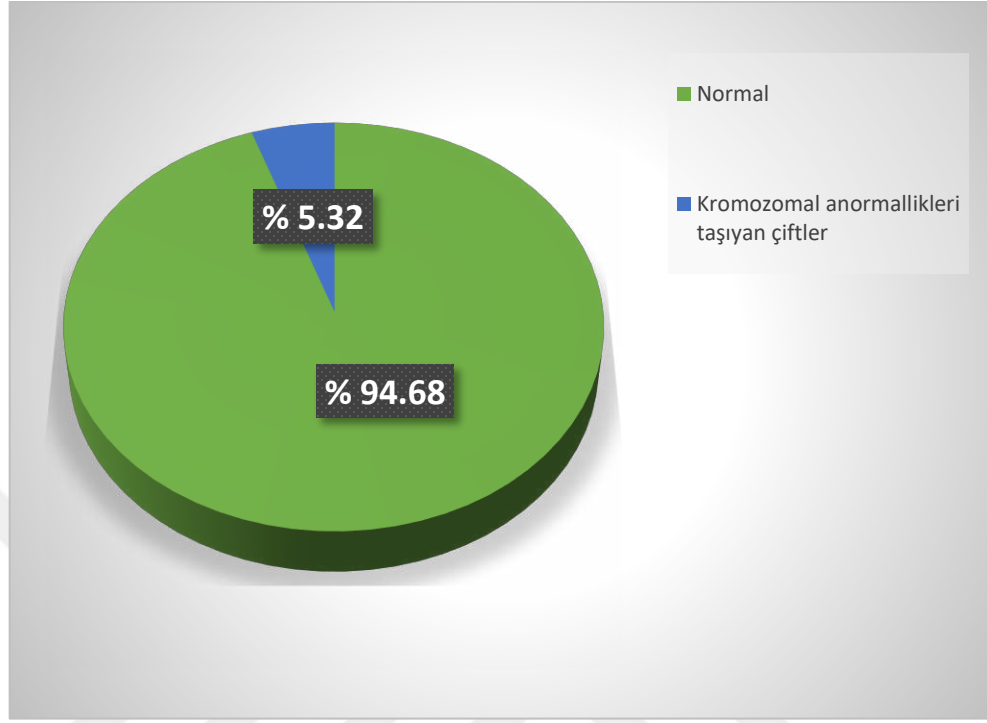
Çalışma grubumuzu oluşturan çiftler düşük sayılarına göre değerlendirilmiş ve düşük sayısı 2 ile 10 arasında değişmekte olup düşük sayısının ortalaması $3,1 \pm 1,2$ olarak belirlenmiştir. Bu çalışma grubu içinde 3 düşük olan çiftler %44,2 (615/1390) ile en yüksek oranda bulunmuştur. Düşük sıklığı oranı da istatistiksel olarak değerlendirilmiş olup, 2 düşük oranı (%29,6) (411/1390), 4 düşük oranı (%15,49) (215/1390), 5 düşük

oranı (%4,9) (68/1390), 6 düşük oranı (%3,8), 7 düşük oranı (%0,8), 8 düşük oranı (%0,5) ve 10 düşük oranı ise (%0,5) olarak saptanmıştır (Şekil 5).



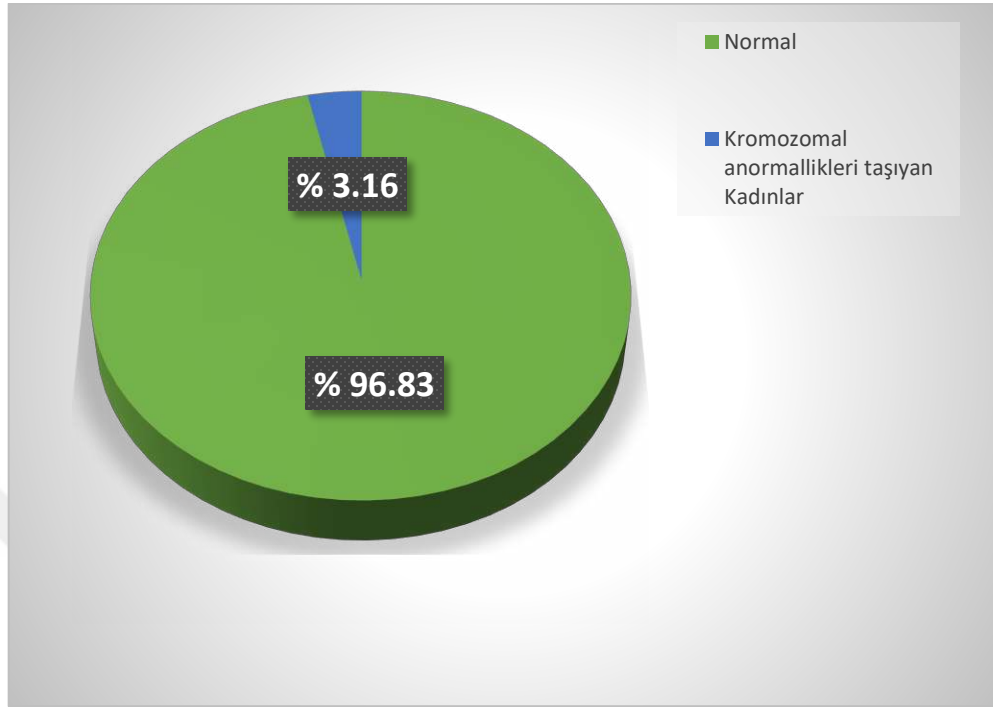
Şekil 5. TGK olan çiftlerde düşük oranı.

Karyotip analizi, 2007-2019 yılları arasında Tıbbi Biyoloji ve Genetik anabilim dalına TGK öyküsü ile gelen 1390 çift arasında 74 çiftte (%5,32) kromozomal anormallikler görülmüştür (Şekil 6).

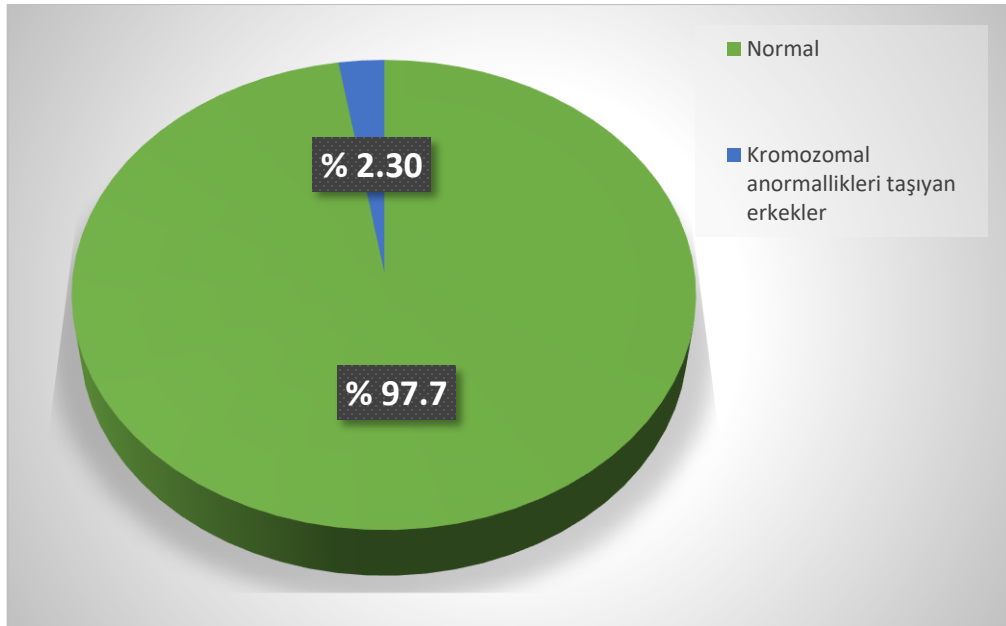


Şekil 6. Kromozomal anormallikleri taşıyan TGK olan çiftlerin oranı.

Kromozomal anormallikleri taşıyıcısı kadınların oranı, TGK olan tüm hastaların yaklaşık %3,16' sını (48/1390) oluştururken, taşıyıcı erkek oranı toplam hastaların yaklaşık %2,30' u (36/1390) olarak bulunmuştur (Şekil 7 ve 8).

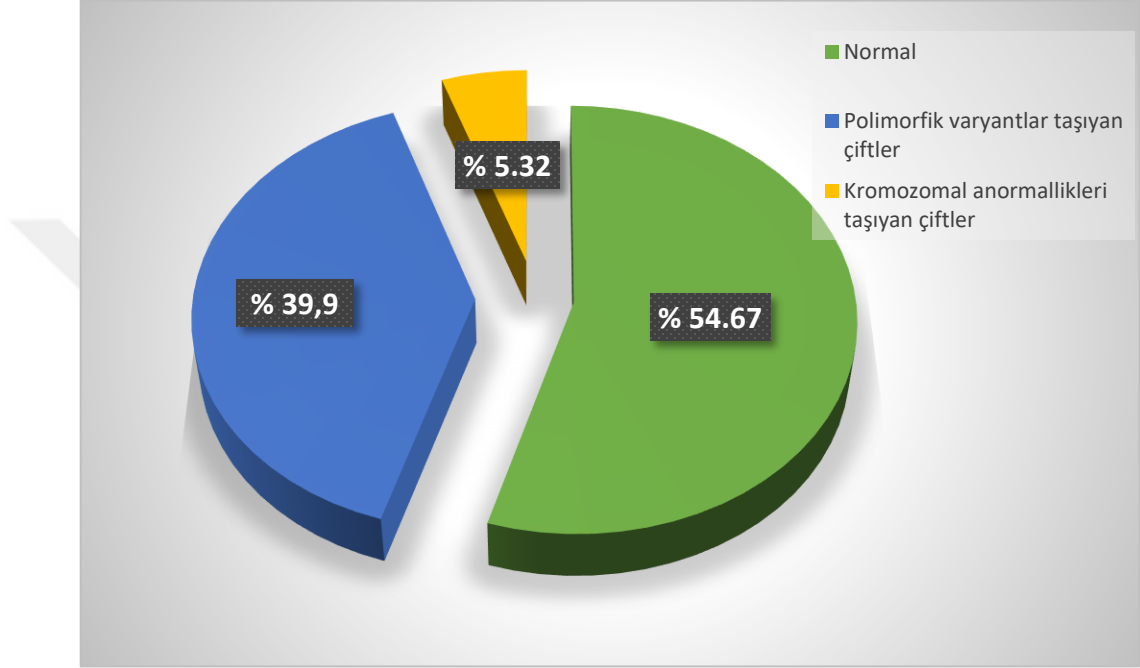


Şekil 7. Kromozomal anormallikleri taşıyan kadınların oranı.



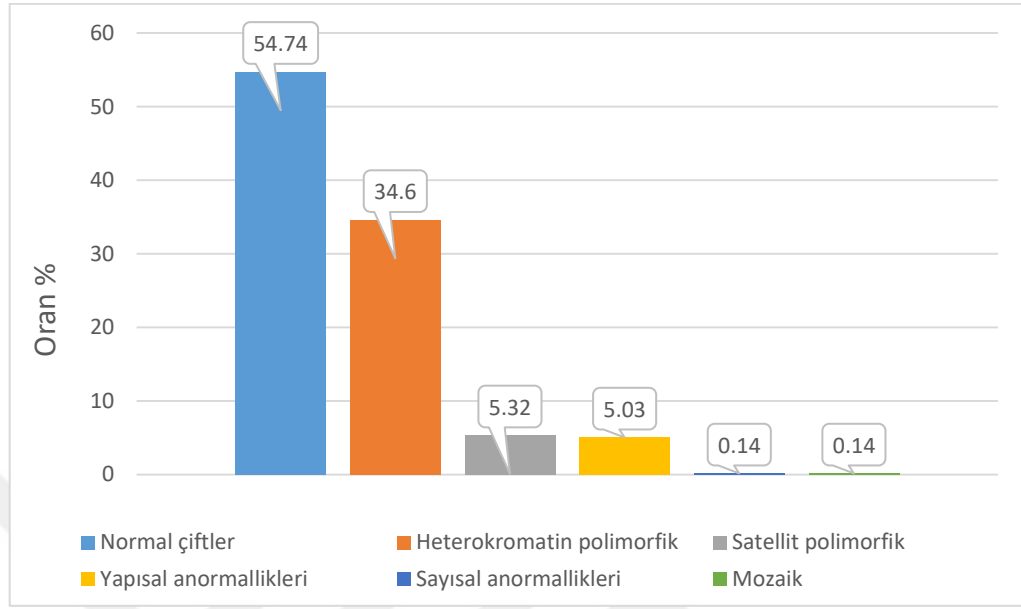
Şekil 8. Kromozomal anormallikleri taşıyan erkeklerin oranı

Polimorfik varyantlar taşıyan çiftlerin %39.92' si (555/1390) tespit edilmiştir (Şekil 9). Kromozomal varyantları taşıyan kadınların oranı yaklaşık %20,14 (280/1390), erkeklerin oranı ise %22,66 (315/1390) bulunmuştur.



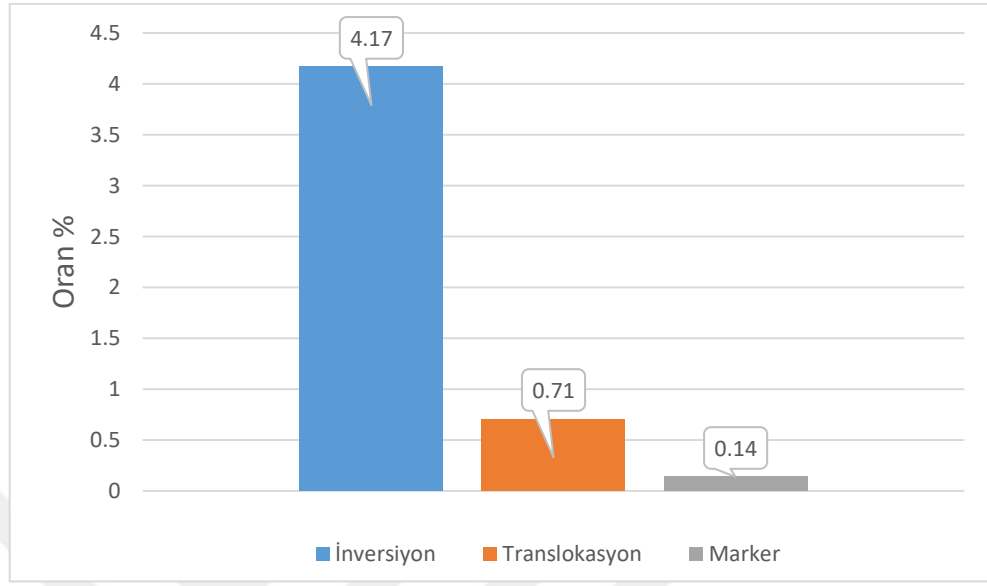
Şekil 9. Polimorfik varyantlar taşıyan çiftlerin oranı.

Kromozomların yapısal anormallikleri 70 çiftte (%5,03), sayısal anormallikleri 2 çiftte (%0,14) ve mozaik kuruluşu ise 2 çiftte (%0,14) bulunmuştur. 555 çiftin (%40) ise polimorfik varyantlara sahip olduğu saptanmıştır. 481 çiftte (%34,6) heterokromatin polimorfik ve 74 çiftte (%5,32) satellit polimorfik görülmüştür (Şeki 10).



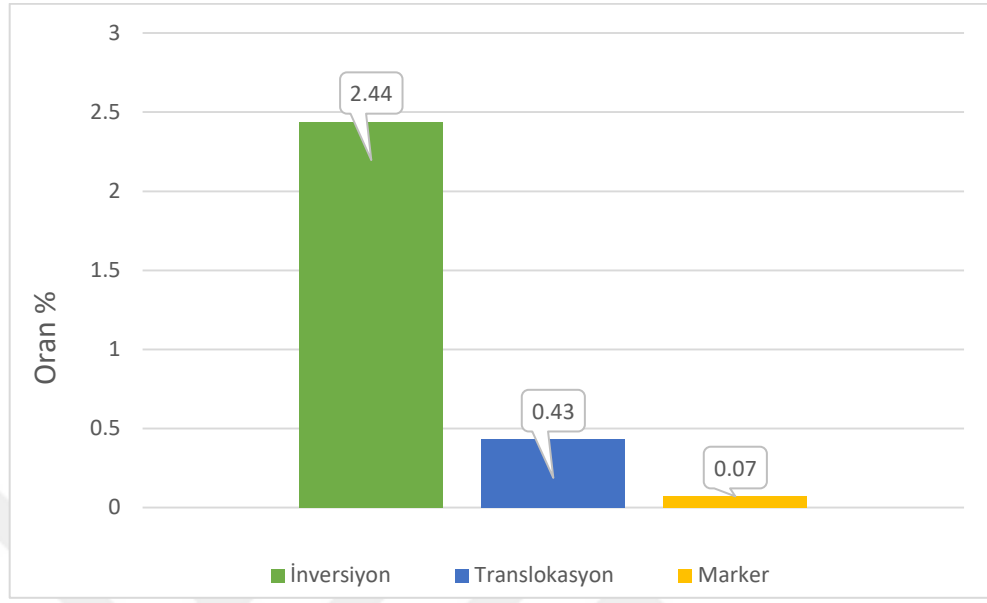
Şekil 10. TGK olan 1390 çiftte tespit edilen kromozomal anormalliklerin oranı.

70 çiftte (%5,03) görülen yapısal anormallikler, 58 çiftte (%4,17) inversiyon, 10 çiftte (%0,71) translokasyon ve 2 çiftte (%0,14) marker kromozom olarak bulunmuştur (Şekil 11).



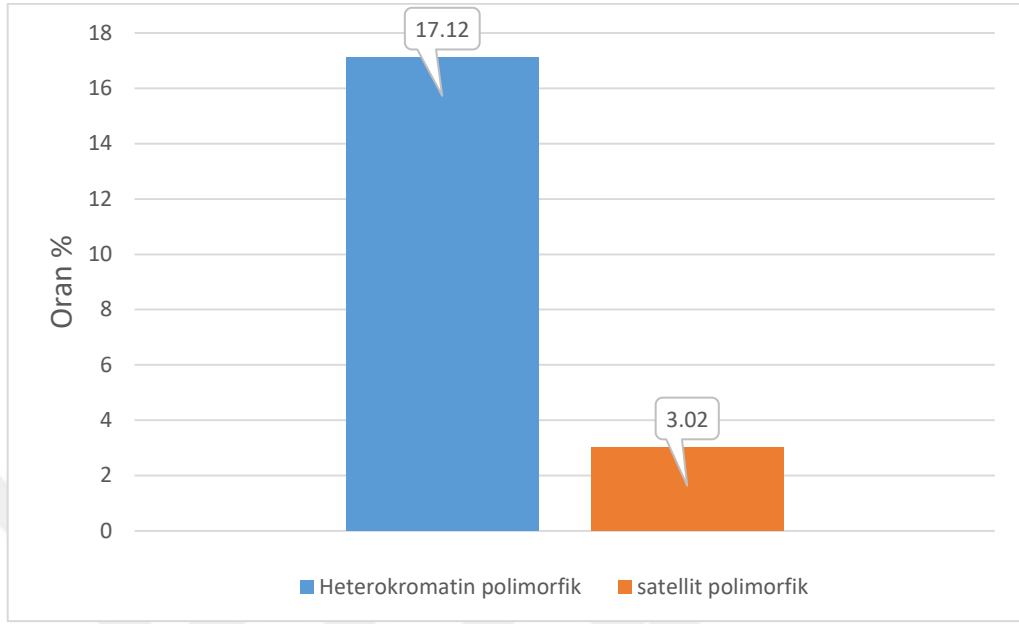
Şekil 11. TGK olan 1390 çiftte saptanan yapısal anormallik türlerinin oranı.

TGK olan kromozomal anormallikleri taşıyan kadınların oranı yaklaşık %3,16 (44/1390) olarak bulunmuştur. Kadınların %2,90' ı (41/1390) yapısal anormallikleri, %2,44' ü (34 vaka) inversiyon, %0,43 (6 vaka) translokasyon ve %0,07' sinde (1 vaka) ise marker kromozom saptanmıştır (Şekil 12).



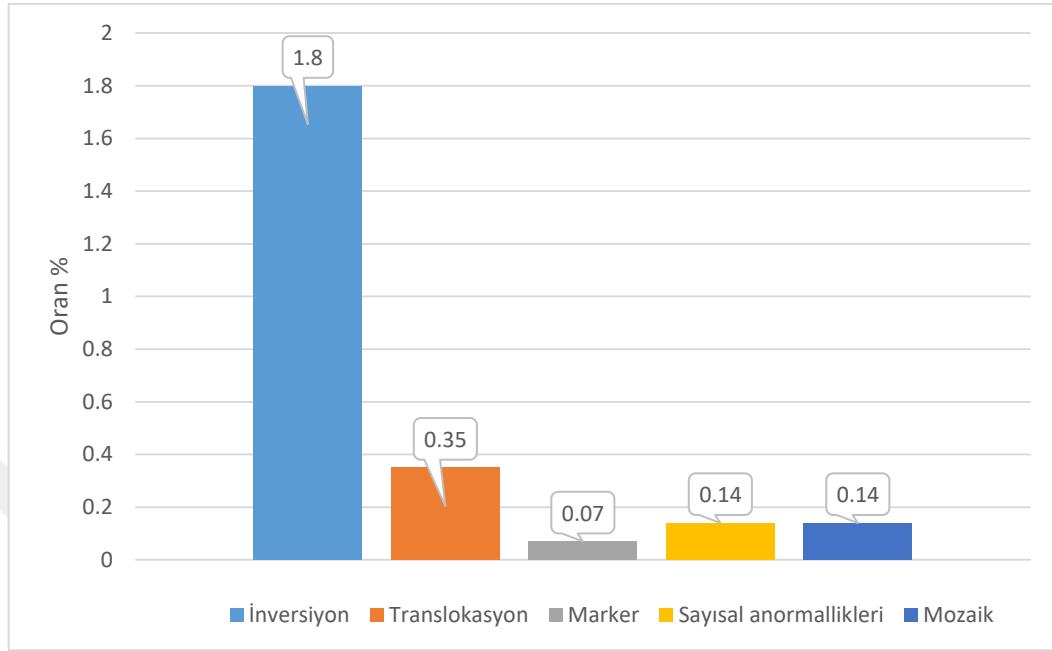
Şekil 12. Kadınlarda yapısal anormallik türlerinin oranı.

Kadınlarda polimorfik varyantlar %20,1 (280/1390) iken bunların %17,1' i (238 vaka) heterokromatin polimorfik ve %3,02' sinin (42 vaka) ise satellit polimorfik olduğu gözlenmiştir (Şekil 13).



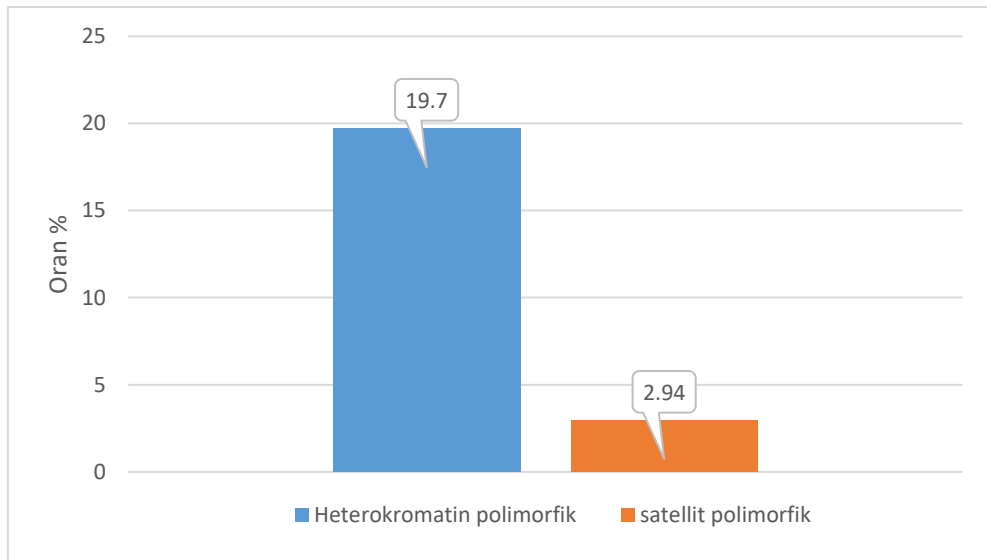
Şekil 13. Kadınlarda polimorfik varyant türlerinin oranı.

TGK olan kromozomal anormallikleri taşıyan erkeklerin oranı %2,30 (32/1390) olarak değerlendirilmiştir. Erkeklerde %2,23 (31/1390) yapısal anormallikler, %1,8 (25 vaka) inversiyon, %0,35 (5 vaka) translokasyon ve %0,07 (1 vaka) marker kromozom, %0,14 (2 vaka) sayısal anormallikler ve %0,14 (2 vaka) mozaik kromozom kuruluşu bulunmuştur (Şekil 14).



Şekil 14. Erkeklerde kromozomal anormallik türlerinin oranı.

Erkeklerde polimorfik varyantlar %22,6 (315/1390) iken bunların %19,7' si (274 vaka) heterokromatin polimorfik ve %2,94' ü (41 vaka) ise satellit polimorfik olarak gözlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Erkeklerde polimorfik varyantlar türlerinin oranı.

Tablo 1. TKG olan kromozomal anormallik taşıyan çiftlerin sitogenetik analizi sonuçları.

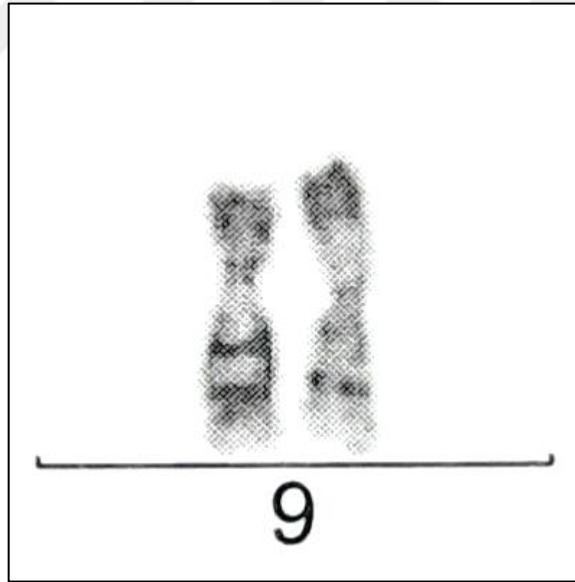
Sitogenetik analizi sonucu	Olgu sayısı (n = 2780)	Sitogenetik analizi sonucu	Olgu sayısı (n = 2780)
Kromozomal Anormallikleri	671		
Yapısal Anormallikleri	72	Polimorfik Varyantlar	595
İnversiyon	59	Heterokromatin Polimorfik	512
46.XX.inv(9)(p13q13)	25	46.XX.9qh+	176
46.XX.inv(9)(p12q13)	2	46.XX.1qh+	33
46.XX.inv(9)(p12q12)	2	46.XX.1qh+.9qh+	12
46.XX.inv(2)(p11q13).inv(9)(p13q13)	1	46.XX.9qh+.16qh+	5
46.XX.inv(9)(p11q12)	1	46.XX.16qh+	4
46.XX.inv(9)(p11q13)	1	46.XY.9qh+	192
46.XX.inv(9)(p13q12)	2	46.XY.1qh+	37
46.XY.inv(9)(p13q13)	16	46.XY.1qh+.9qh+	15
46.XY.inv(9)(p12q12)	4	46.XY.16qh+	6
46.X.inv(Y)	1	Diğer	32
46.XY.inv(7)(p15q11)	1	Satellit Polimorfik	83
46.XY.inv(9)(p11q11)	1	46.XX.22ps+	15
46.XY.inv(9)(p12q13)	1	46.XX.15ps+	8
46.XY.inv(9)(p13q12)	1	46.XX.13ps+	5
Translokasyon	11	46.XX.14ps+	4
45.XX.der(13;14)(q10;q10)	1	46.XX.21ps+	3
45.XX.t(13;18)	1	46.XY.22ps+	14
45.XX.t(22;22)	1	46.XY.15ps+	10
46.XX.del(2)(2pter→2q32:).der(7)(2qter→2q32::7q22→7qter)	1	46.XY.21ps+	7
46.XX.del(5)(pter→q22:).der(14)(pter→q32::5q22→5qter)	1	Diğer	17
46.XX.der(7)(p15→qter::p15→pter)	1		
45.XY.der(13;14)(q10;q10)	1	Sayısal Anormallikleri	2
46.XY.del(18)(q11.2→qter).der(7)(7pter→7q36::18q12→18qter)	1	47.XYY	1
46.XY.del(8)(8pter→8q22:).der(9)(8qter→8q22::9pter→9qter)	1	47.XXY	1
46.XY.der(13)(13qter→13q10::14q10→14qter)	1	Mozaik	2
46.XY.der(18)(18qter→p11.3::3p23→pter).del(3)(p23→qter)	1	46.XY.(16)/46.XY.inv(9)(p12q12)(6)	1
Marker	2	47.XXY (2)/46.XY (34)	1
47.XX.+mar	1		
47.XY.+22mar	1		

5.1. Sitogentik Analizi Sonuçları

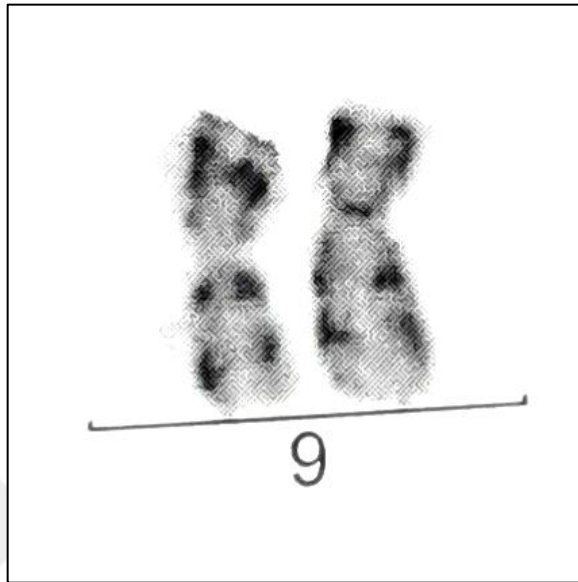
5.1.1. Yapısal anormallikleri

5.1.1.1. İnversiyon

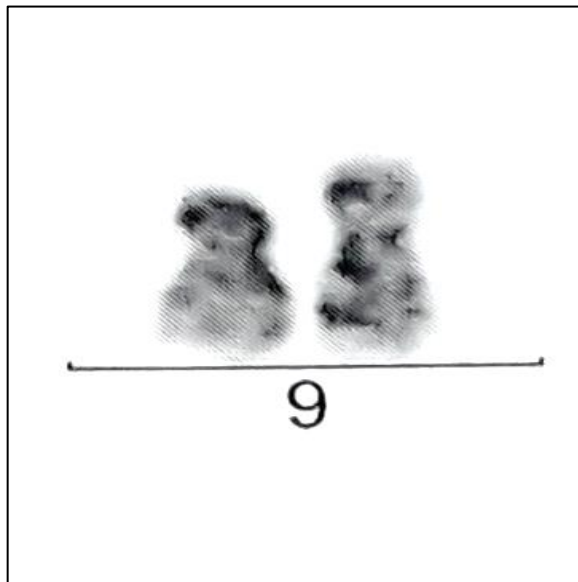
İnversiyon sıklığı, TKG olan kadınlarda ve erkeklerde kromozomal anormallikleri arasında en yüksek olanıdır. Yaptığımız çalışmada kadınlardaki inversiyon oranının (%2,44) erkeklerden (%1,8) daha yüksek olduğunu gözlemledik. Kromozom olarak değerlendirdiğimizde; en yüksek inversiyon sıklığının, 9' uncu kromozom üzerinde olduğunu saptadık (33 kadın, 23 erkek). En yüksek tekrarlanan 42 vaka ile tespit ettiğimiz inv (9)(p13q13) iken, diğer inversiyon çeşitlerinin görülme sıklığı sırasıyla 6 vaka ile inv(9)(p12q12), 3 vaka ile inv(9)(p12q13) ve (9)(p13q12), 1 vaka ile inv(Y), inv(2) ,inv(7)' dir.



Resim 14. inv (9)(p13q13).



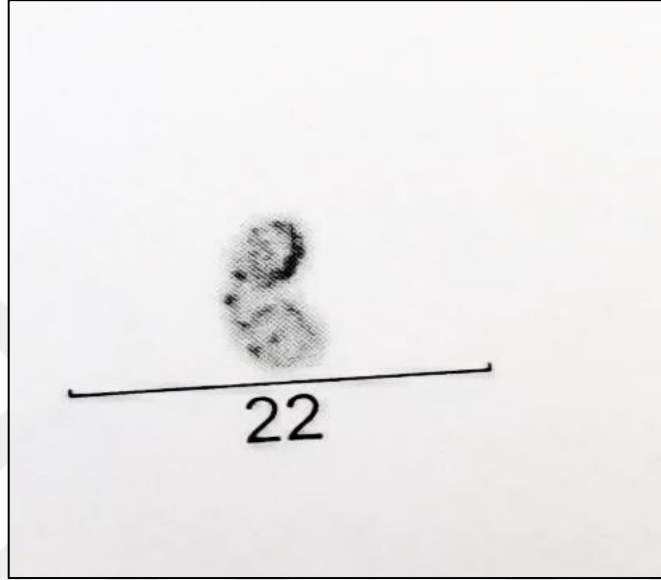
Resim 15. inv(9)(p12q13)



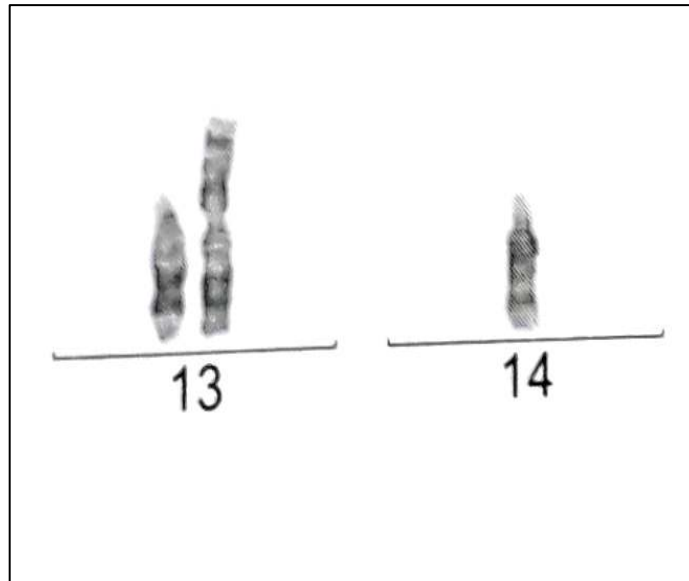
Resim 16. inv9(p12q12).

5.1.1.2. Translokasyon

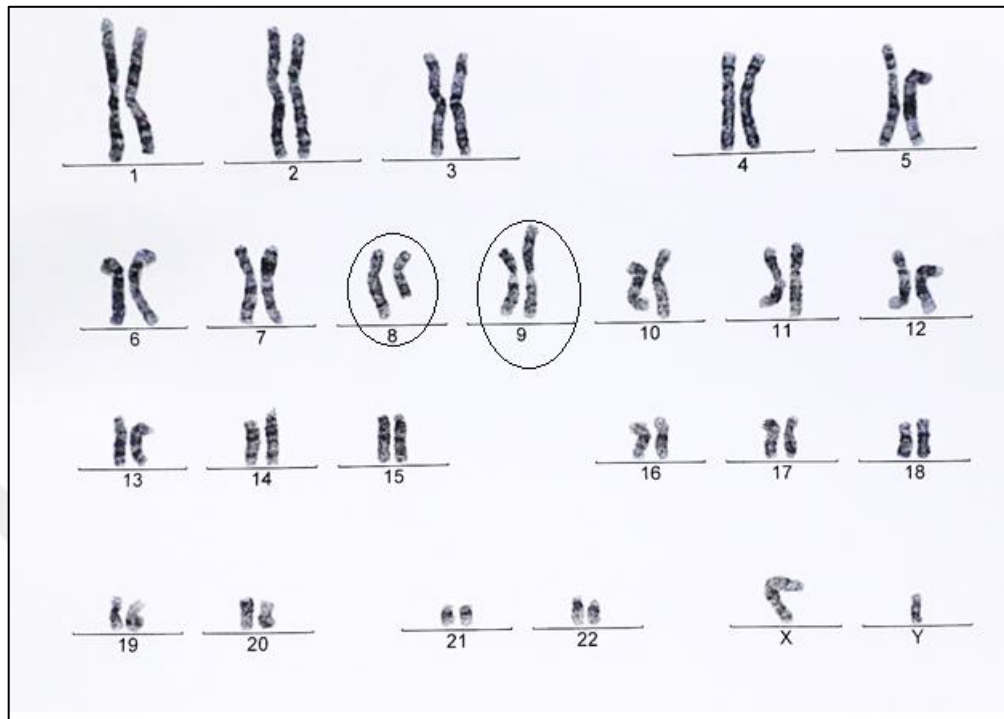
6 kadın ve 5 erkekte translokasyon tespit edilmiştir. Translokasyondan en çok etkilenen kromozomlar ise 7., 13., 14. ve 18. kromozomlardır (Resim 12, 13, 14 ve 15).



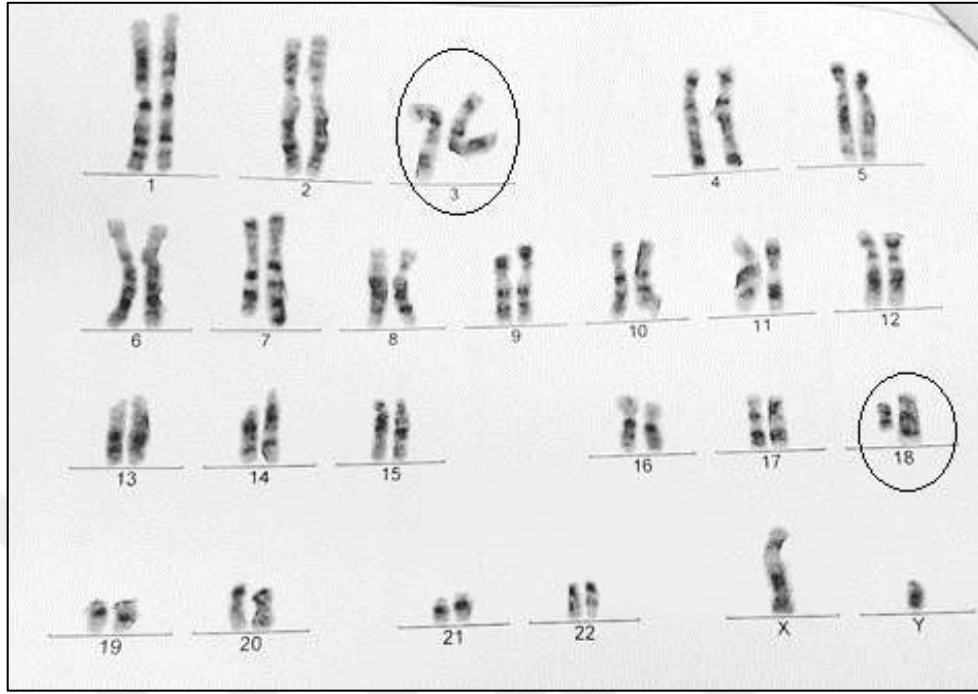
Resim 17. 45,XX,t(22,22).



Resim 18. der(13;14)(q10;q10).



Resim 19. 46,XY,del(8)(8pter→8q22:),der(9)(8qter→8q22::9pter→9qter).



Resim 20. 46,XY,der(18)(18qter→p11.3::3p23→pter),del(3)(p23→qter).

5.1.1.3. Marker

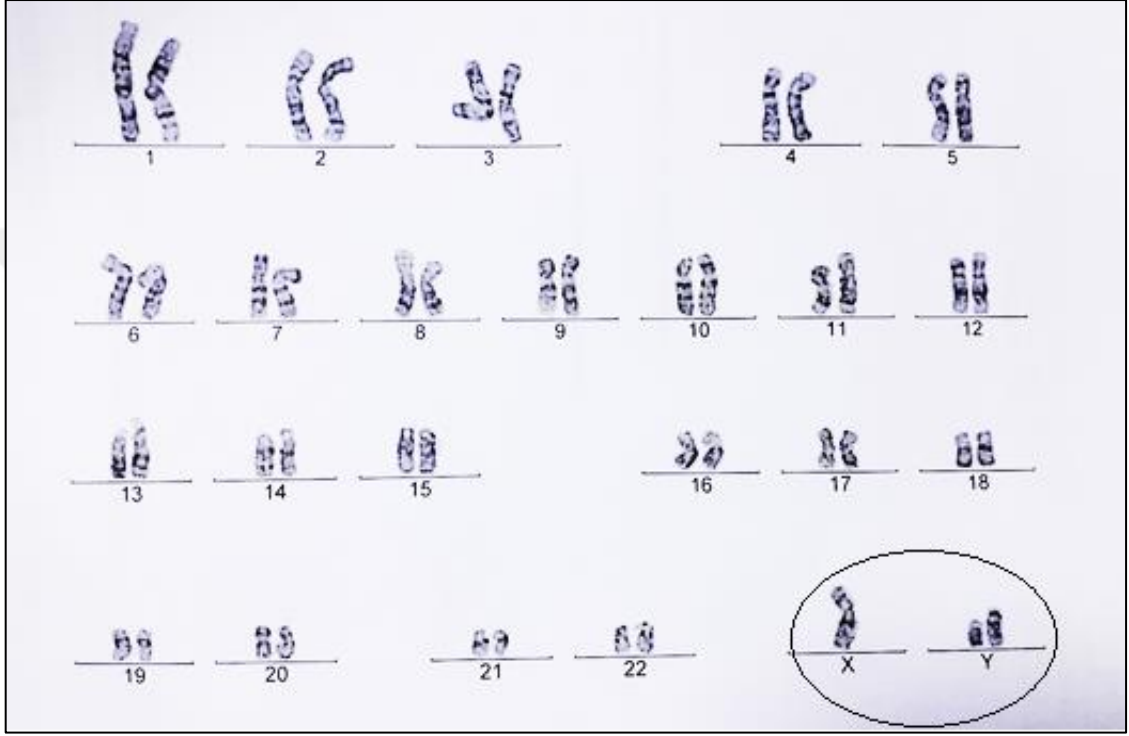
Marker kromozom bir kadın ve bir erkte gözlenmiştir (Resim 16).



Resim 21. 47,XX,+mar

5.1.2. Sayısal anormallikleri

Erkeklerde üç vakada sayısal anormallikleri gözlemlenirken, kadınlarda hiçbir vaka kaydedilmedi. Erkeklerde iki vaka 47,XXY ve 47,XYY karyotipi görülmüştür.



Resim 22. 47,XYY

5.1.3. Mozaik

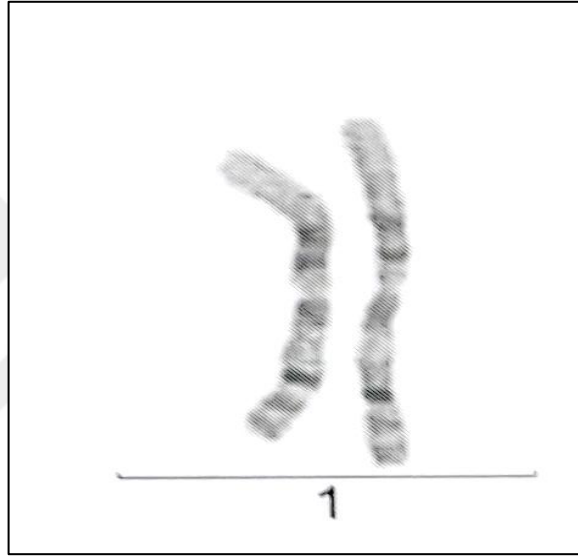
Mozaik, sadece iki erkekte saptanmıştır.

5.1.4. Polimorfik varyantların

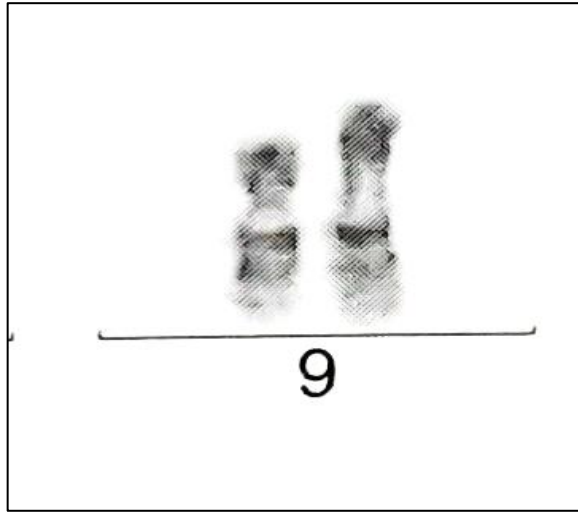
Polimorfik varyantları TGK olan 595 vakada bulunmuştur. Polimorfik varyantların sıklığı erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu gözlenmiştir (280 kadın ve 315 erkek). Ayrıca, vakalar arasında heterokromatin polimorfik varyantlarının prevalansının satellit polimorfik varyantlarından çok daha fazla olduğu gözlenmiştir (Tablo 2).

5.1.4.1. Heterokromatin polimorfik

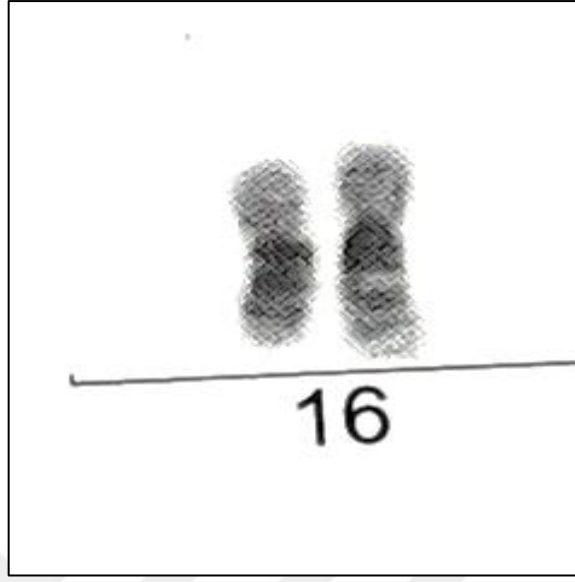
Heterokromatin polimorfik sıklığı, erkeklerde (274) kadınlardan (238) daha yüksek olduğu görülmüştür. 176 kadınlarda 9qh+ ve 33 kadında 1qh+ saptanmıştır. 192 erkekte 9qh+ ve 37 erkekte 1qh+ heterokromatin polimorfik olarak saptanmıştır (Resim 19 ve 20).



Resim 23. 1qh+



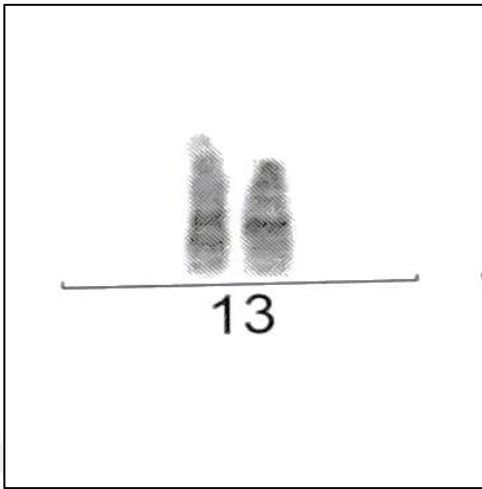
Resim 24. 9qh+



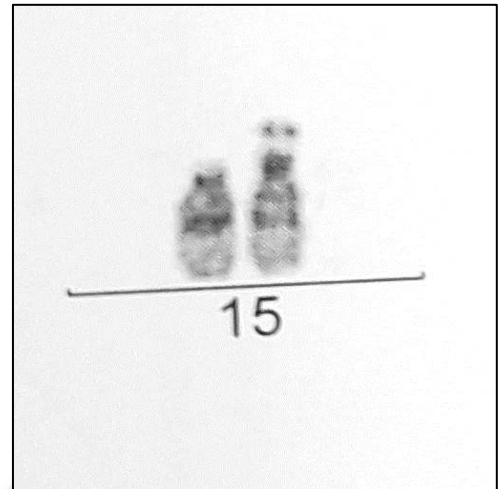
Resim 25. 16qh+

5.1.4.2. Sattelit polimorfik

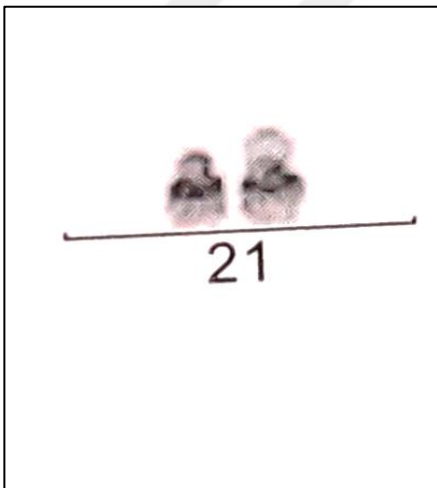
Sattelit polimorfik, 42 kadın ve 41 erkekte bulunmuştur. 15 kadında ve 14 erkekte bulunan 22ps+, 15ps+(8, 10), 21ps+ (3, 7) satellit polimorfik olarak saptanmıştır (Resim 23, 24 ve 25).



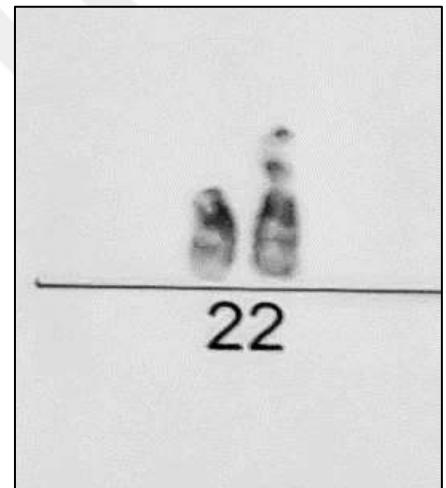
Resim 27. 13ps+



Resim 26. 15ps+



Resim 28. 21ps+



Resim 29. 22ps+

6. TARTIŞMA

Bu çalışma, TKG olan çiftlerde kromozom anormallik sıklıklarını araştırıp sonuçlarımızı daha önceki literatürlerle karşılaştırmayı amaçlamıştır. 2007- 2019 yılları arasında iki ya da daha fazla TKG öyküsü olan toplam 1390 çiftin kromozom analizi yapılmıştır. Gebelik kaybı, genel popülasyondaki tüm klinik olarak tanınan gebeliklerin yaklaşık %15-25' ini etkileyen gebeliğin en yaygın durumudur (1). Bir partnerdeki kromozomal anormalliğin, TKG çiftlerinin %3-%6' sını etkilediği görülmüştür (83).

Çalışma grubumuzda yer alan 1390 çiftin maternal yaş ortalaması $29,18 \pm 6,1$, paternal yaş ortalaması $32,8 \pm 6,3$ olarak bulunmuştur. Daha önce yapılan benzer çalışmalarda, Oral tarafından 434 olguyu kapsayan araştırmada maternal yaş ortalaması 26,8 paternal yaş ortalaması ise 30,8 olarak görülmüştür (100). Tunç ve ark tarafından 1510 vakayı kapsayan bir çalışmada kromozomal anormallikleri olan vakaların maternal yaş ortalaması 29, paternal yaş ortalaması ise 33,5 yaş ortalaması bulunmuştur (101). Niroumanesh ve ark, 100 çifti içeren çalışmada maternal yaş ortalaması 27,2, paternal yaş ortalaması ise 31,3 olduğu tespit etmiştir (102).

Çalışma grubumuzdaki düşük sayısının ortalaması $3,1 \pm 1,2$ olarak belirlenmiştir. Oral, düşük sayısının ortalamasını 3 olarak saptamıştır. Tunç ve ark, düşük sayısının ortalaması 2,6 olarak bulmuştur (101). Niroumanesh ve ark, düşük sayısının ortalamasını 2,7 olarak belirlemiştir (102).

Pek çok araştırmacı, iki veya daha fazla TKG öyküsü olan çiftlerde kromozom anormallikleri önemini ve sıklığını ortaya koyan çalışmalar yürütmüştür (Tablo 3). Tabloda görüldüğü gibi, TKG öyküsü olan çiftlerde yapılan 11 araştırmada ebeveyn kromozomal anormallikleri %3,35 ile %11 arasında değişmektedir. Bu sonuca baktığımızda, 1390 çiftte bulunan %5,32 (74 çift/1390) (%5,44 (76 vaka /2780)) oranındaki kromozomal anormalliğin literatürlerle uyumlu olduğunu görmekteyiz (Tablo 3).

Çalışmamızda belirtilen %5,44 (76 vaka /2780) lik kromozom anormalliği sonucu, Azim ve ark (%5,33), Avrupa kıtası (%5,15). Makino ve ark (%5,0), sonucuyla

benzerlik gösterirken (103–105), Tunç ve ark (%4,1), Dutta ve ark (%3,35), sonuçlarından daha düşük (90,101), Ghazaey ve ark (%11,68), Niroumanesh ve ark (%12), Awartani (%7,2), Elghezal ve ark (%6,9) ve Goud ve ark (%8,68) sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur (102,106–109).

Tablo 2. Farklı popülasyonlarda kromozomal anormalliklerin uluslararası sıklığı.

Ülke	Çift sayısı	İnversiyon	Tranlokasyon	diğer	Kromozomal anormallikler sıklığı
İran (106)	728	21 (%2,88)	44 (%6,04)	20 (%2,75)	85 (%11,68)
Türkiye (101)	1510	9 (%0,59)	42 (%2,7)	14 (%0,92)	65 (%4,1)
Türkiye(100)	434	8 (%1,84)	13(%2,99)	9 (%2,07)	30 (%6,91)
Umman (109)	380	7 (%1,84)	21 (%5,53)	5 (%1,32)	33(% 8,68)
Pakistan (103)	300	5 (% ,67)	7(%2,33)	4 (% 1,33)	16 (%5,33)
Hindistan (90)	1162	-	-	-	78 (%3,35)
İngiltere(9)	795	2 (% 0,25)	21(%2,64)	5(% 0,63)	28 (%3,52)
Mısır(110)	125	0 (%0,00)	8 (%6,40)	0 (%0,00)	8 (% 6,40)
Japonya(105)	639	1 (%0,16)	28 (%4,38)	0 (%0,00)	(%5,0)
Tunus(108)	1400	16 (%1,14)	41 (%2,93)	0 (%0,00)	(% 6,92)
Fas(104)	627	27 (%4,32)	26 (%4,16)	16 (%2,55)	69 (%11,00)
Orta doğu (104)	4111	52 (%1,26)	170 (%4,13)	59 (%1,44)	281 (%6,84)
Avrupa (104)	3459	25 (%0,72)	131 (%3,79)	22 (%0,64)	178 (%5,15)
Asya (104)	5587	16 (%0,29)	156(%2,79)	64 (%1,15)	236 (%4,22)
Kuzey Afrika (104)	2152	43 (%2,00)	75 (%3,49)	17 (%0,79)	134 (%6,23)
Çalışmamız	1390	59 (% 4,24)	11 (% 0,78)	6(%0,42)	76 (%5,44)
Küresel	19,197	147 (%0,77)	638(%3,3)	188 (%0,98)	991 (%5,16)

Bazı çalışmalarda bulunan ebeveyn kromozom anormalliğindeki yüksek sıklık, yüksek translokasyon sıklığından kaynaklandığı görülmektedir, ancak çalışmamızda, özellikle 9' uncu kromozomdaki inversiyon sıklığından kaynaklanmaktadır (102,105,106,110).

Bazı araştırmacılar, TKG öyküsü olan kadınlardaki kromozom anormalliklerinin sıklığının erkek partnerlerinden daha yüksek olduğunu bildirmiştir. Elghezal ve ark, 1400 çiftte kromozomal anormallik taşıyan kadınların oranı %5,21 ve erkeklerin %1,71 olduğunu bulmuştur (108). Tunç ve ark, 1510 çiftte kromozomal anormallik taşıyan kadınların oranı %2,7 ve erkeklerin %1,5 olduğunu saptamıştır (101). Elkarhat ve ark, 627 çiftte kromozomal anormallik taşıyan kadınların oranı %7,50 ve erkeklerin %3,50 olduğunu bildirmiştir (104). Çalışmamızda kromozomal anormalliği taşıyan kadınların oranı %3,16 ve erkeklerin %2,30 olarak bulunmuştur ve bu sonuç önceki sonuçlar ile benzerlik göstermektedir.

Çoğu çalışma, TKG olan çiftler arasındaki kromozomal translokasyonun en yüksek sıklık olduğunu gösterirken (100,105,108,109,111,112), çalışmamızda ise inversiyon yapısal anormallikler arasında en yaygın olanıdır. Çalışmamızda inversiyon sıklığı %4,24 (59/2780) olarak bulunmuştur. Kromozom 9' daki inversiyon, 56 vakada belirlenmiştir ve inv(9)(p13q13) en yüksek tekrarlayan anomali olduğu saptamıştır. 2., 7. ve Y kromozomlarında inversiyona rastlanmıştır. Farklı popülasyonlarda başka kromozomal inversiyonlar tespit edilmiştir. Fas' ta Elkarhat ve ark, kromozomal inversiyonun %4,30 (27 vaka) oranıyla kromozomal anormallikler arasında en yüksek sıklıkta görüldüğünü ve bu inversiyonlar içinde en yüksek tekrarlayan karyotipin inv(9)(p11q13) olduğunu bulmuştur (104). Suudi arabistan' da Hussain ve ark , 8. ve 4. kromozomlarda inversiyon belirlemiştir (112). Türkiye' de Tunç ve ark, kromozom 1, 5, 7, 12, 18 ve Y' de inversiyon bulmuştur (101). Hindistan' da Saxena ve ark, 1, 5, 7 ve 10. kromozomlarında inversiyon saptanmıştır (111). Tüm bu çalışmaların sonuçları, kromozomal inversiyonların, diğer çalışmalar tarafından doğrulanması gereken TKG' nın etiyolojisinde rol oynayabileceğini göstermektedir. Kromozomal inversiyon sıklığı, kıtalar arasında değişmektedir. İnversiyon oranı, Orta Doğu bölgesinde %1,26, Asya

kıtasında %0,29, Avrupa kıtasında %0,72, Amerika kıtasında %0,28 ve Kuzey Afrika' da %2 olarak saptanmıştır (104).

Çalışmamızda, translokasyon sıklığı %0,78 (11/2780) olarak bulunmuştur. Translokasyondan en çok etkilenen kromozomlar ise 7, 13, 14 ve 18. kromozomlardır. Çok sayıda çalışma ile karşılaştırıldığında, tüm çalışmaların en düşük oranı olduğu için oranımıza yakın oranlar bulunmamıştır. 1993 ve 2003 yılları arasında aynı bölgede yapılan bir çalışma ile karşılaştırıldığında, yıllar içinde translokasyon anormallik insidansında bir azalma gözlenmiştir (100).

Marker, sayısal anormallikleri ve mozaik, TKG olan çiftler arasında daha az sıklıkla rastlanmaktadır (90,106,109). Çalışmamızda, marker, sayısal anormallikleri ve mozaik sıklığı eşit olarak saptanmıştır (%0,14).

Bu anormalliklere ek olarak, 555 çiftin (%40) kromozomal varyantlar da bulunmuştur. 481 çiftte (%34,6) heterokromatin polimorfik ve 74 çiftte (%5,32) satellit polimorfik tespit edilmiştir. 9qh+, 1qh+, 22ps+, 15ps+ ve 21ps+ kromozomal varyantların en yüksek tekrarlayanlar olduğu gözlenmiştir. Fas' ta Elkarhat ve ark, TKG olan çiftler arasında 9qh+, 14ps+, 21 ps + ve 22ps + karyotipleri saptamıştır (104). Umman' da Goud ve ark , kromozomal varyantların oranının %5,1 (39/760) olduğu bulunmuştur (109). Bu anormalliklerin niteliği ve TKG ile ilişkileri hala tartışılmaktadır. Hindistan' da Kalotra ve ark, kontrol grubuna göre TKG grubunda giderek artan sayıda polimorfik varyant gözlemiştir (113). Satellit ve heterokromatik polimorfizm mitotik instabiliteye ve aneuploidi riskinin artmasına neden olmuştur (114). Bazı çalışmalar, polimorfik varyantların üreme yetmezliği ve erkeklerin infertilitesindeki rolünü doğrulamıştır (6,115,116).

7. SONUÇ

Ebeveynlerin kromozomal anormallikleri TGK' ın önemli nedenlerinden biridir. Bu çalışma, Güneydoğu Anadolu' da TGK olan çiftler arasında kromozomal anormalliklerin sıklığının ve dağılımının küresel sıklık oranına yakın olduğunu göstermektedir. Bu çalışma, çiftler arasında yüksek sıklıkta gözlenen inversiyon, heterokromatin ve satellit polimorfizminin TGK oluşumunda önemini vurgulamaktadır.

Önceki çalışmalarla karşılaştırıldığında, TGK olan çiftler arasında translokasyon oranlarında belirgin bir azalma gözlenmektedir. Bu oranın azalmasının nedeni, evlilik öncesi genetik danışmanlık oranındaki artış olduğu ve translokasyon taşıyan çiftlerin İn Vitro Fertilizasyon yöntemine başvurduğu düşünülmektedir. Bu, TGK önlemek için genetik danışmanlık ve sitogenetik analizlerin önemini vurgulamaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012 Nov;98(5):1103–11.
2. Hyde KJ, Schust DJ. Genetic considerations in recurrent pregnancy loss. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5(3).
3. Sharif K, Sharif Y, Watad A, Yavne Y, Lichtbroun B, Bragazzi NL, et al. Vitamin D, autoimmunity and recurrent pregnancy loss: more than an association. *Am J Reprod Immunol*. 2018;80(3):e12991.
4. Li TC, Makris M, Tomsu M, Tuckerman E, Laird S. Recurrent miscarriage: aetiology, management and prognosis. *Hum Reprod Update*. 2002;8(5):463–81.
5. Gonçalves RO, Santos WVB, Sarno M, Cerqueira BAV, Gonçalves MS, Costa OLN. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent first trimester abortions. *Rev Bras Ginecol e Obs*. 2014;36(3):113–7.
6. Boronova I, Bernasovska J, Cakanova G, Ferenc P, Petrejčikova E, Szabadosova V. Heterochromatin variants in Slovak women with reproductive failure. *Int J Hum Genet*. 2015;15(1):1–5.
7. Devine D, Whitman-Elia G, Best R, Edwards J. Paternal Paracentric Inversion of Chromosome 2: A Possible Association with Recurrent Pregnancy Loss and Infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2000 May 1;17:293–6.
8. Wolf GC, Mao J, Izquierdo L, Joffe G. Paternal pericentric inversion of chromosome 4 as a cause of recurrent pregnancy loss. *J Med Genet*. 1994 Feb;31(2):153–5.
9. Flynn H, Yan J, Saravelos SH, Li T-C. Comparison of reproductive outcome, including the pattern of loss, between couples with chromosomal abnormalities and those with unexplained repeated miscarriages. *J Obstet Gynaecol Res*. 2014 Jan;40(1):109–16.

10. Stephenson M, Kutteh W. Evaluation and management of recurrent early pregnancy loss. *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Mar;50(1):132–45.
11. Pflueger S. Cytogenetics of spontaneous abortion. In: *The Principles of Clinical Cytogenetics*. 1999. p. 317–43.
12. Ozawa N, Maruyama T, Nagashima T, Ono M, Arase T, Ishimoto H, et al. Pregnancy outcomes of reciprocal translocation carriers who have a history of repeated pregnancy loss. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):1301–4.
13. Testart J, Gautier E, Bami C, Rolet F, Sedbon E, Thebault A. Intracytoplasmic sperm injection in infertile patients with structural chromosome abnormalities. *Hum Reprod*. 1996 Dec;11(12):2609–12.
14. Miescher F. Letter I; to Wilhelm His; Tübingen, February 26th, 1869. *Die Histochem und Physiol Arb von Friedrich Miescher–Aus dem wissenschaftlichen Briefwechsel von F Miescher*. 1869;1:33–8.
15. Miescher-Rüsch F. Ueber die chemische Zusammensetzung der Eiterzellen. 1871.
16. Paweletz N. Walther Flemming: pioneer of mitosis research. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001 Jan;2(1):72–5.
17. Morgan TH, Sturtevant AH, Muller HJ, Bridges CB. *The mechanism of Mendelian heredity*. Holt; 1922.
18. Avery OT, MacLeod CM, McCarty M. Studies on the chemical nature of the substance inducing transformation of pneumococcal types: induction of transformation by a desoxyribonucleic acid fraction isolated from pneumococcus type III. *J Exp Med*. 1944;79(2):137–58.
19. Watson JD, Crick FHC. Molecular structure of nucleic acids: a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature*. 1953;171(4356):737–8.
20. Harper PS. The discovery of the human chromosome number in Lund, 1955–1956. *Hum Genet* [Internet]. 2006;119(1):226–32. Available from:

<https://doi.org/10.1007/s00439-005-0121-x>

21. Gilgenkrantz S, Rivera EM. The history of cytogenetics Portraits of some pioneers. In: *Annales de genetique*. Paris: Expansion scientifique, 1958-2004.; 2003. p. 433–42.
22. Ford CE, Jones KW, Polani PE, De Almeida JC, Briggs JH. A sex-chromosome anomaly in a case of gonadal dysgenesis (Turner's syndrome). 1959;
23. Jacobs PA, Strong JA. A case of human intersexuality having a possible XXY sex-determining mechanism. *Nature*. 1959;183(4657):302–3.
24. Jacobs P, Baikie AG, MacGregor TN, Maclean N, Harnden DG. Evidence for the existence of the human" super female". *Lancet*. 1959;274(7100):423–5.
25. AA S, GF K, TS H. An XYY human male. *Lancet* (London, England). 1961;2(7200):488–9.
26. LEVAN A, LEVAN G, MITELMAN F. Chromosomes and cancer. *Hereditas*. 1977;86(1):15–29.
27. Hecht F, Hecht BK, Berger CS. Aneuploidy in recurrent spontaneous aborters: the tendency to parental nondisjunction. *Clin Genet*. 1984;26(1):43–5.
28. Yunis JJ. High resolution of human chromosomes. *Science* (80-). 1976;1268–70.
29. Verma PS. *Cell biology, genetics Molecular Biology, Evolution and ecology*. Chand; 1974.
30. Gisselsson D. Chromosome instability in cancer: how, when, and why? *Adv Cancer Res*. 2003;87:1–29.
31. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson genetics in medicine e-book*. Elsevier Health Sciences; 2015.
32. Schmid M, Haaf T, Solleder E, Schempp W, Leipoldt M, Heilbronner H. Satellited Y chromosomes: Structure, origin, and clinical significance. *Hum Genet* [Internet].

- 1984;67(1):72–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/BF00270562>
33. A proposed standard system of nomenclature of human mitotic chromosomes (Denver, Colorado). *Ann Hum Genet* [Internet]. 1960 May 1;24(4):319–26. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1469-1809.1960.tb01744.x>
 34. Bergsma D. Chicago Conference: Standardization in Human Cytogenetics.(Birth Defects: Original Article Series. 1966;
 35. Conference P. Standardization in human cytogenetics. *Birth Defects Orig Artic Ser*. 1971;8(7):1–46.
 36. Mitelman F. ISCN 1995: an international system for human cytogenetic nomenclature (1995): recommendations of the International Standing Committee on Human Cytogenetic Nomenclature, Memphis, Tennessee, USA, October 9-13, 1994. Karger Medical and Scientific Publishers; 1995.
 37. Tharapel A. Human Chromosome Nomenclature. In: *The Principles of Clinical Cytogenetics*. Springer; 2005. p. 27–57.
 38. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome Abnormalities and Genetic Counseling* [Internet]. Oxford, UK: Oxford University Press; 2012. Available from: <https://oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780195375336.001.0001/med-9780195375336>
 39. Hassold T, Abruzzo M, Adkins K, Griffin D, Merrill M, Millie E, et al. Human aneuploidy: incidence, origin, and etiology. *Environ Mol Mutagen*. 1996;28(3):167–75.
 40. Robinson W, McFadden D. Chromosomal Genetic Disease: Numerical Aberrations. In 2001.
 41. Lasan Trčić R, Hitrec V, Letica L, Cuk M, Begović D. Small supernumerary marker chromosome derived from proximal p-arm of chromosome 2: identification by

- fluorescent in situ hybridization. *Croat Med J*. 2003 Aug;44(4):477–9.
42. Woo HY, Cho HJ, Kong SY, Kim HJ, Jeon HB, Kim EC, et al. Marker chromosomes in Korean patients: incidence, identification and diagnostic approach. *J Korean Med Sci*. 2003 Dec;18(6):773–8.
 43. Warburton D. De novo balanced chromosome rearrangements and extra marker chromosomes identified at prenatal diagnosis: clinical significance and distribution of breakpoints. *Am J Hum Genet*. 1991 Nov;49(5):995–1013.
 44. Pristyazhnyuk IE, Menzorov AG. Ring chromosomes: from formation to clinical potential. *Protoplasma*. 2018 Mar;255(2):439–49.
 45. Harel T, Pehlivan D, Caskey CT, Lupski JR. Chapter 1 - Mendelian, Non-Mendelian, Multigenic Inheritance, and Epigenetics. In: Rosenberg RN, Pascual JMBT-RM and GB of N and PD (Fifth E, editors. Boston: Academic Press; 2015. p. 3–27.
 46. Queremel Milani DA, Chauhan PR. Genetics, Mosaicism. Universidad de Los Andes, Bogotá, Colombia: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2020.
 47. Mueller RF, Young ID, Emery AEH. Emery's Elements of Medical Genetics [Internet]. Churchill Livingstone; 1998. (Emery's Elements of Medical Genetics). Available from: <https://books.google.com.tr/books?id=K3hrAAAAMAAJ>
 48. Fragouli E, Alfarawati S, Daphnis DD, Goodall N, Mania A, Griffiths T, et al. Cytogenetic analysis of human blastocysts with the use of FISH, CGH and aCGH: scientific data and technical evaluation. *Hum Reprod*. 2011;26(2):480–90.
 49. Wells D, Delhanty JDA. Comprehensive chromosomal analysis of human preimplantation embryos using whole genome amplification and single cell comparative genomic hybridization. *Mol Hum Reprod*. 2000;6(11):1055–62.
 50. Hook EB. Chromosome abnormalities: prevalence, risks and recurrence. *Prenat diagnosis Screen*. 1992;20:351–92.

51. Artini PG, Papini F, Ruggiero M, Bartalini G, De Leo V, Scaravelli G, et al. Genetic screening in Italian infertile couples undergoing intrauterine insemination and in vitro fertilization techniques: a multicentric study. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(7):453–7.
52. Kolte AM, Bernardi LA, Christiansen OB, Quenby S, Farquharson RG, Goddijn M, et al. Terminology for pregnancy loss prior to viability: a consensus statement from the ESHRE early pregnancy special interest group. *Hum Reprod.* 2015 Mar;30(3):495–8.
53. Silver RM, Branch DW, Goldenberg R, Iams JD, Klebanoff MA. Nomenclature for pregnancy outcomes: Time for a change. *Obstet Gynecol.* 2011 Dec;118(6):1402–8.
54. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF, Baird DD, Schlatterer JP, Canfield RE, et al. Incidence of early loss of pregnancy. *N Engl J Med.* 1988 Jul;319(4):189–94.
55. Dugas C, Slane VH. Miscarriage. In: StatPearls [Internet]. StatPearls Publishing; 2019.
56. Jauniaux E, Farquharson RG, Christiansen OB, Exalto N. Evidence-based guidelines for the investigation and medical treatment of recurrent miscarriage. *Hum Reprod.* 2006 Sep;21(9):2216–22.
57. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. RCOG Green top guideline No.17 The investigation and treatment of couples with recurrent first-trimester and second-trimester miscarriage. RCOG London, UK. 2011;(17).
58. Kiwi R. Recurrent pregnancy loss: evaluation and discussion of the causes and their management. *Cleve Clin J Med.* 2006 Oct;73(10):913–21.
59. Nybo Andersen AM, Wohlfahrt J, Christens P, Olsen J, Melbye M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study. *BMJ.* 2000 Jun;320(7251):1708–12.

60. Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of past reproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ*. 1989 Aug;299(6698):541–5.
61. Lin PC. Reproductive outcomes in women with uterine anomalies. *J Women's Heal*. 2004;13(1):33–9.
62. Berek JS, Novak E. Berek & Novak's gynecology [Internet]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007. Available from: <http://www.myilibrary.com?id=73123>
63. Daya S, Stephenson MD. Frequency of factors associated with habitual abortion in 197 couples**Supported by British Columbia Medical Services Foundation grant no. 92-58, Burnaby, British Columbia, Canada.††Presented at the 41st Annual Meeting of the Canadian Fertility and Androl. *Fertil Steril* [Internet]. 1996;66(1):24–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0015028216583824>
64. Mills JL, Simpson JL, Driscoll SG, Jovanovic-Peterson L, Van Allen M, Aarons JH, et al. Incidence of Spontaneous Abortion among Normal Women and Insulin-Dependent Diabetic Women Whose Pregnancies Were Identified within 21 Days of Conception. *N Engl J Med* [Internet]. 1988 Dec 22;319(25):1617–23. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJM198812223192501>
65. Miodovnik M, Lavin JP, Knowles HC, Holroyde J, Stys SJ. Spontaneous abortion among insulin-dependent diabetic women. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1984;150(4):372–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002937884801416>
66. Rai R, Backos M, Rushworth F, Regan L. Polycystic ovaries and recurrent miscarriage—a reappraisal. *Hum Reprod*. 2000;15(3):612–5.
67. Gynecologists AC of O and. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001.(Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J*

- Gynaecol Obstet. 2002;78(2):179.
68. Chung PH, Yeko TR. Recurrent miscarriage: causes and management. *Hosp Pract* (1995). 1996;31(5):157–64.
 69. Saito S, Nakashima A, Shima T. Future directions of studies for recurrent miscarriage associated with immune etiologies. *J Reprod Immunol*. 2011 Jun;90(1):91–5.
 70. Calleja-Agius J, Jauniaux E, Pizzey AR, Muttukrishna S. Investigation of systemic inflammatory response in first trimester pregnancy failure. *Hum Reprod* [Internet]. 2011 Nov 29;27(2):349–57. Available from: <https://doi.org/10.1093/humrep/der402>
 71. Kwak JY, Beer AE, Kim SH, Mantouvalos HP. Immunopathology of the implantation site utilizing monoclonal antibodies to natural killer cells in women with recurrent pregnancy losses. *Am J Reprod Immunol*. 1999 Jan;41(1):91–8.
 72. Stephenson MD, Sierra S. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with a parental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum Reprod*. 2006 Apr;21(4):1076–82.
 73. Sugiura-Ogasawara M, Ozaki Y, Katano K, Suzumori N, Kitaori T, Mizutani E. Abnormal embryonic karyotype is the most frequent cause of recurrent miscarriage. *Hum Reprod*. 2012;27(8):2297–303.
 74. Werner M, Reh A, Grifo J, Perle MA. Characteristics of chromosomal abnormalities diagnosed after spontaneous abortions in an infertile population. *J Assist Reprod Genet*. 2012;29(8):817–20.
 75. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. In: *Early Pregnancy Loss*. Springer; 1988. p. 9–17.
 76. Carr DH. Cytogenetic aspects of induced and spontaneous abortions. *Clin Obstet Gynecol*. 1972;15(1):203–19.

77. Lanasa MC, Hogge WA, Kubik CJ, Ness RB, Harger J, Nagel T, et al. A novel X chromosome-linked genetic cause of recurrent spontaneous abortion. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;185(3):563–8.
78. Simpson IL. Genetics, CREDG Basic Science Mono-graph in Obstetrics and Gynecology. Washinton, DC. 1986;
79. Kajii T, Ferrier A, Niikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet.* 1980;55(1):87–98.
80. Ogasawara M, Aoki K, Okada S, Suzumori K. Embryonic karyotype of abortuses in relation to the number of previous miscarriages. *Fertil Steril.* 2000;73(2):300–4.
81. Stephenson MD, Awartani KA, Robinson WP. Cytogenetic analysis of miscarriages from couples with recurrent miscarriage: a case-control study. Vol. 17, *Human Reproduction.* 2002.
82. Allison JL, Schust DJ. Recurrent first trimester pregnancy loss: revised definitions and novel causes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2009 Dec;16(6):446–50.
83. Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL, Mishell DR. Spontaneous and recurrent abortion. *Compr Gynecol* (4th edn) St Louis, MO CV Mosby. 2001;280–99.
84. Braekeleer M De, Dao T-N. Cytogenetic studies in couples experiencing repeated pregnancy losses. *Hum Reprod.* 1990;5(5):519–28.
85. Laurino MY, Bennett RL, Saraiya DS, Baumeister L, Doyle DL, Leppig K, et al. Genetic evaluation and counseling of couples with recurrent miscarriage: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2005;14(3):165–81.
86. Carp H, Guetta E, Dorf H, Soriano D, Barkai G, Schiff E. Embryonic karyotype in recurrent miscarriage with parental karyotypic aberrations. *Fertil Steril.* 2006

Feb;85(2):446–50.

87. De Rycke M, Belva F, Goossens V, Moutou C, SenGupta SB, Traeger-Synodinos J, et al. ESHRE PGD Consortium data collection XIII: cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Hum Reprod*. 2015 Aug;30(8):1763–89.
88. Branch DW, Gibson M, Silver RM. Clinical practice. Recurrent miscarriage. *N Engl J Med*. 2010 Oct;363(18):1740–7.
89. Meza-Espinoza JP, Anguiano LO, Rivera H. Chromosomal abnormalities in couples with reproductive disorders. *Gynecol Obstet Invest*. 2008;66(4):237–40.
90. Dutta UR, Rajitha P, Pidugu VK, Dalal AB. Cytogenetic abnormalities in 1162 couples with recurrent miscarriages in southern region of India: report and review. *J Assist Reprod Genet*. 2011;28(2):145–9.
91. Dubey S, MR C, Balakrishnan P, V K, Mathur R, S H, et al. Cytogenetic causes for recurrent spontaneous abortions - An experience of 742 couples (1484 cases). *Indian J Hum Genet (ISSN 0971-6866) Vol 11 Num 2*. 2005;11.
92. Franssen MTM, Korevaar JC, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Kneeght AC, Gerssen-Schoorl KBJ, et al. Selective chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2005 Jul;331(7509):137–41.
93. Neri G, Serra A, Campana M, Tedeschi B. Reproductive risks for translocation carriers: cytogenetic study and analysis of pregnancy outcome in 58 families. *Am J Med Genet*. 1983 Dec;16(4):535–61.
94. Yuce H, Tekedereli I, Elyas H. Cytogenetic results of recurrent spontaneous abortions in Turkey. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res*. 2007 Jun;13(6):CR286-89.
95. Madon PF, Athalye AS, Parikh FR. Polymorphic variants on chromosomes probably play a significant role in infertility. *Reprod Biomed Online*. 2005

Dec;11(6):726–32.

96. Sahin FI, Yilmaz Z, Yuregir OO, Bulakbasi T, Ozer O, Zeyneloglu HB. Chromosome heteromorphisms: an impact on infertility. *J Assist Reprod Genet.* 2008 May;25(5):191–5.
97. Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, Kulkarni D, Uttamchandani SA, Parikh FR. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype. *Fertil Steril.* 2009 Jul;92(1):88–95.
98. Purandare H, Fernandes NV, Deshmukh SV, Chavan S. Heterochromatic variations and pregnancy losses in humans. *Int J Hum Genet.* 2011;11(3):167–75.
99. Fischer J, Colls P, Escudero T, Munné S. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) improves pregnancy outcome for translocation carriers with a history of recurrent losses. *Fertil Steril.* 2010 Jun;94(1):283–9.
100. Diclehan O, Nail Alp M. Tekrarlayan spontan abortusları olan çiftlerde genetik araştırmalar. *Dicle Tıp Derg* 80–33:71;2006 ..
101. Tunç E, Tanrıverdi N, Demirhan O, Süleymanova D, Çetinel N. Chromosomal analyses of 1510 couples who have experienced recurrent spontaneous abortions. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2016;32(4):414–9. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1472648316000420>
102. Niroumanesh S, Mehdipour P, Farajpour A, Darvish S. A cytogenetic study of couples with repeated spontaneous abortions. *Ann Saudi Med* [Internet]. 2011;31(1):77–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21245604>
103. Azim M, Khan AH, Khilji ZL, Pal JA, Khurshid M. Chromosomal abnormalities as a cause of recurrent abortions: a hospital experience. *J Pakistan Med Assoc.* 2003;53:117.
104. Elkarhat Z, Kindil Z, Zarouf L, Razoki L, Aboulfaraj J, Elbakay C, et al.

- Chromosomal abnormalities in couples with recurrent spontaneous miscarriage: a 21-year retrospective study, a report of a novel insertion, and a literature review. *J Assist Reprod Genet.* 2019;36(3):499–507.
105. Makino T, Tabuchi T, Nakada K, Iwasaki K, Tamura S, Iizuka R. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil [Internet].* 1990;35(5):266–70. Available from: <http://europepmc.org/abstract/MED/1980661>
 106. Ghazaey S, Keify F, Mirzaei F, Maleki M, Tootian S, Ahadian M, et al. Chromosomal analysis of couples with repeated spontaneous abortions in northeastern iran. *Int J Fertil Steril.* 2015;9(1):47.
 107. Awartani K., Robinson W., Stephenson M. Cytogenetic analysis of miscarriages of couples with recurrent miscarriage: a case-control study. *Fertil Steril.* 2001;
 108. Elghezal H, Hidar S, Mougou S, Khairi H, Saâd A. Prevalence of chromosomal abnormalities in couples with recurrent miscarriage. *Fertil Steril.* 2007;88(3):721–3.
 109. Goud TM, Al Harassi SM, Al Salmani KK, Al Busaidy SM, Rajab A. Cytogenetic studies in couples with recurrent miscarriage in the Sultanate of Oman. *Reprod Biomed Online.* 2009;
 110. Gaboon NEA, Mohamed AR, Elsayed SM, Zaki OK, Elsayed MA. Structural chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortion in Egypt. *Turkish J Med Sci.* 2015;45(1):208–13.
 111. Gada Saxena S, Desai K, Shewale L, Ranjan P, Saranath D. Chromosomal aberrations in 2000 couples of Indian ethnicity with reproductive failure. *Reprod Biomed Online.* 2012 Aug;25(2):209–18.
 112. Al Hussain M, Al-Nuaim L, Talib ZA, Zaki OK. Cytogenetic study in cases with recurrent abortion in Saudi Arabia. *Ann Saudi Med.* 2000;20(3–4):233–6.

113. Kalotra V, Lall M, Saviour P, Verma I, Kaur A. Prevalence of cytogenetic anomalies in couples with recurrent miscarriages: A Case–control study YR - 2017/10/1. J Hum Reprod Sci. (4 UL-
<https://www.jhrsonline.org/article.asp?issn=0974-1208;year=2017;volume=10;issue=4;spage=302;epage=309;aulast=Kalotra;t=5>):302 OP-309 VO – 10.
114. Morales R, Lledó B, Ortiz J, Ten J, Llacer J, Bernabeu R. Chromosomal polymorphic variants increase aneuploidies in male gametes and embryos. Syst Biol Reprod Med. 2016 Aug 25;62:1–8.
115. Christofolini D, Mafra F, Pedrenho Neto R. Correlation between Chromosomal Variants and Male Infertility in a Population of Brazilian Infertile Men. Reprod Syst Sex Disord. 2012 Jan 1;01.
116. Nakamura Y, Kitamura M, Nishimura K, Koga M, Kondoh N, Takeyama M, et al. Chromosomal variants among 1790 infertile men. Int J Urol. 2001;8(2):33.
117. <https://www.dna.gen.tr/images/Dna-Yapisi-51.jpg>

9. ÖZGEÇMİŞ

Adı	Huda	Soyadı	KASSEM
Doğum Yeri		Doğum Tarihi	
Uyruğu	Suriyeli	Tel	
E-posta			

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Lisans	Halep Üniversitesi, Fen Fakültesi, Biyoloji bölümü.	2010

İş Deneyimi

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
	Asistan	Halep Üniversitesi	2011-2015

10. ETİK KURUL RAPORU

**DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
DİCLE UNIVERSITY MEDICAL FACULTY ETHICS COMMITTEE FOR
NONINTERVENTIONAL STUDIES**

281

KARAR					
Dr. Öğretim Üyesi Diclehan ORAL, Huda KASSEM isimli araştırmacılar tarafından planlanan "Tekrarlayan Gebelik kayıpları (TGK) olan hastaların genetik analiz sonuçlarının değerlendirilmesi" başlıklı araştırmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul'u 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 "Evaluation of genetic analysis results of patients with Recurrent Pregnancy Loss (RPL)" planned by Diclehan ORAL, Huda KASSEM has been approved by Ethics Committee of Dicle University Faculty of Medicine.					
Oturum No (Meeting number):		Tarih (Date): 26.11.2020		Saat (Hour): 14:00-15:00	
KURUL BAŞKANI (CHIEF)		Prof. Dr. Meral ERDİNÇ			
KURUL ÜYELERİ / MEMBERS					
	ÖN VANI	ADI-SOYADI	KURUMU	BRANŞI	İMZA
1	Prof. Dr.	Meral ERDİNÇ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Farmakoloji	
2	Prof. Dr.	Aziz KARABULUT	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Kardiyoloji	
3	Prof. Dr.	Zeynep BAYSAL YILDIRIM	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	
4	Prof. Dr.	Zülfiykar YILMAZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	İç Hastalıkları	
5	Doç. Dr.	M. Veysi BAHADIR	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Genel Cerrahi	
6	Doç. Dr.	İbrahim KAPLAN	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyokimya	
7	Dr. Öğretim Üyesi	İsmail YILDIZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Biyoistatistik	
8	Dr. Öğretim Üyesi	Diclehan ORAL	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Biyoloji	
9	Dr. Öğretim Üyesi	Gülray AYDOĞDU	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Tıbbi Patoloji	
10	Dr. Öğretim Üyesi	Muhammed Akif DENİZ	Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi	Radyoloji	
11	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.İNTİHAL RAPORU

tez

ORJİNALLİK RAPORU

% 7	% 6	% 2	% 4
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Dicle University Öğrenci Ödevi	% 2
2	acikerisim.dicle.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	% 1
3	link.springer.com İnternet Kaynağı	% 1
4	drcemalkara.com İnternet Kaynağı	% 1
5	acikerisim.dicle.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	bilimkultur.com İnternet Kaynağı	<% 1
7	doaj.org İnternet Kaynağı	<% 1
8	Submitted to The Scientific & Technological Research Council of Turkey (TUBITAK) Öğrenci Ödevi	<% 1
9	Submitted to (school name not available) Öğrenci Ödevi	<% 1

10	Submitted to Okan Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1
11	ensonyorum.com İnternet Kaynağı	<% 1
12	Submitted to Canakkale Onsekiz Mart University Öğrenci Ödevi	<% 1
13	ijfs.ir İnternet Kaynağı	<% 1
14	prezi.com İnternet Kaynağı	<% 1
15	www.mxe.eg.net İnternet Kaynağı	<% 1
16	Submitted to Marmara University Öğrenci Ödevi	<% 1
17	utcd.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
18	4181.indexcopernicus.com İnternet Kaynağı	<% 1
19	Ali M Mansour. "Determination of Pseudoephedrine Hydrochloride and Carbinoxamine Maleate in Combination Drug Formulation by Liquid Chromatography", Journal of AOAC INTERNATIONAL, 1998 Yayın	<% 1

- 20 GÜZEL, Ali İrfan, AKSOY, Nazlı, TOKMAK, Aytekin and YILMAZ, Nafiye. "Polikistik over sendromunda ovulasyon indüksiyonu", Medisan Yayınevi, 2014.
Yayın <%1
-
- 21 www.selcukmedj.org
İnternet Kaynağı <%1
-
- 22 "Hysteroscopy", Springer Science and Business Media LLC, 2018
Yayın <%1
-

Alıntıları çıkart Kapat
Bibliyografyayı Çıkart üzerinde

Eşleşmeleri çıkar Kapat