

# Kromozom Anomalilerinin Tanısında İzlenecek Laboratuvar Akış Şemaları

Hazırlayanlar;

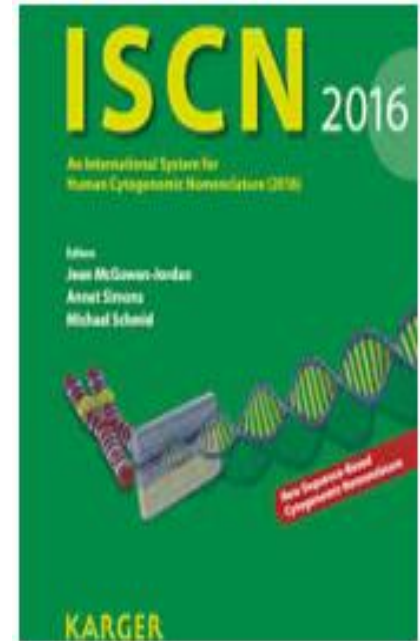
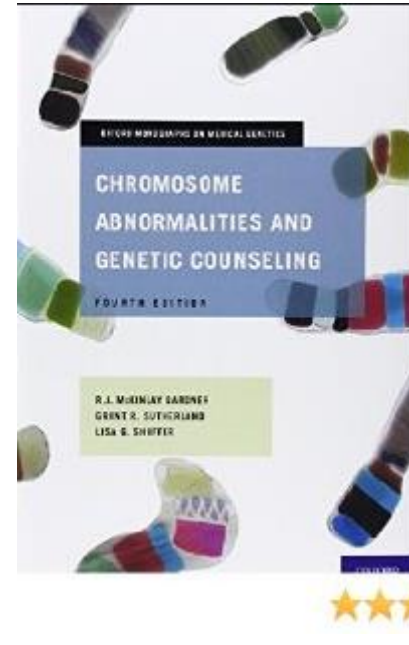
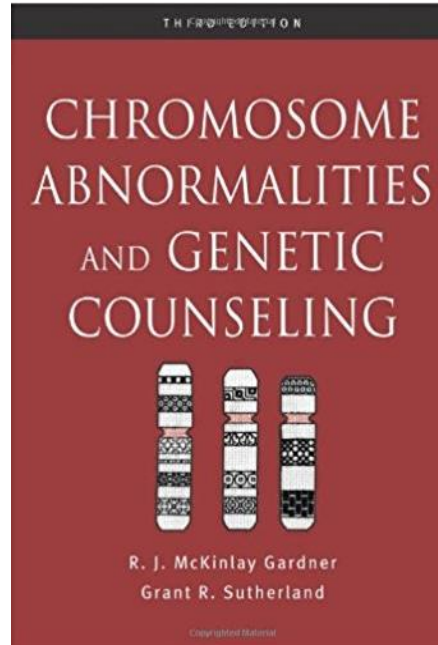
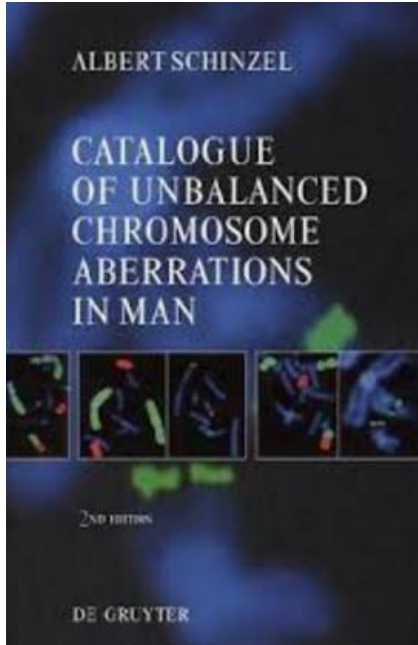
Seher Başaran, Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

Sevilhan Artan, Prof. Dr., Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

Birsen Karaman, Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

Meral Yirmibeş Karaoğuz, Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik AD

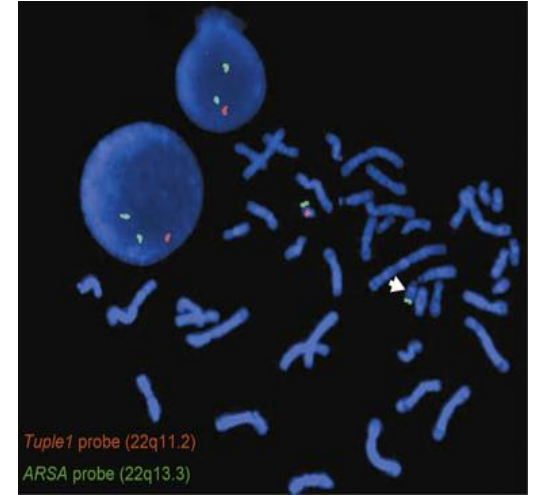
Tıbbi Genetik Derneğimizin girişimi ile ülkemizde kromozom anomalilerin tanısına yönelik uygulanan testlerin akılcı kullanımını sağlamak amacıyla farklı endikasyonlarda izlenecek akış şemaları oluşturuldu. Her merkezin alt yapısına uygun bir alternatif yol oluşturması mümkündür ancak burada amaç 2017 yılı içinde ülkemizde (kendi laboratuvarımızda mümkün olmasa dahi) uygulanabilen tekniklerin (karyotip, FISH ve aCGH/mikroarray) kullanımı ile en akılcı yolların ve ortak bir dilin oluşturulmasına ve aynı zamanda yeni başlayan arkadaşlara yol gösterici olmasına çalışıldı.



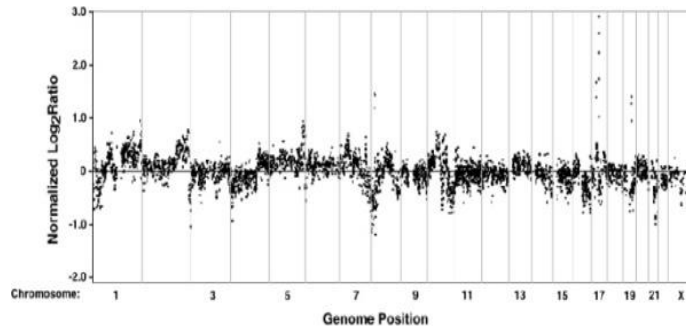
Her canlı türü için kromozom sayısı ve yapısı sabittir. Bu kromozom kuruluşundaki değişimler "kromozom anomalisi" olarak tanımlanır. Kromozomları farklı boyama teknikleri ve yöntemlerle inceleyen ve saptanan değişimlerin klinik etkisini araştıran bilim de "Sitogenetik" olarak adlandırılır.



Kromozom anomalileri;  
oosit /sperm,  
embriyonal,  
fetal,  
yenidoğan  
çocukluk,  
pubertal,  
eriřkin



olmak üzere yaşamın her döneminde karşımıza çıkabilir.



**Yenidoğanda ~1:160 olan kromozom anomalilerinin sıklığı,**  
incelenen risk gruplarına ve uygulanan teste göre farklılıklar gösterir.  
Tabloda bazı risk gruplarında klasik karyotip analizleri ile saptanan kromozom anomali oranları verilmektedir (farklı kaynaklardan derlenmiştir).

<b>Risk grupları</b>	<b>Kromozom anomali oranı</b>
1. trimester spontan abortuslar	% 50-70
2.-3. trimester IUMF	% 10
Ölüdoğum, yenidoğan ölümü	% 5-7
Konjenital malformasyonlar	% 5-70
Konjenital kalp anomalisi	% 10-15
Mental gerilik	% 3-35
Erkek infertilitesi	% 3-20
Dişide puberte gecikmesi	% 25
Erkekde puberte gecikmesi	% 20-25
Tekrarlayan (>2) spontan abortus öykülü çiftler	% 5-8

Kromozom Anomalisi	Sıklığı
<b>Cinsiyet Kromozom Anomalisi</b>	<b>1/400</b>
47,XXY	1/1000
47,XYY	1/900-1/2000
45,X	1/2000- 1/5000
47,XXX	1/900-1/1000
<b>Otozomal Anöploidi</b>	<b>1/700</b>
Trizomi 21	1/800
Trizomi 18	1/7500
Trizomi 13	1/15000
Diğer	1/34000
<b>Yapısal Anomaliler (otozomal/cinsiyet)</b>	<b>1/375</b>
Dengeli yapısal kromozom anomalileri	
Robertson tip	1/800
Diğer	1/1100
Dengesiz yapısal kromozom anomalileri	
Robertson tip	1/13000
Diğer	1/1800
<b>Tüm Kromozom Anomalileri</b>	<b>1/160</b>

Tablo: Genel populasyon yenidoğanlarında saptanan kromozom anomalilerinin tiplerine göre sıklıkları

*Oğur G. Kalıtımın Kromozomal Temeli: Klinik uygulamalar. Tıbbi Genetik ve Klinik Uygulamalar (Ed. Dünder M.), Mgrup Matbaacılık Kayseri, 2016.s:691*

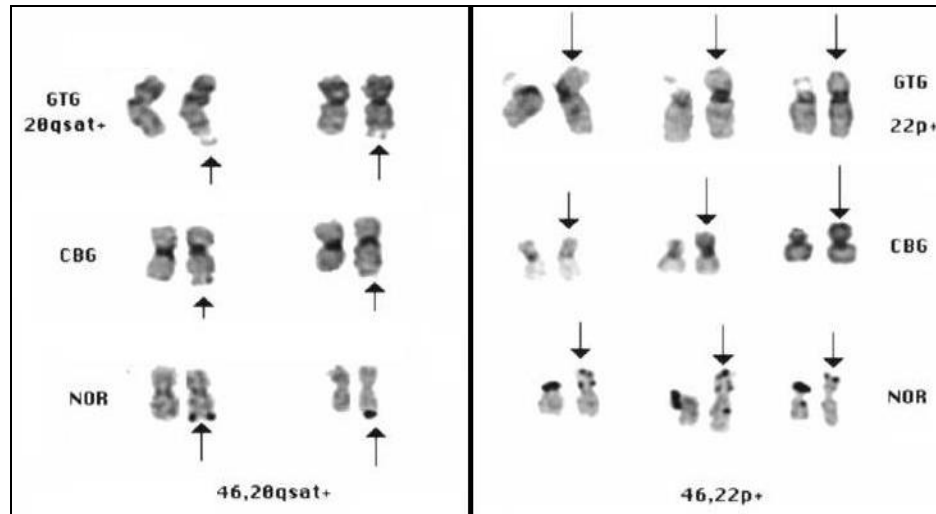
Kromozom anomalileri klinik bulgu verme gücüne göre;

1) Majör ve 2) Minör kromozom anomalisi olarak adlandırılır.

**Majör kromozom anomalisi**, anomaliyi taşıyan bireyin kendisinde fenotipik etki bulunan ve/veya sonraki kuşakta etkilenme riski yüksek anomalilerdir (örn. trizomi, delesyon, translokasyon, duplikasyon vb). Bu anomaliler analiz raporlarında belirtilmek zorundadır.

**Minör kromozom anomalisi**, anomaliyi taşıyan bireyde ve/veya takip eden kuşakta etkisi olmayan ve bu nedenle "kromozom varyantları/polimorfizmi" olarak da tanımlanan anomalilerdir (Örn. 9qh+, 15ps+, Yqh+, inv9, vb). Bu varyantlar eğer özel bir endikasyon yok ise (maternal hücre kontaminasyonu, zigosite veya kimerizm tayini gibi) raporda belirtilmemelidir.

Ender görülen bir polimorfizm örneği; 20qs+  
20. Kromozom q terminal bölgesinde satellit oluşumu



Sık görülen bir polimorfizm örneği; 22ps++  
22. Kromozom p kolunda çift satellit oluşumu

**Majör kromozom anomalileri klinik etkisine göre;**

1) Dengeli ve 2) Dengesiz kromozom anomalileri olarak sınıflandırılır.

**Dengeli kromozom anomalisi**, mikroskopik olarak genetik materyalde kopya sayısı değişimi olmayan ve genlerde fonksiyon değişimine yol açmayan, taşıyıcılarında fenotipik bir bulgu olmayan ancak dengesiz gamet verme riski yüksek olan anomalilerdir (Örn. Robertsonian translokasyon, resiprokal translokasyon, ökromatin bölge içeren inversiyonlar, vb).

**Dengesiz kromozom anomalisi**, taşıyıcılarda fenotipi olumsuz etkileyen, genetik materyalde kopya sayısı değişimine yol açan dolayısıyla genlerde fonksiyon değişimine yol açan anomalilerdir (Örn. Trizomi, monozomi, delesyon, duplikasyon, vb).

## Sitogenetik bulgulara göre kromozom anomalileri;

- 1) Sayısal
- 2) Yapısal kromozom anomalileri olarak sınıflandırılır.

**Sayısal kromozom anomalileri**, mayotik, mitotik bölünmelerdeki veya sitokinez ve döllenme hatalarıyla ortaya çıkan ve kromozom sayısında artış ve/veya azalma ile oluşan anomalilerdir.

**Poliploidi** : Kromozom sayısı, haploid genomun ( $n:23$ ) katları halindedir. Triploidi ( $3n$ ) ve tetraploidi ( $4n$ ) insanlardaki örneklerdir ve sıklıkla spontan abortus materyalinde gözlenir.

**Anöploidi**: Diploid genomdaki kromozom sayısı bir artmış veya azalmıştır ( $2n\pm 1$ ) Trizomi ve Monozomiler bu grubu oluşturur. Hiçbir otozomal monozomi yaşamla bağdaşmaz, trizomi 21 dışında diğer otozomal trizomilerde (trizomi 18 ve 13 canlı doğabilse de ) ağır konjenital malformasyonlar nedeniyle letaldir. Bu nedenle ağır anomaliler çoğunlukla spontan abortus materyalindeki kromozom analizlerinde saptanır.



**1. trimester spontan abortus örneklerinde saptanan karyotipler ve sıklıkları**  
Simpson, J, Carson, S, *Genetic and Nongenetic Causes of Pregnancy Loss. Glob. libr. women's med., (ISSN: 1756-2228) 2013*

Karyotip	Sıklık		
Normal	54.1		
Triploid	7.7		
Tetraploid	2.6		
Monozomi X	8.6		
Yapısal anomali	1.5		
Seks kromozom anöploidi	0.2		
Otozomal trizomi	22.4	Kromozom	%
		16	7.27
		22	2.26
		21	2.11
		15	1.68
		18	1.15
		2	1.11
		13	1.07
Double trizomi	0.7		
Mozaik trizomi	1,3		
Diğer	0.9		

**Yapısal kromozom anomalisi**, kromozomlar üzerinde en az bir kırık noktası ile oluşan kromozom segmentlerinde **kayıp, artış veya yer değişimine** yol açan anomalilerdir.

Anomali, **genetik materyalde kopya sayısı değişimine yol açarsa** değişime uğrayan segmentteki yapısal genlerin sayısında da dengesizlik oluşacak ve fenotip olumsuz etkilenecektir (Örn. delesyon, duplikasyon). Kromozomlarda terminal ya da intersisyel bölgelerde oluşan kırık/ lar sonrası genetik materyal kaybolursa genomik açıdan "parsiyel monozomi" oluşur (örn. 5p-, 4p-, 1p36, 22q11.2 vb). Bir kromozom segmentinin kendini duplike etmesi ile genomik açıdan "parsiyel trizomi" oluşur (dup22q11.2, dup8p, vb).

Kromozomun iki kolunda da kırık oluşumu ile serbest kalan uçların birleşmesiyle halka şeklini alan kromozom "**halka (ring) kromozom**" adını alır ve 47. kromozom olarak bulunduğu özellikle küçük ise sitogenetik tanısı çok güçtür. Halka kromozomlar 47. kromozom olarak bulunursa parsiyel trizomilere, 46 kromozom yapısında ise parsiyel monozomilere yol açarlar. Mitotik instabilite nedeniyle çoğunlukla mozaik yapıdadırlar.

Sentromerin her iki tarafında da aynı kolun bulunması ise "**izokromozom**" olarak tanımlanır ve 46 kromozomlu yapıda var olan kolun trizomisine kaybolan kolun monozomisine yol açarlar (Örn. i(Xq). Karyotipte 47. kromozom olarak bulduklarında ise tetrazomiye yol açarlar (Örn. +i(9p, +i(12p), vb).

Anomali en az bir kromozomda ve 2 kırık noktası ile oluşur ve **serbest kalan segmentler yer değiştirirse** ve kopya sayısında değişime yol açmazsa (resiprokal, Robertsonian, insersiyonel translokasyonlar, perisentromerik ve parasentrik inversiyonlar) fenotip etkilenmez. Ancak *de novo* oluşumlarda kırık noktası işlevsel bir genin anatomisini bozarsa fonksiyon değişimine yol açabildiğinden fenotip etkilenebilir.

Heterokromatin bölgelerdeki kopya sayısı değişiklikleri yapısal gen içermediğinden fenotip etkilenmemekte ve "**polimorfizm**" olarak tanımlanmaktadır. Yapısal gen bulundurmayan ökromatin bölgelerdeki fenotipi etkilemeyen kopya sayısı değişiklikleri mikroarray/a-CGH çalışmaları ile aydınlatılmaktadır ve bunlar "**ökromatin polimorfizmi**" olarak tanımlanmaktadır.

Özetle, kromozom anomalilerinin tanısında klinik olarak normal bireylerde "dengeli kromozom anomalilerini", klinik olarak etkilenmiş bireylerde ise "dengesiz kromozom anomalilerini" aramalıyız. Yani, **kromozom analiz endikasyonuna göre** hangi tip anomaliyi araştıracağımızı ön görebiliriz ve teknik seçimimizi ve akış şemamızı buna göre belirleyebiliriz.

# Kromozom Analizinde Kullanılan Hücre/Dokular

## Prenatal

- Amniyotik sıvı hücreleri
- Koryonik villuslar; Sitotrofoblastlar ve kor mezenşim hücreleri
- Fetal kan lenfositleri

## Postnatal

- Periferik kan lenfositleri
- Deri fibroblastları
- Kemik iliği hücreleri
- Gonad dokusu

## Postmortem

- Plasental dokular
- Deri fibroblastlar
- İntrakardiyak kan lenfositleri

# Kromozom Analizlerinde Kullanılan Teknikler

## 1) Konvansiyonel sitogenetik;

1. Direkt preparasyon (2-48 saat indüklenmeden),
2. Kısa süreli hücre kültürü (24-72 saat indüklenerek),
3. Uzun süreli hücre kültürü ( > 72 saat- haftalar)

## 2) Moleküler Sitogenetik;

1. Floresan in situ hibridizasyon (FISH),
2. aCGH/mikroarray

## 3) Moleküler teknikler;

1. QF-PCR,
2. MLPA,
3. Yeni nesil dizileme

# Konvansiyonel sitogenetik "Bantlama teknikleri"

- Giemsa (G) Bantlama ★
  - Yüksek Çözünürlüklü Bantlama (HRB) ★
  - Floresan (Q=Quinacrine) Bantlama
  - C (Sentromerik heterokromatin) Bantlama ★
  - NOR bantlama ★
  - SCE (Kardeş Kromatid Değişimi)
- ★ Her sitogenetik laboratuvarında uygulanabilir olması gereken bantlamalar

# Fetal karyotip analizinde göz önünde bulundurulacak bazı özellikler

## Koryon Villus Örneklemesi (CVS)

1. Maternal desidua, sitogenetikçi tarafından uzaklaştırılmalıdır
2. Direkt preparasyon+uzun süreli hücre kültürü birlikte çalışılmalıdır
3. Direkt preparasyon metafaz analizinde maternal hücre kontaminasyonuna bağlı yanlış tanı riski yoktur ancak QF-PCR ve kısmen I-FISH uygulamalarında vardır
4. CV materyali ekstraembriyonel doku olduğundan mozaisizmin araştırılmasında fetal dokunun da incelemesi gerekebilir (özellikle USG bulgusu yoksa)

## Amniosentez

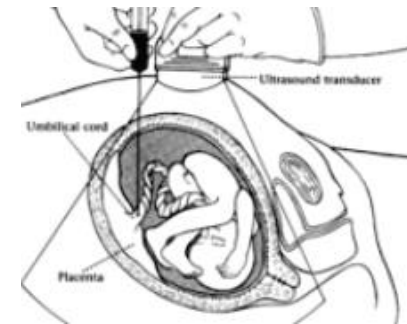
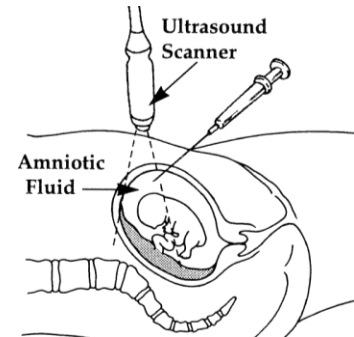
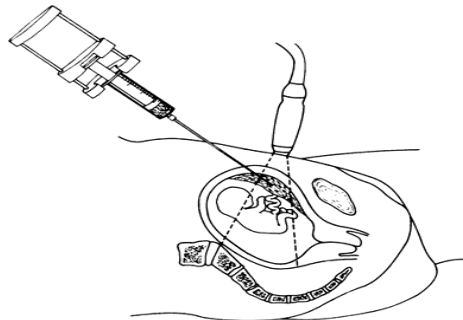
1. Uzun süreli hücre kültürü şarttır (I-FISH veya QF-PCR ile kombine kullanılabilir)
2. 28. gebelik haftasından sonra üreme çok zordur

## Kordosentez

1. Maternal hücre kontaminasyonu riski vardır.

# Üç invaziv girişimin karşılaştırması

Temel Özellikler	CVS	AS	KS
Girişim zamanı	10. GH ->term	15.- 24. GH	> 19. GH
Köken	extraembriyonal	fetal	fetal
Tüm testler için uygunluğu	Bazı testler yapılamaz (AFP, I-Cell hast., vd)	uygun	Bazı testler yapılamaz
Fetal kayba neden olma olasılığı	Daha önce %1-2 2015 (Akolekar et al.) 1:500	Daha önce 1:200 2015 (Akolekar et al.) 1:1000	% 1-5 (deneyim+ fetusta anomali+)





# Fetal Kromozom Anomalilerinin Araştırılmasında Kullanılan Yöntemlerin Karşılaştırılması

Temel Özellikler	GOLD STANDART HK ve HRBT	CVS - DP	AS-I- FISH	AS- QF-PCR
Gerekli Materyal Miktarı	>10 ml ASıvı >8-10 mg CV 1-2 ml FKan	>5 mg	2-3 ml ASıvı	2-3 ml ASıvı
Hücre bölünmesi	gerekli	gerekli	gereksiz	gereksiz
Otomasyon	yok	yok	kısmen	var
Test süresi	6 h (DP) 10 gün (HK) FK 2-4 gün	6 -24 saat	6-24 saat	8-48 saat
Tanı kapasitesi	Tüm anomaliler (>5 Mb)	Sayısal ve >10 Mb yapısal anom.	Bilinen sayısal (>5) + Mikrodel. S.	"5 sık görülen trizomi"
Başarı oranı	min % 99	min %95	min %99	min %99

# Hızlı Anöploidi Tanısı (Direkt FISH, QF-PCR, MLPA)

Amniosentez uygulamalarında kültüre paralel olarak, Trizomi 13,18, 21 send. & cinsiyet kromozomları açısından

- İleri anne yaşı
- Maternal serum taramalarında yüksek risk
- cfDNA taramada pozitiflik
- Sendromlara özgü USG bulgusu varlığında uygulanır.

Fakat

- CV-direkt preparasyonda metafaz elde edilemezse de uygulanır.

## Hızlı anöploidi testleri için

- ❑ Amniyotik sıvı: 0.5-4 ml / örneğin 1/10
- ❑ CVS: Biopsi örneğinin farklı bölgelerinden en az 2 mg CV materyali gerekir.

# Konvansiyonel Sitogenetik Uygulamalarda Standardizasyon

Burada belirtilenler minimum standartlardır ve European Cytogeneticist Association (ECA) dan uyarlanmıştır.

## Hücre kültürü

### Postnatal çalışmalar

- 2 farklı kültür
- 2 farklı besiyeri

### Prenatal çalışmalar

- En az 2 (tercihen 3\*) farklı kültür kabı
- 2 farklı besiyeri/farklı lot
- 2 farklı CO<sub>2</sub> li etüvde saklanacak
- \* Pseudo/Gerçek Mozaisizm tanısı için

Gelen örnek, örnek kabul koşullarına uymuyorsa

- yeni örnek istenmeli
- olanaklı değil ise FISH, QF-PCR, MLPA ile sonuca ulaşmaya çalışılmalı ve sorun rapora yazılmalı

# Endikasyona göre analizlerde bant düzeyi

Minimum  
G-bant

Anöploidi konfirmasyonu (lenfosit, CVS-direkt preparasyon)

>300

Bilinen büyük yapısal anomaliyi dışlamak (lenfosit, CVS-direkt preparasyon, amniyotik sıvı kültür)

>400

Küçük bilinen yapısal anomalinin araştırılması (lenfosit, CVS/AS kültür, solid doku)

500

Rutin AS/CVS kültür preparatları

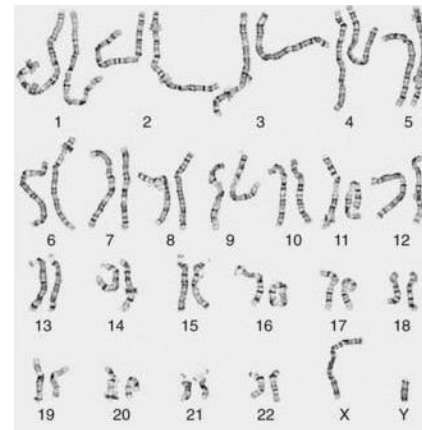
>450

Diğer postnatal yönlendirmeler ( bilişsel yetersizlik, doğum defektleri, dismorfik çocuk, kötü obstetrik öyküsü olan çiftler

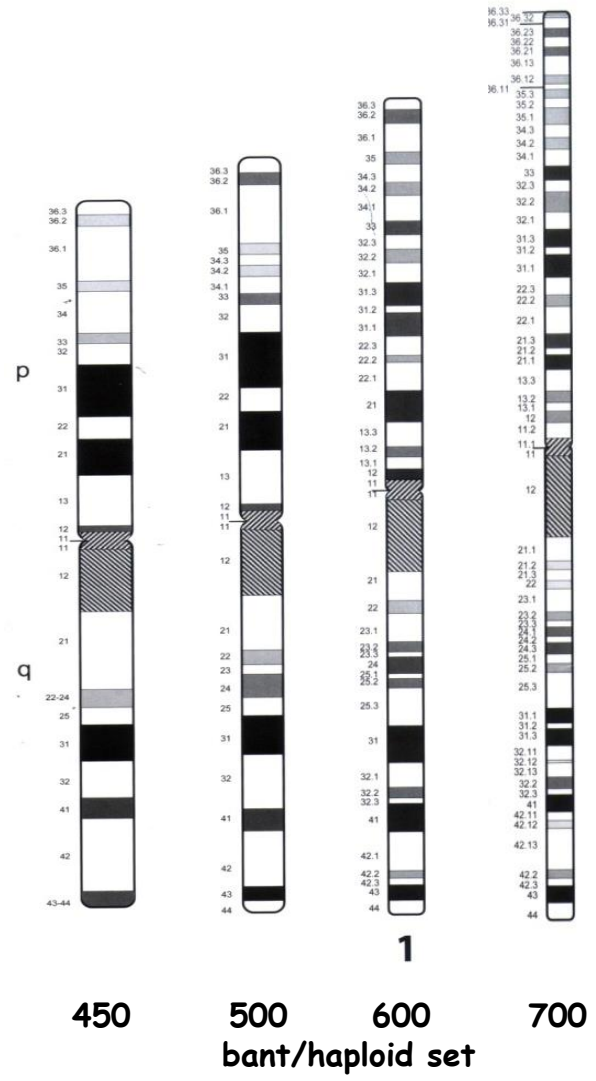
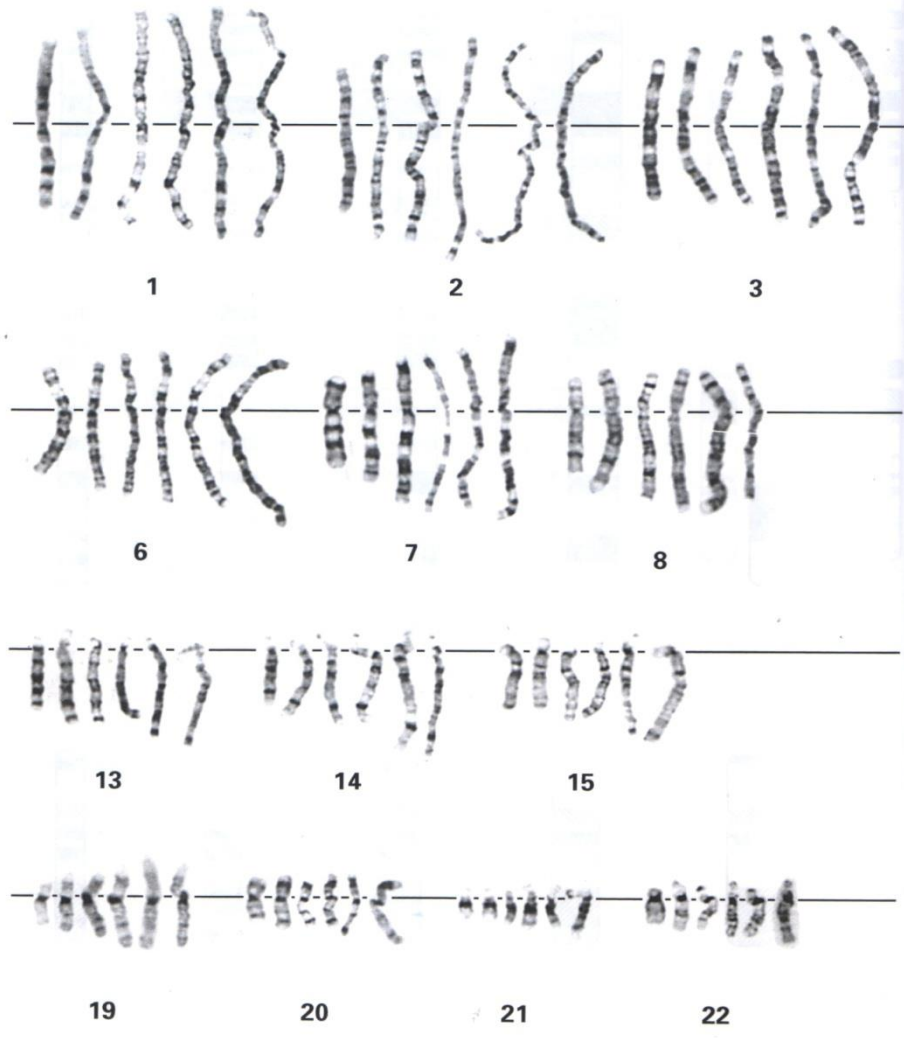
550-600

Klinik ön tanı Mikrodelesyon sendromları (FISH uygulanamıyorsa)

700



Metafaz → Prometafaz(HRBT)



~ 500 bant çözünürlükte  
 ~ 1 bant 6 milyon nükleotid (~6 Mb ve 10'larca gen)

## Hedef anomaliye göre değerlendirilecek minimum hücre sayıları; Post ve prenatal rutin çalışmalar

- >5 tam karyotip (her homolog için p&q görülecek)+ 5 metafaz analizi + 10 metafaz sayım yapılacak =  $\Sigma$  20 metafaz
- prenatal analizlerde farklı kültür kaplarından (min 2) 10+10 metafaz değerlendirilecek (5 karyotip+ 5 analiz+ 10 sayım)
- Tek bir hücrede bile kromozom anomalisi görülürse ek analizler yapılacak (mozaisizm protokolu uygulanacak)

# Moleküler Sitogenetik -FISH Endikasyonları-Postnatal

- Klinik ön tanı bilinen bir mikrodelesyon sendromu,
- Pozitif aile öyküsü nedeniyle artmış mikrodelesyon sendromu riski,
- Klinik özellikleri belirli bir kromozomal sendrom için mozaik olasılığını düşündürüyorsa,
- Standart sitogenetik analizde kromozom anomali şüphesi varsa ve FISH analizi ile açıklanabilecek ise,
- Standart sitogenetik analizde Marker kromozom saptanması,
- Klinik olarak kriptik subtelomerik yeniden düzenlenme şüphesi/olasılığı

# Moleküler Sitogenetik-FISH

## Metafazda FISH Uygulama Endikasyonları

- Marker kromozomun,
- Delesyon/ duplikasyonların ,
- Derivatif kromozomların,
- Yeniden düzenlenmelerin aydınlatılması

## Interfaz FISH (I-FISH) Uygulama Endikasyonları

- Sayısal anomalilerin,
- Delesyon/ duplikasyonların
- Cinsiyet kromozomlarının,
- Mozaisizmin aydınlatılması

**FISH analizlerinde hedefe göre analiz edilecek minimum hücre sayısı**

Prob tipi-hedef	Analiz	Ek analiz
Lokus-spesifik problemler	5 metafaz	+30 hücre I-FISH analizi
Multiprob analizi	3 metafaz/prob	+30 hücre I-FISH analizi
Prenatal anöploidi tarama/I-FISH	>30 hücre/prob	
Mozaisizm-interfaz	>100 hücre/prob	



## a-CGH/mikroarray analizi endikasyonları

### Postnatal olgularda:

- Büyüme anomalileri- kısa boy, aşırı büyüme, mikrosefali, makrosefali
- Anormal klinik fenotip ve/veya dismorfizm
- Çoklu doğumsal malformasyonlar
- Bilişsel ve/veya gelişimsel gerilik, otizm spektrumu
- Del/mikrodel/dup sendromu klinik ön tanısı
- Dengeli görünen *de novo* yapısal kromozom anomalilerinin aydınlatılması (fenotipik etkilenmiş olguda)

### Prenatal olgularda:

- >2 patolojik USG bulgusu (IUGG dahil),
- Sitogenetik analizde saptanan *de novo* yapısal kromozom anomalisinin aydınlatılması, parental kökenin veya UPD (SNP array) belirlenmesi,
- Ebeveynde kriptik yapısal kromozom düzensizliği taşıyıcılığı var ise FISH alternatifli,
- Önceki çocukta mikroarray ile saptanmış mikro del/dup varlığı

# aCGH/Mikroarray Analiz Sonuçları

Saptanan CNV ler, veri tabanları bilgileri doğrultusunda (DECIPHER, ISCA, DGV, CHOP, OMIM, PUBMED, vb) değerlendirilir.

**1. Normal moleküler karyotip-** Saptanan CNV yok/benign,

**2. Klinik olarak anlamlı CNV:** Kopya sayısı değişikliği var.  
Bilinen sendromla uyumlu/uyumlu değil  
Parental analiz yapılmalı : familyal veya *de novo*

**3. Klinik anlamı bilinmeyen CNV (VUS):**

Dengesiz genomik değişim saptanıyor, ancak fetusa olası etkisi bilinmiyor (veritabanları yetersiz) yani yorumlaması zor,

- Parental çalışma yapılmalı,

- *de novo* ise doğrulama çalışmaları (moleküler) yapılmalı.

>500 bant üzerinde yapılan HRB çalışmalarında normal karyotip saptandıktan sonra yapılacak aCGH/Mikroarray çalışmalarında çözünürlük 180K ve üzerinde olmalıdır .

# Wapner R, ISCA (International Standards for Cytogenomic Arrays) 2012 Mikroarray Çalışma Sonuçları;

Normal karyotip saptanan prenatal olgu n:3822

1) Klinik anlamı kesin bilinmeyen CNVs	n: 94 (%2.5)	
Rapor edilmeyen CNVs	n: 33 (%0.9)	
Rapor edilen CNVs	n: 61 (%1.6)	} Klinik ile ilişkili CNVs %2.5
2) Patolojik CNVs	n: 35 (%0.9)	

Endikasyon gruplarına göre klinik ile ilişkili CNVs

İleri anne yaşı	n: 1966	CNV n:34	%1.7
Pozitiv Tarama Testi	n:729	n:12	%1.6
Patolojik USG	n:755	n:45	%6

Wapner R, ISCA (International Standarts for Cytogenomic Arrays)  
2012 Mikroarray Çalışma Sonuçları;

- 4391 olgudan 51 olguda array sonuçsuz, başarı %98,8
- 4282 nonmozaik karyotip ve 58 mozaik karyotip

Anomaliler	Kromozom n	Array tanıyabilir	Array tanıyamaz
Anöplidiler (tri 21, 18, 13, X,Y ve 45,X)	374	374	0
Diğer anomaliler	82	24	<b>58 (%1.4)</b>
Dengeli yapısal	40	0	40
Dengesiz yapısal	22	22	0
Marker kromozom	3	2	1 heterokromatin
Triploidi	17	0	17 (7 si SNP array ile tanınilirdi)

# Karyotipi "Normal" prenatal olgularda array sonuçları;

*Schaffer LG, et al, 2012; Prenat Diagn, 32, 979-985*

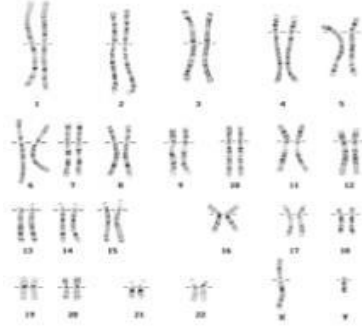
Endikasyon	Toplam olgu	Array-normal	Array-patolojik	Array-şüpheli
Pat-USG	2781	2462 (%88.5)	184 (%6.6)	135 (%4.9)
Pat-USG (soft markers)	77	72 (93.5)	2 (%2.6)	3 (%3.9)
MS-ST	77	68 (%88.3)	4 (%5.2)	5 (%6.5)
Aile öyküsü	487	461 (%94.7)	15 (%3.1)	11 (%2.3)
İleri Anne Yaşı	346	337 (%97.4)	1 (%0.3)	8 (%2.3)
Psikolojik	95	94 (%98.9)	0	1 (%1.1)
Diğer/?	13	12 (%92.3)	1 (%7.7)	0
<b>Toplam (canlı fetuslar)</b>	<b>3876</b>	<b>3506 (%90.5)</b>	<b>207 (%5.3)</b>	<b>163 (%4.2)</b>

# Karyotipi "Normal" prenatal olgularda USG bulgusuna göre array sonuçları; Schaffer LG, et al, 2012; Prenat Diagn, 32, 1-10

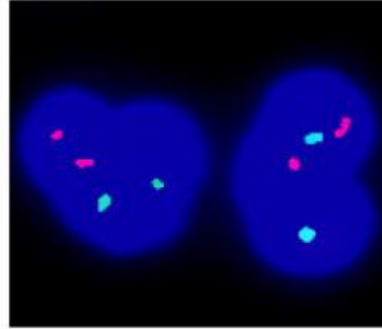
<b>USG bulgusu</b>	<b>toplam</b>	<b>Array-normal</b>	<b>Array-patolojik</b>	<b>Array-şüpheli</b>
Çoklu sistem anomalileri	579	492 (%85)	58 (%10)	29 (%5)
Çoklu sistem + yapısal olmayan anomaliler	229	196 (85.6)	19 (%8.3)	14 (%6.1)
Tek sistem anomalileri	1519	1370 (%90.2)	81 (%5.3)	68 (%4.5)
Tek sistem + yapısal olmayan anomaliler	254	220 (%86.6)	18(%7.1)	16 (%6.3)
İzole poli/oligohidramnios	9	6 (%66.7)	1 (%11.1)	2 (%22.2)
İzole IUGG	76	74 (%97.4)	2(%2.6)	0
Tek soft marker	59	55 (%93.2)	2(%3.4)	2(%3.4)
Çoklu soft marker	18	17 (%94.4)	0	1(%5.6)
<b>Toplam</b>	<b>2858</b>	<b>2534 (%88.7)</b>	<b>186 (%6.5)</b>	<b>138 (%4.8)</b>

# Kromozom Anomalilerinin Tanısında Kullanılan Teknikler; Avantaj ve Dezavantajları

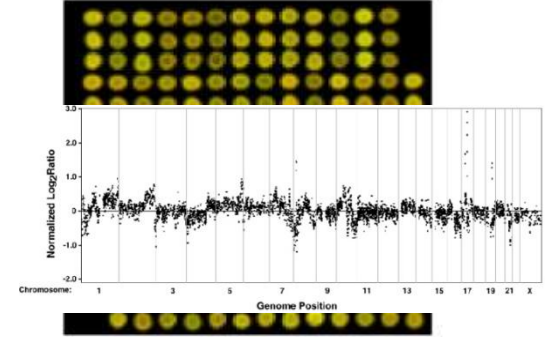
Karyotype



FISH

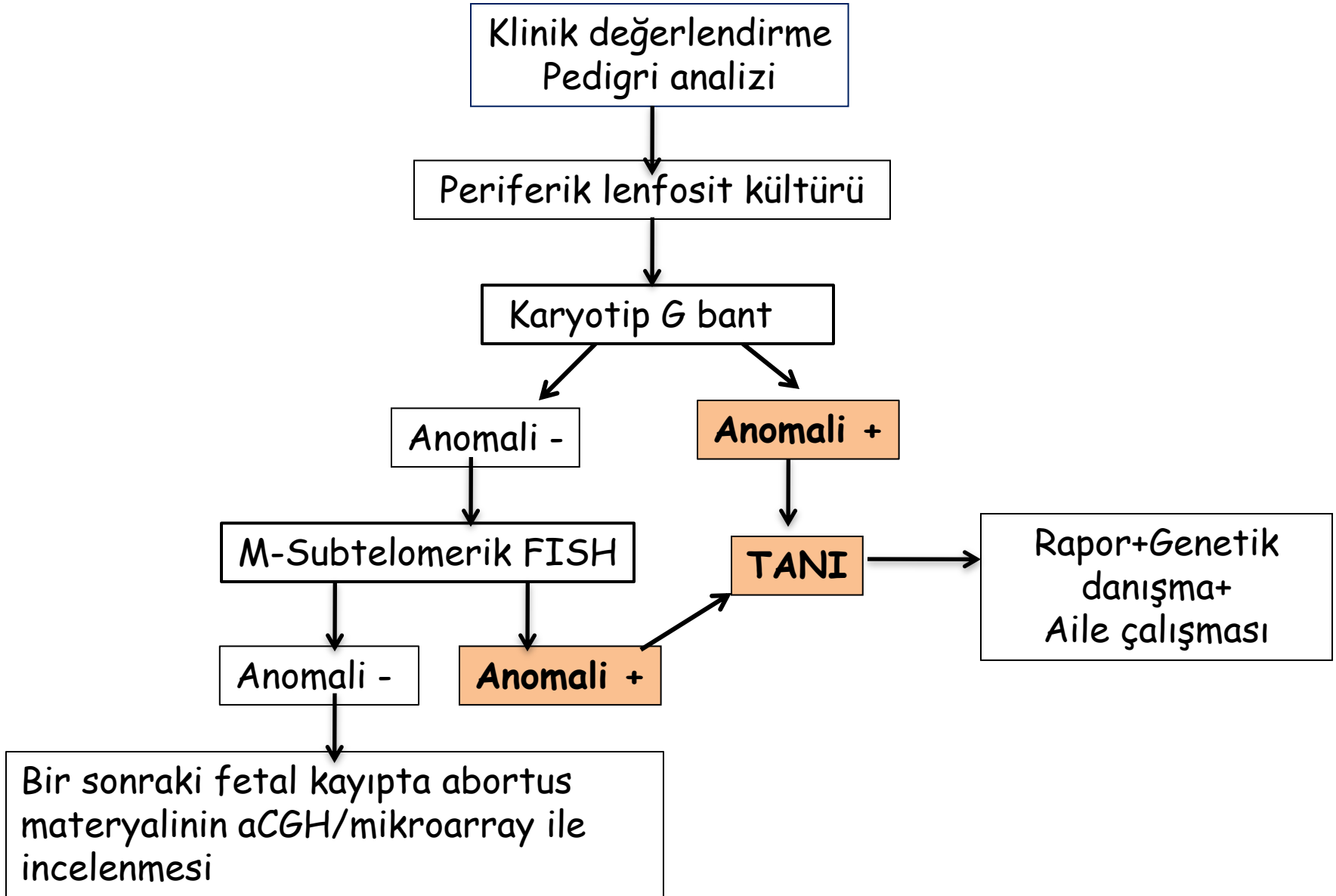


Array CGH



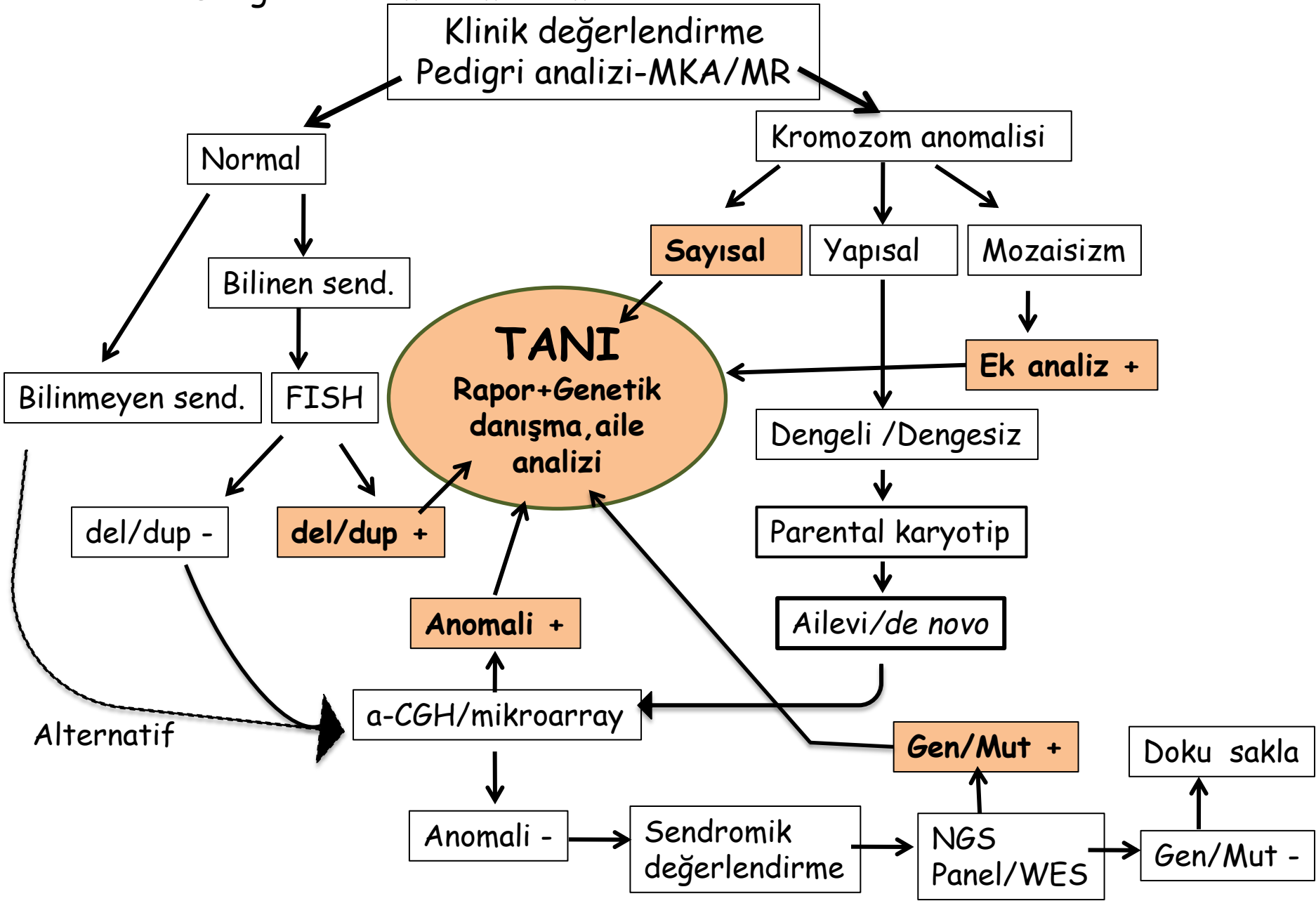
Tüm genom	++	-	++
Dengeli Anomali	+	+/-	-
Dengesiz Anomali	+	seçilmiş	++
Mozaisizm	+	++	+ (>%5-10)
3n/4n	++	+	+/-
Rezolüsyon	>8-10	<3 Mb proba bağlı	>kb filtreye bağlı
Tanı için süre	6 saat-3 hafta	6-12 saat	3-4 gün
Hücre kültürü	+	-	-
Deneyim	++	+	+
Otomatizasyon	-	-/+	++
Maliyet	+	+	++
Bioinformatik	-	-	++
Doğrulama	-	-	+ çözünürlüğe bağlı ~>%3)

# Fenotipi normal bireylerde kromozom analiz algoritması- Dengeli kromozom anomali beklentisi- Postnatal

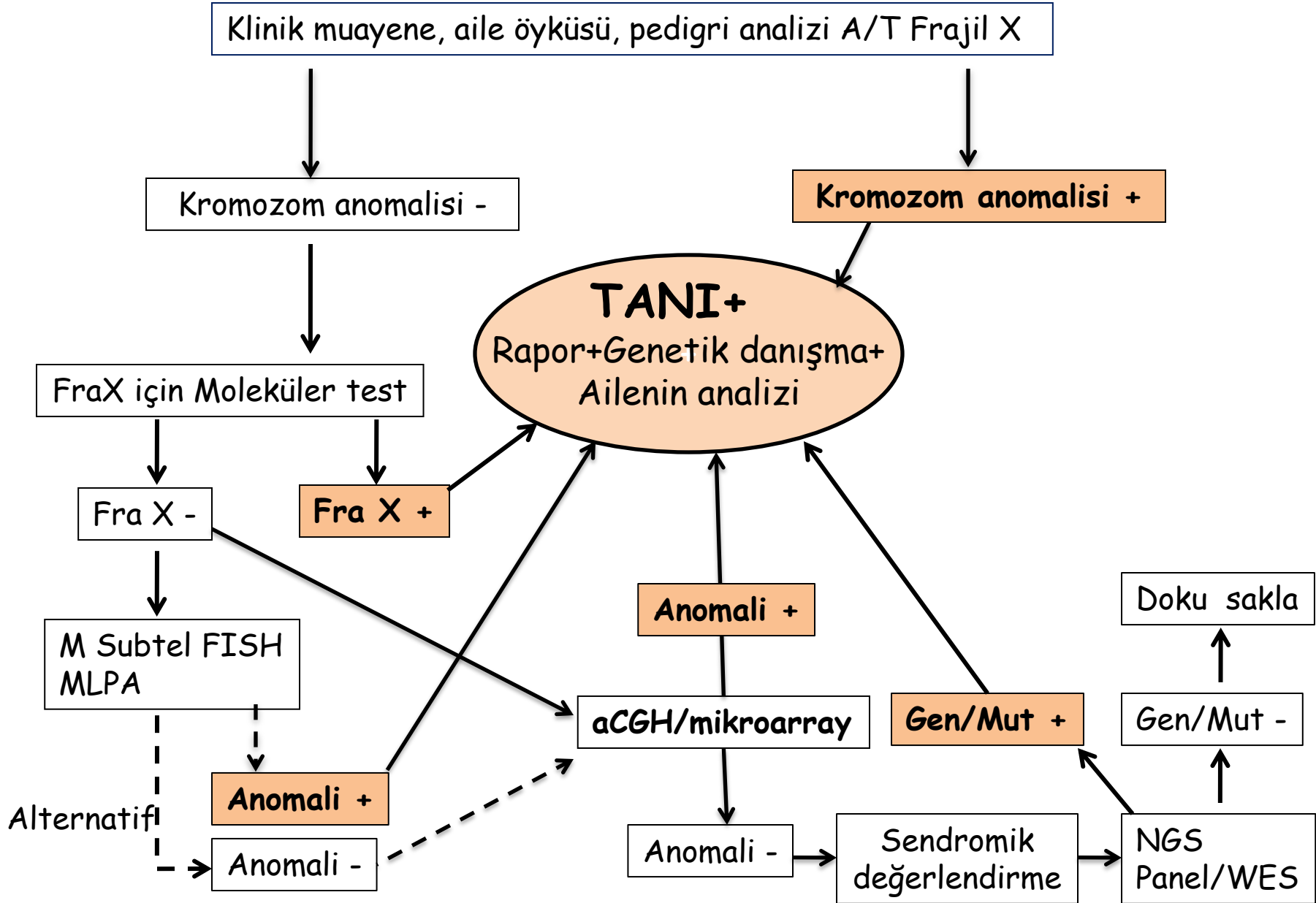




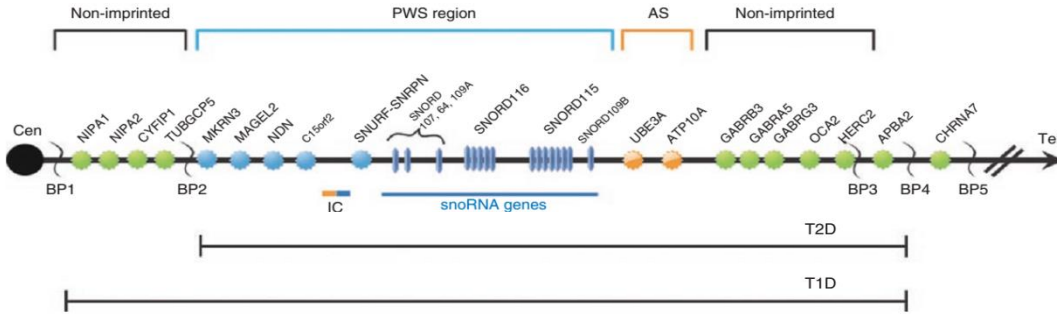
# Fenotipik etkilenmiş olgularda kromozom analiz algoritması- Dengesiz kromozom anomali beklentisi- Postnatal



# Nonspesifik MR olgularında algoritma-Postnatal



# Prader Willi/Angelman (PWS/AS) sendromu



Cassidy et al. 2012 *Genetics in Medicine*, 14: 10-26.

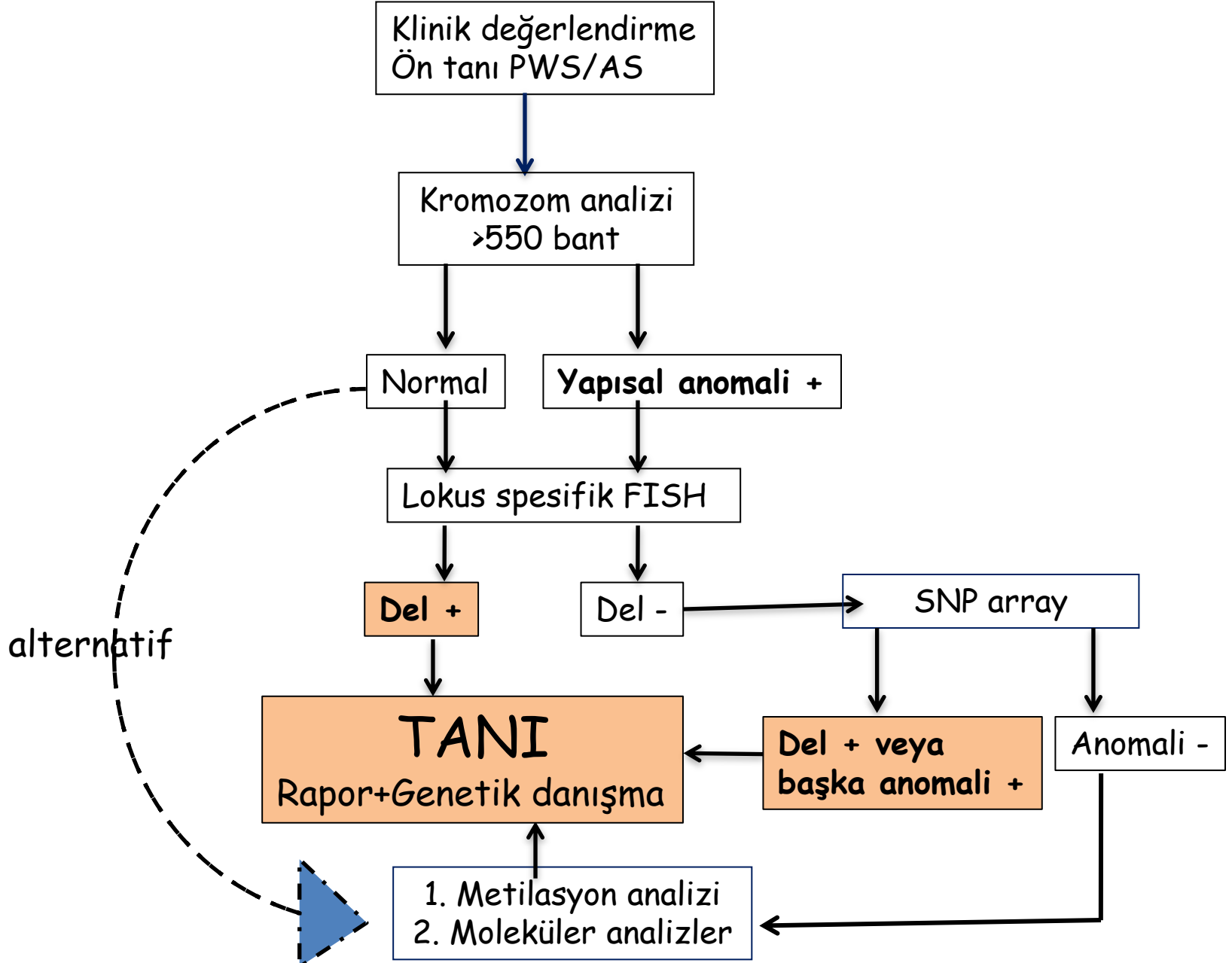
## Yöntem

## Saptanan moleküler anomali

## Avantaj/Dezavantaj

DNA metilasyon	Delesyon, UPD, ID	>%99 tanı +, Moleküler defekt ?
MS-MLPA	Delesyon, UPD, ID	>%99 tanı +. Delesyon/UPD ayrımı +, yaklaşık del boyutu +, Tip1&Tip2 del ayrımı +
HRB karyotip	Delesyon	>700 bant metafaz & deneyim + Tek başına kullanılamaz
FISH	Tüm delesyonlar	%65-75 PWS tanı +. +/inv bağlı olabilir bu nedenle karyotip ile birlikte yapılmalı. UPD verisi -
DNA polimorfizmi	UPD & İmprinting defekti	İlk aşamada yapılmamalı
aCGH	Delesyonlar	%65-75 tanı+. delesyon boyutu+, genomdaki diğer del/dup +
S-array	Delesyonlar & UPD	%65-75 tanı+. delesyon boyutu+, genomdaki diğer del/dup +, UPD+
DNA dizileme	Imprint bölge delesyonları	Imprint bölge delesyonları +

# PWS/AS Algoritma



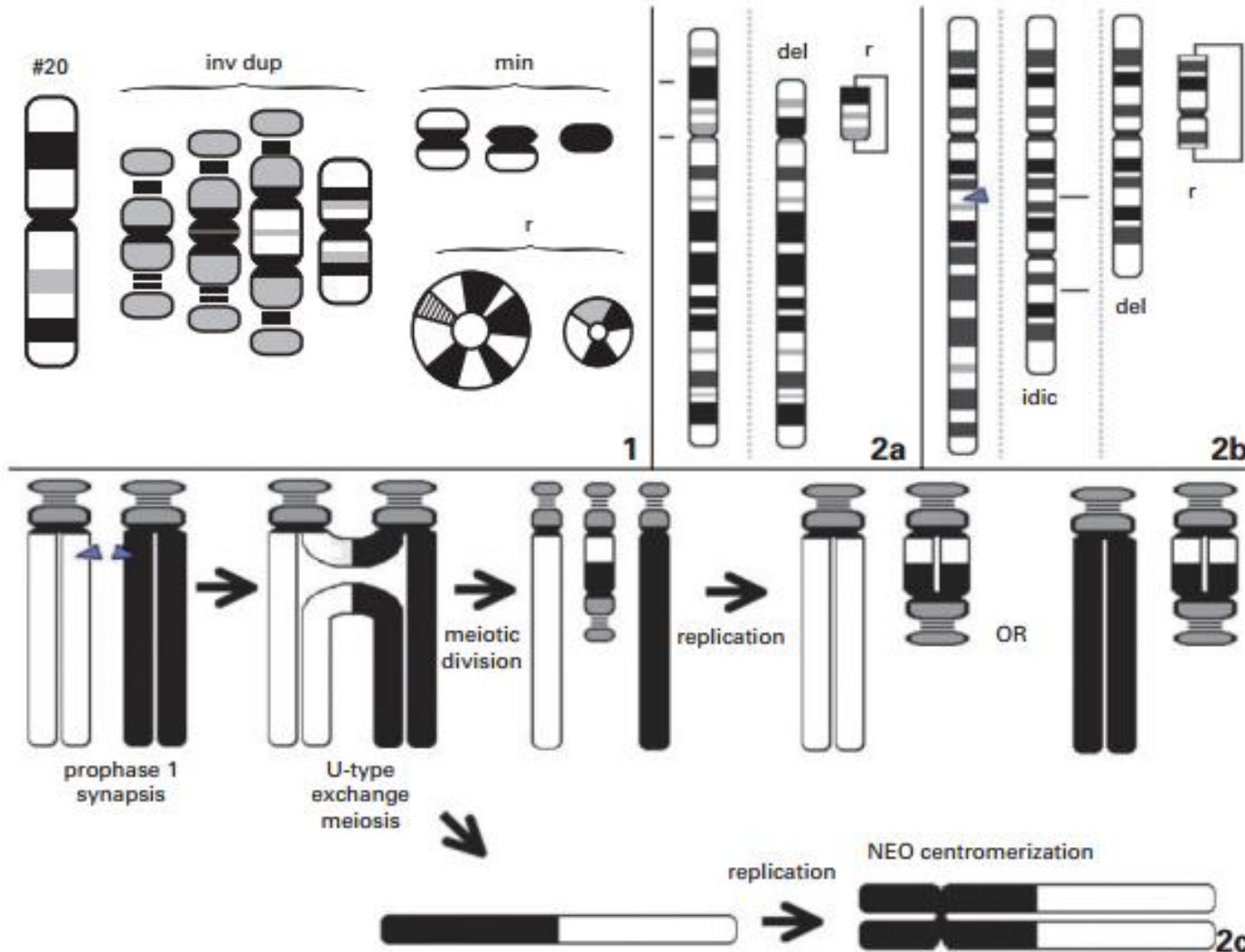
# Marker Kromozom ve Yapısal Kromozom Anomalilerine Yaklaşım

# Marker Kromozom

- Kromozomal kökeni klasik bantlama teknikleri ile saptanamayan, çoğunlukla diploid kromozom komplementine ek olarak bulunan kromozomlardır.
- “*Small Structural Marker Chromosomes*” (sSMC) olarak adlandırılır.
  - Bu kromozomlar ökromatin materyal taşıyabilir ya da taşımayabilir.
  - Satellitli ya da satellitsiz,
  - Monosentrik ya da disentrik,
  - Mozaik ya da non-mozaik
  - De novo ya da ailevi olabilir
  - inv dup 15 dışındakiler G grubu kromozomlarından daha küçüktür.
  - 24 kromozomun herhangi birinden köken alabilir.

## sSMC'ler:

- Herhangi bir formasyonda (ring, izo, izodisentrik, neo sentromerli kromozomlar, vd) karşımıza çıkabilirler.



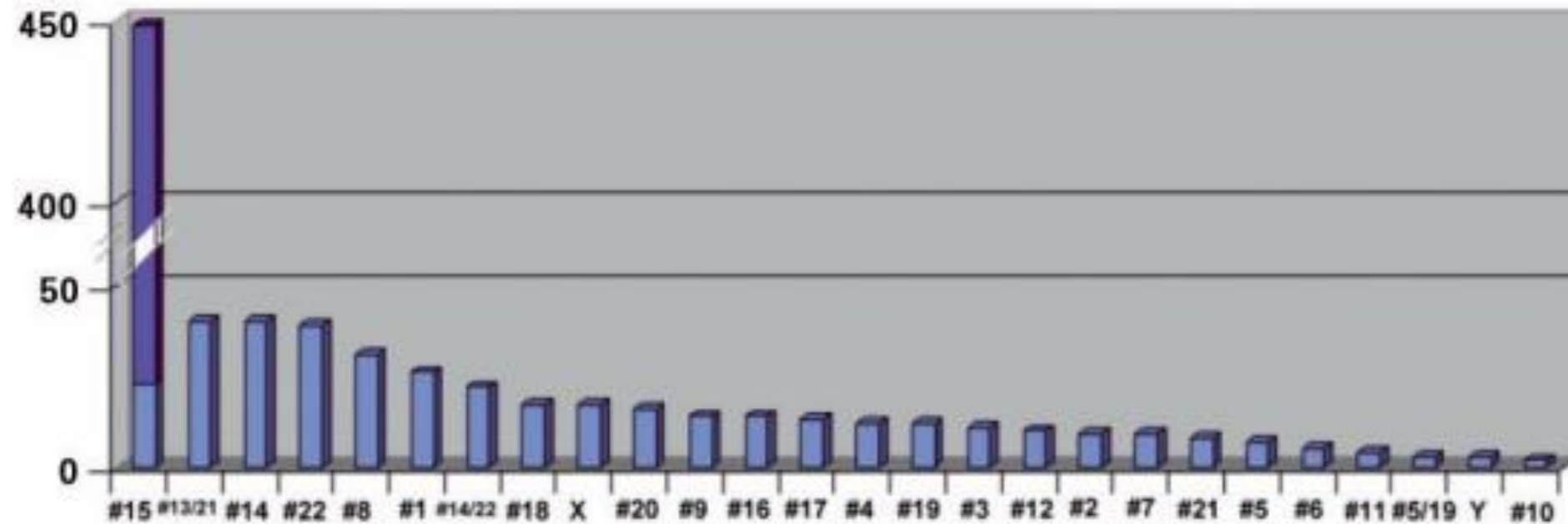
Liehr, T. et al;  
Cytogenet.  
Genome Res.,  
2004:105:55-67

## Prevalans

• CVS-AS	0.6-1.5/1000
• Yeni doğanda	0.14-0.72/1000
• Konjenital Anomalilerde	2.63/1000
• Mental Retardasyon	3.27/1000
• İnfertilite	1.95/1000
• Cinsiyet Anomalileri	2.93/1000

*Liehr, T. et al; Cytogenet.  
Genome Res., 2004:105:55-67*

## Kromozomal Kökene göre sıklık sırası





# Genotip- Fenotip İlişkisi

Kural olarak;

- ökromatin materyal içermeyen marker kromozomların fenotipi etkilememesi,
- ökromatin materyal içeren kromozomların fenotipi etkilemesi beklenir.
- Köken aldıkları kromozoma, içerdiği ökromatik segmentin büyüklüğüne/taşıdığı genetik bilgiye, ailevi olup olmadığına bağlı olarak **fenotip hafif, orta ve/veya ağır etkilenir.**

## Fenotipin etkilenme olasılığı

*Warburton, 1991*

<i>De novo</i> satellitli kromozomlarda	%10.9,
<i>De novo</i> non-satellitlilerde	%14.7

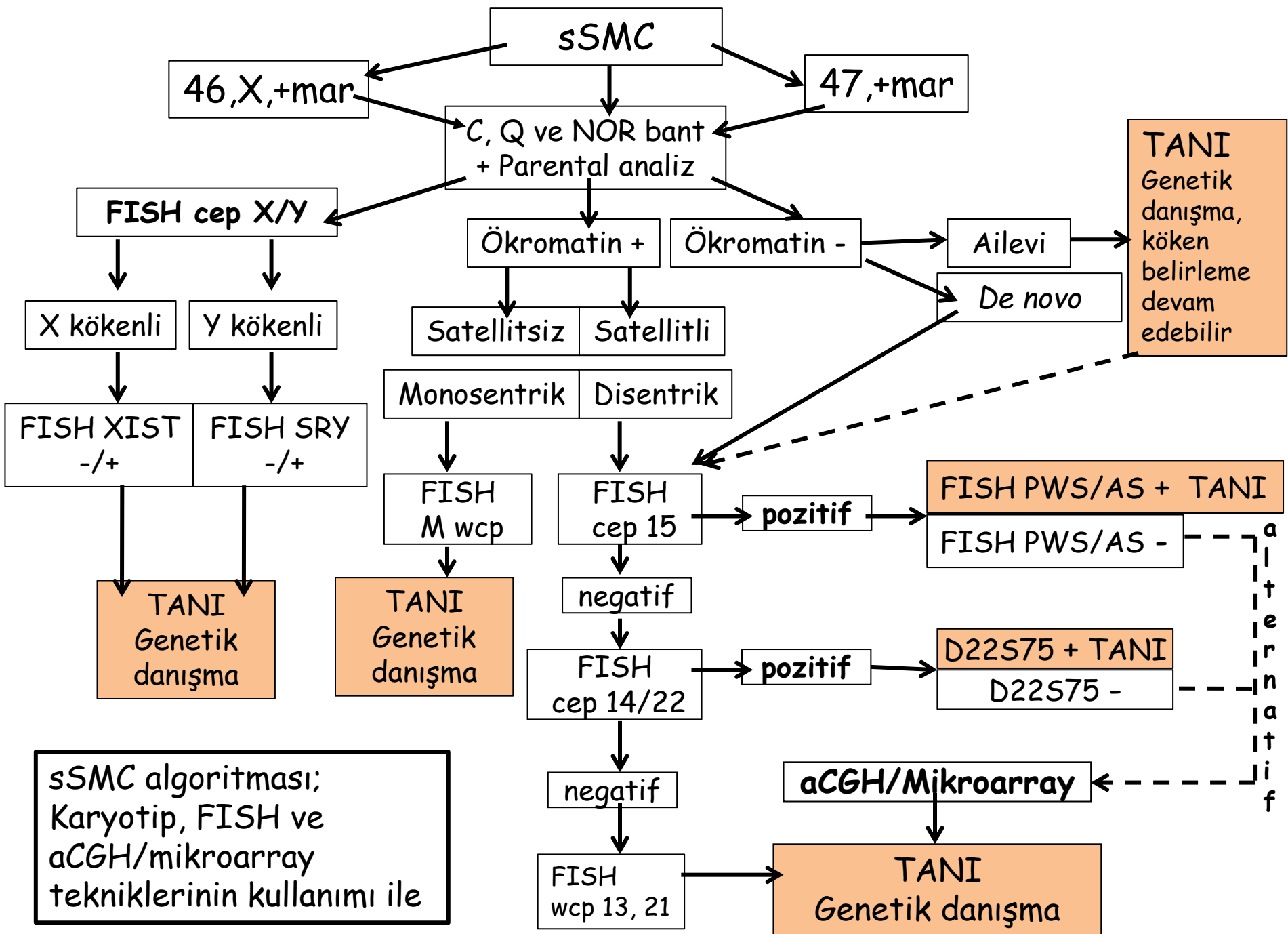
*Crolla, 1998*

<i>De novo</i> satellitli kromozomlarda	%7 (15 hariç)
<i>De novo</i> non-satellitlilerde	%28
Ring kromozomlarda	%30

- sSMC olgularında kalıtım
  - %50-67 *de novo*
  - %33-50 ailevi
- Ailevi sSMC taşıyıcılarının
  - %70'i ise etkilenmemiş
  - %30'u etkilenmiş (gametogenezde yeni bir mutasyon?)

## **sSMC ilişkili diğer riskler**

- Non-Disjunctiona yatkınlık (Taşıyıcı erkeklerin spermlerinde anöploidi oranında artış gösterilmiştir)
- Fertilite problemleri: İnfertilite sorunu olan erkeklerde 12 kat fazla sSMC taşıyıcılığı gözlenir.
- UPD (inv dup 15, 6. ve 20. kromozomlar) riski



47,+sSMC

Satellitli

C, Q ve NOR

Satellitsiz

Monosentrik/Disentrik

Parental  
Karyotip

Monosentrik/Disentrik

Ökromatin +

Ökromatin -

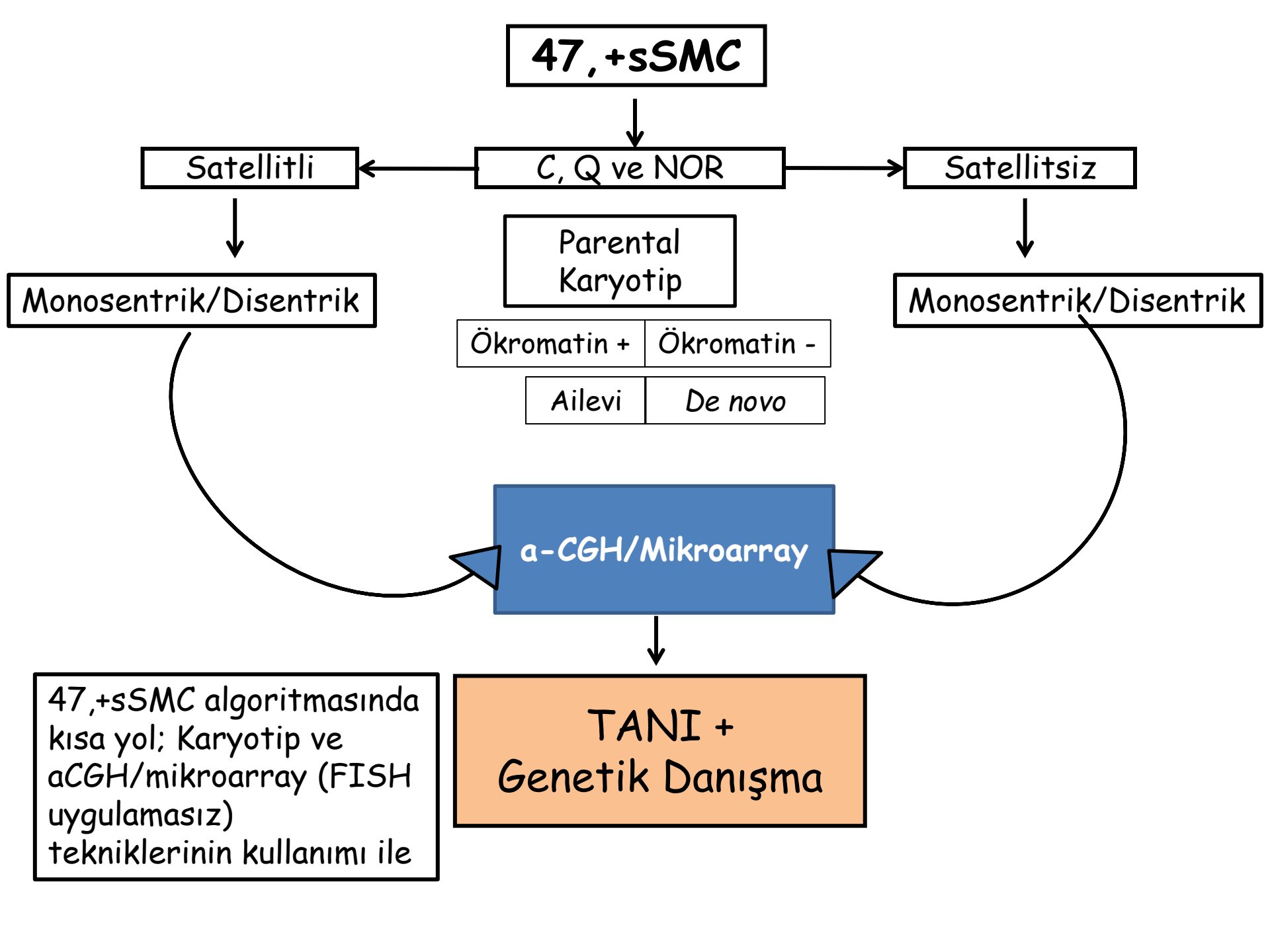
Ailevi

De novo

a-CGH/Mikroarray

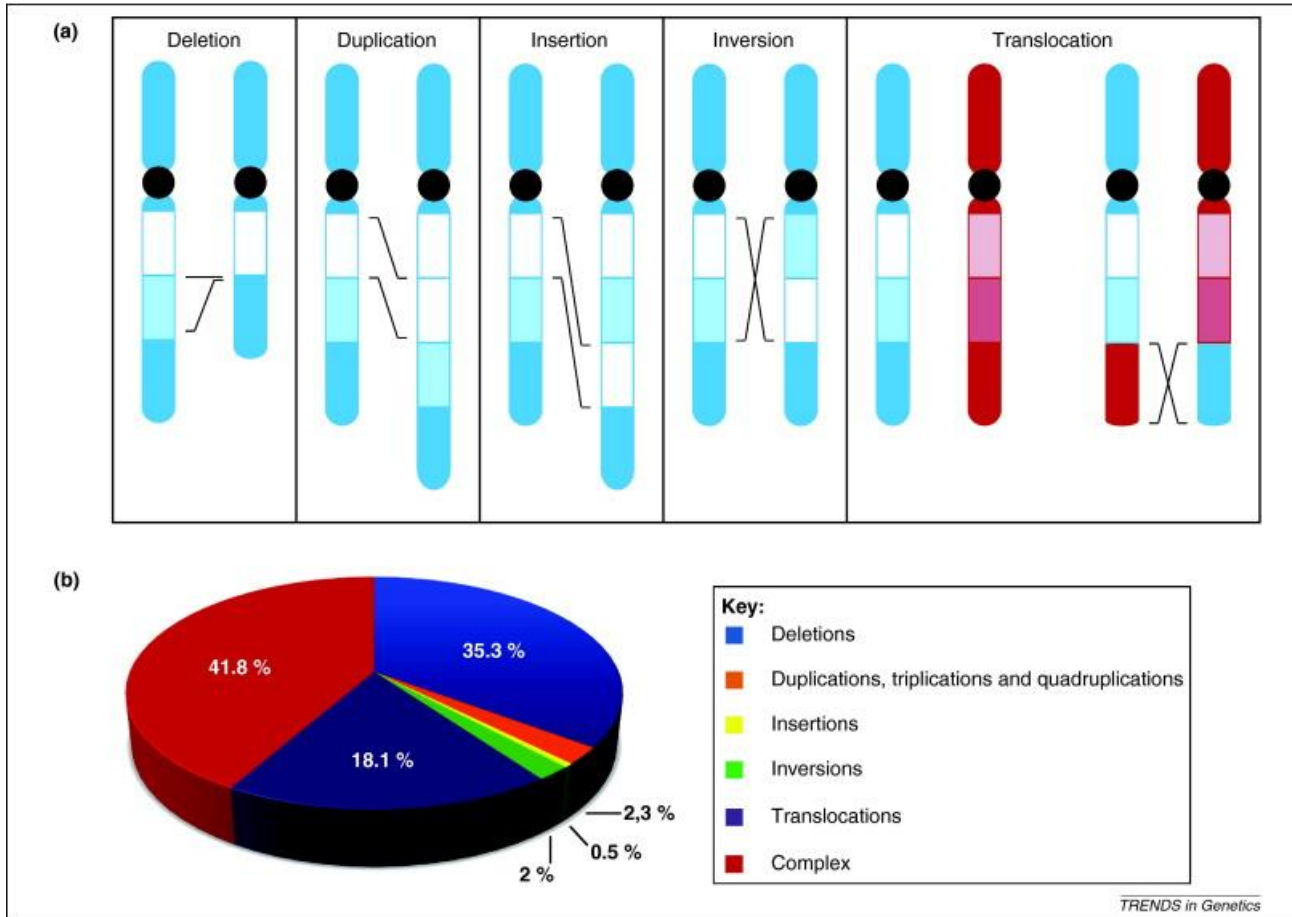
47,+sSMC algoritmasında  
kısa yol; Karyotip ve  
aCGH/mikroarray (FISH  
uygulamasız)  
tekniklerinin kullanımı ile

TANI +  
Genetik Danışma

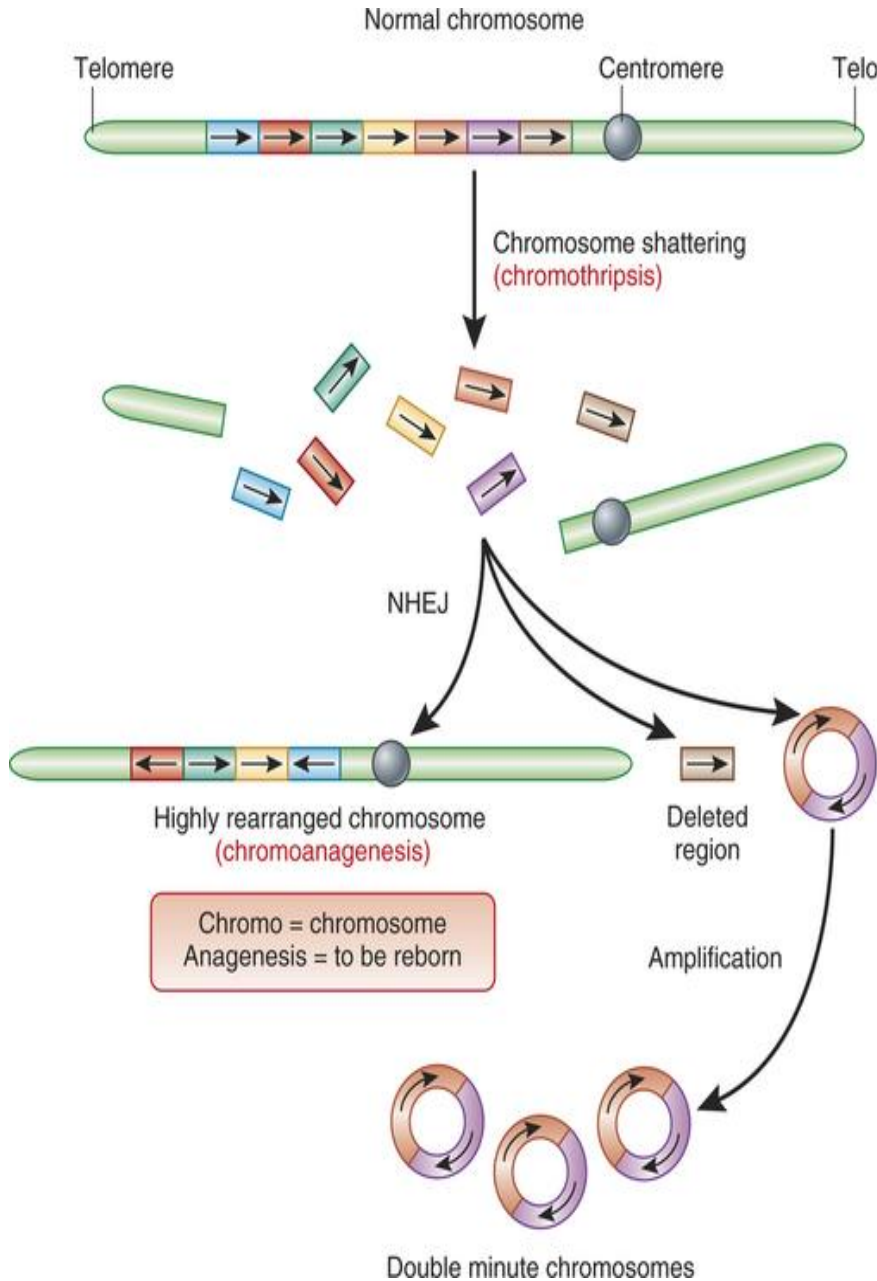


# Yapısal Kromozom Anomalileri

- Tek kırık ile → ter del
- İki kırık ile → rcp t, rob t, ins del, dup, inv
- Üç kırık ile → ins t, üçlü rcp t
- ≥ Dört kırık ile → Kompleks kromozom anomalileri (CCR)



# Kromotripsis ve kromoanajenezis



- Özellikle kanser dokularında, tek bir hücrede tek bir olay ile pek çok yeniden düzenlenme bir arada görülmektedir.
- Bu tip yeniden düzenlenmeler iki mekanizma ile açıklanır; Kromotripsis (parçalanma) ve Kromoanajenezis (yeniden doğma=oluşma)
- Bu olaylar tek bir katastrofik olay ile ortaya çıkarlar (Holland AJ ve Cleveland DW, 2012).
- Çok sayıda (binlerce veya kümelerce) genomik yeniden düzenlenme gerçekleşir.
- Basit kırıkları takip eden bazı bölgelerin kayıpları, bazı bölgelerin yeniden birleşmeleri söz konusudur.
- DNA replikasyon hataları sonucu oluşur.

Kompleks kromozom anomalisi (CCRs)=  $\geq 2$  kromozom +  $\geq 3$  kırık

### **Gardner ve Sutherland sınıflandırması;**

- Three way exchange:  
3 kromozomda 3 kırık
- Complicated CCRs:  
Kırık sayısı > kromozom sayısı
- Simple CCRs:  
2 bağımsız, basit düzenlenmenin birlikteliği

### **Madan 2012 sınıflandırması;**

- **Tip 1:**  
Kırık sayısı = kromozom sayısı
- **Tip 2:**  
Kırık sayısı = kromozom sayısından bir fazla ve bir inversiyon segmenti içerir.
- **Tip 3:**  
Kırık sayısı > kromozom sayısı ve bir veya daha fazla insersiyon segmenti içerir.
- **Tip 4:**  
Kırık sayısı > kromozom sayısı ve bir orta segment içerir.

# Kompleks Kromozomal Yeniden Düzenlenmeler (Complex Chromosomal Rearrangements: CCR)

- İki ve daha fazla kromozom arasındaki, üç veya daha fazla kırıkla oluşan sitogenetik analizde saptanan, dengeli veya dengesiz yapısal kromozomal aberasyonlardır.
- *De novo* olanlar sıklıkla spermatogenezis hatalarından kaynaklanmakta ve bunlara mental retardasyon eşlik etmektedir.
- Ailesel olanlar sıklıkla maternal orijinlidir.
- Abortus riski dişi taşıyıcılar için %46, erkek taşıyıcılar için %60, dengesiz yapısal kromozom anomalisi taşıyan MKA/MR'li çocuk riski %18,4 , dengesiz gamet riski ise çok yüksektir (CCR'a göre farklıdır).
- Genellikle dişilerde spontan abortus veya anomalili çocuk ile, erkeklerde ise infertilite ile endikasyonu ile incelenirler.



# Yapısal Kromozom Anomalilerinde Algoritmalar

Prenatal Kromozom Analizi  
GTG/HRB 500-550 bant

Orijin belirleme için  
parental kromozom analizi

Tanı/Diğer Genetik Teknikler

Postnatal Kromozom Analizi  
GTG/HRB 550 ve üzeri bant

Orijin belirleme için  
parental kromozom analizi

Tanı/Diğer Genetik Teknikler

# Postnatal Analizde Yapısal Kromozomal Anomali Saptandığında

Görünürde dengeli

dengesiz

Parental karyotip analizi

Ailevi

*de novo*

Ailevi veya *de novo*

Fenotip normal  
1.derece akrabalarda  
kromozom analizi

FISH/array/  
Moleküler Testler

FISH/array/  
Moleküler Testler

Tanı+  
Genetik danışma

Tanı+  
Genetik danışma

Tanı+  
Genetik danışma

# Prenatal Analizde Yapısal Kromozomal Anomali Saptandığında

Görünürde dengeli

dengesiz

Parental karyotip analizi

Ailevi

de novo

Ailevi veya de novo

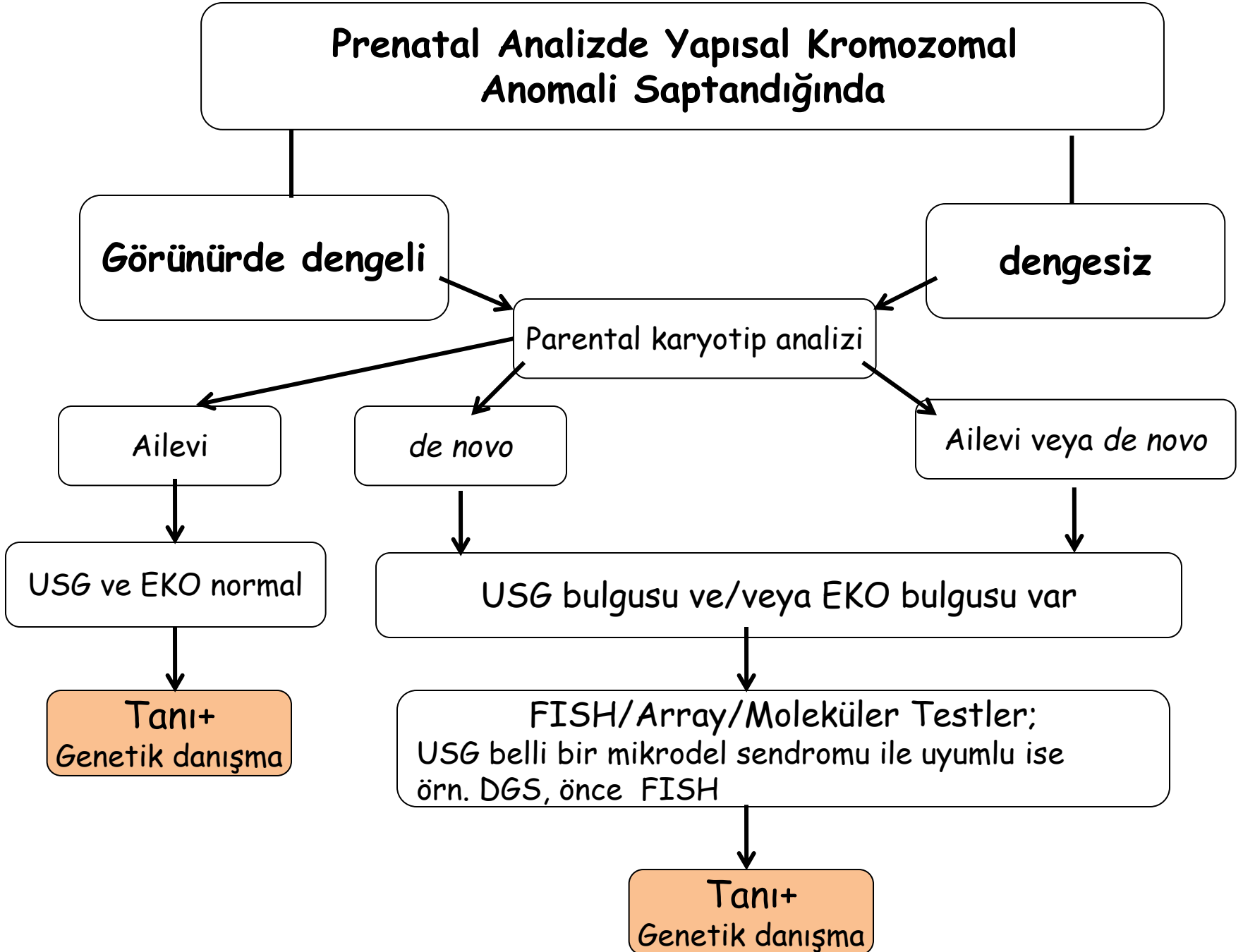
USG ve EKO normal

USG bulgusu ve/veya EKO bulgusu var

Tanı+  
Genetik danışma

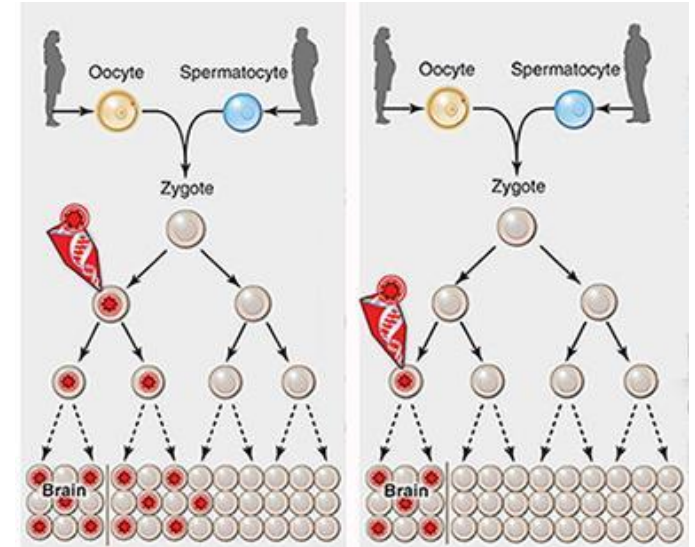
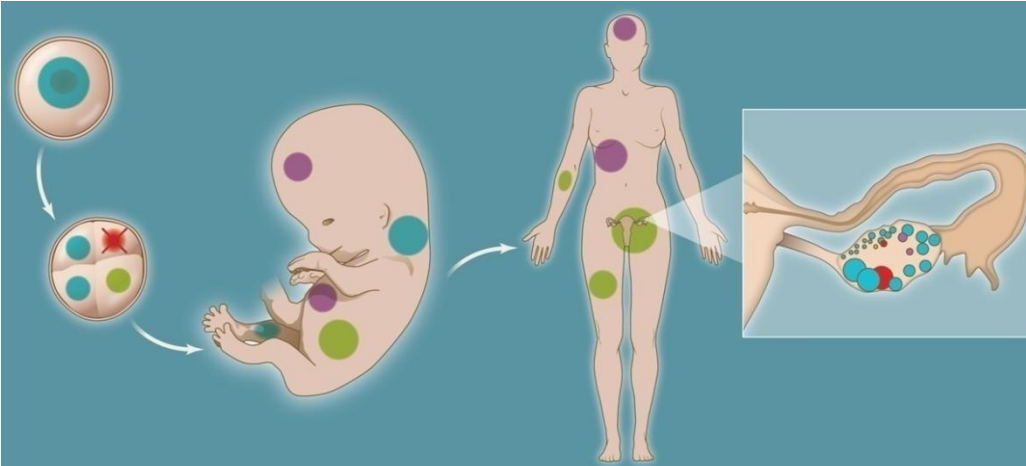
FISH/Array/Moleküler Testler;  
USG belli bir mikrodél sendromu ile uyumlu ise  
örn. DGS, önce FISH

Tanı+  
Genetik danışma

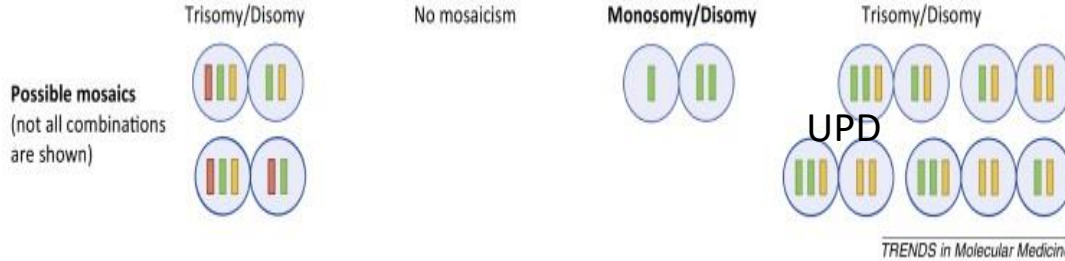
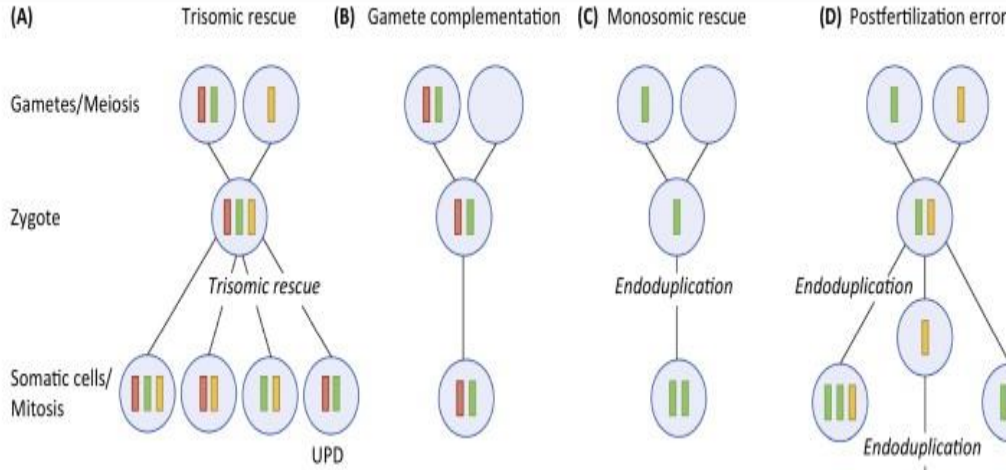


# Mozaisizm

- Bir organizmada,
  - aynı bir zigottan kaynaklanan
  - farklı genetik yapıda hücrelerin bulunmasıdır.
- Mozaisizm, kromozom anomalileri, tek gen mutasyonları veya metilasyon için olabilir.
- Postzigotik mitotik mutasyon ile oluşur.
- Mutasyon ne kadar erken olursa o kadar yaygın görülür.
- Bir doku ile de sınırlı kalabilir.
- İlerleyen yaşla mutasyon birikimi nedeni ile herkes mozaiktir.



# Oluşum Mekanizmaları



• Anomalili hücre eğer blastosit evresine kadar "negatif seçicilikle" kaybolursa "normal" embriyo oluşur.

• Eğer anomalili hücre trofoektoderme ulaşırsa "plasenta ile sınırlı mozaik" ve "normal" embriyo oluşur.

• Eğer anomalili hücre inner cell mass ve trofoektoderme ulaşırsa "mozaik plasenta ve embriyo" oluşur.



Gonozomal ve Germ line mutasyonlar, Gelecek kuşaklara aktarılır

# Mozaik karyotipe yaklaşım??

1. "Psödomozaisizm (yalancı)"
  1. Tek hücre mozaisizmi (Kültür efekt)(1. düzey)
  2. Çok Hücre mozaisizmi (tek klondan)(2. düzey)
2. "Gerçek mozaisizm" (3. düzey)

Özellikle yaş ilerledikçe kadınlarda gözlenen

**X kromozom anöploidisi (45,X ve 47,XXX):**

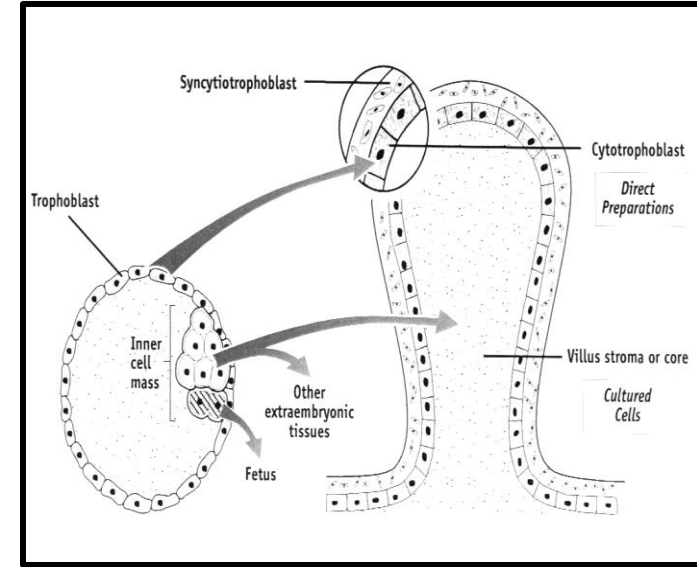
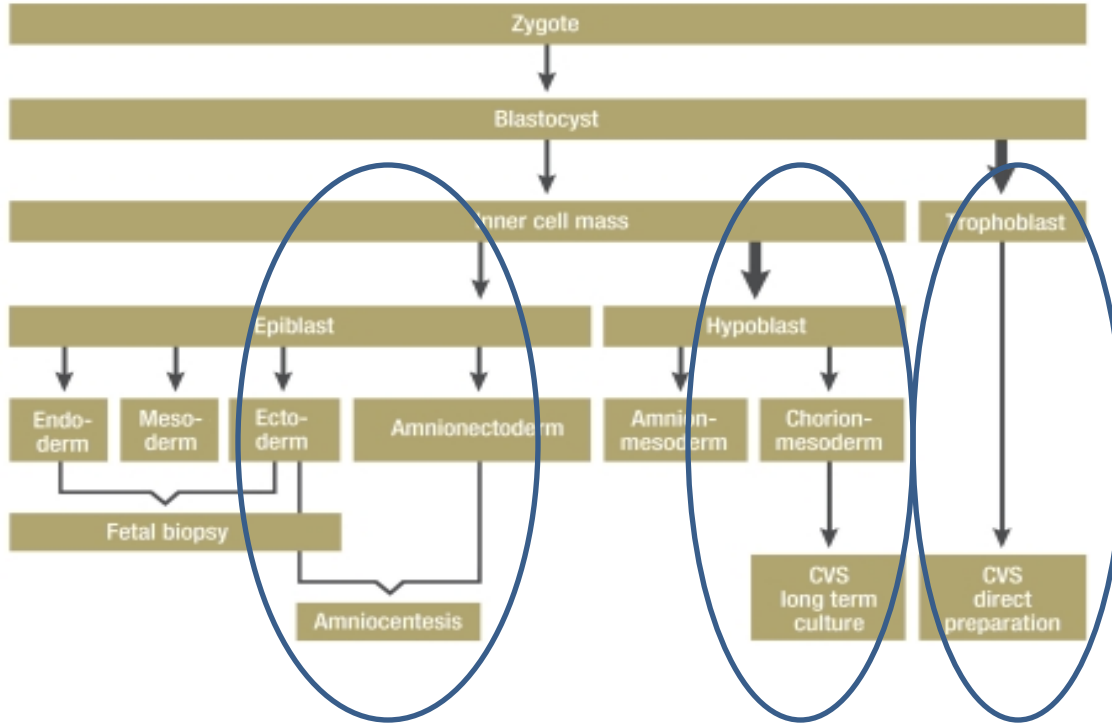
- 100 hücreden <5 az hücrede görülmesi
- klinik bir **ETKİSİ YOK** (Sonntag B, Hum Reprod. 2001 Aug;16(8):1648-52)

"mozaik Turner" olarak raporlandırılmamalı!!!

Tanı için;

- Başka bir dokuda (yanak mukozası, deri fibroblastları)
- I-FISH analizi kültür edilmemiş hücrelerde

# CVS analizlerinde uygulama



- **Mozaisizm** korion villus dokusunda **daha siktir.**
- Fetal dokularda (AS, FKÖ) - / plasentada + **"yanliş pozitif (YP)"**
- Fetal dokularda + / plasentada - **"yanliş negatif (YN)"**
- **"nonmozaik"** olarak da karşımıza çıkabilirler!!!

**CVS'de PLASENTA İLE SINIRLI MOZAIŞİZM**

# Korion Villus Dokusunda Mozaisizm

a) Sitotrofoblast (DP) + Stroma (HK)+Fetal doku **Nonmos**

**NORMAL ya da ANORMAL**

b) Sitotrofoblast (DP)+Stroma (HK)+Fetal doku **mos/nonmos ANORMAL**

**Gerçek Mozaik %0,2-0,4**

c) Sitotrofoblast (DP) **mos/nonmos ANORMAL**

Stroma (HK)+Fetal doku **nonmos NORMAL**

**CPM DP-YP %0,4**

Sitotrofoblast (DP) **NORMAL**

Stroma (HK)+Fetal doku **mos/nonmos ANORMAL**

**CPM DP-YN %0,1**

Sitotrofoblast (DP) +Fetal doku **NORMAL**

Stroma (HK) **mos/nonmos ANORMAL**

**Yalancı mos/CPM HK-YP %0,07**

Sitotrofoblast (DP) + Fetal doku **mos/nonmos ANORMAL**

Stroma (HK) **NORMAL**

**HK-YN %0**



## Hook, 1977

- Standart 20 metafaz analizi ile %14 lük mozaisizm
- 30 hücre ile %10,
- 50 hücre ile %6 ve
- 100 hücre ile %3'lük mozaisizm **%95** güvenlikle yakalanabilir

### •%10 luk mozaisizm

22 hücre analizi %90,

29 hücre analizi %95 ve

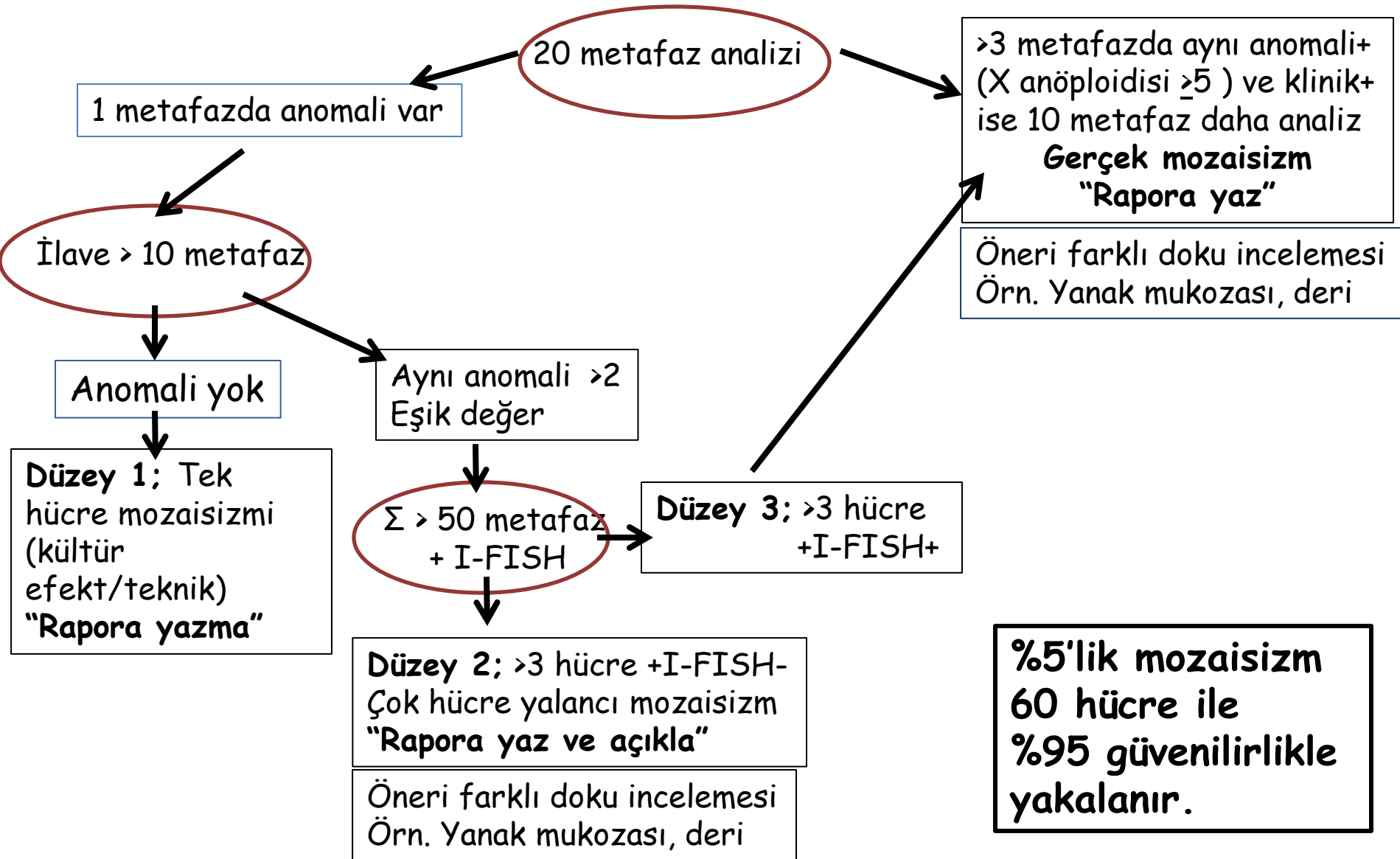
**44 hücre analizi %99** güvenlikle yakalanır.

•%5 lik mozaisizmi **%95** güvenlikle yakalamak için  
**60 hücre** (ya da klon) yeterli

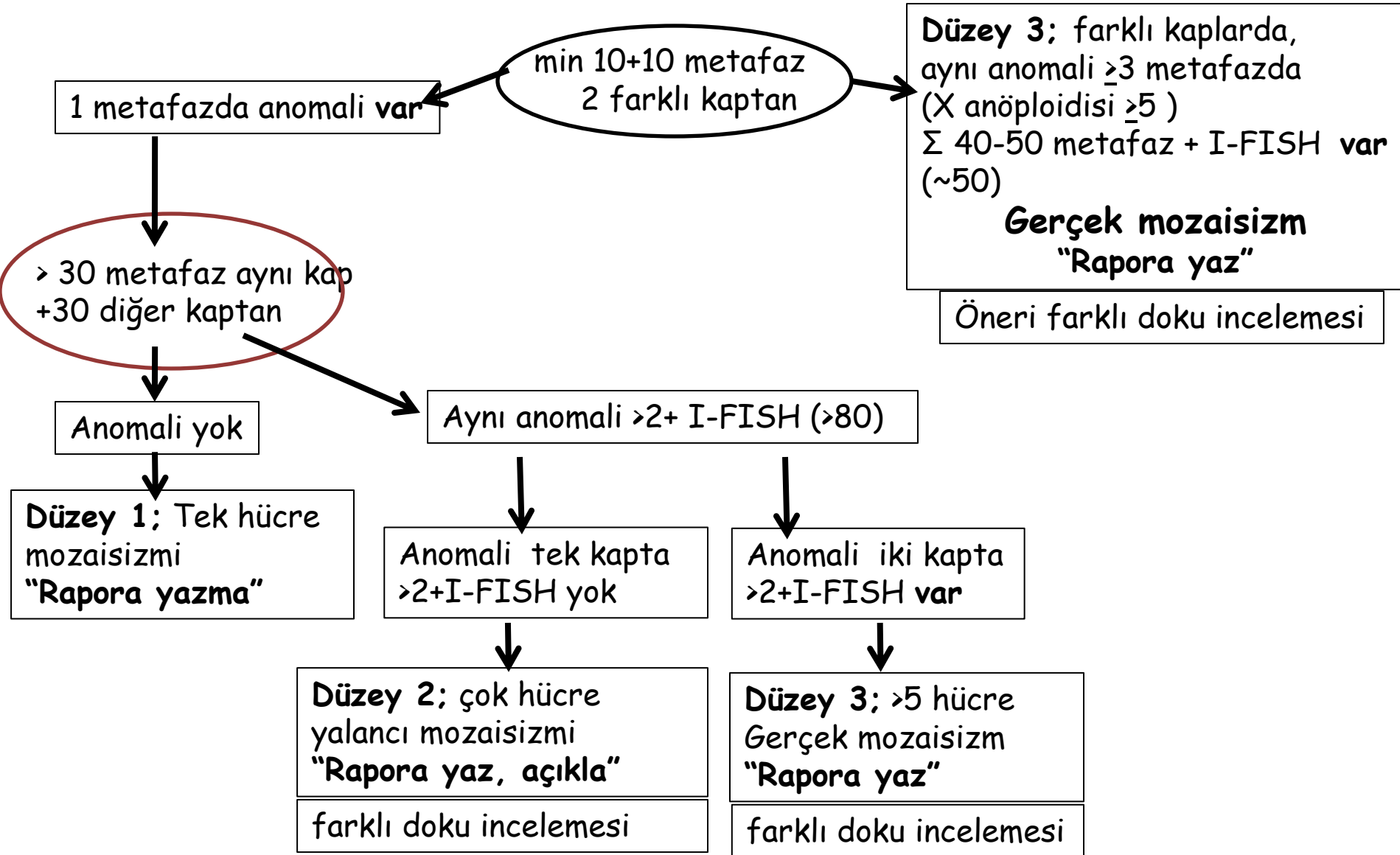
•3x24 hücre değerlendirildiğinde gerçek mozaiklerin %4,5'u kaçırılır, %7 si yalancı mozaik olarak değerlendirilir.

**%100 yakalama şansı yok !!!**

# Mozaisizmin Değerlendirilmesi-Postnatal



# Mozaisizmin Değerlendirilmesi - Prenatal



## **Post- ve Prenatal Mozaiklerde özellikle dikkat edilecek anomaliler!!!**

- Trizomi 21,22,20,18,13,8,9,10,16 ve +i18p,+i18q,+i9p,+mar vd;
- - >50 hücre
- - >100 kültür edilmemiş hücrede I-FISH
- Yeni bir örnek, başka bir doku incele, başka bir zaman
- Mutlaka yeni bir örnek, başka bir doku incele
- Term plasentasını incelemek için çabala

RAPORLANDIRMA

Yapılan her incelemenin raporlandırılması ve raporda şu bilgilerin mutlaka yer alması;

- Protokol ve laboratuvar identifikasyon numaraları
- Hastanın adı ve doğum tarihi
- Gönderen doktor
- Kromozom analiz endikasyonu
- İncelenen doku
- İnceleme tarihi, yöntemi (kısa, uzun), bantlama/-lar, teknikler
- İncelenen hücre sayısı
- Karyotipin **en son (2016) ISCN** nomenklatürüne uygun olarak yazılması
- Yorum kısmında saptanan anomalinin açıklaması, yapılması planlanan diğer testler (Örn. FISH, DNA analizleri) ve öneriler belirtilmeli
- Prenatal tanı raporlarında son adet tarihi, girişimi uygulayan doktorun adı, girişimin tipi, gebelik haftası yazılmalı
- Fetusun cinsiyetinin bildirim **henüz yasak (cinsiyete bağlı hastalıklar dışında)**.
- Dip not olarak yapılan testin limitleri ve hata payı belirtilmeli.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI  
GENETİK HASTALIKLARI TANI MERKEZİ

SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Hasta Adı Soyadı: Fetus xxxxxx (anne adı)	Laboratuvar No: xxxxxxxx
Anne Yaşı: 30	Dosya No: xxxxxxxxxxxxxxxx
Geliş Tarihi: 28.04.2017	Rapor Tarihi: 18.05.2017

Gönderen Klinik : ESOĞÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD.  
Gönderen Doktor : xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Endikasyon : xxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxxx  
Örnek Cinsi : Amniyon Sıvısı  
Uygulanan Laboratuvar Yöntemleri : Kromozom Bantlama (550 band)  
İncelenen Kültür Sayısı : 2  
İncelenen Metafaz Sayısı : 20  
Karyotip : Normal

YORUM:

Fetus xxxxxxxxxxx' in incelenen metafaz plaklarında sayısal ve yapısal olarak normal kromozom kuruluşu saptanmıştır.

İMZA İMZA  
GENETİK TANI LABORATUAR SORUMLUSU GENETİK TANI MERKEZİ MÜDÜRÜ

"Bu rapor rutin hizmet amaçlı yazılmıştır. Hiçbir bilimsel çalışma için kullanılmaz."

Not: İnsan dokusundan yapılan bu tür kromozom analizleri en doğru sonucu vermekle birlikte bazı kromozom anomalileri (mozaik yapı ya da küçük kromozomal yeniden düzenlemeler gibi), maternal hücre kontaminasyonu, kromozomal ve fenotipik seks arasındaki uyumsuzluk bu tekniklerle belirlenemeyebilir.

## Prenatal Tanı Raporları

- Prenatal karyotip analizinde saptanan polimorfik, sık görülen minör kromozomal değişimler ve 1. düzey yalancı mozaizim yazılmamalı,
- Testin rezolusyonu doğrultusunda "sayısal ve major yapısal anomalilerin saptanmadığı" şeklinde bir ifade
- ya da "bu test ile sayısal anomaliler (düşük oranda mozaizim hariç) ve büyük yapısal yeniden düzenlenmeler dışlanmıştır" şeklinde bir ifade yazılabilir,
- maternal hücre kontaminasyon riski varsa bu belirtilmeli, ek analizler yapılmalı,
- Sadece tek kültür kabından analiz yapılabilmişse belirtilmeli ve mozaizmin dışlanamayacağı vurgulanmalıdır.
- Hızlı test (CVS direkt preparasyon, I-FISH ve QF-PCR sonuçları raporlanabilir ancak uzun süreli kültür sonrası analiz raporunun beklenmesi gerekliliği belirtilmelidir.

# aCGH/Mikroarray Raporlandırması 1

- ❑ Array kiti tanımlanmalı:
  - üretici firma ve array versiyonu, çözünürlüğü
  - analizde kullanılan program
  - minimum prob sayısı
  - saptanabilecek minimum anomali büyüklüğü
  - testin limitleri
  - bulguların karşılaştırıldığı veritabanları
- ❑ ISCN nomenklatürüne göre karyotip yazılmalı
- ❑ Dengesiz anomali anlaşılabilir şekilde açıklanmalı
- ❑ Genomik dengesizliğin bp düzeyinde lokalizasyonu
- ❑ Genomik dengesizliğin boyutu
- ❑ Anomali ile ilgili referanslar
- ❑ Yapılan konfirmasyon çalışmaları belirtilmeli



## aCGH/Mikroarray Raporlandırması 2

□ Klinik yorum (uygun olanlarda):

- a) Genomik dengesizliğin gen içeriği (anomali bölgesi ile ilişkilendirilen bilinen sendrom var ise adı)
- b) Sonucun bulgularla uyumlu olup olmadığı ve/veya beklenen anomaliler (belirlemek mümkünse)
- c) Anomali riski olan aile üyelerinde analiz
- d) Varsa tekrarlama riski belirtilmeli
- e) Gebelik planları için prenatal tanı önerisi
- f) Detaylı genetik danışma

\* 'gen içeriği': klinikle uyumlu olan spesifik genler veya kantitatif bilgi ( bölgede..... gen bulunmaktadır / Gen içermeyen bölge vb)

# Williams sendromu klinik tanısıyla incelenen olgunun FISH ile incelenmesi

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI

## MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Hasta Adı Soyadı: XXXXXXXX	Laboratuvar No : X
Doğum Tarihi: 24.11.2010	Dosya No : X
Geliş Tarihi : 21.11.2016	Rapor Tarihi :25.11.2016

Gönderen Klinik: ESOĞÜ Tıp. Fak. Çocuk Sağlığı Ve Hast. AD  
Gönderen Doktor: X  
Endikasyon: Williams Sendromu?  
Analiz Yöntemi : FISH

<u>Kullanılan Problar</u>	<u>Değerlendirilen Metafaz Sayısı</u>	<u>Değerlendirilen Interfaz sayısı</u>
Vysis Williams Region Probe – LSI ELN SpectrumOrange/ LSI D7S486, D7S522 SpectrumGreen (Vysis)	10	50

**SONUÇ : 46,XY,ish del (7)(q11.23q11.23)(ELN-)**

**YORUM:** Hasta [REDACTED] dan alınan periferik kandan elde edilen hücre pelletinde gerçekleştirilen analizde incelenen bölgelerden ELN geni için delesyon saptanmıştır.

Aileye Genetik danışma verilmiştir.

GENETİK TANI LABORATUAR SORUMLUSU

GENETİK TANI MERKEZİ MÜDÜRÜ

**Not :** İnsan dokusundan yapılan bu tür kromozom analizlerin en doğru sonucu vermekle birlikte bazı kromozom anomalileri (mozaik yapı ya da küçük kromozomal yeniden düzenlenmeler gibi), maternal hücre kontaminasyonu kromozomal yeniden düzenlemeler kromozomal ve fenotipik seks arasındaki uyumsuzluk bu tekniklerle elimine edilemez.

# CVS materyalinde saptanan derivatif kromozomun FISH ile incelenmesi



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI  
TIBBİ GENETİK LABORATUVARI



Hasta Bilgileri :	[REDACTED]	Müracet Tarihi :	23.11.2016	13:54
İstem numarası :	[REDACTED]	Lab.Kabul Tarihi :	23.11.2016	13:54
Cinsiyet-Yaşı :	Kadın [REDACTED]	Çalışma Tarihi :	22.12.2016	11:10
Gönderen Doktor :	DENİZ KARÇAALTINCABA	Onay Tarihi :	22.12.2016	11:10
Gönderen Servis :	KADIN HAST.VE DOĞUM POLİKLİNİĞİ	Rapor Tarihi :	01.02.2017	21:23

GT319	KORYON VILLUS ÖRN. KROMOZOM ANALİZ(DİREKT ENAZ 2 KÜLTÜR,BANTLAMAVE
Dosya No	29112/2016/29296
Endikasyonu	Fetal USG'de anomali belirlenmesi
Gönderilen Materyal	CVS materyali, periferik venöz kan
Yöntem	Öki ayrı flasktan uzun dönem kültürü ve FISH
Gebelik Haftası	11. hafta
Bantlama Tekniği	GTG 400-550 (CVS), GTG 550 (periferik kan), FISH (8pter, 8qter ve kontrol problemleri)
İncelenen Metefaz Sayısı	20'Her (GTG), 10 (FISH)
Teknik Çalışma	Bio.1011 Küçün Kiraz
Sonuç:	46,XY,add(8)(p23).ish der (8)(8qter+, 8pter-)dn 8. kromozomun kısa kolunda orijini bilinmeyen artışı ve kısa kol terminal bölgede kayıp Hastanın CVS materyalinden yapılan sitogenetik analizde 8. kromozomun kısa kolunda belirlenen artışı (derivatif 8), ebeveyn karyotipleri normal olduğundan de novo olarak değerlendirilmiştir (bu durum gonadal mozaiksizmleri ekarte etmemektedir). Derivatif 8. kromozomun kısa kol telomer bölgesinin intakt olup olmadığını anlamak için 8pter probu ile FISH tekniği uygulanmış ve bu bölgenin kayıp olduğu saptanmıştır. [REDACTED] 46,XX Normal konstitüsyonel karyotip (29247/2016/29297) [REDACTED] 46,XY Normal konstitüsyonel karyotip (29248/2016/29298) Belirlenen bu kromozomal yeniden düzenlenimin teyidi için gebelik haftası ile uyumlu olarak ikinci bir prenatal tanı yöntemi önerilen aileye sonuçlar hakkında bilgi verilmiş ve fetüs için ileri moleküler tetkikler ile detaylı USG ve fetal EKO önerilmiştir.

# Marker kromozom kökenini belirlemek amacıyla gönderilen olguda klinik bulgular Pallister Killian sendromu düşündürdüğünden olgunun kan ve deri örneği ve anne baba kan örnekleri incelendi.



TC  
İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı

Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU  
SitogenetikLaboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No : 1103/2015 Materyalin Geliş Tarihi: 10.09.2015  
Lab No : K 337- K 338- K 339/2015- F 20/2015 Raporun Veriliş Tarihi: 20.10.2014

Adı : C....-Y....- G....  
Soyadı : B....  
Doğum Tarihi : 02.12.1975 - 01.05.1981 - 28.08.2014

İndikasyon : Konfirmasyon (Diş merkezde saptanan Marker kromozom kökeninin araştırılması)  
)+Pallister-Killian?

İncelenen Materyal: Periferik kan+Deri fibroblastları

İnceleme Yöntemi : Kısa süreli hücre kültürü+Uzun süreli hücre kültürü

Bantlama-Bant düzeyi: GPL / HRBT- NOR- CBG - 500 - 550 bant+FISH

Metafaz Sayısı : 20-20-20-22

Kültür Sayısı : 2-2-2-2

Kullanılan prob'lar : D15Z1 (15 sentromerik prob), D14Z1/D22Z1 (14/22 sentromerik prob),  
DiGeorge/ VCFS N25 (D22S75/N85A3) Region

### Karyotip:

CB (indeks):

Periferik Kan: 47,XY,+mar.ishidic(14/22)(q10;q10)(D14Z1/D22Z1x5)mat

Deri Fibroblastları: 48,XY,+mar.ishidic(14/22)(q10;q10)mat,+i(12)(p10)

GN (anne): 47,XX,+mar.ishidic(14/22)(q10;q10)(D14Z1/D22Z1x5)

YB (baba): 46,XY

**Yorum:** Periferik kandan elde edilen metafazların GPL, CBG ve NOR bantlama teknikleri ile analizinde, indeks olgu ve anned disentrik-bisatellitli ilave bir marker kromozom saptandı. Marker kromozomun kromozomal kökenini araştırmak amacı ile yapılan FISH incelemelerinde 14/22. kromozomlara özgün sentromerik proba sinyal alınırken, ökromatin materyal içerip içermediğini araştırmak amacı ile DG sendromuna özgün proba yapılan FISH incelemesinde sinyal alınmadı.

Ayrıca, indeks olguda Pallister-Killian ön tamsı nedeniyle incelenen deri fibroblast kültürü metafazlarında marker kromozoma ek olarak 12. kromozomun p kolundan oluşan izokromozom saptandı (tetrazomi 12p).

Sitogenetik ve moleküler sitogenetik sonuçlar olguda, 14/22. kromozomdan köken alan, disentrik-bisatellitli, ökromatin materyal içermeyen bir marker kromozom ve "Pallister-Killian" sendromuna yol açan mos i(12p) taşıdığı göstermektedir.

**Öneri:** Taşıyıcı kişilerin olası gebeliklerinde artmış kromozom anomali riski nedeniyle fetal kromozom analizi ve 1. derece akrabalarında da taşıyıcılık olabileceğinden kromozom analizi önerilir.

Saygılarımızla,

Doç.Dr.Birsen KARAMAN Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU Prof.Dr.Seher BAŞARAN

# Prenatal tanıda saptanan de novo marker kromozomun kökeninin belirlenmesi



T.C  
İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU  
SitogenetikLaboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No : 1588/ 2016 Materyalin Geliş Tarihi: 26.10.2016  
Laboratuvar No: KS 140 / 2016 Raporun Veriliş Tarihi: 04.11.2016  
K 601-K 602/2016

Adı : Ş..... ve İ.....  
Soyadı : T.....  
Doğum Tarihi : 13.03.1976-15.10.1986  
Son Adet Tarihi: 04.04.2016  
Gebelik Haftası: 27+

Gönderen Dr : İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD

Girişimi Uygulayan Dr: Op.Dr.Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ

İndikasyon : Kromozom anomalili çocuk (47,-+21)+ İleri anne yaşı (40<sup>10/12</sup>) +

Yaşa göre risk oranı : ~% 3,5

İncelenen Materyal : Kardosentez ile kazanılan kan örneği+FISH

İnceleme Yöntemi : Kısa süreli hücre kültürü

Bantlama-Bant düzeyi: GPL / HRBT - 500 / 550 bant

Metafaz Sayısı : 20 -30-30

Kültür Kabı Sayısı : 2-2-2

Kullanılan Problar: D14Z1/D22Z1 (14/22 sentromerikprob)

### Karyotip:

Fetus T..... : 47,XX,+mar. ish (14/22)(p10;p10)(D14Z1/D22Z1x5)

Ş T (anne) : 46,XX

İT (baba) : 46,XY

**Yorum:** Fetal karyotipte saptanan marker kromozomun CBG bantlama ve NOR boyama ile tek sentromer içeren, bisatellitli bir kromozom olduğu gösterildi. 14/22. kromozomların sentromerine özgün proba yapılan FISH incelemesinde marker kromozomun sinyal aldığı görüldü.

Marker kromozomun parental kökenini araştırmak amacı ile anne ve babada yapılan kromozom analizlerinde her iki ebeveynde de normal kromozom kuruluşu saptandı. Bu sonuçlar, fetustaki kromozom anomalisinin *de novo* oluştuğunu göstermektedir.

**Öneri:** Sitogenetik ve moleküler sitogenetik incelemeler marker kromozomda ökromatin materyal varlığını göstermeye de olası submikroskopik genomik dengesizliklerin araştırılması amacıyla a-CGH çalışması önerilir.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Birsen KARAMAN Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

# Karyotipi normal bulunan etkilenmiş kız olguda aCGH analizi ile saptanan duplikasyon raporu ve epikrizi

## ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ GENETİK TANI MERKEZİ

### MOLEKÜLER KARYOTİPLEME ANALİZ RAPORU

## T.C ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GENETİK HASTALIKLARI TANI MERKEZİ

### GENETİK DANIŞMA NOTU

XXXXXXXXX  
Doğum Tarihi: 19.07.2013  
Geliş Tarihi : 07.12.2015  
Dosya No : XXXXXXXXX

Hasta Adı Soyadı: XXXXXXXXXXXXX	Laboratuvar No : arrfX
Doğum Tarihi: X	Dosya No :
Geliş Tarihi :	Rapor Tarihi :

Gönderen Klinik : ESOĞÜ Tıp Fak. Tıbbi Genetik AD  
Gönderen Doktor : XXXXX  
Endikasyon : XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX  
Örnek Cinsi : Periferik kan  
Uygulanan Laboratuvar Yöntemleri : aCGH

**SONUÇ** : arrf17q12(34417,306-361681104)X3

#### YORUM:

XXXXXXXXXX'ye ait periferik kan materyalinden elde edilen DNA örneğinde NCBI Build 37 (B37)(Dec.2009 (h19\_GRCh37)) kullanılarak yapılan oligonükleotid aCGH (Human Genome CGH Mikroarray, 60K, Agilent Inc, USA) analizi sonucu 17.kromozomun uzun kolunda yaklaşık 1,750,799 bp büyüklüğünde 28 gen içeren, 40 prob bağlanan bölgenin duplikasyonu saptanmıştır.

Olguda saptanan duplikasyon, MLPA analizi ile doğrulanmıştır.

Olguda saptanan duplikasyonun familial veya de novo olduğunu ortaya koyabilmek için anne ve babasında genetik analiz yapılması uygundur.

Aileye genetik danışma verilmiştir.

GENETİK TANI LABORATUVAR  
SORUMLUSU

GENETİK TANI MERKEZİ MÜDÜRÜ

2 yaş 5 aylık kız hasta prenatal başlangıçlı büyüme gelişme geriliği ile tarafımıza yönlendirilmiş. Hastanın prenatal fetal USG'si IUGR ile uyumluymuş ve miadında 1800 gr tartı ile doğmuş. Solunum yetmezliği ile küvözde takip edilmiş. Sonraki süreçte 1 yıl enteral beslenme almış. Yaklaşık 1 yaşta desteksiz oturmuş, 15 aylıkken desteksiz yürümüş. Daha önceki kontrollerinde yapılan işitme testi, abdomen USG, EKO, EEG normal gelmiş. Pedigrinde anne baba arası akrabalık tespit edilmedi ve bilinen anlamlı bir özellik saptanmadı.

Fizik muayenesinde tartı ve boy 3persantil'in altında görüldü, mikrosefali, trigonocephaly, downslant palpebral fissürler, pitozis, belirgin uzun kirpikler, ince kaşlar, yüksek damak, düşük kulak, pektus ekscavatum, klinodaktili, bilateral ayak 2. parmağın 3. nün üzerine binmesi ve ayrıık meme başları tespit edilmiş.

Hastadan yapılan genetik analizlerde;

**Karyotip Analizi:** 46,XX

**Array CGH:** 17q12 microduplikasyonu 34,417,306-36,168,104 ile uyumlu görülmüş. Duplikasyonun doğrulanması için yapılan analizde;

**HNF1B MLPA analizi:** HNF1B geni ekzon 1-9 arası (Tüm gen) heterozigot duplikasyonu tespit edilmiştir. Bu sonuç Array CGH yöntemiyle tespit edilen 17q12 duplikasyonu bulgusunu destekler niteliktedir.

#### Yorum:

Olgunun fenotipi ile ilgili bulgular bugüne kadar bildirilen vakalardan yola çıkılarak tahmin edilebilir. 17q12 duplikasyonunda belirlenmiş fenotipik bulgular, üçgen yüz, hipotonik yüz, düz filtrum, mikrognat, makroti, içeri çökük gözler, downslant palpebral fissürler, mikroftalmi, Peters anomalisi, glom, yarıık damak, rotasyonel dil hareketleri, ASD, özefageal atrezi, megakalikozi, brakidaktili, geniş başparmaklar, bilateral kısa ikinci el parmakları, el 5. parmak klinodaktilisi, entellektüel yetersizlik, nöbetler, fokal kortikal displazi, ince corpus callosum, aksiyel hipotoni gibi bulgulardır. Otozomal dominant geçiş gösterdiği düşünülür. Farklı hastalar arasında ekspresivite farklılığı ve farklı fenotipik bulgular gözlenir.

FREM1 gen mutasyonları Trigocephaly 2 / Trigno2'ye yol açarlar. Hastalık Otozomal Dominant kalıtım paternine sahiptir. Trigonosefali, mikrosefali, hipertelorizm ve metopik kraniyosinostozla karakterizedir. Otozomal Dominant kalıttır. (\*)

#### Öneriler:

1. Aile bireylerinden genetik inceleme yapılması.
2. Yıllık Tıbbi Genetik Poliklinik Kontrolü
3. Genel Pediatri Poliklinik Kontrolü
4. Pediatric Nöroloji Poliklinik Kontrolü
5. Göz Hastalıkları Poliklinik Kontrolü

İMZA

İMZA

# Mental retardasyon nedeniyle yapılan normal sonuçlanan aCGH çalışması

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI  
GENETİK HASTALIKLARI TANI MERKEZİ  
MOLEKÜLER KARYOTİPLEME  
ANALİZ RAPORU

Hasta Adı Soyadı: XXXXXX	Laboratuvar No : arr/XXX
Doğum Tarihi: XXXXX	Dosya No : XXXXXX
Geliş Tarihi : XXXXXXXX	Rapor Tarihi : XXXXXXXXXX

Gönderen Klinik : XXXXXXXX  
Gönderen Doktor : XXXXXXXXX  
Endikasyon : Mental Retardasyon  
Örnek Cinsi : Periferik Kan  
Uygulanan Laboratuvar Yöntemleri : Mikroarray

**SONUÇ** : arr(1-22,X)x2

aCGH analizi, tüm genomu kapsayan 160.000 (180K) oligonükleotid probu içeren array kullanılarak yapılmıştır. Ortalama rezolusyonu 25Kb dir. (Agilent 180K). Hibridizasyon sonuçları "Feature Extraction" programı kullanılarak alınmış ve CGH Analytics programı (Agilent) kullanılarak analiz edilmiştir. Kopya sayısı değişikliği, sadece üç ve daha fazla komşu oligonükleotidin kaybı veya artışı olması durumunda (ortalama boyut 100kb) söz konusudur. Olgunun sonuçları, bilinen kopya sayısı varyantları (CNV) veritabanlarında karşılaştırılmıştır. Bilinen bir CNV saptanmamıştır.

**YORUM:** XXXXX'ye ait periferik kan materyalinden elde edilen DNA örneğinde NCBI Build 37 (B37)[Sep.2009 (h19,GRCh37)] kullanılarak yapılan oligonükleotid Mikroarray (SurePrint G3 Human Genome CGH+SNP Microarray Kit, 4x180K, Agilent Inc, USA) analizi sonucu NORMAL olarak saptanmıştır.

GENETİK TANI LABORATUAR  
SORUMLUSU

GENETİK TANI MERKEZİ MÜDÜR

Not : İnsan dokusundan yapılan aCGH analizleri bazı kromozom anomalileri (dengeli traslokasyonlar ve inversiyonlar düşük mosaisizm gibi), kromozomal ve fenotipik seks arasındaki uyumsuzlukları ekarte edememektedir. (Eur.J.Hum.Genet.2012;20:161-165)

# Karyotip analizinde saptanan derivatif kromozomun FISH ve aCGH ile araştırılması

Hastanın Adı ve Soyadı : .....

Dosya No: \*\*\*\*\*

Endikasyonu: Gelişme geriliği

Gönderilen Materyal: Periferik Venöz Kan

Yöntem:HRB(550),FISH,ArrCGH 8x60K ISCA

İncelenen Metafaz sayısı:20, 5'er FISH

Kullanılan proplar : 5. ve 8. kromozomlara ait kısa ve uzun kol subtelomerik propları (5pter: pVYS226C, 5qter: pVYS227A, 8qter: pVYS233A), Cri-Du-Chat probu (D5S1637E, D5S2678, D522883)

**Sonuç:** 46,XY,der(5)(qter→p15.1:?) ish der(5)f(5:8)(p15.3-, q24.3+, q35.3+) (pVYS226C-, pVYS233A+, pVYS227A+, D5S1637E-, D5S2678-, D522883).arr[hg19]5p15.33p15.2(22149-12849583)x1,8q24.23q24.3(136883510-146280020)x3 dn Anne...: 46,XX Normal karyotip Baba ...: 46,XY Normal karyotip

**YORUM:** Sitogenetik analizinde 5. kromozomlardan bir tanesi derivatif olarak saptanan hastanın yapılan array analizi sonucunda **5p15.33p15.2 bölgesinde 12.8 Mb'lık delesyon, 8q24.23q24.3 bölgesinde 9.4 Mb'lık duplikasyon** belirlenmiştir. FISH analizinde, kısa kol terminal bölgesinin ve Cri-Du-Chat bölgesinin intakt olmadığı belirlenen derivatif 5. kromozomun delesyone olan bu bölgesinde, 8. kromozomun uzun kol telomer bölgesine ait sinyal izlenmiştir. Hastanın klinik bulguları ile beraber bu durum **Cri-Du-Chat sendromu ve 8q24.23q24.3 duplikasyonu** (JMedGenet 1989;26:133-138 doi:10.1136/jmg.26.2.133) ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Ebeveyn karyotiplerinin normal olması nedeniyle *de novo* bir kromozomal yeniden düzenlenim (bu durum gonadal mozaizmi ekarte etmemektedir) olarak değerlendirilen bu durum hakkında aileye bilgi ve genetik danışma verilmiş, sonraki gebeliklerinde bir genetik hastalıklar tanı merkezine başvurmaları önerilmiştir.

# Probandın Sitogenetik Analizi: CCR; t(1;15) ve rec(15)ins(15;3) Annenin Sitogenetik Analiz: CCR; t(1;15) ve ins(15;3)

GT321	PERIFERİK KANDAN KROMOZOM ANALIZI
Dosya No	[REDACTED] i: 25784/2015/26413, F18881/2016/F1839 [REDACTED] aki (Anne): 27988/2016/28503
Endikasyonu :	Dismorfik bulgular
Bantlama Tekniği :	HRB (550), FISH (wcp15, 15qter (D15S936), 1qter (D1S3738), 3qter (D3S4560) ve kontrol propları, array CGH
Gönderilen Materyal	Periferik venöz kan
İncelenen Metafaz Sayısı	20
Teknik Çalışma	[REDACTED], [REDACTED]
Ön Analiz	-
Sonuç:	[REDACTED] (anne); kompleks kromozomal yeniden düzenlenim (CCR); resiprokal translokasyon (1q32.2'de 476 kb ve 1q42.13'de 3 Mb delesyon mevcut) ve inverted insersiyon.  46,XX,t(1;15)(q32.1;q25),ins(15;3)(q23;q25.3q25.1).arr[hg19] 1q32.2(209,855,729-209,986,876)x1,1q42.13(227,194,886-230,190,912) x1  [REDACTED] (hasta); kompleks kromozomal yeniden düzenlenim (CCR); resiprokal translokasyon (1q32.2'de 476 kb ve 1q42.13'de 3 Mb delesyon mevcut) ve maternal inverted insersiyona bağlı 3q'da dublikasyon (3q24q25.31 'de 8.6Mb)  46,XY,t(1;15)(q32.1;q25),rec(15)ins(15;3)(q23;q25.3q25.1).ish t(1;15)(D1S3738-,D15S936+;D15S936-,D1S3738+).arr[hg19] 1q32.2(209,855,729-210,332,526)x1,1q42.13(227,194,886-230,190,912) x1,3q24q25.31(148,219,179-156,884,889)x3 mat  Belirlenen bu kompleks kromozomal yeniden düzenlenimlerle ilişkili olarak klinik değerlendirilmesi yapılan aileye genetik bilgi ve danışmanlık verilmiş olup, sonraki gebeliklerinde bir genetik hastalıklar tanı merkezine başvurmaları önerilmiştir.

**Sonuç:** arr[hg19] 1q32.2(209,855729-210,332,526)x1,1q42.13(227,194,886-230,190,912)x1, 3q24q25.31(148,219,179-156,884,889)x3 mat

Kromozom	Bant bölgesi	Başlangıç ve bitiş	Boyut (bç)	Delesyon/ Duplikasyon	Yorum
1	q32.2	209855729- 210332526	476,798	Delesyon	Patojenik varyasyon
1	q42.13	227194886- 230190912	2,996,027	Delesyon	Patojenik varyasyon
3	q24q25.31	148219179- 156884889	8,665,711	Duplikasyon	Patojenik varyasyon

Hastada sitogenetik olarak saptanan kompleks kromozomal değişimin (**46,XY,t(1;15)(q32.2;q25),der(15)ins(15;3)(q23;q25.3q25.1) mat**) ileri moleküler analizi için array CGH yapılmış ve 1q31.2 bölgesinde 476 kb'lik, 1q42.13 bölgesinde 3 Mb'lık delesyon ile 3q24q25.31 bölgesinde 8.6 Mb'lık duplikasyon tespit edilmiştir.

1q32.2 delesyon bölgesinde bulunan IRF6 geninin mutasyonlarında **Van Der Woude sendromu** görülmekte olup hastada var olan yarık damak bulgusu ile uyumludur.

1q42 delesyonlarında da yarık damak bildirilmiş olmakla birlikte spesifik olarak q42.13 bölgesi ile ilişkilendirilmemiştir. Bu bölgede bulunan ACTA1 geninin heterozigot mutasyonlarında "**nemalin miyopati / skapulohumeroperoneal miyopati**" (OMIM #102610) görülmektedir.

3q24q25 duplikasyonu olan hastalarda muskuler hipotoni, rölatif makrosefali, bilateral yarık dudak/damak, glokom ve strabismus bildirilmiştir (*U. Gamerding et al. / European Journal of Medical Genetics 49 (2006) 225-234*). Ayrıca bu bölgede yer alan SLC33A1 geninin heterozigot mutasyonlarında "**Spastik parapleji tip 42**" görülmektedir. Hastanın söz konusu hastalıklar ve bulgular açısından klinik olarak değerlendirilmesi ve takibi önerilir.

Aileye sonuç hakkında bilgi ve genetik danışma verilmiştir.



# Etkilenmiş olguda aCGH ile saptanan mikrodelesyon



T.C  
İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI



**Başkan:** Prof. Dr. Seher Başaran  
**Klinik Genetik Sorumlusu:** Uzm. Dr. Umut Altunoğlu  
**Moleküler Genetik Lab. Sorumlusu:** Prof. Dr. Z. Oya Uyguner  
**Sitogenetik Lab. Sorumlusu:** Doç. Dr. Birsen Karaman

## ARRAY-CGH ANALİZ RAPORU

**Protokol No:** 838 / 2016  
**Array No:** ARR 1091

**Materyalin Geliş Tarihi:** 24.11.2016  
**Rapor Veriliş Tarihi:** 15.12.2016

**Adı:** A...  
**Soyadı:** Y...  
**Doğum Tarihi:** 04.11.2015

**Endikasyon:** Dismorfizm + kriptorşidizm + hipoplastik skrotum

### A-CGH

**Materyal:** Periferik kandan izole edilen DNA örneği **Analiz yazılımı:** Cytogenomics v. 3.0  
**Platform/Kit:** Agilent SurePrint G3 Hmn CGH+SNP 4X180 K **Database:** hg19/ NCBI Build 37

**Array Çözünürlüğü:** 180 K **Minimum prob sayısı:** 5  
**Slayt numarası:** 252983026017 **Minimum Log Ratio:** +/- 0.3

**Sonuç:** 46,XY,arr17q21.31(43,655,747-44,208,036)x1

### Yorum:

Olguda yapılan a-CGH çalışmasında 17. kromozomun q21.31 bölgesinde 43,655,747-44,208,036 baz çiftleri arasında yaklaşık 552 kb büyüklüğünde bir delesyon saptanmıştır. Bu delesyon bölgesi *CRHR1*, *IMP5*, *MAPT*, *STH*, *KIAA1267*, *LOC644172*, *MGC57346*, *C17orf69*, *LOC100128977*, *LOC100130148* genlerini içermektedir. Literatürde, bu bölge delesyonları **Koolen-de Vries** sendromu ile ilişkilendirilmektedir\*. Bu değişimin indeks olgu, anne ve babada FISH incelemesi ile doğrulanması gerekmektedir.

\* Ciaccio C, Dordoni C, Ritelli M, Colombi M. Koolen-de Vries Syndrome: Clinical Report of an Adult and Literature Review. *Cytogenet Genome Res.* 2016;150(1):40-45.

Doç. Dr. Birsen Karaman

Uzm. Dr. Umut Altunoğlu

Prof. Dr. Seher Başaran

**Not:** Bu test ile dengeli yeniden düzenlenmeler ve dengesiz düşük oranlı mozaizismler saptanamaz. Bu testte ortalama 200 kb'ın üstündeki değişimler değerlendirilmiştir. Bazı bölgelerde; gen yoğunluğu ve sendromlarla ilişkilendirilmesine göre bu çözünürlük artırılabilir veya azaltılabilir. **Array-CGH tekniği araştırma amaçlı kullanılmaktadır.**

# Etkilenmiş olguda aCGH ile saptanan mikroduplikasyonun FISH incelemesi ile doğrulanması



T.C  
İ.Ü.İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANA BİLİM DALI



**Başkan:** Prof. Dr. Seher Başaran  
**Klinik Genetik Sorumlusu:** Uz. Dr. Umut Altunoğlu  
**Moleküler Genetik Lab. Sorumlusu:** Prof. Dr. Z. Oya Uyguner  
**Sitogenetik Lab. Sorumlusu:** Doç. Dr. Birsen Karaman

## SİTOGENETİK ve ARRAY-CGH ANALİZ RAPORU

**Protokol No:** 497 / 2017  
30.03.2017  
**Laboratuvar No:** KS 37 / 2017  
**Array No:** ARR 1455

**Materyalin Geliş Tarihi:**

**Rapor Veriliş Tarihi:** 10.04.2017

**Adı:** Fetus E... **Son adet tarihi:** 11.11.2016  
**Soyadı:** E... **Gebelik haftası:** 23<sup>+3</sup>  
**Doğum Tarihi:** 04.10.1988

**Endikasyon:** Patolojik ultrason bulgusu (Burun hipoplazisi, ekoben odak, sağ el 5. parmak 2. falanks hipoplazisi)

**Gönderen Dr:** İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD

**Girişimi Uygulayan Dr:** Uz. Dr. Tuğba Saraç Sivriköz

### Sitogenetik Analiz

**İncelenen Materyal:** Fetal kan  
**İnceleme Yöntemi:** Kısa süreli hücre kültürü  
**Bantlama-Bant düzeyi:** GPL + HRBT - 500 - 550 bant/FISH (TBX1 probu)  
**Metafaz Sayısı:** 20  
**Kültür Kabı Sayısı:** 2

### A-CGH

**Materyal:** Fetal kandan izole edilen DNA örneği **Analiz yazılımı:** Cytogenomics v. 3.0  
**Platform/Kit:** Agilent SurePrint G3 Hmn CGH+SNP 4X180 K **Database:** hg19/ NCBI Build 37

**Array Çözünürlüğü:** 180 K **Minimum prob sayısı:** 5  
**Slayt numarası:** 252983038116 **Minimum Log Ratio:** +/- 0.2

**Sonuç:** 46,---arr[GRCh37] 22q11.21(18661724\_21809009)x3

**Yorum:** Fetal kan kültüründen elde edilen metafazların analizinde herhangi bir sayısal ya da gross yapısal anomali saptanmadı.

a-CGH çalışmasında 22. kromozomun q11.21 bölgesinde 18661724\_21809009 baz çiftleri arasında 3,1 Mb büyüklüğünde bir duplikasyon saptandı. Bu sonuç, DiGeorge sendromuna özgün TBX1 probu ile uygulanan FISH incelemesiyle doğrulandı.

Literatürde bu bölge duplikasyonlarının kalp anomalileri, velofaringeal yetmezlik, yarı damak, işitme kaybı, büyüme geriliği, bilişsel bozukluklar, motor gecikme, öğrenme güçlükleri, davranışsal sorunlar ve hafif dismorfik özellikler olmak üzere değişken bir fenotipi ile ilişkili olduğu bildirilmektedir\*.

\*Yobb TM, Somerville MJ, Willatt L, Firth HV, Harrison K, MacKenzie J et al. 2005. Microduplication and Triplication of 22q11.2: A Highly Variable Syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 76:865-876.

Doç. Dr. Birsen Karaman

Uzm. Dr. Umut Altunoğlu

Prof. Dr. Seher Başaran

**Not:** Array CGH testi ile dengeli yeniden düzenlenmeler ve dengesiz düşük oranlı mozaizismler saptanamaz. Bu testte delesyonlar için ortalama 100, duplikasyonlar için 200 kb'ın üstündeki değişimler değerlendirilmiştir. Bazı bölgelerde; gen yoğunluğu ve sendromlarla ilişkilendirilmesine göre bu çözünürlük artırılabilir veya azaltılabilir. **Array-CGH tekniği araştırma amaçlı kullanılmaktadır.**



# Prenatal tanıda "gerçek mozaik 45,X" olgusu



T.C.  
İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Uzm. Dr. Umut ALTUNOĞLU  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No: 784/2016  
Laboratuvar No: KS 71/ 2016

Materyalin Geliş Tarihi: 20.04.2016  
Raporun Veriliş Tarihi: 26.04.2016

Adı: A....  
Soyadı: U....  
Doğum Tarihi: 15.07.1989

Son Adet Tarihi: 28.08.2015  
Gebelik Haftası: 33+

**Gönderen Dr** : İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD  
**Girişimi Uygulayan Dr** : Op.Dr. Tuğba SARAÇ SİVRİKOZ  
**İndikasyon** : Patolojik USG (aort koartasyonu, sağ ventrikül domnansı, VSD, duktal ark seviyesinde aortada ters akım, persitan sol vena kava süperior)  
**İncelenen Materyal** : Kordosentez ile kazanılan kan örneği  
**İnceleme Yöntemi** : Kısa süreli hücre kültürü  
**Bantlama-Bant düzeyi** : GPL / HRBT – 500 / 550 bant  
**Metafaz Sayısı** : 72  
**Kültür Kabı Sayısı** : 2

\*Karyotip: 45,X/46,XX[25/47]

**Yorum:** Fetal kandan elde edilen metafaz kromozomlarının analizinde değerlendirilen 72 metafazın 25'inde 45,X, 47'sinde ise 46,XX karyotipi saptandı. Bu sonuç "mozaik Turner Sendromu" uyumludur.

**Öneri:** Genetik danışma.

Bu test ile fetustaki tek gen hastalıkları, konjenital malformasyonlar, mikrodelesyon ve mikrodüplikasyonlar ile ancak özel incelemeler ile gösterilebilecek kromozom anomalileri ve düşük oranlı mozaisizm ve maternal hücre kontaminasyonu dışlanamaz.

Saygılarımızla,

Doç.Dr.Birsen KARAMAN Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

Poliklinik Tel/Faks: (0212) 5348440 e-posta: [iftibbigenetik@istanbul.edu.tr](mailto:iftibbigenetik@istanbul.edu.tr) Lab: (0212) 4142000-32327

# Postnatal olguda gonad dokusunda I-FISH ile doku sınırlı "gerçek mozaik"



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Uzm. Dr. Umut ALTUNOĞLU  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No : 108 / 2015  
Lab No : G1/2015

Materyalin Geliş Tarihi: 02.02.2015  
Raporun Veriliş Tarihi: 12.02.2015

Adı : Zeynep  
Soyadı : A....  
Doğum Tarihi : 24.04.2009

**İndikasyon** : Cinsiyet Gelişim Bozuklukları (46,XY,DSD)  
**İncelenen Materyal** : Gonad materyali  
**İnceleme Yöntemi** : Uzun süreli hücre kültürü+I-FISH  
**İncelenen hücre sayısı:** 78  
**Kültür Sayısı** : 2  
**Kullanılan probler** : DXZ1/DYZ1 (Cytocell)

Karyotip: .nuc ish mos (DXZ1x1/DYZ1x0/DXZ1x1/DYZ1x1)[16/74]  
Hücre kültürü: mos 45,X/46,XY [59/19]

**Yorum:** Kültür edilmemiş gonad hücrelerinde DXZ1/DYZ1 probu ile yapılan interfaz FISH çalışmasında değerlendirilen toplam 90 hücrenin 74'ünde X kromozomu için tek sinyal alınırken, 16'sında X ve Y kromozomları için birer sinyal alındı. Uzun süreli hücre kültüründen analiz edilen 78 metafazın 59'unda 45,X, 19'unda ise 46,XY karyotipi saptandı. Sitogenetik ve moleküler sitogenetik sonuçlar "Mikst gonadal disgenезi" ile uyumludur.

Saygılarımızla,

Doç.Dr.Birsen KARAMAN Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

PoliklinikTel/Faks:0212.5348440 -4142000/32564

Lab:0212.4142000-32327

# Postnatal 45,X olgusunda yanak mukozasında mozaizm



T.C.  
İ.Ü.İstanbul Tıp Fakültesi  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher Başaran  
Klinik Genetik Sorumlusu: Prof. Dr. Hülya Kayserili  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen Karaman  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya Uyguner

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Materyalin Geliş Tarihi: 26.06.2012

Raporun Veriliş Tarihi: 03.06.2012

Adı: Havva  
Soyadı: K.....  
Doğum Tarihi: 20.08.1976

**İndikasyon:** Dış merkezde 45,X saptanan olguda dokusal mosaisizmin araştırılması  
**İncelenen Materyal:** Yanak mukozasından elde edilen epitel hücreler  
**Kullanılan yöntem:** FISH  
**Hücre Sayısı:** 200  
**Kullanılan prob/lar:** DXZ1/DYZ3 (X ve Y sentromerik prob) (Cytocell)

**Karyotip:** mos nuc ish (DXZ1x 1/DXZ1x 2)[176/24]

**Yorum:** Dokusal mozaizm araştırmak amacı ile yanak mukozasından elde edilen epitel hücrelerinde DXZ1/DYZ3 (Q-biogene) probu ile yapılan interfaz FISH çalışmasında incelenen 200 hücrenin 176'sında X kromozomu için tek sinyal, 24'ünde ise iki sinyal alındı. Bu sonuç, epitel dokuda **mozaik bir yapı** olduğunu ve **ikinci cinsiyet kromozomunun X kökenli** olduğunu göstermektedir.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Birsen Karaman Prof. Dr. Hülya Kayserili Prof. Dr. Seher Başaran

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

Poliklinik:0212.5348440

Lab:0212.4142000-32327

# Yapısal kromozom anomali mozaizmi



T.C.  
İ.Ü. İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No: 510/2017

Materyalin Geliş Tarihi: 04.04.2017

Laboratuvar No: K 115/2017

Raporun Veriliş Tarihi: 05.05.2017

Adı: B..  
Soyadı: K...  
Doğum Tarihi: 25.01.2017

**İndikasyon:** MKA/MR (NTD, yarık damak dudak, dismorfizm) – A/T: DiGeorge Sendromu  
**ncelenen Materyal:** Periferik kan  
**İnceleme Yöntemi:** Kısa süreli hücre kültürü + FISH  
**Bantlama-Bant düzeyi:** GPL/ HRBT – 550 bant  
**Metafaz Sayısı:** 33 + 50  
**Kültür sayısı :** 2  
**Kullanılan Prob/lar:** DiGeorge TBX1

**Karyotip:** mos 46,XX/46,XX,t(11;22)(q22.3;q11.23)[15/18]

**Yorum:** Periferik kandan elde edilen metafaz kromozomlarının analizinde, değerlendirilen toplam 33 metafazın 15'inde normal kromozom kuruluşu saptanırken, 18'inde 11. ve 22. kromozomlar arasında görünürde dengeli bir translokasyon saptandı. Kırık noktalarını ve olası bir delesyonu araştırmak amacı ile TBX1 probu ile yapılan FISH incelemesinde, 22q11.2 sinyalinin yerinde olduğu, ancak kontrol sinyalinin 11. kromozomun q koluna transloke olduğu görüldü.

Bu sonuçlar olguda 11. ve 22. kromozomlar arasında görünürde dengeli mozaik bir translokasyon olduğunu göstermektedir.

**Öneri:** Bu anomali ailevi olabileceğinden parental kromozom analizleri ve olguda kırık noktalarında olası submikroskopik delesyon/duplikasyonların araştırılması amacı ile a-CGH incelemesi önerilir.

Saygılarımızla,

Doç.Dr.Birsen KARAMAN Uzm.Dr.Umut ALTUNOĞLU Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

Poliklinik Tel/Faks: (0212) 5348440

e-posta: [iftibbigenetik@istanbul.edu.tr](mailto:iftibbigenetik@istanbul.edu.tr)

Lab: (0212) 4142000-32327

# CVS Direkt preparasyonda "normal fakat hücre kültüründe Trizomi 18 saptanan olguda CVS ve AS raporları



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No: 256 /2014 Materyalin Geliş Tarihi: 12.02.2014  
Laboratuvar No: T 24 /2014 Raporun Veriliş Tarihi: 27.02.2014  
Adı: Ayşe  
Soyadı: K Son Adet Tarihi: 08.11.2013  
Doğum Tarihi: 06.02.1981 Gebelik Haftası: 13+

**Gönderen Dr:** İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD  
**Girişimi Uygulayan Dr :** Op.Dr.Tuba SARAÇ SİVRİKOZ  
**İndikasyon:** İlk trimester tarama testinde artmış Trizomi 18/13 riski (>1:50)  
**İncelenen Materyal:** Transabdominal koryon villus biyopsisi  
**İnceleme Yöntemi:** Direkt preparasyon+Uzun süreli hücre kültürü  
**Bantlama-Bant düzeyi:** GPL / HRBT- 500 / 550 bant+I-FISH  
**Metafaz Sayısı:** 9+33+50  
**Kültür Kabı Sayısı:** 3  
**Kullanılan prob/ lar:** DXZ1/DYZ3 /D18Z1 (Cytocell)

**Karyotip:**  
DP: 46,XY,ish (DXZ1x1/DYZ3x1/D18Z1x2) [50]  
HK: 47,XY,+18 [33]

### Yorum:

Koryon villus materyalinden hazırlanan direkt preparasyondan elde edilen metafazlarda 46,XY karyotip saptandı. Ancak, koryon villüs hücre kültüründen elde edilen metafazların tümünde 18 trizomisi (47,+18) saptanması üzerine direkt preparasyon preparatlarında 18. kromozoma özgün sentromerik proba FISH incelemesi yapıldı ve değerlendirilen 50 hücre/metafazın tümünde 18 için 2 sinyal alındı.

Bu durum, plasenta ile sınırlı - "yalancı negatif "(fetüsü yansıtmayan) direkt preparasyon olarak değerlendirildi. Fetusun mozaik veya nonmozaik trizomi 18 taşıması beklenmektedir. Bu durumda fetusun etkilenmesi beklenir.

**Öneri:** Bu tür mozaizmsi olgularında fetal dokuların (amniyotik sıvı, fetal kan) değerlendirilmesi gerekmektedir. Bu nedenle amniosentez önerilir.

Bu test ile fetusdaki tek gen hastalıkları, konjenital malformasyonlar, mikrodelesyon ve mikrodüplikasyonlar ile ancak özel incelemeler ile gösterilebilecek kromozom anomalileri ve düşük oranlı mozaizmsi ve maternal hücre kontaminasyonu dışlanamaz.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Birsen KARAMAN Prof.Dr. Hülya KAYSERİLİ Prof.Dr. Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.



T.C  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No: 256 /2014 Materyalin Geliş Tarihi: 27.03.2014  
Laboratuvar No: A 105/2014 Raporun Veriliş Tarihi: 11.04.2014  
Adı: Ayşe  
Soyadı: K..... Son Adet Tarihi: 08.11.2013  
Doğum Tarihi: 06.02.1981 Gebelik Haftası: 19+

**Gönderen Dr** : İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD  
**Girişimi Uygulayan Dr** : Op.Dr.Tuba SARAÇ SİVRİKOZ  
**İndikasyon** :Konfirmasyon (CVS'te hücre kültüründe 47,XY,+18 saptanması)  
**İncelenen Materyal** : Amniotik sıvı  
**İnceleme Yöntemi** : Uzun süreli hücre kültürü  
**Bantlama-Bant düzeyi** : GPL + HRBT - 500 - 550 bant+FISH  
**Metafaz Sayısı** : 20-100  
**Kültür Kabı Sayısı** : 3  
**Kullanılan prob/ lar** : D18Z1 (18 sentromerik prob) (Cytocell)

**Fetal karyotip:**  
.nuc ish (D18Z1x3)  
Hücre kültürü: 47, XY,+18

**Yorum:** Amniotik sıvı hücrelerinde 18. kromozoma özgü proba yapılan interfaz FISH incelemesinde değerlendirilen hücrelerin tümünde 3 sinyal alındı.

Amniyotik sıvı hücre kültüründen elde edilen prometafazların analizinde **Trizomi 18** saptandı.

Bu bulgular CV materyalinde saptanan "direkt preparasyon (sitotroblastlar) yanlış negatif" sonucunu desteklemektedir.

**Öneri:** Genetik danışma

Bu test ile fetusdaki tek gen hastalıkları, konjenital malformasyonlar, mikrodelesyon ve mikrodüplikasyonlar ile ancak özel incelemeler ile gösterilebilecek kromozom anomalileri ve düşük oranlı mozaizmsi ve maternal hücre kontaminasyonu dışlanamaz.

Saygılarımızla,

Doç. Dr. Birsen KARAMAN Prof.Dr.Hülya KAYSERİLİ Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

# cfDNA testi negatif olan bir prenatal olguda patolojik USG nedeniyle yapılan AS'de saptanan mos trizomi 21 in konfirmasyon testleri (CVS ve KS) ve plasenta çalışması



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ GENETİK ANABİLİM DALI



T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ  
Tıbbi Genetik Anabilim Dalı



Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

Başkan: Prof. Dr. Seher BAŞARAN  
Klinik Genetik Sorumlusu: Prof. Dr. Hülya KAYSERİLİ  
Sitogenetik Laboratuvar Sorumlusu: Doç. Dr. Birsen KARAMAN  
Moleküler Genetik Laboratuvar Sorumlusu: Prof. Dr. Z. Oya UYGUNER

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No: 1050 / 2011 Materyalin Geliş Tarihi: 02.09.2014  
Laboratuvar No: KS 164 / 2014- A 314/2014 Raporun Veriliş Tarihi: 02 .09.2014

Adı: G  
Soyadı: E  
Doğum Tarihi: 10.06.1978  
Son Adet Tarihi: 26.12.2013  
Gebelik Haftası: 23+

Gönderen Dr : İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD  
Girişimi Uygulayan Dr : Prof. Dr. Atıl Yüksel  
İndikasyon : Konfirmasyon (Dış merkezde AS'de mozaik trizomi 21)  
İncelenen Materyal : Fetal kan örneği +Amniyotik sıvı örneği  
İnceleme Yöntemi : I-FISH  
Hücre Sayısı : 70+30  
Kullanılan prob/lar : RB1/D21S65 13/21 DNA probu

\*Karyotip:  
Fetal Kan: .nuc ish (D21S65x2/D21S65x3)[24/46]  
Amniyotik sıvı: .nuc ish (D21S65x2/D21S65x3)[6/24]

**Yorum:** Dış merkezde AS'de saptanan mozaik trizomi 21 in konfirmasyonu amacıyla kültür edilmiş fetal kan ve amniyotik sıvı hücrelerinde 13/21. kromozomlara özgün problemler kullanılarak yapılan I-FISH incelemesinde değerlendirilen toplam 100 hücrenin 30'unda 21. kromozom için 2 sinyal alınırken 70'inde 3 sinyal alındı.  
Bu sonuç, mozaik trizomi 21 ile uyumludur.  
Mozaizmin dokusal dağılımın araştırılması amacıyla plasentanın incelenmesi önerilir.

Saygılarımızla,

Doç. Dr.Birsen KARAMAN Prof.Dr.Hülya KAYSERİLİ Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

Poliklinik Tel/Faks: (0212) 5348440

Lab: (0212) 4142000-32327

## SİTOGENETİK VE MOLEKÜLER SİTOGENETİK ANALİZ RAPORU

Protokol No: 1050 / 2011 Materyalin Geliş Tarihi: 04.09.2014  
Laboratuvar No: KS 164 / 2014- A 314/2014 Raporun Veriliş Tarihi: 15.09.2014

Adı: G  
Soyadı: E  
Doğum Tarihi: 10.06.1978  
Son Adet Tarihi: 26.12.2013  
Gebelik Haftası: 23+

Gönderen Dr : İTF, Kadın Hast. Ve Doğum AD, Perinatoloji BD  
Girişimi Uygulayan Dr : Prof. Dr. Atıl Yüksel  
İndikasyon : Mozaizmin araştırılması  
İncelenen Materyal : Gebelik terminasyon sonrası plasenta örneği  
İnceleme Yöntemi : Uzun süreli hücre kültürü+ I-FISH  
Hücre Sayısı : 100+150+7+150  
Kullanılan prob/lar : RB1/D21S65 13/21 DNA probu

\*Karyotip:  
1. bölge: .nuc ish (D21S65x2/D21S65x3)[50/50]  
2. bölge: .nuc ish (D21S65x2/D21S65x3)[147/3]  
3. bölge: .nuc ish (D21S65x2/D21S65x3)[4/3]  
4. bölge: .nuc ish (D21S65x2/D21S65x3)[130/20]

**Yorum:** Plasentanın farklı dört bölgesinden alınan materyalde başlatılan hücre kültüründe mikrobiyal kontaminasyona nedeniyle üreme sağlanamadı.

Kültür edilmiş koryon villus hücrelerinde 13/21. kromozomlara özgün problemler kullanılarak yapılan I-FISH incelemesinde 4 farklı alandan değerlendirilen toplam 407 hücrenin 76'sında 21. kromozom için 3 sinyal alınırken 331'inde 2 sinyal alındı.  
Bu sonuç, amniyotik sıvı ve fetal kanda saptanan "mozaik trizomi 21" sonucu ile uyumludur.  
Genetik danışma önerilir.

Saygılarımızla,

Doç. Dr.Birsen KARAMAN Prof.Dr.Hülya KAYSERİLİ Prof.Dr.Seher BAŞARAN

Merkezimiz, Ulusal Sitogenetik Standardizasyon ve Kalite Değerlendirme Programı'nda yer almaktadır.

Poliklinik Tel/Faks: (0212) 5348440

Lab: (0212) 4142000-32327