

## Plasentaya Sınırlı Mozaiklik ve İntrauterin Gelişme Geriliği Confined Placental Mosaicism and Intrauterine Growth Retardation

Aytül ÇORBACIOĞLU ESMER

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul Üniversitesi, İstanbul, Türkiye

### Özet

Plasentaya sınırlı mozaiklik, karyotipi normal olan bir fetusa ait plasentada kromozomu anormal olan bir hücre dizisinin var olmasıdır. Koryon villus örneklemede hem normal hem de anöploid hücre dizisi saptanırken, fetal kan veya amniyon sıvısı incelemelerinde sadece normal hücre dizisinin bulunması ile tanı konur. Uniparental dizomi ise bir homolog kromozom çiftinin her ikisinin aynı ebeveynlerden gelmesine verilen isimdir ve plasentaya sınırlı mozaiklik ile birlikte görülebilir. İdiyopatik intrauterin gelişme geriliği olgularında plasentaya sınırlı mozaiklik prevalansı %15,7 ile %25 arasında değişmektedir. Plasentaya sınırlı mozaiklik aynı zamanda oligohidramniyos, spontan abortus ve fetal kayıp ile de ilişkilendirilmiştir. İntrauterin gelişme geriliği en sık 2,7,15 ve 16 numaralı kromozomlarda görülen plasentaya sınırlı mozaiklik olgularında ve 7,11,14, 15 ve 16 numaralı kromozomlardaki uniparental dizomi olgularında bildirilmiştir. Uniparental dizomi olgularında gelişme geriliğinin plasental mozaiklik nedeniyle mi, yoksa uniparental dizominin kendisinden dolayı mı geliştiği net olarak bilinmemektedir. Bu makalede, konuyla ilgili klinik çalışma ve olgu sunumlarını derleyerek, plasentaya sınırlı mozaiklik ile intrauterin gelişme geriliği arasındaki ilişkiyi özetlemeyi amaçladık. (*Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 2012;25:109-13*)

**Anahtar Kelimeler:** Plasentaya sınırlı mozaiklik, İntrauterin gelişme geriliği, Uniparental dizomi

### Abstract

Confined placental mosaicism is the presence of an abnormal cell line in the placenta of a fetus having a normal karyotype. It is diagnosed by the detection of both normal and abnormal cell lines in samples of chorionic villi, while only the normal cell line is detected in fetal blood samples and by amniocentesis. Uniparental disomy refers to the transmission of both members of a homologous chromosome pair from the same parent and can be present together with confined placental mosaicism. The prevalence of confined placental mosaicism in the population of idiopathic intrauterine growth retardation varies between 15.7% and 25%. Confined placental mosaicism is also associated with oligohydramnios, spontaneous abortion and fetal loss. Intrauterine growth retardation is most commonly reported in confined placental mosaicism for chromosomes 2,7,15 and 16 and in uniparental disomy for chromosomes 7, 11, 14, 15 and 16. It is not known whether growth retardation in uniparental disomy cases evolves as a result of the placental mosaicism or of the uniparental disomy itself. In this paper, we aimed to summarize the relationship between confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation by reviewing clinical studies and case reports on this topic. (*Marmara Medical Journal 2012;25:109-13*)

**Key Words:** Confined placental mosaicism, Intrauterine growth retardation, Uniparental disomy

### Giriş

Plasentaya sınırlı mozaiklik, karyotipi normal olan bir fetusa ait plasentada kromozomu anormal olan bir hücre dizisinin var olmasıdır<sup>1</sup>. Koryon villus örnekleme (CVS) ile hem normal hem de anöploid hücre dizisi saptanırken, fetal kan veya amniyon sıvısı incelemelerinde sadece normal hücre dizisinin bulunması ile tanı

konur<sup>2</sup>. CVS materyalinin direk sitogenetik analizi veya hücre kültürü sonucunda plasentaya sınırlı mozaiklik insidansı %1-2 olarak saptanmıştır, ancak doğumdan sonra yapılan plasenta incelemelerinde bu oran %4,8 olarak bulunmuştur<sup>2,3</sup>.

Plasentaya sınırlı mozaikliğin oluşumunda iki temel mekanizma öne sürülmüştür. Mitotik (somatik) mozaiklikte ekstraembriyonik hücrelerde fertilizasyondan sonra meydana gelen bir mitotik hata

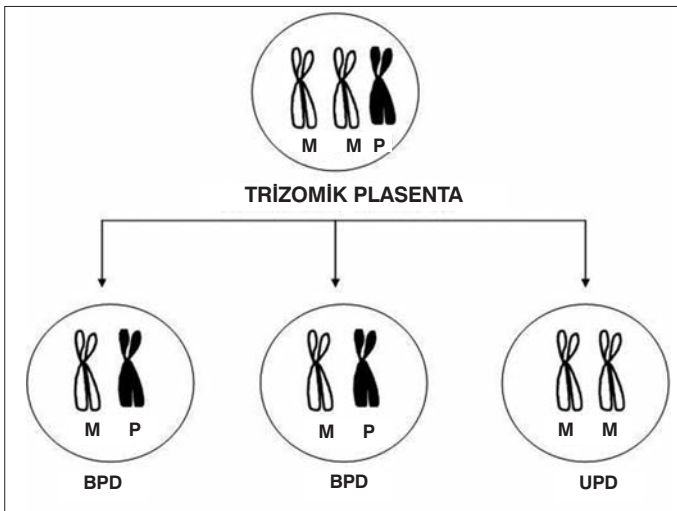
nedeniyle anöploidi plasenta ile sınırlı kalmaktadır. Bunlarda anöploidi içeren hücre oranı düşüktür<sup>2</sup>. Mayotik mozaiklikte ise başlangıçta trizomik olan bir zigotun ekstra kromozomunun blastokist evresinde selektif kaybı nedeniyle fetus normal diploid kromozoma sahip olmaktadır. Bu durum 'trizomik kaçış' olarak adlandırılmaktadır. Termde bu plasentalar yüksek seviyede, hatta %100 oranında anöploidi içermektedir<sup>1</sup>.

Plasentaya sınırlı mozaikliğin, anöploidinin görüldüğü hücre dizisine göre üç tipi vardır: Tip I'de plasental mozaiklik trofoblastla sınırlıdır. En sık trizomi 3, 7, 13, 18, 20 ve 21'de, daha az sıklıkla trizomi 8, 9 ve 15'te görülür. Tip II'de plasental mozaiklik koryonik stroma ile sınırlıdır. En sık trizomi 2, 7 ve 18, daha az sıklıkla trizomi 5, 8, 9, 10, 12, 13, 21 ve 22'de görülür. Tip III'te plasental mozaiklik hem trofoblast hem de koryonik stromada bulunmaktadır. En sık trizomi 15, 16 ve 18'de, daha seyrek olarak trizomi 7, 13, 20 ve 22'de görülür<sup>4</sup>. Tip I ve II çoğunlukla mitotik, tip III ise mayotik mozaiklik ile meydana gelmektedir<sup>4</sup>.

Uniparental dizomi (UPD) homolog kromozom çiftinin her ikisinin aynı ebeveyniden gelmesine verilen isimdir<sup>5</sup>. UPD trizomik kaçışların 1/3'ünde meydana gelmektedir (Şekil 1). UPD etkilenen kromozoma göre klinik fenotipte değişikliklere yol açabilir. Örneğin UPD 7 Russell-Silver fenotipi, UPD 11 Beckwith-Wiedemann sendromu, UPD 15 ise Prader-Willi ve Angelman sendromu ile ilişkilidir<sup>6</sup>. Buna karşın maternal UPD 10, paternal UPD 21 ve maternal UPD 22 fenotipte herhangi bir değişikliğe yol açmamaktadır<sup>3</sup>. UPD'nin neden olduğu en önemli problemlerden biri otozomal resesif hastalıklar için homozigotluğun meydana gelmesi ve buna bağlı olarak fenotiplerin ortaya çıkmasıdır<sup>7</sup>. UPD ile plasentaya sınırlı mozaiklik birlikteliği sık olduğu için, bu olgularda trizomik plasentanın olumsuz etkileri de görülebilir<sup>8</sup>.

## Intrauterin Gelişme Geriliği

Intrauterin gelişme geriliği (IUGG) normal fetal büyümenin engellendiği ve fetusun ağırlığının genetik potansiyelinin altında



Şekil 1. Trizomik kaçış ile uniparental dizominin oluşumu. Mayotik plasentaya sınırlı mozaiklik olgularında 2/3 oranında biparental dizomi, 1/3 oranında uniparental dizomi görülür. (M, maternal kromozom; P, paternal kromozom; BPD, biparental dizomi; UPD, uniparental dizomi)

kaldığı patolojik durum şeklinde tanımlanmaktadır<sup>4</sup>. Çok sayıda maternal (kronik hipertaniyon, insüline bağlı diyabet, sigara kullanımı, madde bağımlılığı, malnutrisyon, vb.), fetal (infeksiyon, kromozom anomalisi, çoğul gebelik, genetik hastalıklar, vb.) ve plasental (ablasyo plasenta, anormal implantasyon, plasentaya sınırlı mozaiklik) faktörler IUGG etiolojisinde yer almaktadır<sup>4</sup>. Nedeni bilinmeyen IUGG olgularında plasentaya sınırlı mozaikliğin prevalansı %15,7 ile %25 arasında değişmektedir<sup>9,10</sup>. Plasenta fetal büyüme ve gelişmede anahtar rol oynar. Wilking-Haug ve ark. IUGG olgularında plasentada anöploidi özellikle de yüksek seviyede (hücrelerin en az %20'sinde) tetraploidi olduğunda desidual vaskülopati ve infarkt insidansının yaklaşık iki kat, intervillöz trombus insidansının ise daha az oranda arttığını göstermiştir<sup>10</sup>. Bu histolojik bulgular plasentaya sınırlı mozaikliğin uteroplasental fonksiyonların bozulmasına neden olarak fetal gelişimi engellediğini düşündürmektedir. Plasental mozaiklik bunun yanı sıra oligohidramniyos, spontan abortus ve fetal kayıp ile de ilişkilendirilmiştir. Johnson ve ark. 4319 kişilik bir çalışmada spontan abortus oranını normal gebeliklerde %2,7, plasental mozaiklik olgularında ise %16,7 olarak bildirmiştir<sup>11</sup>. Farra ve ark. ise yayınladıkları fetal ve plasental karyotipin uyumsuz olduğu 26 olguluk serilerinde, plasentaya sınırlı mozaiklik olgularında IUGG ve spontan abortus meydana gelirken, plasental karyotipin normal olduğu fetal anöploidilerde spontan abortusun gerçekleşmeyip, anomaliler nedeniyle sonlandırılıncaya kadar gebeliğin devam ettiğine dikkati çekmiştir<sup>6</sup>.

Tüm kromozomların içinde plasentaya sınırlı mozaikliğin en sık görüldüğü kromozom, 2 numaralı olmaktadır<sup>12</sup>. Literatürde en sık 2,7,15 ve 16 numaralı kromozomlarda görülen plasentaya sınırlı mozaiklik ile IUGG arasında bir ilişki gösterilmiştir<sup>13</sup>. Seks kromozomlarını içeren plasentaya sınırlı mozaiklik en sık monozomi X şeklinde görülmektedir, ancak bunlarda fetal gelişim etkilenmemektedir<sup>6</sup>. Ayrıca fetal gelişme geriliği ile ilişkili çok az sayıda plasental parsiyel monozomi olgusu da yayınlanmıştır<sup>8,14</sup>. Anöploidiler dışında plasental tetraploidi ile IUGG arasında ilişki olduğu da gösterilmiştir<sup>1,10</sup>.

UPD olgularında IUGG'nin plasental mozaiklik nedeniyle mi, yoksa uniparental dizominin kendisinden dolayı mı geliştiği net olarak bilinmemektedir. Gelişme geriliği ile UPD ilişkisi en sık 7,11,14, 15 ve 16 numaralı kromozomlarda gösterilmiştir<sup>15</sup>. Maternal UPD 7'e bağlı olarak gelişen prenatal ve postnatal gelişme geriliğinin, büyümeyeyle ilişkili bir otozomal resesif genin homozigotluğu veya kromozom 7'de büyümeyi düzenleyen genlerin ekspresyonu için paternal allellere ihtiyaç duyulması nedeniyle meydana geldiği öne sürülmüştür<sup>16</sup>. Buna karşın Kotzot, maternal UPD 14'te görülen prenatal gelişme geriliğinin büyük olasılıkla plasentaya sınırlı mozaikliğe bağlı olduğunu iddia etmiştir<sup>17</sup>.

Trizomi 16 insanlarda en sık görülen anöploididir ve klinik olarak fark edilen gebeliklerin %1'inde bulunmaktadır<sup>18</sup>. Bu gebeliklerin çoğunda erken dönemde embriyonik gelişimde duraklama ve 8-15. gestasyonel haftalarda spontan abortus meydana gelir. İkinci trimesterde devam eden gebeliklerin hemen hepsinde mozaiklik vardır ve mozaik trizomi 16 hücre dizisinin tamamı veya büyük kısmı plasentaya sınırlıdır<sup>19</sup>. Plasentaya sınırlı trizomi 16 mozaikliği genellikle maternal mayoz I sırasında

meydana gelir<sup>20</sup> ve klinik sonuçları diğer mozaikliklere göre daha ağırdır<sup>18</sup>. Plasentaya sınırlı trizomi 16 mozaikliği çok erken başlangıçlı İUGG ile ilişkilidir. Verwoerd-Dikkeboom ve ark. gebeliğin 7. haftasından itibaren gelişme geriliği saptanan bir olgu yayınlamıştır<sup>19</sup>. Ayrıca Yong ve ark. plasentaya sınırlı trizomi 16 mozaikliğinin ağır preeklampsi ile ilişkili olduğunu göstermiştir<sup>21</sup>. 1/3 oranında fetusta UPD de görülmektedir ve bu durum olumsuz obstetrik sonuçlara katkıda bulunmaktadır. Kalousek ve ark.'ın yayınladıkları dört olgulu UPD 16 serisinde, üç fetusta gelişme geriliği ve bir fetusta nedeni bilinmeyen intrauterin ölüm meydana gelmiştir<sup>22</sup>. Literatürde plasental trizomi 16 ile ilişkili olarak plasentada çok sayıda kist, infarkt alanları ve plasental kalınlaşma gibi sonografik bulgular görüldüğü bildirilmiştir<sup>23,24</sup>.

Plasentaya sınırlı mozaikliğin klinik sonuçları term plasentadaki anormal hücre oranına ve anöploidinin görüldüğü plasental hücre dizisine göre değişkenlik gösterir<sup>3</sup>. Plasentada yüksek seviyede anöploid hücre dizisi olduğunda %35 oranında İUGG görülmekteyken, termde mozaikliğin düşük seviyede olması durumunda fetal ağırlık normal olabilmektedir<sup>4,13</sup>. Placenta trofoblast ve stroma hücrelerinden meydana gelmektedir. Trofoblast plasental transport, hormon üretimi ve büyüme faktörü senteziyle görevlidir<sup>3</sup>. Bu nedenle anöploidinin trofoblastlarda görüldüğü durumlarda, yani plasentaya sınırlı mozaiklik tip I ve III'te İUGG veya intrauterin fetal kayıp görülmektedir<sup>4</sup>. Koryonik stromayla sınırlı mozaiklik (tip II) olduğunda perinatal sonuçlar oldukça iyi olmaktadır. Toutain ve ark.'nın 57 plasentaya sınırlı mozaiklik olgusunu inceledikleri çalışmalarında, tip III mozaiklik olgularında olumsuz gebelik sonuçları, preterm doğum ve gelişme geriliği insidansının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldürken, tip II mozaiklik olguları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır<sup>25</sup>. Ayrıca anöploid hücre dizisinin birinci trimesterden sonra %30-50 olguda kaybolması nedeniyle, term plasentada saptanan plasental mozaiklik, CVS sonucu saptanan mozaikliğe göre daha fazla İUGG ile ilişkilidir<sup>10,22</sup>.

İkinci trimesterde artmış maternal serum alfa-feto protein (AFP) (>2,5 MoM) veya insan koryonik gonadotropin (hCG) (>3MoM), İUGG ve preeklampsi gibi olumsuz prenatal sonuçlarla ilişkilidir<sup>26</sup>. Yüksek hCG ve AFP seviyesi plasentaya sınırlı mozaik trizomi 16'nın sık görülen bir özelliğidir<sup>27,28</sup>. Ayrıca Ariel ve ark. ile Wolstenholme ve ark. maternal AFP ve hCG seviyelerinin yüksek olduğu plasentaya sınırlı mozaik trizomi 2 olguları da yayınlamışlardır<sup>15,29</sup>. Bu grup hastalarda plasentaya sınırlı mozaiklik görülme oranının yüksek olduğu bilinmektedir, ancak prevalansın ne kadar olduğu henüz bildirilmemiştir.

## Plasentaya Sınırlı Mozaiklik ve Hipospadiyas

Bugüne kadar yayınlanmış olan bazı plasentaya sınırlı mozaiklik olgularında hipospadiyas görülmesi dikkati çekmektedir. Hansen ve ark. 2 numaralı kromozomda plasentaya sınırlı mozaikliğin erken başlangıçlı ciddi gelişme geriliği, oligohidramniyos ve hipospadiyas ile ilişki olduğunu göstermiştir<sup>3</sup>. Redaelli ve ark. ağır İUGG'nin eşlik ettiği bir hipospadiyas, mikropenis, bilateral kriptorşidizm, bifid skrotum, inguinal herni, dolikomegakolon, ağır timik lenfatik deplasyon ve kardiyak hipertrofi olgusunda termde alınan plasenta biyopsisinde mozaik trizomi 15 (%84) saptamıştır<sup>15</sup>. Bu olguda prenatal dönemde amniyotik sıvı ve

postnatal dönemde periferik kan örneklerinde yapılan karyotip analizi normal sonuçlar vermiş, böylece UPD 15 ekarte edilmiştir. Bunlardan başka yayınlanmış iki olgu sunumunda plasentaya sınırlı trizomi 22 mozaikliği ile hipospadiyas ve İUGG arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür<sup>7,30</sup>. Bu olgulardan birinde matUPD 22 saptanırken<sup>7</sup>, diğer olguda karyotip analizi tamamen normal olarak değerlendirilmiştir<sup>30,29</sup>. Bunlardan yola çıkarak yazarlar fenotipin esas olarak plasental trizomi nedeniyle ortaya çıktığı kanısına varmıştır. Hipospadiyasın plasental trizomi dışında lokal büyüme kısıtlılığı veya tespit edilemeyen dokuya özgü mozaiklik nedeniyle gelişmiş olabileceği de düşünülmektedir<sup>7,30</sup>.

## Obstetrik Yönetim ve Genetik Danışmanlık

İdiyopatik İUGG olgularında ve intrauterin fetal kayıplarda plasentaya sınırlı mozaikliğin ve UPD'nin araştırılması önerilmektedir. Bu amaçla plasentadan alınan biyopsi örneğinde, fetal kan veya amnion sıvısında karyotip analizi yapılmalıdır. Plasentanın, anne ve babanın, prenatal dönemde fetusun ve postnatal dönemde yenidoğanın DNA analizi plasental trizominin ve fetal dizominin kaynağını belirler. Bu incelemeler genetik danışmanlık ve bebeğin takibi açısından büyük önem taşımaktadır.

Term plasentanın postnatal incelemesinde geleneksel olarak komperatif genomik hidridizasyon (CGH) veya floresans in situ hibridizasyon (FISH) yöntemleri kullanılır<sup>31</sup>. Son yıllarda kantitatif floresans polimeraz zincir reaksiyonu (QF-PCR) de bu amaçla kullanılmaya başlanmıştır<sup>32</sup>. Çok miktarda örneğin hızlı analizi bu yöntemin avantajıdır. Aynı zamanda duyarlılığının CGH'a göre daha yüksek olduğu da gösterilmiştir<sup>13</sup>. Grati ve ark. 12 gebede QF-PCR yöntemini kullanarak plasental ve fetal dokularda, %5'in altındaki düşük seviyeli mozaikliği saptamayı başarmıştır<sup>13</sup>.

Plasentaya sınırlı mozaiklik tanısı konduğu zaman aile gebeliğin büyük olasılıkla komplikasyonsuz sonuçlanacağı konusunda bilgilendirilmelidir. Bununla beraber, fetal mozaikliğin dışlanması çok önemlidir. Bu amaçla FISH ile daha fazla sayıda hücre analizi veya bir başka fetal dokudan inceleme yapılabilir<sup>2</sup>. Mozaik trizomilerde anöploid hücrelerin fetal kanda olmayıp deri gibi başka dokularda saptanabileceği bildirilmiştir<sup>30</sup>. Bunların tümünün normal bulunması durumunda dahi fetal mozaikliğin dışlanamayacağı akıldaki tutulmalıdır. Literatürde UPD'nin ekarte edildiği, ama gelişme geriliği ile beraber ağır fetal malformasyonların (hidrosefali, tek umbilikal arter, korpus kallozum agenezisi, polispleni, klinodaktili, atrial septal defekt) görüldüğü plasentaya sınırlı mozaik trizomi 16 olguları yayınlanmıştır<sup>18,33</sup>. Fetusta trizomi 16 kromozomlu hücrelerin düşük seviyede olması veya araştırılan dokularda bulunmamasının bu duruma neden olmuş olabileceği düşünülmektedir<sup>18</sup>. Ayrıca erken embriyolojik dönemde var olan trizomik hücrelerin daha sonra negatif seleksiyonla yok olması da bunu açıklayabilir<sup>18</sup>. Bu nedenle plasentaya sınırlı mozaiklik saptandığı zaman fetal karyotip analizi ile beraber detaylı ultrasonografi ve fetal anomali taraması yapılması şarttır. Plasentaya sınırlı mozaiklik saptandığı zaman plasentanın sonografik incelemesi ve Doppler ultrasonografi ile plasental fonksiyonların takibi gereklidir. Plasental sonolusensi, kalınlık ve infarkt alanları uteroplasental yetmezlik için uyarıcı bulgulardır<sup>23</sup>.

## Plasentaya Sınırlı Mozaikliğin Uzun Dönem Sonuçları

Plasentaya sınırlı mozaikliğin uzun dönem sonuçları ile ilgili bugüne kadar çok az sayıda çalışma yayınlanmıştır. Miura ve ark. intrauterin gelişme geriliği saptanan olguları 12 ay boyunca izlemiş, bu dönemin sonunda iki grup arasında nörolojik gelişim açısından bir fark olmadığını, sadece istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte plasental mozaiklik saptanan bebeklerde -2 SD (standart sapma)'nin altında boy ölçümünün diğer bebeklerden daha fazla olduğunu göstermişlerdir<sup>8</sup>. Amor ve ark. plasentaya sınırlı mozaiklik saptanan 4-11 yaşındaki 36 olgunun postnatal gelişimini 195 olguluk kontrol grubuyla karşılaştırmış, majör sağlık problemi, doğum defekti, gelişim ve davranış bozukluğu açısından iki grup arasında bir fark olmadığını ortaya koymuş, buna karşın postnatal büyümenin mozaiklik olan olgularda anlamlı olarak geri kaldığını göstermiştir<sup>2</sup>.

## Sonuç

Nedeni bilinmeyen İUGG olgularında plasentaya sınırlı mozaikliğin insidansı ve fenotipe etkisi, üzerinde fazla çalışılmamış ve klinik pratikte göz ardı edilmiş bir konudur. Bu derlemeyle literatürde bulunan az sayıdaki klinik çalışma ve olgu sunumlarını gözden geçirerek plasentaya sınırlı mozaiklik ile İUGG ilişkisini özetledik. Plasentaya sınırlı mozaiklik kronik hipertansiyon, pregestasyonel diyabet ve sigara kullanımı gibi maternal nedenler ile konjenital malformasyon, kromozom anomalisi ve konjenital infeksiyon gibi fetal nedenlerin dışlandığı idiyopatik İUGG olgularında akılda tutulması gereken bir durumdur. CVS veya doğum sonrası plasental incelemeler gelişme geriliğinin etiolojisini aydınlattığı gibi yenidoğanın takibinde de önemli katkılara yol açmaktadır. Nedeni bilinmeyen İUGG olgularında plasentaya sınırlı mozaikliğin ve UPD'nin perinatal ve postnatal etkilerini araştıran daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

## Kaynaklar

1. Stipoljev F, Latin V, Kos M, Miskovic B, Kurjak A. Correlation of confined placental mosaicism with fetal intrauterine growth retardation. A case control study of placentas at delivery. *Fetal Diagn Ther* 2001;16:4-9. doi: 10.1159/000053871
2. Amor DJ, Neo WT, Waters E, Heussler H, Pertile M, Haliday J. Health and developmental outcome of children following prenatal diagnosis of confined placental mosaicism. *Prenat Diagn* 2006;26:443-8. doi: 10.1002/pd.1433
3. Hansen WF, Bernard LE, Langlois S, et al. Maternal uniparental disomy of chromosome 2 and confined placental mosaicism for trisomy 2 in a fetus with intrauterine growth restriction, hypospadias, and oligohydramnios. *Prenat Diagn* 1997;17:443-50. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199705)17:5<443::AID-PD82>3.0.CO;2-2
4. Lestou VS, Kalousek DK. Confined placental mosaicism and intrauterine growth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;79:F223-6. doi:10.1136/fn.79.3.F223.
5. Akin H, Özkanay F. Genomik imprinting, uniparental dizomi, mikrodelyasyon sendromları. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2005;1:61-7.
6. Farra C, Giudicelli B, Pellissier MC, Philip N, Piquet C. Fetoplacental chromosomal discrepancy. *Prenat Diagn* 2000;20:190-3. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(200003)20:3<190::AID-PD777>3.0.CO;2-A
7. Balmer D, Baumer A, Röthlisberger B, Schinzel A. Severe intra-uterine growth retardation in a patient with maternal uniparental disomy 22 and a 22-trisomic placenta. *Prenat Diagn* 1999;19:1061-4. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199911)19:11<1061::AID-PD687>3.0.CO;2-Q
8. Miura K, Yoshiura K, Miura S, et al. Clinical outcome of infants with confined placental mosaicism and intrauterine growth restriction of unknown cause. *Am J Med Genet Part A* 2006;140 A:1827-33. doi: 10.1002/ajmg.a.31389
9. Wilkins-Haug L, Roberts DJ, Morton CC. Confined placental mosaicism and intrauterine growth retardation: A case control analysis of placentas at delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:44-50. doi: 10.1016/0002-9378(95)90082-9.
10. Wilkins-Haug L, Quade B, Morton CC. Confined placental mosaicism as a risk factor among newborns with fetal growth restriction. *Prenat Diagn* 2006;26:428-32. doi:10.1002/pd.1430
11. Johnson A, Wapner RJ, Davis GH, et al. Mosaicism in chorionic villus sampling: and association with poor perinatal outcome. *Obstet Gynecol* 1990;74:573-7.
12. Ariel I, Lerer I, Yagel S, Cohen R, Ben-Neriah Z, Abeliovich D. Trisomy 2: Confined placental mosaicism in a fetus with intrauterine growth retardation. *Prenat Diagn* 1997;17:180-3. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199702)17:2<180::AID-PD31>3.0.CO;2
13. Grati FR, Miozzo M, Cassani B, et al. Fetal and placental chromosomal mosaicism revealed by QF-PCR in severe IUGD pregnancies. *Placenta* 2005;26:10-8. doi:10.1016/j.placenta.2004.04.009
14. Wolstenholme J, Rooney DE, Davison EV. Confined placental mosaicism, IUGR and adverse pregnancy outcome: a controlled retrospective U.K. collaborative survey. *Prenat Diagn* 1994;14:345-61. doi: 10.1002/pd.1970140505
15. Radealli S, Sala E, Roncaglia N, et al. Severe intrauterine growth restriction and trisomy 15 confined mosaicism: a case report and review of literature. *Prenat Diagn* 2005;25:140-7. doi: 10.1002/pd.1093
16. Langlois S, Yong SL, Wilson RD, Kwong LC, Kalousek DK. Prenatal and postnatal growth failure associated with maternal heterodisomy for chromosome 7. *J Med Genet* 1995;32:871-5. doi:10.1136/jmg.32.11.871
17. Kotzot D. Maternal uniparental disomy 14 dissection of the phenotype with respect to rare autosomal recessively inherited traits, trisomy mosaicism, and genomic imprinting. *Annals de Genetique* 2004;47:251-60. doi:10.1016/j.anngen.2004.03.006
18. Sanchez JM, de Diaz SL, Panal MJ, et al. Severe fetal malformations associated with trisomy 16 confined to the placenta. *Prenat Diagn* 1997;17:777-9. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199708)17:8<777::AID-PD128>3.0.CO;2-H
19. Verwoerd-Dikkeboom CM, van Heesch PN, Koning AH, Galjaard RJ, Exalto N, Steegerds EA. Embryonic delay in growth and development related to confined placental trisomy 16 mosaicism, diagnosed by I-Space Virtual Reality. *Fertil Steril* 2008;90:2017.e19-22. doi:10.1016/j.fertnstert.2008.07.1721
20. Robinson WP, Barrett IJ, Bernard L, et al. Meiotic origin of trisomy in confined placental mosaicism is correlated with presence of fetal uniparental disomy, high levels of trisomy in trophoblast, and increased risk of fetal intrauterine growth restriction. *Am J Hum Genet* 1997;60:917-27.
21. Yong PC, Langlois S, von Dadelszen P, Robinson W. The association between preeclampsia and placental trisomy 16 mosaicism. *Prenat Diagn* 2006;26:956-61. doi:10.1002/pd.1534
22. Kalousek DK, Langlois S, Barrett I, et al. Uniparental disomy for chromosome 16 in humans. *Am J Hum Genet* 1993;52:8-16.
23. Astner A, Schwanger E, Caliebe A, Jonat W, Gembruch U. Sonographically detected fetal and placental abnormalities associated with trisomy 16 confined to the placenta. A case report and review of the literature. *Prenat Diagn* 1998;18:1308-15. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199812)18:12<1308::AID-PD443>3.0.CO;2-H
24. Garber A, Carlson D, Schreck R, et al. Prenatal diagnosis and dysmorphic findings in mosaic trisomy 16. *Prenat Diagn* 1994;14:257-66. doi: 10.1002/pd.1970140405
25. Toutain J, Labeau-Gaüzere C, Barnette T, Horovitz J, Saura R. Confined placental mosaicism and pregnancy outcome: a distinction needs to be made between types 2 and 3. *Prenat Diagn* 2010;30:1155-64. doi: 10.1002/pd.2631

26. Gagnon A, Wilson RD, Audibert F, et al. Obstetrical complications associated with abnormal maternal serum markers analyses. *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30:918-49.
27. Robinson WP, Penaherrera MS, Jiang R, et al. Assessing the role of placental trisomy in preeclampsia and intrauterine growth restriction. *Prenat Diagn* 2010;30:1-8. doi: 10.1002/pd.2409
28. Zimmerman R, Lauper U, Streicher A, Huch R, Huch A. Elevated alpha-fetoprotein and human gonadotropin as a marker for placentar trisomy 16 in the second trimester. *Prenat Diagn* 1995;15:1121-4. doi: 10.1002/pd.1970151207
29. Wolstenholme J, White I, Sturgiss S, Carter J, Plant N, Goodship JA. Maternal uniparental heterodisomy for chromosome 2: detection through 'atypical' maternal AFP/hCG levels, with an update on a previous case. *Prenat Diagn* 2001;21:813-7. doi: 10.1002/pd.143
30. Bryan J, Peters M, Pritchard G, Healey S, Payton D. A second case of intrauterine growth retardation and primary hypospadias associated with a trisomy 22 placenta but with biparental inheritance of chromosome 22 in the fetus. *Prenat Diagn* 2002;22:137-40. doi: 10.1002/pd.260
31. Lomax BL, Lestou VS, Barrett IJ, Kalousek DK. Confined placental mosaicism for chromosome 7 detected by comparative genomic hybridization. *Prenat Diagn* 1998;18:751-6. doi: 10.1002/(SICI)1097-0223(199807)18:7<752::AID-PD313>3.0.CO;2-1
32. Papadogiannakis N, Iwarsson E, Taimi T, Zaphiropoulos PG, Westgren M. Lack of aneuploidy for chromosomes 15,16 and 18 in placentas from small-for-gestational-age liveborn infants. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:231.e1-231.e7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.08.027
33. Tantravahi U, Matsumoto C, Delach J, Craffey A, Smeltzer J, Benn P. Trisomy 16 mosaicism in amniotic fluid cell cultures. *Prenat Diagn* 1996;16:749-54. doi:10.1002/(SICI)1097-0223(199608)16:8<749::AID-PD935>3.0.CO;2-C