



## Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bir olgu ve habitüel düşük

A case with balanced reciprocal translocation carrier and habitual abortion

Akın Tekcan<sup>\*a</sup>, Mehmet Elbistan<sup>a</sup>, Nurten Kara<sup>a</sup>, İdris Koçak<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

<sup>b</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

### MAKALE BİLGİLERİ

#### Makale geçmişi

Geliş 10 / 02 / 2011

Kabul 26 / 03 / 2011

#### \* Yazışma Adresi:

Akın Tekcan  
Ondokuz Mayıs Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Kurupelit/Samsun  
e-posta: akintekcan@hotmail.com

#### Anahtar Kelimeler:

Gebelik  
Düşük  
Habitüel düşük  
De novo dengeli resiprokal translokasyon

#### Keywords:

Pregnancy  
Miscarriage  
Habitual abortion  
De novo balanced reciprocal translocation

### ÖZET

Bu çalışma ile ailesinde düşük öyküsü bulunmayan, 6 kez düşük yapıp, sitogenetik analiz amacıyla laboratuvara başvuran bir kadın olguda saptanan de novo t(8;13)(p12;q14) dengeli resiprokal translokasyon ile habitüel abortus arasındaki ilişki değerlendirildi. Olgunun aile öyküsünün alınmasının ardından, periferik kan kültür metodu ile olgu ve aile bireylerinden elde edilen preparatlar, Giemsa-Trypsin (GTG) bantlama metodu ile boyanarak değerlendirildi. Habitüel abortus tanısı ile laboratuvara başvuran olgunun altı hamileliği de gelişim yetersizliği nedeniyle iki aylıkken medikal müdahale ile sonlandırılmıştı. Klinik incelemeler; olgunun fenotipik olarak normal olduğunu, sitogenetik incelemeler ise olgunun 46,XX, t(8;13)(p12;q14) resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğunu gösterdi. Olgunun eşi, annesi, babası ve dört kardeşinde yapılan sitogenetik analizlerden; tüm bireylerin normal karyotipe sahip oldukları görüldü. Sonuç olarak, bu dengeli resiprokal translokasyonun bilinmeyen de novo mekanizmalar sonucu ortaya çıktığı kanaatine varıldı. Bu çalışmada, de novo dengeli bir resiprokal translokasyon taşıyan olgunun düşükleri ve olguda saptanan klinik bulgular arasındaki ilişki tartışıldı. *J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:312-314*

### ABSTRACT

In this study, we aimed to discuss the relation between habitual abortions and de novo balanced reciprocal translocation entity that determined from a woman case who applied to the laboratory with the aim of cytogenetic analysis by having 6 miscarriages and whose family has no miscarriage. Preparations obtained from the patient and her relatives by method of peripheric blood culture was banded by Trypsin Giemsa Banding (GTG) method after making her pedigree. A case with habitual abortions referred to our cytogenetic laboratory with six abortions. Her six pregnancy because of insufficiency development had been ended by medical application, when they had two months. Clinical examinations revealed that she has been normal phenotype, but conventional cytogenetic analyses showed that she had been a carrier of de novo balanced reciprocal translocation (46,XX, t(8;13)(p12;q14)). On the other hand, cytogenetic analyses of her husband, father, mother and four siblings revealed that they had been normal karyotypes. In results, it was convinced that the balanced reciprocal translocation may be the result of unknown de novo mechanism that without phenotype feature. We discussed relation between clinical findings and abortions of case who carrier of a de novo balanced reciprocal translocation. *J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:312-314*

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:312-314*

© 2012 OMU

## 1. Giriş

Hamileliklerin %10-15'i ilk trimesterde düşükle sonuçlanır (Bruno ve ark., 2006; Monfort ve ark., 2006; Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010) ve bu düşüklerin yaklaşık yarısının kromozomal anomalilerden kaynaklandığı bilinmektedir. Klinik olarak tanımlanmış düşüklerin en önemli nedeni kromozomal anomalilerdir (Sugiura-Ogasawara ve Suzumori,

2005; Qian ve ark., 2005; Monfort ve ark., 2006; Zarina ve ark., 2006; Tunç ve ark., 2007). Düşüklere sebep olan kromozomal anomalilerin %75'i otozomal anöplidiler, %13'ü poliploidiler, %8'i monozomi X ve %4'ü yapısal dengesizliklerden oluşmaktadır (Benzacken ve ark., 2002; Bruno ve ark., 2006; Zarina ve ark., 2006; Tunç ve ark., 2007). Bu nedenle, kriptik kromozomal yeniden düzenlenmeler ve sayısal kromo-

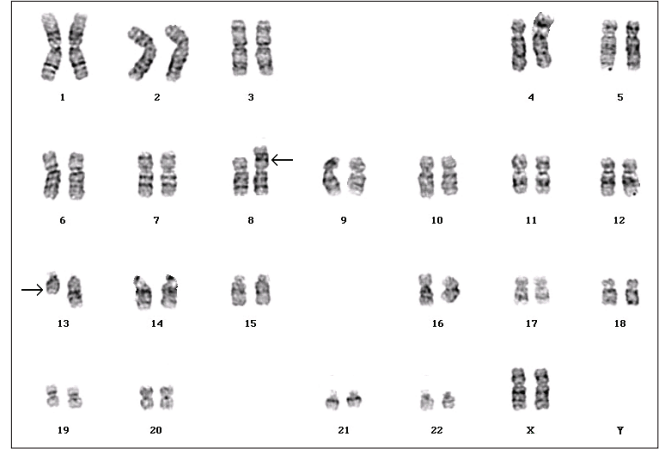
zom anomalileri tekrarlayan düşüklerden sorumlu tutulmakta ve düşük sayısındaki artışın bu anomalilerin bir işareti olduğu düşünülmektedir (Sugiura-Ogasawara ve Suzumori, 2005; Qian ve ark., 2005; Monfort ve ark., 2006; Zarina ve ark., 2006; Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010). Tekrarlayan düşüklerin sebepleri arasında; ebeveynlerdeki resiprokal ve robertsonian translokasyonlar, diğer kromozom anomalileri, antifosfolipid antikorları, hormonal düzensizlikler ve uterus ile ilgili sorunlar sayılabilir (Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010). Gebeliğin 20. haftasından önce 2 ya da daha çok düşük olması anlamına gelen tekrarlayan gebelik kayıpları, tüm çiftlerin yaklaşık %5'inde görülmekte (Stephenson ve Sierre, 2006; Zarina ve ark., 2006) ve düşüklere sahip bireylerin resiprokal ya da robertsonian translokasyonlar gibi yapısal kromozom yeniden düzenlenmelerini taşıyor olması çiftlerin yaklaşık %3,5'unda erken dönem gebelik kayıpları ile ilişkilendirilmektedir (Benzacken ve ark., 2002; Stephenson ve Sierre, 2006; Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010).

Düşük olgularının %50'sinden fazlasının nedeni bilinmemesine karşın, düşüklere sahip çiftlerin yaklaşık %5'inin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğunun saptanması (Zarina ve ark., 2006), ebeveynlerde görülen dengeli translokasyonların düşüklere neden olma açısından önemli bir yer tuttuğunu ortaya koymuştur (Tunç ve ark., 2007). Düşüklerden bir kısmı; dengeli translokasyon taşıyan gametlerin birleşimi sonucu dengesiz karyotipe sahip bir zigotun oluşmasıyla meydana gelmekte ve bu nedenle dengeli translokasyon taşıyıcılarına gametik segregasyon ihtimalleri göz önüne alınarak genetik danışma verilmektedir. Öyle ki, dengesiz bir genotipe sahip embriyoda delesyon veya duplikasyona uğrayan bölgenin haploid genoma oranı, trizomik olgular için %5'i, monozomik olgular için ise %3'ü aşmaması gerektiği ifade edilmektedir (Benzacken ve ark., 2002). Tekrarlayan düşüklere sahip bir bireyde önemli bir kromozom anomalisinin saptanması, bunun önemli bir predispozan faktör olduğunu göstermektedir (Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010). Diğer yandan, anomalinin kaynağına, türüne ve kapsamına bağlı olarak ortaya çıkan klinik özelliklerde farklılık gözlenmektedir (Benzacken ve ark., 2002).

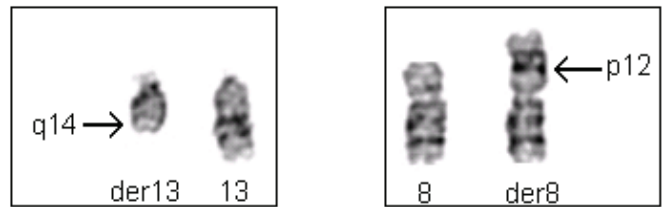
Bu çalışma ile ailesinde düşük öyküsü bulunmayan, 6 kez düşük yapıp, sitogenetik analiz amacıyla laboratuvara başvuran bir kadın olguda saptanan de novo t(8;13)(p12;q14) dengeli resiprokal translokasyon ile habituel abortus arasındaki ilişki değerlendirilmiştir.

## 2. Olgu sunumu

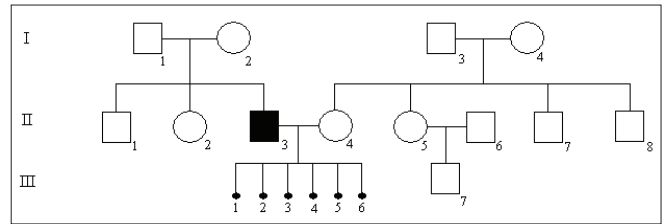
Aile bireylerinden onay alınarak konvensiyonel sitogenetik yöntem ve GTG bantlama tekniği uygulandı. Yapılan kromozom analizinde 50 metafaz plağı incelendi ve 30 metafaz plağının karyotipi yapılarak, an international system for human cytogenetic nomenclature (ISCN) 2005'e göre raporlandırıldı (Shaffer ve Tommerup, 2005). Habituel abortus tanısı ile laboratuvara başvuran olgunun altı hamileliği gelişim yetersizliği nedeniyle iki aylıkken medikal müdahale ile sonlandırılmıştı. Klinik incelemeler; olgunun fenotipik olarak normal olduğunu, sitogenetik incelemeler ise olgunun 46,XX, t(8;13)(p12;q14) resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğunu gösterdi (Şek. 1,2). Olgunun eşi, annesi, babası ve dört kardeşinde yapılan sitogenetik analizlerden; tüm bireylerin normal karyotipe sahip oldukları anlaşıldı (Şek. 3).



Şek. 1. Olgunun 46,XX, t(8;13)(p12;q14) şeklindeki bir karyotipi.



Şek. 2. Olguda saptanan 46,XX, t(8;13)(p12;q14) şeklindeki resiprokal translokasyonun parsiyel karyotipi.



Şek. 3. Olgunun aile ağacı

## 3. Tartışma

Dengeli translokasyon taşıyıcılarında spontan abortusların sıklığının fazla olduğu çeşitli çalışmalarda ifade edilmiştir (Sugiura-Ogasawara ve Suzumori, 2005). Zhang ve ark.'nın dengeli translokasyon taşıyıcısı 194 çift üzerinde yaptıkları çalışmada, araştırma grubu; resiprokal translokasyon taşıyanlar, nonhomolog robertsonian translokasyonları taşıyanlar ve homolog robertsonian translokasyonları taşıyanlar şeklinde gruplandırılmış ve 194 çiftin geçirdiği gebelikler uzun süre takip edilmiştir. Takibi yapılan 503 gebeliğin %81,7'si spontan abortus ile sonlanmış, %3,2'si fetal anomaliler nedeni ile sonlandırılmış, %7,2'sinde doğum defektleri saptanmış, %8'inde dengeli fetuslar ile sonuçlanmıştır. Zhang ve ark. dengeli translokasyon taşıyıcılarının gebeliklerinde çeşitli problemlerin ortaya çıktığı ve bu problemler arasında en fazla spontan abortusların yer aldığına vurgu yapılmıştır (Zhang ve ark., 2006). Bu Zhang ve ark.'nın bulguları, 46,XX, t(8;13)(p12;q14) karyotipine sahip olgumuzun habituel düşüklerinin nedenini açıklar niteliktedir. Habituel düşüklerin temel diğer nedeni; dengeli translokasyon taşıyıcısına ait gametlerin dengesiz bir karyotip oluşturacak şekilde birleşimidir. Barber ve ark., tekrarlayan düşüklere sahip 20,432 ebeveyn üzerinde yaptıkları bir çalışmada 406 bireyin dengeli yeniden düzenlenmeler taşıdığını saptamışlar ve ebeveynlerdeki translokasyonların tekrarlayan düşüklerin temel sebebi olduğunu belir-

mişlerdir (Barber ve ark., 2010).

Çeşitli çalışmalarda; olgumuzda saptadığımız translokasyon ile, kırık noktaları açısından yakınlığı bulunan resiprokal translokasyonu taşıyan olgularda (örneğin t(8;13)(p11;q12)), myeloproliferatif sendrom geliştiği de ifade edilmiştir (Kulkarni ve ark., 1999; Suzan ve ark., 2003; Sahin ve ark., 2007; Vega ve ark., 2008). Ayrıca, t(8;13) translokasyonuna sahip bir olguda, kırık bölgelerinin mayotik kromozomların transkripsiyonel inaktivasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle, azospermi geliştiği saptanmıştır (Kyle ve ark., 2008). Görüldüğü üzere, birbirine yakın kromozom bölgelerini içerisine

alan translokasyon olgularında farklı klinik özellikler ortaya çıkabilmektedir.

#### 4. Sonuç

Değerlendirmelerimiz; olgudaki resiprokal translokasyonun de novo oluştuğunu ortaya koymuştur. Olgumuz ile de novo dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı olgular tartışılmıştır. Çalışmamızda, habitüel abortusa neden olan etiyolojik faktörler arasında resiprokal translokasyonların önemli bir rol oynadığı anlaşılmaktadır.

#### KAYNAKLAR

- Barber, J.C., Cockwell, A.E., Grant, E., Williams, S., Dunn, R., Ogilvie, C.M., 2010. Is karyotyping couples experiencing recurrent miscarriage worth the cost? *B.J.O.G.* 117, 885-888.
- Benzacken, B., Carbillon, L., Dupont, C., Siffroi, J.P., Monier-Gavelle, F., Bucourt, M., Uzan, M., Wolf, J.P., 2002. Lack of submicroscopic rearrangements involving telomers in reproductive failures. *Hum. Reprod.* 17, 1154-1157.
- Bruno, D.L., Burgess, T., Ren, H., Nouri, S., Pertile, M.D., Francis, D.I., Norris, F., Kenney, B.K., Schouten, J., Choo, K.H.A., Slater, H.R., 2006. High-throughput analysis of chromosome abnormality in spontaneous miscarriage using an MLPA subtelomere assay with an ancillary FISH test for polyploidy. *Am. J. Med. Genet.* 140A, 2786-2793.
- Kulkarni, S., Reiter, A., Smedley, D., Goldman, J.M., Cross, N.C., 1999. The genomic structure of ZNF198 and location of breakpoints in the t(8;13) myeloproliferative syndrome. *Genomics.* 55, 118-121.
- Kyle, A.F., Chow, V., Ma, S., 2008. Silencing of meiotic chromosomes and altered recombination patterns in an azospermic carrier of a t(8;13) reciprocal translocation. *Hum. Reprod.* 23, 988-995.
- Monfort, S., Martinez, F., Rosello, M., Badia, L., Prieto, F., Orellana, C., 2006. A subtelomeric translocation apparently implied in multiple abortions. *J. Assist. Reprod. Gen.* 23, 97-101.
- Qian, W.P., Tan, Y.M., Song, D., Tan, Y.Q., Lu, G.X., 2005. Cytogenetic study of 1780 cases of spontaneous abortion. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 30, 258-260.
- Sahin, F., Sercan, Z., Ertan, Y., Ocakci, S., Ay, E., Vural, F., Yüksel, E., Tombuloglu, M., Saydam, G., 2007. Rapid transformation of atypical myeloproliferative disorder with consistent t(8;13) to B-cell acute lymphoblastic leukemia: A case report. *Hematology.* 12, 489-492.
- Shaffer, L. G., Tommerup, N., 2005. An international system for human cytogenetic nomenclature (ISCN), S. Karger Publishers, Basel.
- Stephenson, M.D., Sierre, S., 2006. Reproductive outcomes in recurrent pregnancy loss associated with aparental carrier of a structural chromosome rearrangement. *Hum. Reprod.* 21, 1076-1082.
- Sugiura-Ogasawara, M., Suzumori, K., 2005. Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum. Reprod.* 20, 3267-3270.
- Suzan, F., Guasch, G., Terre, C., Garcia, I., Bastie, J.N., Maarek, O., Ribaud, P., Gluckman, E., Daniel, M.T., Pebusque, M.J., Castaigne, S., 2003. Long-term complete haematological and molecular remission after allogenic bone marrow transplantation in a patient with a stem cell myeloproliferative disorder associated with t(8;13)(p12;q12). *Brit. J. Haematol.* 121, 312-314.
- Suzumori, N., Sugiura-Ogasawara, M., 2010. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr. Med. Chem.* 17, 3431-3437.
- Tunç, E., Demirhan, O., Demir, C., Tastemir, D., 2007. Cytogenetic study of recurrent miscarriages and their parents. *Genetika.* 43, 545-552.
- Vega, F., Medeiros, L.J., Davuluri, R., Cromwell, C.C., Alkan, S., Abruzzo, L.V., 2008. t(8;13)-positive bilineal lymphomas: Report of 6 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 32, 14-20.
- Zarina, A.L., Jamil, M.A., Ng, S.P., Rohanna, J., Yong, S. C., Salwati, S., Boo, N.Y., 2006. Unbalanced chromosomal translocation: A cause of recurrent spontaneous abortion. *Med. J. Malaysia.* 61, 260-262.
- Zhang, Y.P., Xu, J.Z., Yin, M., Chen, M. F., Ren, D.L., 2006. Pregnancy outcomes of 194 couples with balanced translocations. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 41, 592-596.