



## İns(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotipine sahip bir olgu

A case with ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotype

Mehmet Elbistan<sup>a</sup>, Akın Tekcan<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 tarihi :10 / 02 /2011

Kabul tarihi :27 / 06 /2011

#### \* Yazışma Adresi:

Akın Tekcan

Ondokuz Mayıs Üniversitesi,

Tıp Fakültesi,

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Samsun

e-posta: akintekcan@hotmail.com

#### Anahtar Kelimeler:

Kromozom yeniden düzenlenme

İnsersiyon

Düşük

#### Keywords:

Chromosomal rearrangement

Insertion

Abortion

### ÖZET

Bu olguda aile geçmişinde düşük öyküsü olmayan, iki kez düşük yapması nedeniyle sitogenetik laboratuvarına başvuran ve ailesel ins (22; ?) genotipi taşıyan kadın hasta ve ailesi değerlendirilmiş, ailesel ins (22; ?) ile tekrarlayan düşükler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Olgunun aile öyküsünün alınmasının ardından, düşük materyalinden doku kültürü metodu ile olgu ve aile bireylerinde ise periferik kan kültürü metodu ile, elde edilen preparatlar, tripsin giemsa bantlama metodu ile boyanarak değerlendirildi. Tekrarlayan düşük tanısıyla laboratuvarımıza başvuran olgunun, sitogenetik analiz yapılmadan önce, tüp bebek yöntemiyle sahip olduğu iki ikiz gebeliğinin de düşükle sonuçlandığı tespit edildi. Olgunun 2. düşüğünden alınan düşük materyalinin laboratuvarımıza gönderilmesi üzerine, yapılan sitogenetik analiz sonucunda, düşük materyali karyotipinin 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) olduğu görüldü. Olgu ve aile bireylerinde yapılan sitogenetik analizler sonucunda ise olgu ve annesinin 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotipine ve olgunun eşi ile babasının da normal karyotipe sahip olduğu tespit edildi. Bu çalışmada, ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotipine sahip olgunun düşükleri ve klinik bulguları arasındaki ilişki tartışıldı.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:316-318*

### ABSTRACT

In this study a woman that carried a familial ins (22;?) chromosome, applying to our laboratory with the aim of cytogenetic analysis after having two miscarriages and her mother who is also carrier of the same entity were investigated. 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. The case had two miscarriages of two twins pregnancies that realized by the method of *in vitro* fertilisation, before application to our laboratory. The abortion sample taken from her second miscarriage, was investigated cytogenetically. Cytogenetic investigation showed 46,XX, ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotype in second miscarriage. The cytogenetic analyses of the case and her mother showed the same karyotype that was found in abortion sample. In this report, we discussed relationship between clinical findings and abortions of the case who carries ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotype.

*J. Exp. Clin. Med., 2012; 29:316-318*

## 1. Giriş

Düşük olayı; çiftlerde maddi ve manevi sorunlara neden olan önemli sağlık problemlerinden biri olma özelliğini günümüzde de korumakta olup endokrin disfonksiyona, otoimmün hastalık, genetik abnormalite, maternal ve paternal yaş, enfeksiyon, çevresel ve konjenital uterus anomalileri gibi etkenlerle ilişkilendirilmiştir. Gebeliklerin yaklaşık %10-15'i

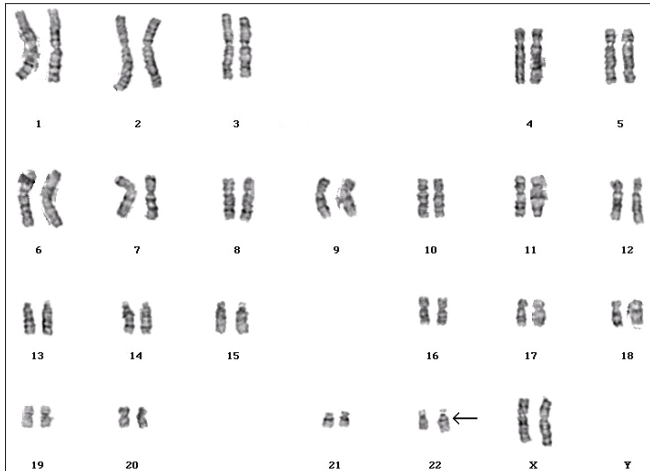
düşük ile sonuçlanmakta (Rao ve ark., 2005; Bruno ve ark., 2006; Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010) ve yaklaşık yarısının kromozomal anomalilerden kaynaklandığı bilinmektedir (Sugiura-Ogasawara ve Suzumori, 2005; Qian ve ark., 2005; Monfort ve ark., 2006; Zarina ve ark., 2006; Tunç ve ark., 2007). Özellikle ilk trimester düşüklerinde kromozomal anomali insidansının %70'den fazla olması bu tespiti

açıkça doğrulamaktadır. Düşüklerin bir kısmının herhangi bir ebeveyninde dengeli kromozomal düzenlemelerin saptanmış olması, bu alanda daha yoğun çalışmaların yapılmasını gerektirmektedir. Düşük sahibi çiftlerin %5'inde dengeli translokasyon (Zarina ve ark., 2006), %1'inde inversiyon (Dela Fluente-Cortes ve ark., 2009) ve yeni doğarlarda 1/5000'den daha az insersiyon görülmesi düşündürücüdür (Tan ve Lu., 2002). Tüm çiftlerin yaklaşık %5'inin gebeliklerinin 20. haftasından önce tekrarlayan düşük yapması (Zarina ve ark., 2006) ve düşük sahibi çiftlerden bir kısmında değişik insersiyonların bulunması, düşük oluşumunda insersiyonların önemli bir etken olduğunu göstermektedir (Rao ve ark., 2005; Tunç ve ark., 2007; Dela Fluente-Cortes ve ark., 2009; Suzumori ve Sugiura-Ogasawara, 2010).

Herhangi bir kromozoma ait DNA materyalinin başka bir kromozomun herhangi bir bölgesine dahil oluşunu ifade eden insersiyonal bir translokasyonun oluşabilmesi, özellikle iki kromozomda en az üç kırığın oluşmasıyla mümkün olmaktadır. İki kırık sonucu oluşan resiprokal translokasyonlar insersiyonlar ile kıyaslandığında; insersiyonların, nadir görülmelerine rağmen, ciddi klinik problemlere neden olduğu anlaşılmaktadır (Tan ve Lu., 2002). İnsersiyonlu olgularda kırık noktalarında bulunan genlerde ya da gen gruplarında oluşabilecek herhangi bir mutasyon ya da anomali tipi; yer değiştiren DNA materyalinin boyutuna, ökromatik ya da heterokromatik olup olmadığına, direkt ya da ters bağlanma durumuna bağlı olarak, değişik karakterlerin oluşmasına neden olabilmektedir (Lur'e ve ark., 1975). Bu nedenle, düşüğe neden olan etkenin anlaşılabilmesi için, kırık noktalarının ileri yöntemlerle araştırılması gerekmektedir (Rao ve ark., 2005). Bu çalışma kapsamında aile geçmişinde düşük öyküsü olmayan, iki kez düşük yapması nedeniyle sitogenetik laboratuvarına başvuran ve ailesel ins(22;?) genotipi taşıyan kadın olgu ile ailesi değerlendirilmiş ve ailesel ins(22;?) ile tekrarlayan düşükler arasında herhangi bir ilişki olup olmadığı tartışılmıştır.

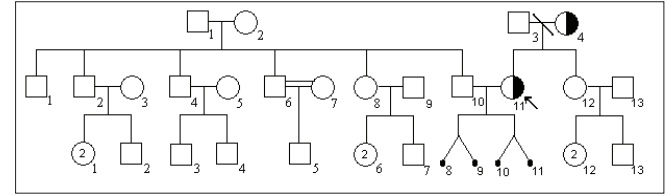
## 2. Olgu

Kromozom analizleri için, olgu ve aile üyelerine periferik kan kültürü yöntemi ile konvansiyonel sitogenetik bantlama yöntemi (GTG) uygulandı. Her bireyden 50 metafaz plağı incelenerek değerlendirildi ve 30'ar metafaz plağının karyotipi yapıldı (Şek. 1). Bulgular, ISCN 2005'e göre değerlendirildi (Shaffer ve Tommerup, 2005).



Şek. 1. Olgunun 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) şeklindeki bir karyotipi.

Tekrarlayan düşük tanısıyla laboratuvarımıza başvuran olgunun, sitogenetik analiz yapılmadan önce, tüp bebek yöntemiyle sahip olduğu iki ikiz gebeliğinin de düşükle sonuçlandığı tespit edildi. Olgunun 2. düşüğünden alınan düşük materyalinin laboratuvarımıza gönderilmesi üzerine, yapılan sitogenetik analiz sonucunda, düşük materyali karyotipinin 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) olduğu görüldü. Olgu ve aile bireylerinde yapılan sitogenetik analizler sonucunda ise; olgunun 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotipine ve olgunun eşinin normal karyotipe sahip olduğu tespit edildi (Şek.2). Olgu ve aile bireylerinde yapılan sitogenetik analizler sonucunda ise; olgunun 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotipine ve olgunun eşinin normal karyotipe sahip olduğu tespit edildi (Şek.2).



Şek. 2. Olgunun aile ağacı.

## 3. Tartışma

Kromozomal anomalilerin; çeşitli hastalıklar ya da fenotiplerin yanı sıra, düşüklere de neden olduğu, Schmidt tarafından 1962 yılında ilk defa iki ya da daha fazla düşük öyküsü olan çiftler üzerinde yapılan bir çalışma ile anlaşılmış oldu (Rao ve ark., 2005). İlk insersiyon olgusu da Abuelo ve ark., (1988) tarafından rapor edildi. Bu raporu, insersiyon taşıyıcılarında spontan düşüklere olabileceği tespiti izledi (Sugiura-Ogasawara ve Suzumori, 2005; Qian ve ark., 2005; Monfort ve ark., 2006; Zarina ve ark., 2006; Tunç ve ark., 2007). Ayrıca, diğer bazı çalışma sonuçları da insersiyon taşıyıcılığının spontan düşüğe neden olduğunu gösterdi (Wang ve ark., 1994; Van Hemmel ve Eussen, 2000; Tan ve Lu, 2002; Rao ve ark., 2005; Dela Fluente-Cortes ve ark., 2009). Rio ve arkadaşlarınınca, tekrarlayan düşüklere olan 160 çift üzerinde, yapılan bir çalışma sonucunda, çiftlerin %11'inde kromozomal anomali saptandığı ve ins(22;?)'nin tekrarlayan düşüklere yakın ilişkili olduğu ifade edilmiştir (Rao ve ark., 2005). De la Fluente-Cortes ve arkadaşlarınınca(2009), tekrarlayan düşüklere sahip 158 çiftte yapılan bir çalışma sonucunda, sadece bir olguda ins(15;8)(q26;p11p22) insersiyonu saptanmış ve bu insersiyonun tekrarlayan düşüklere ilişkili olduğu beyan edilmiştir. Van Hemmel ve Eussen (2000) tarafından, insersiyonlu beş olgu ile aileleri üzerinde yapılan bir çalışma ile insersiyon taşıyıcısı ebeveynlerin, insersiyonel segmentin duplikasyonu ya da delesyonu durumunda, konjenital anomalili çocuk sahibi oldukları ve düşük yaptıkları gösterilmiştir. Literatür değerlendirmesi, olgumuzla uyumluluk gösteren bir olgunun olmadığını ortaya koymuştur. Bu nedenle, 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) karyotipine sahip olgu literatür bilgisi ışığında tartışılmamıştır. Ancak, olgunun tekrarlayan düşüklere sahip olma özelliği ile değişik insersiyonlara sahip diğer olguların düşük yapma özelliği uyumluluk göstermiştir.

Bu çalışmada saptanan insersiyonun maternal kalıtmı olduğu, 46,XX,ins(22;?)(pter→q11.2::?:q11.2→qter) insersiyonu ile tekrarlayan düşüklere arasında pozitif bir ilişkinin

bulunduğu ve kromozomal anomaliler arasında nadir görülen bir anomali olsa da insersiyonların tekrarlayan düşüklerin te-

mel etkenlerinden biri olduğu kanaatine varıldı.

#### KAYNAKLAR

- Abuelo, D.N., Barsel-Bowers, G., Richardson, A. 1988. Insertional translocations: report of two new families and review of the literature. *Am. J. Med. Genet.* 31, 319-329.
- 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.
- Dela Fluente-Cortes, B. E., Cerda-Flores, R.M., Davila-Rodriquez, M.I., Garcia-Vielma, C., De la Alvarado, R. M., Cortez-Gutierrez, E. I., 2009. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico. *Reprod. Biomed. Online.* 18, 543-548.
- Lur'e, I.V., Gurevich, D. B., Laziuk, G. I., 1975. Genetic counseling in cases of chromosome insertions. *Genetika.* 11,131-136.
- 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.
- Rao, L., Murthy, K., Babu, A., Venkata, P., Deenadayal, M., Singh, L., 2005. Chromosome inversions and a novel chromosome insertion associated with recurrent miscarriages in South India. *Arch. Gynecol. Obstet.* 272, 273-277.
- Shaffer, L. G., Tommerup, N., 2005. An international system for human cytogenetic nomenclature (ISCN), S. Karger Publishers, Basel.
- Sugiura-Ogasawara, M., Suzumori, K., 2005. Can preimplantation genetic diagnosis improve success rates in recurrent aborters with translocations? *Hum. Reprod.* 20, 3267-3270.
- Suzumori, N., Sugiura-Ogasawara, M., 2010. Genetic factors as a cause of miscarriage. *Curr. Med. Chem.* 17, 3431-3437.
- Tan, Y., Lu, G., 2002. Chromosomal cryptic insertion of th terminal region and its formative mechanism determined by fluorescence *in situ* hybridization. *Chin. Med. J.* 115, 1039-1042.
- Tunç, E., Demirhan, O., Demir, C., Tastemir, D., 2007. Cytogenetic study of recurrent miscarriages and their parents. *Genetika.* 43, 545-552.
- Van Hemmel, J.O., Eussen, H.J., 2000. Interchromosomal insertions. *Hum. Genet.* 107, 415-432.
- Wang, Y.T., Bajalica, S., Han, F.Y., Wang, Z.C., Bui, T. H., Xie, Y.G., 1994. Direct and inverted reciprocal chromosome insertions between chromosomes 7 and 14 in a woman with recurrent miscarriages. *Am. J. Med. Genet.* 52, 349-351.
- 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.