

Tekrarlayan Düşük Öykülü Ailede Dengeli Resiprokal Translokasyon Olgusu

Mahmut Balkan, M. Nail Alp, Turgay Budak

ÖZET

Bu çalışmamızda, Anabilim dalı laboratuvarımıza refere edilen, reproduktif öyküsünde 2 düşük bulunan çiftte ve ailesinde yapılan sitogenetik ve FISH analiz sonuçları sunulmuştur. Kadında normal karyotip (46,XX), erkekte resiprokal translokasyon [46,XY,t(3;18)(p25;p11.3)] belirlenmiştir. Bu translokasyonun orijinini belirlemek amacıyla probandumuzın ulaşılan akrabalarından anne ve babasının sitogenetik incelenmesinde babanın da aynı resiprokal translokasyonu taşıdığı tespit edilmiştir. Bu taşıyıcı bireylerin öykülerindeki tekrarlayan düşüklerin, gamet oluşumu sırasındaki translokasyonun dengesiz dağılımı sonucu olabileceği düşünülmüş ve sonraki tüm gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanı önerilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dengeli Resiprokal Translokasyon, Tekrarlayan Düşükler, Sitogenetik.

A Balanced Reciprocal Translocation Case in Family with a History of Recurrent Abortions

SUMMARY

In this study, we are presenting the results of cytogenetic analysis and molecular cytogenetic analysis of the couple and their family, who were referred to our genetic diagnostic laboratory with two abortions in their reproductive history. We found a normal karyotype (46,XX) in female, and balanced reciprocal translocation [46,XY,t(3;18)(p25;p11.3)] in the male. To determine the parental origin of translocation, we examined the individuals of the family, and we found that the translocation: [46,XY,t(3;18)(p25;p11.3)] is paternally inherited. We concluded that the abortions in the history of this carrier family might be due to the unbalanced distribution of translocation, during gamete formation, prenatal diagnosis recommended for their further pregnancies.

Key Words: Balanced Reciprocal Translocation, Recurrent Abortions, Cytogenetic.

GİRİŞ

Araştırmalar tüm gebeliklerin %10-20'sinin düşük ile sonuçlandığını bildirmektedir (1). Düşükler, anatomik, endokrinolojik, enfeksiyöz, immünolojik, çevresel ya da kromozomal düzensizlikler gibi birçok farklı nedenlerle oluşabilmektedir (1). Genel kural olarak düşük ne kadar erken olursa kromozomal kaynaklı olma olasılığı o kadar fazladır. Düşük materyalinden yapılan sitogenetik çalışmalarda, 1. trimester düşüklerin yaklaşık olarak %50-60'ında, 2. trimester düşüklerin %10-15'inde, 3. trimester ölü

doğumlarının ise %5'inde anormal kromozom kuruluşuna rastlanmıştır (2, 3).

Kromozomal düzensizlikleri sayısal ve yapısal olarak sınıflamak mümkündür. Gametogenezdeki kromozomal hatalar trizomi, monozomi, poliploidi gibi total kromozom sayısında gerçekleşen normalden sapmalar olarak tanımlanabilir. Yapısal anomaliler ise translokasyon, delesyon, inversiyon ve ringler gibi kromozomun kendisinde gerçekleşen morfolojik patolojilerdir. Yapısal kromozom anomalileri içerisinde en sık translokasyonlar,

translokasyonlar içerisinde ise resiprokal ve Robertsonian tipi translokasyonlar görülmektedir (3).

Genel olarak iki ya da daha fazla düşük öyküsü olan çiftlerde, çiftlerden birinde bu kromozomal düzensizliklerin yaklaşık %5-7'sini yapısal kromozom düzensizlikleri oluşturmaktadır. En sık olarak da resiprokal tipi dengeli translokasyona rastlanıldığı ve görülme sıklığının % 0'dan % 14 'e kadar değişen oranlarda olduğu rapor edilmektedir (1).

Anabilim dalı laboratuvarımıza refere edilen, reproduktif öyküsünde 2 düşük bulunan çiftte ve ailesinde yapılan sitogenetik çalışma sonuçları sunulmuştur.

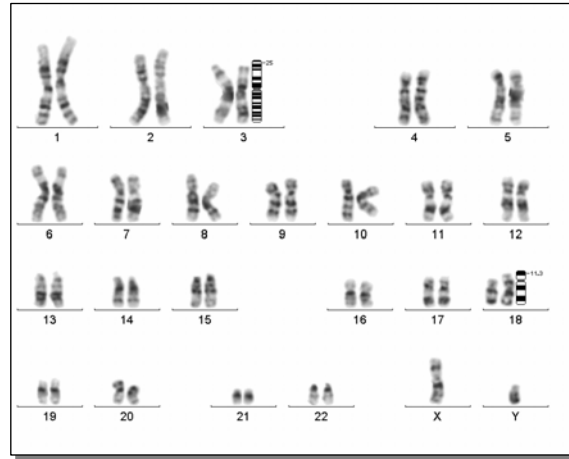
OLGU SUNUMU

Çalışmamızda, 2 düşük öyküsü nedeniyle sitogenetik analiz için laboratuvarımıza refere edilen 4 yıllık evli çiftte pedigrî ve kromozom analizi yapılmıştır. İncelemeye alınan 30 yaşındaki kadın ve 34 yaşındaki erkek, fenotip olarak tamamen normal görümlü olup aralarında herhangi bir akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. Pedigrî yöntemi ile olgunun pedigrîsi çeşitli simgeler kullanılarak çizilmiş ve değerlendirilmiştir. Kromozom analizi için, olguların her birinden heparinize enjektör ile steril şartlarda periferik kan alınmış, Moorhead ve arkadaşlarının (4) geliştirmiş oldukları makrokültür tekniğinin değiştirilmiş şekli olan tüm kan tekniği uygulanmıştır (5). Hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği (GTG) ile boyanarak 30-50 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirilmiş ve 10 tane bantlı metafazdan karyotip yapılmıştır. Sitogenetik incelemeler sonucunda translokasyon görülen olguda kromozoma özgü prob kullanılarak sonuçlarının tam olarak ortaya konması için Floresan In situ Hibridasyon (FISH) yöntemi uygulanmış ve bu vakalar tekrar kontrol

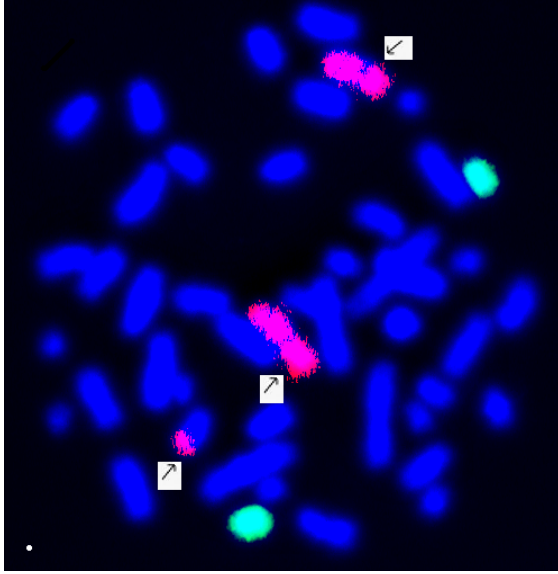
edilmiştir. FISH analizi için preparatlar Vysis tarafından önerilen protokole (Vysis Inc, Downers Grove, IL, ABD) göre hazırlanmış ve tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılmıştır. Sitogenetik analiz ve FISH sonuçları ISCN 1995'e göre raporlandırılmıştır (6).

Kadında normal karyotip (46,XX), erkekte resiprokal translokasyon 46,XY, t(3;18)(p25;p11.3) belirlenmiştir (Şekil 1). Tüm kromozom boyama probu (WCP) kullanılarak yapılan FISH analizinde hücrelerde 3 ile 18. kromozom arasındaki translokasyon sinyalleri olarak teyit edilmiştir (Şekil 2). Resiprokal translokasyonun orjinini belirlemek amacıyla probandımızın ulaşılan akrabalarından anne ve babasının sitogenetik incelenmesinde babanın da aynı resiprokal translokasyonu taşıdığı (II-7) saptanmıştır (Şekil 3).

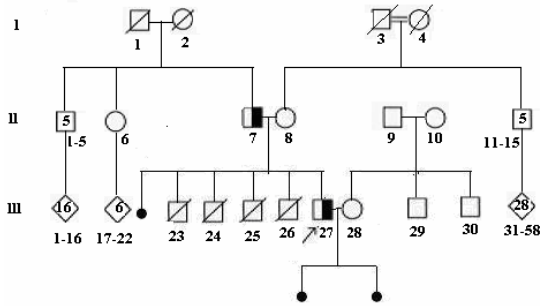
Pedigrî analizinde probandın hiç yaşayan çocuğunun olmadığı, annesinin 1 saat yaşayan ve fenotip olarak normal görünen 4 tane ölü erkek çocuğunun ve 1 tane 4 aylık spontan düşüğünün olduğu belirlenmiştir. Probandın hala ve amcalarında spontan düşük öyküsü bulunmamaktadır ve hepsi sağlıklı çocuklara sahiptir (Şekil 3).



Şekil 1. 46,XY,t(3;18)(p25;p11.3) resiprokal tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olguya ait karyotip.



Şekil 2. t(3;18)'in FISH tekniği ile değerlendirilmesi; tüm kromozom boyama probu (WCP) 3 ile 18. kromozom arasındaki translokasyonu gösterilmektedir. Üç adet 3 numaralı kromozom sinyali izleniyor (kırmızı).



Şekil 3. 46,XY,t(3;18)(p25;p11.3) taşıyıcı erkeğin aile pedigrisi; ■: 46,XY,t(3;18)(p25;p11.3) taşıyıcı erkek; □: 46,XY normal karyotipli erkek; ○: 46,XX normal karyotipli kadın; ●: spontan düşük; ☒/☒: ölüm; ○/○: cinsiyeti bilinmeyen

TARTIŞMA

Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz olarak bulunmaktadır. Bu nedenle dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcı bireyler fenotipik olarak normal, ancak kromozomal olarak dengesiz gamet üretme ve progeni yönünden anlamlı oranda artmış riske sahiptirler (1).

Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı anne veya babada gametler oluşurken 1. mayoz bölünmede 4 kromozom 2 yavru hücreye çeşitli şekillerde (Alternate, Adjacent 1, Adjacent 2) dağılarak segregasyona uğramakta ve gametleri oluşturmaktadır (1). Alternate segregasyonda iki derivatif kromozom bir yavru hücreye, 2 normal kromozom diğer yavru hücreye gitmektedir. Sonuçta oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon kromozomu taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahip olmaktadır. Adjacent 1 ve 2 segregasyonda oluşan gametler dengesiz kromozom içeriğine sahip parsiyel trizomik ürünler oluşturmaktadır (1). Probandımızın iki düşük içeren reproduktif öyküsü kromozomal analiz sonunda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ile uyumludur. Bu çiftin oluşabilecek tüm gebelikleri düşük, intrauterin fetal ölüm, konjenital anomalili bebek, kromozomal olarak dengeli translokasyon taşıyıcısı fakat normal fenotipli bebek veya tamamen sağlıklı bebek olasılıklarına sahiptir.

1, 3, 7, 17, 19 ve 22 numaralı kromozomların resiprokal translokasyonlarının embriyo ölümlerine yol açtığı, oysa 5, 9, 14 ve 21 numaralı kromozomların resiprokal translokasyonlarının yeni doğan ölümleri ile sonuçlandığı bildirilmektedir (7). Montag ve arkadaşları (8) yapısal kromozom anomalisine sahip erkeklerin oluşturduğu çiftlerde fertilizasyon, implantasyon ve gebelik oluşma yeteneklerinin önemli ölçüde düşük olduğu halde taşıyıcı dişi olduğunda bu oranın genel popülasyonla aynı olduğu bildirilmiş, Haidl ve arkadaşları (7) ise böyle bir farkın olmadığını bildirmişlerdir. Literatürde (3;18) taşıyıcılığı ve bu taşıyıcı çiftlerden oluşan gebeliklerdeki fetal kayıplarla ilgili çalışmalar bildirilmektedir(7,9). Haidl ve arkadaşları (7) maternal 46,XX,t(3;18)(q24;p11.3) taşıyıcılığı ve bu taşıyıcı bireyden oluşan gebelikteki fetal kaybı bildirmişlerdir. Franssen ve arkadaşları (9) iki ya da daha fazla sayıda düşüğe sahip çiftlerde yaptıkları parental karyotip analizlerinde, paternal 46,XY, t(3;18)(q27;p11.1) taşıyıcılığı ve bu taşıyıcılık sonucunda 46,XY,der(18)t(3;18)(q27;p11.1) fetal kaybı bildirilmektedir. Bizim çalışmada translokas-

yon paternal kaynaklı, ancak proband ve babasının reproduktif öyküsünde bulunan düşük ve neonatal ölümlerin kromozom analiz sonuçları bulunmadığı için anomalilerin varlığı ve niteliği hakkında sağlıklı bir değerlendirme yapılamamaktadır. Ancak ebeveynlerin resiprokal translokasyon taşıyıcısı olması nedeniyle, obstetrik öyküde söz konusu kayıpların dengesiz kromozomal yapının sonucu olarak oluşabileceğini düşündürmektedir.

Dengeli kromozal düzensizlik, bu düzensizliği taşıyan ebeveynlerde dengesiz kromozal düzensizliği olan fetüs oluşturma riskinin %10-15 (1,7,9) olması nedeniyle, prenatal sitogenetik tanı endikasyonları içinde önemli bir grubu oluşturmaktadır. Bu da resiprokal translokasyon saptanan ebeveynlerin sonraki tüm gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanı gerekliliğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F ve ark. Ailesel resiprokal translokasyon ve tekrarlayan düşükler. Perinataloji Dergisi, 1996;4;218-219.
2. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Klinik Jinekolojik Endokrinolojik ve Infertilite, 5. baskı, 1996; 841-85.
3. http://papyrus.ankara.edu.tr/arastirma/2002/a2002_26/proje.pdf, 11.12.2007.

4. Moorhead PS, Nowell PC, Mellman WJ, Battips DM, Hungerford DA. Chromosome preparations of leukocytes cultured from human peripheral Blood. Exp Cell Res, 1960; 20: 613-616.

5. Lüleci G, Başaran S. Sitogenetik uygulama yöntemleri. Metaksan AŞ, Ankara, 1990: 1-50.

6. Shaffer LG, Tommerup N. ISCN-An international system for human cytogenetic nomenclature, 2005.

7. Haidl G., Peschka B., Schwanitz G., Montag M., van der Ven K., van der Ven H. Cytogenetic and andrological status and ICSI-results in couples with severe male factor infertility. Asian J Androl, 2000;2: 293-296.

8. Montag M, van der Ven K, Ved S, Schmutzler A, Prietl G, Krebs D, et al. Success of intracytoplasmic sperm injection in couples with male and/or female chromosome aberrations. Hum Reprod 1997; 12: 2635-40.

9. Franssen, MTM, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. BMJ, 2006; 332: 759-763.

Yazışma Adresi

Mahmut BALKAN
Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik A.D.
E-mail: mahbal@dicle.edu.tr