

**PERİSENTRİK İNVERSİYON 9 GÖZLENEN OLGULARIN
DEĞERLENDİRİLMESİ***
Evaluation of Cases with Inversion 9

**Mehmet ELBİSTAN¹, Tural ŞENGÜL², Nurten KARA³,
Nevin KARAKUŞ⁴, Davut GÜVEN⁵**

Özet : İnv(9), genellikle fenotipik özellik göstermeyen önemli bir yapısal düzensizlik olarak görülmektedir. Çalışma, inv(9)'ün etkilerini ve önemini değerlendirmek amacıyla laboratuvarımızda saptanan 62 inv(9) olgusu üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı sitogenetik laboratuvarında 2000-2010 yılları arasında sitogenetik analizi yapılan 4131 olgudan karyotipinde perisentrik inv(9) saptanan 62 olgu değerlendirmeye alınmıştır. Karyotip analizi periferik kan lenfositlerinden standart yöntemle yapılmıştır. Her hasta için GTG (tripsin giemsa G-bantlama) ve C (sentromer) bantlama yöntemiyle hazırlanmış 20 metafaz incelenmiştir. Altmış iki olguda perisentrik inv(9) saptandı. Altmış iki inv(9) olgusundan 27'si (% 43.5), tekrarlayan düşüğü olanlarda, 17'si (% 27.4) amniyosentez yapılanlarda, dört'ü (% 6.45) konjenital anomalilerde, iki'si (% 3.22) gelişme ve mental geriliği olanlarda, 2'si (% 3.22) primer ve sekonder amenorelilerde, üç'ü (% 4.83) cinsiyet anomalilerde ve 3'ü (% 4.83) düşük materyallerinde gözlemlendi. Sonuçta, inv(9) taşıyıcılarının dengesiz gametler oluşturması nedeniyle sıklıkla tekrarlayan düşüklere neden olduğu görüldü. Bununla birlikte, inv(9)'ün, konjenital anomaliler, amenore, gelişim ve mental geriliği olanlarda gözlenmesi, inv(9)'ün kromozomun hangi kırık noktalarında oluştuğunun önemini göstermiştir.

Anahtar kelimeler: fenotip, inv(9), perisentrik inv(9), sitogenetik

Summary: Inversion 9 is generally accepted an important structural chromosomal rearrangement that does not generally reflect any phenotypic evidence. In this study we evaluated the significance and influences of inversion 9 on 62 cases inversion 9 determined in laboratory. In our study, of 4131 cases analysed for cytogenetic analysis, 62 were evaluated since they had been detected to have inversion 9 in their karyotypes, in Department of Medical Biology, Division of Medical Genetics between 2000 and 2010. The karyotype analyses of 62 cases were made from peripheral blood lymphocytes by standard method. Twenty metaphases prepared by GTG and C banding were examined for each patient. Inv (9) was detected in 62 cases. Sixty two cases with inversion 9 were detected in 27(43.5%) cases with recurrent miscarriages, in 17 (27.4) cases who were advised amniocentesis, in four (6.45%) cases with congenital anomalies, in three (4.83%) cases who had abortion, in two (3.22%) cases with primer/secondary amenorrhea and in two (3.22%) cases with mental retardation respectively. The significance of the inversion 9 was discussed in view of the literature. It was shown that carriers of inversion 9 have frequently recurrent miscarriages because of forming unbalanced gametes. However, observation of inversion 9 in congenital anomaly, amenorrhea, development and mental retardation cases showed the importance of inversion's breakpoints.

Keywords: cytogenetics, inv(9), pericentric Inversion,, phenotype

¹ Prof.Dr.19 Mayıs Ün.Tıp Fak.Tıbbi Genetik BD, Samsun

² Dr.19 Mayıs Ün.Tıp Fak.Tıbbi Genetik BD, Samsun

³ Doç.Dr.19 Mayıs Ün.Tıp Fak.Tıbbi Genetik BD, Samsun

⁴ Öğr.Gör.19 Mayıs Ün.Tıp Fak.Tıbbi Genetik BD, Samsun

⁵ Yrd.Doç.Dr.19 Mayıs Ün.Tıp Fak.Kadın Hast.Doğum AD, Samsun

Geliş Tarihi : 13.12.2011 Kabul Tarihi : 20.04.2012

***Bu araştırma 2011 yılında Antalya'da düzenlenen 12.Ulusal Tıbbi Biyoloji ve Genetik Kongresi'nde poster bildirisi olarak sunulmuştur.**

İnsanda kromozom anomalilerinin (sayısal ve yapısal) genel populasyondaki sıklığının %7.5 olduğu öne sürülmektedir (1). Akrosentrik kromozomların kısa kolları ile 1, 9, 16 ve Y kromozomundaki heterokromatin varyasyonları kromozomal polimorfizm olarak tanımlanmaktadır (2). Birçok olguda 1qh, 9qh, 16qh gibi heterokromatin alanlardaki inversiyonlar sonucu fenotipte herhangi bir anomali görülmemekte ve bu durum polimorfizm olarak değerlendirilmektedir (3). Perisentrik inversiyonlar 20 numaralı kromozom hariç bütün kromozomlarda görülmektedir (4,5).

Kromozomlar arasında akrosentrikler hariç, kromozom 9 en yüksek morfolojik varyasyon gösteren kromozomdur. Perisentrik inv(9) sentromeri içine alan kırılma ve yeniden birleşmeyle ortaya çıkmakta ve Mendeliyen olarak kalıtılmaktadır (2). Kromozom 9'un perisentrik inversiyon sıklığı genel populasyonda %1-3 arasında değişmekte olup (1,5), farklı etnik gruplarda da değişiklik göstermektedir; %3.57 oranında Afrika ve Amerika populasyonunda, %2.42 Latin Amerikalılarda, %0.73 Beyazlarda ve %0.26 oranında da Asyalılarda görülmektedir (6-8).

Çeşitli inv(9) kırık noktaları tanımlanmıştır; [inv(9) (p11q13), inv(9)(p11q12), inv(9)(p11q21), inv(9) (p12q13), inv(9)(p13q13) ve inv(9)(p13q21)]. Kırık noktaları genelde 9p11 ile 9q21 bölgesi arasında değişmektedir (9). İversiyon 9'un normal bir varyant veya abnormal bir karyotip olup olmadığı henüz açıklanamamıştır. Bazı çalışmalarda inversiyon 9'un şizofreni, bipolar düzensizlik, mental retardasyon (10), spontan abortus ve infertilite ile ilişkili olduğu saptanmıştır (7).

Bu çalışmada Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına kromozom analizi için gönderilen hastalarda klinik endikasyonlarına göre inv(9) sıklığı değerlendirilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada OMÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Tıbbi Genetik Bilim Dalı sitogenetik laboratuvarına çeşitli endikasyonlar nedeniyle periferik kandan kromozom analizi için başvuran 4131 olguda tespit edilen 62 (%1.5) inv(9)'lu olgu değerlendirildi. Çalışmaya katılan hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alındı. Hastaların karyotipinin ortaya konması için fitohemaglutinin ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları Tripsin Giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. İversiyonu doğrulamak için BaOH ile C bant (sentromer bantlama) yapıldı (2). Her bir olgu için 20 metafaz incelendi. Kromozomal anomaliler, "International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)" 2005'e göre tanımlandı (11).

BULGULAR

4131 olgunun 62'sinde (%1.5) inv(9) tespit edildi. İnv(9) tespit edilen 62 olgudan 30'u (%48.4) erkek ve 32'si (%51.6) kadındı. Bin seksen spontan abortus ya da ölü doğum hikayesine sahip çiftin 27'sinde (%2.5), 1490 amniyon sıvısının 17'sinde (%1.14), konjenital anomali öntanısı ile gelen 500 bireyin dördünde (%0.8), 300 düşük materyalinin üçünde (%1), 102 cinsiyet anomalili olgunun üçünde (%2.9), 105 primer ve sekonder amenore olgusunun ikisinde (%1.9) ve 100 büyüme gelişme geriliği ve mental retardasyona sahip bireyin ikisinde (%2) inv 9 tespit edildi. Frajil X, Down sendromu, kan hastalıkları, cinsiyet anomalisi, IVF denemesi nedeni gibi diğer endikasyonlarla gelen 454 olguda ise inv (9)'a rastlanmadı (Tablo I). Endikasyonlarına göre inv(9) saptanan 62 olgunun dağılımı Tablo II'de verilmiştir.

Tablo I. Endikasyonlarına göre inv(9) tespit edilen olguların dağılımı

Endikasyon	Başvuran olgu sayısı	Inv (9) saptanan olgu sayısı n (%)
Tekrarlayan Düşükleri olan çiftler	1080	27 (%2.5)
Amniyon sıvısı	1490	17 (%1.14)
Konjenital Anomali	500	4 (%0.8)
Düşük materyali	300	3 (%1)
Primer ve seconder amenore	105	2 (%1.9)
Gelişme geriliği ve mental retardasyon	101	2 (%1.98)
Cinsiyet Anomalisi	102	3 (%2.9)
Diğer endikasyonlar	454	-
Toplam	4131	62 (%1.5)

Tablo II. İnv(9) saptanan 62 olgunun değerlendirilmesi

Endikasyon	Inv (9) saptanan olgu sayısı n (%)		
Tekrarlayan düşükleri olan çiftler	27 (%43.5)	Baba taşıyıcı	16 (%25.80)
		Anne taşıyıcı	11 (%17.74)
Amniyon sıvısı	17 (% 27.4)	Baba taşıyıcı	3 (%4.83)
		Anne taşıyıcı	14 (%22.58)
Konjenital anomali	4 (% 6.45)		
Primer ve seconder amenore	2 (% 3.22)		
Gelişme geriliği ve mental retardasyon	2 (% 3.22)	Erkek taşıyıcı	1 (%1.61)
		Kız taşıyıcı	1 (%1.61)
Cinsiyet anomalisi	3 (% 4.83)	Erkek taşıyıcı	3 (%4.83)
		Kız taşıyıcı	-
Düşük materyali	3 (% 4.83)		
Toplam	62 (% 100)		

TARTIŞMA

Inv (9)'un kırık noktalarıyla ilişkili yapılan moleküler sitogenetik çalışmalarda, 9p11→12 ve 9q13→21.1 bölgelerinde homolog dizilerin olduğu anlaşılmıştır. Homolog dizilerin inversiyon oluşum mekanizmasında rol alabileceği ve bu nedenle kırık noktalarının klinik düzensizliklere yol açmayabileceği düşünülmüştür. Kromozom 9'un moleküler yapısını ortaya koyan çalışmalar, inversiyona uğrayan bölgedeki homolog dizilerin alfoid diziler olduğunu göstermiştir. Bu durum, kromozom 9'un yapısal organizasyonunun; kırılmaya eğilimli ve perisentrik inversiyon sıklığında artışa yol açabileceğini düşündürmektedir (1,12). Kromozom 9 inversiyonlarının oluşumu; Robertsonian translokasyonda olduğu gibi, satellit III DNA içeren heterokromatin bölgelerinin kırılıp tekrar yapılabilmeleri ile mümkün olmaktadır (6).

Farklı FISH problemlerinin kullanılmasıyla, inv(9) kırık noktalarının değişkenlik gösterdiği, alfa, satellit III ve beta ya da her ikisini de içeren tekrar bölgelerinde meydana gelebildiği gösterilmiştir. Starke ve ark., 12 heteromorfik inv (9)'lu olguyu kromozom 9'a spesifik problemlerle incelemiş ve perisentromerik heterokromatin bölgesinde rekombinasyona yol açan bazı sıcak noktaların olduğunu ve inversiyon kırık noktalarının daha çok p12 ve q13-21.1 bölgelerinde gerçekleştiğini göstermiştir (13).

Çalışmamızda en yüksek inv(9) sıklığının tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde olduğu saptanmıştır. Düşük ve ölü doğum öyküsü olan 1080 olgunun 27'sinde inv (9) görüldü. Bazı çalışmalar, inv(9) ile tekrarlayan düşükler arasında bir ilişki bulunduğunu ifade etmişlerdir (7, 14). Çalışmamızda tekrarlayan düşük öyküsü olan çiftlerde babanın inv (9) taşıyıcılığının anneye oranla daha yüksek olduğu dikkate değer bulunmuştur.

İncelediğimiz 1490 amniyon sıvısından 17'sinde inv(9) saptanmış olup annenin inv(9) taşıyıcılığının babaya oranla daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Türkiyede yapılan Yüce ve arkadaşlarının bulguları, çalışmamızdakine benzer oranda olmakla birlik-

te, bizim bulgularımızdan farklı olarak konjenital anomali öntanısı ile gelen hastalardaki inversiyon sıklığının, düşük ve ölü doğum öyküsü olanlardan daha fazla gözlenmiş olmasıydı (7). Çalışmamızda, üçyüz düşük materyalinden yapılan karyotipleme neticesinde, düşük materyalinin üçünde inv(9) saptandı. Beşyüz konjenital anomalili olgunun dördünde inv(9) gözlemlendi. Gelişme geriliği ve mental retardasyon öntanısı ile incelenen 101 olgunun ikisinde inv(9) gözlemlendi. Bu bulgular, benzer çalışmalardan sağlanan bulgularla paralellik gösterirken (7,15), Korede, gelişim geriliği ve mental retardasyonlu %25 ve konjenital anomalili olgularda saptanan %23.1 oranlarından farklılık göstermekteydi (10). Rao ve ark. (1), yaptığı çalışmada inv(9) (p12q13)'un gözlemlendiği çocukların % 9.33'ünde dismorfik görünüm ve konjenital anomali gözlemişlerdir. Abnormal fenotipin oluşumu inversiyon sırasında kromozom kırık noktalarında önkromatin bölgenin baskılanması veya kaybıyla oluşabileceği öne sürülmüştür. Çalışmamızda, cinsiyet anomalili 102 olgunun dördünde ve 105 amenoreli olgunun ikisinde inv(9) saptandı. Kromozom 9'da meydana gelen inversiyonların genellikle bir klinik yansımasının olmadığı ifade edilmiştir (6,7). Ayrıca, olgularda görülen genotipin çoğunlukla ailesel olduğu saptanmıştır (8). Küçük perisentrik inversiyonlar, genellikle zararsız olarak kabul edilmekle birlikte, daha büyük kromozom kısımlarını içeren inversiyonların anomalili gamet oluşturma riskini artırdığı ifade edilmiştir (16). Kromozom 9 inversiyonunun klinik önemi inversiyon kırık noktalarının detaylı incelenmesi ile daha iyi anlaşılabilir.

Sonuç olarak, inv (9) taşıyıcılığı, genel olarak klinik bir etki oluşturmasa da, bazı hastalık gruplarındaki sıklığının bilimsel olarak dikkate alınmayı gerektirdiği kanaati, inv(9) taşıyıcısı olan çiftlere özellikle dengesiz gamet oluşturabileceği öngörüsüyle amniyosentez önerilmesinin ve genetik danışma verilmesinin gerekli olduğu sonucuna ulaştırılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Rao BV, Kerketta L, Korgaonkar S, Ghosh K. Pericentric inversion of chromosome 9 [inv (9)(p12q13)]: Its association with genetic diseases. *Int J Hum Genet* 2006;12(3):129-32.
2. Verma RS, Babu A (ed). *Humans Chromosomes Principles and Techniques*. McGraw-Hill, Inc. New York, USA; 1995; 6-71.
3. Tomas E, Michael L, John S, Mireia S and Santiago M. Preimplantation genetic diagnosis of pericentric inversions. *Prenat Diagn* 2001; 21:760-766.
4. Kaiser P. Pericentric inversion. *J Med Genet* 1984; 26:95-101.
5. Ait-Allah AS, Ming PL, Salem HT and Reece EA. The Clinical Importance of Pericentric Inversion of Chromosome 9 in Prenatal Diagnosis. *J Matern Fetal Invest* 1997; 7:126-28.
6. Manola K N, Harhalakis N, Symeonidis A and et al. Constitutional pericentric inversion of chromosome 9 and hematopoietic recovery after allogeneic stem cell transplantation *Ann Hematol* 2006;85:611-15.
7. Yüce H., Özbey Ü, Etem E ve ark. İversiyon 9 Açısından 41 Olgunun Değerlendirilmesi *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28:765-68.
8. Hsu LY, Benn PA, Tannenbaum HL, Perlis TE, Carlson AD. Chromosomal polymorphism of 1,9,16, and Y in 4 major ethnic groups; a large prenatal study. *Am J Med Genet* 1987;26:95-101.
9. Seon-Yong Jeong, Bo-Young Kim, Jae Eun Yu. De Novo Pericentric Inversion of Chromosome 9 in Congenital Anomaly. *Yonsei Med J* 2010;51:775-80.
10. Kim J., Lee J, Hwang J., Hong KEM. Behavioral and Developmental Characteristics of Children with Inversion of Chromosome 9 in Korea: A Preliminary Study. *Child Psych and Hum Develop* 2005;35:347-57.
11. Shaffer L.G, Tommerup N., 2005. An international system for human cytogenetic nomenclature, S.Karger, Basel.
12. Humpray SJ., Oliver K., Hunt AR., et al. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature* 2004;429:369-74.
13. Starke H., Seidel J., Henn W., et al. Homologous sequences at human chromosome 9 bands p12 and q13-21.1 are involved in different patterns of pericentric rearrangements. *Eur J Hum Genet* 2002;10:790-800.
14. Capková P, Adamová K, Santavá A et al. [Importance of genetic testing in couples with reproductive disorders]. *Ceska Gynekol* 2004;69:66-71.
15. Mokhtar MM. Chromosomal aberrations in children with suspected genetic disorders. *East Mediterr Health J* 1997;3:114-22.
16. Tsunehisa M, Toshio T, Koji N et al. Chromosomal analysis in Japanese couples with repeated spontaneous abortions. *Int J Fertil* 1990;35:200-10.