

Tekrarlayan Düşükleri Olan 46,XX, t(3;7) (p21;q36) Dengeli Translokasyon Taşıyıcısı Anne ve Kız İki Olgu

RECURRENT ABORTIONS AND BALANCED TRANSLOCATION 46, XX, t(3;7) (p21;q36) CARRIERS MOTHER AND DAUGHTER, TWO CASES

Dr. Nurten KARA,^a Dr. İdris KOÇAK,^b Dr. Sezgin Özgür GÜNEŞ,^a
Dr. Gülsen ÖKTEN,^a Dr. Özlem SEZER,^a Dr. Serbülen YİĞİT^b

^aTıbbi Biyoloji ve Genetik AD, ^bKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, SAMSUN

Özet

Yapısal kromozomal yeni düzenlenmeler, genel populasyonda yaygın olarak gözlenmektedir. Dengeli translokasyon taşıyıcısı bireylerin, dengesiz kromozomlu çocuklara sahip olma riskleri vardır. Bu yüzden tekrarlayan düşüklere sahip çiftlerde translokasyon sıklığı, genel popülasyondakinden daha yüksektir.

Bu çalışmada OMÜ Tıp Fakültesi Kadın Doğum Anabilim Dalı'ndan tekrarlayan düşük nedeniyle gönderilen, 20 yaşında anatomik olarak normal ve sistemik bir hastalığı olmayan, ilk trimestri 10, 8, 12 ve 8 haftalık dört düşüğü olan ve yaşayan hiç çocuğu olmayan kadın olgu genetik incelemeye alınmıştır. Probandın aile öyküsünde 50 yaşında 13 düşüğü ve yaşayan 4 kızı 1 oğlu olan annesi ve mental retardasyonu olan 1 kız kardeşi olduğu kaydedilmiştir. GTG bantlama yöntemi ile yapılan analiz sonucunda proband ve annesinin 46,XX, t(3;7) (p21;q36) dengeli translokasyon taşıyıcısı oldukları saptanmıştır. Probandın zihinsel özüllü kızkardeşinden henüz sitogenetik analiz yapılamamıştır.

Aile öyküsünde tekrarlayan düşüklere ve mental retardasyonun olduğu olgumuzda, dengeli translokasyon taşıyıcılarının doğacak çocuklara verdikleri dengesiz kromozomlarla düşük ve anomalili doğum riskinin arttığı gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Tekrarlayan düşüklere, kromozom düzensizlikleri

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2007, 17:65-68

Abstract

The structural chromosomal new rearrangements are common in general population. Even balanced translocation carriers could have risk for having children with unbalanced chromosomes. Therefore, translocation can be observed with a higher incidence in couples with a history of recurrent abortions than the general population.

In this study, we investigated a 20 year old female patient, send from Department of Gynecology and Obstetrics, Faculty of Medicine, Ondokuz Mayıs University. She did not have an anatomic disorder or any systemic disease in her history. She had four abortions in the first trimester; at 10, 8, 12 and 8 weeks. She does not any alive children. The family history of proband revealed that her 50 years old mother had 13 abortions and four girls and one boy alive and her sister has mental retardation. Results of G-banding karyotype analysis, 46, XX, t(3;7) (p21;q36) balanced translocation was diagnosed in the specimens taken from her and her mother. However cytogenetic analysis of her sister suffering from mental retardation has not been accomplished yet.

The recurrent abortions and mental retardation comes out from the family history in this case. Balanced translocation carriers could give unbalanced chromosomes to their new born child. Also this observed situation shows an increase in the risk of abortion and anomalies of the new born.

Key Words: Habitual abortions, chromosome aberrations

Tekrarlayan düşüklere ilgili, anatomik anomaliler, hormonal düzensizlikler genetik anomaliler, kan koagülasyon defektleri gibi pek çok etiolojik faktör tanımlanmaktadır.

Yapısal kromozom anomalileri 1/500 sıklıkta gözlenmektedir.¹ Kromozom anomalileri, spontan düşüklere en yaygın nedeni olarak bilinmekte, bunların yaklaşık %50'sinin kromozom anomalilerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.^{1,2}

En az iki spontan abortusu olan çiftlerin %7'sinden fazlasında ebeveynlerden birinin, yeni düzenlenmiş dengeli kromozom taşıyıcısı oldukları saptanmıştır.³ Bunlardan en yaygın kromozomun bir segmentinin homolog olmayan diğer bir kromozomun segmenti ile değişmesi sonucu oluşan resiprokal translokasyondur. Resiprokal translo-

Geliş Tarihi/Received: 28.06.2006 **Kabul Tarihi/Accepted:** 12.10.2006

Bu çalışma 24-27 Kasım 2005, IX. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi'nde P33 numaralı poster bildirisi olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Nurten KARA
Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tıbbi Biyoloji ve Genetik AD,
55139 Kurupelit, SAMSUN
nurtenk@omu.edu.tr

Copyright © 2007 by Türkiye Klinikleri

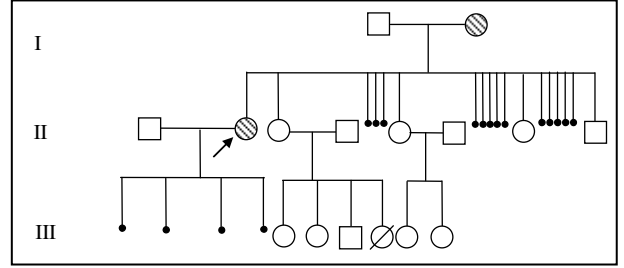
kasyon taşıyıcısı bireylerde, genetik materyal kaybı yoktur ve genellikle normal fenotipe sahiptirler. Resiprokal translokasyonların büyük bir kısmı terminal translokasyonlardır. Mayoz bölünmenin tetrat oluşumu safhası, kromozom anomalilerinin en fazla gözleendiği safhadır.⁴⁻⁶ Dengeli kromozom translokasyonu taşıyan kişilerin mayoz sırasında kromozom çiftlerinin ayrılması güç olmaktadır. Bunun sonucunda gametlerde dengesiz kromozomlar oluşabilmektedir. Bu dengesizlik embriyo veya fetusun gelişimi için genellikle letal olup spontan abortusa neden olur. Bazen de gebelik devam etmektedir ve yenidoğanda kromozomal değişiklikler sıklıkla konjenital anomali ve mental retardasyona neden olmaktadır.¹

Dengesiz kromozom taşıyan bir ebeveynin dengesiz kromozomlu canlı doğmuş çocuğa sahip olma olasılığı yaklaşık %1-15'dir. Bununla beraber dengeli kromozom taşıyıcısı bir ebeveynin spontan abortus olasılığı yaklaşık %25-50'dir.²

Çalışmamızda sunduğumuz bu iki olgu, dengeli translokasyonların tekrarlayan düşüklere neden olduğunu vurgulamak amacıyla incelemeye alınmıştır.

Materyal ve Metod

Habitüel abortus tanısı ile gelen hasta (proband), 20 yaşında ve eşi ile kan yakınlığı yoktur. Probandın ilk trimestride gözlenen dört düşüğü vardı. Aile öyküsünde, probandın annesinin üç tanesi sağlıklı biri mental retardasyonlu olmak üzere yaşayan (olgumuz hariç) dört çocuğu ve yine ilk trimestride gözlenen 13 düşüğü vardı. Probandın eşinin aile öyküsünde ise tekrarlayan düşüklere yoktu (Şekil 1). Olgumuz OMÜ Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Sitogenetik laboratuvarına Kadın Doğum Anabilim Dalından gönderilmiş olup kendisinden ve incelenen yakınlarından bilgilendirilmiş olur alınmıştır. Standart periferik kan kültürü ve GTG bantlama yöntemi uygulanarak proband, eşi, hastanın annesi ve babasından kromozomlar elde edildi. Hastanın zihinsel özürü kız kardeşine henüz ulaşamadığı için kromozom analizi yapılamadı.



Şekil 1. Probandın soy ağacı; I-2 ve II-2 dengeli translokasyon taşıyıcısı anne ve kızı.

Bulgular

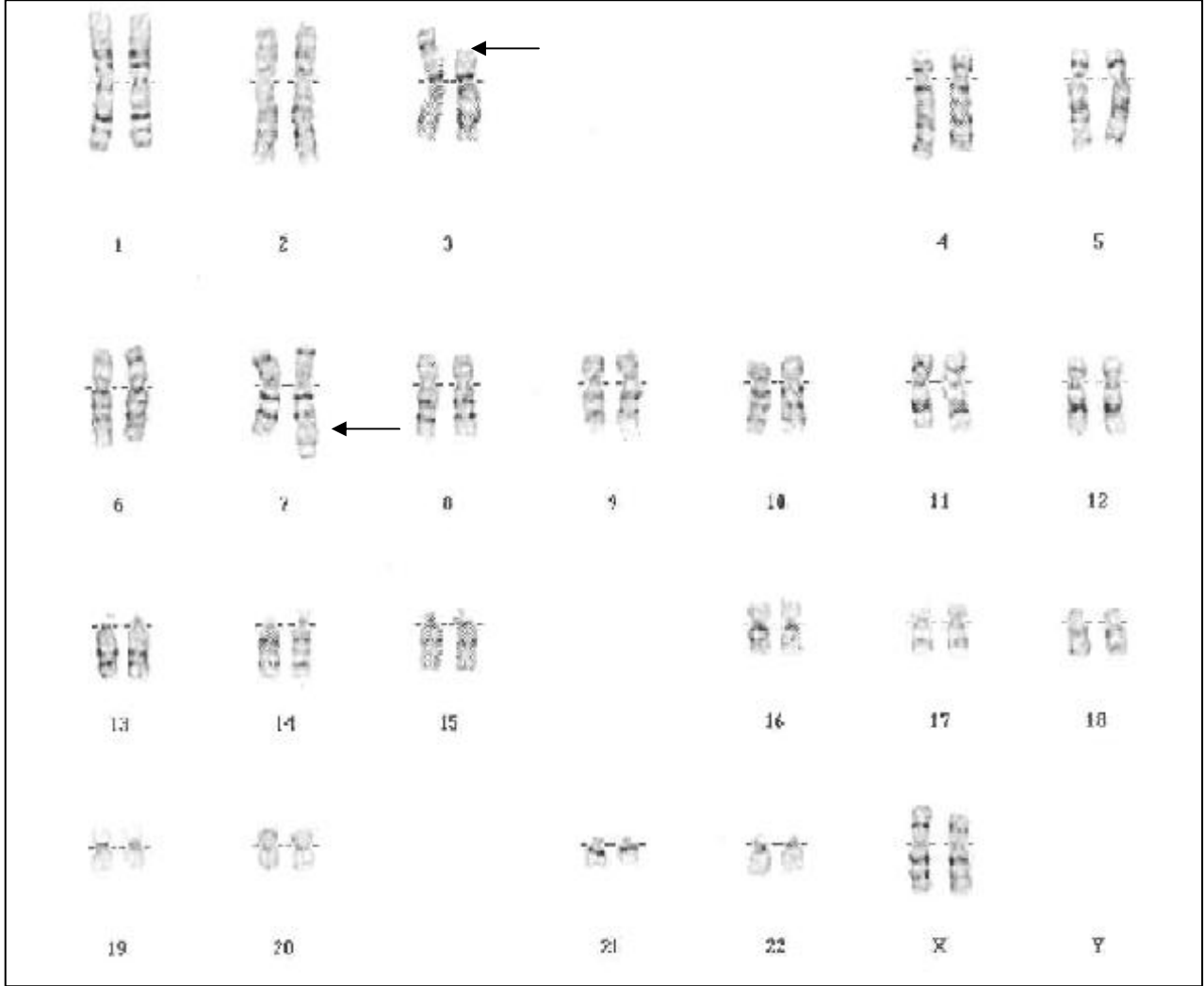
Fiziksel ve jinekolojik olarak normal olan probandın kromozom analizinde incelenen metafaz plaklarının tümünde 46,XX,t(3;7)(p21;q36) kromozom kuruluşu gözlenmiştir (Şekil 2). Eşinde ise normal 46,XY kromozom kuruluşu elde edilmiştir. Probandın annesi ve babasından yapılan kromozom analizinde, annesinde probanddaki translokasyonun aynısı (46,XX,t(3;7)(p21;q36) gözlenmiştir. Babasının kromozomlarının ise normal olduğu saptanmıştır.

Tartışma

Kromozom anomalileri, spontan düşüklere en yaygın nedenlerinden biri olarak bilinmekte olup, düşüklere %50'sinde kromozom düzensizlikleri olduğu öne sürülmektedir.²

Yenidoğan populasyonun %0.2'sinde dengeli translokasyonlar meydana gelmektedir. Ancak tekrarlayan düşüklere olan hastalar ve infertil çiftler arasında dengeli translokasyonlar daha yüksek sıklıkta gözlenir. Dengeli translokasyonların sıklığı infertil çiftlerde %0.6, 3 veya daha fazla ilk trimestri tekrarlayan düşüklere olan çiftlerde ise %3.2'dir.⁷ Dengeli translokasyon taşıyıcısı olan bu kişilerde infertilite, tekrarlayan gebelik kayıpları ve dengesiz kromozomlu çocuklara sahip olma riski artmaktadır.⁸

Kromozom 3p'deki değişiklikler, foliküler tiroid kanserinde gözlenen en sık değişikliklerdir. Şimdiye kadar sadece foliküler tiroid kanserli iki hastada (3;7)(p25;q34) dengeli translokasyon bildirilmiştir.⁹ İnceleyebildiğimiz literatüre göre, şimdiye kadar sadece bizim vakamızda habitüel



Şekil 2. Probandın 46,XX,t(3;7)(p21;q36) resiprokal translokasyon gözlenen karyotipi.

abortusta (3;7)(p21;q36) translokasyonu gözlenmiştir.

Çalışmamızda dört düşüğü olan proband ve 13 düşüğü olan annesinden yapılan kromozom analizinde her ikisinin de 46,XX,t(3;7)(p21;q36) dengeli translokasyon taşıyıcısı oldukları belirlenmiştir. Buna bağlı olarak proband ve annesinin düşüklerrinin, letal etki gösteren bir dengesiz kromozom yapısına sahip olduğu düşünülmektedir.

Sonuç olarak bu çalışma, tekrarlayan düşüklerrde ve özellikle de, ailesel tekrarlayan düşüklerr olan olgularda, kromozom analizi yapılmasının

gerekli olduğunu vurgulaması bakımından önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Bick RL, Madden J, Heller KB, Toofanian A. Recurrent Miscarriage: Causes, Evaluation, and Treatment. *Med-scape Womens Health* 1998;3:2.
2. Gardner RJM, Sutherland GR. Chromosome abnormalities and genetic counseling, 2nd edition. New York: Oxford University Press; 1996. p.59-190, 248, 313-7.
3. Boue A, Boue J, Gropp A. Cytogenetics of pregnancy wastage. In: Harris H, Hirschhorn K, eds. *Advances in Human Genetics*. New York: Plenum Press; 1985. p.30-1.

4. Keagle MB, Brown JD. Chromosomes, and Cell Division. In: Keagle MB, Gersen SL. The Principles of Clinical Cytogenetics. 1st ed. Totowa, NJ; Humana Press, 1999. p.9-26.
5. Goldman AS, Hulten MA. Analysis of chiasma frequency and first meiotic segregation in a human male reciprocal translocation heterozygote, t(1;11)(p36.3;q13.1), using fluorescence in situ hybridisation. Cytogenet Cell Genet 1993;63:16-23.
6. Martin RH, Hulten M. Chromosome complements in 695 sperm from three men heterozygous for reciprocal translocations, and a review of the literature. Hereditas 1993; 118:165-75.
7. Stern C, Pertile M, Norris H, Hale L, Baker HW. Chromosome translocations in couples with in-vitro fertilization implantation failure. Hum Reprod 1999;14:2097-101.
8. Scriven PN, Handyside AH, Ogilvie CM. Chromosome translocations: Segregation modes and strategies for pre-implantation genetic diagnosis. Prenat Diagn 1998;18: 1437-49.
9. Lui WO, Kytola S, Anfalk L, Larsson C, Farnebo LO. Balanced translocation (3;7)(p25;q34): Another mechanism of tumorigenesis in follicular thyroid carcinoma? Cancer Genet Cytogenet 2000;119:109-12.