

Spontan Abortuslardaki Genetik Anomalilerin Sıklığı ve Tipleri

THE TYPE AND FREQUENCY OF GENETIC ABNORMALITIES IN SPONTANEOUS ABORTIONS

Dr. Ahmet YILMAZ,^a Dr. Tahsin YAKUT,^b Dr. Tuna GÜLTEN,^b
Dr. Aylin KARAHASAN,^a Dr. İbrahim AVCI,^a Dr. Osman H. DEVELİOĞLU^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, ^bTıbbi Biyoloji ve Genetik AD, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, BURSA

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı ilk ya da erken ikinci trimester abortuslarındaki kromozom anomalisi sıklığını ve tiplerini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler: Çalışmaya Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran ve karyotip analizleri yapılan 39 spontan abortus olgusu dahil edildi. Kromozom anomalisi varlığı ile araştırılan parametreler arasındaki ilişkiler Fisher'in kesin testi kullanılarak değerlendirildi.

Bulgular: Otuz dokuz hastadan kromozom anomalisi saptanan 11 hastanın 9'unda anöploidi, 2'sinde ise yapısal anomaliler mevcuttu. İlk ve erken ikinci trimester abortuslarında en fazla saptanan anomali trizomilerdi. Otuz beş yaş üzerindeki hastalarda genetik anomali sıklığı artmakla birlikte aradaki fark istatistiksel anlamlı değildi.

Sonuç: İlk ve erken ikinci trimester abortuslarının etiolojisinde genetik anomaliler önemli yer tutmaktadır ve trizomiler en sıklıkla saptanan kromozom anomalileridir.

Anahtar Kelimeler: Abortus, kromozom, trizomi

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:63-65

Abstract

Objective: The aim of this study was to determine the type and frequency of chromosomal abnormalities in first or early second trimester abortions.

Material and Methods: Thirty-nine patients from whom conceptuses were karyotyped at the time spontaneous abortion at the Department of Obstetrics and Gynecology of Uludağ University Hospital were included in the study. The relationship between the presence of chromosomal abnormalities and the studied parameters were evaluated by use of Fisher's exact test.

Results: Chromosomal abnormalities were identified in 11 of 39 patients, 9 with aneuploidies, and 2 with structural abnormalities. The most frequent abnormality was trisomy in the first and early second trimester abortions. Although the genetic abnormalities were detected more frequently after age 35, the difference was not statistically significant.

Conclusion: Genetic abnormalities have an important role in the etiology of first and second trimester abortions and trisomies are the most frequent chromosome abnormalities.

Key Words: Abortion, chromosome, trisomy

Rekürren gebelik kaybı geleneksel olarak gebeliğin 20. haftasından önce 3 ya da daha fazla spontan abortusun gerçekleşmesi şeklinde tanımlanır. Bu durum gebelerin yaklaşık %0.3'ünde gözlenirken, gebelerin yaklaşık %1'inin geçmişlerinde en az 2 spontan abortusu vardır.^{1,2} Klinik olarak tanınabilen gebeliklerin ise

%15'i abortusla sonuçlanır.¹ Epidemiyolojik çalışmalar, bir abortusu takibeden gebeliğin kaybedilmesi olasılığının, ardışık 2 gebelik kaybından sonra %24, 3 gebelik kaybından sonra %30, 4 gebelik kaybından sonra ise %40'a çıktığını göstermektedir.³ Rekürren abortusların nedenlerinden bazıları iyi tanımlanmış olmakla birlikte, hastaların %50'sinde bir sebep bulunamamakta ve etiolojinin meçhul kaldığı bu hallerde uygulanan tedaviler çoğu zaman ampirik olmaktadır.

Birinci trimester abortuslarında kromozom anomalilerine yaklaşık %60 sıklıkla rastlanmaktadır.⁴ Gebelik haftası ilerledikçe fetüsün anormal karyotipe sahip olma ihtimali azalır. Ölü doğum-

Geliş Tarihi/Received: 27.07.2004

Kabul Tarihi/Accepted: 24.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Ahmet YILMAZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları
ve Doğum AD, Görükle, BURSA
ajinyilmaz@msn.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

larda %5.7 olan kromozom anomalisi oranı canlı doğumlarda ise %0.5'e inmektedir. Kromozomal olarak anormal embriyoların kaybedilme mekanizması tam olarak açıklanamamıştır. Gelişimsel gen regülasyonundaki bir zamanlama hatasının veya hormonal regülasyon bozukluğunun fetal kayba neden olabileceği düşünülmektedir.⁵

Doğuştan kromozom anormallikleri kalıtsal olabilmekte birlikte sıklıkla embriyo gelişimi sırasındaki de novo spontan mutasyonlar sonucunda ortaya çıktıkları düşünülür. Özellikle oosit iş oluşumundaki ya da mayotik bölünme sırasındaki defektler başta trizomiler olmak üzere birçok anormallığe neden olur. Artan maternal yaş ile bu tür anormalliklerin görülme sıklığının arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte Monozomi X ve poliploidilerin görülme sıklığı maternal yaştan bağımsızdır.⁶

Bizim bu çalışmadaki amacımız ilk ya da erken ikinci trimester abortuslarındaki kromozom anomalisi sıklığını ve tiplerini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya Ocak 2000 ile Nisan 2004 tarihleri arasında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'ne başvuran 39 spontan abortus olgusu dahil edildi. Hastaların başvurudaki gebelik haftaları 6-16 arasında olup kişisel bilgiler obstetrik anamnez ve takip eden gebeliklere ait bilgiler başvuruda doldurulan anket formlarından ve hasta dosyalarından elde edildi.

Spontan abortus tanısı almış tüm hastalarda küretaj işlemi sırasında elde edilen abortus materyali steril şartlarda 5 mL transport medyumu [RPM-1640 (SİGMA)] içinde Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD Prenatal Tanı Laboratuvarı'na gönderildi. Abortus materyallerinden fetüse ait hücreler izole edilerek her olgu için 3 adet 25 cm³'lük kültür flaskına ekildi. Ortalama 11 günlük kültür periyodunun ardından ortama 0.1 mL "colcemid" eklenerek mitoz sürecindeki fetal hücrelerin metafaz aşamasında durdurulması sağlandı. Tripsin ile flasklarından kaldırılan fetüse ait hücreler standart harvest işlemleri yapılarak 0.075 M KCl çözeltisi içinde 20 dk.

bekletildi. Daha sonra 1 : 3 oranında asetik asit/metanol solüsyonundan geçirilen hücreler GTG yöntemiyle bantlanarak metafaz plaklarının sitogenetik analizleri yapıldı.

Sonuçların istatistiksel değerlendirilmesi "Statistics Package for Social Sciences (SPSS, Version 10.0)" programı kullanılarak yapıldı. Grupların arasında kromozom anomalisi sıklığının karşılaştırılmasında Fisher'in kesin testi kullanıldı. $p < 0.05$ istatistiksel anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular

Çalışma grubunu oluşturan hastaların ortalama yaşı 32.7 ± 4.8 , ortalama gebelik sayıları ise 2.9 ± 1.3 idi. Toplam 39 hastanın 11 (%28)'inde kromozom anomalisi tespit edildi. Bunların 9 (%82)'unda anöploidide mevcutken, 2 (%18)'sinde yapısal anomaliler saptandı. Abortus materyallerinde yapılan karyotip incelemelerinin sonuçları Tablo 1'de sunulmuştur.

Otuz beş yaş ve üzerinde olan 15 hastanın 6 (%40)'sında, 35 yaşın altındaki 24 hastanın ise 5 (%21)'inde kromozom anomalisi tespit edildi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0.28$).

Çalışma süresinin sonunda, abortus ürünlerinde karyotip anomalisi belirlenmiş olan hastalardan hiçbiri tekrar gebe kalmamışken, abortus ürünleri karyotipik olarak normal saptanmış olanların 12'si bir sonraki gebeliklerinden sağlıklı bebekler elde etmişlerdi ve 6 hastanın gebelikleri de sağlıklı olarak devam etmekteydi. Aynı dönemde bir hastada ardışık 2 spontan abortus daha görüldü.

Tartışma

Spontan abortuslarda kromozom anomalilerinin sıklığı birçok çalışmanın konusu olmuştur. Çoğu çalışmada %50-60 arasında değişen oranlar belirtilirken, bu çalışmada belirlenen %28'lik anormal karyotip sıklığı daha çok Zhou'nun bildirdiği %21'lik oran ile paralellik göstermektedir.^{4,7-9} Carp ve ark.nın 2001 yılında yayınlanan çalışmalarında da kromozom anomalisi sıklığı bizim çalışmamıza benzer şekilde %29 olup, bunların %94'ünü anöploidiler, %6'sını ise yapısal anomaliler oluşturmaktadır.¹⁰

Tablo 1. Abortus materyallerinde karyotip sonuçları.

Hasta No	Karyotip	Yaş
1	46XX	38
2	46XX	41
3	46XX	28
4	46XX	29
5	46XX	37
6	46XX	30
7	46XX	26
8	46XX	29
9	46XX	28
10	46XX	36
11	46XX	35
12	46XX	30
13	46XX	29
14	46XX	32
15	46XX	37
16	46XX	27
17	46XX	32
18	46XX	38
19	46XY	25
20	46XY	36
21	46XY	27
22	46XY	37
23	46XY	30
24	46XY	31
25	46XY	27
26	46XY	34
27	46XY	32
28	46XY	28
29	47XX + 16	29
30	47XY + 7	32
31	47XY + 14	40
32	47XY + 9	39
33	47XY + 15	40
34	69XXY (Triploidi)	31
35	8/69XXY, 12/92 XXYY (Triploidi + Tetraploidi)	27
36	46XX t(9;16)(q21;q23)	32
37	11/46XY, 9/47XY + 13 (Mozaik)	42
38	12/46XX, 7/46XY, 3/45XO (Mozaik)	38
39	46XY, perinv(9)(p13;q12)	38

Bizim çalışmamızda tespit edilen 11 genetik anomalinin 5'si trizomi (%45.4), 2'si mozaik (%18.2), 2'si yapısal anormallik ve birer tanesi triploidi ve poliploididir. Hassold ve Kalousek'in çalışmalarında abortus materyallerinde %50 oranında genetik anormallik tespit edilmiş olup bunların %50-52'sinden trizomiler, %15-24'ünden X kromozom monozomileri, %15-22'sinden triploidiler %4-8'inden yapısal anomaliler, %2-7'sinden tetraploidiler sorumluydu.^{11,12} Nagaishi ve

ark. 347 spontan abortus olgusunun sitogenetik olarak incelendiği çalışmalarında abortusların %56.5'inde kromozomal anomali tespit edilirken tespit edilen anomalilerin %61.2'si trizomilerdi. Bu çalışmalarda abort materyallerinde saptanan genetik anomali sıklığı bizim çalışmamızdan yüksek olmakla birlikte tespit edilen anomalilerin tipleri ve oranları benzerdir.

Çalışmamızda 35 yaş üstü hastaların abort materyallerinde %40, 35 yaş altı hastaların abort materyallerinde %21 genetik anomali oranı tespit ettik. Aradaki farkın istatistiksel anlam taşımamasını olgu sayısının azlığına bağladık.

Sonuç olarak bulgularımıza göre ilk ve erken ikinci trimester abortuslarında trizomiler en sıklıkla saptanan genetik anomalilerdir.

KAYNAKLAR

- Edmonds DK, Lindsay KS, Miller JF, Williamson E, Wood PJ. Early embryonic mortality in women. *Fertil Steril* 1982;38:447-53.
- Regan L. Recurrent miscarriage. *BMJ* 1991;302:543-4.
- Regan L, Braude PR, Trembath PL. Influence of postreproductive performance on risk of spontaneous abortion. *BMJ* 1989;299:541-5.
- Stern JJ, Dorfmann A, Gutierrez-Najar AJ. Frequency of abnormal karyotypes among abortuses from women with and without a history of recurrent spontaneous abortion. *Fertil Steril* 1996;65:250-3.
- Hill JA. Recurrent pregnancy loss. In: Creasy RK, Resnik R, Iams JD, eds. *Maternal Fetal Medicine: Principles and Practise*. 5th ed. Pennsylvania: Saunders; 2004. p.579-601.
- Battaglia DE, Goodwin P, Klein NA, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindle assembly in oocytes from naturally cycling women. *Human Reprod* 1996;11:2217-22.
- Nagaishi M, Yamamoto T, Linuma K, Shimomura K, Berend SA, Knops J. Chromosome abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2004;30:237-41.
- Boue J, Boue A, Lazar P. Retrospective and prospective epidemiological studies of 1500 karyotyped spontaneous human abortions. *Teratology* 1975;12:11-26.
- Zhou CR. Cytogenetic studies of spontaneous abortions in human. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 1990;25:89-91.
- Carp H, Toder V, Aviram A, Daniely M, Mashiach S, Barkai G. Karyotype of the abortus in recurrent miscarriage. *Fertil Steril* 2001;75:678-82.
- Hassold TJ, Chen N, Funkhouser J, et al. A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet* 1980;44:151-78.
- Kalousek DK. Anatomic and chromosomal anomalies in specimens of early spontaneous abortions: Seven years experience. *Birth Defects* 1987;23:153-68.