

Spontan Abortus Materyalinde Belirlenen Üçlü Otozomal Trizomi

Elif Pala¹, Mehmet Erdem², Ahmet Erdem², Meral Yirmibeş Karaoguz¹

¹Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik, Ankara

²Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum, Ankara

Özet

Amaç: Bu çalışmada spontan abortus ile sonlanan gebelik materyalinden yapılan sitogenetik çalışmada belirlenen anomalili karyotip ve bunun literatür bilgileri ışığında tartışması sunulmaktadır.

Olgu: 30 yaşındaki olgunun 5 yıllık infertilite öyküsünün ardından, 2 başarısız IVF denemesi sonrası spontan gebeliği oluşmuştu. Gebelik 9. haftasında boş kese (blighted ovum) olarak değerlendirildi ve ailenin onamı ile kürete edildi. Gebelik materyali uygun doku kültürü medyumunda içerisinde laboratuvarımıza ulaştırıldı ve üç ayrı flaskta uzun dönem doku kültürü yapıldı.

Sonuç: Uzun dönem doku kültürü sonrası fetüste 49,XY,+8,+20,+21 karyotipi belirlenmiştir. Bu olgu, üçlü (triple) anöplidide ilk defa bu üç kromozomal kombinasyonun birlikte olması ve abort materyalinden yapılan sitogenetik çalışmada birden fazla kromozomun anöplidisinin eşlik edebileceğini göstermesi açısından anlamlıdır.

Anahtar Sözcükler: Kromozomal anomaliler, spontan abortus, üçlü trizomi

Triple autosomal trisomy detected in a spontaneous abortion material

Objective: In this study, the abnormal cytogenetic report of the spontaneous abortion material was presented and it was discussed in the light of the related literature.

Case: A 30 yearold woman had spontaneous pregnancy after 5 years of infertility history and 2 unsuccessful IVF programme. When she was at her 9th gestational week the patient was diagnosed to have a blighted ovum. After surgical curettage, the abortus material was transferred to genetics laboratory in a sterile culture medium and long term tissue cultures were set up in three different flasks.

Conclusion: The cultivation of the abortion material revealed 49,XY,+8,+20,+21 karyotype. We here present the study, as this is the first triple aneuploidy case with this unique chromosomal combination and also aim to remind the probability of the occurrence of different aneuploidies in the same abortion material.

Keywords: Chromosomal abnormalities, spontaneous abortions, triple trisomy.

Giriş

Spontan abortuslar çoğunlukla gebeliğin ilk üç ayında oluşmaktadır ve bunların %50'sinden fazlası kromozom anomalileri ile ilişkilendirilmektedir.¹⁻³ Anomalilerin %50'den fazlasını tek bir kromozoma ait trizomiler oluşturmaktadır.⁴

İki kromozomun (double) trizomisi de erken gebelik kayıplarına neden olmaktadır. Biz de daha önce ikili trizomi olan, iki ayrı olgu sunmuş-tuk ve bu olgular toplam çalışılan gebelik kayıplarının %0.05'ini kapsamaktaydı.⁵ Aynı olguda üç kromozomun sayısal artışı (anöplidisi) ile olan

üçlü (triple) trizomiler ise nadir rastlanılan, yaklaşık olarak %0.05 oranında görülen anomalilerdir.⁶ Elde edebildiğimiz verilere göre, şimdiye kadar spontan abortusta 11 üçlü trizomi olgusu bildirilmiştir.^{3,6-11} Bu çalışma ile literatürde ilk defa, spontan abortus materyalinde belirlenen, 8., 20. ve 21. kromozomlara ait ilk üçlü trizomi (49,XY,+8,+20,+21) olgusu sunulmaktadır.

Olgu

Kendisi 30, eşi 35 yaşında olan olgunun ilk gebeliğine ait abortus materyali, karyotip analizi için laboratuvarımıza refere edildi. Olgumuzda 5 yıllık bir infertilite öyküsü mevcut idi. Eşinin semen analizinde normal konsantrasyonlu ancak düşük hareketli sperm tespit edilmişti. Çok sayıda başarısız intrauterin inseminasyon denemesi ve iki başarısız IVF denemesi sonrası eşlerden sitogenetik çalışmayı da içeren bir grup test yapılmış ve normal kromozom kuruluşları belirlenmişti. Bu gebelik son IVF denemesinde 2 ay sonra spontan olarak oluşmuştu. Son adet tarihine göre 9 haftalık gebe iken, ultrasonografik incelemede fetus içermeyen bir gestasyonel kese ve yolk sac görüldüğü için gebelik boş kese

(blighted ovum) olarak değerlendirildi. Eşlere yapılan invaziv girişim ve alınacak abort materyalinden yapılacak sitogenetik analiz için bilgi verilip, onayladıklarına dair onam formu imzalandı. Olguya genel anestezi altında küretaj işlemi yapıldı ve gebelik materyali uygun doku kültürü medyumuna içerisinde laboratuvarımıza ulaştırıldı. Petri kabına (60mm x 15 mm) alınan materyal mikroskop altında anneye ait desidüadan ayrıldı. Örnekten 3 ayrı uzun dönem doku kültürü hazırlanmış ve yeni steril besleyici ortam (Bio-Amf-1 medium, Biological Industries) ilave edildi. İki haftadan kısa sürede, iki ayrı esas kültürden yapılan çalışma sonrası 7 metafaz plâğından kromozomların analizi, 16 metafaz plâğından ise sayımı yapıldı. Bu analizin sonucunda abortus materyalinin karyotipi 49,XY,+8,+20,+21 olarak belirlendi (Şekil 1). Plasenta materyalinden yapılan kesitlerin patoloji incelemesinde ise herhangi bir anomali belirlenmedi.

Tartışma

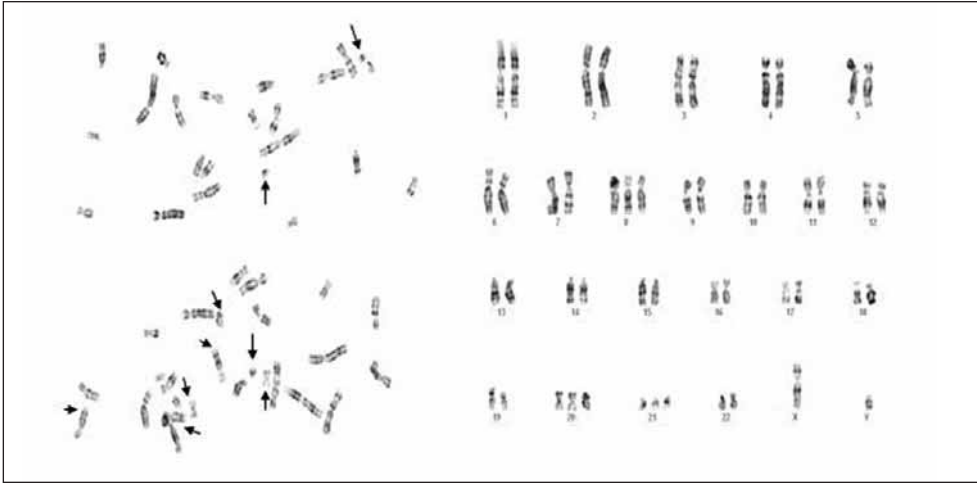
Abortus materyallerinde üçlü (triple) trizomi oldukça nadir tespit edilen bir bulgudur. Tablo 1 bizim olgumuz dahil, şimdiye kadar villus do-

Tablo 1. Spontan abortuslarda bildirilen tripl trizomilerin kromozomal dağılımları.

	2	5	8	11	12	14	15	16	18	20	21	22	X/Y
Kajii ve ark. (1980)	+	+	+										
Johnson ve ark. (1990)									+		+	+	
Petrella ve ark. (1991)	+		+	+									
Soukup (1992)		+						+		+			
Reddy (1999)									+		+		+
†Reddy (1999)							+			+			+
Reddy (1999)	+		+		+								
Reddy (1999)										+	+	+	
‡Hassold ve ark. (1984)						+	+						+
Bizim olgumuz			+							+	+		
Total	3	2	4	1	1	1	2	1	2	4	4	2	3

† Bu olgunun gestasyonel haftası 181/7, diğerleri ise 12 haftadan küçüktür. ‡ Bu olguda çalışılan doku belirtilmemiş olup diğerleri villus dokusudur.

* Dejmek ve arkadaşlarının (1992) bildirdiği iki tripl trizomi olgusunda kromozomal dağılımlar hakkında bir bilgi olmaması nedeniyle, bu olgulara tabloda değinilmemiştir.



Şekil 1. Tripl trizomi karyotipi;49,XY,+8,+20,+21.

kusundan çalışılan spontan abortus materyallerinde bildirilen üçlü trizomilerdeki kromozomal kombinasyonları göstermektedir.⁶⁻¹¹ Üçlü trizomilerdeki kromozomlar 2, 5, 8, 11, 12, 14, 15, 16, 18, 20, 21, 22 ve cinsiyet kromozomlarıdır. Burada sunulan olgu, üçlü trizomide en sık rapor edilen kromozomların birleşiminden oluşmaktadır.⁶⁻¹⁰ Bildirilen 10 olgunun 9'u gebeliğin ilk üç ayında abortus ile sonlanmış ve sitogenetik analizlerinde bu olguda olduğu gibi mozaik olmayan anöploidiler belirlenmiştir. Sunulan olguların anne yaşları bizim olgumuz ile uyumlu olarak, 26 ile 46 arasında değişmektedir ve bunların 4/10'u 35 yaşın üzerindedir. Annenin 1. mayozuna ait bölünme hataları, ikili (double) trizomiler dahil tüm trizomilerin oluşumunda en büyük etkiye sahiptir. Üçlü (triple) trizomilerde ise, üç farklı kromozomu içeren üç ayrı ayrılamama (non-disjunction) olayının nasıl oluşabileceği karmaşıktır. Birinci mayozda, ikili trizomilerde olabileceği gibi, iki ayrı kromozoma ait ayrılamamayı izleyen 2. mayozda üçüncü bir kromozoma ait ayrılamama olası mekanizmalardan biridir. Hassold ve ark.¹¹ üçlü anöploidinin mayotik orijinini araştırmak amacıyla çeşitli moleküler çalışmalar gerçekleştirmişlerdir. 49,XX;+14,+15,+22 karyotipinde, 14. kromozoma ait trizominin maternal mayoz 1 hatasından kaynaklandığını gösterebilmekle

beraber, kromozom 15 ve 22'nin orjinini değerlendirememişlerdir. Spermatogenez esnasında oluşabilecek kromozomların ayrılamaması olayı da üçlü anöploidi oluşumuna neden olabilir. Diğer trizomilerle kıyaslandığında, trizomi 21'li vakaların içinde baba (paternal) kaynaklı olanlar daha yüksek oranda tesbit edilmiştir.¹⁰ Anöploidilerin babadan kalıtılmış olma olasılığı, spermde olabilecek kromozomal anomaliler ile ilgili çalışmaların artmasına neden olmuştur. Birden fazla kromozomun floresan işaretleyiciler ile hibridize edilerek boyanması (M-FISH) ile yapılan çalışmalar sonucu, kromozom 21'in ayrılamama olayına eğimli olduğu ileri sürülmüştür.¹² Bu çalışma ile spermde dizomi 21'in diğer otozomal dizomilere kıyasla daha yüksek sıklıkta olduğu gösterilmiştir.¹² Anormal sperm parametrelerine sahip erkeklerde genel popülasyonla oranla anöploidi daha sık görülmektedir.¹³ Literatürde spermin hareket azlığı (asthenozoospermi) ile kromozomal sayısal artış ve azalmalarının (anöploidiler) ilişkisinin araştırıldığı çeşitli çalışmalar bulunmaktadır.^{14,15} Bu çalışmalar sonucu düşük sperm hareketliliğinin kromozom segregasyonu üzerinde etkili olabileceği görülmüştür. Bu bilgiye paralel olarak, bizim olgumuzdaki düşük sperm parametrelerinin babanın mayoz 1'inde hataya neden olup, anöploidiye neden olabileceği düşünülebilir.

Sonuç

Tek kromozoma ait trizomiler; sıklıkla 13, 18, 20, 21, ve cinsiyet kromozomlarının anöploidileri hariç; genellikle yaşamla bağdaşmayan ve kendiliğinden düşük materyalinde saptanan anomalilerdir. Bu olgudaki gibi üç ayrı kromozoma ait nadir trizomilerin yaşamla bağdaşması mümkün değildir ve klinikte çalışan doktorlar için spontan abort materyalinde, özellikle obstetrik öyküsünde sperm parametrelerinde problem olan veya sperm hareket azlığı olan olgularda, etiyolojiyi açıklaması açısından değerli bir sitogenetik sonuçtur

Kaynaklar

- Karaoguz MY, Nas T, Konac E, Ince D, Pala E, Menevse S. Is cytogenetic diagnosis of 46,XX karyotype spontaneous abortion specimens erroneous? Fluorescence in situ hybridization as a confirmatory technique. *J Obstet Gynaecol Res* 2005; 31: 508-13.
- Ford JH, Wilkin HZ, Thomas P, McCarthy CA. 14-year cytogenetic study of spontaneous abortion: Clinical applications of testing. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1996; 36: 314-18.
- Dejmek J, Vojtassak J, Malova J. Cytogenetic analysis of 1508 spontaneous abortions originating from South Slovakia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 46: 129-36.
- Nagaishi M, Yamamoto T, Iinuma K, Shimomura K, Berend SA, Knops J. Chromosomal abnormalities identified in 347 spontaneous abortions collected in Japan. *J Obstet Gynaecol Res* 2004; 30: 237-41.
- Korucuoglu U, Erdem M, Pala E, Karaoguz MY, Erdem A, Biri A. Double aneuploidy in spontaneous miscarriages: Two case reports and review of the literature. *Fetal Diagn Ther* 2008; 24: 106-10.
- Reddy K S. Triple aneuploidy in spontaneous abortions. *Clin Genet* 1999; 56: 103-4.
- Kajii T, Ferrier A, Nikawa N, Takahara H, Ohama K, Avirachan S. Anatomic and chromosomal anomalies in 639 spontaneous abortuses. *Hum Genet* 1980; 55: 87-98.
- Johnson MP, Drugan A, Koppitch FC, Uhlmann WR, Evans M I. Postmortem chorionic villus sampling is a better method for cytogenetic evaluation of early fetal loss than culture of abortus material. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1505-10.
- Petrella M J, Hirschhorn K, German J. Triple autosomal trisomy in a pregnancy at risk for Bloom's syndrome. *Am J Med Genet* 1991; 40: 316-318.
- Soukup S W. Triple trisomy in a spontaneous abortion. *Hum Genet* 1992; 88: 363.
- Hassold T, Chiu D, Yamane J. Parental origin of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1984; 48: 129-44.
- Egozcue J, Blanco J, Vidal F. Chromosome studies in human sperm nuclei using fluorescence in situ hybridization (FISH). *Hum Reprod Update* 1997; 3: 441-52.
- Colombero L, Hariprasad JJ, Tsai MC, Rosenwaks Z, Palermo GD. Incidence of sperm aneuploidy in relation to semen characteristics and assisted reproductive outcome. *Fertil Steril* 1999; 72: 90-6.
- Rives N, Mousset-Simeon N, Mazurier S, Mace B. Primary flagellar abnormality is associated with an increased rate of spermatozoa aneuploidy. *J Androl* 2005; 26: 61-9.
- Collodel G, Capitani S, Bacetti B, Pammolli A, Moretti E. Sperm aneuploidies and low progressive motility. *Hum Reprod* 2007; 22: 1893-8.

DÜZELTME

İntrakardiyak Hiperekojenik Odağın Türk Populasyonunda Down Sendromu Belirteci Olarak Kullanımı

Fehmi Yazıcıoğlu, O.Nuri Özyurt, Özlem Dülger, Atilla Çankaya, Mehmet Aygün, Reyhan Demirbaş

Perinatoloji Dergisi 2004; 12(4): 163 - 167

Derginizde yayınlanan “ İntrakardiyak hiperekojenik odağın Türk populasyonunda Down sendromu belirteci olarak kullanımı” (Perinatoloji Dergisi Cilt:12, Sayı: 4/Aralık 2004, 163-167) başlıklı makalemizin 1 numaralı tablosunda sağ alt gözde hiperekojen odağı olmayan trisomi 21 negatif olguların sayısı verilmesi gerekirken, trisomi 21 i olmayan ancak hiperekojenik odağı pozitif olgular sehven dahil edilmiştir. Doğru rakamlar ve bunlar eşliğinde düzeltilmiş istatistik çıktıları aşağıda verilmiştir.

Tablo 1. Hiperekojenik odakla (HO) birlikte soft marker (SM) saptandığında Trisomi 21 için Odds Ratio (OR) (olasılık oranı).

	T 21 +	T 21 -	χ^2	OR (%5-95 GA)	p
HO + / SM +	2	15			
HO -	7	5674			
Toplam	9	5689	145.65	108.07 (20.73-563.41)	<0.0001

HO +/SM +: Hem hiperekojenik odak hem de herhangi bir soft marker mevcut
HO -: Hiperekojenik odak mevcut değil
 χ^2 : Ki kare
OR (%5-95 GA) : Odds ratio ve % 5-95 güvenirlilik aralığı