

## Tekrarlayan Spontan Abortusları Olan Çiftlerde Genetik Araştırmalar \*

M. Nail Alp\*\*, Diclehan Oral\*\*

### ÖZET

*Bu araştırma akraba evlisi olmayan iki ya da daha fazla spontan abortus öyküsü olan çiftlerdeki kromozom düzensizliklerini ve bunların sıklığını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışmada 434 çiftin sitogenetik incelemesi gerçekleştirilmiş, kromozom düzensizliği saptananların pedigri analizi yapılarak ulaşılabilen akrabalarında aynı düzensizliğin varlığı araştırılmıştır.*

*Sitogenetik analiz için periferik kan kültürü yöntemi uygulanmış, hazırlanan preparatlar Giemsa-bantlama tekniği ile boyanarak her birey için 20-30 hücredeki kromozomlar sayılmış ve en az 5-10 bantlı metafazdan karyotip yapılarak varsa sayısal ve yapısal kromozom düzensizliğinin hangi grup kromozomu tuttuğu saptanmaya çalışılmıştır. Kromozom analizi yapılan 434 çiftin 30' unda (% 6.91), eşlerden birinde kromozom düzensizliği bulunmuştur. Onüç çiftte (%2.99) eşlerden birinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Bunların 7'sinin (% 1.61) resiprokal , 6' sının (% 1.38) Robertson tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu görülmüştür. Üç çiftte (% 0.69) gonozomal mozaisizm, 8 çiftte (%1.85) perisentrik 9 inversiyonu, 6 çiftte eşlerden birinde farklı kromozom kuruluşu saptanmıştır. Genel popülasyondaki düzensizliklerden daha büyük sıklıkla görülmesi bu kromozomal düzensizliklerin abortuslara neden olmada büyük bir öneme sahip olabileceklerini düşündürmüştür.*

*Anahtar Kelimeler:* Kromozom Düzensizlikleri, Tekrarlayan Spontan Abortus, Dengeli Translokasyon,

### Genetic Screening of Couples with Recurrent Spontaneous Abortion

#### SUMMARY

*The aim of this study was to determine the chromosomal aberrations and their incidence in non-consanguineous couples with a history of two or more than two spontaneous abortion. In the study, we carried out cytogenetic analysis on 434 couples. Patients detected with chromosome abnormality were evaluated according to their pedigree analysis, and also patients' relatives were screened for the same abnormality.*

*Peripheral blood were taken from patients, then performed with lymphocyte culture and stained by banded using Giemsa-banding method. For each individual, 20-30-cells chromosomes were counted and around 5-10 well-banded metaphase chromosomes were karyotyped for numerical and structural chromosomal aberrations. Of 434 couples investigated, 30 (6.91%) were found to have chromosomal abnormality, in one of couples partners. In 13 of couples (2.99%), one of partners was found to be balanced translocation carrier. Of these, 7 (1.61%) were found to be reciprocal carrier, while 6 (1.38%) Robertsonian-type balanced translocation carrier. Gonadal mosaicism was found in 3 couples (0.69%), pericentric 9 inversion in 8 couples (1.85 %), while 6 couples showed different chromosomal structure from each other. These chromosomal aberrations may cause of abortion due to high incidence in general population.*

*Key Words:* Chromosome Abnormality, Recurrent Spontaneous Abortion, Balanced Translocation

\* Bu çalışmanın 53 çiflik bölümüne ilişkin bulguları Dicle Tıp Dergisi 1996; 23(1) : 23-37'' de yayınlanmıştır. 71

\*\* Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji-Genetik A.D.

## GİRİŞ

Bütün gebeliklerin yaşayan bir bebeğin dünyaya gelmesi ile sonuçlanmadığı, bir çok gebeliğin ise klinik olarak yeni bir embriyonun varlığı dahi saptanmadan termine olduğu bilinmektedir. Araştırmalar, klinik olarak belirlenmiş tüm gebelikler arasında abortus sıklığının %15 kadar olduğunu ve 1.trimester abortusların %50 kadarının anormal kromozom kuruluşuna sahip bulunduğunu göstermektedir (1). Ayrıca abortuslarda saptanan kromozomal düzensizliklerin bir kısmının dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerde meydana gelen dengesiz gametler tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir (2). Ebeveynlerde saptanan kromozomal yeniden düzenlenmelerin, spontan abortus, ölü doğum ya da malformasyonlu bebek doğumunda önemli bir etyolojik faktör olduğu kabul edilmektedir (3).

Parental kromozom düzensizliği, tekrarlayan spontan abortusların bir nedeni olarak ilk kez 1967 yılında bildirilmiş (4), bunu izleyen yıllarda iki ya da daha fazla spontan abortus öyküsü olan çiftlerde yapılan bazı araştırmalarda (4-12), % 2 gibi düşük oranların yanı sıra %17.75 gibi yüksek oranda kromozom düzensizlikleri saptanmıştır. Yine bu araştırmalarda kromozom düzensizliklerinin farklı oranlarda olmasına rağmen ilk sırayı resiprokal yada Robertson tipi dengeli translokasyonlar (ortalama % 4.03) almakta, bunu inversiyon ve gonozomal kromozom mozaisizmi gibi diğer düzensizlikler izlemektedir.

Bu araştırma, parental kromozom yeniden düzenlenmelerinin, tekrarlayan abortus, ölü doğum ve konjenital malformasyonlu çocukların oluşmasında önemli bir etken oluşu; daha sonraki gebelikler için de önemli risk anlamı taşıdığı dikkate alınarak iki ya da daha fazla spontan abortus olan çiftlerde spontan abortusa neden olan temel kromozom düzensizliklerini ve bunların sıklığını belirlemek amacıyla planlanmıştır. Çalışma süresince 434 çiftte sitogenetik çalışma gerçekleştirilmiş, kromozom düzensizliği saptananların ulaşılabilen akrabalarında aynı düzensizliğin varlığı araştırılmıştır.

## GEREÇ VE YÖNEM

Bu araştırmada, Ocak 1993 -Aralık 2003 tarihleri arasında akraba evlisi olmayan ve iki ya da daha fazla spontan abortus öyküsü olan toplam 434 çiftin kromozom analizi yapılmıştır. Akraba evlisi olan, toxoplasmosis gibi çevresel etkenlere bağlı olarak düşük yapan ve tek düşük öyküsüne sahip çiftler araştırma kapsamına alınmamıştır.

Kromozom analizi için, Moorhead ve arkadaşlarının (13) geliştirmiş oldukları makrokültür tekniğinin değiştirilmiş şekli olan tüm kan tekniği uygulanmıştır (14). Hazırlanan preparatlar Giemsa bantlama tekniği ile boyanarak incelemeye alınmış, her olgu için yeter sayılan 20-30 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirilmiş ve en az 5-10 bantlı metafazdan karyotip yapılmıştır. Pedigri yöntemi ile hasta gurubunu oluşturan tüm olguların pedigrileri çeşitli simgeler kullanılarak çizilmiş ve değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Bu çalışmada, 434 çiftin 30'unda (%6.91) (30/434), çiftlerden birinde kromozom düzensizliği bulunmuştur (Tablo 1a-c). 13 çiftte (%2.99) eşlerden birinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu saptanmıştır. Üç çiftte (%0.69) mozaisizm, 8 çiftte (%1.84) inversiyon ve 6 çiftte de (%1.38) farklı kromozom kuruluşları görülmüştür (Tablo 2). Diğer çiftler (%93.09)(404/434) normal karyotipli bulunmuştur. Bazı karyotiplerde gözlenen 16qh+ ile 21 ve 22 nolu kromozomlarının kısa kol ve satellitlerindeki varyasyonlar normal kromozomal varyasyonlar olarak kabul edildiklerinden değerlendirilmemişlerdir (15,16).

Otuz çiftte (%6.91)(30/434), eşlerden birinde saptanan kromozomal düzensizliklerin 16'sı (%3.69)(16/434) kadın eşte, 14'ü (%3.22)(14/434) erkek eşte bulunmuştur. Dengeli translokasyonların % 1.61'i (7/434) kadın eşlerde,



**Tablo 1a.** Kromozom düzensizliği saptanan 30 çiftin obstetrik öyküleri ile sitogenetik bulguları.

| Çift no | Kromozom düzensizliği olan eşin yaşı \ cinsiyeti | Düşük sayısı | Ölü doğum sayısı | Anomalili çocuk sayısı | Dengeli taşıyıcı çocuk sayısı | Normal karyotipli çocuk sayısı | SİTOGENETİK BULGULAR              |                           |   |
|---------|--|--------------|------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|---|
|         |  |              |                  |                        |                               |                                | Kadın                             | Erkek                     | Çocuk   |
| 1       | 37/K   | 6            | 0                | 0                      | 2                             | 1                              | 46,XX,t(4;10)(q25;q26)            | 46,XY                     | 46,XX,t(4;10)(q25;q26)<br>46,XX,t(4;10)(q25;q26) *<br>46,XY |
| 2       | 29/E   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                             | 46,XY,t(5;10)(q24;p15.3)  |   |
| 3       | 37/E   | 3            | 0                | 0                      | 2                             | 0                              | 46,XX                             | 45,XY,der(13;15)(q10;q10) | 45,XY,der(13;15)(q10;q10)<br>45,XX,der(13;15)(q10;q10)      |
| 4       | 21/K   | 2            | 0                | 1**                    | 0                             | 1                              | 45,XX,der(14;21)(q10;q10)         | 46,XY                     | 46,XX<br>46,XY,der(14;21)(q10;q10), +21 **                  |
| 5       | 27/K   | 2            | 0                | 1***                   | 0                             | 0                              | 46,XX,der(5)add(5)(?:p15.3→q ter) | 46,XY                     | 46,XY,der(5)add(5)(?:p15.3→q ter)                           |
| 6       | 38/E   | 3            | 1                | 1****                  | 0                             | 0                              | 46,XX                             | 46,XY,t(8;22)(q22;q13)    |   |
| 7       | 30/E   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                             | 46,XY,t(14;17)(q24;q25)   |   |
| 8       | 38/E   | 3            | 1                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                             | 46,XY,t(1;18)(q32;q23)    |   |
| 9       | 25/E   | 2            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                             | 46,XY,t(2;15)(q21;q26)    |   |
| 10      | 20/K   | 2            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX,t(2;16)(p13;q24)            | 46,XY                     |   |

\* 16. gebelik haftasında amniyosentez ile saptanan fetal karyotip

\*\* Down sendromu

\*\*\* 46,XY,der(5)add(5)(?:p15.3→q ter) [amniyosentez ile saptanan fetal karyotip]

\*\*\*\* Doğumsal anomalili çocuk (Hayatta kalış süresi 4 ay)

**Tablo 1b.** Kromozom düzensizliği saptanan 30 çiftin obstetrik öyküleri ile sitogenetikbulguları.

| Çift no | Kromozom düzensizliği olan eşin yaşı \ cinsiyeti | Düşük sayısı | Ölü doğum sayısı | Anomalili çocuk sayısı | Dengeli taşıyıcı çocuk sayısı | Normal karyotipli çocuk sayısı | SİTOGENETİK BULGULAR            |                      |                                |
|---------|--|--------------|------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|----------------------|--------------------------------|
|         |  |              |                  |                        |                               |                                | Kadın                           | Erkek                | Çocuk                          |
| 11      | 27/K   | 2            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 45,XX,der(13;14)(q10;q10)       | 46,XY                |                                |
| 12      | 23/K   | 2            | 2                | 0                      | 0                             | 0                              | 45,XX,der(21;22)(q10;q10)       | 46,XY                |                                |
| 13      | 20/K   | 4            | 0                | 1*                     | 0                             | 0                              | 45,XX,der(14;21)(q10;q10)       | 46,XY                | 46,XX,der(14;21)(q10;q10),+21* |
| 14      | 26/K   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 45,XX,der(13;14)(q10;q10)       | 46,XY                |                                |
| 15      | 33/K   | 4            | 1                | 0                      | 0                             | 4                              | mos 45,X [ 3 ] / 46,XX [ 17 ]   | 46,XY                | 46,XX (3)<br>46,XY             |
| 16      | 32/K   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | mos 46,XX [ 18 ] / 47,XXX [ 2 ] | 46,XY                |                                |
| 17      | 20/K   | 2            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | mos 46,XX [ 30 ] / 47,XXX [ 1 ] | 46,XY                |                                |
| 18      | 25/K   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 4                              | 46,XX,inv(9)(p12q13)            | 46,XY                | 46,XX (2)<br>46,XY (2)         |
| 19      | 31/K   | 6            | 0                | 0                      | 0                             | 3                              | 46,XX,inv(9)(p13q13)            | 46,XY                | 46,XX<br>46,XY (2)             |
| 20      | 22/E   | 2            | 2                | 0                      | 0                             | 1                              | 46,XX                           | 46,XY,inv(9)(p13q13) | 46,XX                          |
| 21      | 30/E   | 4            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                           | 46,XY,inv(9)(p13q13) |                                |

\* Down sendromu

**Tablo 1c.** Kromozom düzensizliği saptanan 30 çiftin obstetrik öyküleri ile sitogenetik bulguları.

| Çift no | Kromozom düzensizliği olan eşin yaşı \ cinsiyeti | Düşük sayısı | Ölü doğum sayısı | Anomalili çocuk sayısı | Dengeli taşıyıcı çocuk sayısı | Normal karyotipli çocuk sayısı | SİTOGENETİK BULGULAR          |                      |                     |
|---------|--|--------------|------------------|------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|----------------------|---------------------|
|         |  |              |                  |                        |                               |                                | Kadın                         | Erkek                | Çocuk               |
| 22      | 23/E   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 2                              | 46,XX                         | 46,XY,inv(9)(p13q13) | 46,XX (2)           |
| 23      | 28/E   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 1                              | 46,XX                         | 46,XY,inv(9)(p13q21) | 46,XY               |
| 24      | 23/E   | 2            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                         | 46,XY,inv(9)(p13q21) |                     |
| 25      | 28/E   | 4            | 0                | 0                      | 1                             | 0                              | 46,XX<br>46,XX,inv(9)(p13q13) | 46,XY,inv(9)(p13q13) |                     |
| 26      | 36/E   | 2            | 2*               | 1**                    | 0                             | 2                              | 46,XX                         | 46,XY,1qh+           | 46,XX (2)           |
| 27      | 24/K   | 2            | 0                | 1***                   | 0                             | 1                              | 46,XX,1qh+                    | 46,XY                | 46,XX,1qh+<br>46,XX |
| 28      | 21/K   | 2            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX,1qh+                    | 46,XY                |                     |
| 29      | 32/K   | 5            | 0                | 0                      | 0                             | 2                              | 46,XX,9qh+                    | 46,XY                | 46,XY (2)           |
| 30      | 25/E   | 3            | 0                | 0                      | 0                             | 0                              | 46,XX                         | 46,XY,9qh+           |                     |

\* Malformasyonlu

\*\* Hayatta kalış süresi 1 saat

\*\*\* 46,XX,1qh+ karyotipli

%1.38'i (6/434) erkek eşlerde saptanmıştır. Ayrıca kadınlardaki inversiyon oranı (%0.46) (2/434) erkeklerden (%1.38)(6/434) düşük olarak bulunmuş, mozaicism ise sadece kadınlarda (%0.69)(3/434) görülmüştür (Tablo 2).

**Tablo 2.** Tekrarlayan spontan abortusları olan 434 çiftin 30'unda saptanan kromozomal düzensizliklerin eşlerdeki dağılımı.

| Kromozomal Düzensizlikler    | Kadın %   | Erkek %   | Toplam %  |
|------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Resiprokal translokasyon     | 2 (0.46)  | 5 (1.15)  | 7 (1.61)  |
| Robertson tipi translokasyon | 5 (1.15)  | 1 (0.23)  | 6 (1.38)  |
| İnversiyon                   | 2 (0.46)  | 6 (1.38)  | 8 (1.84)  |
| Mozaisizm                    | 3 (0.69)  | -- --     | 3 (0.69)  |
| Diğerleri                    | 4 (0.92)  | 2 (0.46)  | 6 (1.38)  |
| Genel Toplam                 | 16 (3.69) | 14 (3.22) | 30 (6.91) |



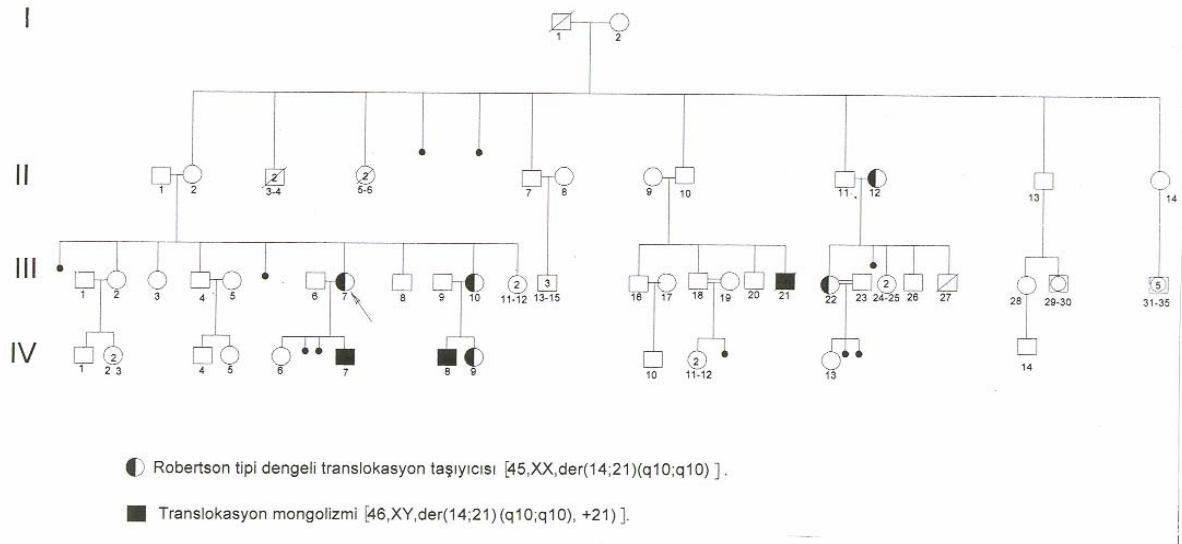
Tablo 1a-c de görüldüğü üzere; çalışma süresince görülen 13 dengeli translokasyon taşıyıcısından (%2.99) 7'sinin (%1.61) resiprokal tip translokasyon [46,XX,t(4;10)(q25;q26),46,XY,t(5;10)(p15.3;q24),46,XY,t(8;22)(q22;q13), 46,XY,t(14;17) (q24;q25), 46,XY,t(1;18)(q32;q23),46,XY,t(2;15)(q21;q26), 46,XX,t(2;16)(p13;q24)], 6'sının (%1.38) Robertson tipi translokasyon [45,XY,der(13;15)(q10;q10), 45,XX,der(14;21) (q10;q10), 45,XX,der(13;14)(q10;q10),45,XX,der(21;22)(q10;q10), 45,XX,der.(14;21) (q10;q10), 45,XX,der(13;14)(q10;q10)] taşıyıcısı olduğu saptanmıştır.

Gerek resiprokal gerek Robertson tipi translokasyon taşıyıcısı olduğu saptanan olgularda translokasyonun *de novo* mu yoksa ailesel mi olduğunu ortaya koymak amacıyla probandımızın anne, baba varsa yaşayan çocukları ile ulaşılabilen 1. derece akrabalarında sitogenetik çalışma yapılmıştır. Resiprokal dengeli translokasyon taşıyıcısı olgulardan ikisindeki [46,XX,t(4;10)(q25;q26) ve 46,XY,t(5;10)(p15.3;q24)] translokasyonun ailesel olduğu saptanmıştır. Diğer resiprokal translokasyon taşıyıcısı olgulardan üçünde [46,XY,t(8;22)(q22;q13), 46,XY,t(14;17) (q24;q25) ve 46,XY, t(1;18)(q32;q23)] aile araştırılması yapılmış ebeveynler normal

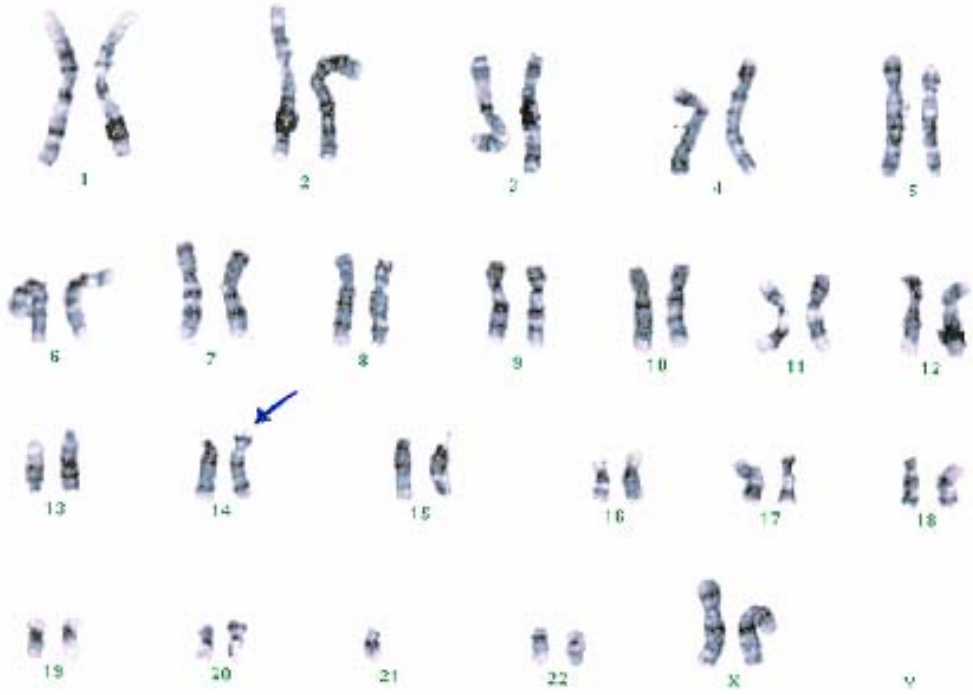
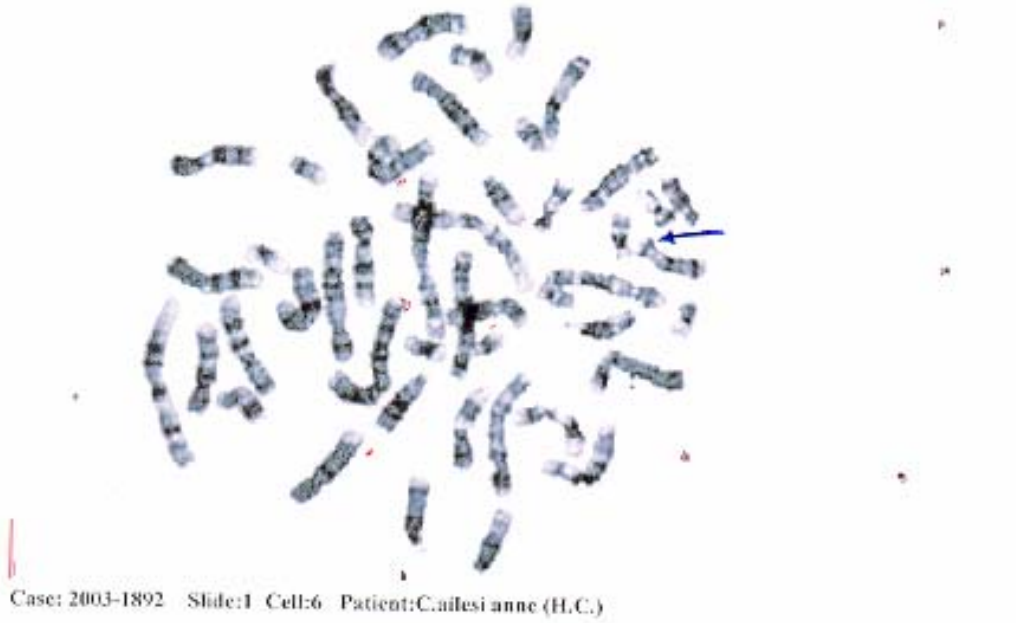
karyotipli bulunmuş, bu nedenle de translokasyonun *de novo* olduğu düşünülmüştür. İki olgumuzun [46,XY,t(2;15)(q21;q26) ve 46,XX,t(2;16)(p13;q24)] ebeveynleri davetimize olumlu yanıt vermemişlerdir.

Ailesel olduğunu saptadığımız Robertson tipi translokasyon taşıyıcısının [45,XX(XY), der(13;15)(q10;q10)] Pedigri analizinde Kindred'in üç kuşağında 6 birey aynı dengeli translokasyon taşıyıcısı olarak bulunmuştur.

İki abortus öyküsü ile anabilim dalımıza refere edilen C Ailesine ait pedigri Şekil 1 de sunulmuştur. Yapılan kromozom analizinde kadının (III-7) 45,XX, der(14;21)(q10;q10) Robertson tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu saptanmıştır (Şekil 2). Bunun üzerine aile incelenmeye alınmış, ulaşılabilenlerde sitogenetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Sonuçta probandımızın kızı (IV-6) normal karyotipli bulunmuş, oğlunda ise translokasyon mongolizmi [46,XY,der(14;21) (q10;q10),+21] saptanmıştır. Aynı şekilde kromozom analizleri sonucu kızkardeşi (III-10) ve kızının (IV-9) taşıyıcı, oğlunun ise (IV-8) translokasyon mongolizmi karyotipine sahip olduğu görülmüştür. III-21 deki translokasyon mongolizminin ortaya çıkmasında anne ve babanın (II-9,10) etkisi bunlara ulaşılamadığı için ortaya konamamıştır.



Şekil 1. C Ailesine ait pedigri.



Şekil 2. 45,XX,der(14;21)(q10;q10) Robertson tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olguya ait karyotip.



Aynı şekilde 45,XX,der(14;21)(q10;q10) taşıyıcısında aile araştırılması yapılmış, kızının translokasyon mongolizmi [46,XX,der(14;21)(q10;q10)+21] olduğu saptanmıştır. Olgunun anne ve babası normal karyotipli bulunmuş ve olguda *de novo* translokasyon olduğu sonucuna varılmıştır. Diğer 3 Robertson tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olgularda [iki 45,XX,der(13;14)(q10;q10) ve 45,XX, der(21;22)(q10;q10)] aile araştırılması yapılamamış bu nedenle translokasyonların *de novo* mu yoksa ailesel mi olduğu ortaya konamamıştır.

Bu çalışmanın sonucunda toplam 434 çiftte sitogenetik analiz yapılmış ve toplam 30 çiftte (%6.91) kromozom düzensizliği gözlenmiştir. Bulgularımız, iki ya da daha fazla spontan abortuslu çiftlerde yapılan 32 çalışmanın sonuçlarıyla birlikte Tablo 3 de verilmiştir. Tablonun incelenmesinden görüleceği gibi; kromozom düzensizlikleri içinde dengeli translokasyonların sıklığı ilk sırayı almaktadır ki; bu da, genel popülasyondaki sıklıktan oldukça yüksektir.

**Tablo 3.** İki yada daha fazla spontan abortus öyküsü olan çiftlerde gerçekleştirilen 32 çalışmada gözlenen kromozom düzensizlikleri ve sıklıkları.

| Yapılan çalışmalar           | Çift sayısı | Dengeli trans. (%) | Mozaisim (%) | İnversiyon (%) | Diğerleri (%) | Toplam (%) |
|------------------------------|-------------|--------------------|--------------|----------------|---------------|------------|
| Husslein et al. (1980)       | 123         | 3 (2.44)           | 1 (0.81)     | 4 (3.25)       | -             | 8 (6.50)   |
| Ward et al. (1980)           | 100         | - (0.0)            | 1 (1.0)      | 1 (1.0)        | -             | 2 (2.0)    |
| Stol (1981) (12)             | 122         | 6 (4.92)           | -            | -              | 2 (1.64)      | 8 (6.56)   |
| Alicata et al. (1982) (5)    | 87          | 3 (3.45)           | -            | -              | -             | 3 (3.45)   |
| Husslein et al. (1982) (9)   | 150         | 5 (3.33)           | 1 (0.67)     | 1 (0.67)       | -             | 7 (4.67)   |
| Davis et al. (1983) (8)      | 100         | 8 (8.0)            | 1 (1.0)      | -              | 2 (2.0)       | 11 (11.0)  |
| Gabriel et al. (1983)        | 94          | 6 (6.38)           | -            | -              | 5 (5.32)      | 11 (11.70) |
| Moraitou et al. (1983)       | 150         | 6 (4.0)            | 1 (0.67)     | 9 (6.0)        | -             | 16 (10.67) |
| Schwartz et al. (1983) (4)   | 164         | 10 (6.10)          | 1 (0.61)     | -              | -             | 11 (6.71)  |
| Schempp et al. (1983)        | 117         | 4 (3.42)           | 1 (0.85)     | -              | -             | 5 (4.27)   |
| Mameli et al. (1984) (16)    | 50          | 4 (8.0)            | -            | -              | 2 (4.0)       | 6 (12.0)   |
| Pantzar et al. (1984) (11)   | 318         | 4 (1.26)           | 3 (0.94)     | -              | -             | 7 (2.20)   |
| Soh et al. (1984)            | 35          | 5 (14.29)          | -            | -              | -             | 5 (14.29)  |
| Toth et al. (1984)           | 118         | 4 (3.39)           | -            | -              | -             | 4 (3.39)   |
| Sachs et al. (1985) (20)     | 500         | 22 (4.40)          | 24 (4.80)    | 4 (0.80)       | -             | 50 (10.0)  |
| Campana et al. (1986) (7)    | 269         | 20 (7.43)          | -            | 12 (4.46)      | 2 (0.74)      | 34 (12.63) |
| Başaran ve ark. (1987) (6)   | 339         | 18 (5.31)          | 17 (5.01)    | -              | 7 (2.06)      | 42 (12.38) |
| Fortuny et al. (1988) (21)   | 445         | 19 (4.27)          | -            | 8 (1.80)       | 52 (11.68)    | 79 (17.75) |
| Cammarata et al. (1989) (22) | 177         | 11 (6.21)          | -            | 4 (2.26)       | -             | 15 (8.47)  |
| Low et al. (1989) (10)       | 95          | 2 (2.11)           | -            | -              | -             | 2 (2.11)   |
| Ohno et al. (1989) (23)      | 509         | 20 (3.93)          | -            | -              | 6 (1.18)      | 26 (5.11)  |
| Makino et al. (1990) (18)    | 639         | 25 (3.91)          | 1 (0.16)     | 16 (2.50)      | 13 (2.04)     | 55 (8.61)  |
| Smith et al. (1990) (24)     | 590         | 24 (4.06)          | -            | -              | -             | 24 (4.06)  |
| Junge et al. (1991)          | 241         | 5 (2.07)           | 3 (1.24)     | -              | 19 (7.89)     | 27 (11.20) |
| Bahçe (1995) (17)            | 107         | 6 (5.61)           | 1 (0.93)     | 3 (2.80)       | -             | 10 (9.34)  |
| Simeonova et al. (1995) (25) | 185         | 10 (5.41)          | 5 (2.70)     | 12 (6.49)      | 2 (1.08)      | 29 (15.68) |
| Alp ve ark. (1996) (19)      | 118         | 4 (3.39)           | 1 (0.85)     | -              | 1 (0.85)      | 6 (5.09)   |
| Sasiadek et al. (1997)       | 129         | 5 (3.88)           | -            | 3 (2.32)       | -             | 8 (6.20)   |
| Fryns et al. (1998) (26)     | 1743        | 62 (3.56)          | -            | -              | 31 (1.78)     | 93 (5.34)  |
| Jiang et al. (2001)          | 61          | 6 (9.84)           | -            | 1 (1.64)       | -             | 7 (11.48)  |
| Azim et al. (2003) (27)      | 300         | 7 (2.33)           | -            | 5 (1.67)       | 4 (1.33)      | 16 (5.33)  |
| Bizim Çalışmamız             | 434         | 13 (2.99)          | 3 (0.69)     | 8 (1.85)       | 6 (1.38)      | 30 (6.91)  |
| TOPLAM (%)                   | 8609        | 347 (4.03)         | 65 (0.75)    | 91 (1.06)      | 154 (1.79)    | 657 (7.63) |



## TARTIŞMA

Çalışma süresince akraba evlisi olmayan ve iki ya da daha fazla spontan abortus öyküsü olan toplam 434 çiftte (868 birey) sitogenetik çalışma gerçekleştirilmiş, kromozom düzensizliği saptananların pedigril analizleri yapılarak ulaşılabilen akrabalarında aynı düzensizliğin varlığı araştırılmıştır.

Çalışma grubumuzda yer alan 434 çiftin anne yaş ortalaması 26.8 olarak bulunmuştur. Bu doğurganlık yaş ortalaması, Bahçe'nin (17) sonucuyla yakın benzerlik gösterirken, Makino ve ark. nın (18) sonuçlarından daha düşüktür. Bu farklılık, ülkemizde evlilik yaşı ve gebe kalma yaşının yabancı ülkelere göre daha erken olmasına bağlanabilir.

Pek çok araştırmacı 2 ya da daha fazla spontan abortus öyküsü olan çiftlerde kromozom düzensizliklerinin önemini ve sıklığını ortaya koyan çalışmalar yapmıştır (4-12,16,17,19-27) (Tablo3). Tablodaki iki ya da daha fazla spontan abortus öyküsü olan çiftlerde gerçekleştirilen 32 çalışmada, parental kromozom düzensizliği sıklığı %2.0 ile %17.75 arasında değişmektedir [ortalama %7.63 (657/8609)]. Bu sonucu göz önüne aldığımızda, 434 çiftte saptadığımız %6.91 (30/434) oranındaki kromozomal düzensizliğin literatür ile uyumlu olduğunu görmekteyiz.

Çalışmamızda saptanan %6.91'lik kromozom düzensizliği sonucu, Schwartz ve ark. (4), Stol'un (12), sonucuyla benzerlik gösterirken, Başaran ve arkadaşlarının (6), Campana ve ark. (7), Sachs ve ark. (20), Fortuny ve ark. (21), Simeonova ve ark. (25) sonuçlarından daha düşük; Husslein ve arkadaşlarının (9), Pantzar ve ark. (11), Alp ve ark. (19), Smith ve ark. (24) sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur.

Spontan abortus öyküsü olan kadınlardaki kromozom düzensizliği sıklığı, erkek eşlerinden daha yüksek olduğu bildirilmektedir (23, 28). Çalışmamızda kromozom düzensizliği sıklığı %6.91 (30/434) olarak saptanmış, kadın eşlerde kromozom düzensizliği sıklığı %53.33 (16/30) olarak bulunmuştur. Bu sonuç; Yu ve ark. (28) sonuçlarıyla benzerlik gösterirken, Ohno ve arkadaşlarının (23) sonuçlarından daha düşük bulunmuştur.

Dengeli translokasyon tipi düzensizlikler, abortusların başlıca nedeni kabul edilmektedir (7). Tekrarlayan abortusları olan çiftlerde, dengeli translokasyon görülme sıklığı %0'dan %14.29'a kadar değişen çok farklı oranlarda rapor edilmektedir (Tablo 3). Tablonun incelenmesinde görüleceği gibi, iki yada daha fazla spontan abortus öyküsü olan çiftlerde gerçekleştirilen 32 çalışmada gözlenen kromozom düzensizlikleri arasında, dengeli translokasyonlar ilk sırayı almaktadır.

Çalışmamızda dengeli translokasyon sıklığı %2.99 (13/434) olarak bulunmuştur. Saptanan bu sonuç, Alicata ve arkadaşlarının (5), Husslein ve arkadaşlarının (9), Alp ve arkadaşlarının (19), Fryns ve arkadaşlarının (26) sonucuyla benzerlik gösterirken, Schwartz ve arkadaşlarının (4), Başaran ve arkadaşlarının (6), Campana ve arkadaşlarının (7), Davis ve arkadaşlarının (8), Cammarata ve arkadaşlarının (22), sonuçlarından daha düşük; Low ve arkadaşlarının (10), Pantzar ve arkadaşlarının (11), Azim ve arkadaşlarının (27) sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur.

Tekrarlayan spontan abortuslu çiftlerde en sık olarak resiprokal tip dengeli translokasyona rastlanıldığı bildirilmektedir (8,20,21,22). Çalışmamızda resiprokal tip dengeli translokasyon sıklığı %53.85 (7/13), Robertson tipi dengeli translokasyon sıklığı %46.15 (6/13) olarak bulunmuştur.

Dengeli kromozom düzensizliği taşıyıcısı olan bireylerde bütün genetik bilgi farklı olarak paketlenmiş olsa da eksiksiz bulunmaktadır. Bu nedenle dengeli resiprokal ve Robertson tipi translokasyon taşıyıcısı bireyler fenotipik olarak normaldir, ancak kromozomal olarak dengesiz gamet üretme ve anormal progeni yönünden anlamlı oranda artmış riske sahiptir (15,17).

Bütün dengesiz Robertson tipi translokasyonlarda 21 numaralı kromozomun bulunduğu dikkat çekicidir. Bu nedenle 21 numaralı kromozoma ilişkin Robertson tipi translokasyon taşıyıcısı olan kadınların dengesiz translokasyonlu çocuk doğurma riski yüksektir. Bu translokasyon bakımından annenin taşıyıcı olması halinde fetusun Down sendromlu olma





riski % 15 dolaylarında iken, baba taşıyıcı olduğu zaman bu risk %5'den daha düşük bulunmaktadır (15).

Çalışmamızda saptadığımız 13 dengeli translokasyondan 6'sı (%46.15) Robertson tipi olup; bunların %83.33'ü (5/6) kadın eşlerde belirlenmiştir. (Tablo 1a-c). 45,XX,der(14;21)(q10;q10) dengeli robertson tipi translokasyon taşıyıcısı iki çiftin de translokasyon mongolizmi olan çocuğu olduğu saptanmıştır.

Kromozom mozaizmi taşıyan çiftlerde oluşan gebelikler, abortus, intra uterin fetal ölüm, kromozomal olarak etkilenmiş fakat normal fenotipli bebek doğumu, doğumsal anomalili bebek doğumu veya tamamen sağlıklı bebek doğumu ile sonlanabilmektedir (9). Çalışmamızda saptanan mozaik olguların sıklığı %0.69 (3/434) olarak bulunmuştur. Bu sonuç çoğu araştıracının (4,9,11,19) sonuçlarıyla benzerlik gösterirken; Başaran ve ark. nın (6), Sachs ve arkadaşlarının (20), Simeonova ve arkadaşlarının (25) sonuçlarından daha düşük bulunmuştur (Tablo 3).

Perisentrik inversiyonlar, kromozomun kırılma noktalarındaki genetik bölgelerin önemine göre yenidoğanda fenotipik etki gösterirler. Genel olarak dengesiz karyotipe neden olma riski, ters dönen segmentteki krossover olasılığına bağlıdır. Bu olasılık hem segmentin büyüklüğüne hem o bölgedeki krossover frekansına hem de genetik içeriğe göre çeşitlilik gösterir.

Perisentrik inversiyon taşıyan çiftlerde spontan abortus oranı %10 dolaylarında olmakla birlikte, krossover frekansının yüksek olduğu geniş inversiyon bölgelerini taşıyan çiftlerde bu oran %30'lara yükselmektedir. Annenin perisentrik inversiyon taşıyıcısı olması halinde, dengesiz karyotipli çocuk riski babanın taşıyıcı olması durumundaki riske göre daha yüksektir (15).

Çalışmamızda saptanan inversiyon taşıyıcısı olguların sıklığı %1.85 (8/434) olarak bulunmuştur (Tablo 3). Tabloda görüleceği gibi bu sonuç çoğu araştıracının (21, 22, 26, 27) sonuçlarıyla benzerlik gösterirken Campana ve arkadaşlarının (7), Bahçe'nin (17), Simeonova ve arkadaşlarının (25) sonuçlarından daha düşük, Husslein ve arkadaşlarının (9), Sachs ve arkadaşlarının (20) sonuçlarından daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 3'ün incelenmesinden görüleceği gibi, 32 çalışmada gözlenen kromozom düzensizlikleri sıklıklarının genel ortalamaları çalışma sonuçlarımızla uyum içerisindedir. Yine Tablonun incelenmesinden görüleceği gibi, spontan abortuslu çiftlerde yapılan çalışmalarda farklı kromozom düzensizliklerine ilişkin farklı sonuçlar bulunmuştur. Nedeni açık olmamakla birlikte çalışılan çiftlerdeki seçim kriterlerinin farklılığı, farklı popülasyonların incelenmesi, kromozom analizi öncesi yapılan obstetrik-jinekolojik değerlendirmenin derecesi ve tipi, obstetrik öykü değişkenliği ve farklı laboratuvar koşulları gibi faktörler kromozom analizi sonuçlarını etkileyen faktörler olarak düşünülmüştür.

Dengeli kromozom translokasyonlarının genel popülasyondaki sıklığı %0.3 olarak bildirilmektedir (29). Yapılan benzer çalışmalarda spontan abortuslu çiftlerde ortalama olarak %4.03 gibi bulunan dengeli translokasyon sıklığının (Tablo 3) genel popülasyondan çok daha büyük olması, dengeli translokasyonların abortusa neden olmada bir öneme sahip olabileceklerini, aynı şekilde toplam kromozom düzensizliği sıklığının genel popülasyondan yüksek olması (%7.63), kromozom düzensizliklerinin spontan abortus, ölü doğum ya da malformasyonlu bebek doğumunda önemli bir etyolojik faktör olduğunu düşündürmektedir. Sonuç olarak klinik verilerin sebebi açıklamada yetersiz kaldığı durumlarda spontan abortuslu çiftlerde kromozom analizinin önerilmesi gerektiği kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Attar NE, Işıkoğlu M. Jinekoloji pratik yaklaşım, Ankara: Atlas kitapçılık, 1995: 151-157.
2. Sing DN, Hara S, Foster HW, Grimes EM. Reproductive performance in women with sex chromosome mosaicism. *Obstet Gynecol*, 1980; 55: 608- 611.
3. Tsenghi C, Metaxotou C, Kalpini-Mavrou A, Strataki-Benetou M, Matsaniotis N. Parental chromosome translocations and fetal loss. *Obstet Gynecol*, 1981; 58 : 456-458.
4. Schwartz S, Palmer CG. Chromosomal findings in 164 couples with repeated spontaneous abortions with special consideration to prior reproductive history. *Hum Genet*, 1983; 63: 28-34.

5. Alicata P, Motta S, Sammartano F, et al. Reciprocal translocations in couples with spontaneous abortions. *Acta Eur Fertil*, 1982 ; 13: 73-78.
6. Başaran N , Hassa H. Multipl spontan abortuslu çiftlerde kromozom analizi. *Anadolu Tıp Dergisi* , 1987 ; 9: 285- 295.
7. Campana M , Serra A. Role of chromosome aberration in recurrent abortion : A study of 269 balanced translocations. *Am J Med Genet*, 1986 ; 24 : 341-356.
8. Davis JR, Weinstein L, Veomett IC, et al. Balanced translocation karyotypes in patients with repetitive abortion. *Am J Obstet Gynecol*, 1983; 144: 229-233.
9. Husslein P, Huber J. Chromosome abnormalities in 150 couples with multiple spontaneous abortion. *Fertil Steril*, 1982 ; 37: 379-383.
10. Low PS, Tay JS. Chromosomal abnormalities in couples with recurrent abortions. *J Singapore Pediatr Soc*, 1989 ; 31: 72-74.
11. Pantzar JT, Allanson JE. Cytogenetic findings in 318 couples with repeated spontaneous abortion: a review of experience in birtish columbia. *Am J Med Genet*, 1984 ; 17: 615-620.
12. Stoll C. Cytogenetic findings in 122 couples with recurrent abortions. *Hum Genet*, 1981; 57 : 101-103 .
13. 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.
14. Lüleci G, Başaran S. Sitogenetik uygulama yöntemleri. *Metaksan AŞ*, Ankara, 1990: 1-50.
15. Başaran N. Prenatal tanıda kromozom analizi endikasyonları. *GENTAM Bülteni*, 1995; 4-5: 111-155.
16. Mameli M, Cardia S, Milia A, et al. Cytogenetic study in 50 couples with recurrent abortions. *Gynecol Obstet Invest*, 1984; 17: 84-88.
17. Bahçe M. Tekrarlayan spontan düşüklerde fetal, maternal ve paternal sitogenetik incelemeler ve klinik korelasyonları. Ankara, GATA Askeri Tıp Fakültesi Doktora Tezi: 1995.
18. Makino T, Hara T, Oka C, et al. Survey of 1120 japanese women with a history of recurrent spontaneous abortions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992 ; 44: 123-130.
19. Alp MN, Aban M, İsi H, ve ark. Tekrarlayan spontan abortuslu 118 çiftte kromozom analizi. *Dicle Tıp Dergisi*, 1996 ; 23: 23-37.
20. Sachs ES, JahodaMG, Van Hemel JO, Hoogeboom AJ, Sandkuyl LA. Chromosome studies of 500 couples with two or more abortions. *Obstet Gynecol*, 1985; 65: 375-378.
21. Fortuny A, Carrio A, Soler A, et al. Detection of balanced chromosome rearrangements in 445 couples with repeated abortion and cytogenetic prenatal testing in carriers. *Fertil Steril*, 1988 ; 49: 774-779.
22. Cammarata M, Corsello G, Marino M, et al. Genetic factors of recurrent abortions. *Acta Eur Fertil*, 1989 ; 20: 367-370.
23. Ohno M, Maeda T, Funato T, et al. Cytogenetic studies in couples with repeated spontaneous abortions. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi*, 1989 ; 41: 1387-1393.
24. Smith A, Gaha TJ. Data on families of chromosome translocation carriers ascertained because of habitual spontaneous abortion. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 1990; 30: 57-62.
25. Simeonova M, Kovacheva K, Angelova L, Angelova S. The role of chromosome anomalies in the origin of reproductive failures. *Akush Ginecol*, 1995; 34: 19-21.
26. Fryns JP, van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangements in couples with recurrent fetal wastage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1998; 81: 171-176.
27. Azim M, Khan AH, Khilji ZL, Pal JA, Khurshid M. Chromosomal abnormalities as a cause of recurrent abortions: a hospital experience. *J Pak Med Assoc*. 2003;53: 117-119.
28. Yu MY, Chen YL, Qiu J. Cytogenetic analysis on patients with a history of spontaneous abortion. *Zhejiang D Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2002; 31: 375-378.
29. Jacobs PA, Frankiewicz A, Law P. Incidence in mutation rates of structural rearrangements of the autosomes in man. *Hum Genet*, 1972; 35: 301-319.

#### **Yazışma Adresi**

M. Nail ALP  
Dicle Üniv. Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji-Genetik A.D.  
E-mail: mnalp@dicle.edu.tr

