

OLGU SUNULARI

Erken Çocuk Ölümü ve Abortus Yakınması Olan Bir Ailede Dengeli 46,XX, t (15; 16) (q15;q24) Mat Düzensizliği

Prof. Dr. Bekir Sıtkı ŞAYLI*
Prof. Dr. Şakir TANINDI**
Dr. Davut GÜL***

Dengeli translokasyon taşıyıcıları genellikle klinik herhangi belirti veya bulgu vermeyip bu kişiler tekrarlayan düşük ve/veya ölü doğumlar ya da malformasyonlu çocuklar nedeniyle kromozom araştırılması yapıldığında ortaya konurlar. Bunlar arasında Robertson tipi dengeli ("balanced") translokasyonlar önemli bir yer tutarken D-grup akrosentriklerle öteki grup kromozomlar ve bu arada No.15 ile 16 arasında oluşan translokasyonlar bildirilmiştir (1-6). Örneklerin hemen hepsinde değişik bir öykü vardır (6).

Bu makalede indüklemeye gerçekleştirilen bir gebelikten sonra doğan çocukları ölen, ikinci gebeliği ilk trimester düşüğüyle sonlanan bir aile sunulmaktadır. Translokasyon düzensizliği kadın tarafından taşınmaktadır. Koryon biyopsi programının uygulandığı ailenin son gebeliğinden aynı anomaliyi taşıyan bir çocuk doğmuştur. No.15 ile 16 arasındaki translokasyon şimdiye kadar yayınlanmış olanlardan farklı bantları tutmaktadır.

Vaka Takdimi

Ö ailesi kliniğimize indüklemeye gerçekleştirilen ilk gebelikten doğan çocukların erken ölümü ve daha sonraki gebeliğin düşükle sonlanması yakınmasıyla başvurmuştur. Sivas doğumlu kadın 28 yaşında ev hanımıdır. Herhangi yakınması olmadığı gibi fizik muayene bulguları normal değerlendirilmiştir. Kan grubu 0, Rh (+). Eşi 27 yaşında, Sivas doğumlu ve bir kamu görevlisi olarak çalışmaktadır. İlk gençlik yıllarında geçirilen akciğer tüberkülozu dışında yakınması yoktur, klinik bulgular normaldir. Kan grubu A, Rh (+).

5 yıllık evli ailede ilk gebelik evlendiklerinden 3 35 yıl sonra ovulasyonu indüklemek üzere Dyneric ve Parlodel tedavilerinden sonra gerçekleşmiş. Gebelik komplikasyonsuz geçmiştir. Doğum vaktinde, hastanede, vaginal yolla olmuş. Kordon dolanması olduğu söylenen bebek mor doğmuş, hemen ağlamamış ve morluğu 1-2

dak. sürmüştür. Boyu 51 cm, ağırlığı 3100 gr, baş çevresi 36 cm. ölçülmüştür.

Üç ay süreyle anne sütü alan kız bebek henüz 15 günlükken ek gıdalara geçilerek beslenmiş. Bir aylıkken başını tutabiliyor, 4 aylıkken destekli oturabiliyor-muş ve bu aya gelinceye kadar dikkati çekecek patolojik herhangi gözlemlenmemiş. Ancak o sıralarda yatakta dönemediği, bir yere uzanamadığı anlaşılmış, Ca ve D vitamini eksikliği saptanıp 3 ay tedavi uygulanmış. Daha önce kaybolan basması ilaçlardan sonra geri gelmiş, fakat diğer şikayetleri devam etmiş. Yedi aylık olduğunda ancak destekli oturabiliyor-muş. Araştırmalar sonucu EEG ile "sağ hemisferde belirgin olmak üzere zemin ritminde düzensizlik, çok hafif epileptik karakterde bozukluk" saptanmış, bilgisayarlı beyin tomografisinde "hafif kortikal atrofi" belirlenmiş ve serebral palsi ön tanısı konarak ileri tetkik yapılması önerilmiştir.

Yedi aylıkken üriner enfeksiyon nedeniyle bir kez daha yatırılan hastaya antibiyotik tedavisi uygulanmış. O zamanki fizik muayene bulguları Tablodan izlenebilir (Tablo 1).

Tablo 1. Hastanın 7 aylıkken fizik muayene bulguları

Boy	:	66 cm	(25-50 persentil)
Ağırlık	:	6 kg	(3-10 persentil)
Baş çevresi	:	40.5 cm	(90 persentil)
Hafif bilateral ptosis			
Kısıp sesle ağlama			
Otit			
Üriner enfeksiyon			
Başını tutamamakta			
Destekli oturabilmekte			
Kas tonüsü normal			
Hareket kısıtlılığı yok			
Denver gelişim testi anormal			

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD

** GATA Askeri Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD

*** GATA Askeri Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik BD, ANKARA

Bir ay kadar sonra nefes tıkanıklığı, morarma ve yüksek ateşle hastaneye götürülen bebek akciğer enfeksiyonu, serebral palsi ve konjunktivit ön tanılarıyla yatırılmış, fakat üçlü antibiyotik tedavisine rağmen ateşi düşmemiş; konvülsiyonları nedeniyle Luminal verilmiş, solunum sıkıntısı düzelmemiş, elektrolit dengesi bozulmuş. Üç kez kardiyopulmoner arrest gelişmiş, 9 aylık ken üçüncü arrestte ölmüş.

Laboratuvar Bulguları (dosyasından)

EMG normal, CPK 148 Ü/L, Hb 11.9 gr/dl, Htc %35, lökosit 9700, sedimeritasyon 14 mm/saat, periferik yayma lenfositoz (%30 parçalı, %70 lenfosit, küme halinde trombosit; daha sonra %9 parçalı, %92 lenfosit) olarak bulunmuştur. İdrarda her sahada 2-3 lökosit, bazı sahalarda granül ve hiyalen silendirler gözlenmiştir. Post mortem patolojik incelemede makroskopik olarak beyinde subaraknoid kanama, Wirchow Robin aralıklarında genişleme, akciğer septumlarında kalınlaşma ve hepatosit kordonları arasında yer yer birkaç hücrelik nekroz alanları saptanmış, spesifik gözlemede bulunulamamıştır.

İlk çocuğun ölümünden 3 ay sonra yeni gebelik spontan olarak gerçekleşmiş. Gebeliğin 6. haftasındaki kanama yüzünden anne 10 gün süreyle hastanede yatmış, kanaması kesilmiş ve yapılan ultrasonografi sonucu fetal gelişim normal değerlendirilmiş. Gebeliğin 10. haftasında tekrar kanama olmuş. Ultrasonografik incelemede (CRL: 27 mm, uterus içerisindeki gestasyonel kese izlenmekte, serviks açıklığı normal) embriyonun 6 haftalık matürasyonda kaldığı saptanmış, fetal kardiyak aktivite gözlenmemiştir. Bir halta içerisinde kanaması artarak gebelik spontan düşükle sonlanmıştır.

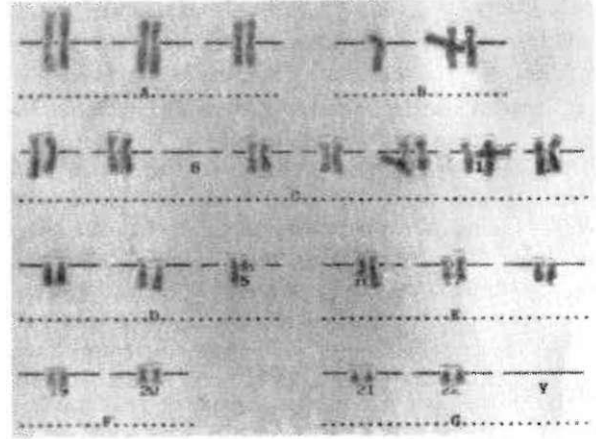
Sitogenetik Araştırmalar

Baba (Z.Ö.) periferik kandan hazırlanan metafaz plaklarında modal kromozom sayısının 46, cinsiyet kurulumunun XY olduğu gözlenmiş, G bandlaması, normal değerlendirilmiştir.

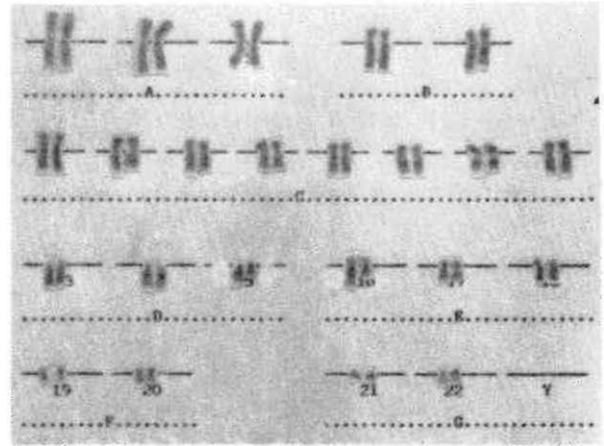
Annede (N.) 46, XX kuruluşu ve 15 ve 16. çiftleri tutan translokasyon düzensizliği bulunmuş; [46,XX,t (15;16) (q15;q24)] düzensizliğinin sabit olduğu anlaşılmıştır (Şekil 1, üstte).

Öteki laboratuvar muayeneleri normal değerlendirilmiş, aile araştırması yapılmadığından translokasyonun kaynağı ortaya konamamıştır. Ailenin ilk çocukları ve sonraki fetal materyel sitogenetik bakımdan incelenmemiş olmakla birlikte kadındaki bulgu etiyolojik anlamlı sayılmış, sonraki gebeliklerin yüksek riziko taşıdıkları kararlaştırılmıştır. Yeni gebelikte antenatal tanı yöntemleri uygulanması zorunlu görülmüştür.

Doğum öncesi tanı programına alınan vak'aya 6. gebelik haftasında koryon biyopsi yöntemi uygulanmıştır. Fötusta aynı düzensizliğin 46,XX,t (15;16) (q15;q24) saptanması karşısında kontaminasyon olasılığı dikkate alınarak koryon örnekleme 2 hafta sonra



Şekil 1. Propozitanın (N.Ö.) karyotipi [46,XX,t (15;16) (q15;q24)]



Şekil 2. Fötal karyoip (D.Ö.)

tekrarlanmış ve aynı sonuca gelinmiştir. Translokasyon dengeli sayıldığından gebeliğin devamına izin verilmiştir. Kontrollü olarak sürdürülen gebelik komplikasyonsuz seyretmiş ve miadında, hastanede, servikal vaginal yol-la sağlıklı bir kız çocuğu doğurtulmuştur (Ağustos 1991).

Dengeli de olsa N.Ö. ve yeni doğan kızı D.'deki kromozomal düzensizlik nedeniyle Ö. ailesi tarafımızdan izlenmektedir.

TARTIŞMA

Propozitada (N.Ö.) 15q ile 16q arasında dengeli translokasyon bulunmaktadır. Bu gibi örneklerde beklenildiği üzere kişi fenotip olarak normaldir. Üçüncü gebeliğinden olan kız çocuğunda da kendisindeki gibi kromozom kuruluşuna karşın yenidoğan döneminde herhangi fizik düzensizlik saptanamamıştır. İlk gebeliğinden doğma fakat 9 aylıkken ölen kız çocukla 10 haftalıkken kaybedilen fetusta sitogenetik çalışma yapılmadığından onların kromozom yapısı hakkında bilgimiz bulunmamaktadır. Ancak aynı fenotipi göstermedikleri için

birbirinden farklı dengesiz kromozom yapısına sahip oldukları ileri sürülebilir. Parsiyel 16q trizomi veya parsiyel 15q monozomisi olası düzensizliklerden ikisidir.

Spontan abortuslarda komple 16 trizomiler en sık rastlanan trizomi örneklerinden olup tüm spontan abortusların %5 kadarıdır; buna karşılık parsiyel 16q trizomisi seyrek (1,2). Robert ve Duckett (1978) tam ve parsiyel trizomileri gözden geçirip karşılaştırma yapmışlardır (5,6). Onlara göre 16q trizomiler daha çok No.16 ile öteki kromozomlar arasındaki dengeli translokasyonlardan oluşmaktadır (1-3). No.15 ile 16 arasında da benzer düzensizlikler bildirilmiştir. Schimcked ve ark. (1975), Yunis ve ark. (1977) ile Ridler ve ark. (1974) tarafından 15q;16q dengeli translokasyonlu örnekler yayınlanmıştır (3-5). Yine de 16q trizomisinin fenotipini belirleyecek yeterli bilgimiz bulunmamaktadır. O nedenle birinci gebelikten olan çocuğun Tablo 1'de ve-

rilen özelliklerin 16q yoksa 15q trizomiye mi ait olduğu söylenememektedir.

Daha önce rapor edilen 15 ile 16. kromozomlar arasındaki dengeli translokasyonlar ilkinin kısa, ikincisinin uzun kolunu (15p ve 16q) etkilemektedir. Öte yandan 15q ve 16q'yu tutan translokasyon Nyhan (1989) tarafından bildirilmiştir (4). Nyhan'ın vak'asında 46,XX,t (15q-;16q+) (q26;q22) mat kuruluşlu dengeli bir translokasyon söz konusudur. 16q duplikasyon ve 15q delesyonlu kız çocuğunda distal artrogripozis, konjenital kalça çıkığı, öne çıkık alın, epikantal kıvrım, ince dudak ve tam belirgin olmayan filtrum bulunmakta. Bizim sunduğumuz vak'ada ise farklı bantları içeren translokasyon vardır; [46,XX,t (15;16) (q15;q24)J.

Son doğan çocuğun daha yakından ve uzun süre izlenmesiyle konuya ışık tutacağını umarız.

KAYNAKLAR

1. Buckton KE, Barr DGD. Partial trisomy for a long arm of chromosome 16. J Med Genet 1981; 18:483.
2. Davison EV, Beesley JR. Partial trisomy 16 as a result of familial 16;20 translocation. J Med Genet 1984; 21:384-6.
3. Nevin NC, Coffey WW, NevinJ, Reid MMcC. Partial trisomy 16q in two boys resulting from a maternal translocation t (15;16) (p12;q11). Clin Genet 1983; 24:375-9.
4. Nyhan WL, Mascarello J, Barshop B, Doroksi D, Hirschhoorn K. Duplication of 16q and deletion of 15q. Am J Hum Genet 1989; 34:183-6.
5. Ridler MAC, McKeown JA. Trisomy 16q arising from a maternal 15p;16q translocation. J Med Genet 1974; 16:317-20.
6. Roberts SH, Duckett DP. Trisomy 16p in a liveborn infant and a review of partial and full trisomy 16. J Med Genet 1978; 15:375-81.