

İnversiyon 9 Açısından 41 Olgunun Değerlendirilmesi

Evaluation of 41 Cases in Term of Inversion 9: Case Reports

Dr. Hüseyin YÜCE,^a
Dr. Ülkü ÖZBEY,^b
Dr. Ebru ETEM,^a
Dr. Deniz EROL,^a
Dr. Şükriye Derya DEVECİ,^a
Dr. Gülay GÜLEÇ CEYLAN,^a
Dr. Murat KARA,^a
Dr. Halit ELYAS^a

^aTıbbi Genetik,
^bMoleküler Biyoloji ve Genetik,
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Elazığ

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2006
Kabul Tarihi/Accepted: 30.07.2006

Bu retrospektif çalışma, VII. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Ülkü ÖZBEY
Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Moleküler Biyoloji ve Genetik, Elazığ,
TÜRKİYE/TURKEY
uozbey76@hotmail.com

ÖZET İnsanda kromozom 9'un qh bölgesini içeren perisentrik inversiyonu normal olarak değerlendirilmektedir. Perisentrik inv(9) kırılma ve yeniden birleşmeyle ortaya çıkmakta ve herhangi bir fenotipik belirti olmaksızın mendelian olarak kalıtılmaktadır. İnsidansı genel popülasyonda yaklaşık %1-1.65'tir. Anormal bir fenotiple beraberlik göstermeyen küçük bir kromozomal düzenlenme olarak sınıflandırılmasına rağmen literatürde subfertilite, tekrarlayan düşükler ve anormal klinik bulgularla beraberlik gösterdiğine dair pek çok çalışma mevcuttur. Çalışmamızda Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji ve Genetik Bölümünde 6 yıllık sürede geriye dönük olarak 2876 bireyin periferik kan karyotipinde inv(9)'lu 41 (%1.42) olgunun klinik anlamı ve insidansı ortaya konmaya çalışıldı. Inv(9)'un önemi ve genetik danışmanlık süreci literatür ışığında tartışıldı.

Anahtar Kelimeler: Sitogenetik; inversiyon, kromozom

ABSTRACT Human chromosome 9 with a pericentric inversion involving the qh region is considered normal. It has probably evolved through breakage and reunion and is retained through mendelian inheritance without any apparent phenotypic consequences. The incidence is reported to be about 1% to 1.65% in the general population. Despite being categorized as a minor chromosomal rearrangement, which does not correlate with abnormal phenotypes, many reports in the literature raised conflicting views regarding the association with subfertility and recurrent abortions, abnormal clinical conditions, as well as chromosomal abnormalities due to the possession of this inversion. We studied the incidence and clinical significance of 41 (1.42%) cases with inv(9) retrospectively from 2876 peripheral blood karyotypes collected over a 6-year period in the Department of Medical Biology and Genetic, Medical Faculty, Fırat University. The significance of the inv(9) and the genetic counseling process was discussed in view of the literature.

Key Words: Cytogenetics; inversion, chromosome

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28:765-768

Farklı perisentrik inversiyon tiplerinin, kromozomların uzun kolunun heterokromatin bölgesindeki değişken kırılma noktaları ile oluşabilirdiği belirtilmektedir.¹ İnversiyonlar, infertilite, tekrarlayıcı düşükler ve kromozomal olarak dengesiz olan yavrularla ilişkili olabilen yapısal kromozom anomalilerdir.² İnversiyonların oluşum mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. Basit bir inversiyonda, tek bir kromozomda çift yerde kırık ve füzyon olayı meydana gelmektedir. Ara parça 180°'lik bir ters dönme ile tekrar yerine yerleşmektedir. İnversiyon sentromeri de içeriyorsa perisentrik, içermiyorsa parasentrik inversiyon olarak adlandırılır.³ Perisentrik inversiyonlar, 20 nolu kromozom hariç tüm kromozomlarda görü-

lebilirler. Kromozom 9'un perisentrik inversiyonları insanlarda en sık rastlanan perisentrik inversiyonlardandır. Özellikle inv(9)(p11;q13) heteromorfizmi popülasyonun %1-3'ünde bulunmaktadır.² Farklı popülasyonlarda inv(9) insidansının ülkeden ülkeye değiştiği bulunmuştur. Inv 9'un normal bir varyant mı yoksa anormal bir karyotip mi olduğu henüz belli değildir.⁴ Çoğunlukla sitogenetikçiler tarafından normal varyantlar olarak kabul edilmelerine rağmen, literatürde subfertilite veya spontan düşüklükle ilişkisi olabileceği konusunda yayınlar bulunmaktadır.²

Bu çalışmamızda, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na 2000-2006 yılları arasında çeşitli endikasyonlar nedeniyle periferik kandan kromozom analizi için başvuran 2876 olgunun 41 (%1.42)'inde tespit edilen inv(9)'un literatür ışığı altında değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmamızda, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı'na 2000-2006 yılları arasında çeşitli endikasyonlar nedeniyle periferik kandan kromozom analizi için başvuran 2876 olgu çalışıldı. Çalışmaya katılan hastalardan "bilgilendirilmiş olur" alınmıştır. Hastaların karyotipinin ortaya konması için fitohemaglutinin (PHA) indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları tripsin giemsa bantlama yöntemi (GTG) kullanılarak boyandı. Her bir olgunun 20 metafazı incelendi. Kromozomal anomaliler, "International System For Human Cytogenetic Nomenclature (ISCN)" 1995'e göre rapor edildi.

BULGULAR

2876 olgunun 41 (%1.42)'inde inv(9) tespit edilmiştir. Inv(9) tespit edilen 41 olgunun 18'i erkek ve 23'ü dişi bireylerdi. 256 konjenital anomalili bireyin 15 (%36.6)'inde, 305 spontan abortusa veya ölü doğum hikayesine sahip çiftin 11 (%26.8)'inde, 132 erkek infertilitesi olgusunun 6 (%14.6)'sında, 85 primer ve sekonder amenore olgusunun 5 (%12.2)'inde ve 78 büyüme gelişme geriliği ve

mental retardasyona sahip bireyin 4 (%9.7)'ünde inv 9 tespit edilmiştir. Hastaların karyotipinin ortaya konması için PHA indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Toplam 20 metafaz plağının analizi yapıldı. Olgularda inv(9) sıklığının ortaya konması için χ^2 kare analizleri kullanıldı. Hastalarda inv(9) sıklık oranı %1.42 olarak tespit edildi. Yukarıda belirtilen endikasyonlarla kliniğimize başvuran her 211 hastadan 3'ünde inv(9) tespit edilmiştir. Inv(9) tespit edilen olgulardaki endikasyonlar ve oranları Tablo 1'de verilmiştir.

TARTIŞMA

Kromozom 9'un perisentrik inversiyonu farklı popülasyonlarda küçük farklılıklar göstermesine rağmen normal popülasyonun yaklaşık %0.8-2'sinde görülmektedir.⁵ Ülke genelinde farklı bölgelerde yapılan çalışmalar Türk popülasyonunda bu oranın %1.5-1.7 arasında değiştiğini göstermektedir.^{6,7} Çalışmamızdaki inv(9) sıklığı %1.42 olarak bulunmuştur. Çalışma bulguları inv(9)'un diğer popülasyonlarla beraber Türk popülasyonunda da benzer oranlarda görüldüğünü desteklemektedir.

Gardner ve Sutherland, inv(9)'un normal bir varyant olduğunu savunmaktadır, bunu da sentromeri içeren bir kromozom parçasının ters dönmesinin dengeli bir yeniden düzenlenme olduğunu, mikroskopik seviyede kromozom materyalinde herhangi bir kazanç veya kayıp olmadığı şeklinde açıklamaktadırlar.⁴ İnversiyona uğrayan bölge sadece sentromeri ve sentromerik heterokromatini içermektedir. Bazı yazarlar inversiyon taşıyıcısı hastaların dengesiz bir yavruya %1-10 gibi artmış bir oranda sahip olabileceğini öngörmektedirler.

TABLO 1: Inv(9) tespit edilen olguların endikasyonları.

Endikasyon	Olgu sayısı	P değeri
Konjenital anomali	15(%36.6)	P=0.014
Ölü doğum ve tekrarlayan düşük hikayesi	11(%26.8)	P=0.17
Erkek infertilitesi	6(%14.26)	P=0.09
Primer ve sekonder amenore	5(%12.2)	P=0.046
Büyüme gelişme geriliği ve mental retardasyona	4(%9.7)	P=0.087
	T*=41	

T: Toplam olgu sayısı.

Ayrıca artmış heterokromatin bölgesi içeren inv(9) taşıyıcılarının çocuklarında trizomi 21 riskinin arttığı gözlemlenmiştir. Trizomi 21 en sık görülen kalıtsal mental retardasyon sebebidir ve her 700 yenidoğanda bir görülür.⁶ Bu bulgular, heterokromatinin crossing-overde yeri olmadığı hipotezi ile çelişmektedir.⁷

Çoğunlukla normal bir varyant olarak gösterilmesine rağmen, inv(9)'un ölü doğumlar, tekrarlayan düşükler, zeka geriliği, konjenital anomaliler, şizofreni, bipolar bozukluk, myotonik distrofi, primer ve sekonder amenore ile de ilişkili olduğu gösterilmiştir.^{5,8} Bazı çalışmalar inv(9)(p11;q13) ile tekrarlayan düşükler arasında direkt bir ilişki olduğunu savunurken diğer bazı çalışmalarda ise bu ikisi arasında bir ilişki bulunmadığı savunmaktadır.⁹ Paternal ya da maternal inv(9) taşıyıcılığı, mayozda eşit olmayan crossing overe neden olduğundan bazen dengesiz gametler ortaya çıkarabilmektedir. Shapira ve ark. mozaik bir inv(9)'lu babanın çocuğunda trizomik 9q34.1→qter ve monozomik pter→9p24 karyotipini tespit etmişlerdir.¹⁰ Çalışmamızda 11 olguda (%26.8) tekrarlayan düşük ve ölü doğum mevcuttur. Bu tür olgularda tekrarlayan düşük ve ölü doğumlar ile inv(9) arasındaki ilişkisinin aydınlatılması için gebelik tahliye materyalinden karyotipleme ve moleküler genetik analizlerin yapılmasının faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Çeşitli klinik problemleri olan ebeveynlerin fetüslerinde kromozom 9 perisentrik inversiyon sıklığı, ileri anne yaşı nedeniyle karyotipi yapılan fetüslarda elde edilenden anlamlı derecede yüksektir. İnv(9) tanısı konan fetüslerin ebeveynlerinin kromozomal analizlerinde ebeveynlerden herhangi biri taşıyıcı olabilir. Ayrıca inv(9) taşıyan fetüslerde, dişi sıklığı erkeklere göre daha fazladır. İnfertil çiftlerin analizlerinde ise, erkeklerde bu inversiyon sıklığı kadınlara göre daha yüksektir. İnv(9) taşıyıcılı infertil çiftler, bir translokasyon taşıyıcısı bulunan veya nedeni bilinmeyen infertil çiftlere göre daha fazla intrauterin ölümle karşı karşıya kalırlar. Tüm bu sonuçlar inv(9)'un sıklıkla, taşıyıcının yavrusunda çeşitli klinik problemlere ve cinsiyete bağlı bilinmeyen mekanizmalarla infertiliteye yol açabileceğini göstermektedir.¹¹ On bir olgumuzda ölü doğum ve/veya tekrarlayan dü-

şük hikayesi mevcuttur. Polimorfizm sıklığı, infertil çiftlere göre tekrarlayan düşükleri olan çiftlerde daha sık görülmektedir.¹² Bizim olgularımızda da ölü doğum ve düşük hikayesi olan çiftlerde (%26.8) infertil çiftlere (%14.6) göre daha yüksek oranda inv(9) tespit edilmiştir.

Kromozomal anomalilerin infertiliteyi nasıl indüklediği açık değildir. Ancak anormal semen parametrelerine sahip infertil erkeklerde kromozomal anomalilerin önemli bir rolü bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar sperm sayısı ile kromozomal anomali arasında ters bir ilişki olduğunu göstermektedir. Anormal olarak dağılan kromatinin mayotik bölünmeyle ilişkili olduğu ve bu yüzden sperm üretimini azalttığı düşünülmektedir. Anormal kromozom taşıyan spermatozoa, anormal embriyonik gelişim ve bunun sonucunda erken gebelik kaybına neden olabilmektedir.¹³ Olgularımızın 6'sında erkek infertilitesi söz konusudur. Bunların 1'inde atrofik testis, 2'sinde azospermi ve 3'ünde oligospermi mevcuttur. İnfertil erkeklerde polimorfik kromozomal varyantlar birkaç yayında bildirilmiştir. Kromozomal inversiyonlar spermatogenez üzerindeki direkt etkilerini genel olarak göstermezler.¹² İnv(9)(p11;q13) karyotipli bir hastanın sperm hücrelerinde yapılan incelemelerde de spermatogenezde herhangi bir defektin olmadığı gösterilmiştir. Bir başka taşıyıcı hastada ise artmış sayıda dizomik (kromozom 9) sperm hücresine rastlanmıştır.¹⁴ Polimorfik kromozomal varyant insidansının infertil erkeklerde %3.46-35.7 gibi geniş bir aralıkta olduğu bilinmektedir. En sık oluşan heterokromatik varyant ise perisentrik inversiyon, inv(9)(p11;q13)'dur. Genel popülasyondaki sıklığı %1-1.65 iken infertil erkeklerdeki sıklığı %1.17-5'tir.⁹ Çalışmamızda 146 infertil erkek hastadan 6'sında inv(9) oranı %4.1 olarak tespit edilmiştir. Bu oran genel popülasyon oranıyla karşılaştırıldığında oldukça yüksektir. İnv(9)'un erkek infertilitesine nasıl katkı sağladığı hala tam olarak bilinmemektedir.

Primer ve sekonder amenoreli olgularda inv(9) tespit edilmesine rağmen bu anomalinin primer ve sekonder amenoreye katkısı henüz tam olarak bilinmemektedir.^{12,15} Mokhtar, kısa boy, mental retardasyon, kardiyak anomaliler, dismorfik özellikler ve Down sendromu gibi multiple konje-

nital anomalili 137 çocukta yaptığı çalışmada olguların 2 (%1.5)'sinde inv(9) tespit etmiştir. Bu 2 olgunun birinde mental retardasyon diğerinde ise konjenital anomali bulunmaktadır.¹⁶ Bizim çalışmamızda ise 15 olguda konjenital anomali ve 4 olguda motor mental retardasyon ve büyüme gelişme geriliği tespit edilmiştir.

Son zamanlarda fluoresan in situ hibridizasyon (FISH) teknikleri kullanılarak inv(9) incelenmiş, farklı kırık bölge lokalizasyonlarına sahip olan birkaç farklı inv(9) formu olduğu görülmüştür. Inv(9) fenotiplerinin, kırılma noktalarının yerine bağlı olarak değişebileceği gösterilmiştir.² Çalışmamızda sitogenetik olarak kırılma noktalarına göre 2 farklı

karyotip tespit edilmiştir. Olguların büyük çoğunluğunda (30 olgu) kırık noktaları (p11q13) şeklinde iken daha 11 olguda (p24q13) şeklindedir.

Kromozom 9'un yeniden yapısal düzenlenmelere çok fazla yatkınlık gösterdiği bilinmektedir. Inv(9)(p11q13) çoğunlukla normal bir polimorfizm olarak kabul edilmesine rağmen klinik sonuçları halen belirsizdir.^{12,17} Bu nedenle perisentrik inversiyon taşıyıcısı ebeveynlere çocuk sahibi olmak istediklerinde dengesiz gamet oluşum ihtimalinden dolayı öncelikle genetik danışmanlık verilerek gebelik durumunda düzenli bir ultrason takibi ve prenatal tanı önerilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Luke S, Verma RS, Conte RA, Mathews T. Molecular characterization of the secondary constriction region (qh) of human chromosome 9 with pericentric inversion. *J Cell Sci* 1992;103(Pt 4):919-23.
2. Balkan M, Alp MN, Budak T. Kromozom 9 perisentrik inversiyon taşıyıcıları. *Sendrom* 2003;15:112-6.
3. Schmidt S, Claussen U, Liehr T, Weise A. Evolution versus constitution: differences in chromosomal inversion. *Hum Genet* 2005; 117:213-9.
4. Kim JW, Lee JY, Hwang JW, Hong KE. Behavioral and developmental characteristics of children with inversion of chromosome 9 in Korea: a preliminary study. *Child Psychiatry Hum Dev* 2005;35:347-57.
5. Parmar RC, Sira P. Prenatal diagnosis of partial trisomy 21 associated with maternal balanced translocation 46xx der 21 t(21q;22q) with pericentric inversion of chromosome 9. *J Postgrad Med* 2003;49:154-6.
6. Dursun A, Güran Ş. [First and second trimester Down's syndrome prenatal screening: a comparison]. *Turkiye Klinikleri J Med Sci* 2003;23:180-4.
7. Srebniak M, Wawrzekiewicz A, Wiczowski A, Kaźmierczak W, Olejek A. Subfertile couple with inv(2),inv(9) and 16qh+. *J Appl Genet* 2004;45:477-9.
8. Keung YK, Knovich MA, Powell BL, Buss DH, Pettenati M. Constitutional pericentric inversion of chromosome 9 and acute leukemia. *Cancer Genet Cytogenet* 2003;145:82-5.
9. Capková P, Adamová K, Santavá A, Braunerová B, Kolárová J, Polák P, et al. [Importance of genetic testing in couples with reproductive disorders]. *Ceska Gynekol* 2004; 69:66-71.
10. Shapira SK, Orr-Urtreger A, Gagos S, Shaffer LG. Constitutional mosaicism for a chromosome 9 inversion resulting in recombinant aneuploidy in an offspring. *Am J Med Genet* 1997;69:360-4.
11. Uehara S, Akai Y, Takeyama Y, Takabayashi T, Okamura K, Yajima A. Pericentric inversion of chromosome 9 in prenatal diagnosis and infertility. *Tohoku J Exp Med* 1992;166:417-27.
12. Düzcan F, Atmaca M, Cetin GO, Bagci H. Cytogenetic studies in patients with reproductive failure. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82: 53-6.
13. Nagvenkar P, Desai K, Hinduja I, Zaveri K. Chromosomal studies in infertile men with oligozoospermia & non-obstructive azoospermia. *Indian J Med Res* 2005;122:34-42.
14. Baccetti B, Collodel G, Crisà D, Moretti E, Piomboni P. *Notulae seminologicae*. 8. Ultrastructural sperm defects in two men, carriers of autosomal inversion. *Andrologia* 1997;29: 277-82.
15. Ganguly BB, Sahni S. X chromosomal abnormalities in Indian adolescent girls. *Teratog Carcinog Mutagen* 2003;Suppl 1:245-53.
16. Mokhtar MM. Chromosomal aberrations in children with suspected genetic disorders. *East Mediterr Health J* 1997;3:114-22.
17. Hong KE, Kim JH, Moon SY, Oh SK. Chromosomal abnormalities in child psychiatric patients. *J Korean Med Sci* 1999;14:377-85.