

# Laboratuvarımızda saptanan dengeli ve dengesiz Robertsonian translokasyonların dağılımı

Sennur Demirel, Ayşegül Zamani, Gül Durakbaşı, Aynur Acar

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Bilim Dalı, Konya

**Amaç:** Bu çalışma laboratuvarımızda saptayabildiğimiz Robertsonian translokasyon kromozomlarının dağılımını ve üreme kayıpları ile anomali çocuk doğumlarına olan etkisini belirleyebilmek amacıyla yapıldı. **Yöntem:** Periferik kan lenfosit kültürleri hazırlanarak yapılan preparatlar Seabright'in modifiye GTG-bantlama, gerektiğinde NOR ve C-bantlama yöntemleri uygulanarak değerlendirildi. **Bulgular:** 13, 14, 15, 21 ve 22 numaralı kromozomların işe karıştığı 22 olguda Robertsonian translokasyon saptandı. Bunların on birinde 14q;21q, birinde 15q;21q, üçünde 21q;21q Robertsonian translokasyonlarından kaynaklanan trizomi 21, bir olguda maternal 13q;14q Robertsonian translokasyonunun dengesiz ürünü olan trizomi 13 mevcuttu. Tekrarlayan düşükleri olması nedeniyle incelemeye alınan 6 olgunun da dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcısı olduğu belirlendi. **Sonuç:** Kromozomal yeniden düzenlenmelerin en yaygını olan Robertsonian translokasyonların saptanması, taşıyıcılarda tekrarlayan düşüklerin açıklanması ve anomali çocuk doğumlarının kontrolü açısından çok önemlidir.

Anahtar kelimeler: Robertsonian translokasyon, trizomi 21, trizomi 13

## Distribution of balanced and unbalanced Robertsonian translocations detected in our laboratory

**Objective:** Aims of this study were to determine the distribution of Robertsonian translocations in our laboratory and to show how they affect reproductive wastage and congenital birth defects. **Methods:** Cytogenetic investigations were performed on metaphase spreads obtained from peripheral blood lymphocyte cultures by using Seabright's modified GTG-banding method. NOR and C-banding were also used to clarify GTG-banding results. **Results:** Robertsonian translocations including chromosomes 13, 14, 15, 21 and 22 were found in 22 cases. Trisomy 21 which was product of these Robertsonian translocations were detected in eleven cases with 14q;21q, three with 21q;21q and one with 15q;21q and, an unbalanced offspring of a 13q;14q female carrier, was detected in one case. Balanced Robertsonian translocations were found in six couples who were investigated because of reproductive wastage. **Conclusion:** Detection of Robertsonian translocations which were the most frequent chromosomal rearrangements are important in explanation of recurrent abortions in carriers and prevention of births with congenital defects.

Key words: Robertsonian translocation, trisomy 21, trisomy 13

Genel Tıp Derg 2001;11(3):105-107.

İnsan kromozomlarının en yaygın yeniden düzenlenmelerini fetal kayıplar, mental retardasyon ve doğumsal anomalilerin ortaya çıkmasında önemli bir payı olan Robertsonian translokasyonlar oluşturmaktadır (1). D/D, D/G ve G/G grupları

arasındaki translokasyonlarda ilk sırayı 13q;14q ve 14q;21q'nun sentrik kaynaşması sonucu oluşan Robertsonian translokasyonların aldığı ve bu yeni oluşumlarda kırık noktalarının 13, 14 ve 21 numaralı kromozomların kısa kollarının proksimalindeki spesifik bir bölgeye lokalize olduğu bildirilmektedir (1,2).

Akrosentrik kromozomların 5 çiftinin de kısa kolları

Yazışma adresi: Doç.Dr.Sennur Demirel, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Bilim Dalı, 42080-Konya

Genel Tıp Derg 2001;11(3)

Robertsonian translokasyonların dağılımı-Demirel ve ark

ve sentromerleri arka arkaya düzenli tekrarlanan DNA dizilerinden oluşmaktadır (3). Bu nedenle kısa kollarını kaybederek, uzun kolların sentrik kaynaşmasıyla oluşan Robertsonian translokasyon kromozomları, aslında moleküler seviyede dengesiz; ancak kaybettikleri kısa kollarında tekrarlanan ribozomal RNA genlerinin bulunması nedeniyle fenotipik olarak dengelidirler (3). Bu tip translokasyon kromozomlarını taşıyan bireyler de klinik olarak normaldir; fakat dengelenmemiş karyotipli gamet oluşturma riskleri artmıştır. Ayrıca familial Robertsonian translokasyonlarda, birinci derece akrabaların aynı translokasyonu taşıma oranı % 50 olup; aile çalışmaları önem taşımaktadır. Bu çalışmada, Robertsonian translokasyon kromozomlarının dağılımını ve dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcılarının karşılaştıkları üreme sorunlarını tartışmayı amaçladık.

## Yöntem

Down sendromu, anomalili bebek ve/veya üreme kayıpları nedeniyle kromozom analizi endikasyonu bulunan olgularda standart teknikler kullanılarak periferik kan lenfosit kültürleri hazırlandı. Elde edilen preparatlar Seabright'ın modifiye GTG bantlama yöntemiyle (4,5) incelendi ve her olgu için 20 metafaz değerlendirildi. Mozaisizm şüphesi olduğunda incelenen metafaz sayısı 50'ye kadar yükseltildi. Gerek duyulduğunda NOR ve C-bantlama yöntemleri uygulandı. Sitogenetik analizler sonucu tesbit edilen translokasyonların parental orijinini belirlemek ve ailedeki diğer taşıyıcıları saptamak amacıyla aile çalışmaları yapıldı. Karyotipik bulguların tanımlanması ISCN-1995 kriterlerine dayanılarak gerçekleştirildi (6).

## Bulgular

Çalışmamızda 13, 14, 15, 21 ve 22 numaralı kromozomların işe karıştığı 22 olguda saptanan Robertsonian translokasyonların dağılımı incelendi. Bunların 11'inde 14q;21q, birinde 15q;21q, üçünde 21q;21q translokasyonundan kaynaklanan trizomi 21, bir olguda da maternal 13q;14q translokasyonunun dengesiz ürünü olan trizomi 13 mevcuttu (Tablo 1). Aile çalışmaları ile bunların 8'inin maternal, 3'ünün paternal kalıtıldığı, 4 olgunun de novo olduğu anlaşıldı, bir olgu ise takip edilemedi. Üreme kayıpları nedeniyle incelemeye alınan 6 olgu dengeli

Robertsonian translokasyon taşıyıcısı olarak rapor edildi (Tablo 2). Translokasyon kromozomlarının parental orijinini belirlemek için yapılan aile çalışmaları, takibi yapılabilenlerin birinin maternal, ikisinin paternal ve birinin de novo oluştuğunu ortaya koydu.

*Tablo 1. Robertsonian translokasyon taşıyıcılığına bağlı dengesiz karyotiplerin dağılımı*

Karyotip	İndeks olgu sayısı	Parental orijin
46.XY,+13.der(13;14)(q10;q10)	1	maternal
46.XY.der(14;21)(q10;q10),+21	4	maternal
46.XY.der(14;21)(q10;q10),+21	2	paternal
46.XX.der(14;21)(q10;q10),+21	3	maternal
46.XX.der(14;21)(q10;q10),+21	1	takip edilemedi
46.XX.der(14;21)(q10;q10),+21	1	de novo
46.XX.der(15;21)(q10;q10),+21	1	de novo
46.XX.der(21;21)(q10;q10),+21	1	paternal
46.XX.der(21;21)(q10;q10),+21	1	de novo
46.XY.der(21;21)(q10;q10),+21	1	de novo

*Tablo 2. Dengeli Robertsonian translokasyon saptanan olguların dağılımı*

Karyotip	İndeks olgu sayısı	Parental orijin
45.XY.der(13;15)(q10;q10)	1	takip edilemedi
45.XX.der(14;15)(q10;q10)	1	paternal
45.XY.der(14;15)(q10;q10)	1	takip edilemedi
45.XX.der(14;21)(q10;q10)	1	maternal
45.XY.der(15;22)(q10;q10)	1	paternal
45.XX.der(22;22)(q10;q10)	1	de novo.

## Tartışma ve sonuç

Robertsonian translokasyonlar, hem iki akrosentrik kromozomun sentromerde kaynaşarak metasentrik forma dönüşmesiyle evrimsel açıdan ve hem de gametogenezde trizomi ve monozomilere yol açması nedeniyle insan sağlığı açısından önem taşımaktadır (7). Dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcılarının mayozunda triradyal konfigürasyonun çeşitli alternatifleriyle oluşan gametlerin çoğu dengesiz karyotipli embriyoların oluşumuna katkıda bulunmakta; ancak bunların da büyük çoğunluğu implantasyonu başaramayarak spontan abortusla kaybedilmektedir. Robertsonian translokasyon taşıyıcılarında yapılan çalışmalar, dengesiz karyotipli spermilerin fetüs ve yenidoğandakinden çok daha sık görüldüğünü; kromozomal açıdan anormal olan

zigotların seleksiyona uğradığını göstermiştir (8). Trizomi 21 taşıyan fetüslerin de yaklaşık yarısının prenatal dönemde kaybedildiği bilinmektedir (9).

Yaptığımız bir çalışmada (10) translokasyon tipi trizomi 21 olgularının, tüm trizomi 21'lerin % 4'ünden sorumlu olduğu ve bu bulgunun diğer merkezlerin sonuçlarıyla uyumlu olduğu belirlenmiştir. 5000 canlı doğumda bir görülen trizomi 13 olgularının ise ancak % 20'sinin 13 numaralı kromozomun katıldığı translokasyonlardan kaynaklandığı bildirilmektedir (11,12). Bu nadir duruma örnek olarak maternal 13q;14q dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcılığının ürünü olan bir trizomi 13 olgumuz mevcuttur (Tablo 1). Canlı doğumlarda trizomi 21 görülme oranı homolog olmayan akrosentrik kromozomların Robertsonian translokasyonlarında anne taşıyıcı olduğunda % 15, baba taşıyıcı olduğunda % 5 olarak verilmektedir (9). 21q;21q (izokromozom 21q) Robertsonian translokasyon taşıyıcılarında ise doğacak çocukların hepsinin trizomi 21 olması beklenir; ancak çeşitli merkezlerin sonuçları 21q izokromozom trizomilerinin çoğunlukla de novo oluştuğunu ortaya koymuştur (13). Homolog olmayan akrosentrik kromozomların translokasyonundan kaynaklanan trizomi 21 olgularımızın 7'sinin maternal, 2'sinin paternal; 21q izokromozomuna bağlı trizomi 21 saptanan 3 olgumuzdan 2'sinin de novo olması benzer çalışmalarla uyumludur. Yapılan bir araştırma (2), Robertsonian translokasyonların çoğunlukla dişi mayozu sırasında oluştuğunu, ayrıca % 85'inin 14q;21q ve 13q;14q tipinde bulunduğunu göstermiştir. Olgularımızın % 54.6'sında 14q;21q, % 4.5'inde 13q;14q translokasyonu saptanmış ve olgularımız arasında en sık görülen Robertsonian translokasyonların 14q;21q tipinde olduğu belirlenmiştir. 13q;14q tipi translokasyon oranının ise diğer merkezlerin oranlarından daha az olduğu gözlenmiş; bu farkın 13q;14q translokasyon taşıyıcılarında anomalili bebek sahibi olma riskinin çok düşük olmasından ve olgularımızın da büyük çoğunluğunun anomalili bebek nedeniyle sitogenetik analize gönderilmiş olmasından kaynaklanabileceği düşünülmüştür.

Robertsonian translokasyonların genellikle familial olduğu; sadece % 10'unun yeni olduğu

bildirilmektedir (9). Çalışma grubumuzda de novo Robertsonian translokasyon oranı % 22 olarak saptanmış ve bu fazlalığın sebebi olgu sayısının azlığı nedeniyle yorumlanamamıştır.

Sonuç olarak, dengeli Robertsonian translokasyon taşıyıcılarının saptanarak, üreme kayıpları ile anomalili çocuğa sahip olma risk oranları konusunda bilgilendirilmeleri toplum sağlığı açısından çok önemlidir.

## Kaynaklar

1. Bandyopadhyay R, Berend SA, Page SL, Choo KH, Shaffer LG. Satellite III sequences on 14p and their relevance to Robertsonian translocation formation. *Chromosome Res* 2001;9:235-42.
2. Pardo-Manuel de Villena F, Sapienza C. Transmission ratio distortion in offspring of heterozygous female carriers of Robertsonian translocations. *Hum Genet* 2001;108:31-6.
3. Bandyopadhyay R, McQuillan C, Page SL, Choo KH, Shaffer LG. Identification and characterization of satellite III subfamilies to the acrocentric chromosomes. *Chromosome Res* 2001;9:223-33.
4. Seabright M. A rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971;2:971-2.
5. Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser İ. Sitogenetik uygulama yöntemleri, Meteksan Ankara: 1990.
6. Mitelman F. ISCN: An international system for human cytogenetic nomenclature. Basel: Karger; 1995.
7. Garagna S, Marziliano N, Zuccotti M, Searle JB, Capanna E, Redi CA. Pericentromeric organization at the fusion point of mouse Robertsonian translocation chromosomes. *Proc Natl Acad Sci* 2001;98:171-5.
8. Iwarsson E, Malmgren H, Inzunza J, Ahrlund-Richter L, Sjöblom P, Rosenlund B, et al. Highly abnormal cleavage divisions in preimplantation embryos from translocation carriers. *Prenat Diagn* 2001;20:1038-47.
9. Connor M, Ferguson-Smith M. *Medical Genetics*. 5th ed. London: Blackwell Science; 1997. p.55-68.
10. Demirel S, Acar A, Çora T, Durakbaşı HG, Zamani A, Acar H. Trizomi 21 olgularında karyotip dağılımı, cinsiyet oranı ve ebeveynlerin akraba evliliği sıklığı. *S.Ü. Tıp Fak Derg* 1998;14:165-8.
11. Zoll B, Woll J, Lensing-Hebben D, Pruggmayer M, Thorpe B. Trisomi 13 (Patau syndrome) with an 11 years survival. *Clin Genet* 1993;43:46-50.
12. Demirel S, Zamani AG, Çora T, Durakbaşı G, Acar A. Trizomi 13 saptanan iki olguda fenotip/karyotip uyumunun incelenmesi. *Selçuk Üniv Tıp Fak Derg* 1997;2:155-8.
13. Gelehrter TD, Collins FS, Ginsburg D. *Principles of medical genetics*. 2nd ed. Baltimore: Willilams Wilkins; 1998. p.163-77.