

## PRENATAL TANIDA SAPTANAN SATELLİTLİ Y KROMOZOMUNUN (Yqs) DEĞERLENDİRİLMESİ

### THE EVALUATION OF SATELLITED Y CHROMOSOME (Yqs) DETERMINED IN PRENATAL DIAGNOSIS

Tufan ÇANKAYA<sup>1</sup> Çığır BİRAY<sup>2</sup> Cumhuri GÜNDÜZ<sup>2</sup> Özgür ÇOĞULU<sup>1</sup>  
Derya ERÇAL<sup>3</sup> Cihangir ÖZKINAY<sup>4</sup> Ferda ÖZKINAY<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

<sup>2</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

<sup>3</sup>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Genetik ve Teratoloji Birimi, İnciraltı-İzmir

<sup>4</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

**Anahtar Sözcükler :** Yqs, amniyosentez

**Key Words :** Yqs, amniocentesis

## ÖZET

Fetüsteki kromozomal polimorfizmlerin doğru yorumlanması prenatal tanıda esastır. Satellitli Y kromozomu (Yqs), insan karyotipinde oldukça nadir yapısal varyasyonlardan biri olarak kabul edilmektedir. Genellikle Yqs kromozomu, akrosentrik otozomal kromozomun (15 veya 22) kısa kolundaki NOR taşıyan bölgenin Y kromozomunun uzun koluna translokasyonu ile oluşmaktadır ve satellit görünümüne neden olur. Bu yapı, ribozomal RNA'yı kodlayan DNA genlerinden transkribe edilen aktif nükleolar organizatör bölge (NOR) içerir. Bu translokasyonların görünür, zararlı hiçbir etkisi bulunmamaktadır ve sitogenetik olarak tanımlanabilirler.

Ege Üniversitesi Genetik Hastalıkları Araştırma Uygulama Merkezi'ne başvuran iki hamile bayanın fetal karyotipleri 46,XYqs olarak saptanmıştır. Fetal sitogenetik çalışma endikasyonları ilk olguda ileri maternal yaş, ikinci olguda ise üçlü testte risk artışıdır. Her iki olguda da baba satellitli Y kromozomu (Yqs) taşımaktadır. NOR bantlamada her iki olgu da pozitif olarak bulunmuştur.

Daha önce yayınlanmış benzer olgular ve her iki olgudaki paternal kalıtım göz önünde bulundurularak, Yqs' nin bir polimorfizm olduğu ve fetusta herhangi bir anormalliğe neden olmadığı düşünülmüştür. Bebekler beklenildiği gibi, normal olarak doğmuşlardır. Yqs olgularında genetik danışmanın önemi ele alınmıştır.

## SUMMARY

Accurate interpretation of chromosomal polymorphisms from in the fetus is essential in prenatal diagnosis. Satellited Y chromosome (Yqs) is one of the very rare structural variations in the human karyotype. It is generally accepted that the Yqs chromosome is the product of a translocation of parts of the NOR- bearing short arm of an acrocentric autosome (15 or 22) to the long arm of the Y chromosome causing its satellited appearance. This structure made of active nucleolar organizer region (NOR), which is transcribed to the ribosomal RNA genes. These translocations have no apparent deleterious effects and can be revealed cytogenetically.

Fetal karyotypes showed 46, XYqs in two pregnant women who were referred to Ege University Genetic Disease Research and Application Center. The indications for fetal cytogenetic study were advanced maternal age in the first case and increased risk in triple test in the second case. In both cases fathers showed a satellited Y chromosome (Yqs) in their karyotypes. The NOR staining was positive for each case. Regarding the similar cases reported before and paternal inheritance in both cases, it was considered that the Yqs is a polymorphism and does not cause any abnormality in the fetus. The babies were normal at birth as expected.

The significance of the genetic counseling in cases with Yqs was discussed.

## GİRİŞ

Prenatal tanı sırasında ortaya çıkarılan kromozomal varyantların doğru tanımlanması, normal kromozomal polimorfizmler ile anormal bulguların ayırt edilmesinde gereklidir. Nadir görülen Y kromozomu polimorfizmleri genellikle, Y kromozomunun uzun kolundaki heterokromatik bölgenin distal bölümünü (Yq) ilgilendirmektedir (1). Y kromozomunun perisentrik inversiyonlarının, genel popülasyondaki sıklıkları 1/1000 olarak rapor edilmekle birlikte, hiçbir klinik değeri bulunmamaktadır (5). Yqs ilk kez Genest ve ark. (3) tarafından tanımlanmış olup insan karyotipinde çok nadir rastlanan varyasyonlardır. Kabul edilen görüş; Yqs kromozomunun NOR taşıyan bir akrosentrik kromozomun kısa kolu ile Y kromozomunun uzun kolunun translokasyonunun bir ürünü olduğu ve satellitli görünümüne bu translokasyonun neden olduğudur. Kuhl H ve arkadaşlarına (6) göre, bir akrosentrik kromozomun kısa kolu ve Yqh arasındaki translokasyonunun kırılma noktalarının haritası, Y kromozomunun uzun kolundaki pseudotozomal bölge 2' nin (PAR2) kaybı ile birleşen telomer tekrarlarını (TTAGGG) içeren bir nükleolus organize edici bölgenin (NOR) kazanımıyla sonuçlandığını ve hiçbir olguda bir akrosentrik kromozomun NOR kaybı ve PAR2' nin kazanılmasıyla tespit edilemediğini bildirmiştir. Yaygın olarak bu otozomal kromozomun çoğunlukla 15 nolu kromozom olduğu ileri sürülmüştür (8). Translokasyon genellikle dengesiz olmakla birlikte henüz zararlı bir etkisi gözlenmemiştir. Ek akrosentrik kromozom materyali çoğunlukla kısa oligonükleotid tekrarlarından ve genetik olarak inaktif nükleolar düzenleyici bölgelerden (NOR) oluşmaktadır. Kaybolan Yq materyali, genetik olarak inaktif olan heterokromatik Yq bölgesinin bir segmentidir (4). Bazı kalıtsal Yqs kromozom taşıyıcılarında fenotipik anomaliler ortaya konmaktadır. Bazı olgularda ise bu fenotiplerin heterojen doğası nedeniyle 46,XYqs karyotipi ile hiçbir spesifik anomali ile ilişkili değildir (6).

Bu çalışma, oldukça nadir olan Yqs varyasyonlarının prenatal tanıda saptanması durumunda izlenecek sitogenetik analizi ve aileye verilecek olan genetik danışmada bu durumun dikkate alınmasının gerekliliğini vurgulamak amacıyla sunulmuştur.

## OLGU ve METOD

### Olgu I

Yirmisekiz yaşında, 2. gebeliğinde üçlü testte risk artışı (1/211) bulunan olgu prenatal tanı amacıyla genetik merkeze yollanmıştır. Sitogenetik tanı amaçlı amniyosentez 17. gebelik haftasında yapılmıştır. Olgunun 1 yaşında bir sağlıklı kız çocuğu bulunmaktadır. Olgunun

anemnezinde tıbbi bir problem, düşüğü ve akraba evliliği bulunmamaktadır.

### Olgu II

Otuzaltı yaşında, 2. gebeliğinde ileri maternal yaş endikasyonu bulunan olgu tanı amacıyla genetik merkeze yollanmıştır. Sitogenetik tanı amaçlı amniyosentez 16. gebelik haftasında gerçekleştirilmiştir. Olgunun 11 yaşında bir sağlıklı erkek çocuğu bulunmaktadır. Olgunun anemnezinde tıbbi bir problem, düşüğü ve akraba evliliği bulunmamaktadır.

### Konvensiyonel Sitogenetik Analiz

Standart kültüre edilmiş amniyotik sıvı hücrelerinden ve periferik kan lenfosit kültüründen elde edilen kromozomlar rutin GTG bantlama kullanılarak değerlendirilmiştir. Buna ilave olarak yapılan sitogenetik değerlendirmeler şunları içermektedir: Gümüş boyama ; akrosentrik kromozomların (13,14,15,21,22) kısa kollarına lokalize olmuş nükleolar organize edici bölgelerin (NOR) Y kromozomunun uzun koluna transloke olmasının değerlendirilmesinde, C bantlama; (Y kromozomunun uzun kolunun heterokromatik bölgesinin değerlendirilmesinde). Her iki prenatal olguda farklı 2 primer kültürden elde edilen toplam 20 metafaz değerlendirilmiş ve 5 tane metafaz image analiz sistemi (PSI Applied Imaging Co.) tarafından karyotiplenmiştir. Ayrıca olguların babalarının periferik kan lenfosit kültüründen elde edilen metafazlara da aynı yöntem uygulanmıştır.

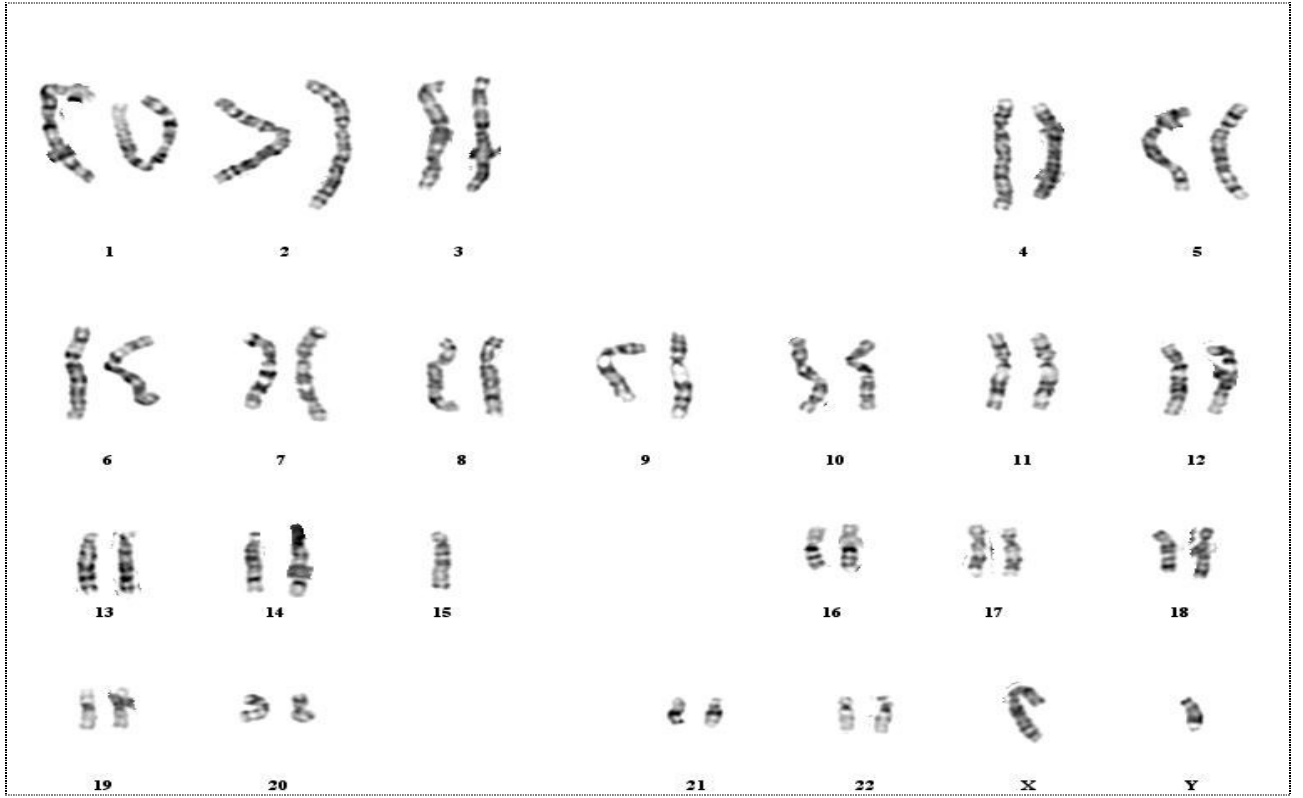
## BULGULAR

### Olgu I

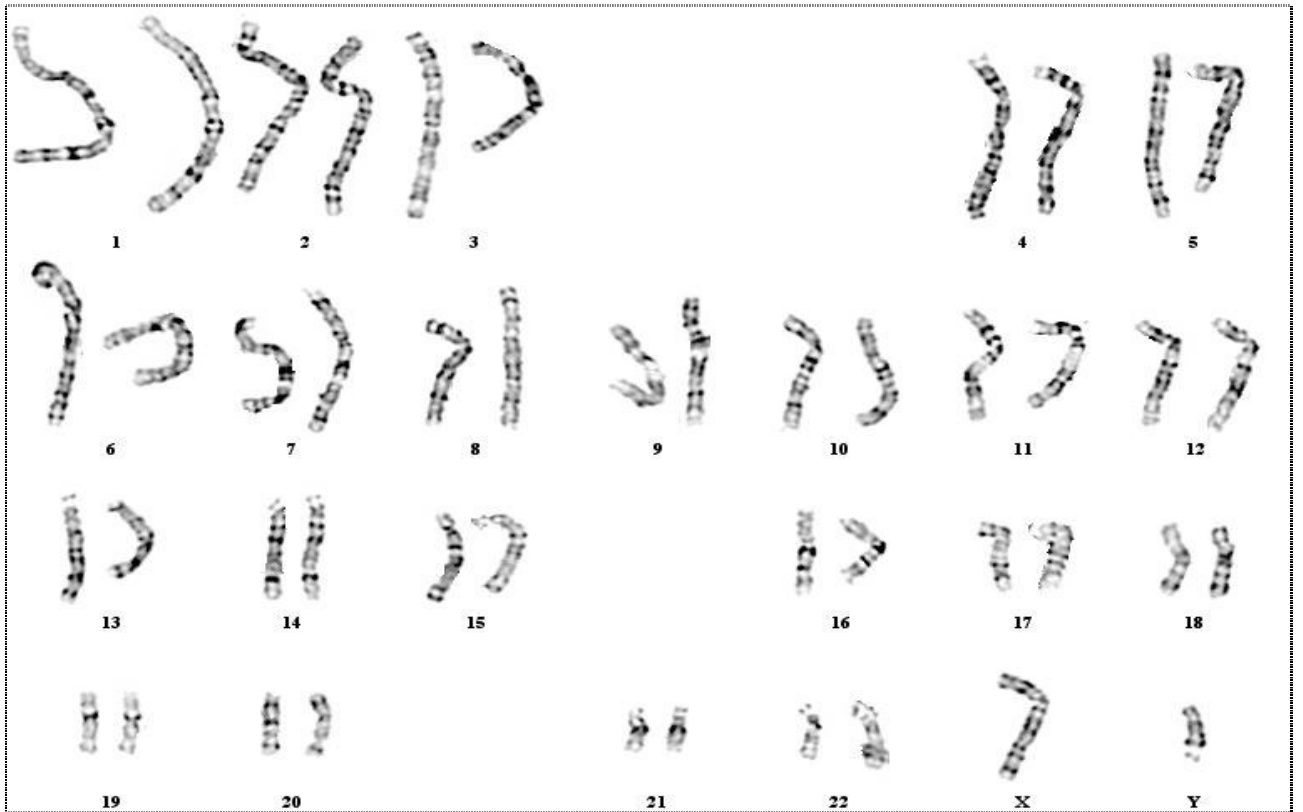
Amniyotik hücrelerinden elde edilen GTG bantlı metafazlarının analizinde, Y kromozomunun uzun kolunda satellitli bir yapı saptanmıştır (Şekil 1). Gümüş nitrat yöntemiyle Yqs' nin satellitli uçlarında aktif NOR bölgelerinin varlığı ve C-bantlama ile Yqs' nin uzun kolundaki heterokromatin bölgenin varlığı gösterilmiştir. Olgunun babasının da aynı yapıya sahip Y kromozomunu taşıdığı sitogenetik analiz ile saptanmıştır.

### Olgu II

Kültüre edilmiş amniositlerden hazırlanmış metafazların rutin GTG-bantlaması sonucunda Y kromozomunun uzun kolunda satellit saptanmıştır (Şekil 2). Aynı bulgu olgunun babasında da tespit edilmiştir. Yq' da bulunan ekstra materyalin gümüş nitrat boyama yöntemiyle NOR pozitif olduğunu gösterilmiştir. C-bantlama ile heterokromatin bölgenin varlığı gösterilmiştir. Çalışmalar bu materyalin akrosentrik bir kromozomun p kolundan orijinlendiğini göstermiştir.



Şekil 1. Olgu I' in 46,XYqs karyotipi



Şekil 2. Olgu II' in 46,XYqs karyotipi

## TARTIŞMA

Satellitli Y kromozomu (Yqs) nadir gözlenen bir olgudur. Satelitler her zaman Y kromozomunun uzun kolunda lokalize olmaktadır. Muhtemelen bu satelitler, distal Yq ve bir akrosentrik bir kromozomun p kolu arasındaki translokasyon sonucunda oluşmaktadır. Bu akrosentrik kromozom sıklıkla (vakaların % 52'sinde) 15 nolu kromozomdur. Vakaların % 23'ünde 22., %7' sinde 21. ve son olarak her ikisi için de % 4'ünde 13 ve 14 nolu kromozomlardır (8). Çoğu Yqs kromozomunun ailesel olduğu ve farklı jenerasyonlar boyunca geçtiği rapor edilmiştir. Bu translokasyonların daha önceki jenerasyonlarda ortaya çıkmış olmaları yüzünden hiçbir fenotipik anomaliye neden olmadıkları varsayılmaktadır (7,9). Translokasyonlar infertilite insidansında hiçbir yükselme göstermemekle birlikte, hiçbir spontan düşükle de bağlantılı bulunmamıştır. NOR genlerinin ilave kopyalarının varlığı belirgin bir klinik anlam içermemektedirler. NOR genleri multiple kopyalarda bulunurlar ve normalde bu bölgelerin tümü aynı

anda aktif olarak bulunmaz. Translokasyon nedeniyle, distal Yq heterokromatik bölgesinin bir segmenti kaybolmaktadır. Bu bölgenin inaktif olması itibariyle, hiçbir fenotipik etki gözlenmemektedir (2). Y kromozomu olgularının bulgusunda, ilk basamak babanın kromozomlarının değerlendirilmesidir. Babanın kromozomlarının değerlendirilmesinden önce daha önemlisi, non paternite sorunu oluşabileceğinden genetik danışmanın önerilmesidir (4).

Çalışmamızda, her iki olgudaki satelitlerin NOR pozitif olması, translokasyonun de novo olmaması ve babadaki Yqs' nin fetusa geçmiş olması nedeniyle, fetusların Y kromozomunun nadir varyasyonlarından birini taşıdığı ve herhangi bir anomali göstermeyeceği sonucuna varıldı ve bu doğrultuda aileye genetik danışma verildi. Her iki olgu da normal doğdu.

Sonuç olarak; olguların oldukça nadir olan bu varyasyonu taşıdıklarını ve prenatal tanıda genetik danışmada bu durumun dikkate alınması gerektiğini düşünmekteyiz.

## KAYNAKLAR

1. Bender B, Gooch PC. An usually long human Y chromosome. *Lancet* 1969; ii: 463-4
2. Davis RM. Localisation of male determining factors in man: a thorough review of structural anomalies of the Y chromosome. *J Med Genet* 1981; 18: 161-95.
3. Genes P, Bouchard M, Bouchard J. A satellited human Y chromosome. *Lancet* 1967; i: 1279-80.
4. Haddad BR, Huang Y, Wyandt H, Milunsky A. Evaluation of satellited Y chromosome (Yqs) detected during prenatal diagnosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1997; 76: 281-3.
5. Jobling MA. In the name of the father: surnames and genetics. *Trends Genet.* 2001; 17: 353-7.
6. Kuhl H, Rottger S, Heilbronner H, Enders H, Schempp W. Loss of the Y chromosomal PAR2-region in four familial cases of satellited Y chromosomes (Yqs). *Chromosome Res* 2001; 9: 215-22.
7. Miller OJ, Miller DA, Dev VG, Tantravahi R, Croce CM. Expression of human and suppression of mouse nucleolus organizer activity in mouse-human somatic cell hybrids. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1976; 73: 4531-5.
8. Schmid M, Haaf T, Solleder E, Schempp W, Leipoldt M, Heilbronner H. Satellited Y chromosomes: structure, origin, and clinical significance. *Hum Genet* 1984; 67: 72-85.
9. Shapiro LR, Pettersen RO, Wilmot PL, Warburton D, Benn PA, Hsu LY. Pericentric inversion of the Y chromosome and prenatal diagnosis. *Prenat Diagn* 1984; 4: 463-5.