

CASE REPORT

## Tekrarlayan düşük öykülü ailede dengeli resiprokal translokasyon olgusu: 46,XY,t(4;13) (q31.3;q33)

### *A balanced reciprocal translocation case in family with a history of recurrent abortions: 46,XY,t(4;13)(q31.3;q33)*

Etem Akbaş<sup>1</sup>, Hicran Şenli<sup>1</sup>, Selahittin Çayan<sup>2</sup>, Zuhale Mert Altıntaş<sup>1</sup>, Badel Arslan Mamur<sup>1</sup>, Filiz Çayan<sup>3</sup>,  
Gözde Türköz<sup>1</sup>, Nazan Eras Erdoğan<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyoloji AD, Mersin, Türkiye

<sup>2</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji ABD, Mersin, Türkiye

<sup>3</sup> Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD, Mersin, Türkiye

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, tekrarlayan gebelik kaybı öyküsü nedeniyle Tıbbi Biyoloji ve Genetik laboratuvarına yönlendirilen çiftin kromozomları incelendi.

**Gereç ve yöntemler:** Kromozom analizi için periferik kan kültürü yapıldı. Preparatlar Giemsa (GTG) tekniği kullanılarak boyandı.

**Sonuçlar:** 20 metafaz karyotiplendi, vakada 46,XY,t(4;13)(q31.3-q33) karyotipi belirlendi. Analizlerin sonucunda, vakanın eşinde normal genotip saptandı. Vaka kromozom 4 ve kromozom 13 arasında, bantlarındaki kırılma noktaları der(4) monozomi 4qter →q31.3, trizomi 13q→33qter, ve der(13) trizomi 4qter→q31.3, monozomi 13q→33qter olan dengeli bir translokasyona sahipti.

**Tartışma:** Vakada fenotipik olarak herhangi bir anomali olmamasına rağmen eşinde habituel abortuslar gözleniyordu. Bu taşıyıcı ailedeki düşüklerin gamet oluşumu sırasında translokasyonun dengesiz bir şekilde (46,XY/46,XX, monozomi 4qter→q31.3, trizomi 13q→33qter veya 46,XY/46,XX,der(13) trizomi 4qter→q31.3, monozomi 13q→33qter) gametlere geçişiyle olabileceği kanısına varıldı. Bu aileye daha sonraki gebelikleri için prenatal tanı önerildi.

**Anahtar Kelimeler:** Dengeli translokasyon (4;13), habituel abortus, monozomi, trizomi, 4qter→q31.3, 13q→33qter.

### GİRİŞ

Spontan abortus gebeliğin en sık görülen komplikasyonudur.<sup>1,2</sup> Bazı spontan abortus vakalarında etiyoloji çok açık iken, bazılarında belli değildir. Spontan gebelik kayıplarının olası nedenleri arasında

### ABSTRACT

**Objective:** A couple with recurrent spontaneous abortions has been referred to cytogenetic laboratory of Medical Biology and Genetics Department for chromosomal analysis.

**Material and methods:** For chromosome analysis, peripheral blood culture was performed. The samples were stained by Giemsa Technique (GTG).

**Results:** Twenty metaphase chromosomes were karyotyped, and 46,XY,t(4;13)(q31.3-q33) karyotype was identified in the case. As a result of the analysis, his wife was found to have normal karyotype. He had balanced translocation between chromosome 4 and 13 breakpoints in bands: der(4) monosomy 4qter→q31.3, trisomy 13q→33qter, and der(13) trisomy 4qter→q31.3, monosomy 13q→33qter.

**Conclusions:** Although no phenotypically abnormalities were found in the male, the habituel abortions were frequently observed in his wife. We concluded that this carrier family might be due to the unbalanced distribution (46,XY/46,XX, monosomy 4qter→q31.3, trisomy 13q→33qter or 46,XY/46,XX,der(13) trisomy 4qter→q31.3, monosomy 13q→33qter) of translocation during gamete formation and prenatal diagnosis recommended for their further pregnancies. *J Clin Exp Invest* 2012; 3(2): 290-292

**Key words:** Balanced translocation (4;13), habituel abortus, monosomy, trisomy, 4qter→q31.3, 13q→33qter.

da patolojik ovum, embriyonik anomaliler, kromozomal anomaliler, ileri maternal yaş, uterin anomalileri, maternal hastalık, plasental anomaliler, aşırı maternal travma sayılabilir.<sup>3,4</sup>

Yapısal kromozom anomalileri ve bununla ilişkili segmental veya kromozomal anozomiler gebe-

**Correspondence:** Dr. Etem Akbaş

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji AD, Mersin, Türkiye Email: akbasetem@gmail.com

Received: 27.02.2012, Accepted: 07.04.2012

Copyright © JCEI / Journal of Clinical and Experimental Investigations 2012, All rights reserved

lik kayıplarının başlıca nedenleri arasında yer alır.<sup>5</sup> Yapısal kromozom yeniden düzenlemelerini taşıyan bireylerde kromozomal olarak dengesiz embriyo ve spontan abortus riski artmıştır.<sup>6,7</sup>

Araştırmalar, 1. trimesterde spontan düşükle sonuçlanan gebeliklerin %50 kadarının anormal kromozom kuruluşuna sahip olduğunu göstermektedir.<sup>8,9</sup> Ayrıca abortuslarda saptanan kromozomal düzensizliklerin bir kısmının dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerde meydana gelen dengesiz gametler tarafından oluşturulduğu bildirilmektedir.<sup>9,10</sup>

Resiprokal tipi dengeli traslokasyonların görülme sıklığı % 0' dan %14'e kadar değişen oranlarda olmakla birlikte, dengeli translokasyon tipi düzensizlikler düşüklerin başlıca nedeni kabul edilmektedir.<sup>11,12</sup> Bu çalışmada; 4 ve 13 numaralı kromozom arasında dengeli translokasyon taşıyıcılığı bulunan olgumuzun - çoklu düşük öyküsü ile olası ilişki değerlendirilmiştir.

## OLGU SUNUMU

26 yaşındaki erkek hasta, eşinin tekrarlayan düşükleri nedeniyle üroloji polikliniğine sevk edilmiştir. Erkek bireyin fiziksel muayenesinde herhangi bir anormal duruma rastlanmamıştır. Testis hacimleri her iki tarafta da 15 ml gözlenip testislerin sertliği normal bulunmuştur. Ayrıca fiziksel muayenede herhangi bir varikosele rastlanmamıştır. Semen analizi sonucunda erkek bireyin; 2 ml ejakülat hacmindeki normal bir parametreye ve her ml'de %40 hareketliliğe sahip 33 milyon sperme sahip olduğu gözlenmiştir. Serumdaki hormon değerleri normal bulunmuştur ve konjenital malformasyonlara veya genetik hastalığa ilişkin bir aile öyküsü bulunmamıştır.

Çalışmamızda, 3 düşük öyküsü nedeniyle sitogenetik analiz için laboratuvarımıza refere edilen 4 yıllık evli çiftte pedigrisi ve kromozom analizi yapılmıştır. İncelemeye alınan 24 yaşındaki kadın ve 26 yaşındaki erkek, fenotip olarak tamamen normal görünümü olup aralarında herhangi bir akrabalık ilişkisi bulunmamaktadır. Çalışma öncesi hastaya bilgi verilerek yazılı ve sözlü onamları alındı.

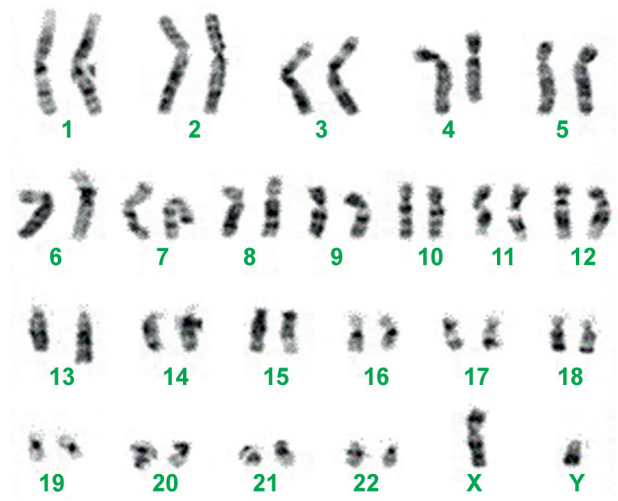
## GEREÇ VE YÖNTEMLER

### Sitogenetik Çalışmalar

Kromozom analizi için periferik kan kültürü yöntemi uygulanmış, giemsa kromozom bantlamayla (GTG) elde edilen metafazlar incelenmiştir. İncelenen 20 metafaz plağındaki kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlikler yönünden değerlendirilmiştir. Sitogenetik değerlendirme sonucunda kadının (46,XX)

yani normal karyotipe, erkeğin ise 4 ve 13 numaralı kromozom arasında dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu ve kromozom kuruluşunun 46,XY,t(4;13)(q31.3;q33) formülasyonunda olduğu sptanmıştır (Şekil 1). t(4;13)(q31.3;q33) formülasyonuna ait translokasyon taşıyıcısı kromozomun idiogramı Şekil 2'de verilmiştir.

Resiprokal translokasyonun orjinini belirlemek amacıyla probandımızın ulaşılan akrabalarından anne ve babasının sitogenetik incelenmesinde ailede aynı resiprokal translokasyonu taşıyan bireylerin olmadığı belirlenmiştir (Şekil 3).



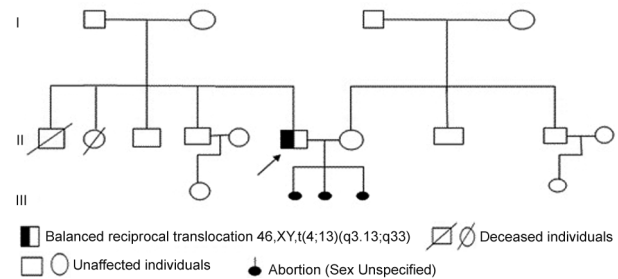
**Şekil 1.** 46,XY,t(4;13)(q31.3;q33) resiprokal tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olguya ait metafaz plağı ve karyotip. A: der(4) monozomi 4qteràq31.3,trizomi 13qà33q-ter, B: der(13)trizomi 4qteràq31.3, monozomi 13qà33q-ter.



der (4), t(4;13) (q31.3;q33)

der (13), t(4;13) (q31.3;q33)

**Şekil 2.** Olguya ait idiogram



**Şekil 3.** Olguya ait pedigrisi.

## TARTIŞMA

Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz olarak bulunmaktadır. Bu nedenle dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcı bireyler fenotipik olarak normal, ancak kromozomal olarak dengesiz gamet üretme yönünden anlamlı oranda artmış riske sahiptirler.<sup>11,12</sup> Mayoz esnasında dengeli resiprokal translokasyonlu kromozomlar bir quadrivalent şekli oluşturarak homolog segmentiyle eşleşmektedir. Segregasyon 5 farklı şekilde gerçekleşebilmektedir: alternaif (normal veya dengeli gametler üretilir), adjacent 1, adjacent 2, 3:1 ve 4:0 (tüm gametler dengesiz).<sup>13</sup> Alternate ayrışımında oluşan gametlerin yarısı dengeli kromozom taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahiptir. Adjacent 1 ve 2 ayrışımında oluşan gametler dengesiz kromozom içeriğine sahip parsiyel monozomik ve parsiyel trizomik ürünler oluşturmaktadır.<sup>11</sup>

Probandımızın üç düşük içeren reproduktif öyküsü kromozomal analiz sonunda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ile uyumludur. Bu çiftin oluşabilecek tüm gebelikleri düşük, intrauterin fetal ölüm, konjenital anomalili bebek, kromozomal olarak dengeli translokasyon taşıyıcısı fakat normal fenotipli bebek veya tamamen sağlıklı bebek olasıklarına sahiptir.<sup>11-15</sup>

Çalışmamızdaki çiftin sonraki çocuklarının  $\frac{1}{4}$ 'ü sağlıklı,  $\frac{1}{4}$ 'ü rob(4;13)(q31.3;q33),  $\frac{1}{4}$  der(4) monozomi 4qter→q31.3, trizomi 13q→33qter, and  $\frac{1}{4}$ 'ü der(13) trizomi 4qter→q31.3, monozomi 13q→33qter karyotipine sahip olma olasılığı bulunmaktadır. Olgumuzun öyküsü kromozom analiz sonunda saptanan resiprokal translokasyon taşıyıcılığı ile uyumludur. Resiprokal translokasyonlarda anne veya baba taşıyıcıların dengesiz gamet oluşturma riski eşittir. Mayotik segregasyon sonunda oluşan dengesiz gamet oranı oldukça yüksektir ve dengesiz gametlerinin ya dölleme yeteneği bulunmamakta ya da embriyonik kayıp yani kendiliğinden düşük ile sonuçlanmaktadır. İlgili çiftin 1/4 gibi düşük bir oranda da olsa sağlıklı çocuk sahibi olma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle resiprokal translokasyon saptanan diğer olgularda olduğu gibi bu ebeveynimizin de sonraki gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanıya yönlendirilmesi için bilgilendirildi.

## KAYNAKLAR

1. Alberman E. The epidemiology of repeated abortion. in: Beard RW,sharp F,early pregnancy loss:mechanisms and treatment.New York Springer-Verlag,1988;9-17.

2. Warburton D, Fraser FC. Spontaneous abortion rate in man: Data from reproductive histories collected in a medical genetics unit. *Am J Hum Genet* 1963;16(1):1-25.
3. Jonathan S. Berek. *Novak's Gynecology*. 13. Edition. J Midwifery & Women's Health 2003;48(2):237-8.
4. Bankowski BJ, Hearne AM, Lambrou NC, Fox HE,Wallach EE. *The Johns Hopkins manual of gynecology and obstetrics* 2nd edition. Johns Hopkins Jinekoloji ve Obstetrik El Kitabı 2. Baskı (çeviri). 2005; 32: 385-389.
5. Lu CM, Kwan J, Weier JF, Baumgartner A, Wang M, Escudero T et al. Rapid mapping of chromosomal breakpoints: from blood to BAC in 20 days. *Folia Histochem Cytobiol* 2009;47(3):367-75.
6. Yakut T, Ercelen N, Acar H, Kimya Y, Ege U. Meiotic segregation analysis of reciprocal translocations both in sperms and blastomeres. *Am J Med Genet A* 2006; 140A:1074-82.
7. Kimya Y, Yakut T, Egeli Ü, Özerkan K. Prenatal diagnosis of a fetus with pure partial trisomy 1q32-44 due to a familial balanced rearrangement. *Prenat Diagn* 2002; 22:957-61.
8. Attar NE, Işıkoğlu M. *Jinekoloji pratik yaklaşım*. Ankara: Atlas Kitapçılık, 1995: 151-157.
9. Oral D, Alp M.N, Budak T. Ailesel resiprokal translokasyon olgusu ve tekrarlayan düşükler. *Dicle Tıp Dergisi* 2006; 33(3): 182-8.
10. Sing DN, Hara S, Foster HW, Grimes EM. Reproductive performance in women with sex chromosome mosaicism. *Obstet Gynecol* 1980; 55(6): 608- 611.
11. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F, Mutgan S, Menevşe S. Ailesel Resiprokal Translokasyon Olgusu ve Tekrarlayan Düşükler. *Perinataloji Dergisi* 1996;4(2):218-9.
12. Balkan M, Alp M.N, Budak T. Tekrarlayan Düşük Öykülü Ailede Dengeli Resiprokal Translokasyon Olgusu. *Dicle Tıp Dergisi* 2008; 35(1): 61-4.
13. Wiland E, Hobel CJ, Hill D, Kurpisz M. Successful pregnancy after preimplantation genetic diagnosis for carrier of t(2;7)(p11.2;q22) with high rates of unbalanced sperm and embryos: a case report. *Prenat Diagn* 2008; 28(1):36-41.
14. Erol D, Yüce H. 2;9 Translokasyonu Taşıyan Bir Olgu Sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 2009;14(2): 132-3.
15. Dewald GW, Michels VV. Recurrent miscarriages: Cytogenetic causes and genetic counseling of affected families. *Clin Obstet Gynecol* 1986; 29(7): 865-85.
16. Haidl G, Peschka B, Schwanz G, Montag M, van der Ven K, van der Ven H. Cytogenetic and andrological status and ICSI results in couples with severe male factor infertility. *Asian J Androl* 2000;2(2): 293-6.
17. Franssen MTM, Korevaar JC, van der Veen F, Leschot NJ, Bossuyt PMM, Goddijn M. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ* 2006;332(5): 759-63.