

## 46, XY, t(5;8) (q33,2;q22,2) KARYOTİPLİ BİR FETÜS

### A FETUS WITH t(5;8)(q33,2;q22,2) KARYOTYPE

Akın TEKCAN\*, Mehmet ELBİSTAN\*, Nurten KARA\*, Nevin KARAKUŞ\*,  
Şengül TURAL\*, Davut GÜVEN\*\*

#### ÖZET

Bu çalışmada; ileri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı amacıyla laboratuvara refere edilen bir kadın olgunun, de novo t(5;8)(q33,2;q22,2) dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı fetüsünü tartıştık.

Olgunun aile öyküsünün değerlendirilmesinin ardından, periferik kan kültürü metodu kullanarak olgu ve aile bireylerinden elde edilen preparatlar GTG bantlama yöntemiyle değerlendirildi.

İleri anne yaşı nedeniyle prenatal tanı amacıyla laboratuvara refere edilen kadın olgunun fetüs'ünden yapılan sitogenetik analizler sonucunda, fetüs'ün dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı olduğu görüldü. Fetüs'ün annesi, babası ve iki kardeşinde yapılan analizlerde; aile bireylerinin normal karyotiplere sahip oldukları görüldü.

Saptanan dengeli resiprokal translokasyonun anne yaşı ile ilişkili olarak DNA tamir mekanizmalarında oluşan hata nedeniyle ortaya çıktığı kanaatine varıldı. Bu çalışmada, fetüs'ün genetik özelliklerini literatür ışığında tartıştık.

**Anahtar kelimeler:** Anne yaşı, prenatal tanı, kromozomal translokasyon

#### ABSTRACT

We discussed a fetus with t(5;8)(q33,2;q22,2) balanced reciprocal translocation whose mother referred to the laboratory due to advanced maternal age. Was

After assessing the case's pedigree, the preparations obtained from case and relatives using peripheric blood culture method were evaluated with GTG banding.

Cytogenetic analysis of fetus, showed a balanced reciprocal translocation 46,XY, t(5;8)(q33,2;q22,2). Cytogenetic analyses of father, mother and two siblings revealed that the karyotypes of them were normal.

We suggested that this balanced reciprocal translocation may be the result of an error of DNA repair mechanisms that may be associated with advanced maternal age. We discussed cytogenetic features of the fetus in the guide of literature.

**Key words:** Maternal age, prenatal diagnosis, chromosomal translocation

#### GİRİŞ

Translokasyonlar; insanlarda en sık görülen kromozomal düzenlenmelerden biridir (1). Translokasyonlar, genetik materyal oranındaki azalış ve artışın olup olmamasına göre, dengeli ve dengesiz olarak ikiye ayrılmaktadır. Genetik materyalde kayıp ya da kazanım olduğunda, translokasyon dengesiz olarak kabul edilir. Buna karşın, genetik materyalde herhangi bir kazanım ya da kayıp yoksa, translokasyon dengeli olduğu kabul edilir (1,15). Dengeli resiprokal translokasyonlar, insanda en sık karşılaşılan yapısal kromozom anomalileri olup, insidansı 1175 yenidoğanda 1'dir (4,5). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcıları genelde normal fenotipe sahiptirler. Fakat, derivatif kromozomlar ile normal homologları arasında oluşan eşleşmeler neticesinde dengesiz gametler ortaya çıkabilir (5,6,9,17). Ve bu durum, spontan abortuslara ve anomalili çocukların doğmasına neden olabilir (9,12). Resiprokal translokasyonlar, en yaygın görülen yapısal

yeniden düzenlenmeler olup (6,18), 500'de 1 sıklıkta ortaya çıkabilirler (5,6,7,9,17). Resiprokal translokasyon, homolog olmayan iki kromozom arasında sentromersiz olan kromozom segmentlerinin sentromerli bir kromozoma bağlanması ile oluşan değiş tokuş olayını ifade eder (1).

Translokasyonların oluşma mekanizması, henüz bilinmemekle birlikte, homolog rekombinasyon mekanizmasına dayandığı ifade edilmektedir (5,7). Translokasyon oluşum mekanizmasının; genetik materyaldeki çift zincir kırığına ve çift zincir kırıklarının tamiri sırasındaki hatalara bağlı iki farklı mekanizma ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir (11). Çift zincir kırılmalarının; iyonize radyasyon ve kemoterapötik ilaçlar gibi ekzojen ajanlar, mekanik stres nedeniyle endojen olduğu ifade edilmiştir (10,19).

**Date received/Dergiye geldiği tarih: 10.11.2011 - Dergiye kabul edildiği tarih: 21.05.2012**

\* 19 Mayıs Üniversitesi, Tıbbi Biyoloji AD.,  
(İletişim kurulacak yazar: akintekcan@hotmail.com)

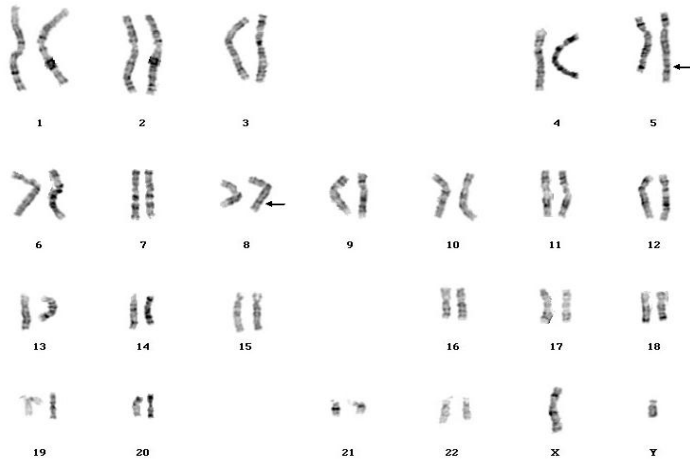
\*\* 19 Mayıs Üniversitesi, Kadın Hastalıkları Ve Doğum AD., Samsun

Çift zincir kırıkları hatadan yoksun tamir sistemleri ile onarılabilmektedir (3). Ancak, translokasyonlar zaman zaman non-homolog end joining (NHEJ) olarak bilinen tamir sistemlerinin aktiviteleri nedeniyle de ortaya çıkmaktadırlar (13). Translokasyon oluşumunun araştırıldığı deneysel çalışmalar, iki çift zincir kırığının translokasyon oluşumunda etkili ve yeterli olduğunu göstermiştir. Fakat, NHEJ mekanizmasının translokasyonların oluşmasında etkili olan ana mekanizmalardan biri olduğu düşünülmektedir. Ayrıca, translokasyonları ortaya çıktığı sürece göre somatik ve yapısal olarak ikiye ayırmak mümkündür. Somatik translokasyonların kırık noktaları, proto-onkogenlerin bulunduğu gen noktalarına rastlarsa, onkogenik transkriptlerin oluşumuna neden olup kanser ve lösemi oluşumuna katkı sağlayabilmektedir. Aynı şekilde, yapısal translokasyonların da spesifik genetik hastalıklara neden olabildiği bilinen bir gerçektir. Ancak translokasyonlar, kırık noktaları önemli genlerin bozulmasına yol açmadığı zaman zararsız olabilmektedirler (12).

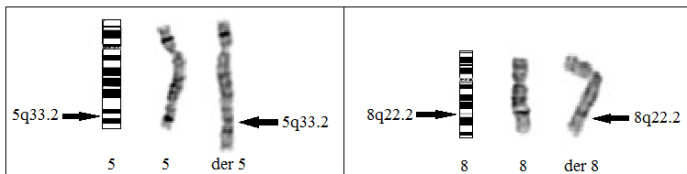
Bu çalışmada, ileri anne yaşı nedeniyle laboratuara refere edilen bir olguya uygulanan prenatal tanı neticesinde, fetüs’de saptanan t(5;8) (q33,2;q22,2) dengeli resiprokal translokasyonun muhtemel etkileri ile aileye verilmesi elzem olan genetik danışma tartışılmıştır.

## OLGU

İleri anne yaşı nedeniyle (39 yaş) laboratuvara refere edilen bir olgu ile 18 haftalık fetüs’ünün fenotipik olarak normal olduğu saptandı. Olgunun amniyon sıvı materyalinde yapılan sitogenetik analizler, fetüs’te 46, XY, t(5;8) (q33,2;q22,2) karyotipinin olduğunu gösterdi (Şekil 1, 2). Olgu’da, eşinde ve iki çocuğunda yapılan sitogenetik analizlerden; tüm bireylerin normal karyotipe sahip oldukları anlaşıldı. Kromozom analizi için, konvensiyonel sitogenetik yöntem ve GTG (Giemsa-Trypsin) bantlama tekniği kullanıldı. Her bireyde 50 metafaz plağı incelendi ve 30 metafaz plağının karyotipi yapılarak, ISCN 2005’e göre raporlandırıldı.



Şekil 1. Olguda saptanan dengeli resiprokal t(5;8)(q33,2;q22,2)’li bir karyotip örneği.



Şekil 2. Olgunun GTG bantlı kısmi karyotipi ve ideogramı. Oklar kırık noktalarını göstermektedir.

## TARTIŞMA

Amniyosentez; fetüsde kromozomal aberasyonları tespit etmek amacıyla kullanılan güvenilir bir tanısal yöntemdir. Bu yöntem sonucu ortaya konan genetik analiz ile; gebeliğin gidişatı ve fetüsün sağlık durumu hakkında önemli bilgilere ulaşılır (16). Prenatal tanı yönteminin uygulaması sonucunda, 1967 yılından bu yana, 15 ve 18. gebelik haftaları arasında tanı ve tedavi amacıyla amniyosentez yapılagelmiştir. Amniyosentez yöntemi ile %3 oranında saptanan kromozom anomalilerinin %20’sinin yapısal yeniden düzenlenmelerden oluştuğu belirlenmiştir (20). Yapısal anomalilerden resiprokal translokasyonların, genetik danışmada sonuçları en zor değerlendirilen grup olduğu anlaşılmıştır. Bu tip translokasyonların kırık noktaları sitogenetik olarak tespit edilse de, kırık noktalarındaki değişimlerin moleküler düzeyde ne tür etkiler oluşturabildiğini açıklayabilmenin zor olduğu rapor edilmiştir.<sup>4</sup> Ancak, translokasyon kırıkları nedeniyle önemli gen bölgelerinde oluşan mutasyonların hastalık oluşturma potansiyeline sahip olduğu ifade edilmektedir (12).

Çeşitli çalışmalar, dengeli resiprokal translokasyonlar ile ileri anne yaşı arasında ilişki bulunduğunu göstermiştir. Chen ve ark tarafından 76 dengeli translokasyon taşıyıcısı olguda yapılan bir çalışmada hastaların %50’sinin ileri anne yaşına sahip oldukları tespit edilmiştir. Chen ve ark.’nın bu bulguları, ileri yaşta olan olgumuzla ilgili bulguyu desteklemektedir. Bazı çalışmalar, yeniden düzenlenmelerin %80’inin ailesel, %20’sinin de novo oluştuğunu göstermiştir (2). Bunun yanında, ailesel olgularda klinik tablonun daha da iyimser olduğu, de novo orijinli yeniden düzenlenmelerde ise klinik tablonun daha da ağır olabileceği ifade edilmiştir (5). Ancak, de novo oluştuğu anlaşılan t(5;8)(q33,2;q22,2) resiprokal dengeli translokasyon taşıyıcısı fetüs’de nasıl bir fenotip’in ortaya çıkabileceği konusu olguya verilecek genetik danışma açısından çok önemlidir.

Olguda saptanan kırık noktalarına yakın kırık noktalarına sahip t(5;8)(q32;q21.3) gibi resiprokal translokasyon taşıyıcılarında mental retardasyon ve konjenital kalp hastalıklarının gelişebildiği ifade edilmiştir (21). Imaizumi ve ark.’da, de novo t(5;8)(q35;q24.1) resiprokal translokasyon taşıyıcısı 15 aylık bir kız olguda Sotos sendromu geliştiğini tespit etmişlerdir (20). t(5;8)(p13;q12) taşıyıcısı bazı olgularda ise lösemi inhibitör faktör reseptör (LIFR) geninin anormal ekspresyonuna bağlı olarak pleomorfik adenoma geliştiği tespit edilmiştir. 5q33 bant bölgesindeki genlerin polimorfizmleri ile ve diğer yeniden düzenlenmelerinin astım’a yatkınlık gösterdiği (14) ve yine 5q33’de lokalize olan GRIA1 geni polimorfizmlerinin çocukluk çağı lösemi tedavisinde kullanılan asparajinaz’a karşı alerjiye yatkınlık sağladığı tespit edilmiştir (2). Görüldüğü üzere, birbirine yakın kromozom bölgelerinde oluşan farklı düzenlenmelerin farklı klinik özelliklere neden olduğu anlaşılmaktadır.

Resiprokal translokasyon taşıyıcılarında gametler oluşurken; mayoz I’de dengeli translokasyon taşıyan kromozom çifti normal homologlarıyla eşleşip kuadriyalent yapı oluştururlar. Adjacent 1, adjacent 2, 3:1, 4:0 gibi, çeşitli segregasyonlar sonucunda kromozom ayrılmalarına bağlı dengesiz gametler oluşabilmektedir (9).

Oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon taşıyıcısı olurken diğer yarısı da normal kromozoma sahip olmaktadır. Adjacent 1 ve 2 segregasyon sonucunda oluşan gametler, dengesiz kromozom içeriğine sahip parsiyel trizomik ürünler oluşturabilirler (5,15). Resiprokal translokasyonlarda taşıyıcıların dengesiz gamet oluşturma riski daima mevcuttur. Ancak, taşıyıcı bireyler fenotipik olarak normal, kromozomal olarak dengesiz gamet üretme riskine sahiptirler (5).

### SONUÇ

Dengeli kromozomal düzensizlik taşıyan ebeveynlerin, dengesiz kromozomal düzensizlik taşıyan sahip olma riski % 10-15'dir. Bu nedenle, bu hasta grubu prenatal tanı için güçlü endikasyonlara sahiptir. Bu durum, resiprokal translokasyon taşıyıcısı olan ebeveynlerin tüm gebeliklerinin prenatal tanı yöntemi ile araştırılmasını zorunlu kılmaktadır. Olgumuzdaki resiprokal translokasyon de novo oluşmuştur. Kötü obstetrik öyküsü olmayan ve ileri anne yaşına sahip çiftlerde yapısal kromozomal anomalilerin erken prenatal tanısında amniyosentezin önemli bir yer tuttuğu yadsınmaz bir gerçektir. Sonuç olarak, aileye genetik danışmanın yanı sıra, bu fetüs'de saptanan dengeli resiprokal translokasyonun daha sonraki gebeliklerin de amniyosentez yöntemi ile araştırılmasını zorunlu kıldığı bilgisi verildi.

### KAYNAKLAR

1. Chen CP, Wu PC, Lin CJ, Chern SR, Tsai FJ, Lee CC, Town DD, Chen WL, Chen LF, Lee MS, Pan CW, Wang W. Unbalanced reciprocal translocations at amniocentesis. *Taiwanese Jour Of Obstet&Gyn* 50:48-57, 2011.
2. Chen CP, Wu PC, Lin CJ, Su YN, Chern SR, Tsai FJ, Lee CC, Town DD, Chen WL, Chen LF, Lee MS, Pan CW, Wang W. Balanced reciprocal translocations detected at amniocentesis. *Taiwanese Jour. Of Obstet&Gyn* 49: 455-467, 2010.
3. Cromie GA, Connelly JC, Leach DR. Recombination at double-strand breaks and DNA ends: conserved mechanisms from phage to humans. *Mol Cell* 8: 1163-1174, 2001.
4. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 6: 245-250, 1991.
5. Etem E, Yüce H. 46,XY,t(1;12)(p34.1;q24.3) Karyotipli Fetüsün Prenatal Tanısı ve Genetik Danışmanlığı. *F.Üniv. Sağlık Bil. Dergisi* 22:65-68, 2008.
6. Erol D, Yüce H. 2;9 Translokasyonu taşıyan bir olgu sunumu. *Fırat Tıp Dergisi* 14:132-133, 2009.
7. Gajecka M, Pavlicek A, Glotzbach CD, Ballif BC, Jarmuz M, Jurka J, Shaffer LG. Identification of sequence motifs at the breakpoint junctions in three t(1;9)(p36.3;q34) and delineation of mechanisms involved in generating balanced translocations. *Hum Genet* 120: 519-526, 2006.
8. Imaizumi K, Kimura J, Matsuo M, Kurosawa K, Masuno M, Niikawa N, Kuroki Y. Sotos syndrome associated with a de novo balanced reciprocal translocation t(5;8)(q38;q24.1). *Am. Journal of Human Genet* 107:58-60, 2002.
9. Kayhan G, Ergün, MA, Asyalı Biri A, Yirmibeş Karaoğuz M. Annenin dengeli 8;9 translokasyonu sonucu oluşan prenatal tanısı tersiyer trizomi. *J Turkish German Gynecol Assoc* 12:183-185, 2011.

10. Khanna KK and Jackson SP. DNA double-strand breaks: signaling, repair and the cancer connection. *Nat Genet* 27: 247-254,2001.
11. Kurahashi H, Bolor H, Kato T, Kogo H, Tsutsumi M, Inagaki H, Ohye T. Recent advance in our understanding of the molecular nature of chromosomal abnormalities. *J Hum Genet* 54: 253-260,2009.
12. Kurahashi H, Inagaki H, Ohye T, Kogo H, Tsutsumi M, Kato T, Tong M, Emanuel BS. The constitutional t(11;22): Implications for a novel mechanism responsible for gross chromosomal rearrangements. *Clinical Genetics* 78: 229-309,2000.
13. Lieber MR, Ma Y, Pannicke U. Mechanism and regulation of human non-homologous DNA end-joining. *Nat Rev Mol Cell Biol* 4: 712-720,2003.
14. Noguchi E, Yokouchi Y, Zhang J, Shibuya K, Shibuya A, Bannai M, Tokunaga K, Doi H, Tamari M, Shimizu M, Shirakawa T, Shibasaki M, Ichikawa K, Arinami T. Positional identification of an asthma susceptibility gene on human chromosome 5q33. *Am Jour Resp and Crit Care Med* 172:183-188, 2005.
15. Türkyılmaz A, Oral D, Şimşek S, Budak T. De novo dengeli 18pter delesyonlu olgu sunumu. *Dicle Tıp Dergisi* 36: 316-318, 2009.
16. Tseng JJ, Chou MM, Lo FC, Lai HY, Chen MH, Ho ESC. Detection of chromosome aberrations in the second trimester using genetic amniocentesis: Experience during 1995-2004. *Taiwanese. J Obstet&Gyn* 45:39-41, 2006.
17. Ogilvie CM, Braude P, Scriven PN. Successful pregnancy outcomes after preimplantation genetic diagnosis (PGD) for carriers of chromosome translocations. *Hum Fertil (Camb)* 4:168-171, 2001.
18. 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* 28:36-41, 2008
19. van Gent DC, Hoeijmakers JH, Kanaar R. Chromosomal stability and the DNA double-stranded break connection. *Nat Rev Genet* 2: 196-206, 2001.
20. Karaoguz MY, Bal F, Yakut T, Ercelen NO, Ergun MA, Gokcen AB, Biri AA, Kimya Y, Urman B, Gultomruk M, Egeli U, Menevse S. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Counsel* 17: 219-230, 2006.
21. Zhang L, Tümer Z, Møllgård K, Barbi G, Rossier E, Bendsen E, Møller RS, Ullmann R, He J, Papadopoulos N, Tommerup N, Larsen LA. Characterization of a t(5;8)(q31;q21) translocation in a patient with mental retardation and congenital heart disease: implications for involvement of RVNX1T1 in human brain and heart development. *European Journal of Human Genetics* 17:1010-1018, 2009.