

## 46,XY, t(1;12) (p34.1;q24.3) Karyotipli Fetüsün Prenatal Tanısı ve Genetik Danışmanlığı

Ebru ETEM  
Hüseyin YÜCE

Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı  
Elazığ-TÜRKİYE

Bu çalışmada dengeli resiprokal translokasyonlu anne ve fetüsün sitogenetik analizleri rapor edildi. Hasta, "triple test" sonrasında artmış trizomi 21 riski nedeniyle Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Genetik Anabilim Dalı'na refere edilen hastaya amniosentez yapıldı. Çiftin reproduktif öyküleri herhangi bir problem bulunmamaktaydı. Fetüste 46,XY, t(1;12) (p34.1;q24.3)mat. karyotipi tespit edildi. Anne ve babanın sitogenetik değerlendirmesi sağlıklı bir genetik danışmanlık vermek için yapıldı ve annede 46,XX, t(1;12) (p34.1;q24.3) karyotipi bulundu. Ebeveynler fetüsü doğurmaya karar verdi. Bebek doğdu ve ilk yılında fenotipik anomalisi yoktu. Dengeli yapısal yeniden düzenlenmelerde fetal gidişatı takip ederken karşılaşılabilecek problemler ve genetik danışmanlık tartışıldı.

**Anahtar Kelimeler:** Dengeli resiprokal translokasyon, amniosentez, genetik danışmanlık

### Prenatal Diagnosis and Genetic Counselling of Fetus with 46,XY, t(1;12) (p34.1;q24.3) Karyotype

In this study, we present the results of a cytogenetic analysis a fetus and mother with balanced reciprocal translocation. Amniocentesis procedure was performed to a patient, who was referred to Fırat University Faculty of Medicine, Medical Genetics Department because of increased Trisomy 21 risk after "triple test". There was no problems about couple in reproductive history. The amniocentesis result revealed 46,XY, t(1;12) (p34.1;q24.3) karyotype in fetus. The cytogenetic evaluations of the mother and father were also performed in order to give a robust genetic counselling to the family and the mother was found to carry a balanced translocation; 46,XX, t(1;12) (p34.1;q24.3). The parents decided to give birth to their fetus. The baby was delivered and has shown no phenotypic abnormality in the first year. Genetic counselling and problems encountered with the prediction of the fetal outcome in balanced structural rearrangements are discussed.

**Key Words:** Balanced reciprocal translocation, amniocentesis, genetic counselling

### Giriş

Resiprokal translokasyonlar yaklaşık olarak 500'de 1 bireyde görülmektedir (1). Dengeli resiprokal translokasyonlar ise insanda en sık karşılaşılan yapısal kromozom anomalileri olup insidansı 1175 yenidoğanda 1'dir (2). Oluşum mekanizmaları tam olarak bilinmemekle beraber rekombinasyonun temel oluşum mekanizması olduğu düşünülmektedir. Diğer bir mekanizma ise 2 rastgele çift iplik kırığının oluşması ve çift iplik kırığının tamir mekanizması ile birleşmesi sonucunda resiprokal translokasyonlar meydana gelebilmektedir (1). Resiprokal translokasyon taşıyıcısı anne veya babada gametler oluşurken 1. mayoz bölünmede 4 kromozom 2 yavru hücreye rastgele dağılırarak segregasyona uğramakta ve gametleri oluşturmaktadır. Rastgele segregasyonda iki derivatif kromozom bir yavru hücreye, 2 normal kromozom diğer yavru hücreye gitmektedir. Sonuçta oluşan gametlerin yarısı dengeli translokasyon kromozomu taşıyıcısı olurken diğer yarısı normal kromozom içeriğine sahip olmaktadır (3-6). Dengeli resiprokal translokasyonlar kromozom ve genetik materyal miktarında değişime neden olmazlar. Bu taşıyıcıların kendilerinde herhangi bir problem olmamasına rağmen parental gamet oluşumu sırasında dengesiz kromozomal oluşumlara neden olurlar. Bu çalışmada 46,XY, t(1;12) (p34.1;q24.3)'li bir olgunun prenatal tanısı ve genetik danışmanlığı rapor edildi.

### Gereç ve Yöntem

Olguya üçlü tarama testinde 1/546 down sendromu riski nedeniyle Fırat Üniversitesi Fırat Tıp Merkezinde rutin amniosentez işlemi yapılarak, materyal rutin karyotipleme amacıyla Tıbbi Genetik Laboratuvarlarına gönderilmiştir. Olgu 26, eşi 34 yaşında olup 18 haftalık gebelik vardı. Düşüğü bulunmayan ailede ölü doğum vb. öykü yoktu. Fetüse ait ultrason bulguları normaldi ve ebeveynler arasında akrabalık yoktu. Materyal kültüre alındı ve 15 günlük kültür sonrası kolsişin ile muamele edilerek kromozom analizi gerçekleştirildi. Tripsin giemsa bantlama (GTG) bantlama yöntemi kullanılarak toplam

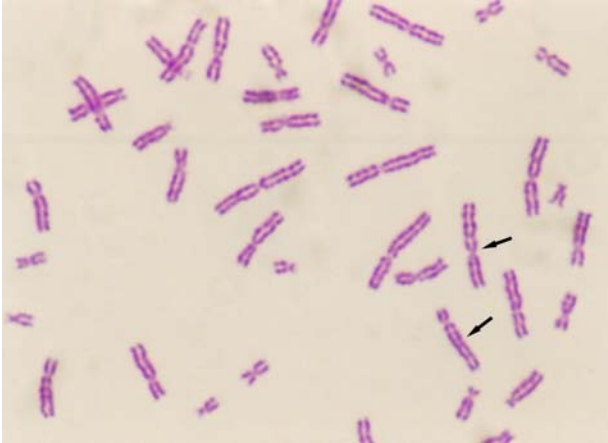
Geliş Tarihi : 26.09.2007  
Kabul Tarihi : 13.12.2007

### Yazışma Adresi Correspondence

Ebru ETEM  
Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi  
Tıbbi Biyoloji  
Anabilim Dalı  
23119  
Elazığ-TÜRKİYE

ebruetem@gmail.com

30 metafaz değerlendirildi. Olgunun karyotip sonucu 46, XY, t(1;12) (p34.1;q24.3) olarak tespit edildi. Şekil 1'de olguya ait metafaz plağı gösterilmiştir. Karyotipin de novo olup olmadığının doğrulanması için ebeveynlerden periferik kandan kromozom analizi yapıldı. Karyotipleme için standart sitogenetik yöntemler uygulandı. Fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları GTG bantlama yöntemi kullanılarak boyandı. Parental kromozom analizi sonucunda annede 46, XX, t(1;12) (p34.1;q24.3) ve babada 46,XY karyotipi tespit edildi. Ebeveynler dengeli resiprokal taşıyıcılık konusunda bilgilendirildi. Aile gebeliğin devamına karar verdi. Anne sağlıklı bir gebelik sonrasında 46, XY, t(1;12) (p34.1;q24.3) karyotipine sahip herhangi bir anomalisi olmayan sağlıklı, translokasyon taşıyıcısı bir erkek çocuk doğurdu.



**Şekil 1.** 46,XX,t(1;12)(p34.1;q24.3) resiprokal tipi dengeli translokasyon taşıyıcısı olguya ait metafaz plağı.

### Tartışma

Prenatal tanıda yaklaşık %3 oranında kromozomal anomali tespit edilmekte ve bunların %20 kadarını yapısal yeni düzenlenimler oluşturmaktadır (7). Yapısal anomalilerden biri olan resiprokal translokasyonlar, genetik danışmada en zor olan gruplardan birini oluşturmaktadır. Bu tip translokasyonlarda kırılma noktaları sitogenetik olarak tespit edilse de bu kırık noktalardaki değişimlerin moleküler düzeydeki etkilerini açıklayabilmek son derece güçtür. *De novo* olan değişimlerde, karşılaşılabilecek klinik tabloyu belirlemek daha da zordur. Sunulan olguda olduğu gibi ailesel olgularda klinik tablo daha iyimser olmakla beraber, dengeli yeni düzenlenime uğramış kromozomlarda mayotik segregasyon hatalarından dolayı, fetüslerde %5-20 oranında parsiyel anöplidiler olabilmektedir (8). Resiprokal translokasyonlarda taşıyıcıların dengesiz gamet oluşturma riski eşittir. Mayotik segregasyon sonunda oluşan dengesiz gamet oranı 4/6 gibi yüksek oranda olmakta ve dengesiz gamet ile döllenme çoğunlukla spontan abortus ile sonuçlanmaktadır (3). Dengeli resiprokal translokasyon taşıyıcısı bireylerde

genetik bilgi farklı olarak yeniden düzenlenmiş olsa da eksiksiz olarak bulunmaktadır. Bu nedenle böyle taşıyıcı bireyler fenotipik olarak normal, kromozomal olarak dengesiz gamet üretme yönünden anlamlı oranda artmış riske sahiptirler (3, 4).

Olgumuzda 1 nolu kromozomdaki kırık bölgesi herhangi bir frajil noktaya çıkmamaktadır. Ancak 12 nolu kromozomdaki kırılma folata duyarlı bir frajil bölgede gerçekleşmiştir. Tablo 1'de 1p ve 12q kromozomal bölgelerdeki frajil bölgeler gösterilmiştir (9, 10). 1 nolu kromozom ve diğer otozom ve gonozom kromozomları arasında pek çok farklı resiprokal translokasyonlar tespit edilmiştir. Bu translokasyonlarda 1 nolu kromozomda en sık tespit edilen kırık noktalar p22.1, p34, p36.2 ve p36.3 şeklindedir. 12 nolu kromozomdaki kırık nokta ise q24.3'dür (11). Olgumuzda ise 1 nolu kromozomdaki kırık nokta 1p34.1 ve 12 nolu kromozomdaki kırık nokta ise q24.3'dür. Daha önce tespit edilen 1 ve 12 nolu kromozomlardaki bu kırık noktaları içeren dengeli translokasyonlarda herhangi bir klinik anomaliye rastlanmamıştır. Olgumuzda da herhangi bir klinik anomali tespit edilememiştir.

**Tablo1.** 1 ve 12 nolu kromozomlardaki frajil bölgeler (Debacker ve Koy'un makalesinden değiştirilerek alınmıştır.)

Frajil bölge	Kromozomal lokalizasyon
<b>a. Folata duyarlı</b>	
FRA1M	1p21.3
FRA12A	12q13.1
FRA12D	12q24.13
<b>b. Afidikolin</b>	
FRA1A	1p36
FRA1B	1p32
FRA1C	1p31.2
FRA1D	1p22
FRA1E	1p21.2
FRA12B	12q21.3
FRA12E	12q24

Dengeli kromozomal düzensizlik taşıyan ebeveynlerin dengesiz kromozomal düzensizliği olan fetus riski % 10-15 olması nedeniyle prenatal sitogenetik tanı endikasyonları içinde önemli bir grubu oluşturmaktadır (3). Bu da resiprokal translokasyon saptanan ebeveynlerin sonraki tüm gebeliklerinde prenatal sitogenetik tanı gerekliliğini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak, kötü obstetrik öyküleri olmayan çiftlerde yapısal kromozomal anomalilerin erken prenatal tanısında amniyosentezin önemi bir kez daha ortaya çıkmaktadır. Aile, genetik danışmanlık sürecinde hem dengeli resiprokal taşıyıcılık hem de daha sonraki gebeliklerinde amniosentez yaptırımları konusunda bilgilendirilmiştir.

**Kaynaklar**

1. Gajecka M, Pavlicek A, Glotzbach CD, et al. 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* 2006;120(4): 519-26.
2. De Braekeleer M, Dao TN. Cytogenetic studies in male infertility: a review. *Hum Reprod* 1991; 6(2):245-250.
3. Balcı A, Yirmibeş M, Bal F, ve ark. Ailesel resiprokal translokasyon ve tekrarlayan düşükler. *Perinataloji Dergisi* 1996; 4: 218-219.
4. Başaran N. Prenatal tanıda kromozom analizi endikasyonları. *GENTAM Bülteni* 1995; 4-5: 111-155.
5. Bahçe M. Tekrarlayan spontan düşüklerde fetal, maternal ve paternal sitogenetik incelemeler ve klinik korelasyonları. Doktora Tezi, Ankara: GATA Askeri Tıp Fakültesi, 1995.
6. Byrne JL, Ward K. Genetic factors in recurrent abortion. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 37: 693-704.
7. Yirmibeş KM, Bal F, Yakut T, et al. Cytogenetic results of amniocentesis materials: incidence of abnormal karyotypes in the Turkish collaborative study. *Genet Counsel* 2006;17(2): 219-230.
8. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Principles of Clinical Genetics. In: Thompson & Thompson, Genetics in Medicine. 6th edition, USA: W.B. Saunders Company Press, 2001:135-154.
9. Beau M. Chromosomal Fragile Sites and Cancer-Specific Rearrangements. *Blood* 1986; 67: 849-858.
10. Debacker K, Kooy RF. Fragile sites and Human Disease. *Human Molecular Genetics*. 2007; online on June 13.
11. Bache I, Hjorth M, Bugge M, et al. Systematic re-examination of carriers of balanced reciprocal translocations: a strategy to search for candidate regions for common and complex diseases. *Eur J Hum Genet* 2006; 14: 410-417.

