



## OLGU SUNUMU

F.Ü.Sağ.Bil.Tıp Derg.  
2009; 23 (3): 165-167  
http://www.fusabil.org

Şükriye Derya DEVECİ<sup>1</sup>  
Ebru ÖNALAN ETEM<sup>1</sup>  
Sema ÖZKAN<sup>2</sup>  
Hüseyin YÜCE<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Fırat Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı,  
Elazığ, TÜRKİYE

<sup>2</sup>Yıldırım Beyazıt Eğitim  
Araştırma Hastanesi,  
Kadın Hastalıkları ve  
Doğum Polikliniği,  
Ankara, TÜRKİYE

### Non Robertsonian Translokasyon 46,XY,t(11;22)(q23;q11)'li Bireyin Dual Color Sperm FISH Analizi\*

t(11;22)(q23;q11) erkeklerde çok sık görülen dengeli yapısal translokasyonlardan biridir. Dengeli taşıyıcılar fenotipik olarak normaldir ve bu bireyler infertilite incelemeleri veya kromozomal olarak dengesiz çocuklara sahip olmalarından dolayı tanı konuncaya kadar klinik belirti vermezler. Tekrarlayan gebelik kayıplarında genetik aberrasyonların önemli olduğu ve etiyolojik faktörler içerisinde yer aldığı bilinmektedir. Bu vakada parental kromozom analizi, canlı bir doğumu takiben rekürrent abortus obstetrik hikayesine sahip bayandan dolayı yapıldı. Çiftimizde bayanın karyotipi normal iken eşinde ve eşinin babasında incelenen tüm metafazlarda dengeli resiprokal 46,XY,t(11;22)(q23;q11) karyotipi saptandı. Bu translokasyonun, probandin sperm örneğindeki segregasyon oranının belirlenmesi için spesifik DNA problemleri kullanılarak Floresans *in situ* hibridizasyon (FISH) çalışması yapıldı. Kromozom 11 için sentromerik ve kromozom 22 için kırılma bölgesinin distaline spesifik 22q11 bölgesini içeren bir prob kullanıldı. Segregasyon oranının tespiti için 200 hücredeki sinyaller değerlendirildi. Yapılan sperm FISH çalışmasında hastanın spermatozoalarında 3:1 segregasyon gözlemlendi. Bu segregasyon oranı dengeli kromozomal translokasyon taşıyıcılarının genel segregasyon oranlarıyla tutarlıdır. Sperm FISH analizi, erkeklerde görülen dengeli t(11;22) kromozomal translokasyon taşıyıcılarında segregasyon oranlarının belirlenmesinde etkili bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** Translokasyon, tekrarlayan abortus, sperm FISH.

#### Dual Color Sperm FISH Analysis in a Patient With Non Robertsonian Translocation 46,XY,t(11;22)(q23;q11)

Translocation of t(11;22)(q23;q11) is one of the most common balanced constitutional reciprocal translocations observed in men. Balanced carriers are phenotypically normal and they have no clinical sign until diagnosed during the investigations for infertility or following the birth of chromosomally unbalanced offspring. It is known that genetic aberrations are important and stand within the identifiable etiologic factors of recurrent abortuses. In this case report, parental chromosome analysis was performed in a woman with an obstetric history of recurrent abortuses who gave a live birth. In this case, woman showed normal karyotype but her husband and father-in-law both carried balanced reciprocal translocation with the karyotype 46,XY,t(11;22)(q23;q11.2) in all the metaphases examined. We have used a dual color fluorescence *in situ* hybridization (FISH) with specific DNA probes in sperm samples to determine the chromosome segregation pattern of this translocation in the carrier male. The probes selected include a centromeric marker for chromosome 11 and the other probe distal to the translocation breakpoint of chromosome 22. 200 cells were evaluated for the determination of segregation rate. FISH analyses showed that 3:1 segregation rate was present in patient's spermatozoa. This segregation ratio is consistent with of the general segregation ratios of balanced translocation carriers. Sperm FISH analysis is an effective method to detect the segregation proportion in men with balanced chromosomal translocation carriers.

**Key Words:** Translocation, recurrent abortion, sperm FISH.

Geliş Tarihi : 23.06.2009  
Kabul Tarihi : 31.10.2009

#### Giriş

Translokasyon t(11;22)(q23;q11) toplumda yaygın olarak görülen dengeli bir translokasyondur. Taşıyıcılar fenotipik olarak normaldir. Kromozomal olarak herhangi bir materyal kaybı olmadığından sıklıkla teşhisleri klinik olarak konamamaktadır (1). Taşıyıcılar sıklıkla dengesiz der(22)t(11;22) translokasyonuna sahip olup tekrarlayan düşük sonrası yapılan sitogenetik değerlendirme ile tespit edilirler (2). Der (22) sendromu, mayozda dengeli translokasyonun 3:1 mayotik segregasyonu ile meydana gelmektedir. Kromozom 11q ve 22q'daki heterozigosite kayıpları (Loss of heterozygosity; LOH) sporadik ve ailesel göğüs kanserlerinde sık olarak görülmektedir. Bu bölgede göğüs kanserine yatkınlık sağlayan genler yer almaktadır. Göğüs kanseri patogenezinin aydınlatılmasında bu alanda yapılan gen analiz çalışmaları henüz netlik kazanmamıştır (1,3). Çalışmada 46,XY,t(11;22)(q23;q11) karyotipine sahip olgu sunulmuştur.

\* IX. Ulusal Tıbbi Biyoloji Kongresi, Manisa, 24-27 Kasım 2005.

#### Yazışma Adresi Correspondence

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

ddeveci38@gmail.com

## Olgu Sunumu

Proband ve eşi tekrarlayan düşük nedeniyle periferik kandan kromozom analizi istemiyle laboratuvarımıza başvurular. Proband 9 yıllık evli olup, sağlıklı 7 yaşında bir kız çocuğu vardı. Kronik bir rahatsızlığı olmayan probandın eşi 3 tane ilk trimester düşük hikayesine sahipti. Tekrarlayan düşük nedeniyle etiyoloji araştırılırken çiftin karyotipinin ortaya konması için standart sitogenetik yöntem uygulandı. Fitohemaglutinin (PHA) ile indüklenmiş periferik kan lenfositleri kullanılarak 72 saatlik kültür yapıldı. Kültür sonrası elde edilen metafaz preparatları Giemsa-Tripsin-Giemsa (GTG) bantlama yöntemi kullanılarak boyandı. Probandın aile hikayesine bakılarak, parental kromozom analizi yapıldı. Ayrıca translokasyonun sperm-FISH çalışmasıyla doğrulanması için probandan alınan semen örneğine Wyroberk ve arkadaşlarının yöntemine göre sperm FISH uygulandı (4). Semen örneği, fosfat tamponunda 2 kez yıkandı ve 0.5 ml.'lik medyumda resuspanse edildi. Lam üzerine yapılan yayma sonrası preparatlar kurutuldu ve metanol-asetik asitle sabitlendi. Preparatlar kullanılmaya kadar -20°C'de saklandı. Kromozom 11 için sentromerik ve kromozom 22 için kırılma bölgesinin distaline spesifik 22q11'i içine alan bir prob kullanıldı. Segregasyon oranının tespiti için, 250 sperm hücresindeki sinyaller değerlendirildi. 35 metafaz plağının değerlendirilmesiyle yapılan karyotip analizinde probandın eşinin 46,XX ve probandın 46,XY,t(11;22)(q23;q11) karyotipine sahip olduğu bulundu. Aile hikayesine bakılarak yapılan parental kromozom analizinde, probandın babasında da 46,XY,t(11;22) (q23;q11) karyotipi tespit edildi. Probandın semen sıvısından yapılan sperm-FISH çalışmasında t(11;22)(q23;q11) analiz edildi. Translokasyonun 3:1 segregasyon gösterdiği saptandı.

## Tartışma

Birçok hastalık kromozom yeniden düzenlenmeleriyle beraberlik göstermektedir. Kromozom 22'nin uzun kolunda sık olarak kromozom aberasyonları görülmektedir. Bu aberasyonlar çeşitli hastalıklara yol açmaktadır. KML; t(9;22)(q34;q11), Ewing's sarcoma; t(11;22)(q24;q12), DiGeorge ve velocardio-facial sendrom 22q13.3'deki delesyon sonucu meydana gelen hastalıklardan birkaçıdır (1). Ailevi erken gelişen ve postmenapozal meme kanseri ile konstitusyonel t(11;22) translokasyon ilişkisi de gösterilmiştir (5, 6). 22q11'in VACTERL ve Hirschsprung hastalığı gibi anorektal presentasyonlu hastalıklar için ortak bir bölge olduğu düşünülmektedir (7). Maternal dengeli t(11;22)(q23;q11) translokasyonu sonucu Goldenhar sendromu gösteren bir kız çocuk rapor edilmiştir (8).

## Kaynaklar

1. Tapia-Paez I, OBrien KP, Kost-Alimova M *et al.* Fine mapping of the constitutional translocation t(11;22)(q23;q11). *Hum Genet* 2000; 106:506-516.
2. Tapia-Paez I, Kost-Alimova M, Hu P *et al.* The position of t(11;22)(q23;q11) constitutional translocation breakpoint is conserved among its carriers. *Hum Genet* 2001; 109:167-177.

Paez ve ark. (2) nın bu dengeli translokasyonu taşıyan 5 hastada yaptıkları moleküler çalışma, tüm hastalarda kırılma noktalarının aynı bölgelerde meydana geldiğini göstermektedir. Translokasyon taşıyıcılarında yapılan dizi analizlerinde, kromozom 11 ve 22'nin kırılma bölgelerinde ters tekrarlar bulunduğu ve kırılma noktalarının bu ters tekrar bölgelerinden gerçekleştiği tespit edilmiştir. Kromozom 22 üzerindeki translokasyonun kırılma noktası insanda tespit edilen en uzun palindroma (852 baz) sahiptir. Kromozom 11 üzerindeki ters tekrar bölgesi ise 166 baz uzunluğundadır. Palindromların veya ters tekrarların büyüklüğü ve genomik instabilite arasında direk bir ilişki vardır (9). Sonuç olarak 22q11 ve 11q23 bölgelerindeki ters tekrarlar t(11;22)'in ortaya çıkmasına neden olmaktadır. Çalışmamızda, proband ve ailesinde yaptığımız parental kromozom analiz çalışmasında t(11;22) (q23;q11) tespit ettik. Olguda sitogenetik olarak tespit edilen kırılma noktaları bu ters tekrar bölgelerini içermektedir. Bu tür hastalarda kırılma noktalarına karşılık gelen palindromik dizilerin hem translokasyon taşıyıcılarında hem de genel popülasyondaki normal dizi varyasyonlarının çalışılması bu bölgenin genomik instabilitedeki öneminin anlaşılması açısından önemlidir.

Der(22) sendromlu vakaların büyük bir kısmında temel oluşum mekanizması, t(11;22) dengeli translokasyon taşıyıcısı ebeveynlerdeki dengesiz gamet oluşumuna yol açan 3:1 segregasyonudur (10). Bu tür erkek hastalarda segregasyon oranının belirlenmesi için translokasyona katılan her bir kromozomun sentromerine spesifik 2 prob ve translokasyona katılan kromozomlardan birinin kırılma noktasının distaline spesifik üçüncü bir prob kullanılması önerilmektedir (4). Yaptığımız çalışmada sentromerik 11 ve 22q11 bölgesine spesifik prob kullanılarak segregasyon oranı ortaya konmuştur. Probandın semen sıvısından yapılan sperm FISH çalışmasında spermatozalarda segregasyon oranının 3:1 olduğu tespit edilmiştir. Ailede düşük materyallerinden kromozom analizi yapılmamasına karşın düşüklerde der(22) sendromunun olduğu muhtemeldir. Segregasyon oranı dengeli kromozomal taşıyıcıların genel segregasyon oranlarıyla tutarlıdır. Erkeklerde görülen dengeli t(11;22)(q23;q11) kromozomal translokasyon taşıyıcılarında sperm-FISH yöntemi segregasyon oranlarının belirlenmesi için güçlü bir yöntemdir. Bu tip translokasyon taşıyıcılığına sahip bireylerde infertilite problemi olup IVF başarı oranı azdır. Bu nedenle bu tür hastalara genetik danışmanlık süreci içerisinde preimplantasyon genetik tanı önerilebilir.

3. Lindblom A, Sandelin K, Iselius L *et al.* Predisposition for breast cancer in carriers of constitutional translocation 11q;22q. *Am J Hum Genet* 1994; 54: 871-876.
4. Wieland I, Muschke P, Volleth M *et al.* High incidence of familial breast cancer segregates with constitutional t(11;22)(q23;q11). *Gene Chrom Cancer* 2006; 45: 945-949.
5. Leach DR. Long DNA palindromes, cruciform structures, genetic instability and secondary structure repair. *Bioessays* 1994; 16: 893-900.
6. Dawson AJ, Mears AJ, Chudley AE, Bech-Hansen T, McDermid H. Der(22)t(11;22) resulting from a paternal de novo translocation, adjacent 1 segregation, and maternal heterodisomy of chromosome 22. *J Med Genet* 1996; 33: 952-956.
7. Jobanputra V, Chung WK, Hacker AM, Emanuel BS, Warburton D. A unique case of der(11)t(11;22),-22 arising from 3: 1 segregation of a maternal t(11;22) in a family with co-segregation of the translocation and breast cancer. *Prenat Diagn* 2005; 25: 683-686.
8. Prieto JC, Garcia NM, Elder FF, Zinn AR, Baker LA. Phenotypic expansion of the supernumerary derivative (22) chromosome syndrome: VACTERL and Hirschsprung's disease. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 1928-1932.
9. Estop AM, Cieply KM, Munne S, Feingold E. Multicolor fluorescence in situ hybridization analysis of the spermatozoa of a male heterozygous for a reciprocal translocation t(11;22)(q23;q11). *Hum Genet* 1999; 104: 412-417.
10. Balci S, Engiz O, Yilmaz Z, Baltaci V. Partial trisomy (11;22) syndrome with manifestations of Goldenhar sequence due to maternal balanced t(11;22). *Genet Couns* 2006; 17: 281-289.