

**RECIPROČNÉ TRANSLOKÁCIE Z ASPEKTU MULTIDISCIPLINÁRNEHO PRÍSTUPU  
LABORATÓRNYCH VYŠETROVACÍCH METÓD V ZDRAVOTNÍCTVE  
A VEREJNÉHO ZDRAVOTNÍCTVA**  
**RECIPROCAL TRANSLOCATIONS FROM THE ASPECT OF MULTIDISCIPLINARY  
APPROACH OF LABORATORY INVESTIGATION METHODS IN HEALTHCARE  
AND PUBLIC HEALTH**

SULOVCOVÁ Martina, MELUŠ Vladimír, KAŠLÍKOVÁ Katarína, KRAJČOVIČOVÁ Zdenka

*Fakulta zdravotníctva, Trenčianska univerzita Alexandra Dubčeka v Trenčíne*

**ABSTRAKT**

*Úvod:* Chromozómové aberácie predstavujú jedinečný príklad ochorenia, ktoré nemožno posudzovať z aspektu primárnej, sekundárnej a dokonca ani terciárnej prevencie. V tomto prípade je nutný vždy individuálny peronalizovaný prístup k jedincovi a jeho príbuzným pri diagnostike danej mutácie.

*Ciel:* Identifikovať typ chromozómovej aberácie a určiť pre jej nosičov riziko s ňou spojené.

*Jedinci:* Osem osôb, ktoré boli príslušníkmi tej istej rodiny.

*Material a metódy:* Bola vykonaná štandardná cytogenetická analýza s pomocou C- a G- prúžkovania spolu s komplexnou cytogenetickou analýzou a určením rizika.

*Výsledky a diskusia:* Recipročná balansovaná translokácia je voľne prenášaná medzi generáciami I, II a III. Riziko spontánneho abortu plodu s nevyváženým segmentom je určené v oblasti  $22,66 \pm 3,7\%$  (4q35.1),  $30,30 \pm 4,62\%$  (14q32.1). Definované riziko pre narodenie sa potomka s nevyváženým segmentom je  $0,78 \pm 0,78\%$  (4q35.1) a  $1,01 \pm 1\%$  (14q32.1). Na základe komplexných vyšetrení sme určili a potvrdili diagnózu postihnutých jedincov rodiny v zmysle platnej medzinárodnej klasifikácie chorôb: Q95.8 – Iné vyvážené prestavby a štruktúrne markery. Môžeme skonštatovať, že výsledky našej práce preukázali možný vznik zdravého i translokáciou postihnutého potomstva.

*Záver:* Problematika diagnostiky chromozómových aberácií je jedinečná svojou podstatou, ktorá vyžaduje individuálny personalizovaný prístup ku každému jedincovi a posúdenie jeho možnosti.

**Kľúčové slová:** Chromozómové aberácie. Riziko. Individuálny prístup.

**ABSTRACT**

*Background:* Chromosome aberrations represent a unique example of diseases that cannot be assessed from the aspect of primary, secondary, or even tertiary prevention. In this case, an individualized approach to the individual and his relatives is always necessary when diagnosing the given mutation.

*Aim:* Identify the type of chromosome aberration and determine the risk associated with it for its carriers.

*Subjects:* Eight members of the same family.

*Material and methods:* Standard cytogenetic analysis was performed using C- and G-banding along with comprehensive cytogenetic analysis and risk determination.

*Results and Discussion:* Reciprocal balanced translocation is freely transmitted between generations I, II and III. The risk of spontaneous abortion of a fetus with an unbalanced segment is determined in the area of  $22.66 \pm 3.7\%$  (4q35.1),  $30.30 \pm 4.62\%$

(14q32.1). The defined risk for having an offspring with an unbalanced segment is  $0.78 \pm 0.78\%$  (4q35.1) and  $1.01 \pm 1\%$  (14q32.1). On the basis of complex examinations, we determined and confirmed the diagnosis of affected members of the family in terms of the valid international classification of diseases: Q95.8 - Other balanced reconstructions and structural markers. We can conclude that the results of our work demonstrated the possible emergence of healthy and translocation-affected offspring.

*Conclusion:* The problem of diagnostics of chromosome aberrations is unique in its essence, which requires an individual, personalized approach to each individual and an assessment of his possibilities.

**Key words:** Chromosome aberrations. Risk. Individual approach.

**ÚVOD**

V súčasnej dobe sa kladie mimoriadny dôraz na primárnu i sekundárnu prevenciu ochorenia, pričom z aspektu verejného zdravotníctva je dôležitá aj terciárna prevencia, ktorej úlohou je zníženie miery negatívneho vplyvu dôsledkov ochorenia. Všetky tieto prístupy sú preto mimoriadne dôležité v prípade infekčných ochorení ako aj chronických i akútnych neinfekčných ochorení [1].

Jednou z výnimiek, na ktoré nemôžeme hore uvedený prístup aplikovať, sú chromozómové aberácie, ktoré v istej nízkej miere vznikajú v danej populácii za každých okolností.

**Recipročné translokácie**

Recipročné translokácie patria medzi aberácie chromozómov, pričom z pohľadu zdravia jedinca ich zásadnou vlastnosťou je recipročnosť, t.j. obojstrannosť výmeny segmentov medzi dvomi rôznymi chromozómami v genóme jedinca. V dôsledku recipročnosti výmeny preto nedochádza ani k strate, ani k nadbytku genetickej informácie v genóme jedinca, postihnutého týmto typom mutácie. Logickým dôsledkom je preto bezpríznakosť nosiča recipročnej translokácie, ktorý vedie normálny život

až do chvíle vzniku potomstva v novej generácii. Práve moment tvorby pohlavných buniek – gamét je kľúčovým bodom vzniku možných problémov tých jedincov v potomstve, ktorí nezdedia oba chromozómy rodiča so vzájomne vymenenými úsekmi, ale iba jeden z nich. V dôsledku toho po splynutí gamét môže vzniknúť jedinec, ktorý má časť genetickej informácie navyše a časť genetickej informácie mu chýba, pretože translokácia je už nebalansovaná – nevyvážená tou druhou vymenenou časťou na chromozóme, ktorý jedinec od svojho rodiča nezdedil. Dôsledkom je široká paleta symptómov a prejavov v podobe porúch učenia, spomalenia vývoja, metabolických anomálií, opakovaných abortov a pod. Závažnosť translokačného poškodenia závisí od toho, ktoré chromozómy a ktoré ich časti boli zasiahnuté. I najmenší úsek môže obsahovať veľký počet génov, i najmenšia vzniknutá aberácia, bežne nepostihnuteľná konvenčnými metódami, môže spôsobiť zdravotné problémy [2]. Dôležitý je rozsah chýbajúceho či nadbytočného chromozómového materiálu, pretože niektoré časti chromozómov sú významnejšie ako iné, čo súvisí s rôznym obsahom génov. Veľmi skoré spontánne aborty v predklinickej fáze gravidity môžu naznačovať sterilitu [3]. V prvom a druhom trimestri, chromozomálne aberácie sú jednou z najčastejších príčin spontánnych abortov, s prevalenciou takmer 70 % počas prvých 6 týždňov, 50 % do 10 týždňov a 5 % po 12 týždňoch gravidity [4].

## CIEĽ

Identifikovať chromozómovú translokáciu u jedincov v rámci rodiny, vykonanie cytogenetickej a genealogickej analýzy a posúdenie miery rizika u jedincov.

## SÚBOR PACIENTOV

Nami vyšetrenú vzorku tvorilo 8 jedincov, ktorí boli členmi tej istej rodiny. Vyšetrenia sa uskutočnili v období október 2021 až november 2022. V čase našej štúdie jedinci boli vo veku 18 – 75 rokov. V našej práci využívame výlučne iba dáta a výsledky laboratórnych analýz, ktoré boli objednané/ordinované lekárom/klinickým genetikom. Pacient bol lekárom oboznámený o účele a povahe vyšetrení v zmysle platnej legislatívy a vydal k vyšetreniam informovaný súhlas. Nad rámec týchto vyšetrení neboli z biologického materiálu vykonané žiadne laboratórne vyšetrenia. Pre účely našej štúdie

Boli všetky údaje pacientov deidentifikované v zmysle platnej legislatívy o ochrane osobných údajov.

## METÓDY

Rodokmeň rodiny v rozsahu troch generácií bol v rámci genealogickej analýzy vypracovaný podľa štandardne platnej nomenklatúry. Probandom bol jedinec č. 2 v II generácii. V rodine sa nevyskytoval jedinec adoptovaný do alebo z rodiny.

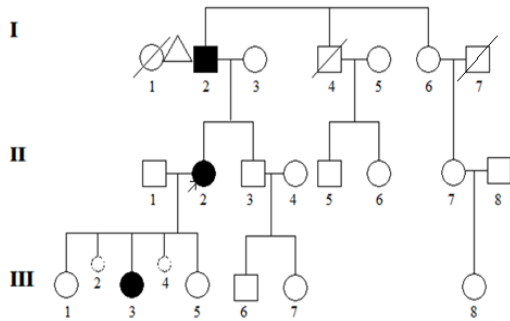
Z cytogenetických vizualizačných metód boli využité metódy C – a G prúžkovania (bandingu). Obe využité metódy, C-banding ako aj základný G-banding boli vykonané podľa platných štandardných pracovných postupov pracoviska a sú súčasťou jeho internej dokumentácie. Pracovné postupy oboch metód prúžkovania reflektujú aktuálne postupy s využitím adekvátnej zobrazovacej mikroskopovacej techniky a softvéru pre digitálne spracovanie obrazu karyotypu.

Metóda FISH bola vykonaná podľa platných štandardných pracovných postupov a predpísaných noriem pracoviska, ktoré sú súčasťou internej dokumentácie. Pracovný postup využitej metódy zahŕňa aktuálne postupy.

## VÝSLEDKY

Cytogenetickou analýzou sme identifikovali prítomnosť recipročnej translokácie t(4;14) (q32.1;q35.1). Ako je zrejmé z obrázku 1, identické chromozómové aberácie recipročnej balansovanej translokácie t(4;14) (q32.1;q35.1) sú prenášané medzi generáciami I, II a III. Odhad rizika možnosti narodenia sa potomka s nevyváženým karyotypom pri tomto druhu anomálie činí približne 4 %. Zvyčajne sa riziko pri recipročných translokáciách pohybuje v rozmedzí 1 – 10 %. Táto recipročná translokácia sa fenotypovo neprejavuje u jedinca č. 2 I. generácie, u ktorého vznikla, ale má za následok priame dopady na život: riziko pre narodenie sa potomka s 1 nevyváženým segmentom alebo zvýšené riziko spontánnych abortov plodu s nevyváženým segmentom, ktoré bližšie uvádzame v tabuľke 1.

Riziká spomenuté vyššie môžu viesť k psychologickým zmenám ženy - depresia, nadmerný plač, úzkosť, panické záchvaty a iné. Ďalej to môže viesť k rozvoju sterility a problémom spojeným s oplodnením. Svetová zdravotnícka organizácia (WHO) definuje sterilitu mužského alebo ženského reprodukčného systému ako neschopnosť otehotnieť po



Obrázok 1 Genealogická analýza rodiny

Tabuľka 1 Určenie rizika u jedinca č. 3 v III. generácii

Translokácia	Riziko pre narodenie sa potomka s 1 nevyváženým segmentom	Riziko spontánnych abortov plodu s nevyváženým segmentom
chromozóm 4q35.1	0,78±0,78%	22,66±3,7%
chromozóm 14q32.1	1,01±1%	30,30±4,62%

12 a viac mesiacoch pravidelného nechráneného pohlavného styku [5]. Súhrnná tabuľka 2 prináša prehľad celej rodiny.

Jedinci s mutáciou sú zatiaľ bez fenotypových zmien a zatiaľ bez ďalších geneticky podmienených ochorení v anamnéze. Chromozóm 4 zahŕňa vo svojej štruktúre približne 1600 funkčných génov, obsahujúcich 190 miliónov párov báz, ktoré zabezpečujú jeho správnu funkciu. Chromozóm 14 obsahuje vo svojej štruktúre 1200 funkčných génov s presahom 100 miliónov párov báz zabezpečujúcich správne funkcie.

Podľa publikácie Stengel-Rutkowski S. et al. z roku 1988 je skúmaná translokácia zaraditeľná do skupiny s nízkym rizikom pre narodenie sa potomka s nebalansovým karyotypom, ale s vysokým rizikom pre spontánny abort plodu s nebalansovým karyotypom [6].

Na základe komplexných vyšetrení je možné stanoviť diagnózu postihnutých členov rodiny v zmysle platnej medzinárodnej klasifikácie chorôb: Q95.8 – Iné vyvážené prestavby a štruktúrne markery.

## DISKUSIA

Translokačnú aberáciu, ktorú sme skúmali na prezentovanej rodine sme si vybrali za účelom

Tabuľka 2 Súhrnný prehľad vyšetrenej rodiny

## PÔVODNÉ PRÁCE / ORIGINAL WORKS

Generácia a člen	Karyotyp/ vyšetrenie/ komentár
Gen. I., 1	exitus 3. mesiac života
Gen. I., 2	46, XY; t(4;14) (q32.1;q35.1)
Gen. I., 3	46, XX; bez zmien v G-bandingu
Gen. I., 4	odmietnuté cytogenetické vyšetrenia, exitus v roku 2022
Gen. I., 5	46, XX; bez zmien G-bandingu
Gen. I., 6	46, XX; bez zmien G-bandingu
Gen. I., 7	exitus v roku 2003
Gen. II., 1	46, XY; bez zmien v konvečnej metóde a v G-bandingu
Gen. II., 2	46, XX; t(4;14) (q32.1;q35.1) v metóde konvečnej a v G-bandingu
Gen. II., 3	46, XY; bez zmien v G-bandingu
Gen. II., 4	nedodané cytogenetické vyšetrenia
Gen. II., 5	nedodané cytogenetické vyšetrenia
Gen. II., 6	nedodané cytogenetické vyšetrenia
Gen. II., 7	bez predispozície, bez vyšetrení
Gen. II., 8	bez vyšetrení
Gen. III., 1	nedodané cytogenetické vyšetrenia
Gen. III., 2	spontánny abort
Gen. III., 3	46, XX; t(4;14) (q32.1;q35.1) v metóde konvečnej a v G-bandingu
Gen. III., 4	abort - zistený mŕtvy plod
Gen. III., 5	46, XX; bez zmien v metóde konvečnej, v G- a C-bandingu
Gen. III., 6	bez predispozície, bez vyšetrení
Gen. III., 7	bez predispozície, bez vyšetrení
Gen. III., 8	bez predispozície translokačnej aberácie

rozšírenia poznatkov, taktiež sme chceli prispieť novým pohľadom na genetiku ako takú. Zistili sme, že uvedeným genetickým ochorením sú postihnutí 3 členovia rodiny s potvrdenou recipročnou balansovanou translokáciou na koncových bodoch dlhých ramien veľkého submetacentrického chromozómu 4 a stredného akrocentrického chromozómu 14. Čo však znamenajú tieto výsledky pre konkrétnych členov rodiny a ich potomstvo?

U matky – nositeľky translokácie t(4;14) (q32.1;q35.1) sú viaceré možnosti vytvorenia gamét: zdravé autozomy 4 aj 14, translokačný chromozóm 4 a zdravý chromozóm 14, translokačné autozomy 4 i 14, zdravý chromozóm 4 a translokačný chromozóm 14. Vidíme teda, že aj v prípade nosičstva translokácie je možný vznik zdravého potomstva, ako môžeme vidieť v prípade jedinca 5 v III. generácii. Opačným extrémom je jedinec 3 v III. generácii, ktorý má vo svojom genotype translokačné autozomy 4 i 14, dokazuje to zostavený karyotyp. Táto nosička recipročnej translokácie má normálny

fenotyp, ale je vystavená riziku tvorby nevyvážených gamét (a teda aj postihnutého potomstva), v presne rovnakej miere, v akej tomu bolo v prípade jej matky.

Veľkým problémom v prípade genetického vyšetrenia býva miera ochoty rodinných príslušníkov podstúpiť jednotlivé vyšetrenia. Bolo tak tomu aj v našom prípade, kedy veľká časť členov rodiny nebola vyšetrená. Do poslednej chvíle sme sa zamýšľali nad možnosťou, že všetky dcéry uvedenej probandky zdedili translokačné preskupenie. Výsledky nakoniec ukázali, že translokačnú aberáciu zdedila pravdepodobne len jedna z troch dcér v generácii III. Nemôžeme si to bohužiaľ presnejšie overiť, pretože jedinec č. 1 v III. generácii neabsolvoval potrebné cytogenetické vyšetrenia a konzultácie.

Dôležitou otázkou ostáva aj korektné určenie rizika pre jedincov, ktorí vo svojom genóme recipročné translokácie obsahujú. Ako uvádzame v tabuľke 1, v prípade nami sledovanej recipročnej translokácie autozómov  $t(4;14)(q32.1;q35.1)$  bolo riziko spontánneho abortu plodu s nevyváženým segmentom stanovené v oblasti  $22,66 \pm 3,7 \%$  ( $4q35.1$ ) respektíve  $30,30 \pm 4,62 \%$  ( $14q32.1$ ). Ako vidíme, riziko je vysoké. Pourjafari et al. [7] uverejnili v roku 2012 zaujímavú štúdiu dvoch manželských párov s rekurentnými spontánnymi abortmi. V ich prípade sa jednalo o recipročné translokácie autozómov, v prvom páre konkrétne o: 46, XY,  $t(2;12)(p21;q22)$  a v druhom páre s karyotypom 46, XX,  $t(1;12)(p31;q13)$ . Prvý pár však bol príbuzenským vzťahom (bratranec – sesternica), čo sa pravdepodobne odzrkadlilo na počte spontánnych abortov: 4. U druhého páru nebola zistená vzájomná konsangvinita, pričom uvádzali iba dva spontánne aborty. Postihnutá žena však pochádzala z príbuzenského vzťahu (jej otec a matka boli bratranec so sesternicou) pričom bola najstaršia zo 7 potomkov, z ktorých traja najmladší jedinci sú evidovaní v časovej chronológii ako spontánne aborty [7]. Túto štúdiu sme si nevybrali náhodne. Ako totiž môžeme vidieť na obrázku 1, v našom prípade nie je prítomný v rodine žiaden príbuzenský zväzok, pričom translokácia sa prenáša voľne, s danou pravdepodobnosťou, medzi jednotlivými generáciami. Nie je tu teda príbuzenské kríženie, ktoré by zvyšovalo pravdepodobnosť výskytu chromozómových aberácií. To je zásadný (aj sociokultúrny) rozdiel medzi spádovou populáciou nášho laboratória a popísaných jedincov z regiónu Hamedán (západný Irán) s odlišným religióznym a sociokultúrnym charakterom. Toto je doména práve verejného zdravotníctva, ktoré musí brať do úvahy špecifiká jednotlivých sociokultúrnych rozdielov medzi populáciami rôznych etník. Iba pripomíname, že v moslimskom prostredí je otázka indukovaných abortov vysoko nepravdepodobná, takže práve štúdie z takéhoto prostredia nám môžu dať cenné informácie o riziku spontánnych abortov. Na druhej strane, spoločensť v uvedenej oblasti vo väčšej miere tolerujú príbuzenské vzťahy (bratranec – sesternica) čo je v priamom rozpore s biologickou podstatou pohlavného rozmnožovania v zmysle maximálnej variability a panmixie [8].

S porovnaním štúdie z podobného sociokultúrneho charakteru v oblasti Turecka Yalçın et al. [9] publikovali výsledky pozoruhodnej štúdie zaoberajúcej sa vyšetrením 506 vzoriek periférnej krvi na identifikáciu rôznych zmien a aberácií v karyotype za využitia konvenčných metód. Páry v čase štúdie mali anamnézy opakovaných abortov. Ich počet na pár sa pohyboval od dvoch do sedem. Všeobecne zistili, že abnormality boli potvrdené v 15 prípadoch, predstavujúc 2,9 %. Z uvedených abnormalít sa v 3 prípadoch jednalo práve o recipročnú translokáciu autozómov 1, 2, 7, 11 alebo 21 [9]. Podobne ako v našej práci, ich pomer mužského a ženského chromozómálneho preskupenia bol v skúmanej vzorke 1 : 2. Detailnejšie sa jednalo v prvom páre o: 46 XY  $t(1,2)(p36,p23)$ , v druhom páre s karyotypom 46 XX  $t(7,21)(p22,q22)$  a posledný pár s karyotypom 46 XX  $t(1,11)(p3,q13)$ . Keď jeden z partnerov má vo svojom genotype balansovanú translokáciu, šanca na spontánny abort je bezmála dvojnásobná. Prvý pár uvádzal sedem spontánnych abortov, zvyšné dva páry uviedli po tri. Mnohé štáty stredného východu a arabské kultúry praktizujú príbuzenské manželstvo. U párov štúdie Yalçın et al. [9] nebola zistená vzájomná konsangvinita, ktorá by zvyšovala pravdepodobnosť prítomnosti chromozómových aberácií.

Oveľa väčšie možnosti poskytujú veľkopočetné populácie, ako je napríklad čínska, kde Zhang et al. [10] publikovali výsledky impozantnej štúdie vyšetrenia 3807 vzoriek amniocentézy na prítomnosť balansovaných recipročných translokácií. Celkovo zistili 16 balansovaných translokácií, čo predstavovalo frekvenciu 0,42 % pričom dva prípady boli uzavreté ako vznik *de novo* a tri prípady nebolo

možné diagnosticky uzavrieť [10]. Väčšina fetálnych chromozómových defektov vzniká *de novo* na početné cytogenetické štúdie. Na druhej strane boli uskutočnené rôzne výskumy na posúdenie prevalencie chromozómových defektov medzi párami, ktoré opakovane potratili. Prevalencia sa pohybuje rozmedzí 2,7 – 13,9 % [11].

Pre základný prehľad o chromozómoch človeka postačí základná karyotypizácia pomocou konvenčných metód, avšak pre informatívnejšie a hlbšie skúmanie je lepšie využiť metódy s vyššou rozlíšiteľnosťou, ktoré dokážu odhaliť prípadné mikroaberrácie.

## ZÁVER

Cytogenetická analýza translokácie chromozómov je v súčasnej dobe štandardnou súčasťou laboratórnych vyšetrovacích metód v zdravotníctve, hoci nepatrí medzi „rutinne“ vykonávané metódy a možno ju nájsť iba vo väčších pracoviskách s adekvátnym prístrojovým i personálnym zabezpečením.

V nami sledovanej rodine bola uvedená diagnóza potvrdená a stanovená klinickým genetikom na základe syntézy výsledkov vizualizačných cytogenetických metód, zostavených karyotypov rodiny, anamnéz a genealogických údajov získaných od jedincov príslušného rodokmeňa. Podľa dostupnej literatúry sa vzniknutá translokácia zaraďuje do skupiny s nízkym rizikom pre narodenie sa potomka s nebalansovým karyotypom, ale s vysokým rizikom pre spontánny abort plodu s nebalansovým karyotypom.

Na záver môžeme konštatovať, že výnimočnosť cytogenetických i molekulárno-biologických techník v prípade diagnostiky translokácií chromozómov u človeka spočíva v jedinečnosti danej chromozómovej aberácie ako aj jej prenosu v rámci rodiny a prejavu symptómov u daného jedinca.

## ZOZNAM BIBLIOGRAFICKÝCH ODKAZOV

[1] KLEMENT C. et al. *Verejné zdravotníctvo*. Banská Bystrica, PRO, s.r.o., 2019; 432 s., ISBN 978-80-89057-80-1.

- [2] ŘEHOUT V. et al. *Genetika I*. České Budějovice, Jihočeská univerzita v Českých Budějovicích, 2000, 256 s. ISBN 80-7040-405-1.
- [3] MARDEŠIĆ T. et al. *Diagnostika a léčba poruch plodnosti*. 1. vydanie, Praha, Grada, 2013, 96 s. ISBN 978-80-247-4458-2.
- [4] FRANSSEN M.T., KOREVAAR J.C., VAN DER VEEN F. et al. Reproductive outcome after chromosome analysis in couples with two or more miscarriages: case-control study. *BMJ*. 2006; 332 (7544): 759-763.
- [5] WORLD HEALTH ORGANIZATION. *International Classification of Diseases*, 2018, 11th Revision (ICD-11) Geneva: WHO, 2018. Dostupné na : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/infertility>
- [6] STENGEL-RUTKOWSKI S. et al. *Risk estimates in balanced parental reciprocal translocations: analysis of 1120 pedigrees*. Paris: Expansion Scientifique Française, 1988. 147 s, ISBN 978-27-046-1248-2.
- [7] POURJAFARI B., POUR-JAFARI H., FARIMANI M. et al. Genetic counseling in carriers of reciprocal translocations involving two autosomes. *Indian Journal of Human Genetics*. 2012; 18 (2): 250-253.
- [8] MELUŠ V., KRAJČOVIČOVÁ Z., SLOBODNÍKOVÁ J. *Genetika pre zdravotnícke odbory*. Trenčín, Samosato, 2011; 90 s. ISBN 978-80-89464-04-3.
- [9] YALÇIN S., ÖZTÜRK K.H., ÖZBAŞ H. et al. Cytogenetic Analysis in Couples With Recurrent Pregnancy Loss. *Journal of Surgery and Medicine*. 2021; 5 (5): 449-452.
- [10] ZHANG H.G., ZHANG X.Y., ZHANG H.Y. et al. Balanced reciprocal translocation at amniocentesis: cytogenetic detection and implications for genetic counseling. *Genetics and molecular research*. 2016; 15 (3):
- [11] MOZDARANI H., MEYBODI A.M., ZARI-MORADI S. A cytogenetic study of couples with recurrent spontaneous abortions and infertile patients with recurrent IVF/ICSI failure. *Indian Journal of Human Genetics*. 2008; 14 (1): 1-6.