

Sitogenetik Laboratuvarımıza Başvuran 118 Olgunun  
Değerlendirilmesi.

Dr. Aynur Acar\*, Dr. Sennur Demirel\*  
Arş. Gör. Hasan Acar\*\*, Dr. Ferhan Paydak\*\*\*

ÖZET

1.1.1988 - 31.1.1989 tarihleri arasında Sitogenetik laboratuvarımıza başvuran 118 olgunun ön tanıları ve gönderildikleri klinikler ile sitogenetik bulguların sonuçları değerlendirilmiştir. İncelenen 118 olgunun 21'inin Mongolizm, 1'inin Turner sendromu, 3'ünün seksüel gelişme bozuklukları, 2'sinin Fanconi Aplastik Anemisi'ne uygun karyotipik bulgular gösterdiği saptanmıştır. Kromozom düzensizlikleri ile seyreden hastalıkların tanısında sitogenetik laboratuvarının rolü ve bu hastalıkların görülme sıklıkları literatür ışığında tartışılmıştır.

SUMMARY

Cytogenetical Analysis : A Study of 118 Patients

The correlation between clinical and cytogenetic finding of 118 patients that were sent to our laboratory for possible genetic disorder during the period of 1.1.1988 and 31.1.1989 respectively surveyed. Analysis have shown that among the 118 cases, 21 cases were Mongolism, 1 case had Turner syndrome, 3 cases had errors in Sex development and 2 have shown Fanconi's

---

\* : S.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD Öğretim Üyesi, Y.Doç.  
\*\* : S.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD Araştırma Görevlisi  
\*\*\* : S.Ü.Tıp Fak. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD Öğr. Üyesi Prof. Dr.

---

Aplastic Anemia karyotype. The incidence of the cases that are due to chromosomal abnormalities and the importance of cytogenetic examination was discussed.

## GİRİŞ

İnsan kromozomlarını inceleyen ve Genetik'in bir dalı olan Sitogenetik insanda kromozom sayısının tam olarak belirlenmesinden sonra gelişebilmiştir. İlk olarak 1912 yılında Winiwarter tarafından insanda 47 kromozom bulunduğu öne sürülmüştür. 1920 yılında Painter insan kromozom sayısının 48 olduğunu bildirmiş ve bu görüş 30 yıl boyunca kabul edilmiştir. Ancak 1956 yılında Tjio ve Levan geliştirdikleri yeni bir yöntemle insanda diploid kromozom sayısının 46 olduğunu kesin olarak göstermeyi başarmışlar ve bu yöntem pek çok sitogenetik laboratuvarında kullanılmaya başlanmıştır (1,2).

Daha sonraları, insan kromozomlarını incelemek amacıyla deri fibroblast, kemik iliği, periferik kan gibi dokular kullanılmış ve çeşitli boyama yöntemleri geliştirilmiştir (3). Bu sayede insan kromozomları sınıflandırılmış ve kromozomların büyüklük ve sentromer pozisyonuna göre gruplar halinde düzenlenmesine Karyotip adı verilmiştir. Geliştirilen Bandlama Yöntemleri (Q,G,R,C) sayesinde ise bu gruplardaki kromozomlar tek tek tanımlanabilmiştir (4). Bandlama yöntemlerinin gelişmesi, kromozomlardaki sayısal ve yapısal düzensizlikler ile bu düzensizliklerle ilişkili hastalıkların doğru olarak tanımlanmasını mümkün kılmıştır. Bu yolla, herhangi bir kromozom fazlalığı ve eksikliği yada kromatid ve kromozom tipi kırıklar, delesyon, translokasyon, ring gibi düzensizliklerin klinik önemi daha iyi anlaşılabilmiştir (1). Bunun sonucunda, kromozomal düzensizliklerle seyreden hastalıkların kesin tanısında klinik bulgulara yardımcı olacak bilgileri veren



sitogenetik laboratuvarları gelişmiştir. Ülkemizde belirli üniversitelerin bünyesinde çalışmakta olan Sitogenetik Laboratuvarlarına ek olarak Üniversitemizde de Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalına bağlı olarak faaliyet gösteren Sitogenetik Laboratuvarı kurulmuştur.

#### MATERYAL VE METOD

Çeşitli kliniklerden laboratuvarımıza gönderilen toplam 118 olgunun sitogenetik tetkikleri yapıldı. Bu olguların 116'sının periferik kan lenfosit kültürlerinde, lenfosit kültürlerinde üreme olmayan 2 olgunun kemik iliği hücrelerinde kromozom analizleri gerçekleştirildi. Kromozomları incelenen 116 olgudan 14 ünün kromozom analizinden önce X-kromatin tetkikleri yapıldı. Ayrıca, kromozom analizi yapılan 2 olguda tanıyı güçlendirmek amacıyla Kardeş Kromatid Değişim (KKD) değerleri saptandı.

##### A. Kromozom Elde Etme Yöntemleri:

###### I- Periferik Kan Lenfosit Kültürü Yöntemi,

Labratuvarımıza gönderilen olgulardan Heparinlenmiş enjektör ile 1 ml periferik kan örnekleri alındı. Alınan örnekler % 20 Foetal Calf serum(Gibco), % 3 Phytohemagglutinin (Gibco) içeren McCoy's 5A(Gibco) besi ortamına ilave edildi. Hazırlanan kültürler 37°C lik etüvde 72 saat üremeye bırakıldı. Üreme periyodunun son 2 saatinde kültürlerle 0.1 µ gr/ml Colcemid(Gibco) ilave edildi ve standart metodlar kullanılarak kromozom preparatları hazırlandı (5).

###### II- Kemik İliği Yöntemi,

Lösemi şüphesi ile gönderilen ve lenfosit kültürlerinden tanı için yeterli metafaz kromozomu elde edilemeyen 2 olgunun kemik iliği hücrelerinde kromozom analizi yapıldı.

Olgulardan heparinlenmiş enjektör kullanılarak sternal ponksiyonla 1 ml kemik iliği alındı. Alınan örnekler 5 ml Hanks solusyonu(Gibco) içeren kültür şişelerine ilave edildi. Hücreleri bölünmenin Metafaz evresinde durdurmak amacıyla 0.1 µ gr/ml Colcemid eklendi ve 2 saat bekletildi. Bu süre sonunda lenfosit kültürleri için kullanılan yöntemle metafaz kromozomları elde edildi (6).

#### B. Kromozomları Boyama Yöntemleri:

##### I- Tripsin-Giemsas Bandlama Yöntemi,

Periferal kan lenfositlerden ve kemik iliği hücrelerinden elde edilen metafaz kromozomları Tripsin-Giemsas bandlama yöntemi kullanılarak boyandı. G-bandlamada Finaz ve arkadaşları (7) ile Minamihisamatsu ve arkadaşlarının (8) önerdiği yöntemler bazı değişikliklerle uygulandı. Elde edilen bandlanmış metafaz kromozomları Paris Konferansı Standartlarına göre sayısal ve yapısal düzensizlikler açısından değerlendirildi (4).

##### II- KKD'lerini İnceleme Yöntemi,

10 µ gr/ml BrdU ilavesi ile hazırlanan 72 saatlik periferal kan lenfosit kültürlerinden elde edilen metafaz kromozomları, KKD'lerini inceleyebilmek amacıyla, Korenberg ve Freedlender'in (9) önerdiği yöntemle boyandı. Her olguda iyi dağılmış 20 metafazın kromozomlarında gözlenen değişimler Özkınay'ın (10,11) metoduna göre değerlendirildi ve ortalama değişim değerleri saptandı.

#### C. X- Kromatin Tayini:

Çeşitli ön tanılarla laboratuvarımıza gönderilen ve cinsiyet tayini istenen 14 olgunun yanak mukozası epitel hücrelerinde X- Kromatin analizi yapıldı. X- Kromatin incelemelerinde Cresyl Violet yöntemi(6) kullanılarak %20-40 arasında



X- Kromatin taşıyan hücre bulunan olgular X- Kromatin (+) olarak değerlendirildi.

### BULGULAR

1.1.1988 - 31.1.1989 tarihleri arasında laboratuvarımıza gönderilen, sitogenetik tetkikleri istenen toplam 118 olgunun 73'ünün Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, 25'inin Kadın Hastalıkları ve Doğum, 14'ünün Üroloji, 6'sının İç Hastalıkları, Nöroloji, Psikiyatri gibi diğer anabilim dallarından gönderildiği anlaşılmıştır (Tablo 1).

Gönderilen Klinik	Olgu Sayısı
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	73
Kadın Hastalıkları ve Doğum	25
Üroloji	14
Nöroloji	3
İç Hastalıkları	2
Psikiyatri	1
<b>TOPLAM</b>	<b>118</b>

Tablo 1.:Laboratuvarımızda incelenen olguların gönderilen kliniklere göre dağılımı.

İncelenen olguların ön tanıları ve laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde, şu sonuçlar elde edilmiştir:

Mongolizm ön tanısı ile gönderilen 36 olgunun 19'unun Regüler tip mongolizm, 1'inin Translokasyon tipi mongolizm, 1'inin Mozaik tip mongolizm olduğu, 15 olgunun ise normal karyotipe sahip olduğu anlaşılmıştır. Turner sendromu şüphesi

ile incelemeye alınan 22 olgudan yalnızca 1'inin 45, XO karyotipe, diğerlerinin normal karyotipe sahip olduğu, Klinefelter şüphesi ile gönderilen 6 olgunun ise normal 46, XY karyotipte olduğu görülmüştür. Seksüel gelişme bozuklukları ile gönderilen 17 olgudan 46, XY karyotipe sahip olan 1 olgunun gerçek Hermafrodit, yine 46, XY karyotipe sahip diğer 1 olgunun Saf(pure) Genadal Disgenezis kesin tanısını aldığı, 46, XY karyotipe sahip 1 diğer olgunun ise Transseksüel bir erkek olduğu klinik bulgularıyla anlaşılmıştır. Kalan 14 olguda seksüel gelişme bozukluklarını ortaya çıkaracak kromozom düzensizlikleri saptanmamıştır. Fanconi Aplastik Anemisi tanısıyla incelenen 2 olguda kromozom kırıkları tesbit edilmiş ve olguların KKD değerlerinde artış gözlenmemiştir. Yine Kronik Myeloid Lösemi ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen 2 olguda kemik iliği hücrelerinden kromozom analizi yapılmış ve Ph' kromozomuna rastlanmamıştır. Spontan düşükleri ve ölü doğumları olan toplam 16 ebeveynde herhangi bir kromozomal düzensizlik saptanmamıştır. Trizomi-18, Trizomi-13 ve diğer kromozom düzensizlikleri düşünülen toplam 17 olguda normal karyotipler tesbit edilmiştir (Tablo-2).

#### TARTIŞMA VE SONUÇ

Çoklu konjenital malformasyonları, özellikle motor ve mental retardasyonu olan olgularda kromozom anomalilerinin görülme olasılığı artmaktadır. Geliştirilen kromozom inceleme yöntemleri sayesinde otozomal ve seks kromozomlarındaki düzensizlikler ile seyreden hastalıkların tanımlanabilmesi mümkün olmuştur. Otozomal kromozom hastalıkları içinde en sık görülen ve üzerinde en çok çalışılmış olanı mongolizmdir. Gelişme ve zeka geriliği ile seyreden bu hastalığın görülme sıklığının genel popülasyonda 600-700 doğumda 1 olduğu



ÖN TANI			LABORATUVAR BULGULARI	
Olgu Sayısı	Olgu Adı	Olgu sayısı	Karyotip	Sonuçlar
36	Mongolizm	7	47, XX, +21	Regüler tip mon.
		12	47, XY, +21	" "
		1	46, XX, +t(21;22)	Translokasyon tipi mon.
		1	46, XY/47,XY, +21	Mozaik tipi mon.
		8	46, XX	
		7	46, XY	
		22	Turner Sendrome	1
21	46, XX			
6	Klinefelter Sen.	6	46, XY	
17	Seksüel Gelişme bozuklukları	1	46, XY	Gerçek Hermafrodit
		1	46, XY	Saf(pure) Gonadal Disgenezis
		1	46, XY	Transseksüel
		14	46, XY	
2	Fanconi	1	46, XX	Kromozom kırıkları
		1	46, XY	" "
2	Kronik Myeloid Lösemi	1	46, XX	Ph <sup>1</sup> (-)
		1	46, XY	Ph <sup>1</sup> (-)
16	Düşük ve ölü doğum şikayeti olan ebeveyn	10	46, XX	
		6	46, XY	
2	Trizomi-18	1	46, XX	
		1	46, XY	
1	Trizomi-13	1	46, XY	
14	Kromozom düzensizliği düşünülen çeşitli olgular	8	46, XX	
		6	46, XY	

Tablo 2.: Çeşitli ön tanılar alan 118 olgunun laboratuvar bulguları.

bildirilmektedir (6,12). Buna uygun olarak, laboratuvarımıza gönderilen olguların en büyük çoğunluğunu mongolizm ön tanısı alan hastalar oluşturmaktadır. İncelediğimiz 118 olgudan 36'sı mongolizm ön tanısı almıştır. Ancak bu 36 olgudan yalnızca 21'inin mongolizm kesin tanısına götürecektir karyotipe sahip olması, özellikle yenidoğan döneminde hastalığın tanımlanmasının güçlüğüne ortaya koymaktadır. Mongolizmin klinik olarak değilse bile sitogenetik bulgular açısından 3 farklı tipi olduğu bilinmektedir. Bunların % 95 'inin Regüler tip, % 3'ünün Translokasyon tipi, % 2'sinin Mozaik tip mongolizm olduğu bildirilmiştir (6,13). İncelediğimiz 21 olgudan 19'unun Regüler tip, 1'inin Translokasyon tipi, 1'ininde Mozaik tip mongolizm karyotipine sahip olması literatür bilgileri ile uyumludur.

Seks kromozomlarındaki sayısal düzensizliklerle seyreden hastalıkların genel popülasyonda görülme sıklığının mongolizmden daha az olduğu bildirilmektedir. Turner sendromu için bu sıklığın her 2500 yenidoğan dışında 1, Klinefelter sendromu için her 1000 yenidoğan erkekte 1 olduğu bildirilmiştir (1,2,12). Nitekim laboratuvarımıza Turner sendromu şüphesi ile gönderilen 22 olgudan yalnızca 1'inde 45, XO karyotipi gözlenmiş, Klinefelter sendromu açısından incelenen çok az sayıda olguda ise normal erkek karyotipi saptanmıştır.

Seksüel gelişme bozuklukları ile ilgili hastalıkların çok çeşitli fakat seyrek olduğu bildirilmektedir (2). Ancak incelediğimiz olgular arasında seksüel gelişme bozuklukları ile müracaat edenlerin sayısının fazlalığı dikkati çekmektedir. Nitekim bu olgularımız arasında 46, XY karyotipe sahip 1 gerçek hermafrodit, 46, XY karyotipe sahip 1 saf (pure) gonadal disgenezis, 46, XY karyotipe sahip 1 transseksüel olgunun mevcut olduğu kliniklerle yapılan işbirliği sonucu anlaşılmıştır. Bu durum laboratuvarımızın yöredeki tek merkez olması ve seçilmiş olguların kliniklere müracaat etmesine bağlanmıştır.



Bunların yanısıra, kromozom kırığı sendromlarından olan Fanconi Aplastik Anemili 2 olgu çalışılmıştır. Bu olgularda tesadüfi kromozom kırıkları gözlenmiş ve KKD oranlarının normal sınırlar içinde olduğu anlaşılmıştır. Bu durum Bloom sendromu, Ataxia telangiectasi gibi diğer kromozom kırığı sendromlarının aksine Fanconi Aplastik Anemisinde KKD'lerinin yükselmediğini bildiren çalışmalarla uyumlu olup KKD değerlerinin kromozom kırığı sendromlarının tanısındaki destekleyici rolünü göstermektedir (14).

Ayrıca, klinik bulguları itibarıyla Myeloid Metaplazi'li Myeloskleroz ile uyum gösteren Kronik Myeloid Lösemili 2 olguda Ph<sup>1</sup> kromozomunun olmadığı bildirilerek klinisyenlerin tanıda doğru olarak yönlennemelerine yardımcı olunmuştur (15).

Laboratuvarımıza tekrarlayan spontan düşükler ve ölü doğumlar şikayeti ile gönderilen 16 ebeveynde ise kromozom düzensizlikleri saptanmamıştır. Bu durumun başta akraba evlilikleri olmak üzere çeşitli faktörlere bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmüştür.

Sonuç olarak; çeşitli ön tanımlar ile laboratuvarımıza gönderilen toplam 118 olgunun 27 tanesine kromozom düzensizliği tanısını kesinleştirecek sitogenetik bulgular sunulmuştur. Böylece başta Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı olmak üzere Kadın Hastalıkları ve Doğum ile Üroloji Anabilim Dallarına otozomal ve seks kromozomu düzensizlikleri ile başvuran olguların kesin tanımlarında sitogenetik laboratuvarlarının önemli bir rolü ve katkısı olduğu gösterilmiştir.

KAYNAKLAR

- 1- Emery,A.E.H.: Elements of Medical Genetics., 6<sup>th</sup> Ed., Churchill Livingstone, New York, 61-84, 1983.
- 2- Mange,A.P. and Mange,E.J.: Genetics: Human Aspects., 1<sup>st</sup> Ed., Sounders College, Philadelphia, 134-143, 1980.
- 3- Bařaran,N.: Tıbbi Genetik.,4.baskı,Bilim Teknik Yayınevi Eskiřehir, 205-220, 1986.
- 4- Paris Conference(1971): Standardization in Human Cytogenetics. Birth defects.: Original article Series, vol.8, No:7, The National Foundation, New York, 1982.
- 5- Moorhead, P.S., Nowel,P.C. et al.: Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood., Exp. Cell Res., 20, 613-616, 1961.
- 6- Tayři,K., Say,B.: Tıbbi Genetik, 1.baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 90-110, 1975.
- 7- Finaz,C., Grauchy,J.: Identification of individual chromosomes in human karyotype by their banding pattern after proteolytic digestion., Human Genet., 15, 249-252, 1972.
- 8- Minamihisamatsu,M., Odaka,T. et al.: A culture technique for chromosome analysis in human myeloid leukemias., Cancer Genet. Cytogenet., 18, 345-349, 1986.
- 9- Korenberg,J.R., Freedlender,E.F.: Giemsa technique for the detection of SCEs., Chromosoma(Berl.), 48, 355-360, 1974.
- 10- Özkınay,C.: Kromozomlarda kardeş kromatid değişimini etkileyen dış kaynaklar ve DNA onarımı., E.Ü.Tıp Fak. Dergisi, 21(1), 15-28, 1982.



- 11- Özkınay,C.: Kromozomlarda kardeş kromatid değişimi., E.Ü. Tıp Fak. Dergisi, 21(1), 1-4, 1982.
- 12- Goodman,R.M.and Gorlin,R.J.: Atlas of the face in genetic disorders., 2<sup>nd</sup> Ed., The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 448-454, 1977.
- 13- Lüleci,G., Acar,A., Bağcı,G.: Mongolizm ön tanısı ile Labratuvarımıza başvuran 32 hastanın sitogenetik değerlendirilmesi., Akd. Üniv. Tıp Fak. Dergisi, 3(2,3), 251-255, 1986.
- 14- Chaganti,R.S.K., Schonberg,S. and German,J.: A many fold increase in sister chromatid exchanges in Bloom's syndrome lymphocytes., Proc. Nat. Acad. Sci., 71, 4508-4512, 1974.
- 15- Wintrobe,M.M., Lee, G.R. et al.: Clinical Hematology., 7<sup>th</sup> Ed., Lea Febiger, Philadelphia, 1500-1520, 1974.

\*\*\*