

Trizomi 21 olgularında karyotip dağılımı, cinsiyet oranı ve ebeveynlerin akraba evliliği sıklığı

Sennur DEMİREL, Aynur ACAR, Tülin ÇORA, H.Gül DURAKBAŞI, Ayşegül ZAMANİ, Hasan ACAR

S.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı, KONYA

ÖZET

Çalışma grubumuz, 81 erkek ve 45 dişi olmak üzere toplam 126 Down sendromlu bireyden oluşmaktadır. Sitogenetik analizler olguların 120'sinin regüler trizomi 21, 5'inin kromozom 21q trizomisi ve 1'inin mozaik karyotipe sahip olduğunu göstermiştir. Regüler trizomi 21 saptanan olgularda erkek:dişi oranı 2:1, kromozom 21q trizomisinde ise bu oran 1:4 olarak tesbit edilmiş ve mevcut translokasyonların maternal orijinli olduğu anlaşılmıştır. Down sendromlu çocukları olan anne-babaların akraba evliliği sıklığı araştırılmış (%21.6) ve belirlenen oranın Konya popülasyonunda saptanan akraba evliliği oranına (%23.2) yakın olduğu görülmüştür. Ayrıca Down sendromlu çocuğa sahip olan annelerin gebelik yaş ortalaması 30.7 olarak saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Trizomi 21, Down sendromu, akraba evlilikleri

SUMMARY

Frequency of consanguinity, karyotype distribution and sex ratio of cases with trisomy 21

This study included 126 Down syndrome cases (81 males and 45 females) who had regular trisomy 21 in 120 cases, chromosome 21q trisomy in 5 and a mosaic karyotype in one case. The ratio of males to females was found to be 2:1 in regular trisomy 21 and 1:4 in chromosome 21q trisomy. The study implicated that translocations that were found were mostly maternal in origin. It is also noteworthy that the frequency of consanguinity among the parents having children with Down syndrome (21.6%) was not different from the population frequency in Konya (23.2%). Moreover, the mean age of mother having children with Down syndrome was determined to be 30.7.

Key Words: Trisomy 21, Down syndrome, Consanguineous marriages.

Kromozom 21'in trizomisinden kaynaklanan Down sendromu canlı doğumlarda 1/700 sıklıkla görülen ve üzerinde en çok çalışılan kromozomal bir hastalıktır. Orta ve ağır derecede mental geriliği olan okul çağı çocuklarının 1/4'ünde trizomi 21 bulunmaktadır (1). Kromozomal düzensizlik şüphesi olan 0-13 yaş arasındaki çocuklarda gerçekleştirilen bir çalışmada trizomi 21 oranı % 10.9 olarak bulunmuş ve trizomili olguların erkek:dişi oranının 3:2 olduğu bildirilmiştir (2).

Trizomi 21'in oluşumundan yaygın olarak ileri anne yaşı sorumlu tutulmuş ve olguların % 85'inde ekstra kromozomun anneden kaynaklandığı gösterilmiştir (3). Ayrıca kromozom ayrılmamasının %80'inin birinci mayozda, geri kalanlar n ikinci mayozda veya postzigotik olduğu bilinmektedir (4). Alfi ve arkadaşları (5) trizomi 21'li olgularda mayotik kromozom ayrılmamasını etkileyen otozomal resesif bir genin varlığını ve bu genin akraba evliliği ile homozigot hale gelerek trizomi 21 sıklığını arttırdığını

savunmuşlardır. Devoto ve arkadaşları (6) ise trizomi 21 frekansında akraba evliliğine bağlı bir artış olmadığını ve mayotik kromozom ayrılmamasını etkileyen bir genin varlığını destekleyecek herhangi bir kanıt bulunmadığını rapor etmişlerdir.

Bu çalışmada, sitogenetik laboratuvarında saptadığımız Down sendromlu olguların karyotiplerine göre dağılımları, cinsiyet oranları ve anne-babalarının akraba evliliği sıklığı değerlendirilmiştir.

MATERYAL VE METOD

1988-1996 yılları arasında Down sendromu ön tanısı ile laboratuvarımıza gönderilen olgular sitogenetik incelemeye alındı ve bu olguların annelerinin gebelik yaşları ile anne babanın akraba olup olmadıkları kaydedildi. İncelemeye alınan olguların yaşları 4 gün ile 9 yaş arasında dağılım gösteriyordu. Kromozom preparatlarını elde etmek için standart yöntemler kullanılarak periferik kan lenfosit kültürleri hazırlandı (7). Rutin olarak kullanılan Tripsin-Giemsa bantlama yöntemi ile her olgudan 20 metafazın sitogenetik analizi yapıldı. Şüpheli durumlarda olası mozaisizmi gözden kaçırmamak amacıyla sayımlar 50 hücreye kadar arttırıldı. Gerekli durumlarda NOR-boyama ve C-bantlama yöntemleri kullanıldı. Kromozomlar sayısal ve yapısal düzensizlik yönünden 100x mikroskop büyütmede incelendi ve ISCN (1995) kriterlerine göre değerlendirildi (8).

Tablo 1. Down sendromlu 126 olgunun karyotiplerinin dağılımı

No	Karyotip	Olgu Sayısı	Orijini	Yüzdeleri	% Toplam
1.	47,XY,+21	78	De novo	% 63	
2.	47,XY,+21, t(11;22) (q13;q13)	1	Maternal		95
3.	47,XX,+21	41	De novo	% 32	
4.	46,XY,der (14q;21q),+21	1	De novo	% 0.8	
5.	46,XX,der (14q;21q),+21	1	Maternal	% 0.8	
6.	46,XX,der (15q;21q),+21	1	Çalışmadı	% 0.8	4
7.	46,XX,+21, der (21q;21q)	1	Maternal	% 0.8	
8.	46,XX,+21, der (21q;22q)	1	Maternal	% 0.8	
9.	46,XY/47,XY,+21	1	De novo	% 0.8	1

BULGULAR

Çeşitli kliniklerden Down sendromu ön tanısıyla laboratuvarımıza gönderilen olguların 126'sında 21 numaralı kromozomun regüler trizomisi ya da 21 numaralı kromozomun Robertsonian translokasyona girmesi sonucu oluşan 21q trizomisi saptanmıştır. Bir olguda mozaik karyotip (46,XY/47,XY,+21), 1 olguda da regüler trizomi 21 ile birlikte 11 ve 22 numaralı kromozomlar arasında resiprokal translokasyon [47,XY,+21, t (11;22) (q13;q13)] tesbit edilmiş ve bu dengeli translokasyonun anneden kalıtıldığı gösterilmiştir (Tablo 1).

Çalışmamız regüler trizomi 21 olgularında, erkeklerin dişilerden 2 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (Tablo 1). Kromozom 21q trizomik olgularda erkek:dişi oranının 1:4 olduğu, olguların 3'ünde translokasyonun anneden kalıtıldığı, 1'inde yeni novo (de novo) olduğu anlaşılmış ve bir olguda da paternite tesbit edilmemiştir.

Trizomi 21'li çocuğa sahip olan annelerin gebelik yaşlarının 18-45 arasında dağılım gösterdiği ve yaş ortalamasının 30.7 olduğu hesaplanmıştır. Çalışmamızda 35 yaş ve üzerinde doğum yaparak trizomi 21'li çocuğu olan 38 anne bulunmaktadır. Trizomi 21'li çocukların anne-babalarında akraba evliliği oranı % 21.6 olarak bulunmuştur.

TARTIŞMA

Doğumsal anomalileri ve mental geriliği olan çocuklar arasında gerçekleştirilen çalışmalarda ön sırayı alan Down sendromunun % 95'ini regüler trizomi 21 oluşturmaktadır. Olguların % 4'ünde saptanan kromozom 21q trizomisinin dengeli translokasyon taşıyıcısı anne veya babadan kalıtıldığı ya da yeni olduğu (de novo), % 1 olarak görülen mozaik karyotiplerin ise % 80'inin trizomi 21 taşıyan zigotta anafaz gecikmesi ile, % 20'sinin ise normal zigotta oluşan mitotik kromozom ayrılmamasından kaynaklandığı bilinmektedir (1,9,10). Down sendromu tanısı alan olgularımızın %95'inin regüler trizomi 21, %4'ünün Robertsonian translokasyon tipi, %1'inin mozaik karyotipte olması literatürde rapor edilen oranlarla uyumludur (Tablo 1).

Trizomi 21'in erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü bildiren çalışmalar mevcuttur (11-13). Navsaria ve arkadaşları (2) tarafından bu oranın 3 erkek:2 dişi şeklinde olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda daha farklı bir sonuç ortaya çıkmış ve erkek:dişi oranının 2:1 olduğu belirlenmiştir. Aynı yörede yapılmış olan 2 ayrı çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir (14,15). Başvuru elimine edildiğinde erkek dişi oranındaki bu farklılık trizomi 21'in cinsiyet seçiciliği olabileceğini düşündürmektedir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada Kovaleva ve arkadaşları (16) cinsiyet oranını açıklayabilmek için paternal kromozom 21 ile cinsiyet kromozomlarının olası beraberliklerini incelemişlerdir. Önerilen gamet tipleri: 23,X; 23,Y; 23(+21,Y); 22,XY (-21); 22(-Y); 22,X(-21); 24,Y(+21); 24,XY olup, bunların döllenme olasılıkları ile trizomi 21 olgularında cinsiyet oranının açıklanabileceği bildirilmiştir. Yapılan diğer bir çalışmada dizomi 21 anomalisinin seçici olarak Y kromozomu taşıyan spermelerde bulunduğu gösterilmiştir (17).

Trizomi 21q tanısı alan olgularımızın 1'i erkek, 4'ü

dişidir. Translokasyon kromozomlarının kaynağını araştırmak amacıyla yapılan sitogenetik çalışmalar ile 3 olgunun annelerinin taşıyıcı olduğu ortaya konmuştur (Tablo 1). Bir olgumuzda translokasyonun yeni olduğu belirlenmiş ve 1 olgumuzun anne-babası ise tekrar çocuk sahibi olmayı düşünmediklerini belirterek kromozom analizini reddetmişlerdir. En azından trizomi 21q olgularımızın 3/5'inde translokasyonun anneden kalıtılması, annenin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu durumlarda dengelenmemiş karyotipli çocuk doğum riskinin arttığını bildiren çalışmalarla uyumludur (1,9,10).

Regüler trizomi 21'in etiyolojisinde ileri anne yaşının etkin bir faktör olduğu bildirilmektedir (9,10,18). Çalışma grubumuzda ortalama anne yaşının 30.7 yıl olup, 35 yaş ve üzerinde doğum yaparak trizomi 21'li çocuğa sahip olan 38 anne bulunmaktadır.

Alfi ve arkadaşları (5) yaptıkları bir çalışmanın sonucuna göre akraba evliliği yapan ailelerde Down Sendromu insidansının arttığını savunmuşlardır. Buna karşılık Başaran ve arkadaşları (19) tarafından Türk toplumunda gerçekleştirilen ve 1578 aileyi kapsayan bir araştırmada Down sendromlu çocuğa sahip bulunan ailelerin akrabalık frekansında, genel popülasyona kıyasla, istatistiksel önemi olan bir artış saptanmamıştır (6,18). Bizim çalışmamızda ise trizomi 21'li çocuğu olan anne-babaların akrabalık oranı %21.6 olarak bulunmuş ve bu oranın Konya popülasyonunda belirlenen (20) %23.1 oranına yakın olduğu görülmüştür. Bulgularımız Başaran ve arkadaşlarının bulgularına destek sağlamaktadır.

Sonuç olarak, kromozomal hastalıkların en yaygın olarak ciddi bir aile ve toplum sorunu oluşturan Down sendromunun, ortaya çıkmasında etkili olan faktörlerin ve tekrarlama risklerinin iyi bilinmesi genetik danışma açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Connor JM, Ferguson-Smith MA. Essential medical genetics. London: Blackwell Sci Publ 1993: 127-141.
2. Navsaria D, Mathews T, Conte RA, Verma RS. Chromosomal anomalies in 1000 children referred with suspected genetic disorders. Hum Hered 1993;43:137-40.

3. Hassold T, Chiu D, Yamane D, Yamane JA. Parental origin of autosomal trisomies. *Ann Hum Genet* 1984;48: 129-44.
4. Mikkelsen M, Poulsen H, Grinsted J, Lange A. Non-disjunction in trisomy 21: Study of chromosomal heteromorphisms in 110 families. *Ann Hum Genet* 1980; 44:17-28.
5. Alfi OS, Chang R, Azen SP. Evidence for genetic control of nondisjunction in man. *Am J Hum Genet* 1980; 32:477-483.
6. Devoto M, Prosperi L, Bricarelli FD, Coviello DA, Croci G, Zelante L, et al. Frequency of consanguineous marriages among parents of Down patients. *Hum Genet* 1985;70:256-8.
7. Verma RS, Babu A. Human chromosomes. Manual of Basic Techniques. New York: Pergamon Press 1989; 4-12.
8. ISCN. An international system for human cytogenetic nomenclature. Mitelman F, editor. Basel Karger; 1995.
9. Başaran N, Tıbbi genetik. Eskişehir: Bilim Teknik Yayınevi;1996:233-40.
10. Emery AEH. Principle and practice of medical genetics. London: Churchill Livingstone 1990;1:252-6.
11. Verma RS, Huq A. Sex ratio of children with trisomy 21 or Down syndrome. *Cytobios* 1987;51:145-8.
12. Bernheim A, Chastang CI, Heulme M de, Grouchy J de. Exces garçons dans la trisomie 21. *Ann Genetique* 1979;22:112-6.
13. Grouchy J, Turleau C. Clinical atlas of human chromosomes. New York: Wiley; 1984:338.
14. Acar A, Demirel S, Çora T, Acar H, Durakbaşı HG, Zamani A, et al. 1989-1994 yılları arasında laboratuvarımıza başvuran olguların değerlendirilmesi. *SÜ Tıp Fak Derg* 1994;10:305-10.
15. Çora T. Zihinsel özürlü çocukların sitogenetik incelemesi [doktora tezi]. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri, Konya;1995.
16. Kovaleta, Natalia, Kovalchuk EV. Sex ratio in Down syndrome. 29th Annual Meeting of the European Society of Human Genetics, 17-20 May, 1997; Genova, Italy. *Natura Genetics* 9(2):47.
17. Griffin Kd, Abruzzo MA, Millie EA, Feingold E, Hassold TJ. Sex ratio in normal and disomic sperm: evidence that the extra chromosome 21 preferentially segregates with the Y chromosome. *Am J Hum Genet* 1996;59:1108-13.
18. Snijders RJ, Sebire NJ, Souka A, Santiago C, Nicolaides KH. Fetal exomphalos and chromosomal defects: relationship to maternal age and gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1995;6:250-5.
19. Başaran N, Cenani A, Şaylı BS, Özkinay C, Artan S, Seven H, et al. Consanguineous marriages among parents of Down patients. *Clin Genet* 1992;42:13-5.
20. Demirel S, Kaplanoğlu N, Acar A, Bodur S, Paydak F. The frequency of consanguinity in Konya, Turkey, and its medical effects. *Genetic Counseling* 1998;8:295-301.