

## 1989 - 1994 YILLARI ARASINDA LABORATUVARIMIZA BAŞVURAN OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Aynur ACAR\*, Dr. Sennur DEMİREL\*, Tülin ÇORA\*, Hasan ACAR\*,  
H. Gül DURAKBAŞI\*, Dr. Ayşegül ZAMANI\*, Safiye SAYAR\*

\* S.Ü.T.F. Tıbbi Biyoloji ve Genetik ABD

### ÖZET

1989 - 1994 yılları arasında sitogenetik laboratuvarımıza gönderilen 672 olgu, uygun sitogenetik yöntemlerle incelenmiş ve 116 olguda sayısal ve yapısal kromozom düzensizlikleri saptanmıştır. Sitogenetik bulguların ön tanı ve görülme sıklıkları ile olan uyumu değerlendirilmiş, kromozom düzensizlikleri ile seyreden hastalıkların tanısında ve tekrarlama risklerinin belirlenmesinde sitogenetik laboratuvarlarının önemi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler : Kromozom düzensizlikleri ve insidansı.

### SUMMARY

*The Evaluation of the Cases Were Referred to Our Laboratory Between 1989 - 1994*

Between 1989 and 1994, 672 cases were referred to our cytogenetic laboratory. Routine cytogenetic methods were carried out and the numerical and structural chromosome abnormalities were found in 116 patients. The relationship between cytogenetic findings and clinical diagnosis, and incidence of chromosomal disorders were evaluated according to our laboratory results. Also, the importance of cytogenetic laboratory in determination of diagnosis and recurrence risks of clinical disorders resulting from chromosomal abnormalities were discussed.

Key words : Chromosome abnormalities and incidence.

### GİRİŞ

1950 li yıllarda Tjio ve Levan (1) tarafından insan somatik hücre kültürlerinden hazırlanan preparatlarda insan kromozomlarının doğru olarak sayılabilmesi, bu alanda yoğun araştırmaların başlamasına olanak sağlamıştır. Daha sonra geliştirilen boyama ve bandlama yöntemleri kromozomların tek tek tanınmasını mümkün kılmış ve bazı hastalıkların kromozom düzensizliklerinden kaynaklandığını ortaya koymuştur (2,3).

Günümüzde yapılan çalışmalar kromozom anomalilerinin başlangıçta tahmin edilenden çok daha sık ve çeşitli olduğunu göstermiştir. Majör kromozom anomalilerinin insidansı canlı doğumlarda yaklaşık 1/160, perinatal ölümlerde 1/20, erken spontan abortuslarda 1/2 ve konjenital anomalilerde

1/50 olarak bildirilmiştir (4,5). Bunların yanında normal fenotipli dengeli translokasyon taşıyıcılarının insidansı 1/500 olup, bunların çocuklarında dengelenmemiş kromozom düzensizlerine daha sık rastlanmaktadır (5,6,7). Böyle durumlarda tanıdan emin olmak ve tekrarlama risklerini doğru hesaplamak için sitogenetik laboratuvarından yararlanmak gerekmektedir. Bu nedenlerden dolayı sitogenetik laboratuvarları çeşitli hastalıkların kesin tanısında ve tekrarlama risklerinin hesaplanmasında önemli bir görev üstlenmektedir.

### MATERYAL VE METOD

1989 - 1994 yılları arasında 275'i pediatri, 314'ü kadın-doğum, 35'i üroloji, kalanları değişik kliniklerden farklı ön tanımlarla kromozom analizi için

	46, XX, der (22p+), t (10; 22) (q24; p12)		1	
	46, XY, t (4;14) (p16; q24)		1	
	46, XY, der (4p+), t (4;14) (p16;q24)		1	
	46, XY, t(5;10) (p15; q22)		1	
	46, XX, der (5p+), t (5;10) (p 15; q22)		1	
	46, XY, inv (9)		2	
		TOPLAM :	309	
MMR ve KONJENİTAL ANOMALİ :	46, XX		29	
	46, XY		16	
		TOPLAM :	45	
CİNSİYET TESBİTİ VE SEKSÜEL GELİŞME BOZUKLUKLARI :	46, XX		23	
	46, XY		18	
	46, XY, r (13q)		1	
	45, XY, t (13q 15q)		1	
		TOPLAM :	43	
GELİŞME GERİLİĞİ :	46, XX		18	
	46, XY		16	
		TOPLAM :	34	
KML :	46, XX, t (9q; 22q)		1	Ph <sup>1</sup> (+)
		TOPLAM :	1	
FANCONİ :	46, XX		1	Fanconi (+)
	46, XX		1	
		TOPLAM :	2	
KROMOZOM DÜZENSİZLİĞİ DÜŞÜNÜLEN DİĞER OLGULAR :	46, XX		23	
	46, XY		34	
		TOPLAM :	57	
	<b>GENEL TOPLAM :</b>		<b>672</b>	

Down sendromu olduğu bildirilmiştir (5.9). Bu bulgulara uygun olarak laboratuvarımıza Down sendromu ön tanısı ile başvuran 113 olgunun 63'ü Re-güler tip, 3'ü Translokasyon tipi Down sendromu olarak rapor edilmiştir. Translokasyon tipi Down sendromu tanısı alan üç olgumuzda translokasyon kromozomunun kaynağının tesbiti amacıyla yapılan çalışmalar sonucunda 14/21 translokasyonu taşıyan olgunun anne ve babasının normal karyotipe sahip olduğu anlaşılmış ve translokasyonun de novo olarak gerçekleştiği düşünülmüştür. 15/21 translokasyonu taşıyan olgumuzun ailesi tekrar çocuk sahibi olmayı düşünmediklerini belirterek kromozom analizini reddetmişlerdir. 21/21 translokasyonuna sahip olan olgumuzun annesinin taşıyıcı olduğu anlaşılmış olup, mozaik tip Down sendromu olgusuna rastlanmamıştır. Ancak Down sendromu ön tanısıyla gelen bir olgumuzda 47, XY, t (11; 22) (q13; q13) karyotipi saptanmış ve dengeli translokasyon taşıyıcılığının anneden kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Otozomal kromozom hastalıkları içinde Down sendromundan sonra en sık rastlanan trizomilerin; 1/8.000 sıklıkla trizomi 18, 1/20.000 sıklıkla trizomi 13 olduğu bildirilmiştir (5). İncelediğimiz olgular arasında trizomi 18'e rastlanmamış olup, tek bir olguda trizomi 13 karyotipi saptanmıştır. Bu olgularda yaşam süresinin sınırlı olduğu, gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınılması önerilmiştir (10).

Laboratuvarımızdan, cinsiyet kromozomu düzensizliği tanısı alan olgular incelendiğinde 4 olgunun 47, XXY, 7 olgunun 45, XO, 1 olgunun 45, XO / 46, XX, 2 olgunun 45, XO / 46, X, i (Xq), 3 olgunun 45, XO / 46, X, r (X) mozaisizmi gösterdiği saptanarak, 4 olgu Klinefelter sendromu, 13 olgu Turner sendromu olarak değerlendirilmiştir. Klinefelter ve Turner sendromlarının sıklıklarına bakıldığında sırasıyla 1/1000 ve 1/10.000 olduğu görülmektedir (4.5). Tablo 2'de görüldüğü gibi laboratuvarımızdan Klinefelter sendromu tanısı alan olguların Turner sendromundan az olması Klinefelter sendromunun ergenlik döneminden önce tanınmasının güç olması veya toplumsal nedenlerle hekime müracaatlarının az olması ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca Turner sendromu olgularının % 60'ının monozomi X, geri kalanların X kromozomunun yapısal düzensizlikleri ve/veya mozaisizmini içeren karyotiplerden oluştuğu bildirilmiştir. Olgularımızın 7'sinin 45, XO kar-

yotipinde, 6'sının X kromozomunun yapısal düzensizlikleri ve mozaisizmine sahip olması literatür bilgileri ile uyumlu bulunmuştur (5.10).

Yapılan çalışmalar göstermiştir ki; yaklaşık olarak her iki düşükten ve 20 ölü doğumdan birinde herhangi bir kromozom anomalisi işe karışmaktadır (11,12). Bu anomalilerin kaynağı çoğunlukla dengeli translokasyon taşıyıcısı olan ebeveynlerdir. Bu tip ebeveynlerin çocuklarında ortaya çıkması muhtemel karyotipler şunlardır : normal, dengeli translokasyon, 46 kromozomlu parsiyel monozomi, 46 kromozomlu parsiyel trizomi, Robertsonian translokasyonlara bağlı tam monozomi ve trizomiler. Ancak monozomilerdeki yüksek ölümcüllüğe bağlı olarak trizomilerin sıklığı daha yüksektir (7, 13, 14). Laboratuvarımıza spontan düşükler, ölü doğum ve multiple malformasyonlu çocuklara sahip oldukları için gönderilen 309 olgu incelendiğinde 7 ailede eşlerden birinin dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu anlaşılmıştır. Bu ailelerden birinde kadının 14/21 translokasyonuna sahip olduğu saptanmış ve prenatal tanı merkezine gönderilen bu ailenin sağlıklı bir çocuk sahibi olduğu öğrenilmiştir. Benzer şekilde üreme kayıpları olan 2 aileden birinin 8/13, diğerinin 10/15 numaralı kromozomları tutan dengeli translokasyon taşıdığı tesbit edilmiş ve prenatal tanı merkezine gönderilmiştir. Bu olgulardan 8/13 translokasyonu taşıyan ailenin daha sonra normal karyotipli bir erkek çocuğa sahip olduğu öğrenilmiştir. Ayrıca üreme kayıpları olan, ancak dengelenmemiş karyotipli çocuklardan hareketle taşıyıcı oldukları tesbit edilen 4 aileden ikisinde annenin, ikisinde babanın dengeli translokasyon taşıyıcısı olduğu tesbit edilmiştir. Dengelenmemiş karyotipli olguların tümünde parsiyel trizomi mevcut olması, monozomilerin yaşamla daha az bağdaştığını bildiren çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Bu şekilde, üreme kayıpları nedeniyle incelediğimiz 309 olgudan 7 ailenin dengeli kromozom düzensizliği taşıması, üreme kayıplarının % 5'inden dengeli translokasyonların sorumlu olduğunu bildiren bulguları desteklemektedir (12).

Mental - Motor retardasyon ve Multiple konjenital anomalisi olan olgularımızda herhangi bir kromozom düzensizliği bulunamamıştır. Bu amaçla yürütülen çalışmalar, olguların % 60-70'inde spesifik bir etmen belirlenemediğini göstermiştir. Ancak prometafaz kromozomlarının bandlama yön-

temleriyle incelenebilmesi % 12'sinin kromozom düzensizliği sonucu oluştuğunu ortaya koymuştur (15,16). Bizim olgularımızda kromozom düzensizliği saptanamaması uygun yöntemin kullanılabilmesine veya olgu sayısının azlığına bağlanmıştır.

Laboratuvarımızda farklı etiyojilere sahip seksüel gelişme bozuklukları ön tanısı ile gönderilen 43 olgunun 23'ünde 46, XX, 18'inde 46, XY karyotipi tesbit edilerek, klinisyenin tedaviyi bu doğrultuda yönlendirmesine katkıda bulunulmuştur. Benzer şekilde cinsiyet tesbit amacıyla gönderilen bir olguda r (13q), bir diğer olguda 45, XY, t (13q 15q) karyotipi saptanmıştır. Ayrıca gelişme geriliği ön tanısı ile gönderilen toplam 34 olguda normal karyotipler

saptanmış ve semptomların farklı etiyojistik nedenlerden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Buraya kadar bahsedilen olgular, sitogenetik laboratuvarımıza gönderilen hastaların en büyük bölümünü oluşturmaktadır. Bunun dışında farklı ön tanılarla laboratuvarımıza gönderilen olgular, uygun sitogenetik tetkiklerle incelenmiştir. Olguların bazılarında satellit ve heterokromatin bölgelerde gözlenen polimorfik görünüm normal varyant olarak değerlendirilmiştir. Böylece, sitogenetik laboratuvarımız genetik hastalıkların kesin tanısında ve tekrarlama risklerinin belirlenmesinde üzerine düşen görevi yerine getirmeye çalışmıştır ve halen bu yöndeki çabalarını geliştirerek sürdürme gayreti içerisinde dir.

## KAYNAKLAR

- 1- Tjio JH, Levan A. The chromosome number in man. *Hereditas* 1956; 42:1.
- 2- Rooney DE, Czepulkowski BH. *Human cytogenetics a practical approach*. Oxford: 1986: 57-80.
- 3- Lüleci G, Başaran S, Bağcı G, Keser I. Sitogenetik uygulama Yöntemleri. Ankara: Meteksan, 1990: 7-32.
- 4- Emery Alan E.H. *Elements of Medical Genetics*. London: Longman Group Limited, 1983 : 61-62.
- 5- Thompson and Thompson. *Genetics in Medicine*. Philadelphia: W.B Saunders Company, 1986: 127.
- 6- Sato H, Takaya R, Nihira S, Fujita H. Familial mental retardation associated with balanced chromosome rearrangement rep t (8;11) (q24.3; p15.1). *Journal of Medical Genetics* 1989; 26: 642-663.
- 7- Lancet M, Sindel L, Segal I. Familial 5/14 translocation with triple X and 47, XY, + 14q-. *Clinical Genetics* 1981; 20: 40-43.
- 8- Verma RS, Babu A. *Human Chromosomes*. New York: Pergoman Press, 1989: 420-423.
- 9- Başaran N. *Tıbbi Genetik*. Eskişehir: Anadolu Üniv. Basımevi, 1986: 353.
- 10- Tayşi K, Say B. *Tıbbi Genetik*. Ankara: Hacettepe Üniv. Yayınları, 1975: 118.
- 11- Carr DH, Gedeon M. Population cytogenetics of human abortuses, in Hook EB, Porter IH, ed. *Population Cytogenetics. Studies in Human Reproduction*. New York: Academic Press, 1977: 1-10.
- 12- Evans MI. *Reproductive Risks and Prenatal Diagnosis*. California: Appleton and Lange, 1992: 29.
- 13- Emery AEH. *Principles and Practice of Medical Genetics*. Volum-2 London: Churchill Livingstone, 1990: 1927-28.
- 14- Emery AEH. *Principles and Practice of Medical Genetics*. Volum-1 London: Churchill Livingstone, 1990: 248-50.
- 15- Kılıç G, et al. 240 MKA ve/veya MR li olguda sitogenetik Bulgular. II. Ulusal Prenatal Tanı ve Tıbbi Genetik Kongresi. İstanbul: 11-13 Ek, 1990: 25.
- 16- Simpson JL, Golbus MS. *Genetics In Obstetrics and Gynecology*. Mexico: W.B. Saunders Company, 1992: 93-97.